目次

略号一覧表 2
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 3
2.7.1.1 背景及び概観 3
2.7.1.1.1 製剤開発の経緯 3
2.7.1.1.2 生体試料分析法 4
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 7
2.7.1.2.1 バイオアベイラビリティ試験 7
2.7.1.2.2 生物学的同等性試験 7
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 10
2.7.1.4 参考文献 10
2.7.1.5 付録 10

表

表 2.7.1.1-1 製剤の成分一覧 4
表 2.7.1.1-2 生体試料分析法のバリデーション 5
表 2.7.1.2-1 TAK-755 [redacted] 又は TAK-755 [redacted] 40 IU/kg 投与後の薬物動態パラメータに対する生物学的同等性評価（第 3 相 281102 試験、PK-II 期） 9
表 2.7.1.5-1 メソッドバリデーションのまとめ＜ADAMTS13 活性定量＞ 11
表 2.7.1.5-2 メソッドバリデーションのまとめ＜ADAMTS13 抗原量測定＞ 12

図

図 2.7.1.2-1 281102 試験の試験デザイン 8

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 type1 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
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
C_{max}	maximum observed concentration	最高血漿中活性（濃度）
cTTP	congenital thrombotic thrombocytopenic purpura	先天性血栓性血小板減少性紫斑病
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定法
FRET	fluorescence resonance energy transfer	蛍光共鳴エネルギー転移
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
GST	glutathione-S-transferase	－
[redacted]	[redacted]	－
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
rADAMTS13	recombinant ADAMTS13	遺伝子組換え ADAMTS13
[redacted]	[redacted]	[redacted]
TTP	thrombotic thrombocytopenic purpura	血栓性血小板減少性紫斑病
VWF	von Willebrand factor	フォン・ヴィレブランド因子

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

TAK-755（BAX930 又は rADAMTS13）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）タンパク質であり、1 バイアルあたり表示量 1,500 IU の凍結乾燥製剤として提供され、先天性血栓性血小板減少性紫斑病（先天性 TTP、cTTP）に対する定期補充療法又は急性 TTP イベントのオンデマンド療法において静脈内投与として用いる薬剤である。本項では、TAK-755 製剤開発の経緯、臨床検体の分析に用いた生体試料分析法及び薬物動態の同等性／同質性評価の要約を示す。

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）細胞を用いて製造される。開発当初は[redacted]されていたが、臨床開発中の 20[redacted] 年に[redacted]された。この[redacted]の際に、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）。

cTTP 患者を対象とした国際共同第 3 相試験（281102 試験）では、[redacted]された TAK-755 製剤（TAK-755 [redacted]）と[redacted]された TAK-755 製剤（TAK-755 [redacted]）が使用され、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日以降に登録された被験者には TAK-755 [redacted] のみが使用された。この変更による影響がないことを裏付けるため、当該試験中に 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、ADAMTS13 活性及び抗原曝露量〔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}）〕について評価した（2.7.1.2.2）。この薬物動態に基づく同等性／同質性評価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。なお、国際共同第 1 相試験（281101 試験）では TAK-755 [redacted]、国際共同第 3b 相試験（TAK-755-3002 試験）では TAK-755 [redacted] が使用された。

TAK-755 治験薬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。

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、すなわち、タンパク質濃度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バリデーションを実施した（2.7.1.1.2）。

2.7.1.1.1 製剤開発の経緯

TAK-755 の有効成分は遺伝子組換え ADAMTS13（rADAMTS13）タンパク質である。本剤は、外来性感染性物質及びその他の血液媒介病原体の伝播のリスクを排除するため、動物又はヒトの血液や血液製剤を使用せずに製造及び製剤化している。rADAMTS13 は、血漿／アルブミン非含有培地での培養により CHO 細胞によって発現される。rADAMTS13 の生産では、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]、[redacted]、[redacted]（[redacted]、[redacted]）及び[redacted]といった[redacted]精製工程のない、[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。十分なウイルス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。詳細については、3.2.S.2.2 を参照のこと。

rADAMTS13 は2種類のタンパク質の混合物からなる。1つはアパダムターゼ　アルファ（遺伝子組換え）（rADAMTS13 天然型）であり、もう 1 つは rADAMTS13 天然型の 23 位のアミノ酸がグルタミン（Q）からアルギニン（R）に置換されたシナキサダムターゼ　アルファ（遺伝子組換え）（rADAMTS13 変異型）である。

本剤は、単回投与用ガラスバイアル入りの無菌凍結乾燥製剤である。表示量はバイアル当たり 1500 IU であり、注射用水で用時溶解する。詳細については、2.3.P.1 を参照のこと。本剤のラベルには、使用期限が記載される。本剤の最終製品の推奨保存条件は+2°C～+8°C である。溶解後の製剤は室温で、再溶解後 3 時間以内に投与する。本剤は遮光が必要なため元の包装（紙箱）に入れたままの状態で保管する。詳細は 2.3.P.8.1 を参照のこと。

本剤の成分一覧を表 2.7.1.1-1 に示す。本剤は表示量 5 mL の注射用水で溶解する。

表 2.7.1.1-1　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]

rADAMTS13＝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

臨床開発中に、原薬の製造工程は、商業化可能性を[redacted]するために 20[redacted] 年に[redacted]された。[redacted]の変更については、工程内データ、出荷試験、特性解析試験及び短期苛酷試験データが同等であったことから（3.2.S.2.6）製品品質に影響を及ぼさないことが確認された。さらに、[redacted]品（TAK-755 [redacted]）と[redacted]品（TAK-755 [redacted]）の cTTP 患者での薬物動態に基づく同等性／同質性について、第 3 相 281102 試験と後続の第 3b 相継続試験で評価した。281102 試験の PK-II 期に TAK-755 [redacted] と TAK-755 [redacted] の間で実施した薬物動態に基づく同等性／同質性評価の要約については、2.7.1.2.2 を参照のこと。

2.7.1.1.2 生体試料分析法

cTTP 患者では ADAMTS13 遺伝子変異による ADAMTS13 活性欠乏により、血液循環中に超巨大フォン・ヴィレブランド因子（VWF）マルチマーの蓄積が引き起こされる。TAK-755 は VWF マルチマーを切断し、活性が低いと考えられる小さいサイズのマルチマーに切断す

る。本項では、TAK-755 の cTTP に対する臨床開発プログラムで用いた、TAK-755 活性及び抗原量（薬物動態）を評価するための生体試料分析法について記載する。生体試料分析法の主なバリデーションパラメータ、性能特性及び安定性データの要約を本モジュールの 2.7.1.5 に示す。

281101 試験、281102 試験及び TAK-755-3002 試験の臨床検体の分析に用いた分析法を裏付けるバリデーション試験を表 2.7.1.1-2 に示す。

表 2.7.1.1-2　生体試料分析法のバリデーション

試験法	試験施設	バリデーション報告書	使用した臨床試験
ADAMTS13 Activity by FRETS-VWF73 Assay	[redacted]	OR-13-00589-02-VB.01	281101
ADAMTS13 Activity by FRETS-VWF73 Assay	[redacted]	[redacted] S01-147-02-VR A3 to [redacted] FHSOP-31-0023-TI001-06-VR.01	281102, TAK-755-3002 (global)
ADAMTS13 Activity by FRETS-VWF73 Assay	[redacted]	8471-005	TAK-755-3002 (China)
ADAMTS13 Activity by [redacted] ELISA	[redacted]	OR-13-00660-01-VB.02	281101
ADAMTS13 Ag Assay	[redacted]	OR-13-00662-01-VB.01	281101
ADAMTS13 Ag Assay	[redacted]	S01-099-02-VR A4 to S01-099-02-VR FHSOP-31-0018-TI002-01-VR.01	281102, TAK-755-3002 (global)
ADAMTS13 Ag Assay	[redacted]	8471-010	TAK-755-3002 (China)

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、Ag＝抗原、ELISA＝酵素結合免疫吸着測定法、FRETS-VWF73＝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、[redacted]

2.7.1.1.2.1 薬物動態評価のための生体試料分析

（1）FRETS-VWF73 アッセイによる ADAMTS13 活性評価

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）は、ADAMTS13 の切断部位をカバーする、[redacted]ペプチド基質として ADAMTS13 活性測定に使用される。このペプチド基質は 2 つの蛍光性残基で修飾されている（[redacted]）。[redacted]されていないペプチド基質の[redacted]は、[redacted]する[redacted]蛍光共鳴エネルギー転移（FRET）が起こるため、蛍光は放射されない。ADAMTS13 によりペプチド基質が[redacted]されると、[redacted]されず、蛍光[redacted]されることで定量が可能となる。本アッセイでは TAK-755 と内因性 ADAMTS13 活性を区別できなかった。

検体を希釈して[redacted]に移し、FRET-VWF73 を添加して反応を開始する。[redacted]を用いて、[redacted]蛍光放出を測定した。[redacted]は装置によって利用可能な[redacted]が異なるため、[redacted]では[redacted]、[redacted]では[redacted]で測定した。蛍光強度の増加は試料中の ADAMTS13 活性濃度に比例する。281101 試験の生体試料は、ADAMTS13 活性が 1 U/mL（100%）

を示す[redacted]の希釈した[redacted]を対照試料として評価した。また、分析結果報告書の ADAMTS13 活性（FRETS-VWF73）データは U/mL で表記した。

一方で、281102 試験及び TAK-755-3002 試験の生体試料は、希釈した[redacted]を対照試料として評価した。この[redacted]は ADAMTS13 の世界保健機関（WHO）の第一次国際標準品（IS）を用いて検定したものである。分析結果報告書の ADAMTS13 活性（FRETS-VWF73）データは mIU/mL で表記した。

この背景は、281101 試験実施時には ADAMTS13 の WHO IS は利用可能ではなかったが、その後利用可能となったことである。ADAMTS13 の WHO IS（NIBSC コード：[redacted]）が利用可能になった後、[redacted]（ロット[redacted]）を社内で製造し、WHO IS（NIBSC コード：[redacted]）に対して検定し、rADAMTS13 活性（FRETS-VWF73）試験の標準物質として導入した。ブリッジング試験の結果、標準物質を[redacted]の[redacted]（U で表記）から WHO IS（NIBSC コード：[redacted]）に対して検定した[redacted]（IU で表記）に変更したことによる rADAMTS13 活性のわずかな[redacted]（[redacted]%）が認められた（詳細は 2.3.S.5 参照）が、生体分析において許容可能な変動範囲内であった。また、281102 試験及び TAK-755-3002 試験での薬物動態評価のための ADAMTS13 活性（FRETS-VWF73）試験のバリデーションにおいて、[redacted]の[redacted]を WHO IS（NIBSC コード：[redacted]）に対して検定した（[redacted]によるバリデーション試験、[redacted]）。その結果、1 U/mL の[redacted]の[redacted]を、WHO IS（NIBSC コード：[redacted]）に基づく検量線を用いて測定した場合では[redacted]（[redacted]）であり、[redacted]の[redacted]が認められたものの、生体分析において許容可能な変動範囲内であった。これらを踏まえ、281101 試験の結果については、治験総括報告書や CTD 2.7.6 では U/mL を用いて表記しているが、その他の CTD では IU/mL と置き換えて表記することとした。

溶血により生じたヘモグロビン及びビリルビンは[redacted]及び[redacted]を有し、FRETS-VWF73 活性測定に干渉することはよく知られている。干渉の可能性について検討するため、試料に異なる濃度のヘモグロビン及びビリルビンを添加した。FRETS-VWF73 アッセイの測定終了後、ヘモグロビンについては[redacted]、ビリルビンについては[redacted]で測定した。測定して得られた[redacted]及び ADAMTS13 FRETS-VWF73 活性の結果に基づき、ヘモグロビン及びビリルビンによる[redacted]を決定した。[redacted]、[redacted]及び[redacted]によるバリデーション試験の結果を表 2.7.1.5-1 に要約する。

（2）合成基質法による ADAMTS13 活性評価

[redacted]酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）キットを用いた合成基質法では、[redacted]ペプチド基質と[redacted]からなる組換え融合タンパク質を使用した。[redacted]に[redacted]により融合タンパク質を捕捉する。ADAMTS13 の存在下で試料又は対照試料の[redacted]を[redacted]すると、[redacted]。そしてこの[redacted]は、ADAMTS13 の[redacted]で[redacted]と特異的に反応する[redacted]を用いて検出する。反応停止後、[redacted]

[redacted]で反応シグナルを検出する。ADAMTS13 活性は[redacted]上で検量線に基づき逆算され、最終的に U/mL で表示される。[redacted] ELISA キットを用いた[redacted]は[redacted]で検証された。バリデーション試験結果を表 2.7.1.5-1 に要約する。

（3）ADAMTS13 抗原アッセイ

ヒト血漿中の ADAMTS13 抗原量は、ADAMTS13 ELISA キットを用いて定量する。281101 試験の裏付けとして[redacted]が妥当性を確認した抗原 ELISA では、抗 ADAMTS13 ペア抗体を用いる ELISA を使用した。[redacted]及び[redacted]が妥当性を確認した抗原 ELISA では、[redacted] ELISA キットを使用した。簡潔に説明すると、希釈した血漿サンプルを ADAMTS13 抗体を固定化したマイクロウェルに添加する。インキュベーション中に、試料中の ADAMTS13 はウェルにコーティングされた抗 ADAMTS13 抗体と結合する。洗浄工程後、抗 ADAMTS13 検出用抗体をマイクロウェルに添加し、短時間のインキュベーションでプレート上に捕捉された ADAMTS13 タンパク質に結合させる。捕捉抗体と ADAMTS13 検出用抗体の複合体を過ホウ酸-3,'-5,5'-テトラメチルベンジジンの比色反応で検出し、硫酸を添加して反応停止させた。試料中の ADAMTS13 濃度は、rADAMTS13 検量線（[redacted]）又は[redacted] ELISA キットで得られた ADAMTS13 検量線を用いて推定した。[redacted]、[redacted]及び[redacted]によるバリデーション試験の結果を表 2.7.1.5-2 に要約する。

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1 バイオアベイラビリティ試験

TAK-755 は静脈内投与することから、バイオアベイラビリティ試験は実施していない。

2.7.1.2.2 生物学的同等性試験

2.7.1.2.2.1 第 3 相 281102 試験：PK-II 期（TAK-755 [redacted]と TAK-755 [redacted]間の薬物動態に基づく同等性／同質性評価）

（1）試験デザイン

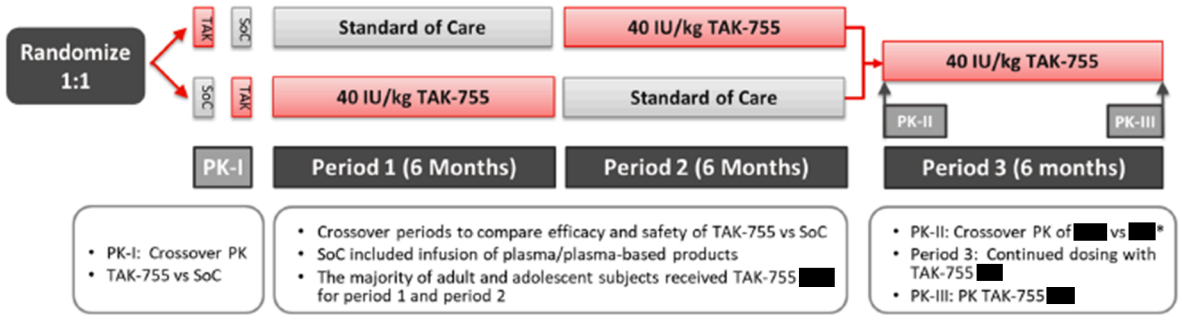
281102 試験は、重度の cTTP 患者を対象に定期補充療法及びオンデマンド療法としての TAK-755 の安全性及び有効性を評価する、第 3 相、前向き、無作為化、対照、非盲検、多施設共同、2 期クロスオーバー試験（実施中）である。定期補充療法コホートに登録された被験者を TAK-755 群又は標準治療群に無作為に割り付け、1 期として TAK-755 [redacted] 40 IU/kg 又は標準治療薬の血漿製剤〔新鮮凍結血漿（FFP）及び血液凝固第 VIII 因子（FVIII）／VWF 濃縮製剤〕を 6 ヵ月間投与した後、2 期として 1 期と異なるもう一方の治験薬を 6 ヵ月間投与した。2 期終了後に 3 期（TAK-755 の単群投与）に移行し、さらに TAK-755 [redacted] を 6 ヵ月間投与した（図 2.7.1.2-1）。

本試験の 2 期完了後に PK-II 期として、1 期又は 2 期に TAK-755 [redacted] の投与を受けた被験者を対象としたクロスオーバー、無作為化（1:1）、単回投与、薬物動態評価試験（4 週間）を実施し、TAK755 [redacted] 40 IU/kg 及び TAK-755 [redacted] 40 IU/kg を投与したときの薬物動態（ADAMTS13 活性及び ADAMTS13 抗原量の薬物動態の曝露量）に基づく同等性／同質性を評価した。

なお、投与時の注入速度は 2～4 mL/min であり、投与液量は 5～15 mL であった。

薬物動態評価のための血液検体は、成人及び青年被験者について、治験薬投与前 1 時間以内並びに投与後 15 分、1、3、6、9、24、72、120、168、216 及び 288 時間に採取した。

2 期終了時に週 1 回の投与を受けていた被験者、12 歳未満の小児被験者、試験の一時中断前に本試験に無作為割付けされた被験者、及びオンデマンド療法で TAK-755 [redacted] の投与を受けた後に定期補充療法コホートに移行した被験者は PK-II 期の評価から除外した。



[redacted]、PK=薬物動態、[redacted]、SoC=標準治療

図 2.7.1.2-1　281102 試験の試験デザイン

（2）結果

PK-II 期で TAK-755 [redacted] 又は TAK-755 [redacted] をそれぞれ 40 IU/kg 投与したときの ADAMTS13 活性及び ADAMTS13 抗原量の薬物動態パラメータ（AUC 及び C_{max}）を表 2.7.1.2-1 に示す。TAK-755 [redacted] 又は TAK-755 [redacted] をそれぞれ 40 IU/kg 投与した時の AUC 及び C_{max} の幾何平均比とその 90%信頼区間は、一般的な生物学的同等性の基準である 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。

表 2.7.1.2-1　TAK-755 [redacted] 又は TAK-755 [redacted] 40 IU/kg 投与後の薬物動態パラメータに対する生物学的同等性評価（第 3 相 281102 試験、PK-II 期）

Parameter (Unit)	Treatment (a)	n	Geo LS Mean	95% CI of Geo LS Mean	TAK-755 [redacted] vs TAK-755 [redacted] Ratio (%)	TAK-755 [redacted] vs TAK-755 [redacted] 90% CI of Ratio (%)
ADAMTS13 Activity (IU/mL)						
C_{max} (IU/mL)	TAK-755 [redacted]	23	1.161	1.045, 1.290	101.81	96.76, 107.13
	TAK-755 [redacted]	23	1.141	1.027, 1.267		
AUC_{last} (h*IU/mL)	TAK-755 [redacted]	23	47.53	39.89, 56.64	99.78	94.24, 105.64
	TAK-755 [redacted]	23	47.64	39.98, 56.76		
AUC_{∞} (h*IU/mL)	TAK-755 [redacted]	22	57.1	51.10, 63.80	100.24	94.13, 106.75
	TAK-755 [redacted]	22	56.96	50.98, 63.64		
AUC_{all} (h*IU/mL)	TAK-755 [redacted]	23	52.63	47.27, 58.59	100.96	96.10, 106.07
	TAK-755 [redacted]	23	52.12	46.82, 58.03		
ADAMTS13 Antigen (µg/mL)						
C_{max} (µg/mL)	TAK-755 [redacted]	24	0.8476	0.7726, 0.9299	106.43	100.79, 112.38
	TAK-755 [redacted]	24	0.7964	0.7259, 0.8737		
AUC_{last} (h*µg/mL)	TAK-755 [redacted]	24	33.88	28.44, 40.36	99.22	93.46, 105.33
	TAK-755 [redacted]	24	34.15	28.67, 40.68		
AUC_{∞} (h*µg/mL)	TAK-755 [redacted]	23	41.83	37.08, 47.18	98.32	92.63, 104.35
	TAK-755 [redacted]	22	42.54	37.69, 48.01		
AUC_{all} (h*µg/mL)	TAK-755 [redacted]	24	38.19	33.91, 43.01	101.11	95.92, 106.59
	TAK-755 [redacted]	24	37.77	33.54, 42.53		

ADAMTS13=a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, number 13; AUC_{∞}=area under the plasma-time concentration curve from zero to infinity; AUC_{last}=area under the plasma-time concentration curve from zero to the last measured timepoint; CI=confidence interval, C_{max}=maximum concentration; Geo=geometric, iCSR＝iterim clinical study report; LS=least squares

(a)　TAK-755 [redacted] = rADAMTS13 [redacted]; TAK-755 [redacted] = rADAMTS13 [redacted].

Results are based on linear mixed model with sequence, period (from PK-II cross-over), and treatment as fixed effects, and subject nested within sequence as a random effect. The data were log-transformed prior to the analysis (Table 14.2.5.2.7).

Pharmacokinetic parameters are included in the statistical comparison as per predefined noncompartmental analysis criteria.

Subject [redacted]/[redacted] passed screening and entered the study more than once and is included as 2 study subjects. All data for each subject ID are included in the analyses.

Subject [redacted] had an abnormally high ADAMTS13 activity baseline value at pre-infusion of TAK-755 [redacted] (Listing 16.2.5.6.1). Subject [redacted] had a major protocol deviation (Listing 16.2.2.1). Subject [redacted] exhibited atypical IV PK profile for ADAMTS13 activity and ADAMTS13 antigen while receiving TAK-755 [redacted] (Listing 16.2.5.7.2). These subjects are excluded from the respective statistical comparison of ADAMTS13 activity and ADAMTS13 antigen PK parameters for PK-II period. Refer to Section 10.3 for more details.

Source: Study 281102 iCSR Table 36

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし

2.7.1.4 参考文献

該当なし

2.7.1.5 付録

生物製剤試験の結果

表 2.7.1.5-1　メソッドバリデーションのまとめ＜ADAMTS13 活性定量＞

Analyte	ADAMTS13 Activity	ADAMTS13 Activity	ADAMTS13 Activity	ADAMTS13 Activity
Test facility	[redacted]			
Document ID	OR-13-00589-02-VB.01	[redacted], S01-14702-VR; FHSOP-31-0023TI001-06-VR.01 (LLOQ), A3 to [redacted] (LTS)	8471-005	OR-13-00660-01-VB.02
Assay platform	FRETS-VWF73 Activity	FRETS-VWF73 Activity	FRETS-VWF73 Activity	[redacted] ELISA
Matrix	Citrated plasma	Citrated plasma	Citrated plasma	Citrated plasma
Calibration curve range (in well)	[redacted] to [redacted] U/mL	[redacted] to [redacted] mIU/mL	[redacted] to [redacted] mIU/mL	[redacted] to [redacted] %
-70°C stability	6 months	27 months	27 months ([redacted])	6 months
Studies supported	281101	281102, TAK-755-3002	TAK-755-3002 (China)	281101

ADAMTS13=a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, number 13; FRETS-VWF73=fluorescence resonance energy transfer substrate composed of 73 amino acids from the A2 domain of von Willebrand factor; ID=identification; [redacted]

表 2.7.1.5-2　メソッドバリデーションのまとめ＜ADAMTS13 抗原量測定＞

Analyte	A13 Concentration	A13 Concentration	A13 Concentration
Test facility	[redacted]		
Document ID	OR-13-00662-01-VB.01	S01-099-02-VR, A4 to S01-099-02-VR: FHSOP31-0018-TI002-01-VR.01	8471-010
Assay platform	ADAMTS13 ELISA	[redacted] ELISA	[redacted] ELISA
Matrix	Citrated plasma	Citrated plasma	Citrated plasma
Calibration curve range (in well)	[redacted] to [redacted] ng/mL	[redacted] to [redacted] ng/mL	[redacted] to [redacted] ng/mL
-70°C stability	6 months	27 months	27 months ([redacted])
Studies supported	281101	281102, TAK-755-3002	TAK-755-3002 (China)

A13=ADAMTS13 (a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, number 13); ID=identification;
[redacted]

目次

略号一覧表 5
2.7.2 臨床薬理試験 7
2.7.2.1 背景及び概観 7
2.7.2.1.1 TAK-755 の作用機序 7
2.7.2.1.2 臨床薬理の評価に用いた試験の概要 8
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 10
2.7.2.2.1 重度 cTTP 患者を対象とした第 1 相、多施設共同、オープン、用量漸増試験（281101 試験） 10
2.7.2.2.2 cTTP 患者を対象とした第 3 相ピボタル試験（281102 試験） 28
2.7.2.2.3 cTTP 患者を対象とした第 3b 相継続試験（TAK-755-3002 試験） 49
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 50
2.7.2.3.1 cTTP 患者における薬物動態 52
2.7.2.3.2 母集団薬物動態解析 57
2.7.2.3.3 内因性要因及び外因性要因の影響 62
2.7.2.3.4 曝露－反応解析 67
2.7.2.3.5 定量的システム薬理学解析 71
2.7.2.4 特別な試験 77
2.7.2.4.1 免疫原性の評価 77
2.7.2.5 参考文献 80
2.7.2.6 付録 80

表

表 2.7.2.1-1 cTTP 患者を対象にした TAK-755 の臨床薬理の評価に用いた試験 9
表 2.7.2.2-1 成人の cTTP 患者に TAK-755 5、20 及び 40 IU/Kg を単回静脈内投与時の ADAMTS13 活性の薬物動態パラメータ（281101 試験） 14
表 2.7.2.2-2 成人の cTTP 患者に TAK-755 5、20 及び 40 IU/Kg を単回静脈内投与時の ADAMTS13 抗原量の薬物動態パラメータ（281101 試験） 17
表 2.7.2.2-3 成人の cTTP 患者に TAK-755 を単回静脈内投与後 0～48 時間の VWF:RCo 活性（%） 19
表 2.7.2.2-4 成人の cTTP 患者に TAK-755 を単回静脈内投与後 0～48 時間の血漿中 VWF 抗原量 21
表 2.7.2.2-5 成人の cTTP 患者に TAK-755 を単回静脈内投与後 0～48 時間の VWF マルチマー（小型）の含有割合（%） 25
表 2.7.2.2-6 成人の cTTP 患者に TAK-755 を単回静脈内投与後 0～48 時間の VWF マルチマー（中型）の含有割合（%） 26

表 2.7.2.2-7　成人の cTTP 患者に TAK-755 を単回静脈内投与後 0～48 時間の VWF マルチマー（大型）の含有割合（%） 27
表 2.7.2.2-8　成人及び青年期の cTTP 患者に TAK-755 を単回静脈内投与後 0～288 時間において ADAMTS13 による VWF 切断産物が検出された患者の割合［n(%)］ 28
表 2.7.2.2-9　成人、青年期及び小児の cTTP 患者に TAK-755 [redacted] 40 IU/kg 又は標準治療薬を静脈内投与時の ADAMTS13 活性の薬物動態パラメータ（281102 試験 PK-I 期：薬物動態解析対象集団） 34
表 2.7.2.2-10　成人、青年期及び小児の cTTP 患者に TAK-755 [redacted] 40 IU/kg 又は標準治療薬を静脈内投与時の ADAMTS13 抗原量の薬物動態パラメータ（281102 試験 PK-I 期：薬物動態解析対象集団） 35
表 2.7.2.2-11　成人及び青年期の cTTP 患者に TAK-755 [redacted] 40 IU/kg 又は TAK-755 [redacted] 40 IU/kg を静脈内投与後の ADAMTS13 活性の薬物動態パラメータ（281102 試験 PK-II 期、薬物動態解析対象集団） 39
表 2.7.2.2-12　成人及び青年期の cTTP 患者に TAK-755 [redacted] 40 IU/kg 又は TAK-755 [redacted] 40 IU/kg を静脈内投与時の ADAMTS13 抗原量の薬物動態パラメータ（281102 試験 PK-II 期、薬物動態解析対象集団） 40
表 2.7.2.2-13　成人の cTTP 患者に TAK-755 [redacted] 40 IU/kg を静脈内投与時の薬物動態パラメータ（281102 試験 PK-III 期、薬物動態解析対象集団） 45
表 2.7.2.3-1　母集団薬物動態解析の最終モデルに基づく cTTP 患者における TAK-755 [redacted] 40 IU/kg 投与後の ADAMTS13 活性の曝露量に関連する定常状態での薬物動態パラメータ 53
表 2.7.2.3-2　母集団薬物動態解析の最終モデルに基づく cTTP 患者における標準治療薬 10 IU/kg 投与後の ADAMTS13 活性の曝露量に関連する定常状態での薬物動態パラメータ 54
表 2.7.2.3-3　カテゴリカル変数のベースライン特性（母集団薬物動態解析対象集団、N=65） 57
表 2.7.2.3-4　連続変数のベースライン特性（母集団薬物動態解析対象集団、N=65） 58
表 2.7.2.3-5　ADAMTS13 の母集団薬物動態モデルの最終モデル（run0314b）における母集団パラメータ推定値 61
表 2.7.2.3-6　母集団薬物動態解析の最終モデルに基づく日本人と非日本人の ADAMTS13 の曝露量に関連する定常状態での薬物動態パラメータ（TAK-755 [redacted] 40 IU/kg vs 標準治療 10 IU/kg） 65
表 2.7.2.3-7　281101 試験における NCA に基づく日本人と非日本人の ADAMTS13 の薬物動態パラメータの要約統計量（TAK-755 [redacted] 40 IU/kg vs 標準治療 10 IU/kg） 66
表 2.7.2.3-8　曝露－反応モデルに基づく ADAMTS13 の $C_{ave,ss}$ のパーセンタイル別の TAK-755 及び標準治療薬投与後の血小板数減少症の無イベント率の予測値（N=41） 70
表 2.7.2.3-9　仮想患者に TAK-755 40 IU/kg 又は標準治療薬 10 IU/kg を Q1W 又は Q2W で投与したときの血小板減少症（血小板数<150×10^9/L）又は重度の血小板減少症（血小板数<100×10^9/L）の発現率 76

図

図 2.7.2.2-1　成人及び青年期の cTTP 患者に TAK-755 を単回静脈内投与時の ADAMTS13 活性（平均値±SD）の時間的推移（281101 試験） 12
図 2.7.2.2-2　成人及び青年期の cTTP 患者に TAK-755 を単回静脈内投与時の ADAMTS13 抗原量（平均値±SD）の時間的推移（281101 試験） 15
図 2.7.2.2-3　成人の cTTP 患者に TAK-755 を単回静脈内投与後 0～48 時間の VWF:RCo 活性（平均値±SD）（%）の時間的推移（281101 試験） 18
図 2.7.2.2-4　成人の cTTP 患者に TAK-755 を単回静脈内投与後 0～48 時間の血漿中 VWF 抗原量（平均値±SD）（%）の時間的推移（281101 試験） 20
図 2.7.2.2-5　成人の cTTP 患者に TAK-755 を単回静脈内投与後 0～48 時間の VWF マルチマーパターンの含有割合（平均値±SD）の時間的推移（281101 試験） 23
図 2.7.2.2-6　成人、青年期及び小児の cTTP 患者に TAK-755 [redacted] 40 IU/kg 又は標準治療薬を静脈内投与時の ADAMTS13 活性（平均値±SD 及び個別値）の時間的推移（281102 試験 PK-I 期：薬物動態解析対象集団、片対数プロット） 32
図 2.7.2.2-7　成人、青年期及び小児の cTTP 患者に TAK-755 [redacted] 40 IU/kg 又は標準治療薬を静脈内投与時の ADAMTS13 抗原量（平均値±SD 及び個別値）の時間的推移（281102 試験 PK-I 期：薬物動態解析対象集団、片対数プロット） 33
図 2.7.2.2-8　成人及び青年期の cTTP 患者に TAK-755 [redacted] 40IU/kg 又は TAK-755 [redacted] 40 IU/kg を静脈内投与時の ADAMTS13 活性（平均値±SD 及び個別値）の時間的推移（281102 試験 PK-II 期、薬物動態解析対象集団、片対数プロット） 37
図 2.7.2.2-9　成人及び青年期の cTTP 患者に TAK-755 [redacted] 40IU/kg 又は TAK-755 [redacted] 40 IU/kg を静脈内投与時の ADAMTS13 抗原量（平均値±SD 及び個別値）の時間的推移（281102 試験 PK-II 期、薬物動態解析対象集団、線形プロット） 38
図 2.7.2.2-10　cTTP 患者（12 歳未満及び 12 歳以上）に TAK-755 [redacted] 40 IU/kg 又は TAK-755 [redacted] 40 IU/kg を静脈内投与後の ADAMTS13 活性（平均値及び個別値）の時間的推移（281102 試験） 42
図 2.7.2.2-11　成人の cTTP 患者に TAK-755 [redacted] 40 IU/kg を静脈内投与後の ADAMTS13 活性及び ADAMTS13 抗原量（平均値±SD 及び個別値）の時間的推移（281102 試験 PK-III 期、薬物動態解析対象集団） 43
図 2.7.2.2-12　成人、青年期及び小児の cTTP 患者に TAK-755 40 IU/kg 又は標準治療薬を静脈内投与後の ADAMTS13 活性に対する（a）VWF 抗原量及び（b）VWF:RCo 活性の比の中央値の時間的推移（治療群別） 48
図 2.7.2.3-1　ADAMTS13 と TAK-755 の臨床効果の因果関係の裏付け及び標準治療との比較のための解析ストラテジー 51
図 2.7.2.3-2　TAK-755 5、20 及び 40 IU/kg 単回静脈内投与時の投与量で補正した ADAMTS13 活性の時間的推移（281101 試験、片対数プロット） 55
図 2.7.2.3-3　PK-I 期、PK-II 期及び PK-III 期における TAK-755 40 IU/kg（[redacted] 又は [redacted]）静脈内投与後の ADAMTS13 活性の平均値（実線）及び個別値（灰色線）の時間的推移（片対数プロット） 56

図 2.7.2.3-4　cTTP 患者での ADAMTS13 活性における母集団薬物動態解析モデルの最終モデルの概念図 59
図 2.7.2.3-5　主な内因性及び外因性要因の ADAMTS13 活性の C_{max} に対する影響 62
図 2.7.2.3-6　主な内因性及び外因性の ADAMTS13 活性の C_{ave} に及ぼす影響 63
図 2.7.2.3-7　定常状態における ADAMTS13 活性の平均曝露量（曝露）と個別の血小板減少症の件数及びハザード（反応）との関係（N=41、成人、青年期及び小児の患者） 69
図 2.7.2.3-8　QSP モデルの構築及び検証ステップの流れ 72
図 2.7.2.3-9　VWF、ADAMTS13、血小板、ヘモグロビン及び TSP1 の薬力学的相互作用を示す QSP モデルの概念図 73
図 2.7.2.3-10　仮想患者に TAK-755 40 IU/kg 又は標準治療薬 10 IU/kg を Q1W 又は Q2W で投与したときの 1 年間の最小血小板数の分布 75

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
ADME	absorption, distribution, metabolism, and excretion	吸収、分布、代謝及び排泄
AUC	area under the concentration-time curve	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
BU	Bethesda unit	ベセスダ単位
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）
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
CV	coefficient of variation	変動係数
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
E_{max}	maximum effect	最大効果
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
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定法
FVIII	Factor VIII	血液凝固第 VIII 因子
hTTP	hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura	遺伝性血栓性血小板減少性紫斑病
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
IR	incremental recovery	上昇回収率
KO	knockout	ノックアウト
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
MAHA	microangiopathic hemolytic anemia	微小血管障害性溶血性貧血
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease	－
MFAS	modified full analysis set	－
MRT	mean residence time	平均滞留時間
NCA	non-compartmental analysis	ノンコンパートメント解析
[redacted]	[redacted]	[redacted]
PD	pharmacodynamic(s)	薬力学
pdADAMTS13	plasma-derived ADAMTS13	血漿由来 ADAMTS13
PDAS	pharmacodynamic analysis set	薬力学解析対象集団
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PKFAS	pharmacokinetic full analysis set	最大の薬物動態解析対象集団

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）
Q	intercompartmental clearance	コンパートメント間クリアランス
Q1W	once weekly	週 1 回
Q2W	every 2 weeks	2 週間に 1 回
QSP	Quantitative Systems Pharmacology	定量的システム薬理学
rADAMTS13	recombinant ADAMTS13	遺伝子組換え ADAMTS13
RTTE	repeated time-to-event	－
[redacted]	[redacted]	[redacted]
$t_{1/2}$	half-life	消失半減期
T_{max}	time to maximum concentration	最高血漿中活性（濃度）到達時間
TSP1	thrombospondin protein 1	トロンボスポンジン 1
TTP	thrombotic thrombocytopenic purpura	血栓性血小板減少性紫斑病
V1	central volume of distribution	中心コンパートメントの分布容積
V2	peripheral volume of distribution	末梢コンパートメントの分布容積
V1+V2	total volume of distribution	総分布容積
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

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

本項では、先天性血栓性血小板減少性紫斑病（cTTP）患者に対する定期補充療法として開発中の遺伝子組換え ADAMTS13（トロンボスポンジン 1 型モチーフを有するディスインテグリン及びメタロプロテイナーゼ第 13 番）タンパク質である TAK-755 の臨床薬理に関する要約を示す。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。臨床薬理の評価には、281101 試験の cTTP 患者 15 例、281102 試験の最大の薬物動態解析対象集団（PKFAS）の cTTP 患者 47 例及び TAK-755-3002 試験の PKFAS の cTTP 患者 36 例〔281102 試験からの継続患者（ロールオーバー患者）及び非継続患者（非ロールオーバー患者）を含む〕のデータに基づく薬物動態、薬力学、薬物動態／薬力学及び曝露－反応関係が含まれる。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を表 2.7.2.1-1 に示す。なお、TAK-755 は分子量 172 kDa の遺伝子組換えタンパク質であるため、マスバランス、薬物間相互作用（作用薬及び被作用薬として）、QT/QTc 延長への影響、肝機能障害及び腎機能障害による影響といった特定の目的のための臨床薬理試験の実施は不要と判断した。

本項には、個々の試験結果に加え、薬物動態、薬力学、曝露－反応及び定量的システム薬理学（QSP）解析に関する結果も示す。これらの解析の目的は ADAMTS13 活性の作用機序や ADAMTS13 活性と血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）の重要な客観的症状である血小板減少症等の単独の TTP 症状（個別の TTP 症状ともいう）との臨床的関連性を示すことであり、これらの解析結果に基づき、TAK-755 投与による ADAMTS13 の曝露を通じて臨床的有用性がもたらされるという重要な仮説が裏付けられた。

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、TAK-755 と標準治療薬との差別化が裏付けられ、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。

なお、本項では、血漿由来 ADAMTS13（pdADAMTS13）又は遺伝子組換え ADAMTS13（rADAMTS13）の薬物動態は、フォン・ヴィレブランド因子（VWF）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（FRETS-VWF73）アッセイ（2.7.1.1.2）で測定した血漿中 ADAMTS13 活性として示す。[redacted]の異なる 2 つの原薬（TAK-755 [redacted] 及び TAK-755 [redacted]）間の薬物動態に基づく同等性／同質性は、ADAMTS13 抗原量及び ADAMTS13 活性のいずれについても示されたことから（2.7.2.2 及び 2.7.1.2.2）、特に明記しない限り、本項では TAK-755 [redacted] 又は TAK-755 [redacted] を指して TAK-755 という用語を使用する。なお、市販する製剤の原薬は TAK-755 [redacted] である。

2.7.2.1.1 TAK-755 の作用機序

ADAMTS13 は VWF 切断プロテイナーゼであり、cTTP は重度の先天性 ADAMTS13 欠乏により引き起こされる。cTTP では、高血小板結合活性を有する超巨大 VWF マルチマーの蓄積が生じる。VWF－血小板微小血栓が形成されると、血小板が消費され血小板減少症が引き起こされるため、血小板減少症は TTP 疾患活動の客観的症状となる。TAK-755 は内因性

ADAMTS13 の遺伝子組換え体であり、内因性 ADAMTS13 と同様の薬物動態及び薬力学特性を有する。先天性 ADAMTS13 欠乏症の TTP 患者に TAK-755 を投与することにより、ADAMTS13 の補充が可能となり、VWF-血小板微小血栓の自然形成を低減させる又は形成を防ぐことで、急性 TTP イベント、亜急性 TTP イベント及び個別の TTP 症状の発現を低減又は消失させることが期待される。

TAK-755 の作用機序、薬理、薬物動態及び毒性の裏付けのため、非臨床試験を実施した（2.6.2 及び 2.6.4）。

2.7.2.1.2 臨床薬理の評価に用いた試験の概要

本製造販売承認申請における臨床薬理の評価には、cTTP 患者を対象とした完了済みの第 1 相試験 1 試験（281101 試験）、実施中の第 3 相試験 2 試験（ピボタル試験の 281102 試験及び継続試験の TAK-755-3002 試験）を用いた。本項に要約した薬物動態、薬力学及び薬物動態／薬力学の関係は、281101 試験の cTTP 患者 15 例、第 3 相ピボタル試験（281102 試験）の PKFAS である cTTP 患者 47 例、第 3b 相継続試験（TAK-755-3002 試験）の PKFAS である cTTP 患者 36 例（281102 試験からのロールオーバー患者及び非ロールオーバー患者の両方を含む）から得られたデータに基づくものである。試験デザイン、投与レジメン、薬物動態及び薬力学評価項目、並びにそれらの検体採取頻度について表 2.7.2.1-1 に示す。

表 2.7.2.1-1　cTTP 患者を対象にした TAK-755 の臨床薬理の評価に用いた試験

試験 （状況）	試験デザイン	治験薬	投与レジメン 投与頻度	薬物動態、薬力学評価項目、 及びそれらの検体採取頻度	患者数(a)
281101 （完了）	hTTP 患者（12～65 歳）を対象として免疫原性を含む安全性及び薬物動態を評価する第 1 相、前向き、非対照、オープン、多施設共同、用量漸増試験（2.7.2.2.1）	TAK-755 [redacted]	5 IU/kg (n=3)、 20 IU/kg (n=3)、 40 IU/kg (n=9) 単回投与	薬物動態： ADAMTS13 活性、ADAMTS13 抗原量（多数回採血） 薬力学： VWF:RCo 活性、VWF 抗原量、乳酸脱水素酵素、血小板、ADAMTS13 による VWF 切断産物、VWF マルチマー濃度及びパターン（多数回採血及び多数回に準ずる時点数の採血）	15
281102 （実施中）	重度の cTTP 患者（0～70 歳）を対象とした定期補充療法及びオンデマンド療法としての TAK-755 の安全性及び有効性を評価する第 3 相、前向き、無作為化、対照、オープン、多施設共同、2 順序クロスオーバー試験（2.7.2.2.2）	TAK-755 [redacted] TAK755 [redacted] 標準治療薬	定期補充療法： 40 IU/kg 週 1 回又は 2 週に 1 回 オンデマンド療法： 1 日目 40 IU/kg 2 日目 20 IU/kg 3 日目以降イベントの回復の 2 日後まで 15 IU/kg	薬物動態及び薬力学： ＜PK-I 期、PK-II 期、PK-III 期(b)＞ ADAMTS13 活性、ADAMTS13 抗原量（多数回採血） VWF:RCo 活性、VWF 抗原量、ADAMTS13 による VWF 切断産物、VWF マルチマー濃度及びパターン 薬物動態： ＜定期補充療法（1 期及び 2 期）＞ ADAMTS13 活性、ADAMTS13 抗原量（少数回採血：投与前及び投与後 1 時間） ＜オンデマンド療法＞ ADAMTS13 活性、ADAMTS13 抗原量（少数回採血）	47
TAK-755-3002 （実施中）	重度 cTTP 患者（0～70 歳）を対象として定期補充療法及びオンデマンド療法としての TAK-755 の安全性及び有効性を評価する第 3b 相、前向き、オープン、多施設共同、単群、継続試験（2.7.2.2.3）	TAK-755 [redacted]	定期補充療法： 40 IU/kg 週 1 回又は 2 週に 1 回 オンデマンド療法： 1 日目 40 IU/kg 2 日目 20 IU/kg 3 日目以降イベントの回復の 2 日後まで 15 IU/kg	薬物動態及び薬力学： ＜定期補充療法＞ ADAMTS13 活性、ADAMTS13 抗原量（多数回採血） VWF:RCo 活性、VWF 抗原量（少数回採血） 薬物動態： ＜急性 TPP イベント、亜急性 TTP イベント＞ ADAMTS13 活性、ADAMTS13 抗原量（少数回採血）	36

ADAMTS13=a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, number 13; Ag=antigen; CSR=clinical study report; cTTP=congenital thrombotic thrombocytopenic purpura; D=day; hTTP=hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura; iCSR=interim clinical study report; [redacted]; PK=pharmacokinetics; Q1W=once every week; Q2W=every 2 weeks; [redacted]; TAK-755=recombinant ADAMTS13 (formerly known as BAX 930 and SHP655) or rADAMTS13; VWF=von Willebrand factor; VWF:RCo=von Willebrand factor: ristocetin cofactor

(a) Number of subjects evaluable for PK.

(b) Pharmacodynamics was not collected in PK-III period.

Source: Study 281101 CSR; Study 281102 iCSR; Study TAK-755-3002 iCSR

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 重度 cTTP 患者を対象とした第 1 相、多施設共同、オープン、用量漸増試験（281101 試験）

：添付資料 5.3.3.2-1（評価）

（1）試験デザイン

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

（2）検体採取

薬物動態評価のために ADAMTS13 活性及び抗原量、薬力学評価のために VWF 抗原量、VWF リストセチンコファクター（VWF:RCo）活性、VWF マルチマーパターン及び VWF 切断産物を中央評価するための血液検体を、成人患者については投与前（投与開始前 1 時間以内）及び投与終了後 15 分、30 分、1、3、6、9、12、24、48、96、144、168、192、216、240、264 及び 288 時間に、青年期患者については投与前（投与開始前 1 時間以内）及び投与終了後 6、48、144、216 及び 288 時間に採取した。

本試験では、ADAMTS13 活性は、FRETS-VWF73 アッセイ及び市販されている [redacted] 社の [redacted] ADAMTS13 活性アッセイの 2 種類の生物試料分析法で評価した。また、ADAMTS13 抗原量は ADAMTS13 タンパク質全体の状態を検出し酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）により測定した。（2.7.1）なお、FRETS-VWF73 アッセイは、[redacted] の評価にも用いた。

（3）結果

1）薬物動態

① ADAMTS13 活性

cTTP 患者集団ではベースラインの ADAMTS13 活性は低く、1 例を除きすべての患者で定量下限未満であった。

ヒトでの TAK-755 投与後の ADAMTS13 活性の薬物動態は、二相性の消失を示し、分布容積は小さかった。

FRETS-VWF73 アッセイを用いて評価した、成人患者並びに成人及び青年期の患者の ADAMTS13 活性の平均値の時間的推移を、それぞれ図 2.7.2.2-1（A）及び（B）に示す。成人の 40 IU/kg 用量コホートでは、ノンコンパートメント解析（NCA）により算出した全身クリアランス（CL）、定常状態における分布容積（V_{ss}）、消失半減期（$t_{1/2}$）及び平均滞留時間（MRT）の平均値はそれぞれ、65.2 mL/h、5300 mL、60.5 時間及び 87.7 時間であった。他の用量コホートの結果も併せて ADAMTS13 活性の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-1 に示す。また、成人患者と青年期患者の間で ADAMTS13 活性の薬物動態に大きな差はないことが示

唆された〔図 2.7.2.2-1（B）〕。本試験の青年期患者の数は少なく（2 例）、検体採取回数も治験実施計画書の規定により少なかった（多数回採血に準ずる時点数の採血 : semi-intensive）ものの、ADAMTS13 活性、上昇回収率（IR）、$t_{1/2}$ 及び血漿中活性（濃度）－時間曲線下面積（AUC）は、同じ用量（40 IU/kg）を投与した成人から得られた薬物動態パラメータの概ね範囲内であった。また、NCA に基づく青年期患者 2 例の CL はそれぞれ 64.9 mL/h 及び 54.5 mL/h であり、成人患者で認められた範囲内（n=7、44.4～114.8 mL/h）であった。この結果から、ADAMTS13 活性の薬物動態は成人患者と青年期患者で同様であることが示された。

（A）成人患者に単回投与時（TAK-755　5、20 又は 40 IU/kg）

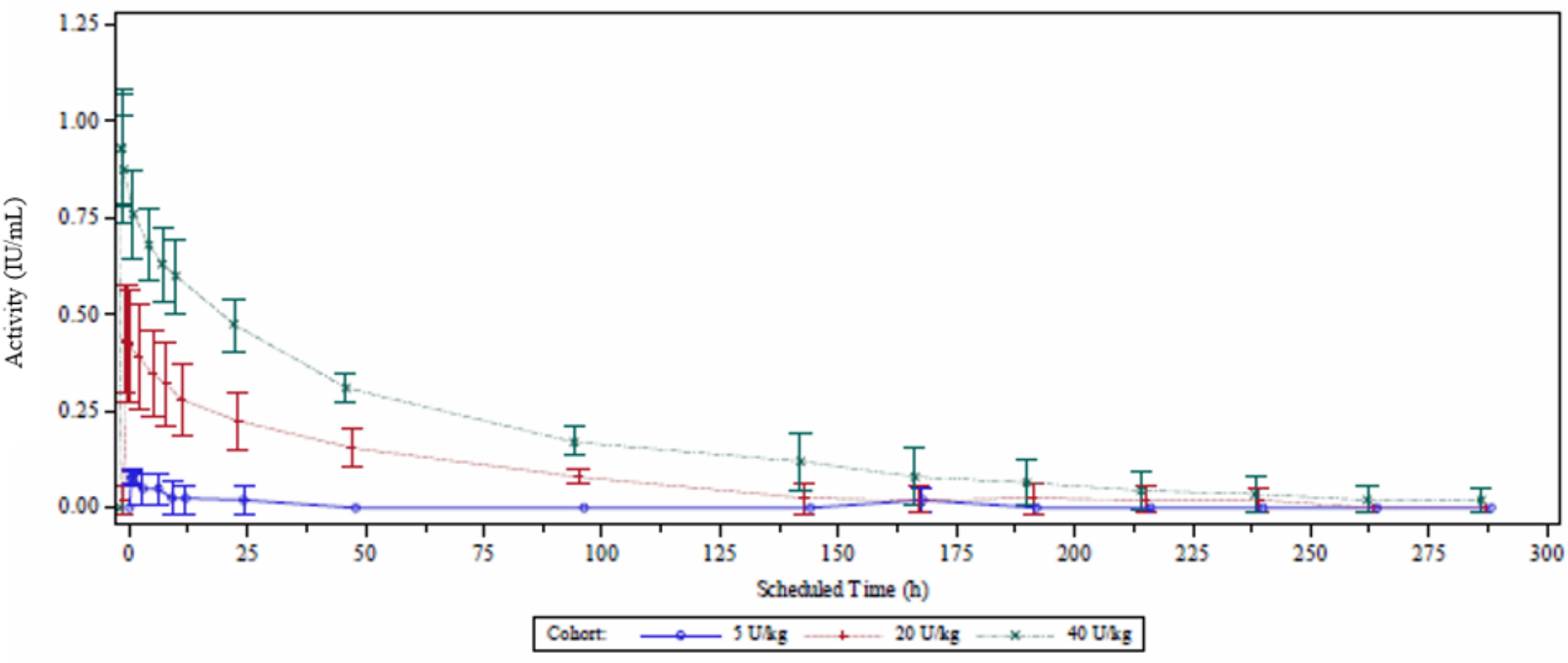
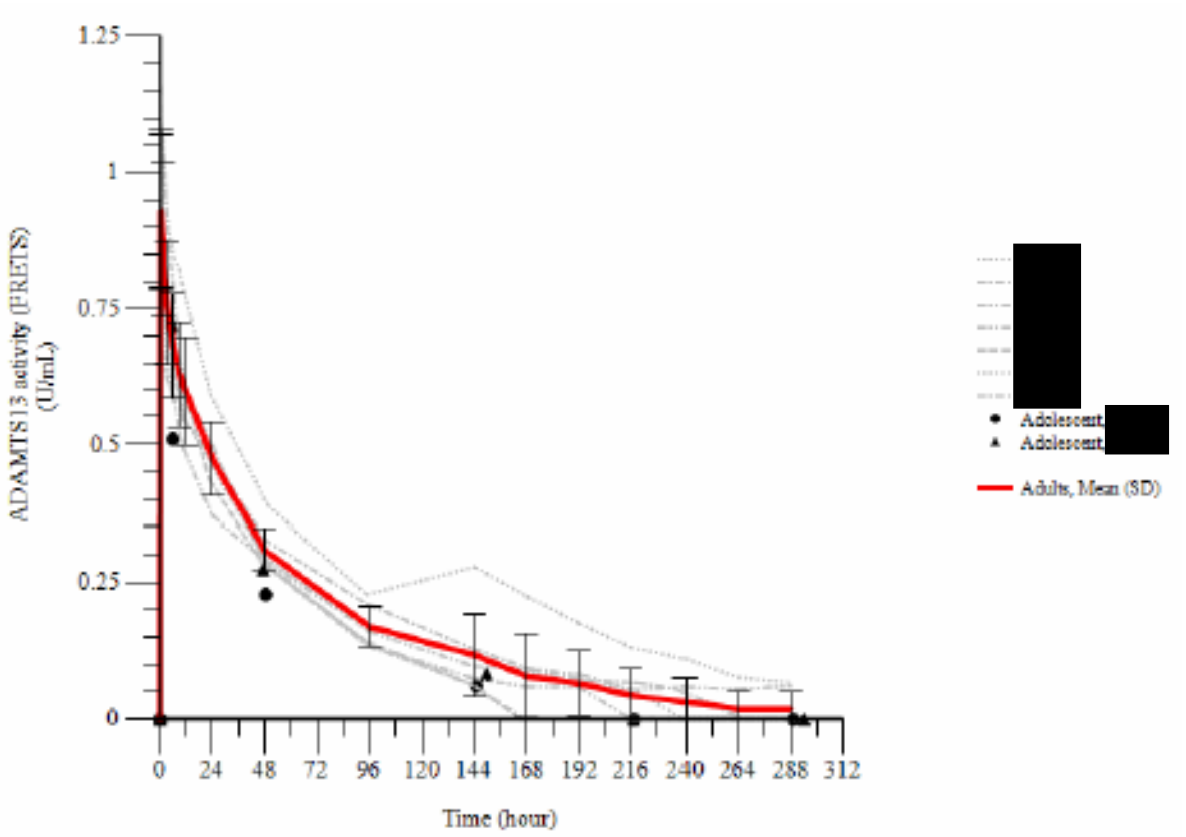


図 2.7.2.2-1　成人及び青年期の cTTP 患者に TAK-755 を単回静脈内投与時の ADAMTS13 活性（平均値±SD）の時間的推移（281101 試験）

（B）成人患者及び青年期患者に単回投与時（TAK-755　40 IU/kg）



ADAMTS13=a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type1 motif, number 13; CSR=clinical study report; cTTP=congenital thrombotic thrombocytopenic purpura; FRETS=fluorescence resonance energy transfer substrate; IV=intravenous; SD=standard deviation
Note: Y-axis represents ADAMTS13 activity in IU/mL.
Source: Study 281101 CSR In-Text Figure 1, Figure 10

図 2.7.2.2-1　成人及び青年期の cTTP 患者に TAK-755 を単回静脈内投与時の ADAMTS13 活性（平均値±SD）の時間的推移（281101 試験）（続き）

表 2.7.2.2-1　成人の cTTP 患者に TAK-755　5、20 及び 40 IU/Kg を単回静脈内投与時の ADAMTS13 活性の薬物動態パラメータ（281101 試験）

薬物動態パラメータ	平均値（標準偏差）		
	5 IU/kg (n=3) (a)	20 IU/kg (n=3)	40 IU/kg (n=7)
IR (IU/mL*kg/IU)	0.02 (0.003)	0.02 (0.007)	0.02 (0.004)
C_{max} (IU/mL)	0.08 (0.02)	0.42 (0.15)	1.0 (0.14)
T_{max} (h) (b)	1.00 (0.52-1.00)	0.33 (0.25-0.53)	0.37 (0.22-0.58)
AUC_{∞} (h*IU/mL)	ND	19.5 (4.9)	54.5 (14.9)
AUC_t (h*IU/mL)	0.71 (0.86)	15.8 (4.9)	49.2 (14.1)
$t_{1/2}$ (h)	ND	45.1 (21.2)	60.5 (13.5)
MRT_{∞} (h)	ND	62.1(27.6)	87.7 (26.3)
CL (mL/h)	ND	72.8 (24.5)	65.2 (24.2)
V_{ss} (mL)	ND	4240 (1230)	5300 (1030)

ADAMTS13=a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, number 13; AUC_{∞}=area under the concentrationtime curve from time zero to infinity; AUC_t=area under the concentration-time curve from time zero to time t; CL=clearance; C_{max}=maximum concentration; CSR=clinical study report; cTTP=congenital thrombotic thrombocytopenic purpura; IR=incremental recovery; IV=intravenous; max=maximum; min=minimum; MRT=mean residence time; ND=not determined; PK=pharmacokinetics; $t_{1/2}$=half-life; T_{max}=time to maximum concentration; V_{ss}=steady-state volume of distribution.
a n=1 for AUC_{∞} and $t_{1/2}$, MRT_{∞}, Cl, and V_{ss}
b Median (min-max)
Source: Study 281101 CSR In-Text Table 6

② ADAMTS13 抗原量

ベースラインの ADAMTS13 抗原量は 2 例を除き低値で、成人患者並びに成人及び青年期の患者の ADAMTS13 抗原量の時間的推移〔図 2.7.2.2-2（A）及び（B）〕、NCA に基づく成人患者の ADAMTS13 抗原量の薬物動態パラメータ（表 2.7.2.2-2）ともに ADAMTS13 活性の結果と同様の結果が得られた。

（A）成人患者に単回投与時（TAK-755　5、20 又は 40 IU/kg）

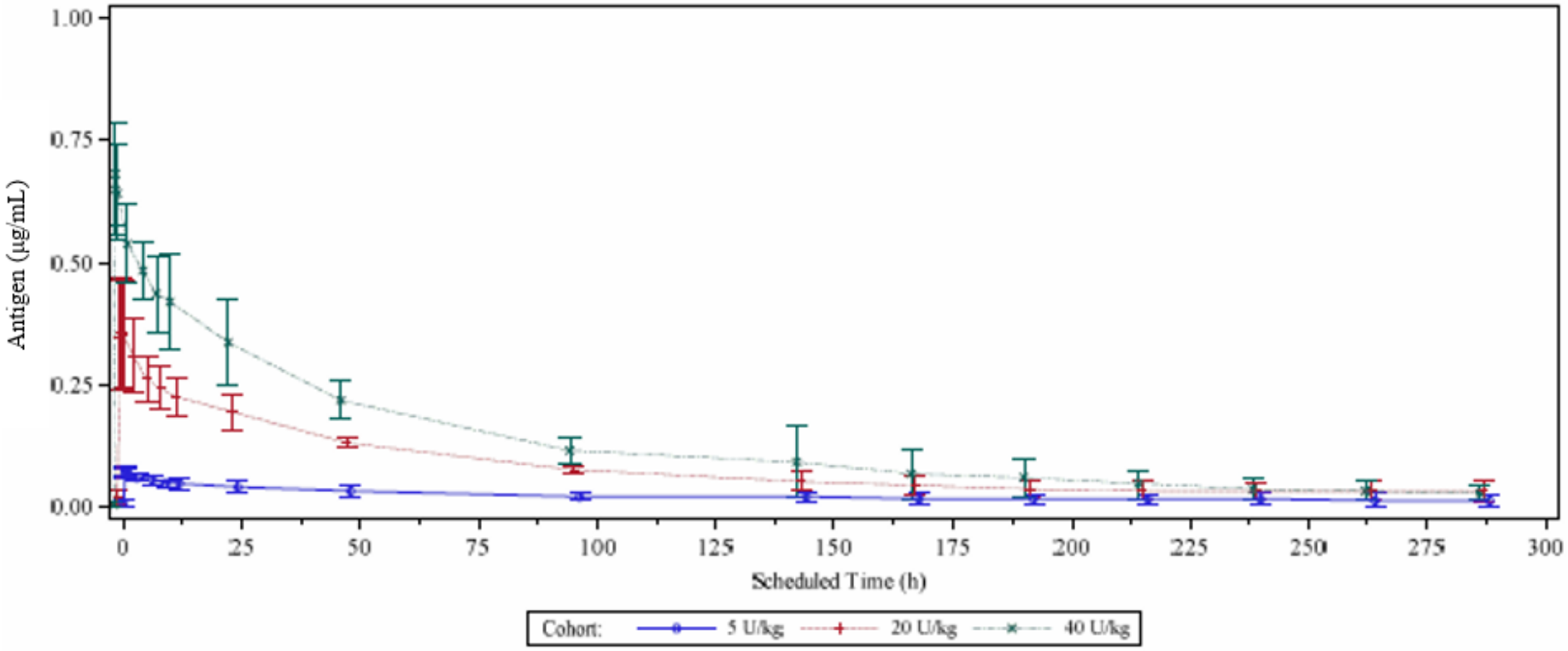
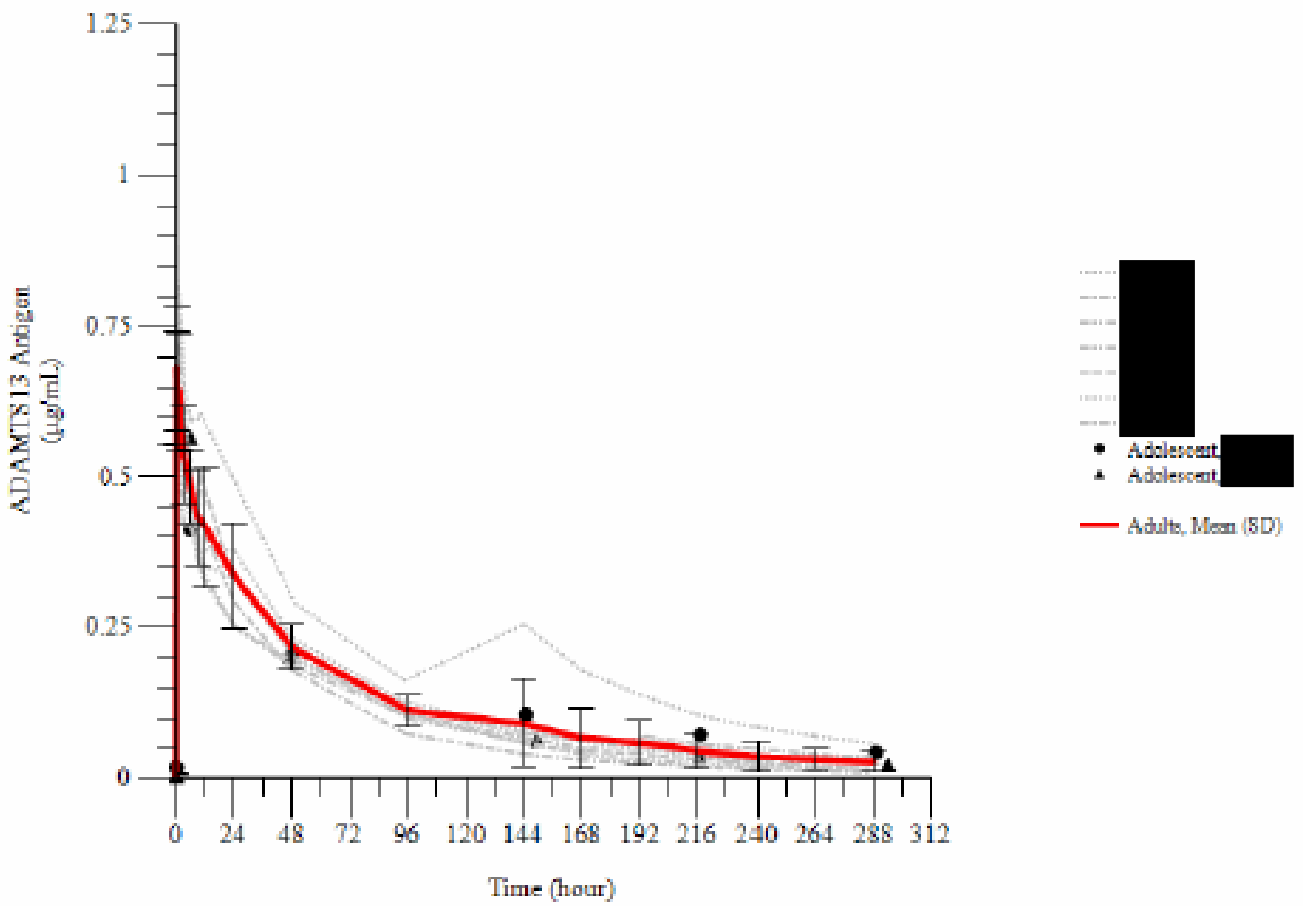


図 2.7.2.2-2　成人及び青年期の cTTP 患者に TAK-755 を単回静脈内投与時の ADAMTS13 抗原量（平均値±SD）の時間的推移（281101 試験）

（B）成人患者及び青年期患者に単回投与したとき（TAK-755　40 IU/kg）



ADAMTS13=a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, number 13; CSR=clinical study report; cTTP=congenital thrombotic thrombocytopenic purpura; IV=intravenous; SD=standard deviation

Source: Study 281101 CSR In-Text Figure 3, Figure 10

図 2.7.2.2-2　成人及び青年期の cTTP 患者に TAK-755 を単回静脈内投与時の ADAMTS13 抗原量（平均値±SD）の時間的推移（281101 試験）（続き）

表 2.7.2.2-2　成人の cTTP 患者に TAK-755　5、20 及び 40 IU/Kg を単回静脈内投与時の ADAMTS13 抗原量の薬物動態パラメータ（281101 試験）

薬物動態パラメータ	平均値（標準偏差）		
	5 IU/kg (n=3) (a)	20 IU/kg (n=3)	40 IU/kg (n=7)
IR (μg/mL*kg/μg)	0.02 (0.001)	0.03 (0.009)	0.02 (0.004)
C_{max} (μg/mL)	0.07 (0.002)	0.34 (0.126)	0.68 (0.103)
T_{max} (h) [a]	0.25 (0.25-0.52)	0.55 (0.53-0.97)	0.30 (0.22-1.12)
AUC_{∞} (h*μg/mL)	4.72 (1.02)	18.4 (1.73)	37.6 (13.5)
AUC_t (h*μg/mL)	4.05 (0.449)	17.3 (2.25)	35.3 (11.6)
$t_{1/2}$ (h)	90.7 (32.9)	59.1 (20.1)	67.4 (13.5)
MRT_{∞} (h)	133.0 (58.37)	86.1 (37.00)	88.4 (21.59)
CL (mL/h)	50.1 (20.1)	53.0 (26.2)	64.5 (24.1)
V_{ss} (mL)	6050 (2170)	4160 (1300)	5510 (1680)

ADAMTS13=a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, number 13; AUC_{∞}=area under the plasma-time concentration curve from zero to infinity; AUC_t=area under the plasma-time concentration curve from zero to time t; CL=clearance; C_{max}=maximum concentration; CSR=clinical study report; cTTP=congenital thrombotic thrombocytopenic purpura; IR=incremental recovery; IV=intravenous; max=maximum; min=minimum; MRT=mean residence time; ND=not determined; PK=pharmacokinetics; $t_{1/2}$=half-life; T_{max}=time to maximum concentration; V_{ss}=steady-state volume of distribution.
a Median (min-max).
Source: Study 281101 CSR In-Text Table 8

③ まとめ

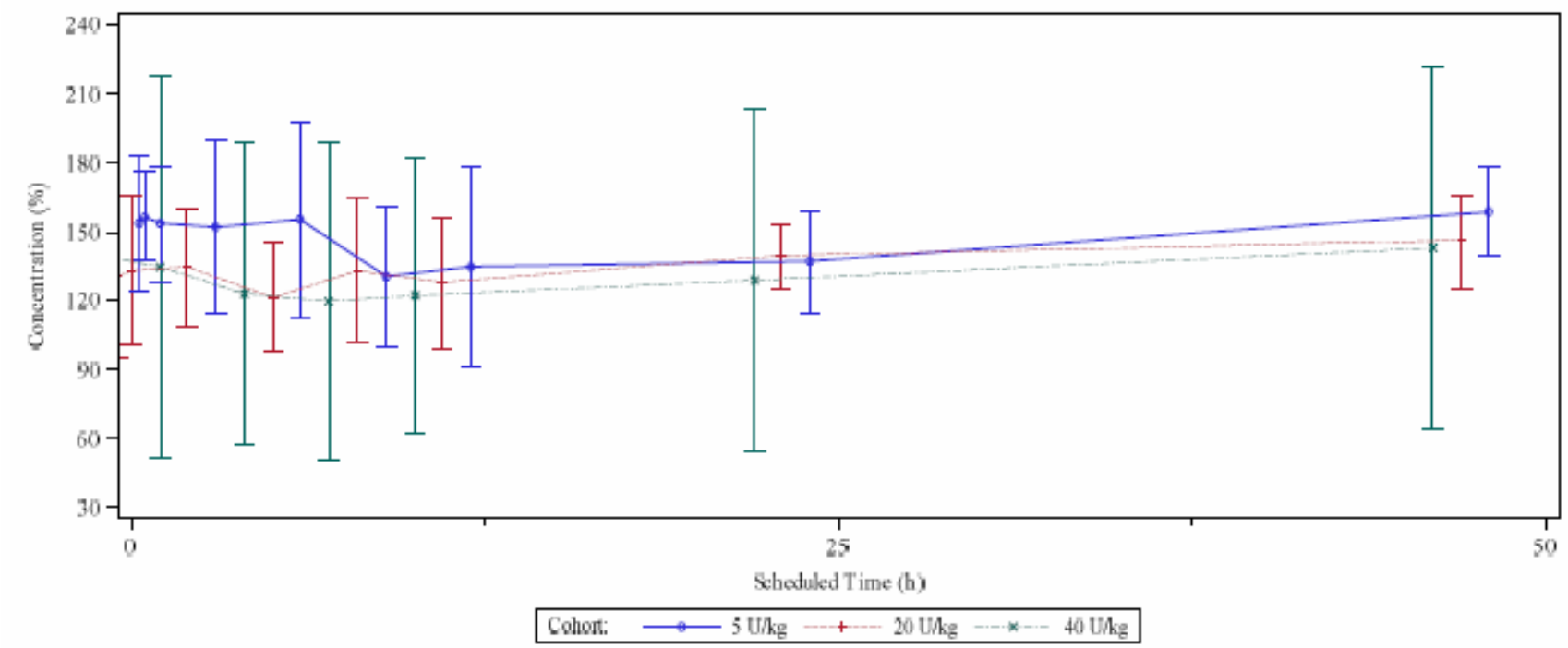
40 IU/kg コホートに組み入れられた青年期患者は 2 例と少数で薬物動態データは限定的であったものの、NCA に基づく薬物動態パラメータは同じ用量（40 IU/kg）を投与した成人から得られたデータの範囲と概ね一致しており、成人患者と青年期患者の間で大きな違いは示唆されなかった。

2）薬力学

薬力学として、VWF:RCo 活性、VWF 抗原量、乳酸脱水素酵素、血小板、VWF マルチマーパターン及び VWF 切断産物について評価した。

① VWF:RCo 活性、VWF 抗原量、乳酸脱水素酵素及び血小板

TAK-755 を静脈内投与後におけるリストセチンをコファクターとした血小板 GP1b への結合能として評価される VWF:RCo 活性の時間的推移（0～48 時間）を図 2.7.2.2-3 及び表 2.7.2.2-3 に示す。また、血漿中 VWF 抗原量の時間的推移（0～48 時間）を図 2.7.2.2-4 及び表 2.7.2.2-4 に示す。いずれの用量においても、投与後の VWF:RCo 活性の平均値及び投与後の VWF 抗原量の平均値は、TAK-755 の単回投与後の最初の 12 時間から 24 時間のほとんどの時点で、それぞれのベースライン時の平均値よりも低かった。VWF:RCo 活性についてはベースラインとの差として投与後 9 時間までの間に概ね 20%～30%の低下が認められ、特に 40 IU/kg の用量では、投与後 9～24 時間において約 30%～40%の低下が認められた。臨床検査に基づく乳酸脱水素酵素（LDH）においても、投与後 48 時間にベースラインに対する 5%～10%の低下が認められた。また、いずれの用量においても投与後 6 日まで血小板数が増加する傾向が認められた[1]。なお、本試験中に急性 TTP イベントは認められなかった。これらの結果は、TAK-755 の作用機序の裏付けとなった。



CSR=clinical study report; SD=standard deviation; VWF:RCo=von Willebrand factor: ristocetin cofactor
Source: Study 281101 CSR In Text Figure 7

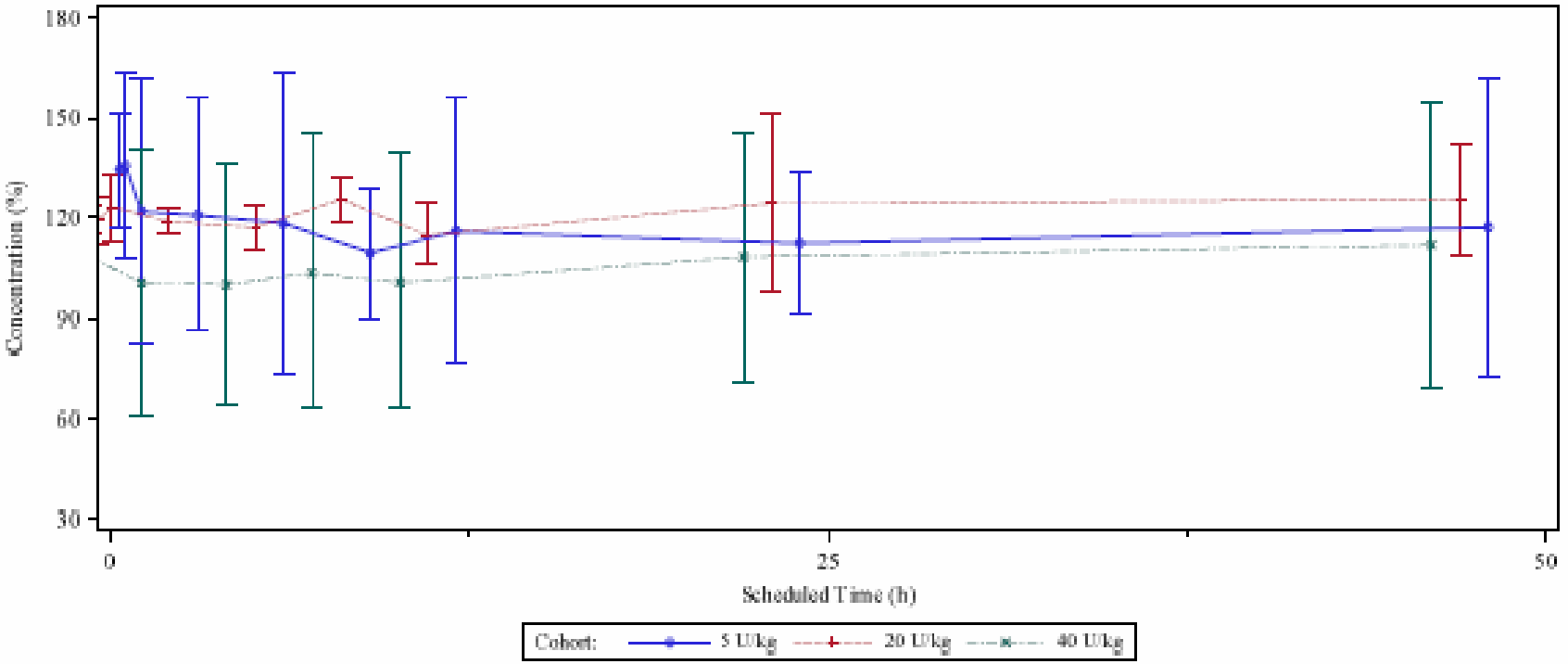
図 2.7.2.2-3　成人の cTTP 患者に TAK-755 を単回静脈内投与後 0～48 時間の VWF:RCo 活性（平均値±SD）（%）の時間的推移（281101 試験）

表 2.7.2.2-3　成人の cTTP 患者に TAK-755 を単回静脈内投与後 0～48 時間の VWF:RCo 活性（%）

投与群		投与前	1 時間後	3 時間後	6 時間後	9 時間後	12 時間後	24 時間後	48 時間後
5 IU/kg	N	3	3	3	3	3	3	3	3
	平均	176.3	153.0	152.0	155.0	130.3	134.3	136.7	158.3
	SD	30.53	25.58	38.22	42.88	30.44	42.91	21.57	19.04
	中央値	178.0	165.0	171.0	165.0	141.0	155.0	146.0	157.0
	最小値	145	124	108	108	96	85	112	140
	最大値	206	171	177	192	154	163	152	178
20 IU/kg	N	3	3	3	3	3	3	3	3
	平均	134.3	132.0	134.0	120.0	133.0	125.7	134.7	146.0
	SD	20.50	35.00	25.06	23.64	31.43	27.47	16.56	20.52
	中央値	134.0	147.0	136.0	117.0	139.0	134.0	133.0	145.0
	最小値	114	92	108	98	99	95	119	126
	最大値	155	157	158	145	161	148	152	167
40 IU/kg	N	7	7	7	7	7	7	7	7
	平均	163.0	139.9	135.1	123.3	120.0	123.9	128.9	144.6
	SD	78.71	74.01	82.48	65.60	69.36	59.56	74.84	78.35
	中央値	165.0	128.0	135.0	134.0	128.0	131.0	133.0	132.0
	最小値	54	52	22	34	27	47	32	50
	最大値	284	238	248	219	226	217	243	266

SD=standard deviation

Source: Study 281101 CSR Individual Efficacy Response Data Table 34



CSR=clinical study report; SD=standard deviation; VWF=von Willebrand factor
Source: Study 281101 CSR In-Text Figure 5

図 2.7.2.2-4　成人の cTTP 患者に TAK-755 を単回静脈内投与後 0～48 時間の血漿中 VWF 抗原量（平均値±SD）（%）の時間的推移（281101 試験）

表 2.7.2.2-4　成人の cTTP 患者に TAK-755 を単回静脈内投与後 0～48 時間の血漿中 VWF 抗原量

投与群		投与前	1 時間後	3 時間後	6 時間後	9 時間後	12 時間後	24 時間後	48 時間後
5 IU/kg	N	3	3	3	3	3	3	3	3
	平均	130.358	122.096	120.529	118.162	108.906	116.086	112.371	116.903
	SD	16.961	39.285	34.739	44.984	19.594	39.228	20.972	45.051
	中央値	121.642	114.327	116.045	101.891	111.344	96.540	100.682	99.453
	最小値	119.527	87.276	88.249	83.615	88.207	90.471	99.849	83.188
	最大値	149.905	164.685	157.292	168.980	127.166	161.247	136.583	168.069
20 IU/kg	N	3	3	3	3	3	3	3	3
	平均	119.471	122.714	118.659	116.822	127.146	114.716	124.194	125.199
	SD	1.922	10.287	3.167	6.100	3.946	9.228	26.572	15.713
	中央値	119.460	122.489	117.974	117.752	125.562	117.186	109.011	116.157
	最小値	117.554	112.542	115.890	110.310	124.238	104.505	108.695	116.096
	最大値	121.398	133.112	122.112	122.404	131.637	122.458	154.877	143.343
40 IU/kg	N	7	7	7	7	7	7	7	7
	平均	109.824	109.805	100.409	99.634	104.014	100.514	107.583	111.766
	SD	45.006	43.288	39.533	36.193	40.840	38.035	37.017	42.646
	中央値	88.208	94.232	87.479	86.125	85.284	85.401	101.106	108.008
	最小値	70.507	63.903	54.908	63.080	65.478	59.961	60.383	56.906
	最大値	180.335	170.121	160.821	154.058	168.884	159.613	167.498	168.991

SD=standard deviation

Source: Study 281101 CSR Individual Efficacy Response Data Table 34

② VWF マルチマー及び VWF 切断産物

TAK-755 を単回静脈内投与後 0～48 時間における VWF マルチマーサイズ（小型、中型及び大型。大型は超巨大マルチマーを含む）の含有割合の推移を図 2.7.2.2-5 に、小型、中型及び大型の VWF マルチマーの含有割合を表 2.7.2.2-5、表 2.7.2.2-6 及び表 2.7.2.2-7 に示す。循環血漿中に存在する典型的なマルチマーサイズ（小型、中型及び大型）に加えて、スクリーニング時、投与前及び投与後に採取したほとんどの時点の試料では超巨大 VWF マルチマーも認められた。20 IU/kg 及び 40 IU/kg の TAK-755 を単回投与後では、投与後 12 時間までの間に大型マルチマーが減少し、中型が増加する傾向が認められた（図 2.7.2.2-5、表 2.7.2.2-6、表 2.7.2.2-7 及び[1]）。これらの所見は TAK-755 の薬理作用を直接裏付けるものであり、非臨床の薬物動態／薬力学試験の結果と一致していることから、臨床用量である TAK-755 40 IU/kg 投与により、高血小板結合活性を有する超巨大 VWF マルチマーの蓄積が減少すると考えられた。これは TAK-755 の作用機序における重要なステップであり、このステップにより最終的に VWF－血小板微小血栓の生成が減少し、血小板数が回復する。

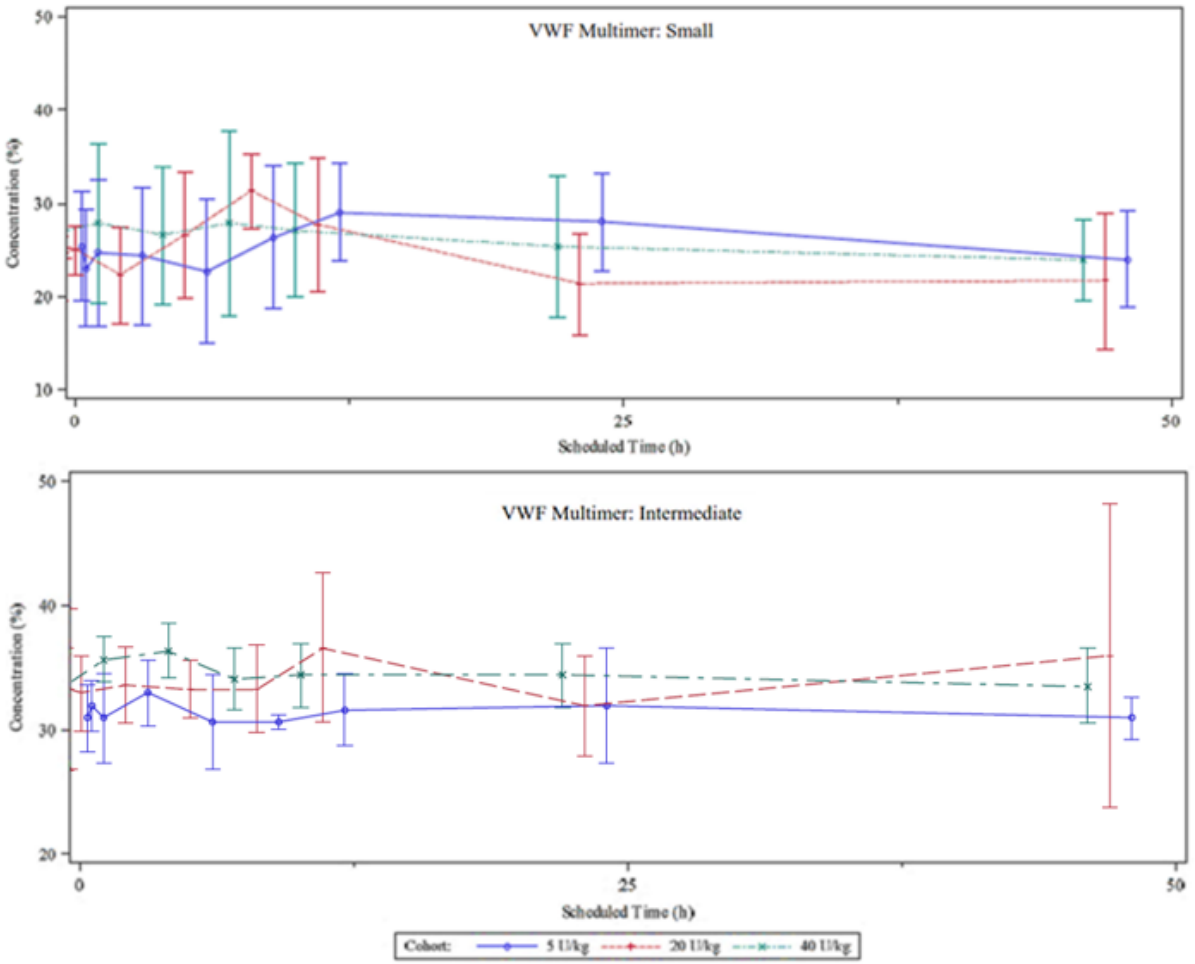
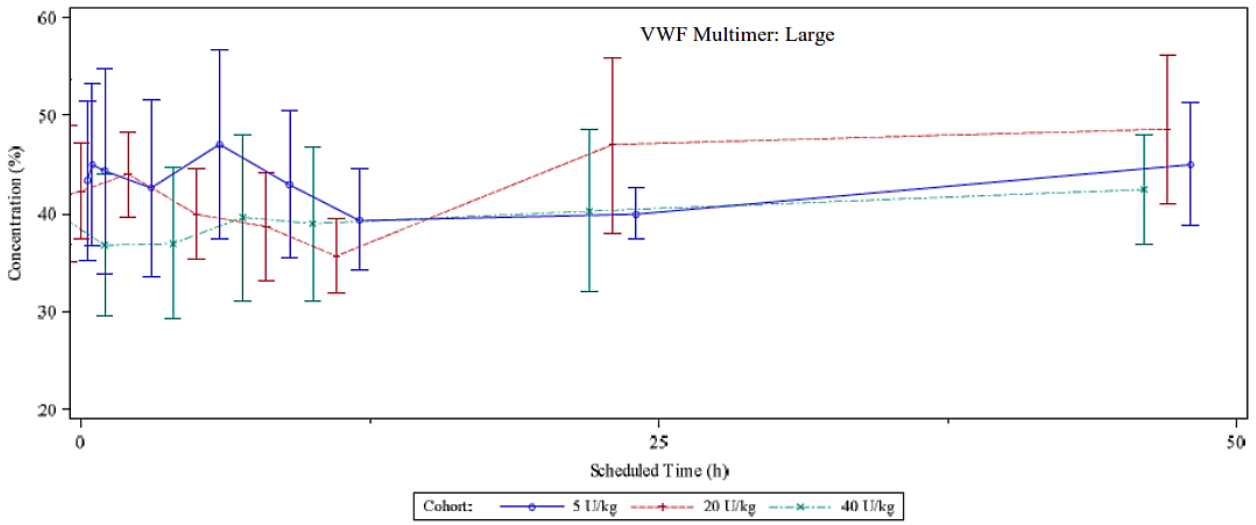


図 2.7.2.2-5　成人の cTTP 患者に TAK-755 を単回静脈内投与後 0～48 時間の VWF マルチマーパターンの含有割合（平均値±SD）の時間的推移（281101 試験）



CSR=clinical study report; SD=standard deviation; VWF=von Willebrand factor
Source: Study 281101 CSR In-Text Figure 5

図 2.7.2.2-5　成人の cTTP 患者に TAK-755 を単回静脈内投与後 0～48 時間の VWF マルチマーパターンの含有割合（平均値±SD）の時間的推移（281101 試験）（続き）

表 2.7.2.2-5　成人の cTTP 患者に TAK-755 を単回静脈内投与後 0～48 時間の VWF マルチマー（小型）の含有割合（%）

投与群		投与前	1 時間後	3 時間後	6 時間後	9 時間後	12 時間後	24 時間後	48 時間後
5 IU/kg	N	3	3	3	3	3	3	3	3
	平均	24.7	24.7	24.3	22.7	26.3	29.0	28.0	24.0
	SD	10.07	7.77	7.37	7.77	7.64	5.29	5.29	5.20
	中央値	26.0	27.0	27.0	25.0	28.0	27.0	26.0	21.0
	最小値	14	16	16	14	18	25	24	21
	最大値	34	31	30	29	33	35	34	30
20 IU/kg	N	3	3	3	3	3	3	3	3
	平均	23.3	25.0	22.3	26.7	31.3	27.7	21.3	21.7
	SD	4.40	2.65	5.13	6.81	4.04	7.23	5.51	7.37
	中央値	24.0	24.0	21.0	29.0	29.0	24.0	21.0	19.0
	最小値	19	23	18	19	29	23	16	16
	最大値	27	28	28	32	36	36	27	30
40 IU/kg	N	7	7	7	7	7	7	7	7
	平均	23.0	26.7	27.9	26.6	27.9	27.1	25.3	23.9
	SD	8.74	9.20	8.49	7.30	9.86	7.15	7.59	4.30
	中央値	23.0	25.0	24.0	24.0	29.0	23.0	22.0	25.0
	最小値	11	17	20	19	14	19	16	17
	最大値	36	41	40	38	43	35	34	31

SD=standard deviation

Source: Study 281101 CSR Individual Efficacy Response Data Table 34

表 2.7.2.2-6　成人の cTTP 患者に TAK-755 を単回静脈内投与後 0～48 時間の VWF マルチマー（中型）の含有割合（%）

投与群		投与前	1 時間後	3 時間後	6 時間後	9 時間後	12 時間後	24 時間後	48 時間後
5 IU/kg	N	3	3	3	3	3	3	3	3
	平均	29.0	31.0	33.0	30.7	30.7	31.7	32.0	31.0
	SD	3.00	3.61	2.65	3.79	0.58	2.89	4.58	1.73
	中央値	29.0	30.0	32.0	29.0	31.0	30.0	33.0	32.0
	最小値	26	28	31	28	30	30	27	29
	最大値	32	35	36	35	31	35	36	32
20 IU/kg	N	3	3	3	3	3	3	3	3
	平均	31.3	33.0	33.7	33.3	33.3	36.7	32.0	36.0
	SD	2.08	3.00	3.06	2.31	3.51	6.03	4.00	12.17
	中央値	32.0	33.0	33.0	32.0	33.0	36.0	32.0	30.0
	最小値	29	30	31	32	30	31	28	28
	最大値	33	36	37	36	37	43	36	50
40 IU/kg	N	7	7	7	7	7	7	7	7
	平均	28.9	33.3	35.7	36.4	34.1	34.4	34.4	33.6
	SD	2.19	1.25	1.80	2.15	2.48	2.57	2.57	2.99
	中央値	29.0	33.0	35.0	37.0	34.0	35.0	35.0	34.0
	最小値	25	31	34	33	31	30	29	29
	最大値	31	35	39	40	39	37	37	37

SD=standard deviation

Source: Study 281101 CSR Individual Efficacy Response Data Table 34

表 2.7.2.2-7　成人の cTTP 患者に TAK-755 を単回静脈内投与後 0～48 時間の VWF マルチマー（大型）の含有割合（%）

投与群		投与前	1 時間後	3 時間後	6 時間後	9 時間後	12 時間後	24 時間後	48 時間後
5 IU/kg	N	3	3	3	3	3	3	3	3
	平均	47.0	44.3	42.7	47.0	43.0	39.3	40.0	45.0
	SD	13.11	10.50	9.02	9.64	7.55	5.13	2.65	6.24
	中央値	45.0	44.0	42.0	43.0	42.0	38.0	39.0	47.0
	最小値	35	34	34	40	36	35	38	38
	最大値	61	55	52	58	51	45	43	50
20 IU/kg	N	3	3	3	3	3	3	3	3
	平均	45.3	42.3	44.0	40.00	38.7	35.7	47.0	48.7
	SD	5.86	4.93	4.36	4.58	5.51	3.79	8.89	7.57
	中央値	43.0	40.0	42.0	39.0	39.0	34.0	44.0	52.0
	最小値	41	39	41	36	33	33	40	40
	最大値	52	48	49	45	44	40	57	54
40 IU/kg	N	7	7	7	7	7	7	7	7
	平均	48.3	40.0	36.7	37.0	39.6	39.0	40.3	42.4
	SD	8.60	8.94	7.25	7.72	8.48	7.87	8.28	5.56
	中央値	49.0	44.0	41.0	39.0	45.0	41.0	41.0	43.0
	最小値	34	26	27	25	24	30	30	32
	最大値	61	49	45	47	47	49	49	50

SD=standard deviation

Source: Study 281101 CSR Individual Efficacy Response Data Table 34

同様に、ADAMTS13 による VWF 切断産物についても用量依存性が認められた（表 2.7.2.2-8）。ADAMTS13 による VWF 切断産物は、5 IU/kg の用量では、投与後 3 時間まではすべての患者（100%）で、投与後 6 時間までは 1 例（33.3%）で確認され、それ以降は検出されなかった。一方で 20 IU/kg では、投与後 24 時間まではすべての患者（100%）で、投与後 48 時間までは 2 例（66.7%）で確認され、40 IU/kg では、投与後 48 時間まではすべての患者（100%）で、投与後 264 時間までは 1 例（14.3%）で確認された。したがって、高用量であるほど ADAMTS13 による VWF 切断産物が長期間にわたり検出された。

表 2.7.2.2-8　成人及び青年期の cTTP 患者に TAK-755 を単回静脈内投与後 0～288 時間において ADAMTS13 による VWF 切断産物が検出された患者の割合［n(%)］

Schedule Time (h)	5 IU/kg (N=3)	20 IU/kg (N=3)	40 IU/kg (N=9)	Total (N=15)
0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
0.25	3 (100.0)	3 (100.0)	7 (100.0)	13 (100.0)
0.5	3 (100.0)	3 (100.0)	7 (100.0)	13 (100.0)
1	3 (100.0)	3 (100.0)	7 (100.0)	13 (100.0)
3	3 (100.0)	3 (100.0)	7 (100.0)	13 (100.0)
6	1 (33.3)	3 (100.0)	9 (100.0)	13 (86.7)
9	0 (0.0)	3 (100.0)	7 (100.0)	10 (76.9)
12	0 (0.0)	3 (100.0)	7 (100.0)	10 (76.9)
24	0 (0.0)	3 (100.0)	7 (100.0)	10 (76.9)
48	0 (0.0)	2 (66.7)	9 (100.0)	11 (73.3)
96	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (85.7)	6 (46.2)
144	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (66.7)	6 (40.0)
168	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (42.9)	3 (23.1)
192	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (28.6)	2 (15.4)
216	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (22.2)	2 (13.3)
240	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (7.7)
264	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (7.7)
288	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source：Study 281101 CSR In-Text Table 9

2.7.2.2.2 cTTP 患者を対象とした第 3 相ピボタル試験（281102 試験）

：添付資料 5.3.5.1-1（評価）

（1）試験デザイン

本試験は、重度 cTTP 患者を対象として、定期補充療法及び急性 TTP イベントに対するオンデマンド療法としての TAK-755 の安全性及び有効性を標準治療（血漿製剤による治療）と比較し評価する、第 3 相、無作為化、対照、オープン、多施設共同、2 順序クロスオーバー試験であり、単群の継続期間を含む。

定期補充療法コホートは、2 順序の無作為化、オープン、クロスオーバー評価期間（1 期及び 2 期、それぞれ 6 ヵ月）と、その後 6 ヵ月間全患者に対して TAK-755 を投与する評価期間（3 期）で構成される。組み入れられた患者を TAK-755 群又は標準治療群に無作為に割り付け、1 期に TAK-755 [redacted] 40 IU/kg 又は標準治療薬の血漿製剤〔FFP、有機溶媒／界面活性剤処理血漿、又は第 VIII 因子（FVIII）濃縮製剤など〕を 6 ヵ月間投与した後、2 期に 1 期と異なるもう一方の治験薬を 6 ヵ月間投与した。2 期終了後に 3 期（TAK-755 の単群投与）に移行し、さらに TAK-755 [redacted] を 6 ヵ月間投与した。本剤 40 IU/kg は 2.0～4.0 mL/分の注入速度で静脈内投与した。本試験の定期補充療法期間を完了後、患者は継続試験（TAK-755-3002

試験）に移行するか、その時点で中止することができるものとした。オンデマンド療法コホートには、定期補充療法コホートに未登録の急性 TTP イベントが発現した適格な患者を登録し、TAK-755 群又は標準治療群のいずれかに 1:1 の割合で無作為に割り付けることとした。急性 TTP イベントの回復後、患者は定期補充療法コホートに移行するか、中止することができるものとした。

なお、本試験は実施中であり、定期補充療法コホートの成人及び青年期の患者 30 例が治験を完了した後に中間解析を実施した。

本試験では、[redacted]された TAK-755 のバルク製剤（それぞれ TAK-755 [redacted] 及び TAK-755 [redacted]）が使用された。

本試験での薬物動態評価は、クロスオーバー期間中（PK-I 及び PK-II 期）及び定期補充療法コホートの終了時（PK-III 期）の 3 つの期間で実施した。各薬物動態評価の目的は、PK-I 期では、TAK-755 [redacted]（又は TAK-755 [redacted]）投与後と初回投与期間（1 期）前の標準治療後の ADAMTS13 活性を評価すること、PK-II 期では、ADAMTS13 活性（及び ADAMTS13 抗原量）の曝露量〔AUC 及び最高血漿中活性（濃度）（C_{max}）〕に基づき TAK-755 [redacted] と TAK-755 [redacted] の同等性・同質性を示すこと、PK-III 期では、3 期の終了時に、TAK-755 [redacted] の長期曝露による時間依存的な薬物動態の変化が生じるかどうかを評価することであった。薬力学については、281102 試験の PK-I 期及び PK-II 期に、VWF:RCo 活性、VWF 抗原量及び ADAMTS13 による VWF 切断産物を評価した。これらの薬力学マーカーの評価はすべて、定期補充療法コホートにおける最初の薬物動態評価でのベースライン時及び標準治療薬又は TAK-755 の投与後に評価した。なお、本項では VWF:RCo 活性及び ADAMTS13 による VWF 切断産物の結果のみを示す。

薬物動態評価のための血液検体は、PK-I 及び PK-II 期では成人及び青年期の患者（12 歳以上）については、治験薬投与前 1 時間以内並びに投与後 15 分、1、3、9、24、72、120、168、216 及び 288 時間に、小児患者（12 歳未満）については、治験薬投与前 1 時間並びに投与後 30 分、12、24、48、96 及び 168 時間に採取する計画とした。PK-III 期では成人及び青年期の患者（12 歳以上）については、治験薬投与前 1 時間以内並びに投与後 15 分、1、9、72 及び 288 時間に、小児患者（12 歳未満）については、治験薬投与前 1 時間並びに投与後 30 分、9、72、168 及び 288 時間に採取する計画とした。

中間解析には、PKFAS の定期補充療法コホート 47 例のデータが含まれた。その内訳は、成人 35 例（18 歳以上）、青年期（12～17 歳）4 例、小児 8 例（6～11 歳 4 例及び 6 歳未満 4 例）であった。

（2）結果

1）薬物動態

定期補充療法コホート

TAK-755（rADAMTS13 投与）及び標準治療〔血漿製剤（血漿由来 ADAMTS13 を含む）を投与〕のいずれを静脈内投与した場合においても、ADAMTS13 活性及び抗原量の CL、V_{ss} 及び $t_{1/2}$ の薬物動態パラメータは同程度であり、薬物動態プロファイルは二相性の消失を示した。しかしながら、TAK-755（平均で約 40 IU/kg）は標準治療薬（平均で約 9 IU/kg）より ADAMTS13 の含有量が多いことから、標準治療時と比較して TAK-755 投与時の ADAMTS13

活性の曝露量（AUC 及び C_{max}）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 TAK-755 投与時の方が約 3～4 倍長かった。

TAK-755 [redacted] と TAK-755 [redacted] 間で実施した薬物動態に基づく同等性／同質性評価では、ADAMTS13 活性の曝露量（AUC 及び C_{max}）が生物学的同等性基準を満たしたことから、TAK-755 [redacted] と TAK-755 [redacted] 間の薬物動態に基づく同等性／同質性が裏付けられた。TAK-755 [redacted] と TAK-755 [redacted] 間での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）。また、TAK-755 の薬物動態の時間非依存性が示された。ADAMTS13 活性及び ADAMTS13 抗原量の薬物動態は成人と青年期で類似していた。12 歳未満の小児における ADAMTS13 活性及び ADAMTS13 抗原量の NCA による薬物動態パラメータ（C_{max} 及び IR）は、12 歳以上の患者のパラメータと同程度であり、TAK-755 を静脈内投与したときの薬物動態は、成人、青年及び小児で類似していることが示唆された。

① TAK-755 及び標準治療の薬物動態特性（PK-I 期）

PK-I 期の目的は、初回投与期間（1 期）前に TAK-755 又は標準治療薬の投与を受けたときの ADAMTS13 活性及び ADAMTS13 抗原量を評価することであった。PK-I 期には成人、青年期及び小児患者が含まれたが、本項の薬物動態パラメータについては、多数回採血を実施した成人及び青年期の患者のデータに基づき考察した。成人、青年期及び小児における TAK-755 又は標準治療薬投与時の ADAMTS13 活性の時間的推移及び成人及び青年期の患者における薬物動態パラメータをそれぞれ図 2.7.2.2-6 及び表 2.7.2.2-9 に示す。TAK-755 又は標準治療薬投与時の ADAMTS13 抗原量の時間的推移及び薬物動態パラメータをそれぞれ図 2.7.2.2-7 及び表 2.7.2.2-10 に示す。

TAK-755 [redacted] を静脈内投与後、ADAMTS13 活性及び ADAMTS13 抗原量の薬物動態の時間的推移はいずれも二相性の消失を示した。ADAMTS13 活性及び ADAMTS13 抗原量は投与直後に C_{max} に達した。TAK-755 [redacted] 投与後の最高血漿中活性（濃度）到達時間（T_{max}）の中央値は、ADAMTS13 活性及び ADAMTS13 抗原量のいずれについても同程度（0.33 時間）であった。また、患者間のばらつきは ADAMTS13 活性及び ADAMTS13 抗原量間で同程度であった〔変動係数（CV）約 20%～30%〕。ADAMTS13 活性に基づく CL、V_{ss} 及び MRT の平均値は、それぞれ 0.06 L/h、3.84 L 及び 64.4 時間、ADAMTS13 抗原量に基づく平均値はそれぞれ 0.05 L/h、3.12 L 及び 71.2 時間と大きな差はなかった。ADAMTS13 活性及び ADAMTS13 抗原量の IR の平均値は、それぞれ 0.025 及び 0.030 IU/mL/IU/kg であった。また、ADAMTS13 活性及び ADAMTS13 抗原量の $t_{1/2}$ は、それぞれ 28～83 時間及び 32～81 時間であり、同程度であった。これらの結果から、TAK-755 を静脈内投与した後の ADAMTS13 活性及び ADAMTS13 抗原量の薬物動態特性は類似していることが示唆された。

TAK-755 と同様に、標準治療薬を静脈内投与した後の ADAMTS13 活性及び ADAMTS13 抗原量の時間的推移はいずれも二相性の消失プロファイルを示した。なお、ADAMTS13 活性については投与後わずか数評価時点後に定量下限（LLOQ）未満になったため、二相性の消失プロファイルは必ずしも明確ではなかった。特に、大部分の患者において投与後 72 時間の時点以降では ADAMTS13 活性値が LLOQ 未満となった。NCA 解析では、消失相における評価時点数が少なすぎたため、λ_z（終末相における消失速度定数）並びに投与後 0 時間から無

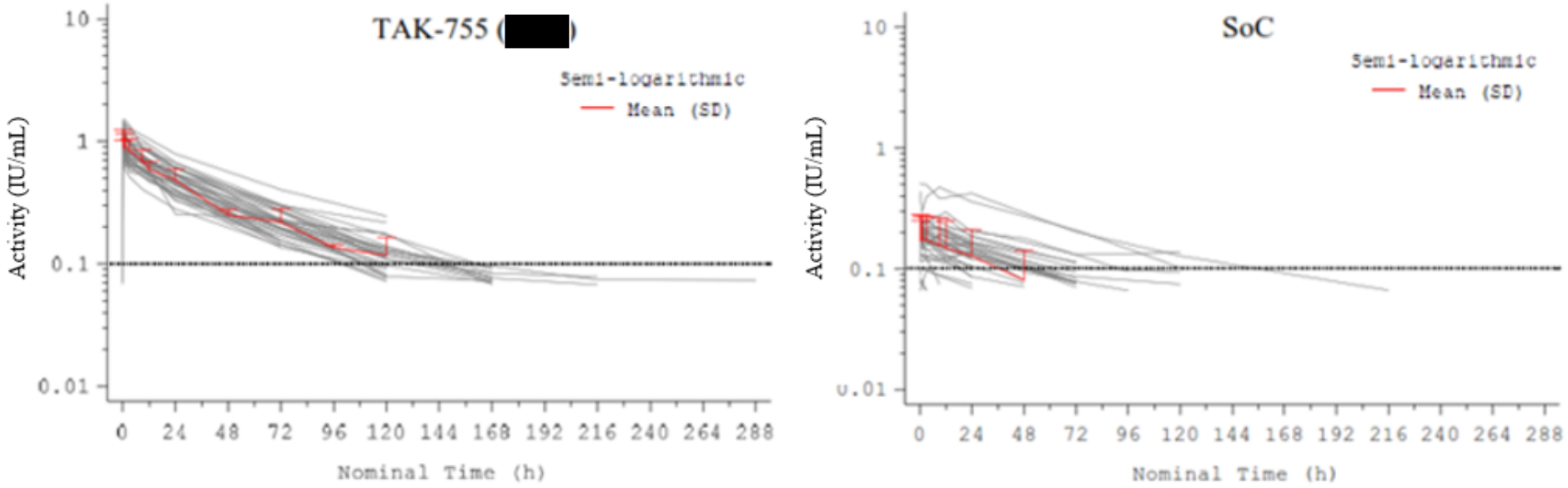
限大時間までの血漿中活性（濃度）－時間曲線下面積（AUC_{∞}）、CL、V_{ss} 及び MRT 等の λ_z に関連する薬物動態パラメータを適切に評価することはできなかった。IR の平均値は、ADAMTS13 活性と ADAMTS13 抗原量の間で同程度であった（それぞれ 0.022 及び 0.020 IU/mL/IU/kg）。薬物動態パラメータの評価には限界があるものの、ADAMTS13 活性及び ADAMTS13 抗原量の薬物動態の時間的推移に基づくと、標準治療薬投与時の ADAMTS13 活性及び ADAMTS13 抗原量の薬物動態特性は類似していると考えられた。

標準治療薬投与時の ADAMTS13 活性及び抗原量のばらつき（CV%：>80%）が TAK-755 投与時と比較して大きかったことは注意すべき点である。これは、標準治療の治療薬（FFP、有機溶媒／界面活性剤処理血漿、又は FVIII 濃縮製剤など）が複数あり、標準治療薬における実際の ADAMTS13 の力価にばらつきがあることに起因するものと考えられる。PK-I 期では、標準治療（FFP）を受けた患者の ADAMTS13 活性に基づく体重換算用量の平均値（範囲）は 9（0.7～22.3）IU/kg であるが、TAK-755 の体重換算用量の平均値（範囲）は 40（38.6～41.0）IU/kg であった。

TAK-755 は標準治療薬と比較して多くの ADAMTS13 を含有する（標準治療薬では平均で約 9 IU/kg に対し、TAK-755 では約 40 IU/kg）ため、TAK-755 投与後の ADAMTS13 活性の曝露量パラメータ〔AUC、C_{max} 及び投与後 0 時間から 168 時間までの平均血漿中活性（$C_{ave,168}$）〕は、標準治療薬投与時と比較して約 5 倍高かった。$C_{ave,168}$ の平均値は、TAK-755 投与後では 0.26 IU/mL（ADAMTS13 活性：26%）であったのに対し、標準治療薬投与後では 0.07 IU/mL（ADAMTS13 活性：7%）であったことから、標準治療薬投与時と比較して TAK-755 投与時では平均 ADAMTS13 活性が一貫して高く、正常値の閾値となる ADAMTS13 活性 10%を数倍上回ることが示唆された。ADAMTS13 活性が 10%以上である期間の平均値は、TAK-755 投与後では 5.2 日、標準治療薬投与後では 1.7 日であり（図 2.7.2.2-9）、$C_{ave,168}$ の薬物動態パラメータとよく相関していた。

TAK-755 又は標準治療薬投与後に得られた ADAMTS13 活性の薬物動態特性は概して同様であった。IR の平均値は、TAK-755 [redacted] 投与後では 0.025 IU/mL/IU/kg であったのに対し、標準治療薬投与後では 0.022 IU/mL/IU/kg であった。

要約すると、TAK-755 は標準治療薬と比較して多くの ADAMTS13 を含有するため、TAK-755 投与後では、ADAMTS13 活性の曝露量パラメータ〔AUC、C_{max} 及び平均血漿中活性（濃度）（C_{ave}）〕は一貫して標準治療薬よりも高値を示した。TAK-755 又は標準治療薬のいずれを投与した場合も、ADAMTS13 活性の薬物動態特性は、ADAMTS13 抗原量の薬物動態特性と同様であった。



ADAMTS13=a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, number 13; iCSR=interim clinical study report; [redacted]; PK=pharmacokinetics; SD=standard deviation; SoC=standard of care

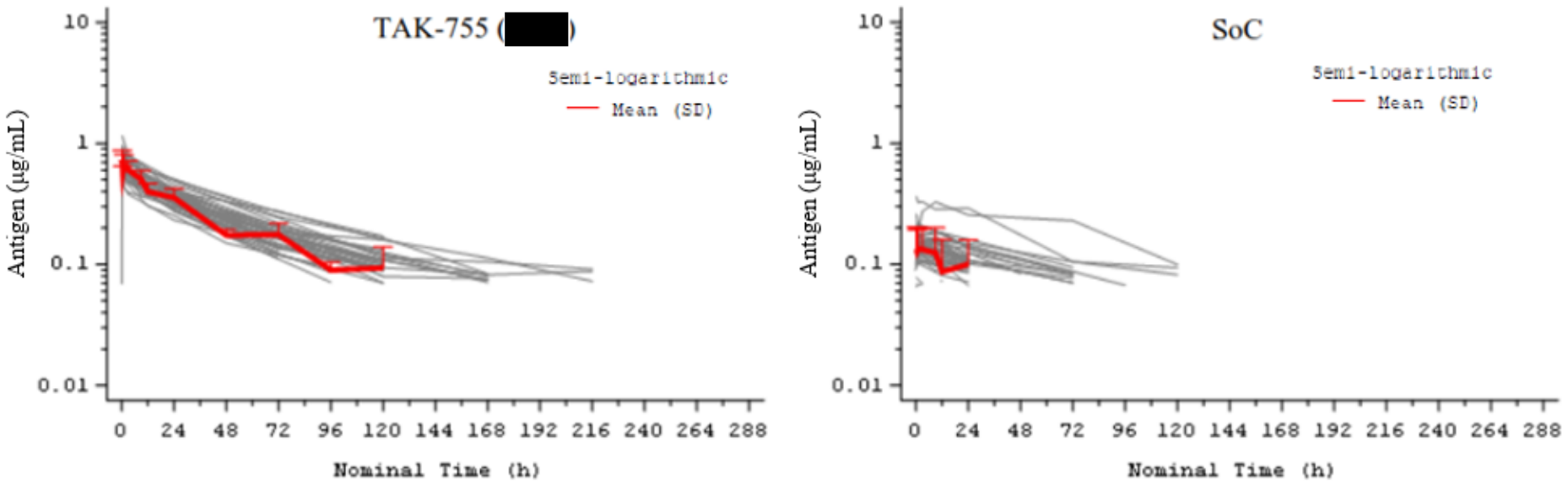
The LLOQ for ADAMTS13 activity is 0.065 IU/mL. Individual and mean values that are below the LLOQ are presented as 0 on the linear plot and missing on the semi-logarithmic plot.

Subject [redacted]/[redacted] passed screening and entered the study more than once and is included as 2 study subjects. All data for each subject ID are included in the analyses.

Dashed horizontal line represents the reference line of 0.1 IU/mL (or 10% activity).

Source: Study 281102 iCSR Figure 5

図 2.7.2.2-6　成人、青年期及び小児の cTTP 患者に TAK-755 [redacted] 40 IU/kg 又は標準治療薬を静脈内投与時の ADAMTS13 活性（平均値±SD 及び個別値）の時間的推移（281102 試験 PK-I 期：薬物動態解析対象集団、片対数プロット）



ADAMTS13=a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, number 13; iCSR=interim clinical study report; [redacted]; PK=pharmacokinetics; SD=standard deviation; SoC=standard of care

The LLOQ is 65 mIU/mL (0.065 IU/mL) for ADAMTS13 Activity and 65 ng/mL (0.065 ug/mL) for ADAMTS13 Antigen. Individual and mean values that are below the LLOQ are presented as 0 on linear plot and missing on semi-logarithmic plots.

There are two rescreened subjects, including [redacted] and [redacted], which are allowed by protocol. Each rescreened subject was treated as 2 different subjects for analysis, and all data as collected were included.

Source: Study 281102 iCSR Figure 4

図 2.7.2.2-7　成人、青年期及び小児の cTTP 患者に TAK-755 [redacted] 40 IU/kg 又は標準治療薬を静脈内投与時の ADAMTS13 抗原量（平均値±SD 及び個別値）の時間的推移（281102 試験 PK-I 期：薬物動態解析対象集団、片対数プロット）

表 2.7.2.2-9　成人、青年期及び小児の cTTP 患者に TAK-755 [redacted] 40 IU/kg 又は標準治療薬を静脈内投与時の ADAMTS13 活性の薬物動態パラメータ（281102 試験 PK-I 期：薬物動態解析対象集団）

Statistic	C_{max} (IU/mL)	T_{max} (h)	IR (IU/mL)/ (IU/kg)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{∞} (h*IU/mL)	AUC_{all} (h*IU/mL)	AUC_{168} (h*IU/mL)	$C_{ave,168}$ (IU/mL)	Time Above 10% Activity (days)	MRT_{∞} (h)	CL (L/h)	V_{ss} (L)
TAK-755 [redacted]												
N	34	34	34	34	32	34	27	27	34	32	32	32
Mean (SD)	1.01 (0.240)	0.33 (0.23, 1.10)[a]	0.025 (0.006)	47.12 (11.397)	50.01 (11.050)	44.40 (11.124)	44.39 (9.521)	0.26 (0.056)	5.2 (0.90)	64.40 (17.216)	0.0616 (0.0142)	3.844 (0.898)
Geo Mean (Geo CV%)	0.98 (23.6)	ND	0.024 (23.8)	45.98 (22.1)	48.82 (22.7)	42.98 (26.9)	43.42 (21.7)	0.26 (21.8)	5.1 (18.4)	62.62 (23.5)	0.0600 (24.7)	3.750 (22.5)
SoC												
N	36	36	26	23	2	32	23	22	36	2	2	2
Mean (SD)	0.19 (0.106)	3.44 (0.00, 23.50)[a]	0.022 (0.024)	62.66 (28.281)	38.0, 43.3[b]	10.6 (8.136)	11.41 (8.158)	0.07 (0.048)	1.7 (1.43)	72.5,91.8[b]	0.0392, 0.0887[b]	2.85,8.14[b]
Geo Mean (Geo CV%)	0.19 (46.5)	ND	0.019 (53.6)	57.72 (42.2)	ND	7.572 (130.7)	9.24 (77.1)	0.06 (77.4)	1.6 (124.0)	ND	ND	ND

ADAMTS13=a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, number 13; AUC_{168}=area under the concentration-time curve from time zero to 168 h; AUC_{∞}=area under the concentration-time curve from time zero to infinity; AUC_t=area under the concentration-time curve from time zero to time t; AUC_{all}=area under the concentrationtime curve from time zero to the last sampling point; $C_{ave,168}$=average concentration from the given interval time zero to 168 h; CL=clearance; C_{max}=maximum concentration; CV=coefficient of variation, Geo=geometric; iCSR=interim clinical study report; IR=incremental recovery; MRT=mean residence time; N=number of subjects included in the analysis; max=maximum; min=minimum; NCA=non-compartmental analysis; ND=not determined, [redacted]; PK=pharmacokinetics; SD=standard deviation; SoC=standard of care; $t_{1/2}$=half-life; T_{max}=time to maximum concentration; V_{ss}=steady-state volume of distribution

a Median (min, max) is presented for T_{max}.

b Only min, max is presented.

There are 2 rescreened subjects, including [redacted] and [redacted], which are allowed by protocol. For each rescreened subject, it is treated as 2 different subjects for analysis, and all data as collected are included.

For AUC_{168}, if concentration at the end of the interval is available but collection time was missing, AUC was calculated using the scheduled time. If concentration at the end of the interval is missing, AUC_{168} was not calculated per pre-specified NCA plan; average concentration [$C_{ave,168}$] was calculated as AUC_t/t over 0-168 hours, using actual time for t; For TAK-755, TAK-755 [redacted] ADAMTS13 activity PK parameters are presented here.

Source: Study 281102 iCSR Table 34

表 2.7.2.2-10　成人、青年期及び小児の cTTP 患者に TAK-755 [redacted] 40 IU/kg 又は標準治療薬を静脈内投与時の ADAMTS13 抗原量の薬物動態パラメータ（281102 試験 PK-I 期：薬物動態解析対象集団）

Statistic	C_{max} (µg/mL)	T_{max} (h)	IR (µg/mL)/ (µg/kg)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{∞} (h*IU/mL)	AUC_{all} (h*IU/mL)	AUC_{168} (h*IU/mL)	$C_{ave,168}$ (IU/mL)	MRT_{∞} (h)	CL (L/h)	V_{ss} (L)
TAK-755 [redacted]											
N	34	34	34	34	31	34	27	27	31	31	31
Mean (SD)	0.7213 (0.14852)	0.33 (0.23, 1.18)[a]	0.0303 (0.0065)	53.59 (13.355)	39.97 (10.086)	34.12 (9.647)	33.99 (7.851)	0.2010 (0.0462)	71.20 (16.540)	0.0455 (0.0118)	3.120 (0.657)
Geo Mean (Geo CV%)	0.707 (20.3)	ND	0.0297 (21.3)	52.01 (25.3)	38.79 (25.2)	32.83 (28.8)	33.11 (23.7)	0.196 (23.8)	69.33 (23.9)	0.0440 (27.1)	3.050 (22.3)
SoC											
N	36	36	26	17	2	32	25	24	2	1	1
Mean (SD)	0.1383 (0.074)	3.02 (0.00,10.50)[a]	0.0197 (0.0064)	59.48 (23.049)	0.372, 26.9 [b]	7.739 (5.881)	7.764 (6.350)	0.0481 (0.0372)	10.7, 75.4 [b]	ND	ND
Geo Mean (Geo CV%)	0.1384 (47.1)	ND	0.0188 (32.1)	53.24 (61.8)	ND	5.440 (139.0)	5.196 (158.8)	0.0348 (128.3)	ND	ND	ND

ADAMTS13=a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, number 13; AUC_{168}=area under the concentration-time curve from time zero to 168 h; AUC_{∞}=area under the concentration-time curve from time zero to infinity; AUC_t=area under the concentration-time curve from time zero to time t; AUC_{all}=area under the concentration-time curve from time zero to the last sampling point; $C_{ave,168}$=average concentration from the given interval time zero to 168 h; CL=clearance; C_{max}=maximum concentration; CV=coefficient of variation, Geo=geometric; iCSR=interim clinical study report; IR=incremental recovery; MRT=mean residence time; N=number of subjects included in the analysis; max=maximum; min=minimum; NCA=non-compartmental analysis; ND=not determined, [redacted]; PK=pharmacokinetics; SD=standard deviation; SoC=standard of care; $t_{1/2}$=half-life; T_{max}=time to maximum concentration; V_{ss}=steady-state volume of distribution

a Median (min, max) is presented for T_{max}.

b Only min, max is presented.

There are 2 rescreened subjects, including [redacted] and [redacted], which are allowed by protocol. For each rescreened subject, it's treated as 2 different subjects for analysis, and all data as collected are included.

For AUC_{168}, if concentration at the end of the interval is available but collection time was missing, AUC was calculated using the scheduled time. If concentration at the end of the interval is missing, AUC_{168} was not calculated per pre-specified NCA plan; Average concentration [$C_{ave,168}$] was calculated as AUC_t/t over 0-168 h, using actual time for t; For TAK-755, TAK-755 [redacted] ADAMTS13 activity PK parameters are presented here.

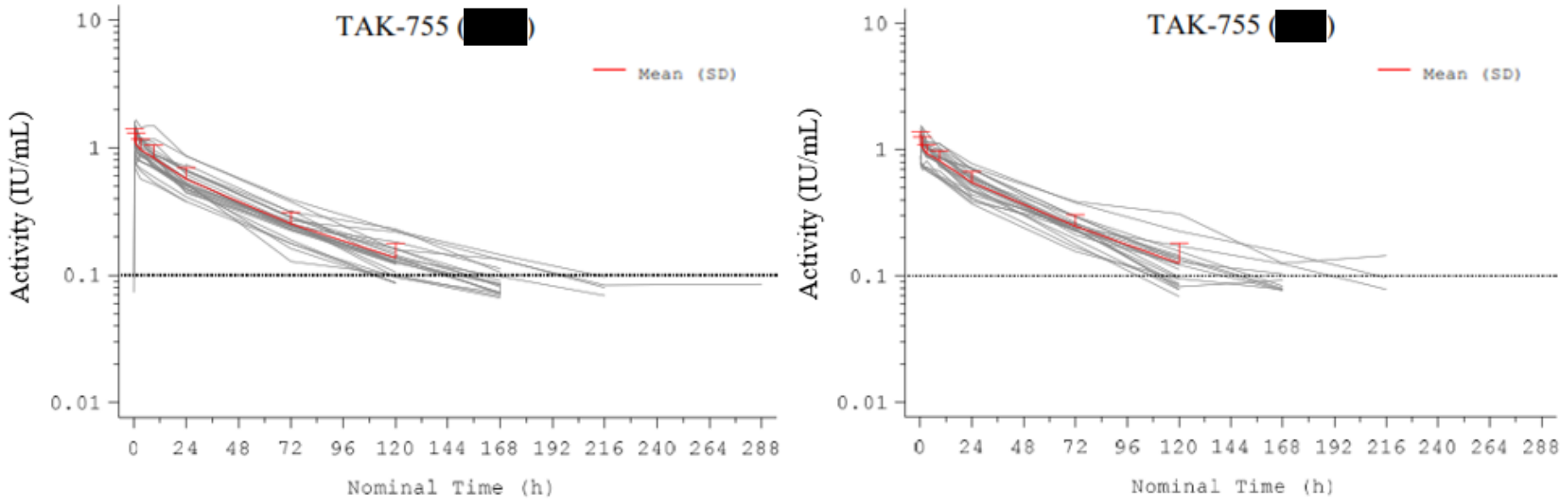
Source: Study 281102 iCSR Table 33

② TAK-755 [redacted] 及び TAK-755 [redacted] 間の薬物動態に基づく同等性／同質性評価（PK-II 期）

PK-II 期は、ADAMTS13 活性及び ADAMTS13 抗原量の曝露量（AUC 及び C_{max}）に基づく薬物動態について TAK-755 [redacted] と TAK-755 [redacted] 間での同等性／同質性を評価することを目的とした。

PK-II 期には成人及び青年期の患者が含まれた。成人及び青年期の患者における ADAMTS13 活性及び ADAMTS13 抗原量の薬物動態プロファイルは、TAK-755 [redacted] 投与後と TAK-755 [redacted] 投与後で概ね同様であった（図 2.7.2.2-8 及び図 2.7.2.2-9）。また、ADAMTS13 活性及び ADAMTS13 抗原量の CL、V_{ss} 及び MRT の平均値も、TAK-755 [redacted]（ADAMTS13 活性：それぞれ 0.05 L/h、3.4 L、65.7 時間、ADAMTS13 抗原量：それぞれ 0.04 L/h、2.8 L、70.5 時間）と TAK-755 [redacted]（ADAMTS13 活性：それぞれ 0.05 L/h、3.3 L、63.8 時間、ADAMTS13 抗原量：それぞれ 0.05 L/h、3.0 L、66.9 時間）で同程度であった（表 2.7.2.2-11 及び表 2.7.2.2-12）。これらの結果から、TAK-755 [redacted] と TAK-755 [redacted] の薬物動態は類似していることが示唆された。

ADAMTS13 活性及び ADAMTS13 抗原量の薬物動態パラメータについて統計学的な比較（薬物動態に基づく同等性／同質性評価）を行った。ADAMTS13 活性及び ADAMTS13 抗原量の薬物動態パラメータのそれぞれの統計学的比較は、TAK-755 [redacted] の投与前の ADAMTS13 活性ベースライン値が異常に高値であった 1 例（患者 ID [redacted]）、投与予定であった TAK-755 [redacted] ではなく TAK-755 [redacted] を投与するという治験実施計画書からの重大な逸脱があった 1 例（患者 ID [redacted]）、及び TAK-755 [redacted] 投与後の ADAMTS13 活性及び ADAMTS13 抗原量の時間的推移が一般的な静脈内投与時の推移と異なっていた（同一患者内の TAK-755 [redacted] との比較及び他の患者における TAK-755 [redacted] の投与との比較においても、ADAMTS13 活性及び ADAMTS13 抗原量の時間的推移の形状が異なっていた）1 例（患者 ID [redacted]）の計 3 例を除外して実施した。TAK-755 [redacted] と TAK-755 [redacted] 間の AUC 及び C_{max} の幾何平均比及びその 90%信頼区間（CI）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。したがって、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／同質性が示された。



ADAMTS13=a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, number 13; iCSR=interim clinical study report; [redacted]; PK=pharmacokinetics; SD=standard deviation; [redacted]

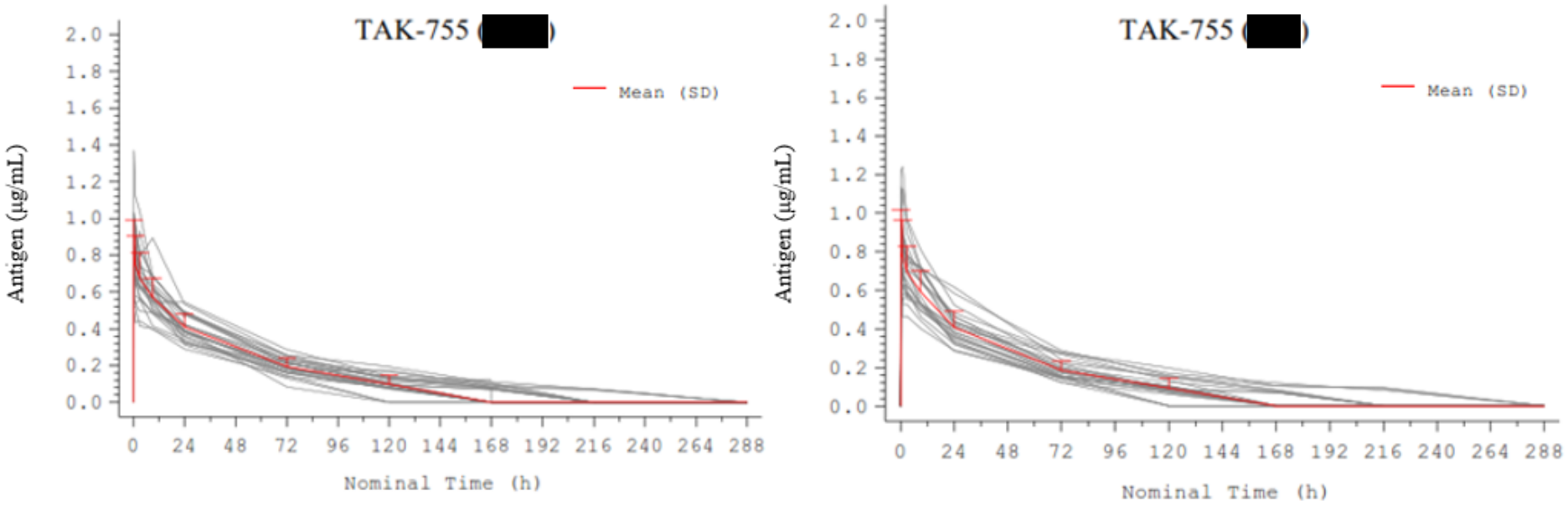
The LLOQ for ADAMTS13 activity is 0.065 IU/mL. Individual and mean values that are below the LLOQ are presented as 0 on the linear plot and missing on the semi-logarithmic plot.

Subject [redacted]/[redacted] passed screening and entered the study more than once and is included as 2 study subjects. All data for each subject ID are included in the analyses.

Dashed horizontal line represents the reference line of 0.1 IU/mL.

Source: Study 281102 iCSR Figure 6

図 2.7.2.2-8　成人及び青年期の cTTP 患者に TAK-755 [redacted] 40IU/kg 又は TAK-755 [redacted] 40 IU/kg を静脈内投与時の ADAMTS13 活性（平均値±SD 及び個別値）の時間的推移（281102 試験 PK-II 期、薬物動態解析対象集団、片対数プロット）



ADAMTS13=a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, number 13; iCSR=interim clinical study report; LLOQ=lower limit of quantification; [redacted];
PK=pharmacokinetics; SD=standard deviation; [redacted]
The LLOQ for ADAMTS13 antigen is 0.065 µg/mL. Individual and mean values that are below the LLOQ are presented as 0 on the linear plot.
Subject [redacted]/[redacted] passed screening and entered the study more than once and is included as 2 study subjects. All data for each subject ID are included in the analyses.
Source: Study 281102 iCSR Figure 7

図 2.7.2.2-9　成人及び青年期の cTTP 患者に TAK-755 [redacted] 40IU/kg 又は TAK-755 [redacted] 40 IU/kg を静脈内投与時の ADAMTS13 抗原量（平均値±SD 及び個別値）の時間的推移（281102 試験 PK-II 期、薬物動態解析対象集団、線形プロット）

表 2.7.2.2-11　成人及び青年期の cTTP 患者に TAK-755 [redacted] 40 IU/kg 又は TAK-755 [redacted] 40 IU/kg を静脈内投与後の ADAMTS13 活性の薬物動態パラメータ（281102 試験 PK-II 期、薬物動態解析対象集団）

Statistic	C_{max} (IU/mL)	T_{max} (h)	IR (IU/mL)/ (IU/kg)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{∞} (h*IU/mL)	AUC_{all} (h*IU/mL)	AUC_{168} (h*IU/mL)	C_{ave} (IU/mL)	Time Above 10% Activity (days)	MRT_{∞} (h)	CL (L/h)	V_{ss} (L)
TAK-755 [redacted]												
N	27	27	27	27	26	27	27	27	27	26	26	26
Mean (SD)	1.16 (0.265)	0.35 (0.22, 2.78) [a]	0.03 (0.007)	52.19 (15.365)	58.57 (12.872)	53.48 (12.100)	51.87 (10.809)	0.31 (0.064)	6.14 (1.147)	65.71 (13.228)	0.05 (0.013)	3.42 (0.706)
Geo Mean (Geo CV%)	1.125 (23.7)	ND	0.03 (24.0)	50.27 (27.9)	57.33 (21.2)	52.26 (21.9)	50.85 (20.4)	0.30 (20.4)	6.05 (17.9)	64.47 (20.2)	0.05 (24.5)	3.34 (22.2)
TAK-755 [redacted]												
N	23	23	23	23	22	22	23	23	23	22	22	22
Mean (SD)	1.15 (0.252)	0.33 (0.25, 1.08) [a]	0.03 (0.006)	47.80 (13.697)	57.57 (13.872)	52.81 (12.863)	51.26 (10.891)	0.30 (0.066)	5.84 (1.177)	63.79 (15.971)	0.05 (0.013)	3.30 (0.620)
Geo Mean (Geo CV%)	1.13 (23.4)	ND	0.03 (23.1)	46.20 (26.4)	56.04 (24.1)	51.41 (23.9)	50.18 (21.3)	0.30 (21.8)	5.74 (18.8)	62.17 (22.7)	0.05 (26.5)	3.24 (18.9)

ADAMTS13=a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, number 13; AUC_{168}=area under the concentration-time curve from time zero to 168 hours; AUC_{∞}=area under the concentration-time curve from time zero to infinity; AUC_{all}=area under the concentration-time curve from time zero to the last sampling time point; C_{ave}=average concentration; $C_{ave,168}$=average concentration from the given interval time zero to 168 h; CL=clearance; C_{max}=maximum concentration; CV=coefficient of variation, Geo=geometric; iCSR=interim clinical study report; IR=incremental recovery; max=maximum; min=minimum; MRT=mean residence time; ND=not determined; [redacted]; PK=pharmacokinetics SD=standard deviation, [redacted]; $t_{1/2}$=half-life; T_{max}=time to maximum concentration; V_{ss}=steady-state volume of distribution

There are two rescreened subjects, including [redacted] and [redacted], which are allowed by protocol. Each rescreened subject is treated as 2 different subjects for analysis, and all data as collected are included.

a Median (min, max) is presented for T_{max}

Source: Study 281102 iCSR Table 35

表 2.7.2.2-12　成人及び青年期の cTTP 患者に TAK-755 [redacted] 40 IU/kg 又は TAK-755 [redacted] 40 IU/kg を静脈内投与時の ADAMTS13 抗原量の薬物動態パラメータ（281102 試験 PK-II 期、薬物動態解析対象集団）

Statistic	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (h)	IR (μg/mL)/ (μg/kg)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{∞} (h*μg/mL)	AUC_{all} (h*μg/mL)	AUC_{168} (h*μg/mL)	C_{ave} (μg/mL)	Time Above 10% Activity (days)	MRT_{∞} (h)	CL (L/h)	V_{ss} (L)
TAK-755 [redacted]												
N	27	27	27	27	25	27	27	27	0	25	25	25
Mean (SD)	0.81 (0.185)	0.33 (0.22, 2.63) [a]	0.03 (0.008)	53.16 (16.418)	44.38 (9.4543)	38.96 (8.6698)	37.75 (7.2976)	0.22 (0.043)	ND	70.51 (20.004)	0.04 (0.0112)	2.80 (0.501)
Geo Mean (Geo CV%)	0.79 (22.6)	ND	0.03 (23.6)	51.18 (27.6)	43.44 (21.3)	38.05 (22.5)	37.06 (19.9)	0.22 (19.8)	ND	67.92 (28.6)	0.04 (28.2)	2.76 (18.2)
TAK-755 [redacted]												
N	24	24	24	24	23	24	24	24	0	23	23	23
Mean (SD)	0.84 (0.167)	0.33 (0.28, 1.18) [a]	0.03 (0.007)	50.31 (16.134)	42.91 (12.476)	38.97 (11.148)	37.73 (9.2664)	0.22 (0.055423)	ND	66.88 (18.923)	0.05 (0.0132)	3.02 (0.634)
Geo Mean (Geo CV%)	0.83 (19.3)	ND	0.03 (19.5)	47.99 (32.1)	41.33 (28.1)	37.58 (27.5)	36.70 (24.0)	0.22 (24.3)	ND	64.41 (28.7)	0.05 (29.0)	2.97 (20.7)

ADAMTS13=a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, number 13; AUC_{168}=area under the concentration-time curve from time zero to 168 hours; AUC_{∞}=area under the concentration-time curve from time zero to infinity; AUC_{all}=area under the concentration-time curve from time zero to the last sampling time point; C_{ave}=average concentration; $C_{ave,168}$=average concentration from the given interval time zero to 168 h; CL=clearance; C_{max}=maximum concentration; CV=coefficient of variation, Geo=geometric; iCSR=interim clinical study report; IR=incremental recovery; max=maximum; min=minimum; MRT=mean residence time; ND=not determined; [redacted]; PK=pharmacokinetics SD=standard deviation, [redacted]; $t_{1/2}$=half-life; T_{max}=time to maximum concentration; V_{ss}=steady-state volume of distribution

There are two rescreened subjects, including [redacted] and [redacted], which are allowed by protocol. Each rescreened subject is treated as 2 different subjects for analysis, and all data as collected are included.

a Median (min, max) is presented for T_{max}

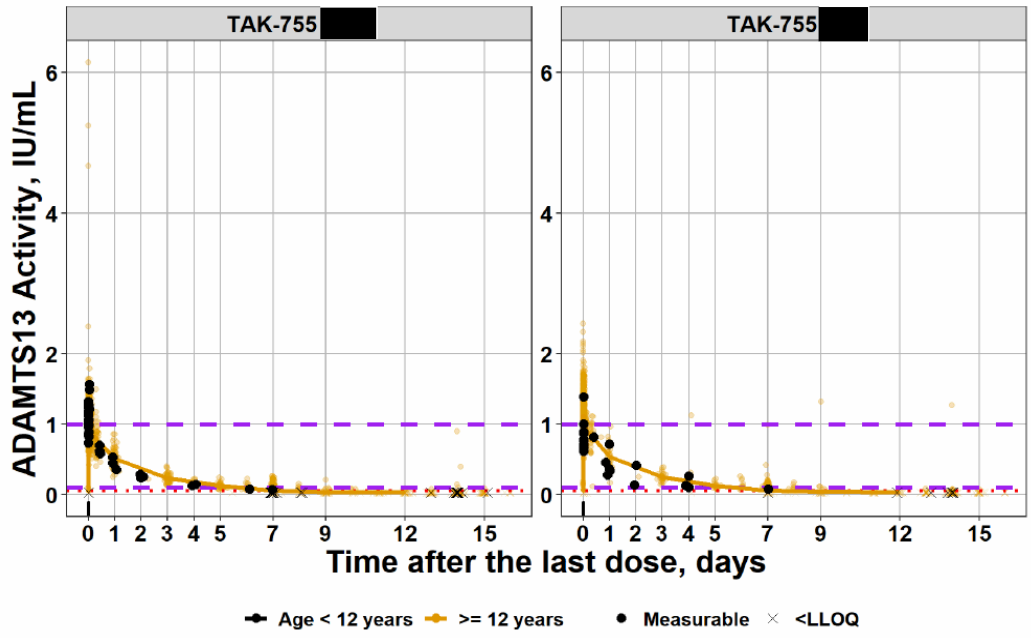
Source: Study 281102 iCSR Table 35

③ 年齢別の薬物動態特性の評価

中間解析のカットオフ日（2022 年 8 月 12 日）時点において、NCA が実施可能な、低年齢（12 歳未満）のための少数回採血及び多数回採血に準じる時点数での採血（semi-intensive）に基づく薬物動態評価用検体が得られた。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。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 であった。これらの値は 18 歳以上での結果（1.0 IU/mL）と同程度であった。また、IR の平均値は 6～11 歳、12～17 歳及び 18 歳以上の年齢層間で同程度であり、それぞれ 0.023、0.023 及び 0.025 IU/mL/IU/kg であった。NCA に基づくと、C_{max}、T_{max} 及び IR は小児患者を含む年齢層間で一貫していることが示された。NCA の結果及び母集団薬物動態解析（2.7.2.3.2）に基づき、体重換算用量で静脈内投与後の ADAMTS13 活性の薬物動態は、全年齢層間で類似していると考えられた。

また、12 歳未満の患者から得られた小児の薬物動態データに基づくと、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なることが示された（図 2.7.2.2-10）。年齢による ADAMTS13 の薬物動態への影響はないと考えられた。

したがって、体重に基づく用量調整に加え、年齢に応じて用量を調節する必要はないと考えられる。



ADAMTS13=a disintegrin and metalloproteinase with a type 1 motif, number 13; ER=exposure-response; LLOQ=lower limit of quantification; [redacted]; popPK=population pharmacokinetics; [redacted]
Note: Solid line represents the mean profile of data using subjects ≥12 years; All available individual data from subjects with <12 years are presented as black solid circles; Two reference horizontal purple lines represent 10% and 100% activity, respectively; red dotted line represents [redacted]% activity (assay LLOQ).
Source: PopPK and ER Report Appendix 1 (Section 11.6)

図 2.7.2.2-10　cTTP 患者（12 歳未満及び 12 歳以上）に TAK-755 [redacted] 40 IU/kg 又は TAK-755 [redacted] 40 IU/kg を静脈内投与後の ADAMTS13 活性（平均値及び個別値）の時間的推移（281102 試験）

④ TAK-755 [redacted] の薬物動態の時間依存性の評価（PK-III 期）

PK-III の目的は、3 期終了時の TAK-755 [redacted] の長期曝露による時間依存的な薬物動態変化の有無を評価することであった。薬物動態評価用検体は、適格な患者（18 歳以上、5 例）から少数回採血及び多数回採血に準じる時点数での採血（semi-intensive）に基づき採取した。TAK-755 [redacted] 40 IU/kg を静脈内投与後に得られた ADAMTS13 活性及び ADAMTS13 抗原量の時間的推移及び薬物動態パラメータについては、それぞれ図 2.7.2.2-11 及び表 2.7.2.2-13 に示す。

ADAMTS13 活性における C_{max}、AUC_{∞}及び CL の平均値は、PK-II 期の TAK-755 [redacted] 投与後（それぞれ 1.2 IU/mL、57.6 h*IU/mL 及び 0.05 L/h）と、PK-III 期の TAK-755 [redacted] 投与後（それぞれ 1.3 IU/mL、58 h*IU/mL 及び 0.05 L/h）で同程度であった。ADAMTS13 抗原量の薬物動態パラメータについても同様の傾向が認められた。なお、$t_{1/2}$ 及びその他の λ_Z に関連する NCA の薬物動態パラメータ（AUC_{∞}、MRT、V_{ss} 及び CL など）については、PK-III 期での評価時点数が限られている（semi-intensive による採血）ことから、解釈に注意する必要がある。

以上のことから、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。

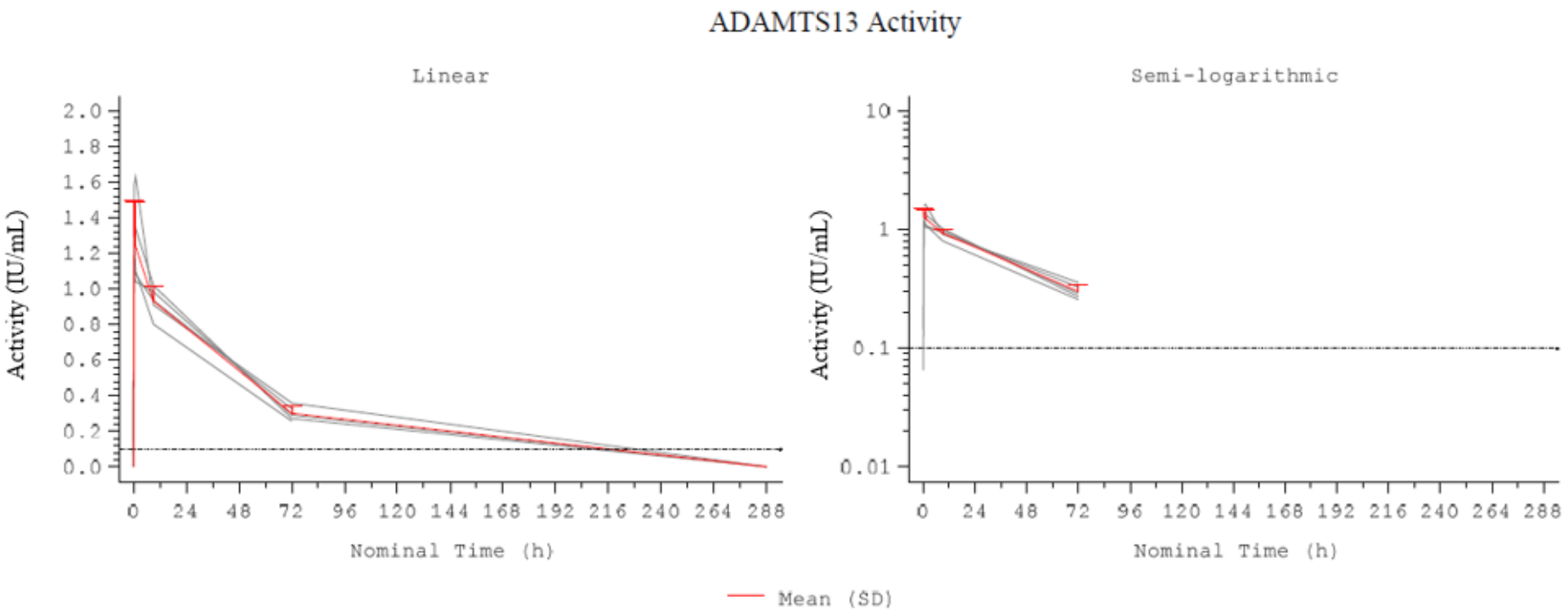
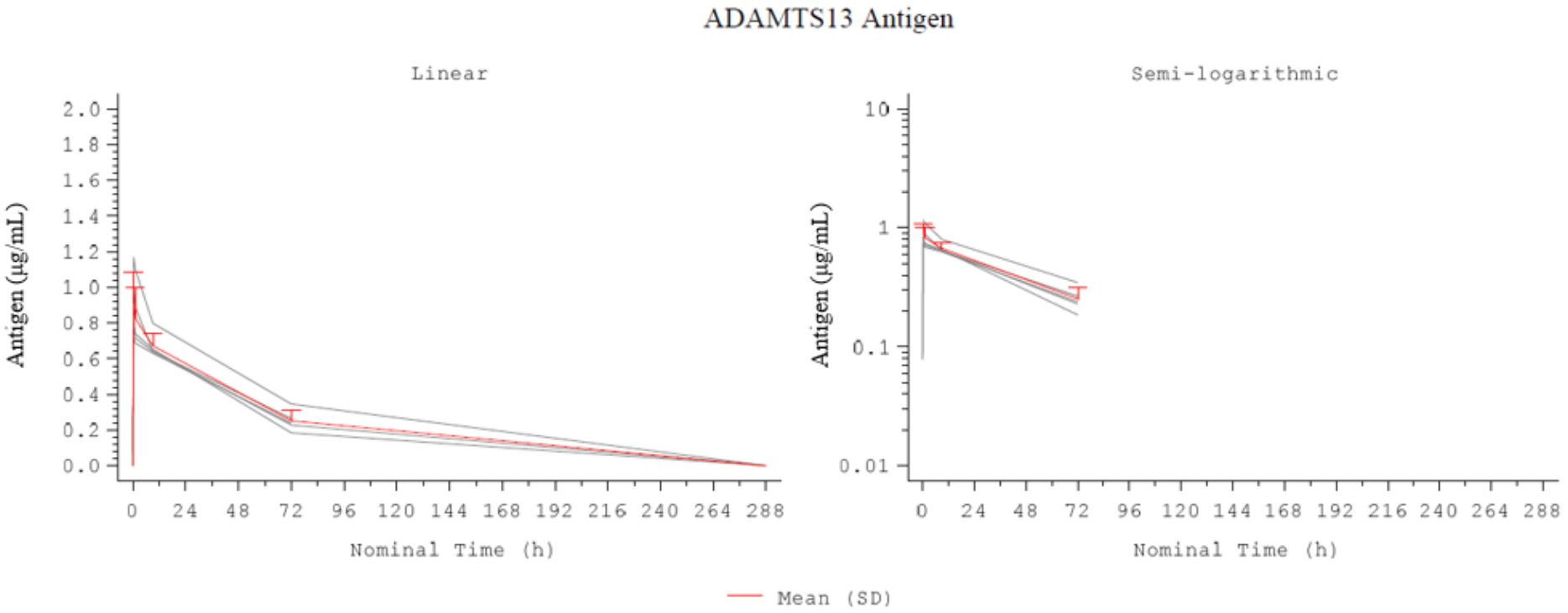


図 2.7.2.2-11　成人の cTTP 患者に TAK-755 [redacted] 40 IU/kg を静脈内投与後の ADAMTS13 活性及び ADAMTS13 抗原量（平均値±SD 及び個別値）の時間的推移（281102 試験 PK-III 期、薬物動態解析対象集団）



LLOQ=lower limit of quantitation; SD=standard deviation
The LLOQ for ADAMTS13 activity is 0.065 IU/mL and for ADAMTS13 antigen is 0.065 µg/mL. Individual and mean values that are below the LLOQ are presented as 0 on the linear plot and missing on the semi-logarithmic plot.
Subject [redacted]/[redacted] passed screening and entered the study more than once and is included as 2 study subjects. All data for each subject ID are included in the analyses.
Dashed horizontal line represents the reference line of 0.1 IU/mL.
Source: Study 281102 iCSR Figure 8

図 2.7.2.2-11　成人の cTTP 患者に TAK-755 [redacted] 40 IU/kg を静脈内投与後の ADAMTS13 活性及び ADAMTS13 抗原量（平均値±SD 及び個別値）の時間的推移（281102 試験 PK-III 期、薬物動態解析対象集団）（続き）

表 2.7.2.2-13　成人の cTTP 患者に TAK-755 [redacted] 40 IU/kg を静脈内投与時の薬物動態パラメータ（281102 試験 PK-III 期、薬物動態解析対象集団）

Statistic	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (h)	IR (IU/mL)/ (μg/kg)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{∞} (h*μg/mL)	AUC_{all} (h*μg/mL)	Time Above 10% Activity (days)	MRT_{∞} (h)	CL (L/h)	V_{ss} (L)
ADAMTS13 Activity										
N	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Mean (SD)	1.26 (0.26)	0.33 (0.27,1.07)[a]	0.032(0.01)	33.9 (4.30)	58 (11.53)	62.7 (23.3)	6.2 (2.95)	41.1 (7.4)	0.05 (0.01)	2.2 (0.43)
Geo Mean (Geo CV%)	1.24 (20.2)	ND	0.031(19.6)	33.6 (12.5)	57.04 (20.9)	58.8 (43.3)	5.6 (60.7)	40.6 (17.8)	0.05 (23.7)	2.2 (20.9)
ADAMTS13 Antigen										
N	5	5	5	4	3	5	ND	3	3	3
Mean (SD)	0.88 (0.21)	0.33 (0.27,0.35)[a]	0.03 (0.01)	40.2 (2.9)	43.4 (3.1)	47.9 (20.8)		48.7 (3.8)	0.05 (0.01)	2.5 (0.68)
Geo Mean (Geo CV%)	0.86 (23.8)	ND	0.03 (22.3)	40.1 (7.1)	43.3 (7.1)	44.3 (47.5)		48.6 (8.1)	0.05 (22.0)	2.5 (29.1)

a Median (min, max) is presented for T_{max}

Geo CV=geometric coefficient of variation, SD=standard deviation, Geo=geometric; ND=not determined: this parameter is not applicable for this analyte.

Subject [redacted]/[redacted] passed screening and entered the study more than once and is included as 2 study subjects. All data for each subject ID are included in the analyses.

Source: Study 281102 iCSR Table 37

オンデマンド療法コホート

オンデマンド療法コホートでは、TAK-755 の投与を受けた患者は 2 例、標準治療薬の投与を受けた患者は 3 例であった。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 活性は常に高く、正常範囲内（活性 80%又は 0.8 IU/mL 超）であった。

2）薬力学

① VWF:RCo 活性

TAK-755 群（PK-I 期及び PK-II 期）及び標準治療群（PK-I 期）のベースライン時の VWF:RCo 活性の平均値は、概してわずかに上昇していた（正常活性の平均値の約 140%～150%）。TAK-755（PK-I 期及び PK-II 期）又は標準治療薬（PK-I 期）を投与後 1～2 日までの時点で、VWF:RCo 活性のベースラインからの低下の平均値は約 15%～25%であった。一方で、全体の時間的推移からは両群間での明確な差は認められなかった。この理由としては、評価時点において cTTP 患者の疾患活動性が特に上昇せず臨床的に安定していた可能性が考えられる。また、VWF:RCo アッセイでは総活性を評価するが、リストセチン存在下の生理学的条件では不活性である球状 VWF も活性化されてしまうため、群間差が適切に評価できなかった可能性もある。投与群及び評価時点により検体数が異なっており、比較には限界があるものの、投与群間で VWF:RCo 活性の変化に明らかな差が認められなかったことは注意すべき点である。

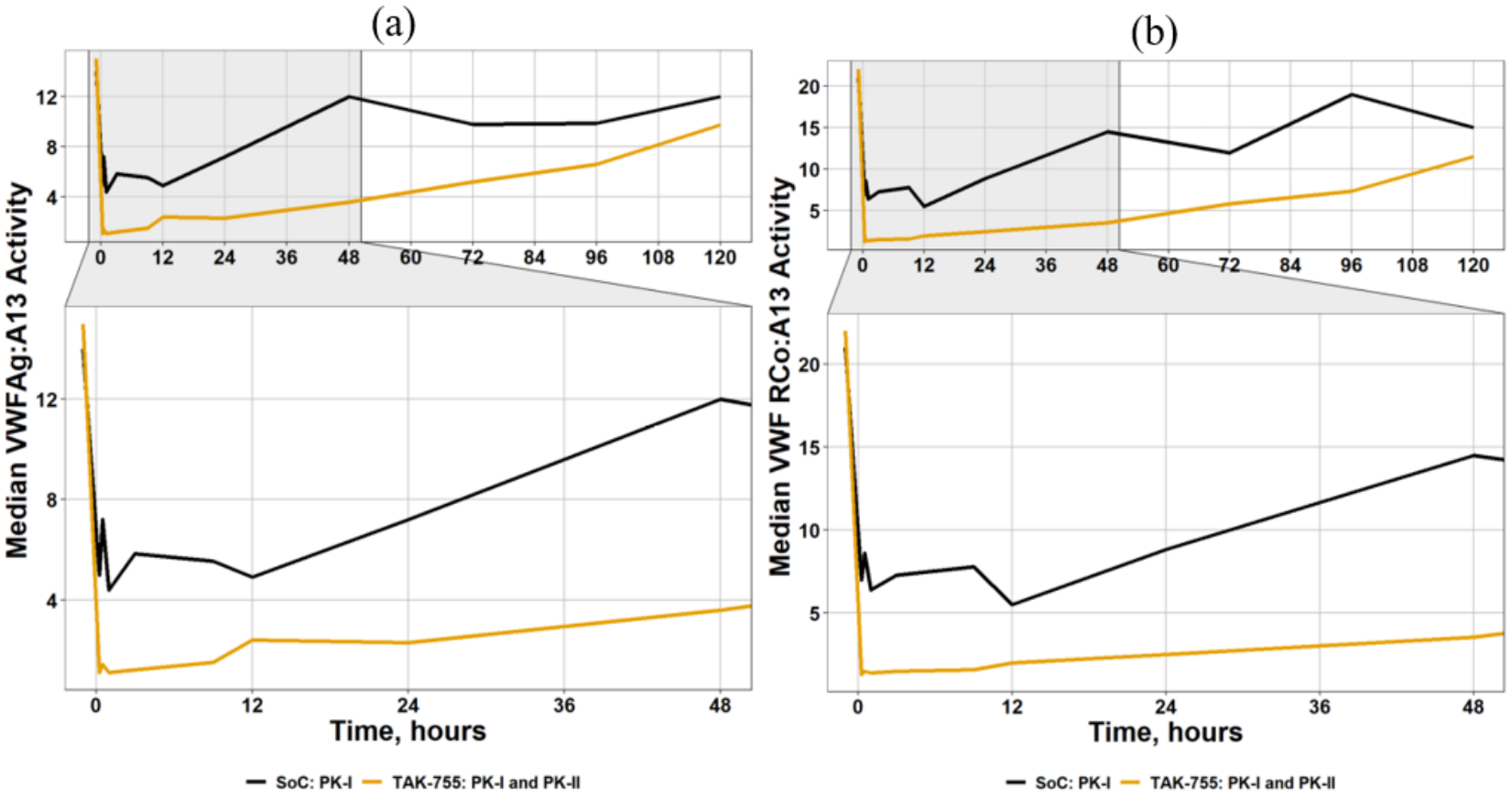
② ADAMTS13 による VWF 切断産物

PK-I 期において、標準治療群と比較して TAK-755 群の投与直後 ADAMTS13 による VWF 切断産物が検出される患者が多い傾向がみられた。しかしながら、その後の評価時点では、この差はみられなくなった。これは、TAK-755 と標準治療薬の ADAMTS13 の曝露量の差が投与直後に最も大きいことが理由の 1 つである可能性がある。

PK-II 期において、TAK-755 [redacted] と TAK-755 [redacted] を比較したとき、TAK-755 [redacted] の方が VWF 切断産物が検出される患者の割合が高かった。また、TAK-755 [redacted] と TAK-755 [redacted] のいずれについても、評価可能であった検体の 50%以上で ADAMTS13 による VWF 切断産物が TAK-755 投与後最大 72 時間まで認められた。この結果は、VWF:RCo 活性及び VWF 抗原量の結果〔2.7.2.2.2（2）2）①〕と併せて、cTTP 患者での薬力学活性を裏付けている。一方で、上記の VWF:RCo 活性に関連する問題や ADAMTS13 による VWF 切断産物に対して探索的なアッセイを用いたことといった様々な要因が結果に影響を及ぼした可能性があるため、これらの探索的薬力学評価の結果の解釈には注意が必要である。

ADAMTS13 活性に対する VWF 抗原量の比が、血栓症のリスクと関連している[2][3]ということが知られており、また VWF:RCo アッセイには限界があることから、探索的評価として、281102 試験の PK-I 期及び PK-II 期における薬物動態及び薬力学データを用いて、同じ評価時点での（a）ADAMTS13 活性に対する VWF 抗原量の比及び（b）ADAMTS13 活性に対する VWF:RCo 活性の比を算出した。これらの比の中央値の経時的推移を投与群別に図 2.7.2.2-12 に示す。TAK-755 投与後、これらの比は低下し、評価期間中にベースライン値には復帰しなかった。ベースライン値への復帰は TAK-755 より標準治療の方が速く、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。TAK-755 投与時の標準治療薬を上回る ADAMTS13 の曝露により、感染、外傷及び妊娠など、循環血中の VWF の増加を伴う状況下での予防効果が期待できる。



A13=ADAMTS13; ADAMTS13=a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, number 13; ER=exposure-response; PD=pharmacodynamic; PK=pharmacokinetics; popPK=population pharmacokinetics; SoC=standard of care; VWF:Ag=von Willebrand factor: antigen; VWF:RCo=von Willebrand factor: ristocetin cofactor; For TAK-755, PD data were pooled from PK-I and PK-II period.
Source: PopPK and ER Report Appendix 9 (Section 18.4 and 18.6)

図 2.7.2.2-12　成人、青年期及び小児の cTTP 患者に TAK-755 40 IU/kg 又は標準治療薬を静脈内投与後の ADAMTS13 活性に対する（a）VWF 抗原量及び（b）VWF:RCo 活性の比の中央値の時間的推移（治療群別）

2.7.2.2.3 cTTP 患者を対象とした第 3b 相継続試験（TAK-755-3002 試験）

：添付資料 5.3.5.2-1（評価）

（1）試験デザイン

TAK-755-3002 試験は、重度の cTTP 患者を対象として、定期補充療法及びオンデマンド療法で TAK-755 を長期投与したときの安全性及び有効性を評価する、前向き、オープン、多施設共同、単一治療群、継続試験である。本試験は実施中である。

本試験では約 77 例の適格な患者を登録し、全例に TAK-755 を 2～4 mL/分の注入速度で静脈内投与した。その内訳は、第 3 相である 281102 試験で TAK-755 の投与を完了した患者（ロールオーバー患者）を約 57 例、完了していない患者（非ロールオーバー患者）を 20 例以上とした。非ロールオーバー患者には TAK-755 の投与歴のない患者のほかに、過去に拡大アクセスプログラムや 281101 試験で TAK-755 の投与を受けた患者、及び 281102 試験で TAK-755 の投与を受けており、標準治療薬に対するアレルギー反応のために試験を中止した患者が含まれる。

定期補充療法コホートの患者には、TAK-755 40 IU/kg を週 1 回（Q1W）又は 2 週に 1 回（Q2W）で長期投与した。原則として、本試験への登録前と同じ投与頻度で TAK-755 の投与を開始することとした。

オンデマンド療法コホートには、急性 TTP イベントを発現したことがあり、適格性基準をすべて満たし、治験薬投与に同意した非ロールオーバー患者を組み入れ、急性 TTP イベントが回復するまで TAK-755 を投与することとした。

中間解析のデータカットオフ日時点で、本試験の定期補充療法コホートに計 47 例が登録されていた。内訳はロールオーバー患者が 33 例、非ロールオーバー患者が 14 例であった。47 例中 36 例（ロールオーバー患者 29 例、非ロールオーバー患者 7 例）が TAK-755 を投与され、安全性解析対象集団、最大の解析対象集団、PKFAS 及び薬力学解析対象集団（PDAS）に含まれた。

オンデマンド療法コホートには患者が組み入れられなかった。また、中間解析までに小児患者（12 歳未満）への投与は行われなかった。したがって、治験薬の血漿中活性（濃度）データ及び薬物動態／薬力学パラメータについては、定期補充療法コホート並びに成人及び青年期（12 歳以上）の患者についてのみ考察する。薬物動態及び薬力学の評価は、定期補充療法コホートの非ロールオーバー患者についてのみ実施し、スクリーニング時、来院 Day 1 の投与前（72 時間以内）、投与後 15 分、60 分、各来院時（12 週ごと）及び最終投与後 4 週間に血液検体を採取した。したがって、TAK-755-3002 試験において、281102 試験と重複して薬物動態及び薬力学の評価が実施された患者はいなかった。

（2）結果

1）薬物動態

中間解析のデータカットオフ日時点で得られていた少数回採血により得た薬物動態データを用いて母集団薬物動態解析を実施した（2.7.2.3）。得られた ADAMTS13 活性の C_{max} は、281102 試験で得られた値（2.7.2.2.2）と同程度であった。

2）薬力学

ベースライン時の VWF:RCo 活性は正常値の約 2 倍以内であった。この傾向はすべての患者で認められた。VWF:RCo 活性の上昇は確認できなかったが、この理由としては評価時点において cTTP 患者の疾患活動性が上昇せず安定していた可能性が考えられる。すなわち、少数回採血に基づく評価では、VWF:RCo 活性の変化について明らかな傾向はみられなかった。

定期補充療法の TAK-755 投与期間中に発現した急性及び亜急性 TTP イベント中の ADAMTS13 活性及び ADAMTS13 抗原量と VWF:RCo 活性及び VWF 抗原量との関連、並びに ADAMTS13 活性と有効性パラメータ（VWF、血小板、及び LDH）との関連は、薬物動態検体が少数回採血に基づくものであったこと、薬物動態及び薬力学データが限られていたこと、試験中に急性及び亜急性 TTP イベントの発現が少なかったことから評価することはできなかった。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

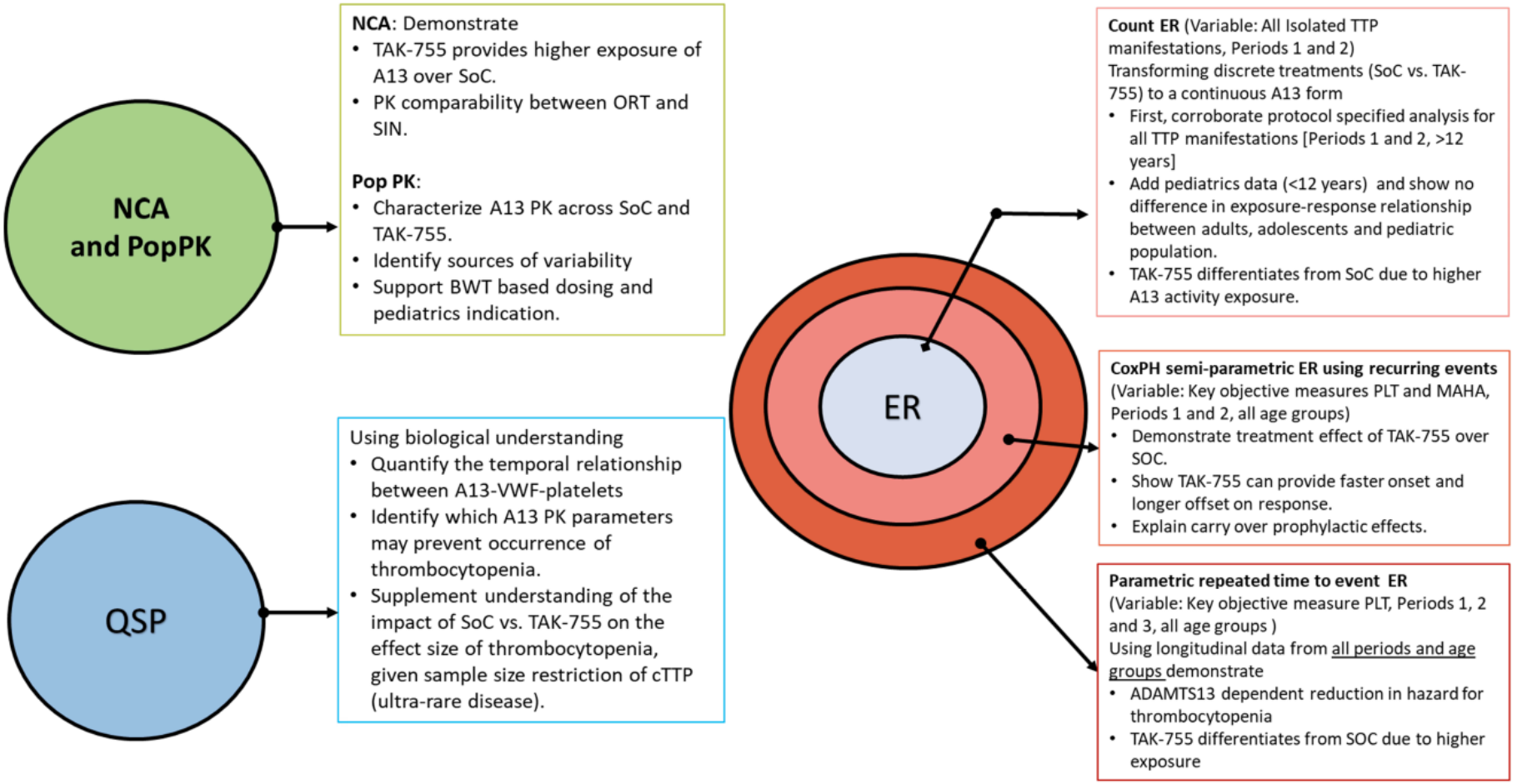
cTTP 患者での TAK-755 の臨床薬理学的特性について、完了した第 1 相試験 1 試験（281101 試験）及び実施中の第 3 相試験 2 試験〔281102 試験（ピボタル試験）及び TAK-755-3002 試験（継続試験）〕を用いて評価した。

また、cTTP が超希少疾患であることから、得られる臨床データには限りがあること、及び現在までに ADAMTS13 の曝露量と TTP の臨床症状との関係について十分な知見が得られていないことを考慮して、NCA による薬物動態解析に加え、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）も実施し、cTTP 患者での TAK-755 の臨床的有用性の評価の裏付けとした（図 2.7.2.3-1）。

cTTP 患者での ADAMTS13 活性の薬物動態特性について、NCA 及び母集団薬物動態解析を用いて評価した（2.7.2.3.1）。母集団薬物動態解析では、（a）ADAMTS13 活性の薬物動態特性の評価、（b）ばらつきの潜在的要因の特定、（c）内因性／外因性要因が ADAMTS13 活性の薬物動態に及ぼす影響の定量化、（d）成人患者、青年期患者及び 12 歳未満の小児患者に対する体重換算用量での投与の裏付けを行った（2.7.2.3.2 及び 2.7.2.3.3）。

曝露－有効性解析では、ADAMTS13 活性に基づく薬物動態パラメータと各 TTP 症状の発現減少の関係を評価した。また、TTP 症状の複合評価項目（1 つ以上の個別の TTP 症状の発現と定義）についても評価した。これらの評価には、第 3 相試験（281102 試験）の定期補充治療期間で得られた年齢層（12 歳未満及び 12 歳以上）ごとの縦断的データを含め、複数の曝露－反応解析アプローチ〔イベント再発に基づくセミパラメトリック Cox 比例ハザードモデル、及びパラメトリック repeated time-to-event（RTTE）モデル〕を活用した（2.7.2.3.4）。なお、TAK-755 の投与量、曝露量及び点滴静注時間に関連する有害事象は特定されなかったため、曝露－安全性解析は実施しなかった。

さらに、ADAMTS13 活性、VWF 及び血小板数間の関係を記述するため、QSP 解析を実施し 2.7.2.3.5 に要約した。この解析の主な目的は、（a）血小板数の正常化に重要な血漿中 ADAMTS13 活性に基づく薬物動態パラメータの特定、並びに（b）既存の作用機序の定量的モデルに基づく ADAMTS13 活性と治療タイプ（TAK-755 又は標準治療）別の血小板減少症の発現との関係の予測（すなわち血小板数回復の予測）であった。



A13=ADAMTS13; BWT=body weight; cTTP=congenital thrombotic thrombocytopenic purpura; ER=exposure-response; NCA=non-compartmental analysis; PK=pharmacokinetics; PLT=platelet; QSP=quantitative systems pharmacology; SoC=standard of care; VWF=von Willebrand factor

図 2.7.2.3-1　ADAMTS13 と TAK-755 の臨床効果の因果関係の裏付け及び標準治療との比較のための解析ストラテジー

2.7.2.3.1 cTTP 患者における薬物動態

2.7.2.3.1.1 吸収、分布、代謝及び排泄

rADAMTS13 の分子量（172 kDa）並びに吸収、分布、代謝及び排泄（ADME）特性に基づき、ADME 評価に特化した臨床試験は実施していない。

TAK-755 は静脈内投与されるため、吸収についての考察は不要である。母集団薬物動態解析に基づくと、TAK-755 の総分布容積（V1+V2）は 6.40（2.69+3.71）L であり、これは 68.7 kg の患者の総血液量と概ね一致している。また、他のタンパク製剤と同様に、投与された本剤は最終的には個々の構成アミノ酸に分解されると考えられる。

2.7.2.3.1.2 ADAMTS13 活性の薬物動態

TAK-755 の薬物動態特性は、ADAMTS13 活性及び ADAMTS13 抗原量を評価した 3 つの臨床試験成績に基づいて評価した。ADAMTS13 活性は VWF マルチマーを切断できる活性型 ADAMTS13 の機能的指標であることから、抗原量（総タンパク質）より臨床的に意義があると考えられる。なお、ADAMTS13 抗原量では、遊離タンパク質及び他のタンパク質に結合した ADAMTS13 を含む、総 ADAMTS13 タンパク質の血漿中濃度を評価した。

すべての試験を通して、ADAMTS13 活性の薬物動態プロファイルは ADAMTS13 抗原量の薬物動態プロファイルと非常に類似していた（図 2.7.2.2-1 及び図 2.7.2.2-2）。また、TAK-755 を静脈内投与したときの NCA に基づく CL、V_{ss}、$t_{1/2}$ 及び MRT は、全試験を通して ADAMTS13 活性及び ADAMTS13 抗原量の間で類似していた（TAK-755 [redacted] 40 IU/kg 投与後の ADAMTS13 活性：CL=0.05 L/h、V_{ss}=3.3 L、MRT=63.8 時間、TAK-755 [redacted] 40 IU/kg 投与後の ADAMTS13 抗原量：CL=0.05 L/h、V_{ss}=3.0 L、MRT=66.9 時間、2.7.2.2.2（2）1）②）。したがって、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）ではすべて ADAMTS13 活性に基づき評価を行った（2.7.2.3.2、2.7.2.3.4、及び 2.7.2.3.5）。

ADAMTS13 活性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。TAK-755 [redacted] 40 IU/kg 又は TAK-755 [redacted] 40 IU/kg をそれぞれ静脈内投与した時の AUC 及び C_{max} の幾何平均比とその 90% CI 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。なお、市販する製品の原薬は[redacted]されることを考慮すると、TAK-755 [redacted] 40 IU/kg を静脈内投与したときの ADAMTS13 活性の薬物動態が最も重要であると考えられる。

薬物動態に関する重要な知見の要約を以下に示す。

- TAK-755 [redacted] 40 IU/kg を静脈内投与したときの血漿中 ADAMTS13 活性の C_{max} の平均値（CV%）は 1.15 IU/mL（23.4%）、T_{max} の平均値は 0.33 時間であった（表 2.7.2.2-11）。ADAMTS13 活性が C_{max} に達した後、TAK-755 は二相性の消失プロファイルを示した（図 2.7.2.2-8）。IR、$t_{1/2}$ 及び MRT の平均値はそれぞれ 0.03 IU/mL/IU/kg、47.8 時間及び 63.8 時間であった。また、$C_{ave,168}$ の平均値は 0.30 IU/mL であった。281102 試験の PK-II 期と PK-III 期の間で CL、V_{ss} 及び IR の薬物動態パラメータの平均値に差は認められず、TAK-755 の薬物動態は時間非依存的であることが示唆された。最終母集団薬物動態モデルに基づく、TAK-755 を静脈内投与したときの血漿中 ADAMTS13 活性の定常状態の薬物動態パラメータ（表 2.7.2.3-1）は、NCA に基づく結果と概ね一致していた。得られた

薬物動態パラメータに基づくと、標準治療薬投与時と比較して TAK-755 投与時の ADAMTS13 の活性が一貫して高いことが示唆された。

・これに対して、標準治療薬を静脈内投与したときの、血漿中 ADAMTS13 活性の C_{max} の平均値（CV%）は 0.19 IU/mL（46.5%）であり、T_{max} の平均値は 3.44 時間であった（表 2.7.2.2-9）。TAK-755 投与に比べて標準治療薬投与時の T_{max} が遅かったのは、標準治療薬の投与に要する時間が長かったことに起因している可能性がある。血漿中 ADAMTS13 活性が C_{max} に達した後、概ね二相性の消失プロファイルを示した。IR 及び $t_{1/2}$ の平均値はそれぞれ 0.02 IU/mL/IU/kg 及び 62.7 時間であった。また、$C_{ave,168}$ の平均値は 0.07 IU/mL（ADAMTS13 活性：7%）であった。母集団薬物動態解析に基づく、標準治療薬投与時（投与レジメン：10 IU/kg）における ADAMTS13 活性の曝露量に関連する薬物動態パラメータを表 2.7.2.3-2 に示す。特に、C_{max}、C_{ave} 及び ADAMTS13 活性が 10%以上である期間は、PK-I 期の NCA の結果と類似しており、全体として、母集団薬物動態解析に基づくパラメータは NCA に基づく結果と概ね一致していた〔2.7.2.2.2（2）1）①〕。

表 2.7.2.3-1　母集団薬物動態解析の最終モデルに基づく cTTP 患者における TAK-755 [redacted] 40 IU/kg 投与後の ADAMTS13 活性の曝露量に関連する定常状態での薬物動態パラメータ

定常状態での ADAMTS13 活性の薬物動態パラメータ	年齢層 N	幾何平均値, 幾何 CV% 平均値（SD）, CV% 中央値, 最小値-最大値	
		Q1W 投与頻度	Q2W 投与頻度
C_{max}（IU/mL）	<6 years N=4	0.972, 13.5% 0.978（0.129）, 13.2% 0.986, 0.825-1.12	0.895, 13.5% 0.901（0.120）, 13.3% 0.902, 0.764-1.03
	6 to <12 years N=4	1.24, 15.7% 1.25（0.204）, 16.3% 1.19, 1.08 -1.54	1.12, 16.1% 1.13（0.193）, 17.1% 1.06, 0.994 -1.42
	12 to <18 years N=6	1.10, 10.7% 1.10（0.115）, 10.5% 1.13, 0.953 -1.22	0.990, 11.6% 0.995（0.113）, 11.3% 1.02, 0.853-1.11
	≥18 years N=51	1.26, 24.3% 1.30（0.328）, 25.2% 1.23, 0.806-2.41	1.12, 24.2% 1.15（0.288）, 25.0% 1.09, 0.719-1.99
C_{ave}（IU/mL）	<6 years N=4	0.269, 11.8% 0.270（0.0308）, 11.4% 0.276, 0.229-0.299	0.135, 11.8% 0.135（0.0154）, 11.4% 0.138, 0.115-0.150
	6 to <12 years N=4	0.368, 18.3% 0.372（0.0660）, 17.8% 0.374, 0.295-0.444	0.184, 18.3% 0.186（0.0332）, 17.8% 0.187, 0.148-0.222
	12 to <18 years N=6	0.348, 5.2% 0.348（0.0179）, 5.1% 0.349, 0.323-0.370	0.174, 5.2% 0.174（0.00896）, 5.1% 0.175, 0.162-0.185
	≥18 years N=51	0.428, 32.0% 0.454（0.193）, 42.4% 0.389, 0.261-1.19	0.216, 33.7% 0.230（0.107）, 46.5% 0.195, 0.131-0.666

表 2.7.2.3-1　母集団薬物動態解析の最終モデルに基づく cTTP 患者における TAK-755 [redacted] 40 IU/kg 投与後の ADAMTS13 活性の曝露量に関連する定常状態での薬物動態パラメータ（続き）

定常状態での ADAMTS13 活性の薬物動態パラメータ	年齢層 N	幾何平均値, 幾何 CV% 平均値（SD）, CV% 中央値, 最小値-最大値	
		Q1W 投与頻度	Q2W 投与頻度
ADAMTS13 活性が 10%以上である期間（日）	<6 years N=4	6.67, 9.7% 6.69（0.616）, 9.2% 7.00, 5.77-7.00	5.44, 15.3% 5.48（0.800）, 14.6% 5.61, 4.41-6.32
	6 to <12 years N=4	7.00, 0% 7.00（0）, 0% 7.00, 7.00-7.00	7.97, 27.2% 8.19（2.19）, 26.8% 7.95, 5.83-11.0
	12 to <18 years N=6	7.00, 0% 7.00（0）, 0% 7.00, 7.00 -7.00	7.44, 6.0% 7.45（0.447）, 6.0% 7.45, 6.96 -8.08
	≥18 years N=51	7.00, 0.0% 7.00（0.000586）, 0.0% 7.00, 7.00 -7.00	9.20, 26.5% 9.51（2.48）, 26.1% 8.84, 5.15 -14.0

ADAMTS13=a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, number 13; C_{ave}=average concentration; CL=clearance; C_{max}=maximum concentration; cTTP=congenital thrombotic thrombocytopenic purpura; CV=coefficient of variation; ER=exposure-response; IV=intravenous; max=maximum; min=minimum; PK=pharmacokinetics; popPK=population pharmacokinetics; Q1W=once weekly; Q2W=every 2 weeks; SD=standard deviation; [redacted]; V1=central volume of distribution; V2=peripheral volume of distribution

Note: Final popPK model based individual post hoc parameters (CL, V1, Q, V2) were used to derive steady state ADAMTS13 activity PK parameters following IV administration of TAK-755 40 IU/kg.

Source: PopPK and ER Report Table 9

表 2.7.2.3-2　母集団薬物動態解析の最終モデルに基づく cTTP 患者における標準治療薬 10 IU/kg 投与後の ADAMTS13 活性の曝露量に関連する定常状態での薬物動態パラメータ

定常状態での ADAMTS13 活性の PK パラメータ	N 幾何平均値, 幾何 CV% 平均値（SD）, CV% 中央値, 最小値-最大値	
	Q1W 投与頻度	Q2W 投与頻度
C_{max} (IU/mL)	N=65 0.180, 23.1% 0.185（0.0449）, 24.4% 0.175, 0.119 – 0.354	N=65 0.160, 22.5% 0.164（0.0385）, 23.5% 0.158, 0.106 – 0.290
C_{ave} (IU/mL)	N=65 0.0613, 31.6% 0.0648（0.0273）, 42.1% 0.0582, 0.0346 – 0.181	N=65 0.0308, 33.0% 0.0328（0.0151）, 46.0% 0.0291, 0.0173 – 0.101
ADAMTS13 活性が 10%以上である期間（日）	N=65 1.01, 66.2% 1.28（1.34）, 104.6% 0.973, 0.261 – 7.00	N=65 0.643, 76.1% 0.826（0.835）, 101.1% 0.674, 0.118 – 5.58

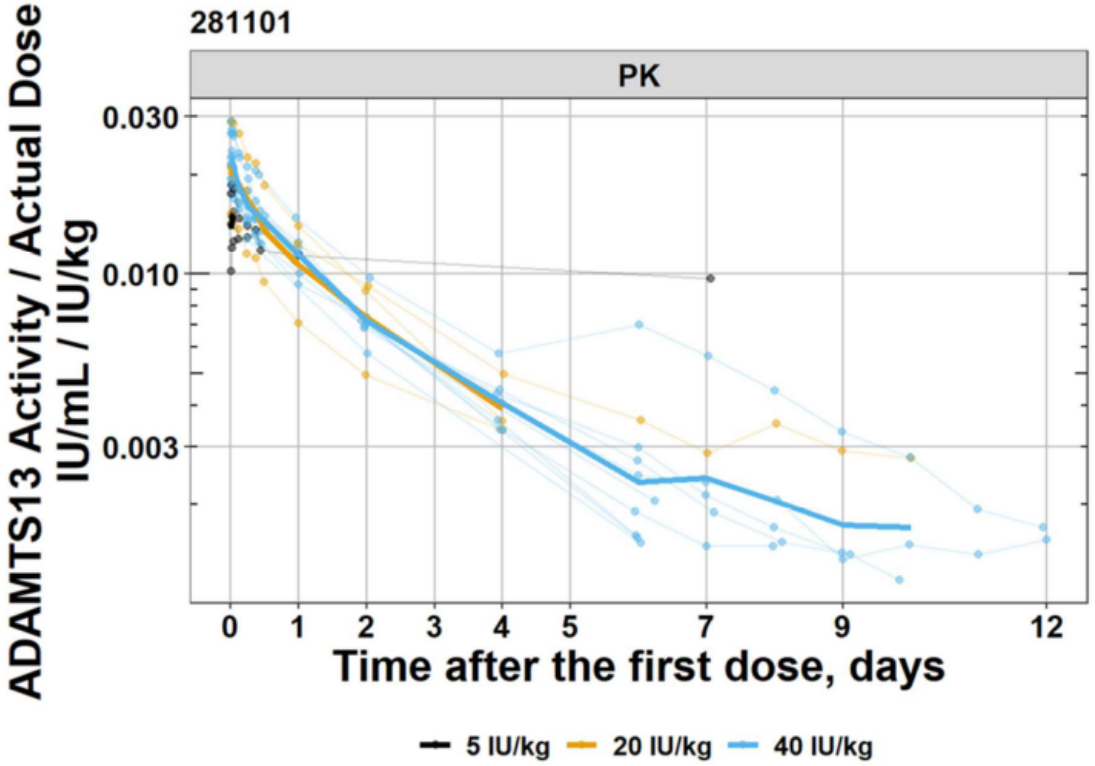
ADAMTS13=a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, number 13; C_{ave}=average concentration; CL=clearance; C_{max}=maximum concentration; cTTP=congenital thrombotic thrombocytopenic purpura; CV=coefficient of variation; ER=exposure-response; IV=intravenous; PK=pharmacokinetics; popPK=population pharmacokinetics; Q1W=once weekly; Q2W=every 2 weeks; SD=standard deviation; SoC=standard of care; V1=central volume of distribution; V2=peripheral volume of distribution

Note: Final popPK model based individual post hoc parameters (CL, V1, Q, V2) were used to derive steady state ADAMTS13 activity PK parameters following IV administration of SoC 10 IU/kg.

Source: PopPK and ER Report Table 10

2.7.2.3.1.3 用量比例性

投与量で補正した ADAMTS13 活性の時間的推移は、5、20 及び 40 IU/kg の用量間で概ね同様であった。また、20 及び 40 IU/kg の用量間では同様の消失プロファイルを示した（図 2.7.2.3-2）。5 IU/kg（予定されている臨床用量 40 IU/kg の 8 分の 1 の用量）では、TAK-755 投与後 24 時間以降 ADAMTS13 活性は定量下限未満であった（2.7.2.2.1）。したがって、20 IU/kg 及び 40 IU/kg の用量でのみ適切な薬物動態プロファイルが得られていると考えられた。ADAMTS13 活性の薬物動態は 20 IU/kg 及び 40 IU/kg 間で概ね用量比例性を示した。これは母集団薬物動態モデルによっても裏付けられた。



ADAMTS13=a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, number 13; ER=exposure-response; popPK=population pharmacokinetics; PK=pharmacokinetics
Note: A minimum of 3 data points per nominal time point was required to derive a mean ADAMTS13 activity.
Source: PopPK and ER Report Figure 4

図 2.7.2.3-2　TAK-755 5、20 及び 40 IU/kg 単回静脈内投与時の投与量で補正した ADAMTS13 活性の時間的推移（281101 試験、片対数プロット）

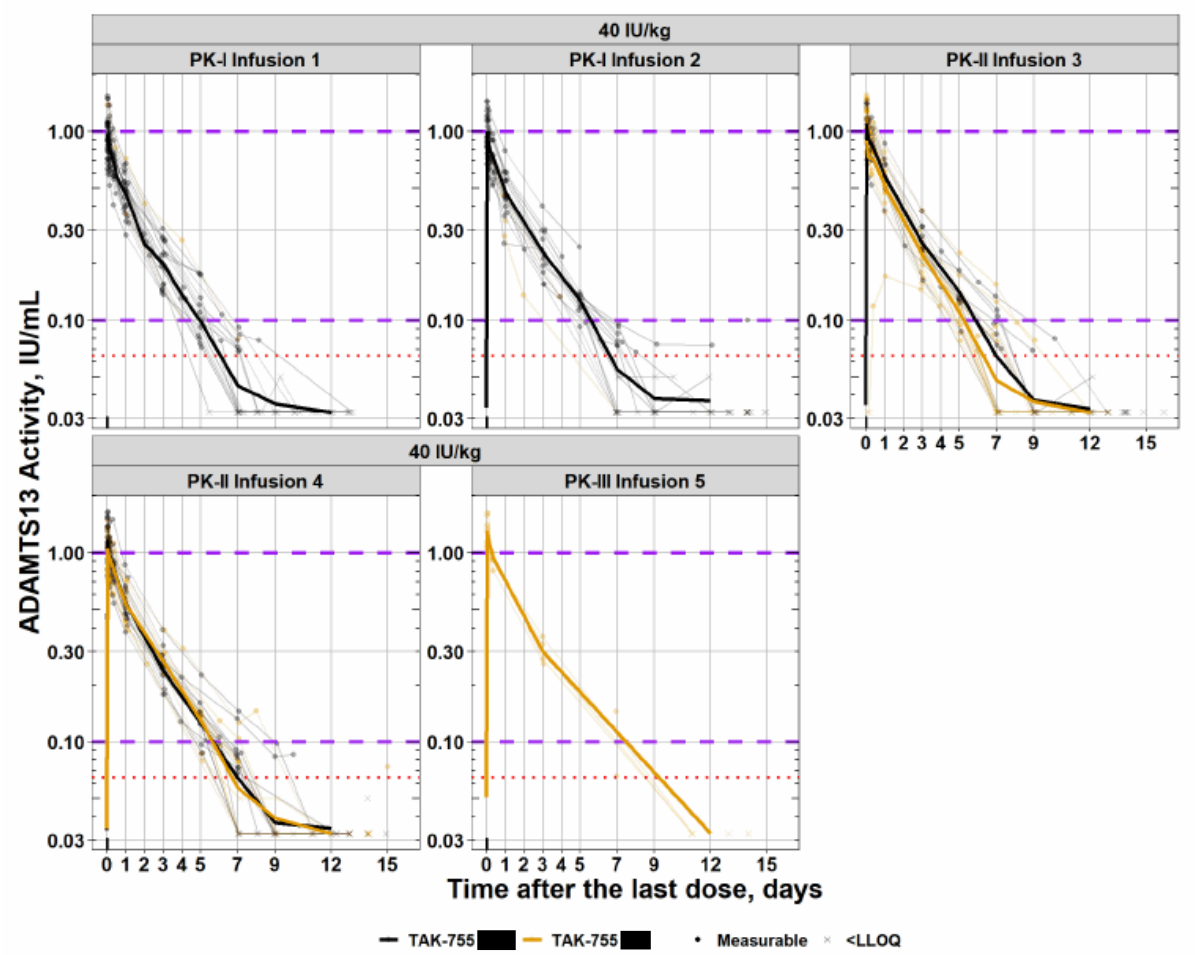
2.7.2.3.1.4 時間依存性

TAK-755 投与後の ADAMTS13 活性の薬物動態は時間非依存的である〔2.7.2.2.2（2）1）④〕。第 3 相 281102 試験の PK-III 期〔少数回採血及び多数回採血に準じる時点数での採血（semi-intensive）に基づく〕で得られた TAK-755 [redacted] 投与後の ADAMTS13 活性の NCA 結果に基づくと、ADAMTS13 活性の薬物動態が時間依存的である兆候は認められなかった〔2.7.2.2.2（2）1）④及び図 2.7.2.3-3〕。また、TAK-755 [redacted] 投与後の ADAMTS13 活性の曝露量（C_{max} 及び AUC）の平均値は、PK-I 期と PK-II 期の間で同程度であり（図 2.7.2.3-3）、

TAK-755 [redacted] 及び TAK-755 [redacted] のいずれにおいても時間依存的な薬物動態を示さないことが示唆された。

母集団薬物動態解析の結果からも、ADAMTS13 活性の CL の用量及び時間に対する非依存性が裏付けられた。

したがって、定常状態における ADAMTS13 活性の曝露量は単回投与から予測可能である。



ADAMTS13=a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, number 13; ER=exposure-response; LLOQ=lower limit of quantification; [redacted]; PK=pharmacokinetics; popPK=population pharmacokinetics; [redacted]

Note: The purple dashed lines represent reference 10% (0.1 IU/mL) and 100% (1 IU/mL) ADAMTS13 activity, respectively; the dashed red line represents the LLOQ of assay (0.065 IU/mL). For this figure, ADAMTS13 activity below the LLOQ was set to half the LLOQ for the calculation of mean ADAMTS13 activity. A minimum of 3 datapoint per nominal time point was required to derive a mean ADAMTS13 activity. PK-III period consisted of only semi-intensive PK sampling per protocol schedule of activities.
Source: PopPK and ER Report Figure 6

図 2.7.2.3-3　PK-I 期、PK-II 期及び PK-III 期における TAK-755 40 IU/kg（[redacted] 又は [redacted]）静脈内投与後の ADAMTS13 活性の平均値（実線）及び個別値（灰色線）の時間的推移（片対数プロット）

2.7.2.3.2 母集団薬物動態解析

：**添付資料 5.3.3.5-1（参考）**

完了した第 1 相試験 1 試験（281101 試験）及び実施中の第 3 相試験 2 試験（281102 試験及び TAK-755-3002 試験）のデータに基づき、cTTP 患者を対象とした ADAMTS13 活性の母集団薬物動態解析を実施した。

本母集団薬物動態解析は、少なくとも 1 点以上 ADAMTS13 活性が定量可能であった患者 65 例から得られた、2,462 点の ADAMTS13 活性のデータを用いて実施した。

ADAMTS13 活性の薬物動態に及ぼす内因性及び外因性要因の影響を評価するため、母集団薬物動態解析データセットには、体重、年齢、性別、人種／民族、治療タイプ（TAK-755 又は標準治療）、血液型、ベースライン時の推算糸球体ろ過量（eGFR）、ビリルビン、原薬の[redacted]（[redacted]／[redacted]）、投与頻度（Q1W 又は Q2W）等を含めた。なお、FVIII/VWF 濃縮製剤の ADAMTS13 含有量は少ないため、本解析では FVIII/VWF 濃縮製剤を用いた治療は標準治療とは別に評価した。全体集団での年齢の中央値（範囲）及び体重の中央値（範囲）は、それぞれ 30（3.0～68.0）歳及び 68.7（18.3～130）kg であった。年齢の内訳は、6 歳未満が 4 例（6.2%）、6～11 歳が 4 例（6.2%）、12～17 歳が 6 例（9.2%）及び 18 歳以上が 51 例（78.5%）であった。母集団薬物動態解析データセットに含まれている主要なカテゴリカル変数及び連続変数のベースライン特性の要約を、それぞれ表 2.7.2.3-3 及び表 2.7.2.3-4 に示す。

表 2.7.2.3-3　カテゴリカル変数のベースライン特性（母集団薬物動態解析対象集団、N=65）

Characteristics	Phase 1 Study 281101 (N=15) n (%)	Phase 3 Study 281102 (N=48) n (%)	Phase 3 Study TAK-755-3002 (N=36) n (%)	Overall (N=65) n (%)
Age Group 1				
<6 years	0 (0)	4 (8.3)	0 (0)	4 (6.2)
6 to <12 years	0 (0)	4 (8.3)	0 (0)	4 (6.2)
12 to <18 years	2 (13.3)	4 (8.3)	1 (2.8)	6 (9.2)
≥18 years	13 (86.7)	36 (75.0)	35 (97.2)	51 (78.5)
Age Group 2				
<12 years	0 (0)	8 (16.7)	0 (0)	8 (12.3)
≥12 years	15 (100)	40 (83.3)	36 (100)	57 (87.7)
Sex				
Male	7 (46.7)	19 (39.6)	13 (36.1)	26 (40.0)
Female	8 (53.3)	29 (60.4)	23 (63.9)	39 (60.0)
Race				
White	12 (80.0)	31 (64.6)	23 (63.9)	40 (61.5)
Black or African American	1 (6.7)	1 (2.1)	0 (0)	2 (3.1)
Asian	2 (13.3)	6 (12.5)	8 (22.2)	11 (16.9)
American Indian/Alaskan Native	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Multiple	0 (0)	1 (2.1)	0 (0)	1 (1.5)
Missing (Not Available)	0 (0)	9 (18.8)	5 (13.9)	11 (16.9)
Asian (Based on Race)				
Yes	2 (13.3)	6 (12.5)	8 (22.2)	11 (16.9)
No	13 (86.7)	33 (68.8)	23 (63.9)	43 (66.2)
Missing	0 (0)	9 (18.8)	5 (13.9)	11 (16.9)

表 2.7.2.3-3 カテゴリカル変数のベースライン特性（母集団薬物動態解析対象集団、N=65）（続き）

Characteristics	Phase 1 Study 281101 (N=15) n (%)	Phase 3 Study 281102 (N=48) n (%)	Phase 3 Study TAK-755-3002 (N=36) n (%)	Overall (N=65) n (%)
Chinese (Based on Country of Origin)				
Yes	0 (0)	0 (0)	3 (8.3)	3 (4.6)
No	15 (100)	48 (100)	33 (91.7)	62 (95.4)
Japanese (Based on Country of Origin)				
Yes	2 (13.3)	5 (10.4)	5 (13.9)	7 (10.8)
No	13 (86.7)	43 (89.6)	31 (86.1)	58 (89.2)
Ethnicity				
Hispanic or Latino	0 (0)	1 (2.1)	1 (2.8)	1 (1.5)
Not Hispanic or Latino	15 (100)	39 (81.3)	30 (83.3)	54 (83.1)
Missing	0 (0)	8 (16.7)	5 (13.9)	10 (15.4)
Blood group				
O	2 (13.3)	20 (41.7)	12 (33.3)	22 (33.8)
A	9 (60.0)	13 (27.1)	13 (36.1)	24 (36.9)
B	3 (20.0)	8 (16.7)	5 (13.9)	10 (15.4)
AB	1 (6.7)	7 (14.6)	5 (13.9)	8 (12.3)
Missing	0 (0)	0 (0)	1 (2.8)	1 (1.5)

Note: Subjects enrolled in more than one study were only counted once in the overall column (first available value)
Source: PopPK and ER Report Table 2

表 2.7.2.3-4 連続変数のベースライン特性（母集団薬物動態解析対象集団、N=65）

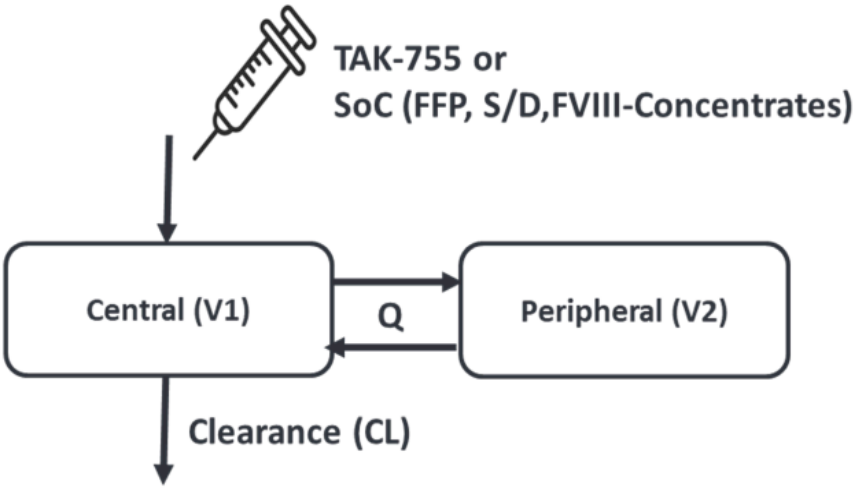
Characteristics	Phase 1 Study 281101 (N=15)	Phase 3 Study 281102 (N=48)	Phase 3 Study TAK-755-3002 (N=36)	Overall (N=65)
Age (years)				
Mean (SD)	29.1 (8.07)	30.7 (16.8)	39.3 (11.6)	30.6 (14.9)
Median (Min-Max)	30.0 (16.0-41.0)	31.0 (3.00-68.0)	40.0 (17.0-61.0)	30.0 (3.00-68.0)
Body Weight (kg)				
Mean (SD)	75.0 (28.1)	65.8 (21.7)	76.0 (18.3)	70.0 (24.7)
Median (Min-Max)	69.0 (43.0-127)	68.6 (18.3-104)	75.0 (43.0-130)	68.7 (18.3-130)
Creatinine Clearance (mL/min)				
Mean (SD)	124 (45.3)	112 (37.4)	109 (43.8)	116 (42.1)
Median (Min-Max)	120 (63.0-219)	105 (31.3-194)	104 (30.7-194)	106 (31.3-219)
Missing, n (%)	0 (0)	0 (0)	2 (5.6)	2 (3.1)
eGFR (mL/min/1.73 m^2)				
Mean (SD)	102 (27.8)	132 (105)	86.1 (33.3)	123 (93.9)
Median (Min-Max)	103 (47.2-140)	95.0 (23.5-464)	89.4 (24.2-175)	95.8 (23.5-464)
Missing, n (%)	0 (0)	0 (0)	2 (5.6)	2 (3.1)
Bilirubin (mg/dL)				
Mean (SD)	0.750 (0.873)	0.554 (0.467)	0.775 (0.804)	0.636 (0.616)
Median (Min-Max)	0.468 (0.234-3.74)	0.409 (0.175-2.69)	0.526 (0.234-3.74)	0.468 (0.175-3.74)
Missing, n (%)	0 (0)	1 (2.1)	2 (5.6)	3 (4.6)

eGFR=estimated glomerular filtration rate; Max=maximum; Min=minimum; SD=standard deviation
Note: Subjects enrolled in more than one study were only counted once in the overall column (first available value)
Source: PopPK and ER Report Table 3

2.7.2.3.2.1 母集団薬物動態モデルの構築

cTTP 患者における ADAMTS13 活性の薬物動態については、一次消失を伴う 2-コンパートメントモデルを構造モデルとした（図 2.7.2.3-4）。解析データセットにおける体重の中央値

（68.7 kg）を標準値とするアロメトリック式により、CL、コンパートメント間クリアランス（Q）及び中心コンパートメントの分布容積（V1 及び V2）に対する固定値のアロメトリック指数（CL 及び Q には 0.75、V1 及び V2 には 1.0）を用いて体重の影響を事前にモデルに組み込んだ。なお、いずれの試験においても、TAK-755 及び標準治療薬は実際の体重に基づいた実投与量で投与していた。母集団薬物動態解析には ADAMTS13 の実投与量（IU）を使用した。cTTP 患者での ADAMTS13 活性における母集団薬物動態モデルの最終モデルの概念図を図 2.7.2.3-4 に示す。



CL=clearance; ER=exposure-response; FFP=fresh-frozen plasma; FVIII=Factor VIII; PK=pharmacokinetics; popPK=population pharmacokinetics; Q=inter-compartmental clearance; S/D=solvent/detergent products; V1=central volume of distribution; V2=peripheral volume of distribution
Source: PopPK and ER Report Figure 7

図 2.7.2.3-4　cTTP 患者での ADAMTS13 活性における母集団薬物動態解析モデルの最終モデルの概念図

ADAMTS13 活性の薬物動態パラメータと各変数との関係について視覚的評価を行い、薬物動態パラメータに影響を及ぼす可能性のある変数について、変数増減法を用いて共変量探索を行った。

2.7.2.3.2.2 母集団薬物動態解析の結果及び結論

母集団薬物動態モデルの最終モデルから推定したパラメータを表 2.7.2.3-5 に示す。母集団薬物動態パラメータの相対標準誤差は、末梢コンパートメント分布容積（V2）を除き、20%未満であった。V2 の相対標準誤差は 51.4%と大きかったが、これは、ADAMTS13 活性の終末消失相のデータ数が比較的少なかったためと考えられた。CL 及び V1 の母集団推定値はそれぞれ 0.0398 L/h 及び 2.69 L であった。また、V1+V2 は 6.40 L であり、これは体重 68.7 kg の患者の総血液量（0.075 L/kg）と概ね一致していた。CL 及び V1 の個体間変動（CV%）はそれぞれ 36.3%及び 25.4%であった。

体重が CL 及びコンパートメント間クリアランスに及ぼす影響並びに V1 及び V2 に及ぼす影響は事前にモデルに組み込み、アロメトリック指数は CL 及び Q では 0.75〔（体重/68.7）

$^{0.75}$〕V1 及び V2 では 1.0〔（体重/68.7）^{1}〕に固定した。体重が 18.3 kg（母集団解析データセットにおける最小値に相当、表 2.7.2.3-4）の標準的な患者は、68.7 kg の標準的な患者と比較して、CL は 63%小さく（0.0148 L/h）、V1 は 73%小さくなる（0.717 L）と推定された。一方で、体重が 130 kg（母集団解析データセットにおける最大値に相当、表 2.7.2.3-4）の標準的な患者は、68.7 kg の標準的な患者と比較して CL は 61%大きく（0.0642 L/h）、V1 は 89%大きくなる（5.09 L）と推定された。

上記のとおり基本モデルの CL、Q、V1 及び V2 にあらかじめ体重の影響を組み込んだうえで、年齢、人種、性別及び血液型の CL 及び V1 に対する影響、並びに肝機能指標（ビリルビン）及び腎機能指標（eGFR）の CL に対する影響を検討したところ、いずれも統計学的に有意ではなかった。このように、体重を除いて、cTTP 患者の ADAMTS13 活性の薬物動態に統計学的に有意な影響を及ぼす内因性要因は認められなかった（2.7.2.3.3）ことから、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。

外因性要因による影響として、相対バイオアベイラビリティに対する原薬の[redacted]（[redacted]）、標準治療及び FVIII/VWF 濃縮製剤を用いた治療の影響が認められた。標準治療及び FVIII/VWF 濃縮製剤を用いた治療における影響が認められた理由として、標準治療及び FVIII/VWF 濃縮製剤での用量は実際の ADAMTS13 の力価を反映していないことが考えられる。

診断プロット、ブートストラップに基づく ADAMTS13 活性の薬物動態パラメータの推定値の頑健性、η-shrinkage 及び pc-VPC（予測値で補正した VPC）に基づきモデルの妥当性が示された。

治療タイプ（TAK-755 又は標準治療）及び投与頻度（Q1W 又は Q2W）は、ADAMTS13 活性の C_{max} 及び C_{ave} に影響を及ぼす要因であることが示された（2.7.2.3.3）。

母集団薬物動態モデルの最終モデルから算出した薬物動態パラメータの posthoc 推定値を用いてシミュレーションを実施し、それぞれの治療タイプ（TAK-755 又は標準治療）及び投与頻度（Q1W 又は Q2W）について定常状態における ADAMTS13 活性の時間的推移を予測した。TAK-755 [redacted] 40 IU/kg 及び標準治療薬を Q1W 又は Q2W で投与したときの定常状態における曝露量に関連する薬物動態パラメータを表 2.7.2.3-1 及び表 2.7.2.3-2 に示す。TAK-755 を 40 IU/kg（Q1W 又は Q2W）投与したときの主要な薬物動態パラメータ（C_{max}、C_{ave}、及び ADAMTS13 活性が 10%以上である期間）の平均値及び中央値は、いずれの年齢層でも同程度であった。C_{max} 及び C_{ave} の中央値又は平均値はいずれも、血漿中 ADAMTS13 活性の正常値の閾値である 10%（0.1 IU/mL）を上回っていた。C_{max}、C_{ave}、及び ADAMTS13 活性が 10%以上である期間は、NCA から得られたパラメータと同程度であった〔2.7.2.2.2（2）1）②〕。したがって、これらの結果は、TAK-755 の臨床開発プログラムで検討した cTTP 患者（成人、青年期及び小児）における ADAMTS13 活性の薬物動態パラメータの分布を反映しているものと考えられた。

母集団薬物動態解析に基づくパラメータ推定値を用いて cTTP 患者に対する用量の妥当性を裏付けるための曝露－反応解析及び QSP 解析（2.7.2.3.4 及び 2.7.2.3.5）を実施した。

表 2.7.2.3-5　ADAMTS13 の母集団薬物動態モデルの最終モデル（run0314b）における母集団パラメータ推定値

Parameters	Main Analysis				Bootstrap Analysis		
	Estimate	(RSE%)	BSV (RSE%)	Shrinkage	Median	90% CI	95% CI
CL (L/h)	0.0398	10.7	36.3% (45.8)	14.3%	0.0402	(0.0301, 0.0493)	(0.0288, 0.0506)
	× $(WT/68.7)^{0.75}$		NA (NA)	NA	NA	NA	NA
V1 (L)	2.69	4.99	25.4% (20.9)	4.9%	2.71	(2.42, 2.96)	(2.35, 3.00)
	× $(WT/68.7)^{1.0}$		NA (NA)	NA	NA	NA	NA
Q (L/h)	0.0456	12.1	NA (NA)	NA	0.0487	(0.0307, 0.205)	(0.0272, 0.487)
	× $(WT/68.7)^{0.75}$		NA (NA)	NA	NA	NA	NA
V2 (L)	3.71	51.4	NA (NA)	NA	3.43	(1.09, 16.6)	(1.04, 19.9)
	× $(WT/68.7)^{1.0}$		NA (NA)	NA	NA	NA	NA
Frel	1, Fixed	NA	NA (NA)	NA	NA	NA	NA
	× (1 - 0.0737) if TAK-755 [redacted] Material	32.3	NA (NA)	NA	-0.0720	(-0.112, -0.0200)	(-0.120, -0.00858)
	× (1 - 0.390) if SoC	6.14	NA (NA)	NA	-0.374	(-0.419, -0.301)	(-0.427, -0.270)
	× (1 - 0.933) if FVIII:VWF Concentrates	2.06	NA (NA)	NA	-0.915	(-0.982, -0.832)	(-0.986, -0.828)
Error Model	Additive (IU/L): 79.9	16.4	NA (NA)	NA	75.9	(43.7, 104.0)	(41.0, 108.0)
	Proportional (Fraction): 0.204	14.7	NA (NA)	NA	0.203	(0.134, 0.265)	(0.124, 0.275)

CL=clearance; V1=central volume of distribution; V2=peripheral volume of distribution, Q=peripheral clearance; BSV=between-subject variability; RSE=relative standard; error; Frel=relative ADAMTS13 activity; SoC=standard of care (fresh frozen plasma, solvent/detergent or Other).

Note 1: The reference subject is a 68.7 kg patient who received TAK-755 as the [redacted] material. Parameter correlation and a detailed table of all parameter estimates are presented in Appendix 1 (Section 11.11 and 11.12)

Note 2: Of a total of 2000 bootstrap runs, a total of 1618 (80.9%) successfully converged (“Minimization Successful”) and 1387 (69.4%) successfully converged with no final zero gradient (“Minimization successful and No Final Zero gradient”). Results for the 1387 runs are presented in the above table.

Note 3: The 90% CI corresponds to the 5% - 95% percentiles. The 95% CI corresponds to the 2.5% - 97.5% percentiles.

Note 4: BSV is presented as a % coefficient of variation (CV%) derived from the standard deviation of the random effect (ηi) as $(100 \times (\exp(\omega^2)-1)^{0.5})$.

Note 5: RSE was derived as the standard error (SE) / mean × 100.

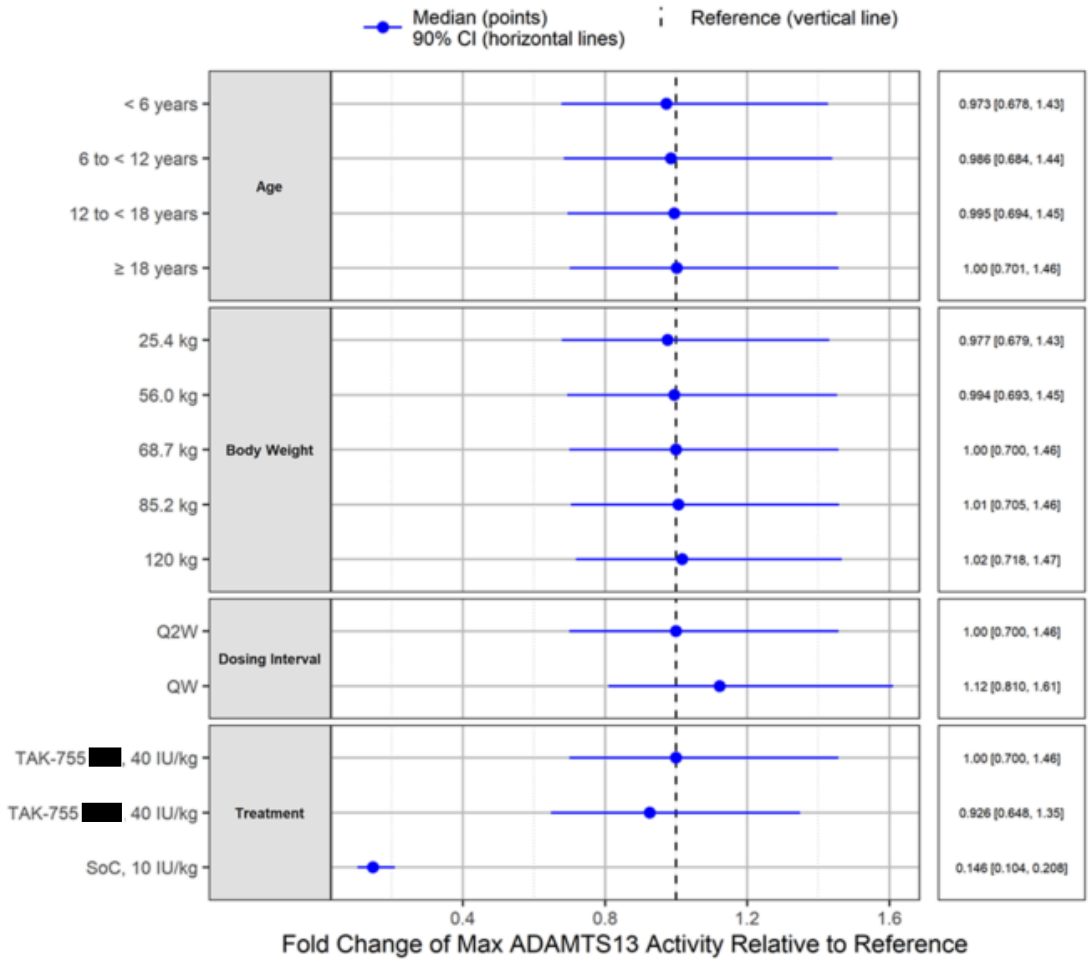
Objective Function = 27068.413. The condition number (229) was low (typically interpreted as <1000) suggesting that parameters were adequately identified.

Source: PopPK and ER Report Table 6

2.7.2.3.3 内因性要因及び外因性要因の影響

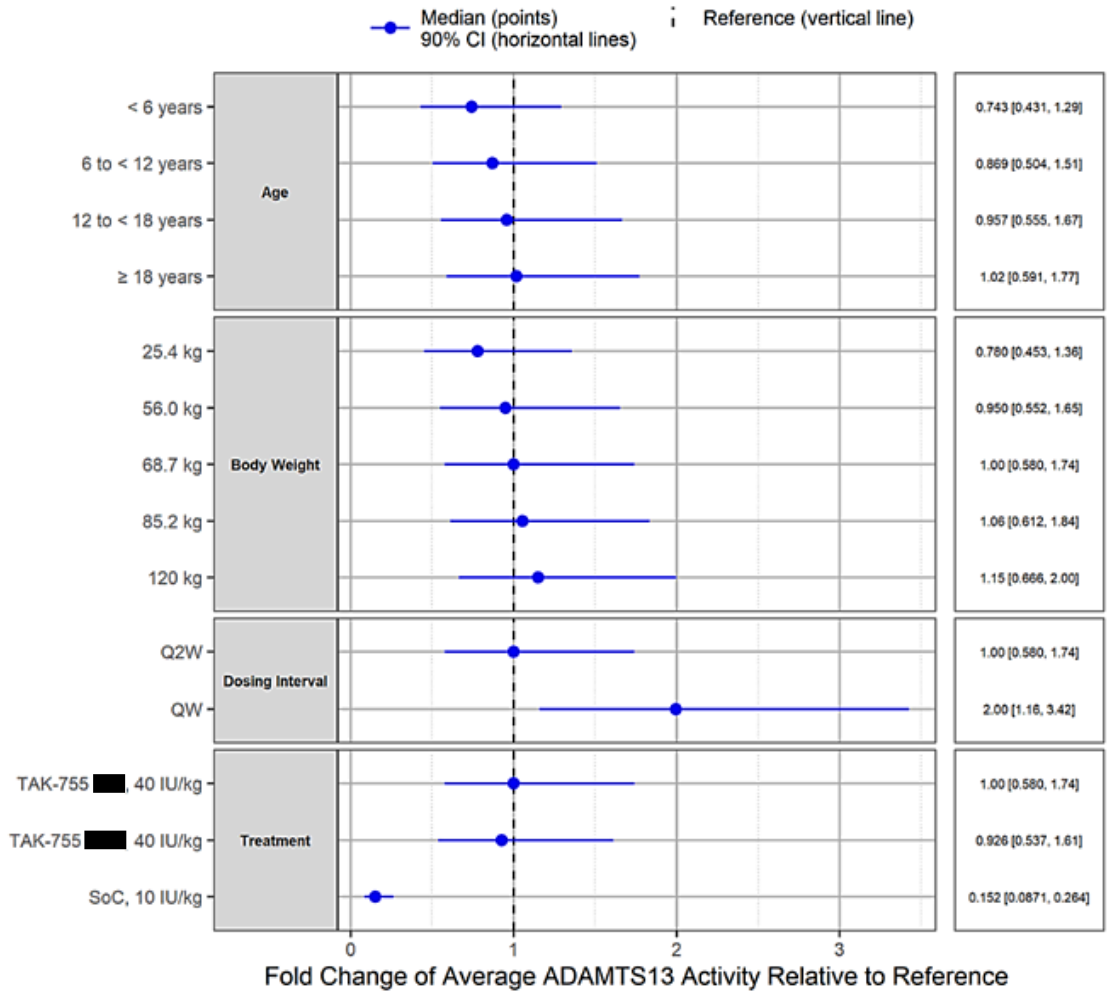
ここでは、ADAMTS13 活性の薬物動態に影響を及ぼす内因性及び外因性要因について記載する。母集団薬物動態モデルの最終モデルを用いて、TAK-755 [redacted] 40 IU/kg を Q2W で投与された体重 68.7 kg の成人患者を基準とし（図 2.7.2.3-5 及び図 2.7.2.3-6 における縦の黒い破線、成人標準患者）、対象とする因子のみを変動させ検討した。

ADAMTS13 活性の C_{max}（IU/mL）及び C_{ave}（IU/mL）に対する主要な内因性／外因性要因（年齢、体重、投与頻度及び治療タイプ）の影響について検討したフォレストプロットを、それぞれ図 2.7.2.3-5 及び図 2.7.2.3-6 に示す。治療タイプ（TAK-755 又は標準治療）及び投与頻度（Q1W 又は Q2W）を除き、検討した要因のいずれにおいても、ADAMTS13 活性の C_{max} 及び C_{ave} は同程度であると考えられた。



ADAMTS13=a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, number 13; CI=confidence interval; C_{max}=maximum concentration; ER=exposure-response; Max=maximum; [redacted]; popPK=population pharmacokinetics; QW=once weekly; Q2W=every 2 weeks; [redacted]; SoC=standard of care
Note: The reference is a 68.7 kg subject who received TAK-755 [redacted] 40 IU/kg Q2W. The effect of age was derived by selecting the median body weight in subjects < 6, 6 to <12, 12 to <18, and ≥18 years of age (20.8, 39.1, 57.6, and 74 kg, respectively). Body weight values of 25.4, 56.0, 85.2, and 120 kg represent the 5th, 25th, 75th, and 95th percentiles. The right panel presents the numerical values associated with the median and 90% CI.
Source: PopPK and ER Report Figure 17

図 2.7.2.3-5　主な内因性及び外因性要因の ADAMTS13 活性の C_{max} に対する影響



ADAMTS13=a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, number 13; AUC=area under the concentration-time curve; $C_{ave,ss}$=steady-state average concentration; CI=confidence interval; ER=exposure-response; [redacted]; popPK=population pharmacokinetics; QW=once weekly; Q2W=every 2 weeks; [redacted]; SoC=standard of care
Note: The reference is a 68.7 kg subject who received TAK-755 [redacted] 40 IU/kg Q2W. The effect of age was derived by selecting the median body weight in subjects < 6, 6 to <12, 12 to <18, and ≥18 years of age (20.8, 39.1, 57.6, and 74 kg, respectively). Body weight values of 25.4, 56.0, 85.2, and 120 kg represent the 5th, 25th, 75th, and 95th percentiles. The right panel presents the numerical values associated with the median and 90% CI. The average ADAMTS13 activity ($C_{ave,ss}$) was derived as the AUC over the dosing interval.
Source: PopPK and ER Report Figure 18

図 2.7.2.3-6　主な内因性及び外因性の ADAMTS13 活性の C_{ave} に及ぼす影響

主要な内因性及び外因性要因、並びにそれらの ADAMTS13 活性の薬物動態に対する影響について以下に示す。

2.7.2.3.3.1 ADAMTS13 活性の薬物動態に対する内因性要因の影響

（1）体重

体重換算用量で投与したとき、ADAMTS13 活性の C_{max} に対する体重の影響はなかった（図 2.7.2.3-5）。これは、モデル構築においてあらかじめ V1、V2、CL 及び Q に対する体重の影響を組み込んでいたためと考えられる（2.7.2.3.2.1）。また、母集団薬物動態解析のデータセットにおいて 5 パーセンタイルに相当する低体重（25.4 kg）の cTTP 患者における C_{ave} の中央値は、TAK-755 [redacted] 40 IU/kg を Q2W で投与した標準患者（体重 68.7 kg）における C_{ave} の

約 78%と推定されたが、その 90% CI は 1 を含み（図 2.7.2.3-6）、統計学的に有意ではなかった。

母集団薬物動態解析のデータセットには体重 15 kg 未満の小児患者は含まれていないが（最低体重は 18.3 kg）、母集団薬物動態モデルの最終モデルに基づくと（2.7.2.3.2.1）、体重 15 kg 未満の患者における ADAMTS13 活性の C_{ave} は、TAK-755 40 IU/kg を Q2W で投与した標準患者の C_{ave} の 5 パーセンタイル未満であると予想された。しかしながら、このように C_{ave} が低い低体重患者でも、後述する曝露－反応関係によって示唆されたように、予防効果及び有効性が期待できると考えられる。特に、低体重患者で予想される C_{ave} は、主要な客観的評価項目として臨床検査に基づく血小板減少を用いた曝露－反応関係から推定される有効平均 ADAMTS13 活性（EC_{ave50} と定義）である 0.0296 IU/mL（活性 3%）の約 3 倍であると考えられる〔2.7.2.3.4.1 （2）〕。

さらに、コンパッショネートユース小児患者 1 例に対し生後 36 時間から体重換算で TAK-755 40 IU/kg の投与を開始した（2.7.4）。投与頻度は 10 日に 1 回投与まで延長し、その後は同じ間隔で維持しながら、TAK-755 40 IU/kg の投与を継続した。最高血漿中 ADAMTS13 活性は約 90%（0.9 IU/mL）を維持し、成人と同程度であった〔2.7.2.2.2 （2） 1） ③〕。また、この新生児に安全性、有効性及び免疫原性の懸念は認められなかった（2.7.4）。本個別症例の情報から、体重 15 kg 未満の小児患者に対しても、TAK-755 の体重換算用量を用いた cTTP に対する定期補充療法により、臨床的有用性がもたらされることが示唆された。

以上より、TAK-755 を体重換算用量で投与した場合、ADAMTS13 活性の薬物動態に対する臨床的に意味のある体重の影響はないと考えられる。

（2） 年齢

母集団薬物動態解析では、すべての年齢層を共変量探索に含めた（表 2.7.2.3-3）。中間解析のデータカットオフ日時点では、全年齢層のうち小児患者数（6 歳未満：4 例、6～11 歳：4 例）が比較的少なかったものの、年齢は ADAMTS13 活性の薬物動態に対する共変量ではなかった。

ADAMTS13 活性の C_{max} 及び C_{ave} に対する年齢の影響を、それぞれ図 2.7.2.3-5 及び図 2.7.2.3-6 に示した。ADAMTS13 活性の C_{max} は年齢層間で同程度と考えられる。NCA の結果においても同様であった〔2.7.2.2.2 （2） 1） ③〕。

ADAMTS13 活性の C_{ave} の中央値は、12～17 歳及び 6～11 歳では、成人標準患者での ADAMTS13 活性の C_{ave} の 80%～120%の範囲内であったが、最も低い年齢層である 6 歳未満では約 74%であった（図 2.7.2.3-6）。しかしながら、6 歳未満における ADAMTS13 活性の C_{ave} の中央値の 90% CI は 1（TAK-755 [redacted] 40 IU/kg を Q2W で投与した成人標準患者との比較）を含んでおり、統計学的な有意差はなかった。なお、6 歳未満における ADAMTS13 活性の C_{ave} でも、標準治療時の C_{ave} の約 5 倍である。

また、TAK-755 の推定代謝経路は小さなペプチド及び各アミノ酸への異化であり、年齢依存性はないと考えられる。

したがって、体重換算用量による投与の場合、評価した全年齢層において ADAMTS13 活性の薬物動態に対する年齢の影響はないと考えられる。

（3）人種／民族

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（2.7.2.3.2）。

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%以上である期間及びその期間の割合）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（表 2.7.2.3-6）。

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（表 2.7.2.3-7）。

以上の結果は、組換えタンパク質の異化は人種／民族に依存せず、TAK-755 は体重換算用量で投与されるため人種／民族間の体重差も補正されることからも予想されうる結果であった。したがって、ADAMTS13 活性の薬物動態に対する人種／民族の影響はないと考えられる。

表 2.7.2.3-6　母集団薬物動態解析の最終モデルに基づく日本人と非日本人の ADAMTS13 の曝露量に関連する定常状態での薬物動態パラメータ（TAK-755 [redacted] 40 IU/kg vs 標準治療 10 IU/kg）

薬物動態パラメータ	日本人／非日本人	N 幾何平均値、幾何 CV% 平均値（SD）、CV% 中央値、最小値-最大値			
		TAK-755 [redacted] 40 IU/kg		標準治療 10 IU/kg	
		Q1W 投与頻度	Q2W 投与頻度	Q1W 投与頻度	Q2W 投与頻度
ADAMTS13 活性の $C_{max,ss}$ (IU/mL)	日本人	N=7 1.12, 23.2% 1.14 (0.260), 22.7% 1.14, 0.831 – 1.51	N=7 1.01, 25.0% 1.03 (0.253), 24.5% 1.04, 0.719 – 1.39	N=7 0.164, 22.4% 0.167 (0.0368), 22.0% 0.166, 0.123 – 0.219	N=7 0.147, 24.2% 0.150 (0.0358), 23.8% 0.152, 0.106 – 0.201
	非日本人	N=58 1.24, 23.3% 1.27 (0.316), 24.8% 1.21, 0.806 – 2.41	N=58 1.10, 22.8% 1.13 (0.273), 24.1% 1.09, 0.731 – 1.99	N=58 0.182, 23.1% 0.187 (0.0457), 24.5% 0.177, 0.119 – 0.354	N=58 0.161, 22.3% 0.165 (0.0388), 23.5% 0.158, 0.108 – 0.290
ADAMTS13 活性の $C_{ave,ss}$ (IU/mL)	日本人	N=7 0.356, 14.3% 0.359 (0.0488), 13.6% 0.378, 0.277 – 0.410	N=7 0.178, 14.4% 0.180 (0.0245), 13.6% 0.190, 0.139 – 0.205	N=7 0.0539, 14.3% 0.0544 (0.00738), 13.6% 0.0574, 0.0420 – 0.0620	N=7 0.0270, 14.3% 0.0272 (0.00370), 13.6% 0.0287, 0.0210 – 0.0310
	非日本人	N=58 0.411, 32.7% 0.436 (0.188), 43.0% 0.384, 0.229 – 1.19	N=58 0.207, 34.2% 0.221 (0.104), 46.9% 0.192, 0.115 – 0.666	N=58 0.0622, 32.8% 0.0661 (0.0286), 43.3% 0.0582, 0.0346 – 0.181	N=58 0.0313, 34.3% 0.0335 (0.0158), 47.2% 0.0291, 0.0173 – 0.101
ADAMTS13 活性が 10%以上である期間（日）	日本人	N=7 7.00, 0% 7.00 (0), 0% 7.00, 7.00 – 7.00	N=7 7.74, 18.3% 7.85 (1.34), 17.0% 7.91, 5.65 – 9.45	N=7 0.765, 41.6% 0.814 (0.281), 34.6% 0.867, 0.413 – 1.13	N=7 0.447, 86.0% 0.539 (0.283), 52.6% 0.564, 0.118 – 0.873
	非日本人	N=58 6.98, 2.5% 6.98 (0.162), 2.3% 7.00, 5.77 – 7.00	N=58 8.77, 29.1% 9.13 (2.60), 28.4% 8.58, 4.41 – 14.0	N=58 1.05, 68.0% 1.34 (1.41), 105.1% 0.974, 0.261 – 7.00	N=58 0.672, 73.9% 0.861 (0.874), 101.5% 0.675, 0.123 – 5.58

Population PK model-based individual CL, V1, V2 and Q parameters along with actual observed demographics variables were used to generate steady state PK exposure parameters.
CV=coefficient of variation; Q1W=once every 1 week; Q2W=once every 2 weeks.
Source: PopPK and ER Report Appendix 2 (Section 12.6)

表 2.7.2.3-7　281101 試験における NCA に基づく日本人と非日本人の ADAMTS13 の薬物動態パラメータの要約統計量（TAK-755 [redacted] 40 IU/kg vs 標準治療 10 IU/kg）

薬物動態パラメータ	平均値（SD） 中央値、［最小値-最大値］			
	20 IU/kg		40 IU/kg	
	Japanese [a] (n=1)	Overall (n=3)	Japanese [b] (n=1)	Overall (n=7)
IR (IU/mL*kg/IU)	0.0153	0.0208 (0.00723) 0.0181 [0.0153 – 0.0290]	0.0235	0.0234 (0.00351) 0.0228 [0.0185 - 0.0290]
C_{max} (IU/mL)	0.3	0.415 (0.149) 0.361 [0.300 - 0.583]	0.941	0.957 (0.140) 0.941 [0.737 – 1.158]
t_{max} (h)	0.25	- 0.33 [0.25 – 0.53]	0.5	- 0.37 [0.22 – 0.58]
AUC_{∞} (h*IU/mL)	18.1	19.5 (4.89) 18.1 [15.4 – 24.9]	52.3	54.5 (14.9) 52.3 [41.3 – 85.4]
AUC_t (h*IU/mL)	11.5	15.8 (4.88) 14.9 [11.5 – 21.1]	46.5	49.2 (14.1) 46.5 [37.2 – 78.8]
$t_{1/2}$ (h)	69.2	45.1 (21.2) 36.5 [29.5 – 69.2]	70.6	60.5 (13.5) 66.9 [44.1 – 77.8]
MRT_{∞}(h)	93.87	62.100 (27.641) 48.876 [43.55 – 93.87]	92.47	87.656 (26.339) 92.468 [55.71 – 124.01]
CL (mL/h)	53.3	72.8 (24.5) 64.8 [53.3 - 100]	44.4	65.2 (24.2) 59.3 [44.4 - 115]
V_{ss} (mL)	5000	4240 (1230) 4900 [2820 - 5000]	4100	5300 (1030) 5250 [4100 - 6830]

a: [redacted], 3[redacted] years old, 4[redacted] kg.
b: [redacted], 2[redacted] years old, 5[redacted] kg.
Source: Study 281101 CSR Table 11, Listing 6 and 14

（4）肝及び腎機能障害

肝機能障害及び腎機能障害を有する患者を対象にした TAK-755 の臨床試験は実施されていない。

母集団薬物動態解析に基づくと、ベースライン時のビリルビン（肝機能マーカー）及びベースライン時の eGFR〔Modification of Diet in Renal Disease（MDRD）式を用いる〕は、ADAMTS13 活性の CL に影響を及ぼさなかった（2.7.2.3.2.2）。

TAK-755 の分子量（172 kDa）並びに分布、代謝及び排泄の特性を考慮すると、ADAMTS13 活性の薬物動態に対する肝機能障害及び腎機能障害の影響はないと考えられる。

（5）その他の要因

母集団薬物動態解析に基づくと、性別及び血液型などのその他の内因性要因は、ADAMTS13 活性の薬物動態に対する共変量ではなかった。したがって、ADAMTS13 活性の薬物動態に対するこれらの内因性要因の影響はないと考えられる（母集団薬物動態解析及び曝露－反応解析報告書）。

2.7.2.3.3.2 ADAMTS13 活性の薬物動態に対する外因性要因の影響

（1）治療タイプ（TAK-755 又は標準治療）

母集団薬物動態解析に基づくと、ADAMTS13 活性の薬物動態に対する共変量として、治療タイプ（TAK-755 又は標準治療）がモデルに組み込まれた。

図 2.7.2.3-5 及び図 2.7.2.3-6 に示すように、標準治療の平均用量 10 IU/kg で投与したときの C_{max} 及び C_{ave} での ADAMTS13 活性は、TAK-755 [redacted]（40 IU/kg、Q2W 投与）を投与したときの約 15%になると予想された。母集団薬物動態解析モデルから推定された ADAMTS13 活性の C_{max} 及び C_{ave} の差は、281102 試験の PK-I 期で得られたデータに基づく NCA の結果〔2.7.2.2.2（2）1）①〕とよく一致していた（標準治療時の C_{max} 及び $C_{ave,168}$ の平均値は、それぞれ TAK-755 投与群の 18%及び 26%）。ADAMTS13 活性の曝露量にこのような差が生じた主な理由としては、標準治療時の用量は実際の ADAMTS13 の力価を反映しておらず、ADAMTS13 の力価にばらつきがあることが考えられる（281102 試験中間総括報告書）。

TAK-755 は標準治療薬より多くの ADAMTS13 を含有するため、TAK-755 投与時では標準治療よりも一貫して高い ADAMTS13 活性が得られると考えられる。

（2）[redacted]（[redacted]又は[redacted]）

原薬の[redacted]が異なる TAK-755 [redacted] と TAK-755 [redacted] の薬物動態に対する影響を、NCA（表 2.7.1.2-1）及び母集団薬物動態解析（母集団薬物動態解析及び曝露－反応解析報告書）の両方を用いて評価した。NCA の結果から、TAK-755 [redacted] と TAK-755 [redacted] 間の薬物動態に基づく同等性／同質性が示された。また、母集団薬物動態解析の結果は NCA に基づく結果と一致していた（図 2.7.2.3-5 及び図 2.7.2.3-6）。

以上より、TAK-755 [redacted] と TAK-755 [redacted] 間での cTTP 患者に対する有効性（2.7.3）及び安全性（2.7.4）の互換性が示された。なお、市販する製剤の原薬は TAK-755 [redacted] である。

（3）投与頻度（Q1W 又は Q2W）

母集団薬物動態解析に基づくと、TAK-755 40 IU/kg を投与した場合、Q1W 投与したときの ADAMTS13 活性（C_{ave}）の平均値は、Q2W 投与のときと比較して約 2 倍高かった（図 2.7.2.3-6）。これは、ADAMTS13 活性の薬物動態が線形性を示すためと考えられた。一方で、C_{max} については、Q1W と Q2W の投与頻度による大きな違いはみられなかった（図 2.7.2.3-5）。

母集団薬物動態モデルの最終モデルに基づく、投与頻度（Q1W 又は Q2W）ごとの ADAMTS13 活性の薬物動態パラメータを、表 2.7.2.3-1 に示す。ここで留意すべきこととして、TAK-755 の投与量（40 IU/kg）は Q1W 及び Q2W の投与頻度間で同じであり、C_{ave} 及び ADAMTS13 活性が 10%以上である期間は、同じ年齢層（及び年齢層に対応する体重による区分）でそれぞれ約 1.5～2 倍高く及び延長すると予想される。TAK-755 40 IU/kg の投与頻度は、臨床効果（及び／若しくは疾患活動性）又は過去の定期補充治療歴に基づき、安全性又は有効性に悪影響を及ぼすことなく Q2W から Q1W の投与頻度に調節できる。

2.7.2.3.4 曝露－反応解析

：添付資料 5.3.3.5-1（参考）

2.7.2.3.4.1 曝露－有効性解析

TAK-755 又は標準治療薬投与後の ADAMTS13 活性と TTP 症状の複合評価項目を含む個別の 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－反応解析を主要な解析とした。さらに再発イベントに対する Cox 比例ハザードモデル及び RTTE モデルを用いた曝露－反応解析も実施した。本項では主

要な解析である個別のTTP症状の発現件数に対する曝露－反応解析の概要及び結果のみを記載する（Cox比例ハザードモデル及びRTTEモデルの概要及び結果については母集団薬物動態解析及び曝露－反応解析報告書を参照）。個別のTTP症状の発現件数に関する曝露－反応解析では第3相ピボタル試験の1期及び2期のデータを用いた。

曝露－反応解析を行った主な目的は以下のとおりである。

治験実施計画書に規定されたTAK-755投与による治療効果に関する統計解析結果の裏付けのため、TAK-755投与による治療効果の有無を確認する（281102試験中間総括報告書）。

臨床検査に基づく客観的評価項目である血小板減少症及び微小血管障害性溶血性貧血（MAHA）に焦点を当て、これらの評価項目のハザードがADAMTS13活性依存的に低下するかどうかを評価する。

（1）曝露－反応解析方法の概要：個別のTTP症状の発現件数に対する曝露－反応モデル

第3相ピボタル試験（281102試験）における、母集団薬物動態モデルの最終モデルから得られた定常状態での血漿中ADAMTS13活性の平均値（$C_{ave,\ ss}$）（2.7.2.3.2）とTTP症状の複合評価項目を含む個別のTTP症状の発現件数との関係を評価するために曝露－反応モデルを構築した。本解析では、第3相ピボタル試験における1期及び2期の（a）孤立性血小板減少症、（b）MAHA（LDHの上昇として評価）、（c）腹痛、（d）神経症状、（e）腎機能障害、（f）「その他」のTTP症状、及び（g）複合TTP症状の発現件数を評価対象として用いた。また、各患者の1期及び2期の投与ごとの$C_{ave,\ ss}$から、1期及び2期における各患者の$C_{ave,\ ss}$の平均値を算出した。この$C_{ave,\ ss}$の平均値は、各患者において1期及び2期に得られた個別のTTP症状ごとの発現件数データに対応するADAMTS13活性の平均曝露量として用いた。

第一段階として、クロスオーバー期間（1期及び2期）における修正した最大の解析対象集団（MFAS）に含まれる定期補充療法コホートの12歳以上の患者（計35例）を対象に曝露－反応解析を実施し、同様のデータで実施した主要統計解析結果の裏付けとした。得られた発現件数の分布に基づき、複数の基本モデル〔ポアソン分布（ランダム効果あり／なし）、ゼロ膨張ポアソン分布、負の二項分布（ランダム効果あり／なし）及びゼロ膨張負の二項分布〕で評価した。第二段階として、線形モデル、指数モデル及びシグモイドE_{max}モデルを用いて、$C_{ave,\ ss}$の影響を共変量として評価した。第三段階として、クロスオーバー期間（1期及び2期）におけるMFASに含まれる定期補充療法コホートの全患者（12歳未満6例及び12歳以上35例、計41例）を対象に、年齢制限なしで同じ解析を繰り返した。

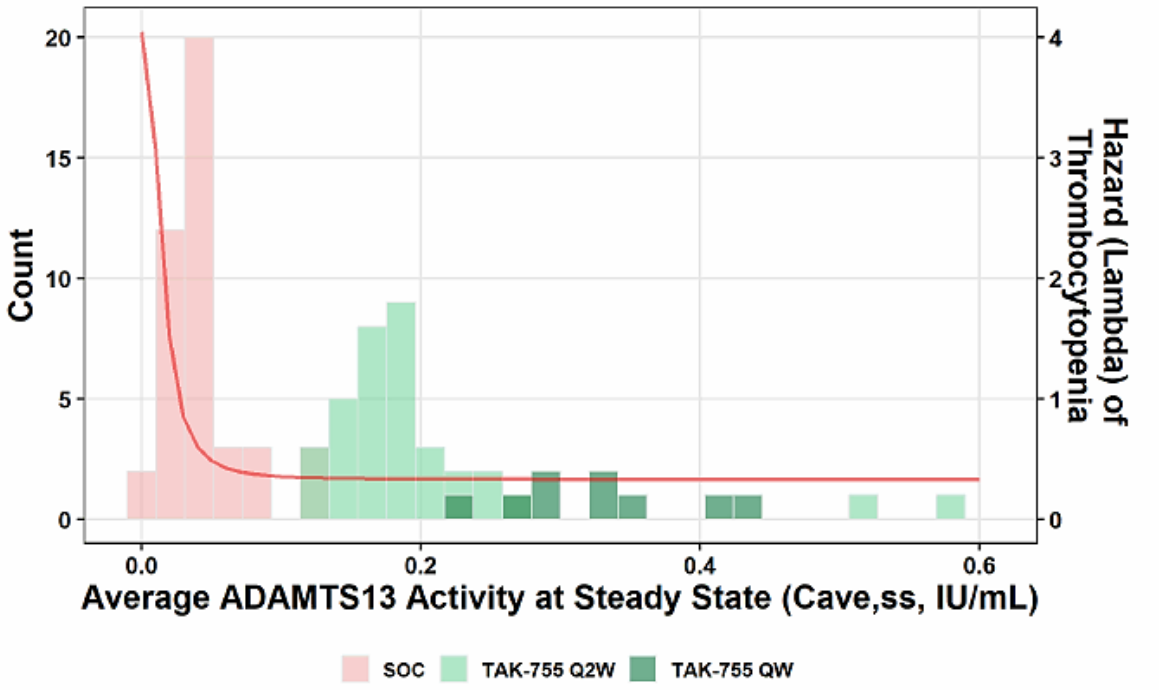
（2）曝露－反応解析の結果：個別のTTP症状の発現件数に対する曝露－反応モデル

本解析に基づき、標準治療を上回るTAK-755の治療効果が裏付けられた。

ADAMTS13活性の$C_{ave,\ ss}$に基づく（a）血小板減少症イベント、（b）MAHAイベント、（c）TTP症状の複合評価項目に関する曝露－反応関係は急峻であり、これらの評価項目に対する$C_{ave,\ ss}$の影響は統計学的に有意であることが示された。血小板減少症に対する曝露－反応モデル（ランダム効果ありの負の二項分布、$C_{ave,\ ss}$の影響はシグモイドE_{max}モデルに従う）に基づくと、血小板減少症イベントの最大低下（E_{max}）は86.4%、最大効果の50%の効果を示すADAMTS13活性（EC_{ave50}と定義）は0.0296 IU/mL（ADAMTS13活性：3%）であった。

さらに、ADAMTS13 活性の薬効パラメータに対する年齢（12 歳未満及び 12 歳以上）の影響は統計学的に有意ではなかったことから、成人、青年期及び小児患者（EC_{ave50}：0.0149 IU/mL、E_{max}：91.8%）における曝露－反応関係は年齢層によらず同様であることが示唆された。

ADAMTS13 活性の $C_{ave,ss}$ と血小板減少症の発現件数及び血小板減少症のハザードの最終モデルに基づく曝露－反応関係を図 2.7.2.3-7 に示す。左側及び右側の Y 軸は、それぞれ母集団薬物動態モデルの最終モデルに基づく $C_{ave,ss}$（X 軸）の各区間における血小板減少症の患者数及びハザードを示す。なお、ADAMTS13 活性の $C_{ave,ss}$ が上昇すると、血小板減少症のハザード（図内の赤線）は急速に低下し、$C_{ave,ss}$ が約 0.1 IU/mL（ADAMTS13 活性：10%）以降ではほぼ一定に維持された。この結果は、標準治療と比較したときの TAK-755 の治療－効果関係を示した主要統計解析結果と一貫した結果であり、主要統計解析結果の裏付けとなった（2.7.3）。また、全年齢層（成人、青年期及び小児）で、血小板減少症の発現リスクが ADAMTS13 活性の $C_{ave,ss}$ の濃度依存的に低下することが示唆された。



Note 1: Data from Period 1 and 2 based on MFAS, the prophylaxis cohort in study 281102 and patients <12 and ≥12 years of age.
Note 2: Model-predicted Hazard (Lambda) of Thrombocytopenia for mean $C_{ave,ss}$ ADAMTS13 Activity (IU/mL) of the SoC (10 IU/kg, 0.0447 IU/mL), TAK-755 Q2W (40 IU/kg, 0.202 IU/mL) and TAK-755 QW (40 IU/kg, 0.325 IU/mL) were 0.538, 0.336, and 0.333, respectively.

X-axis represent the distribution (histogram) of the average ADAMTS13 activity values at steady state; Left Y-axis represent the total number of subjects falling under each bin of steady state exposure (highlighted on X-axis) from period 1 and 2; Right Y-axis represents model predicted hazard (solid red line on the plot) of thrombocytopenia; The final Poisson model with random effect and sigmoidal Emax drug effect adequately described the observed thrombocytopenia counts; key drug effect parameters include: ECave50:0.0149 IU/mL(or 1.5% activity); E_{max}: 91.8% reduction of thrombocytopenia counts
ADAMTS13=a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, number 13; $C_{ave,ss}$=average concentration at steady state; ER=exposure-response; MFAS=modified full analysis set; popPK=population pharmacokinetics; QW=once weekly; Q2W=every 2 weeks; SoC=standard of care
Source: PopPK and ER Report Figure 21

図 2.7.2.3-7　定常状態における ADAMTS13 活性の平均曝露量（曝露）と個別の血小板減少症の件数及びハザード（反応）との関係（N=41、成人、青年期及び小児の患者）

モデルに基づく血小板減少症の発現件数に対する曝露－反応関係を用いて、TAK-755 及び標準治療時における ADAMTS13 活性の $C_{ave,ss}$（母集団薬物動態モデルでの予測値）に関連する血小板減少症が発現しない(カウントが 0 となる)確率(無イベント率)を算出し、表 2.7.2.3-8 に示した。TAK-755 を Q2W 又は Q1W で投与したときの ADAMTS13 活性の $C_{ave,ss}$ のほぼ全範囲で、血小板減少症の無イベント率（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。TAK-755 40 IU/kg を Q2W で投与したときの ADAMTS13 活性の C_{ave} の 5 パーセンタイル（予測した曝露量分布の下限）は、EC_{ave50}（0.0149 IU/mL）の推定値の約 9 倍であった。一方で、標準治療時の ADAMTS13 活性の $C_{ave,ss}$ の中央値における血小板減少症の無イベント率は 54.6%であり、5 及び 95 パーセンタイルにおける血小板減少症の無イベント率は 12.2%及び 70.6%であった。したがって、TAK-755 40 IU/kg の投与時の ADAMTS13 活性の定常状態の曝露量レベルでは、標準治療と比較して、明確に血小板減少症イベントの減少が期待できると考えられる。

表 2.7.2.3-8　曝露－反応モデルに基づく ADAMTS13 の $C_{ave,ss}$ のパーセンタイル別の TAK-755 及び標準治療薬投与後の血小板数減少症の無イベント率の予測値（N=41）

Percentile of ADAMTS13 Activity $C_{ave,ss}$ exposures distribution	SoC (10 IU/kg)		TAK-755 Q2W (40 IU/kg)		TAK-755 Q1W (40 IU/kg)	
	ADAMTS13 $C_{ave,ss}$ (IU/mL)	Probability of Count 0 (%)	ADAMTS13 $C_{ave,ss}$ (IU/mL)	Probability of Count 0 (%)	ADAMTS13 $C_{ave,ss}$ (IU/mL)	Probability of Count 0 (%)
5%	0.0155	12.2	0.130	70.8	0.239	71.6
10%	0.0184	18.3	0.137	70.9	0.256	71.6
25%	0.0277	38.3	0.155	71.2	0.288	71.7
50% (Median)	0.0398	54.6	0.176	71.3	0.332	71.7
75%	0.0491	60.9	0.206	71.5	0.351	71.7
90%	0.0863	69.0	0.249	71.6	0.424	71.8
95%	0.121	70.6	0.396	71.7	0.427	71.8

ADAMTS13=a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, number 13; $C_{ave,ss}$=average concentration at steady state; ER=exposure-response; MFAS=modified full analysis set; popPK=population pharmacokinetics; Q1W=once weekly; Q2W=every 2 weeks; SoC=standard of care

Note: data from period 1 and 2 based on MFAS, the prophylaxis cohort in Study 281102 and subjects <12 and ≥12 years of age. First column represents the popPK model predicted steady-state ADAMTS13 activity Cave exposure distributions (broken down by percentiles).

Source: PopPK and ER Report Table 16

同様に、平均 ADAMTS13 活性の曝露量と MAHA の発現件数との間に一貫した統計学的に有意な曝露－反応関係（ランダム効果ありのポアソン分布、$C_{ave,ss}$ の影響は線形モデルに従う）が認められた。この MAHA に対する結果は、血小板減少症の曝露－反応解析と一致しており、TAK-755 を Q2W 又は Q1W 投与したときの C_{ave} の推定値に基づくと、ほぼ全範囲において 80%以上の MAHA の無イベント率が期待できると考えられた

以上より、臨床推奨用法・用量（40 IU/kg の Q2W 又は Q1W 投与）で TAK-755 を投与したときには、標準治療（10 IU/kg）より高曝露の ADAMTS13 活性が期待でき、その結果、高い血小板減少症の無イベント率（70%以上）及び MAHA の無イベント率（80%以上）が維持され、臨床的に十分な有効性が期待される。

なお、腹痛、神経学的症状、腎機能障害、その他の TTP 症状の評価項目、又は TAK-755 又は標準治療による最終的な定期補充療法を受けている間の cTTP 症状と定義される複合評価項目については、統計学的に有意な曝露－反応関係は認められなかった。

（3）曝露－反応解析の結論

- 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（2.7.3、281102 試験中間総括報告書）。
- TAK-755 40 IU/kg を（Q1W 又は Q2W で）投与後、ADAMTS13 活性は標準治療時と比較して一貫して高く、複合評価項目を含む個別の TTP 症状（血小板減少症及び MAHA）は顕著に減少した。
- TAK-755 投与後の ADAMTS13 活性の推定曝露量に基づくと、TAK-755 では、成人、青年期及び小児の患者において、標準治療と比較して高い臨床的有効性を示すと考えられる。

281102 試験成績に基づくと、血小板減少症の発現は標準治療薬投与時よりも TAK-755 投与時で減少していた。これは、曝露－反応解析によっても裏付けられている。これらの結果に基づくと、TAK-755 40 IU/kg を Q1W 又は Q2W で投与したとき、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。MAHA の発現（LDH の上昇として評価）についても同様の結果が示唆された。

2.7.2.3.4.2 曝露－安全性解析

TAK-755 の投与量、曝露量及び TAK-755 点滴静注時間に関連する有害事象は特定されなかった。したがって、曝露－安全性解析は実施しなかった。臨床的安全性の詳細については 2.7.4 を参照のこと。

2.7.2.3.5 定量的システム薬理学解析

：添付資料 5.3.3.5-2（参考）

ADAMTS13 活性、VWF 及び血小板間の定量的なメカニズムの理解のために定量的システム薬理学（QSP）解析を実施した。本解析では、cTTP 患者における ADAMTS13 活性、VWF 及び血小板間の動的関係を治療タイプ（TAK-755 又は標準治療）別に示した。in vitro データ、ADAMTS13 ノックアウト（KO）マウスからの非臨床試験データ（2.6.2）及び文献から得られた臨床データに加えて第 3 相試験（281102 試験）から得られたデータを用いて、QSP モデルの構築、パラメータの補正（キャリブレーション）及び検証を行った。この QSP モデルを用いて仮想集団を用いたシミュレーションを実施し、（1）血小板数の正常化又は回復と強く相関する ADAMTS13 活性の曝露量の指標の検討（2）ADAMTS13 活性の曝露量と血小板減少症（血小板数<150×10^9/L）及び重度の血小板減少症（血小板数<100×10^9/L）との関連の確立を行った。

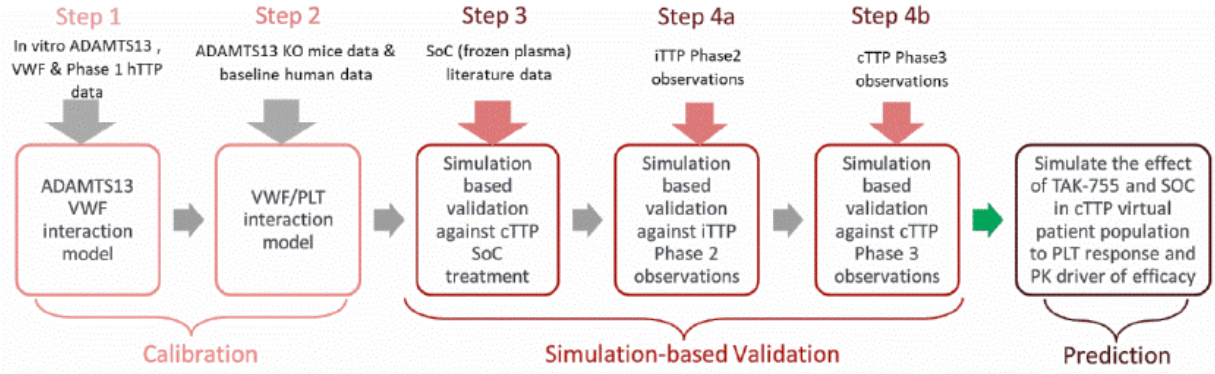
本項では、QSP モデリング及びシミュレーションの方法、並びに主な結果及び結論を要約する。

2.7.2.3.5.1 QSP モデルの構築及びデータソース

図 2.7.2.3-8 に示すように、in vitro データ、ADAMTS13 KO マウスのデータ、文献から得られた臨床データ及びヒトにおける各種マーカーのベースライン値を利用してモデルを構築した。

次に、in vitro データ及び ADAMTS13 KO マウスのデータを用いて、ADAMTS13 活性、VWF:RCo 活性及び血小板〔VWF と血小板間の解離定数（K_D）と結合速度定数（K_{ON}）、VWF と ADAMTS13 の間の K_D と K_{ON}、血小板の凝集速度及び ADAMTS13 による VWF 分解の触媒速度〕間の相互作用に関連するパラメータを補正した。ブートストラップ法を用いてこれらのパラメータの信頼区間を求めた。

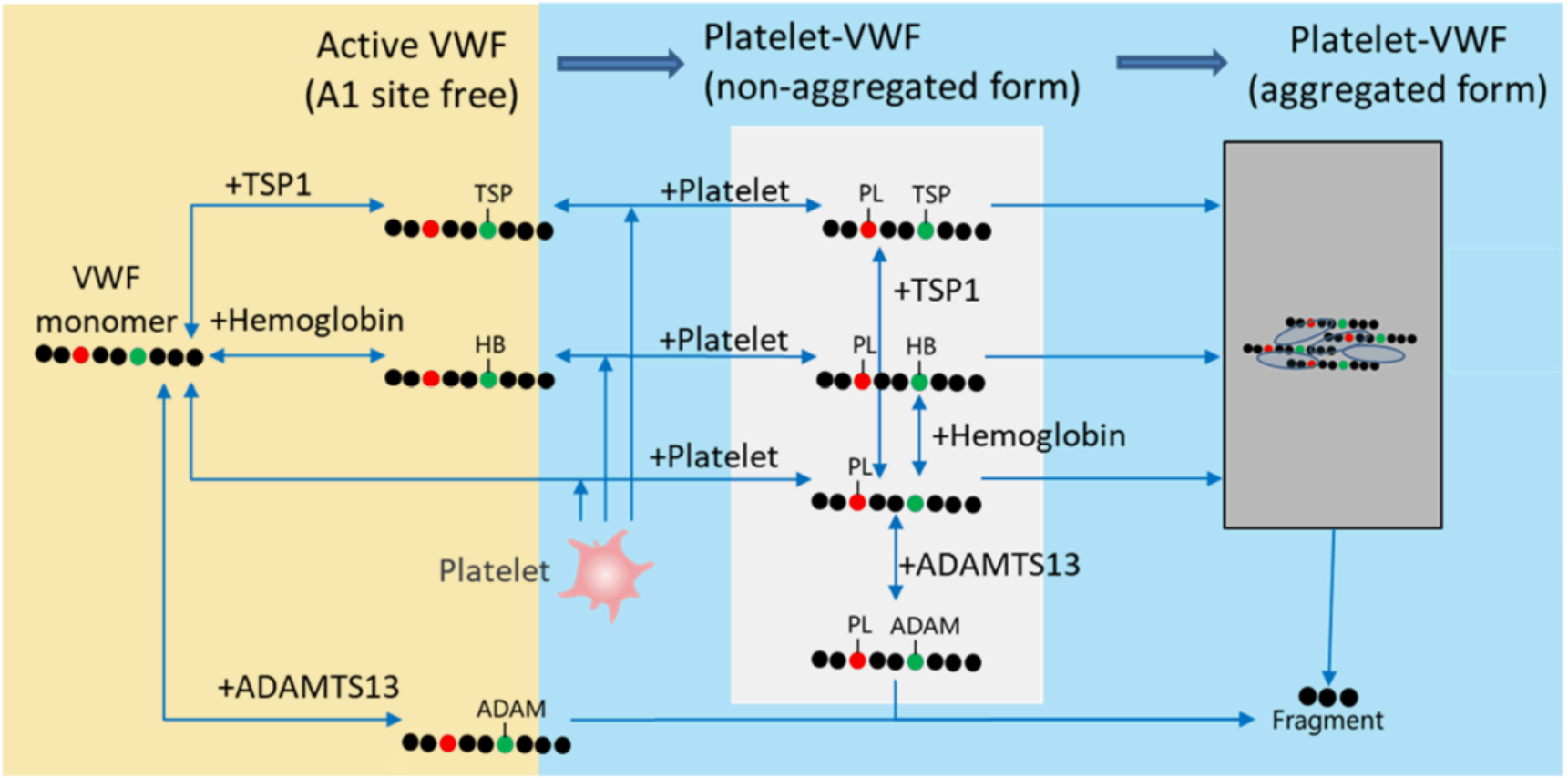
本 QSP モデルは、まず FFP を投与された cTTP 患者 2 例の文献データを用いて検証された。次に、iTTP 患者の第 2 相試験のデータを用いて検証された。最後に、281102 試験の cTTP 患者 40 例から得られた縦断的な血小板データを用いてモデルパラメータの補正及び検証を行った。40 例を無作為に 19 例（47%）と 21 例（53%）に分け、19 例のデータに基づき、活性型 VWF:RCo 活性レベル及び血小板合成速度に関連する個々のパラメータを補正した。パラメータ補正に用いなかった 21 例の cTTP 患者のデータを用いて QSP モデルを検証した。



ADAMTS13=a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, number 13; cTTP=congenital thrombotic thrombocytopenic purpura; iTTP=immune thrombotic thrombocytopenic purpura; KO=knockout; PK=pharmacokinetics; PLT=platelet; QSP=Quantitative Systems Pharmacology; SoC=standard of care; VWF=von Willebrand factor
Source: QSP Report Figure 4

図 2.7.2.3-8　QSP モデルの構築及び検証ステップの流れ

QSP モデルの最終モデルの概要を図 2.7.2.3-9 に示す。本 QSP モデルは VWF、血小板及び ADAMTS13 間の主な薬力学的相互作用を記述したものである。さらに、VWF と結合する可能性があるトロンボスポンジンタンパク質 1（TSP1）及び遊離ヘモグロビンといったタンパク質もモデルに含めた。本 QSP モデルでは、ADAMTS13 KO マウスを用いた非臨床試験結果を説明するために、複数の血小板が VWF と凝集して凝集複合体を形成する機序も含めた。



ADAMTS13=a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, number 13; QSP=Quantitative Systems Pharmacology; TSP1=thrombospondin protein 1; VWF=von Willebrand factor
QSP model structure describing the interaction of ADAMTS13 (both endogenous and recombinant forms) and VWF, platelets, TSP1, and hemoglobin. The recombinant ADAMTS13 represents the therapeutic drug of this study, TAK-755. The interactions with the active VWF, ADAMTS13, hemoglobin, and TSP1 are shown in yellow. The interactions between VWF and platelet to form aggregated platelet-VWF complexes are shown in blue.
Source: QSP Report Figure 2

図 2.7.2.3-9　VWF、ADAMTS13、血小板、ヘモグロビン及び TSP1 の薬力学的相互作用を示す QSP モデルの概念図

2.7.2.3.5.2 QSP モデルを用いたシミュレーション方法

非臨床及び臨床試験結果に基づき推定されたパラメータ、血小板のベースライン値及びそれらのばらつきを考慮して、QSP モデルに関するパラメータの分布を推定した。この分布からパラメータを無作為にサンプリングすることによりシナリオごとに患者 1,000 例の仮想集団を作成しシミュレーションすることで以下の検討を行った。（1）血小板数と強く相関する薬物動態パラメータの検討、（2）血小板数が 150×10^9/L（血小板減少症と定義）又は 100×10^9/L（重症の血小板減少症と定義）を下回る血小板減少イベントの頻度の治療タイプ（TAK-755 及び標準治療）間の比較、（3）治療タイプを切り替えた際の、以前の治療タイプの予防効果が残存する期間（「キャリーオーバー」効果）の検討、及び（4）薬力学バイオマーカーである VWF の動的メカニズムの理解。

血小板数と強く相関する薬物動態パラメータの検討のためのシミュレーションでは、各患者に、5～50 IU/kg の範囲の一様分布から選択された投与量で Q1W 又は Q2W のいずれかの投与レジメンにより 12 週間投与し、最終投与後における無作為に選択した時間に血小板数を評価した。この血小板数を複数の曝露量の指標〔C_{ave}、C_{max}、血漿中トラフ活性（濃度）（C_{trough}）及び ADAMTS13 活性が 10%以上である期間とその期間の割合〕に対してプロットを行い、スピアマンの相関を用いて各曝露量の指標と血小板数との関係を評価した。曝露量の指標については、母集団薬物動態モデル（2.7.2.3.2）に基づき発生させた血漿中活性（濃度）推移から算出した。

また、投与による ADAMTS13 への曝露と血小板減少イベントの発生確率との関係についてもシミュレーションにより検討した。血小板減少イベントは、活性型 VWF の急激な増加によって引き起こされる可能性があると仮定し、シミュレーションでは血小板減少イベントを引き起こす要因として考慮した。これらの「スパイク」の頻度と大きさは、cTTP を対象とした臨床試験における亜急性又は急性イベント時での血小板データに基づいて補正した。TAK-755 40 IU/kg 及び標準治療薬 10 IU/kg の両投与レジメン下で、Q1W 又は Q2W のいずれかの投与頻度で 1 年間のシミュレーションを行い、この間の各患者の最小血小板数の分布を図 2.7.2.3-10 に示した。また、150×10^9/L 未満及び 100×10^9/L 未満の患者における VWF 増加による血小板減少の発現頻度を用法・用量ごとに集計し表 2.7.2.3-9 に示した。また、血小板減少の発現頻度の割合に基づき、すべての投与レジメンについて標準治療薬 10 IU/kg Q2W 投与レジメンに対するハザード比を算出した（表 2.7.2.3-9）。

さらに、TAK-755 投与と標準治療間の cTTP 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可能性がある期間（「キャリーオーバー時間」）をシミュレーションを用いて検討した。

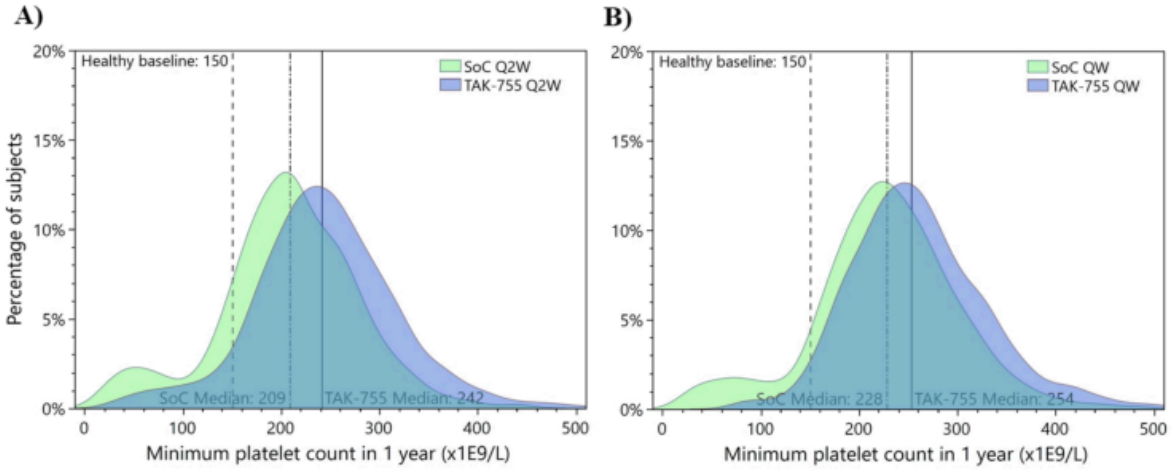
2.7.2.3.5.3 QSP モデルに基づくシミュレーション結果

QSP による検討の結果、血小板数の増加と強く相関する薬物動態パラメータは C_{ave}、C_{trough} 及び ADAMTS13 活性の 0.1 IU/mL を超える時間の割合であった。一方で、C_{max} は血小板数の増加と強く相関しなかった。この結果は、曝露－反応解析〔2.7.2.3.4.1（1）〕における曝露量パラメータとして、ADAMTS13 活性の C_{ave} を用いることの妥当性を裏付けるものである。

すべての患者で、治療又は投与レジメン変更後に新たな定常状態における血小板数の 90%に達するまでには約 20 日が必要であることが示唆された。このことは、Cox-比例ハザードモデルを用いた曝露－反応解析結果の約 2 週間と概ね一致していた〔2.7.2.3.4.1（2）〕。

ADAMTS13 活性への曝露量が高いほど、仮想患者の血小板数（中央値）は高くなり、血小板数が 100×10^9/L 及び 150×10^9/L を下回った仮想患者の割合は小さくなった（図 2.7.2.3-10）。標準治療と比較したとき、TAK-755 投与後の血小板減少症のハザードは、投与頻度（Q1W 及び Q2W）にかかわらず 53%以上低かった。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%以上低かった（表 2.7.2.3-9）。これは 281102 試験の有効性に関する主要な解析で報告された年間発現率の結果（2.7.3）と概ね一致していた。これらの結果は、標準治療と比較して TAK-755 が一貫してよりよい臨床的有用性を示す傾向を示唆している。

QSP モデルに基づくと、VWF 抗原量は、TAK-755 及び標準治療薬のいずれの投与においても意味のある変化を示さなかった。これは、ADAMTS13（TAK-755 又は標準治療のいずれか）によるタンパク質分解を受けやすい、伸長した活性型 VWF の割合が低いためと考えられた。この結果は、281102 試験において VWF 抗原量に明らかな変化が認められなかった結果（281102 試験中間総括報告書）と一致していた。



IV=intravenous; Q1W=once weekly; Q2W=every 2 weeks; QSP=Quantitative Systems Pharmacology; SoC=standard of care Solid and dash-dotted lines indicate medians of each treatment group. The vertical line on the left of each panel represents isolated thrombocytopenia manifestation threshold of 150×10^9 /L. (A) IV dosing administration of SoC vs TAK-755 with a Q2W dosing interval. B) IV dosing administration of SoC vs TAK-755 with a Q1W dosing interval.
Source: QSP Report Figure 1

図 2.7.2.3-10　仮想患者に TAK-755 40 IU/kg 又は標準治療薬 10 IU/kg を Q1W 又は Q2W で投与したときの 1 年間の最小血小板数の分布

表 2.7.2.3-9　仮想患者に TAK-755 40 IU/kg 又は標準治療薬 10 IU/kg を Q1W 又は Q2W で投与したときの血小板減少症（血小板数<150×10^9/L）又は重度の血小板減少症（血小板数<100×10^9/L）の発現率

Platelet Count Threshold	Treatment	Dosing Interval	Median Platelet Count (SD) [×10^9/L]	% of Virtual Subjects Experiencing Thrombocytopenia Occurrences	Hazard Ratio Point Estimate for Probability of Thrombocytopenia
150×10^9/L (Thromocytopenia)	SoC (10 IU/kg)	Q2W	209 (72)	17.2	1 (Reference)
		Q1W	228 (74)	10.6	0.62
	TAK-755 (40 IU/kg)	Q2W	242 (73)	8.1	0.47
		Q1W	254 (70)	3.1	0.18
100×10^9/L (Severe thrombocytopenia)	SoC (10 IU/kg)	Q2W	209 (72)	8.7	1 (Reference)
		Q1W	228 (74)	6.7	0.77
	TAK-755 (40 IU/kg)	Q2W	242 (73)	3.6	0.41
		Q1W	254 (70)	0.8	0.09

Q1W=once weekly; Q2W=every 2 weeks; QSP=Quantitative Systems Pharmacology; SD=standard deviation; SoC=standard of care;
Note: QSP simulated median platelet count (SD) for the virtual population is 209 (72)×10^9/L for SoC Q2W dosing, 228 (74)×10^9/L for SoC Q1W dosing, 242 (73)×10^9/L TAK-755 Q2W dosing, and 254 (70)×10^9/L for TAK-755 Q1W dosing.
Source: QSP Report Table 8

2.7.2.3.5.4 QSP 解析の結論

信頼できる病態生理学的メカニズムの解明、第 3 相試験である 281102 試験デザインの投与量（TAK-755 又は標準治療）、ADAMTS13 活性及び血小板への効果の関係を示すことを目的として QSP 解析を実施した。QSP の結果は一貫して、標準治療を上回る TAK-755 の臨床的有用性を示しており、曝露－反応解析の結果とも一致していた〔2.7.2.3.4.1（3）〕。この解析から得られた主な結論を以下に示す。

- QSP モデルは、TAK-755 又は標準治療薬を投与された cTTP 患者における ADAMTS13、VWF 及び血小板数の間の定量的関係を説明することを目的とした。
- 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では、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、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 試験中間総括報告書）。
- 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 週間では、TAK-755 から標準治療薬に切り替えた場合に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 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。

2.7.2.4 特別な試験

2.7.2.4.1 免疫原性の評価

（1）測定方法

1）抗 ADAMTS13 及び抗 rADAMTS13 中和抗体の検出

ヒト pADAMTS13 又は rADAMTS13（TAK-755）に対する中和抗体（インヒビター）は、ベセスダ法の[redacted]を用いた FRETS-VWF73 活性アッセイにより検出した。循環血中の ADAMTS13 を不活化するため、ヒトクエン酸血漿検体を測定前に [redacted]°C で加熱した。加熱し不活化した後、加熱過程で発生する沈殿物を除去するため遠心分離した。次に、100%対照正常ヒトプール血漿（pADAMTS13 アッセイ対照原液）又は TAK-755（rADAMTS13）を 1.0 IU/mL となるように加熱不活化した正常ヒト血漿（rADAMTS13 アッセイ対照原液）のいずれかを試料と等量（1:1）で混合し、[redacted]°C～[redacted]°C で [redacted] 時間インキュベートした。対照として、同じ 1:1 で希釈したインヒビターを含まない混合液を [redacted]°C～[redacted]°C で [redacted] 時間並行してインキュベートした。インキュベート後、試料を試料希釈用緩衝液で必要最小限の希釈度で希釈し、FRETS-VWF73 活性アッセイを用いて混合試料中の ADAMTS13 活性を測定した。混合試料中の ADAMTS13 活性の低下を、インヒビターを含まない混合液（アッセイ対照試料）と比較して算出し、ベセスダ単位（BU）に変換した。定義上、アッセイ対照試料と比較したときの試料中の残留 ADAMTS13 活性 50%低下は 1 BU/mL に相当する。凝固因子阻害アッセイで推奨されるアッセイカットポイント（0.6 BU/mL）は、バリデーション中の分析感度、精度及び真度によって決定された。測定結果が 0.6 BU/mL 未満の場合は中和抗体陰性、0.6 BU/mL 超の場合は中和抗体陽性と判定した。なお、TAK-755 は内因性 ADAMTS13 と同一のアミノ酸配列のタンパク質及び 1 つのアミノ酸が異なる Q/R 変異体から構成されているため、2 つのアッセイで検出された中和抗体は交差反応性を示す可能性がある。

2）抗 rADAMTS13/ADAMTS13 結合抗体の検出（総免疫グロブリン）

血漿中の rADAMTS13（TAK-755）に対する結合抗体は、段階的アプローチを用いて ELISA により検出した。TAK-755 捕捉試薬は pADAMTS13 とアミノ酸組成が同じ rADAMTS13 と 1 つのアミノ酸が異なる Q/R 変異体の混合物から構成されているため、この分析法を「抗 ADAMTS13 結合抗体」又は「抗 rADAMTS13 結合抗体」の検出と称する。

この分析法は免疫グロブリン（Ig）アイソタイプ特異的ではないため、後述する IgE 特異的アッセイと区別するため「総結合抗体」又は「総結合（総 Ig）抗体」の検出と称することもある。

試料及び対照試料を、rADAMTS13（TAK-755）を固定化したマイクロタイタープレートでインキュベートした。洗浄後、結合した抗 ADAMTS13 抗体を HRP 標識抗ヒト Ig 抗体により検出した。結合した二次抗体の量は、結合抗体の量に正比例する酵素依存の変色反応により測定した。

最初に、すべての検体をスクリーニングアッセイで検査した。スクリーニングアッセイのカットポイント以上の結果が得られた試料をスクリーニング陽性とみなし、続いて確認アッセイにより検査した。確認アッセイは、リガンド競合として一定量の rADAMTS13 とともに試料をプレインキュベートすることを除いて、同じアッセイフォーマットを用いた。陽性（確認アッセイでカットポイント以上）が確認された検体は、抗 ADAMTS13 結合抗体陽性と報告され、抗体価を評価するため段階希釈する。シグナルがカットポイント以上となる最高希釈度を検体力価とする。最低希釈度は 1:20 である。

3）抗 ADAMTS13 IgE 結合抗体の検出

血漿中の rADAMTS13 に対する IgE 結合抗体は、[redacted] システムによる [redacted] 技術を用いた ELISA によって検出した。IgE 特異的抗 ADAMTS13 抗体検査は、281102 試験で重度のアレルギー反応が認められた場合、治験責任医師の要請によってのみ実施した。

試料及び対照試料を、rADAMSTS-13 タンパク質を固定化した [redacted] でインキュベートした。洗浄工程で非特異的相互作用を除去し、特異的抗原結合抗体をヒト IgE に特異的な酵素結合抗体を用いて検出した。抗 rADAMTS13 IgE 結合抗体濃度を、ヒト IgE 検量線に照らし半定量的に判定した。

最初に検体をスクリーニングアッセイで評価した。スクリーニングアッセイのカットポイント（0.24 ng/mL）は、製造業者が設定した機器の定量下限に基づくもので、分析法バリデーション中の分析感度、精度及び真度から確認した。スクリーニングアッセイでカットポイント以上の結果が得られた試料をスクリーニング陽性とみなし、続いて確認アッセイにより検査した。確認アッセイでは、リガンド競合として一定量の rADAMTS13 とともに試料をプレインキュベートすることを除いて、同じアッセイフォーマットを用いた。最初にスクリーニングした試料と比較してシグナルが 75%以上減少した場合、抗 ADAMTS13 IgE 結合抗体の特異性が確認されたとした。結果が 0.24～0.96 ng/mL の試料については、特異性確認のための試験を実施できなかった。

4）抗 CHO タンパク質抗体の検出

ヒト血漿試料中の抗チャイニーズハムスター卵巣（CHO）タンパク質に対する抗体は、段階的アプローチ（スクリーニング／確認／力価）を用いて ELISA 法により検出した。試料及び対照試料を、CHO タンパク質を固定化したマイクロタイタープレートでインキュベートした。洗浄後、結合抗体を HRP 標識抗ヒト Ig 抗体により検出した。結合した二次抗体の量は、結合抗体の量に正比例する酵素依存の変色反応により測定した。

最初に、すべての検体をスクリーニングアッセイで検査し、陽性と判定された試料は、続いてリガンド競合を用いる確認アッセイで検査した。シグナルが陽性と判定された試料のカットポイントを上回る最高希釈度を試料の力価とした。

（2）結果

281101 試験では、TAK-755 に対する結合抗体及び中和抗体の有無を 28±3 日間まで評価した。力価として 0.6 Bethesda 単位（BU）を超えるとき陽性とみなした。cTTP 患者から

rADAMTS13 に対する結合抗体及び中和抗体は検出されなかったことから、当該試験では 40 IU/kg までの単回投与後に TAK-755 に対する免疫反応は認められなかったことが示された。

281102 試験では、cTTP と確定診断された患者において、治療下で発現した抗体又は治療下でブーストされた抗体は検出されなかった。定期補充療法コホートの 2 例で rADAMTS13 に対する結合抗体陽性が認められた。患者 ID [redacted] では、ベースライン時（Day -197）に低抗体価の結合抗体陽性が認められたが、治験期間中、すなわち治験参加前及び治験中（Day 1、15、41、209 及び 420）に抗体価の上昇は認められなかった。患者 ID [redacted] では、Day 309 に rADAMTS13 に対する結合抗体及び中和抗体が陽性と判定されたが、当該患者は、cTTP ではなく iTTP であると判断されたため、試験から除外された（281102 試験中間総括報告書）。定期補充療法コホートの 2 例（患者 ID [redacted] 及び [redacted]）では、1 時点でのみ低抗体価の CHO 抗体陽性と判定されたが、一過性であり、その後の抗 CHO 抗体は陰性であった。

TAK-755-3002 試験では、5 例（13.9%）の患者で低抗体価（1:20 又は 1:40）の抗 rADAMTS 結合に対する抗体陽性が認められたが、すべてロールオーバー群の患者であった。TAK-755-3002 試験では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、上述の 5 例では採取されていなかった。そのため、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。しかしながら、これら結合抗体の検出と TTP 症状又は有害事象の発現との時間的関連性は認められなかった。いずれの患者においても ADAMTS13 に対する中和抗体の報告はなかった。

2.7.2.5 参考文献

[1] 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.

[2] 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-e212.

[3] 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.

2.7.2.6 付録

該当なし

目次

略号一覧表 5
2.7.3 臨床的有効性 6
2.7.3.1 背景及び概観 6
2.7.3.1.1 281102 試験（cTTP 患者を対象とした定期補充療法及びオンデマンド療法第 3 相試験） 7
2.7.3.1.2 TAK-755-3002 試験（cTTP 定期補充療法、第 3b 相継続試験） 11
2.7.3.1.3 281102／TAK-755-3002 試験統合の有効性解析 13
2.7.3.1.4 臨床的有効性の概要におけるデータの提示 15
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 17
2.7.3.2.1 281102 試験 17
2.7.3.2.2 TAK-755-3002 試験 51
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 62
2.7.3.3.1 281102 試験及び TAK-755-3002 試験の統合解析 64
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 86
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 90
2.7.3.3.4 TAK-755 [redacted] と TAK-755 [redacted] の比較 102
2.7.3.3.5 個々の試験及び統合試験の全体的な有効性の結論 103
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 105
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 111
2.7.3.6 参考文献 113
2.7.3.7 付録 114

表

表 2.7.3.1-1 cTTP を対象とした TAK-755 の有効性に関する試験 6
表 2.7.3.1-2 TTP イベント及び TTP 症状の定義 14
表 2.7.3.2-1 定期補充療法コホートの患者の内訳（mFAS）（281102 試験） 20
表 2.7.3.2-2 定期補充療法コホートの患者の内訳（mFAS、日本人集団）（281102 試験） 21
表 2.7.3.2-3 定期補充療法コホートの患者背景（mFAS、青年期及び成人）（281102 試験） 22
表 2.7.3.2-4 定期補充療法コホートの患者背景（mFAS、全年齢層）（281102 試験） 23
表 2.7.3.2-5 定期補充療法コホートの cTTP 治療歴（mFAS）（281102 試験） 24
表 2.7.3.2-6 定期補充療法コホートの患者背景（mFAS、日本人集団）（281102 試験） 25
表 2.7.3.2-7 定期補充療法コホートにおける cTTP 治療歴（mFAS、日本人集団）（281102 試験） 26

表 2.7.3.2-8 TAK-755 又は標準治療の定期補充療法の観察期間（mFAS）（281102 試験）..... 27
表 2.7.3.2-9 TAK-755 又は標準治療の定期補充療法の観察期間（mFAS、日本人集団）（281102 試験）..... 28
表 2.7.3.2-10 定期補充療法コホートの亜急性 TTP イベント（mFAS）（281102 試験）..... 30
表 2.7.3.2-11 定期補充療法コホートの亜急性 TTP イベント発現例（mFAS）（281102 試験）..... 31
表 2.7.3.2-12 定期補充療法コホートの亜急性 TTP イベントの要約（mFAS、日本人集団）（281102 試験）..... 33
表 2.7.3.2-13 定期補充療法コホートで発現した TTP 症状（mFAS、青年期及び成人）（281102 試験）..... 34
表 2.7.3.2-14 定期補充療法コホートの重症度別の血小板減少症の年間発現率（mFAS、青年期及び成人）（281102 試験）..... 38
表 2.7.3.2-15 定期補充療法コホート TTP 症状（mFAS、全患者）（281102 試験）..... 39
表 2.7.3.2-16 モデル化しない定期補充療法コホートの TTP 症状の年間発現率（12 歳以上）（mFAS、日本人集団）（281102 試験）..... 41
表 2.7.3.2-17 すべての疑い及び治療された急性 TTP イベント（mFAS）（281102 試験）..... 43
表 2.7.3.2-18 定期補充療法コホートの急性 TTP イベント、亜急性 TTP イベント及び個別の TTP 症状の要約（12 歳以上）（mFAS）（281102 試験）..... 45
表 2.7.3.2-19 定期補充療法コホートにおける亜急性 TTP イベントによる追加投与発生率（mFAS）（281102 試験）..... 47
表 2.7.3.2-20 追加投与を受けた患者を除外した集団での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（mFAS、青年期及び成人）（281102 試験）..... 49
表 2.7.3.2-21 患者の内訳（FAS）（TAK-755-3002 試験）..... 51
表 2.7.3.2-22 患者背景（FAS）（TAK-755-3002 試験）..... 52
表 2.7.3.2-23 非ロールオーバー患者の cTTP 治療歴（FAS）（TAK-755-3002 試験）..... 53
表 2.7.3.2-24 TAK-755 定期補充療法の観察期間（FAS）（TAK-755-3002 試験）..... 53
表 2.7.3.2-25 亜急性 TTP イベント（FAS）（TAK-755-3002 試験）..... 54
表 2.7.3.2-26 亜急性 TTP イベントを発現した患者（FAS）（TAK-755-3002 試験）..... 55
表 2.7.3.2-27 亜急性 TTP イベントの治療における臨床検査値及び TAK-755 の投与（FAS）（TAK-755-3002 試験）..... 56
表 2.7.3.2-28 TTP 症状（FAS）（TAK-755-3002 試験）..... 57
表 2.7.3.2-29 血小板減少症の重症度別の平均年間発現率（±標準偏差）（FAS）（TAK-755-3002 試験）..... 58
表 2.7.3.2-30 非治験薬投与下で発現した急性 TTP イベント：臨床検査値及び TAK-755 投与量（ID：3002-[redacted]）..... 59
表 2.7.3.2-31 亜急性 TTP イベントの発現により実施された追加投与の発現率（FAS）（TAK-755-3002 試験）..... 61

表 2.7.3.3-1 有効性統合解析集団 62
表 2.7.3.3-2 患者の内訳（EAS）（281102／TAK-755-3002 試験統合） 64
表 2.7.3.3-3 患者の内訳（EAS、日本人集団）（281102／TAK-755-3002 試験統合） 65
表 2.7.3.3-4 患者背景（EAS）（281102／TAK-755-3002 試験統合） 66
表 2.7.3.3-5 ベースラインの cTTP 治療歴（EAS）（281102／TAK-755-3002 試験統合） 66
表 2.7.3.3-6 患者背景（EAS、日本人集団）（281102／TAK-755-3002 試験統合） 67
表 2.7.3.3-7 ベースラインの cTTP 治療歴（EAS、日本人集団）（281102／TAK-755-3002 試験統合） 68
表 2.7.3.3-8 TAK-755 の曝露（EAS）（281102／TAK-755-3002 試験統合） 69
表 2.7.3.3-9 TAK-755 定期補充療法の 6 ヵ月ごとの集計に用いた間隔別の観察期間（EAS） （281102／TAK-755-3002 試験統合） 69
表 2.7.3.3-10 TAK-755 の曝露（EAS、日本人集団）（281102／TAK-755-3002 試験統合） 71
表 2.7.3.3-11 TAK-755 定期補充療法の 6 ヵ月ごとの投与間隔別の観察期間 （EAS、日本人集団）（281102／TAK-755-3002 試験統合） 71
表 2.7.3.3-12 投与間隔別の亜急性 TTP イベント（EAS Pool I 及び Pool II）（281102／TAK-755-3002 試験統合） 73
表 2.7.3.3-13 投与間隔別の亜急性 TTP イベント（EAS Pool I/II、日本人集団）（281102／TAK-755-3002 試験統合） 75
表 2.7.3.3-14 投与間隔別の TTP 症状（EAS Pool I）（281102／TAK-755-3002 試験統合） 77
表 2.7.3.3-15 投与間隔別の TTP 症状（EAS Pool II）（281102／TAK-755-3002 試験統合） 79
表 2.7.3.3-16 投与間隔別 TTP 症状（EAS Pool I/II、日本人集団）（281102／TAK-755-3002 試験統合） 82
表 2.7.3.3-17 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） 87
表 2.7.3.3-18 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） 89
表 2.7.3.3-19 年齢層別の TTP イベント及び TTP 症状（EAS Pool I 及び Pool II）（281102／TAK-755-3002 試験統合） 92
表 2.7.3.3-20 人種別の TTP イベント及び TTP 症状（EAS Pool I 及び Pool II）（281102／TAK-755-3002 試験統合） 94
表 2.7.3.3-21 地域別の TTP イベント及び TTP 症状（EAS Pool I 及び Pool II）（281102／TAK-755-3002 試験統合） 96
表 2.7.3.3-22 性別の TTP イベント及び TTP 症状（EAS Pool I 及び Pool II）（281102／TAK-755-3002 試験統合） 98

表 2.7.3.3-23 治験実施医療機関別の TTP イベント及び TTP 症状（施設 ID : [redacted] 対 施設 ID : [redacted] 以外） （EAS Pool I 及び Pool II）（281102／TAK-755-3002 試験統合） 100
表 2.7.3.3-24 TAK-755 [redacted]別の TTP イベント及び TTP 症状(EAS Pool I 及び Pool II）（281102／TAK-755-3002 試験統合） 103
表 2.7.3.4-1 定期補充療法コホートの投与レジメン別の急性 TTP イベント、亜急性 TTP イベント及び TTP 症状（mFAS、青年期及び成人）（281102 試験） 107
表 2.7.3.4-2 投与レジメン別の TTP イベント及び TTP 症状（EAS Pool I 及び Pool II）（281102／TAK-755-3002 試験統合） 109
表 2.7.3.5-1 投与間隔別の急性及び亜急性 TTP イベント及び TTP 症状の平均年間発現率（±標準偏差） （EAS Pool II）（281102／TAK-755-3002 試験統合） 112

図

図 2.7.3.1-1 試験デザイン（281102 試験） 7
図 2.7.3.1-2 試験デザインの概要（TAK-755-3002 試験） 11
図 2.7.3.2-1 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） 36
図 2.7.3.3-1 cTTP 試験における患者フロー 63

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
BMI	body mass index	体格指数
C_{max}	maximum concentration	最高血漿中活性（濃度）
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
EAS	efficacy analysis set	有効性解析対象集団
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EQ-5D-3 L	EuroQol 5 Dimensions Questionnaire 3-Level	EuroQol 5 Dimensions Questionnaire 3-Level 質問票
ER	exposure-response	曝露量－反応
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
HRQOL	health-related quality of life	健康関連 QOL
iCSR	interim clinical study report	中間総括報告書
iTTP	immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura	後天性（免疫原性）血栓性血小板減少性紫斑病
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
mFAS	modified full analysis set	修正した最大の解析対象集団
NSE	neuron-specific enolase	神経特異的エノラーゼ
PEQ	Patient Experience Questionnaire	患者経験質問票
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PMDA	Pharmaceutical and Medical Device Agency	医薬品医療機器総合機構
popPK	population pharmacokinetic	母集団薬物動態
PRO	patient reported outcome(s)	患者報告アウトカム
rADAMTS13	recombinant A Disintegrin and Metalloproteinase with Thrombospondin Motifs 13	遺伝子組換え ADAMTS13
SF-36 v 2	36-Item Short Form Health Survey version 2	36-Item Short Form Health Survey バージョン 2
TAK-755 [redacted]	rADAMTS13 [redacted]; formerly known as BAX 930 [redacted]	武田[redacted]された TAK-755 のバルク製剤（旧 BAX 930 [redacted]）
TAK-755 [redacted]	rADAMTS13 [redacted]; formerly known as BAX 930 [redacted]	武田[redacted]された TAK-755 のバルク製剤（旧 BAX 930 [redacted]）
TSQM-9	9-item Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication	9 項目の薬物治療満足度質問票
TTP	thrombotic thrombocytopenic purpura	血栓性血小板減少性紫斑病
VWF	von Willebrand factor	フォン・ヴィレブランド因子

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

TAK-755〔遺伝子組換え ADAMTS13（トロンボスポンジン 1 型モチーフを有するディスインテグリン及びメタロプロテイナーゼ第 13 番）〕の先天性血栓性血小板減少性紫斑病（cTTP）患者に対する酵素補充療法としての製造販売承認申請を裏付ける有効性の結果は、実施中の 2 つの臨床試験〔281102 試験（第 3 相）及び TAK-755-3002 試験（第 3b 相、継続試験）〕から得られている。以降に 281102 試験、TAK-755-3002 試験、及び 281102／TAK-755-3002 試験統合集団で同様に解析された有効性評価項目の要約を記載した。評価項目は 2.7.3.1.3.2 に記載した。すべての有効性の結果は、それぞれの試験の中間総括報告書（iCSR）に示す。これらの試験の一覧を表 2.7.3.1-1 に示す。

表 2.7.3.1-1　cTTP を対象とした TAK-755 の有効性に関する試験

試験番号/状況 添付資料番号	試験名	有効性の中間解析における 患者数	主な有効性評価項目
281102 試験/実施中 5.3.5.1-1（評価）	cTTP に対する TAK-755 [a] による定期補充療法及びオンデマンド療法を評価する第 3 相、無作為化、対照試験	定期補充療法コホート 47 例（重複は除く 46 例）（オンデマンド療法コホートから定期補充療法コホートに移行した 3 例を含む） オンデマンド療法コホート 5 例（重複を含まず 4 例）[b]	TAK-755 と標準治療の比較による定期補充療法期間中及び TAK-755 の長期予防投与期間中の急性及び亜急性 TTP イベント及び TTP 症状の発現率 血小板数及び LDH の経時的変化
TAK-755-3002 試験/実施中 5.3.5.2-1（評価）	cTTP に対する TAK-755 [a] による定期補充療法及びオンデマンド療法を評価する第 3b 相、オープン、継続試験	合計 36 例 定期補充療法コホート 36 例 オンデマンド療法コホート 0 例	

cTTP=先天性血栓性血小板減少性紫斑病、LDH=乳酸脱水素酵素、rADAMTS13=遺伝子組換えトロンボスポンジン 1 型モチーフディスインテグリン及びメタロプロテイナーゼ第 13 番、SAP=統計解析計画書、TTP=血栓性血小板減少性紫斑病

a. 治験実施計画書では BAX 930 又は rADAMTS13 と表記。

b. 281102 試験では、定期補充療法コホートには 47 例の cTTP 患者が登録されたが 1 例が 2 回登録されたため、重複を含まない患者数は 46 例であった。オンデマンド療法コホートには 5 例の患者が登録されたが、1 例が 2 回登録されたため、重複を含まない患者数は 4 例であった。281102 試験で治験薬（TAK-755 又は標準治療）の投与を受けた cTTP 患者は 47 例（定期補充療法コホート 46 例+オンデマンド療法コホート 1 例）であった。オンデマンド療法コホートの重複を含まない 4 例中 3 例がオンデマンド療法を完了し、定期補充療法コホートに切り替えられた。また、2 例が 2 回登録された〔患者識別番号（ID）が異なる〕。ID：281102-[redacted] は 2 回登録された（1 回目はオンデマンド療法コホートに ID：281102-[redacted] として登録され、定期補充療法コホートに切り替えられた後、1 期に標準治療に対するアレルギー反応のため試験を中止した。また、2 回目は定期補充療法コホートに ID：281102-[redacted] として組み入れられ、試験を完了した）。ID：281102-[redacted] は 2 回登録された（1 回目はオンデマンド療法コホートに ID：281102-[redacted] として登録され、2 回目はオンデマンド療法コホートに ID：281102-[redacted] として登録され当該コホートを完了し、定期補充療法コホートに切り替えられた）。

出典：281102 試験 iCSR、TAK-755-3002 試験 iCSR、281102 試験 SAP 及び TAK-755-3002 試験 SAP

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。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、超巨大 VWF マルチマーが蓄積し血小板微小血栓が生じること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

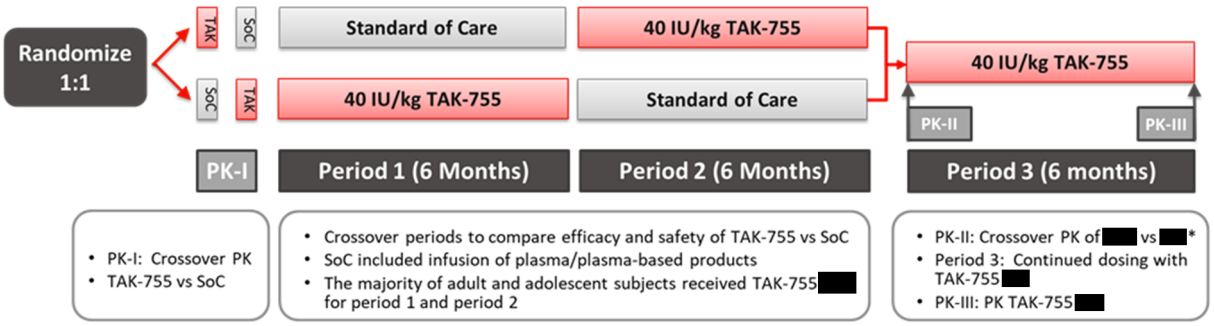
が引き起こされ、合併症や若年での死亡に至ることが示唆されている[1][2][3]。無治療の急性TTP イベントの死亡率は 90%を超える[4][5][6]。cTTP の最初の症状が急性 TTP イベントであることは珍しくない。cTTP 患者における 271 件の急性 TTP イベントのレビューでは、発熱、血小板減少症、溶血性貧血、神経学的症状及び様々な腎機能障害といった診断的臨床所見の 5 徴候が患者の 88%～98%で報告された[5]。しかし、早期診断及び疾患認知度の向上により、急性 TTP と診断された患者では、完全な 5 徴候が必ずしも認められるわけではない[7]-[11]。そのため、cTTP 患者では亜急性 TTP イベント又は個別の TTP 症状の存在を定義する徴候及び症状が複合的に認められる場合がある[6][12]。個別の TTP 症状についてはさらに詳細に定義されている[6][12]。重要なこととして、感染、妊娠、外傷、及びその他の病態の要因は、すべて血漿中 VWF 活性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[13]。

cTTP 患者に対する定期補充療法及びオンデマンド療法（一時補充療法）としての TAK-755 及び標準治療の臨床的ベネフィットを評価するため、281102 試験及び TAK-755-3002 試験では、重度の急性 TTP イベントから慢性的に再発する TTP 症状まで様々な cTTP の疾患活動性を評価する有効性評価項目を設定した。

2.7.3.1.1 281102 試験（cTTP 患者を対象とした定期補充療法及びオンデマンド療法第 3 相試験）

2.7.3.1.1.1 試験デザインの概要

281102 試験は、重度の cTTP 患者を対象とした定期補充療法及び急性 TTP イベントのオンデマンド療法としての TAK-755 の安全性及び有効性を評価する、第 3 相、前向き、無作為化、対照、オープン、多施設共同、2 順序クロスオーバー試験（2 期終了後に TAK-755 の単群投与に移行）であり、現在実施中である。試験デザインの概略を図 2.7.3.1-1 に示す。



SoC=standard of care; PK=pharmacokinetic
*TAK-755 refers to drug substance from the Takeda and TAK-755 refers to drug substance from the Takeda .
Source: Study 281102 iCSR Figure 1

図 2.7.3.1-1　試験デザイン（281102 試験）

281102 試験では、成人及び青年期の患者 30 例が定期補充療法の 3 期を完了した時点で中間解析を実施することと治験実施計画書に事前に規定し（281102 試験　治験実施計画書 14.4 項）、成人及び青年期の患者 32 例が定期補充療法を完了した 2022 年 8 月 12 日をデータカットオフとして中間解析を実施した。

281102 試験では 0～70 歳の cTTP 患者の登録が可能であった。最初に成人患者（18 歳以上）の登録を開始し、続いて青年期患者（12～17 歳）、最後に小児患者（12 歳未満）が登録された。そのため、本申請に用いた中間解析の時点では、試験を完了した患者の割合は成人患者が 80.6%と高く、青年期患者は 75.0%、小児患者は 0%であった。また、累積治療期間は、成人、青年期、小児の順に長かった。

重度の cTTP を有する 0～70 歳の適格患者約 57 例を登録することを計画した。中間解析では、無作為に割り付けられた 48 例の患者が含まれた（患者数の計算及び患者番号の採番については表 2.7.3.1-1 及び図 2.7.3.3-1 を参照）。無作為化された患者を 2 つのコホートに組み入れた。

・定期補充療法コホートには約 48 例を組み入れるものとし、そのうち 12 例は小児又は青年期の患者を組み入れるものとした。中間解析の Safety Analysis Set には成人患者 36 例、青年期患者 4 例、小児患者 8 例（6～11 歳：4 例、6 歳未満：4 例）の計 48 例が含まれた。このうち 2 例は有効性解析に用いた修正した最大の解析対象集団（mFAS）には含まれず、内訳は、1 例は cTTP ではなく後天性血栓性血小板減少性紫斑病（iTTP）であり、もう 1 例はクロスオーバー評価期間に割付と逆の順序で治験薬の投与を受けた。
・オンデマンド療法コホートには約 9 例を組み入れ、少なくとも 3 例の小児又は青年期の患者を組み入れるものとした。中間解析では 5 例の患者（すべて成人）が含まれた。

試験実施中にバルク製剤の[redacted]された。そのため、281102 試験で使用された TAK-755 のバルク製剤は 2 種類存在する。TAK-755[redacted] は初期の製剤であり、[redacted] された製剤である。TAK-755[redacted] は[redacted] された製剤である。患者が試験に参加した時期及び各製剤が入手可能であった時期に応じて、TAK-755 [redacted] 及び／又は TAK-755 [redacted] の投与を行った。

2.7.3.1.1.2 定期補充療法コホート

定期補充療法コホートでは、急性 TTP イベントが発現していない適格な患者を組み入れた。これらの患者は、1 期で TAK-755（40 IU/kg を週 1 回又は 2 週に 1 回）又は標準治療〔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/VWF 濃縮製剤〕のいずれかを 6 ヵ月間投与する群に無作為に割り付けられ、その後クロスオーバーし、2 期として 1 期と異なる治験薬を 6 ヵ月間投与した。投与順序は TAK-755 の後に標準治療を実施する順序、又はその逆の順序に無作為に割り付けられた。3 期ではすべての患者に、さらに 6 ヵ月間 TAK-755 を投与し、長期間（6 ヵ月超）の有効性及び安全性を評価することとした。

定期補充療法期間中に急性 TTP イベントが発現した場合、患者が受けていた治療に応じて、TAK-755 又は標準治療を投与することとした。

定期補充療法コホートでは、期間中最大 3 回の薬物動態（PK）評価期間（PK-I 期、PK-II 期及び PK-III 期）を設けた（図 2.7.3.1-1）。PK-I 期及び PK-II 期は、TAK-755 と標準治療（PK-I 期）及び TAK-755 [redacted] と TAK-755 [redacted]（PK-II 期）を単回投与後の PK パラメータを評価するためのクロスオーバーPK 期間であった。PK-III 期は TAK-755 [redacted] を単回投与後の PK パラメータを評価するための PK 期間であった。

2.7.3.1.1.3 オンデマンド療法コホート

オンデマンド療法コホートでは、急性 TTP イベントを発現した cTTP 患者を組み入れた。適格な患者を TAK-755 又は標準治療のいずれかに無作為に割り付けた。TAK-755 群に無作為に割り付けられた患者は、TAK-755 を 1 日目に 40 IU/kg、2 日目に 20 IU/kg、3 日目以降はイベントの回復の 2 日後まで 15 IU/kg を 1 日 1 回投与することとした。標準治療群に無作為に割り付けられた患者は、FFP、有機溶媒／界面活性剤処理血漿又は血液凝固第 VIII 因子／VWF 濃縮製剤のいずれかを投与することとした。

2.7.3.1.1.4 有効性の解析対象集団

最大の解析対象集団（FAS）は、cTTP の確定診断を受け、無作為化後に TAK-755 又は標準治療の投与を 1 回以上受けたすべての患者とした。

281102 試験では、TAK-755 の単一のアミノ酸のみが置換された変異体が特定されたことにより、2017 年 11 月から 2019 年 7 月まで自主的に試験を中断した。そのため、以下に該当する患者を FAS から除外した解析対象集団（mFAS）を有効性解析の主要解析対象集団とした。

- 2017 年 11 月の試験中断前に組み入れられ、1 期に TAK-755 投与に無作為割付けされ、TAK-755 が入手できなかったために標準治療の投与を受けた患者は mFAS から除外した。
- 2017 年 11 月の試験中断前に組み入れられ、1 期に標準治療の投与に無作為割付けされ、TAK-755 が入手できなかったため治験実施計画書に規定された 6 ヵ月の期間を超えて標準治療による治療を受けた患者の場合、6 ヵ月目の来院前に収集した 1 期の有効性データのみを用いて mFAS に基づく有効性解析を実施することとした。評価対象期間は初回投与日から 1 期の 6 ヵ月目の来院日までとした。2 期以降のデータは mFAS に基づく有効性解析に含めることとした。

結果として成人患者 1 例〔ID：281101-[redacted]（281102 試験の ID：[redacted]）〕は、上記の 1 つ目の理由に該当したため mFAS から除外された。また、ID：281102-[redacted] は、1 期の 6 ヵ月目以降のデータが上記の 2 つ目の理由に該当したため mFAS から除外された。

2.7.3.1.1.5 有効性の評価項目及び解析方法

本臨床的有効性では、281102 試験、TAK-755-3002 試験及び 281102／TAK-755-3002 試験統合データの解析に共通する評価項目に焦点を当てる。cTTP 患者に対する定期補充又は一時補充療法としての TAK-755 の臨床的ベネフィットは、総合的なエビデンスにより評価している。そのため、本臨床的有効性では、個々の試験における評価項目の順位及び／又は順序にかかわらず、評価項目（急性 TTP イベント、亜急性 TTP イベント及び TTP 症状）を整理して示した。評価項目の定義及び統計手法は、2 つの個別試験及び 281102／TAK-755-3002 試験統合解析で共通である。繰返しの記載を避けるため、共通の評価項目の定義及び統計手法をそれぞれ 2.7.3.1.3.2 及び 2.7.3.1.3.3 に記載した。

有効性評価項目（281102 試験、TAK-755-3002 試験及び 281102／TAK-755-3002 試験統合）のすべての解析は、データカットオフ日までのデータに基づいて実施した。本臨床的有効性に記載していない個々の試験の評価項目は、それぞれの試験の iCSR に記載した。急性及び亜急性 TTP イベントは、個々の試験では記載しているが、281102／TAK-755-3002 試験の統合データでは追加の急性又は亜急性 TTP イベントが発現してないため記載していない。

本項には、281102 試験に関連する情報のみを記載する。

- 281102 試験に参加したすべての患者において、急性及び亜急性 TTP イベントの既往の観察期間は、281102 試験の治験薬投与前 12 ヵ月間とした。
- 281102 試験の有効性は、主に青年期及び成人患者を解析対象集団とした（mFAS は 12 歳以上の患者であった）。
  - 定期補充療法コホート全体と比較して、mFAS では 2 例の患者が除外された（2.7.3.1.1.1）。
  - FAS と比較して、mFAS では 1 例の患者が除外された（2.7.3.1.1.4）。
  - mFAS の 1 例（ID：281102-[redacted]）は、定期補充療法コホートに 2 回組み入れられ（ID：281102-[redacted] 及び 281102-[redacted]）、mFAS の定期補充療法コホートで 2 例として解析された。
  - mFAS の別の 1 例（ID：281102-[redacted]）はオンデマンド療法コホートに 2 回組み入れられたが（ID：281102-[redacted] 及び 281102-[redacted]）、定期補充療法コホートには 1 回のみ組み入れられ（ID：281102-[redacted]）、mFAS の定期補充療法コホートで 1 例として解析された。
- 治験薬（TAK-755 又は標準治療）の定期補充療法の観察期間は、試験期間（1 期、2 期及び 3 期、又は 1～2 期の統合）における治験薬の初回の定期補充療法から、次の試験期間における治験薬の初回の定期補充療法の前日まで、又は試験終了日、試験中止日、又はデータカットオフ日までとした。これは、治験薬の定期補充療法の観察期間が各投与期間の最初の 6 ヵ月間に限定された複合 TTP 症状を除き、すべての TTP イベント又は症状の評価項目に適用された。
- 281102 試験では、記述統計量（2.7.3.1.3.3）に加え、評価項目のイベントの年間発現率の推定に統計モデルを用いた。モデルは、ファミリーとして負の二項分布を用い、固定効果として投与群を、変量効果として患者を、オフセット項として追跡期間（年）の対数を用いた一般化線形混合効果モデルであった。期間（1 期及び 2 期）及び順序（TAK-755 の後に標準治療、標準治療の後に TAK-755）をカテゴリー変数としてモデルに含めた。本モデルでは、標準治療、2 期、及び TAK-755 後の標準治療を、それぞれ治療、期間、及び順序効果の基準値として取り扱った。イベントの発現件数が少なくフルモデルが収束しなかった場合は、治療順序を共変量としない一般化線形混合効果モデルを用いた。一部の評価項目については、いずれのモデルも収束しなかった。
- 標準治療及び TAK-755 の追加投与（治験実施計画書では亜急性 TTP イベントに対して投与される用量と定義）について、他の有効性評価項目と同様の解析（記述統計量及びモデル）を行った。
- 急性 TTP イベントの治療に関するデータには、オンデマンド療法コホート及び定期補充療法コホートのデータが含まれる。

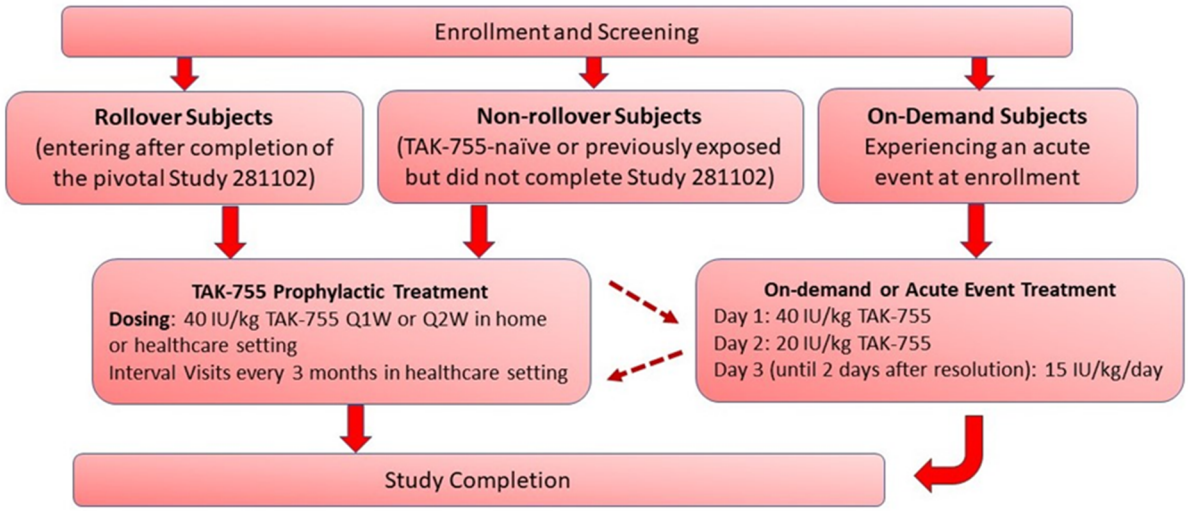
281102 試験のすべての有効性評価項目の完全な一覧については、281102 試験 iCSR 9.5.1 項を参照。281102 試験の統計解析については、281102 試験 iCSR 9.7 項、9.8 項及び 281102 試験 iCSR 付録 16.1.9 に記載した。

2.7.3.1.2 TAK-755-3002 試験（cTTP 定期補充療法、第 3b 相継続試験）

2.7.3.1.2.1 試験デザインの概要

TAK-755-3002 試験は、成人、青年期及び小児の重症 cTTP 患者を対象とした TAK-755 の長期（最長 3 年間）定期補充療法の安全性、忍容性、及び有効性を評価する第 3b 相、前向き、オープン、多施設共同、単群、継続投与試験であり、現在実施中である。全体的な試験デザインの概略を図 2.7.3.1-2 に示した。

予定登録患者は、0～70 歳の重症 cTTP 患者約 77 例であり、全例に TAK-755 [redacted] を投与するものとした。中間解析では、データカットオフ時点で TAK-755 の投与を受けた全 36 例（青年期患者 1 例及び成人患者 35 例）が含まれた。患者にはピボタル試験である第 3 相 281102 試験で TAK-755 の定期補充療法を完了した患者（ロールオーバー患者）29 例、及び第 3 相試験を完了していない患者（非ロールオーバー患者）7 例が含まれた。非ロールオーバー患者 7 例のうち 6 例は TAK-755 の投与歴がなく、1 例は第 1 相 281101 試験の参加歴があった（TAK-755-3002 試験 iCSR 一覧表 16.2.1.1）。TAK-755-3002 試験の患者フローを図 2.7.3.3-1 に示した。



Q1W=once every 1 week; Q2W=once every 2 weeks.
Rollover: A subject who completed Study 281102.
Non-rollover: A subject who did not complete Study 281102. These subjects may have had no prior exposure to TAK-755, or they may have received TAK-755 as part of an Early Access Program, as part of the Phase 1 study (281101), or as part of the parent Phase 3 study (281102) if they withdrew due to an allergic reaction to standard of care therapy. The 7 non-rollover subjects in this interim analysis are further described in the text before this figure.
The approximate duration of an individual subject's study participation is a maximum of 3 years.
Source: Study TAK-755-3002 iCSR Figure 1

図 2.7.3.1-2　試験デザインの概要（TAK-755-3002 試験）

2.7.3.1.2.2 定期補充療法コホート

スクリーニング時に急性 TTP イベントが認められなかった適格な cTTP 患者が定期補充療法コホートに組み入れられ、TAK-755 の投与を受けた。

定期補充療法コホートの患者は、TAK-755 40 IU/kg を週 1 回又は 2 週に 1 回、定期的な長期投与を受けた。通常、患者は本試験の登録前に定期補充療法（TAK-755 又は標準治療）を

受けていたのと同じ投与頻度で TAK-755 の投与を開始した。ロールオーバー患者は先行する第 3 相試験である 281102 試験を完了したときと同じ投与頻度で TAK-755 を継続した。非ロールオーバー患者における TAK-755 の開始投与頻度を決定するアルゴリズムは、TAK-755-3002 試験 iCSR 9.4.1.1 項に記載した。

定期補充療法期間中に発現した急性 TTP イベントに対しては、TAK-755 の急性 TTP イベント治療のスケジュール〔281102 試験のオンデマンド療法コホートのスケジュール（2.7.3.1.1.3）と同様〕に従い治療することとした。

2.7.3.1.2.3 オンデマンド療法コホート

281102 試験と同様に、本試験でもオンデマンド療法コホートを設定した。データカットオフ時点で、オンデマンド療法コホートに登録された患者はいなかった。

2.7.3.1.2.4 有効性の解析対象集団

有効性の解析対象集団は、FAS のうち cTTP と確定診断され、かつ本試験で TAK-755 の投与を受けたすべての患者とした。本試験の FAS は、本試験で TAK-755 の投与を受けたすべての患者を対象とした解析対象集団である Safety Analysis Set と同一であった。

2.7.3.1.2.5 有効性の評価項目及び解析方法

評価項目の定義及び統計手法（2.7.3.1.3.2 及び 2.7.3.1.3.3）は、281102 試験、TAK-755-3002 試験及び 281102／TAK-755-3002 試験統合の解析で共通である。本臨床的有効性に記載していない個々の試験の評価項目は、個々の試験の iCSR に記載した。

本項には、TAK-755-3002 試験に関連する情報のみを記載する。

- ロールオーバー患者のベースライン時の cTTP の病歴／特性は、TAK-755-3002 試験ではなく 281102 試験の一部として報告され要約された。
- TAK-755-3002 試験の有効性の解析対象集団は、青年期及び成人患者のみを対象とした FAS とした。
- FAS は Safety Analysis Set と同一であった。
- TAK-755 の定期補充療法の観察期間は、本試験における TAK-755 の初回投与から、試験終了日、試験中止日又はデータカットオフ日のうちいずれか早い時点までとした。これは、複合 TTP 症状を含むすべての TTP イベント又は TTP 症状の評価項目に適用した。
- 281102 試験でイベントの年間発現率の推定に用いた統計モデルを TAK-755-3002 試験でも適用した。しかし、イベントデータが少なかったため、1 つの評価項目を除きすべての評価項目のモデルが収束しなかったため、当該解析結果は用いていない。
- TAK-755 の追加投与の解析（記述統計量及びモデル）は、他の有効性評価項目と同様に実施した。
- オンデマンド療法コホートに登録された患者はいなかった。

TAK-755-3002 試験のすべての有効性評価項目の完全な一覧については、治験実施計画書 TAK-755-3002 試験 iCSR 9.5.1 項を参照。統計解析については、TAK-755-3002 試験 iCSR 9.7 項及び 9.8 項、並びに TAK-755-3002 試験 iCSR 付録 16.1.9 に記載した。

2.7.3.1.3 281102／TAK-755-3002 試験統合の有効性解析

本臨床的有効性では、患者の最初の第 3 相試験（281102 試験又は TAK-755-3002 試験）における TAK-755 の定期補充療法の初回投与日から、直近の第 3 相試験における TAK-755 の定期補充療法の最終投与日、又はデータカットオフ日のいずれか早い時点までの各患者の有効性データを統合解析に含めた。オンデマンド療法投与時のデータを用いた有効性の統合解析は実施しなかった。統計解析計画書は m5.3.5.3-1 に添付した。

2.7.3.1.3.1 有効性統合解析対象集団

有効性解析対象集団（EAS）は、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 の投与を 1 回以上受けたすべての患者とした。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（ISS/ISE 統計解析計画書表 3）。

- 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（全体の 51 例）
- Pool II : 281102 試験に 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに登録（同意取得）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（サブグループ、29 例）

2.7.3.1.3.2 有効性評価項目

有効性統合解析に含めた 281102 試験及び TAK-755-3002 試験の定期補充療法の有効性評価項目の定義を表 2.7.3.1-2 に示した。この他に複合 TTP 症状を設定しており、これには血小板減少症、微小血管障害性溶血性貧血、腎機能障害、神経学的症状及び／又は腹痛が含まれた。

TTP 症状には 2 種類あり、臨床検査値に基づくものとして血小板減少症、微小血管障害性溶血性貧血（LDH 増加により特定）、腎機能障害（クレアチニン増加）、有害事象に基づくものとして神経学的症状、腹痛及びその他の TTP 症状があった。臨床検査に基づく症状は、事前に規定した臨床検査基準で客観的なものであるが、検査頻度（281102 試験では 2 週ごと、TAK-755-3002 試験では 12 週ごと、急性又は亜急性 TTP イベント時には 1 日 1 回又は 1 日複数回）の影響を受ける可能性がある。有害事象に基づく症状は、治験責任医師が cTTP との関連性を評価し報告しなければならないという点で主観的要素がある。本試験は多くの治験責任医師により実施され、有害事象と cTTP との因果関係を判定するための中央判定委員会は設置されなかった。TTP 症状は、重症度及び複数の症状を同時に発現したかに応じて、急性又は亜急性 TTP イベントで発現した可能性がある。

血小板数及び LDH の経時的な測定値、並びにこれらのパラメータのベースラインからの変化量も評価項目とした。

表 2.7.3.1-2　TTP イベント及び TTP 症状の定義

基準	急性 TTP イベント 以下の臨床検査値条件の両方に該当する [a]	亜急性 TTP イベント 以下のうち少なくとも 2 つに該当（このうち少なくとも 1 つは臨床検査値条件を含むこと）[a]	個別の TTP 症状 以下のいずれかに該当する
血小板減少症	ベースライン値の 50%以上の血小板数の減少又は血小板数が 100,000/μL 未満	ベースライン値の 25%以上の血小板数の減少又は血小板数が 150,000/μL 未満	ベースライン値の 25%以上の血小板数の減少又は血小板数が 150,000/μL 未満
微小血管障害性溶血性貧血	ベースライン値の 2 倍を超える又は ULN の 2 倍を超える LDH の増加	ベースライン値の 1.5 倍を超える又は ULN の 1.5 倍を超える LDH の増加	ベースライン値の 1.5 倍を超える又は ULN の 1.5 倍を超える LDH の増加
腎機能障害	基準を満たす必要はないが、観察された場合は記録する	ベースライン値の 1.5 倍を超える血清クレアチニン増加	ベースライン値の 1.5 倍を超える血清クレアチニン増加
TTP 関連の臨床徴候／臨床症状 [b]	基準を満たす必要はないが、観察された場合は記録する	臓器特異的な徴候及び症状： · 神経学的症状 [c] · 腹痛 [d] · その他 TTP 症状 [e]	臓器特異的な徴候及び症状： · 神経学的症状 [c] · 腹痛 [d] · その他 TTP 症状 [e]

HLGT=高位グループ語、HLT=高位語、LDH=乳酸脱水素酵素、MedDRA=ICH 国際医薬用語集、TTP=血栓性血小板減少性紫斑病、ULN=基準値上限

a. 急性又は亜急性イベントを特定する目的で、臨床検査値条件は血小板数又は LDH 値（血清クレアチニンを含まない）を指す。

b. 有害事象に基づく症状には、少なくとも TTP に関連する可能性があると考えられる有害事象のみが含まれる。

c. 神経学的症状：MedDRA SOC 神経系障害、MedDRA HLGT 視覚障害、易刺激性。

d. 腹痛：MedDRA HLT 消化管痛および腹部痛であるが、口腔／咽頭に関連する有害事象ではない。

e. その他：TTP と関連あり（又は関連があるかもしれない）と判断された有害事象。ただし、神経学的症状又は腹痛（独自の分類）に含まれる有害事象及び血小板減少症、血中 LDH 増加又は血中クレアチニン増加（これらの臨床検査事象は、有害事象データではなく臨床検査データを用いて特定した）の有害事象を除く。

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

出典：281101 試験　統計解析計画書、TAK-755-3002 試験統計解析計画書

2.7.3.1.3.3 解析方法

有効性統合解析の患者数が少ないことから、有効性データは記述的に要約した。281102 試験で使用した統計モデリングは、有効性統合解析では実施しなかった。また、すべてのイベントに関する要約統計量（急性及び亜急性 TTP イベント、TTP 症状）をイベント別、6 ヵ月の集計に用いた間隔別（TAK-755 定期補充療法の 1 期、2 期、3 期など）及び全観察期間別に示した。最初の第 3 相試験（281102 試験又は TAK-755-3002 試験）の TAK-755 の定期補充療法の初回投与日から、直近の第 3 相試験の完了日、中止日、又はデータカットオフ日のうち早い時点までのデータを有効性の統合解析に含めた。標準治療の定期補充療法を受けている期間及びデータは除外し、TAK-755 の定期補充療法の観察期間は、患者の TAK-755 の定期補充療法が中断された場合でも、継続的なものとして取り扱った。定期補充療法における治験薬投与の観察期間は、281102 試験では 2.7.3.1.1.5、TAK-755-3002 試験では 2.7.3.1.2.5 に示した。

すべての統計解析は、SAS®ソフトウェアバージョン 9.4 を用いて実施した。連続変数は記述統計量（患者数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値）を用いて要約した。カテゴリ変数は、各カテゴリの数及び割合を用いて要約した。

有効性評価項目（急性及び亜急性 TTP イベント、TTP 症状）は、観察期間ごと（6 ヵ月の集計に用いた間隔及び全体）に要約統計量を用いて要約した。

1. TAK-755 の定期補充療法の観察期間（平均値、標準偏差、中央値及び範囲）
2. イベントが発現した患者数（%）
3. イベント数（平均値、標準偏差、中央値及び範囲）
4. イベントの年間発現率（平均値、標準偏差、中央値及び範囲）
   （イベントの年間発現率はイベント数／観察期間として患者ごとに算出）。
   注：集計に用いた間隔の初期にイベントが発現し、TAK-755 の曝露量がわずかであった患者では年間イベント数が多く、当該患者が割り付けられた群のイベントの年間発現率に不均衡な影響を及ぼした。

急性及び亜急性 TTP イベント、TTP 症状に関する上記の解析方法は個々の試験の解析でも使用した。281102 試験では、定期補充療法の観察期間は、1 期及び 2 期を合わせた期間（TAK-755 又は標準治療）及び 3 期（TAK-755）とした。TAK-755-3002 試験では、TAK-755-3002 試験期間中に TAK-755 の定期補充療法を実施した期間を観察期間とした。

すべての TTP イベント及び TTP 症状の評価項目について、以下のサブグループ解析を実施した。

- 年齢（6 歳未満、6～11 歳、12～17 歳、12 歳以上、18 歳以上、65 歳以上）
- 性別（男性、女性、その他）
- 人種（白人、日本人、中国人、その他）
- 地域（米国、欧州、日本、中国、その他）
- 治験実施医療機関（登録数の多い施設 ID：[redacted] とそれ以外）
- 原薬[redacted]（TAK-755 [redacted] と TAK-755 [redacted]）
- 投与頻度（週 1 回と 2 週に 1 回）

281102 試験ではサブグループ解析（施設：[redacted] とそれ以外）も実施した。年齢区分別（青年期患者 1 例と成人患者 35 例）のサブグループ解析は TAK-755-3002 試験のみで実施したが、有益ではなかったため提示していない。

また、LDH 及び血小板数のベースラインからの変化量は記述統計量及びグラフを用いて要約した。特に記載のない限り、ベースラインは、患者が参加した最初の第 3 相試験（281102 試験又は TAK-755-3002 試験）の TAK-755 の初回投与前における欠測のない最後の測定値とした。

2.7.3.1.4 臨床的有効性の概要におけるデータの提示

本臨床的有効性では、281102 試験及び TAK-755-3002 試験での TAK-755 の定期補充療法の有効性の結果を提示し、同様に 281102 試験及び／又は TAK-755-3002 試験で TAK-755 の定期補充療法を受けた患者 51 例について、データカットオフ日までの統合有効性データを提示した。なお、急性 TTP イベントに対するオンデマンド療法については、個々の試験の結果の要約に記載した。

個々の試験結果の要約（2.7.3.2）には、以下のとおり各試験の要約を示した。

- 281102 試験：データカットオフ日時点で TAK-755 又は標準治療による定期補充療法を受け、cTTP が確定した 12 歳以上の全 38 例（小児患者を含む場合は 46 例）について、Day 1 から 3 期終了までの mFAS データに基づく有効性解析。
- TAK-755-3002 試験：281102 試験から TAK-755 の定期補充療法を継続したロールオーバー患者 29 例及び TAK-755-3002 試験で TAK-755 の定期補充療法を受けた非ロールオーバー患者 7 例について、データカットオフ日までの FAS データに基づく有効性解析。

全試験を通しての結果の比較と解析（2.7.3.3）では、Pool I の 51 例及び Pool II の 29 例を対象としたデータカットオフ日までの定期補充療法のデータに基づき、281102／TAK-755-3002 試験統合の有効性データを統合解析した（2.7.3.1.3.1）。2.7.3.3 には、個々の試験、統合解析及びサブグループ解析の有効性の結果を記載した。

本文書中の個々の試験及び統合された試験の表現で一貫性を保つため、個々の患者は、複数の TAK-755 臨床試験への参加期間を通して識別できる患者番号（固有の患者 ID）で表記した。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

個々の有効性試験（親試験である第 3 相 281102 試験及び継続試験である第 3b 相 TAK-755-3002 試験）のデザイン及び結果の叙述を本項に示した。

2.7.3.2.1 281102 試験

2.7.3.2.1.1 治験デザインの概要

281102 試験は、第 3 相、国際共同、前向き、無作為化、対照、オープン、2 順序クロスオーバー試験（2 期終了後に TAK-755 の単群投与に移行）であり、cTTP の長期定期補充療法として TAK-755 又は標準治療の有効性及び安全性を評価した最初の比較対照試験である。本試験は、急性 TTP イベント、亜急性 TTP イベント及び TTP 症状（定義は表 2.7.3.1-2 参照）の発現率について、TAK-755 と標準治療の有効性を評価できるようデザインされた定期補充療法コホート、並びに急性 TTP イベントの治療における TAK-755 及び標準治療の有効性を評価するようデザインされたオンデマンド療法コホートで構成される。

cTTP の有病率は 100 万人あたり 0.5～4 例と推定される[14]こと、及び有効性評価項目の設定に用いることができる自然経過データがないことに基づき、本試験では総合的なエビデンスに基づいて有効性評価を行うことを事前に規定した。281102 試験は、TAK-755 投与の有効性及び安全性を評価するのに十分な患者数を登録し、複数の急性及び亜急性の臨床的に重要な cTTP の徴候及び症状について TAK-755 と標準治療を比較評価できるようデザインされた。TAK-755 及び標準治療の観察期間を各 6 ヵ月（1 期及び 2 期）とする無作為化クロスオーバーデザインは、これらの投与群間で安全性及び有効性の比較するために適切であると考えた。長期（6 ヵ月超）の有効性及び安全性評価のため、すべての患者に対して TAK-755 の定期補充療法を実施し 6 ヵ月間観察した（3 期）。

静脈内投与量について、TAK-755（通常 5～15 mL）と標準治療（ほとんどの場合、体重あたり約 10 mL/kg）の差を盲検化することが困難であったため、オープンデザインとした。各患者に標準治療及び TAK-755 を投与する 2 期クロスオーバー試験デザインを採用し、共変量の交絡の影響を軽減し、各患者の個体内評価を可能とするようデザインした。

試験デザインについては、治験実施計画書の初版の作成時及び試験実施中に継続して世界各国の規制当局〔米国：食品医薬品局（FDA）、欧州連合：欧州医薬品庁（EMA）、日本：医薬品医療機器総合機構（PMDA）など〕から科学的助言を得ている。これらの助言を受け、281102 試験ではバイアス及び／又は不確実性の原因を低減するために以下のような方法を取り入れた。

- ピボタル試験は無作為化クロスオーバー試験とする。
- 1 期の投与前に TAK-755 及び標準治療の薬物動態を評価する。
- 標準治療の投与期に患者が適切に投与されたかを評価するために、全被験者の薬物動態、ADAMTS13 活性及び薬力学データを申請時に提出する。
- 標準治療として FFP、有機溶媒／界面活性剤処理血漿、及び血液凝固第 VIII 因子／VWF 濃縮製剤が用いられることから、有効性の解析をこれらの血漿製剤種別ごとに行う。
- 計画症例数（20 例）及び 6 ヵ月の治療期間が、包括的なデータを取得するうえのリスクと指摘され、以下の変更を行うこととした。
- 計画症例数を増やし、30 例以上とした。

・ピボタル試験で全被験者を対象とした 6 ヵ月間の延長評価期間（3 期）を設けた。
・ピボタル試験に参加した全被験者を、延長試験である第 3b 相試験（TAK-755-3002 試験）に参加可能とした。

281102 試験は TAK-755 群と標準治療群の差を検出する検出力を有していなかったことから、限られた症例数で対照比較が可能となるクロスオーバーデザインが有用と考え、本試験デザインを採用した。当初割り付けられた治療群からもう一方の治療群にクロスオーバーすることで、各被験者のデータの個体内比較が行われる。この試験デザインにより、偶発的な群間差が発生する可能性を減らし、群間のベースラインの差の影響を排除することが可能であり、それによってバイアスを低減させ、効果の推定精度を向上させることが可能と考えた。

281102 試験では、定期補充療法コホートの成人又は青年期患者 30 例が試験を完了した後に中間解析を実施して中間総括報告書を作成し、すべての有効性、安全性、患者報告アウトカム及び薬物動態データが入手可能となる本試験終了時に最終解析を実施することとした。中間解析は、世界各国の規制当局への成人及び青年期患者の適応の承認申請を行うために、成人及び青年期患者を主な対象とした評価を目的として計画されたものである。また、最終解析にて取得される小児患者のデータは成人及び青年期患者の承認取得後に規制当局へ提出する計画であり、成人及び青年期患者における有効性評価は小児患者を含まない中間解析の結果に基づき行うことを計画した。

中間解析の計画は規制当局からのフィードバック及び実際の被験者組入れ状況を踏まえて試験計画当初から実施中にかけて以下のとおり変更されたが、中間解析の方針・目的は当初から一貫しており、規制当局への成人適応の承認申請のため成人患者を対象とした評価を実施し、加えてデータ取得状況に応じて青年期患者を対象とした評価を実施することであった。最終的な中間解析の計画については、FDA 相談及び EMA 相談[15][16][17]を経て確定に至った。

・治験実施計画書初版（2017 年 2 月 13 日付）において、対象疾患が極めて希少であることを踏まえて合理的かつ実施可能なアプローチとして、同一試験内で成人及び小児患者を組み入れる試験計画とし、成人及び小児患者は安全性確保の観点から次の順で段階的に組み入れることとした：成人患者、12～17 歳の小児（青年期）患者、6～12 歳の小児患者、0～6 歳の小児患者。中間解析は 24 例の患者（成人又は小児）が 2 期を終了後に行う旨を記載したが、段階的な組入れを考慮して、実際には中間解析では成人患者を中心に評価を行い成人適応の承認申請を行う計画が想定されていた。

・TAK-755 の変異体の判明による試験中断を経て、再開前に作成された治験実施計画書改訂第 5 版（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日付）において、中間解析の結果に基づき成人適応の承認申請を行う計画を明確にするため、すべての成人患者が試験の 3 期を完了した時点で、主に成人患者を対象にした中間解析を実施する旨の記載に変更した。

・治験実施計画書改訂第 11 版（2021 年 2 月 24 日付）において、中間解析の対象となる被験者集団をより明確に定義し、定期補充療法コホートの成人及び青年期患者 30 例が試験を完了した後に中間解析を実施する旨の記載に変更した。

本臨床的有効性では、281102 試験の定期補充療法コホート及びオンデマンド療法コホートの有効性の結果を要約した。本項で提示した結果は、試験完了、試験中止又はデータカット

オフ日までの青年期及び成人の患者(スクリーニング時に12歳以上であった患者)及びmFASにおける全体（全年齢）の定期補充療法コホートの結果を示した。

2.7.3.2.1.2 患者背景及びベースライン特性

（1）患者の内訳及び試験対象集団

全体集団

281102試験のmFASにおける定期補充療法コホートの症例数は、青年期及び成人の患者38例であった（表2.7.3.2-1）。このうち37例（97.4%）が1期及び2期を開始済であり、31例（81.6%）がデータカットオフ日までに試験を完了した。6例（15.8%）が試験を継続中であり、1例（2.6%）がデータカットオフ日までに試験を中止した。ただし、試験を中止した患者が本試験に2回登録された（表2.7.3.2-1の脚注b参照）。本患者はID：281102-[redacted]として試験を中止し、ID：281102-[redacted]として試験を完了した。2つの無作為化された投与順序間で患者の内訳に明らかな差は認められなかった。

また、別の成人患者（ID：281102-[redacted]）も281102試験に2回登録された（281102試験iCSR 10.1項）。本患者はID：281102-[redacted]としてオンデマンド療法コホートに登録され、その後、ID：281102-[redacted]としてオンデマンド療法コホートに再登録された後、定期補充療法コホートに移行した。そのため、当該患者の定期補充療法コホートへの移行は1回のみであり、表2.7.3.2-1では1例として集計した。

なお、281102試験のmFASにおける定期補充療法コホートに小児患者（12歳未満）を含めた時の症例数は46例であった（表2.7.3.2-1）。小児患者（12歳未満）は8例で、各投与順序に各4例が無作為化された（281102試験iCSR 一覧表16.2.4.1）。登録は年齢層間で時期をずらしており、小児患者の登録はより最近であったため、最後の患者の登録は20[redacted]年[redacted]月であった（281102試験iCSR 一覧表16.2.1.1）。

281102試験における患者のフローについて、すべてのTAK-755臨床試験の患者のフローの一部として図2.7.3.3-1に示した。

mFASにおける患者の内訳を、年齢、地域（及び治験実施医療機関）、人種及び性別ごとに281102試験iCSR 表14.1.1.2、表14.1.1.3、表14.1.1.4及び表14.1.1.5に示した。年齢別の組み入れ時期が異なったため、若年患者の方が成人患者よりも試験を継続している割合が高いということを除き、患者の内訳及び治験実施医療機関、地域／治験実施医療機関、人種及び性別に明らかな傾向は認められなかった。

表 2.7.3.2-1 定期補充療法コホートの患者の内訳（mFAS）（281102 試験）

Subject Disposition	Number (%) of Subjects		
	Randomized Sequence for Periods 1 and 2		
	TAK-755-SoC	SoC-TAK-755	Total
Adolescent and Adult Subjects (Age ≥12 Years), n (%)			
Number of Subjects in mFAS	17 (100)[a]	21 (100)[b]	38 (100)[b]
Entered Period 1 (randomized treatment)	17 (100)	21 (100)[b]	38 (100)[b]
Entered Period 2 (randomized treatment)	17 (100)	20 (95.2)	37 (97.4)
Entered Period 3 (TAK-755)	17 (100)	18 (85.7)	35 (92.1)
Still on Study	2 (11.8)	4 (19.0)	6 (15.8)
Completed Study	15 (88.2)	16 (76.2)[b]	31 (81.6)[b]
Discontinued Study	0	1 (4.8)[b]	1 (2.6)[b]
All Subjects (Adults, Adolescents, and Pediatrics), n (%)			
Number of Subjects in mFAS	21 (100)[a]	25 (100)[b]	46 (100)[b]
Entered Period 1 (randomized treatment)	21 (100)	24 (96.0)[b, c]	45 (97.8)[b, c]
Entered Period 2 (randomized treatment)	18 (85.7)	22 (88.0)	40 (87.0)
Entered Period 3 (TAK-755)	17 (81.0)	18 (72.0)	35 (76.1)
Still on Study	6 (28.6)	8 (32.0)[c, d]	14 (30.4)
Completed Study	15 (71.4)	16 (64.0)[b]	31 (67.4)[b]
Discontinued Study	0	1 (4.0)[b]	1 (2.2)[b]

cTTP=congenital thrombotic thrombocytopenic purpura; FAS=full analysis set; FVIII=factor VIII; iCSR=interim clinical study report; mFAS=modified full analysis set; OD=on-demand; S/DTP=solvent/detergent-treated plasma; SoC=standard of care

There were 59 subjects (58 unique subjects – see footnote b regarding subject who enrolled twice) enrolled (signed informed consent) in the Prophylactic Cohort; 10 were screening failures and 1 withdrew consent before randomization. Thus, 48 subjects (47 unique subjects) were randomized and dosed in the Prophylactic Cohort (Safety Analysis Set).

The FAS included all 47 subjects (46 unique subjects) with a confirmed cTTP diagnosis receiving at least 1 dose of TAK-755 or SoC treatment after randomization. This eliminated 1 subject who actually had immune TTP rather than cTTP. All subjects in the FAS received TAK-755 or SoC as prophylactic treatment after randomization.

For all intents and purposes, the mFAS was the FAS minus the subject in footnote a. Therefore, the mFAS included 46 subjects (45 unique subjects).

a. One additional adult subject (281101-[redacted]), not included here, was randomized as Subject [redacted] to TAK-755 followed by SoC but actually received SoC followed by TAK-755 because of reasons related to drug availability; this subject was excluded from the Study 281102 mFAS. This subject completed the study and continued into Study TAK-755-3002. In the integrated analyses of data from Pooled Studies 281102/3002, this subject was analyzed based on actual (not randomized) treatment.

b. Subject 281102-[redacted] (an adult) was enrolled as [redacted] in the OD Cohort, finished OD treatment, switched to the Prophylactic Cohort (as [redacted]), discontinued by investigator decision after an allergic reaction to SoC treatment (S/DTP) in Period 1, re-enrolled in the Prophylactic Cohort under a different subject number ([redacted]), received a different SoC treatment (FVIII) in Period 1, and subsequently completed the study and continued into Study TAK-755-3002. This subject was included twice in the total number of subjects and the number of subjects entering Period 1. This subject was included once as discontinuing ([redacted]) and once as completing ([redacted]) Study 281102. This subject was included only once (as [redacted]) as entering Period 2 and only once (as [redacted]) as entering Period 3. In the integrated analyses of data in Pooled Studies 281102/3002, this subject was counted once (as 281102-[redacted]).

c. One pediatric subject (281102-[redacted]), not included as entering Period 1 but included as still on study, had not started prophylactic study treatment in Period 1 as of the data cutoff date (12 Aug 2022).

d. Two subjects (281102-[redacted] and 281102-[redacted]), included here, both pediatric, did not take any prophylactic TAK-755 treatment as of the data cutoff date (12 Aug 2022).

Percentages are based on the number of subjects in the mFAS in the indicated age category.

Source: ISS/ISE Table st01085_rand_mfas and Study 281102 iCSR Table 14.1.1.1, Listing 16.1.7, Listing 16.1.8, Listing 16.2.1.3, Listing 16.2.2.1, Listing 16.2.5.1, and Listing 16.2.5.2.

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（281102 試験 iCSR 表 14.1.4.1.13）。5 例全例がデータカットオフ日までに試験を完了した（表 2.7.3.2-2）。

表 2.7.3.2-2　定期補充療法コホートの患者の内訳（mFAS、日本人集団）（281102 試験）

Subject Disposition	Number (%) of Subjects		
	Randomized Sequence for Periods 1 and 2		
	TAK-755-SoC	SoC-TAK-755	Total
All Subjects, n (%)			
Number of Subjects in mFAS	2 (100)	3 (100)	5 (100)
Entered Period 1 (randomized treatment)	2 (100)	3 (100)	5 (100)
Entered Period 2 (randomized treatment)	2 (100)	3 (100)	5 (100)
Entered Period 3 (TAK-755)	2 (100)	3 (100)	5 (100)
Still on Study	0	0	0
Completed Study	2 (100)	3 (100)	5 (100)
Discontinued Study	0	0	0

cTTP=congenital thrombotic thrombocytopenic purpura; FVIII=factor VIII; iCSR=interim clinical study report; mFAS=modified full analysis set

mFASe based on the number of subjects in the mFAS in the indicated age category.

Source: Study 281102 iCSR Table 14.1.1.4

（2）患者背景及びベースライン時の cTTP 治療歴

全体集団

281102 試験の mFAS における定期補充療法コホートの青年期（12～17 歳）及び成人（18 歳以上）の患者背景を表 2.7.3.2-3 に要約した。281102 試験の mFAS における定期補充療法コホートの全患者の患者背景を表 2.7.3.2-4 に要約した。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に明らかな差は認められなかった。患者はすべて 65 歳未満であった。ほとんどの患者は成人であり（46 例中 34 例）、青年期は 4 例、小児は 8 例（6 歳未満 4 例、6 歳～11 歳 4 例）であった。ほとんどの患者は米国又は欧州の白人女性であった（281102 試験 iCSR 付録 16.1.4 及び一覧表 16.2.4.1）。予想されたとおり若年患者は概して身長が低く、体重が軽く、体格指数（BMI）が低かった。

281102 試験の mFAS における定期補充療法コホートの青年期（12～17 歳）及び成人（18 歳以上）、並びに全患者のベースライン時の cTTP 治療歴を表 2.7.3.2-5 に要約した。ほとんどの患者は FFP、有機溶媒／界面活性剤処理血漿又は血液凝固第 VIII 因子のいずれかによる cTTP 治療歴を有しており、大部分の患者が FFP の投与を受けていた。試験登録前の 12 ヵ月以内に、急性 TTP イベントを経験した患者の割合は 17.4%であり、亜急性 TTP イベントを経験した患者の割合は 8.7%であった。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。

表 2.7.3.2-3　定期補充療法コホートの患者背景（mFAS、青年期及び成人）（281102 試験）

Characteristic	TAK-755-SoC	SoC-TAK-755	Total
Adults (Age ≥18 Years)	**16**	**18**[a]	**34**[a]
Age (years)			
Mean (SD)	41.7 (7.47)	34.8 (12.56)	38.0 (10.90)
Median (Min, Max)	43.0 (27, 54)	33.0 (19, 58)	38.0 (19, 58)
Sex [n (%)]			
Male	6 (37.5)	7 (38.9)	13 (38.2)
Female	10 (62.5)	11 (61.1)	21 (61.8)
Ethnicity [n (%)]			
Hispanic or Latino	1 (6.3)	0	1 (2.9)
Not Hispanic or Latino	15 (93.8)	16 (88.9)	31 (91.2)
Not Reported	0	2 (11.1)	2 (5.9)
Race [n (%)]			
Asian	2 (12.5)	3 (16.7)	5 (14.7)
White	14 (87.5)	12 (66.7)	26 (76.5)
Multiple	0	1 (5.6)	1 (2.9)
Not Reported	0	2 (11.1)	2 (5.9)
Height (cm)			
Mean (SD)	169.31 (12.526)	167.39 (12.208)	168.29 (12.209)
Weight (kg)			
Mean (SD)	79.69 (15.644)	69.73 (13.856)	74.41 (15.349)
BMI (kg/m^2)			
Mean (SD)	27.72 (4.532)	24.88 (4.325)	26.22 (4.588)
Adolescents (Age 12 to <18 Years)[b]	**1**	**3**	**4**

BMI=body mass index; F=female; iCSR=interim clinical study report; M=male; Max=maximum; mFAS=modified full analysis set; Min=minimum; NR=not reported; SD=standard deviation; SoC=standard of care; W=White (race)

a. Adult Subject 281102-[redacted] was double-counted as both [redacted] and [redacted] (see 表 2.7.3.2-1 footnote b).

b. There were 4 adolescent subjects (12 to <18 years old).
The first 3 adolescents listed were randomized to SoC-TAK-755; the last one was randomized to TAK-755-SoC. Demographics are provided below as sex/age/race, ethnicity, height, weight, and BMI, respectively:
281102-[redacted] ([redacted]/1[redacted]/race and ethnicity NR, 16[redacted] cm, 6[redacted].5 kg, 25.65 kg/m^2)
281102-[redacted] ([redacted]/1[redacted]/W, not Hispanic/Latino, 17[redacted] cm, 5[redacted] kg, 19.49 kg/m^2)
281102-[redacted] ([redacted]/1[redacted]/W, not Hispanic/Latino, 16[redacted] cm, 5[redacted].6 kg, 21.16 kg/m^2)
281102-[redacted] ([redacted]/1[redacted]/race and ethnicity NR, 16[redacted] cm, 5[redacted].9 kg, 20.16 kg/m^2)

Source: Study 281102 iCSR Table 14.1.4.1.12 and Listing 16.2.4.1

表 2.7.3.2-4　定期補充療法コホートの患者背景（mFAS、全年齢層）（281102 試験）

Characteristic	TAK-755-SoC (N=21)	SoC-TAK-755 (N=25)[a]	Total (N=46)[a]
Age (years)			
Mean (SD)	33.5 (16.51)	28.0 (15.48)	30.5 (16.02)
Median (Min, Max)	42 (3, 54)	27 (5, 58)	32.5 (3, 58)
Age Group [n (%)]			
<6 years	3 (14.3)	1 (4.0)	4 (8.7)
6 to <12 years	1 (4.8)	3 (12.0)	4 (8.7)
12 to <18 years	1 (4.8)	3 (12.0)	4 (8.7)
≥18 years	16 (76.2)	18 (72.0)	34 (73.9)
Sex [n (%)]			
Male	9 (42.9)	10 (40.0)	19 (41.3)
Female	12 (57.1)	15 (60.0)	27 (58.7)
Ethnicity [n (%)]			
Hispanic or Latino	1 (4.8)	0	1 (2.2)
Not Hispanic or Latino	16 (76.2)	21 (84.0)	37 (80.4)
Not Reported	4 (19.0)	4 (16.0)	8 (17.4)
Race [n (%)]			
Asian	2 (9.5)	3 (12.0)	5 (10.9)
Black/African American	0	1 (4.0)	1 (2.2)
White	15 (71.4)	15 (60.0)	30 (65.2)
Multiple	0	1 (4.0)	1 (2.2)
Not Reported	4 (19.0)	5 (20.0)	9 (19.6)
Height (cm)			
Mean (SD)	159.62 (24.283)	162.08 (16.804)	160.96 (20.352)
Weight (kg)			
Mean (SD)	68.30 (25.969)	63.78 (17.781)	65.85 (21.761)
BMI (kg/m^2)			
Mean (SD)	25.46 (5.823)	23.86 (4.739)	24.59 (5.263)

BMI=body mass index; iCSR=interim clinical study report; Max=maximum; mFAS=modified full analysis set; Min=minimum; SD=standard deviation; SoC=standard of care

The study included adults, adolescents, and pediatrics.

a. Subject 281102-[redacted] was double-counted as both [redacted] and [redacted] (see 表 2.7.3.2-1 footnote b).

Source: Study 281102 iCSR Table 14.1.4.1.11

表 2.7.3.2-5　定期補充療法コホートの cTTP 治療歴（mFAS）（281102 試験）

Characteristic	TAK-755-SoC	SoC-TAK-755	Total
Adolescents and Adults (≥12 years old)			
Number of Subjects	17	21[a]	38[a]
Any cTTP Treatment	17 (100)	20 (95.2)[b]	37 (97.4)
Type of Treatment [n (%)]			
Fresh frozen plasma	12 (70.6)	14 (66.7)	26 (68.4)
Solvent/detergent treated plasma	5 (29.4)	3 (14.3)	8 (21.1)
Factor VIII-von Willebrand factor concentrates	0	3 (14.3)	3 (7.9)
Had TTP Event(s) in Past 12 Months			
Acute	3 (17.6)	3 (14.3)	6 (15.8)
Subacute	2 (11.8)	2 (9.5)	4 (10.5)
All Subjects (Adults, Adolescents, and Pediatrics)			
Number of Subjects	21	25 [a]	46 [a]
Any cTTP Treatment	21 (100)	24 (96.0)[b]	45 (97.8)
Type of Treatment [n (%)]			
Fresh frozen plasma	16 (76.2)	16 (64.0)	32 (69.6)
Solvent/detergent treated plasma	5 (23.8)	5 (20.0)	10 (21.7)
Factor VIII-von Willebrand factor concentrates	0	3 (12.0)	3 (6.5)
Had TTP Event(s) in Past 12 Months			
Acute	5 (23.8)	3 (12.0)	8 (17.4)
Subacute	2 (9.5)	2 (8.0)	4 (8.7)
ADAMTS13 Activity Levels (%) Prior to Enrollment			
Number of subjects with data	17	25	42
Mean (SD)	3.822 (2.7377)	2.908 (2.4873)	3.278 (2.5986)
Median (Min, Max)	4.990 (0.0, 10.0)	1.800 (0.0, 8.0)	4.990 (0.0, 10.0)

Max=maximum; mFAS=modified full analysis set; Min=minimum; SD=standard deviation
Data for adolescents and adults were manually calculated by subtracting the pediatric subjects from all subjects.
Percentages are based on the number of subjects in the age category.
a. Subject 281102-[redacted] was double-counted as both [redacted] and [redacted] (see 表 2.7.3.2-1 footnote b).
b. Subject 281102-[redacted] (an adult) originally enrolled in the on-demand cohort and did not take any prior treatment.
Source: Study 281102 iCSR Table 14.1.4.3.11, Table 14.1.4.3.12, Table 14.1.4.4.11, and Table 14.1.4.4.12 and Study 281102 iCSR Listing 16.2.4.5

281102 試験の mFAS における定期補充療法コホートの患者背景について、年齢、人種、性別及び地域ごとに 281102 試験 iCSR 表 14.1.4.1.12、表 14.1.4.1.13、表 14.1.4.1.14 及び表 14.1.4.1.15 に要約した。これらの特性に基づく患者背景の差は予測される通りであった（若年患者集団の平均年齢が高齢患者集団の平均年齢よりも低いなど）。地域別の結果は、米国及び欧州では大部分の患者が白人であった。日本ではすべての患者が日本人であったため、地域別の結果と人種別の結果は同一であった。

281102 試験の mFAS における定期補充療法コホートの cTTP 治療歴について、年齢、人種、性別及び地域ごとに 281102 試験 iCSR 表 14.1.4.3.12、表 14.1.4.3.13、表 14.1.4.3.14 及び表 14.1.4.3.15 に要約した。

281102 試験の mFAS における定期補充療法コホートのその他の cTTP の病歴（治療歴以外）について、年齢、人種、性別及び地域ごとに 281102 試験 iCSR 表 14.1.4.4.12、表 14.1.4.4.13、表 14.1.4.4.14 及び表 14.1.4.4.15 に要約した。

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患者背景を表 2.7.3.2-6 に示した。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。

281102 試験の日本人集団における定期補充療法コホートのベースライン時の cTTP 治療歴を表 2.7.3.2-7 に要約した。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。

表 2.7.3.2-6　定期補充療法コホートの患者背景（mFAS、日本人集団）（281102 試験）

Characteristic	TAK-755-SoC (N=2) [a]	SoC-TAK-755 (N=3)	Total (N=5)
Age (years)			
Mean (SD) [a]		36.0 (6.24)	38.4 (5.50)
Median (Min, Max)	(4[redacted], 4[redacted])	3[redacted].0 (2[redacted], 4[redacted])	4[redacted].0 (2[redacted], 4[redacted])
Age Group [n (%)]			
<6 years	0	0	0
6 to <12 years	0	0	0
12 to <18 years	0	0	0
≥18 years	2 (100)	3 (100)	5 (100)
Sex [n (%)]	[redacted]		
Male			
Female			
Childbearing potential, n (% of female subjects)	[redacted]		
Ethnicity [n (%)]			
Hispanic or Latino	0	0	0
Not Hispanic or Latino	2 (100)	3 (100)	5 (100)
Not Reported	0	0	0
Race [n (%)]			
Asian	2 (100)	3 (100)	5 (100)
Height (cm)			
Mean (SD)		158.33 (6.658)	157.40 (5.639)
Median (Min, Max)	(15[redacted].0, 16[redacted].0)	15[redacted].00 (15[redacted].0, 16[redacted].0)	15[redacted].00 (15[redacted].0, 16[redacted].0)
Weight (kg)			
Mean (SD)		70.10 (19.373)	66.24 (14.896)
Median (Min, Max)	(5[redacted].9, 6[redacted].0)	7[redacted].10 (4[redacted].2, 8[redacted].0)	6[redacted].00 (4[redacted].2, 8[redacted].0)
BMI (kg/m^2)			
Mean (SD)		27.81 (6.758)	26.61 (5.053)
Median (Min, Max)	(24.6, 25.0)	30.85 (20.1, 32.5)	25.00 (20.1, 32.5)

BMI=body mass index; iCSR=interim clinical study report; Max=maximum; MFAS=modified full analysis set; Min=minimum; SD=standard deviation; SoC=standard of care

a. When n=2, only n, minimum and maximum will be reported.

Source: Study 281102 iCSR Table 14.1.4.1.13

表 2.7.3.2-7　定期補充療法コホートにおける cTTP 治療歴（mFAS、日本人集団）（281102 試験）

Characteristic	TAK-755-SoC	SoC-TAK-755	Total
All Subjects			
Number of Subjects	2	3	5
Any cTTP Treatment	2 (100)	3 (100)	5 (100)
Type of Treatment [n (%)]			
Fresh frozen plasma	2 (100)	3 (100)	5 (100)
Had TTP Event(s) in Past 12 Months			
Acute	0	1 (33.3)	1 (20.0)
Subacute	0	2 (66.7)	2 (40.0)
ADAMTS13 Activity Levels (%) Prior to Enrollment			
Number of subjects with data	2	3	5
Mean (SD)		0.933 (0.1155)	0.560 (0.5177)
Median (Min, Max)	(0.00, 0.00)	1.000 (0.80, 1.00)	0.800 (0.00, 1.00)

Max=maximum; mFAS=modified full analysis set; Min=minimum; SD=standard deviation
Data for adolescents and adults were manually calculated by subtracting the pediatric subjects from all subjects.
Percentages are based on the number of subjects in the age category.
Source: Study 281102 iCSR Table 14.1.4.3.13, Table 14.1.4.4.13

2.7.3.2.1.3 TAK-755 又は標準治療の定期補充療法及び遵守状況

全体集団

281102 試験の mFAS における成人及び青年期の患者 38 例、並びに定期補充療法コホートの全 46 例について、データカットオフ日までの TAK-755 又は標準治療の定期補充療法の観察期間を表 2.7.3.2-8 に要約した。本試験はクロスオーバー試験としてデザインされ、無作為化された投与順序に応じて 1 期及び 2 期に TAK-755 又は標準治療のいずれかを投与し、3 期にはさらに 6 ヵ月間 TAK-755 を投与した。そのため、提示したデータは 1 期及び 2 期を統合した TAK-755 又は標準治療の定期補充療法、3 期の TAK-755 の定期補充療法とした。一部の患者が試験を完了していない（継続中又は中止）ため、すべての患者が 1 期及び 2 期両方の投与を受けているわけではない。急性 TTP イベント、亜急性 TTP イベント、及び TTP 症状の年間発現率の結果を解釈するため TAK-755 及び標準治療の定期補充療法の曝露状況について要約した。

表 2.7.3.2-8　TAK-755 又は標準治療の定期補充療法の観察期間（mFAS）
（281102 試験）

Treatment interval	TAK-755 n	TAK-755 Mean (SD)[a]	TAK-755 Median (Min, Max)[a]	SoC n	SoC Mean (SD)[a]	SoC Median (Min, Max)[a]
Adolescents and Adults (≥12 years old)						
Periods 1 and 2 Combined	37	0.53 (0.106)	0.55 (0, 0.6)	38[b]	0.54 (0.113)	0.54 (0.1, 1.0)
Period 3	35	0.58 (0.219)	0.54 (0, 1.3)	NA	--	--
All Subjects						
Periods 1 and 2 Combined	43	0.48 (0.163)	0.54 (0, 0.6)	42[b]	0.54 (0.114)	0.54 (0.1, 1.0)
Period 3	35	0.58 (0.219)	0.54 (0, 1.3)	NA	--	--

iCSR=interim clinical study report; mFAS=modified full analysis set; Max=maximum; Min=minimum; NA=not applicable; SD=standard deviation; SoC=standard of care

a. years

b. Adult Subject 281102-[redacted] was double-counted as both [redacted] and [redacted] (see 表 2.7.3.2-1 footnote b).

Source: Study 281102 iCSR Table 14.2.1.1.1 and Table 14.2.1.1.2

281102 試験の mFAS における定期補充療法コホートの定期補充療法の観察期間を年齢、人種、性別及び地域ごとに 281102 試験 iCSR 表 14.2.1.1.2、表 14.2.1.1.3、表 14.2.1.1.4 及び表 14.2.1.1.5 に示した。ほとんどの患者（46 例中 34 例）が 18 歳以上であり（表 2.7.3.2-4）、若年患者（18 歳未満）の臨床試験への組入れは成人患者よりも遅かったため（281102 試験 iCSR 一覧表 16.2.1.1）、定期補充療法の累積観察期間は、青年期及び成人患者よりも小児患者の方が概ね短かった。人種、性別又は地域間で明らかな傾向は認められなかった。

281102 試験の mFAS における治療遵守率〔実投与量が計画投与量の 90%～110%であった投与の割合（281102 試験 iCSR 10.5 項）〕は、試験期間を通じて高かったため、年齢層別ではなく全患者のデータを示した。1 期及び 2 期における TAK-755 の定期補充療法の遵守率は、全例で 100%であった。また、標準治療の定期補充療法の遵守率の平均値及び中央値は、それぞれ約 98%及び 100%であった（1 期 87.5%～100%、2 期 75.0%～100%）（281102 試験 iCSR 表 14.3.7.5.12）。3 期における TAK-755 の定期補充療法の遵守率は、TAK-755 [redacted] の投与を受けた 5 例では 100%であったのに対し、TAK-755 [redacted] の投与を受けた 34 例では、遵守率の平均値及び中央値はいずれもほぼ 100%（範囲：93.8%～100%）であった（281102 試験 iCSR 表 14.3.7.6.11）。

日本人集団

日本人集団における 281102 試験の mFAS における成人患者 5 例の定期補充療法コホートのデータカットオフ日までの TAK-755 又は標準治療の定期補充療法の観察期間を表 2.7.3.2-9 に要約した。

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（±0.034）年、標準治療では 0.55（±0.022）年であった。

表 2.7.3.2-9　TAK-755 又は標準治療の定期補充療法の観察期間（mFAS、日本人集団）（281102 試験）

Treatment interval	TAK-755 n	TAK-755 Mean (SD)[a]	TAK-755 Median (Min, Max)[a]	SoC n	SoC Mean (SD)[a]	SoC Median (Min, Max)[a]
All Subjects						
Periods 1 and 2 Combined	5	0.59 (0.021)	0.58 (0.6,0.6)	5	0.55 (0.022)	0.54 (0.5,0.6)
Period 3	5	0.58 (0.034)	0.59 (0.5,0.6)	NA	--	--

iCSR=interim clinical study report; mFAS=modified full analysis set; Max=maximum; Min=minimum; NA=not applicable; SD=standard deviation; SoC=standard of care

a. years

Source: Study 281102 iCSR Table 14.2.1.1.3

2.7.3.2.1.4 有効性の結果

（1）急性／亜急性 TTP イベント及び TTP 症状の予防又は軽減

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、281102 試験及び TAK-755-3002 試験では、急性 TTP イベントの定義は、血小板数と LDH 値を組み合わせた基準とし、亜急性 TTP イベントの定義は、TTP 関連の臨床徴候／臨床症状と臨床検査値条件を組み合わせた基準とした（表 2.7.3.1-2）。一方、実臨床における急性 TTP イベントの基準は、厳格な血小板数及び LDH 値の基準ではなく、主に臨床評価に基づいている[3][18]。なお、日本における cTTP 患者の報告[19]では、281102 試験及び TAK-755-3002 試験で用いた基準と同様に、血小板数 100,000/μL が急性 TTP イベントの閾値として用いられている。cTTP に対する TAK-755 の定期補充療法としてのベネフィットーリスクプロファイルを標準治療と比較し総合的に評価するため、281102 試験の定期補充療法コホートのデータを用いて、TAK-755 又は標準治療のいずれかを投与した cTTP 患者における急性 TTP イベント、亜急性 TTP イベント及び TTP 症状（表 2.7.3.1-2 で定義）の発現率を評価した。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あった。これに関連して、281102 試験で用量変更／追加投与（治験実施計画書に規定された追加投与の定義に合致するか否か）についても記録した。

281102 試験の mFAS では、mFAS に含まれる定期補充療法コホートにおける青年期及び成人患者の有効性評価及び結果を提示した。また、mFAS に含まれる定期補充療法コホートにおける全対象のデータについても提示した。281102 試験の mFAS についてもサブグループ解析を実施した〔281102 試験 iCSR 表 14.2.2.1.22 及び表 14.2.2.2.12（年齢）、表 14.2.2.1.23 及び表 14.2.2.2.13（人種）、表 14.2.2.1.24 及び表 14.2.2.2.14（性別）、表 14.2.2.1.25 及び表 14.2.2.2.15（地域）〕。

1）定期補充療法期間中の急性 TTP イベント

<u>全体集団</u>

281102 試験（1～3 期）の mFAS において、TAK-755 の定期補充療法下で急性 TTP イベントは認められなかった。

mFAS の 1[redacted] 歳の[redacted]性 1 例（ID : 281102-[redacted]）で、標準治療の定期補充療法下で急性 TTP イベントが 1 件認められた。標準治療群の 1～2 期を統合したイベントの平均年間発現率（±標準偏差）は、12 歳以上の患者 38 例では 0.05（±0.280）／年（281102 試験 iCSR 表 21）であり、全年齢の患者 42 例で 0.04（±0.266）／年（281102 試験 iCSR 表 14.2.1.1.1）であった。標準治療の定期補充療法下で認められた急性 TTP イベントは、1 期の Day 56 に発現し、投与前の臨床検査値が、治験実施計画書に規定された急性 TTP イベントに対する血小板数減少及び LDH 増加の定義を満たしていた。この急性 TTP イベントは COVID-19 ではない何らかのウイルス感染と同時に発現した。また、当該患者は入院していたため（Day 56 及び 57）、血小板数減少は重篤な有害事象と判断された。当該患者は Day 56 に予定されていた FFP の投与（標準治療の投与）を受け、Day 58 に追加（予定外）で FFP の投与を受けた。Day 71 に血小板数及び LDH 値がベースライン値に回復したことから、急性 TTP イベントは 14.8 日（次回の規定来院時）で回復したと判断された。なお、当該患者に対して Day 59 から Day 70 まで臨床検査が実施されなかったため、回復までの正確な時間は特定できなかった。詳細は 281102 試験 iCSR 14.3.3 項のイベントの叙述に記載した。

日本人集団

日本人集団において、急性 TTP イベントは発現しなかった。

2）定期補充療法期間中の亜急性 TTP イベント

全体集団

281102 試験の mFAS における定期補充療法コホートの 6 例（すべて成人患者）に 7 件の亜急性 TTP イベントが認められた（表 2.7.3.2-10 及び 281102 試験 iCSR 表 14.2.2.1.22）。クロスオーバー期間の 1～2 期に、標準治療群の 4 例に 5 件の亜急性 TTP イベントが認められた（すべて 1 期）。これらの亜急性 TTP イベントのうち 1 件は、入院に至ったため、重篤な有害事象としても分類された。1～2 期の TAK-755 の定期補充療法下に亜急性 TTP イベントは認められなかった。その後、3 期では、TAK-755 群の 2 例でそれぞれ 1 件の亜急性 TTP イベントが発現した。これらの亜急性 TTP イベントのうち 1 件は、入院に至ったため、重篤な有害事象にも分類された。重篤な有害事象に分類された亜急性 TTP イベントは、いずれも感染症（TAK-755 群の患者では COVID-19、標準治療群の患者では胃腸感染）に関連して発現した。

1～2 期の TAK-755 群と標準治療群の比較では、亜急性 TTP イベントの平均年間発現率は 12 歳以上の集団（TAK-755 群 : 0、標準治療群 : 0.25、以下同順）、全年齢の集団（0、0.23）ともに TAK-755 群が標準治療群を下回った（表 2.7.3.2-10）。個々の亜急性 TTP イベントについて、イベントの継続期間、関連する臨床検査値及び臨床症状、並びに投与状況（追加投与及び／又は用量調節）の一覧を患者ごとに表 2.7.3.2-11 に示した。関連する臨床検査値（LDH、血小板数、ADAMTS13 値など）を含む亜急性 TTP イベントを発現した患者の詳細は、281102 試験 iCSR 14.3.3 項の個々の患者の叙述に記載した。

表 2.7.3.2-10　定期補充療法コホートの亜急性 TTP イベント（mFAS）（281102 試験）

Demographic Group Parameter	SoC Periods 1 and 2 Combined	TAK-755 Periods 1 and 2 Combined	TAK-755 Period 3
Adolescents and Adults (≥12 years)			
Number of Subjects	38[a]	37	35
Subjects with Event, n (%)	4 (10.5)	0	2 (5.7)
Number of Events	5	0	2
Non-model Based Annualized Event Rate, Mean (SD)	0.25 (0.778)	0	0.07 (0.291)
All Subjects			
Number of Subjects	42[a]	43	35
Subjects with Event, n (%)	4 (9.5)	0	2 (5.7)
Number of Events	5	0	2
Non-model Based Annualized Event Rate, Mean (SD)	0.23 (0.743)	0	0.07 (0.291)

iCSR=interim clinical study report; mFAS=modified full analysis set; SD=standard deviation; SoC=standard of care; TTP=thrombotic thrombocytopenic purpura

a. One adult subject was double-counted as both Subject ID [redacted] and [redacted] (see 表 2.7.3.2-1 footnote b).

Source: Study 281102 iCSR Table 14.2.2.1.21, and Table 14.2.2.1.22.

表 2.7.3.2-11　定期補充療法コホートの亜急性 TTP イベント発現例（mFAS）（281102 試験）

Unique Subject ID	Period/ Treatment at Event	Subacute Event Start/ End Date	cTTP-related Lab Abnormality at Onset	Clinical Signs & Symptoms (AEs)	Supplemental Dose	Dose Modification	SAE (Yes/No)
281102-[redacted]	Period 3/ TAK-755 Q2W	[redacted]-[redacted]20[redacted]	Platelet: 27×10^9/L	Asthenia, pyrexia, headache, COVID-19, cTTP relapse (thrombocytopenia)	Yes (2 doses FFP and 2 doses of TAK-755)[a]	No	Yes (hospitalized due to TTP relapse, mild severity)
281102-[redacted]	Period 3/ TAK-755 Q1W	[redacted]-[redacted] 20[redacted]	LDH: 427 U/L (1.81 × ULN)	Abdominal pain, headache, unproductive cough, night sweats, stomatitis, LDH increase	No	No	No
281102-[redacted]	Period 1/ SoC (FVIII-VWF) Q2W	[redacted]-[redacted] 20[redacted]	Platelet: 68×10^9/L	Epistaxis	Yes (1 dose SoC)	No	No
281102-[redacted]	Period 1/ SoC (FVIII-VWF) Q1W	[redacted]-[redacted] 20[redacted]	Platelet: 64×10^9/L	Headache, abdominal pain, vomiting, GI infection	Yes (1 dose SoC plus 4 doses TAK-755)[b]	Yes (SoC dose increased)	Yes (hospitalized due to thrombocytopenia, moderate severity)
281102-[redacted]	Period 1/ SoC (FFP) Q2W	[redacted] 20[redacted]-[redacted] 20[redacted]	Platelet: 43×10^9/L	Hip/joint pain, thrombocytopenia	Yes[c]	No	No

表 2.7.3.2-11　定期補充療法コホートの亜急性 TTP イベント発現例（mFAS）（281102 試験）（続き）

Unique Subject ID	Period/ Treatment at Event	Subacute Event Start/ End Date	cTTP-related Lab Abnormality at Onset	Clinical Signs & Symptoms (AEs)	Supplemental Dose	Dose Modification	SAE (Yes/No)
281102-[redacted]	Period 1/ SoC (FFP) Q2W	[redacted]-[redacted] 20[redacted]	Platelet: 23 × 10^9/L	Abdominal pain, total bilirubin increase, blood LDH increase, haptoglobin decrease, thrombocytopenia	No	No	No
	Period 1/ SoC (FFP) Q2W	[redacted]-[redacted] 20[redacted]	Platelet: 127 × 10^9/L	Vomiting, total bilirubin increase, malaise	No	No	No

AE=adverse event; COVID-19=coronavirus disease 2019; cTTP=congenital thrombotic thrombocytopenic purpura; FFP=fresh frozen plasma; FVIII-VWF=factor 8 – von Willebrand factor; GI=gastrointestinal; iCSR=interim clinical study report; ID=identification; LDH=lactate dehydrogenase; mFAS=modified full analysis set; Q1W=once per week; Q2W=every 2 weeks; SAE=serious adverse event; SoC=standard of care; TTP=thrombotic thrombocytopenic purpura; ULN=upper limit of normal

a. The Period 3/Visit 4 scheduled TAK-755 infusion was initially delayed due to a vacation, and further delayed due to a COVID-19 infection. A subacute TTP event occurred at the same time, for which the subject was admitted to a non-study site hospital, where they received 2 supplemental doses of FFP. No TAK-755 was available, as this was not a study site hospital. Upon transferring to the clinical site, the subject received 2 supplemental doses of TAK-755.

b. The event started on [redacted], 20[redacted] (the day before Period 2). Because the event started while the subject was in Period 1 (assigned to SoC), the event was treated with a supplemental dose of SoC on [redacted], 20[redacted]. However, on the following day ([redacted], 20[redacted]), the platelet count dropped further to 49 ×10^9/L. The subject received the first TAK-755 dose in Period 2 (incorrectly recorded by the investigator as a supplemental dose). Three subsequent supplemental doses of TAK-755 (because the assigned drug switched to TAK-755 in Period 2) were administered (on [redacted], 20[redacted]; [redacted], 20[redacted]; and [redacted], 20[redacted]) to treat the subacute event.

c. A supplemental dose for the subacute event was administered 1 day after the end of the event (presumably because the dose was administered before the laboratory results from the previous day became available). Therefore, this subject was not included in the current analysis.

Source: Study 281102 iCSR Listing 16.2.6.1.2, Listing 16.2.6.1.3, Listing 16.2.7.1, Listing 16.2.5.3, Listing 16.2.5.4 and narratives in Section 14.3.3

日本人集団

日本人集団において、データカットオフまでに亜急性 TTP イベントは 1～2 期の標準治療群の 1 例（ID：281102-[redacted]）で認められ、年間発現率は 0.74／年であった。1～2 期の TAK-755 群及び 3 期の TAK-755 群では亜急性 TTP イベントは認められなかった（表 2.7.3.2-12）。日本人集団における亜急性 TTP イベントの発現率の傾向は全体集団と同様であった。

表 2.7.3.2-12　定期補充療法コホートの亜急性 TTP イベントの要約（mFAS、日本人集団）（281102 試験）

	Period 1 and Period 2		Period 3
	SoC (N=5)	TAK-755 (N=5)	TAK-755 (N=5)
Number of subjects with subacute TTP events	1	0	0
Total number of subacute TTP events	2	0	0
Mean Annualized subacute TTP event rate (SD)	0.74 (1.651)	0	0

mFAS=modified full analysis set; SD=standard deviation; SoC=standard of care; TTP=thrombotic thrombocytopenic purpura.
Source: Study 281102 iCSR Table14.2.2.1.23

3）定期補充療法期間中の TTP 症状

mFAS の青年期及び成人患者

全体集団

281102 試験の mFAS における定期補充療法コホートの青年期及び成人患者での TTP 症状の発現例数（%）、発現件数、モデル化しない症状の年間発現率及びモデル化した症状の年間発現率を表 2.7.3.2-13 に要約する。発現率をモデル化した場合、モデル化しない場合で比較したが、前者で調整した他の共変量の影響が後者では制御できないため、慎重に解釈すべきである（表 2.7.3.2-13 の脚注を参照）。さらに、モデル化しない調整した発現率は外れ値の影響を受けやすい。

全体的に TTP 症状（表 2.7.3.1-2 で定義）の年間発現率は、TAK-755 群で標準治療群よりも一貫して低かった。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 2.7.3.2-1 に示した）。血小板減少症、複合 TTP 症状、及びその他の TTP 症状に関しては、モデル化したイベントの年間発現率は、TAK-755 群で標準治療群よりも一貫して低かった。微小血管障害性溶血性貧血（LDH 増加）、神経学的症状及び腹痛に関しては、モデル化したイベントの年間発現率の群間差は、TAK-755 群の方が数値的に好ましい値であった。腎機能障害に関しては、モデル化したイベントの年間発現率は低く、TAK-755 群及び標準治療群で数値的に同程度であった。

表 2.7.3.2-13 定期補充療法コホートで発現した TTP 症状（mFAS、青年期及び成人）（281102 試験）

Manifestation Parameter	SoC	TAK-755	
	Periods 1 and 2 Combined	Periods 1 and 2 Combined	Period 3
Number of Subjects	**38**	**37**	**35**
Thrombocytopenia 血小板減少症			
Subjects with Event, n (%)	19 (50.0)	9 (24.3)	9 (25.7)
Number of Events	75	30	16
Non-model Based Annualized Event Rate, Mean (SD)	4.10 (5.806)	1.84 (4.329)	1.44 (4.501)
Model Based Annualized Event Rate,[a] LSM (SE)	1.73 (0.533)	0.74 (0.257)*	0.55 (0.209)
MAHA 微小血管障害性溶血性貧血			
Subjects with Event, n (%)	11 (28.9)	5 (13.5)	11 (31.4)
Number of Events	20	7	11
Non-model Based Annualized Event Rate, Mean (SD)	1.36 (3.019)	0.35 (0.946)	0.53 (0.829)
Model Based Annualized Event Rate,[a] LSM (SE)	0.74 (0.244)	0.26 (0.130)	0.54 (0.164)
Renal Dysfunction 腎機能障害			
Subjects with Event, n (%)	2 (5.3)	3 (8.1)	1 (2.9)
Number of Events	5	8	3
Non-model Based Annualized Event Rate, Mean (SD)	0.25 (1.094)	0.41 (1.551)	0.06 (0.378)
Model Based Annualized Event Rate,[b] LSM (SE)	0.08 (0.059)	0.10 (0.078)	Not applicable
Neurological Symptoms 神経学的症状			
Subjects with Event, n (%)	7 (18.4)	4 (10.8)	8 (22.9)
Number of Events	29	18	23
Non-model Based Annualized Event Rate, Mean (SD)	1.35 (4.483)	0.88 (3.214)	1.06 (2.587)
Model Based Annualized Event Rate,[a] LSM (SE)	0.29 (0.142)	0.18 (0.093)	0.63 (0.236)
Abdominal Pain 腹痛			
Subjects with Event, n (%)	5 (13.2)	2 (5.4)	2 (5.7)
Number of Events	7	4	4
Non-model Based Annualized Event Rate, Mean (SD)	0.34 (0.940)	0.20 (0.832)	0.22 (1.069)
Model Based Annualized Event Rate,[a] LSM (SE)	0.17 (0.094)	0.11 (0.068)	Not applicable
Composite (not including Other TTP Manifestations)[c] 複合 TTP 症状（その他の TTP 症状を含まない）			
Subjects with Event, n (%)	24 (63.2)	18 (48.6)	19 (54.3)
Number of Events	117	66	45
Non-model Based Annualized Event Rate, Mean (SD)	6.87 (8.160)	3.88 (5.623)	3.23 (5.234)
Model Based Annualized Event Rate,[a] LSM (SE)	3.68 (0.910)	2.28 (0.596)*	2.17 (0.515)

表 2.7.3.2-13　定期補充療法コホートで発現した TTP 症状（mFAS、青年期及び成人）（281102 試験）（続き）

Manifestation Parameter	SoC	TAK-755	
	Periods 1 and 2 Combined	Periods 1 and 2 Combined	Period 3
Number of Subjects	**38**	**37**	**35**
Other TTP Manifestations　その他の TTP 症状			
Subjects with Event, n (%)	14 (36.8)	6 (16.2)	4 (11.4)
Number of Events	24	9	9
Non-model Based Annualized Event Rate, Mean (SD)	1.17 (2.030)	0.45 (1.175)	0.36 (1.395)
Model Based Annualized Event Rate,[a] LSM (SE)	0.81 (0.244)	0.32 (0.127)*	Not applicable

iCSR=interim clinical study report; LSM=least squares mean; MAHA=microangiopathic hemolytic anemia; mFAS=modified full analysis set; SD=standard deviation; SE=standard error; SoC=standard of care; TTP=thrombotic thrombocytopenic purpura

Adult Subject 281102-[redacted] was double-counted as both [redacted] and [redacted] in the SoC Periods 1 and 2 Combined column (see 表 2.7.3.2-1 footnote b).

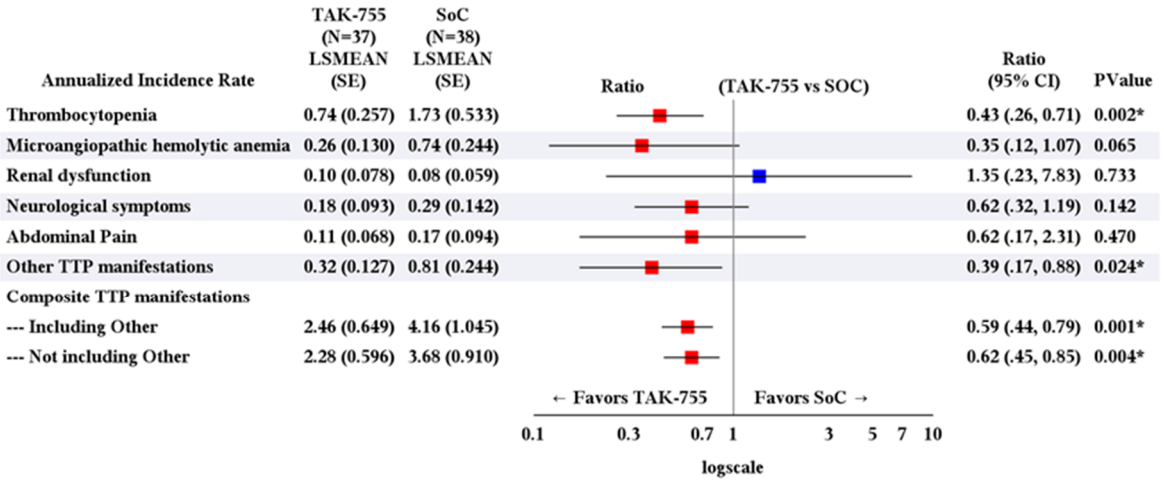
a. From a generalized linear mixed-effects model with a negative binomial distribution as a family and a logarithmic link function with treatment as a fixed effect, subject as a random effect, and the logarithm of follow-up time (in years) as an offset. Period (1 and 2) and sequence (TAK-755 - SoC, SoC - TAK-755) were included in the model as categorical variables. In the model, SoC, Period 2, and TAK 755 – SoC are treated as reference level for the treatment, period, and sequence effects, respectively.

b. Due to sparse events, the full model did not converge. Therefore, these results are from a generalized linear mixed-effects model that did not include the treatment sequence as a covariate.

c. For an individual subject, only data for the first 6 months of a treatment period were included for the composite endpoint; for all other endpoints (thrombocytopenia, MAHA, renal dysfunction, neurological symptoms, abdominal pain, and Other TTP manifestations), data from the entire treatment period were included. Therefore, the numbers of events for each component manifestation added together are not the same as the number of events for the composite endpoint.

*Nominal p-value < 0.05 for treatment difference in model-based annualized event rates.

Source: Study 281102 iCSR Table 14.2.2.1.22 and Table 14.2.2.2.12, and ISS/ISE Table st00957_14.2.2.1.22 and Table st00967_14.2.2.2.21.



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: Study 281102 iCSR ISS/ISE Figure st00957_14.2.2.2.11.ge12

図 2.7.3.2-1　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）

血小板減少症

血小板減少症は 281102 試験で最も高頻度に観察された TTP 症状であった。臨床では、血小板減少症は虚血関連症状又は虚血性臓器損傷[1][2][6]につながる超巨大 VWF マルチマーが蓄積し血小板微小血栓が生じることによって引き起こされる、血小板消費の程度に直接関連する。そのため、疾患活動性のマーカーとして最も客観的で関連性のある TTP 症状である。したがって、cTTP 治療に関する意思決定の際に、臨床医は血小板数を参考にすることが多い[4]。

281102 試験のクロスオーバー部分である TAK-755 及び標準治療の定期補充療法中に発現した血小板減少症を本項に示した（281102 試験 iCSR 表 14.2.2.1.22）。1～2 期では、標準治療群の 38 例中 19 例に計 75 件の血小板減少症が発現し、平均年間発現率（±標準偏差）は 4.10（±5.806）件／年であった。これに対し TAK-755 群の 37 例中 9 例で、計 30 件の血小板減少症が発現し、イベントの平均年間発現率（±標準偏差）は 1.84（±4.329）件／年であった。3 期の TAK-755 の血小板減少症の発現率は 1～2 期と同程度であり、35 例中 9 例で 16 件が発現し、平均年間発現率（±標準偏差）は 1.44（±4.501）件／年であった。

表 2.7.3.2-13 に示したように、モデル化した比較対照クロスオーバー期間（1～2 期）におけるイベントの平均年間発現率は、TAK-755 群は標準治療群と比較して約 60%低く（それぞれ 0.74 対 1.73）、治療効果に関するデータとして信頼性の高いものであった。

血小板減少症については、ベースラインからの血小板数の減少及び血小板数の減少の程度に関しても重症度別に解析した（表 2.7.3.2-14）。これらのカテゴリは排他的ではなかった（血

小板減少症は、血小板数のベースラインからの 25%以上の減少及び／又は血小板数が 150,000/μL 未満への減少と定義）。血小板減少症のすべてのカテゴリ（血小板数のベースラインからの 25%以上の減少、血小板数のベースラインからの 50%以上の減少、血小板数が 150,000/μL 未満、血小板数が 100,000/μL 未満）について、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、標準治療と比較して TAK-755 の方が数値的に低かった。すべての血小板減少症、血小板数のベースラインからの 25%以上の減少、及び血小板数が 150,000/μL 未満への減少について、標準治療と比較して TAK-755 の方が数値的に低かった。3 期（TAK-755）のモデル化しないイベントの平均年間発現率は、1～2 期（TAK-755）統合と同程度であった。

表 2.7.3.2-14　定期補充療法コホートの重症度別の血小板減少症の年間発現率（mFAS、青年期及び成人）（281102 試験）

Severity of Thrombocytopenia Manifestation	Periods 1 and 2 Combined					Period 3
	Mean Annualized Event Rate (Model-based Estimate)			No. (%) of Subjects, No. of Events Mean Annualized Event Rate (Non-model Based)		No. (%) of Subjects, No. of Events Mean Annualized Event Rate (Non-model Based)
	SoC (N=38)	TAK-755 (N=37)	Ratio (95% CI) (TAK-755/SoC)	SoC (N=38)	TAK-755 (N=37)	TAK-755 (N=35)
All Thrombocytopenia　すべての血小板減少症	1.73	0.74	0.4 (0.3, 0.7)[a]	19 (50.0), 75 4.10	9 (24.3), 30 1.84	9 (25.7), 16 1.44
Platelet Count Decrease from Baseline						
≥25%	0.91	0.42	0.5 (0.2, 0.9)[b]	13 (34.2), 42 2.42	6 (16.2), 19 1.13	6 (17.1), 8 1.01
≥50%	0.28	0.09	0.3 (0.1, 1.8)	6 (15.8), 10 0.49	2 (5.4), 2 0.11	0
Platelet Count (/μL)						
<150,000	1.12	0.45	0.4 (0.2, 0.7)[c]	15 (39.5), 59 3.34	8 (21.6), 21 1.38	5 (14.3), 12 0.66
<100,000	0.28	0.12	0.4 (0.1, 1.8)	7 (18.4), 9 0.79	3 (8.1), 3 0.16	0

CI=confidence interval; iCSR=interim clinical study report; mFAS=modified full analysis set; SoC=standard of care

a. p=0.002

b. p=0.023

c. p=0.002

Source: Study 281102 iCSR Table 14.2.2.1.22, Table 14.2.2.2.12; ISS/ISE Table st00967_14.2.2.1.21.2, Table st00967_14.2.2.2.11.1

急性又は亜急性 TTP イベントで発現した血小板減少症

1 期及び 2 期において発現した血小板減少症 75 件のうち 12 件が、標準治療群の 6 例の急性又は亜急性 TTP イベントで発現した〔ID : 281102-[redacted]、281102-[redacted]、281102-[redacted]、281102-[redacted]（281102 試験の ID : 281102-[redacted] として同じ試験に 2 回目登録）、281102-[redacted] 及び 281102-[redacted]〕（281102 試験 iCSR 一覧表 16.2.6.1.1、一覧表 16.2.6.1.2、一覧表 16.2.6.1.5）。

3 期では、TAK-755 群の ID : 281102-[redacted] において発現した 16 件の血小板減少症のうち 1 件が亜急性 TTP イベントで発現した（281102 試験 iCSR 一覧表 16.2.6.1.2、一覧表 16.2.6.1.5）。

mFAS の全患者

281102 試験の mFAS における定期補充療法コホートの全患者の TTP 症状の発現患者数（%）、症状の発現数、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を表 2.7.3.2-15 に要約した。全患者の結果は青年期及び成人の結果と定性的に一致していた。腎機能障害の症状を除くすべての TTP 症状について、TAK-755 の定期補充療法の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、標準治療の定期補充療法と比較して数値的に低かった。血小板減少症、複合 TTP 症状及びその他の TTP 症状に関して、モデル化したイベントの年間発現率の投与群間差は、TAK-755 群で標準治療群よりも一貫して低かった。モデル化したイベントの年間発現率において、微小血管障害性溶血性貧血（LDH 増加）、神経学的症状及び腹痛の群間差は数値的には TAK-755 の方が良好であった。腎機能障害の症状の年間発現率は低く、TAK-755 と標準治療の間に差は小さかった。

表 2.7.3.2-15 定期補充療法コホート TTP 症状（mFAS、全患者）（281102 試験）

Manifestation Parameter	SoC	TAK-755	
	Periods 1 and 2 Combined	Periods 1 and 2 Combined	Period 3
Number of Subjects	**42**	**43**	**35**
Thrombocytopenia 血小板減少症			
Subjects with Event, n (%)	20	11	9
Number of Events	87	35	16
Non-model Based Annualized Event Rate, Mean (SD)	4.23 (6.291)	2.06 (4.826)	1.44 (4.501)
Model Based Annualized Event Rate,[a] LSM (SE)	1.68 (0.496)	0.81 (0.263)*	--
MAHA 微小血管障害性溶血性貧血			
Subjects with Event, n (%)	11	5	11
Number of Events	20	7	11
Non-model Based Annualized Event Rate, Mean (SD)	1.23 (2.896)	0.30 (0.884)	0.53 (0.829)
Model Based Annualized Event Rate,[b] LSM (SE)	0.68 (0.217)	0.25 (0.117)	--

表 2.7.3.2-15 定期補充療法コホート TTP 症状（mFAS、全患者）（281102 試験）（続き）

Manifestation Parameter	SoC	TAK-755	
	Periods 1 and 2 Combined	Periods 1 and 2 Combined	Period 3
Number of Subjects	**42**	**43**	**35**
Renal Dysfunction 腎機能障害			
Subjects with Event, n (%)	2	3	1
Number of Events	5	8	3
Non-model Based Annualized Event Rate, Mean (SD)	0.23 (1.042)	0.36 (1.444)	0.06 (0.378)
Model Based Annualized Event Rate,[b] LSM (SE)	0.07 (0.053)	0.09 (0.071)	--
Neurological Symptoms 神経学的症状			
Subjects with Event, n (%)	7	4	8
Number of Events	29	18	23
Non-model Based Annualized Event Rate, Mean (SD)	1.22 (4.277)	0.76 (2.992)	1.06 (2.587)
Model Based Annualized Event Rate,[a] LSM (SE)	0.26 (0.124)	0.16 (0.083)	--
Abdominal Pain 腹痛			
Subjects with Event, n (%)	5	2	2
Number of Events	7	4	4
Non-model Based Annualized Event Rate, Mean (SD)	0.31 (0.899)	0.17 (0.773)	0.22 (1.069)
Model Based Annualized Event Rate,[a] LSM (SE)	0.16 (0.085)	0.10 (0.062)	--
Composite (not including Other TTP Manifestations)[c] 複合 TTP 症状（その他の TTP 症状を含まない）			
Subjects with Event, n (%)	25	20	19
Number of Events	127	71	45
Non-model Based Annualized Event Rate, Mean (SD)	6.69 (8.229)	3.83 (5.832)	3.23 (5.234)
Model Based Annualized Event Rate,[a] LSM (SE)	3.41 (0.822)	2.19 (0.556)*	--
Other TTP Manifestations その他の TTP 症状			
Subjects with Event, n (%)	14	7	4
Number of Events	24	10	9
Non-model Based Annualized Event Rate, Mean (SD)	1.06 (1.959)	0.43 (1.119)	0.36 (1.395)
Model Based Annualized Event Rate,[a] LSM (SE)	0.75 (0.219)	0.32 (0.124)*	--

iCSR=interim clinical study report; LSM=least squares mean; MAHA=microangiopathic hemolytic anemia; mFAS=modified full analysis set; SD=standard deviation; SE=standard error; SoC=standard of care; TTP=thrombotic thrombocytopenic purpura

Adult Subject 281102-[redacted] was double-counted as both [redacted] and [redacted] in the SoC Periods 1 and 2 Combined column (see 表 2.7.3.2-1 footnote b).

a. 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. Period (1 and 2) and sequence (TAK-755 - SoC, SoC - TAK-755) were included in the model as categorical variables. In the model, SoC, Period 2, and TAK 755 – SoC are treated as reference level for the treatment, period, and sequence effects, respectively.

b. Due to sparse events, the full model did not converge. Therefore, these results are from a generalized linear mixed-effects model that did not include the treatment sequence as a covariate.

c. For an individual subject, only data for the first 6 months of a treatment period were included for the composite endpoint; for all other endpoints (thrombocytopenia, MAHA, renal dysfunction, neurological symptoms, abdominal pain, and Other TTP manifestations), data from the entire treatment period were included. Therefore, the numbers of events for each component manifestation added together are not the same as the number of events for the composite endpoint.

*Nominal p-value <0.05 for treatment difference in model-based annualized event rates.

Source: Study 281102 iCSR Table 14.2.2.1.21 and Table 14.2.2.2.11

日本人集団

日本人集団ではサンプル数が限られていたことから、いくつかの有効性評価項目でモデルでは意味のある解析ができなかった。そのため、モデル化しない実際の年間発現率を示した（表 2.7.3.2-16）。なお、日本人集団は成人患者のみであった。

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。

表 2.7.3.2-16　モデル化しない定期補充療法コホートの TTP 症状の年間発現率（12 歳以上）（mFAS、日本人集団）（281102 試験）

	Period 1 and 2				Period 3	
	TAK-755 (N=5)		SoC (N=5)		TAK-755 (N=5)	
	Number of Subjects with Events (Number of Events)	Mean Annualized Incidence Rate	Number of Subjects with Event (Number of Events)	Mean Annualized Incidence Rate	Number of Subjects with Events (Number of Events)	Mean Annualized Incidence Rate
Secondary Endpoints						
Thrombocytopenia　血小板減少症	1 (2)	0.68	2 (9)	3.32	0 (0)	0
Microangiopathic hemolytic anemia　微小血管障害性溶血性貧血	0 (0)	0	1 (1)	0.37	1 (1)	0.34
Renal dysfunction　腎機能障害	1 (4)	1.37	1 (3)	1.11	0 (0)	0
Neurological symptoms 神経学的症状	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)	0
Abdominal Pain　腹痛	0 (0)	0	1 (1)	0.37	0 (0)	0
Other TTP manifestations　その他の TTP 症状	0 (0)	0	1 (3)	1.11	1 (1)	0.34
Exploratory Endpoint						
Composite TTP manifestations while receiving prophylactic treatment with TAK-755 or SoC [a]　複合 TTP 症状	2 (6)	2.40	2 (11)	4.40	1 (1)	0.40

mFAS=modified full analysis set; SoC=standard of care; TTP=thrombotic thrombocytopenic purpura.

Non-model based annualized acute TTP event rate was calculated for each subject as the number of acute TTP events divided by the duration of treatment, in years.

a. Defined as the occurrence of at least one of the above secondary outcome measures except for “Other TTP manifestations.”

Source: Study 281102 iCSR Table14.2.2.1.23

（2）確定した急性 TTP イベント及び急性 TTP イベントの疑いの治療

全体集団

281102 試験の定期補充療法コホート及びオンデマンド療法コホートに登録された全 cTTP 患者における、すべての確定した TTP イベント及び急性 TTP イベントの疑い（治験実施計画書の急性 TTP イベントの定義を満たしていることが臨床検査で確定されていない）のデータを示した。オンデマンド療法コホートでは、治験責任医師が急性 TTP イベントの発現を疑った場合、中央検査機関による確定（血小板数及び LDH 値）を待つ間は患者を暫定的に組み入れた。したがって、臨床検査データにより確定されるまで、当該イベントは急性 TTP イベントの疑いであった。一部の急性 TTP イベントの疑いは、中央検査機関のデータにおいて確定されなかった（中央検査機関の値が治験実施計画書に規定された基準を満たさなかった、又は治験実施医療機関の検査機関のみを使用した）。

281102 試験ですべての確定した急性 TTP イベント及び急性 TTP イベントの疑いの発現日及び回復日、イベントに対する治療、並びに関連する臨床検査データを患者別に表 2.7.3.2-17 に示した。2.7.3.2.1.4（1）1）に記載したとおり、治験薬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 1 例（標準治療群／成人）であった。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）に合計 6 件の急性 TTP イベントの疑いが発現し（281102 試験 iCSR 一覧表 16.2.6.1.1）、これらのイベントのうち 2 件は中央検査機関の結果により急性 TTP イベントと確定された。このうち、2 例が TAK-755 群、3 例が標準治療群に無作為に割り付けられた。これらの臨床検査で確定した急性 TTP イベント及び急性 TTP イベントの疑いは、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 TAK-755 投与が奏効した（すなわち、他の ADAMTS13 を含有する薬剤の使用を必要とせずに回復した）。

確定した 3 件の急性 TTP イベントの治療及び回復までの期間は以下のとおりであった（281102 試験 iCSR 14.3.3 項）。

- ID：281102-[redacted]：急性 TTP イベントに対して、Day 1 に 2 回の FFP の投与を受け、Day 3 に規定外来院を実施した。本イベントは、次回の規定来院時の臨床検査データに基づき、14.8 日で回復と報告された。特に、患者はイベント発生の 3 日目から次の規定来院日まで来院しなかった。したがって、急性 TTP イベントの回復までの時間は正確には特定されていない。
- ID：281102-[redacted]：最初の急性 TTP イベントは、TAK-755（Day 1 に 40 IU/kg、Day 2 に 20 IU/kg、その後 Day 3 及び 4 に 15 IU/kg を 1 日 1 回）の投与を受け、3.0 日間で回復した。TAK-755 の投与ごとに徐々に血小板数が増加し、LDH が減少した。
- ID：281102-[redacted]（ID：281102-[redacted] として再登録）：2 回目の急性 TTP イベントに対して FFP（1 日 1 回を 3 日間）の投与を受け、治験責任医師により 1.5 日間で回復と判断された。特に、本イベントが回復したと判断された時点では、血小板数及び LDH 値は治験実施計画書の急性 TTP イベントの回復の定義を満たさなかった。しかし、患者はこの急性 TTP イベントに対して、これ以上の FFP の投与は受けなかった。

表 2.7.3.2-17　すべての疑い及び治療された急性 TTP イベント（mFAS）（281102 試験）

Unique Subject ID	Cohort	Treatment for the Event	Start/End Date	Results at Event Start		Met Protocol Definition of Acute Event?	Results at Event End Date	
				Platelets (10^9/L)[b]	LDH (U/L)[b]		Platelets (10^9/L)[b]	LDH (U/L)[b]
281102-[redacted]	Prophylactic Period 1 SoC (FFP Q2W)	FFP	[redacted]	104 (56.5% Decrease from baseline)[a]	454 (2.41 × baseline)[a]	YES	279[c]	194 (1.03 × baseline)[c]
281102-[redacted]	OD	TAK-755	[redacted]	84	236 (1.10 × ULN)	NO	270 [c]	205 (0.96 × ULN)[c]
281102-[redacted]*	OD	TAK-755	[redacted]	24[a]	598 (2.43 × ULN)[a]	YES	155[c]	278 (1.13 × ULN)[c]
281102-[redacted] (also [redacted])*	OD	SoC (FFP)	[redacted]	23[a]	685 (2.78 × ULN)[a]	YES	62	320 (1.30 × ULN)
		SoC (FFP)	[redacted][d]	23	652 (2.65 × ULN)	NO	101	323 (1.31 × ULN)
281102-[redacted]	OD	SoC (S/DTP)	[redacted]	20	458 (2.04 × ULN)	NO	276[c]	263 (1.17 × ULN)[c]
281102-[redacted]	OD	SoC (S/DTP)	[redacted]	65	211 (1.06 × ULN)	NO	150[e]	187 (0.94 × ULN)

FFP=fresh frozen plasma; iCSR=interim clinical study report; ID=identification; LDH=lactate dehydrogenase; mFAS=modified full analysis set;
OD=on-demand; Q2W=every 2 weeks; S/DTP=solvent/detergent treated plasma; SoC=standard of care; TTP=thrombotic thrombocytopenic purpura; ULN=upper limit of normal

*Subject #[redacted] passed screening and entered the study twice.

a. Events confirmed by the central lab to meet protocol acute TTP event criteria.

b. Local lab results are presented. Additional lab results are provided in the subject narratives (Study 281102 iCSR Section 14.3.3).

c. The lab results at the event end date met protocol definition of resolved event: (a) platelet count was >150,000/μL or platelet count was within 25% of baseline, whichever occurred first, and (b) elevation of LDH <1.5×baseline or <1.5×ULN. The investigator reported date of resolution did not always coincide with the protocol definition of resolution.

d. Second acute event occurred during OD Cohort and was not included in time to resolution endpoint analysis.

e. Subject 281102-[redacted] did not meet protocol defined criteria of resolved event because the platelet result was not confirmed by central lab ($137×10^9$/L).

Source: Study 281102 iCSR Listing 16.2.1.1, Listing 16.2.6.1.1, Listing 16.2.8.1.1, Listing 16.2.8.1.3, Listing 16.2.8.2.1, Listing 16.2.8.2.2, Listing 16.2.5.1, and Listing 16.2.5.2

日本人集団

281102 試験の日本人集団において確定した急性 TTP イベント及び急性 TTP イベントの疑いは認められなかった。

（3）281102 試験の定期補充療法における 1 期及び 2 期の比較

281102 試験における 1 期と 2 期を分けた定期補充療法コホートの TAK-755 又は標準治療の投与群別の有効性の成績を表 2.7.3.2-18 に示した。

急性 TTP イベントは 1 期及び 2 期の TAK-755 群では認められず、標準治療群では 1 例に 1 件が認められた。第 3 期を含めた最長 22.6 ヵ月の TAK-755 の定期補充療法下で急性 TTP イベントは認められなかった。

個別の TTP 症状の平均年間発現率は 1 期及び 2 期の比較対照評価期間において、腎機能障害を除いて概ね TAK-755 群で標準治療群よりも低値であった。

表 2.7.3.2-18　定期補充療法コホートの急性 TTP イベント、亜急性 TTP イベント及び個別の TTP 症状の要約（12 歳以上）（mFAS）（281102 試験）

	TAK-755			SoC		
	Period 1 (N = 17)	Period 2 (N = 20)	Period 1 and 2 (N = 37)	Period 1 (N = 21)	Period 2 (N = 17)	Period 1 and 2 (N = 38)
Acute TTP events	-	-	-	-	-	-
Number of subjects with events	0	0	0	1	0	1
Total number of events	0	0	0	1	0	1
Mean annualized event rate (SD)	0	0	0	0.08 (0.376)	0	0.05 (0.280)
Subacute TTP events	-	-	-	-	-	-
Number of subjects with events	0	0	0	4	0	4
Total number of events	0	0	0	5	0	5
Mean annualized event rate (SD)	0	0	0	0.45(1.013)	0	0.25(0.778)
TTP manifestations	-	-	-	-	-	-
Thrombocytopenia　血小板減少症	-	-	-	-	-	-
Number of subjects with events	4	5	9	11	8	19
Total number of events	15	15	30	49	26	75
Mean annualized event rate (SD)	1.62 (3.342)	2.02 (5.102)	1.84 (4.329)	5.06 (6.738)	2.91 (4.299)	4.10 (5.806)
Microangiopathic hemolytic anemia 微小血管障害性溶血性貧血	-	-	-	-	-	-
Number of subjects with events	3	2	5	9	2	11
Total number of events	5	2	7	13	7	20
Mean annualized event rate (SD)	0.54 (1.241)	0.19 (0.584)	0.35 (0.946)	1.82 (3.521)	0.78 (2.227)	1.36 (3.019)
Renal dysfunction　腎機能障害	-	-	-	-	-	-
Number of subjects with events	0	3	3	2	0	2
Total number of events	0	8	8	5	0	5
Mean annualized event rate (SD)	0	0.76 (2.069)	0.41 (1.551)	0.45 (1.455)	0	0.25 (1.094)
Neurological symptoms　神経学的症状	-	-	-	-	-	-
Number of subjects with events	2	2	4	4	3	7
Total number of events	12	6	18	12	17	29
Mean annualized event rate (SD)	1.26 (4.345)	0.57 (1.855)	0.88 (3.214)	1.02 (2.842)	1.76 (6.004)	1.35 (4.483)

表 2.7.3.2-18　定期補充療法コホートの急性 TTP イベント、亜急性 TTP イベント及び個別の TTP 症状の要約（12 歳以上）（mFAS）（281102 試験）（続き）

	TAK-755			SoC		
	Period 1 (N = 17)	Period 2 (N = 20)	Period 1 and 2 (N = 37)	Period 1 (N = 21)	Period 2 (N = 17)	Period 1 and 2 (N = 38)
Abdominal Pain　腹痛	-	-	-	-	-	-
Number of subjects with events	1	1	2	4	1	5
Total number of events	2	2	4	5	2	7
Mean annualized event rate (SD)	0.20 (0.832)	0.19 (0.854)	0.20 (0.832)	0.43 (0.964)	0.22 (0.926)	0.34 (0.940)
Other TTP manifestations　その他の TTP 症状	-	-	-	-	-	-
Number of subjects with events	4	2	6	8	6	14
Total number of events	5	4	9	16	8	24
Mean annualized event rate (SD)	0.53 (1.066)	0.37 (1.282)	0.45 (1.175)	1.40 (2.344)	0.90 (1.584)	1.17 (2.030)
Composite TTP manifestations while receiving prophylactic treatment with TAK-755 or SoC [a]　複合 TTP 症状	-	-	-	-	-	-
Number of subjects with events	9	9	18	13	11	24
Total number of events	33	33	66	67	50	117
Mean annualized event rate (SD)	3.88 (5.407)	3.88 (5.941)	3.88 (5.623)	7.65 (9.372)	5.91 (6.512)	6.87 (8.160)

mFAS=modified full analysis set; SD=standard deviation; SoC=standard of care; TTP=thrombotic thrombocytopenic purpura.

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

a. Defined as the occurrence of at least one of the above secondary outcome measures except for “Other TTP manifestations.”

Source: Study 281102 iCSR Table 14.2.1.1.2 (acute TTP events) and Table 14.2.2.1.22 (subacute TTP events and TTP manifestations).

（4）281102 試験における追加投与及び用量／投与頻度の変更

1）亜急性 TTP イベントに対する追加投与

全体集団

281102 試験では、亜急性 TTP イベントに対して治験薬の追加投与を行うことを許容した。mFAS における亜急性 TTP イベントに対する追加投与の要約を表 2.7.3.2-19 に示した。青年期及び成人の患者並びに mFAS 全体において、亜急性 TTP イベントによる追加投与発生率は、1 及び 2 期で比較したところ、TAK-755 定期補充療法の方が標準治療の定期補充療法よりも数値的に低かった。亜急性 TTP イベントを発現し追加投与を受けた患者の一覧を表 2.7.3.2-11 に示した。

表 2.7.3.2-19　定期補充療法コホートにおける亜急性 TTP イベントによる追加投与発生率（mFAS）（281102 試験）

	SoC	TAK-755	
Supplemental doses prompted by subacute TTP events	**Period 1 and 2**	**Period 1 and 2**	**Period 3**
Adolescents and Adults (Age ≥12 years), n	38[a]	37	35
Number of subjects with event	2	0	1
Number of supplemental doses	6[b]	0	4
Mean annualized event rate (SD)	0.29 (1.477)	0	0.13 (0.770)
All Subjects, n	42[a]	43	35
Number of subjects with event	2	0	1
Number of supplemental doses	6[b]	0	4
Mean annualized event rate (SD)	0.1 (0.78)	0	0.1 (0.68)

iCSR=interim clinical study report; mFAS=modified full analysis set; SD=standard deviation; SoC=standard of care; TTP=thrombotic thrombocytopenic purpura

a. Adult Subject 281102-[redacted] was double-counted as both [redacted] and [redacted] in the SoC Periods 1 and 2 Combined column (see 表 2.7.3.2-1 footnote b).

b. Does not include Subject 281102-[redacted] who received an additional dose of 820 mL of SoC on [redacted] 20[redacted] to treat a subacute event in Period 1 because the dose was received the day after the end of the subacute event (Narrative, Study 281102 iCSR Section 14.3.3).

Source: Study 281102 iCSR Table 14.2.2.1.21, Table 14.2.2.1.22 and Listing 16.2.6.1.6

急性 TTP イベントの治療のために投与された用量は 2.7.3.2.1.4（2）に記載する。

日本人集団

日本人集団では亜急性 TTP イベントに対して追加投与を受けた患者はいなかった。

2）亜急性 TTP イベント以外の追加投与

全体集団

急性 TTP イベント、亜急性 TTP イベントによって治験実施計画書の定義に基づいて行われた追加投与の他にも、ワクチン接種、入院、感染症、手術、外傷及び TTP 症状に関連する疾患のリスクを軽減するために、治験責任医師が重要かつ臨床的に必要と判断した場合、追加投与が行われた。

一部の患者では、TTP 症状が発現したため追加投与を受けた。

・ID：281102-[redacted] は、入院を要する重度の頭痛を含む TTP 症状の治療のため、1 期で標準治療の追加投与を 1 回受けた（281102 試験 iCSR 14.3.3 項の叙述）。

・ID：281101-[redacted]（ID：281102-[redacted]）は、2 期で TTP 症状の治療のため標準治療の追加投与を 2 回受けた。1 回目の投与は、TTP と因果関係ありと判断された有害事象（視覚障害を伴う片頭痛）の発現から 3 日後に実施された（281102 試験 iCSR 一覧表 16.2.5.2 及び一覧表 16.2.7.1）。2 回目は副鼻腔障害のため入院後 1 日目に投与を受けた（281102 試験 iCSR 14.3.3 項の叙述）。

・ID：281102-[redacted]は、TTP 症状の治療のため、スクリーニング期間中及び PK-I 期の投与前に標準治療の追加投与を 2 回受けた（281102 試験 iCSR 14.3.3 項の叙述）。

その他の理由（TTP 症状以外）による追加投与は以下のとおりであった（ISS/ISE 一覧表 16.2.5.6 及び以下に示した出典）：

・ID：281101-[redacted]は、標準治療の追加投与を 2 回受けた（有機溶媒／界面活性剤処理血漿）。1 回は外傷による TTP の悪化が起こる可能性を懸念して既存の血小板減少症を治療するため、（281102 試験 iCSR 14.3.3 項の叙述）、もう 1 回は COVID-19 ワクチンの接種に伴う病勢悪化の懸念に対して TAK-755 の追加投与を受けた（281102 試験 iCSR 一覧表 16.2.5.2 及び一覧表 16.2.4.6）。

・ID：281102-[redacted]は、COVID-19 のワクチン接種に伴う病勢悪化の懸念に対して TAK-755 の追加投与を 1 回受けた（281102 試験 iCSR 一覧表 16.2.2.1）。

・ID：281102-[redacted]は、COVID-19 のワクチン接種に伴う病勢悪化の懸念に対して TAK-755 の追加投与を 1 回受けた（281102 試験 iCSR 一覧表 16.2.2.1）。

・ID：281102-[redacted]は、入院中に TAK-755 の追加投与を 1 回受けた（ID：281102-[redacted]の叙述、281102 試験 iCSR 14.3.3 項）。

・ID：281101-[redacted]（ID：281102-[redacted]）は、281102 試験の mFAS には含まれない患者であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に、有害事象（鼻出血）に対する治療とも関連しているウイルス感染が発現したため、2 期で TAK-755 の追加投与を 1 回受けた（281102 試験 iCSR 一覧表 16.2.2.1）。また、3 期に、卵巣嚢胞切除の外科的処置に関連して TAK-755 の追加投与を 1 回受けた（ID：[redacted]の叙述、281102 試験 iCSR 14.3.3 項）。

日本人集団

日本人集団では 2 例（ID：281102-[redacted]、281102-[redacted]）が急性及び亜急性 TTP イベント以外で追加投与を受けた〔詳細は、2.7.3.2.1.4（4）2）全体集団の項、281102 試験 iCSR 一覧表 16.2.2.1 参照〕。

3）追加投与の影響の検討

追加投与が有効性の主要な評価に与えた影響を評価するために、上述の亜急性 TTP イベントに対する追加投与を受けた 3 例、及びその他の理由による追加投与を受けた 9 例を合わせた 12 例のうち、mFAS に含まれなかった 1 例（ID：281102-[redacted]）を除く 11 例を mFAS から除外した 12 歳以上の集団を対象として有効性の追加解析を行った（表 2.7.3.2-20）。

解析対象とした mFAS の 12 歳以上の集団のうち、追加投与を受けていない集団で得られた有効性の成績は、mFAS の 12 歳以上の全体集団の有効性の成績と同様であった。TTP 症状の年間発現率の良好な傾向は、TAK-755 では標準治療に比べ一貫した結果であった。個別の TTP 症状、その他の TTP 症状、及び複合 TTP 症状のモデルによる年間発現率は、腹痛及び

腎機能障害を除いて TAK-755 群で標準治療群よりも数値的に低かった。なお、腹痛についてはイベント数が少ないためモデルによる評価ができなかった。腎機能障害に関しては、モデル化したイベントの年間発現率は低く、TAK-755 群及び標準治療群で数値的に同程度であった。

表 2.7.3.2-20 追加投与を受けた患者を除外した集団での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（mFAS、青年期及び成人）（281102 試験）

Endpoints	Periods 1 and 2 Combined		Ratio (of TAK-755 vs SoC) (95% CI)	P-value
	TAK-755 (N=26) LSM (SE)	SoC (N=27) LSM (SE)		
Thrombocytopenia 血小板減少症	0.55 (0.264)	1.65 (0.619)	0.3 (0.1,0.8)	0.014[c]
MAHA 微小血管障害性溶血性貧血	0.20 (0.134)	0.77 (0.311)	0.3 (0.1, 1.1)	0.065
Renal dysfunction 腎機能障害	0.05 (0.057)	0.04 (0.049)	1.1 (0.1, 21.0)	0.923
Neurological symptom 神経学的症状	0.04 (0.047)	0.05 (0.057)	0.8 (0.0, 15.3)	0.870
Abdominal pain[a] 腹痛	NA	NA	NA	NA
Other TTP manifestation その他の TTP 症状	0.3 (0.150)	0.65 (0.260)	0.5 (0.2, 1.2)	0.116
Composite TTP manifestations[b] 複合 TTP 症状	1.28 (0.471)	2.59 (0.859)	0.5 (0.3, 0.8)	0.008[c]

iCSR=interim clinical study report; LSM=least squares mean; MAHA=microangiopathic hemolytic anemia; mFAS=modified full analysis set; NA=not applicable; SD=standard deviation; SE=standard error; SoC=standard of care; TTP=thrombotic thrombocytopenic purpura

a. The mixed model doesn't converge.

b. For an individual subject, only data for the first 6 months of a treatment period were included for the composite endpoint; for all other endpoints (thrombocytopenia, MAHA, renal dysfunction, neurological symptoms, abdominal pain, and Other TTP manifestations), data from the entire treatment period were included.

c. Nominal p value at the significance of 0.05 from a negative binominal mixed effect model with treatment, sequence, period as fixed effects and patient as random effect.

Source: Study 281102 iCSR Table st01195_14.2.2.2.12

4）用量／投与頻度の変更

全体集団

急性 TTP イベントによる用量変更はなかったが、mFAS の成人 2 例で他の理由により用量変更を行った。

- ID：281101-[redacted]（ID：281102-[redacted]）：頭痛及び疲労が再発したため、2 期に標準治療の用量を 11 mL/kg から 13 mL/kg（800 mL から 1,000 mL）に増量した（281102 試験 iCSR 一覧表 16.2.5.2 及び一覧表 16.2.7.1）。
- ID：281101-[redacted]（ID：281102-[redacted]）：頭痛及び片頭痛が再発したため、3 期では TAK-755 の投与回数を 2 週に 1 回から週 1 回に頻度を増やした（281102 試験 iCSR 一覧表 16.2.5.3）。

日本人集団

日本人集団では用量／投与頻度の変更はなかった。

（5）患者報告アウトカム（PRO）

281102 試験では、TAK-755 及び標準治療の定期補充療法を受けた患者に対し cTTP 症状、cTTP 症状による影響及び健康に関連した生活の質（HRQOL）について、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。これらの結果は、試験の評価時点（ベースライン、1 期及び 2 期の終了時）で一貫していた（281102 試験 iCSR 表 14.2.4.2、表 14.2.4.3、表 14.2.4.1 及び表 14.2.4.6）。また、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。

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 iCSR 表 14.2.4.5）について、TAK-755 の投与を受けた患者は、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。また、すべての項目で、TAK-755 の定期補充療法の方がベースラインよりもスコアが高かった。これらの結果は、標準治療と比較して、TAK-755 の定期補充療法の有効性、利便性及び満足度がより高いことを示唆している。

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 表 14.2.4.7）。

（6）有効性の結論

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

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

オンデマンド療法及び／又は標準治療の定期補充療法期間中に 5 例で認められた 7 件の急性 TTP イベント又は急性 TTP イベントの疑い（臨床検査では確定されなかった）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 イベントは、いずれも TAK-755 の投与に反応し、5 日以内に血小板数及び LDH 値の両方が正常化した（すなわち、他の ADAMTS13 を含有する薬剤の使用を必要とせずに回復した）。臨床検査値の正常化までの期間は、検査の実施頻度によってバイアスが生じた可能性があることに注意する必要がある。

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

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

2.7.3.2.2 TAK-755-3002 試験

TAK-755-3002 試験の最大の解析対象集団（FAS）における定期補充療法コホートの有効性の結果を記載した。cTTP の確定診断を受けた計 47 例の患者が本試験への参加に同意した。ただし、データカットオフ日時点で一部の患者は投与開始前であった。36 例の患者が TAK-755 の投与を受け、FAS に組み入れられた。すべての患者が定期補充療法コホートに含まれた。すべての患者は青年期（12～17 歳）又は成人（18 歳以上）であった。本試験では、FAS は Safety Analysis Set と同一であり、いずれも TAK-755 の投与を受けたすべての患者が含まれた。TAK-755-3002 試験への移行及び試験期間中の患者フローは、すべての TAK-755 臨床試験の患者フローの一部として図 2.7.3.3-1 に示した。

試験完了、中止又はデータカットオフ日（2022 年 8 月 12 日）までの FAS の患者の結果を記載した。

2.7.3.2.2.1 患者背景及びベースライン特性

（1）患者の内訳及び試験対象集団

TAK-755-3002 試験の FAS には 36 例（すべて青年期又は成人）が含まれた（表 2.7.3.2-21）。このうち 29 例は 281102 試験を完了して TAK-755-3002 試験に移行した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。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。ロールオーバー患者 1 例（ID : 281102-[redacted]）は妊娠のため TAK-755 の投与及び試験参加を中止した。

表 2.7.3.2-21　患者の内訳（FAS）（TAK-755-3002 試験）

Category	Rollover n (%)	Non-rollover n (%)	Total n (%)
Number of subjects in the full analysis set	29 (100.0)	7 (100.0)	36 (100.0)
Number of subjects ongoing	28 (96.6)	7 (100.0)	35 (97.2)
Number of subjects who discontinued treatment	1 (3.4)	0	1 (2.8)
Primary reason for discontinuation			
Pregnancy	1 (3.4)	0	1 (2.8)

cTTP=congenital thrombotic thrombocytopenic purpura; iCSR=interim clinical study report; FAS=full analysis set
Rollover: A subject who completed Study 281102.
Non-rollover: A subject who did not complete Study 281102 (regardless of prior exposure to TAK-755).
Percentages are based on all subjects in the FAS within each column.
The FAS includes all enrolled subjects with a confirmed cTTP diagnosis receiving at least 1 dose of TAK-755.
Source: Study TAK-755-3002 iCSR Table 14.1.1.1

（2）患者背景及びベースライン時の cTTP 治療歴

TAK-755-3002 試験の FAS における患者背景の要約を表 2.7.3.2-22 に示した。患者はすべて 65 歳未満であった。36 例中 35 例が成人であり、1 例は青年期の患者であった。小児（12 歳未満）の患者は含まれなかった。米国又は欧州の患者、白人患者、及び女性患者が多かった（TAK-755-3002 試験 iCSR 付録 16.1.4 及び一覧表 16.2.4.1）。

FAS における試験開始前の cTTP の治療歴の要約を表 2.7.3.2-23 に示した。非ロールオーバー患者 7 例のうち、6 例（85.7%）は試験前に FFP の投与を受け、1 例（14.3%）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 6 例では、cTTP 前治療開始前の ADAMTS13 活性が利用可能であった。平均 ADAMTS13 活性は 1.5%（0.015 IU/mL）であり、正常の 0%～[redacted]%（0～[redacted] IU/mL）の範囲であった。定期補充療法コホートの非ロールオーバー患者 7 例のうち、6 例（85.7%）は TAK-755 の投与歴がなく、1 例（14.3%）（ID：281101-[redacted]）は過去に第 1 相 281101 試験に参加していた（TAK-755-3002 試験 iCSR 表 14.1.4.1.1 及び一覧表 16.2.1.1）。

表 2.7.3.2-22　患者背景（FAS）（TAK-755-3002 試験）

Characteristic	Rollover (N=29)	Non-rollover (N=7)	Total (N=36)
Age (years)			
Mean (SD)	40.4 (12.08)	34.6 (8.52)	39.3 (11.60)
Median (Min, Max)	43.0 (17, 61)	34.0 (22, 47)	40.0 (17, 61)
Age Group [n (%)]			
12 to <18 years	1 (3.4)	0	1 (2.8)
≥18 years	28 (96.6)	7 (100.0)	35 (97.2)
Sex [n (%)]			
Male	11 (37.9)	2 (28.6)	13 (36.1)
Female	18 (62.1)	5 (71.4)	23 (63.9)
Ethnicity [n (%)]			
Hispanic or Latino	1 (3.4)	0	1 (2.8)
Not Hispanic or Latino	25 (86.2)	5 (71.4)	30 (83.3)
Not Reported	3 (10.3)	2 (28.6)	5 (13.9)
Race [n (%)]			
Asian	5 (17.2)	3 (42.9)	8 (22.2)
Japanese	5 (17.2)	0	5 (13.9)
Chinese	0	3 (42.9)	3 (8.3)
White	21 (72.4)	2 (28.6)	23 (63.9)
Not Reported	3 (10.3)	2 (28.6)	5 (13.9)
Height (cm)			
Mean (SD)	169.14 (11.921)	167.07 (11.464)	168.74 (11.700)
Weight (kg)			
Mean (SD)	74.98 (16.647)	92.30 (29.216)	78.35 (20.405)
BMI (kg/m^2)			
Mean (SD)	26.07 (4.525)	33.17 (10.904)	27.45 (6.699)

BMI=body mass index; FAS=full analysis set; iCSR=interim clinical study report; Max=maximum; Min=minimum; SD=standard deviation

Source: Study TAK-755-3002 iCSR Table 14.1.4.1.3

表 2.7.3.2-23　非ロールオーバー患者の cTTP 治療歴（FAS）（TAK-755-3002 試験）

Characteristic	Non-rollover (N=7)
Any Treatment, n (%)	7 (100.0)
Fresh frozen plasma	6 (85.7)
Solvent/detergent treated plasma	1 (14.3)
ADAMTS13 activity levels (%) prior to initiation of any cTTP treatment	
Number of subjects with data	6
Mean (SD)	1.50 (2.646)
Median (Min, Max)	0 (0.0, 6.5)

ADAMTS13=a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 13; cTTP=congenital thrombotic thrombocytopenic purpura; FAS=full analysis set; iCSR=interim clinical study report; Max=maximum; Min=minimum; SD=standard deviation
Source: Study TAK-755-3002 iCSR Table 14.1.4.5.3

2.7.3.2.2.2 TAK-755 定期補充療法への曝露及び遵守

TAK-755-3002 試験の FAS 36 例のデータカットオフ日までの TAK-755 定期補充療法の観察期間を表 2.7.3.2-24 に要約した。TAK-755 定期補充療法の観察期間は、急性 TTP イベント、亜急性 TTP イベント、及び TTP 症状の年間発現率を検討するために要約した。

表 2.7.3.2-24　TAK-755 定期補充療法の観察期間（FAS）（TAK-755-3002 試験）

Characteristic	Rollover (N=29)	Non-rollover (N=7)	Total (N=36)
Mean (SD)[a]	0.67 (0.425)	0.22 (0.150)	0.58 (0.426)
Median (Min, Max) [a]	0.70 (0.0, 1.4)	0.18 (0.0, 0.4)	0.46 (0.0, 1.4)

FAS=full analysis set iCSR=interim clinical study report; Max=maximum; Min=minimum; SD=standard deviation
a. years
Source: Study TAK-755-3002 iCSR Table 14.2.1.1.1

TAK-755-3002 試験の FAS では、治療遵守率（実際の投与量が予定投与量の 90%～110%であった投与の割合）は試験期間を通して高かった。平均遵守率は、ロールオーバー患者で 98.2%（範囲：75%～100%）、非ロールオーバー患者で 85.7%（範囲：0%～100%）であった。全患者を統合した平均遵守率は 95.8%（範囲：0%～100%）であった（TAK-755-3002 試験 iCSR 表 14.2.7.4.3）。

2.7.3.2.2.3 有効性の結果

有効性評価項目における主要解析対象集団である TAK-755-3002 試験の FAS の結果を示した。本試験のイベントの年間発現率はモデル化したものではない。評価項目についてモデルに基づき検討したが、イベントデータが少なかったため 1 つの評価項目を除くすべての評価項目のモデル（パラメータ）は収束しなかった。

（1）急性／亜急性 TTP イベント及び TTP 症状の予防

1）TAK-755 定期補充療法下の急性 TTP イベント

TAK-755-3002 試験の FAS において、TAK-755 の定期補充療法を受けた患者（観察期間は最長 1.4 年）で、急性 TTP イベントは認められなかった。そのため、本試験における TAK-755 定期補充療法期間中の急性 TTP イベントの平均年間発現率は 0 件／年であった。

2）TAK-755 定期補充療法下の亜急性 TTP イベント

TAK-755-3002 試験において、全体で 3 例（8.3%）に 3 件の亜急性 TTP イベントが認められ、FAS における TAK-755 の定期補充療法中のイベントの平均年間発現率（±標準偏差）は 0.13（±0.452）／年であった（表 2.7.3.2-25）。すべての亜急性 TTP イベントはロールオーバー患者で報告された（ID : 281102-[redacted]、281102-[redacted] 及び 281102-[redacted] TAK-755-3002 試験 iCSR 一覧表 16.2.6.2）。これら 3 件の亜急性 TTP イベントの詳細を表 2.7.3.2-26 に示し、イベントの回復の経過（臨床検査値及び TAK-755 投与量）を表 2.7.3.2-27 に示した。3 件の亜急性 TTP イベントはいずれも TAK-755 の追加投与により回復した。また、3 件のイベントはいずれも重篤な有害事象（TAK-755 と関連なし）及び感染症と同時に発現した。これらのイベントの詳細は TAK-755-3002 試験 iCSR 14.3.3 項の叙述に記載した。

表 2.7.3.2-25　亜急性 TTP イベント（FAS）（TAK-755-3002 試験）

Parameter	Rollover N=29	Non-rollover N=7	Total N=36
Number of subjects, n (%)	3 (10.30)	0	3 (8.30)
Number of events	3	0	3
Annualized event rate, mean (SD)	0.16 (0.500)	0	0.13 (0.452)

FAS=full analysis set; iCSR=interim clinical study report; SD=standard deviation; TTP=thrombotic thrombocytopenic purpura
Source: Study TAK-755-3002 iCSR Table 14.2.2.1.1

表 2.7.3.2-26　亜急性 TTP イベントを発現した患者（FAS）（TAK-755-3002 試験）

Unique Subject ID	Subacute Event Occurrence				Supplemental Dose Given/ Dose (IU/kg)/ Number	SAE
	Start Date – End Date	Study Day Start – End	Qualifying Platelet ($\times 10^9$/L) or LDH (U/L) Abnormality	Clinical Observations Associated with Event		
281102-[redacted]	[redacted] 20[redacted] – [redacted] 20[redacted]	123 – 126	Platelets: 28	Enterovirus infection (severe), Headache (severe), Fever (severe), Transient neurological symptoms in R upper limb (severe), Thrombocytopenia (severe), Diarrhea (mild)	Yes/ 40.0/ 2	Yes
281102-[redacted]	[redacted] 20[redacted] – [redacted] 20[redacted]	104 – 113	Platelets: 100[a]	Campylobacter infection (severe), Abdominal Pain (moderate), Headache (moderate)	Yes/ 40.1/ 2	Yes
281102-[redacted]	[redacted] 20[redacted] – [redacted] 20[redacted]	239 – 245	Platelets: 150 (Baseline was 288)	COVID-19 (severe), Fatigue (mild), Platelet count decreased (mild)	Yes/ 40.1/ 1	Yes

COVID-19=coronavirus disease 2019; FAS=full analysis set; iCSR=interim clinical study report; ID=identification; LDH=lactate dehydrogenase; R=right; SAE=serious adverse event; TTP=thrombotic thrombocytopenic purpura

a. Value reported from a non-study local laboratory.

Source: Study TAK-755-3002 iCSR Listing 16.2.6.2, Listing 16.2.6.4, Listing 16.2.5.3, Listing 16.2.7.1, and Listing 16.2.6.3

表 2.7.3.2-27 亜急性 TTP イベントの治療における臨床検査値及び TAK-755 の投与（FAS）
（TAK-755-3002 試験）

Date	Dose (IU/kg)/ Supplemental Dose	Time	Time Relative to Dose	Platelets (× 10^9/L)	LDH (U/L)	Creatinine (μM)
Subject 281102-[redacted]						
20[redacted]	-	NR	Baseline	-	177	-
20[redacted]	-	NR	Baseline	202	-	-
20[redacted]	-	NR	Pre-infusion	212	167	79
20[redacted]	40.0/ No	15:00	Pre-infusion (18 days after prior dose)	28	310	90
		17:05	Infusion	-	-	-
20[redacted]	40.0/ Yes	08:50	Pre-infusion	40	-	-
		NR	NR	-	273	82
		13:55	Infusion	-	-	-
20[redacted]	40.0/ Yes	06:51	Pre-infusion	71	217	81
		11:05	Infusion	-	-	-
20[redacted]	40.0/ No	05:45	Pre-infusion	109[a]	188	78
		13:05	Infusion	-	-	-
Laboratory reference ranges: Platelet count = 150-400 × 10^9/L; LDH = 135-225 U/L; Creatinine = 66-112 μM.						
Subject 281102-[redacted]						
20[redacted]	-	NR	Baseline	-	-	58
20[redacted]	-	NR	Baseline	197	179	
20[redacted]	40.1/ No	09:30	Infusion	-	-	-
20[redacted]	-	NR	NR	100[b]	250[b]	
20[redacted]	-	NR	NR	109[b]	-	57[b]
20[redacted]	40.1/ Yes	10:30 & 11:10	Pre-infusion (5 days after prior dose)	173	225	59
		11:20	Infusion	-	-	-
20[redacted]	40.1/ Yes	10:18 & 10:20	Pre-infusion	159	202	60
		10:25	Infusion	-	-	-
20[redacted]	40[c]	10:35	Infusion	-	-	-
20[redacted]	-	10:00	Pre-infusion	185	199	58
Laboratory reference ranges: Platelet count = 150-400 × 10^9/L; LDH = 135-214 U/L; Creatinine = 49-92 μM.						
Subject 281102-[redacted]						
20[redacted]	-	13:18	Baseline	288	168	wnl
20[redacted]	40.0/ No	13:29	Pre-infusion (14 days after prior dose)	150	205	wnl
		13:35	Infusion	-	-	-
20[redacted]	40.1/ Yes	14:37	Pre-infusion	181	161	wnl
		16:32	Infusion	-	-	-
20[redacted]	-	13:47	Pre-infusion	395	144	wnl
Laboratory reference ranges: Platelet count = 158-348 × 10^9/L; LDH = 124-222 U/L.						

-= not applicable or not performed; ADAMTS13=a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 13; FAS=full analysis set; iCSR=interim clinical study report; LDH=lactate dehydrogenase; NR=not reported; TTP=thrombotic thrombocytopenic purpura; wnl=within normal limits

Highlighted rows indicate the duration of the subacute TTP event.

No ADAMTS13 levels were collected.

a. Start date and date of resolution of the subacute event is as reported by the investigator (Study TAK-755-3002 iCSR Listing 16.2.6.2 and narrative in Study TAK-755-3002 iCSR Section 14.3.3).

b. Value reported from a non-study local laboratory.

c. One of the 2 vials of TAK-755 used for this infusion had the lot potency missing in the database. Therefore, the data set shows an actual dose of 20.1 IU/kg due to the missing data for the second vial.

Source: Study TAK-755-3002 iCSR Listing 16.2.6.3, Listing 16.2.8.1, and Listing 16.2.8.2 and subject narratives in Study TAK-755-3002 iCSR Section 14.3.3

3）TTP 症状

TAK-755-3002 試験の FAS における TTP 症状の発現例数（%）、発現件数及び年間発現率を表 2.7.3.2-28 に示した。これらの評価項目の解析には、TAK-755 の初回投与前（治験薬の投与前）に発現した急性 TTP イベントで発現した TTP 症状〔2.7.3.2.2.3（2）〕、及び TAK-755 の定期補充療法期間中に発現した 3 件の亜急性 TTP イベントを含めた〔2.7.3.2.2.3（1）2）〕。

表 2.7.3.2-28　TTP 症状（FAS）（TAK-755-3002 試験）

Manifestation Parameter	Rollover N=29	Non-rollover N=7	Total N=36
Thrombocytopenia　血小板減少症			
Subjects with Event, n (%)	6 (20.7)	1 (14.3)	7 (19.4)
Number of Events	11	1	12
Annualized Event Rate, Mean (SD)	0.69 (1.858)	0.34 (0.888)	0.62 (1.708)
MAHA　微小血管障害性溶血性貧血			
Subjects with Event, n (%)	2 (6.9)	1 (14.3)	3 (8.3)
Number of Events	4	5	9
Annualized Event Rate, Mean (SD)	0.26 (0.993)	1.68 (4.440)	0.54 (2.120)
Renal Dysfunction　腎機能障害			
Subjects with Event, n (%)	0	0	0
Number of Events	0	0	0
Annualized Event Rate, Mean (SD)	0	0	0
Neurological Symptoms　神経学的症状			
Subjects with Event, n (%)	7 (24.1)	1 (14.3)	8 (22.2)
Number of Events	57	2	59
Annualized Event Rate, Mean (SD)	1.79 (3.698)	0.67 (1.764)	1.57 (3.417)
Abdominal Pain　腹痛			
Subjects with Event, n (%)	2 (6.9)	1 (14.3)	3 (8.3)
Number of Events	5	3	8
Annualized Event Rate, Mean (SD)	0.17 (0.745)	1.00 (2.646)	0.33 (1.325)
Composite (not including Other TTP Manifestations)　複合 TTP 症状（その他の TTP 症状を含まない）			
Subjects with Event, n (%)	13 (44.8)	2 (28.6)	15 (41.7)
Number of Events	77	11	88
Annualized Event Rate, Mean (SD)	2.90 (4.739)	3.68 (6.325)	3.05 (4.992)
Other TTP Manifestations　その他の TTP 症状			
Subjects with Event, n (%)	5 (17.2)	1 (14.3)	6 (16.7)
Number of Events	9	2	11
Annualized Event Rate, Mean (SD)	0.35 (0.791)	0.67 (1.776)	0.41 (1.028)

FAS=full analysis set; iCSR=interim clinical study report; MAHA=microangiopathic hemolytic anemia; SD=standard deviation; TTP=thrombotic thrombocytopenic purpura
Source: Study TAK-755-3002 iCSR Table 14.2.2.1.1

血小板減少症のほとんどは、急性又は亜急性 TTP イベントに関連して発現した。12 件の血小板減少症のうち 7 件は 3 例の患者で発現し、ID：3002-[redacted] では非治験薬投与下の急性 TTP イベントで〔2.7.3.2.2.3（1）〕、ID：281102-[redacted] 及び ID：281102-[redacted] では亜急性 TTP イベントで発現した〔2.7.3.2.2.3（1）2）〕（TAK-755-3002 試験 iCSR 一覧表 16.2.6.1、一覧表 16.2.6.2 及び一覧表 16.2.6.5）。また、ID：281102-[redacted] では、亜急性 TTP イベントで血小板減少症を発現したが〔2.7.3.2.2.3（1）2）〕、治験実施医療機関以外の検査機関で血小板数を測定したため、血小板減少症のイベントとして記録されなかった。

また、血小板減少症について、ベースラインからの血小板数の減少及び血小板の絶対数の両方の観点から、血小板数減少の程度別についても解析した（表 2.7.3.2-29）。これらのカテゴリは排他的ではなかった（血小板減少症は、ベースライン値の 25%以上の血小板数の減少及び／又は血小板数が 150,000/μL 未満に低下と定義）。

12 件の血小板減少症の内訳は以下のとおりであった（TAK-755-3002 試験 iCSR 表 st00967_t14.2.2.1.2、一覧表 16.2.6.5）。

・ベースライン値の 25%以上の血小板数の減少：4 例に 9 件
・ベースライン値の 50%以上の血小板数の減少：1 例に 3 件
・血小板数が 150,000/μL 未満に低下：5 例に 8 件
・血小板数が 100,000/μL 未満に低下：2 例に 4 件

表 2.7.3.2-29　血小板減少症の重症度別の平均年間発現率（±標準偏差）（FAS）（TAK-755-3002 試験）

Severity of Thrombocytopenia Manifestation	Rollover N=29	Non-rollover N=7	Total N=36
All Thrombocytopenia　すべての血小板減少症	0.69 (1.858)	0.34 (0.888)	0.62 (1.708)
Platelet Count Decrease from Baseline			
≥25%	0.51 (1.775)	0	0.41 (1.600)
≥50%	0.24 (1.273)	0	0.19 (1.143)
Platelet Count (/μL)			
<150,000	0.54 (1.806)	0.34 (0.888)	0.50 (1.659)
<100,000	0.24 (1.273)	0.34 (0.888)	0.26 (1.197)

FAS=full analysis set
Source: Study TAK-755-3002 iCSR Table st00967_t14.2.2.1.2, Table 14.2.2.1.1

（2）TAK-755 の定期補充療法の初回投与前に発現した急性 TTP イベントの治療

1 例（ID：3002-[redacted]、非ロールオーバー患者）で定期補充療法開始前に急性 TTP イベントが発現し、TAK-755 の投与を受けた。当該患者はスクリーニングを受け定期補充療法コホートで投与開始したが、TAK-755 の初回投与後、投与前の臨床検査結果から TAK-755 の投与前に急性 TTP イベントが発現していたことが確認された（TAK-755-3002 試験 iCSR 一覧表 16.2.6.1）。治験実施計画書に従い、当該患者は TAK-755 の急性 TTP イベントの投与スケジュールで治療を受けた。急性 TTP イベントは TAK-755 の投与により回復した。血小板数は投与 2 日後に正常化したが、LDH の回復はより緩やかであり、本急性 TTP イベントは 6 日で回復したと判断された（TAK-755-3002 試験 iCSR 表 14.2.1.2.1）。本イベントに対する TAK-755 の総投与量は 13,632.70 IU（164.91 IU/kg）であり、初回投与量は 40.2 IU/kg、2 回目以降の投与では 14.3～19.9 IU/kg の範囲で 6 回投与された。治験薬投与下以外で発現した重篤な有害事象として収集された急性 TTP イベントの詳細は、TAK-755-3002 試験 iCSR14.3.3 項の安全性に関する叙述に記載した。急性 TTP イベント発現中の臨床的に重要な臨床検査パラメータ及び TAK-755 投与量を表 2.7.3.2-30 に要約する。

表 2.7.3.2-30　非治験薬投与下で発現した急性 TTP イベント：臨床検査値及び TAK-755 投与量（ID：3002-[redacted]）

Date	Dose (IU/kg)	Time	Time Relative to Dose	ADAMTS13 Activity (IU/mL)	Platelets ($\times 10^9$/L)	LDH (U/L)	Creatinine (μM)
20[redacted]	40.2	NR	Baseline (before any TAK-755)	-	20	1027.4	133.2
		10:55	Pre-infusion	<0.065	-	-	-
		11:21 – 11:28	Infusion	-	-	-	-
		11:47	0.32 h post-infusion	0.9450	-	-	-
		12:29	1.02 h post-infusion	0.6045	-	-	-
20[redacted]	19.9	09:02 & 09:03	Pre-infusion	0.3783	87	639.7	123.4
		09:49 – 09:51	Infusion	-	-	-	-
		10:56	1.08 h post-infusion	0.7140	-	-	-
20[redacted]	15.8	09:35 & 09:36	Pre-infusion	0.4703	195	584.8	125.7
		10:21 – 10:23	Infusion	-	-	-	-
		11:22	0.98 h post-infusion	0.7545	-	-	-
20[redacted]	15.8	08:59	Pre-infusion	0.5895	313	-	-
		09:52 – 09:54	Infusion	-	-	-	-
		10:58 & 10:59	1.08 h post-infusion	0.9170		445.9	114.8
20[redacted]	15.8	08:42	Pre-infusion	0.5538	442	399.8	123.6
		08:56 – 08:58	Infusion	-	-	-	-
		09:58	1 h post-infusion	0.8330	-	-	-
20[redacted]	14.3	08:47	Pre-infusion	0.5753	459	376.9	116.9
		09:30 – 09:32	Infusion	-	-	-	-
		10:32	1 h post-infusion	0.8670	-	-	-
20[redacted]	14.3	08:54 & 08:55	Pre-infusion	571.3	546	282.4	102.2
		09:54 – 09:56	Infusion	-	-	-	-
		11:01	1.08 h post-infusion	0.9650	-	-	-

表 2.7.3.2-30　非治験薬投与下で発現した急性 TTP イベント：臨床検査値及び TAK-755 投与量（ID：3002-[redacted]）（続き）

Date	Dose (IU/kg)	Time	Time Relative to Dose	ADAMTS13 Activity (IU/mL)	Platelets ($\times 10^9$/L)	LDH (U/L)	Creatinine (μM)
20[redacted]	14.4	07:42	Pre-infusion	-	641		
		NR	Infusion	-	-	-	-
20[redacted]	14.4	08:01	Pre-infusion	-	827		
		NR	Infusion	-	-	-	-
20[redacted]	-	NR	1 day pre-infusion	-	504	-	-
20[redacted]	39.7	10:54	Infusion	-	-	-	-
20[redacted]	-	NR	Pre-infusion	-	294	210.8	97.6

-=not applicable/performed; ADAMTS13=a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 13; iCSR=interim clinical study report; LDH=lactate dehydrogenase; NR=not reported; TTP=thrombotic thrombocytopenic purpura

Highlighted rows indicate the acute TTP event.

Laboratory reference ranges: Platelets = 125-350 × 10^9/L; LDH = 120-250 U/L; Creatinine = 41-73 μM.

Source: Study TAK-755-3002 iCSR Table 19 and Listing 16.2.6.3, Listing 16.2.8.1, Listing 16.2.8.2, and Listing 16.2.5.5.2

（3）TAK-755-3002 試験における TAK-755 の追加投与、その他の追加投与及び用量変更

TAK-755-3002 試験における追加投与の定義は、亜急性 TTP イベントの発現による追加投与とした。この定義により、亜急性 TTP イベントの治療のために追加投与を受けた患者の一覧を表 2.7.3.2-26 に示し、詳細を表 2.7.3.2-27 に示した。

TAK-755-3002 試験では、その他の追加投与は行われなかった。

表 2.7.3.2-31　亜急性 TTP イベントの発現により実施された追加投与の発現率（FAS）（TAK-755-3002 試験）

Supplemental doses prompted by subacute TTP events	Rollover N=29	Non-rollover N=7	Total N=36
Number (%) of subjects with event	3 (10.30)	0	3 (8.30)
Number of supplemental doses	5	0	5
Mean annualized event rate (SD)	0.27 (0.932)	0	0.22 (0.841)

FAS=full analysis set; iCSR=interim clinical study report; SD=standard deviation; TTP=thrombotic thrombocytopenic purpura
Source: Study TAK-755-3002 iCSR Table 14.2.2.1.1, Listing 16.2.6.2, Listing 16.2.6.3, and Listing 16.2.5.3

1 件の急性 TTP イベントの治療のために投与された用量（本試験の TAK-755 の定期補充療法開始前に開始された用量）は、治験実施計画書に規定された急性 TTP イベントの投与スケジュールに従ったものであり、治験実施計画書に規定された追加投与又は用量変更には該当しないと判断した。

なお、TAK-755-3002 試験の FAS において、1 例（ID：281101-[redacted]）が 2 回の用量変更を行った（TAK-755-3002 試験 iCSR 12.1.1 項及び一覧表 16.2.5.3）。当該患者では TTP イベントに関連した臓器特異的な徴候及び症状が 3 つ以上認められたため、用法を 2 週に 1 回から週 1 回に変更し、その後、2 週に 1 回に戻した。

（4）有効性の結論

TAK-755-3002 試験では、定期補充療法として TAK-755 を投与した際の有効性をデータカットオフ日時点までの急性 TTP イベント、亜急性 TTP イベント、及び TTP 症状の発現率に基づいて評価した。TAK-755 の定期補充療法下で急性 TTP イベントは発生しなかった。スクリーニング期間中（TAK-755 の投与直前）に急性 TTP イベント 1 件が発現していたことが投与開始後に確認され、本事象は TAK-755 の投与により回復した。3 例に 3 件の亜急性 TTP イベントが発現し、イベントの平均年間発現率は 0.13 件／年であった。これら 3 件のイベントは、TAK-755 の計 5 回の追加投与により回復した。

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

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

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

統合した 281102／TAK-755-3002 試験の有効性データの統合解析を要約する。これらは、281102 試験及び TAK-755-3002 試験の中間解析時点のデータを統合しており、いずれか又は両方の試験で TAK-755 の定期補充療法を受けた cTTP 患者集団（Pool I）と、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに 281102 試験に登録され試験を完了し、TAK-755-3002 試験で TAK-755 の定期補充療法を受けた cTTP 患者集団（Pool II）の 2 集団を対象に解析した。TAK-755 の定期補充療法のデータのみを示しており、標準治療の定期補充療法のデータは含まれていない（標準治療には ADAMTS13 も含まれており、プラセボではないため）。急性 TTP イベント（臨床検査で確定した又は疑われた）に対するオンデマンド療法として TAK-755 の投与を受けた患者は統合解析に含めなかった。

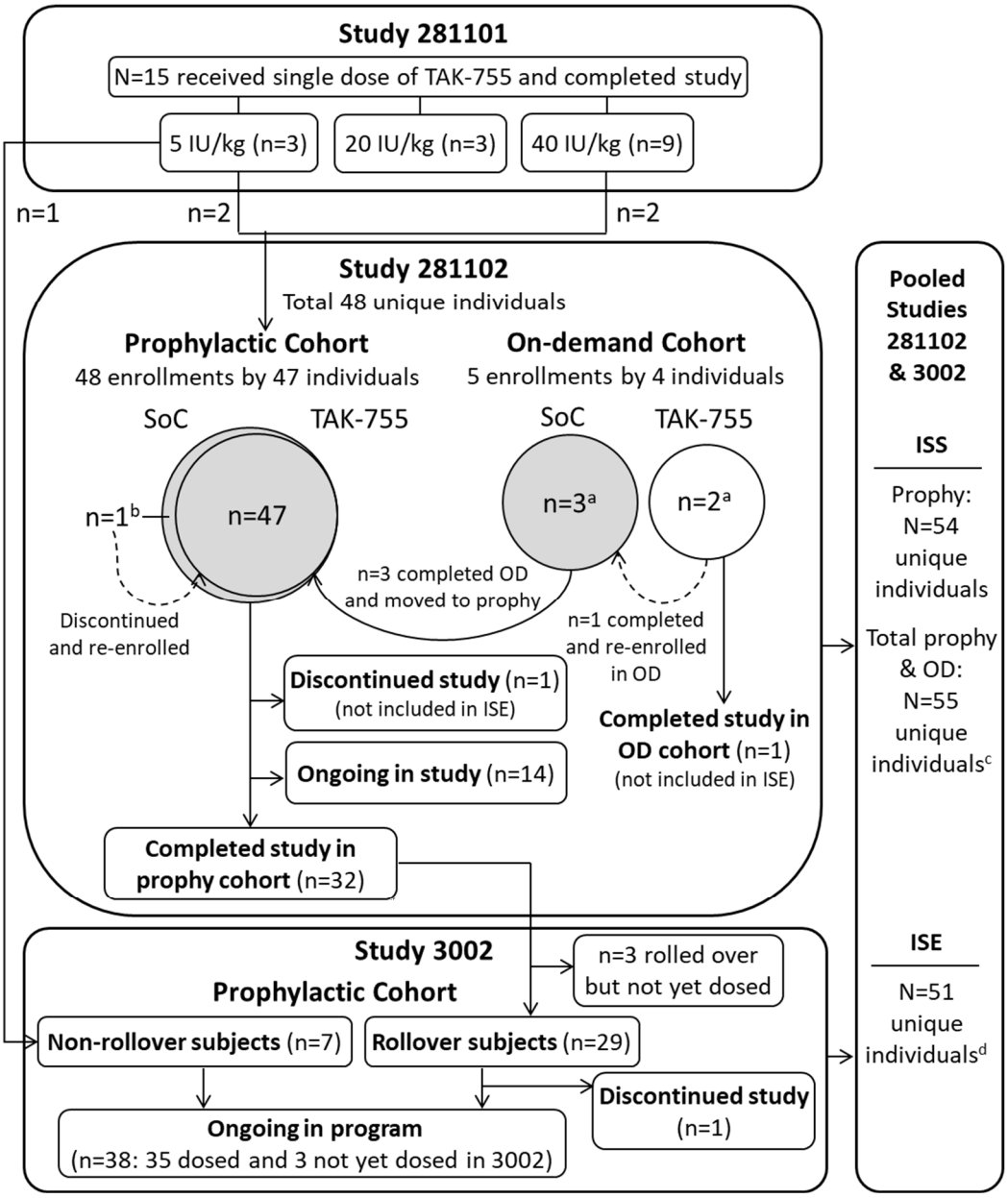
2.7.3.1.3.1 及び表 2.7.3.3-1 に記載したとおり、Pool I 及び Pool II を対象に有効性の統合解析を実施した。2.7.3.1.3.2 に記載した有効性評価項目を、イベントの種類別及び TAK-755 の定期補充療法を 6 ヵ月ごとの集計に用いた間隔別に要約した。

すべての TAK-755 臨床試験における患者フローを図 2.7.3.3-1 に示した。

表 2.7.3.3-1　有効性統合解析集団

Analysis Pool Number	Analysis Group		Description	Studies	N
	Treatment Cohort	Treatment Group			
Pool I	Prophylactic Cohort	TAK-755	Subjects with confirmed cTTP diagnosis in prophylactic cohort of the 2 studies during TAK-755 treatment period	281102, 3002	51
Pool II	Prophylactic Cohort	TAK-755	Subjects with confirmed cTTP diagnosis in prophylactic cohort who enrolled into Study 281102 by [redacted], 20[redacted], completed Study 281102 and continued in Study TAK-755-3002	281102, 3002	29

cTTP=congenital thrombotic thrombocytopenic purpura
Source: ISS/ISE SAP Table 3



ISE=integrated summary of efficacy; ISS=integrated summary of safety; OD=on-demand (cohort); prophy=prophylactic (cohort); SoC=standard of care

a. One individual (Unique Subject ID: 281102-[redacted]) enrolled in the OD cohort twice, receiving first OD TAK-755 (as [redacted]) then OD SoC (as [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 (Unique Subject ID: 281102-[redacted]) is explained in footnote b of 表 2.7.3.2-1.

c. This includes 47 unique individuals in the Study 281102 prophylactic cohort, 1 unique individual in the 281102 OD cohort only, and 7 non-rollovers in 3002. Subject 281102-[redacted] with iTTP was given TAK-755 but excluded from individual study and ISE efficacy analyses.

d. Subjects not included in the ISE: 281102-[redacted] (had iTTP), 281102-[redacted] (OD exposure only) (treatment of the acute event is included in Study 281102 efficacy results), 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). For the ISE, the number of enrollments was equal to the number of unique individuals.

Source: Module 2.7.4 Section 2.7.4.1.2.1 （1）

図 2.7.3.3-1　cTTP 試験における患者フロー

2.7.3.3.1 281102 試験及び TAK-755-3002 試験の統合解析

統合解析は記述的に実施した。すべての解析を Pool I 及び Pool II のそれぞれに対して行った。また、すべての解析を TAK-755 [redacted] 及び TAK-755 [redacted] 別に示した。

すべての評価項目について、年齢、性別、人種及び地域に基づくサブグループ解析を実施した。なお、Pool I 及び Pool II に含まれた日本人集団は同一であり、これらの解析集団で得られた結果を Pool I/II として記載した。

2.7.3.3.1.1 患者背景及びベースライン特性

（1）患者の内訳及び試験対象集団

全体集団

Pool I が 51 例、Pool II が 29 例であった（表 2.7.3.3-2）。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。ロールオーバー試験の患者は 1 例（妊娠のため中止）を除き、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。

年齢、人種、性別及び地域ごとの患者の内訳をそれぞれ ISS/ISE 表 14.1.1.2.1、表 14.1.1.2.2、表 14.1.1.2.3、表 14.1.1.2.4 に示した。281102 試験において、成人患者と比較して、若年患者（18 歳未満の試験への組入れ時期が遅い年齢層）で実施中の割合が高いことを除き、明らかな傾向は認められなかった。

表 2.7.3.3-2　患者の内訳（EAS）（281102／TAK-755-3002 試験統合）

Number (%) of Subjects	Pool I (N=51)	Pool II (N=29)
Total	51 (100)	29 (100)
Completed Study 281102 and Continued into Study TAK-755-3002 (ie, Rollover Subject)	32 (62.7)	29 (100)
Ongoing in Study TAK-755-3002 (4 of these participated in Study 281101 before Study 281102)	31 (60.8)	28 (96.6)
Discontinued Study TAK-755-3002 (pregnancy)	1 (2)	1 (3.4)
Ongoing in Study 281102	12 (23.5)	0
Participated in Study TAK-755-3002 only and still ongoing	6 (13.7)	0
Participated in Study 281101 and then Study TAK-755-3002 and still ongoing	1 (2)	0

EAS=efficacy analysis set; ISE=integrated summary of efficacy
All subjects received TAK-755 as prophylactic treatment in one or both studies.
Source: ISS/ISE Table 14.1.1.2, Listing 16.2.1.1, and Listing 16.2.3.1

日本人集団

日本人集団では、Pool I/II は 5 例であった（表 2.7.3.3-2）。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 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。

表 2.7.3.3-3 患者の内訳（EAS、日本人集団）（281102／TAK-755-3002 試験統合）

Number (%) of Subjects	Pool I/II (N=5)
Total	5 (100)
Completed Study 281102 and Continued into Study TAK-755-3002 (ie, Rollover Subject)	5 (100)
Ongoing in Study TAK-755-3002 (4 of these participated in Study 281101 before Study 281102)	5 (100)
Discontinued Study TAK-755-3002 (pregnancy)	0
Ongoing in Study 281102	0
Participated in Study TAK-755-3002 only and still ongoing	0
Participated in Study 281101 and then Study TAK-755-3002 and still ongoing	0

EAS=efficacy analysis set; ISE=integrated summary of efficacy
All subjects received TAK-755 as prophylactic treatment in one or both studies.
Source: ISS/ISE Table 14.1.1.2.2, Listing 16.2.1.1, and Listing 16.2.3.1

（2）患者背景及びベースライン時の cTTP 治療歴

全体集団

Pool I の 51 例及び Pool II の 29 例の患者背景及びベースラインの cTTP 治療歴の要約をそれぞれ表 2.7.3.3-4 及び表 2.7.3.3-5 に示した。個々の患者のデータは ISS/ISE 一覧表 16.2.4.1 に示した。

2 つの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 歳未満であり（両集団とも平均年齢は 30 歳代）、cTTP の診断が確定された。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。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いた。投与間隔は 2 週に 1 回が最も多く、約 50%であった。

表 2.7.3.3-4 患者背景（EAS）（281102／TAK-755-3002 試験統合）

Characteristic	Pool I (N=51)	Pool II (N=29)
Age (years)		
Mean (SD)	31.7 (14.8)	36.3 (12.4)
Median (Min, Max)	33.0 (3, 58)	38.0 (13, 58)
Age Group [n (%)]		
2 to <6 years	3 (5.9)	0
6 to <12 years	3 (5.9)	0
12 to <18 years	4 (7.8)	2 (6.9)
≥18 years	41 (80.4)	27 (93.1)
Sex [n (%)]		
Male	20 (39.2)	11 (37.9)
Female	31 (60.8)	18 (62.1)
Ethnicity [n (%)]		
Hispanic or Latino	1 (2.0)	1 (3.4)
Not Hispanic or Latino	40 (78.4)	25 (86.2)
Not Reported	10 (19.6)	3 (10.3)
Race [n (%)]		
Asian	8 (15.7)	5 (17.2)
White	32 (62.7)	21 (72.4)
Multiple	1 (2.0)	0
Not Reported	10 (19.6)	3 (10.3)
Height (cm)		
Mean (SD)	163.1 (17.7)	167.5 (12.0)
Weight (kg)		
Mean (SD)	71.0 (23.2)	73.8 (15.5)
BMI (kg/m^2)		
Mean (SD)	26.1 (6.7)	26.3 (4.8)
Geographic Region [n (%)]		
US	11 (21.6)	6 (20.7)
Europe	32 (62.7)	18 (62.1)
Japan	5 (9.8)	5 (17.2)
China	3 (5.9)	0

BMI=body mass index; EAS=efficacy analysis set; Max=maximum; Min=minimum; SD=standard deviation; US=United States
Source: ISS/ISE Table 14.1.4.1.2

表 2.7.3.3-5 ベースラインの cTTP 治療歴（EAS）（281102／TAK-755-3002 試験統合）

Characteristic	Pool I (N=51)	Pool II (N=29)
Mode of Pre-study Treatment [n (%)]		
Prophylactic	48 (94.1)	29 (100)
On-demand	3 (5.9)	0
Type of Pre-study Treatment [n (%)]		
Fresh frozen plasma	37 (72.5)	18 (62.1)
Solvent/detergent treated plasma	11 (21.6)	8 (27.6)
Factor VIII-von Willebrand factor concentrates	3 (5.9)	3 (10.3)
Pre-study Treatment Dosing Interval [n (%)]		
Once a week	8 (15.7)	8 (27.6)
Once every 2 weeks	26 (51.0)	14 (48.3)
Once every 3 weeks	8 (15.7)	5 (17.2)
Other	9 (17.6)	2 (6.9)

EAS=efficacy analysis set; ISE=integrated summary of efficacy
Source: ISS/ISE Table 14.1.4.1.2

年齢、人種、性別及び地域ごとの患者背景の要約は ISS/ISE 表 14.1.4.1.2.1、表 14.1.4.1.2.2、表 14.1.4.1.2.3 及び表 14.1.4.1.2.4 に示した。これらの特性に基づく患者背景の差は想定された通りであった（若年サブグループの患者の平均年齢が高齢サブグループよりも低かったなど）。米国及び欧州では白人が多かった。日本ではすべての患者が日本人、中国ではすべての患者が中国人であったため、これらの国では地域別の結果と人種別の結果が同様であった。

日本人集団

日本人集団における Pool I/II の 5 例の患者背景及びベースラインの cTTP 治療歴の要約をそれぞれ表 2.7.3.3-6 及び表 2.7.3.3-7 に示した。個々の患者のデータは ISS/ISE 一覧表 16.2.4.1 に示した。

2 つの統合集団の患者背景は同じであった。すべての患者が成人女性であった。治験薬による定期補充療法を受けた 5 例は、試験開始前に定期補充療法を受けていた〔5 例（100%）〕。すべての患者が FFP の投与を受けていた〔5 例（100%）〕。試験前の投与頻度は 4 例（80.0%）で 2 週に 1 回であり、1 例で週 1 回（20.0%）であった。

表 2.7.3.3-6 患者背景（EAS、日本人集団）（281102／TAK-755-3002 試験統合）

Characteristic	**Pool I/II (N=5)**
Age (years)	
Mean (SD)	38.40 (5.505)
Median (Min, Max)	41.00 (29.0, 42.0)
Age Group [n (%)]	
2 to <6 years	0
6 to <12 years	0
12 to <18 years	0
≥18 years	5 (100)
Sex [n (%)]	
Male	0
Female	5 (100)
Ethnicity [n (%)]	
Hispanic or Latino	0
Not Hispanic or Latino	5 (100)
Not Reported	0
Race [n (%)]	
Asian	5 (100)
Height (cm)	
Mean (SD)	157.40 (5.639)
Weight (kg)	
Mean (SD)	66.24 (14.896)
BMI (kg/m^2)	
Mean (SD)	26.61 (5.053)
Geographic Region [n (%)]	
US	0
Europe	0
Japan	5 (100)
China	0

BMI=body mass index; EAS=efficacy analysis set; ISE=integrated summary of efficacy; Max=maximum; Min=minimum; SD=standard deviation; US=United States
Source: ISS/ISE Table 14.1.4.1.2.2

表 2.7.3.3-7　ベースラインの cTTP 治療歴（EAS、日本人集団）（281102／TAK-755-3002 試験統合）

Characteristic	Pool I/II (N=5)
Mode of Pre-study Treatment [n (%)]	
Prophylactic	5 (100)
On-demand	0
Type of Pre-study Treatment [n (%)]	
Fresh frozen plasma	5 (100)
Solvent/detergent treated plasma	0
Factor VIII-von Willebrand factor concentrates	0
Pre-study Treatment Dosing Interval [n (%)]	
Once a week	1 (20.0)
Once every 2 weeks	4 (80.0)
Once every 3 weeks	0
Other	0

EAS=efficacy analysis set; ISE=integrated summary of efficacy
Source: ISS/ISE Table 14.1.4.1.2.2

2.7.3.3.1.2 TAK-755 定期補充療法への曝露及び遵守

全体集団

Pool I の 51 例及び Pool II の 29 例について、データカットオフ日までの TAK-755 の曝露期間及び投与遵守状況（予定／実際の用量比）を表 2.7.3.3-8 に要約した。Pool II では、281102 試験及び TAK-755-3002 試験の両方に参加したロールオーバー患者のみを対象とし、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに 281102 試験を開始しなければならないと規定したため、曝露期間の平均値、投与回数の平均値及び累積投与量の平均値は、Pool I と比較して Pool II の方が大きかったが、体重補正用量の平均値及び実投与量／計画投与量の平均値は、Pool I と Pool II で同様であった。遵守状況は、いずれの統合とも実際／予定の用量比が約 1 であり高かった。Pool II が Pool I の一部であるため、総曝露人年は、Pool I の方が Pool II よりも高かった。

TAK-755 の定期補充療法の 6 ヵ月ごとの集計に用いた間隔別の観察期間を表 2.7.3.3-9 に要約する。本情報は、急性 TTP イベント、亜急性 TTP イベント、及び TTP 症状のイベントの年間発現率を検討するための情報として提示した。

注：Pool I 及び Pool II は投与 18 ヵ月後に同一とした（すなわち、両統合群に全く同じ患者が 18～24 ヵ月未満、24～30 ヵ月未満、30～36 ヵ月未満、及び 36 ヵ月以上の集計に用いた間隔で含まれた）。

表 2.7.3.3-8 TAK-755 の曝露（EAS）（281102／TAK-755-3002 試験統合）

Parameter Statistic	Pool I (N=51)	Pool II (N=29)
Total Exposure (subject-years)	64.0	54.9
Duration of Exposure, years		
Mean (SD)	1.255 (0.8764)	1.895 (0.5389)
Median (Min, Max)	1.256 (0.003, 3.298)	2.003 (1.211, 3.298)
Total Duration of Treatment Category, n (%)		
0 to <6 months	14 (27.5)	0
6 to <12 months	6 (11.8)	0
12 to <24 months	16 (31.4)	14 (48.3)
24 to <36 months	13 (25.5)	13 (44.8)
36 to <48 months	2 (3.9)	2 (6.9)
Number of Infusions		
Mean (SD)	38.9 (31.59)	59.6 (26.21)
Median (Min, Max)	31.0 (1, 120)	50.0 (30, 120)
Total Dose Received, IU		
Mean (SD)	112998.01 (98622.94)	175058.18 (86899.491)
Median (Min, Max)	101796.8 (852.4, 409329.2)	147849.24 (75546.6, 409329.2)
Average Body Weight Adjusted Dose, IU/kg		
Mean (SD)	39.94 (1.323)	39.89 (0.504)
Median (Min, Max)	39.99 (33.1, 45.2)	39.98 (38.1, 41.0)
Average Actual/Planned Dose Ratio		
Mean (SD)	1.003 (0.0187)	1.000 (0.0048)
Median (Min, Max)	1.000 (0.992, 1.130)	1.000 (0.992, 1.017)

EAS=efficacy analysis set; ISE=integrated summary of efficacy; Max=maximum; Min=minimum; SD=standard deviation
Source: ISS/ISE Table 14.3.7.1.2

表 2.7.3.3-9 TAK-755 定期補充療法の 6 ヵ月ごとの集計に用いた間隔別の観察期間（EAS）（281102／TAK-755-3002 試験統合）

	Pool I (N=51)			Pool II (N=29)		
Treatment interval	n	Mean (SD)[a]	Median (Min, Max)[a]	n	Mean (SD)[a]	Median (Min, Max)[a]
0 to <6 months	51	137.2 (54.80)	168.0 (1, 168)	29	168.0 (0.00)	168.0 (168, 168)
6 to <12 months	37	156.0 (34.90)	168.0 (14, 168)	29	168.0 (0.00)	168.0 (168, 168)
12 to <18 months	31	140.5 (48.07)	168.0 (1, 168)	29	149.6 (34.06)	168.0 (71, 168)
18 to <24 months	21	140.8 (50.55)	168.0 (17, 168)	21	140.8 (50.55)	168.0 (17, 168)
24 to <30 months	15	59.5 (68.96)	33.0 (1, 168)	15	59.5 (68.96)	33.0 (1, 168)
30 to <36 months	2	168.0 (0.0)	168.0 (168, 168)	2	168.0 (0.00)	168.0 (168, 168)
≥36 months	2	98.0 (2.83)	98 (96, 100)	2	98.0 (2.83)	98 (96, 100)
Overall	51	421.7 (294.46)	422.0 (1, 1108)	29	636.6 (181.08)	673.0 (407, 1108)

EAS=efficacy analysis set; ISE=integrated summary of efficacy; Max=maximum; Min=minimum; SD=standard deviation
a. Days
Source: ISS/ISE Table A.1.1

年齢、人種、性別及び地域のサブグループにおける、集計に用いた間隔別の TAK-755 の定期補充療法の曝露量について、ISS/ISE 表 A.1.2、表 A.1.3、表 A.1.4 及び表 A.1.5 に示した。ほとんどの患者（Pool I の 51 例中 41 例、Pool II の 29 例中 27 例）が 18 歳以上であり、ほとんどの若年患者（18 歳未満）は、成人患者よりも後で臨床試験へ登録された。そのため、成人患者と比較して、集計に用いた間隔が長い小児及び青年期の患者は少なかった。人種別の解析では、白人、日本人、中国人、アジア人（日本人及び中国人）及びその他を人種とした。

Pool I では、ほとんどの患者が白人（32 例）又はその他（11 例）であり、日本人が 5 例、中国人が 3 例であった。Pool II では、29 例中 21 例が白人、日本人が 5 例、その他が 3 例であった。中国人患者（試験の組み入れ時期が遅かったため）を除き、TAK-755 の曝露量は、明らかな傾向は人種間で認められなかった。いずれの統合においても、明らかな性差は認められなかった。両統合集団の患者は、日本又は中国よりも米国及び欧州の患者が多かった。したがって、地域別の結果は人種別の結果と同様であり、中国で登録された患者の曝露量は他の地域で登録された患者よりも少なかった。

事後解析において、施設 ID：[redacted]（患者登録数が最も多い治験実施医療機関）と施設 ID：[redacted] 以外の TAK-755 定期補充療法の曝露を集計に用いた間隔別に示した（ISS/ISE 表 A.1.6）。Pool I における施設 ID：[redacted] の患者数は 8 例であり、その内訳は 6 例の白人[redacted]性（年齢範囲：[redacted]～4[redacted] 歳）及び 2 例の白人[redacted]性（2[redacted] 歳及び 3[redacted] 歳）であった。これら 8 例の平均観察期間（±標準偏差）は 807.6（±215.44）日、観察期間の中央値（範囲）は 771.5（477～1,108）日であった。この 8 例はいずれも Pool II の患者であったため、これら 8 例の観察期間は Pool II で同じである。Pool I におけるその他の 43 例（施設 ID：[redacted] 以外）の投与間隔別の平均観察期間（±標準偏差）は、349.9（±248.68）日、観察期間の中央値（範囲）は 354.0（1～729）日であった。Pool II におけるその他の 21 例（施設 ID：[redacted] 以外）の投与間隔別の平均観察期間（±標準偏差）は、571.5（±116.22）日、観察期間の中央値（範囲）は 578.0（407～729）日であった。

日本人集団

日本人集団における Pool I/II の 5 例について、データカットオフ日までの TAK-755 の曝露期間及び投与遵守状況（予定／実際の用量比）を表 2.7.3.3-10 に要約した。

日本人集団における TAK-755 の定期補充療法の 6 ヵ月ごとの集計に用いた投与間隔別の観察期間を表 2.7.3.3-11 に要約した。

表 2.7.3.3-10　TAK-755 の曝露（EAS、日本人集団）（281102／TAK-755-3002 試験統合）

Parameter Statistic	Pool I/II (N=5)
Total Exposure (subject-years)	10.0
Total Duration of Exposure, years	
Mean (SD)	2.006 (0.0864)
Median (Min, Max)	2.003 (1.884, 2.128)
Total Duration of Treatment Category, n (%)	
0 to <6 months	0
6 to <12 months	0
12 to <24 months	1 (20.0)
24 to <36 months	4 (80.0)
36 to <48 months	0
Total Number of Infusions	
Mean (SD)	59.8 (24.18)
Median (Min, Max)	50.0 (47, 103)
Total Dose Received, IU	
Mean (SD)	150115.86 (50168.232)
Median (Min, Max)	151947.46 (92282.3, 226817.0)
Average Body Weight Adjusted Dose, IU/kg	
Mean (SD)	40.02 (0.029)
Median (Min, Max)	40.01 (40.0, 40.1)
Average Actual/Planned Dose Ratio	
Mean (SD)	1.000 (0.0006)
Median (Min, Max)	1.000 (1.000, 1.001)

EAS=efficacy analysis set; ISE=integrated summary of efficacy; Max=maximum; Min=minimum; SD=standard deviation
Source: ISS/ISE Table 14.3.7.1.2.1

表 2.7.3.3-11　TAK-755 定期補充療法の 6 ヵ月ごとの投与間隔別の観察期間
（EAS、日本人集団）（281102／TAK-755-3002 試験統合）

	Pool I/II (N=5)		
Treatment interval	n	Mean (SD)[a]	Median (Min, Max)[a]
0 to <6 months	5	168.0 (0.00)	168.0 (168, 168)
6 to <12 months	5	168.0 (0.00)	168.0 (168, 168)
12 to <18 months	5	168.0 (0.00)	168.0 (168, 168)
18 to <24 months	5	160.2 (17.44)	168.0 (129, 168)
24 to <30 months	4	12.3 (20.55)	2.5 (1, 43)
30 to <36 months	0	0 (-)	0 (-)
≥36 months	0	0 (-)	0 (-)
Overall	5	674.0 (29.02)	673.0 (633, 715)

EAS=efficacy analysis set; ISE=integrated summary of efficacy; Max=maximum; Min=minimum; SD=standard deviation
a. Days
Source: ISS/ISE Table A.1.3

2.7.3.3.1.3 有効性の結果

すべての有効性解析は、Pool I 及び Pool II の患者集団を対象に実施した。また、Pool I 及び Pool II において TAK-755 [redacted] 及び TAK-755-[redacted] の 2 つの[redacted]からの有効性解析結果も示した（2.7.3.3.4）。

（1）急性 TTP イベントの予防

平均観察期間は 421.7 日間（最長 1,108 日間）であり、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認められなかった（Pool I）。

（2）亜急性 TTP イベントの予防

全体集団

EAS では、5 例でそれぞれ 1 件の亜急性 TTP イベントが認められた（表 2.7.3.3-12）。5 例はいずれも Pool I（51 例）の一部である Pool II（29 例）の患者であった。そのため、Pool I と比較して Pool II では亜急性 TTP イベントの発現割合が高かった。患者数及びイベント数はいずれも少なかったが、亜急性 TTP イベントの発現割合及び年間発現率は、投与期間が長くなるにつれて増加することはなかった。

表 2.7.3.3-12　投与間隔別の亜急性 TTP イベント（EAS Pool I 及び Pool II）（281102／TAK-755-3002 試験統合）

Population Parameter	Treatment Interval							
	0 to <6 months	6 to <12 months	12 to <18 months	18 to <24 months	24 to <30 months	30 to <36 months	≥36 months	Overall
Pool I								
Number of Subjects	51	37	31	21	15	2	2	51
Subjects with Event, n (%)	0	1 (2.7)	3 (9.7)	1 (4.8)	0	0	0	5 (9.8)
Number of Events	0	1	3	1	0	0	0	5
Annualized Event Rate, Mean (SD)	0.00 (0.000)	0.05 (0.329)	0.21 (0.642)	0.10 (0.436)	0.00 (0.000)	0.00 (0.000)	0.00 (0.000)	0.05 (0.168)
Pool II								
Number of Subjects	29	29	29	21	15	2	2	29
Subjects with Event, n (%)	0	1 (3.4)	3 (10.3)	1 (4.8)	0	0	0	5 (17.2)
Number of Events	0	1	3	1	0	0	0	5
Annualized Event Rate, Mean (SD)	0.00 (0.000)	0.07 (0.371)	0.22 (0.662)	0.10 (0.436)	0.00 (0.000)	0.00 (0.000)	0.00 (0.000)	0.10 (0.215)

EAS=efficacy analysis set; ISE=integrated summary of efficacy; SD=standard deviation; TTP=thrombotic thrombocytopenic purpura

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

Overall means data presented for overall TAK-755 prophylactic treatment observation period (ie, from first dose in the first study [281102 or 3002] in which the subject participated through study treatment discontinuation or data cutoff date (12 Aug 2022)).

Source: ISS/ISE Table A.1.1

日本人集団

日本人集団において、1 例に 1 件の亜急性 TTP イベントが認められた（表 2.7.3.3-13）。イベント数が少なく、長期の観察期間で非常に低いイベントの発生率であった。

表 2.7.3.3-13　投与間隔別の亜急性 TTP イベント（EAS Pool I/II、日本人集団）（281102／TAK-755-3002 試験統合）

Population Parameter	Treatment Interval							
	0 to <6 months	6 to <12 months	12 to <18 months	18 to <24 months	24 to <30 months	30 to <36 months	≥36 months	Overall
Pool I/Ⅱ								
Number of Subjects	5	5	5	5	4	0	0	5
Subjects with Event, n (%)	0	0	0	1 (20.0)	0	0	0	1 (20.0)
Number of Events	0	0	0	1	0	0	0	1
Annualized Event Rate, Mean (SD)	0.00 (0.000)	0.00 (0.000)	0.00 (0.000)	0.40 (0.894)	0.00 (0.000)	0.00 (0.000)	0.00 (0.000)	0.10 (0.223)

EAS=efficacy analysis set; ISE=integrated summary of efficacy; SD=standard deviation; TTP=thrombotic thrombocytopenic purpura

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

Overall means data presented for overall TAK-755 prophylactic treatment observation period (ie, from first dose in the first study [281102 or 3002] in which the subject participated through study treatment discontinuation or data cutoff date (12 Aug 2022)).

Source: ISS/ISE Table A.1.3

（3）TTP 症状の予防

全体集団

Pool I 及び Pool II の TTP 症状の発現例数（%）、発現件数及び年間発現率を、それぞれ表 2.7.3.3-14 及び表 2.7.3.3-15 に示した。すべての患者が TAK-755 の 0～6 ヵ月間の投与を受けたのに対し、TAK-755 の 30 ヵ月以上の投与を受けた患者は少数であったため、患者数は投与期間が長くなるにつれて減少している。すべての TTP 症状を統合（複合評価項目）しても、経時的な明らかな傾向は認められなかった。臨床的に最も客観的で関連性があるものは血小板減少症の発現であり、虚血性臓器障害につながる超巨大 VWF マルチマーが蓄積し血小板微小血栓が生じることによって引き起こされる、血小板消費の程度に直接関連する[1][2][6]。

注目すべき点として、有害事象に基づく症状はやや主観的であり、臨床検査のための来院間隔が 281102 試験（2 週間）よりも TAK-755-3002 試験（3 ヵ月）の方が長かったことによる影響は少ないと考えられる。これらの有害事象に基づく症状に明らかな経時的な傾向は認められなかったが、神経学的症状については、総イベント数及びイベントの年間発現率が経時的に増加する傾向が認められた。これは主に TAK-755-3002 試験中の施設 ID：[redacted]（表 2.7.3.3-23）の患者データ、特に 2 例の患者データ〔ID：281102-[redacted] 及び ID：281101-[redacted]（2 例目は 281102 試験患者 [redacted] と同一症例）〕によるものと考えられた（ISS/ISE 一覧表 16.2.6.8）。

表 2.7.3.3-14　投与間隔別の TTP 症状（EAS Pool I）（281102／TAK-755-3002 試験統合）

Manifestation Parameter	Treatment Interval							
	0 to <6 months	6 to <12 months	12 to <18 months	18 to <24 months	24 to <30 months	30 to <36 months	≥36 months	Overall
Number of Subjects	**51**	**37**	**31**	**21**	**15**	**2**	**2**	**51**
Thrombocytopenia　血小板減少症								
Subjects with Event, n (%)	12 (23.5)	6 (16.2)	6 (19.4)	3 (14.3)	0	1 (50.0)	0	19 (37.3)
Number of Events	35	13	9	4	0	1	0	62
Annualized Event Rate, Mean (SD)	1.81 (4.444)	0.94 (2.928)	0.69 (1.897)	0.50 (1.329)	0.00 (0.000)	1.00 (1.414)	0.00 (0.000)	1.57 (4.055)
MAHA　微小血管障害性溶血性貧血								
Subjects with Event, n (%)	5 (9.8)	9 (24.3)	4 (12.9)	1 (4.8)	0	0	0	16 (31.4)
Number of Events	10	9	5	1	0	0	0	25
Annualized Event Rate, Mean (SD)	0.43 (1.781)	0.50 (0.908)	0.37 (1.057)	0.12 (0.547)	0.00 (0.000)	0.00 (0.000)	0.00 (0.000)	0.48 (1.681)
Renal Dysfunction　腎機能障害								
Subjects with Event, n (%)	3 (5.9)	1 (2.7)	1 (3.2)	0	0	0	0	3 (5.9)
Number of Events	8	1	2	0	0	0	0	11
Annualized Event Rate, Mean (SD)	0.31 (1.407)	0.05 (0.329)	0.13 (0.718)	0.00 (0.000)	0.00 (0.000)	0.00 (0.000)	0.00 (0.000)	0.08 (0.379)
Neurological Symptoms　神経学的症状								
Subjects with Event, n (%)	5 (9.8)	7 (18.9)	5 (16.1)	6 (28.6)	4 (26.7)	1 (50.0)	1 (50.0)	10 (19.6)
Number of Events	20	14	18	22	12	9	7	102
Annualized Event Rate, Mean (SD)	0.86 (3.227)	0.76 (1.786)	1.19 (3.115)	2.30 (4.123)	3.24 (8.052)	9.00 (12.728)	11.76 (16.631)	0.99 (2.457)
Abdominal Pain　腹痛								
Subjects with Event, n (%)	3 (5.9)	2 (5.4)	2 (6.5)	1 (4.8)	1 (6.7)	0	0	4 (7.8)
Number of Events	7	4	2	2	1	0	0	16
Annualized Event Rate, Mean (SD)	0.39 (1.816)	0.22 (1.031)	0.13 (0.499)	0.19 (0.873)	0.62 (2.410)	0.00 (0.000)	0.00 (0.000)	0.36 (1.760)
Composite (not including Other TTP Manifestations)　複合 TTP 症状（その他の TTP 症状を含まない）								
Subjects with Event, n (%)	22 (43.1)	18 (48.6)	13 (41.9)	11 (52.4)	5 (33.3)	1 (50.0)	1 (50.0)	33 (64.7)
Number of Events	80	41	36	29	13	10	7	216
Annualized Event Rate, Mean (SD)	3.80 (6.067)	2.47 (3.705)	2.51 (4.530)	3.11 (3.942)	3.86 (8.144)	10.00 (14.142)	11.76 (16.631)	3.49 (5.258)

表 2.7.3.3-14　投与間隔別の TTP 症状（EAS Pool I）（281102／TAK-755-3002 試験統合）（続き）

Manifestation Parameter	Treatment Interval							
	0 to <6 months	6 to <12 months	12 to <18 months	18 to <24 months	24 to <30 months	30 to <36 months	≥36 months	Overall
Number of Subjects	**51**	**37**	**31**	**21**	**15**	**2**	**2**	**51**
Other TTP Manifestations　その他の TTP 症状								
Subjects with Event, n (%)	8 (15.7)	3 (8.1)	6 (19.4)	1 (4.8)	1 (6.7)	1 (50.0)	1 (50.0)	14 (27.5)
Number of Events	12	6	8	2	1	1	1	31
Annualized Event Rate, Mean (SD)	0.48 (1.284)	0.32 (1.375)	0.53 (1.169)	0.19 (0.873)	1.87 (7.230)	1.00 (1.414)	1.68 (2.376)	0.46 (1.083)

EAS=efficacy analysis set; ISE=integrated summary of efficacy; MAHA=microangiopathic hemolytic anemia; SD=standard deviation; TTP=thrombotic thrombocytopenic purpura

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

Overall means data presented for overall TAK-755 prophylactic treatment observation period (ie, from first dose in the first study [281102 or 3002] in which the subject participated through study treatment discontinuation or data cutoff date (12 Aug 2022)).

Source: ISS/ISE Table A.1.1

表 2.7.3.3-15　投与間隔別の TTP 症状（EAS Pool II）（281102／TAK-755-3002 試験統合）

Manifestation Parameter	Treatment Interval							
	0 to <6 months	6 to <12 months	12 to <18 months	18 to <24 months	24 to <30 months	30 to <36 months	≥36 months	Overall
Number of Subjects, N	**29**	**29**	**29**	**21**	**15**	**2**	**2**	**29**
Thrombocytopenia　血小板減少症								
Subjects with Event, n (%)	6 (20.7)	3 (10.3)	6 (20.7)	3 (14.3)	0	1 (50.0)	0	12 (41.4)
Number of Events	16	10	9	4	0	1	0	40
Annualized Event Rate, Mean (SD)	1.10 (2.756)	0.69 (2.687)	0.74 (1.954)	0.50 (1.329)	0.00 (0.000)	1.00 (1.414)	0.00 (0.000)	0.89 (2.187)
MAHA　微小血管障害性溶血性貧血								
Subjects with Event, n (%)	4 (13.8)	8 (27.6)	4 (13.8)	1 (4.8)	0	0	0	14 (48.3)
Number of Events	5	8	5	1	0	0	0	19
Annualized Event Rate, Mean (SD)	0.34 (0.936)	0.55 (0.910)	0.39 (1.089)	0.12 (0.547)	0.00 (0.000)	0.00 (0.000)	0.00 (0.000)	0.40 (0.507)
Renal Dysfunction　腎機能障害								
Subjects with Event, n (%)	3 (10.3)	1 (3.4)	1 (3.4)	0	0	0	0	3 (10.3)
Number of Events	8	1	2	0	0	0	0	11
Annualized Event Rate, Mean (SD)	0.55 (1.844)	0.07 (0.371)	0.14 (0.743)	0.00 (0.000)	0.00 (0.000)	0.00 (0.000)	0.00 (0.000)	0.15 (0.497)
Neurological Symptoms　神経学的症状								
Subjects with Event, n (%)	4 (13.8)	7 (24.1)	5 (17.2)	6 (28.6)	4 (26.7)	1 (50.0)	1 (50.0)	9 (31.0)
Number of Events	18	14	18	22	12	9	7	100
Annualized Events Rate, Mean (SD)	1.24 (4.015)	0.97 (1.973)	1.27 (3.208)	2.30 (4.123)	3.24 (8.052)	9.00 (12.728)	11.76 (16.631)	1.47 (2.845)
Abdominal Pain　腹痛								
Subjects with Event, n (%)	2 (6.9)	2 (6.9)	2 (6.9)	1 (4.8)	1 (6.7)	0	0	3 (10.3)
Number of Events	4	4	2	2	1	0	0	13
Annualized Event Rate, Mean (SD)	0.28 (1.032)	0.28 (1.162)	0.14 (0.516)	0.19 (0.873)	0.62 (2.410)	0.00 (0.000)	0.00 (0.000)	0.22 (0.832)
Composite (not including Other TTP Manifestations)　複合 TTP 症状（その他の TTP 症状を含まない）								
Subjects with Event, n (%)	15 (51.7)	14 (48.3)	13 (44.8)	11 (52.4)	5 (33.3)	1 (50.0)	1 (50.0)	24 (82.8)
Number of Events	51	37	36	29	13	10	7	183
Annualized Event Rate, Mean (SD)	3.52 (5.089)	2.55 (3.776)	2.68 (4.638)	3.11 (3.942)	3.86 (8.144)	10.00 (14.142)	11.76 (16.631)	3.12 (3.485)

表 2.7.3.3-15　投与間隔別の TTP 症状（EAS Pool II）（281102／TAK-755-3002 試験統合）（続き）

Manifestation Parameter	Treatment Interval							
	0 to <6 months	6 to <12 months	12 to <18 months	18 to <24 months	24 to <30 months	30 to <36 months	≥36 months	Overall
Number of Subjects, N	**29**	**29**	**29**	**21**	**15**	**2**	**2**	**29**
Other TTP Manifestations　その他の TTP 症状								
Subjects with Event, n (%)	4 (13.8)	3 (10.3)	6 (20.7)	1 (4.8)	1 (6.7)	1 (50.0)	1 (50.0)	10 (34.5)
Number of Events	6	6	8	2	1	1	1	25
Annualized Event Rate, Mean (SD)	0.41 (1.240)	0.41 (1.547)	0.56 (1.202)	0.19 (0.873)	1.87 (7.230)	1.00 (1.414)	1.68 (2.376)	0.45 (1.054)

EAS=efficacy analysis set; ISE=integrated summary of efficacy; MAHA=microangiopathic hemolytic anemia; SD=standard deviation; TTP=thrombotic thrombocytopenic purpura

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

Overall means data presented for overall TAK-755 prophylactic treatment observation period (ie, from first dose in the first study [281102 or 3002] in which the subject participated through study treatment discontinuation or data cutoff date (12 Aug 2022)).

Source: ISS/ISE Table A.1.1

日本人集団

Pool I/II の日本人集団における TTP 症状の発現例数（%）、発現件数及びイベントの年間発現率を表 2.7.3.3-16 に示した。

表 2.7.3.3-16　投与間隔別 TTP 症状（EAS Pool I/II、日本人集団）（281102／TAK-755-3002 試験統合）

Manifestation Parameter	Treatment Interval							
	0 to <6 months	6 to <12 months	12 to <18 months	18 to <24 months	24 to <30 months	30 to <36 months	≥36 months	Overall
Number of Subjects	5	5	5	5	4	0	0	5
Thrombocytopenia　血小板減少症								
Subjects with Event, n (%)	1 (20.0)	0	1 (20.0)	2 (40.0)	0	0	0	2 (40.0)
Number of Events	2	0	1	3	0	0	0	6
Annualized Event Rate, Mean (SD)	0.80 (1.789)	0.00 (0.000)	0.40 (0.894)	1.20 (1.789)	0.00 (0.000)	0.00 (0.000)	0.00 (0.000)	0.60 (0.890)
MAHA　微小血管障害性溶血性貧血								
Subjects with Event, n (%)	0	1 (20.0)	0	0	0	0	0	1 (20.0)
Number of Events	0	1	0	0	0	0	0	1
Annualized Event Rate, Mean (SD)	0.00 (0.000)	0.40 (0.894)	0.00 (0.000)	0.00 (0.000)	0.00 (0.000)	0.00 (0.000)	0.00 (0.000)	0.10 (0.223)
Renal Dysfunction　腎機能障害								
Subjects with Event, n (%)	1 (20.0)	0	0	0	0	0	0	1 (20.0)
Number of Events	4	0	0	0	0	0	0	4
Annualized Event Rate, Mean (SD)	1.60 (3.578)	0.00 (0.000)	0.00 (0.000)	0.00 (0.000)	0.00 (0.000)	0.00 (0.000)	0.00 (0.000)	0.40 (0.893)
Neurological Symptoms　神経学的症状								
Subjects with Event, n (%)	0	0	0	0	0	0	0	0
Number of Events	0	0	0	0	0	0	0	0
Annualized Event Rate, Mean (SD)	0.00 (0.000)	0.00 (0.000)	0.00 (0.000)	0.00 (0.000)	0.00 (0.000)	0.00 (0.000)	0.00 (0.000)	0.00 (0.000)
Abdominal Pain　腹痛								
Subjects with Event, n (%)	0	0	0	0	0	0	0	0
Number of Events	0	0	0	0	0	0	0	0
Annualized Event Rate, Mean (SD)	0.00 (0.000)	0.00 (0.000)	0.00 (0.000)	0.00 (0.000)	0.00 (0.000)	0.00 (0.000)	0.00 (0.000)	0.00 (0.000)

表 2.7.3.3-16　投与間隔別 TTP 症状（EAS Pool I/II、日本人集団）（281102／TAK-755-3002 試験統合）（続き）

Manifestation Parameter	Treatment Interval							
	0 to <6 months	6 to <12 months	12 to <18 months	18 to <24 months	24 to <30 months	30 to <36 months	≥36 months	Overall
Number of Subjects	5	5	5	5	4	0	0	5
Composite (not including Other TTP Manifestations)　複合 TTP 症状（その他の TTP 症状を含まない）								
Subjects with Event, n (%)	2 (40.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	2 (40.0)	0	0	0	3 (60.0)
Number of Events	6	1	1	3	0	0	0	11
Annualized Event Rate, Mean (SD)	2.40 (3.578)	0.40 (0.894)	0.40 (0.894)	1.20 (1.789)	0.00 (0.000)	0.00 (0.000)	0.00 (0.000)	1.10 (1.137)
Other TTP Manifestations　その他の TTP 症状								
Subjects with Event, n (%)	0	1 (20.0)	0	1 (20.0)	0	0	0	2 (40.0)
Number of Events	0	1	0	2	0	0	0	3
Annualized Event Rate, Mean (SD)	0.00 (0.000)	0.40 (0.894)	0.00 (0.000)	0.80 (1.789)	0.00 (0.000)	0.00 (0.000)	0.00 (0.000)	0.30 (0.447)

EAS=efficacy analysis set; ISE=integrated summary of efficacy; MAHA=microangiopathic hemolytic anemia; SD=standard deviation; TTP=thrombotic thrombocytopenic purpura

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

Overall means data presented for overall TAK-755 prophylactic treatment observation period (ie, from first dose in the first study [281102 or 3002] in which the subject participated through study treatment discontinuation or data cutoff date (12 Aug 2022)).

Source: ISS/ISE Table A.1.3

（4）臓器障害に関連する所見

cTTP の病態生理に関する現在の理解では、急性 TTP イベント、亜急性 TTP イベント、及び TTP 症状はすべて、様々な程度の臓器虚血につながる播種性 VWF－血小板微小血栓の自然発生に起因することが示唆されている。したがって、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、典型的には進行性の慢性腎障害の両方を経験する可能性があり、いずれも罹患率及び／又は早期死亡と関連している[1][2][3][19][20]。

281102 試験の 10 例及び TAK-755-3002 試験の非ロールオーバーの 2 例は、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 iCSR 一覧表 16.2.4.2 及び TAK-755-3002 試験 iCSR 一覧表 16.2.4.2）。中間解析の観察期間（データカットオフ日）を通じて、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報告されなかった（ISS/ISE 一覧表 16.2.7.1）。

腎機能障害は、治験実施計画書の定義に従い血清クレアチニンの増加（ベースラインの 1.5 倍超）によって評価した。281102 試験の 1 期及び 2 期では、標準治療下で 12 歳以上の患者 38 例中 2 例に合計 5 件の腎機能障害が発現し、イベントの平均年間発現率（±標準偏差）は 0.25（±1.094）であった。TAK-755 投与期間中に 37 例中 3 例に 8 件の腎機能障害が発現し、イベントの平均年間発現率（±標準偏差）は 0.41（±1.551）であった。3 期では、TAK-755 投与期間中に 35 例中 1 例に 3 件の腎機能障害が発現し、イベントの平均年間発現率（±標準偏差）は 0.06（±0.378）であった（281102 試験 iCSR 表 14.2.2.1.22）。これらの少数のイベントは、ベースライン値の 1.5 倍の閾値をわずかに上回る程度の増加であった。ほとんどのクレアチニン値は基準値上限未満であり、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 試験で TAK-755 の定期補充療法を受けた患者に腎機能障害は認められなかった。

281102 試験の 2 例（ID：281102-[redacted] 及び 281102-[redacted]）でベースライン時の血清クレアチニンが基準値上限の 1.5 倍を超えていた。281102 試験及び TAK-755-3002 試験のいずれにおいても、腎機能障害の症状及びベースライン後に臨床的に重要なクレアチニン値は認められなかった。

TAK-755-3002 試験の 1 例（ID：3002-[redacted]）において、治験薬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[21]（非閉塞性冠動脈を伴う急性心筋梗塞）に一致する重篤な有害事象が認められた（TAK-755-3002 試験 iCSR 14.3.3 項の叙述）。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 試験の 1 例（ID：3002-[redacted]）は、腎不全及び標準治療に抵抗性の血小板減少症を有し、Day 1 の TAK-755 の定期補充療法前に急性 TTP イベントの基準を満たしていたことが判明した。この急性 TTP イベント発現時の血小板数は 20,000/μL、LDH は 1,027 U/L（基準値上限は 350 U/L）であった。いずれかの試験中に急性 TTP イベントが発現した他の患者とは異なり、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の顕著な増加が認められ、クレアチニンは 133 μM（基準値上限 73 μM の 1.8 倍）、心臓トロポニン I は 38.3 ng/L（基準値上限 13.6 ng/L）、心臓トロポニン T は 17.2 ng/μL（基準値上限 14 ng/L）、及び神経特異エノラーゼ（NSE）値は 32.97 ug/L（基準値上限 16.3 ug/L）であった。TAK-755 の投与開始後、これらのバイオマーカーはいずれも 24 時間以内に数値的に減少した。クレア

チニンは経時的に減少し続け、Day 78 までに 78.5 μM（基準値上限の 1.1 倍）まで減少した。Day 85 に治験責任医師は継続中の腎不全の病歴は回復したと判断した。NSE は最初の間隔の来院時（Day 85）までに正常範囲内に回復した（TAK-755-3002 試験 iCSR 14.3.3 項のバイオマーカーに関する叙述及び表、参照）。

（5）血小板及び LDH に対する TAK-755 定期補充療法の経時的効果：281102／TAK-755-3002 試験統合 Pool I 及び Pool II のデータ

血小板数及び LDH 値に対する TAK-755 の定期補充療法の影響をさらに検討するため、血小板減少症及び微小血管障害性溶血性貧血イベントを定義した臨床検査所見、全体（Pool I）の絶対値、ベースラインからの変化量及びベースラインからの変化率のグラフを作成した。血小板数の平均値は投与期間中に緩やかに増加し（ISS/ISE 表 A.2 及び図 A.2.1）、ベースラインからの平均変化量は一貫して 0 を上回り（ISS/ISE 表 A.2.1 及び図 A.2.2）、ベースラインからの変化率は一貫して 0 を上回っていた（ISS/ISE 表 A.2.2 及び図 A.2.3）。これらの結果から、血小板数に対する良好な影響が示唆され、ベースラインからの変化率の最小二乗平均（LSM）は、12 週間の投与間隔で約 12%～約 41%であった（ISS/ISE 表 A.2.2）。12 週間の集計に用いた間隔中、LDH の平均値はやや低下した後、ほぼベースライン値に回復し（ISS/ISE 表 A.3 及び図 A.3.1）、ベースラインからの平均変化量は一貫して 0 に近いか又は 0 を下回っており（ISS/ISE 表 A.3.1 及び図 A.3.2）、ベースラインからの変化率は一貫して 0 に近いか又は 0 を下回っていた（ISS/ISE 表 A.3.2 及び図 A.3.3）。これらの結果から、臨床的には LDH 値に対する影響は良好（LDH 値が維持又は低下することを意味する）であるが、LDH 値に対する影響は中程度であることが示唆され、Week 120 までの 12 週間のすべての集計に用いた間隔（複数患者がいるすべての集計に用いた間隔）で、LSM のベースラインからの変化率は、-6.7%～+1.6%の範囲であった。

（6）有効性の結論

全年齢の患者集団である Pool I、及びそのサブセットであり、より治験薬の曝露期間の長い集団である Pool II を対象とした有効性の解析を行った。281102 試験では成人患者、青年期患者、小児患者の順に登録を行ったことから、Pool II には成人及び青年期の患者のみが含まれた。評価項目はデータカットオフ日時点までの急性 TTP イベント、亜急性 TTP イベント、及び TTP 症状の発現率とした。

TAK-755 の定期補充療法下で急性 TTP イベントは発現しなかった。5 例（いずれも Pool II に含まれた）に 5 件の亜急性 TTP イベントが発現し、イベントの平均年間発現率は、Pool I で 0.05、Pool II で 0.10 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 では、複合 TTP 症状の平均年間発現率は 3.49 であった。Pool II では、複合評価項目の平均年間発現率は 3.12 であった。TAK-755 の定期補充療法期間中に、臨床的に重要な臓器障害を示す TTP イベント、TTP 症状又は臨床検査結果は認められなかった。

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

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

全体集団

TAK-755 及び標準治療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 症状に関連する有効性の結果について、281102 試験の 1 期及び 2 期の統合データ、281102 試験の 3 期のデータ、青年期／成人患者を対象とした TAK-755-3002 試験の個別データ、並びに Pool I（小児患者を含む）及び Pool II（小児患者を含まない）の全患者の 281102／TAK-755-3002 試験統合データを表 2.7.3.3-17 に示した。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。有効性が長期にわたり維持されることに加えて、データの一貫性は、治験責任医師による長期にわたる TTP 関連症状の評価の信頼性についても信頼を与えるものである。

表 2.7.3.3-17　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）

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[a] (All Ages) (N=51)	EAS Pool II[a] (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; mFAS=modified full analysis set; SD=standard deviation; SoC=standard of care; TTP=thrombotic thrombocytopenic purpura

Data presented for overall TAK-755 prophylactic treatment observation period (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 (12 Aug 2022), whichever came first).

All annualized event rates are non-model-based because the models failed to converge for Study TAK-755-3002 and only descriptive analyses were conducted for the EAS.

The composite TTP manifestations endpoint, which includes thrombocytopenia, MAHA, renal dysfunction, neurological symptoms, and abdominal pain, is not included in this table because it was not determined consistently across studies/analysis sets. For Study 281102, the composite endpoint only included data during the first 6 months only of each treatment period. For Study TAK-755-3002 and the EAS, the composite endpoint included data throughout the prophylactic treatment observation period.

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

a. Pool I and Pool II are defined in Section 2.7.3.1.3.1. They are not based on age. However, because of the order of enrollment of adults before adolescents followed by pediatric subjects, Pool I includes subjects of all ages while Pool II includes only adolescents and adults.

Source: Section2.7.3.2.1.4（1）1)　Section 2.7.3.2.2.3（1）1），表 2.7.3.2-8, 表 2.7.3.2-10, 表 2.7.3.2-13, 表 2.7.3.2-24, 表 2.7.3.2-25, 表 2.7.3.2-28, 表 2.7.3.3-9, 表 2.7.3.3-12, 表 2.7.3.3-14, and 表 2.7.3.3-15

日本人集団

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 症状の発現に関連する有効性の結果について、281102 試験の 1 期及び 2 期の統合データ、281102 試験の 3 期のデータ、並びに Pool I（小児患者を含む）及び Pool II（小児患者を含まない）の全患者の 281102／TAK-755-3002 試験統合データを表 2.7.3.3-18 に示した。

表 2.7.3.3-18　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 observation period (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 (12 Aug 2022), whichever came first).

All annualized event rates are non-model-based because the models failed to converge for Study TAK-755-3002 and only descriptive analyses were conducted for the EAS.

The composite TTP manifestations endpoint, which includes thrombocytopenia, MAHA, renal dysfunction, neurological symptoms, and abdominal pain, is not included in this table because it was not determined consistently across studies/analysis sets. For Study 281102, the composite endpoint only included data during the first 6 months only of each treatment period. For Study TAK-755-3002 and the EAS, the composite endpoint included data throughout the prophylactic treatment observation period.

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

a. Pool I and Pool II are defined in Section 2.7.3.1.3.1. They are not based on age. However, because of the order of enrollment of adults before adolescents followed by pediatric subjects, Pool I includes subjects of all ages while Pool II includes only adolescents and adults.

Source: Source: Study 281102 iCSR Table 14.2.2.1.23, ISS/ISE Table A.1.3

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

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年齢層別の急性 TTP イベント、亜急性 TTP イベント及び TTP 症状の要約を表 2.7.3.3-19 に示した。両統合の患者の大部分は成人（18 歳以上）であった。急性 TTP イベントを発現した患者はいなかった。18 歳未満の患者に亜急性 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に発現した。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。

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人種別（白人、日本人、中国人、又はその他）の急性 TTP イベント、亜急性 TTP イベント及び TTP 症状の要約を表 2.7.3.3-20 に示した。両統合において患者の大部分は白人であった。主観的な有害事象に基づくほぼすべてのイベント（神経学的症状、腹痛及びその他の TTP 症状）は白人患者で認められた。

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地域別（米国、欧州、日本、又は中国）の急性 TTP イベント、亜急性 TTP イベント及び TTP 症状の要約を表 2.7.3.3-21 に示した。両統合において患者の大部分は欧州の患者であった。日本人患者はすべて日本で組み入れられ、中国人患者はすべて中国で組み入れられた（281102 試験 iCSR 付録 16.1.4 及び一覧表 16.2.4.1）。神経学的症状のほぼすべてのイベント及び腹痛のほぼすべてのイベントは欧州の患者で認められた。

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性別ごとの急性期 TTP イベント、亜急性 TTP イベント及び TTP 症状の要約を表 2.7.3.3-22 に示した。両統合において患者の大部分は女性であった。亜急性 TTP イベントの 5 件中 4 件は女性患者で発現した。主観的な有害事象に基づくほぼすべてのイベント（神経学的症状、腹痛及びその他の TTP 症状）は女性患者で認められた。

TTP イベント（急性、亜急性）及び TTP 症状について、治験実施医療機関別〔施設 ID：[redacted]（登録患者数が最も多い治験実施医療機関）対 施設 ID：[redacted] 以外〕の事後解析を行った（表 2.7.3.3-23）。英国の施設 ID：[redacted]（281102 試験の iCSR 付録 16.1.4）から Pool I に白人患者 8 例（女性 6 例、男性 2 例）を登録し、ISS/ISE 一覧表 16.2.4.1）、8 例全例が Pool II にも登録された。Pool I では、臨床検査に基づくイベント（血小板減少症、微小血管障害性溶血性貧血、腎機能障害）、腹痛及びその他の TTP 症状の年間発現率は、施設 ID：[redacted] とそれ以外で同程度（1 桁以内）であったが、神経学的症状の年間発現率は、施設 ID：[redacted] で 4.93、施設 ID：[redacted] 以外で 0.26 であった。Pool II において、神経学的症状（4.93 対 0.16）及び腹痛（0.72 対 0.03）の年間発現率は、それぞれ施設 ID：[redacted] では施設 ID：[redacted] 以外よりも著しく高かった。試験全体で報告された神経学的症状の大部分は、mFAS の施設 ID：[redacted] の 2 例（ID：281102-[redacted] 及び 281102-[redacted]）で発現したものであり、TAK-755 及び標準治療の両方の定期補充療法の 1 期及び 2 期、TAK-755 定期補充療法の 3 期を含めて明らかであった（281102 試験 iCSR 一覧表 16.2.6.1.5）。したがって、施設 ID：[redacted] における神経学的症状及び腹痛の評価は、TAK-755 及び標準治療のいずれにおいても、投与期間を通して一貫していた。このイベント発現率が高いのは、患者ごとの報告に加え、施設 ID：[redacted] の治験責任医師の質問及び評価手順により、他の治験実施医療機関と比較して、これらの症状のイベント

発現率が高くなった可能性も考えられる。観察期間の一部又はすべてにおいて、施設 ID : [redacted] の患者（患者 8 例中 7 例）の方が他の治験実施医療機関の患者（患者 43 例中 5 例）よりも TAK-755 の週 1 回投与レジメンを受けた患者が多かった（ISS/ISE 一覧表 16.2.5.5）。試験前（TAK-755 試験前）に、施設 ID : [redacted] の患者全 8 例が週 1 回（5 例）又は 2 週に 1 回（3 例）の投与レジメンによる定期補充療法を受けていた（281102 試験 iCSR 一覧表 16.2.4.5）。

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、性別又は治験実施医療機関（施設 ID : [redacted] 対 施設 ID : [redacted] 以外）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、主に施設 ID : [redacted] のヨーロッパ系白人女性患者に認められた。自覚症状の発現傾向は神経学的症状によるものであり、約 90%のイベントが施設 ID : [redacted] のヨーロッパ系白人女性患者 5 例（2 週に 1 回レジメンの ID : 281101-[redacted] 及び 281101-[redacted]、週 1 回レジメンの ID : 281102-[redacted]、281102-[redacted] 及び 281102-[redacted]）で発現した（表 2.7.3.3-23）（ISS/ISE 一覧表 16.2.6.8）。また、ほとんどの TTP 症状は 18 歳未満の患者よりも成人患者で認められた。

281102 試験の mFAS についても、個別試験としてサブグループ解析を実施した〔281102 試験 iCSR 表 14.2.2.1.22 及び表 14.2.2.2.12（年齢）、表 14.2.2.1.23 及び表 14.2.2.2.13（人種）、表 14.2.2.1.24 及び、表 14.2.2.2.14（性別）、表 14.2.2.1.25 及び表 14.2.2.2.15（地域）〕。結果は Pool I 及び Pool II と同様であった。

表 2.7.3.3-19　年齢層別の TTP イベント及び TTP 症状（EAS Pool I 及び Pool II）（281102／TAK-755-3002 試験統合）

Event or Manifestation Parameter	Age Category (years)					
	Pool I (N=51)				Pool II (N=29)	
	<6	6 to <12	12 to <18	≥18	12 to <18	≥18
Number of Subjects	**3**	**3**	**4**	**41**	**2**	**27**
Observation Period (days)						
Mean (SD)	19.7 (16.17)	126.7 (55.50)	365.3 (59.71)	478.2 (292.76)	414.5 (10.61)	653.1 (176.73)
Acute Events	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
Subacute Events						
Subjects with Event, n (%)	0	0	0	5 (12.2)	0	5 (18.5)
Number of Events	0	0	0	5	0	5
Annualized Event Rate, Mean (SD)	0	0	0	0.07 (0.185)	0	0.10 (0.222)
Thrombocytopenia　血小板減少症						
Subjects with Event, n (%)	0	2 (66.7)	1 (25.0)	16 (39.0)	0	12 (44.4)
Number of Events	0	5	7	50	0	40
Annualized Event Rate, Mean (SD)	0	6.93 (10.437)	1.74 (3.490)	1.28 (3.431)	0	0.95 (2.256)
MAHA　微小血管障害性溶血性貧血						
Subjects with Event, n (%)	0	0	1 (25.0)	15 (36.6)	1 (50.0)	13 (48.1)
Number of Events	0	0	1	24	1	18
Annualized Event Rate, Mean (SD)	0	0	0.20 (0.398)	0.58 (1.862)	0.40 (0.563)	0.40 (0.514)
Renal Dysfunction　腎機能障害						
Subjects with Event, n (%)	0	0	0	3 (7.3)	0	3 (11.1)
Number of Events	0	0	0	11	0	11
Annualized Event Rate, Mean (SD)	0	0	0	0.11 (0.422)	0	0.16 (0.514)
Neurological Symptoms　神経学的症状						
Subjects with Event, n (%)	0	0	0	10 (24.4)	0	9 (33.3)
Number of Events	0	0	0	102	0	100
Annualized Event Rate, Mean (SD)	0	0	0	1.24 (2.691)	0	1.58 (2.922)
Abdominal Pain　腹痛						
Subjects with Event, n (%)	0	0	0	4 (9.8)	0	3 (11.1)
Number of Events	0	0	0	16	0	13
Annualized Event Rate, Mean (SD)	0	0	0	0.44 (1.958)	0	0.24 (0.861)

表 2.7.3.3-19　年齢層別の TTP イベント及び TTP 症状（EAS Pool I 及び Pool II）（281102／TAK-755-3002 試験統合）（続き）

Event or Manifestation Parameter	Age Category (years)					
	Pool I (N=51)				Pool II (N=29)	
	<6	6 to <12	12 to <18	≥18	12 to <18	≥18
Number of Subjects	**3**	**3**	**4**	**41**	**2**	**27**
Composite (not including Other TTP Manifestations)　複合 TTP 症状（その他の TTP 症状を含まない）						
Subjects with Event, n (%)	0	2 (66.7)	2 (50.0)	29 (70.7)	1 (50.0)	23 (85.2)
Number of Events	0	5	8	203	1	182
Annualized Event Rate, Mean (SD)	0	6.93 (10.437)	1.94 (3.378)	3.64 (5.118)	0.40 (0.563)	3.32 (3.529)
Other TTP Manifestations　その他の TTP 症状						
Subjects with Event, n (%)	0	1 (33.3)	0	13 (31.7)	0	10 (37.0)
Number of Events	0	1	0	30	0	25
Annualized Event Rate, Mean (SD)	0	0.62 (1.066)	0	0.52 (1.169)	0	0.49 (1.086)

EAS=efficacy analysis set; ISE=integrated summary of efficacy; MAHA=microangiopathic hemolytic anemia; SD=standard deviation; TTP=thrombotic thrombocytopenic purpura

Data presented for overall TAK-755 prophylactic treatment observation period (ie, from first dose in the first study [281102 or 3002] in which the subject participated through study treatment discontinuation or data cutoff date (12 Aug 2022)). Source table also includes data by 6-month treatment intervals.

Source: ISS/ISE Table A.1.2

表 2.7.3.3-20　人種別の TTP イベント及び TTP 症状（EAS Pool I 及び Pool II）（281102／TAK-755-3002 試験統合）

Event or Manifestation Parameter	Race						
	Pool I (N=51)				Pool II (N=29)		
	White	Japanese	Chinese	Other	White	Japanese	Other
Number of Subjects	**32**	**5**	**3**	**11**	**21**	**5**	**3**
Observation Period (days)							
Mean (SD)	477.0 (286.30)	674.0 (29.02)	85.7 (56.00)	237.9 (256.59)	633.5 (206.51)	674.0 (29.02)	596.3 (157.68)
Acute Events	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
Subacute Events							
Subjects with Event, n (%)	3 (9.4)	1 (20.0)	0	1 (9.1)	3 (14.3)	1 (20.0)	1 (33.3)
Number of Events	3	1	0	1	3	1	1
Annualized Event Rate, Mean (SD)	0.06 (0.180)	0.10 (0.223)	0	0.04 (0.139)	0.09 (0.218)	0.10 (0.223)	0.15 (0.266)
Thrombocytopenia　血小板減少症							
Subjects with Event, n (%)	11 (34.4)	2 (40.0)	1 (33.3)	5 (45.5)	9 (42.9)	2 (40.0)	1 (33.3)
Number of Events	38	6	1	17	33	6	1
Annualized Event Rate, Mean (SD)	0.87 (2.161)	0.60 (0.890)	0.79 (1.366)	4.29 (7.529)	1.06 (2.530)	0.60 (0.890)	0.15 (0.266)
MAHA　微小血管障害性溶血性貧血							
Subjects with Event, n (%)	11 (34.4)	1 (20.0)	1 (33.3)	3 (27.3)	10 (47.6)	1 (20.0)	3 (100)
Number of Events	14	1	5	5	13	1	5
Annualized Event Rate, Mean (SD)	0.29 (0.491)	0.10 (0.223)	3.94 (6.831)	0.25 (0.435)	0.39 (0.533)	0.10 (0.223)	0.92 (0.129)
Renal Dysfunction　腎機能障害							
Subjects with Event, n (%)	2 (6.3)	1 (20.0)	0	0	2 (9.5)	1 (20.0)	0
Number of Events	7	4	0	0	7	4	0
Annualized Event Rate, Mean (SD)	0.07 (0.332)	0.40 (0.893)	0	0	0.11 (0.407)	0.40 (0.893)	0
Neurological Symptoms　神経学的症状							
Subjects with Event, n (%)	8 (25.0)	0	1 (33.3)	1 (9.1)	8 (38.1)	0	1 (33.3)
Number of Events	98	0	2	2	98	0	2
Annualized Event Rate, Mean (SD)	1.31 (2.749)	0	2.64 (4.564)	0.08 (0.278)	1.99 (3.206)	0	0.31 (0.532)
Abdominal Pain　腹痛							
Subjects with Event, n (%)	3 (9.4)	0	1 (33.3)	0	3 (14.3)	0	0
Number of Events	13	0	3	0	13	0	0
Annualized Event Rate, Mean (SD)	0.20 (0.793)	0	3.95 (6.847)	0	0.30 (0.971)	0	0

表 2.7.3.3-20　人種別の TTP イベント及び TTP 症状（EAS Pool I 及び Pool II）（281102／TAK-755-3002 試験統合）（続き）

Event or Manifestation Parameter	Race						
	Pool I (N=51)				Pool II (N=29)		
	White	Japanese	Chinese	Other	White	Japanese	Other
Number of Subjects	**32**	**5**	**3**	**11**	**21**	**5**	**3**
Composite (not including Other TTP Manifestations)　複合 TTP 症状（その他の TTP 症状を含まない）							
Subjects with Event, n (%)	21 (65.6)	3 (60.0)	2 (66.7)	7 (63.6)	18 (85.7)	3 (60.0)	3 (100)
Number of Events	170	11	11	24	164	11	8
Annualized Event Rate, Mean (SD)	2.74 (3.518)	1.10 (1.137)	11.32 (10.192)	4.62 (7.354)	3.85 (3.826)	1.10 (1.137)	1.38 (0.807)
Other TTP Manifestations　その他の TTP 症状							
Subjects with Event, n (%)	9 (28.1)	2 (40.0)	1 (33.3)	2 (18.2)	7 (33.3)	2 (40.0)	1 (33.3)
Number of Events	24	3	2	2	21	3	1
Annualized Event Rate, Mean (SD)	0.46 (1.066)	0.30 (0.447)	1.58 (2.732)	0.21 (0.560)	0.53 (1.218)	0.30 (0.447)	0.15 (0.266)

EAS=efficacy analysis set; ISE=integrated summary of efficacy; MAHA=microangiopathic hemolytic anemia; SD=standard deviation; TTP=thrombotic thrombocytopenic purpura

Data presented for overall TAK-755 prophylactic treatment observation period (ie, from first dose in the first study [281102 or 3002] in which the subject participated through study treatment discontinuation or data cutoff date (12 Aug 2022)). Source table also includes data by 6-month treatment intervals.

Source: ISS/ISE Table A.1.3

表 2.7.3.3-21　地域別の TTP イベント及び TTP 症状（EAS Pool I 及び Pool II）（281102／TAK-755-3002 試験統合）

Event or Manifestation Parameter	Geographic Region						
	Pool I (N=51)				Pool II (N=29)		
	US	Europe	Japan	China	US	Europe	Japan
Number of Subjects	**11**	**32**	**5**	**3**	**6**	**18**	**5**
Observation Period (days)							
Mean (SD)	362.9 (208.23)	434.0 (320.90)	674.0 (29.02)	85.7 (56.00)	515.2 (104.83)	666.7 (209.76)	674.0 (29.02)
Acute Events	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
Subacute Events							
Subjects with Event, n (%)	1 (9.1)	3 (9.4)	1 (20.0)	0	1 (16.7)	3 (16.7)	1 (20.0)
Number of Events	1	3	1	0	1	3	1
Annualized Event Rate, Mean (SD)	0.05 (0.182)	0.05 (0.167)	0.10 (0.223)	0	0.10 (0.246)	0.09 (0.217)	0.10 (0.223)
Thrombocytopenia　血小板減少症							
Subjects with Event, n (%)	6 (54.5)	10 (31.3)	2 (40.0)	1 (33.3)	4 (66.7)	6 (33.3)	2 (40.0)
Number of Events	25	30	6	1	20	14	6
Annualized Event Rate, Mean (SD)	3.18 (6.163)	1.25 (3.578)	0.60 (0.890)	0.79 (1.366)	2.39 (4.371)	0.46 (1.028)	0.60 (0.890)
MAHA　微小血管障害性溶血性貧血							
Subjects with Event, n (%)	6 (54.5)	8 (25.0)	1 (20.0)	1 (33.3)	5 (83.3)	8 (44.4)	1 (20.0)
Number of Events	6	13	1	5	5	13	1
Annualized Event Rate, Mean (SD)	0.41 (0.427)	0.24 (0.485)	0.10 (0.223)	3.94 (6.831)	0.57 (0.304)	0.42 (0.589)	0.10 (0.223)
Renal Dysfunction　腎機能障害							
Subjects with Event, n (%)	0	2 (6.3)	1 (20.0)	0	0	2 (11.1)	1 (20.0)
Number of Events	0	7	4	0	0	7	4
Annualized Event Rate, Mean (SD)	0	0.07 (0.332)	0.40 (0.893)	0	0	0.13 (0.439)	0.40 (0.893)
Neurological Symptoms　神経学的症状							
Subjects with Event, n (%)	1 (9.1)	8 (25.0)	0	1 (33.3)	1 (16.7)	8 (44.4)	0
Number of Events	4	96	0	2	4	96	0
Annualized Event Rate, Mean (SD)	0.22 (0.726)	1.26 (2.742)	0	2.64 (4.564)	0.40 (0.983)	2.24 (3.374)	0
Abdominal Pain　腹痛							
Subjects with Event, n (%)	1 (9.1)	2 (6.3)	0	1 (33.3)	1 (16.7)	2 (11.1)	0
Number of Events	1	12	0	3	1	12	0
Annualized Event Rate, Mean (SD)	0.05 (0.182)	0.18 (0.791)	0	3.95 (6.847)	0.10 (0.246)	0.32 (1.045)	0

表 2.7.3.3-21　地域別の TTP イベント及び TTP 症状（EAS Pool I 及び Pool II）（281102／TAK-755-3002 試験統合）（続き）

Event or Manifestation Parameter	Geographic Region						
	Pool I (N=51)				Pool II (N=29)		
	US	Europe	Japan	China	US	Europe	Japan
Number of Subjects	**11**	**32**	**5**	**3**	**6**	**18**	**5**
Composite (not including Other TTP Manifestations)　複合 TTP 症状（その他の TTP 症状を含まない）							
Subjects with Event, n (%)	9 (81.8)	19 (59.4)	3 (60.0)	2 (66.7)	6 (100)	15 (83.3)	3 (60.0)
Number of Events	36	158	11	11	30	142	11
Annualized Event Rate, Mean (SD)	3.87 (6.059)	3.00 (4.327)	1.10 (1.137)	11.32 (10.192)	3.46 (4.408)	3.57 (3.539)	1.10 (1.137)
Other TTP Manifestations　その他の TTP 症状							
Subjects with Event, n (%)	2 (18.2)	9 (28.1)	2 (40.0)	1 (33.3)	1 (16.7)	7 (38.9)	2 (40.0)
Number of Events	10	16	3	2	9	13	3
Annualized Event Rate, Mean (SD)	0.65 (1.662)	0.31 (0.579)	0.30 (0.447)	1.58 (2.732)	0.90 (2.212)	0.35 (0.504)	0.30 (0.447)

EAS=efficacy analysis set; ISE=integrated summary of efficacy; MAHA=microangiopathic hemolytic anemia; SD=standard deviation; TTP=thrombotic thrombocytopenic purpura; US=United States

Data presented for overall TAK-755 prophylactic treatment observation period (ie, from first dose in the first study [281102 or 3002] in which the subject participated through study treatment discontinuation or data cutoff date (12 Aug 2022)). Source table also includes data by 6-month treatment intervals.

Source: ISS/ISE Table A.1.5

表 2.7.3.3-22　性別の TTP イベント及び TTP 症状（EAS Pool I 及び Pool II）（281102／TAK-755-3002 試験統合）

Event or Manifestation Parameter	Pool I (N=51)		Pool II (N=29)	
	Male	Female	Male	Female
Number of Subjects	**20**	**31**	**11**	**18**
Observation Period (days)				
Mean (SD)	369.9 (287.39)	455.2 (298.75)	571.5 (210.67)	676.4 (153.25)
Acute Events	**0**	**0**	**0**	**0**
Subacute Events				
Subjects with Event, n (%)	1 (5.0)	4 (12.9)	1 (9.1)	4 (22.2)
Number of Events	1	4	1	4
Annualized Event Rate, Mean (SD)	0.04 (0.158)	0.07 (0.176)	0.06 (0.212)	0.11 (0.221)
Thrombocytopenia　血小板減少症				
Subjects with Event, n (%)	6 (30.0)	13 (41.9)	4 (36.4)	8 (44.4)
Number of Events	29	33	24	16
Annualized Event Rate, Mean (SD)	1.15 (2.651)	1.85 (4.770)	1.57 (3.388)	0.47 (0.797)
MAHA　微小血管障害性溶血性貧血				
Subjects with Event, n (%)	8 (40.0)	8 (25.8)	7 (63.6)	7 (38.9)
Number of Events	11	14	10	9
Annualized Event Rate, Mean (SD)	0.39 (0.578)	0.53 (2.119)	0.61 (0.635)	0.26 (0.371)
Renal Dysfunction　腎機能障害				
Subjects with Event, n (%)	1 (5.0)	2 (6.5)	1 (9.1)	2 (11.1)
Number of Events	6	5	6	5
Annualized Event Rate, Mean (SD)	0.09 (0.408)	0.08 (0.367)	0.17 (0.551)	0.14 (0.478)
Neurological Symptoms　神経学的症状				
Subjects with Event, n (%)	1 (5.0)	9 (29.0)	1 (9.1)	8 (44.4)
Number of Events	4	98	4	96
Annualized Event Rate, Mean (SD)	0.14 (0.630)	1.54 (3.003)	0.26 (0.850)	2.22 (3.371)
Abdominal Pain　腹痛				
Subjects with Event, n (%)	0	4 (12.9)	0	3 (16.7)
Number of Events	0	16	0	13
Annualized Event Rate, Mean (SD)	0	0.59 (2.241)	0	0.35 (1.044)

表 2.7.3.3-22　性別の TTP イベント及び TTP 症状（EAS Pool I 及び Pool II）（281102／TAK-755-3002 試験統合）（続き）

Event or Manifestation Parameter	Pool I (N=51)		Pool II (N=29)	
	Male	Female	Male	Female
Number of Subjects	**20**	**31**	**11**	**18**
Composite (not including Other TTP Manifestations)　複合 TTP 症状（その他の TTP 症状を含まない）				
Subjects with Event, n (%)	12 (60.0)	21 (67.7)	9 (81.8)	15 (83.3)
Number of Events	50	166	44	139
Annualized Event Rate, Mean (SD)	1.77 (3.113)	4.59 (6.059)	2.60 (3.914)	3.44 (3.273)
Other TTP Manifestations　その他の TTP 症状				
Subjects with Event, n (%)	3 (15.0)	11 (35.5)	1 (9.1)	9 (50.0)
Number of Events	4	27	1	24
Annualized Event Rate, Mean (SD)	0.22 (0.586)	0.61 (1.295)	0.06 (0.212)	0.69 (1.283)

EAS=efficacy analysis set; ISE=integrated summary of efficacy; MAHA=microangiopathic hemolytic anemia; SD=standard deviation; TTP=thrombotic thrombocytopenic purpura

Data presented for overall TAK-755 prophylactic treatment observation period (ie, from first dose in the first study [281102 or 3002] in which the subject participated through study treatment discontinuation or data cutoff date (12 Aug 2022)). Source table also includes data by 6-month treatment intervals.

Source: ISS/ISE Table A.1.4

表 2.7.3.3-23　治験実施医療機関別の TTP イベント及び TTP 症状（施設 ID：[redacted] 対 施設 ID：[redacted] 以外）
（EAS Pool I 及び Pool II）（281102／TAK-755-3002 試験統合）

Event or Manifestation Parameter	Pool I (N=51)		Pool II (N=29)	
	Site [redacted]	Not Site [redacted]	Site [redacted]	Not Site [redacted]
Number of Subjects	**8**	**43**	**8**	**21**
Observation Period (days)				
Mean (SD)	807.6 (215.44)	349.9 (248.68)	807.6 (215.44)	571.5 (116.22)
Acute Events	**0**	**0**	**0**	**0**
Subacute Events				
Subjects with Event, n (%)	2 (25.0)	3 (7.0)	2 (25.0)	3 (14.3)
Number of Events	2	3	2	3
Annualized Event Rate, Mean (SD)	0.15 (0.283)	0.04 (0.135)	0.15 (0.283)	0.07 (0.188)
Thrombocytopenia　血小板減少症				
Subjects with Event, n (%)	3 (37.5)	16 (37.2)	3 (37.5)	9 (42.9)
Number of Events	7	55	7	33
Annualized Event Rate, Mean (SD)	0.54 (1.219)	1.77 (4.369)	0.54 (1.219)	1.02 (2.472)
MAHA　微小血管障害性溶血性貧血				
Subjects with Event, n (%)	3 (37.5)	13 (30.2)	3 (37.5)	11 (52.4)
Number of Events	5	20	5	14
Annualized Event Rate, Mean (SD)	0.37 (0.731)	0.50 (1.809)	0.37 (0.731)	0.40 (0.416)
Renal Dysfunction　腎機能障害				
Subjects with Event, n (%)	2 (25.0)	1 (2.3)	2 (25.0)	1 (4.8)
Number of Events	7	4	7	4
Annualized Event Rate, Mean (SD)	0.29 (0.644)	0.05 (0.305)	0.29 (0.644)	0.10 (0.436)
Neurological Symptoms　神経学的症状				
Subjects with Event, n (%)	7 (87.5)	3 (7.0)	7 (87.5)	2 (9.5)
Number of Events	94	8	94	6
Annualized Event Rate, Mean (SD)	4.93 (3.562)	0.26 (1.256)	4.93 (3.562)	0.16 (0.553)
Abdominal Pain　腹痛				
Subjects with Event, n (%)	2 (25.0)	2 (4.7)	2 (25.0)	1 (4.8)
Number of Events	12	4	12	1
Annualized Event Rate, Mean (SD)	0.72 (1.525)	0.29 (1.809)	0.72 (1.525)	0.03 (0.131)

表 2.7.3.3-23　治験実施医療機関別の TTP イベント及び TTP 症状（施設 ID：[redacted] 対 施設 ID：[redacted] 以外）
（EAS Pool I 及び Pool II）（281102／TAK-755-3002 試験統合）（続き）

Event or Manifestation Parameter	Pool I (N=51)		Pool II (N=29)	
	Site [redacted]	Not Site [redacted]	Site [redacted]	Not Site [redacted]
Number of Subjects	**8**	**43**	**8**	**21**
Composite (not including Other TTP Manifestations)　複合 TTP 症状（その他の TTP 症状を含まない）				
Subjects with Event, n (%)	8 (100)	25 (58.1)	8 (100)	16 (76.2)
Number of Events	125	91	125	58
Annualized Event Rate, Mean (SD)	6.85 (2.666)	2.86 (5.401)	6.85 (2.666)	1.70 (2.617)
Other TTP Manifestations　その他の TTP 症状				
Subjects with Event, n (%)	5 (62.5)	9 (20.9)	5 (62.5)	5 (23.8)
Number of Events	10	21	10	15
Annualized Event Rate, Mean (SD)	0.56 (0.545)	0.44 (1.160)	0.56 (0.545)	0.41 (1.202)

EAS=efficacy analysis set; ISE=integrated summary of efficacy; MAHA=microangiopathic hemolytic anemia; SD=standard deviation; TTP=thrombotic thrombocytopenic purpura

Data presented for overall TAK-755 prophylactic treatment observation period (ie, from first dose in the first study [281102 or 3002] in which the subject participated through study treatment discontinuation or data cutoff date (12 Aug 2022)). Source table also includes data by 6-month treatment intervals.

Source: ISS/ISE Table A.1.6

2.7.3.3.4 TAK-755 [redacted] と TAK-755 [redacted] の比較

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]別（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 症状の要約を表 2.7.3.3-24 に示した。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。これは、TAK-755 [redacted] の投与を受けた患者が多く、総曝露期間が長かったことに起因する可能性がある〔m2.7.4 2.1.1（1）3）〕。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。

ADAMTS13 活性及び抗原量のいずれの PK 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（m2.7.1.2.2）。

表 2.7.3.3-24　TAK-755 [redacted]別の TTP イベント及び TTP 症状（EAS Pool I 及び Pool II）
（281102／TAK-755-3002 試験統合）

Event or [redacted] Parameter	Pool I (N=51)		Pool II (N=29)	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Number of Subjects	**32**	**41**	**27**	**27**
Observation Period (days)				
Mean (SD)	230.7 (125.78)	298.1 (181.42)	241.0 (134.72)	412.1 (98.63)
Acute Events	**0**	**0**	**0**	**0**
Subacute Events				
Subjects with Event, n (%)	0	5 (12.2)	0	5 (18.5)
Number of Events	0	5	0	5
Annualized Event Rate, Mean (SD)	0	0.10 (0.272)	0	0.15 (0.326)
Thrombocytopenia　血小板減少症				
Subjects with Event, n (%)	7 (21.9)	14 (34.1)	6 (22.2)	10 (37.0)
Number of Events	19	31	16	24
Annualized Event Rate, Mean (SD)	1.12 (2.689)	1.72 (4.731)	1.12 (2.776)	0.92 (2.184)
MAHA　微小血管障害性溶血性貧血				
Subjects with Event, n (%)	6 (18.8)	11 (26.8)	5 (18.5)	10 (37.0)
Number of Events	7	17	6	12
Annualized Event Rate, Mean (SD)	0.36 (0.848)	0.56 (1.882)	0.36 (0.859)	0.41 (0.619)
Renal Dysfunction　腎機能障害				
Subjects with Event, n (%)	3 (9.4)	0	3 (11.1)	0
Number of Events	11	0	11	0
Annualized Event Rate, Mean (SD)	0.37 (1.347)	0	0.44 (1.460)	0
Neurological Symptoms　神経学的症状				
Subjects with Event, n (%)	6 (18.8)	10 (24.4)	6 (22.2)	9 (33.3)
Number of Events	33	69	33	67
Annualized Event Rate, Mean (SD)	1.29 (3.580)	1.43 (3.278)	1.53 (3.861)	1.87 (3.700)
Abdominal Pain　腹痛				
Subjects with Event, n (%)	2 (6.3)	4 (9.8)	2 (7.4)	3 (11.1)
Number of Events	4	12	4	9
Annualized Event Rate, Mean (SD)	0.22 (0.876)	0.44 (1.969)	0.26 (0.951)	0.23 (0.898)
Composite (not including Other TTP Manifestations)　複合 TTP 症状（その他の TTP 症状を含まない）				
Subjects with Event, n (%)	19 (59.4)	25 (61.0)	17 (63.0)	20 (74.1)
Number of Events	74	129	70	112
Annualized Event Rate, Mean (SD)	3.36 (4.483)	4.14 (6.231)	3.71 (4.721)	3.43 (4.310)
Other TTP Manifestations　その他の TTP 症状				
Subjects with Event, n (%)	7 (21.9)	10 (24.4)	5 (18.5)	9 (33.3)
Number of Events	10	20	7	18
Annualized Event Rate, Mean (SD)	0.52 (1.223)	0.47 (1.162)	0.42 (1.142)	0.53 (1.124)

EAS=efficacy analysis set; ISE=integrated summary of efficacy; MAHA=microangiopathic hemolytic anemia; [redacted]; SD=standard deviation; [redacted]; TTP=thrombotic thrombocytopenic purpura
Data presented for overall TAK-755 prophylactic treatment observation period (ie, from first dose in the first study [281102 or 3002] in which the subject participated through study treatment discontinuation or data cutoff date (12 Aug 2022)). Source table also includes data by 6-month treatment intervals.
Source: ISS/ISE Table A.7 and Table A.8

2.7.3.3.5 個々の試験及び統合試験の全体的な有効性の結論

個々の試験と統合試験の結果は概ね一貫していた。

全体として、TTP イベント及び TTP 症状の平均年間発現率は、TAK-755 定期補充療法を受けた患者の方が標準治療を受けた患者よりも概して低かった。

- 281102 試験の急性 TTP イベント：TAK-755 定期補充療法で 0 件（12 歳以上の患者のイベントの平均年間発現率は 0）、標準治療で 1 件（12 歳以上の患者のイベントの平均年間発現率は 0.05）
- 281102 試験の亜急性 TTP イベント：TAK-755 定期補充療法で 2 件（12 歳以上の患者のイベントの平均年間発現率は 1～2 期で 0、3 期で 0.07）、標準治療で 5 件（12 歳以上の患者のイベントの平均年間発現率は 0.25）
- 281102 試験における TTP 症状の年間発現率：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。
- 281102 試験における血小板減少症は、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 定期補充療法での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。
- 281102 試験では、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 の定期補充療法による TTP 症状の低い発現率は、経時的に維持された（281102 試験の 3 期及び TAK-755-3002 試験まで）。

- 281102 試験 : 3 期の TAK-755 定期補充療法におけるすべての評価項目で観察された有効性データは、1 期及び 2 期の TAK-755 定期補充療法で観察された結果と一貫していた。
- TAK-755-3002 試験：ロールオーバー患者では、急性 TTP イベント、亜急性 TTP イベント及び TTP 症状の平均年間発現率は、先行する第 3 相試験（281102 試験）の TAK-755 定期補充療法下に観察された発現率と概ね一貫していた。
- 281102／TAK-755-3002 試験統合 : TAK-755 の定期補充療法のみを 6 ヵ月の集計に用いた間隔ごとに検討した場合、急性 TTP イベント、亜急性 TTP イベント及び TTP 症状の平均年間発現率は、Pool I（51 例）及び Pool II（Pool II への組入れは、特定の暦日までに 281102 試験へ組入れられ、281102 試験を完了し TAK-755-3002 試験で参加する必要があったこと、281102 試験では小児患者への投与を開始する前に成人及び青年期の患者が組み入れられていたことから、29 例全例が 12 歳以上であった）で、経時的に概ね一貫していた。

TAK-755 及び標準治療は急性 TTP イベントに有効な治療法であった。281102 試験及び TAK-755-3002 試験全体で、中間データカットオフ日時点で、治験責任医師により急性 TTP の確定例又は疑い例（臨床検査による確定ではない）が 8 件報告された。すべての急性 TTP イベントは、TAK-755 又は標準治療のいずれかによる治療後に血小板数及び LDH の正常化により回復した。TAK-755 の投与を受けた急性 TTP イベント 3 件は TAK-755 による治療に反応した（ADAMTS13 を含有する他の薬剤の使用を必要とせずに回復した）。標準治療で報告された 5 件の急性 TTP イベントも、それぞれ 1 種類の標準治療のみを必要とした（FFP 又は有機溶媒／界面活性剤処理血漿など）。

TAK-755 及び標準治療は亜急性 TTP イベントに有効な治療法であった。281102 試験及び TAK-755-3002 試験で報告された 10 件の亜急性 TTP イベントはすべて回復した。その内訳は、最初の治療が治験実施医療機関以外で行われたため、標準治療及び TAK-755 を追加投与した（1 件）。イベントは 1 期（標準治療）終了時に発現し 2 期（TAK-755）まで継続したため

標準治療及び TAK-755 の追加投与を行った（1 件）、標準治療の追加投与のみ（2 件）、TAK-755 の追加投与のみ（3 件）、又は追加投与なし（3 件）であった。

数例で治験責任医師は TTP 症状に対して標準治療又は TAK-755 のいずれかを追加投与することを決定した。これらの症例では治療効果を裏付けるデータが得られている。

全体として、高齢患者は若年患者よりもあらゆる種類の TTP 症状が多く認められる傾向があった。それ以外では、人種、地域、性別又は治験実施医療機関（施設：[redacted] とそれ以外）のいずれにおいても、客観的な臨床検査に基づく TTP 症状の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、主に施設 ID：[redacted] のヨーロッパ系白人女性患者で認められた。この主観的症状の傾向は神経学的症状によるものであり、約 90%のイベントが施設 ID：[redacted] のヨーロッパ系白人成人女性 5 例で発現した。

認められた亜急性 TTP イベントはいずれも TAK-755 [redacted] の定期補充療法期間中に発現し、TAK-755 [redacted] では認められなかった。これは TAK-755 [redacted] の観察期間が長いことに加えて亜急性 TTP イベントの発現数が少ないこと（5 例）、及びすべての有効性パラメータの評価から、[redacted] したバルク製剤に基づく TAK-755 の有効性に差は認められなかった。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

全体集団

cTTP 患者に対する定期的補充療法の推奨用法・用量は、TAK-755 40 IU/kg を 2 週に 1 回又は週 1 回である（有効性の結果は表 2.7.3.4-1 及び表 2.7.3.4-2）。これらの投与レジメンは第 3 相 281102 試験及び TAK-755-3002 試験で評価されており、投与頻度である 2 週に 1 回又は週 1 回は標準治療を用いた現在の最も一般的な臨床診療と一致している。2 週に 1 回投与群と週 1 回投与群の患者数は相互に排他的であり、週 1 回投与群の患者数は 2 週に 1 回投与群の患者数よりも大幅に少なかったため、投与群間の有効性データを直接比較することは困難である。2 週に 1 回及び週 1 回のいずれにおいても、複合 TTP 症状の年間発現率は、TAK-755 の定期補充療法を受けていた患者の方が標準治療の定期補充療法を受けていた患者よりも低かった。

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

- 完了した第 1 相試験 281101 試験、実施中の第 3 相試験 281102 及び TAK-755-3002 試験から得られたデータを用いて実施した popPK 解析により、cTTP 患者に TAK-755 又は標準治療を投与したときの ADAMTS13 活性を適切に記述できた。投与間隔（2 週に 1 回又は週 1 回）及び治療タイプ（TAK-755 又は標準治療）といった外因性要因が ADAMTS13 の PK に影響を与えることが示唆された。成人、青年期及び小児の患者のデータ含む popPK 解析において、体重の影響を考慮した場合、年齢は ADAMTS13 の PK に対する有意な共変量ではなかった。また、人種、性別、血液型、ベースラインのビリルビン量及びベースラインの推算糸球体ろ過量（eGFR）などの内因性要因は ADAMTS13 活性の PK に対する統計学的に有意な共変量ではなかった。これらの内因性要因に基づく、体重に基づく用量調整（m2.7.2.3.2 及び m2.7.2.3.4）以外の更なる用量調節は不要である。

・第 3 相ピボタル試験である 281102 試験の 1 期及び 2 期の個別の TTP 症状に対する曝露（平均血漿中 ADAMTS13 活性）－反応（発現件数）解析及び複合 TTP 症状から、平均血漿中 ADAMTS13 活性の上昇に伴い、血小板減少症、微小血管障害性溶血性貧血及び複合評価項目の発現リスクが有意に低下することが示唆された。また、本解析の結果から、TAK-755（40 IU/kg）の 2 週に 1 回及び週 1 回の両レジメンでは標準治療と比較して ADAMTS13 の曝露量が高いため、TTP 症状（血小板減少症、微小血管障害性溶血性貧血及び複合評価項目）に対する発現を予防する確率が高いことが示され、治験実施計画書で規定した解析の裏付けとなった。さらに、本解析により、TAK-755 の 2 週に 1 回投与で達成された ADAMTS13 の曝露量により、標準治療の 2 週に 1 回及び週 1 回投与よりも臨床的ベネフィットを改善することが示唆された。一般的に、既存のデータから、TAK-755 の週 1 回投与が 2 週に 1 回投与を上回るベネフィットは示唆されていない。ただし、2 週に 1 回投与で TTP 症状が持続する患者については、週 1 回投与が臨床的に適応となる場合がある（m2.7.2.3.4.1）。
・安全性の観点から、TAK-755 40 IU/kg を 2 週に 1 回又は週 1 回投与したときの安全性プロファイルは良好で一貫していた（m2.7.4）。
・cTTP 臨床開発プログラムで得られた安全性に関する所見は、TAK-755 のコンパッショネートユースプログラムで得られた所見と一致しており、このプログラムでは、新生児 1 例及び妊婦 2 例を含む生後 36 時間～72 歳までの cTTP 患者に、TAK-755 の体重に基づき投与したとき、安全性に関する所見又は傾向は認められなかった（m2.7.4）。
・TAK-755 の定期補充療法（2 週に 1 回又は週 1 回）を受けた患者では、急性 TTP イベントは認められず、腎機能障害を除く TTP 症状の発現率は標準治療群と比較して大幅に低下し、良好な有効性の結果が得られた（2.7.3.2.1）。
・TAK-755 の用量調節を必要とした患者は、281102／TAK-755-3002 試験の 54 例中 2 例のみであった（281102 試験 iCSR 11.1.1.2.4 項及び TAK-755-3002 試験 iCSR 11.1.2.11 項）。

要約すると、有効性／安全性の結果と合わせて異なる解析手法を用いて検討することで、臨床指標に対する ADAMTS13 活性の一貫した好ましい効果が確認された。これらの解析結果はいずれも、ADAMTS13 活性と血小板減少症及び微小血管障害性溶血性貧血の客観的指標との間に関連があることを示唆している。したがって、TAK-755 の定期補充療法により標準治療と比較して最大 5 倍の ADAMTS13 の曝露量が得られることから、標準治療による定期補充療法を上回る臨床的ベネフィットが得られる（m2.7.2）。これを踏まえると、TAK-755 40 IU/kg の 2 週に 1 回のレジメンで既に高い ADAMTS13 の曝露量が得られていることから、TAK-755 の週 1 回投与は 2 週に 1 回投与で十分な臨床効果が得られない患者に限定できることが示唆される。TAK-755 定期補充療法の推奨用量は 40 IU/kg の 2 週に 1 回投与である。ただし、過去の標準治療レジメンの使用及び／又は個々の臨床反応に基づき、投与頻度を 2 週に 1 回から週 1 回に変更することができる。

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 の最高血漿中活性（濃度）（C_{max}）は 80%超（0.8 IU/mL 超）の活性を示した（281102 試験 iCSR 14.3.3 項）。TAK-755 投与後の ADAMTS13 活性の C_{max} 及び血漿中トラフ活性（濃度）（C_{trough}）は、TAK-755 40 IU/kg を投与時の PK 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、Day 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。

表 2.7.3.4-1 定期補充療法コホートの投与レジメン別の急性 TTP イベント、亜急性 TTP イベント及び TTP 症状（mFAS、青年期及び成人）（281102 試験）

Event or Manifestation Parameter	SoC		TAK-755			
	Periods 1 and 2 Combined		Periods 1 and 2 Combined		Period 3	
Dosing Regimen	**Q1W**	**Q2W**	**Q1W**	**Q2W**	**Q1W**	**Q2W**
Number of Subjects	**8**	**28**	**8**	**28**	**8**	**26**
Observation Period (years)						
Mean (SD)	0.54 (0.022)	0.54 (0.044)	0.56 (0.038)	0.52 (0.119)	0.59 (0.150)	0.56 (0.230)
Acute Events	0	1 (3.6)	0	0	0	0
Subacute Events						
Subjects with Event, n (%)	1 (12.5)	3 (10.7)	0	0	1 (12.5)	1 (3.8)
Number of Events	1	4	0	0	1	1
Non-model Based Annualized Event Rate, Mean (SD)	0.22 (0.632)	0.27 (0.849)	0	0	0.17 (0.470)	0.04 (0.223)
Model Based Annualized Event Rate, LSM (SE)	NA	NA	NA	NA	NC	NC
Thrombocytopenia 血小板減少症						
Subjects with Event, n (%)	1 (12.5)	17 (60.7)	2 (25.0)	7 (25.0)	2 (25.0)	7 (26.9)
Number of Events	8	66	2	28	2	14
Non-model Based Annualized Event Rate, Mean (SD)	1.79 (5.055)	4.50 (5.707)	0.50 (0.920)	2.29 (4.889)	0.31 (0.573)	1.85 (5.177)
Model Based Annualized Event Rate,[a] LSM (SE)	NA	2.27 (0.735)	NA	1.01 (0.365) p=0.004	NC	NC
MAHA 微小血管障害性溶血性貧血						
Subjects with Event, n (%)	1 (12.5)	9 (32.1)	1 (12.5)	4 (14.3)	2 (25.0)	8 (30.8)
Number of Events	1	18	1	6	2	8
Non-model Based Annualized Event Rate, Mean (SD)	0.22 (0.632)	1.23 (2.180)	0.26 (0.729)	0.39 (1.023)	0.41 (0.784)	0.55 (0.864)
Model Based Annualized Event Rate,[b] LSM (SE)	0.14 (0.190)	0.96 (0.328)	0.14 (0.191)	0.24 (0.159)	NC	NC
Renal Dysfunction 腎機能障害						
Subjects with Event, n (%)	0	2 (7.1)	1 (12.5)	2 (7.1)	0	1 (3.8)
Number of Events	0	5	1	7	0	3
Non-model Based Annualized Event Rate, Mean (SD)	0	0.34 (1.268)	0.24 (0.675)	0.48 (1.753)	0	0.09 (0.438)
Model Based Annualized Event Rate, LSM (SE)	NA	NA	NA	NA	NC	NC
Neurological Symptoms 神経学的症状						
Subjects with Event, n (%)	4 (50.0)	2 (7.1)	3 (37.5)	0	6 (75.0)	1 (3.8)
Number of Events	24	2	16	0	15	2
Non-model Based Annualized Event Rate, Mean (SD)	5.53 (8.872)	0.14 (0.528)	3.64 (6.348)	0	3.58 (4.138)	0.09 (0.447)
Model Based Annualized Event Rate,[a] LSM (SE)	1.36 (1.278)	NA	0.88 (0.838)	NA	NC	NC

表 2.7.3.4-1 定期補充療法コホートの投与レジメン別の急性 TTP イベント、亜急性 TTP イベント及び TTP 症状（mFAS、青年期及び成人）（281102 試験）（続き）

Event or Manifestation Parameter	SoC		TAK-755			
	Periods 1 and 2 Combined		Periods 1 and 2 Combined		Period 3	
Dosing Regimen	**Q1W**	**Q2W**	**Q1W**	**Q2W**	**Q1W**	**Q2W**
Number of Subjects	**8**	**28**	**8**	**28**	**8**	**26**
Abdominal Pain 腹痛						
Subjects with Event, n (%)	3 (37.5)	2 (7.1)	2 (25.0)	0	2 (25.0)	0
Number of Events	5	2	4	0	4	0
Non-model Based Annualized Event Rate, Mean (SD)	1.13 (1.665)	0.14 (0.506)	0.91 (1.681)	0	0.94 (2.183)	0
Model Based Annualized Event Rate,[a] LSM (SE)	0.60 (0.492)	NA	0.48 (0.411)	NA	NC	NC
Composite (not including Other TTP Manifestations)[c] 複合 TTP 症状（その他の TTP 症状を含まない）						
Subjects with Event, n (%)	5 (62.5)	17 (60.7)	5 (62.5)	12 (42.9)	6 (75.0)	12 (46.2)
Number of Events	28	84	24	40	22	20
Non-model Based Annualized Event Rate, Mean (SD)	7.00 (8.281)	6.02 (7.206)	6.02 (7.705)	3.27 (5.003)	5.59 (4.635)	2.40 (5.333)
Model Based Annualized Event Rate,[a] LSM (SE)	3.11 (2.198)	3.36 (0.974)	2.67 (1.903)	1.81 (0.563) p=0.004	NC	NC
Other TTP Manifestations その他の TTP 症状						
Subjects with Event, n (%)	4 (50.0)	10 (35.7)	3 (37.5)	3 (10.7)	1 (12.5)	3 (11.5)
Number of Events	10	14	5	4	6	3
Non-model Based Annualized Event Rate, Mean (SD)	2.25 (3.128)	0.95 (1.616)	1.15 (1.949)	0.26 (0.816)	1.00 (2.817)	0.18 (0.503)
Model Based Annualized Event Rate,[a] LSM (SE)	1.02 (0.732)	0.78 (0.262)	0.67 (0.495)	0.19 (0.114) p=0.030	NC	NC

LSM=least squares mean; MAHA=microangiopathic hemolytic anemia; mFAS=modified full analysis set; NA=not applicable (models did not converge due to sparse events); NC=not calculated; Q1W=every week; Q2W=every2 weeks; SD=standard deviation; SE=standard error; SoC=standard of care; TTP=thrombotic thrombocytopenic purpura

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. Period (1 and 2) and sequence (TAK-755 - SoC, SoC - TAK-755) were included in the model as categorical variables. In the model, SoC, Period 2, and TAK 755 – SoC are treated as reference level for the treatment, period, and sequence effects, respectively.

Due to sparse events, the full model did not converge. Therefore, these results are from a generalized linear mixed-effects model that did not include the treatment sequence as a covariate.

For an individual subject, only data for the first 6 months of a treatment period were included for the composite endpoint; for all other endpoints (thrombocytopenia, MAHA, renal dysfunction, neurological symptoms, abdominal pain, and Other TTP manifestations), data from the entire treatment period were included. Therefore, the numbers of events for each component manifestation added together are not the same as the number of events for the composite endpoint.

If the nominal p-value is not included, then the nominal p-value for treatment difference was >0.05.

Source: Study 281102 iCSR Table st00967_14.2.2.1.21.3 and ISS/ISE Table st00957_14.2.2.2.11.2

表 2.7.3.4-2　投与レジメン別の TTP イベント及び TTP 症状（EAS Pool I 及び Pool II）（281102／TAK-755-3002 試験統合）

Event or Manifestation Parameter	Pool I (N=51)			Pool II (N=29)		
	Q1W	Q2W	Other[a]	Q1W	Q2W	Other[a]
Number of Subjects	**10**	**38**	**3**	**8**	**18**	**3**
Observation Period (days)						
Mean (SD)	548.9 (242.52)	341.3 (248.86)	1015.7 (156.47)	652.5 (119.46)	566.4 (120.64)	1015.7 (156.47)
Acute Events	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
Subacute Events						
Subjects with Event, n (%)	3 (30.0)	2 (5.3)	0	3 (37.5)	2 (11.1)	0
Number of Events	3	2	0	3	2	0
Annualized Events Rate, Mean (SD)	0.18 (0.294)	0.03 (0.109)	0	0.22 (0.315)	0.05 (0.155)	0
Thrombocytopenia　血小板減少症						
Subjects with Event, n (%)	5 (50.0)	13 (34.2)	1 (33.3)	4 (50.0)	7 (38.9)	1 (33.3)
Number of Events	9	52	1	8	31	1
Annualized Events Rate, Mean (SD)	0.76 (1.212)	1.90 (4.626)	0.10 (0.175)	0.66 (1.193)	1.12 (2.664)	0.10 (0.175)
MAHA　微小血管障害性溶血性貧血						
Subjects with Event, n (%)	4 (40.0)	11 (28.9)	1 (33.3)	3 (37.5)	10 (55.6)	1 (33.3)
Number of Events	10	14	1	5	13	1
Annualized Events Rate, Mean (SD)	1.50 (3.689)	0.24 (0.392)	0.13 (0.232)	0.40 (0.735)	0.44 (0.425)	0.13 (0.232)
Renal Dysfunction　腎機能障害						
Subjects with Event, n (%)	1 (10.0)	1 (2.6)	1 (33.3)	1 (12.5)	1 (5.6)	1 (33.3)
Number of Events	1	4	6	1	4	6
Annualized Events Rate, Mean (SD)	0.05 (0.155)	0.05 (0.324)	0.61 (1.054)	0.06 (0.174)	0.11 (0.471)	0.61 (1.054)
Neurological Symptoms　神経学的症状						
Subjects with Event, n (%)	6 (60.0)	2 (5.3)	2 (66.7)	6 (75.0)	1 (5.6)	2 (66.7)
Number of Events	63	4	35	63	2	35
Annualized Events Rate, Mean (SD)	2.99 (3.763)	0.23 (1.287)	3.97 (3.511)	3.74 (3.874)	0.05 (0.217)	3.97 (3.511)
Abdominal Pain　腹痛						
Subjects with Event, n (%)	3 (30.0)	1 (2.6)	0	3 (37.5)	0	0
Number of Events	13	3	0	13	0	0
Annualized Events Rate, Mean (SD)	0.63 (1.364)	0.31 (1.924)	0	0.79 (1.500)	0	0

表 2.7.3.4-2　投与レジメン別の TTP イベント及び TTP 症状（EAS Pool I 及び Pool II）（281102／TAK-755-3002 試験統合）（続き）

Event or Manifestation Parameter	Pool I (N=51)			Pool II (N=29)		
	Q1W	Q2W	Other[a]	Q1W	Q2W	Other[a]
Number of Subjects	**10**	**38**	**3**	**8**	**18**	**3**
Composite (not including Other TTP Manifestations)　複合 TTP 症状（その他の TTP 症状を含まない）						
Subjects with Event, n (%)	8 (80.0)	22 (57.9)	3 (100)	7 (87.5)	14 (77.8)	3 (100)
Number of Events	96	77	43	90	50	43
Annualized Events Rate, Mean (SD)	5.94 (4.810)	2.74 (5.385)	4.81 (2.671)	5.65 (3.856)	1.72 (2.729)	4.81 (2.671)
Other TTP Manifestations　その他の TTP 症状						
Subjects with Event, n (%)	6 (60.0)	7 (18.4)	1 (33.3)	5 (62.5)	4 (22.2)	1 (33.3)
Number of Events	18	10	3	16	6	3
Annualized Events Rate, Mean (SD)	1.38 (2.018)	0.23 (0.545)	0.30 (0.525)	1.13 (1.812)	0.18 (0.386)	0.30 (0.525)

EAS=efficacy analysis set; ISE=integrated summary of efficacy; MAHA=microangiopathic hemolytic anemia; Q1W=every week; Q2W=every 2 weeks; SD=standard deviation; TTP=thrombotic thrombocytopenic purpura

Data presented for overall TAK-755 prophylactic treatment observation period (ie, from first dose in the first study [281102 or 3002] in which the subject participated through study completion/discontinuation or data cutoff date (12 Aug 2022) whichever came first) and not counting gaps in TAK-755 prophylactic treatment (eg, when subject took SoC prophylactic treatment in Study 281102). Source table also includes data by 6-month treatment intervals.

The 3 subjects (281101-[redacted], 281101-[redacted], and 281102-[redacted]) who had "other" regimens: The other regimen was "resume" (presumably meaning resumption of the regimen they were on in Study 281102). They were on Q2W. An additional subject (281102-[redacted]) had a regimen of Q3W (every 3 weeks) reported but this was a data entry error and the regimen was actually Q2W; this subject is in both Q2W columns in this table.

Source: ISS/ISE Table A.1.7

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。

また、TAK-755 又は標準治療薬を投与後の ADAMTS13 活性の曝露量に関する薬物動態パラメータは、日本人患者と非日本人患者で概ね同程度であった〔m2.7.2.3.3.1（3）〕。

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〔m2.7.2.3.3.1（3）〕。

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〔2.7.3.2.1.4（6）〕。

（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（m2.7.4.5.1.2）。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

TAK-755 の長期の有効性は、オープン継続投与試験である TAK-755-3002 試験で評価中である。この試験には、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（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）。これら 29 例は、281102 試験及び TAK-755-3002 試験で TAK-755 の定期補充療法を受けており、投与期間の中央値は 2.0 年（範囲：1.2～3.3 年）であった。TAK-755 の定期補充療法期間中に急性 TTP イベントを発現した患者はいなかった。これらの患者における亜急性 TTP イベントの平均年間発現率（±標準偏差）は 0.10（±0.215）であり、6 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。

表 2.7.3.5-1　投与間隔別の急性及び亜急性 TTP イベント及び TTP 症状の平均年間発現率（±標準偏差）
（EAS Pool II）（281102／TAK-755-3002 試験統合）

	Treatment Interval							
Event or Manifestation	**0 to <6 months**	**6 to <12 months**	**12 to <18 months**	**18 to <24 months**	**24 to <30 months**	**30 to <36 months**	**≥36 months**	**Overall**
Number of Subjects	**29**	**29**	**29**	**21**	**15**	**2**	**2**	**29**
Observation Period (days)								
Mean (SD)	168.0 (0.00)	168.0 (0.00)	149.6 (34.06)	140.8 (50.55)	59.5 (68.96)	168.0 (0.00)	98.0 (2.83)	636.6 (181.08)
TTP Events								
Acute	0	0	0	0	0	0	0	0
Subacute	0.00 (0.000)	0.07 (0.371)	0.22 (0.662)	0.10 (0.436)	0.00 (0.000)	0.00 (0.000)	0.00 (0.000)	0.10 (0.215)
TTP manifestations								
Thrombocytopenia　血小板減少症	1.10 (2.756)	0.69 (2.687)	0.74 (1.954)	0.50 (1.329)	0.00 (0.000)	1.00 (1.414)	0.00 (0.000)	0.89 (2.187)
MAHA　微小血管障害性溶血性貧血	0.34 (0.936)	0.55 (0.910)	0.39 (1.089)	0.12 (0.547)	0.00 (0.000)	0.00 (0.000)	0.00 (0.000)	0.40 (0.507)
Renal Dysfunction　腎機能障害	0.55 (1.844)	0.07 (0.371)	0.14 (0.743)	0.00 (0.000)	0.00 (0.000)	0.00 (0.000)	0.00 (0.000)	0.15 (0.497)
Neurological Symptoms　神経学的症状	1.24 (4.015)	0.97 (1.973)	1.27 (3.208)	2.30 (4.123)	3.24 (8.052)	9.00 (12.728)	11.76 (16.631)	1.47 (2.845)
Abdominal Pain　腹痛	0.28 (1.032)	0.28 (1.162)	0.14 (0.516)	0.19 (0.873)	0.62 (2.410)	0.00 (0.000)	0.00 (0.000)	0.22 (0.832)
Composite (not including Other TTP Manifestations) 複合 TTP 症状（その他の TTP 症状を含まない）	3.52 (5.089)	2.55 (3.776)	2.68 (4.638)	3.11 (3.942)	3.86 (8.144)	10.00 (14.142)	11.76 (16.631)	3.12 (3.485)
Other TTP Manifestations　その他の TTP 症状	0.41 (1.240)	0.41 (1.547)	0.56 (1.202)	0.19 (0.873)	1.87 (7.230)	1.00 (1.414)	1.68 (2.376)	0.45 (1.054)

EAS=efficacy analysis set; ISE=integrated summary of efficacy; MAHA=microangiopathic hemolytic anemia; SD=standard deviation; SoC=standard of care; TTP=thrombotic thrombocytopenic purpura
Data presented for overall TAK-755 prophylactic treatment observation period (ie, from first dose in Study 281102 through study completion/discontinuation or the data cutoff date (12 Aug 2022), whichever came first, and not counting gaps in TAK-755 prophylactic treatment [eg, when subject took SoC prophylactic treatment in Study 281102]). Source table also includes data by 6-month treatment intervals.
Source: ISS/ISE Table A.1.1

2.7.3.6 参考文献

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

[2] 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.

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

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

[6] 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.

[7] Allford SL, Hunt BJ, Rose P, Machin SJ; Haemostasis and Thrombosis Task Force, British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the diagnosis and management of the thrombotic microangiopathic haemolytic anaemias. Br J Haematol. 2003;120(4):556-73.

[8] George JN. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura - 2010. Blood, 2010;116(20):4060-9.

[9] Matsumoto M, Bennett CL, Isonishi A, Qureshi Z, Hori Y, Hayakawa M, et al. Acquired Idiopathic ADAMTS13 activity deficient thrombocytopenic purpura in a population from Japan. PLoS. ONE. 2012;7(3):e33029.

[10] Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, Liesner R, Rose P, Peyvandi F, et al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. Br J Haematol. 2012;158(3):323-35.

[11] Veyradier A, Meyer D. Thrombotic thrombocytopenic purpura and its diagnosis. J Thromb Haemost. 2005;3(11):2420-7.

[12] 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.

[13] Kremer Hovinga JA, George JN. Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. N Engl J Med. 2019;381(17):1653-62.

[14] 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.

[15] FDA Meeting BB cTTP Clnical benefit_20[redacted]

[16] FDA Written response to request on efficacy evaluation_20[redacted]

[17] EMA Scientific Advice BB on cTTP_20[redacted]

[18] 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.

[19] 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.

[20] 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.

[21] Hughes C, McEwan JR, Longair I, Hughes S, Cohen H, Machin S, et al. Cardiac involvement in acute thrombotic thrombocytopenic purpura: association with troponin T and IgG antibodies to ADAMTS 13. J Thromb Haemost.2009; 7(4):529-36.

2.7.3.7 付録

該当なし

目次

略号一覧表 8
2.7.4 臨床的安全性 9
2.7.4.1 医薬品への曝露 9
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 9
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 20
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 35
2.7.4.2 有害事象 53
2.7.4.2.1 有害事象の解析 53
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 123
2.7.4.3 臨床検査値の評価 124
2.7.4.3.1 281101 試験における臨床検査値の評価 124
2.7.4.3.2 281102 試験における臨床検査値の評価 124
2.7.4.3.3 TAK-755-3002 試験における臨床検査値の評価 124
2.7.4.3.4 281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける臨床検査値の評価 124
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 125
2.7.4.4.1 バイタルサイン 125
2.7.4.4.2 身体所見及び神経学的検査 125
2.7.4.4.3 心電図 125
2.7.4.4.4 免疫原性 125
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 130
2.7.4.5.1 内因性要因 130
2.7.4.5.2 外因性要因 134
2.7.4.5.3 薬物相互作用 139
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 139
2.7.4.5.5 過量投与 140
2.7.4.5.6 薬物乱用 140
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 140
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 140
2.7.4.6 市販後データ 142
2.7.4.7 参考文献 143
2.7.4.8 付録 144

表

表 2.7.4.1-1　cTTP における安全性情報が得られた TAK-755 の臨床試験 9
表 2.7.4.1-2　安全性に関する統合解析のための 281102 試験及び TAK-755-3002 試験の患者データの統合 15

表 2.7.4.1-3　m5.3.5.3-1 に示す有害事象の統合データの要約.....18
表 2.7.4.1-4　cTTP を対象とした各臨床試験における患者の内訳 21
表 2.7.4.1-5　cTTP を対象とした各臨床試験における患者の内訳（日本人集団） 22
表 2.7.4.1-6　281102 試験における TAK-755 製剤及び年齢層別の TAK-755 に対する曝露期間（月数） 25
表 2.7.4.1-7　281102 試験の定期補充療法コホートにおける TAK-755 及び標準治療への曝露状況 26
表 2.7.4.1-8　281102 試験の定期補充療法コホートにおける TAK-755 及び標準治療への曝露状況（集団 A：12 歳以上の成人及び青年期患者集団） 27
表 2.7.4.1-9　281102 試験における TAK-755 製剤別の TAK-755 に対する曝露期間（月数）（日本人集団） 27
表 2.7.4.1-10　281102 試験の定期補充療法コホートにおける TAK-755 及び標準治療への曝露状況（日本人集団） 28
表 2.7.4.1-11　TAK-755-3002 試験における TAK-755 への曝露状況 29
表 2.7.4.1-12　281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける治験薬への曝露状況 31
表 2.7.4.1-13　281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける治験薬への曝露状況（成人及び青年期患者集団） 32
表 2.7.4.1-14　281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける治験薬への曝露状況 （日本人集団） 34
表 2.7.4.1-15　281101 試験における患者背景.....36
表 2.7.4.1-16　281101 試験における患者背景（日本人集団）.....36
表 2.7.4.1-17　281102 試験の定期補充療法コホートにおける患者背景.....37
表 2.7.4.1-18　281102 試験の定期補充療法コホートにおける患者背景 （集団 A：12 歳以上の成人及び青年期患者集団）.....39
表 2.7.4.1-19　281102 試験の定期補充療法コホートにおける患者背景 （集団 B：18 歳以上の成人患者集団） 40
表 2.7.4.1-20　281102 試験の定期補充療法コホートにおける患者背景 （集団 C：12 歳以上 18 歳未満の青年期患者集団）.....41
表 2.7.4.1-21　281102 試験の定期補充療法コホートにおける患者背景（日本人集団） 42
表 2.7.4.1-22　TAK-755-3002 試験における患者背景.....43
表 2.7.4.1-23　281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける患者背景 46
表 2.7.4.1-24　281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける定期補充療法コホートの年齢層別の身長、体重及び BMI.....47
表 2.7.4.1-25　281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける患者背景 （成人及び青年期患者集団） 48
表 2.7.4.1-26　281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける患者背景 （日本人集団） 49
表 2.7.4.1-27　281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける cTTP 治療歴 50

表 2.7.4.1-28　281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける試験開始前の cTTP 治療歴（成人及び青年期患者集団）.....51
表 2.7.4.1-29　281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける cTTP 治療歴（日本人集団）.....52
表 2.7.4.2-1　281102 試験及び TAK-755-3002 試験それぞれの定期補充療法下の有害事象の概要〔n (%) E〕.....54
表 2.7.4.2-2　281102 試験の定期補充療法下の有害事象の概要〔n (%) E〕（日本人集団）.....55
表 2.7.4.2-3　TAK-755-3002 試験の定期補充療法下の有害事象（日本人集団）.....56
表 2.7.4.2-4　定期補充療法コホートの有害事象の概要（Safety Analysis Set）（281102 試験）.....58
表 2.7.4.2-5　定期補充療法コホートの有害事象の概要（Safety Analysis Set）（281102 試験）（集団 A：12 歳以上の成人及び青年期患者集団）.....59
表 2.7.4.2-6　定期補充療法コホートの有害事象の概要（Safety Analysis Set）（281102 試験）（集団 B：18 歳以上の成人患者集団）.....59
表 2.7.4.2-7　定期補充療法コホートの有害事象の概要（Safety Analysis Set）（281102 試験）（集団 C：12 歳以上 18 歳未満の青年期患者集団）.....60
表 2.7.4.2-8　281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける定期補充療法下の有害事象の概要.....61
表 2.7.4.2-9　281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける定期補充療法下の有害事象の概要（Safety Analysis Set）（集団 A：12 歳以上の成人及び青年期患者集団）.....64
表 2.7.4.2-10　281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける定期補充療法下の有害事象の概要（Safety Analysis Set）（集団 B：18 歳以上の成人患者集団）.....65
表 2.7.4.2-11　281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける定期補充療法下の有害事象の概要（Safety Analysis Set）（集団 C：12 歳以上 18 歳未満の青年期患者集団）.....66
表 2.7.4.2-12　281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける定期補充療法下の有害事象の概要（日本人集団）.....68
表 2.7.4.2-13　281101 試験において 2 例以上に認められた有害事象〔n (%) E〕.....70
表 2.7.4.2-14　281101 試験において認められた有害事象（日本人集団）.....72
表 2.7.4.2-15　281102 試験の定期補充療法コホートにおいて 1～2 期及び 3 期中に患者の 5%以上に認められた有害事象の基本語〔n (%) E〕.....73
表 2.7.4.2-16　281102 試験の定期補充療法コホートにおいて患者全体の 5%以上に認められた有害事象の基本語：1 期、2 期及び 3 期別〔n (%) E〕（集団 A：12 歳以上の成人及び青年期患者集団）.....75
表 2.7.4.2-17　281102 試験の定期補充療法コホートにおいて患者全体の 5%以上に認められた有害事象の基本語：1 期、2 期及び 3 期別〔n (%) E〕（集団 B：18 歳以上の成人患者集団）.....77

表 2.7.4.2-18　281102 試験の定期補充療法コホートにおいて認められたすべての有害事象の基本語：1 期、2 期及び 3 期別〔n (%) E〕（集団 C：12 歳以上 18 歳未満の青年期患者集団）.....79
表 2.7.4.2-19　281102 試験の定期補充療法コホートにおいて患者全体の 5%以上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の基本語：1 期、2 期及び 3 期別〔n (%) E〕（集団 A：12 歳以上の成人及び青年期患者集団）.....80
表 2.7.4.2-20　281102 試験の定期補充療法コホートにおいて患者全体の 5%以上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の基本語：1 期、2 期及び 3 期別〔n (%) E〕（集団 B：18 歳以上の成人患者集団）.....80
表 2.7.4.2-21　281102 試験の定期補充療法コホートにおいて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すべての有害事象の基本語：1 期、2 期及び 3 期別〔n (%) E〕（集団 C：12 歳以上 18 歳未満の青年期患者集団）.....81
表 2.7.4.2-22　281102 試験の 1～2 期に日本人集団の定期補充療法コホートで投与された患者に認められた有害事象の基本語：いずれかの投与群で患者数の多い順（日本人集団）〔n (%) E〕.....82
表 2.7.4.2-23　281102 試験の 3 期に日本人集団の定期補充療法コホートで TAK-755 が投与された患者に認められた有害事象の基本語：患者数の多い順（日本人集団）〔n (%) E〕.....82
表 2.7.4.2-24　TAK-755-3002 試験の患者の 5%以上に認められた有害事象の基本語〔n (%) E〕.....83
表 2.7.4.2-25　種類別にまとめた ISS/ISE の有害事象の表一覧.....84
表 2.7.4.2-26　281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける TAK-755 による定期補充療法下で EAER が 10 件／100 人年以上の有害事象の基本語（EAER の高い順）.....86
表 2.7.4.2-27　281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける標準治療による定期補充療法下で EAER が 10 件／100 人年以上の有害事象の基本語（EAER の高い順）.....87
表 2.7.4.2-28　281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける TAK-755 又は標準治療のいずれかによる定期補充療法下で EAER が 10 件／100 人年以上の有害事象の基本語：いずれかの治療下で最も高い EAER の高い順.....88
表 2.7.4.2-29　281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける TAK-755 による定期補充療法下で EAER が 10 件／100 人年以上の有害事象の基本語（EAER の高い順）（集団 A：12 歳以上の成人及び青年期患者集団）.....90
表 2.7.4.2-30　281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける標準治療による定期補充療法下で EAER が 10 件／100 人年以上の有害事象の基本語（EAER の高い順）（集団 A：12 歳以上の成人及び青年期患者集団）.....91
表 2.7.4.2-31　281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける TAK-755 による定期補充療法下で EAER が 10 件／100 人年以上の有害事象の基本語（EAER の高い順）（集団 B：18 歳以上の成人患者集団）.....92

表 2.7.4.2-32　281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける標準治療による定期補充療法下で EAER が 10 件／100 人年以上の有害事象の基本語（EAER の高い順）（集団 B：18 歳以上の成人患者集団）.....93
表 2.7.4.2-33　281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける TAK-755 による定期補充療法下で EAER が 10 件／100 人年以上の有害事象の基本語（EAER の高い順）（集団 C：12 歳以上 18 歳未満の青年期患者集団）.....94
表 2.7.4.2-34　281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける標準治療による定期補充療法下で EAER が 10 件／100 人年以上の有害事象の基本語（EAER の高い順）（集団 C：12 歳以上 18 歳未満の青年期患者集団）.....94
表 2.7.4.2-35　281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける定期補充療法下の有害事象の基本語（日本人集団）.....96
表 2.7.4.2-36　281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける定期補充療法下の治験薬との因果関係が関連ありと判断された有害事象：標準治療による定期補充療法下の EAER の高い順.....98
表 2.7.4.2-37　281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける定期補充療法下の治験薬との因果関係が関連ありと判断された有害事象：TAK-755 による定期補充療法下の EAER の高い順（集団 A：12 歳以上の成人及び青年期患者集団）.....99
表 2.7.4.2-38　281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける定期補充療法下の治験薬との因果関係が関連ありと判断された有害事象：TAK-755 による定期補充療法下の EAER の高い順（集団 B：18 歳以上の成人患者集団）.....100
表 2.7.4.2-39　281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける定期補充療法下の治験薬との因果関係が関連ありと判断された有害事象：標準治療による定期補充療法下の EAER の高い順（集団 C：12 歳以上 18 歳未満の青年期患者集団）.....100
表 2.7.4.2-40　281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける定期補充療法下の治験薬との因果関係が関連ありと判断された有害事象（日本人集団）.....101
表 2.7.4.2-41　281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける定期補充療法下の重度の有害事象：TAK-755 投与下の EAER の高い順.....102
表 2.7.4.2-42　281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける定期補充療法下の重度の有害事象：TAK-755 投与下の EAER の高い順 （集団 A：12 歳以上の成人及び青年期患者集団）.....103
表 2.7.4.2-43　281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける定期補充療法下の重度の有害事象：TAK-755 投与下の EAER の高い順（集団 B：18 歳以上の成人患者集団）.....103
表 2.7.4.2-44　281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける定期補充療法下の重度の有害事象（日本人集団）.....104
表 2.7.4.2-45　281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける定期補充療法下で 2 例以上に認められた時間的関連がある有害事象：定期補充療法を受けた患者全体で発現頻度の高い順〔n (%) E〕.....105
表 2.7.4.2-46　281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける定期補充療法下で 2 例以上に認められた時間的関連がある有害事象：定期補充療法を受けた患者

全体で発現頻度の高い順〔n (%) E〕（集団 A：12 歳以上の成人及び青年期患者集団）.....106
表 2.7.4.2-47　281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける定期補充療法下で 2 例以上に認められた時間的関連がある有害事象：定期補充療法を受けた患者全体で発現頻度の高い順〔n (%) E〕（集団 B：18 歳以上の成人患者集団）.....107
表 2.7.4.2-48　有害事象が発現した成人患者の割合で 5%を超える差がみられた有害事象（TAK-755 [redacted] 投与下と TAK-755 [redacted] 投与下の比較）〔n (%) E〕.....108
表 2.7.4.2-49　281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける定期補充療法下の重篤な有害事象（集団 A：12 歳以上の成人及び青年期患者集団）.....110
表 2.7.4.2-50　281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける定期補充療法下の重篤な有害事象（集団 B：18 歳以上の成人患者集団）.....111
表 2.7.4.2-51　281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける定期補充療法下の重篤な有害事象（集団 C：12 歳以上 18 歳未満の青年期患者集団）.....111
表 2.7.4.2-52　281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおいて定期補充療法を受けた患者全体の 10%超に認められた有害事象の器官別大分類：定期補充療法を受けた患者全体において発現頻度の高い順〔n (%) E〕.....114
表 2.7.4.2-53　281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおいて定期補充療法を受けた患者全体の 10%超に認められた有害事象の器官別大分類：定期補充療法を受けた患者全体において発現頻度の高い順〔n (%) E〕（集団 A：12 歳以上の成人及び青年期患者集団）.....115
表 2.7.4.2-54　281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおいて定期補充療法を受けた患者全体の 10%超に認められた有害事象の器官別大分類：定期補充療法を受けた患者全体において発現頻度の高い順〔n (%) E〕（集団 B：18 歳以上の成人患者集団）.....116
表 2.7.4.2-55　281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおいて定期補充療法を受けた患者全体の 10%超に認められた有害事象の器官別大分類：定期補充療法を受けた患者全体において発現頻度の高い順〔n (%) E〕（集団 C：12 歳以上 18 歳未満の青年期患者集団）.....116
表 2.7.4.2-56　281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける定期補充療法下の有害事象の器官別大分類：定期補充療法を受けた患者全体において発現頻度の高い順 〔n (%) E〕（日本人集団）.....117
表 2.7.4.2-57　過敏症反応に関連して認められることが多い有害事象.....120
表 2.7.4.2-58　治験薬に対する過敏症と一致する有害事象.....122
表 2.7.4.4-1　281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける、rADAMTS13 に対する結合抗体が検出された患者数〔n (%)〕.....127
表 2.7.4.4-2　281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける、rADAMTS13 に対する結合抗体が検出された患者数〔n (%)〕（集団 A：12 歳以上の成人及び青年期患者集団）.....128

表 2.7.4.4-3　281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける、rADAMTS13 に対する結合抗体が検出された患者数〔n (%)〕（集団 B：18 歳以上の成人患者集団）.....128
表 2.7.4.5-1　内因性要因に基づくサブセット解析を示す ISS/ISE の表 130
表 2.7.4.5-2　281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける、定期補充療法下の治験薬への曝露状況：年齢層別 131
表 2.7.4.5-3　281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける、定期補充療法下の有害事象の概要：年齢層別 132
表 2.7.4.5-4　地域及び治験実施医療機関に基づくサブセット解析を示す ISS/ISE の表 134
表 2.7.4.5-5　281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける、定期補充療法下の有害事象の概要：治験実施医療機関別 135
表 2.7.4.5-6　281102 試験で定期補充療法を受けた 12 歳以上の患者における有害事象の概要：投与頻度別〔n (%) E〕 138

図

図 2.7.4.1-1　cTTP を対象とした試験における患者フロー 23

略号一覧表

略号	略していない表現	説明（又は日本語）
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
BMI	body mass index	体格指数
CBC	complete blood count	全血球計算
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
COVID-19	coronavirus disease 2019	コロナウイルス感染症 2019
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
eCRF	electronic case report form	電子症例報告書
FFP	fresh frozen plasma	新鮮凍結血漿
iCSR	interim clinical study report	中間総括報告書
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（免疫原性）血栓性血小板減少性紫斑病
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
[redacted]	[redacted]	[redacted]
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
rADAMTS13	recombinant ADAMTS13	遺伝子組換え ADAMTS13
[redacted]	[redacted]	[redacted]
TTP	thrombotic thrombocytopenic purpura	血栓性血小板減少性紫斑病
VWF	von Willebrand factor	フォン・ヴィレブランド因子

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 全臨床試験の説明及び安全性試験の叙述

TAK-755 の先天性血栓性血小板減少性紫斑病（cTTP）患者に対する酵素補充療法としての製造販売承認申請を裏付ける臨床安全性データは、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）で構成される（表 2.7.4.1-1）。安全性の観点からみた試験の概要を本項の下位項目に示す。これらの試験の詳細な説明は 2.7.6.1～2.7.6.3 に示す。計画された中間解析のデータカットオフ日である 2022 年 8 月 12 日時点で、cTTP を対象とした臨床試験で TAK-755 の投与を受けた患者数は 65 例（重複除く）であった。この他、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 患者数は、2022 年 12 月 1 日時点で 9 例であった。全体の曝露状況については 2.7.4.1.2 に示す。また、本製造販売承認申請は成人患者（18 歳以上）及び青年期患者（12～17 歳）を対象としたものであるが、一部の試験では小児患者（12 歳未満）も対象としていた。より多くのデータに基づいて安全性を評価するため、本資料では小児患者のデータも含めて記載した。

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）における結果についても併せて記載した。なお、281102 試験及び TAK-755-3002 試験でオンデマンド療法を受けた患者はすべて 18 歳以上であり、小児患者は含まれていない。そのため、本資料での小児患者データを除いた結果は定期補充療法を受けた患者の安全性について記載した。

表 2.7.4.1-1　cTTP における安全性情報が得られた TAK-755 の臨床試験

試験番号/状況 添付資料番号	課題名	投与例数	主目的
281101 試験 /完了 5.3.3.2-1（評価）	cTTP[a] 患者を対象として安全性及び薬物動態を評価する第 1 相、前向き、非対照、非盲検、多施設共同、用量漸増試験	15 例 （日本人患者 2 例を含む）	安全性
281102 試験 /実施中 5.3.5.1-1（評価）	cTTP に対する TAK-755[b] による定期補充療法及びオンデマンド療法を評価する第 3 相、無作為化、対照試験	48 例 （日本人患者 5 例を含む）	有効性
TAK-755-3002 試験 /実施中 5.3.5.2-1（評価）	cTTP に対する TAK-755[b] による定期補充療法及びオンデマンド療法を評価する第 3b 相、非盲検、継続試験	36 例 （日本人患者 5 例を含む）	安全性

cTTP＝先天性血栓性血小板減少性紫斑病、hTTP=先天性血栓性血小板減少性紫斑病、rADAMTS13=遺伝子組換え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. 治験実施計画書では、cTTP は hTTP と表記。
b. 治験実施計画書では BAX 930 又は rADAMTS13 と表記。

TAK-755 は現在、後天性（免疫原性）血栓性血小板減少性紫斑病（iTTP）及び鎌状赤血球症でも検討されている。本申請の対象外であるが、これらの試験の簡単な説明を以下に示す。

・SHP655-201 試験は、急性 TTP イベントを発現した成人 iTTP 患者を対象として TAK-755 を評価した第 2 相、二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験であり、2021 年 8 月に完了した。急性 TTP イベントが発現した患者に対して、イベントが寛解するまで、標準治療（連日の血漿交換）に加えて TAK-755 及び／又はプラセボを投与した。20 例に TAK-755 40 IU/kg を 1 日 1 回又は 1 日 2 回、最大 15 回投与した。本試験の安全性の結果は、cTTP を対象とした臨床試験での安全性所見と概ね一致している。本試験において TAK-755 の忍容性は概ね良好であり、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ず、安全性の懸念は認められなかった。

・SHP655-101 試験は鎌状赤血球症患者を対象とした第 1 相、二重盲検試験であり、現在実施中である。19 例を 3:1 の比で TAK-755（40 IU/kg、80 IU/kg、又は 160 IU/kg）又はプラセボに無作為に割り付け、治験薬を単回投与した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で治験薬と因果関係ありと判断された重篤な有害事象は認められていない。

（1）281101 試験

281101 試験は、ADAMTS13（トロンボスポンジン 1 型モチーフを有するディスインテグリン及びメタロプロテイナーゼ第 13 番）活性が正常値の 6%未満の cTTP 患者を対象として、TAK-755 を単回投与したときの安全性及び薬物動態を評価し、その後のピボタル第 3 相試験で評価する用量を確立するために実施した TAK-755 の第 1 相、first-in-human 試験であり、完了している。計 15 例（日本人患者 2 例を含む）に対し、TAK-755 5 IU/kg（3 例）、20 IU/kg（3 例）又は 40 IU/kg（9 例）のいずれかを 1 回投与し、投与後 96 時間以上のモニタリングを入院で実施し、その後 TAK-755 投与後 28±3 日目に最終来院を実施した。TAK-755 投与前の少なくとも 10 日間において、新鮮凍結血漿（FFP）やクリオプレシピテートなどの ADAMTS13 含有製剤の投与を受けた患者はいなかった。安全性は、有害事象、併用薬、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）、バイタルサイン、身体所見、心電図、妊娠検査、及び免疫原性〔遺伝子組換え ADAMTS13（rADAMTS13）に対する結合抗体及び中和抗体（インヒビター）、並びにチャイニーズハムスター卵巣（CHO）タンパク質に対する抗体〕のモニタリングにより評価した。スクリーニング中にウイルス血清検査と国際標準比（INR）の測定を行った。

（2）281102 試験

281102 試験は、ADAMTS13 活性が正常値の 10%未満の成人、青年期及び小児の cTTP 患者を対象として、TAK-755 の有効性、安全性、薬物動態、薬力学及び健康関連の生活の質（HRQoL）に対する影響を標準治療（血漿製剤による治療）と比較評価する第 3 相、無作為化、対照試験であり、現在実施中である。試験の概要及び安全性データの収集方法は以下のとおり計画した。なお、試験のフローチャートは 281102 試験 中間総括報告書（iCSR）9.1.1 項に示す。

患者は、定期補充療法コホート（試験の主要部分）又はオンデマンド療法コホートのいずれかに登録するものとした。

・**定期補充療法コホート**には、各 6 ヵ月間の 3 つの投与期間（1～2 期及び 3 期）と最大 3 つの薬物動態評価期間（PK-I 期、PK-II 期、及び PK-III 期）を設ける。

○ 投与期間：**1～2 期**はクロスオーバー投与期間であり、6 ヵ月間の TAK-755 投与（40 IU/kg で 2 週に 1 回又は週 1 回）後に 6 ヵ月間の標準治療を実施する群と、その逆の順序で治療を実施する群のいずれかに患者を無作為に割り付ける。**3 期**では、定期補充療法コホートの全患者に、さらに 6 ヵ月間にわたって TAK-755 を投与する。

○ 薬物動態評価期間：定期補充療法コホートの全患者を対象として PK-I 期を実施する。定期補充療法コホートの一部の患者を対象として PK-II 期及び PK-III 期を実施する（詳細は下記参照）。

・**PK-I 期**は 1 期の前に実施し、TAK-755 の単回投与後に標準治療の単回投与又はその逆の順序での薬物動態を評価するクロスオーバー薬物動態評価期間である。

・**PK-II 期**は 2 期の後に実施し、1 期又は 2 期で TAK-755 [redacted]（バルク製剤を[redacted]）の投与を受けた患者を対象に、TAK-755 [redacted] と TAK-755 [redacted]（バルク製剤を[redacted]）との薬物動態の同等性を評価するクロスオーバー薬物動態評価期間である。PK-II 期では、TAK-755 [redacted] の単回投与後に TAK-755 [redacted] を単回投与したとき又は逆の順序で投与したときの薬物動態を評価する。

・**PK-III 期**は、3 期の後の投与終了時に実施され、TAK-755 [redacted] を単回投与したときの薬物動態を評価し、TAK-755 [redacted] を投与する試験に登録した患者及び TAK-755 [redacted] を投与する試験に登録した患者サブセットを対象に実施される。

・本試験に登録された適格な患者に急性 TTP イベントが発現した場合は、**オンデマンド療法コホート**に登録し、標準治療と TAK-755（初回投与は 40 IU/kg、2 回目の投与は 2 日目に 20 IU/kg、3 日目以降は急性 TTP イベントの回復 2 日後まで 15 IU/kg を 1 日 1 回投与）のいずれかによる緊急治療に無作為に割り付けることができる。急性 TTP イベントが回復し、オンデマンド療法コホートを完了した患者は、定期補充療法コホートへの移行（オンデマンド療法コホートで無作為に割り付けられたものと同じ治療を 1 期から直接開始）又は試験参加の終了のいずれかを選択することができる。

本試験の安全性に関する目的は、定期補充療法コホートとオンデマンド療法コホートの両方において、因果関係が関連ありと判断された有害事象及び重篤な有害事象に基づき TAK-755 の安全性及び忍容性を評価すること、並びに定期補充療法コホートとオンデマンド療法コホートの両方において、rADAMTS13 に対する結合抗体及び中和抗体の発現頻度を指標として TAK-755 の免疫原性を評価することである。その他の安全性の評価項目には、バイタルサイン、血液生化学的検査及び血液学的検査の臨床的関連がある変化を含める。

定期補充療法コホートの患者については、スクリーニング（有害事象の評価なし）、PK 投与及び採血のための来院、定期補充療法下の治験薬投与のための来院（通常は 2 週に 1 回であるが、週 1 回の可能性あり）、急性 TTP イベントに関する必要時の来院、及び試験完了／中止来院（治験薬の最終投与から 28 日後）を含む全来院時に、有害事象、併用薬／非薬物療法、及びバイタルサインを評価する。臨床検査については、全血球計算（CBC）及び血液生化学的検査を上記の全来院時（ただし、週 1 回投与を受ける患者では 2 週に 1 回のスケジュール）及び定期補充療法期間中は 3 ヵ月に 1 回の中間来院時に評価する。ウイルス

血清検査は、スクリーニング時及び標準治療の完了時に実施する。妊娠検査は、スクリーニング時、TAK-755 初回投与前 7 日以内、定期補充療法期間中は 3 ヵ月に 1 回の中間来院時、試験完了／中止来院時に実施する。尿検査、身体所見及び心電図はスクリーニング時及び試験完了／中止時に実施する。

免疫原性〔TAK-755 に対する結合抗体、血漿由来 ADAMTS13 及び rADAMTS13 に対する中和抗体、CHO タンパク質に対する抗体〕は、バイタルサイン測定に関するすべての来院時（定期補充療法期間中の 4 週間に 1 回を除く）及び 3 期の治験薬最終投与来院時の投与前に評価する。

オンデマンド療法コホートの患者については、有害事象、併用薬／非薬物療法、CBC、血液生化学的検査、及びバイタルサインを、スクリーニング時、急性 TTP イベントに対する投与 1 日目からイベントの回復 2 日後まで連日、及び試験完了／中止来院時（治験薬の最終投与から 28 日後）に評価する。免疫原性評価、尿検査、ウイルス血清検査、妊娠検査、身体所見及び心電図は、スクリーニング時、1 日目及び試験完了／中止来院時に実施する。

（3）TAK-755-3002 試験

TAK-755-3002 試験は、ADAMTS13 活性の正常値の 10%未満の成人、青年期及び小児の cTTP 患者を対象として、定期補充療法及びオンデマンド療法において TAK-755 を長期間（最長約 3 年）投与したときの安全性及び有効性を評価する第 3b 相、単群試験であり、現在実施中である。TAK-755-3002 試験は 281102 試験の継続試験である。治験薬への曝露状況及び安全性データ収集に関する試験の概要は以下のとおりである。

TAK-755-3002 試験では、281102 試験を完了した患者（治験実施計画書では「投与経験あり」と呼ばれたが、本書では以下、ロールオーバー患者と呼ぶ）及び 281102 試験を完了しなかった 20 例以上の患者の両方を登録する。後者には、TAK-755 が未投与の患者、及び第 1 相試験（281101 試験）、281102 試験（標準治療による定期補充療法に対する過敏症反応のため試験を完了しなかった場合）又は臨床試験以外の拡大アクセスプログラムで TAK-755 の投与を受けた患者の両方が含まれる。これらの患者は、治験実施計画書では「投与経験なし」と呼ばれたが、本書では以下、非ロールオーバー患者と呼ぶ。

281102 試験と同様に、TAK-755-3002 試験の患者を定期補充療法コホートとオンデマンド療法コホートのいずれかに登録する。定期補充療法コホートの患者には、TAK-755 40 IU/kg を 2 週に 1 回又は週 1 回投与する。本試験に登録された適格な患者に急性 TTP イベントが発現した場合は、オンデマンド療法コホートに登録し、TAK-755 による緊急治療を実施することができる（初回投与は 40 IU/kg、2 回目の投与は 2 日目に 20 IU/kg、3 日目以降は急性 TTP イベントの回復 2 日後まで 15 IU/kg を 1 日 1 回投与）。急性 TTP イベントが回復し、オンデマンド療法コホートを完了した患者は、定期補充療法コホートへの移行又は試験参加の終了を選択することができる。

本試験の主目的は、長期安全性及び忍容性の評価である。安全性の主要評価項目は、治験薬との因果関係が関連ありと判断された有害事象及び重篤な有害事象の発現頻度、並びにバイタルサイン、血液生化学的検査値及び血液学的検査値の臨床的に重大な変化が認められた患者の割合である。安全性の副次評価項目は、全有害事象及び重篤な有害事象の発現頻度、ADAMTS13 投与後に rADAMTS13 に対する結合抗体が認められた患者及び中和抗体が認め

られた患者の割合、TAK-755 との因果関係が関連ありと判断された有害事象及び重篤な有害事象が認められた患者の割合、並びに自宅での TAK-755 投与後の全有害事象及び重篤な有害事象が認められた患者の割合である。

定期補充療法コホートの患者については、有害事象及び併用薬を、スクリーニング／登録時、定期的な投与来院時（2 週に 1 回又は週 1 回）、中間来院時（12 週に 1 回）、急性又は亜急性 TTP イベントの発現時に必要に応じて、及び試験完了／中止来院時（TAK-755 の最終投与から 4 週後）に評価する。CBC、血清生化学的検査、及びバイタルサインは、スクリーニング／登録時、中間来院時（12 週に 1 回）、急性又は亜急性 TTP イベント発現時、及び試験完了／中止来院時に評価する。ウイルス血清検査（非ロールオーバー患者のみ）及び尿検査は、スクリーニング／登録時に実施する。妊娠検査及び身体所見は、スクリーニング／登録時、中間来院時及び試験完了／中止来院時に実施する。心電図は、スクリーニング／登録時及び試験完了／中止来院時に実施する。

免疫原性〔TAK-755 に対する結合抗体、血漿由来 ADAMTS13 及び rADAMTS13（TAK-755）に対する中和抗体〕は、臨床検査及びバイタルサインに対して記載されている来院時（通常 12 週に 1 回）に評価する。

オンデマンド療法コホートの患者では、有害事象、併用薬、CBC、血清生化学的検査、及びバイタルサインを、急性 TTP イベントに対する投与 1 日目からイベントの回復 2 日後まで連日、及び試験完了／中止来院時（TAK-755 の最終投与から 4 週後）に評価する。免疫原性は、1 日目、急性 TTP イベントに対する最終投与来院時、及び試験完了／中止来院時に評価する。尿検査、ウイルス血清検査、妊娠検査、身体所見及び心電図は、1 日目及び試験完了／中止来院時に実施する。

なお、本試験の臨床検査結果はほとんどの場合が治験実施医療機関の結果であった。非ロールオーバー患者の CBC は、中央検査機関の結果であった。治験実施医療機関には、異常値が認められた場合にのみ、治験実施医療機関の臨床検査値（CBC、血液生化学的検査、尿検査）を電子症例報告書（eCRF）に入力するよう指示した。血小板と LDH の値は、正常か異常かを問わず、常に eCRF に入力した。しかし、治験実施医療機関は正常範囲内の臨床検査値の入力が可能であり、その入力データの削除を求められることはなかった。

（4）cTTP 患者に対するコンパッショネートユース

2022 年 12 月 1 日時点の、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 患者に関する情報をコンパッショネートユース報告書（m5.3.5.4-2）に示す。

標準治療で適切に治療できず、かつ臨床試験に登録できない、生命を脅かす cTTP を有する適格な患者に対し、コンパッショネートユースにより TAK-755 を使用することができる。コンパッショネートユースによる TAK-755 の使用は、医師が自発的に要請する。治療担当医は、TAK-755 投与の医学的必要性を証明し、他の治療よりも TAK-755 投与が求められる理由の根拠を当局に提出しなければならない。患者のコンパッショネートユースの適格性は状況に応じて判断される。

コンパッショネートユースによる定期補充療法及び急性 TTP イベントの治療におけるいずれの推奨レジメンも、281102 試験及び TAK-755-3002 試験で用いるレジメンと同じであ

る。TAK-755 の用量は 15～40 IU/kg の範囲内とし、2.0～4.0 mL/分の緩徐な注入速度で静脈内投与する。ほとんどの患者では、溶解後の製剤の最終的な注入量は 5～14 mL の範囲内となる。

コンパッショネートユースにより投与された TAK-755 の安全性情報（有害事象及び特別な状況の報告を含む）は、あらゆる医薬品安全性監視規制の遵守のため、治療担当医が申請者に報告するものとする。安全性データは企業安全性データベースに記録する。

コンパッショネートユースに加え、臨床試験完了から市販製品の入手が可能となるまでの潜在的な治療ギャップを埋めるため、TAK-755 が販売される可能性のある地域において標準治療の十分な効果が得られない、又は標準治療に不耐性の cTTP 患者を対象とした指定患者プログラムを開始した。このプログラムから得られた安全性データは現時点では限定的である。しかし、同プログラムから予期せぬ重篤な副作用の疑い（SUSAR）1 件に関する報告を受けている（2.7.4.2.1.4）。

2.7.4.1.1.2 総括的安全性解析計画

臨床的安全性の概要では、完了した第 1 相試験（281101 試験）及び実施中の第 3 相試験（281102 試験及び TAK-755-3002 試験；データカットオフ日まで）について、試験別に安全性データを個別に要約する。各試験の詳細は治験総括報告書に記載した。

また、この臨床的安全性の概要では、281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データベースの安全性データの統合解析についても示した。281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合概括安全性情報（ISS）の本文はこの臨床的安全性の概要内に示したが、対応する ISS の表、一覧表、図及び統計解析計画書は m5.3.5.3-1 に示す。

特に明記しない限り、この臨床的安全性の概要に示したデータは、TAK-755 又は標準治療の投与を 1 回以上受けた全患者を含む Safety Analysis Set に基づいている。

以下の下位項目に、281102 試験及び TAK-755-3002 試験の ISS の解析法の要約を示した。

（1）安全性に関する統合解析のための統合方法

特に明記しない限り、281102 試験と TAK-755-3002 試験の安全性の統合データは、まずコホート別（定期補充療法コホート又はオンデマンド療法コホート）、次に各コホート内の治療別（TAK-755 投与又は標準治療、さらに定期補充療法コホートのみ両治療群の合計）に要約した（表 2.7.4.1-2）。

表 2.7.4.1-2　安全性に関する統合解析のための 281102 試験及び TAK-755-3002 試験の患者データの統合

コホート	治療	概要	試験
定期補充療法コホート	TAK-755	281102 試験の TAK-755 投与期間中の定期補充療法コホートの患者＋TAK-755-3002 試験の定期補充療法コホートの患者	281102 試験、TAK-755-3002 試験
	標準治療	281102 試験の標準治療期間中の定期補充療法コホートの患者	281102 試験
	全体	いずれかの試験のいずれかの投与期間中の定期補充療法コホートの患者	281102 試験、TAK-755-3002 試験
オンデマンド療法コホート	TAK-755	281102 試験のオンデマンド療法コホートの患者のうち TAK-755 の投与を受けた患者＋TAK-755-3002 試験のオンデマンド療法コホートの患者	281102 試験、TAK-755-3002 試験
	標準治療	281102 試験のオンデマンド療法コホートの患者のうち標準治療の投与を受けた患者	281102 試験

注：定期補充療法に移行したオンデマンド療法を受けた患者について定期補充療法コホートで示すのは、その患者の定期補充療法データのみである。
Source: ISS/ISE 統計解析計画書 Table 2

（2）安全性の統合データの解析対象集団

- **All Subjects Enrolled Set** は、同意を取得した全患者を含めた。
- **Safety Analysis Set** には、281102 試験と TAK-755-3002 試験のいずれかにおいて TAK-755 又は標準治療の投与を 1 回以上受けた全患者を含めた。患者が受けた治療別に解析した。安全性に関する統合解析はすべて、Safety Analysis Set を対象に実施した。

（3）安全性に関する統合解析における治験薬の初回投与、ベースライン及び集計に用いた間隔の定義

統合解析において、患者の**治験薬の初回投与**とは、281102 試験と TAK-755-3002 試験のいずれかにおける TAK-755 と標準治療のいずれかの初回投与と定義し、281102 試験の PK-I 期に受けた投与を含む。したがって、281102 試験から TAK-755-3002 試験に移行した患者については、統合解析では 281102 試験における初回投与をその患者の初回投与とみなす。

ベースラインは各コホートにおける各患者の治験薬の初回投与前の欠測のない最後の測定値と定義した。281102 試験では、無作為割付後の各患者の治験薬の初回投与をベースラインとした。オンデマンド療法コホートから定期補充療法コホートに移行した患者については、定期補充療法コホートにおけるベースラインを、定期補充療法での治験薬の初回投与前の欠測のない最後の測定値とした。281102 試験から TAK-755-3002 試験に移行した患者については、統合解析のベースラインを 281102 試験におけるベースラインとした。

安全性に関する統合解析のための**集計に用いた間隔**の定義はコホートによって異なる。定期補充療法コホートでは、集計に用いた間隔を TAK-755 又は標準治療の初回投与を起点として 12 週間と 6 ヵ月間（1 ヵ月を 28 日と定める）のいずれかとし、281102 試験（PK-I 期、1 期、2 期、PK-II 期、3 期、PK-III 期）及び TAK-755-3002 試験の全期間を含め、患者の試験参加期間全体で累積する。オンデマンド療法コホートにおける集計に用いた間隔は、TAK-755 又は標準治療によるオンデマンド療法の初回投与から 1 日間である。

（4）TAK-755 製剤の種類別（[redacted] 対 [redacted]）の安全性に関する統合解析

18 歳以上の患者について、定期補充療法コホート及び TAK-755 投与群内の有害事象及び免疫原性の結果の要約を、TAK-755 製剤の種類別（[redacted] 対 [redacted]）に示す。TAK-755 [redacted] 群については、281102 試験の 1～2 期及び 3 期のデータを使用した。TAK-755 [redacted] 群については、281102 試験の 1～2 期及び 3 期並びに TAK-755-3002 試験のデータを使用した。

治験実施計画書では、281102 試験の 3 期の全患者に TAK-755 [redacted] を投与することと規定されていたが、TAK-755 [redacted] が入手できなかったことにより一部の患者では規定通りに実施されなかった。したがって、一貫した TAK-755 [redacted] の投与に基づく解析が行えるよう、281102 試験の 3 期における TAK-755 [redacted] の初回投与は、TAK-755 [redacted] を 2 回連続して投与したときの最初の投与と定義した。

（5）統合データのサブセット解析

年齢層（6 歳未満、6 歳以上 12 歳未満、12 歳以上 18 歳未満、12 歳以上、18 歳以上、65 歳以上）に基づき、主な安全性の統合データ（患者の内訳、患者背景、及び有害事象の概要）を示した。これらのデータはまた、人種（白人、日本人、中国人、その他）、性別（男性、女性、その他）、及び地域（米国、欧州、日本、中国、その他）別でも示した。ISS/統合概括有効性情報（ISE）の統計解析計画書の最終化後に、施設 ID：[redacted] とそれ以外に分けたサブセット解析を追加した。

（6）曝露状況の統合データ

総曝露期間（日）、総投与回数、総投与量、曝露期間全体における平均体重調整投与量、及び実投与量／計画投与量比の平均値を要約する。総曝露期間を連続変数として、0 ヵ月以上 6 ヵ月未満、6 ヵ月以上 12 ヵ月未満、12 ヵ月以上 24 ヵ月未満、24 ヵ月以上 36 ヵ月未満、36 ヵ月以上 48 ヵ月未満及び 48 ヵ月以上のカテゴリー別に要約した。

（7）患者背景の統合データ

281102 試験と TAK-755-3002 試験の両方に参加した患者については、281102 試験の患者背景を統合解析に用いた。

患者背景の年齢、性別、妊娠の可能性、人種、民族、ベースライン時の身長（cm）、ベースライン時の体重（kg）、ベースライン時の体格指数（BMI）（kg/m^2）、登録地域（米国、欧州、日本、中国、その他）、及び試験参加前の cTTP 治療歴を要約した。年齢は連続変数として、2 歳未満、2 歳以上 6 歳未満、6 歳以上 12 歳未満、12 歳以上 18 歳未満、12 歳以上、18 歳以上及び 65 歳以上のカテゴリー別に要約する。cTTP 治療歴を、治療方法（定期補充療法又はオンデマンド療法）、治療の種類〔FFP、有機溶媒／界面活性剤処理血漿、血液凝固第 VIII 因子–フォン・ヴィレブランド因子（VWF）濃縮製剤、その他〕及び投与頻度（週 1 回、2 週に 1 回、3 週に 1 回、その他）別に要約した。

（8）有害事象の統合解析

有害事象とは、その発現日時が治験薬の初回投与日時以降である有害事象、又は治験薬の初回投与日時以降に重症度が上昇した有害事象とした。発現日時が欠測又は不完全で、治験

薬の初回投与に対する時間的関連性を判断することができない有害事象は、解析対象の有害事象とみなした。

オンデマンド療法コホートから定期補充療法コホートに移行した患者については、その患者の各コホート内での初回投与日に対する有害事象の発現日に基づき、どのコホートの有害事象であるかを判断する。オンデマンド療法コホートでの各患者の初回投与から定期補充療法コホートでのその患者の初回投与までに発現した有害事象は、オンデマンド療法コホートの有害事象と判断した。定期補充療法コホートでの各患者の初回投与後に発現した有害事象は、定期補充療法コホートの有害事象と判断した。発現日時が欠測又は不完全であり、定期補充療法コホートでの各患者の初回投与日からの時間的関連性を判断できない有害事象は、定期補充療法コホートの有害事象と判断して解析した。

ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の各分類（器官別大分類、基本語）内で 1 件以上の有害事象が発現した患者については、その分類内でカウントした最も重度で治験薬との因果関係が最も強い事象を、1 回のみカウントした。治験責任医師により possibly related 又は probably related と判断された有害事象は、関連ありとみなした。治験責任医師により not related 又は unlikely related と判断された有害事象は関連なしとみなした。治験薬との因果関係の判断結果が欠測していた有害事象は、治験薬との因果関係が関連ありとして解析した。重症度の判断結果が欠測していた有害事象は、重度とみなして解析した。治験薬投与後 24 時間以内に発現した有害事象は時間的関連ありと判断した。

統合データベースでは、全体的に患者の TAK-755 に対する曝露期間が標準治療よりもはるかに長く、TAK-755 による定期補充療法群と標準治療による定期補充療法群での有害事象の発現頻度を公正に比較するため、特定の要約では**曝露で調整した発現頻度（EAER）**を示す。EAER は、有害事象件数を患者の治験薬に対する曝露期間（年）で除し、100 人年の単位に換算したものである。したがって、EAER が 1 件／100 人年であれば、100 例に治験薬を 1 年間投与したときに事象が 1 回発現する、又は 1 例に治験薬を 100 年間投与したときに事象が 1 回発現することを意味する。各患者の治験薬に対する曝露期間は、TAK-755 又は標準治療（該当するもの）の各患者の初回投与から試験参加期間全体で累積した期間に基づく。有害事象件数を集計するにあたっては、ある有害事象の基本語が同一患者で同日に複数回発現した場合、1 例につき 1 日に 1 回のみカウントした。TAK-755 又は標準治療のいずれかに対する患者の曝露期間については、いずれかの臨床試験における各患者のその治療の初回投与から、281102 試験及び TAK-755-3002 試験における全曝露期間にわたる累積期間を算出した。患者の曝露期間（年）の算出にあたっては、関連するすべての患者における TAK-755 又は標準治療に対する曝露期間（日）について、1 年を 336 日（1 月あたり 28 日×12 ヵ月）として正規化した。

m5.3.5.3-1 に示す有害事象統合表の種類の要約を以下に示す。

・有害事象の概要（コホート別、次に治療群別）には、有害事象が 1 件以上発現した患者の数及び割合、総事象件数、並びに有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、治験薬との因果関係が関連ありと判断された重篤な有害事象、試験参加の中止に至った有害事象、及び治験薬の投与中止に至った有害事象のカテゴリーごとの EAER を示した。また、平均曝露期間（日）、並びに有害事象が発現した患者の数及び割合を、最大重症度（軽度、中等度、重度）及び最も強い治験薬との因果関係（not related、unlikely

related、possibly related、probably related）別に示した。ISS/ISE の統計解析計画書の最終化後に、治験薬との因果関係が関連ありと判断された有害事象を追加した。

- 6 ヵ月間の集計に用いた間隔ごとに、有害事象の概要を作成した。
- 定期補充療法コホートの TAK-755 投与群については、TAK-755 の製剤の種類別に有害事象の概要を作成した。
- 年齢層別、人種別、男女別及び地域別の有害事象の概要を作成した。ISS/ISE の統計解析計画書の最終化後に、施設 ID：[redacted]（英国）とそれ以外で分けた有害事象の概要を追加した。

・表 2.7.4.1-3 で「a」の記載がある有害事象のカテゴリーごとに、特定の各有害事象が発現した患者の数及び割合、並びに特定の各有害事象の発現件数を要約表（コホート別、次に治療群別）に示した。これらの表では、まず器官別大分類別（アルファベット順）、次に基本語別（発現頻度の高い順）に有害事象を並べて示した。

- 全有害事象を 6 ヵ月間の集計に用いた間隔別、次に器官別大分類別（アルファベット順）、基本語別（発現頻度の高い順）に同様の要約表に示した。
- 定期補充療法コホートの TAK-755 投与群における全有害事象を TAK-755 製剤の種類別に同様の要約表に示し、器官別大分類別（アルファベット順）、次に基本語別（発現頻度の高い順）に並べて示した。
- 地域別の有害事象の概要表についても示した。
- ISS/ISE 統計解析計画書の最終化後には、さらにすべての有害事象及び重篤な有害事象のすべてを施設 ID：[redacted] とそれ以外に分けて示した。

・表 2.7.4.1-3 で「b」の記載がある有害事象の各カテゴリーについては、「a」の記載があるカテゴリーと同様の要約表に示し、器官別大分類ではなく基本語別（発現頻度の高い順）のみで並べて示した。

表 2.7.4.1-3　m5.3.5.3-1 に示す有害事象の統合データの要約

	TEAE Type		
	All	**Severe**	**SAEs**
All TEAEs	a, b	a[1], b	a
TEAEs related to study drug	a, b	a	a
Temporally associated TEAEs[2]	a	a	
TEAEs excluding those related or possibly related to cTTP	a		

cTTP=congenital thrombotic thrombocytopenic purpura; TEAE=treatment-emergent adverse event
a=For each TEAE category marked with an “a”, a summary table presents the number and percentage of subjects who experienced each specific TEAE and the number of occurrences of each specific TEAE. These tables organize TEAEs first by System Organ Class (sorted alphabetically), then by Preferred Term (sorted in descending order of frequency).
b=For each TEAE category marked with a “b”, a summary table similar to those marked with an “a” presents TEAEs organized by PT only (sorted in descending order of frequency).
1. This table presents all TEAEs by maximum severity, not just severe TEAEs.
2. Occurring within 24 hours after study drug infusion.

全有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、治験薬の休薬に至った有害事象、及び試験参加の中止に至った有害事象のそれぞれを一覧表に示す。

（9）臨床検査値の統合評価

血液学的検査及び血液生化学的検査のパラメータを、コホートごとの表に治療群別に要約する。中央検査機関と治験実施医療機関の両方の検査結果を解析に含めた。

各臨床検査結果を、臨床検査の基準範囲に対して低値、正常値、又は高値に分類し、シフトテーブルにベースラインから各集計に用いた間隔（定期補充療法コホートは 12 週間、オンデマンド療法コホートは 1 日間）までの変化量及び全体を示した。集計に用いた間隔ごとに、臨床検査データが得られた各患者について結果を低値、正常値又は高値に分類した。1 つの集計に用いた間隔内に 1 つ以上の低値又は高値が認められた患者は、その集計に用いた間隔をそれぞれ低値又は高値と読み替えた。1 つの集計に用いた間隔内に低値と高値の両方が認められた患者は、その集計に用いた間隔を低値と高値の両方とした。

（10）バイタルサインの統合データ

バイタルサインパラメータのデータについては、実測値及びベースラインからの変化量を記述統計を用いた要約を示す表と、ベースラインから各試験区間までの変化の要約を示すシフトテーブルの両方に示す。いずれの表も、集計に用いた間隔（定期補充療法コホートは 12 週間、オンデマンド療法コホートは 1 日間）別及び各コホートの治療群別のバイタルサインのデータを示す。1 つの集計に用いた間隔内に複数の記録がある患者では、その集計に用いた間隔内の平均値を用いた。バイタルサインのシフトテーブルは、臨床検査のシフトテーブルと同様に作成した。

（11）免疫原性の統合データ

免疫原性データを、各集計に用いた間隔（定期補充療法コホートは 6 ヵ月間、オンデマンド療法コホートは 1 日間）において ADAMTS13 結合抗体、血漿由来 ADAMTS13 に対する中和抗体又は rADAMTS13 に対する中和抗体が発現した患者の数及び割合の要約表に示した。1 つの集計に用いた間隔内で陽性の結果が 1 回以上得られた患者については、その集計に用いた間隔を陽性とした。定期補充療法コホートの TAK-755 投与群について、同じ情報を同様の要約表に TAK-755 製剤の種類別に示した。ISS/ISE 統計解析計画書の最終化後に、免疫原性データの地域別及び施設 ID：[redacted] とそれ以外に分けたサブセット解析を追加した。

2.7.4.1.1.3 非臨床安全性データの考察

非臨床安全性データを試験報告書として m4.2 に示し、その要約を m2.6 及び m2.4 に示すとともに、ここに簡潔な要約を示す。

TAK-755 の構造及び機能は血漿由来 ADAMTS13 と類似していることが明らかとなっている。一般安全性薬理評価では、カニクイザルの心血管機能及び呼吸機能に対する TAK-755 の有害作用は認められなかった。ラット、ウサギ及びカニクイザルを用いた毒性試験では、cTTP を対象とした臨床試験で投与された 40 IU/kg の 10 倍以上に相当する最高用量まで検討されたが、TAK-755 に関連した毒性は認められなかった。動物モデルに TAK-755 を反復投与したところ、ヒトの異種タンパク質製剤で予想されるように、抗 ADAMTS13 抗体が形成され、ADAMTS13 活性が中和された。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1 cTTP を対象とした試験及び患者における TAK-755 への曝露

（1）cTTP を対象とした試験での患者の内訳

cTTP を対象とした臨床試験 3 試験のそれぞれにおいて、TAK-755 及び／又は標準治療の投与を受けた患者（重複含む）のデータカットオフ日時点の全体集団の内訳を表 2.7.4.1-4、日本人集団の患者の内訳を表 2.7.4.1-5 に示す。試験の概要及び患者フローを図 2.7.4.1-1 に示す。cTTP を対象とした臨床試験において TAK-755 の投与を受けた患者数（重複除く）は 2.7.4.1.2.1（2）に示す。

表 2.7.4.1-4　cTTP を対象とした各臨床試験における患者の内訳

	Study 281101 (1 infusion)			Study 281102						Study TAK-755-3002 (40 IU/kg Q2W or Q1W)		
				Prophylactic Cohort[a] (40 IU/kg Q2W or Q1W)			On-demand Cohort[b,c]					
Number of subjects	5 IU/kg	20 IU/kg	40 IU/kg	TAK-755, then SoC	SoC, then TAK-755	Total	TAK-755	SoC	Total	Rollover	Non-rollover	Total
Dosed	3	3	9	22	26	48	2	3[d]	5	29	7	36
Who completed study	3	3	9	16	16	32	2	0	2	0	0	0
Still on study	0	0	0	6	8	14	0	2[e]	2[e]	28[f]	7	35[f]
Who discontinued study prematurely	0	0	0	0	2[g,h]	2[g,h]	0	1[h]	1[h]	1[i]	0	1[i]

CSR=clinical study report; cTTP=congenital thrombotic thrombocytopenic purpura; iCSR=interim clinical study report; iTTP=immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura; Q1W=once weekly; Q2W=once every 2 weeks; SoC=standard of care; TTP=thrombotic thrombocytopenic purpura

a. The Study 281102 prophylactic cohort consisted of 48 enrollments by 47 distinct individuals. One individual enrolled in the prophylactic cohort twice and was thus counted twice here; this individual was exposed only to SoC during the first enrollment (as Subject [redacted]), then discontinued SoC after a hypersensitivity reaction, then re-enrolled with a different SoC (as Subject [redacted]) and received both SoC and TAK-755. The 48 enrollments consist of 45 enrollments in the prophylactic cohort only (by 44 distinct individuals) and 3 subjects who moved to the prophylactic cohort after being dosed in the on-demand cohort.

b. The Study 281102 on-demand cohort consisted of 5 enrollments by 4 distinct individuals. One individual enrolled in the on-demand cohort twice, receiving first on-demand TAK-755 (as Subject [redacted]) then on-demand SoC (as Subject [redacted]), and was thus counted in both on-demand treatment groups.

c. Subjects in the on-demand cohort who receive TAK-755 are administered an initial dose of 40 IU/kg, a subsequent dose of 20 IU/kg on Day 2, and a daily dose of 15 IU/kg from Day 3 until 2 days after the acute TTP event resolves.

d. These 3 subjects moved to the prophylactic cohort after being dosed in the on-demand cohort.

e. These 2 subjects completed the on-demand cohort and are on study in the prophylactic cohort (included in the 14 subjects on study in the prophylactic cohort).

f. For integrated analysis of Studies 281102 and 3002, 3 additional subjects have rolled over from Study 281102 to Study TAK-755-3002 but have not yet been dosed in Study TAK-755-3002.

g. One subject in Study 281102 was discontinued from the study after the subject was found to have iTTP rather than cTTP.

h. Subject [redacted]/[redacted] in Study 281102 (discussed in Footnote a), who completed the on-demand cohort, switched to the prophylactic cohort, and discontinued before re-enrolling in the prophylactic cohort, is counted as discontinuing the study in both the on-demand and prophylactic cohorts.

i. One subject in Study TAK-755-3002 was discontinued from the study as a result of pregnancy.

Notes:The numbers of subjects provided in this table do not necessarily refer to unique subjects. For Study 281102, 4 subjects had been previously dosed in Study 281101, 2 subjects enrolled twice in Study 281102, and 3 subjects moved to the prophylactic cohort after completing the on-demand cohort. For Study 3002, all rollover subjects had been previously dosed in Study 281102 (including 4 subjects who had also been dosed in Study 281101), and 1 non-rollover subject had been previously dosed in Study 281101.

Source: Study 281101 CSR Figure 1, Study 281102 iCSR Table 11 and Table 12, Study TAK-755-3002 iCSR Table 10

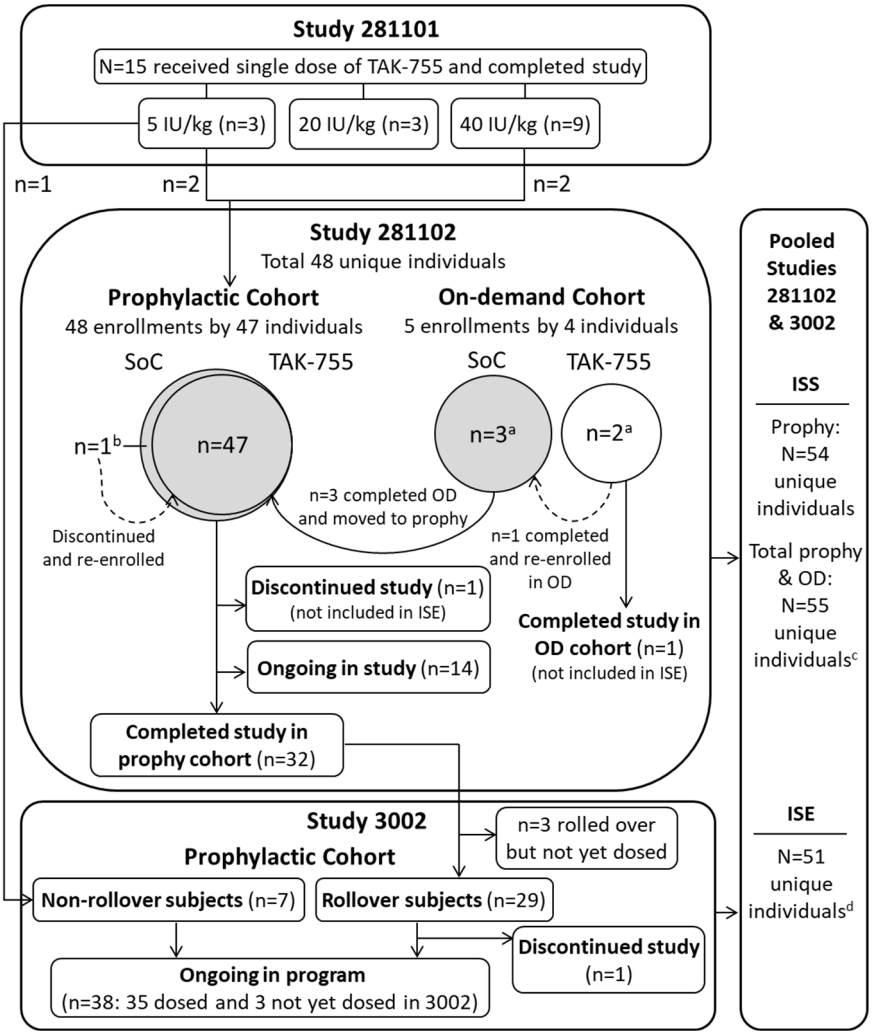
表 2.7.4.1-5　cTTP を対象とした各臨床試験における患者の内訳（日本人集団）

	Study 281101 (1 infusion)			Study 281102						Study TAK-755-3002 (40 IU/kg Q2W or Q1W)		
				Prophylactic Cohort (40 IU/kg Q2W or Q1W)			On-demand Cohort					
Number of subjects	5 IU/kg	20 IU/kg	40 IU/kg	TAK-755, then SoC	SoC, then TAK-755	Total	TAK-755	SoC	Total	Rollover	Non-rollover	Total
Dosed	0	1	1	2	3	5	0	0	0	5	0	5
Who completed study	0	1	1	2	3	5	0	0	0	0	0	0
Still on study	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	0	5
Who discontinued study prematurely	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

CSR=clinical study report; iCSR=interim clinical study report; Q1W=once weekly; Q2W=once every 2 weeks; SoC=standard of care

Notes:For Study 3002, all rollover subjects had been previously dosed in Study 281102.

Source: Study 281101 CSR Listing 3、Study 281102 iCSR Table 14.1.1.4、Study TAK-755-3002 iCSR Table 14.1.1.3



ISE=integrated summary of efficacy; ISS=integrated summary of safety; OD=on-demand (cohort); prophy=prophylactic (cohort); 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 TAK-755-3002. 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 2.7.4.1.2.1（1）

図 2.7.4.1-1　cTTP を対象とした試験における患者フロー

以下に、281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データの患者の内訳を要約する（ISS/ISE 表 14.1.1.1、ISS/ISE 表 14.1.1.1.1）。

・281102 試験及び TAK-755-3002 試験では計 55 例が定期補充療法を受けた。

○ 54 例が TAK-755 による定期補充療法を受けた（281102 試験、又は 281102 試験及び TAK-755-3002 試験で 47 例、TAK-755-3002 試験の非ロールオーバー患者として 7 例）。
○ 48 例が標準治療による定期補充療法を受けた（すべて 281102 試験）。この患者数には、定期補充療法コホートに 2 回登録され、1 回目の登録時に標準治療による定期補充療法のみを受け、2 回目の登録時に標準治療による定期補充療法と TAK-755 による定期補充療法の両方を受けた 1 例が 2 回カウントされている。したがって、重複除く 47 例が標準治療による定期補充療法を受けた。

・2 試験の合計で 52 例が定期補充療法を継続中であり、内訳は 281102 試験で 14 例、TAK-755-3002 試験で 38 例（281102 試験から TAK-755-3002 試験に移行したが、TAK-755-3002 試験では未投与の 3 例を含む）である。
○ 6 歳未満は 4 例である。
○ 6 歳以上 12 歳未満は 4 例である。
○ 12 歳以上 18 歳未満は 4 例である。
○ 18 歳以上は 40 例で、すべて 65 歳未満であった。

・2 試験の合計で 3 例が定期補充療法を早期中止した。中止理由を表 2.7.4.1-4 に示す。
○ 3 例はいずれも 18 歳以上の成人であり、うち 1 例は 65 歳以上であった。

・オンデマンド療法を受けた患者（すべて 281102 試験）の内訳を表 2.7.4.1-4 に示す。計 5 例（すべて 18 歳以上 65 歳未満の成人）がオンデマンド療法を受けた。2 例は TAK-755 によるオンデマンド療法、3 例は標準治療によるオンデマンド療法を受けた。この例数については、2 回の異なる急性 TTP イベントによりオンデマンド療法コホートに 2 回登録され、1 回目の登録時に TAK-755 によるオンデマンド療法、2 回目の登録時に標準治療によるオンデマンド療法を受けた 1 例が 2 回カウントされている。したがって、重複を除く 4 例がオンデマンド療法を受けた。標準治療によるオンデマンド療法を受けた 3 例は、後に 281102 試験の定期補充療法コホートに移行した。そのうち 2 例が定期補充療法コホートで試験継続中である。

281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データの患者の内訳に関する情報は、人種別に ISS/ISE 表 14.1.1.1.2 に、男女別に ISS/ISE 表 14.1.1.1.3 に、地域別に ISS/ISE 表 14.1.1.1.4 に、治験実施医療機関別に ISS/ISE 表 14.1.1.1.5 に示し、患者別一覧は ISS/ISE 一覧表 16.2.1.1 に示す。

（2）cTTP を対象とした試験全体における曝露

データカットオフ日時点で、cTTP を対象とした臨床試験において TAK-755 の投与を受けた患者数は 65 例（重複除く）であった。その内訳は、281101 試験の 15 例、281102 試験の別の 44 例（重複除く）及び TAK-755-3002 試験の別の 6 例（重複除く）であった。
TAK-755 への曝露の範囲は、5 IU/kg の単回投与から 3 年間にわたる 40 IU/kg の 2 週に 1 回又は週 1 回反復投与であった。cTTP を対象とした臨床試験全体の 1 試験以上において、3 例が TAK-755 5 IU/kg の投与を 1 回受け、3 例が TAK-755 20 IU/kg の投与を 1 回受け、62 例が TAK-755 40 IU/kg の投与を 1 回以上受けた。

（3）281101 試験における曝露

全体集団

完了した単回投与試験（281101 試験）では、コホート 1（計画投与量：5 IU/kg）で投与された 3 例の平均実投与量（範囲）は 5.141（4.870～5.361）IU/kg、コホート 2（計画投与量：20 IU/kg）で投与された 3 例の平均実投与量（範囲）は 19.917（19.649～20.131）IU/kg、コホート 3（計画投与量：40 IU/kg）で投与された 9 例の平均実投与量（範囲）は 40.774（39.752～47.547）IU/kg であった。

日本人集団

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。

（4）281102 試験における曝露

全体集団

281102 試験における製剤別及び全体、並びに年齢層別の TAK-755 に対する曝露期間を表 2.7.4.1-6 に示す。データカットオフ日までに、49 例が最長 22.6 ヵ月間の TAK-755 の投与を受け、平均曝露期間（±標準偏差）は 11.48（±6.3）ヵ月であった。青年期患者（12 歳以上 18 歳未満）の平均曝露期間（14 ヵ月）は、成人患者（13 ヵ月）と同程度であった。小児患者（12 歳未満）の曝露期間は成人患者よりも短かった。281102 試験における標準治療に対する曝露期間を 2.7.4.1.2.1（6）に示す。

表 2.7.4.1-6　281102 試験における TAK-755 製剤及び年齢層別の TAK-755 に対する曝露期間（月数）

Age Group	TAK-755 [redacted]	TAK-755 [redacted]	TAK-755 Total
All subjects, n	41	43	49
Mean (SD)	7.90 (3.784)	5.55 (2.960)	11.48 (6.307)
Median (min, max)	7.50 (0.1, 22.6)	6.04 (0.1, 10.9)	13.29 (0.1, 22.6)
≥18 years, n	34	34	37
Mean (SD)	8.19 (4.026)	6.13 (2.692)	13.16 (5.461)
Median (min, max)	7.55 (0.1, 22.6)	6.07 (0.1, 10.9)	13.68 (0.1, 22.6)
12 to <18 years, n	4	4	4
Mean (SD)	7.59 (0.468)	6.44 (1.249)	14.03 (1.687)
Median (min, max)	7.68 (7.0, 8.0)	6.34 (5.0, 8.0)	14.02 (12.0, 16.0)
6 to <12 years, n	3	1	4
Mean (SD)	4.96 (2.024)	NR	3.85 (2.777)
Median (min, max)	4.79 (3.0, 7.1)	NR	3.91 (0.5, 7.1)
<6 years, n	0	4	4
Mean (SD)	N/A	1.00 (0.600)	1.00 (0.600)
Median (min, max)	N/A	1.02 (0.4, 1.5)	1.02 (0.4, 1.5)

iCSR=interim clinical study report; max=maximum; min=minimum; N/A=not applicable; NR=not reported; [redacted]; SD=standard deviation; [redacted]

Note: Subject [redacted] passed screening and entered the prophylactic cohort twice and is included here as 2 study subjects.

Source: Study 281102 iCSR Table 41 and Table 42

281102 試験で定期補充療法を受けた患者におけるその他の曝露状況を治療群別に表 2.7.4.1-7 に示す。TAK-755 による定期補充療法を受けた 47 例の平均投与回数（±標準偏差）

は 29.8（±17.37）回、標準治療の投与を受けた 48 例の平均投与回数（±標準偏差）は 15.7（±7.90）回であった。TAK-755 の投与を受けた患者には、計画投与量 40 IU/kg が概ね投与され、実投与量／計画投与量比の平均値（±標準偏差）は 1.0005（±0.00328）、平均体重調整投与量（±標準偏差）は 39.98（±0.445）IU/kg であった。標準治療を受けた患者でも計画投与量が概ね投与され、実投与量／計画投与量比の平均値（±標準偏差）は 0.9970（±0.01969）であったが、標準治療である FFP を投与された患者の標準治療の平均体重調整投与量（±標準偏差）は 9.09（±5.475）IU/kg であり、投与された ADAMTS13 の投与量が少なく、ばらつきが大きいことを示している。この差は、血漿投与液量に制限があることと、ADAMTS13 の血漿中濃度の自然発生的なばらつきによるものと考えられる。

表 2.7.4.1-7　281102 試験の定期補充療法コホートにおける TAK-755 及び標準治療への曝露状況

Parameter	TAK-755	SoC
Total number of infusions, n	47	48
Mean (SD)	29.8 (17.37)	15.7 (7.90)
Median (min, max)	30.0 (1, 74)	14.0 (1, 30)
Actual/planned dose ratio	47	47
Mean (SD)	1.0005 (0.00328)	0.9970 (0.01969)
Median (min, max)	1.0000 (0.993, 1.014)	1.0000 (0.933, 1.066)
Average weight-adjusted dose, IU/kg[a]	47	30
Mean (SD)	39.98 (0.445)	9.09 (5.475)
Median (min, max)	39.99 (38.6, 41.0)	8.90 (0.7, 22.3)

ADAMTS13=a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 13; FRETS-VWF73=fluorescence resonance energy transfer substrate composed of 73 amino acids from the A2 domain of von Willebrand factor; iCSR=interim clinical study report; IU=international unit; max=maximum; min=minimum; PK-I=pharmacokinetics assessment period 1; SD=standard deviation; SoC=standard of care

a. The average weight-adjusted dose was derived differently for TAK-755 and SoC. The TAK-755 values were calculated from actual potency of ADAMTS13 activity for TAK-755. The SoC values were calculated from FRETS-VWF73 measurement of ADAMTS13 activity in the fresh frozen plasma infused prophylactically in 30 subjects before start of PK-I in Study 281102.

Note: Subject [redacted]/[redacted] passed screening and entered the prophylactic cohort twice and is included here as 2 study subjects.

Source: Study 281102 iCSR Table 43

281102 試験でオンデマンド療法を受けた患者の曝露状況は 2.7.4.1.2.1（6）項に示す。

成人及び青年期患者集団

281102 試験で定期補充療法を受けた TAK-755 及び標準治療への曝露状況について、12 歳以上の成人及び青年期患者集団（集団 A）の結果を表 2.7.4.1-8 に示す。

表 2.7.4.1-8　281102 試験の定期補充療法コホートにおける TAK-755 及び標準治療への曝露状況（集団 A：12 歳以上の成人及び青年期患者集団）

Parameter	TAK-755	SoC
Total number of infusions, n	39	40
Mean (SD)	34.5 (14.85)	17.1 (6.83)
Median (min, max)	32.0 (2, 74)	15.0 (2, 30)
Actual/planned dose ratio	39	40
Mean (SD)	1.0006 (0.00360)	0.9962 (0.02126)
Median (min, max)	1.0000 (0.993, 1.014)	1.0000 (0.933, 1.066)
Average weight-adjusted dose, IU/kg[a]	39	26
Mean (SD)	39.99 (0.403)	8.41 (4.628)
Median (min, max)	40.00 (38.7, 41.0)	8.90 (0.7, 19.2)

ADAMTS13=a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 13; FRETS-VWF73=fluorescence resonance energy transfer substrate composed of 73 amino acids from the A2 domain of von Willebrand factor; iCSR=interim clinical study report; IU=international unit; max=maximum; min=minimum; PK-I=pharmacokinetics assessment period 1; SD=standard deviation; SoC=standard of care

a. The average weight-adjusted dose was derived differently for TAK-755 and SoC. The TAK-755 values were calculated from actual potency of ADAMTS13 activity for TAK-755. The SoC values were calculated from FRETS-VWF73 measurement of ADAMTS13 activity in the fresh frozen plasma infused prophylactically in 30 subjects before start of PK-I in Study 281102.

Note: Subject [redacted] passed screening and entered the prophylactic cohort twice and is included here as 2 study subjects.

Source: Study 281102 iCSR Table st01378_14.3.7.1.1_gt12

日本人集団

5 例の日本人患者（いずれも[redacted]性、2[redacted]～4[redacted]歳）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 試験の日本人集団における製剤別及び全体の TAK-755 に対する曝露期間を表 2.7.4.1-9 に示す。データカットオフ日までに、5 例が最長 15.6 ヵ月間の TAK-755 の投与を受け、平均曝露期間（±標準偏差）は 15.29（±0.360）ヵ月であった。

表 2.7.4.1-9　281102 試験における TAK-755 製剤別の TAK-755 に対する曝露期間（月数）（日本人集団）

	TAK-755 [redacted]	TAK-755 [redacted]	TAK-755 Total
n	5	5	5
Mean (SD)	7.96 (0.450)	7.33 (0.284)	15.29 (0.360)
Median (min, max)	8.04 (7.3, 8.5)	7.54 (7.0, 7.5)	15.54 (14.8, 15.6)

iCSR=interim clinical study report; max=maximum; min=minimum; [redacted]; SD=standard deviation; [redacted]

Source: Study 281102 iCSR Table 14.3.7.3.3

281102 試験の日本人集団で定期補充療法を受けた 5 例の患者における曝露状況を表 2.7.4.1-10 に示す（日本人集団における投与量の詳細は 281102 試験 iCSR 一覧表 16.2.5.1 及び一覧表 16.2.5.2 参照）。TAK-755 による定期補充療法の投与回数は 32～60 回、標準治療の投与回数は 14～27 回であった。

表 2.7.4.1-10　281102 試験の定期補充療法コホートにおける TAK-755 及び標準治療への曝露状況（日本人集団）

Subject ID	Study Drug	Number of Infusions with Actual Dose Between 90% and 110% of the Planned Dose	Total Number of Infusions	Percent Compliance [a]
[redacted]	TAK-755	60	60	100
	SoC	27	27	100
[redacted]	TAK-755	33	33	100
	SoC	15	15	100
[redacted]	TAK-755	32	32	100
	SoC	14	14	100
[redacted]	TAK-755	32	32	100
	SoC	14	14	100
[redacted]	TAK-755	32	32	100
	SoC	14	14	100

SoC=standard of care

a. Percentage compliance defined as: (number of infusions with actual dose between 90% and 110% of the planned dose / total number of infusions on assessment or period) * 100.

Source: Study 281102 iCSR Listing 16.2.5.5

（5）TAK-755-3002 試験における曝露

全体集団

TAK-755-3002 試験で投与を受けた 36 例の TAK-755 への曝露状況を表 2.7.4.1-11 に示す。全体で、定期補充療法における TAK-755 に対する平均曝露期間（±標準偏差）は 6.3（±4.82）ヵ月であり、最長曝露期間は 15.8 ヵ月であった。患者の大部分〔23 例（63.9%）〕が 3 ヵ月以上、17 例（47.2%）が 6 ヵ月以上、3 例（8.3%）が 12 ヵ月以上の TAK-755 による定期補充療法を受けた。2 週に 1 回投与レジメンには 26 例（72.2%、うち 20 例がロールオーバー患者）、週 1 回投与レジメンには 10 例（27.8%、うち 9 例がロールオーバー患者）が登録された。1 例あたりの平均体重調整投与量は 40.0 IU/kg であった。実投与量／計画投与量比の平均値は 1.0 であった。試験中の 1 例あたりの平均投与回数（±標準偏差）は 19.3（±17.15）回であり、最大投与回数は 66 回であった。投与 1 回あたりの平均時間（±標準偏差）は 4.7（±1.27）分であった。

表 2.7.4.1-11　TAK-755-3002 試験における TAK-755 への曝露状況

Parameter	Rollover (N=29)	Non-rollover (N=7)	Total (N=36)
Total duration of exposure, months			
Mean (SD)	7.3 (4.81)	2.1 (1.38)	6.3 (4.82)
Median (min, max)	7.6 (0, 15.8)	1.9 (0.5, 4.7)	5.1 (0, 15.8)
Total duration of exposure (categorical), n (%)			
≥12 months	3 (10.3)	0	3 (8.3)
≥6 months	17 (58.6)	0	17 (47.2)
≥3 months	22 (75.9)	1 (14.3)	23 (63.9)
Regimen at study start, n (%)			
Once every 2 weeks	20 (69.0)	6 (85.7)	26 (72.2)
Once every week	9 (31.0)	1 (14.3)	10 (27.8)
Average weight-adjusted dose received, IU/kg[a]			
Mean (SD)	40.0 (0.44)	39.7 (3.52)	40.0 (1.51)
Median (min, max)	40.0 (39.3, 41.5)	40.0 (33.1, 45.2)	40.0 (33.1, 45.2)
Actual/planned dose ratio			
Mean (SD)	1.0 (0.01)	1.0 (0.05)	1.0 (0.02)
Median (min, max)	1.0 (1.0, 1.1)	1.0 (1.0, 1.1)	1.0 (1.0, 1.1)
Total number of doses received			
Mean (SD)	22.2 (17.42)	7.1 (9.30)	19.3 (17.15)
Median (min, max)	20.0 (1.0, 66.0)	5.0 (2.0, 28.0)	17.0 (1.0, 66.0)
Duration of infusion, minutes			
Mean (SD)	4.7 (1.19)	4.9 (1.64)	4.7 (1.27)
Median (min, max)	4.8 (1.9, 8.6)	5.4 (2.3, 7.5)	4.9 (1.9, 8.6)

iCSR=interim clinical study report; IU=international unit; max=maximum; min=minimum; SD=standard deviation
a. Weight-adjusted dose is the actual dose (IU) divided by the latest available body weight (kg).
Source: Study TAK-755-3002 iCSR Table 38

なお、TAK-755-3002 試験では 1 例が自宅で 112 日間の TAK-755 による定期補充療法を受けた。

日本人集団

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（ロールオーバー）。

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。2 週に 1 回投与レジメンは 4 例、週 1 回投与レジメンは 1 例であった。最大投与回数は 46 回であった（TAK-755-3002 試験 iCSR 一覧表 16.2.5.1 及び一覧表 16.2.5.3）。

（6）281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける曝露

全体集団

281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける治験薬への曝露状況を表 2.7.4.1-12 に示す。281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける年齢層別の曝露情報については、2.7.4.5.1.1 を参照のこと。

各試験の統合データから、TAK-755 への長期の曝露状況に関する情報が得られる。計 54 例（重複除く）に対して定期補充療法で TAK-755 40 IU/kg の 2 週に 1 回又は週 1 回投与を実施し、総曝露は 68.3 人年であった。平均曝露期間（±標準偏差）は 425.0（±304.25）日、平均総投与回数（±標準偏差）は 38.7（±32.07）回であった。計画投与量 40 IU/kg が患者に

概ね投与され、平均体重調整投与量（±標準偏差）は 39.95（±1.249）IU/kg、実投与量／計画投与量比の平均値（±標準偏差）は 1.003（±0.0181）であった。全患者の最長曝露期間は 1,118 日（365 日で除した場合は 3.06 年）、最大投与回数は 121 回であった。TAK-755 の申請用量である 40 IU/kg での 2 週に 1 回又は週 1 回での静脈内投与を 3 年以上受けた患者は 2 例、2 年以上受けた患者は 17 例、1 年以上受けた患者は 33 例、6 ヵ月以上受けた患者は 38 例であった。

TAK-755 によるオンデマンド療法を 2 例に実施し、総曝露は 0.03 人年であった。いずれの患者も、1 日目に 40 IU/kg、2 日目に 20 IU/kg、3 日目以降は急性 TTP イベントの回復 2 日後まで 15 IU/kg を 1 日 1 回と予定された投与を受けた。1 例は 4 回、もう 1 例は 6 回の TAK-755 投与を受けた。

281102 試験の定期補充療法コホートに 48 例を登録したが、重複例を除くと 47 例である。1 例が定期補充療法コホートに 2 回登録されたため、2 回カウントされた。当該患者は、1 回目の登録時に標準治療のみが実施され、その標準治療（FFP）に対する過敏症反応により治験薬投与を中止し、その後別の標準治療（血液凝固第 VIII 因子–VWF 濃縮製剤）で再登録され、2 回目の登録時に標準治療と TAK-755 投与の両方を受けた（2.7.4.2.1.5）。登録例数 48 例の内訳は、定期補充療法コホートのみの 45 例（重複例を除く 44 例を登録）及びオンデマンド療法コホートでの投与後に定期補充療法コホートに移行した 3 例である。

計 47 例（重複除く、登録例数は 48 例）の 281102 試験における定期補充療法での標準治療への総曝露は 27.6 人年であり、うち 3 例が標準治療による定期補充療法を受ける前に標準治療によるオンデマンド療法を受けていた。標準治療による定期補充療法を受けた 39 例（81.3%）が、6 ヵ月以上 12 ヵ月未満にわたり標準治療の投与を受けており、6 ヵ月未満であったのは 7 例、1 年以上であったのは 2 例であった。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、平均投与回数（±標準偏差）は 15.7（±7.90）回であった。患者全体での標準治療薬に対する最長曝露期間は 626 日（365 日で除した場合は 1.72 年）であり、最大投与回数は 30 回であった。重要なことは、標準治療である FFP を投与した患者の平均体重調整投与量（±標準偏差）が 9.09（±5.475）IU/kg であることから、TAK-755 の平均体重調整投与量（±標準偏差）の 39.95（±1.249）IU/kg よりも、投与された ADAMTS13 活性の投与量がかなり少なく、ばらつきが大きいことが示されていることである。この差は、血漿投与液量に制限があることと、ADAMTS13 の血漿中濃度の自然発生的なばらつきによるものと考えられる。

安全性データを評価する際には、定期補充療法での TAK-755 への全般的な曝露の程度が、期間及び患者数のいずれにおいても、定期補充療法での標準治療薬への曝露の程度よりもはるかに大きかったことに留意することが重要である。期間に関しては、標準治療による試験治療は 281102 試験の 1 期又は 2 期に限定したが、TAK-755 は 281102 試験及び TAK-755-3002 試験の 1 期又は 2 期及び 3 期に投与した。患者数に関しては、TAK-755-3002 試験の非ロールオーバー患者 7 例は、TAK-755 による試験治療のみを受け、標準治療による試験治療を受けなかった。

表 2.7.4.1-12　281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける治験薬への曝露状況

	Prophylactic Cohort		On-demand Cohort	
Parameter	**TAK-755** (N=54)	**SoC** (N=48)	**TAK-755** (N=2)	**SoC** (N=3)
Total exposure, subject-years	68.3	27.6	0.03	0.03
Total duration of exposure, days				
Mean	425.0	192.9	5.0	3.3
(SD)	(304.25)	(108.05)	(1.41)	(0.58)
Median	454.5	195.5	5.0	3.0
(min, max)	(12, 1118)	(1, 626)	(4, 6)	(3, 4)
Total duration of treatment, n (%)				
0 to <6 months	16 (29.6)	7 (14.6)	N/A	N/A
6 to <12 months	5 (9.3)	39 (81.3)	N/A	N/A
12 to <24 months	16 (29.6)	2 (4.2)	N/A	N/A
24 to <36 months	15 (27.8)	0	N/A	N/A
36 to <48 months	2 (3.7)	0	N/A	N/A
Total number of infusions				
Mean	38.7	15.7	5.0	4.0
(SD)	(32.07)	(7.90)	(1.41)	(1.00)
Median	33.5	14.0	5.0	4.0
(min, max)	(1, 121)	(1, 30)	(4, 6)	(3, 5)
Average weight-adjusted dose, IU/kg[a]				
Mean	39.95	9.09	21.21	NR
(SD)	(1.249)	(5.475)[a]	(1.852)	
Median	39.99	8.90	21.21	NR
(min, max)	(33.1, 45.2)	(0.7, 22.3)[a]	(19.9, 22.5)	
Average actual/planned dose ratio				
Mean	1.003	0.997	1.000	1.000
(SD)	(0.0181)	(0.0197)[b]	(0.0000)	(0.0000)
Median	1.000	1.000	1.000	1.000
(min, max)	(0.992, 1.130)	(0.933, 1.066)[b]	(1.000, 1.000)	(1.000, 1.000)

ADAMTS13=a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 13; FRETS-VWF73=fluorescence resonance energy transfer substrate composed of 73 amino acids from the A2 domain of von Willebrand factor; iCSR=interim clinical study report; ISE=integrated summary of efficacy; ISS=integrated summary of safety; IU=international unit; max=maximum; min=minimum; N/A=not applicable; NR=not reported; PK-I=pharmacokinetics assessment period 1; SD=standard deviation; SoC=standard of care

a. The average weight-adjusted dose was derived differently for TAK-755 and SoC. The TAK-755 values were calculated from actual potency of ADAMTS13 activity for TAK-755. The SoC values were calculated from FRETS-VWF73 measurement of ADAMTS13 activity in the fresh frozen plasma infused prophylactically in n=30 subjects before start of PK-I in Study 281102.

b. These values are calculated from n=47 subjects. One subject had missing data for the dose administered.

Source: ISS/ISE Table 14.3.7.1.1 and Study 281102 iCSR Table 14.3.7.1.1

また、281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける曝露情報を地域別に ISS/ISE 表 14.3.7.1.1.1 に、患者別一覧を ISS/ISE 一覧表 16.2.5.5 に示す。

成人及び青年期患者集団

281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける小児患者を除いた 3 つの集団の治験薬への曝露状況を表 2.7.4.1-13 に示す。

表 2.7.4.1-13　281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける治験薬への曝露状況（成人及び青年期患者集団）

	Prophylactic Cohort					
	>=12 years		>=18 years		12 to <18 years	
Parameter	TAK-755 (N=46)	SoC (N=40)	TAK-755 (N=42)	SoC (N=36)	TAK-755 (N=4)	SoC (N=4)
Total exposure, subject-years	66.7	25.4	61.8	23.0	4.8	2.3
Total duration of exposure, days						
Mean	487.065	213.100	494.714	214.972	406.750	196.250
(SD)	(285.8424)	(100.3598)	(297.8731)	(105.7124)	(59.5560)	(11.8427)
Median	495.500	196.000	522.500	196.000	413.500	196.000
(min, max)	(15.00, 1118.00)	(22.00, 626.00)	(15.00, 1118.00)	(22.00, 626.00)	(337.00, 463.00)	(182.00, 211.00)
Total duration of treatment, n (%)						
0 to <6 months	9 (19.6)	2 (5.0)	9 (21.4)	2 (5.6)	0	0
6 to <12 months	4 (8.7)	36 (90.0)	4 (9.5)	32 (88.9)	0	4 (100)
12 to <24 months	16 (34.8)	2 (5.0)	12 (28.6)	2 (5.6)	4 (100)	0
24 to <36 months	15 (32.6)	0	15 (35.7)	0	0	0
36 to <48 months	2 (4.3)	0	2 (4.8)	0	0	0
Total number of infusions						
Mean	44.3	17.1	45.7	17.4	30.0	14.0
(SD)	(31.45)	(6.83)	(32.59)	(7.12)	(4.24)	(0.82)
Median	36.5	15.0	43.0	15.0	30.5	14.0
(min, max)	(2, 121)	(2, 30)	(2, 121)	(2, 30)	(25, 34)	(13, 15)
Average weight-adjusted dose, IU/kg						
Mean	39.96	NR	39.95	NR	39.98	NR
(SD)	(1.332)		(1.393)		(0.338)	
Median	40.00	NR	40.00	NR	39.97	NR
(min, max)	(33.1, 45.2)		(33.1, 45.2)		(39.6, 40.4)	
Average actual/planned dose ratio						
Mean	1.003	0.996	1.003	0.996	1.000	0.997
(SD)	(0.0196)	(0.0213)	(0.0205)	(0.0223)	(0.0008)	(0.0078)
Median	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.997
(min, max)	(0.992, 1.130)	(0.933, 1.066)	(0.992, 1.130)	(0.933, 1.066)	(0.998, 1.000)	(0.989, 1.007)

ISE=integrated summary of efficacy; ISS=integrated summary of safety; IU=international unit; max=maximum; min=minimum; NR=not reported; SD=standard deviation; SoC=standard of care
Source: ISS/ISE Table 14.3.7.1.1.2

日本人集団

281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける日本人集団の治験薬への曝露状況を表 2.7.4.1-14 に示す。

日本人患者 5 例に対して定期補充療法として TAK-755 40 IU/kg の 2 週に 1 回又は週 1 回投与を実施し、総曝露は 10.6 人年であった。平均曝露期間（±標準偏差）は 709.8（±21.37）日、平均総投与回数（±標準偏差）は 62.6（±23.73）回であった。計画投与量 40 IU/kg が患者に概ね投与され、平均体重調整投与量（±標準偏差）は 40.0（±0.03） IU/kg、実投与量／計画投与量比の平均値（±標準偏差）は 1.000（±0.0005）であった。全患者の最長曝露期間は 729 日、最大投与回数は 105 回であった。5 例全例で TAK-755 の予定市販用量 40 IU/kg

での 2 週に 1 回又は週 1 回での静脈内投与を受けた。オンデマンド療法を受けた日本人患者はいなかった。

なお、日本人集団（5 例）の 281102 試験における定期補充療法での標準治療薬への総曝露は 2.9 人年であった。標準治療による定期補充療法を受けた 5 例全例が、実際に 6 ヵ月以上 12 ヵ月未満にわたり標準治療の投与を受けた。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 197.0（±7.78）日、平均投与回数（±標準偏差）は 16.8（±5.72）回であった。患者全体での標準治療薬に対する最長曝露期間は 210 日であり、最大投与回数は 27 回であった。

表 2.7.4.1-14　281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける治験薬への曝露状況（日本人集団）

	Prophylactic Cohort		On-Demand Cohort	
Parameter	**TAK-755** (N=5)	**SoC** (N=5)	**TAK-755** (N=0)	**SoC** (N=0)
Total exposure, subject-years	10.6	2.9	NR	NR
Total duration of exposure, days				
Mean	709.800	197.000	NR	NR
(SD)	(21.3705)	(7.7782)		
Median	716.000	195.000	NR	NR
(min, max)	(673.00, 729.00)	(189.00, 210.00)		
Total duration of treatment, n (%)				
0 to < 6 months	0	0	N/A	N/A
6 to < 12 months	0	5 (100)	N/A	N/A
12 to < 24 months	0	0	N/A	N/A
24 to < 36 months	5 (100)	0	N/A	N/A
36 to <48 months	0	0	N/A	N/A
>= 48 months	0	0	N/A	N/A
Total number of infusions				
Mean	62.6	16.8	NR	NR
(SD)	(23.73)	(5.72)		
Median	53.0	14.0	NR	NR
(min, max)	(50, 105)	(14, 27)		
Average weight-adjusted dose, IU/kg[a]				
Mean	40.02	NR	NR	NR
(SD)	(0.033)			
Median	40.02	NR	NR	NR
(min, max)	(40.0, 40.1)			
Average actual/planned dose ratio				
Mean	1.000	1.001	NR	NR
(SD)	(0.0005)	(0.0032)		
Median	1.000	1.000	NR	NR
(min, max)	(1.000, 1.001)	(1.000, 1.007)		

ADAMTS13=a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 13; FRETS-VWF73=fluorescence resonance energy transfer substrate composed of 73 amino acids from the A2 domain of von Willebrand factor; iCSR=interim clinical study report; ISE=integrated summary of efficacy; ISS=integrated summary of safety; IU=international unit; max=maximum; min=minimum; N/A=not applicable; NR=not reported; PK-I=pharmacokinetics assessment period 1; SD=standard deviation; SoC=standard of care

a. The average weight-adjusted dose was derived differently for TAK-755 and SoC. The TAK-755 values were calculated from actual potency of ADAMTS13 activity for TAK-755. The SoC values were calculated from FRETS-VWF73 measurement of ADAMTS13 activity in the fresh frozen plasma infused prophylactically in n=30 subjects before start of PK-I in Study 281102.

Source:ISS/ISE Table 14.3.7.1.1.1

（7）コンパッショネートユースによる曝露

全体集団

2022 年 12 月 1 日時点で、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 患者は 9 例であった〔コンパッショネートユース報告書（m5.3.5.4-2）〕。これらの患者が TAK-755 の投与を受けたのは、2020 年 7 月から 2022 年 12 月 1 日の間であった。報告された TAK-755 の初回投与日及びデータカットオフ日までの継続中の投与に基づく推定投与期間は、約 12 週間～2 年超であった。

日本人集団

コンパッショネートユースプログラムでは、日本人の登録はなかった〔コンパッショネートユース報告書（m5.3.5.4-2）〕。

2.7.4.1.2.2 他の疾患における TAK-755 への曝露

全体集団

cTTP 以外の疾患については、iTTP を対象とした試験（SHP655-201 試験）で 20 例が TAK-755（40 IU/kg 1 日 1 回又は 1 日 2 回）の投与を受け、鎌状赤血球症を対象とした試験（SHP655-101 試験）では 3:1 の比で TAK-755（40 IU/kg、80 IU/kg 又は 160 IU/kg）又はプラセボに無作為に割り付けられた 19 例が二重盲検下で治験薬の単回投与を受けた。

したがって、データカットオフ日時点で、臨床試験において TAK-755 の投与を受けた最大患者数は計 104 例（重複除く）であり、その内訳は、cTTP を対象とした臨床試験で 65 例、iTTP を対象とした試験で 20 例、鎌状赤血球症を対象とした試験で最大 19 例であった。TAK-755 の臨床試験全体における TAK-755 への曝露の範囲は、5 IU/kg（cTTP）～160 IU/kg（鎌状赤血球症）の単回投与から 40 IU/kg の反復投与であった。TAK-755 40 IU/kg の反復投与の範囲は、最大 15 回の 1 日 1 回又は 1 日 2 回投与（iTTP）から 3 年超にわたる 2 週に 1 回又は週 1 回投与（cTTP）であった。

コンパッショネートユースにより TAK-755 が投与された 9 例を含めると、計 113 例（重複除く）に TAK-755 が投与されている。

日本人集団

SHP655-201 試験及び SHP655-101 試験では、日本人の登録はなかった。

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1 281101 試験における患者背景

全体集団

281101 試験でそれぞれ TAK-755 単回投与を受けた 15 例の患者背景を表 2.7.4.1-15 に示す。これらの患者のうち、80%に cTTP に対する定期補充療法歴があり、20%にオンデマンド療法歴があった。

表 2.7.4.1-15　281101 試験における患者背景

Characteristic		5 IU/kg	20 IU/kg	40 IU/kg	Total
N		3	3	9	15
Age (years), mean (range)		30.3 (2[redacted] to 4[redacted])	32.7 (2[redacted] to 3[redacted])	27.4 (16 to 40)	29.1 (16 to 41)
Sex (n)	Female	2	2	4	8
	Male	1	1	5	7
Race (n)	Asian	0	1	1	2
	Black	0	0	1	1
	White	3	2	7	12
Weight (kg), mean (range)		63.7 (4[redacted] to 7[redacted])	75.0 (4[redacted] to 12[redacted])	80.0 (58 to 129)	75.7 (44 to 129)
Height (cm), mean (range)		173.0 (15[redacted] to 18[redacted])	168.7 (15[redacted] to 18[redacted])	174.3 (166 to 187)	172.9 (152 to 188)
BMI (kg/m^2), mean (range)		20.900 (19.044 to 21.857)	24.940 (19.141 to 35.650)	25.955 (19.379 to 37.923)	24.741 (19.044 to 37.923)

CSR=clinical study report; BMI=body mass index; IU=international unit
Source: Study 281101 CSR Table 5

日本人集団

281101 試験における日本人集団 2 例の患者背景を表 2.7.4.1-16 に示す。2 例とも[redacted]性であった。

表 2.7.4.1-16　281101 試験における患者背景（日本人集団）

Treatment	Subject Number	Age (Years)	Sex	Race	Weight (kg)	Height (cm)	BMI (kg/m^2)
20 IU/kg	03-[redacted]	3[redacted]	[redacted]	Japanese	4[redacted]	16[redacted]	19.141
40 IU/kg	02-[redacted]	2[redacted]	[redacted]	Japanese	5[redacted]	16[redacted]	20.658

CSR=clinical study report; BMI=body mass index; IU=international unit
Source: Study 281101 CSR Listing 6

2.7.4.1.3.2 281102 試験における患者背景

全体集団

281102 試験で定期補充療法を受けた患者の患者背景を表 2.7.4.1-17 に示す。281102 試験でオンデマンド療法を受けた患者の患者背景は 2.7.4.1.3.4 に示す。281102 試験で定期補充療法を受けた患者の年齢は 3～68 歳であり、平均年齢は 31.0 歳であった。女性患者（28 例、58.3%）及び白人の患者（32 例、66.7%）が多かった。女性患者のうち 21 例（75.0%）は妊娠可能であった。

表 2.7.4.1-17　281102 試験の定期補充療法コホートにおける患者背景

Characteristic		TAK-755, then SoC (N=21)	SoC, then TAK-755 (N=27)	Total (N=48)
Age[a], years				
Mean (SD)		33.5 (16.51)	29.1 (16.89)	31.0 (16.69)
Median (min, max)		42.0 (3, 54)	27.0 (5, 68)	32.5 (3, 68)
By age group, n (%)				
≥18 years		16 (76.2)	20 (74.1)	36 (75.0)
12 to <18 years		1 (4.8)	3 (11.1)	4 (8.3)
6 to <12 years		1 (4.8)	3 (11.1)	4 (8.3)
<6 years		3 (14.3)	1 (3.7)	4 (8.3)
Sex, n (%)	Male	9 (42.9)	11 (40.7)	20 (41.7)
	Female	12 (57.1)	16 (59.3)	28 (58.3)
Childbearing potential, n (% of female subjects)		9 (75.0)	12 (75.0)	21 (75.0)
Race, n (%)				
Asian		2 (9.5)	3 (11.1)	5 (10.4)
Black or African American		0	1 (3.7)	1 (2.1)
White		15 (71.4)	17 (63.0)	32 (66.7)
Multiple		0	1 (3.7)	1 (2.1)
Not reported		4 (19.0)	5 (18.5)	9 (18.8)
Height, cm				
Mean (SD)		159.62 (24.283)	162.92 (16.435)	161.48 (20.077)
Weight, kg				
Mean (SD)		68.30 (25.969)	65.06 (17.865)	66.48 (21.591)
BMI, kg/m^2				
Mean (SD)		25.46 (5.823)	24.09 (4.726)	24.69 (5.221)

iCSR=interim clinical study report; BMI=body mass index; eCRF=electronic case report form; max=maximum; min=minimum; SD=standard deviation; SoC=standard of care

a. Age was obtained from the eCRF.

Notes: One subject ([redacted]) was randomized to the treatment sequence of TAK-755 then SoC but actually received the treatment sequence SoC then TAK-755. Subjects are tabulated per treatment sequence actually received.

Source: Study 281102 iCSR Table 16

成人患者は 36 例であり、女性患者（22 例、61.1%）又は白人の患者（28 例、77.8%）が多かった（281102 試験 iCSR 表 17）。小児及び青年期の患者は計 12 例（25.0%）であり、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（8.3%）であった。小児及び青年期の年齢層の男女比は等しく、人種の内訳は白人 4 例、人種未報告 7 例、黒人又はアフリカ系アメリカ人 1 例であった（281102 試験 iCSR 10.4.1 項）。年齢層別の安全性については 2.7.4.5.1.1 に記載した。

ベースライン時の cTTP の疾患特性としては、定期補充療法コホートの平均診断時年齢は約 16 歳であり、範囲は 0 ヵ月～58 歳であった。オンデマンド療法コホートの平均診断時年齢は 5.5 歳であり、範囲は 5 ヵ月～21 歳前後であった。定期補充療法コホート及びオンデマンド療法コホートの患者の大部分〔それぞれ 47 例（97.9%）及び 4 例（80.0%）〕が cTTP に対する前治療歴を有しており、主な前治療は FFP であった〔それぞれ 33 例（68.8%）及び 2 例（40.0%）〕。定期補充療法コホートの患者の大部分〔31 例（64.6%）〕で Lansky/Karnofsky Performance スコアが 90 を超え、オンデマンド療法コホートでは、患者のほとんど〔3 例（60.0%）〕のスコアが 50～90 であった。登録前の平均 ADAMTS13 活性（±標準偏差）は、定期補充療法コホートで 3.49%（±2.760%）〔0.0349（±0.0276）IU/mL〕、オンデマンド療法コホートで 2.72%（±2.207%）〔0.0272（±0.02207）IU/mL〕で

あった。スクリーニング前 12 ヵ月において急性イベントが発現していたのは、定期補充療法コホートの患者の約 17%及びオンデマンド療法コホートの患者の約 20%であった。ベースライン時の疾患特性の詳細は 281102 試験 iCSR 10.4.2 項に示す。

病歴について、定期補充療法コホート及びオンデマンド療法コホートの患者の大部分（それぞれ 93.8%及び 60.0%）は、試験登録前に 1 つ以上の疾患を有していた。主な先天性、家族性及び遺伝性障害は先天性血小板減少症であった（定期補充療法コホート：14 例、オンデマンド療法コホート：1 例）。登録されたすべての患者の cTTP の病歴を記録する必要があったが、特に病歴に cTTP を報告することは治験実施医療機関に対して求めていなかった。器官別大分類の「神経系障害」に分類される主な基本語には、頭痛（11 例）、片頭痛（7 例）、脳血管発作（7 例）、及び嗜眠（4 例）があった。「外科および内科処置」に分類される主な基本語は、帝王切開（5 例）、女性の不妊手術（4 例）及び胆嚢切除（3 例）であった。主な血管障害は高血圧であり、13 例に認められた。定期補充療法コホートの 2 つの治療順序間で病歴に若干の偏りがあり、おそらく患者数が限られているためであると考えられるが、このような偏りは無作為化クロスオーバー試験デザインとすることで軽減される。病歴の詳細は 281102 試験 iCSR 10.4.3 項に示す。

併用薬について、定期補充療法コホートの 43 例（89.6%）及びオンデマンド療法コホートの 4 例（80.0%）が 1 種類以上の併用薬の投与又は併用非薬物療法を受けていた。定期補充療法コホートにおける薬効分類別の主な併用薬（下位分類）は、アニリド（神経系）34 例（70.8%）、他のウイルスワクチン（全身用抗感染薬）24 例（50.0%）、グルココルチコイド（全身ホルモン製剤、性ホルモンとインスリンを除く）18 例（37.5%）、血小板凝集抑制薬（血液及び造血器官、ヘパリンを除く）15 例（31.3%）及びアミノアルキルエーテル（呼吸器系）14 例（29.2%）であった。オンデマンド療法コホートにおける主な併用薬は、アニリド（神経系）3 例（60.0%）、並びにベータラクタマーゼ阻害薬（全身用抗感染薬）などのペニシリン合剤、グルココルチコイド（全身ホルモン製剤、性ホルモンとインスリンを除く）、H_2受容体拮抗薬（消化管と代謝作用）、セロトニン（5HT3）拮抗薬（消化管と代謝作用）、電解質バランスに影響を与える溶液（血液及び造血器官）が各 2 例（40.0%）であった。併用薬は 281102 試験 iCSR 10.4.4 項に示す。

成人及び青年期患者集団

281102 試験の小児患者を除いた 3 つの集団における患者背景を表 2.7.4.1-18、表 2.7.4.1-19 及び表 2.7.4.1-20 に示す。

表 2.7.4.1-18　281102 試験の定期補充療法コホートにおける患者背景
（集団 A：12 歳以上の成人及び青年期患者集団）

Characteristic	TAK-755, then SoC (N=17)	SoC, then TAK-755 (N=23)	Total (N=40)
Age[a], years			
Mean (SD)	40.0 (10.04)	32.7 (15.60)	35.8 (13.85)
Median (min, max)	42.0 (13, 54)	29.0 (12, 68)	37.0 (12, 68)
Sex, n (%) Male	6 (35.3)	10 (43.5)	16 (40.0)
Female	11 (64.7)	13 (56.5)	24 (60.0)
Childbearing potential, n (% of female subjects)	9 (81.8)	11 (84.6)	20 (83.3)
Race, n (%)			
Asian	2 (11.8)	3 (13.0)	5 (12.5)
Black or African American	0	0	0
White	14 (82.4)	16 (69.6)	30 (75.0)
Multiple	0	1 (4.3)	1 (2.5)
Not reported	1 (5.9)	3 (13.0)	4 (10.0)
Height, cm			
Mean (SD)	169.24 (12.132)	167.69 (11.017)	168.35 (11.378)
Weight, kg			
Mean (SD)	78.34 (16.124)	69.48 (13.481)	73.25 (15.128)
BMI, kg/m^2			
Mean (SD)	27.28 (4.756)	24.70 (4.228)	25.79 (4.586)

BMI=body mass index; eCRF=electronic case report form; iCSR=interim clinical study report; max=maximum; min=minimum; SD=standard deviation; SoC=standard of care

a. Age was obtained from the eCRF.

Notes: One subject ([redacted]) was randomized to the treatment sequence of TAK-755 then SoC but actually received the treatment sequence SoC then TAK-755. Subjects are tabulated per treatment sequence actually received.

Source: Study 281102 iCSR Table 14.1.4.1.2

表 2.7.4.1-19　281102 試験の定期補充療法コホートにおける患者背景
（集団 B：18 歳以上の成人患者集団）

Characteristic	TAK-755, then SoC (N=16)	SoC, then TAK-755 (N=20)	Total (N=36)
Age[a], years			
Mean (SD)	41.7 (7.47)	35.6 (14.60)	38.3 (12.21)
Median (min, max)	43.0 (27, 54)	33.0 (18, 68)	38.0 (18, 68)
Sex, n (%) Male	6 (37.5)	8 (40.0)	14 (38.9)
Female	10 (62.5)	12 (60.0)	22 (61.1)
Childbearing potential, n (% of female subjects)	8 (80.0)	10 (83.3)	18 (81.8)
Race, n (%)			
Asian	2 (12.5)	3 (15.0)	5 (13.9)
Black or African American	0	0	0
White	14 (87.5)	14 (70.0)	28 (77.8)
Multiple	0	1 (5.0)	1 (2.8)
Not reported	0	2 (10.0)	2 (5.6)
Height, cm			
Mean (SD)	169.31 (12.526)	168.00 (11.710)	168.58 (11.922)
Weight, kg			
Mean (SD)	79.69 (15.644)	70.85 (13.869)	74.78 (15.137)
BMI, kg/m^2			
Mean (SD)	27.72 (4.532)	25.09 (4.290)	26.26 (4.534)

BMI=body mass index; eCRF=electronic case report form; iCSR=interim clinical study report; max=maximum; min=minimum; SD=standard deviation; SoC=standard of care

a. Age was obtained from the eCRF.

Notes: One subject ([redacted]) was randomized to the treatment sequence of TAK-755 then SoC but actually received the treatment sequence SoC then TAK-755. Subjects are tabulated per treatment sequence actually received.

Source: Study 281102 iCSR Table 14.1.4.1.2

表 2.7.4.1-20　281102 試験の定期補充療法コホートにおける患者背景
（集団 C：12 歳以上 18 歳未満の青年期患者集団）

Characteristic	TAK-755, then SoC (N=1)	SoC, then TAK-755 (N=3)	Total (N=4)
Age[a], years			
Mean (SD)		13.3 (1.53)	13.3 (1.26)
Median (min, max)		1[redacted].0 (1[redacted], 1[redacted])	1[redacted].0 (1[redacted], 1[redacted])
Sex, n (%) Male	[redacted]	[redacted]	2 (50.0)
Female		[redacted]	2 (50.0)
Childbearing potential, n (% of female subjects)	[redacted]	[redacted]	2 (100)
Race, n (%)			
Asian	0	0	0
Black or African American	0	0	0
White	0	2 (66.7)	2 (50.0)
Multiple	0	0	0
Not reported	1 (100)	1 (33.3)	2 (50.0)
Height, cm			
Mean (SD)		165.67 (5.033)	166.25 (4.272)
Weight, kg			
Mean (SD)		60.37 (5.320)	59.50 (4.677)
BMI, kg/m^2			
Mean (SD)		22.10 (3.188)	21.62 (2.778)

BMI=body mass index; eCRF=electronic case report form; iCSR=interim clinical study report; max=maximum; min=minimum; SD=standard deviation; SoC=standard of care

a. Age was obtained from the eCRF.

Notes: One subject ([redacted]) was randomized to the treatment sequence of TAK-755 then SoC but actually received the treatment sequence SoC then TAK-755. Subjects are tabulated per treatment sequence actually received.

Source: Study 281102 iCSR Table 14.1.4.1.2

日本人集団

281102 試験での日本人集団の定期補充療法を受けた患者の患者背景を表 2.7.4.1-21 に示す。

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。

表 2.7.4.1-21　281102 試験の定期補充療法コホートにおける患者背景（日本人集団）

Characteristic	TAK-755, then SoC (N=2)	SoC, then TAK-755 (N=3)	Total (N=5)
Age [a], years			
Mean (SD)	NR	36.0 (6.24)	38.4 (5.50)
Median (min, max)	NR (4[redacted], 4[redacted])	3[redacted].0 (2[redacted], 4[redacted])	4[redacted].0 (2[redacted], 4[redacted])
By age group, n (%)			
≥18 years	2 (100)	3 (100)	5 (100)
12 to <18 years	0	0	0
6 to <12 years	0	0	0
<6 years	0	0	0
Sex, n (%) Male	[redacted]		
Female			
Childbearing potential, n (% of female subjects)	[redacted]		
Race, n (%)			
Asian	2 (100)	3 (100)	5 (100)
Height, cm			
Mean (SD)	NR	158.33 (6.658)	157.40 (5.639)
Median (min, max)	NR (15[redacted].0, 16[redacted].0)	15[redacted].00 (15[redacted].0, 16[redacted].0)	155.00 (152.0, 166.0)
Weight, kg			
Mean (SD)	NR	70.10 (19.373)	66.24 (14.896)
Median (min, max)	NR (5[redacted].9, 6[redacted].0)	7[redacted].10 (4[redacted].2, 8[redacted].0)	6[redacted].00 (4[redacted].2, 8[redacted].0)
BMI, kg/m^2			
Mean (SD)	NR	27.81 (6.758)	26.61 (5.053)
Median (min, max)	NR (24.6, 25.0)	30.85 (20.1, 32.5)	25.00 (20.1, 32.5)

iCSR=interim clinical study report; BMI=body mass index; eCRF=electronic case report form; max=maximum; min=minimum; NR=not reported; SD=standard deviation; SoC=standard of care

a. Age was obtained from the eCRF.

Source: Study 281102 iCSR Table 14.1.4.1.3

日本人集団（5 例）のベースライン時の cTTP の疾患特性としては、平均診断時年齢は約 7 歳であり、範囲は 1 ヵ月～25 歳であった。定期補充療法コホートの 5 例全例が cTTP に対する前治療歴を有しており、いずれも FFP が用いられていた。5 例のうち 4 例（80.0%）で Lansky/Karnofsky Performance スコアが 90 を超えていた。登録前の平均 ADAMTS13 活性（±標準偏差）は、定期補充療法コホートで 0.560%（±0.5177%）〔0.0056（0.005177）IU/mL〕であった。スクリーニング前 12 ヵ月において急性イベントが発現していた患者は 1 例であった。日本人集団のベースライン時の疾患特性の詳細は 281102 試験 iCSR 表 14.1.4.3.3 及び表 14.1.4.4.3 に示す。

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。日本人集団の病歴の詳細は 281102 試験 iCSR 一覧表 16.2.4.2 に示す。

併用薬としては、5 例全例が 1 種類以上の併用薬又は併用非薬物療法を受けていた。3 例以上で使用されていた併用薬はトジナメラン及び d–クロルフェニラミンマレイン酸塩であった。併用薬は 281102 試験 iCSR 一覧表 16.2.4.6 に示す。

2.7.4.1.3.3 TAK-755-3002 試験における患者背景

全体集団

TAK-755-3002 試験で投与を受けた 36 例の患者背景を表 2.7.4.1-22 に示す。患者の年齢は 17～61 歳であり、平均年齢は 39.3 歳であった。青年期患者 1 例（12 歳以上 18 歳未満）を除き、全患者が 18 歳以上の成人であった。中間解析のデータカットオフ日時点で、本試験において 12 歳未満の小児患者への投与は行われていなかった。女性患者又は白人の患者（いずれも 23 例、63.9%）が多かった。女性のうち 20 例（87.0%）が妊娠可能であった。非ロールオーバー患者 7 例のうち、6 例（85.7%）は TAK-755 の投与歴がなく、1 例（14.3%）（患者 ID：281101-[redacted]）は 281101 試験で TAK-755 の投与を受けていた。

表 2.7.4.1-22　TAK-755-3002 試験における患者背景

Characteristic	Rollover (N=29)	Non-rollover (N=7)	Total (N=36)
Age[a], years			
Mean (SD)	40.4 (12.08)	34.6 (8.52)	39.3 (11.60)
Median (min, max)	43.0 (17, 61)	34.0 (22, 47)	40.0 (17, 61)
By age group, n (%)			
≥18 years	28 (96.6)	7 (100.0)	35 (97.2)
≥12 years	29 (100.0)	7 (100.0)	36 (100.0)
12 to <18 years	1 (3.4)	0	1 (2.8)
Sex, n (%)			
Male	11 (37.9)	2 (28.6)	13 (36.1)
Female	18 (62.1)	5 (71.4)	23 (63.9)
Childbearing potential, n (% of female subjects)	15 (83.3)	5 (100.0)	20 (87.0)
Race, n (%)			
Asian	5 (17.2)	3 (42.9)	8 (22.2)
Japanese	5 (17.2)	0	5 (13.9)
Chinese	0	3 (42.9)	3 (8.3)
White	21 (72.4)	2 (28.6)	23 (63.9)
Not Reported	3 (10.3)	2 (28.6)	5 (13.9)
Height, cm			
Mean (SD)	169.14 (11.921)	167.07 (11.464)	168.74 (11.700)
Median (min, max)	171.00 (146.0, 192.9)	163.00 (157.5, 185.0)	170.55 (146.0, 192.9)
Weight, kg			
Mean (SD)	74.98 (16.647)	92.30 (29.216)	78.35 (20.405)
Median (min, max)	75.20 (44.2, 111.0)	83.50 (54.8, 130.1)	75.25 (44.2, 130.1)
BMI, kg/m^2			
Mean (SD)	26.07 (4.525)	33.17 (10.904)	27.45 (6.699)
Median	25.64 (17.9, 36.1)	31.43 (22.0, 52.5)	26.07 (17.9, 52.5)
Non-rollover subject enrollment criteria, n (%)			
No prior TAK-755 exposure	N/A	6 (85.7)	N/A
Participated in prior study but did not complete 281102	N/A	1 (14.3)[b]	N/A

iCSR=interim clinical study report; BMI=body mass index; eCRF=electronic case report form; max=maximum; min=minimum; N/A=not applicable; SD=standard deviation

a. Age was obtained from the eCRF.

b. Subject previously participated in Study 281101.

Source: Study TAK-755-3002 iCSR Table 12

TAK-755-3002 試験では、非ロールオーバー患者 7 例の試験前の cTTP の病歴が得られている（TAK-755-3002 試験 iCSR 10.4.2 項及び表 13）。非ロールオーバー患者 7 例のうち、6 例（85.7%）は FFP の投与を、1 例（14.3%）は有機溶媒／界面活性剤処理血漿の投与を試験開始前に受けていた。試験開始前の ADAMTS13 活性値が非ロールオーバー患者 6 例について得られた。平均 ADAMTS13 活性値は 1.5%（0.015 IU/mL）であり、範囲は 0～6.5%（0～0.065 IU/mL）であった。

病歴について、ロールオーバー患者では、TAK-755-3002 試験登録時に継続していた病歴のみが報告された。主な（患者全体の 10%以上）病歴は、高血圧 11 例（30.6%）、先天性血小板減少症 10 例（27.8%）、頭痛 7 例（19.4%）、片頭痛及び高脂血症各 6 例（16.7%）、嗜眠、高尿酸血症及び甲状腺機能低下症各 4 例（11.1%）であった。cTTP は、本試験の選択基準に含まれる全患者に対する遺伝子解析により記録されたが、cTTP を病歴として報告することを治験実施医療機関に対して求めなかった。病歴の詳細を TAK-755-3002 試験 iCSR 10.4.3 項に示す。

併用薬について、薬剤の推奨用語別の主な（患者全体の 10%以上）併用薬又は併用非薬物療法は、パラセタモール 16 例（44.4%）、アセチルサリチル酸 9 例（25.0%）、トジナメラン 6 例（16.7%）、葉酸 5 例（13.9%）、アモキシシリン、アムロジピン、及びアトルバスタチン各 4 例（11.1%）であった。コード化されていない治療が 11 例（30.6%）に報告された。併用薬の詳細を TAK-755-3002 試験 iCSR 10.4.4 項に示す。

日本人集団

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（ロールオーバー）（日本人集団の患者背景は表 2.7.4.1-21 を参照）。

2.7.4.1.3.4 281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける患者背景

281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける患者背景及び cTTP 治療歴について、全体を ISS/ISE 表 14.1.4.1.1 に、年齢層別に ISS/ISE 表 14.1.4.1.1.1 に、人種別に ISS/ISE 表 14.1.4.1.1.2 に、男女別に ISS/ISE 表 14.1.4.1.1.3 に、地域別に ISS/ISE 表 14.1.4.1.1.4 に、治験実施医療機関別に ISS/ISE 表 14.1.4.1.1.5 に示し、患者別一覧を ISS/ISE 一覧表 16.2.4.1 に示す。

（1）統合データにおける患者背景

全体集団

281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける患者背景を表 2.7.4.1-23 に示す。定期補充療法を受けた患者の身長、体重及び BMI の年齢層別の内訳を表 2.7.4.1-24 に示す。

定期補充療法を受けた 55 例の内訳：

- 成人：43 例（78.2%）（うち 1 例は 68 歳の高齢者）、小児：12 例（21.8%）〔6 歳未満、6 歳以上 12 歳未満、12 歳以上 18 歳未満の年齢層で各 4 例（7.3%）〕
- 男性：22 例（40.0%）、女性：33 例（60.0%）〔うち 26 例（女性患者の 78.8%）は妊娠可能な女性〕

・アジア人：8 例（14.5%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人：1 例（1.8%）、白人：34 例（61.8%）、混合人種：1 例（1.8%）、人種未報告：11 例（20.0%）
・身長範囲：99～190 cm、平均身長（±標準偏差）：162（±19）cm
・体重範囲：19～130 kg、平均体重（±標準偏差）：70（±24）kg
・BMI 範囲：15.1～52.5 kg/m^2、平均 BMI（±標準偏差）：25.8（±6.7）kg/m^2
・登録地域：米国 11 例、欧州 36 例、日本 5 例、中国 3 例

TAK-755 の投与を受けた患者の年齢、性別、人種、身長、体重、BMI 及び登録地域は、標準治療の投与を受けた患者と類似していた。

オンデマンド療法を受けた 5 例（すべて 281102 試験）の内訳：
・20 歳以上 36 歳以下の成人
・男性：3 例（60.0%）、女性：2 例（40.0%）〔うち 1 例（女性患者の 50.0%）は妊娠可能な女性〕
・アジア人：1 例（20.0%）、白人：3 例（60.0%）、混合人種：1 例（20.0%）
・身長範囲：149～190 cm、平均身長（±標準偏差）：168（±15）cm
・体重範囲：47～74 kg、平均体重（±標準偏差）：63（±10）kg
・BMI 範囲：20.5～24.5 kg/m^2、平均 BMI（±標準偏差）：22.36（±1.861）kg/m^2
・登録地域：米国 1 例（20.0%）、欧州 4 例（80.0%）

TAK-755 によるオンデマンド療法を受けた患者の年齢、性別、人種、BMI、及び登録地域は、標準治療によるオンデマンド療法を受けた患者と類似していた。1 例は TAK-755 によるオンデマンド療法と標準治療によるオンデマンド療法の両方を受けていた。

表 2.7.4.1-23 281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける患者背景

	Prophylactic Cohort			On-demand Cohort		
Characteristic	**TAK-755** (N=54)	**SoC** (N=48)	**Total** (N=55)	**TAK-755** (N=2)	**SoC** (N=3)	**Total** (N=5)
Age[a], years						
Mean	31.37	31.00	31.45	2[redacted].00	28.33	25.00
(SD)	(16.012)	(16.692)	(15.875)	(0.000)	(8.021)	(7.280)
Median	32.50	32.50	33.00	2[redacted].00	2[redacted].00	2[redacted].00
(min, max)	(3.0, 68.0)	(3.0, 68.0)	(3.0, 68.0)	(2[redacted].0, 2[redacted].0)	(2[redacted].0, 3[redacted].0)	(2[redacted].0, 3[redacted].0)
By age group, n (%)						
≥65 years	1 (1.9)	1 (2.1)	1 (1.8)	0	0	0
≥18 years	42 (77.8)	36 (75.0)	43 (78.2)	2 (100)	3 (100)	5 (100)
≥12 years	46 (85.2)	40 (83.3)	47 (85.5)	2 (100)	3 (100)	5 (100)
12 to <18 years	4 (7.4)	4 (8.3)	4 (7.3)	0	0	0
6 to <12 years	4 (7.4)	4 (8.3)	4 (7.3)	0	0	0
2 to <6 years	4 (7.4)	4 (8.3)	4 (7.3)	0	0	0
<2 years	0	0	0	0	0	0
Sex, n (%) Male	21 (38.9)	20 (41.7)	22 (40.0)	[redacted]	[redacted]	3 (60.0)
Female	33 (61.1)	28 (58.3)	33 (60.0)	[redacted]	[redacted]	2 (40.0)
Childbearing potential, n (% of female subjects)	26 (78.8)	21 (75.0)	26 (78.8)	[redacted]		
Race, n (%)						
Asian	8 (14.8)	5 (10.4)	8 (14.5)	1 (50.0)	0	1 (20.0)
Black or African American	1 (1.9)	1 (2.1)	1 (1.8)	0	0	0
White	33 (61.1)	32 (66.7)	34 (61.8)	1 (50.0)	2 (66.7)	3 (60.0)
Multiple	1 (1.9)	1 (2.1)	1 (1.8)	0	1 (33.3)	1 (20.0)
Not reported	11 (20.4)	9 (18.8)	11 (20.0)	0	0	0
Height, cm						
Mean	161.67	161.48	162.19	15[redacted].50	175.33	167.80
(SD)	(19.002)	(20.077)	(19.209)	(10.607)	(13.317)	(14.940)
Median	163.00	164.50	163.00	15[redacted].50	17[redacted].00	16[redacted].00
(min, max)	(99.0, 190.0)	(99.0, 190.0)	(99.0, 190.0)	(14[redacted].0, 16[redacted].0)	(16[redacted].0, 19[redacted].0)	(14[redacted].0, 19[redacted].0)
Weight, kg						
Mean	69.69	66.48	69.76	5[redacted].90	67.87	63.08
(SD)	(24.219)	(21.591)	(24.001)	(12.869)	(5.445)	(9.960)
Median	69.20	68.75	69.60	5[redacted].90	6[redacted].00	6[redacted].00
(min, max)	(18.5, 130.1)	(18.5, 102.4)	(18.5, 130.1)	(4[redacted].8, 6[redacted].0)	(6[redacted].6, 7[redacted].0)	(4[redacted].8, 7[redacted].0)
BMI, kg/m^2						
Mean	25.87	24.69	25.77	22.62	22.18	22.36
(SD)	(6.737)	(5.221)	(6.713)	(2.183)	(2.104)	(1.861)
Median	24.58	24.11	24.54	22.62	21.50	21.50
(min, max)	(15.1, 52.5)	(15.1, 37.7)	(15.1, 52.5)	(21.1, 24.2)	(20.5, 24.5)	(20.5, 24.5)
Geographic region of enrollment, n (%)						
US	11 (20.4)	10 (20.8)	11 (20.0)	0	1 (33.3)	1 (20.0)
Europe	35 (64.8)	33 (68.8)	36 (65.5)	2 (100)	2 (66.7)	4 (80.0)
Japan	5 (9.3)	5 (10.4)	5 (9.1)	0	0	0
China	3 (5.6)	0	3 (5.5)	0	0	0

BMI=body mass index; ISE=integrated summary of efficacy; ISS=integrated summary of safety; max=maximum; min=minimum; SD=standard deviation; SoC=standard of care

a. Age at first informed consent

Source: ISS/ISE Table 14.1.4.1.1

表 2.7.4.1-24　281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける定期補充療法コホートの年齢層別の身長、体重及び BMI

	≥18 years (N=43)	**12 to <18 years** (N=4)	**6 to <12 years** (N=4)	**<6 years** (N=4)
Height, cm				
Mean	168.34	166.25	142.25	112.00
(SD)	(11.727)	(4.272)	(11.871)	(10.231)
Median	168.00	166.50	146.00	113.50
(min, max)	(147.0, 190.0)	(161.0, 171.0)	(125.0, 152.0)	(99.0, 122.0)
Weight, kg				
Mean	77.63	59.50	44.64	20.60
(SD)	(18.860)	(4.677)	(16.479)	(1.794)
Median	77.00	57.30	38.55	20.55
(min, max)	(44.5, 130.1)	(56.9, 66.5)	(32.7, 68.8)	(18.5, 22.8)
BMI, kg/m^2				
Mean	27.38	21.62	21.72	16.62
(SD)	(6.386)	(2.778)	(5.655)	(2.600)
Median	25.63	20.66	20.22	15.44
(min, max)	(18.5, 52.5)	(19.5, 25.7)	(16.7, 29.8)	(15.1, 20.5)

ISE=integrated summary of efficacy; ISS=integrated summary of safety; BMI=body mass index; max=maximum; min=minimum; SD=standard deviation
Source: ISS/ISE Table 14.1.4.1.1.1

成人及び青年期患者集団

小児患者を除いた 3 つの集団における患者背景を表 2.7.4.1-25 に示す。

表 2.7.4.1-25　281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける患者背景
（成人及び青年期患者集団）

	Prophylactic Cohort					
	>=12 years		>=18 years		12 to <18 years	
Characteristic	**TAK-755** (N=46)	**SoC** (N=40)	**TAK-755** (N=42)	**SoC** (N=36)	**TAK-755** (N=4)	**SoC** (N=4)
Age[a], years						
Mean	35.61	35.80	37.74	38.31	13.25	13.25
(SD)	(13.274)	(13.853)	(11.826)	(12.212)	(1.258)	(1.258)
Median	36.00	37.00	38.00	38.00	13.00	13.00
(min, max)	(12.0, 68.0)	(12.0, 68.0)	(18.0, 68.0)	(18.0, 68.0)	(12.0, 15.0)	(12.0, 15.0)
Sex, n (%) Male	17 (37.0)	16 (40.0)	15 (35.7)	14 (38.9)	2 (50.0)	2 (50.0)
Female	29 (63.0)	24 (60.0)	27 (64.3)	22 (61.1)	2 (50.0)	2 (50.0)
Childbearing potential, n (% of female subjects)	25 (86.2)	20 (83.3)	23 (85.2)	18 (81.8)	2 (100)	2 (100)
Race, n (%)						
Asian	8 (17.4)	5 (12.5)	8 (19.0)	5 (13.9)	0	0
Black or African American	0	0	0	0	0	0
White	31 (67.4)	30 (75.0)	29 (69.0)	28 (77.8)	2 (50.0)	2 (50.0)
Multiple	1 (2.2)	1 (2.5)	1 (2.4)	1 (2.8)	0	0
Not reported	6 (13.0)	4 (10.0)	4 (9.5)	2 (5.6)	2 (50.0)	2 (50.0)
Height, cm						
Mean	167.68	168.35	167.82	168.58	166.25	166.25
(SD)	(10.913)	(11.378)	(11.365)	(11.922)	(4.272)	(4.272)
Median	167.00	169.00	167.00	170.50	166.50	166.50
(min, max)	(147.0, 190.0)	(147.0, 190.0)	(147.0, 190.0)	(147.0, 190.0)	(161.0, 171.0)	(161.0, 171.0)
Weight, kg						
Mean	76.13	73.25	77.72	74.78	59.50	59.50
(SD)	(18.976)	(15.128)	(19.080)	(15.137)	(4.677)	(4.677)
Median	75.85	73.50	77.05	75.85	57.30	57.30
(min, max)	(44.5, 130.1)	(44.5, 102.4)	(44.5, 130.1)	(44.5, 102.4)	(56.9, 66.5)	(56.9, 66.5)
BMI, kg/m^2						
Mean	27.03	25.79	27.55	26.26	21.62	21.62
(SD)	(6.352)	(4.586)	(6.371)	(4.534)	(2.778)	(2.778)
Median	25.31	24.81	26.44	25.31	20.66	20.66
(min, max)	(18.5, 52.5)	(18.5, 37.7)	(18.5, 52.5)	(18.5, 37.7)	(19.5, 25.7)	(19.5, 25.7)
Geographic region of enrollment, n (%)						
US	11 (23.9)	10 (25.0)	11 (26.2)	10 (27.8)	0	0
Europe	27 (58.7)	25 (62.5)	23 (54.8)	21 (58.3)	4 (100)	4 (100)
Japan	5 (10.9)	5 (12.5)	5 (11.9)	5 (13.9)	0	0
China	3 (6.5)	0	3 (7.1)	0	0	0

BMI=body mass index; ISE=integrated summary of efficacy; ISS=integrated summary of safety; max=maximum; min=minimum; SD=standard deviation; SoC=standard of care; VWF=von Willebrand Factor

a. Age at first informed consent

Source: ISS/ISE Table 14.1.4.1.1.1

日本人集団

281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける日本人集団の患者背景を表 2.7.4.1-26 に示す。

日本人集団 5 例全例が定期補充療法を受けた。日本人集団の年齢の平均値（標準偏差）は 38.40（±5.505）歳であった。全患者が[redacted]性であり、[redacted]は 4 例（80.0%）であった。

表 2.7.4.1-26　281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける患者背景（日本人集団）

Characteristic	Prophylactic Cohort TAK-755 (N=5)	Prophylactic Cohort SoC (N=5)	Prophylactic Cohort Total (N=5)	On-demand Cohort TAK-755 (N=0)	On-demand Cohort SoC (N=0)	On-demand Cohort Total (N=0)
Age[a], years						
Mean(SD)	38.40 (5.505)	38.40 (5.505)	38.40 (5.505)	0	0	0
Median(min, max)	4[redacted].00 (2[redacted].0, 4[redacted].0)	4[redacted].00 (2[redacted].0, 4[redacted].0)	4[redacted].00 (2[redacted].0, 4[redacted].0)	0	0	0
By age group, n (%)						
≥65 years	0	0	0	0	0	0
≥18 years	5 (100)	5 (100)	5 (100)	0	0	0
≥12 years	5 (100)	5 (100)	5 (100)	0	0	0
12 to <18 years	0	0	0	0	0	0
6 to <12 years	0	0	0	0	0	0
2 to <6 years	0	0	0	0	0	0
<2 years	0	0	0	0	0	0
Sex, n (%) Male	[redacted]			0	0	0
Female				0	0	0
Childbearing potential, n (% of female subjects)				0	0	0
Race, n (%)						
Asian	5 (100)	5 (100)	5 (100)	0	0	0
Height, cm						
Mean (SD)	157.40 (5.639)	157.40 (5.639)	157.40 (5.639)	0	0	0
Median (min, max)	155.00 (152.0, 166.0)	155.00 (152.0, 166.0)	155.00 (152.0, 166.0)	0	0	0
Weight, kg						
Mean (SD)	66.24 (14.896)	66.24 (14.896)	66.24 (14.896)	0	0	0
Median (min, max)	6[redacted].00 (4[redacted].2, 8[redacted].0)	6[redacted].00 (4[redacted].2, 8[redacted].0)	6[redacted].00 (4[redacted].2, 8[redacted].0)	0	0	0
BMI, kg/m^2						
Mean(SD)	26.61 (5.053)	26.61 (5.053)	26.61 (5.053)	0	0	0
Median(min, max)	25.00 (20.1, 32.5)	25.00 (20.1, 32.5)	25.00 (20.1, 32.5)	0	0	0
Geographic region of enrollment, n (%)						
US	0	0	0	0	0	0
Europe	0	0	0	0	0	0
Japan	5 (100)	5 (100)	5 (100)	0	0	0
China	0	0	0	0	0	0

BMI=body mass index; ISE=integrated summary of efficacy; ISS=integrated summary of safety; max=maximum; min=minimum; SD=standard deviation; SoC=standard of care

a. Age at first informed consent

Source: ISS/ISE Table 14.1.4.1.1.2

（2）cTTP 治療歴の統合データ

全体集団

281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける試験開始前の cTTP 治療歴を表 2.7.4.1-27 に示す。

定期補充療法コホートで治療を受けた 55 例の試験開始前の治療歴は、オンデマンド療法（3 例、5.5%）よりも定期補充療法（51 例、92.7%）が多かった。ほとんどの患者が FFP の投与を受けており〔39 例（70.9%）〕、有機溶媒／界面活性剤処理血漿も多かった〔12 例（21.8%）〕。試験前の主な投与頻度は 2 週に 1 回〔27 例（49.1%）〕であり、それ以外の患者は週 1 回〔8 例（14.5%）〕、3 週に 1 回〔10 例（18.2%）〕、その他〔9 例（16.4%）〕であった。これらの試験中において、TAK-755 の投与を受けた患者の cTTP 治療歴は、標準治療の投与を受けた患者と類似していた。

オンデマンド療法コホートで治療を受けた患者のうち、試験開始前にオンデマンド療法の治療歴のある患者は 3 例（60.0%）、定期補充療法の治療歴のある患者は 1 例（20.0%）（週 1 回投与）、cTTP の治療歴が欠測した患者が 1 例であった。2 例（40.0%）は FFP、1 例（20.0%）は有機溶媒／界面活性剤処理血漿、1 例（20.0%）は血液凝固第 VIII 因子–VWF 濃縮製剤の投与を受けていた。

表 2.7.4.1-27　281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける cTTP 治療歴

	Prophylactic Cohort			On-demand Cohort		
n (%)	TAK-755 (N=54)	SoC (N=48)[a]	Total (N=55)	TAK-755 (N=2)	SoC (N=3)[a]	Total (N=5)
Mode of treatment						
Prophylactic	51 (94.4)	45 (93.8)	51 (92.7)	1 (50.0)	0	1 (20.0)
On-demand	3 (5.6)	2 (4.2)	3 (5.5)	1 (50.0)	2 (66.7)	3 (60.0)
Type of treatment						
Fresh frozen plasma	39 (72.2)	33 (68.8)	39 (70.9)	1 (50.0)	1 (33.3)	2 (40.0)
Solvent/detergent-treated plasma	12 (22.2)	11 (22.9)	12 (21.8)	0	1 (33.3)	1 (20.0)
Factor VIII–VWF concentrates	3 (5.6)	3 (6.3)	3 (5.5)	1 (50.0)	0	1 (20.0)
Treatment frequency						
Q1W	8 (14.8)	8 (16.7)	8 (14.5)	1 (50.0)	0	1 (20.0)
Q2W	27 (50.0)	25 (52.1)	27 (49.1)	0	0	0
Q3W	10 (18.5)	9 (18.8)	10 (18.2)	0	0	0
Other	9 (16.7)	5 (10.4)	9 (16.4)	1 (50.0)	2 (66.7)	3 (60.0)

cTTP=congenital thrombotic thrombocytopenic purpura; ISE=integrated summary of efficacy; ISS=integrated summary of safety; QXW=once every X weeks; SoC=standard of care; VWF=von Willebrand Factor

a. cTTP treatment history was missing for 1 subject.

Source: ISS/ISE Table 14.1.4.1.1

成人及び青年期患者集団

小児患者を除いた 3 つの集団における試験開始前の cTTP 治療歴を表 2.7.4.1-28 に示す。

表 2.7.4.1-28　281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける試験開始前の cTTP 治療歴（成人及び青年期患者集団）

	Prophylactic Cohort					
	>=12 years		>=18 years		12 to <18 years	
Characteristic	TAK-755 (N=46)	SoC (N=40)	TAK-755 (N=42)	SoC (N=36)	TAK-755 (N=4)	SoC (N=4)
Mode of treatment						
Prophylactic	43 (93.5)	37 (92.5)	39 (92.9)	33 (91.7)	4 (100)	4 (100)
On-demand	3 (6.5)	2 (5.0)	3 (7.1)	2 (5.6)	0	0
Type of treatment						
Fresh frozen plasma	33 (71.7)	27 (67.5)	30 (71.4)	24 (66.7)	3 (75.0)	3 (75.0)
Solvent/detergent-treated plasma	10 (21.7)	9 (22.5)	9 (21.4)	8 (22.2)	1 (25.0)	1 (25.0)
Factor VIII–VWF concentrates	3 (6.5)	3 (7.5)	3 (7.1)	3 (8.3)	0	0
Treatment frequency						
Q1W	8 (17.4)	8 (20.0)	8 (19.0)	8 (22.2)	0	0
Q2W	22 (47.8)	20 (50.0)	19 (45.2)	17 (47.2)	3 (75.0)	3 (75.0)
Q3W	8 (17.4)	7 (17.5)	8 (19.0)	7 (19.4)	0	0
Other	8 (17.4)	4 (10.0)	7 (16.7)	3 (8.3)	1 (25.0)	1 (25.0)

cTTP=congenital thrombotic thrombocytopenic purpura; ISE=integrated summary of efficacy; ISS=integrated summary of safety; QXW=once every X weeks; SoC=standard of care; VWF=von Willebrand Factor
Source: ISS/ISE Table 14.1.4.1.1.1

日本人集団

281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける日本人集団における試験開始前の cTTP 治療歴を表 2.7.4.1-29 に示す。

治験薬による定期補充療法を受けた 5 例全例が試験開始前に定期補充療法を受けており、いずれも FFP が用いられていた。試験前の主な投与頻度は 2 週に 1 回（4 例、80.0%）であった。

表 2.7.4.1-29　281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける cTTP 治療歴
（日本人集団）

	Prophylactic Cohort			On-demand Cohort		
n (%)	TAK-755 (N=5)	SoC (N=5)	Total (N=5)	TAK-755 (N=0)	SoC (N=0)	Total (N=0)
Mode of treatment						
Prophylactic	5 (100)	5 (100)	5 (100)	0	0	0
On-demand	0	0	0	0	0	0
Type of treatment						
Fresh frozen plasma	5 (100)	5 (100)	5 (100)	0	0	0
Solvent/detergent-treated plasma	0	0	0	0	0	0
Factor VIII–VWF concentrates	0	0	0	0	0	0
Treatment frequency						
Q1W	1 (20.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	0	0	0
Q2W	4 (80.0)	4 (80.0)	4 (80.0)	0	0	0
Q3W	0	0	0	0	0	0
Other	0	0	0	0	0	0

cTTP=congenital thrombotic thrombocytopenic purpura; ISE=integrated summary of efficacy; ISS=integrated summary of safety; QXW=once every X weeks; SoC=standard of care; VWF=von Willebrand Factor
Source: ISS/ISE Table 14.1.4.1.1.2

2.7.4.1.3.5 コンパッショネートユース患者の患者背景

全体集団

コンパッショネートユース患者 9 例はすべて女性であり、投与開始時の年齢は生後 36 時間～72 歳であった〔コンパッショネートユース報告書（m5.3.5.4-2）〕。小児は 4 例（新生児 1 例、10 歳 2 例、13 歳 1 例）、成人は 5 例（2[redacted] 歳と 2[redacted] 歳の妊婦 2 例、3[redacted] 歳 1 例、5[redacted] 歳 1 例、72 歳 1 例）であった。いずれの患者も cTTP の診断を受けていた。居住地は米国 3 例、英国 3 例、スイス 2 例、シンガポール 1 例であった。

日本人集団

コンパッショネートユースプログラムでは、日本人の登録はなかった。

2.7.4.2 有害事象

281101 試験の総括報告書は 2016 年に作成し、有害事象のコード化には MedDRA バージョン 18.1 を用いた。281102 試験及び TAK-755-3002 試験の中間解析並びに同 2 試験の安全性統合データの有害事象のコード化には MedDRA バージョン 25.0 を用いた。

2.7.4.2.1 有害事象の解析

2.7.4.2.1.1 有害事象の概要

TAK-755 は cTTP 患者において概ね安全かつ忍容性は良好であった。認められた有害事象の大部分は治験薬との因果関係が関連なしと判断され、重症度は軽度から中等度であった。計 13 例（23.6%）に 19 件の重篤な有害事象が認められたが、いずれも TAK-755 との因果関係が関連なしと判断された（ISS/ISE 表 14.3.1.1）。cTTP を対象とした試験及び TAK-755 の他の臨床試験のいずれにおいても、死亡、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、及び 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。

281101 試験では、有害事象の大部分が軽度であった（281101 試験 CSR 12.2.3 項）。重度の有害事象、重篤な有害事象、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（281101 試験 CSR 12.2.1 項）。

281102 試験及び TAK-755-3002 試験の有害事象の概要を、定期補充療法（試験別及び統合データ）については 2.7.4.2.1.1（1）に、オンデマンド療法については 2.7.4.2.1.1（2）にそれぞれ示す。コンパッショネートユース患者における有害事象の概要は 2.7.4.2.1.1（3）に示す。

主な有害事象を 2.7.4.2.1.2 で述べる。

（1）cTTP における定期補充療法下の有害事象の概要

1）個々の第 3 相試験における有害事象の概要

① 281102 試験及び TAK-755-3002 試験それぞれの定期補充療法下の有害事象の概要

全体集団

第 3 相試験それぞれの定期補充療法下の有害事象の概要を表 2.7.4.2-1 に示す。281102 試験の 1～2 期にクロスオーバーした患者から、TAK-755 と標準治療の有害事象の発現頻度の直接比較が可能である。281102 試験の 3 期及び TAK-755-3002 試験からは、TAK-755 の長期投与における安全性データが得られる。表 2.7.4.2-1 に示すいずれの有害事象のパラメータについても、281102 試験の定期補充療法コホートの 1～2 期では、TAK-755 群で標準治療群よりも発現頻度が低かった。特に、治験薬との因果関係が関連ありと判断された有害事象、重篤な有害事象、及び治験薬の休薬に至った有害事象の発現頻度は、TAK-755 群で標準治療群よりも一貫して大幅に低かった。281102 試験の 3 期から TAK-755-3002 試験までの長期的な TAK-755 による定期補充療法期間を通じて、有害事象の概要パラメータは、281102 試験の 1～2 期の TAK-755 による定期補充療法群と概ね一致していた。

表 2.7.4.2-1　281102 試験及び TAK-755-3002 試験それぞれの定期補充療法下の有害事象の概要〔n (%) E〕

	Study 281102			Study TAK-755-3002		
	Periods 1 & 2		Period 3			
Parameter	SoC (N=44)	TAK-755 (N=45)	TAK-755 (N=36)	Rollover (N=29)	Non-rollover (N=7)	Total (N=36)
All TEAEs	37 (84.1) 278	32 (71.1) 229	26 (72.2) 176	18 (62.1) 170	2 (28.6) 21	20 (55.6) 191[a]
Excl. related/possibly related to cTTP[b]	36 (81.8) 186	31 (68.9) 185	25 (69.4) 129	18 (62.1) 92	2 (28.6) 12	20 (55.6) 104
Related/possibly related to cTTP	18 (40.9) 92	11 (24.4) 44	12 (33.3) 47	9 (31.0) 78	2 (28.6) 9	11 (30.6) 87
Related to study procedure	6 (13.6) 8	1 (2.2) 1	1 (2.8) 1	0	0	0
TEAEs related to study drug	21 (47.7) 37	4 (8.9) 10	1 (2.8) 6	0	2 (28.6) 5[c]	2 (5.6) 5[c]
Severe TEAEs	6 (13.6) 13	3 (6.7) 5	5 (13.9) 10	6 (20.7) 13	0	6 (16.7) 13
Severe TEAEs related/ poss. related to cTTP	3 (6.8) 7	1 (2.2) 2	3 (8.3) 6	3 (10.3) 7	0	3 (8.3) 7
Severe TEAEs related to study procedure	0	0	0	0	0	0
Severe TEAEs related to study drug	1 (2.3) 1	0	0	0	0	0
TEAEs leading to death	0	0	0	0	0	0
Serious TEAEs	7 (15.9) 7	1 (2.2) 1	4 (11.1) 5	3 (10.3) 3	0	3 (8.3) 3
Serious TEAEs related /poss. related to cTTP	3 (6.8) 3	0	1 (2.8) 1	1 (3.4) 1	0	1 (2.8) 1
Serious TEAEs related to study procedure	0	0	0	0	0	0
Serious TEAEs related to study drug	1 (2.3) 1	0	0	0	0	0
TEAEs leading to:						
Study drug infusion interruption	7 (15.9) 8	0	0	Not done	Not done	Not done
Study drug discontinuation	1 (2.3) 1	0	0	0	0	0
Study withdrawal	0	0	0	0	0	0

cTTP=congenital thrombotic thrombocytopenic purpura; E=number of events; excl.=excluding; n=number of subjects; iCSR=interim clinical study report; poss.=possibly; SoC=standard of care; TEAE=treatment-emergent adverse event

a. Of these, 25 TEAEs in 14 subjects had started during a previous TAK-755 study and were reported as ongoing at the time of enrollment in Study TAK-755-3002 (Study TAK-755-3002 iCSR Listing 16.2.7.4).

b. The count for TEAEs excluding events related or possibly related to cTTP includes events with missing values for relatedness to cTTP.

c. All 5 TEAEs considered related to TAK-755 in Study TAK-755-3002 were mild in severity (Study TAK-755-3002 iCSR Table 14.3.1.20.1).

Source: Study 281102 iCSR Table 44, Study TAK-755-3002 iCSR Table 39.

281102 試験の 1～2 期及び 3 期における有害事象の概要を、定期補充療法を受けた 12 歳以上の患者について、投与頻度別に 2.7.4.5.2.2（2）に示す。

日本人集団

281102 試験の日本人集団における定期補充療法下の有害事象の概要を表 2.7.4.2-2、TAK-755-3002 試験の定期補充療法下の有害事象を表 2.7.4.2-3 に示す。

281102 試験の 1～2 期では、日本人集団（5 例）のうち、標準治療群及び TAK-755 群のいずれにおいても 4 例（80.0%）に有害事象が認められた。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%）に認められた。標準治療群及び TAK-755 群のいずれにおいても死亡、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、及び試験参加の中止に至った有害事象は認められなかった。休薬に至った有害事象が標準治療群の 1 例に認められたが、TAK-755 群では認められなかった。

281102 試験の 3 期では、日本人集団（5 例）のうち、TAK-755 群において 3 例（60.0%）に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た有害事象は認められなかった。死亡、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、試験参加の中止に至った有害事象、及び休薬に至った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（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。重篤な有害事象が 1 例に 1 件認められ、COVID-19 であった。死亡、投与中止に至った有害事象、試験参加の中止に至った有害事象、及び休薬に至った有害事象は認められなかった。

表 2.7.4.2-2　281102 試験の定期補充療法下の有害事象の概要〔n (%) E〕
（日本人集団）

	Study 281102		
	Periods 1 and 2		Period 3
Parameter	SoC (N=5)	TAK-755 (N=5)	TAK-755 (N=5)
All TEAEs	4 (80.0) 18	4 (80.0) 7	3 (60.0) 7
Excl. related/possibly related to cTTP[a]	4 (80.0) 9	4 (80.0) 7	2 (40.0) 6
Related/possibly related to cTTP	1 (20.0) 9	0	1 (20.0) 1
Related to study procedure	0	0	0
TEAEs related to study drug	2 (40.0) 2	0	0
Severe TEAEs	0	0	0
Severe TEAEs related/ poss. related to cTTP	0	0	0
Severe TEAEs related to study procedure	0	0	0
Severe TEAEs related to study drug	0	0	0
TEAEs leading to death	0	0	0
Serious TEAEs	0	0	0
Serious TEAEs related /poss. related to cTTP	0	0	0
Serious TEAEs related to study procedure	0	0	0
Serious TEAEs related to study drug	0	0	0
TEAEs leading to:			
Study drug infusion interruption	1 (20.0) 1	0	0
Study drug discontinuation	0	0	0
Study withdrawal	0	0	0

cTTP=congenital thrombotic thrombocytopenic purpura; E=number of events; excl.=excluding; n=number of subjects; iCSR=interim clinical study report; poss.=possibly; SoC=standard of care; TEAE=treatment-emergent adverse event

a. The count for TEAEs excluding events related or possibly related to cTTP includes events with missing values for relatedness to cTTP.

Source: Study 281102 iCSR Table 14.3.1.1.3

表 2.7.4.2-3　TAK-755-3002 試験の定期補充療法下の有害事象（日本人集団）

Subject ID	SOC/ Preferred Term	Severity	Relationship/ Outcome	Effects on Dosing/ Treatment	SAE
281102-[redacted]	Infections and infestations（感染症および寄生虫症）/ Pericoronitis（歯冠周囲炎）	Moderate	Not related/ Recovered/Resolved	Dose Not Changed	No
	Infections and infestations（感染症および寄生虫症）/ Acute sinusitis（急性副鼻腔炎）	Mild	Not related/ Recovered/Resolved	Dose Not Changed	No
	Infections and infestations（感染症および寄生虫症）/ COVID-19（COVID－19）	Mild	Not related/ Recovered/Resolved	Dose Not Changed	No
	Nervous system disorders（神経系障害）/ Dizziness（浮動性めまい）	Mild	Not related/ Recovered/Resolved	Dose Not Changed	No
	Injury, poisoning and procedural complications（傷害、中毒および処置合併症）/ Bone contusion（骨挫傷）	Mild	Not related/ Not Recovered/Not Resolved	Dose Not Changed	No
281102-[redacted]	Investigations（臨床検査）/ Aspartate aminotransferase Increased（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加）	Mild	Unlikely related/ Recovered/Resolved	Dose Not Changed	No
281102-[redacted]	Infections and infestations（感染症および寄生虫症）/ Gastroenteritis viral（ウイルス性胃腸炎）	Mild	Not related/ Recovered/Resolved	Dose Not Changed	No
	Infections and infestations（感染症および寄生虫症）/ COVID-19（COVID－19）	Severe	Not related/ Recovered/Resolved	Dose Not Changed	No
	General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態）/ Fatigue（疲労）	Mild	Not related/ Recovered/Resolved	Dose Not Changed	No
	Investigations（臨床検査）/ Platelet count decreased（血小板数減少）	Mild	Not related/ Recovered/Resolved	Dose Not Changed	No
	Investigations（臨床検査）/ Alanine aminotransferase Increased（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加）	Mild	Not related/ Recovered/Resolved	Dose Not Changed	No
	Infections and infestations（感染症および寄生虫症）/ COVID-19（COVID－19）	Severe	Not related/ Recovered/Resolved	Dose Not Changed	Yes
	Infections and infestations（感染症および寄生虫症）/ COVID-19（COVID－19）	Severe	Not related/ Recovered/Resolved	Dose Not Changed	No
281102-[redacted]	Infections and infestations（感染症および寄生虫症）/ Enterocolitis infectious（感染性小腸結腸炎）	Mild	Not related/ Recovered/Resolved	Dose Not Changed	No

SOC: System Organ Class、SAE: Serious adverse event.

Adverse events were classified into System Organ Class and Preferred Term using version 25.0 of MedDRA.

Source: Study TAK-755-3002 Listing 16.2.7.1

② 281102 試験における 1 期及び 2 期の主な有害事象の比較

全体集団

281102 試験の 1 期と 2 期を分けた定期補充療法コホートの TAK-755 又は標準治療の投与群別の有害事象の概要を表 2.7.4.2-4 に示す。

最長 22.6 ヵ月の評価期間を通じて TAK-755 40 IU/kg の定期補充療法は概ね安全で忍容性は良好であった。また、TAK-755 の安全性の成績は、1 期、2 期のいずれにおいても標準治療よりも良好であった。投与順序が 1 期で TAK-755、2 期で標準治療が投与された症例において、重篤な有害事象（副鼻腔障害）が 1 例みられたが、治験薬との因果関係が関連なしと判断された（281102 試験 iCSR 一覧表 16.2.7.2）。

表 2.7.4.2-4　定期補充療法コホートの有害事象の概要（Safety Analysis Set）（281102 試験）

	TAK-755			SoC		
	Period 1 (N=21) n (%) E	Period 2 (N=24) n (%) E	Period 1 and 2 (N=45) n (%) E	Period 1 (N=26) n (%) E	Period 2 (N=18) n (%) E	Period 1 and 2 (N=44) n (%) E
Any TEAE	15 (71.4) 132	17 (70.8) 97	32 (71.1) 229	22 (84.6) 157	15 (83.3) 121	37 (84.1) 278
TEAEs related to IP	2 (9.5) 8	2 (8.3) 2	4 (8.9) 10	10 (38.5) 21	11 (61.1) 16	21 (47.7) 37
TEAEs by severity, n (%)	-	-	-	-	-	-
Severe TEAEs	1 (4.8) 1	2 (8.3) 4	3 (6.7) 5	3 (11.5) 9	3 (16.7) 4	6 (13.6) 13
Any serious TEAE	1 (4.8) 1	0	1 (2.2) 1	6 (23.1) 6	1 (5.6) 1	7 (15.9) 7
Serious TEAEs related to IP	0	0	0	1 (3.8) 1	0	1 (2.3) 1
TEAEs leading to interruption of IP	0	0	0	2 (7.7) 2	5 (27.8) 6	7 (15.9) 8
TEAEs leading to discontinuation of IP	0	0	0	1 (3.8) 1	0	1 (2.3) 1
TEAEs leading to discontinuation of study	0	0	0	0	0	0
TEAEs leading to death	0	0	0	0	0	0

E=number of events; IP=investigational product; SoC=standard of care; TEAE=treatment-emergent adverse event

Source: Study 281102 iCSR Table 14.3.1.1.1

成人及び青年期患者集団

281102 試験における小児患者を除いた 3 つの集団の有害事象の概要を表 2.7.4.2-5、表 2.7.4.2-6 及び表 2.7.4.2-7 に示す。

集団 A 及び集団 B では全体集団と同様の傾向が認められた。また、集団 A 及び集団 B の第 1 期及び第 2 期で有害事象の発現傾向に大きな違いはなかった。集団 C で有害事象が認められた患者数は TAK-755 群では第 2 期及び第 3 期で各 2 例、標準治療群では第 1 期 2 例及び第 2 期 1 例のみであった。

表 2.7.4.2-5　定期補充療法コホートの有害事象の概要（Safety Analysis Set）（281102 試験）
（集団 A：12 歳以上の成人及び青年期患者集団）

	TAK-755			SoC	
	Period 1 (N=17) n (%) E	Period 2 (N=22) n (%) E	Period 3 (N=36) n (%) E	Period 1 (N=23) n (%) E	Period 2 (N=17) n (%) E
Any TEAE	14 (82.4) 128	16 (72.7) 96	26 (72.2) 176	21 (91.3) 154	15 (88.2) 121
TEAEs related to IP	2 (11.8) 8	2 (9.1) 2	1 (2.8) 6	9 (39.1) 19	11 (64.7) 16
TEAEs by severity, n (%)	-	-	-	-	-
Severe TEAEs	1 (5.9) 1	2 (9.1) 4	5 (13.9) 10	3 (13.0) 9	3 (17.6) 4
Any serious TEAE	1 (5.9) 1	0	4 (11.1) 5	5 (21.7) 5	1 (5.9) 1
Serious TEAEs related to IP	0	0	0	0	0
TEAEs leading to interruption of IP	0	0	0	2 (8.7) 2	5 (29.4) 6
TEAEs leading to discontinuation of IP	0	0	0	1 (4.3) 1	0
TEAEs leading to discontinuation of study	0	0	0	0	0
TEAEs leading to death	0	0	0	0	0

E=number of events; iCSR=interim clinical study report; IP=investigational product; SoC=standard of care; TEAE=treatment-emergent adverse event
Source: Study 281102 iCSR Table st01378_14.3.1.1.1.1

表 2.7.4.2-6　定期補充療法コホートの有害事象の概要（Safety Analysis Set）（281102 試験）
（集団 B：18 歳以上の成人患者集団）

	TAK-755			SoC	
	Period 1 (N=16) n (%) E	Period 2 (N=19) n (%) E	Period 3 (N=32) n (%) E	Period 1 (N=20) n (%) E	Period 2 (N=16) n (%) E
Any TEAE	14 (87.5) 128	14 (73.7) 84	24 (75.0) 171	19 (95.0) 146	14 (87.5) 120
TEAEs related to IP	2 (12.5) 8	2 (10.5) 2	1 (3.1) 6	7 (35.0) 16	10 (62.5) 15
TEAEs by severity, n (%)	-	-	-	-	-
Severe TEAEs	1 (6.3) 1	2 (10.5) 4	5 (15.6) 10	3 (15.0) 9	3 (18.8) 4
Any serious TEAE	1 (6.3) 1	0	4 (12.5) 5	4 (20.0) 4	1 (6.3) 1
Serious TEAEs related to IP	0	0	0	0	0
TEAEs leading to interruption of IP	0	0	0	2 (10.0) 2	4 (25.0) 5
TEAEs leading to discontinuation of IP	0	0	0	1 (5.0) 1	0
TEAEs leading to discontinuation of study	0	0	0	0	0
TEAEs leading to death	0	0	0	0	0

E=number of events; iCSR=interim clinical study report; IP=investigational product; SoC=standard of care; TEAE=treatment-emergent adverse event
Source: Study 281102 iCSR Table 14.3.1.1.2

表 2.7.4.2-7　定期補充療法コホートの有害事象の概要（Safety Analysis Set）（281102 試験）
（集団 C：12 歳以上 18 歳未満の青年期患者集団）

	TAK-755			SoC	
	Period 1 (N=1) n (%) E	Period 2 (N=3) n (%) E	Period 3 (N=4) n (%) E	Period 1 (N=3) n (%) E	Period 2 (N=1) n (%) E
Any TEAE	0	2 (66.7) 12	2 (50.0) 5	2 (66.7) 8	1 (100) 1
TEAEs related to IP	0	0	0	2 (66.7) 3	1 (100) 1
TEAEs by severity, n (%)	-	-	-	-	-
Severe TEAEs	0	0	0	0	0
Any serious TEAE	0	0	0	1 (33.3) 1	0
Serious TEAEs related to IP	0	0	0	0	0
TEAEs leading to interruption of IP	0	0	0	0	1 (100) 1
TEAEs leading to discontinuation of IP	0	0	0	0	0
TEAEs leading to discontinuation of study	0	0	0	0	0
TEAEs leading to death	0	0	0	0	0

E=number of events; iCSR=interim clinical study report; IP=investigational product; SoC=standard of care; TEAE=treatment-emergent adverse event
Source: Study 281102 iCSR Table 14.3.1.1.2

2）第 3 相試験の統合データにおける有害事象の概要

全体集団

281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける定期補充療法下の有害事象の概要を表 2.7.4.2-8 に示す。

TAK-755 及び標準治療による定期補充療法下で発現した有害事象の概要を示し、表 2.7.4.2-8 の初めの 2 つのデータ列を最初に検討する（ISS/ISE 表 14.3.1.1）。有害事象が発現した患者の割合（TAK-755 群：72.2% 対 標準治療群：77.1%）及び EAER（TAK-755 群：934.1 件／100 人年 対 標準治療群：1,110.2 件／100 人年）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。試験の統合データにおける TAK-755 への曝露の程度は標準治療薬への曝露の程度よりもはるかに大きかったため〔2.7.4.1.2.1（6）〕、TAK-755 投与下及び標準治療下での有害事象の発現頻度は EAER を用いた比較が最も適している〔2.7.4.1.1.2（8）〕。

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患者の割合及び EAER はいずれも、TAK-755 投与下（13.0%、EAER：32.2 件／100 人年）の方が、標準治療下（45.8%、EAER：145.1 件／100 人年）よりも大幅に低かった。

TAK-755 及び標準治療による定期補充療法下の有害事象は、大部分が軽度から中等度であった。最大重症度の有害事象別の患者の内訳は、TAK-755 群と標準治療群で類似していた。

表 2.7.4.2-8　281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける定期補充療法下の有害事象の概要

Parameter	TAK-755 (N=54)	SoC (N=48)	TAK-755 0 to <6 months (N=54)	6 to <12 months (N=38)	12 to <18 months (N=33)	18 to <24 months (N=22)	24 to <30 months (N=17)	30 to <36 months (N=4)	≥36 months (N=2)	[redacted][a] (N=33)	[redacted][b] (N=41)
Average Exposure Time, days	425.0	192.9	–	–	–	–	–	–	–	229.5	298.1
Any TEAEs											
n (%)	39 (72.2)	37 (77.1)	36 (66.7)	24 (63.2)	19 (57.6)	15 (68.2)	12 (70.6)	2 (50.0)	1 (50.0)	27 (81.8)	30 (73.2)
E	638	306	272	131	99	66	39	19	12	284	290
E/100SY	934.1	1110.2	–	–	–	–	–	–	–	1260.1	797.1
TEAEs related to study drug											
n (%)	7 (13.0)	22 (45.8)	7 (13.0)	1 (2.6)	1 (3.0)	0	0	0	0	4 (12.1)	3 (7.3)
E	22	40	16	4	2	0	0	0	0	10	11
E/100SY	32.2	145.1	–	–	–	–	–	–	–	44.4	30.2
Any TEAEs by maximum severity, n (%)											
Mild	12 (22.2)	13 (27.1)	20 (37.0)	8 (21.1)	10 (30.3)	6 (27.3)	7 (41.2)	1 (25.0)	0	11 (33.3)	11 (26.8)
Moderate	19 (35.2)	17 (35.4)	12 (22.2)	12 (31.6)	5 (15.2)	6 (27.3)	3 (17.6)	0	1 (50.0)	11 (33.3)	12 (29.3)
Severe	8 (14.8)	7 (14.6)	4 (7.4)	4 (10.5)	4 (12.1)	3 (13.6)	2 (11.8)	1 (25.0)	0	5 (15.2)	7 (17.1)
TEAEs leading to death											
n (%) E	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Serious TEAEs											
n (%)	8 (14.8)	8 (16.7)	1 (1.9)	3 (7.9)	4 (12.1)	0	1 (5.9)	0	0	2 (6.1)	6 (14.6)
E	10	9	2	3	4	0	1	0	0	3	6
E/100SY	14.6	32.7	–	–	–	–	–	–	–	13.3	16.5
Serious TEAEs related to study drug											
n (%) E	0	1 (2.1) 1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
E/100SY	0	3.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0
TEAEs leading to study drug discontinuation											
n (%) E	0	1 (2.1) 1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
E/100SY	0	3.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.2-8　281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける定期補充療法下の有害事象の概要（続き）

			TAK-755								
Parameter	**TAK-755** (N=54)	**SoC** (N=48)	**0 to <6 months** (N=54)	**6 to <12 months** (N=38)	**12 to <18 months** (N=33)	**18 to <24 months** (N=22)	**24 to <30 months** (N=17)	**30 to <36 months** (N=4)	**≥36 months** (N=2)	[redacted][a] (N=33)	[redacted][b] (N=41)
TEAEs leading to study withdrawal											
n (%) E	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

E=number of events; E/100SY=events per 100 subject-years; n=number of subjects; ISE=integrated summary of efficacy; ISS=integrated summary of safety; [redacted]; [redacted]; SoC=standard of care; TEAE=treatment-emergent adverse event

a. Data for TAK-755 [redacted] are for subjects ≥18 years old and from Study 281102 Periods 1, 2, and 3.

b. Data for TAK-755 [redacted] are for subjects ≥18 years old and are predominantly from Study 281102 Period 3 and Study TAK-755-3002. Two subjects who received TAK-755 [redacted] in Study 281102 Period 1 or 2 are also included.

Source: ISS/ISE Table 14.3.1.1, Table 14.3.1.2, and Table A4

計 13 例（23.6%）に 19 件の重篤な有害事象が認められたが、いずれも TAK-755 との因果関係が関連なしと判断された（ISS/ISE 表 14.3.1.1）。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%）で同程度であったが、TAK-755 の投与を受けた患者の重篤な有害事象の発現頻度（EAER：14.6 件／100 人年）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。

表 2.7.4.2-8 に示すデータから、TAK-755 の安全性プロファイルは良好であり、長期的な TAK-755 による定期補充療法期間全体を通じて概ね一貫していることが示唆された。

成人及び青年期患者集団

281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける小児患者を除いた 3 つの集団の有害事象の概要を表 2.7.4.2-9、表 2.7.4.2-10 及び表 2.7.4.2-11 に示す。

集団 A 及び集団 B は全体集団と同様の傾向がみられた。

集団 C では EAER が TAK-755 群（454.3 件／100 人年）で標準治療群（385.2 件／100 人年）より高かったが、各群 4 例と少数であったことに起因する可能性がある。また、集団 C では TAK-755 群で重度又は重篤な事象や本薬との因果関係が関連ありと判断された事象はなかった。

表 2.7.4.2-9　281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける定期補充療法下の有害事象の概要（Safety Analysis Set）（集団 A：12 歳以上の成人及び青年期患者集団）

Parameter	TAK-755 (N=46)	SoC (N=40)	Total (N=47)
Average Exposure Time, days	487.1	213.1	658.1
Any TEAEs			
n (%)	37 (80.4)	36 (90.0)	41 (87.2)
E	633	303	936
E/100SY	949.3	1194.4	
TEAEs considered related to IP			
n (%)	7 (15.2)	21 (52.5)	24 (51.1)
E	22	38	60
E/100SY	33.0	149.8	
TEAEs by Strongest Relationship to IP			
Not Related	17 (37.0)	12 (30.0)	
Unlikely Related	13 (28.3)	3 (7.5)	
Possibly Related	1 (2.2)	3 (7.5)	
Probably Related	6 (13.0)	18 (45.0)	
TEAEs by Maximum Severity			
Mild	10 (21.7)	13 (32.5)	
Moderate	19 (41.3)	16 (40.0)	
Severe	8 (17.4)	7 (17.5)	
Any TEAEs Leading to Death			
n (%)	0	0	0
E	0	0	0
E/100SY	0	0	
Serious TEAEs			
n (%)	8 (17.4)	7 (17.5)	12 (25.5)
E	10	8	18
E/100SY	15.0	31.5	
Study Drug Related-Serious TEAEs			
n (%)	0	0	0
E	0	0	0
E/100SY	0	0	
Any TEAEs Leading to Study Discontinuation			
n (%)	0	0	0
E	0	0	0
E/100SY	0	0	
Any TEAEs Leading to Discontinuation of IP			
n (%)	0	1 (2.5)	1 (2.1)
E	0	1	1
E/100SY	0	3.9	

E=number of events; E/100SY=events per 100 subject-years; IP=investigational product; ISE=integrated summary of efficacy; ISS=integrated summary of safety; n=number of subjects; SoC=standard of care; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Source: ISS/ISE Table 14.3.1.1.A

表 2.7.4.2-10　281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける定期補充療法下の有害事象の概要（Safety Analysis Set）（集団 B：18 歳以上の成人患者集団）

Parameter	TAK-755 (N=42)	SoC (N=36)	Total (N=43)
Average Exposure Time, days	494.7	215.0	663.2
Any TEAEs			
n (%)	35 (83.3)	33 (91.7)	37 (86.0)
E	611	294	905
E/100SY	988.0	1276.4	
TEAEs considered related to IP			
n (%)	7 (16.7)	18 (50.0)	21 (48.8)
E	22	34	56
E/100SY	35.6	147.6	
TEAEs by Strongest Relationship to IP			
Not Related	17 (40.5)	12 (33.3)	
Unlikely Related	11 (26.2)	3 (8.3)	
Possibly Related	1 (2.4)	3 (8.3)	
Probably Related	6 (14.3)	15 (41.7)	
TEAEs by Maximum Severity			
Mild	9 (21.4)	11 (30.6)	
Moderate	18 (42.9)	15 (41.7)	
Severe	8 (19.0)	7 (19.4)	
Any TEAEs Leading to Death			
n (%)	0	0	0
E	0	0	0
E/100SY	0	0	
Serious TEAEs			
n (%)	8 (19.0)	6 (16.7)	11 (25.6)
E	10	7	17
E/100SY	16.2	30.4	
Study Drug Related-Serious TEAEs			
n (%)	0	0	0
E	0	0	0
E/100SY	0	0	
Any TEAEs Leading to Study Discontinuation			
n (%)	0	0	0
E	0	0	0
E/100SY	0	0	
Any TEAEs Leading to Discontinuation of IP			
n (%)	0	1 (2.8)	1 (2.3)
E	0	1	1
E/100SY	0	4.3	

E=number of events; E/100SY=events per 100 subject-years; IP=investigational product; ISE=integrated summary of efficacy; ISS=integrated summary of safety; n=number of subjects; SoC=standard of care; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Source: ISS/ISE Table 14.3.1.1.B

表 2.7.4.2-11　281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける定期補充療法下の有害事象の概要（Safety Analysis Set）（集団 C：12 歳以上 18 歳未満の青年期患者集団）

Parameter	TAK-755 (N=4)	SoC (N=4)	Total (N=4)
Average Exposure Time, days	406.8	196.3	603.0
Any TEAEs			
n (%)	2 (50.0)	3 (75.0)	4 (100)
E	22	9	31
E/100SY	454.3	385.2	
TEAEs considered related to IP			
n (%)	0	3 (75.0)	3 (75.0)
E	0	4	4
E/100SY	0	171.2	
TEAEs by Strongest Relationship to IP			
Not Related	0	0	
Unlikely Related	2 (50.0)	0	
Possibly Related	0	0	
Probably Related	0	3 (75.0)	
TEAEs by Maximum Severity			
Mild	1 (25.0)	2 (50.0)	
Moderate	1 (25.0)	1 (25.0)	
Severe	0	0	
Any TEAEs Leading to Death			
n (%)	0	0	0
E	0	0	0
E/100SY	0	0	
Serious TEAEs			
n (%)	0	1 (25.0)	1 (25.0)
E	0	1	1
E/100SY	0	42.8	
Study Drug Related-Serious TEAEs			
n (%)	0	0	0
E	0	0	0
E/100SY	0	0	
Any TEAEs Leading to Study Discontinuation			
n (%)	0	0	0
E	0	0	0
E/100SY	0	0	
Any TEAEs Leading to Discontinuation of IP			
n (%)	0	0	0
E	0	0	0
E/100SY	0	0	

E=number of events; E/100SY=events per 100 subject-years; IP=investigational product; ISE=integrated summary of efficacy; ISS=integrated summary of safety; n=number of subjects; SoC=standard of care; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Source: ISS/ISE Table 14.3.1.1.C

日本人集団

281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける日本人集団の定期補充療法下の有害事象の概要を表 2.7.4.2-12 に示す。

日本人集団（5 例）において、有害事象は TAK-755 群で 5 例、標準治療群で 4 例に認められた。EAER は TAK-755 群で 284.0 件／100 人年、標準治療群で 648.1 件／100 人年であった。治験薬との因果関係が関連ありと判断された有害事象は、TAK-755 では認められず、

標準治療では 2 例に認められた。重篤な有害事象は TAK-755 群で 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。死亡、投与中止に至った有害事象、試験参加の中止に至った有害事象、及び休薬に至った有害事象は認められなかった。

表 2.7.4.2-12　281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける定期補充療法下の有害事象の概要（日本人集団）

Parameter	TAK-755 (N=5)	SoC (N=5)	TAK-755 0 to <6 months (N=5)	TAK-755 6 to <12 months (N=5)	TAK-755 12 to <18 months (N=5)	TAK-755 18 to <24 months (N=5)	TAK-755 24 to <30 months (N=5)	TAK-755 30 to <36 months (N=0)	TAK-755 ≥36 months (N=0)
Average Exposure Time, days	709.8	197.0	–	–	–	–	–	–	–
Any TEAEs									
n (%)	5 (100)	4 (80.0)	4 (80.0)	2 (40.0)	3 (60.0)	3 (60.0)	2 (40.0)	0	0
E	30	19	9	4	6	3	8	0	0
E/100SY	284.0	648.1	–	–	–	–	–	–	–
TEAEs related to study drug									
n (%)	0	2 (40.0)	–	–	–	–	–	–	–
E	0	2	–	–	–	–	–	–	–
E/100SY	0	68.2	–	–	–	–	–	–	–
Any TEAEs by maximum severity, n (%)									
Mild	1 (20.0)	3 (60.0)	–	–	–	–	–	–	–
Moderate	3 (60.0)	1 (20.0)	–	–	–	–	–	–	–
Severe	1 (20.0)	0	–	–	–	–	–	–	–
TEAEs leading to death									
n (%) E	0	0	–	–	–	–	–	–	–
Serious TEAEs									
n (%)	1 (20.0)	0	–	–	–	–	–	–	–
E	1	0	–	–	–	–	–	–	–
E/100SY	9.5	0	–	–	–	–	–	–	–
Serious TEAEs related to study drug									
n (%) E	0	0	–	–	–	–	–	–	–
E/100SY	0	0	–	–	–	–	–	–	–
TEAEs leading to study drug discontinuation									
n (%) E	0	0	–	–	–	–	–	–	–
E/100SY	0	0	–	–	–	–	–	–	–
TEAEs leading to study withdrawal									
n (%) E	0	0	–	–	–	–	–	–	–

E=number of events; E/100SY=events per 100 subject-years; n=number of subjects; ISE=integrated summary of efficacy; ISS=integrated summary of safety; SoC=standard of care; TEAE=treatment-emergent adverse event

Source: ISS/ISE Table 14.3.1.1.2, Table 14.3.1.3.4

3）第 3 相試験の統合データにおける TAK-755 [redacted] と TAK-755 [redacted] の有害事象の比較

成人患者における TAK-755 [redacted]（市販予定製剤）の全体的な有害事象プロファイルは、TAK-755 [redacted]（第一世代製剤）の全体的な有害事象プロファイルと概ね同様であることが表 2.7.4.2-8 の最後の 2 列に示されている。TAK-755 [redacted] は、281102 試験の 1～2 期及び 3 期において成人患者 33 例に投与され、その平均曝露期間は 229.5 日であった。TAK-755 [redacted] は、主に 281102 試験の 3 期及び TAK-755-3002 試験において成人患者 41 例に投与され、その平均曝露期間は 298.1 日であった。何らかの有害事象が発現した成人患者の割合（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。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 [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] と TAK-755 [redacted] の薬物動態の同等性は、281102 試験の PK-II 期における ADAMTS13 抗原及び活性により示された（m2.7.1.2.2.1）。

TAK-755 製剤別の有害事象の内訳は 2.7.4.2.1.2（4）6）に示す。

（2）cTTP におけるオンデマンド療法下の有害事象の概要

全体集団

cTTP を対象とした試験全体で、4 例（重複除く、すべて 18 歳以上 65 歳未満）が計 5 コースのオンデマンド療法を受けた（すべて 281102 試験）〔ISS/ISE 表 14.3.1.1 及び 2.7.4.1.2.1（1）〕。オンデマンド療法コホートでは、いずれの治験薬群でも重篤な有害事象及び治験薬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。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。

内訳はそう痒症（2 例）、頭痛、悪心、感覚鈍麻、血中 LDH 増加、血小板減少症、錯感覚及び歯膿瘍（各 1 例）であった（ISS/ISE 表 14.3.1.12）。悪心 1 件とそう痒症 1 件（それぞれ別の患者で発現）は、標準治療との因果関係が関連ありと判断された。その他の有害事象はいずれも治験薬との因果関係が関連なしと判断された（ISS/ISE 表 14.3.1.13）。血小板減少症と血中 LDH 増加（同一患者）は重度であった（ISS/ISE 表 14.3.1.14）。その他の有害事象はいずれも軽度又は中等度であった。感覚鈍麻 1 件及びそう痒症 1 件は、標準治療によるオンデマンド療法後 24 時間以内に発現した（ISS/ISE 表 14.3.1.5）。

標準治療によるオンデマンド療法を受けた全患者が、オンデマンド療法の完了後に定期補充療法コホートに移行した〔2.7.4.1.2.1（1）〕

日本人集団

オンデマンド療法コホートへ参加した日本人患者はいなかった。

（3）コンパッショネートユース患者における有害事象の概要

全体集団

2022 年 12 月 1 日時点で、コンパッショネートユース患者 9 例のうち 1 例で有害事象が 1 件認められている〔コンパッショネートユース報告書（m5.3.5.4-2）〕。TAK-755 40 IU/kg 週 1 回投与を受けた 1[redacted]歳女児に、鼓腸 1 件が発現した。本事象は 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。

日本人集団

コンパッショネートユースプログラムでは、日本人の登録はなかった。

2.7.4.2.1.2 比較的よく見られる有害事象

（1）281101 試験における主な有害事象

全体集団

281101 試験において 2 例以上に認められた全有害事象を表 2.7.4.2-13 に示す。全体として、12 例（80%）に 39 件の有害事象が認められた。基本語別の有害事象のうち 2 例以上に発現したものは、鼻咽頭炎（3 例、20%）、頭痛（2 例、13.3%）及び浮動性めまい（2 例、13.3%）であった。器官別大分類でみた主な有害事象は、「神経系障害」、「胃腸障害」、及び「感染症および寄生虫症」であった〔各 4 例（26.7%）〕。

表 2.7.4.2-13　281101 試験において 2 例以上に認められた有害事象〔n (%) E〕

Primary System Organ Class Preferred Term	5 IU/kg (N=3)	20 IU/kg (N=3)	40 IU/kg (N=9)	Total (N=15)
Any TEAE	3 (100) 17	2 (66.7) 9	7 (77.8) 13	12 (80.0) 39
Nervous System Disorders／神経系障害	1 (33.3) 13	1 (33.3) 3	2 (22.2) 2	4 (26.7) 18
Headache／頭痛	1 (33.3) 6	1 (33.3) 3	0	2 (13.3) 9
Dizziness／浮動性めまい	1 (33.3) 1	0	1 (11.1) 1	2 (13.3) 2
Gastrointestinal Disorders／胃腸障害	0	1 (33.3) 2	3 (33.3) 4	4 (26.7) 6
Infections and Infestations／感染症および寄生虫症	1 (33.3) 1	1 (33.3) 1	2 (22.2) 2	4 (26.7) 4
Nasopharyngitis／鼻咽頭炎	1 (33.3) 1	0	2 (22.2) 2	3 (20.0) 3
General Disorders and Administration Site Conditions／一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	2 (22.2) 3	2 (13.3) 3
Investigations／臨床検査	0	1 (33.3) 1	1 (11.1) 2	2 (13.3) 3

CSR=clinical study report; E=number of events in each category; IU=international unit; n=number of subjects with at least 1 TEAE in each category; TEAE=treatment-emergent adverse event

Source: Study 281101 CSR post-text Table 17

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 CSR 12.2.3 項）。

281101 試験における有害事象は、TAK-755 5 IU/kg の投与を受けた 1 例に発現した複数件の中等度の頭痛を除き、いずれも軽度であった。これらの事象はメフェナム酸投与後に回復し、治験責任医師により TAK-755 との因果関係が unlikely related と判断された（281101 試験 CSR 12.2.3 項）。

日本人集団

281101 試験において日本人集団で認められた有害事象を表 2.7.4.2-14 に示す。

日本人患者 2 例には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。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。

表 2.7.4.2-14　281101 試験において認められた有害事象（日本人集団）

Treatment	Subject Number	MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Severity/ Relationship/ Due to study procedure	Action Taken/Other Action Taken/ Outcome	Serious (Reason)
20 IU/kg	03-[redacted]	Investigations（臨床検査）/Haemoglobin Decreased（ヘモグロビン減少）	Mild/ Not Related: Blood Sampling/ Yes	Dose Not Changed/ None/ Recovered /Resolved	No
		Skin and Subcutaneous Tissue Disorders（皮膚および皮下組織障害）/ Urticaria（蕁麻疹）	Mild/ Not Related: Allergic Reaction for FFP/ No	Dose Not Changed/ None/ Recovered /Resolved	No
		Skin and Subcutaneous Tissue Disorders（皮膚および皮下組織障害）/ Pruritus（そう痒症）	Mild/ Not Related: Allergic Reaction for FFP/ No	Dose Not Changed/ None/ Recovered /Resolved	No
		Infections and Infestations（感染症および寄生虫症）/ Pharyngitis（咽頭炎）	Mild/ Not Related: Infection/ No	Dose Not Changed/ Medication/Non-Drug Therapy Used/ Recovered /Resolved	No
40 IU/kg	02-[redacted]	Investigations（臨床検査）/ VON Willebrand's Factor Antigen Decreased（フォンウィルブランド因子抗原減少）	Mild/ Possibly Related/ Yes	Dose Not Changed/ None/ Recovered /Resolved	No
		Investigations（臨床検査）/ VON Willebrand's Factor Activity Decreased（フォンウィルブランド因子活性低下）	Mild/ Possibly Related/ Yes	Dose Not Changed/ None/ Recovered /Resolved	No

AE = Adverse event. MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities. TEAE = Treatment emergent AE defined as any AE that started or worsened on or after investigational product administration and prior to investigational product administration + 28 +/- 3 days.

Study Day and Hour: Calculated relative to study investigational product administration.

* If start date is unknown the AE occurred: A: Before treatment with the investigational product, B: During treatment, C: Within 24 hours after treatment, D: After more than 24 hours from treatment.

Adverse events are coded using MedDRA Version 18.1.

Source: Study 281101 Listing 20

（2）281102 試験における主な有害事象

全体集団

281102 試験の 1～2 期及び 3 期に定期補充療法コホートで投与された患者の 5%以上に認められた有害事象の基本語を、患者全体で多い順に表 2.7.4.2-15 に示す。患者全体における主な有害事象の基本語は、頭痛、上咽頭炎、片頭痛、疲労及び嗜眠であった。

表 2.7.4.2-15　281102 試験の定期補充療法コホートにおいて 1～2 期及び 3 期中に患者の 5%以上に認められた有害事象の基本語〔n (%) E〕

	Periods 1 & 2		Period 3
	SoC	TAK-755	TAK-755
Preferred Term	(N=44)	(N=45)	(N=36)
Any TEAE	32 (72.7) 183	24 (53.3) 134	20 (55.6) 108
Headache／頭痛	10 (22.7) 67	11 (24.4) 50	9 (25.0) 46
Nasopharyngitis／上咽頭炎	5 (11.4) 10	6 (13.3) 9	3 (8.3) 3
Migraine／片頭痛	3 (6.8) 5	6 (13.3) 10	4 (11.1) 6
Fatigue／疲労	7 (15.9) 10	1 (2.2) 1	3 (8.3) 3
Lethargy／嗜眠	3 (6.8) 6	4 (8.9) 6	4 (11.1) 5
Nausea／悪心	2 (4.5) 4	4 (8.9) 7	4 (11.1) 5
Abdominal pain／腹痛	4 (9.1) 5	2 (4.4) 6	4 (11.1) 7
COVID-19／COVID-19	2 (4.5) 2	4 (8.9) 4	3 (8.3) 3
Diarrhoea／下痢	1 (2.3) 2	6 (13.3) 7	2 (5.6) 2
Platelet count decreased／血小板数減少	5 (11.4) 7	3 (6.7) 5	0
Urticaria／蕁麻疹	6 (13.6) 8	0	2 (5.6) 2
Cough／咳嗽	3 (6.8) 3	2 (4.4) 2	3 (8.3) 3
Dizziness／浮動性めまい	0	4 (8.9) 8	4 (11.1) 4
Oropharyngeal pain／口腔咽頭痛	5 (11.4) 7	2 (4.4) 4	1 (2.8) 1
Vomiting／嘔吐	4 (9.1) 6	2 (4.4) 2	1 (2.8) 1
Upper respiratory tract infection／上気道感染	1 (2.3) 1	5 (11.1) 5	1 (2.8) 1
Arthralgia／関節痛	3 (6.8) 4	2 (4.4) 2	1 (2.8) 1
Thrombocytopenia／血小板減少症	4 (9.1) 9	1 (2.2) 1	1 (2.8) 1
Pruritus／そう痒症	3 (6.8) 4	2 (4.4) 2	1 (2.8) 1
Drug hypersensitivity／薬物過敏症	4 (9.1) 4	0	0
Iron deficiency／鉄欠乏	3 (6.8) 3	1 (2.2) 1	1 (2.8) 1
Rash／発疹	4 (9.1) 5	0	1 (2.8) 1
Tachycardia／頻脈	3 (6.8) 3	1 (2.2) 2	0
Myalgia／筋肉痛	3 (6.8) 3	0	0
Rhinorrhoea／鼻漏	0	2 (4.4) 2	3 (8.3) 3
Asthenia／無力症	1 (2.3) 1	1 (2.2) 1	2 (5.6) 2
Heavy menstrual bleeding／重度月経出血	1 (2.3) 2	1 (2.2) 2	2 (5.6) 2
Hypoaesthesia／感覚鈍麻	0	0	2 (5.6) 2
Malaise／倦怠感	2 (4.5) 2	1 (2.2) 1	2 (5.6) 2
Pyrexia／発熱	2 (4.5) 2	0	2 (5.6) 2
Rhinitis／鼻炎	2 (4.5) 2	1 (2.2) 1	2 (5.6) 2
Stomatitis／口内炎	1 (2.3) 1	0	2 (5.6) 2
Viral infection／ウイルス感染	1 (2.3) 1	0	2 (5.6) 2

COVID-19=coronavirus disease 2019; E=number of events; iCSR=interim clinical study report; n=number of subjects; SoC=standard of care; TEAE=treatment-emergent adverse event

Source: Study 281102 iCSR Table14.3.1.2.1, Table14.3.1.22

1～2 期及び 3 期におい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に関する情報を 281102 試験 iCSR 12.2.3.1.1.3 項に示す。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（TA-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が発現したのは 1 例（2.8%）のみであった。1 期、2 期又は 3 期に 2 例以上の患者に認められ、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、1 期、2 期又は 3 期に 2 例以上の患者に認められ、TAK-755 との因果関係が関連ありと判断された有害事象の器官別大分類はなかった。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。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（4 例以上の患者で報告）の基本語は、蕁麻疹、発疹、及び薬物過敏症であった（281102 試験 iCSR 12.6 項）。

1～2 期及び 3 期における最大重症度別の有害事象に関する情報を 281102 試験 iCSR 12.2.3.1.2 項に示す。有害事象の大部分が軽度又は中等度であった。対照比較投与期（1～2 期）には、TAK-755 による定期補充療法を受けた 3 例（6.7%）及び標準治療による定期補充療法を受けた 6 例（13.6%）に重度の有害事象が発現し、その器官別大分類は、「神経系障害」（TAK-755 投与下：3 例、標準治療下：5 例）、「胃腸障害」（TAK-755 投与下：1 例、標準治療下：2 例）、「精神障害」（TAK-755 投与下：1 例）、及び「皮膚および皮下組織障害」（標準治療下：1 例）であった。

定期補充療法コホートで発現した有害事象のカテゴリーの詳細として、試験手順との因果関係が関連ありと判断された有害事象の基本語（12.2.3.1.1.1 項）、cTTP との因果関係が関連なしと判断された有害事象の器官別大分類（12.2.3.1.1.2 項）、年齢層別の有害事象（12.2.3.1.4 項）、及び PK 投与期間中の有害事象（12.2.3.2 項）を 281102 試験 iCSR に示す。

定期補充療法コホートで発現した有害事象を、投与頻度別に 2.7.4.5.2.2（2）に示す。

オンデマンド療法下で発現した有害事象は 2.7.4.2.1.1（2）で説明する。

成人及び青年期患者集団

281102 試験における小児患者を除いた 3 つの集団の有害事象（1 期、2 期及び 3 期別）を表 2.7.4.2-16（集団 A：全体で 5%以上の基本語）、表 2.7.4.2-17（集団 B：全体で 5%以上の基本語）及び表 2.7.4.2-18（集団 C：すべての基本語）に示す。また、3 つの集団の治験薬との因果関係が関連ありと判断された有害事象（1 期、2 期及び 3 期別）を表 2.7.4.2-19（集団 A：全体で 5%以上の基本語）、表 2.7.4.2-20（集団 B：全体で 5%以上の基本語）及び表 2.7.4.2-21（集団 C：すべての基本語）に示す。

表 2.7.4.2-16　281102 試験の定期補充療法コホートにおいて患者全体の 5%以上に認められた有害事象の基本語：1 期、2 期及び 3 期別〔n (%) E〕
（集団 A：12 歳以上の成人及び青年期患者集団）

Assessment/Period Preferred Term	TAK-755	SoC	Total
Period 1	**(N=17)**	**(N=23)**	**(N=40)**
Any TEAE	14 (82.4) 128	21 (91.3) 154	35 (87.5) 282
Headache／頭痛	7 (41.2) 35	6 (26.1) 34	13 (32.5) 69
Nasopharyngitis／上咽頭炎	3 (17.6) 4	2 (8.7) 7	5 (12.5) 11
Nausea／悪心	3 (17.6) 6	2 (8.7) 4	5 (12.5) 10
Abdominal pain／腹痛	1 (5.9) 4	3 (13.0) 4	4 (10.0) 8
Cough／咳嗽	1 (5.9) 1	3 (13.0) 3	4 (10.0) 4
Diarrhoea／下痢	4 (23.5) 5	0	4 (10.0) 5
Dizziness／浮動性めまい	4 (23.5) 8	0	4 (10.0) 8
Oropharyngeal pain／口腔咽頭痛	0	4 (17.4) 6	4 (10.0) 6
Platelet count decreased／血小板数減少	1 (5.9) 2	3 (13.0) 3	4 (10.0) 5
Thrombocytopenia／血小板減少症	1 (5.9) 1	3 (13.0) 6	4 (10.0) 7
Vomiting／嘔吐	1 (5.9) 1	3 (13.0) 5	4 (10.0) 6
Arthralgia／関節痛	1 (5.9) 1	2 (8.7) 3	3 (7.5) 4
Epistaxis／鼻出血	1 (5.9) 1	2 (8.7) 5	3 (7.5) 6
Fatigue／疲労	0	3 (13.0) 5	3 (7.5) 5
Migraine／片頭痛	2 (11.8) 5	1 (4.3) 1	3 (7.5) 6
Pruritus／そう痒症	2 (11.8) 2	1 (4.3) 1	3 (7.5) 3
Rash／発疹	0	3 (13.0) 4	3 (7.5) 4
Upper respiratory tract infection／上気道感染	3 (17.6) 3	0	3 (7.5) 3
Urticaria／蕁麻疹	0	3 (13.0) 5	3 (7.5) 5
COVID-19／COVID-19	1 (5.9) 1	1 (4.3) 1	2 (5.0) 2
Drug hypersensitivity／薬物過敏症	0	2 (8.7) 2	2 (5.0) 2
Dysmenorrhoea／月経困難症	1 (5.9) 1	1 (4.3) 1	2 (5.0) 2
Infusion related hypersensitivity reaction／輸注関連過敏反応	0	2 (8.7) 2	2 (5.0) 2
Iron deficiency／鉄欠乏	0	2 (8.7) 2	2 (5.0) 2
Lethargy／嗜眠	1 (5.9) 2	1 (4.3) 1	2 (5.0) 3
Presyncope／失神寸前の状態	0	2 (8.7) 2	2 (5.0) 2
Seasonal allergy／季節性アレルギー	0	2 (8.7) 2	2 (5.0) 2
Tachycardia／頻脈	1 (5.9) 2	1 (4.3) 1	2 (5.0) 3
Period 2	**(N=22)**	**(N=17)**	**(N=39)**
Any TEAE	16 (72.7) 96	15 (88.2) 121	31 (79.5) 217
Headache／頭痛	4 (18.2) 15	4 (23.5) 33	8 (20.5) 48
Migraine／片頭痛	4 (18.2) 5	2 (11.8) 4	6 (15.4) 9
Nasopharyngitis／上咽頭炎	3 (13.6) 5	3 (17.6) 3	6 (15.4) 8
Fatigue／疲労	1 (4.5) 1	4 (23.5) 5	5 (12.8) 6
Lethargy／嗜眠	3 (13.6) 4	2 (11.8) 5	5 (12.8) 9
Diarrhoea／下痢	2 (9.1) 2	1 (5.9) 2	3 (7.7) 4
Immunisation reaction／免疫反応	2 (9.1) 3	1 (5.9) 1	3 (7.7) 4
Oropharyngeal pain／口腔咽頭痛	2 (9.1) 4	1 (5.9) 1	3 (7.7) 5
Platelet count decreased／血小板数減少	1 (4.5) 2	2 (11.8) 4	3 (7.7) 6
Upper respiratory tract infection／上気道感染	2 (9.1) 2	1 (5.9) 1	3 (7.7) 3
Urinary tract infection／尿路感染	1 (4.5) 1	2 (11.8) 2	3 (7.7) 3
Urticaria／蕁麻疹	0	3 (17.6) 3	3 (7.7) 3
Abdominal pain／腹痛	1 (4.5) 2	1 (5.9) 1	2 (5.1) 3
Arthralgia／関節痛	1 (4.5) 1	1 (5.9) 1	2 (5.1) 2
Asthenia／無力症	1 (4.5) 1	1 (5.9) 1	2 (5.1) 2
COVID-19／COVID-19	2 (9.1) 2	0	2 (5.1) 2
Drug hypersensitivity／薬物過敏症	0	2 (11.8) 2	2 (5.1) 2

表 2.7.4.2-16　281102 試験の定期補充療法コホートにおいて患者全体の 5%以上に認められた有害事象の基本語：1 期、2 期及び 3 期別〔n (%) E〕
（集団 A：12 歳以上の成人及び青年期患者集団）（続き）

Assessment/Period Preferred Term	TAK-755	SoC	Total
Hypertension／高血圧	2 (9.1) 2	0	2 (5.1) 2
Iron deficiency／鉄欠乏	1 (4.5) 1	1 (5.9) 1	2 (5.1) 2
Malaise／倦怠感	1 (4.5) 1	1 (5.9) 1	2 (5.1) 2
Myalgia／筋肉痛	0	2 (11.8) 2	2 (5.1) 2
Pain in extremity／四肢痛	1 (4.5) 1	1 (5.9) 1	2 (5.1) 2
Pruritus／そう痒症	0	2 (11.8) 3	2 (5.1) 3
Rhinitis／鼻炎	1 (4.5) 1	1 (5.9) 1	2 (5.1) 2
Vomiting／嘔吐	1 (4.5) 1	1 (5.9) 1	2 (5.1) 2
Period 3	**(N=36)**	**(N=0)**	**(N=36)**
Any TEAE	26 (72.2) 176	0	26 (72.2) 176
Headache／頭痛	9 (25.0) 46	0	9 (25.0) 46
Abdominal pain／腹痛	4 (11.1) 7	0	4 (11.1) 7
Dizziness／浮動性めまい	4 (11.1) 4	0	4 (11.1) 4
Lethargy／嗜眠	4 (11.1) 5	0	4 (11.1) 5
Migraine／片頭痛	4 (11.1) 6	0	4 (11.1) 6
Nausea／悪心	4 (11.1) 5	0	4 (11.1) 5
COVID-19／COVID-19	3 (8.3) 3	0	3 (8.3) 3
Cough／咳嗽	3 (8.3) 3	0	3 (8.3) 3
Fatigue／疲労	3 (8.3) 3	0	3 (8.3) 3
Nasopharyngitis／上咽頭炎	3 (8.3) 3	0	3 (8.3) 3
Rhinorrhoea／鼻漏	3 (8.3) 3	0	3 (8.3) 3
Asthenia／無力症	2 (5.6) 2	0	2 (5.6) 2
Diarrhoea／下痢	2 (5.6) 2	0	2 (5.6) 2
Heavy menstrual bleeding／重度月経出血	2 (5.6) 2	0	2 (5.6) 2
Hypoaesthesia／感覚鈍麻	2 (5.6) 2	0	2 (5.6) 2
Malaise／倦怠感	2 (5.6) 2	0	2 (5.6) 2
Pyrexia／発熱	2 (5.6) 2	0	2 (5.6) 2
Rhinitis／鼻炎	2 (5.6) 2	0	2 (5.6) 2
Stomatitis／口内炎	2 (5.6) 2	0	2 (5.6) 2
Urticaria／蕁麻疹	2 (5.6) 2	0	2 (5.6) 2
Viral infection／ウイルス感染	2 (5.6) 2	0	2 (5.6) 2

COVID-19=coronavirus disease 2019; E=number of events; iCSR=interim clinical study report; n=number of subjects; SoC=standard of care; TEAE=treatment-emergent adverse event
Source: Study 281102 iCSR Table st01378_14.3.1.22

表 2.7.4.2-17　281102 試験の定期補充療法コホートにおいて患者全体の 5%以上に認められた有害事象の基本語：1 期、2 期及び 3 期別〔n (%) E〕（集団 B：18 歳以上の成人患者集団）

Assessment/Period Preferred Term	TAK-755	SoC	Total
Period 1	**(N=16)**	**(N=20)**	**(N=36)**
Any TEAE	14 (87.5) 128	19 (95.0) 146	33 (91.7) 274
Headache／頭痛	7 (43.8) 35	5 (25.0) 33	12 (33.3) 68
Nasopharyngitis／上咽頭炎	3 (18.8) 4	2 (10.0) 7	5 (13.9) 11
Nausea／悪心	3 (18.8) 6	2 (10.0) 4	5 (13.9) 10
Abdominal pain／腹痛	1 (6.3) 4	3 (15.0) 4	4 (11.1) 8
Cough／咳嗽	1 (6.3) 1	3 (15.0) 3	4 (11.1) 4
Diarrhoea／下痢	4 (25.0) 5	0	4 (11.1) 5
Dizziness／浮動性めまい	4 (25.0) 8	0	4 (11.1) 8
Oropharyngeal pain／口腔咽頭痛	0	4 (20.0) 6	4 (11.1) 6
Platelet count decreased／血小板数減少	1 (6.3) 2	3 (15.0) 3	4 (11.1) 5
Thrombocytopenia／血小板減少症	1 (6.3) 1	3 (15.0) 6	4 (11.1) 7
Vomiting／嘔吐	1 (6.3) 1	3 (15.0) 5	4 (11.1) 6
Arthralgia／関節痛	1 (6.3) 1	2 (10.0) 3	3 (8.3) 4
Epistaxis／鼻出血	1 (6.3) 1	2 (10.0) 5	3 (8.3) 6
Fatigue／疲労	0	3 (15.0) 5	3 (8.3) 5
Migraine／片頭痛	2 (12.5) 5	1 (5.0) 1	3 (8.3) 6
Rash／発疹	0	3 (15.0) 4	3 (8.3) 4
Upper respiratory tract infection／上気道感染	3 (18.8) 3	0	3 (8.3) 3
Urticaria／蕁麻疹	0	3 (15.0) 5	3 (8.3) 5
COVID-19／COVID-19	1 (6.3) 1	1 (5.0) 1	2 (5.6) 2
Dysmenorrhoea／月経困難症	1 (6.3) 1	1 (5.0) 1	2 (5.6) 2
Iron deficiency／鉄欠乏	0	2 (10.0) 2	2 (5.6) 2
Lethargy／嗜眠	1 (6.3) 2	1 (5.0) 1	2 (5.6) 3
Presyncope／失神寸前の状態	0	2 (10.0) 2	2 (5.6) 2
Pruritus／そう痒症	2 (12.5) 2	0	2 (5.6) 2
Tachycardia／頻脈	1 (6.3) 2	1 (5.0) 1	2 (5.6) 3
Period 2	**(N=19)**	**(N=16)**	**(N=35)**
Any TEAE	14 (73.7) 84	14 (87.5) 120	28 (80.0) 204
Headache／頭痛	3 (15.8) 11	4 (25.0) 33	7 (20.0) 44
Migraine／片頭痛	4 (21.1) 5	2 (12.5) 4	6 (17.1) 9
Nasopharyngitis／上咽頭炎	3 (15.8) 5	3 (18.8) 3	6 (17.1) 8
Fatigue／疲労	1 (5.3) 1	4 (25.0) 5	5 (14.3) 6
Lethargy／嗜眠	3 (15.8) 4	2 (12.5) 5	5 (14.3) 9
Diarrhoea／下痢	2 (10.5) 2	1 (6.3) 2	3 (8.6) 4
Oropharyngeal pain／口腔咽頭痛	2 (10.5) 4	1 (6.3) 1	3 (8.6) 5
Platelet count decreased／血小板数減少	1 (5.3) 2	2 (12.5) 4	3 (8.6) 6
Urinary tract infection／尿路感染	1 (5.3) 1	2 (12.5) 2	3 (8.6) 3
Urticaria／蕁麻疹	0	3 (18.8) 3	3 (8.6) 3
Abdominal pain／腹痛	1 (5.3) 2	1 (6.3) 1	2 (5.7) 3
Arthralgia／関節痛	1 (5.3) 1	1 (6.3) 1	2 (5.7) 2
Asthenia／無力症	1 (5.3) 1	1 (6.3) 1	2 (5.7) 2
Drug hypersensitivity／薬物過敏症	0	2 (12.5) 2	2 (5.7) 2
Hypertension／高血圧	2 (10.5) 2	0	2 (5.7) 2
Immunisation reaction／免疫反応	1 (5.3) 2	1 (6.3) 1	2 (5.7) 3
Iron deficiency／鉄欠乏	1 (5.3) 1	1 (6.3) 1	2 (5.7) 2
Malaise／倦怠感	1 (5.3) 1	1 (6.3) 1	2 (5.7) 2
Myalgia／筋肉痛	0	2 (12.5) 2	2 (5.7) 2
Pain in extremity／四肢痛	1 (5.3) 1	1 (6.3) 1	2 (5.7) 2

表 2.7.4.2-17　281102 試験の定期補充療法コホートにおいて患者全体の 5%以上に認められた有害事象の基本語：1 期、2 期及び 3 期別〔n (%) E〕（集団 B：18 歳以上の成人患者集団）（続き）

Assessment/Period Preferred Term	TAK-755	SoC	Total
Pruritus／そう痒症	0	2 (12.5) 3	2 (5.7) 3
Rhinitis／鼻炎	1 (5.3) 1	1 (6.3) 1	2 (5.7) 2
Upper respiratory tract infection／上気道感染	1 (5.3) 1	1 (6.3) 1	2 (5.7) 2
Vomiting／嘔吐	1 (5.3) 1	1 (6.3) 1	2 (5.7) 2
Period 3	**(N=32)**	**(N=0)**	**(N=32)**
Any TEAE	24 (75.0) 171	0	24 (75.0) 171
Headache／頭痛	9 (28.1) 46	0	9 (28.1) 46
Dizziness／浮動性めまい	4 (12.5) 4	0	4 (12.5) 4
Lethargy／嗜眠	4 (12.5) 5	0	4 (12.5) 5
Migraine／片頭痛	4 (12.5) 6	0	4 (12.5) 6
Nausea／悪心	4 (12.5) 5	0	4 (12.5) 5
Abdominal pain／腹痛	3 (9.4) 6	0	3 (9.4) 6
COVID-19／COVID-19	3 (9.4) 3	0	3 (9.4) 3
Cough／咳嗽	3 (9.4) 3	0	3 (9.4) 3
Fatigue／疲労	3 (9.4) 3	0	3 (9.4) 3
Nasopharyngitis／上咽頭炎	3 (9.4) 3	0	3 (9.4) 3
Rhinorrhoea／鼻漏	3 (9.4) 3	0	3 (9.4) 3
Asthenia／無力症	2 (6.3) 2	0	2 (6.3) 2
Diarrhoea／下痢	2 (6.3) 2	0	2 (6.3) 2
Heavy menstrual bleeding／重度月経出血	2 (6.3) 2	0	2 (6.3) 2
Hypoaesthesia／感覚鈍麻	2 (6.3) 2	0	2 (6.3) 2
Malaise／倦怠感	2 (6.3) 2	0	2 (6.3) 2
Pyrexia／発熱	2 (6.3) 2	0	2 (6.3) 2
Rhinitis／鼻炎	2 (6.3) 2	0	2 (6.3) 2
Stomatitis／口内炎	2 (6.3) 2	0	2 (6.3) 2
Urticaria／蕁麻疹	2 (6.3) 2	0	2 (6.3) 2
Viral infection／ウイルス感染	2 (6.3) 2	0	2 (6.3) 2

COVID-19=coronavirus disease 2019; E=number of events; iCSR=interim clinical study report; n=number of subjects; SoC=standard of care; TEAE=treatment-emergent adverse event

Source: Study 281102 iCSR Table st01378_14.3.1.22.2

表 2.7.4.2-18　281102 試験の定期補充療法コホートにおいて認められたすべての有害事象の基本語：1 期、2 期及び 3 期別〔n (%) E〕（集団 C：12 歳以上 18 歳未満の青年期患者集団）

Assessment/Period Preferred Term	TAK-755	SoC	Total
Period 1	**(N=1)**	**(N=3)**	**(N=4)**
Any TEAE	0	2 (66.7) 8	2 (50.0) 8
Drug hypersensitivity／薬物過敏症	0	1 (33.3) 1	1 (25.0) 1
Headache／頭痛	0	1 (33.3) 1	1 (25.0) 1
Infusion related hypersensitivity reaction／輸注関連過敏反応	0	1 (33.3) 1	1 (25.0) 1
Limb injury／四肢損傷	0	1 (33.3) 1	1 (25.0) 1
Pruritus／そう痒症	0	1 (33.3) 1	1 (25.0) 1
Rhinitis／鼻炎	0	1 (33.3) 1	1 (25.0) 1
Seasonal allergy／季節性アレルギー	0	1 (33.3) 1	1 (25.0) 1
Thyroid cyst／甲状腺嚢腫	0	1 (33.3) 1	1 (25.0) 1
Period 2	**(N=3)**	**(N=1)**	**(N=4)**
Any TEAE	2 (66.7) 12	1 (100) 1	3 (75.0) 13
Allergic transfusion reaction／アレルギー性輸血反応	0	1 (100) 1	1 (25.0) 1
COVID-19／COVID-19	1 (33.3) 1	0	1 (25.0) 1
Cyanosis／チアノーゼ	1 (33.3) 1	0	1 (25.0) 1
Dyspepsia／消化不良	1 (33.3) 2	0	1 (25.0) 2
Headache／頭痛	1 (33.3) 4	0	1 (25.0) 4
Immunisation reaction／免疫反応	1 (33.3) 1	0	1 (25.0) 1
Seasonal allergy／季節性アレルギー	1 (33.3) 2	0	1 (25.0) 2
Upper respiratory tract infection／上気道感染	1 (33.3) 1	0	1 (25.0) 1
Period 3	**(N=4)**	**(N=0)**	**(N=36)**
Any TEAE	2 (50.0) 5	0	2 (50.0) 5
Abdominal pain／腹痛	1 (25.0) 1	0	1 (25.0) 1
Dental caries／齲歯	1 (25.0) 1	0	1 (25.0) 1
Pharyngitis／咽頭炎	1 (25.0) 1	0	1 (25.0) 1
Rash／発疹	1 (25.0) 1	0	1 (25.0) 1
Respiratory tract infection viral／ウイルス性気道感染	1 (25.0) 1	0	1 (25.0) 1

COVID-19=coronavirus disease 2019; E=number of events; iCSR=interim clinical study report; n=number of subjects; SoC=standard of care; TEAE=treatment-emergent adverse event

Source: Study 281102 iCSR Table st01378_14.3.1.22.2

表 2.7.4.2-19　281102 試験の定期補充療法コホートにおいて患者全体の 5%以上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の基本語：1 期、2 期及び 3 期別〔n (%) E〕（集団 A：12 歳以上の成人及び青年期患者集団）

Assessment/Period Preferred Term	TAK-755	SoC	Total
Period 1	**(N=17)**	**(N=23)**	**(N=40)**
Any TEAE	2 (11.8) 8	9 (39.1) 19	11 (27.5) 27
Rash／発疹	0	3 (13.0) 4	3 (7.5) 4
Urticaria／蕁麻疹	0	3 (13.0) 5	3 (7.5) 5
Drug hypersensitivity／薬物過敏症	0	2 (8.7) 2	2 (5.0) 2
Infusion related hypersensitivity reaction／輸注関連過敏反応	0	2 (8.7) 2	2 (5.0) 2
Pruritus／そう痒症	1 (5.9) 1	1 (4.3) 1	2 (5.0) 2
Period 2	**(N=22)**	**(N=17)**	**(N=39)**
Any TEAE	2 (9.1) 2	11 (64.7) 16	13 (33.3) 18
Urticaria／蕁麻疹	0	3 (17.6) 3	3 (7.7) 3
Drug hypersensitivity／薬物過敏症	0	2 (11.8) 2	2 (5.1) 2
Fatigue／疲労	0	2 (11.8) 2	2 (5.1) 2
Headache／頭痛	0	2 (11.8) 2	2 (5.1) 2
Pruritus／そう痒症	0	2 (11.8) 2	2 (5.1) 2
Period 3	**(N=36)**	**(N=0)**	**(N=36)**
Any TEAE	1 (2.8) 6	0	1 (2.8) 6

COVID-19=coronavirus disease 2019; E=number of events; iCSR=interim clinical study report; n=number of subjects; SoC=standard of care; TEAE=treatment-emergent adverse event

Source: Study 281102 iCSR Table st01378_14.3.1.25

表 2.7.4.2-20　281102 試験の定期補充療法コホートにおいて患者全体の 5%以上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の基本語：1 期、2 期及び 3 期別〔n (%) E〕（集団 B：18 歳以上の成人患者集団）

Assessment/Period Preferred Term	TAK-755	SoC	Total
Period 1	**(N=16)**	**(N=20)**	**(N=36)**
Any TEAE	2 (12.5) 8	7 (35.0) 16	9 (25.0) 24
Rash／発疹	0	3 (15.0) 4	3 (8.3) 4
Urticaria／蕁麻疹	0	3 (15.0) 5	3 (8.3) 5
Period 2	**(N=19)**	**(N=16)**	**(N=35)**
Any TEAE	2 (10.5) 2	10 (62.5) 15	12 (34.3) 17
Urticaria／蕁麻疹	0	3 (18.8) 3	3 (8.6) 3
Drug hypersensitivity／薬物過敏症	0	2 (12.5) 2	2 (5.7) 2
Fatigue／疲労	0	2 (12.5) 2	2 (5.7) 2
Headache／頭痛	0	2 (12.5) 2	2 (5.7) 2
Pruritus／そう痒症	0	2 (12.5) 2	2 (5.7) 2
Period 3	**(N=32)**	**(N=0)**	**(N=32)**
Any TEAE	1 (3.1) 6	0	1 (3.1) 6

COVID-19=coronavirus disease 2019; E=number of events; iCSR=interim clinical study report; n=number of subjects; SoC=standard of care; TEAE=treatment-emergent adverse event

Source: Study 281102 iCSR Table st01378_14.3.1.25.2

表 2.7.4.2-21　281102 試験の定期補充療法コホートにおいて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すべての有害事象の基本語：1 期、2 期及び 3 期別〔n (%) E〕
（集団 C：12 歳以上 18 歳未満の青年期患者集団）

Assessment/Period Preferred Term	TAK-755	SoC	Total
Period 1	**(N=1)**	**(N=3)**	**(N=4)**
Any TEAE	0	2 (66.7) 3	2 (50.0) 3
Drug hypersensitivity／薬物過敏症	0	1 (33.3) 1	1 (25.0) 1
Infusion related hypersensitivity reaction／輸注関連過敏反応	0	1 (33.3) 1	1 (25.0) 1
Pruritus／そう痒症	0	1 (33.3) 1	1 (25.0) 1
Period 2	**(N=3)**	**(N=1)**	**(N=4)**
Any TEAE	0	1 (100) 1	1 (25.0) 1
Allergic transfusion reaction／アレルギー性輸血反応	0	1 (100) 1	1 (25.0) 1
Period 3	**(N=4)**	**(N=0)**	**(N=4)**
No subject met this criteria			

COVID-19=coronavirus disease 2019; E=number of events; iCSR=interim clinical study report; n=number of subjects; SoC=standard of care; TEAE=treatment-emergent adverse event
Source: Study 281102 iCSR Table st01378_14.3.1.25.2

日本人集団

281102 試験の 1～2 期及び 3 期に日本人集団の定期補充療法コホートで投与された患者に認められた有害事象の基本語を、それぞれ表 2.7.4.2-22、表 2.7.4.2-23 に示す。

日本人集団の 5 例において、1～2 期では TAK-755 投与下において 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。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。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。1～2 期の標準治療下において 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。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（281102 試験 iCSR 表 14.3.1.6.3）。

表 2.7.4.2-22　281102 試験の 1～2 期に日本人集団の定期補充療法コホートで投与された患者に認められた有害事象の基本語：いずれかの投与群で患者数の多い順（日本人集団）〔n (%) E〕

	Periods 1 and 2	
Preferred Term	**TAK-755** (N=5)	**SoC** (N=5)
Any TEAE	4 (80.0) 7	4 (80.0) 18
Upper respiratory tract infection／上気道感染	2 (40.0) 2	1 (20.0) 1
Blood bilirubin increased／血中ビリルビン増加	0	1 (20.0) 2
Anaemia／貧血	1 (20.0) 1	0
Aphthous ulcer／アフタ性潰瘍	1 (20.0) 1	0
Tooth abscess／歯膿瘍	1 (20.0) 1	0
Arthropod bite／節足動物咬傷	1 (20.0) 1	0
Prurigo／痒疹	1 (20.0) 1	0
Thrombocytopenia／血小板減少症	0	1 (20.0) 1
Abdominal pain／腹痛	0	1 (20.0) 1
Stomatitis／口内炎	0	1 (20.0) 1
Vomiting／嘔吐	0	1 (20.0) 1
Malaise／倦怠感	0	1 (20.0) 1
Drug hypersensitivity／薬物過敏症	0	1 (20.0) 1
Rhinitis／鼻炎	0	1 (20.0) 1
Blood lactate dehydrogenase increased／血中乳酸脱水素酵素増加	0	1 (20.0) 1
Haptoglobin decreased／ハプトグロビン減少	0	1 (20.0) 1
Arthralgia／関節痛	0	1 (20.0) 1
Hand dermatitis／手皮膚炎	0	1 (20.0) 1
Purpura／紫斑	0	1 (20.0) 1
Urticaria／蕁麻疹	0	1 (20.0) 1

COVID-19=coronavirus disease 2019; E=number of events; iCSR=interim clinical study report; N=number of subjects; SoC=standard of care; TEAE=treatment-emergent adverse event
Source: Study 281102 iCSR Table 14.3.1.2.3

表 2.7.4.2-23　281102 試験の 3 期に日本人集団の定期補充療法コホートで TAK-755 が投与された患者に認められた有害事象の基本語：患者数の多い順（日本人集団）〔n (%) E〕

	Period 3
Preferred Term	TAK-755 (N=5)
Any TEAE	3 (60.0) 7
Urticaria／蕁麻疹	2 (40.0) 2
Gastric polyps／胃ポリープ	1 (20.0) 1
Ischaemic enteritis／虚血性小腸炎	1 (20.0) 1
Nausea／悪心	1 (20.0) 1
Stomatitis／口内炎	1 (20.0) 1
Malaise／倦怠感	1 (20.0) 1

E=number of events; iCSR=interim clinical study report; N=number of subjects; SoC=standard of care; TEAE=treatment-emergent adverse event
Source: Study 281102 iCSR Table 14.3.1.2.3

（3）TAK-755-3002 試験における主な有害事象

全体集団

TAK-755-3002 試験において投与を受けた患者の 5%以上に認められた有害事象の基本語を表 2.7.4.2-24 に示す。有害事象の大部分が分類された器官別大分類は、「神経系障害」、「感染症および寄生虫症」、及び「胃腸障害」であった（TAK-755-3002 試験 iCSR 表 14.3.1.2.1）。主な有害事象（TAK-755-3002 試験で投与を受けた患者の 10%以上に認められた有害事象）の基本語は COVID-19〔11 例（30.6%）13 件〕、頭痛〔10 例（27.8%）61 件〕、片頭痛〔5 例（13.9%）13 件〕、腹痛（9 件）、疲労（5 件）、浮動性めまい（4 件）〔各 4 例（11.1%）〕であった。COVID-19 13 件のうち、3 件は 1 例に発現した同一の COVID-19 感染を示しており、いずれも重度であった（TAK-755-3002 試験 iCSR 一覧表 16.2.7.1）。

表 2.7.4.2-24　TAK-755-3002 試験の患者の 5%以上に認められた有害事象の基本語
〔n (%) E〕

Preferred Term	Rollover (N=29)	Non-rollover (N=7)	Total (N=36)
Any TEAE	18 (62.1) 170	2 (28.6) 21	20 (55.6) 191
COVID-19／COVID－19	11 (37.9) 13	0	11 (30.6) 13
Headache／頭痛	9 (31.0) 60	1 (14.3) 1	10 (27.8) 61
Migraine／片頭痛	4 (13.8) 12	1 (14.3) 1	5 (13.9) 13
Abdominal pain／腹痛	3 (10.3) 6	1 (14.3) 3	4 (11.1) 9
Fatigue／疲労	4 (13.8) 5	0	4 (11.1) 5
Dizziness／浮動性めまい	3 (10.3) 3	1 (14.3) 1	4 (11.1) 4
Anxiety／不安	3 (10.3) 3	0	3 (8.3) 3
Oropharyngeal pain／口腔咽頭痛	3 (10.3) 3	0	3 (8.3) 3
Lethargy／嗜眠	2 (6.9) 3	0	2 (5.6) 3
Gastroenteritis／胃腸炎	1 (3.4) 1	1 (14.3) 1	2 (5.6) 2
Nasopharyngitis／上咽頭炎	2 (6.9) 5	0	2 (5.6) 5
Upper respiratory tract infection／上気道感染	2 (6.9) 2	0	2 (5.6) 2
Diarrhoea／下痢	2 (6.9) 2	0	2 (5.6) 2
Feeling hot／熱感	0	2 (28.6) 2	2 (5.6) 2
Pyrexia／発熱	2 (6.9) 2	0	2 (5.6) 2
Back pain／背部痛	2 (6.9) 2	0	2 (5.6) 2
Visual impairment／視力障害	2 (6.9) 2	0	2 (5.6) 2

COVID-19=coronavirus disease 2019; E=number of events; iCSR=interim clinical study report; n=number of subjects; TEAE=treatment-emergent adverse event
Source: Study TAK-755-3002 iCSR Table 40

非ロールオーバー群の 2 例（5.6%）に、軽度で TAK-755 との因果関係が関連ありと判断された 5 件の有害事象が発現し、その内訳は、1 例における熱感、悪心及び血小板増加症、並びにもう 1 例における熱感及び腹部膨満であった（TAK-755-3002 試験 iCSR 12.2.3.1 項）。有害事象の大部分が軽度から中等度であった（TAK-755-3002 試験 iCSR 12.2.3.2 項）。13 件の重度の有害事象が 6 例（16.7%）に発現し、その内訳は、頭痛（4 件）、COVID-19（3 件）、並びにカンピロバクター感染、エンテロウイルス感染、神経学的症状、血小板減少症、腹痛及び発熱（1 例に各 1 件）であった。これら重度の有害事象のうち、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。3 例（8.3%）に認められた重度の有害事象 7

件は、TTP との因果関係が related 又は possibly related と判断された。過敏症反応と一致する事象はなかった。

日本人集団

TAK-755-3002 試験で日本人集団において認められた有害事象を 2.7.4.2.1.1（1）1）①の表 2.7.4.2-3 に示す。

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。重篤な有害事象が 1 例 1 件（COVID-19）に認められた。

（4）281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データの定期補充療法コホートにおける主な有害事象

1）ISS/ISE の有害事象の表の要約

m5.3.5.3-1 に示す ISS/ISE の有害事象の表を、記載した有害事象情報の種類別にまとめて表 2.7.4.2-25 に示す。地域別及び治験実施医療機関別に有害事象をまとめた ISS/ISE の有害事象の表は表 2.7.4.5-4 に示す。281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける全有害事象の患者別一覧を、ISS/ISE 一覧表 16.2.7.1 に示す。

表 2.7.4.2-25　種類別にまとめた ISS/ISE の有害事象の表一覧

All TEAEs	Severe TEAEs	Serious TEAEs
All TEAEs Table 14.3.1.3 (by SOC/PT) Table 14.3.1.3.1 (for prophylactic TAK-755 only, by SOC/PT, with treatment intervals as columns) Table 14.3.1.3.2 (for prophylactic SoC only, by SOC/PT, with treatment intervals as columns) **Table 14.3.1.12 (by PT only, presenting EAER)** Table A.5 (for prophylactic TAK-755 and subjects ≥18 years only, by SOC/PT, with TAK-755 [redacted] and [redacted] as columns)	Table 14.3.1.11 (by SOC/PT, showing breakdown of each TEAE by maximum severity) **Table 14.3.1.14 (by PT only, presenting EAER)**	Table 14.3.1.8 (by SOC/PT)
Treatment-related TEAEs Table 14.3.1.4 (by SOC/PT) **Table 14.3.1.13 (by PT only, presenting EAER)**	Table 14.3.1.6 (by SOC/PT)	Table 14.3.1.9 (by SOC/PT)
Temporally associated TEAEs Table 14.3.1.5 (by SOC/PT)	Table 14.3.1.7 (by SOC/PT)	
TEAEs excluding those related or possibly related to cTTP Table 14.3.1.10 (by SOC/PT)		

EAER=exposure-adjusted event rate (in events per 100 subject-years); ISE=integrated summary of efficacy; ISS=integrated summary of safety; [redacted]; PT=preferred term; [redacted]; SOC=system organ class; SoC=standard of care; TEAE=treatment-emergent adverse event

Note: Unless otherwise specified, tables present the data by treatment cohort (prophylactic, on-demand) and treatment (TAK-755, SoC) as columns. Bolded tables are organized by PT only and present the EAER for TEAEs.

2）各試験の統合データにおける主な有害事象の基本語

全体集団

281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける TAK-755 による定期補充療法下の EAER が 10 件／100 人年以上の有害事象の基本語を表 2.7.4.2-26 に示す（TAK-755 による定期補充療法下の EAER が高い順）。281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける標準治療による定期補充療法下で EAER が 10 件／100 人年以上の有害事象の基本語は表 2.7.4.2-27 に示す（標準治療による定期補充療法下で EAER が高い順）。281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける TAK-755 又は標準治療による定期補充療法下の*いずれか*で EAER が 10 件／100 人年以上の全有害事象の基本語を表 2.7.4.2-28 に示す（いずれかの治療下で最も高い EAER の高い順）。

TAK-755 による定期補充療法を受けた患者では、標準治療による定期補充療法を受けた患者より、有害事象全体の EAER が低く、EAER が 10 件／100 人年以上の有害事象の基本語の件数が少なく、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 による定期補充療法下で EAER が 10 件／100 人年以上の有害事象の基本語は 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（表 2.7.4.2-26）。対照的に、標準治療による定期補充療法下では、EAER が 10 件／100 人年以上の有害事象の基本語は 24 件あった（表 2.7.4.2-27）。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（表 2.7.4.2-28）。

cTTP に関連して認められる有害事象の詳細を、2.7.4.2.1.6（3）で説明する。過敏症反応に関連して認められることが多い有害事象（蕁麻疹、そう痒症、発疹、薬物過敏症）は、いずれも標準治療下で発現した有害事象一覧の上位 15 件内に入っており、その詳細を 2.7.4.2.1.6（4）で説明する。COVID-19 の詳細は 2.7.4.5.2.3 で説明する。

表 2.7.4.2-26　281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける TAK-755 による定期補充療法下で EAER が 10 件／100 人年以上の有害事象の基本語（EAER の高い順）

	TAK-755 (N=54)	
Preferred Term	**n (%) E**	**E/100SY**
Average exposure time (days)	425.0	
Any TEAEs	39 (72.2) 638	934.1
Headache／頭痛	16 (29.6) 163	238.7
Migraine／片頭痛	8 (14.8) 31	45.4
Abdominal pain／腹痛	8 (14.8) 23	33.7
COVID-19／COVID－19	18 (33.3) 20	29.3
Dizziness／浮動性めまい	9 (16.7) 17	24.9
Nasopharyngitis／上咽頭炎	6 (11.1) 17	24.9
Lethargy／嗜眠	5 (9.3) 15	22.0
Nausea／悪心	8 (14.8) 15	22.0
Diarrhoea／下痢	8 (14.8) 12	17.6
Cystitis／膀胱炎	1 (1.9) 11	16.1
Oropharyngeal pain／口腔咽頭痛	6 (11.1) 10	14.6
Fatigue／疲労	6 (11.1) 9	13.2
Upper respiratory tract infection／上気道感染	7 (13.0) 8	11.7
Platelet count decreased／血小板数減少	4 (7.4) 7	10.2

COVID-19=coronavirus disease 2019; E=number of events; E/100SY=events per 100 subject-years; EAER=exposure-adjusted event rate; ISE=integrated summary of efficacy; ISS=integrated summary of safety; n=number of subjects with the event; TEAE=treatment-emergent adverse event

Source: ISS/ISE Table 14.3.1.12.

表 2.7.4.2-27　281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける標準治療による定期補充療法下で EAER が 10 件／100 人年以上の有害事象の基本語（EAER の高い順）

	SoC (N=48)	
Preferred Term	**n (%) E**	**E/100SY**
Average exposure time (days)	192.9	
Any TEAEs	37 (77.1) 306	1,110.2
Headache／頭痛	11 (22.9) 75	272.1
Nasopharyngitis／上咽頭炎	5 (10.4) 12	43.5
Thrombocytopenia／血小板減少症	5 (10.4) 12	43.5
Fatigue／疲労	7 (14.6) 10	36.3
Urticaria／蕁麻疹	7 (14.6) 9	32.7
Platelet count decreased／血小板数減少	5 (10.4) 7	25.4
Vomiting／嘔吐	5 (10.4) 7	25.4
Lethargy／嗜眠	3 (6.3) 6	21.8
Oropharyngeal pain／口腔咽頭痛	4 (8.3) 6	21.8
Epistaxis／鼻出血	3 (6.3) 6	21.8
Migraine／片頭痛	3 (6.3) 5	18.1
Abdominal pain／腹痛	4 (8.3) 5	18.1
Pruritus／そう痒症	3 (6.3) 5	18.1
Rash／発疹	4 (8.3) 5	18.1
Drug hypersensitivity／薬物過敏症	5 (10.4) 5	18.1
Nausea／悪心	2 (4.2) 4	14.5
Cystitis／膀胱炎	1 (2.1) 4	14.5
Arthralgia／関節痛	3 (6.3) 4	14.5
Paraesthesia／錯感覚	2 (4.2) 4	14.5
Cough／咳嗽	3 (6.3) 3	10.9
Pyrexia／発熱	3 (6.3) 3	10.9
Iron deficiency／鉄欠乏	3 (6.3) 3	10.9
Tachycardia／頻脈	3 (6.3) 3	10.9
Myalgia／筋肉痛	3 (6.3) 3	10.9

E=number of events; E/100SY=events per 100 subject-years; EAER=exposure-adjusted event rate; ISE=integrated summary of efficacy; ISS=integrated summary of safety; n=number of subjects with the event; SoC=standard of care; TEAE=treatment-emergent adverse event

Source: ISS/ISE Table 14.3.1.12.

表 2.7.4.2-28　281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける TAK-755 又は標準治療のいずれかによる定期補充療法下で EAER が 10 件／100 人年以上の有害事象の基本語：いずれかの治療下で最も高い EAER の高い順

	TAK-755 (N=54)		**SoC** (N=48)	
Preferred Term	**n (%) E**	**E/100SY**	**n (%) E**	**E/100SY**
Average exposure time (days)	425.0		192.9	
Any TEAEs	39 (72.2) 638	934.1	37 (77.1) 306	1110.2
Headache／頭痛	16 (29.6) 163	238.7	11 (22.9) 75	272.1
Migraine／片頭痛	8 (14.8) 31	45.4	3 (6.3) 5	18.1
Nasopharyngitis／上咽頭炎	6 (11.1) 17	24.9	5 (10.4) 12	43.5
Thrombocytopenia／血小板減少症	2 (3.7) 3	4.4	5 (10.4) 12	43.5
Fatigue／疲労	6 (11.1) 9	13.2	7 (14.6) 10	36.3
Abdominal pain／腹痛	8 (14.8) 23	33.7	4 (8.3) 5	18.1
Urticaria／蕁麻疹	2 (3.7) 2	2.9	7 (14.6) 9	32.7
COVID-19／COVID－19	18 (33.3) 20	29.3	2 (4.2) 2	7.3
Platelet count decreased／血小板数減少	4 (7.4) 7	10.2	5 (10.4) 7	25.4
Vomiting／嘔吐	3 (5.6) 3	4.4	5 (10.4) 7	25.4
Dizziness／浮動性めまい	9 (16.7) 17	24.9	0	0
Lethargy／嗜眠	5 (9.3) 15	22.0	3 (6.3) 6	21.8
Nausea／悪心	8 (14.8) 15	22.0	2 (4.2) 4	14.5
Oropharyngeal pain／口腔咽頭痛	6 (11.1) 10	14.6	4 (8.3) 6	21.8
Epistaxis／鼻出血	3 (5.6) 4	5.9	3 (6.3) 6	21.8
Pruritus／そう痒症	2 (3.7) 3	4.4	3 (6.3) 5	18.1
Rash／発疹	1 (1.9) 1	1.5	4 (8.3) 5	18.1
Drug hypersensitivity／薬物過敏症	0	0	5 (10.4) 5	18.1
Diarrhoea／下痢	8 (14.8) 12	17.6	1 (2.1) 2	7.3
Cystitis／膀胱炎	1 (1.9) 11	16.1	1 (2.1) 4	14.5
Arthralgia／関節痛	3 (5.6) 4	5.9	3 (6.3) 4	14.5
Paraesthesia／錯感覚	2 (3.7) 2	2.9	2 (4.2) 4	14.5
Upper respiratory tract infection／上気道感染	7 (13.0) 8	11.7	1 (2.1) 1	3.6
Cough／咳嗽	6 (11.1) 6	8.8	3 (6.3) 3	10.9
Pyrexia／発熱	3 (5.6) 3	4.4	3 (6.3) 3	10.9
Iron deficiency／鉄欠乏	2 (3.7) 2	2.9	3 (6.3) 3	10.9
Tachycardia／頻脈	1 (1.9) 2	2.9	3 (6.3) 3	10.9
Myalgia／筋肉痛	0	0	3 (6.3) 3	10.9

COVID-19=coronavirus disease 2019; E=number of events; E/100SY=events per 100 subject-years; EAER=exposure-adjusted event rate; ISE=integrated summary of efficacy; ISS=integrated summary of safety; n=number of subjects with the event; SoC=standard of care; TEAE=treatment-emergent adverse event
Source: ISS/ISE Table 14.3.1.12

有害事象の発現頻度の指標として EAER を用いることの限界は、事象件数のみを考慮に入れ、その事象が発現した患者数を考慮しないことである。そのため、少数の患者に多数の事象が発現した場合には、EAER が増加する可能性がある。例えば、TAK-755 による定期補充療法下で 1 例に 11 件の膀胱炎が発現した場合の EAER は 16.1 件／100 人年となり、膀胱炎が TAK-755 による定期補充療法下の有害事象の上位 10 位内に入ることになる。したがって、主な有害事象を検討する別の方法として、各試験の統合データにおける TAK-755 への曝露の程度（平均 425.0 日）が標準治療への曝露の程度（平均 192.9 日）を大きく上回っていることに留意しながら、特定の有害事象が発現した患者の割合についても検討すべきである。

TAK-755 による定期補充療法下で患者の 10%以上に認められた有害事象（患者の割合の高い順）は、COVID-19（33.3%）、頭痛（29.6%）、浮動性めまい（16.7%）、片頭痛、腹痛、悪心、及び下痢（各 14.8%）、上気道感染（13.0%）、並びに上咽頭炎、口腔咽頭痛、疲労及び咳嗽（各 11.1%）であった。患者の割合に基づくと、嗜眠及び膀胱炎は TAK-755 投与下の主な有害事象（10 件／100 人年以上）の一覧には入らなかったが、咳嗽が一覧に入った。標準治療による定期補充療法下の患者の 10%以上に認められた有害事象（患者の割合の高い順）は、頭痛（22.9%）、疲労及び蕁麻疹（各 14.6%）、上咽頭炎、血小板減少症、血小板数減少、嘔吐及び薬物過敏症（各 10.4%）であった。重要な点として、患者の割合に基づくと、薬物過敏症は標準治療下の主な有害事象の一覧においてかなり上位であり、疲労及び蕁麻疹もやや上位であった。

各試験の統合データにおける主な有害事象の器官別大分類は、2.7.4.2.1.6（1）を参照のこと。

成人及び青年期患者集団

281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける小児患者を除いた 3 つの集団の TAK-755 又は標準治療による定期補充療法下の EAER が 10 件／100 人年以上の有害事象の基本語を表 2.7.4.2-29～表 2.7.4.2-34 に示す。

集団 A において、TAK-755 群で EAER が 10 件／100 人年以上の有害事象の基本語は 13 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、及び上気道感染であった。標準治療群で EAER が 20 件／100 人年以上であった有害事象は 10 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、及び鼻出血であった。

集団 B において、TAK-755 群で EAER が 10 件／100 人年以上の有害事象の基本語は集団 A と同じであった。標準治療群で EAER が 20 件／100 人年以上であった有害事象は 13 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、及び発疹であった

集団 C において、TAK-755 群で EAER が 40 件／100 人年以上の有害事象の基本語は 4 件あり、その内訳（EAER の高い順）は、頭痛、腹痛、消化不良、及び季節性アレルギーであった。また、2 例以上に認められた基本語は腹痛のみであった。標準治療群で EAER が 40 件／100 人年以上であった有害事象は 9 件あり、その内訳（EAER の高い順）は、頭痛、季節性アレルギー、鼻炎、アレルギー性輸血反応、薬物過敏症、輸注関連過敏反応、四肢損傷、そう痒症、及び甲状腺嚢腫であった。また、2 例以上に認められた基本語はなかった。

表 2.7.4.2-29　281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける TAK-755 による定期補充療法下で EAER が 10 件／100 人年以上の有害事象の基本語（EAER の高い順）
（集団 A：12 歳以上の成人及び青年期患者集団）

	TAK-755 (N=46)	
Preferred Term	**n (%) E**	**E/100SY**
Average Exposure Time (days)	487.1	
Any TEAEs	37 (80.4) 633	949.3
Headache／頭痛	16 (34.8) 163	244.4
Migraine／片頭痛	8 (17.4) 31	46.5
Abdominal pain／腹痛	8 (17.4) 23	34.5
COVID-19／COVID－19	17 (37.0) 19	28.5
Dizziness／浮動性めまい	9 (19.6) 17	25.5
Nasopharyngitis／上咽頭炎	6 (13.0) 17	25.5
Lethargy／嗜眠	5 (10.9) 15	22.5
Nausea／悪心	8 (17.4) 15	22.5
Diarrhoea／下痢	8 (17.4) 12	18.0
Cystitis／膀胱炎	1 (2.2) 11	16.5
Oropharyngeal pain／口腔咽頭痛	6 (13.0) 10	15.0
Fatigue／疲労	6 (13.0) 9	13.5
Upper respiratory tract infection／上気道感染	7 (15.2) 8	12.0

COVID-19=coronavirus disease 2019; E=number of events; E/100SY=events per 100 subject-years; EAER=exposure-adjusted event rate; ISE=integrated summary of efficacy; ISS=integrated summary of safety; n=number of subjects with the event; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Source: ISS/ISE Table 14.3.1.12.A

表 2.7.4.2-30　281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける標準治療による定期補充療法下で EAER が 10 件／100 人年以上の有害事象の基本語（EAER の高い順）
（集団 A：12 歳以上の成人及び青年期患者集団）

	SoC (N=40)	
Preferred Term	**n (%) E**	**E/100SY**
Average Exposure Time (days)	213.1	
Any TEAEs	36 (90.0) 303	1194.4
Headache／頭痛	11 (27.5) 75	295.6
Nasopharyngitis／上咽頭炎	5 (12.5) 12	47.3
Thrombocytopenia／血小板減少症	5 (12.5) 12	47.3
Fatigue／疲労	7 (17.5) 10	39.4
Urticaria／蕁麻疹	7 (17.5) 9	35.5
Platelet count decreased／血小板数減少	5 (12.5) 7	27.6
Vomiting／嘔吐	5 (12.5) 7	27.6
Lethargy／嗜眠	3 (7.5) 6	23.7
Oropharyngeal pain／口腔咽頭痛	4 (10.0) 6	23.7
Epistaxis／鼻出血	3 (7.5) 6	23.7
Migraine／片頭痛	3 (7.5) 5	19.7
Abdominal pain／腹痛	4 (10.0) 5	19.7
Pruritus／そう痒症	3 (7.5) 5	19.7
Rash／発疹	4 (10.0) 5	19.7
Drug hypersensitivity／薬物過敏症	5 (12.5) 5	19.7
Nausea／悪心	2 (5.0) 4	15.8
Cystitis／膀胱炎	1 (2.5) 4	15.8
Arthralgia／関節痛	3 (7.5) 4	15.8
Paraesthesia／錯感覚	2 (5.0) 4	15.8
Cough／咳嗽	3 (7.5) 3	11.8
Iron deficiency／鉄欠乏	3 (7.5) 3	11.8
Myalgia／筋肉痛	3 (7.5) 3	11.8

E=number of events; E/100SY=events per 100 subject-years; EAER=exposure-adjusted event rate; ISE=integrated summary of efficacy; ISS=integrated summary of safety; n=number of subjects with the event; SoC=standard of care; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Source: ISS/ISE Table 14.3.1.12.A

表 2.7.4.2-31　281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける TAK-755 による定期補充療法下で EAER が 10 件／100 人年以上の有害事象の基本語（EAER の高い順）
（集団 B：18 歳以上の成人患者集団）

	TAK-755 (N=42)	
Preferred Term	**n (%) E**	**E/100SY**
Average Exposure Time (Days)	494.7	
Any TEAEs	35 (83.3) 611	988.0
Headache／頭痛	15 (35.7) 158	255.5
Migraine／片頭痛	8 (19.0) 31	50.1
Abdominal pain／腹痛	6 (14.3) 21	34.0
COVID-19／COVID－19	16 (38.1) 18	29.1
Dizziness／浮動性めまい	9 (21.4) 17	27.5
Nasopharyngitis／上咽頭炎	6 (14.3) 17	27.5
Lethargy／嗜眠	5 (11.9) 15	24.3
Nausea／悪心	8 (19.0) 15	24.3
Diarrhoea／下痢	8 (19.0) 12	19.4
Cystitis／膀胱炎	1 (2.4) 11	17.8
Oropharyngeal pain／口腔咽頭痛	6 (14.3) 10	16.2
Fatigue／疲労	6 (14.3) 9	14.6
Upper respiratory tract infection／上気道感染	6 (14.3) 7	11.3

COVID-19=coronavirus disease 2019; E=number of events; E/100SY=events per 100 subject-years; EAER=exposure-adjusted event rate; ISE=integrated summary of efficacy; ISS=integrated summary of safety; n=number of subjects with the event; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Source: ISS/ISE Table 14.3.1.12.B

表 2.7.4.2-32　281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける標準治療による定期補充療法下で EAER が 10 件／100 人年以上の有害事象の基本語（EAER の高い順）
（集団 B：18 歳以上の成人患者集団）

	SoC (N=36)	
Preferred Term	**n (%) E**	**E/100SY**
Average Exposure Time (days)	215.0	
Any TEAEs	33 (91.7) 294	1276.4
Headache／頭痛	10 (27.8) 74	321.3
Nasopharyngitis／上咽頭炎	5 (13.9) 12	52.1
Thrombocytopenia／血小板減少症	5 (13.9) 12	52.1
Fatigue／疲労	7 (19.4) 10	43.4
Urticaria／蕁麻疹	7 (19.4) 9	39.1
Platelet count decreased／血小板数減少	5 (13.9) 7	30.4
Vomiting／嘔吐	5 (13.9) 7	30.4
Lethargy／嗜眠	3 (8.3) 6	26.0
Oropharyngeal pain／口腔咽頭痛	4 (11.1) 6	26.0
Epistaxis／鼻出血	3 (8.3) 6	26.0
Migraine／片頭痛	3 (8.3) 5	21.7
Abdominal pain／腹痛	4 (11.1) 5	21.7
Rash／発疹	4 (11.1) 5	21.7
Nausea／悪心	2 (5.6) 4	17.4
Cystitis／膀胱炎	1 (2.8) 4	17.4
Arthralgia／関節痛	3 (8.3) 4	17.4
Pruritus／そう痒症	2 (5.6) 4	17.4
Paraesthesia／錯感覚	2 (5.6) 4	17.4
Drug hypersensitivity／薬物過敏症	4 (11.1) 4	17.4
Cough／咳嗽	3 (8.3) 3	13.0
Iron deficiency／鉄欠乏	3 (8.3) 3	13.0
Myalgia／筋肉痛	3 (8.3) 3	13.0

E=number of events; E/100SY=events per 100 subject-years; EAER=exposure-adjusted event rate; ISE=integrated summary of efficacy; ISS=integrated summary of safety; n=number of subjects with the event; SoC=standard of care; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Source: ISS/ISE Table 14.3.1.12.B

表 2.7.4.2-33　281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける TAK-755 による定期補充療法下で EAER が 10 件／100 人年以上の有害事象の基本語（EAER の高い順）
（集団 C：12 歳以上 18 歳未満の青年期患者集団）

	TAK-755 (N=4)	
Preferred Term	**n (%) E**	**E/100SY**
Average Exposure Time (days)	406.8	
Any TEAEs	2 (50.0) 22	454.3
Headache／頭痛	1 (25.0) 5	103.3
Abdominal pain／腹痛	2 (50.0) 2	41.3
Dyspepsia／消化不良	1 (25.0) 2	41.3
Seasonal allergy／季節性アレルギー	1 (25.0) 2	41.3
COVID-19／COVID－19	1 (25.0) 1	20.7
Cyanosis／チアノーゼ	1 (25.0) 1	20.7
Dental caries／齲歯	1 (25.0) 1	20.7
Enterocolitis／腸炎	1 (25.0) 1	20.7
Immunisation reaction／免疫反応	1 (25.0) 1	20.7
Pallor／蒼白	1 (25.0) 1	20.7
Pharyngitis／咽頭炎	1 (25.0) 1	20.7
Rash／発疹	1 (25.0) 1	20.7
Respiratory tract infection viral／ウイルス性気道感染	1 (25.0) 1	20.7
Rhinitis／鼻炎	1 (25.0) 1	20.7
Upper respiratory tract infection／上気道感染	1 (25.0) 1	20.7

COVID-19=coronavirus disease 2019; E=number of events; E/100SY=events per 100 subject-years; EAER=exposure-adjusted event rate; ISE=integrated summary of efficacy; ISS=integrated summary of safety; n=number of subjects with the event; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Source: ISS/ISE Table 14.3.1.12.C

表 2.7.4.2-34　281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける標準治療による定期補充療法下で EAER が 10 件／100 人年以上の有害事象の基本語（EAER の高い順）
（集団 C：12 歳以上 18 歳未満の青年期患者集団）

	SoC (N=4)	
Preferred Term	**n (%) E**	**E/100SY**
Average Exposure Time (days)	196.3	
Any TEAEs	3 (75.0) 9	385.2
Headache／頭痛	1 (25.0) 1	42.8
Seasonal allergy／季節性アレルギー	1 (25.0) 1	42.8
Rhinitis／鼻炎	1 (25.0) 1	42.8
Allergic transfusion reaction／アレルギー性輸血反応	1 (25.0) 1	42.8
Drug hypersensitivity／薬物過敏症	1 (25.0) 1	42.8
Infusion related hypersensitivity reaction／輸注関連過敏反応	1 (25.0) 1	42.8
Limb injury／四肢損傷	1 (25.0) 1	42.8
Pruritus／そう痒症	1 (25.0) 1	42.8
Thyroid cyst／甲状腺嚢腫	1 (25.0) 1	42.8

E=number of events; E/100SY=events per 100 subject-years; EAER=exposure-adjusted event rate; ISE=integrated summary of efficacy; ISS=integrated summary of safety; n=number of subjects with the event; SoC=standard of care; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Source: ISS/ISE Table 14.3.1.12.C

日本人集団

281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける日本人集団の定期補充療法下の有害事象の基本語（患者数の多い順）を表 2.7.4.2-35 に示す。

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。

表 2.7.4.2-35　281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける定期補充療法下の有害事象の基本語（日本人集団）

	Prophylactic Cohort	
	TAK-755 (N=5)	**SoC** (N=5)
Preferred Term	n (%) E	n (%) E
Average Exposure Time (Days)	709.8	197.0
Any TEAEs	5 (100) 30	4 (80.0) 19
COVID-19／COVID－19	2 (40.0) 4	0
Upper respiratory tract infection／上気道感染	2 (40.0) 2	1 (20.0) 1
Urticaria／蕁麻疹	2 (40.0) 2	1 (20.0) 1
Malaise／倦怠感	1 (20.0) 1	1 (20.0) 1
Anaemia／貧血	1 (20.0) 1	1 (20.0) 1
Stomatitis／口内炎	1 (20.0) 1	1 (20.0) 1
Thrombocytopenia／血小板減少症	0	1 (20.0) 2
Vomiting／嘔吐	0	1 (20.0) 2
Blood bilirubin increased／血中ビリルビン増加	0	1 (20.0) 2
Aphthous ulcer／アフタ性潰瘍	1 (20.0) 1	0
Gastric polyps／胃ポリープ	1 (20.0) 1	0
Ischaemic enteritis／虚血性小腸炎	1 (20.0) 1	0
Nausea／悪心	1 (20.0) 1	0
Fatigue／疲労	1 (20.0) 1	0
Acute sinusitis／急性副鼻腔炎	1 (20.0) 1	0
Enterocolitis infectious／感染性小腸結腸炎	1 (20.0) 1	0
Gastroenteritis viral／ウイルス性胃腸炎	1 (20.0) 1	0
Pericoronitis／歯冠周囲炎	1 (20.0) 1	0
Tooth abscess／歯膿瘍	1 (20.0) 1	0
Arthropod bite／節足動物咬傷	1 (20.0) 1	0
Bone contusion／骨挫傷	1 (20.0) 1	0
Alanine aminotransferase increased／アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (20.0) 1	0
Aspartate aminotransferase increased／アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (20.0) 1	0
Platelet count decreased／血小板数減少	1 (20.0) 1	0
Dizziness／浮動性めまい	1 (20.0) 1	0
Epistaxis／鼻出血	1 (20.0) 1	0
Oropharyngeal pain／口腔咽頭痛	1 (20.0) 1	0
Prurigo／痒疹	1 (20.0) 1	0
Abdominal pain／腹痛	0	1 (20.0) 1
Drug hypersensitivity／薬物過敏症	0	1 (20.0) 1
Rhinitis／鼻炎	0	1 (20.0) 1
Blood lactate dehydrogenase increased／血中乳酸脱水素酵素増加	0	1 (20.0) 1
Haptoglobin decreased／ハプトグロビン減少	0	1 (20.0) 1
Arthralgia／関節痛	0	1 (20.0) 1
Hand dermatitis／手皮膚炎	0	1 (20.0) 1
Purpura／紫斑	0	1 (20.0) 1

n = number of subjects with the event, E = number of events.

Percentages are based on Safety Analysis Set within each column.

Adverse events were classified into system organ class and preferred term using version 25.0 of MedDRA.

Subjects were counted once per system organ class and once per preferred term.

System Organ Class terms are sorted using alphabetical order and preferred terms are sorted in decreasing frequency based on the total number of events on Prophylactic Cohort.

Source: ISS/ISE Table 14.3.1.3.3

3）各試験の統合データにおい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

全体集団

281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける定期補充療法下で、治験責任医師により治験薬との因果関係が関連ありと判断された全有害事象を表 2.7.4.2-36 に示す。TAK-755 との因果関係が関連ありと判断された有害事象が 7 例（13.0%）に 22 件認められ、その EAER は 32.2 件／100 人年であった。3 例以上に発現した 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。因果関係が関連ありと判断された有害事象については、標準治療による定期補充療法下の発現頻度（145.1 件／100 人年）が、TAK-755 による定期補充療法下の発現頻度（32.2 件／100 人年）の 4 倍超であった。そのため、表 2.7.4.2-36 の基本語は、標準治療による定期補充療法下の EAER に基づき、発現頻度の高い順に並べた。過敏症反応や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（蕁麻疹、薬物過敏症、発疹、そう痒症、アレルギー性輸血反応、輸注関連過敏反応、注入に伴う反応）のうち、因果関係が関連ありと判断されたものは、標準治療による定期補充療法下で最も多く認められた（2.7.4.2.1.6（4））。このような有害事象のうち、TAK-755 による定期補充療法下で発現し、かつ因果関係が関連ありと判断されたものは、そう痒症 1 件のみであった。因果関係が関連ありと判断された重度の有害事象は、標準治療の投与を受けた患者における蕁麻疹 1 件のみであった（ISS/ISE 表 14.3.1.6）。

281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおいて、定期補充療法コホートとオンデマンド療法コホートの両方で TAK-755 の投与を受けた全患者について、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事象を、器官別大分類及び基本語別に ISS/ISE 表 14.3.1.15 に示す。有害事象として発現頻度が高かった（TAK-755 の投与を受けた患者の 2%超に発現）、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事象を、器官別大分類及び基本語別に ISS/ISE 表 14.3.1.16 に示す。

表 2.7.4.2-36　281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける定期補充療法下の治験薬との因果関係が関連ありと判断された有害事象：標準治療による定期補充療法下の EAER の高い順

	TAK-755 (N=54)		**SoC** (N=48)	
Preferred Term	**n (%) E**	**E/100SY**	**n (%) E**	**E/100SY**
Average exposure time (days)	425.0		192.9	
Any related TEAEs	7 (13.0) 22	32.2	22 (45.8) 40	145.1
Urticaria／蕁麻疹	0	0	7 (14.6) 9	32.7
Drug hypersensitivity／薬物過敏症	0	0	5 (10.4) 5	18.1
Rash／発疹	0	0	4 (8.3) 5	18.1
Pruritus／そう痒症	1 (1.9) 1	1.5	3 (6.3) 3	10.9
Headache／頭痛	1 (1.9) 10	14.6	2 (4.2) 2	7.3
Allergic transfusion reaction／アレルギー性輸血反応	0	0	2 (4.2) 2	7.3
Fatigue／疲労	0	0	2 (4.2) 2	7.3
Infusion related hypersensitivity reaction／輸注関連過敏反応	0	0	2 (4.2) 2	7.3
Tachycardia／頻脈	0	0	2 (4.2) 2	7.3
Paraesthesia／錯感覚	0	0	1 (2.1) 2	7.3
Somnolence／傾眠	1 (1.9) 1	1.5	1 (2.1) 1	3.6
Agitation／激越	0	0	1 (2.1) 1	3.6
Cough／咳嗽	0	0	1 (2.1) 1	3.6
Infusion related reaction／注入に伴う反応	0	0	1 (2.1) 1	3.6
Pyrexia／発熱	0	0	1 (2.1) 1	3.6
Vomiting／嘔吐	0	0	1 (2.1) 1	3.6
Feeling hot／熱感	2 (3.7) 2	2.9	0	0
Nausea／悪心	2 (3.7) 2	2.9	0	0
Constipation 便秘	1 (1.9) 2	2.9	0	0
ADAMTS13 activity abnormal／ADAMTS13 活性異常	1 (1.9) 1	1.5	0	0
Abdominal distension／腹部膨満	1 (1.9) 1	1.5	0	0
Hypertension／高血圧	1 (1.9) 1	1.5	0	0
Thrombocytosis／血小板増加症	1 (1.9) 1	1.5	0	0

ADAMTS13=a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 13; E=number of events; E/100SY=events per 100 subject-years; EAER=exposure-adjusted event rate; ISE=integrated summary of efficacy; ISS=integrated summary of safety; n=number of subjects; SoC=standard of care; TEAE=treatment-emergent adverse event
Source: ISS/ISE Table 14.3.1.13

成人及び青年期患者集団

281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける小児患者を除いた 3 つの集団の治験薬との因果関係が関連ありと判断された有害事象を表 2.7.4.2-37、表 2.7.4.2-38 及び表 2.7.4.2-39 に示す。

集団 A で、TAK-755 との因果関係が関連ありと判断された有害事象が 7 例（15.2%）に 22 件認められ、その EAER は 33.0 件／100 人年であり、3 例以上に発現した事象はなかった。

集団 B で、TAK-755 との因果関係が関連ありと判断された有害事象が 7 例（16.7%）に 22 件認められ、その EAER は 35.6 件／100 人年であり、3 例以上に発現した事象はなかった。

集団 C では 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。

表 2.7.4.2-37　281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける定期補充療法下の治験薬との因果関係が関連ありと判断された有害事象：TAK-755 による定期補充療法下の EAER の高い順（集団 A：12 歳以上の成人及び青年期患者集団）

	TAK-755 (N=46)		**SoC** (N=40)	
Preferred Term	**n (%) E**	**E/100SY**	**n (%) E**	**E/100SY**
Average Exposure Time (days)	487.1		213.1	
Any TEAEs	7 (15.2) 22	33.0	21 (52.5) 38	149.8
Headache／頭痛	1 (2.2) 10	15.0	2 (5.0) 2	7.9
Constipation／便秘	1 (2.2) 2	3.0	0	0
Feeling hot／熱感	2 (4.3) 2	3.0	0	0
Nausea／悪心	2 (4.3) 2	3.0	0	0
ADAMTS13 activity abnormal／ADAMTS13 活性異常	1 (2.2) 1	1.5	0	0
Abdominal distension／腹部膨満	1 (2.2) 1	1.5	0	0
Hypertension／高血圧	1 (2.2) 1	1.5	0	0
Pruritus／そう痒症	1 (2.2) 1	1.5	3 (7.5) 3	11.8
Somnolence／傾眠	1 (2.2) 1	1.5	1 (2.5) 1	3.9
Thrombocytosis／血小板増加症	1 (2.2) 1	1.5	0	0
Agitation／激越	0	0	1 (2.5) 1	3.9
Allergic transfusion reaction／アレルギー性輸血反応	0	0	2 (5.0) 2	7.9
Cough／咳嗽	0	0	1 (2.5) 1	3.9
Drug hypersensitivity／薬物過敏症	0	0	5 (12.5) 5	19.7
Fatigue／疲労	0	0	2 (5.0) 2	7.9
Infusion related hypersensitivity reaction／輸注関連過敏反応	0	0	2 (5.0) 2	7.9
Infusion related reaction／注入に伴う反応	0	0	1 (2.5) 1	3.9
Paraesthesia／錯感覚	0	0	1 (2.5) 2	7.9
Rash／発疹	0	0	4 (10.0) 5	19.7
Tachycardia／頻脈	0	0	1 (2.5) 1	3.9
Urticaria／蕁麻疹	0	0	7 (17.5) 9	35.5
Vomiting／嘔吐	0	0	1 (2.5) 1	3.9

ADAMTS13=a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 13; E=number of events; E/100SY=events per 100 subject-years; EAER=exposure-adjusted event rate; ISE=integrated summary of efficacy; ISS=integrated summary of safety; n=number of subjects with the event; SoC=standard of care; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Source: ISS/ISE Table 14.3.1.13.A

表 2.7.4.2-38　281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける定期補充療法下の治験薬との因果関係が関連ありと判断された有害事象：TAK-755 による定期補充療法下の EAER の高い順（集団 B：18 歳以上の成人患者集団）

	TAK-755 (N=42)		**SoC** (N=36)	
Preferred Term	**n (%) E**	**E/100SY**	**n (%) E**	**E/100SY**
Average Exposure Time (days)	494.7		215.0	
Any TEAEs	7 (16.7) 22	35.6	18 (50.0) 34	147.6
Headache／頭痛	1 (2.4) 10	16.2	2 (5.6) 2	8.7
Constipation／便秘	1 (2.4) 2	3.2	0	0
Feeling hot／熱感	2 (4.8) 2	3.2	0	0
Nausea／悪心	2 (4.8) 2	3.2	0	0
ADAMTS13 activity abnormal／ADAMTS13 活性異常	1 (2.4) 1	1.6	0	0
Abdominal distension／腹部膨満	1 (2.4) 1	1.6	0	0
Hypertension／高血圧	1 (2.4) 1	1.6	0	0
Pruritus／そう痒症	1 (2.4) 1	1.6	2 (5.6) 2	8.7
Somnolence／傾眠	1 (2.4) 1	1.6	1 (2.8) 1	4.3
Thrombocytosis／血小板増加症	1 (2.4) 1	1.6	0	0
Agitation／激越	0	0	1 (2.8) 1	4.3
Allergic transfusion reaction／アレルギー性輸血反応	0	0	1 (2.8) 1	4.3
Cough／咳嗽	0	0	1 (2.8) 1	4.3
Drug hypersensitivity／薬物過敏症	0	0	4 (11.1) 4	17.4
Fatigue／疲労	0	0	2 (5.6) 2	8.7
Infusion related hypersensitivity reaction／輸注関連過敏反応	0	0	1 (2.8) 1	4.3
Infusion related reaction／注入に伴う反応	0	0	1 (2.8) 1	4.3
Paraesthesia／錯感覚	0	0	1 (2.8) 2	8.7
Rash／発疹	0	0	4 (11.1) 5	21.7
Tachycardia／頻脈	0	0	1 (2.8) 1	4.3
Urticaria／蕁麻疹	0	0	7 (19.4) 9	39.1
Vomiting／嘔吐	0	0	1 (2.8) 1	4.3

ADAMTS13=a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 13; E=number of events; E/100SY=events per 100 subject-years; EAER=exposure-adjusted event rate; ISE=integrated summary of efficacy; ISS=integrated summary of safety; n=number of subjects with the event; SoC=standard of care; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Source: ISS/ISE Table 14.3.1.13.B

表 2.7.4.2-39　281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける定期補充療法下の治験薬との因果関係が関連ありと判断された有害事象：標準治療による定期補充療法下の EAER の高い順（集団 C：12 歳以上 18 歳未満の青年期患者集団）

	TAK-755 (N=4)		**SoC** (N=4)	
Preferred Term	**n (%) E**	**E/100SY**	**n (%) E**	**E/100SY**
Average Exposure Time (days)	406.8		196.3	
Any TEAEs	0	0	3 (75.0) 4	171.2
Allergic transfusion reaction／アレルギー性輸血反応	0	0	1 (25.0) 1	42.8
Drug hypersensitivity／薬物過敏症	0	0	1 (25.0) 1	42.8
Infusion related hypersensitivity reaction／輸注関連過敏反応	0	0	1 (25.0) 1	42.8
Pruritus／そう痒症	0	0	1 (25.0) 1	42.8

ADAMTS13=a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 13; E=number of events; E/100SY=events per 100 subject-years; EAER=exposure-adjusted event rate; ISE=integrated summary of efficacy; ISS=integrated summary of safety; n=number of subjects with the event; SoC=standard of care; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Source: ISS/ISE Table 14.3.1.13.C

日本人集団

281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データの日本人集団における定期補充療法下で、治験責任医師により治験薬との因果関係が関連ありと判断された全有害事象を表 2.7.4.2-40 に示す。

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。標準治療による定期補充療法下では、2 例（40.0%）に 2 件認められ、薬物過敏症、及び蕁麻疹（各 1 例）であった。

表 2.7.4.2-40　281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける定期補充療法下の治験薬との因果関係が関連ありと判断された有害事象（日本人集団）

	Prophylactic Cohort	
	TAK-755 (N=5)	**SoC** (N=5)
Preferred Term	n (%) E	n (%) E
Average Exposure Time (Days)	709.8	197.0
Drug hypersensitivity／薬物過敏症	0	1 (20.0) 1
Urticaria／蕁麻疹	0	1 (20.0) 1

E = number of events; n = number of subjects with the event
Percentages are based on Safety Analysis Set within each column.
Adverse events were classified into system organ class and preferred term using version 25.0 of MedDRA.
Subjects were counted once per system organ class and once per preferred term
System Organ Class terms are sorted using alphabetical order and preferred terms are sorted in decreasing frequency based on the total number of events on Prophylactic Cohort.
Source: ISS/ISE Table 14.3.1.4.1

4）各試験の統合データにおける重度の有害事象

全体集団

281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおいて、定期補充療法下で発現した重度の有害事象を表 2.7.4.2-41 に示す。EAER に基づくと、重度の有害事象の発現頻度は標準治療による定期補充療法下（50.8 件／100 人年）で、TAK-755 による定期補充療法下（42.5 件／100 人年）よりもわずかに高く、患者の割合は両治療群で同程度であった。いずれかの治療下で 2 例以上に発現した重度の有害事象は頭痛及び腹痛のみであり、EAER に基づくと、いずれも標準治療下における発現頻度が TAK-755 投与下よりも高かった。その他の重度の有害事象はすべて各 1 例に発現した。TAK-755 群では、1 件のみ発現している有害事象の種類が多く、これは TAK-755 への全般的な曝露の程度がより大きいことと一貫性がみられた。

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、標準治療の投与を受けた 1 例に発現した蕁麻疹 1 件のみであった（ISS/ISE 表 14.3.1.6）。治験薬投与後 24 時間以内に発現した重度の有害事象は、頭痛 4 件（TAK-755 投与後及び標準治療後に各 2 件）、腹痛 2 件（TAK-755 投与後及び標準治療後に各 1 件）、カンピロバクター感染 1 件（TAK-755 投与後）、交通事故 1 件（標準治療後）及び蕁麻疹 1 件（標準治療後）であった（ISS/ISE 表 14.3.1.7）。

表 2.7.4.2-41　281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける定期補充療法下の重度の有害事象：TAK-755 投与下の EAER の高い順

	TAK-755 (N=54)		**SoC** (N=48)	
Preferred Term	**n (%) E**	**E/100SY**	**n (%) E**	**E/100SY**
Average exposure time (days)	425.0		192.9	
Any severe TEAEs	8 (14.8) 29	42.5	7 (14.6) 14	50.8
Headache／頭痛	5 (9.3) 12	17.6	4 (8.3) 8	29.0
Abdominal pain／腹痛	2 (3.7) 4	5.9	2 (4.2) 2	7.3
COVID-19／COVID－19	1 (1.9) 3	4.4	0	0
Migraine／片頭痛	1 (1.9) 1	1.5	1 (2.1) 1	3.6
Anxiety／不安	1 (1.9) 1	1.5	0	0
Campylobacter infection／カンピロバクター感染	1 (1.9) 1	1.5	0	0
Enterovirus infection／エンテロウイルス感染	1 (1.9) 1	1.5	0	0
Migraine with aura／前兆を伴う片頭痛	1 (1.9) 1	1.5	0	0
Neurological symptom／神経学的症状	1 (1.9) 1	1.5	0	0
Pneumonia／肺炎	1 (1.9) 1	1.5	0	0
Pyrexia／発熱	1 (1.9) 1	1.5	0	0
Somnolence／傾眠	1 (1.9) 1	1.5	0	0
Thrombocytopenia／血小板減少症	1 (1.9) 1	1.5	0	0
Road traffic accident／交通事故	0	0	1 (2.1) 1	3.6
Urticaria／蕁麻疹	0	0	1 (2.1) 1	3.6
Vomiting／嘔吐	0	0	1 (2.1) 1	3.6

COVID-19=coronavirus disease 2019; E=number of events; E/100SY=events per 100 subject-years; EAER=exposure-adjusted event rate; ISE=integrated summary of efficacy; ISS=integrated summary of safety; n=number of subjects; SoC=standard of care; TEAE=treatment-emergent adverse event
Source: ISS/ISE Table 14.3.1.14

成人及び青年期患者集団

281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける小児患者を除いた集団 A 及び集団 B の重度の有害事象を、それぞれ表 2.7.4.2-42 及び表 2.7.4.2-43 に示す。なお、集団 C では重度の有害事象は認められなかった。

集団 A で、EAER に基づく重度の有害事象の発現率は TAK-755 投与下で 43.5 件／100 人年、標準治療下で 55.2 件／100 人年であった。いずれかの治療下で 2 例以上に発現した重度の有害事象は頭痛及び腹痛のみであり、EAER に基づくと、いずれも標準治療下における発現率が TAK-755 投与下よりも高かった。

集団 B で、EAER に基づく重度の有害事象の発現率は TAK-755 投与下で 46.9 件／100 人年、標準治療下で 60.8 件／100 人年であった。いずれかの治療下で 2 例以上に発現した重度の有害事象は頭痛及び腹痛のみであり、EAER に基づくと、いずれも標準治療下における発現率が TAK-755 投与下よりも高かった。

表 2.7.4.2-42　281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける定期補充療法下の重度の有害事象：TAK-755 投与下の EAER の高い順
（集団 A：12 歳以上の成人及び青年期患者集団）

	TAK-755 (N=46)		**SoC** (N=40)	
Preferred Term	**n (%) E**	**E/100SY**	**n (%) E**	**E/100SY**
Average Exposure Time (days)	487.1		213.1	
Any TEAEs	8 (17.4) 29	43.5	7 (17.5) 14	55.2
Headache／頭痛	5 (10.9) 12	18.0	4 (10.0) 8	31.5
Abdominal pain／腹痛	2 (4.3) 4	6.0	2 (5.0) 2	7.9
COVID-19／COVID－19	1 (2.2) 3	4.5	0	0
Anxiety／不安	1 (2.2) 1	1.5	0	0
Campylobacter infection／カンピロバクター感染	1 (2.2) 1	1.5	0	0
Enterovirus infection／エンテロウイルス感染	1 (2.2) 1	1.5	0	0
Migraine／片頭痛	1 (2.2) 1	1.5	1 (2.5) 1	3.9
Migraine with aura／前兆を伴う片頭痛	1 (2.2) 1	1.5	0	0
Neurological symptom／神経学的症状	1 (2.2) 1	1.5	0	0
Pneumonia／肺炎	1 (2.2) 1	1.5	0	0
Pyrexia／発熱	1 (2.2) 1	1.5	0	0
Somnolence／傾眠	1 (2.2) 1	1.5	0	0
Thrombocytopenia／血小板減少症	1 (2.2) 1	1.5	0	0
Road traffic accident／交通事故	0	0	1 (2.5) 1	3.9
Urticaria／蕁麻疹	0	0	1 (2.5) 1	3.9
Vomiting／嘔吐	0	0	1 (2.5) 1	3.9

COVID-19=coronavirus disease 2019; E=number of events; E/100SY=events per 100 subject-years; EAER=exposure-adjusted event rate; ISE=integrated summary of efficacy; ISS=integrated summary of safety; n=number of subjects with the event; SoC=standard of care; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Source: ISS/ISE Table 14.3.1.14.A

表 2.7.4.2-43　281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける定期補充療法下の重度の有害事象：TAK-755 投与下の EAER の高い順（集団 B：18 歳以上の成人患者集団）

	TAK-755 (N=42)		**SoC** (N=36)	
Preferred Term	**n (%) E**	**E/100SY**	**n (%) E**	**E/100SY**
Average Exposure Time (days)	494.7		215.0	
Any TEAEs	8 (19.0) 29	46.9	7 (19.4) 14	60.8
Headache／頭痛	5 (11.9) 12	19.4	4 (11.1) 8	34.7
Abdominal pain／腹痛	2 (4.8) 4	6.5	2 (5.6) 2	8.7
COVID-19／COVID－19	1 (2.4) 3	4.9	0	0
Anxiety／不安	1 (2.4) 1	1.6	0	0
Campylobacter infection／カンピロバクター感染	1 (2.4) 1	1.6	0	0
Enterovirus infection／エンテロウイルス感染	1 (2.4) 1	1.6	0	0
Migraine／片頭痛	1 (2.4) 1	1.6	1 (2.8) 1	4.3
Migraine with aura／前兆を伴う片頭痛	1 (2.4) 1	1.6	0	0
Neurological symptom／神経学的症状	1 (2.4) 1	1.6	0	0
Pneumonia／肺炎	1 (2.4) 1	1.6	0	0
Pyrexia／発熱	1 (2.4) 1	1.6	0	0
Somnolence／傾眠	1 (2.4) 1	1.6	0	0
Thrombocytopenia／血小板減少症	1 (2.4) 1	1.6	0	0
Road traffic accident／交通事故	0	0	1 (2.8) 1	4.3
Urticaria／蕁麻疹	0	0	1 (2.8) 1	4.3
Vomiting／嘔吐	0	0	1 (2.8) 1	4.3

COVID-19=coronavirus disease 2019; E=number of events; E/100SY=events per 100 subject-years; EAER=exposure-adjusted event rate; ISE=integrated summary of efficacy; ISS=integrated summary of safety; n=number of subjects with the event; SoC=standard of care; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Source: ISS/ISE Table 14.3.1.14.B

日本人集団

281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおいて、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を表 2.7.4.2-44 に示す。

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%）に 3 件認められた。いずれも治験薬との因果関係が関連なしと判断された。標準治療による定期療法下では認められなかった。

表 2.7.4.2-44　281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける定期補充療法下の重度の有害事象（日本人集団）

	TAK-755（N=5）		**SoC**（N=5）	
Preferred Term	**n (%) E**	**E/100SY**	**n (%) E**	**E/100SY**
Average exposure time (days)	709.8		197.0	
Any severe TEAEs	1 (20.0) 3	28.4	0	0
COVID-19／COVID－19	1 (20.0) 3	28.4	0	0

COVID-19=coronavirus disease 2019; E=number of events; E/100SY=events per 100 subject-years; ISE=integrated summary of efficacy; ISS=integrated summary of safety; n=number of subjects; SoC=standard of care
Source: ISS/ISE Table 14.3.1.14.1

5）各試験の統合データにおける時間的関連がある有害事象

全体集団

2 例以上に認められた時間的関連がある有害事象（治験薬による定期補充療法後 24 時間以内に発現）を表 2.7.4.2-45 に示す。全体において主な有害事象である頭痛も、時間的関連がある主な有害事象であった。時間的関連がある頭痛が発現した患者の割合は、TAK-755 による定期補充療法下と標準治療による定期補充療法下で同程度であった。

過敏症反応と時間的関連がある有害事象は、ほとんどが標準治療による定期補充療法下のみで発現した。薬物過敏症（5 件）、輸注関連過敏反応（2 件）、アレルギー性輸血反応（2 件）及び注入に伴う反応（1 件）はすべて、標準治療による定期補充療法下でのみ発現した（ISS/ISE 表 14.3.1.3）。薬物過敏症 3 件を除き、これらの事象はすべて標準治療の投与 24 時間以内に発現した。治験薬投与 24 時間以内に発現した蕁麻疹、発疹、及びそう痒症の計 15 件のうち、14 件は標準治療による定期補充療法下で発現し、1 件（蕁麻疹）は TAK-755 による定期補充療法下で発現した。

時間的関連がある重度の有害事象については 2.7.4.2.1.2（4）4）に記載した。

表 2.7.4.2-45　281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける定期補充療法下で 2 例以上に認められた時間的関連がある有害事象：定期補充療法を受けた患者全体で発現頻度の高い順〔n (%) E〕

Preferred Term	**TAK-755** (N=54)	**SoC** (N=48)	**Total** (N=55)
Average exposure time (days)	425.0	192.9	585.6
Any temporally associated TEAEs	25 (46.3) 81	27 (56.3) 73	35 (63.6) 154
Headache／頭痛	8 (14.8) 23	7 (14.6) 14	12 (21.8) 37
Urticaria／蕁麻疹	1 (1.9) 1	6 (12.5) 8	6 (10.9) 9
Nausea／悪心	4 (7.4) 4	1 (2.1) 1	5 (9.1) 5
Abdominal pain／腹痛	4 (7.4) 4	1 (2.1) 1	4 (7.3) 5
Rash／発疹	0	4 (8.3) 4	4 (7.3) 4
Nasopharyngitis／上咽頭炎	3 (5.6) 4	1 (2.1) 1	3 (5.5) 5
COVID-19／COVID－19	3 (5.6) 3	0	3 (5.5) 3
Feeling hot／熱感	3 (5.6) 3	0	3 (5.5) 3
Allergic transfusion reaction／アレルギー性輸血反応	0	2 (4.2) 2	2 (3.6) 2
Cough／咳嗽	0	2 (4.2) 2	2 (3.6) 2
Drug hypersensitivity／薬物過敏症	0	2 (4.2) 2	2 (3.6) 2
Fatigue／疲労	0	2 (4.2) 2	2 (3.6) 2
Infusion related hypersensitivity reaction／輸注関連過敏反応	0	2 (4.2) 2	2 (3.6) 2
Oropharyngeal pain／口腔咽頭痛	1 (1.9) 1	1 (2.1) 1	2 (3.6) 2
Pruritus／そう痒症	0	2 (4.2) 2	2 (3.6) 2
Seasonal allergy／季節性アレルギー	2 (3.7) 2	0	2 (3.6) 2
Tachycardia／頻脈	0	2 (4.2) 2	2 (3.6) 2
Thrombocytopenia／血小板減少症	0	2 (4.2) 2	2 (3.6) 2

COVID-19=coronavirus disease 2019; E=number of events; ISE=integrated summary of efficacy; ISS=integrated summary of safety; n=number of subjects; n=number of subjects; SoC=standard of care; TEAE=treatment-emergent adverse event
Source: ISS/ISE Table 14.3.1.5

成人及び青年期患者集団

281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける小児患者を除いた集団 A 及び集団 B で 2 例以上に発現した時間的関連がある有害事象を表 2.7.4.2-46 及び表 2.7.4.2-47 に示す。なお、集団 C では 2 例以上に発現した時間的関連がある有害事象はなかった。

集団 A 及び集団 B では全体集団と同様の傾向が認められた。

表 2.7.4.2-46　281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける定期補充療法下で 2 例以上に認められた時間的関連がある有害事象：定期補充療法を受けた患者全体で発現頻度の高い順〔n (%) E〕（集団 A：12 歳以上の成人及び青年期患者集団）

	TAK-755 (N=46)	**SoC** (N=40)	**Total** (N=47)
Preferred Term	**n (%) E**	**n (%) E**	**n (%) E**
Average Exposure Time (days)	487.1	213.1	658.1
Any TEAEs	25 (54.3) 81	27 (67.5) 73	35 (74.5) 154
Headache／頭痛	8 (17.4) 23	7 (17.5) 14	12 (25.5) 37
Urticaria／蕁麻疹	1 (2.2) 1	6 (15.0) 8	6 (12.8) 9
Nausea／悪心	4 (8.7) 4	1 (2.5) 1	5 (10.6) 5
Abdominal pain／腹痛	4 (8.7) 4	1 (2.5) 1	4 (8.5) 5
Rash／発疹	0	4 (10.0) 4	4 (8.5) 4
Feeling hot／熱感	3 (6.5) 3	0	3 (6.4) 3
Nasopharyngitis／上咽頭炎	3 (6.5) 4	1 (2.5) 1	3 (6.4) 5
COVID-19／COVID－19	3 (6.5) 3	0	3 (6.4) 3
Thrombocytopenia／血小板減少症	0	2 (5.0) 2	2 (4.3) 2
Tachycardia／頻脈	0	2 (5.0) 2	2 (4.3) 2
Fatigue／疲労	0	2 (5.0) 2	2 (4.3) 2
Drug hypersensitivity／薬物過敏症	0	2 (5.0) 2	2 (4.3) 2
Infusion related hypersensitivity reaction／輸注関連過敏反応	0	2 (5.0) 2	2 (4.3) 2
Seasonal allergy／季節性アレルギー	2 (4.3) 2	0	2 (4.3) 2
Allergic transfusion reaction／アレルギー性輸血反応	0	2 (5.0) 2	2 (4.3) 2
Cough／咳嗽	0	2 (5.0) 2	2 (4.3) 2
Oropharyngeal pain／口腔咽頭痛	1 (2.2) 1	1 (2.5) 1	2 (4.3) 2
Pruritus／そう痒症	0	2 (5.0) 2	2 (4.3) 2

COVID-19=coronavirus disease 2019; E=number of events; ISE=integrated summary of efficacy; ISS=integrated summary of safety; n=number of subjects with the event; SoC=standard of care; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Source: ISS/ISE Table 14.3.1.5.A

表 2.7.4.2-47　281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける定期補充療法下で 2 例以上に認められた時間的関連がある有害事象：定期補充療法を受けた患者全体で発現頻度の高い順〔n (%) E〕（集団 B：18 歳以上の成人患者集団）

	TAK-755 (N=42)	**SoC** (N=36)	**Total** (N=43)
Preferred Term	**n (%) E**	**n (%) E**	**n (%) E**
Average Exposure Time (days)	494.7	215.0	663.2
Any TEAEs	23 (54.8) 75	24 (66.7) 68	31 (72.1) 143
Headache／頭痛	7 (16.7) 21	7 (19.4) 14	11 (25.6) 35
Urticaria／蕁麻疹	1 (2.4) 1	6 (16.7) 8	6 (14.0) 9
Nausea／悪心	4 (9.5) 4	1 (2.8) 1	5 (11.6) 5
Rash／発疹	0	4 (11.1) 4	4 (9.3) 4
Abdominal pain／腹痛	3 (7.1) 3	1 (2.8) 1	3 (7.0) 4
Feeling hot／熱感	3 (7.1) 3	0	3 (7.0) 3
Nasopharyngitis／上咽頭炎	3 (7.1) 4	1 (2.8) 1	3 (7.0) 5
COVID-19／COVID－19	3 (7.1) 3	0	3 (7.0) 3
Thrombocytopenia／血小板減少症	0	2 (5.6) 2	2 (4.7) 2
Tachycardia／頻脈	0	2 (5.6) 2	2 (4.7) 2
Fatigue／疲労	0	2 (5.6) 2	2 (4.7) 2
Cough／咳嗽	0	2 (5.6) 2	2 (4.7) 2
Oropharyngeal pain／口腔咽頭痛	1 (2.4) 1	1 (2.8) 1	2 (4.7) 2

COVID-19=coronavirus disease 2019; E=number of events; ISE=integrated summary of efficacy; ISS=integrated summary of safety; n=number of subjects with the event; SoC=standard of care; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Source: ISS/ISE Table 14.3.1.5.B

6）各試験の統合データにおける有害事象（TAK-755 [redacted] と TAK-755 [redacted] の比較）

TAK-755 製剤別の有害事象の概要については、2.7.4.2.1.1（1）3）を参照のこと。

有害事象の基本語の大部分は、発現した成人患者の割合が TAK-755 [redacted] 投与下と TAK-755 [redacted] 投与下で同程度であった（ISS/ISE 表 A.5）。TAK-755 [redacted] 投与下と TAK-755 [redacted] 投与下の比較で、有害事象が発現した成人患者の割合に 5%超の差があった有害事象のみを表 2.7.4.2-48 に示す。これらの有害事象は、TAK-755 製剤間の患者の割合の差が大きい順に示している。高血圧 1 件を除き、これらの有害事象はいずれも TAK-755 との因果関係が関連なしと判断された（2.7.4.2.1.2（4）3））。発現頻度の差が最も大きかった有害事象は COVID-19 であり、TAK-755 [redacted] 投与下の成人患者 2 例（6.1%）及び TAK-755 [redacted] 投与下の成人患者 14 例（34.1%）に認められた。この差は、TAK-755 [redacted] が、TAK-755 [redacted] よりも臨床プログラムで早期に、また COVID-19 パンデミック下においても早期に投与されたことによって説明できる可能性がある（2.7.4.5.2.3）。発熱、疲労及び感覚鈍麻が認められた成人患者の割合も TAK-755 [redacted] 投与下で TAK-755 [redacted] 投与下よりも高かった。これらの差は、少なくとも部分的には、TAK-755 [redacted] への曝露の程度が TAK-755 [redacted] よりも大きいことによって説明することができる。下痢、片頭痛、上咽頭炎、及び嗜眠が認められた成人患者の割合は TAK-755 [redacted] 投与下で TAK-755 [redacted] 投与下よりも高かった。

表 2.7.4.2-48　有害事象が発現した成人患者の割合で 5%を超える差がみられた有害事象（TAK-755 [redacted] 投与下と TAK-755 [redacted] 投与下の比較）〔n (%) E〕

Preferred Term	TAK-755 [redacted] (N=33)	TAK-755 [redacted] (N=41)
Average exposure time (days)	229.5	298.1
COVID-19／COVID－19	2 (6.1) 2	14 (34.1) 16
Diarrhoea／下痢	6 (18.2) 7	3 (7.3) 4
Pyrexia／発熱	0	4 (9.8) 4
Migraine／片頭痛	7 (21.2) 15	5 (12.2) 14
Fatigue／疲労	2 (6.1) 2	6 (14.6) 7
Nasopharyngitis／上咽頭炎	5 (15.2) 10	3 (7.3) 7
Lethargy／嗜眠	5 (15.2) 8	3 (7.3) 6
Hypoaesthesia／感覚鈍麻	0	3 (7.3) 4
Epistaxis／鼻出血	2 (6.1) 3	0
Anaemia／貧血	2 (6.1) 2	0
Hypertension／高血圧	2 (6.1) 2	0
Pain／疼痛	2 (6.1) 2	0
Vision blurred／霧視	2 (6.1) 2	0

COVID-19=coronavirus disease 2019; E=number of events; n=number of subjects with the event; ISE=integrated summary of efficacy; ISS=integrated summary of safety; [redacted]; [redacted]; TEAE=treatment-emergent adverse event

Source: ISS/ISE Table A.5

2.7.4.2.1.3 死亡

TAK-755 のいずれの臨床試験でも死亡は認められなかった（281101 試験 CSR 12.3.1.1 項、ISS/ISE 一覧表 16.2.7.3）。

2.7.4.2.1.4 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、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（281101 試験 CSR 12.3.1.2 項、ISS/ISE 表 14.3.1.1）。

281101 試験では重篤な有害事象は認められなかった（281101 試験 CSR 12.3.1.2 項）。

281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データでは、計 13 例（23.6%）に計 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（ISS/ISE 表 14.3.1.1）。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）中、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（281102 試験 iCSR 12.3.1.2 項）。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（ISS/ISE 一覧表 16.2.7.1）。

281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける、特定の重篤な有害事象の概要を ISS/ISE 表 14.3.1.8（重篤な全有害事象）及び ISS/ISE 表 14.3.1.9（治験薬との因果関係が関連ありと判断された重篤な有害事象）に示し、患者別一覧を ISS/ISE 一覧表 16.2.7.2 に示

す。2 例以上に発現し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（1 例に 2 件）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 iCSR 12.3.1.2 項）。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。2 例以上に認められた重篤な有害事象のカテゴリーについては、2.7.4.2.1.6 で説明する。

申請者の指定患者プログラムで得られた安全性データは限定的であるが〔2.7.4.1.1.1（4）〕、治験依頼者は臨床データの中間解析のデータカットオフ日より後に、同プログラムから SUSAR 1 件の報告を受けている。32 歳女性の cTTP 患者に、TAK-755 の 3 回目の投与下で低血圧及び頻脈が発現した。エピネフリン及びデキサメタゾンが投与され、低血圧及び頻脈は後遺症なく回復した。

成人及び青年期患者集団

281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける小児患者を除いた 3 つの集団の重篤な有害事象を表 2.7.4.2-49、表 2.7.4.2-50 及び表 2.7.4.2-51 に示す。

集団 A 及び集団 B では全体集団と同様の傾向が認められた。

集団 C では、重篤な有害事象は標準治療群の 1 例に 1 件（季節性アレルギー）のみ認められた。

281102 試験における重篤な有害事象のうち、12 歳未満の患者で認められた重篤な有害事象は 1 期の標準治療群における発熱 1 例 1 件であった。また、12 歳以上 18 歳未満の青年期患者集団（集団 C）で認められた重篤な有害事象は、1 期の標準治療群における季節性アレルギー1 例 1 件であった。集団 A 及び集団 B における重篤な有害事象は上記を除いて全体集団の結果と同様であった。

表 2.7.4.2-49　281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける定期補充療法下の重篤な有害事象（集団 A：12 歳以上の成人及び青年期患者集団）

System Organ Class	**TAK-755** (N=46)	**SoC** (N=40)	**Total** (N=47)
Preferred Term	**n (%) E**	**n (%) E**	**n (%) E**
Average Exposure Time (days)	487.1	213.1	658.1
Any TEAEs	8 (17.4) 10	7 (17.5) 8	12 (25.5) 18
Blood and lymphatic system disorders／血液およびリンパ系障害	1 (2.2) 1	1 (2.5) 1	1 (2.1) 2
Thrombocytopenia／血小板減少症	1 (2.2) 1	1 (2.5) 1	1 (2.1) 2
Cardiac disorders／心臓障害	1 (2.2) 1	0	1 (2.1) 1
Tachycardia／頻脈	1 (2.2) 1	0	1 (2.1) 1
Congenital, familial and genetic disorders／先天性、家族性および遺伝性障害	1 (2.2) 1	0	1 (2.1) 1
Congenital thrombocytopenia／先天性血小板減少症	1 (2.2) 1	0	1 (2.1) 1
Endocrine disorders／内分泌障害	1 (2.2) 1	0	1 (2.1) 1
Hyperthyroidism／甲状腺機能亢進症	1 (2.2) 1	0	1 (2.1) 1
Gastrointestinal disorders／胃腸障害	1 (2.2) 1	0	1 (2.1) 1
Abdominal pain／腹痛	1 (2.2) 1	0	1 (2.1) 1
Immune system disorders／免疫系障害	0	1 (2.5) 1	1 (2.1) 1
Seasonal allergy／季節性アレルギー	0	1 (2.5) 1	1 (2.1) 1
Infections and infestations／感染症および寄生虫症	3 (6.5) 3	0	3 (6.4) 3
COVID-19／COVID－19	1 (2.2) 1	0	1 (2.1) 1
Campylobacter infection／カンピロバクター感染	1 (2.2) 1	0	1 (2.1) 1
Pneumonia／肺炎	1 (2.2) 1	0	1 (2.1) 1
Injury, poisoning and procedural complications／傷害、中毒および処置合併症	0	1 (2.5) 2	1 (2.1) 2
Road traffic accident／交通事故	0	1 (2.5) 1	1 (2.1) 1
Upper limb fracture／上肢骨折	0	1 (2.5) 1	1 (2.1) 1
Investigations／臨床検査	0	1 (2.5) 1	1 (2.1) 1
Platelet count decreased／血小板数減少	0	1 (2.5) 1	1 (2.1) 1
Nervous system disorders／神経系障害	0	1 (2.5) 1	1 (2.1) 1
Headache／頭痛	0	1 (2.5) 1	1 (2.1) 1
Renal and urinary disorders／腎および尿路障害	0	1 (2.5) 1	1 (2.1) 1
Urinary retention／尿閉	0	1 (2.5) 1	1 (2.1) 1
Reproductive system and breast disorders／生殖系および乳房障害	1 (2.2) 2	0	1 (2.1) 2
Ovarian cyst／卵巣嚢胞	1 (2.2) 2	0	1 (2.1) 2
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders／呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (2.5) 1	1 (2.1) 1
Sinus disorder／副鼻腔障害	0	1 (2.5) 1	1 (2.1) 1

E=number of events; ISE=integrated summary of efficacy; ISS=integrated summary of safety; n=number of subjects with the event; SoC=standard of care; TEAE=treatment-emergent adverse event.

Source: ISS/ISE Table 14.3.1.8.A

表 2.7.4.2-50　281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける定期補充療法下の重篤な有害事象（集団 B：18 歳以上の成人患者集団）

System Organ Class	**TAK-755** (N=42)	**SoC** (N=36)	**Total** (N=43)
Preferred Term	**n (%) E**	**n (%) E**	**n (%) E**
Average Exposure Time (days)	494.7	215.0	663.2
Any TEAEs	8 (19.0) 10	6 (16.7) 7	11 (25.6) 17
Blood and lymphatic system disorders／血液およびリンパ系障害	1 (2.4) 1	1 (2.8) 1	1 (2.3) 2
Thrombocytopenia／血小板減少症	1 (2.4) 1	1 (2.8) 1	1 (2.3) 2
Cardiac disorders／心臓障害	1 (2.4) 1	0	1 (2.3) 1
Tachycardia／頻脈	1 (2.4) 1	0	1 (2.3) 1
Congenital, familial and genetic disorders／先天性、家族性および遺伝性障害	1 (2.4) 1	0	1 (2.3) 1
Congenital thrombocytopenia／先天性血小板減少症	1 (2.4) 1	0	1 (2.3) 1
Endocrine disorders／内分泌障害	1 (2.4) 1	0	1 (2.3) 1
Hyperthyroidism／甲状腺機能亢進症	1 (2.4) 1	0	1 (2.3) 1
Gastrointestinal disorders／胃腸障害	1 (2.4) 1	0	1 (2.3) 1
Abdominal pain／腹痛	1 (2.4) 1	0	1 (2.3) 1
Infections and infestations／感染症および寄生虫症	3 (7.1) 3	0	3 (7.0) 3
COVID-19／COVID－19	1 (2.4) 1	0	1 (2.3) 1
Campylobacter infection／カンピロバクター感染	1 (2.4) 1	0	1 (2.3) 1
Pneumonia／肺炎	1 (2.4) 1	0	1 (2.3) 1
Injury, poisoning and procedural complications／傷害、中毒および処置合併症	0	1 (2.8) 2	1 (2.3) 2
Road traffic accident／交通事故	0	1 (2.8) 1	1 (2.3) 1
Upper limb fracture／上肢骨折	0	1 (2.8) 1	1 (2.3) 1
Investigations／臨床検査	0	1 (2.8) 1	1 (2.3) 1
Platelet count decreased／血小板数減少	0	1 (2.8) 1	1 (2.3) 1
Nervous system disorders／神経系障害	0	1 (2.8) 1	1 (2.3) 1
Headache／頭痛	0	1 (2.8) 1	1 (2.3) 1
Renal and urinary disorders／腎および尿路障害	0	1 (2.8) 1	1 (2.3) 1
Urinary retention／尿閉	0	1 (2.8) 1	1 (2.3) 1
Reproductive system and breast disorders／生殖系および乳房障害	1 (2.4) 2	0	1 (2.3) 2
Ovarian cyst／卵巣嚢胞	1 (2.4) 2	0	1 (2.3) 2
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders／呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (2.8) 1	1 (2.3) 1
Sinus disorder／副鼻腔障害	0	1 (2.8) 1	1 (2.3) 1

E=number of events; ISE=integrated summary of efficacy; ISS=integrated summary of safety; n=number of subjects with the event; SoC=standard of care; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Source: ISS/ISE Table 14.3.1.8.B

表 2.7.4.2-51　281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける定期補充療法下の重篤な有害事象（集団 C：12 歳以上 18 歳未満の青年期患者集団）

System Organ Class	**TAK-755** (N=4)	**SoC** (N=4)	**Total** (N=4)
Preferred Term	**n (%) E**	**n (%) E**	**n (%) E**
Average Exposure Time (days)	406.8	196.3	603.0
Any TEAEs	0	1 (25.0) 1	1 (25.0) 1
Immune system disorders／免疫系障害	0	1 (25.0) 1	1 (25.0) 1
Seasonal allergy／季節性アレルギー	0	1 (25.0) 1	1 (25.0) 1

E=number of events; ISE=integrated summary of efficacy; ISS=integrated summary of safety; n=number of subjects with the event; SoC=standard of care; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Source: ISS/ISE Table 14.3.1.8.C

日本人集団

281101 試験及び 281102 試験では、日本人集団では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（5 例）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。

2.7.4.2.1.5 その他の重要な有害事象

（1）治験薬の投与中止又は試験参加の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（281101 試験 CSR 12.2.1 項、ISS/ISE 表 14.3.1.1）。

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（281102 試験 iCSR 14.3.3 項の患者の叙述）。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、22 日目及び 43 日目に非重篤な中等度の有害事象として広汎性皮疹が発現し、43 日目の皮疹により標準治療（FFP）の中止に至った（ISS/ISE 一覧表 16.2.7.1 及び一覧表 16.2.7.4）。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（281102 試験 iCSR 一覧表 16.2.4.6）。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（血液凝固第 VIII 因子–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 例については、免疫原性に関する 2.7.4.4.4 で説明する。

TAK-755-3002 試験で妊娠し、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 例については、2.7.4.5.4 で説明する。

281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける、治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧を ISS/ISE 一覧表 16.2.7.4 に、試験参加の中止に至った有害事象の一覧を ISS/ISE 一覧表 16.2.7.5 に示す。

成人及び青年期患者集団

全体集団の項に記載した治験薬の投与中止に至った有害事象（1 例）及び治験薬の休薬に至った有害事象が認められた患者（7 例）はすべて 12 歳以上であったため、小児患者を除いた集団の結果は全体集団と違いはなかった。

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）治験薬の休薬に至った有害事象

全体集団

281102 試験では、TAK-755 の投与を受けた患者のうち、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 件に認められた（ISS/ISE 一覧表 16.2.7.6）。標準治療の休薬に至った有害事象 8 件のうち、7 件は過敏症反応に関連して認められる有害事象であり（詳細は 2.7.4.2.1.6（4）で説明）、1 件は軽度の頻脈であった。

日本人集団

281101 試験、281102 試験及び TAK-755-3002 試験の日本人集団において、TAK-755 の投与より、休薬に至った有害事象は認められなかった。なお、281102 試験の日本人集団において、標準治療で休薬に至った有害事象が 1 例（薬物過敏症）に認められた。

2.7.4.2.1.6 器官別又は症候群別有害事象の解析

（1）281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける主な有害事象の器官別大分類

全体集団

281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおいて、定期補充療法を受けた全患者の 10%超に認められた有害事象の器官別大分類を表 2.7.4.2-52 に示す。定期補充療法を受けた全患者における主な有害事象の器官別大分類は、「感染症および寄生虫症」（58.2%）、「神経系障害」（45.5%）、「胃腸障害」（43.6%）、及び「一般・全身障害および投与部位の状態」（43.6%）であった。TAK-755 への全般的な曝露の程度（平均 425.0 日）が標準治療薬への曝露の程度（平均 192.9 日）よりはるかに大きかったため、有害事象の「感染症および寄生虫症」、「神経系障害」、「胃腸障害」、及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」などの器官別大分類について、TAK-755 投与群で標準治療群よりも有害事象が発現した患者数及び事象件数が多かったことは予想されるものであった。TAK-755 への曝露の程度の方が大きかったにもかかわらず、TAK-755 投与群と標準治療群で発現した患者の割合が同程度であった有害事象の器官別大分類には、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「皮膚および皮下組織障害」、「傷害、中毒および処置合併症」、「臨床検査」、及び「血液およびリンパ系障害」があった。標準治療群で TAK-755 投与群よりも認められた患者の割合が高かった有害事象の器官別大分類には、「筋骨格系および結合組織障害」及び「免疫系障害」があった。

表 2.7.4.2-52　281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおいて定期補充療法を受けた患者全体の 10%超に認められた有害事象の器官別大分類：定期補充療法を受けた患者全体において発現頻度の高い順〔n (%) E〕

System Organ Class	TAK-755 (N=54)	SoC (N=48)	Total (N=55)
Average exposure time (days)	425.0	192.9	585.6
Infections and infestations／感染症および寄生虫症	30 (55.6) 105	15 (31.3) 31	32 (58.2) 136
Nervous system disorders／神経系障害	23 (42.6) 255	14 (29.2) 98	25 (45.5) 353
Gastrointestinal disorders／胃腸障害	22 (40.7) 76	10 (20.8) 26	24 (43.6) 102
General disorders and administration site conditions／一般・全身障害および投与部位の状態	15 (27.8) 30	14 (29.2) 19	24 (43.6) 49
Skin and subcutaneous tissue disorders／皮膚および皮下組織障害	10 (18.5) 14	11 (22.9) 21	17 (30.9) 35
Injury, poisoning and procedural complications／傷害、中毒および処置合併症	9 (16.7) 12	8 (16.7) 11	16 (29.1) 23
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders／呼吸器、胸郭および縦隔障害	13 (24.1) 38	8 (16.7) 19	15 (27.3) 57
Musculoskeletal and connective tissue disorders／筋骨格系および結合組織障害	7 (13.0) 12	10 (20.8) 11	14 (25.5) 23
Investigations／臨床検査	9 (16.7) 16	7 (14.6) 12	13 (23.6) 28
Blood and lymphatic system disorders／血液およびリンパ系障害	8 (14.8) 10	7 (14.6) 15	13 (23.6) 25
Metabolism and nutrition disorders／代謝および栄養障害	7 (13.0) 12	5 (10.4) 5	11 (20.0) 17
Vascular disorders／血管障害	8 (14.8) 11	4 (8.3) 5	10 (18.2) 16
Immune system disorders／免疫系障害	4 (7.4) 6	7 (14.6) 10	9 (16.4) 16
Psychiatric disorders／精神障害	5 (9.3) 7	3 (6.3) 5	7 (12.7) 12
Reproductive system and breast disorders／生殖系および乳房障害	5 (9.3) 12	2 (4.2) 6	6 (10.9) 18
Eye disorders／眼障害	5 (9.3) 10	3 (6.3) 6	6 (10.9) 16

E=number of events; ISE=integrated summary of efficacy; ISS=integrated summary of safety; n=number of subjects with the event; SoC=standard of care; TEAE=treatment-emergent adverse event
Source: ISS/ISE Table 14.3.1.3

281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおいて 2 例以上に認められた重篤な有害事象のカテゴリーは、「感染症および寄生虫症」及び「cTTP に関連して認められる有害事象」のみであった（ISS/ISE 表 14.3.1.8、ISS/ISE 一覧表 16.2.7.2）。

有害事象のカテゴリーの「感染症および寄生虫症」については 2.7.4.2.1.6（2）、「cTTP に関連して認められる有害事象」については 2.7.4.2.1.6（3）、「過敏症反応に関連して認められることが多い有害事象」については 2.7.4.2.1.6（4）に詳細な説明を示す。

成人及び青年期患者集団

281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける小児患者を除いた 3 つの集団の定期補充療法を受けた患者全体の 10%超に認められた有害事象の器官別大分類を表 2.7.4.2-53、表 2.7.4.2-54 及び表 2.7.4.2-55 に示す。

集団 A で定期補充療法を受けた全患者における主な有害事象の器官別大分類は、「感染症および寄生虫症」（63.8%）、「神経系障害」（53.2%）、「胃腸障害」（51.1%）、及び「一般・全身障害および投与部位の状態」（48.9%）であった。

集団 B で定期補充療法を受けた全患者における主な有害事象の器官別大分類は、「感染症および寄生虫症」（65.1%）、「神経系障害」（55.8%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（53.5%）、及び「胃腸障害」（51.2%）であった。

集団 C で定期補充療法を受けた全患者における主な有害事象の器官別大分類は、「胃腸障害」（50.0%）、「免疫系障害」（50.0%）、「感染症および寄生虫症」（50.0%）、「傷害、中毒および処置合併症」（50.0%）、及び「皮膚および皮下組織障害」（50.0%）であった。

表 2.7.4.2-53　281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおいて定期補充療法を受けた患者全体の 10%超に認められた有害事象の器官別大分類：定期補充療法を受けた患者全体において発現頻度の高い順〔n (%) E〕（集団 A：12 歳以上の成人及び青年期患者集団）

	TAK-755 (N=46)	**SoC** (N=40)	**Total** (N=47)
System Organ Class	**n (%) E**	**n (%) E**	**n (%) E**
Average Exposure Time (days)	487.1	213.1	658.1
Infections and infestations／感染症および寄生虫症	29 (63.0) 104	14 (35.0) 30	30 (63.8) 134
Nervous system disorders／神経系障害	23 (50.0) 255	14 (35.0) 98	25 (53.2) 353
Gastrointestinal disorders／胃腸障害	22 (47.8) 76	10 (25.0) 26	24 (51.1) 102
General disorders and administration site conditions／一般・全身障害および投与部位の状態	15 (32.6) 30	13 (32.5) 18	23 (48.9) 48
Skin and subcutaneous tissue disorders／皮膚および皮下組織障害	10 (21.7) 14	11 (27.5) 21	17 (36.2) 35
Injury, poisoning and procedural complications／傷害、中毒および処置合併症	8 (17.4) 11	8 (20.0) 11	15 (31.9) 22
Musculoskeletal and connective tissue disorders／筋骨格系および結合組織障害	7 (15.2) 12	10 (25.0) 11	14 (29.8) 23
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders／呼吸器、胸郭および縦隔障害	12 (26.1) 36	8 (20.0) 19	14 (29.8) 55
Blood and lymphatic system disorders／血液およびリンパ系障害	8 (17.4) 10	7 (17.5) 15	13 (27.7) 25
Investigations／臨床検査	8 (17.4) 15	7 (17.5) 12	12 (25.5) 27
Metabolism and nutrition disorders／代謝および栄養障害	7 (15.2) 12	5 (12.5) 5	11 (23.4) 17
Vascular disorders／血管障害	8 (17.4) 11	4 (10.0) 5	10 (21.3) 16
Immune system disorders／免疫系障害	4 (8.7) 6	7 (17.5) 10	9 (19.1) 16
Psychiatric disorders／精神障害	5 (10.9) 7	3 (7.5) 5	7 (14.9) 12
Reproductive system and breast disorders／生殖系および乳房障害	5 (10.9) 12	2 (5.0) 6	6 (12.8) 18
Eye disorders／眼障害	5 (10.9) 10	3 (7.5) 6	6 (12.8) 16

E=number of events; ISE=integrated summary of efficacy; ISS=integrated summary of safety; n=number of subjects with the event; SoC=standard of care.

Source: ISS/ISE Table 14.3.1.3.A

表 2.7.4.2-54　281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおいて定期補充療法を受けた患者全体の 10%超に認められた有害事象の器官別大分類：定期補充療法を受けた患者全体において発現頻度の高い順〔n (%) E〕（集団 B：18 歳以上の成人患者集団）

	TAK-755 (N=42)	**SoC** (N=36)	**Total** (N=43)
System Organ Class	**n (%) E**	**n (%) E**	**n (%) E**
Average Exposure Time (Days)	494.7	215.0	663.2
Infections and infestations／感染症および寄生虫症	27 (64.3) 99	13 (36.1) 29	28 (65.1) 128
Nervous system disorders／神経系障害	22 (52.4) 250	13 (36.1) 97	24 (55.8) 347
General disorders and administration site conditions／一般・全身障害および投与部位の状態	15 (35.7) 30	13 (36.1) 18	23 (53.5) 48
Gastrointestinal disorders／胃腸障害	20 (47.6) 70	10 (27.8) 26	22 (51.2) 96
Skin and subcutaneous tissue disorders／皮膚および皮下組織障害	9 (21.4) 13	10 (27.8) 20	15 (34.9) 33
Musculoskeletal and connective tissue disorders／筋骨格系および結合組織障害	7 (16.7) 12	10 (27.8) 11	14 (32.6) 23
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders／呼吸器、胸郭および縦隔障害	12 (28.6) 36	8 (22.2) 19	14 (32.6) 55
Blood and lymphatic system disorders／血液およびリンパ系障害	8 (19.0) 10	7 (19.4) 15	13 (30.2) 25
Injury, poisoning and procedural complications／傷害、中毒および処置合併症	8 (19.0) 11	6 (16.7) 9	13 (30.2) 20
Investigations／臨床検査	8 (19.0) 15	7 (19.4) 12	12 (27.9) 27
Metabolism and nutrition disorders／代謝および栄養障害	7 (16.7) 12	5 (13.9) 5	11 (25.6) 17
Vascular disorders／血管障害	7 (16.7) 9	4 (11.1) 5	9 (20.9) 14
Immune system disorders／免疫系障害	2 (4.8) 3	6 (16.7) 7	7 (16.3) 10
Psychiatric disorders／精神障害	5 (11.9) 7	3 (8.3) 5	7 (16.3) 12
Reproductive system and breast disorders／生殖系および乳房障害	5 (11.9) 12	2 (5.6) 6	6 (14.0) 18
Eye disorders／眼障害	5 (11.9) 10	3 (8.3) 6	6 (14.0) 16

E=number of events; ISE=integrated summary of efficacy; ISS=integrated summary of safety; n=number of subjects with the event; SoC=standard of care.
Source: ISS/ISE Table 14.3.1.3.B

表 2.7.4.2-55　281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおいて定期補充療法を受けた患者全体の 10%超に認められた有害事象の器官別大分類：定期補充療法を受けた患者全体において発現頻度の高い順〔n (%) E〕（集団 C：12 歳以上 18 歳未満の青年期患者集団）

	TAK-755 (N=4)	**SoC** (N=4)	**Total** (N=4)
System Organ Class	**n (%) E**	**n (%) E**	**n (%) E**
Average Exposure Time (Days)	406.8	196.3	603.0
Gastrointestinal disorders／胃腸障害	2 (50.0) 6	0	2 (50.0) 6
Immune system disorders／免疫系障害	2 (50.0) 3	1 (25.0) 3	2 (50.0) 6
Infections and infestations／感染症および寄生虫症	2 (50.0) 5	1 (25.0) 1	2 (50.0) 6
Injury, poisoning and procedural complications／傷害、中毒および処置合併症	0	2 (50.0) 2	2 (50.0) 2
Skin and subcutaneous tissue disorders／皮膚および皮下組織障害	1 (25.0) 1	1 (25.0) 1	2 (50.0) 2
Endocrine disorders／内分泌障害	0	1 (25.0) 1	1 (25.0) 1
Nervous system disorders／神経系障害	1 (25.0) 5	1 (25.0) 1	1 (25.0) 6
Vascular disorders／血管障害	1 (25.0) 2	0	1 (25.0) 2

E=number of events; ISE=integrated summary of efficacy; ISS=integrated summary of safety; n=number of subjects with the event; SoC=standard of care.
Source: ISS/ISE Table 14.3.1.3.C

日本人集団

281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおいて、定期補充療法を受けた日本人集団の有害事象の器官別大分類を表 2.7.4.2-56 に示す。

2 例以上に認められた有害事象の器官別大分類は、TAK-755 の定期補充療法を受けた患者で「感染症および寄生虫症」（80.0%）、「胃腸障害」（60.0%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（60.0%）、「臨床検査」（40.0%）、「皮膚および皮下組織障害」（40.0%）、「傷害、中毒および処置合併症」（40.0%）であった。

表 2.7.4.2-56　281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける定期補充療法下の有害事象の器官別大分類：定期補充療法を受けた患者全体において発現頻度の高い順〔n (%) E〕（日本人集団）

System Organ Class	TAK-755 (N=5)	SoC (N=5)	Total (N=5)
Average Exposure Time (Days)	709.8	197.0	906.8
Infections and infestations／感染症および寄生虫症	4 (80.0) 11	1 (20.0) 2	4 (80.0) 13
Gastrointestinal disorders／胃腸障害	3 (60.0) 5	2 (40.0) 4	3 (60.0) 9
Investigations／臨床検査	2 (40.0) 3	1 (20.0) 4	3 (60.0) 7
Blood and lymphatic system disorders／血液およびリンパ系障害	1 (20.0) 1	2 (40.0) 3	3 (60.0) 4
General disorders and administration site conditions／一般・全身障害および投与部位の状態	2 (40.0) 2	1 (20.0) 1	3 (60.0) 3
Skin and subcutaneous tissue disorders／皮膚および皮下組織障害	2 (40.0) 3	1 (20.0) 3	2 (40.0) 6
Injury, poisoning and procedural complications／傷害、中毒および処置合併症	2 (40.0) 2	0	2 (40.0) 2
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders／呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (20.0) 2	0	1 (20.0) 2
Nervous system disorders／神経系障害	1 (20.0) 1	0	1 (20.0) 1
Immune system disorders／免疫系障害	0	1 (20.0) 1	1 (20.0) 1
Musculoskeletal and connective tissue disorders／筋骨格系および結合組織障害	0	1 (20.0) 1	1 (20.0) 1

E=number of events; ISE=integrated summary of efficacy; ISS=integrated summary of safety; n=number of subjects with the event; SoC=standard of care; TEAE=treatment-emergent adverse event
Source: ISS/ISE Table 14.3.1.3.3

（2）感染症および寄生虫症

全体集団

定期補充療法を受けた患者における主な有害事象の器官別大分類は「感染症および寄生虫症」であり、TAK-755 投与下で 30 例（55.6%）、標準治療下で 15 例（31.3%）、定期補充療法下全体では 32 例（58.2%）に発現した〔2.7.4.2.1.6（1）〕。治験薬との因果関係が関連ありと判断された感染症又は寄生虫症はなかった（ISS/ISE 表 14.3.1.4）。曝露期間がはるかに長かった TAK-755 群では、「感染症および寄生虫症」の発現頻度の上昇が、

TAK-755 群の患者で標準治療群よりも高い割合で発現することが予想される。「感染症および寄生虫症」が認められた患者の割合は、長期の TAK-755 投与を通して、かなり安定していた（ISS/ISE 表 14.3.1.3.1）。

「感染症および寄生虫症」に分類される基本語のうち、事象全体で多かったものは、上咽頭炎、COVID-19、膀胱炎、上気道感染、及び鼻炎であった（ISS/ISE 表 14.3.1.3）。

- 上咽頭炎が認められた患者の割合は、TAK-755 投与群（11.1%）と標準治療群（10.4%）で同程度であったが（ISS/ISE 表 14.3.1.3）、TAK-755 への曝露の程度が大きかったため、上咽頭炎の EAER は標準治療群で TAK-755 群よりも多かった（43.5 件／100 人年対 24.9 件／100 人年）（表 2.7.4.2-26 及び表 2.7.4.2-27）。
- COVID-19 が認められた患者の割合は、TAK-755 群で標準治療群よりも高く（33.3% 対 4.2%）（ISS/ISE 表 14.3.1.3）、COVID-19 の EAER も TAK-755 群で標準治療群よりも多かった（29.3 件／100 人年 対 7.3 件／100 人年）（表 2.7.4.2-26 及び ISS/ISE 表 14.3.1.12）。COVID-19 は 2.7.4.5.2.3 で詳細に説明する。
- 膀胱炎は TAK-755 投与下及び標準治療下の両方において各 1 例に発現した。
- 上気道感染の発現頻度は、TAK-755 群（患者の 13.0%、11.7 件／100 人年）で標準治療群（患者の 2.1%、3.6 件／100 人年）よりも高かった（ISS/ISE 表 14.3.1.3 及び表 14.3.1.12）。
- 鼻炎の EAER は、TAK-755 群と標準治療群で同じ（7.3 件／100 人年）であった（ISS/ISE 表 14.3.1.12）。

器官別大分類の「感染症および寄生虫症」に分類される重篤な有害事象 3 件（COVID-19、カンピロバクター感染、肺炎）が、異なる 3 例に発現した。いずれも重度であり、TAK-755 による定期補充療法下で発現した（ISS/ISE 表 14.3.1.8、ISS/ISE 一覧表 16.2.7.2、2.7.4.2.2）。

成人及び青年期患者集団

281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおいて、小児患者を除いた集団においても全体集団と同様に、定期補充療法を受けた患者における主な有害事象の器官別大分類は「感染症および寄生虫症」であった。

集団 A で器官別大分類「感染症および寄生虫症」に分類される有害事象は、TAK-755 投与下で 29 例（63.0%）、標準治療下で 14 例（35.0%）、定期補充療法下全体では 30 例（63.8%）に発現した（表 2.7.4.2-53）。

集団 B で器官別大分類「感染症および寄生虫症」に分類される有害事象は、TAK-755 投与下で 27 例（64.3%）、標準治療下で 13 例（36.1%）、定期補充療法下全体では 28 例（65.1%）に発現した（表 2.7.4.2-54）。

集団 C で器官別大分類「感染症および寄生虫症」に分類される有害事象は、TAK-755 投与下で 2 例（50.0%）、標準治療下で 1 例（25.0%）、定期補充療法下全体では 2 例（50.0%）に発現した（表 2.7.4.2-55）。

いずれの集団でも治験薬治験薬との因果関係が関連ありと判断された感染症又は寄生虫症はなかった。

「感染症および寄生虫症」に分類される基本語のうち、事象全体で多かったものは、集団A及び集団Bでは、上咽頭炎、COVID-19、上気道感染、及び鼻炎であった。集団Cでは2例以上に発現した「感染症および寄生虫症」に分類される基本語はなかった。

日本人集団

日本人集団において、定期補充療法を受けた患者における主な有害事象の器官別大分類は「感染症および寄生虫症」であり、TAK-755投与下で4例（80.0%）、標準治療下で1例（20.0%）に発現した。治験薬との因果関係が関連ありと判断された感染症又は寄生虫症はなかった（表 2.7.4.2-56）。

「感染症および寄生虫症」に分類される基本語のうち、2例以上に認められた有害事象は、TAK-755投与下で認められたCOVID-19及び上気道感染であった（表 2.7.4.2-35）。

（3）cTTPに関連して認められる有害事象

全体集団

cTTPに関連して認められた基本語（頭痛／片頭痛、腹痛、疲労／嗜眠、血小板数減少）は、TAK-755による定期補充療法下と標準治療による定期補充療法下の両方で発現し、EAERが最も高い有害事象であった〔2.7.4.2.1.2（4）2）〕。このような有害事象はすべてこの安全性解析に含めたが、有効性解析には治験責任医師によりcTTPとの因果関係が関連ありと判断された有害事象のみを含めた。cTTPとの因果関係が関連ありと判断された有害事象のより重点的な解析については、m2.7.3を参照のこと。

成人及び青年期患者集団

281102試験とTAK-755-3002試験の統合データにおいて、集団A及び集団Bでは全体集団と同様の傾向が認められた。集団Cでcに関連して認められた基本語（頭痛／片頭痛、腹痛、疲労／嗜眠、血小板数減少）は、腹痛がTAK-755群2例、頭痛がTAK-755群及び標準治療群各1例であった。

日本人集団

日本人集団において、cTTPに関連して認められた基本語（頭痛／片頭痛、腹痛、疲労／嗜眠、血小板数減少）は、TAK-755による定期補充療法下で疲労が1例、血小板数減少が1例、標準治療による定期補充療法下で腹痛が1例に認められた（表 2.7.4.2-35）。

（4）過敏症反応に関連して認められることが多い有害事象

全体集団

過敏症反応に関連して認められることが多い有害事象を表 2.7.4.2-57に示す。281102試験及びTAK-755-3002試験では、過敏症反応に関連して認められることが多い有害事象の発現頻度が、TAK-755による定期補充療法を受けた患者で、標準治療による定期補充療法を受けた患者よりもはるかに低かった〔2.7.4.2.1.2（4）2）〕。標準治療による定期補充療法下の主な有害事象には、蕁麻疹（32.7件／100人年）並びにそう痒症、発疹及び薬物過敏症

（各 18.1 件／100 人年）があったが、TAK-755 による定期補充療法下のこれらの EAER は、それぞれ 2.9、4.4、1.5 及び 0 件／100 人年であった。

表 2.7.4.2-57　過敏症反応に関連して認められることが多い有害事象

	SoC (N=48)		**TAK-755** (N=54)	
Preferred Term	**n (%) E**	**E/100SY**	**n (%) E**	**E/100SY**
Average exposure time (days)	192.9		425.0	
Urticaria／蕁麻疹	7 (14.6) 9	32.7	2 (3.7) 2	2.9
Pruritus／そう痒症	3 (6.3) 5	18.1	2 (3.7) 3	4.4
Rash／発疹	4 (8.3) 5	18.1	1 (1.9) 1	1.5
Drug hypersensitivity／薬物過敏症	5 (10.4) 5	18.1	0	0
Infusion related hypersensitivity reaction／輸注関連過敏反応	2 (4.2) 2	7.3	0	0
Allergic transfusion reaction／アレルギー性輸血反応	2 (4.2) 2	7.3	0	0
Infusion related reaction／注入に伴う反応	1 (2.1) 1	3.6	0	0

E=number of events; E/100SY=events per 100 subject-years; ISE=integrated summary of efficacy; ISS=integrated summary of safety; n=number of subjects with the event; TEAE=treatment-emergent adverse event
Source: ISS/ISE Table 14.3.1.12

薬物過敏症（5 例 5 件）、輸注関連過敏反応（2 例 2 件）、アレルギー性輸血反応（2 例 2 件）及び注入に伴う反応（1 例 1 件）は、標準治療による定期補充療法下でのみ発現し（ISS/ISE 表 14.3.1.3）、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（ISS/ISE 表 14.3.1.4）。薬物過敏症 3 件を除き、これらの事象はいずれも標準治療の投与 24 時間以内に発現した（ISS/ISE 表 14.3.1.5）。

皮膚有害事象である蕁麻疹、そう痒症及び発疹は、主に標準治療下で発現した。11 例に発現したこれらの皮膚事象計 18 件が治験薬との因果関係が関連ありと判断された。このうち 17 件は標準治療による定期補充療法下で発現し、1 件（そう痒症）は TAK-755 による定期補充療法下で発現した（ISS/ISE 表 14.3.1.4）。治験薬投与 24 時間以内に発現したこれらの皮膚有害事象計 15 件のうち、14 件は標準治療による定期補充療法下で発現し、1 件（蕁麻疹）は TAK-755 による定期補充療法下で発現した〔2.7.4.2.1.2（4）5）〕。治験薬との因果関係が関連ありと判断され、かつ重度であった有害事象は、標準治療の投与を受けた患者 1 例における蕁麻疹 1 件のみであった（ISS/ISE 表 14.3.1.6）。

治験薬の休薬に至った有害事象は、標準治療による定期補充療法下でのみ発現した〔2.7.4.2.1.5（2）〕。治験薬投与が中断された 7 例中 6 例に認められた有害事象は、過敏症反応と一致していた（ISS/ISE 一覧表 16.2.7.6）。このうち 3 例に蕁麻疹、2 例にそう痒症、1 例に薬物過敏症、1 例にアレルギー性輸血反応が発現した。これらの休薬は標準治療の投与下で生じたが、一般に標準治療の投与は TAK-755 よりも投与量がはるかに多く、投与時間も長い。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、前投薬にもかかわらず標準治療による定期補充療法下で発現した中等度の広汎性皮疹 1 件であった〔2.7.4.2.1.5（1）〕。

成人及び青年期患者集団

281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおいて、集団 A 及び集団 B では全体集団と同様の傾向が認められた。集団 A で標準治療群の主な有害事象には、蕁麻疹（35.5 件／100 人年）並びにそう痒症、発疹及び薬物過敏症（各 19.7 件／100 人年）があったが、TAK-755 による定期補充療法下のこれらの EAER は、それぞれ 3.0、4.5、1.5 及び 0 件／100 人年であった。集団 B で標準治療群の主な有害事象には、蕁麻疹（39.1 件／100 人年）、発疹（21.7 件／100 人年）、並びにそう痒症及び薬物過敏症（各 17.4 件／100 人年）があったが、TAK-755 による定期補充療法下のこれらの EAER は、それぞれ 3.2、0、4.9 及び 0 件／100 人年であった。集団 C では蕁麻疹は認められず、アレルギー性輸血反応、薬物過敏症、輸注関連過敏反応、そう痒症は標準治療群に各 1 例（42.8 件／100 人年）、発疹は TAK-755 群に 1 例（20.7 件／100 人年）認められた。

日本人集団

日本人集団において、過敏症反応に関連して認められることが多い有害事象は、TAK-755 による定期補充療法下で蕁麻疹が 2 例、標準治療による定期補充療法下で蕁麻疹が 1 例、薬物過敏症が 1 例に認められた（表 2.7.4.2-35）。

1）治験薬に対する過敏症と一致する有害事象

全体集団

治験依頼者による臨床的評価に基づく、治験薬に対する過敏症反応と一致する有害事象の患者別一覧表を表 2.7.4.2-58 に示す。この有害事象に含まれるものは、まず、MedDRA 標準検索式（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。281102 試験では、26 件の異なる過敏症反応の発現において、標準治療の投与に対する過敏症反応と一致する有害事象 27 件が 18 例に発現した。27 件の有害事象はいずれも、治験責任医師により標準治療との因果関係が関連ありと判断され、いずれも重篤ではなかった。これらの有害事象のうち 26 件は軽度から中等度であり、1 件は重度であった。281102 試験又は TAK-755-3002 試験のいずれかで TAK-755 を投与された患者のうち、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発現した患者はいなかった。

なお、これら有害事象 27 件のうちの 15 件は、アレルギー反応を予防するための前投薬を患者に行ったにもかかわらず発現した。そのうちの重度の有害事象 1 件は患者 ID：[redacted] に発現したもので、規定どおりに入院させ、静脈内ヒドロコルチゾン 100 mg、静脈内クレマスチン 2 mg、及び静脈内パラセタモール 1 g の前投薬を行ったにもかかわらず、「全身性蕁麻疹様皮疹」が発現した。また、静脈内クロルフェニラミン 10 mg、静脈内ヒドロコルチゾン 100 mg、及び経口パラセタモール 1 g の前投薬にもかかわらず、アレルギー反応（広汎性皮疹）が再発した後、治験責任医師により中止された患者 ID：[redacted] も含まれる。

表 2.7.4.2-58 治験薬に対する過敏症と一致する有害事象

Subject ID	Study Drug	Study Day	Preferred Term / Associated Treatment	Pre-medication	Max Severity
[redacted]	SoC	85	Urticaria / methylprednisolone 30 mg IV and dexchlorpheniramine 5 mg IV 蕁麻疹／静脈内メチルプレドニゾロン 30 mg 及び静脈内 dexchlorpheniramine 5 mg	No	Mild
	SoC	183	Urticaria (co-occurred with an AE of Tachycardia) / dexchlorpheniramine 5 mg IV 蕁麻疹（頻脈 1 件を併発）／静脈内 dexchlorpheniramine 5 mg	No	Mild
[redacted]	SoC	100	Pruritus / desloratadine 5 mg PO and hydrocortisone hydrogren succinate 200 mg IV そう痒症／経口デスロラタジン 5 mg 及び静脈内コハク酸水素ヒドロコルチゾン 200 mg	No	Mild
[redacted]	SoC	113	Drug hypersensitivity / rupatadine 10 mg PO 薬物過敏症／経口 rupatadine 10 mg	Yes	Mild
	SoC	155	Infusion related hypersensitivity reaction / clemastine 0.25 mg IV and hydrocortisone 200 mg IV 輸注関連過敏反応／静脈内クレマスチン 0.25 mg 及び静脈内ヒドロコルチゾン 200 mg	Yes	Mild
[redacted]	SoC	73	Urticaria / hydrocortisone 100 mg IV 蕁麻疹／静脈内ヒドロコルチゾン 100 mg	Yes	Moderate
	SoC	88	Urticaria / hydrocortisone 100 mg IV and calcium chloride 670 mg IV 蕁麻疹／静脈内ヒドロコルチゾン 100 mg 及び静脈内塩化カルシウム 670 mg	Yes	Moderate
	SoC	213	Rash / hydrocortisone 100 mg IV 発疹／静脈内ヒドロコルチゾン 100 mg	Yes	Moderate
[redacted]	SoC	393	Urticaria & Pruritus / hydrocortisone 200 mg IV, clemastine 2 mg IV, paracetamol 1 g IV and calcium chloride 670 mg IV 蕁麻疹及びそう痒症／静脈内ヒドロコルチゾン 200 mg、静脈内クレマスチン 2 mg、静脈内パラセタモール 1 g 及び静脈内塩化カルシウム 670 mg	Yes	Severe[a]
[redacted]	SoC	310	Rash / calcium chloride 670 mg IV 発疹／静脈内塩化カルシウム 670 mg	Yes	Moderate
[redacted]	SoC	15	Urticaria / hydrocortisone 100 mg IV and calcium chloride 670 mg IV 蕁麻疹／静脈内ヒドロコルチゾン 100 mg 及び静脈内塩化カルシウム 670 mg	Yes	Moderate
	SoC	98	Rash / hydrocortisone 100 mg IV 発疹／静脈内ヒドロコルチゾン 100 mg	Yes	Moderate
	SoC	113	Infusion related hypersensitivity reaction / hydrocortisone 100 mg IV 輸注関連過敏反応／静脈内ヒドロコルチゾン 100 mg	Yes	Mild
[redacted]	SoC	400	Pruritus / dexchlorpheniramine 5 mg IV そう痒症／静脈内 dexchlorpheniramine 5 mg	No	Mild

表 2.7.4.2-58　治験薬に対する過敏症と一致する有害事象（続き）

Subject ID	Study Drug	Study Day	Preferred Term / Associated Treatment	Pre-medication	Max Severity
[redacted]	SoC	22	Rash / hydrocortisone 100 mg IV, chlorpheniramine 10 mg IV, and prednisolone 40 mg PO 発疹／静脈内ヒドロコルチゾン 100 mg、静脈内クロルフェニラミン 10 mg 及び経口プレドニゾロン 40 mg	No	Moderate
	SoC	43	Rash / withdrawn by investigator due to the allergic reaction 発疹／アレルギー反応のため治験責任医師が中止	Yes	Moderate
[redacted]	SoC	314	Drug hypersensitivity / chlorpheniramine 4 mg PO 薬物過敏症／経口クロルフェニラミン 4 mg	No	Mild
[redacted]	SoC	281	Drug hypersensitivity / paracetamol 2 tabs PO 薬物過敏症／経口パラセタモール 2 錠	No	Mild
[redacted]	SoC	1	Drug hypersensitivity / paracetamol 2 tabs PO 薬物過敏症／経口パラセタモール 2 錠	No	Mild
[redacted]	SoC	260	Urticaria / diphenhydramine 25 mg IV 蕁麻疹／静脈内ジフェンヒドラミン 25 mg	No	Mild
[redacted]	SoC	28	Urticaria / diphenhydramine 25 mg IV x 2 蕁麻疹／静脈内ジフェンヒドラミン 25 mg × 2	Yes	Mild
	SoC	140	Allergic transfusion reaction / diphenhydramine 25 mg IV x 2 and famotidine 20 mg IV アレルギー性輸血反応／静脈内ジフェンヒドラミン 25 mg × 2 及び静脈内ファモチジン 20 mg	Yes	Mild
[redacted]	SoC	1	Pruritus / diphenhydramine 25 mg IV そう痒症／静脈内ジフェンヒドラミン 25 mg	Yes	Mild
[redacted]	SoC	240	Infusion related reaction / methylprednisolone 60 mg IV 注入に伴う反応／静脈内メチルプレドニゾロン 60 mg	No	Mild
[redacted]	SoC	56	Drug hypersensitivity / hydrocortisone 100 mg IV and dexchlorpheniramine 5 mg IV 薬物過敏症／静脈内ヒドロコルチゾン 100 mg 及び静脈内 dexchlorpheniramine 5 mg	No	Moderate
[redacted]	SoC	265	Allergic transfusion reaction / dexchlorpheniramine 5 mg IV アレルギー性輸血反応／静脈内 dexchlorpheniramine 5 mg	No	Mild

ID=identification; ISE=integrated summary of efficacy; ISS=integrated summary of safety; IV=intravenously; PO=orally; SoC=standard of care; TEAE=treatment-emergent adverse event

a. For Subject [redacted], the investigator assessed that urticaria was severe and pruritus was moderate.

Source: Study 281102 iCSR Listing 16.2.7.1 and Listing 16.2.4.6, Study TAK-755-3002 iCSR Listing 16.2.7.1 and Listing 16.2.4.4, ISS/ISE Listing 16.2.5.5

日本人集団

日本人集団において、治験依頼者による臨床的評価に基づく、治験薬に対する過敏症反応と一致する有害事象は、標準治療で 1 例（患者 ID：[redacted]）に認められた（表 2.7.4.2-58）。281102 試験又は TAK-755-3002 試験のいずれかで TAK-755 を投与された患者において、これらの基準に基づく過敏症反応に一致する有害事象が発現した患者はいなかった。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

281101 試験では患者の叙述はなかった。

患者の叙述を 281102 試験 iCSR 14.3.3 項及び TAK-755-3002 試験 iCSR 14.3.3 項に示す。

コンパッショネートユースにより TAK-755 の投与を受けた 9 例の患者の叙述をコンパッショネートユース報告書（m5.3.5.4-2）に示す。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

cTTP を対象とした臨床試験全体において、cTTP 関連パラメータである血小板数、LDH 及びクレアチニン以外の臨床検査値に臨床的に意味のある傾向は認められず、TAK-755 に関連すると考えられる臨床検査値に臨床的に問題となる異常も認められなかった。

2.7.4.3.1 281101 試験における臨床検査値の評価

281101 試験では、臨床検査値に経時的に一貫した傾向や用量コホート全体で一貫した傾向は認められず、TAK-755 に関連すると考えられる臨床検査値に臨床的に問題となる異常も認められなかった（281101 試験 CSR 12.4.2 項及び 12.6 項）。TTP 患者で予想されるように、血小板数は一般集団よりも低い傾向、LDH 値は高い傾向を示し、TTP バイオマーカー値はこの患者集団で予想されるとおりであった（281101 試験 CSR 13 項）。なお、TAK-755 との因果関係が関連ありと判断された有害事象のうち、器官別大分類の臨床検査に該当するものは、軽度の VWF 因子抗原減少及び VWF 因子活性低下が 1 例（同一症例）であり、いずれも回復した。

2.7.4.3.2 281102 試験における臨床検査値の評価

281102 試験において、臨床検査値（疾患活動性を示す cTTP 関連パラメータである血小板数、LDH、クレアチニンを除く）に臨床的に意味のある傾向は認められず、TAK-755 に関連すると考えられる臨床検査値に臨床的に問題となる異常も認められなかった（281102 試験 iCSR 12.4.2 項）。対照クロスオーバーの 1 期及び 2 期では、いずれの検査値についても、TAK-755 による定期補充療法と標準治療による定期補充療法の間に臨床的に意味のある差は認められず、3 期で TAK-755 による定期補充療法期間がより長かったことによる明らかな傾向も認められなかった。なお、TAK-755 との因果関係が関連ありと判断された有害事象のうち、器官別大分類の臨床検査に該当するものは、中等度の ADAMTS13 活性異常が 1 例であり軽快した。

2.7.4.3.3 TAK-755-3002 試験における臨床検査値の評価

TAK-755-3002 試験では、臨床検査値に臨床的に意味のある有害な傾向もベースラインからの変化も認められなかった（TAK-755-3002 試験 iCSR 12.4.2.1 項）。試験中の血小板数及び LDH 値は、TAK-755-3002 試験 iCSR 12.4.2.2 項に示す臨床的に重大な個々の異常を除き、概ね正常範囲内であった。

2.7.4.3.4 281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける臨床検査値の評価

281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データの血液学的検査値のシフトテーブルを ISS/ISE 表 14.3.4.1 に、血液生化学的検査値のシフトテーブルを ISS/ISE 表 14.3.4.2 に示す。いずれの検査値についても、TAK-755 による定期補充療法と標準治療による定期補充療法の間で変化の傾向に明らかな差は認められず、TAK-755 による定期補充療法期間がより長いことに伴う明らかな変化の傾向も認められなかった。

有効性の解析対象集団について、血小板数及び LDH の統合結果を m2.7.3 に示す。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 バイタルサイン

cTTP を対象としたいずれの臨床試験でも、バイタルサインに臨床的に意味のある傾向は認められなかった。TAK-755 による定期補充療法と標準治療による定期補充療法の間でバイタルサインに明らかな差は認められず、TAK-755 による定期補充療法期間が長いことに伴う明らかなバイタルサインの傾向も認められなかった。

281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データのバイタルサインデータについて、ISS/ISE 表 14.3.5.1 には実測値及びベースラインからの変化量を、また ISS/ISE 表 14.3.5.2 にはシフトテーブルを示す。バイタルサインのベースラインからの変化量の平均値±標準偏差の折れ線グラフを治療別及び集計に用いた間隔別に ISS/ISE 図 14.3.5.1 に示す。

2.7.4.4.2 身体所見及び神経学的検査

cTTP を対象としたいずれの臨床試験でも、臨床的に意味のある身体所見は認められなかった。

2.7.4.4.3 心電図

cTTP を対象としたいずれの臨床試験でも、心電図測定値に臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

2.7.4.4.4 免疫原性

cTTP を対象とした臨床試験全体で、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。

免疫原性アッセイの分析法を m2.7.1 に示し、TAK-755 の免疫原性が臨床薬理に及ぼす影響の説明を m2.7.2 に示す。なお、281102 試験及び TAK-755-3002 試験では、免疫原性の抗体検査において段階的アプローチを用いた。スクリーニング検査で最初に TAK-755 に対する結合抗体陽性と判定された検体に対してのみ、さらに結合抗体の確認検査（抗体の力価の最低カットポイントに基づく）、並びに血漿由来 ADAMTS13 及び rADAMTS13（TAK-755）の両方に対する中和抗体の有無及びその力価を評価した。また、cTTP を対象とした全臨床試験において、中和抗体陽性となった検体はすべて、初回陽性から 2～4 週間後に再検査で確認することとした。再検査により中和抗体陽性が再度確認された場合のみ、中和抗体の産生が認められたと判断した。

Immune Epitope Database を用いて免疫原性の in silico 評価を実施したところ、TAK-755 中の ADAMTS13 の Q97R 変異体と野生型タンパク質間で免疫原性に差がないことが予測された（非臨床報告書#A10886M-SHP655）。

2.7.4.4.4.1 281101 試験における免疫原性

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が認められた（281101 試験 CSR 11.3.2 項）。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。

2.7.4.4.4.2 281102 試験における免疫原性

全体集団

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（281102 試験 iCSR 12.5.4 項）。

定期補充療法コホートの 2 例で、rADAMTS13 に対する結合抗体が検出された。

- 患者 ID：[redacted] では、ベースライン時（-197 日目、TAK-755 への曝露前）、その後、試験中（1、15、41、209、及び 420 日目）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。
- 患者 ID：[redacted] は、309 日目に rADAMTS13 に対する結合抗体及び中和抗体陽性と判断された。当該患者は、当初 cTTP 患者として登録されたが、その後、病歴の更新、遺伝子解析及び臨床経過に基づき、治験責任医師により iTTP であることが確定され、適格性基準を満たさないため、試験参加を中止した。当該患者で検出された抗体は、TAK-755 により誘導されたものではなく、iTTP の病因に起因すると考えられた。281102 試験 iCSR 14.3.3 項の患者の叙述を参照のこと。

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。

日本人集団

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。

2.7.4.4.4.3 TAK-755-3002 試験における免疫原性

全体集団

TAK-755-3002 試験では、中和抗体は検出されなかった（TAK-755-3002 試験 iCSR 12.5.3.2 項）。

TAK-755-3002 試験のロールオーバー患者 5 例において、rADAMTS13 に対する低力価の結合抗体が検出されたが、経時的な力価の上昇はみられなかった。281102 試験及び TAK-755-3002 試験では、異なる検査施設を用いて結合抗体検査を実施した。281102 試験の検査施設での報告可能な最低力価は 1:80 であったが、TAK-755-3002 試験の検査施設では、結合抗体の確認に別の方法を用いたことから、報告可能な最低力価は 1:20 であった。

TAK-755-3002 試験で結合抗体が検出された 5 例の抗体の力価は 1:20 又は 1:40 であった。しかしながら、これら 5 例の抗体の力価はいずれも 281102 試験における報告可能な最低力価を下回っていることから、281102 試験で用いた検査施設では結合抗体陰性と判断されると考えられる。また、TAK-755-3002 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

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（患者 ID：[redacted]）が日本人患者であった。

2.7.4.4.4.4 281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける免疫原性

全体集団

281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおいて、rADAMTS13 結合抗体の結果を、患者の治験薬別及び結合抗体の検出時点の集計に用いた間隔別に表 2.7.4.4-1 に示す。18 ヵ月以上にわたり TAK-755 による定期補充療法を受けた患者では、結合抗体が認められた患者の割合の上昇が認められた。この理由として、18 ヵ月以上の投与を受けた患者の症例数が少ないこと、及び TAK-755-3002 試験では 281102 試験よりも検査施設における最低力価が低かった（2.7.4.4.4.3）ことが考えられる。

表 2.7.4.4-1　281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける、rADAMTS13 に対する結合抗体が検出された患者数〔n (%)〕

Treatment Interval	TAK-755	SoC
Overall	7 (14.3% of 49 subjects)[a]	1 (2.1% of 48 subjects)
0 to <6 months	2 (4.1% of 49 subjects)[a]	1 (2.1% of 48 subjects)
6 to <12 months	1 (2.7% of 37 subjects)	1 (2.8% of 36 subjects)
12 to <18 months	2 (6.1% of 33 subjects)	0 of 2 subjects
18 to <24 months	3 (14.3% of 21 subjects)	N/A
24 to <30 months	3 (21.4% of 14 subjects)	N/A

ADAMTS13=a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 13; ISE=integrated summary of efficacy; ISS=integrated summary of safety; iTTP=immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura; n=number of subjects; N/A=not applicable; SoC=standard of care

a. Includes the subject who had iTTP.

Note: Percentages are based on the number of subjects who test positive at any timepoint during the indicated treatment interval out of the total number of subjects with non-missing results at any timepoint during the indicated treatment interval.

Source: ISS/ISE Table 14.3.8.1

また、281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける免疫原性の結果を、ISS/ISE 表 14.3.8.1.1 には地域別、ISS/ISE 表 14.3.8.1.2 には治験実施医療機関別、ISS/ISE 表 A.6 には 18 歳以上の患者における TAK-755 製剤（[redacted]、[redacted]）別に示す。cTTP 患者のうち、TAK-755 [redacted] 又は TAK-755 [redacted] のいずれかの投与下で rADAMTS13 に対する中和抗体が発現した患者はいなかった。iTTP 患者 1 例で TAK-755 [redacted] 投与下で結合抗体及び中和抗体が認められた一方、TAK-755 [redacted] 投与下で 5 例に結合抗体が認められた（ISS/ISE 表 A.6）。

成人及び青年期患者集団

281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおいて、小児患者を除いた集団 A 及び集団 B における免疫原性の結果を表 2.7.4.4-2 及び表 2.7.4.4-3 に示す。なお、集団 C では rADAMTS13 に対する結合抗体が検出された患者はいなかった。

集団 A 及び集団 B の結果は全体集団と違いはなかった。

表 2.7.4.4-2　281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける、rADAMTS13 に対する結合抗体が検出された患者数〔n (%)〕（集団 A：12 歳以上の成人及び青年期患者集団）

Antibody	**TAK-755** (N=46)		**SoC** (N=40)		**Total** (N=47)	
Treatment Interval	**m**	**n (%)**[a, b]	**m**	**n (%)**[a, b]	**m**	**n (%)**[a, b]
Total Anti-ADAMTS13 Binding Antibodies						
0 to < 6 months	41	2 (4.9)*	40	1 (2.5)	42	2 (4.8)*
6 to < 12 months	36	1 (2.8)	33	1 (3.0)	37	1 (2.7)
12 to < 18 months	33	2 (6.1)	2	0	33	2 (6.1)
18 to < 24 months	21	3 (14.3)	0	0	21	3 (14.3)
24 to < 30 months	14	3 (21.4)	0	0	14	3 (21.4)
Overall	41	7 (17.1)*	40	1 (2.5)	42	7 (16.7)*

ADAMTS13=a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 13; ISE=integrated summary of efficacy; ISS=integrated summary of safety; n=number of subjects; SoC=standard of care.

a. Percentages are based on the number of subjects (n) who test positive at any timepoint during the indicated study interval out of the total number of subjects (m) with non-missing results at any timepoint during the indicated study interval.

b. If there is more than one record within an interval for any subject, if there is at least one positive value, it will be coded as positive.

*Includes one subject ([redacted]) who had immune-mediated TTP.

The derived visits are used for this summary table.

Source: ISS/ISE Table 14.3.8.1.A

表 2.7.4.4-3　281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける、rADAMTS13 に対する結合抗体が検出された患者数〔n (%)〕（集団 B：18 歳以上の成人患者集団）

Antibody	**TAK-755** (N=42)		**SoC** (N=36)		**Total** (N=43)	
Treatment Interval	**m**	**n (%)**[a, b]	**m**	**n (%)**[a, b]	**m**	**n (%)**[a, b]
Total Anti-ADAMTS13 Binding Antibodies						
0 to < 6 months	37	2 (5.4)*	36	1 (2.8)	38	2 (5.3)*
6 to < 12 months	32	1 (3.1)	29	1 (3.4)	33	1 (3.0)
12 to < 18 months	29	2 (6.9)	2	0	29	2 (6.9)
18 to < 24 months	21	3 (14.3)	0	0	21	3 (14.3)
24 to < 30 months	14	3 (21.4)	0	0	14	3 (21.4)
Overall	37	7 (18.9)*	36	1 (2.8)	38	7 (18.4)*

ADAMTS13=a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 13; ISE=integrated summary of efficacy; ISS=integrated summary of safety; n=number of subjects; SoC=standard of care.

a. Percentages are based on the number of subjects (n) who test positive at any timepoint during the indicated study interval out of the total number of subjects (m) with non-missing results at any timepoint during the indicated study interval.

b. If there is more than one record within an interval for any subject, if there is at least one positive value, it will be coded as positive.

*Includes one subject ([redacted]) who had immune-mediated TTP.

The derived visits are used for this summary table.

Source: ISS/ISE Table 14.3.8.1.B

2.7.4.4.4.5 コンパッショネートユース患者における免疫原性

コンパッショネートユース患者で rADAMTS13 抗体が検出されたという報告はない〔コンパッショネートユース報告書（m5.3.5.4-2）〕。特に、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 を 83 回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ことが挙げられる[1]。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データに関する ISS/ISE の表を表 2.7.4.5-1 に示す。これらの試験では、年齢層（6 歳未満、6 歳以上 12 歳未満、12 歳以上 18 歳未満、12 歳以上、18 歳以上、65 歳以上）、人種（白人、日本人、中国人、アジア人、その他）及び性別（男性、女性、その他）に基づくサブセット解析を実施した。

表 2.7.4.5-1　内因性要因に基づくサブセット解析を示す ISS/ISE の表

	By Age Group	By Race	By Sex
Subject disposition	Table 14.1.1.1.1	Table 14.1.1.1.2	Table 14.1.1.1.3
Study drug exposure	Table 14.3.7.1.1.2		
Demographic and baseline characteristics	Table 14.1.4.1.1.1	Table 14.1.4.1.1.2	Table 14.1.4.1.1.3
Overall summary of AEs	Table 14.3.1.1.1	Table 14.3.1.1.2	Table 14.3.1.1.3

AEs=adverse events; ISE=integrated summary of efficacy; ISS=integrated summary of safety

2.7.4.5.1.1 年齢層

281102 試験又は TAK-755-3002 試験で定期補充療法を受けた 55 例のうち、成人は 43 例（78.2%）（65 歳以上の 1 例を含む）、小児は 12 例（21.8%）〔6 歳未満、6 歳以上 12 歳未満、12 歳以上 18 歳未満の年齢層で各 4 例（7.3%）〕であった（ISS/ISE 表 14.1.4.1.1）。各試験の統合データにおける試験参加中止 3 例は、すべて成人患者であった（65 歳以上の 1 例を含む）。したがって、小児患者 12 例すべてが臨床プログラムを継続中である。

281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおいて定期補充療法を受けた患者について、治験薬への全般的な曝露状況を年齢層別に表 2.7.4.5-2 に示し、有害事象全体の年齢層別の概要を表 2.7.4.5-3 に示す。

表 2.7.4.5-2　281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける、定期補充療法下の治験薬への曝露状況：年齢層別

	≥18 years[a]		12 to <18 years		6 to <12 years		<6 years	
Parameter	**TAK-755** (N=42)	**SoC** (N=36)	**TAK-755** (N=4)	**SoC** (N=4)	**TAK-755** (N=4)	**SoC** (N=4)	**TAK-755** (N=4)	**SoC** (N=4)
Total Exposure, SY	61.8	23.0	4.8	2.3	1.3	2.1	0.3	0.1
Total duration of exposure, days								
Mean	494.7	215.0	406.8	196.3	107.8	173.8	28.0	10.5
(SD)	(297.87)	(105.71)	(59.56)	(11.84)	(77.76)	(40.66)	(16.79)	(6.35)
Median	522.5	196.0	413.5	196.0	109.5	192.5	28.5	13.5
(min, max)	(15, 1118)	(22, 626)	(337, 463)	(182, 211)	(14, 198)	(113, 197)	(12, 43)	(1, 14)
Total duration of treatment, n (%)								
0 to <6 months	9 (21.4)	2 (5.6)	0	0	3 (75.0)	1 (25.0)	4 (100)	4 (100)
6 to <12 months	4 (9.5)	32 (88.9)	0	4 (100)	1 (25.0)	3 (75.0)	0	0
12 to <24 months	12 (28.6)	2 (5.6)	4 (100)	0	0	0	0	0
24 to <36 months	15 (35.7)	0	0	0	0	0	0	0
36 to <48 months	2 (4.8)	0	0	0	0	0	0	0
Total number of infusions								
Mean	45.7	17.4	30.0	14.0	10.5	16.3	2.8	1.0
(SD)	(32.59)	(7.12)	(4.24)	(0.82)	(8.27)	(7.63)	(1.50)	(0.00)
Median	43.0	15.0	30.5	14.0	10.5	14.5	3.0	1.0
(min, max)	(2, 121)	(2, 30)	(25, 34)	(13, 15)	(1, 20)	(9, 27)	(1, 4)	(1, 1)
Average weight-adjusted dose received, IU/kg								
Mean	39.95	–	39.98	–	40.00	–	39.85	–
(SD)	(1.393)		(0.338)		(0.244)		(0.943)	
Median	40.0	–	39.97	–	39.95	–	40.03	–
(min, max)	(33.1, 45.2)		(39.6, 40.4)		(39.8, 40.3)		(38.6, 40.8)	
Average actual/planned dose ratio								
Mean	1.003	0.996	1.000	0.997	1.000	1.002	1.000	1.000
(SD)	(0.0205)	(0.0223)	(0.0008)	(0.0078)	(0.0000)	(0.0040)	(0.0000)	(0.0000)[b]
Median	1.000	1.000	1.000	0.997	1.000	1.000	1.000	1.000
(min, max)	(0.992, 1.130)	(0.933, 1.066)	(0.998, 1.000)	(0.989, 1.007)	(1.000, 1.000)	(1.000, 1.008)	(1.000, 1.000)	(1.000, 1.000)[b]

ISE=integrated summary of efficacy; ISS=integrated summary of safety; IU=international unit; max=maximum; min=minimum; n=number of subjects; SD=standard deviation; SoC=standard of care; SY=subject-years

a. There was 1 subject in the age group ≥65 years. This subject was exposed to TAK-755 for 204 days and to SoC for 196 days.

b. n=3.

Source: ISS/ISE Table 14.3.7.1.1.2

表 2.7.4.5-3　281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける、定期補充療法下の有害事象の概要：年齢層別

Parameter	≥18 years[a]		12 to <18 years		6 to <12 years		<6 years	
	TAK-755 (N=42)	SoC (N=36)	TAK-755 (N=4)	SoC (N=4)	TAK-755 (N=4)	SoC (N=4)	TAK-755 (N=4)	SoC (N=4)
Average Exposure Time, days	494.7	215.0	406.8	196.3	107.8	173.8	28.0	10.5
Any TEAEs								
n (%) E	35 (83.3) 611	33 (91.7) 294	2 (50.0) 22	3 (75.0) 9	2 (50.0) 5	1 (25.0) 3	0	0
E/100SY	988.0	1276.4	454.3	385.2	389.8	145.0	0	0
TEAEs related to study drug								
n (%) E	7 (16.7) 22	18 (50.0) 34	0	3 (75.0) 4	0	1 (25.0) 2	0	0
E/100SY	35.6	147.6	0	171.2	0	96.7	0	0
Any TEAEs by maximum severity, n (%)								
Mild	9 (21.4)	11 (30.6)	1 (25.0)	2 (50.0)	2 (50.0)	0	0	0
Moderate	18 (42.9)	15 (41.7)	1 (25.0)	1 (25.0)	0	1 (25.0)	0	0
Severe	8 (19.0)	7 (19.4)	0	0	0	0	0	0
TEAEs leading to death								
n (%) E	0	0	0	0	0	0	0	0
Serious TEAEs								
n (%) E	8 (19.0) 10	6 (16.7) 7	0	1 (25.0) 1	0	1 (25.0) 1	0	0
E/100SY	16.2	30.4	0	42.8	0	48.3	0	0
Serious TEAEs related to study drug								
n (%) E	0	0	0	0	0	1 (25.0) 1	0	0
E/100SY	0	0	0	0	0	48.3	0	0
TEAEs leading to study drug discontinuation								
n (%) E	0	1 (2.8) 1	0	0	0	0	0	0
E/100SY	0	4.3	0	0	0	0	0	0
TEAEs leading to study withdrawal								
n (%) E	0	0	0	0	0	0	0	0

E=number of events; E/100SY=events per 100 subject-years; ISE=integrated summary of efficacy; ISS=integrated summary of safety; n=number of subjects with the event; SoC=standard of care; TEAE=treatment-emergent adverse event

a. There was 1 subject in the age group ≥65 years. This subject was exposed to TAK-755 for 204 days and to SoC for 196 days. During TAK-755 treatment, the subject had 9 TEAEs with a maximum severity of moderate and a strongest relationship of probably related to TAK-755. During SoC treatment, the subject had 1 TEAE that was mild and considered unrelated to SoC. This subject had no serious TEAEs or other significant TEAEs.

Source: ISS/ISE Table 14.3.1.1.1

定期補充療法を受けた成人患者における有害事象の概要のサブセット解析の結論は、2.7.4.2.1.1（1）2）に示す全患者の結論と概ね一致している。小児患者の症例数及び曝露期間は限られているが、小児患者における安全性プロファイルは成人及び青年期の患者と一致しており、小児患者における安全性の懸念は認められなかった。EAER と患者の割合の両方に基づくと、有害事象全体の発現頻度は、各小児年齢層で成人患者よりも低かった。

281102 試験でオンデマンド療法を受けた 5 例はすべて 20 歳以上 36 歳以下の成人であった（ISS/ISE 表 14.1.4.1.1）。オンデマンド療法を受けた患者について、曝露状況を 2.7.4.1.2.1（6）に、有害事象の概要を 2.7.4.2.1.1（2）に示す。

コンパッショネートユース患者 9 例のうち、5 例が成人患者、4 例が小児患者であった。小児患者の TAK-755 投与開始時の年齢は生後 36 時間（新生児）、10 歳（2 例）及び 13 歳であった。この新生児は 20[redacted] 年 [redacted] 月にコンパッショネートユースの承認を受けた最初の患者で、現在 [redacted] 歳であり、継続して TAK-755 の投与を受けている。注目すべき点として、この患者には 2 人の兄又は姉がおり、いずれも出生時に重度の新生児血栓性微小血管症を有し、生後 2 週間以内に死亡した。この患者は [redacted] 歳時にすべての発達指標に到達し、cTTP の急性イベントも治験薬との因果関係が関連ありと判断された有害事象も認められなかった。1[redacted] 歳の患者には中等度の有害事象として鼓腸が発現し、TAK-755 との因果関係が関連ありと判断された。他のコンパッショネートユース患者で得られた安全性情報は限定的である。この情報をコンパッショネートユース報告書（m5.3.5.4-2）に示す。

2.7.4.5.1.2 人種

281102 試験又は TAK-755-3002 試験で定期補充療法を受けた 55 例のうち、白人は 34 例（61.8%）、アジア人は 8 例〔14.5%、日本人 5 例（9.1%）及び中国人 3 例（5.5%）を含む〕、その他の人種は 13 例〔23.6%、黒人又はアフリカ系アメリカ人 1 例（1.8%）、混合人種 1 例（1.8%）及び人種未報告 11 例（20.0%）を含む〕であった（ISS/ISE 表 14.1.4.1.1）。281102 試験でオンデマンド療法を受けた 5 例のうち、アジア人は 1 例（20.0%）、白人は 3 例（60.0%）、混合人種は 1 例（20.0%）であった（ISS/ISE 表 14.1.4.1.1）。

281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける、定期補充療法を受けた白人 34 例に関する有害事象の概要のサブセット解析の結論（ISS/ISE 表 14.3.1.1.2）は、2.7.4.2.1.1（1）2）に示す全患者の統合データにおける有害事象の概要の結論と一致している。日本人 5 例に関する有害事象の概要のサブセット解析（ISS/ISE 表 14.3.1.1.2）は、症例数が少ないために限定的であるが、同じ結論を示唆している。その他の人種に関する有害事象の概要のサブセット解析（ISS/ISE 表 14.3.1.1.2）は、症例数が少ないために限定的である。

2.7.4.5.1.3 性別

281102 試験又は TAK-755-3002 試験で定期補充療法を受けた 55 例のうち、男性は 22 例（40.0%）、女性は 33 例（60.0%）であった（ISS/ISE 表 14.1.4.1.1）。281102 試験でオンデマンド療法を受けた 5 例のうち、男性は 3 例（60.0%）、女性は 2 例（40.0%）であった（ISS/ISE 表 14.1.4.1.1）。

281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける、定期補充療法下の有害事象の概要の男女別のサブセット解析の結論（ISS/ISE 表 14.3.1.1.3）は、2.7.4.2.1.1（1）2）に示す全患者の統合データにおける有害事象の概要の結論と一致している。

2.7.4.5.2 外因性要因

2.7.4.5.2.1 地域及び治験実施医療機関

281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データに関する ISS/ISE の表を表 2.7.4.5-4 に示す。この表には地域（米国、欧州、日本、中国、その他）に基づく、特定の治験実施医療機関（施設 ID：[redacted]、施設 ID：[redacted] 以外）に関するサブセット解析が示されている。

表 2.7.4.5-4　地域及び治験実施医療機関に基づくサブセット解析を示す ISS/ISE の表

	By Geographic Region	By Site [redacted] / Not Site [redacted]
Subject disposition	Table 14.1.1.1.4	Table 14.1.1.1.5
Study drug exposure	Table 14.3.7.1.1.1	
Demographic and baseline characteristics	Table 14.1.4.1.1.4	Table 14.1.4.1.1.5
Overall summary of AEs	Table 14.3.1.1.4	Table 14.3.1.1.5
TEAEs by SOC/PT		
All TEAEs	Table 14.3.1.3.3 Table 14.3.1.3.4 (for prophylactic TAK-755 only, with treatment intervals as columns) Table 14.3.1.3.5 (for prophylactic SoC only, with treatment intervals as columns)	Table 14.3.1.3.6
Related TEAEs	Table 14.3.1.4.1	
Severe TEAEs	Table 14.3.1.14.1 (shows PT only, presents exposure-adjusted event rate)	
Related severe TEAEs	Table 14.3.1.6.1	
Serious TEAEs	Table 14.3.1.8.1	Table 14.3.1.8.2
Serious related TEAEs	Table 14.3.1.9.1	
Immunogenicity	Table 14.3.8.1.1	Table 14.3.8.1.2

AE=adverse event; ISE=integrated summary of efficacy; ISS=integrated summary of safety; PT=preferred term; SOC=system organ class; SoC=standard of care; TEAE=treatment-emergent adverse event

（1）地域

281102 試験又は TAK-755-3002 試験で定期補充療法を受けた 55 例の登録地域は、米国が 11 例、欧州が 36 例、日本が 5 例、中国が 3 例であった（ISS/ISE 表 14.1.4.1.1）。281102 試験でオンデマンド療法を受けた 5 例の登録地域は、米国が 1 例（20.0%）、欧州が 4 例（80.0%）であった（ISS/ISE 表 14.1.4.1.1）。

281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける定期補充療法下の有害事象の概要の、米国で登録された 11 例及び欧州で登録された 36 例に関するサブセット解析の結論（ISS/ISE 表 14.3.1.1.4）は、2.7.4.2.1.1（1）2）に示す全患者の統合データにおける有害事象の概要の結論と一致している。有害事象の概要の、日本で登録された 5 例に関するサブセット解析（ISS/ISE 表 14.3.1.1.4）は、症例数が少ないために限定的であるが、同じ結論が示唆されている。中国で登録された 3 例はいずれも TAK-755 のみの投与を受けていることから、この地域における標準治療との比較はできない。

（2）施設 ID：[redacted]

多くの患者が施設 ID：[redacted] の単一施設で 1 人の治験責任医師により登録されており、これに基づく限界を評価するために、当該施設とそれ以外で分けた解析を行った。281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける定期補充療法下の有害事象の概要を、施設 ID：[redacted] とそれ以外に分けて表 2.7.4.5-5 に示す。

欧州の施設 ID：[redacted] では、定期補充療法コホートの 8 例（重複除く）〔2 回登録された 1 例（患者 ID：[redacted]/[redacted]）を含む〕に治療を実施した（ISS/ISE 一覧表 16.2.1.1、なお、一覧表の患者 ID の最初の 3 桁は治験実施医療機関番号を示す）。このうち、8 例は TAK-755 による定期補充療法を受け（TAK-755 による定期補充療法を受けた全 54 例の 14.8%）、9 例は標準治療による定期補充療法を受けた（標準治療による定期補充療法を受けた全 48 例の 18.8%）。これには、標準治療の投与を受けた患者のうち、2 回登録され、2 回カウントされた患者が含まれる（ISS/ISE 表 14.1.1.1.5）。施設 ID：[redacted] で定期補充療法を受けた患者はすべて白人の成人であり、大部分が 18～44 歳の女性であった（ISS/ISE 表 14.1.4.1.1.5）。

表 2.7.4.5-5　281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける、定期補充療法下の有害事象の概要：治験実施医療機関別

	Overall Study		Site [redacted]		Not Site [redacted]	
Parameter	**TAK-755** (N=54)	**SoC** (N=48)	**TAK-755** (N=8)	**SoC** (N=9)	**TAK-755** (N=46)	**SoC** (N=39)
Average Exposure Time, days	425.0	192.9	817.8	269.9	356.7	175.2
Any TEAEs						
n (%)	39 (72.2)	37 (77.1)	8 (100)	9 (100)	31 (67.4)	28 (71.8)
E	638	306	374	171	264	135
E/100SY	934.1	1110.2	1920.9	2365.4	540.7	663.9
TEAEs related to study drug						
n (%)	7 (13.0)	22 (45.8)	0	4 (44.4)	7 (15.2)	18 (46.2)
E	22	40	0	7	22	33
E/100SY	32.2	145.1	0	96.8	45.1	162.3
Any TEAEs by maximum severity, n (%)						
Mild	12 (22.2)	13 (27.1)	1 (12.5)	1 (11.1)	11 (23.9)	12 (30.8)
Moderate	19 (35.2)	17 (35.4)	0	3 (33.3)	19 (41.3)	14 (35.9)
Severe	8 (14.8)	7 (14.6)	7 (87.5)	5 (55.6)	1 (2.2)	2 (5.1)
TEAEs leading to death						
n (%) E	0	0	0	0	0	0
Serious TEAEs						
n (%)	8 (14.8)	8 (16.7)	6 (75.0)	3 (33.3)	2 (4.3)	5 (12.8)
E	10	9	8	3	2	6
E/100SY	14.6	32.7	41.1	41.5	4.1	29.5
Serious TEAEs related to study drug						
n (%) E	0	1 (2.1) 1	0	0	0	1 (2.6) 1
E/100SY	0	3.6	0	0	0	4.9
TEAEs leading to study drug discontinuation						
n (%) E	0	1 (2.1) 1	0	1 (11.1) 1	0	0
E/100SY	0	3.6	0	13.8	0	0
TEAEs leading to study withdrawal						
n (%) E	0	0	0	0	0	0

E=number of events; E/100SY=events per 100 subject-years; ISE=integrated summary of efficacy; ISS=integrated summary of safety; n=number of subjects with the event; SoC=standard of care; TEAE=treatment-emergent adverse event
Source: ISS/ISE Table 14.3.1.1, ISS/ISE Table 14.3.1.1.5

施設 ID：[redacted] では、定期補充療法コホートの患者に対して長期間の治療が実施され、281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける、発現した全有害事象、重度の有害事象及び重篤な有害事象の大部分が認められた。施設 ID：[redacted] での平均曝露期間は、TAK-755 が 817.8 日、標準治療が 269.9 日で、いずれも試験全体におけるそれぞれの平均曝露期間よりもはるかに長かった。施設 ID：[redacted] で定期補充療法を受けた全患者に有害事象が発現した。各試験の統合データにおける、定期補充療法コホートで認められた全有害事象のうち、半数を上回る有害事象が施設 ID：[redacted] で認められ、TAK-755 投与下で有害事象の 58.6%（638 件中 374 件）、標準治療下で有害事象の 55.9%（306 件中 171 件）が認められた。さらに、施設 ID：[redacted] における EAER は、TAK-755 投与下（施設 ID：[redacted]、1,920.9 件／100 人年 対 試験全体：934.1 件／100 人年）と標準治療下（施設 ID：[redacted]、2,365.4 件／100 人年 対 試験全体：1,110.2 件／100 人年）の両方で、試験全体の EAER の 2 倍を超えていた。施設 ID：[redacted] では、TAK-755 及び標準治療のいずれについても、因果関係が関連ありと判断された有害事象の発現頻度が試験全体よりも大幅に低く、特に 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。定期補充療法を受けた全患者のうち、重度の有害事象が 1 件以上発現した患者の大部分は、施設 ID：[redacted] の患者であった（TAK-755 による定期補充療法下で重度の有害事象が 1 件以上発現した患者 8 例中 7 例、標準治療による定期補充療法下で重度の有害事象が 1 件以上発現した患者 7 例中 5 例）。注目すべきは、TAK-755 による定期補充療法下で発現した重篤な全有害事象の大部分（10 件中 8 件）が、施設 ID：[redacted] で認められたことである。施設 ID：[redacted] で認められたものではない、TAK-755 による定期補充療法下で発現した重篤な有害事象 2 件は、先天性血小板減少症及び COVID-19 各 1 件であった（ISS/ISE 表 14.3.1.8.2）。

281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける定期補充療法下の有害事象の概要から施設 ID：[redacted] のデータを除外しても、やはり結論は 2.7.4.2.1.1（1）2）に示す試験全体の結果と概ね一致する。ただし、重度の有害事象と重篤な有害事象の件数は、特に TAK-755 による定期補充療法下で大幅に減少した。その結果、TAK-755 による定期補充療法下の重篤な有害事象の発現頻度は、標準治療による定期補充療法下の重篤な有害事象の発現頻度よりもさらに低下している。

また、施設 ID：[redacted] では、オンデマンド療法コホートの成人患者 2 例にも治療を行った（ISS/ISE 表 14.1.4.1.1.5）。1 例はアジア人であり、TAK-755 によるオンデマンド療法を 6 回受けた。いずれの治験実施医療機関でも、TAK-755 によるオンデマンド療法を受けた患者のうち、有害事象が発現した患者はいなかった（ISS/ISE 表 14.3.1.1.5）。もう 1 例は白人であり、標準治療によるオンデマンド療法を 3 回受け、5 件の有害事象が発現し、うち 1 件は標準治療との因果関係が possibly related と判断された（ISS/ISE 表 14.3.1.1.5）。施設 ID：[redacted] 以外で標準治療によるオンデマンド療法を受けた別の 2 例には計 4 件の有害事象が発現し、うち 1 件は標準治療との因果関係が probably related と判断された（ISS/ISE 表 14.3.1.1.5）。

2.7.4.5.2.2 TAK-755 の特徴

（1）TAK-755 製剤（[redacted] 対 [redacted]）

281102 試験における曝露期間を TAK-755 製剤別及び年齢層別に表 2.7.4.1-6 に示す。TAK-755 による定期補充療法下の有害事象の概要を TAK-755 製剤別に 2.7.4.2.1.1（1）3）に示す。TAK-755 製剤別の個々の有害事象の発現頻度の解析を 2.7.4.2.1.2（4）6）に示す。

有害事象の基本語の大部分は、発現した成人患者の割合が TAK-755 [redacted] 投与下と TAK-755 [redacted] 投与下で同程度であった。TAK-755 [redacted] 投与下と TAK-755 [redacted] 投与下の比較で、有害事象が発現した成人患者の割合に 5%超の差があった有害事象について、高血圧 1 件を除き、いずれも TAK-755 との因果関係が関連なしと判断された。発現頻度の差が最も大きかった有害事象は COVID-19 であり、TAK-755 [redacted] 投与下の成人患者 2 例（6.1%）及び TAK-755 [redacted] 投与下の成人患者 14 例（34.1%）に認められた。この差は、TAK-755 [redacted] が、TAK-755 [redacted] よりも臨床プログラムで早期に、また COVID-19 パンデミック下においても早期に投与されたことによって説明できる可能性がある。発熱、疲労及び感覚鈍麻が認められた成人患者の割合も TAK-755 [redacted] 投与下で TAK-755 [redacted] 投与下よりも高かった。これらの差は、少なくとも部分的には、TAK-755 [redacted] への曝露の程度が TAK-755 [redacted] よりも大きいことによって説明することができる。下痢、片頭痛、上咽頭炎、及び嗜眠が認められた成人患者の割合は TAK-755 [redacted] 投与下で TAK-755 [redacted] 投与下よりも高かった。

（2）TAK-755 の投与頻度

281102 試験の 1～2 期及び 3 期において定期補充療法を受けた 12 歳以上の患者に発現した有害事象の概要を、投与頻度別に表 2.7.4.5-6 に示す。全体として、標準治療を 2 週に 1 回受けた患者の 86.7%及び TAK-755 投与を 2 週に 1 回受けた患者の 63%～70%に有害事象が発現したのに対し、標準治療下と TAK-755 投与下の両方で、週 1 回投与を受けた 8 例全員に有害事象が発現した。cTTP との因果関係が related 又は possibly related と判断された有害事象は、週 1 回投与を受けた患者で 2 週に 1 回投与を受けた患者よりも多かった。しかし、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、2 週に 1 回投与を受けた患者で週 1 回投与を受けた患者よりも多く、週 1 回投与を受けた患者では、このような有害事象がすべて標準治療下で発現し、2 週に 1 回投与を受けた患者では、このような有害事象のほとんどが標準治療下で発現した。

表 2.7.4.5-6　281102 試験で定期補充療法を受けた 12 歳以上の患者における有害事象の概要：投与頻度別〔n (%) E〕

	Q2W			Q1W		
	Periods 1 & 2		Period 3	Periods 1 & 2		Period 3
Parameter	SoC (N=30)	TAK-755 (N=30)	TAK-755 (N=27)	SoC (N=8)	TAK-755 (N=8)	TAK-755 (N=8)
All TEAEs	26 (86.7) 145	21 (70.0) 105	17 (63.0) 82	8 (100) 111	8 (100) 99	8 (100) 80
Excl. related/possibly related to cTTP	25 (83.3) 102	20 (66.7) 95	16 (59.3) 71	8 (100) 65	8 (100) 68	8 (100) 51
Related/possibly related to cTTP	12 (40.0) 43	5 (16.7) 10	5 (18.5) 11	5 (62.5) 46	4 (50.0) 31	6 (75.0) 29
Related to study procedure	4 (13.3) 5	0	0	1 (12.5) 1	0	0
TEAEs related to study drug	15 (50.0) 28	4 (13.3) 10	1 (3.7) 6	3 (37.5) 4	0	0
Severe TEAEs	2 (6.7) 3	1 (3.3) 1	1 (3.7) 1	4 (50.0) 10	2 (25.0) 4	3 (37.5) 7
Severe TEAEs related/ poss. related to cTTP	1 (3.3) 2	0	0	2 (25.0) 5	1 (12.5) 2	2 (25.0) 5
Severe TEAEs related to study drug	1 (3.3) 1	0	0	0	0	0
Serious TEAEs	2 (6.7) 2	0	2 (7.4) 3	3 (37.5) 3	0	2 (25.0) 2
Serious TEAEs related /poss. related to cTTP	1 (3.3) 1	0	0	2 (25.0) 2	0	1 (12.5) 1
Serious TEAEs related to study drug	0	0	0	0	0	0

cTTP=congenital thrombotic thrombocytopenic purpura; E=number of events; excl.=excluding; iCSR=interim clinical study report; n=number of subjects; poss.=possibly; Q1W=once weekly; Q2W=once every 2 weeks; SoC=standard of care; TEAE=treatment-emergent adverse event
Source: Study 281102 iCSR Table 49

2.7.4.5.2.3 COVID-19

EAER 及び患者の割合の両方を指標としたとき、COVID-19 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高かった〔2.7.4.2.1.2（4）2）〕。この差は、患者の大部分での標準治療に関する有害事象観察期間（主に 281102 試験の 1～2 期に限定）が、はるかに長かった TAK-755 に関する有害事象観察期間よりも早い段階で実施されたことに起因する可能性があると考えられる。標準治療に関する有害事象観察期間は、COVID-19 パンデミックが始まった時期により近い時期（ロックダウンが行われ、他者との接触に対する意識がより高く、COVID-19 検査がより受けにくかったとき）に実施されたとの仮説が立てられる。TAK-755 に関する有害事象観察期間ははるかに長く、標準治療に関する有害事象観察期間は全般的により早期の段階でより短期間において実施されたため、その後の連続する COVID-19 感染の波が、TAK-755 に関する有害事象観察期間中により多く起きた可能性がある。注目すべきは、パンデミックの最初の年である 2020 年に有害事象として COVID-19 が認められた患者は 2 例のみであり、2021 年と 2022 年に COVID-19 の有害事象が増加したことである（ISS/ISE 一覧表 16.2.7.1）。また、2020 年の COVID-19 パンデミック発生前に標準治療の試験治療を完了した 2 例は、その後、TAK-755 の投与を受けたが、その大部分は COVID-19 パンデミック発生後の投与であった（ISS/ISE 一覧表 16.2.5.5）。重要なのは、TAK-755 による定期補充療法下では、COVID-19 感染症の発現頻度がより高かったにもかかわらず、対応する TTP イベント（感染症によって引き起こされ

ることが多い）の増加は認められず[2]、COVID-19 が患者の安全性及び安全性の評価項目に及ぼす目にみえる影響がなかったことである（281102 試験 iCSR 12.2.3.4 項）。なお、COVID-19 感染症が認められた患者のうち 2 例が日本人患者であった。

また、TAK-755 [redacted] 投与下で TAK-755 [redacted] 投与下よりも COVID-19 の発現頻度が高かったことについても、同じ論理で説明できる。これは、TAK-755 [redacted] が、TAK-755 [redacted] よりも臨床プログラムの早い段階、かつ COVID-19 パンデミックの早い段階で投与されたためである〔2.7.4.2.1.2（4）6）〕。

COVID-19 に関連した治験実施計画書からの逸脱の一覧を ISS/ISE 一覧表 16.2.2.1 に示す。COVID-19 による来院への影響があった患者の一覧は ISS/ISE 一覧表 16.2.2.2 に示す。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

TAK-755 は分子量 172 kDa の遺伝子組換えタンパク質であり、静脈内投与により使用されるため、薬物相互作用及び食事の影響は実施していない（m2.7.2.2）。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

分子量が 1,000 Da を超える薬剤は胎盤通過性が極めて低い[3]。TAK-755 は分子量 172 kDa の巨大タンパク質であるため、TAK-755 が受胎産物に到達したり、DNA などの細胞内小器官と相互作用したりすることは、あったとしても、限定的であると予想される。ラット試験では、生物学的に意義のある胎盤通過はなく、400 IU/kg までの用量において生殖及び発生毒性は認められず、400 IU/kg までの用量において受胎能への影響はみられなかった（m2.6）。

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 例はコンパッショネートユースにより TAK-755 の投与を受けた。

- TAK-755-3002 試験の 23 歳のロールオーバー患者は、TAK-755 の最終投与から約 1 週間後の尿中 hCG 検査で妊娠が判明した。この患者の経過は良好であったが、治験実施計画書の要件を遵守するために試験参加を中止した。この患者は、試験参加の中止から約 2 ヵ月後の妊娠前期に自然流産が認められた。本事象は、治験責任医師により TAK-755 との因果関係が関連なしと判断された。TAK-755-3002 試験 iCSR 14.3.3 項の患者の叙述を参照のこと。
- 2[redacted] 歳女性が妊娠後期に cTTP と診断され、虚血性脳卒中及び血小板減少症を合併していた。この患者の既往歴には、妊娠 20 週時の子宮内胎児死亡に至った妊娠歴があり、その 2 週間後に脳卒中が発現していた。血小板減少症については連日の血漿交換が奏効せず、切迫した合併症と妊娠喪失の可能性がある医学的緊急事態と考えられた。この患者は妊娠していたことから TAK-755 の臨床試験に不適格となった。妊娠 33 週時からコンパッショネートユースによる TAK-755 40 IU/kg 週 1 回投与を実施した。その結果、ADAMTS13 活性値は速やかに正常化し、血小板減少症は回復した。妊娠 37 週時に帝王切開により健康児を出産した。出生児のアプガースコアは正常で、出生時体重は 1,865 g と、在胎期間に対して 1 パーセンタイル未満であった。治療担当医の報告によると、TAK-755 による安全性の懸念はなく、母親は TAK-755 の 2 週に 1 回投与を継続

している。コンパッショネートユース報告書（m5.3.5.4-2）3.3.1.1 項の患者の叙述を参照のこと。

・2[redacted]歳の妊娠女性は最近 cTTP と診断された。妊娠中期に、1 回目の急性 TTP イベントを呈し、脳卒中を発症した。この患者は一連の連日の血漿交換後に寛解に達したが、直後に TTP の 2 回目の急性増悪が発現し、ADAMTS13 活性の急速な低下、血小板数の減少、LDH の増加がみられた。標準治療が奏効不十分であったため、この患者は医学的緊急事態にあり、再発リスクが高く、妊娠を危険にさらす可能性があると判断された。この患者は妊娠していたことから TAK-755 の臨床試験に不適格となった。コンパッショネートユースにより TAK-755 を週 1 回投与したところ、ADAMTS13 活性値は速やかに正常化し、血小板減少症は回復した。治療担当医によると、極めて良好な奏効が得られ、cTTP の臨床的寛解が持続しており、有害事象は認められなかった。その後、この患者は健康児を出産した。コンパッショネートユース報告書（m5.3.5.4-2）3.3.1.2 項及び 3.3.1 項の患者の叙述を参照のこと。

授乳に対する TAK-755 の影響に関する試験は実施していない。TAK-755 が乳汁中に排泄されるか否かは不明である。

なお、TAK-755 が投与された日本人集団では妊娠に関する報告はみられなかった。

2.7.4.5.5 過量投与

281101 試験の 1 例は、TAK-755 を計画投与量の 40 IU/kg ではなく、47.5 IU/kg で単回投与を受けた。これは、治験実施医療機関が製剤ラベルに記載されている実際の濃度ではなく、名目上の濃度を誤って用いて投与量を算出したためであった（281101 試験 CSR 10.2 項）。この治験実施計画書からの逸脱による安全性の懸念は生じなかった。なお、TAK-755 が投与された日本人集団では過量投与はみられなかった。

TAK-755 の過量投与に関するその他の臨床データは得られていない。

2.7.4.5.6 薬物乱用

TAK-755 の乱用に関する臨床データは得られていない。TAK-755 は、その薬理学的特性に基づき、乱用される可能性が低い。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

281102 試験又は TAK-755-3002 試験において定期補充療法で TAK-755 の反復投与を受けた 54 例のうち、52 例がこれらの試験を継続中である〔2.7.4.1.2.1（1）〕。したがって、TAK-755 の中止後に発現又は重症度が上昇した反跳現象の影響又は事象に関するデータは限定的である。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

浮動性めまいが、281101 試験の TAK-755 の単回投与後に 2 例（15 例の 13.3%）（281101 試験 CSR 12.2.3 項）、281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データでは TAK-755 による定期補充療法下で 9 例（54 例の 16.7%）に認められた〔2.7.4.2.1.2（4）2）〕。各試験の統合データでは、標準治療による定期補充療法下で浮動性めまいが認められた患者はいなかっ

た。281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データにおける、TAK-755 による定期補充療法下の浮動性めまいの EAER は 24.9 件／100 人年であった〔2.7.4.2.1.2（4）2）〕。また、TAK-755 が投与された日本人集団においても 1 例（TAK-755-3002 試験 1 例）で浮動性めまいが認められた。

281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データでは、傾眠が 2 例（54 例の 3.7%）に認められ、計 2 件が TAK-755 による定期補充療法下で発現し、1 例（48 例の 2.1%）では標準治療による定期補充療法下で 1 件発現した（ISS/ISE 表 14.3.1.12）。傾眠の EAER は、TAK-755 による定期補充療法下で 2.9 件／100 人年、標準治療による定期補充療法下で 3.6 件／100 人年であった。TAK-755 による定期補充療法下と標準治療による定期補充療法下の両方で、1 例に傾眠 1 件が認められ、治験薬との因果関係が関連ありと判断された（ISS/ISE 表 14.3.1.13）。TAK-755 による定期補充療法下では、1 例に重度の傾眠 1 件が認められた（ISS/ISE 表 14.3.1.14）。なお、TAK-755 が投与された日本人集団では傾眠は認められなかった。

2.7.4.6 市販後データ

TAK-755 はいずれの地域でも製造販売承認を取得していない。

2.7.4.7 参考文献

[1] Stubbs MJ, Kendall G, Scully M. Recombinant ADAMTS13 in Severe Neonatal Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. N Engl J Med. 2022;387(25):2391-2.

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

[3] Syme MR, Paxton JW, Keelan JA. Drug transfer and metabolism by the human placenta. Clin Pharmacokinet. 2004;43(8):487-514.

2.7.4.8 付録

該当なし

目次

2.7.5 参考文献.....2
2.7.5.1 「2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」で使用した参考文献.....2
2.7.5.2 「2.7.2 臨床薬理試験」で使用した参考文献.....2
2.7.5.3 「2.7.3 臨床的有効性」で使用した参考文献.....2
2.7.5.4 「2.7.4 臨床的安全性」で使用した参考文献.....2

2.7.5 参考文献

2.7.5.1 「2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」で使用した参考文献

該当なし

2.7.5.2 「2.7.2 臨床薬理試験」で使用した参考文献

2.7.2.5 参考文献に記載

2.7.5.3 「2.7.3 臨床的有効性」で使用した参考文献

2.7.3.6 参考文献に記載

2.7.5.4 「2.7.4 臨床的安全性」で使用した参考文献

2.7.4.7 参考文献に記載