目次

略号一覧表 2
2.7.6 個々の試験のまとめ 4
2.7.6.1 国際共同第 1 相試験（281101 試験） 2.7.6.1-1
2.7.6.2 国際共同第 3 相試験（281102 試験） 2.7.6.2-1
2.7.6.3 国際共同第 3b 相試験（TAK-755-3002 試験） 2.7.6.3-1

略号一覧表

略号	略していない表現又は説明（英語）	略していない表現又は説明（日本語）
ADAMTS13	a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, number 13	トロンボスポンジン 1 型モチーフを有するディスインテグリン及びメタロプロテイナーゼ第 13 番
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under 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
AUC_{last}	area under the concentration-time curve from time 0 to time of the last quantifiable concentration	投与後 0 時間から最終定量可能時間までの血漿中活性（濃度）－時間曲線下面積
$AUMC_{\infty}$	area under the first moment concentration-time curve from time 0 to infinity, calculated using the observed value of the last quantifiable concentration	投与後 0 時間から無限大時間までの一次モーメント－時間曲線下面積
$C_{ave,168}$	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）
CBC	completed blood count	全血球計算
CD	cluster of differentiation	分化抗原群
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CI	confidence interval	信頼区間
CL	clearance	全身クリアランス
C_{max}	maximum concentration	最高血漿中活性（濃度）
COVID-19	Coronavirus Disease 2019	新型コロナウイルス感染症
C_{trough}	trough concentration	血漿中トラフ活性（濃度）
cTTP	congenital thrombotic thrombocytopenic purpura	先天性血栓性血小板減少性紫斑病
DMC	Data monitoring committee	データモニタリング委員会
EC	Ethics Committee	倫理委員会
ECG	electrocardiogram	12 誘導心電図
eCRF	electronic case report form	電子症例報告書
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定法
EQ-5D-3L	EuroQol 5 Dimensions Questionnaire 3-Level	－
EQ-5D-Y	EQ-5D-youth	－
EU	European Union	欧州連合
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FFP	fresh-frozen plasma	新鮮凍結血漿
FRETS-VWF73	fluorescence resonance energy transfer substrate composed of 73 amino acids from the A2 domain of von Willebrand factor	フォン・ヴィレブランド因子の A2 ドメインの 73 個のアミノ酸から構成される蛍光共鳴エネルギー転移基質
FVIII	Factor VIII	血液凝固第 VIII 因子
GP1b	glycoprotein 1b	糖タンパク質 1b
HCV	hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HRQoL	health-related quality of life	－
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

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）
IgA	immunoglobulin A	免疫グロブリン A
IgE	immunoglobulin E	免疫グロブリン E
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IgM	immunoglobulin M	免疫グロブリン M
INR	international normalized ratio	国際標準比
IR	incremental recovery	上昇回収率
iTTP	immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura	後天性（免疫性）血栓性血小板減少性紫斑病
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LLOQ	lower limit of quantitation	定量下限
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
mFAS	modified full analysis set	修正した最大の解析対象集団
MRT	mean residence time	平均滞留時間
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
[redacted]	[redacted]	[redacted]
PCR	Polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PD	pharmacodynamic(s)	薬力学
PedsQL	Pediatric Quality of Life	－
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
Q1W	once weekly	週 1 回
Q2W	once every 2 weeks	2 週に 1 回
Q3W	once every3 weeks	3 週に 1 回
rADAMTS13	recombinant ADAMTS13	遺伝子組換え ADAMTS13
S/D	solvent/detergent	有機溶媒／界面活性剤
SF-36	36-Item Short Form Health Survey	－
[redacted]	[redacted]	[redacted]
$t_{1/2}$	half-life	消失半減期
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬投与後に発現した有害事象
t_{max}	time to maximum concentration	最高血漿中活性（濃度）到達時間
TSQM-9	Abbreviated 9-item Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication	－
TTP	thrombotic thrombocytopenic purpura	血栓性血小板減少性紫斑病
ULN	upper limit of normal	基準値上限
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:Ag	von Willebrand factor: antigen	フォン・ヴィレブランド因子：抗原
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
λ_z	terminal disposition phase rate constant	終末相における消失速度定数

2.7.6 個々の試験のまとめ

項番号	試験番号 相 実施地域 ステータス 添付資料番号	対象 試験デザイン	目的	用法・用量	登録被験者数	評価 ／ 参考
2.7.6.1	281101 試験 第 1 相 国際共同試験 完了 5.3.3.2-1	重度の先天性 ADAMTS13 欠乏患者（ADAMTS13 活性 6%未満）を対象として、3 用量での安全性（免疫原性を含む）及び薬物動態を評価する第 1 相、多施設共同、オープン、用量漸増試験。	安全性 薬物動態 用量探索	各コホートで規定された用量で TAK-755 を単回、静脈内投与する。 コホート 1：5 IU/kg コホート 2：20 IU/kg コホート 3：40 IU/kg	コホート 1：3 例 コホート 2：3 例 [a] （日本人 1 例） コホート 3：9 例（日本人 1 例）	評価
2.7.6.2	281102 試験 第 3 相 国際共同試験 実施中 5.3.5.1-1	重度の先天性 ADAMTS13 欠乏患者（ADAMTS13 活性 10%未満）を対象として、急性 TTP イベントの予防及び治療における TAK-755 の安全性及び有効性を評価する第 3 相、無作為化、対照、ピボタル試験。 第 1～3 期（各 6 ヵ月）で構成される。第 1 期及び第 2 期は無作為化クロスオーバー期間であり、標準治療（血漿製剤による治療）、及び TAK-755 [redacted] 又は TAK-755 [redacted]、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日以降に登録の場合）を投与する。第 3 期ではすべての患者に TAK-755 [redacted] を投与する。	有効性 安全性 薬力学 薬物動態 同等性／同質性 HRQoL	定期補充療法コホート [b] 第 1 期・第 2 期： 実薬群）TAK-755 40 IU/kg を Q2W 又は Q1W で [c]、静脈内投与する。 対照薬群）FFP、S/D 処理されたプール血漿又は FVIII/VWF 濃縮製剤を治験担当医師が推奨するレジメンで静脈内投与する。Q2W 又は Q1W を強く推奨する。 第 3 期： TAK-755 40 IU/kg を Q2W 又は Q1W で [c]、静脈内投与する。 オンデマンド療法コホート 実薬群）TAK-755 を初回用量として 40 IU/kg、2 日目に 20 IU/kg、その後急性 TTP イベントの消失 2 日後まで 15 IU/kg を連日静脈内投与する。 対照薬群）治験担当医師が推奨する標準治療レジメンで連日投与する。	定期補充療法コホート 48 例 [d]（日本人 5 例） オンデマンド療法コホート 5 例 [d]（日本人の登録なし）	評価

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

ADAMTS13=トロンボスポンジン 1 型モチーフを有するディスインテグリン及びメタロプロテイナーゼ第 13 番、HRQOL=健康に関連した生活の質、FFP=新鮮凍結血漿、FVIII=血液凝固第 VIII 因子、Q2W=2 週に 1 回、Q1W=週 1 回、S/D=有機溶媒／界面活性剤、TTP=血栓性血小板減少性紫斑病、VWF=フォン・ヴィレブランド因子。

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

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

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

d) 無作為化された症例数。

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

f) 登録され 1 回以上 TAK-755 の投与を受けた症例数。

武田薬品工業株式会社

2.7.6.1 国際共同第 1 相試験（281101 試験）

：添付資料番号 5.3.3.2-1（評価）

治験の表題

A Phase 1, Prospective, Uncontrolled, Open-label, Multicenter, Dose-escalation Study Evaluating the Safety and Pharmacokinetics in Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (hTTP)

治験実施医療施設

国内 2 施設及び海外 11 施設

試験期間

2014 年 9 月 30 日～2016 年 2 月 22 日

試験の種類

第 1 相

2.7.6.1.1 試験方法

本試験では、cTTP[1]患者を対象として、TAK-755 を 3 用量（5、20 及び 40 U/kg）で投与したときの安全性（有害事象及び免疫原性）及び薬物動態を非対照、オープン、多施設共同、用量漸増試験により評価した。

2.7.6.1.1.1 試験の目的

主要目的

TAK-755 を 5、20 及び 40 U/kg の用量で単回投与したときの有害事象（重篤及び非重篤）の発現並びに TAK-755 に対する結合抗体及びインヒビターの発現を含む安全性の評価

副次目的

- TAK-755 を 5、20 及び 40 U/kg の用量で単回投与したときの薬物動態の評価
- TAK-755 が血漿中の VWF 活性、VWF 抗原量及びマルチマーパターンに及ぼす影響の評価

探索的目的

- 患者の HRQoL 及び過去の治療歴の評価

2.7.6.1.1.2 試験デザイン

本試験は、重度 cTTP（血漿中 ADAMTS13 活性が 6%未満）と診断された患者 14 例を用量コホート 1（5 U/kg）に 3 例、用量コホート 2（20 U/kg）に 3 例、及び用量コホート 3（40 U/kg）に 8 例を割り当て、TAK-755 の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、用量漸増試験である。

2.7.6.1.1.3 対象及び組入れ基準

（1）選択基準

以下の基準をすべて満たす患者を適格とする。

[1] 治験実施計画書ではhTTPと表記。

1. 年齢が 12～65 歳（ポーランド、及びドイツでは 18～65 歳）の患者。各用量コホートの最初の 2 例は 18 歳以上とする（英国、ポーランド及びドイツは該当せず）。
2. 本人又は代諾者が文書により本治験への参加に同意した患者。
3. 以下に定義された重度の先天性 ADAMTS13 欠乏症の診断が確認されている患者。
   - 過去に遺伝子検査で確認された、又はスクリーニング時に確認されている。

   かつ
   - ADAMTS13 活性が 6%未満であることが、既往歴又はスクリーニング時の検査から確認されている。

   注：FFP 又は他の ADAMTS13 含有製剤による予防的治療を受けている患者は、血中 ADAMTS13 活性がスクリーニング時に 6%を超えていてもよい。
4. ADAMTS13 の薬物動態評価に影響するクリオプレシピテート、FFP 又は他の ADAMTS13 含有製剤の投与を、治験薬投与前に少なくとも 10 日間中断できる患者。
5. スクリーニング時に、重症 TTP のいかなる症状及び徴候も示していない患者。スクリーニング時に軽微な臨床検査値異常（LDH が基準値上限の 3 倍以下、血小板数が 100,000/μL 以上）を示した場合でも、数値が安定している患者は登録可能。
6. 18 歳以上の患者では Karnofsky スコアが 60%以上、18 歳未満の患者では Lansky スコアが 70%以上（英国、ポーランド及びドイツでは 18 歳未満の患者は本治験の対象外である）。
7. 抗体検査又は PCR 検査の結果が HCV 陰性である患者。HCV 陽性の場合は、疾患が慢性であっても安定している患者[2]。
8. 妊娠可能な女性の場合、妊娠検査が陰性で、治験期間中に適切な避妊方法を用いることに同意している患者。
9. 治験実施計画書の要件事項を遵守する意思及び能力がある患者。

（2）除外基準

以下の基準のいずれかに該当する患者を除外した。

1. 後天性 TTP を含む他の TTP 様疾患（例：微小血管障害性溶血性貧血）と診断されている患者。
2. ハムスタータンパク質又はそれ以外の治験薬の成分に対して既知の過敏症がある患者。
3. スクリーニング時に ADAMTS13 に対するインヒビター保有の既往歴がある、又はインヒビターを保有している患者。
4. 季節性のアレルギー性鼻炎／結膜炎／軽症喘息、食物アレルギー又は動物アレルギーを除く、免疫疾患の既往歴がある患者。
5. 自己免疫疾患（特に全身性エリテマトーデス、アミロイドーシス、抗リン脂質抗体症候群、血管炎、他の溶血性貧血、播種性血管内凝固又は全身性強皮症）の既往歴がある患者。

[2] ドイツ：B型肝炎患者は組入れ可能とした。

6. 治験担当医師により再発が重大な結果をもたらす可能性があると判断される、重症脳卒中などの重大な神経事象の既往歴がある患者。軽微な神経疾患又はその既往歴のある患者については、治験責任医師の判断に基づき登録可能とする。
7. HIV 陽性で、CD4 陽性細胞数が 200/mm^3 未満の患者。
8. 心血管疾患（NYHA 分類 3～4）と診断されている患者。
9. 治験参加期間中に、待機手術を受ける予定のある患者。
10. 重症肝疾患〔例えば、血清 ALT が基準値上限の 3 倍、INR 値が 1.5 超、低アルブミン血症、又は門脈圧亢進（例：他の理由では説明できない脾腫がある、食道静脈瘤の既往がある）〕と診断されている患者。
11. 重症糸球体疾患（顕性タンパク尿及び血清クレアチニン 2.5 mg/dL 以上）と診断されている患者。
12. 治験登録前 30 日以内に免疫調節薬による長期治療を受けていた患者､及びステロイドを使用している場合、局所投与（例えば、軟膏剤、経鼻スプレー剤）を除いて、ヒドロコルチゾン 10 mg/日超相当量が投与されていた患者。ヒドロコルチゾンの単回ボーラス投与（100 mg 静注）は可とする。
13. 治験登録前 6 ヵ月以内に薬物乱用又はアルコール乱用の既往歴のある患者。
14. 余命が 3 ヵ月に満たない患者。
15. 治験担当医師により、治験手順に協力できない、又はその意思がないとみなされた患者。
16. 治験責任医師又は治験分担医師の家族又は従業員。
17. 本治験の性質、適用範囲及び起こり得る結果について理解することができない何らかの状態にある、又は非協力的な態度を取る可能性がある患者。
18. 女性の場合、登録時に妊娠中又は授乳中の患者。
19. 登録前 30 日以内に他の医薬品又は医療機器の治験に参加した患者。
20. 治験期間中に他の医薬品又は医療機器の治験に参加する予定の患者。

2.7.6.1.1.4 計画被験者数

cTTP 患者 14 例を登録する。計画被験者数は、TAK-755 を投与したときの免疫原性を含む安全性及び薬物動態に関する記述的情報を得る目的であったため、検出力を算出せずに症例数を決定した。

2.7.6.1.1.5 投与方法、投与量及び投与期間

- 投与方法：静脈内投与
- 用量：5 U/kg、20 U/kg 及び 40 U/kg
- 投与頻度：単回投与
- 投与期間：6～8 週間

2.7.6.1.1.6 評価項目及び評価基準

（1）評価項目

1）主要評価項目

治験薬投与後 28 日（±3 日）までの結合抗体及びインヒビターの発現を含む有害事象（重篤及び非重篤）の発現。

2）副次評価項目

- 用量コホート 1、2 及び 3 における TAK-755 単回投与後の、ADAMTS13 活性及び ADAMTS13 抗原量に関する標準的な薬物動態パラメータ：IR、投与後の C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、MRT、CL、AUC 及び V_{ss}
- TAK-755 単回投与前後の VWF:RCo 活性及び VWF 抗原量の測定並びに VWF マルチマーパターン

3）探索的評価項目

- SF-36
- EQ-5D-3L
- 治療歴：患者の cTTP に対する過去の治療歴を評価する探索的質問票調査

（2）評価基準

1）薬物動態の評価

薬物動態の評価は、スクリーニング時、薬物動態評価の来院時、及び治験終了来院時に実施する。

ADAMTS13 活性及び ADAMTS13 抗原量、VWF:RCo 活性、VWF 抗原量、VWF 構造解析（VWF マルチマーパターン、ADAMTS13 による切断産物）の評価は中央検査施設で行い、投与前（投与開始前 1 時間以内）及び投与後 15 分、30 分、1、3、6、9、12、24、48、96、144、168、192、216、240、264 及び 288 時間に血液検体を採取する。

薬物動態評価に使用するパラメータを以下に示す。

- ADAMTS13 活性及び ADAMTS13 抗原量の IR
- ADAMTS13 活性及び ADAMTS13 抗原量に関する C_{max}、t_{max}、V_{ss}、AUC、CL 及び MRT
- ADAMTS13 活性及び ADAMTS13 抗原量の $t_{1/2}$
- VWF:RCo 及び VWF 抗原量の時間的推移
- VWF 構造解析（VWF マルチマーパターン及び ADAMTS13 による切断産物）

2）安全性の評価

安全性はバイタルサイン、有害事象、血液生化学的検査及び血液学的検査により評価する。

治験実施計画書により要求されているすべての臨床検査は、中央検査施設で行い、血液生化学的検査パラメータ及び全血球計算（血球分画を含む）の検査パネルは、TTP の急性再燃の徴候の有無を確認するために現地の検査施設で実施する。

rADAMTS13 に対する中和抗体及び総結合抗体の存在は投与後 28 日（±3 日）まで検討する。0.6「ベセスダ」単位以上の力価は陽性とみなす。

2.7.6.1.1.7 解析手法

（1）安全性及び免疫原性データの解析

治験薬投与後 28 日（±3 日）までに発現した、結合抗体及びインヒビターの発現を含む重篤及び非重篤な有害事象は、最新版の MedDRA に従って集計し、要約する。これらの事象の発現数及び発現頻度（正確な 95%信頼区間）を用量コホート別に集計する。

（2）薬物動態解析

rADAMTS13 の濃度データ、薬物動態パラメータ並びに血漿中 VWF:RCo 活性、VWF 抗原量及び VWF マルチマーは用量コホート別に記述統計を用いて一覧表に要約する。患者の濃度－時間データは用量コホート別に個別に図示する。

薬物動態パラメータは SAS 9.1.3 以降（SAS Institute, Inc., Cary, North Carolina, USA）を用いてノンコンパートメント法により、患者個別に AUC、IR、C_{max}、AUC、t_{max}、$t_{1/2}$、MRT、CL 及び V_{ss} を算出する。これらのパラメータは、適宜、別途用量コホート別に、中央値、変動係数、幾何平均値及び対応する 90%信頼区間により要約する。

（3）探索的評価項目

HRQoL 尺度（SF-36v2 及び EQ-5D-3L）及び過去の治療歴の質問は、用量コホート別に記述統計解析により評価する。被験者数が少ないため、個々のデータポイントも示す。

2.7.6.1.1.8 試験スケジュール

試験スケジュールを表 2.7.6.1-1 に示す。

表 2.7.6.1-1　試験スケジュール

Procedures/ Assessments	Screening Visit[c] (Day -28 to 1)	Pharmacokinetic Assessments[a, b]		Study Completion/ Termination Visit 28 ±3 Days After IP Infusion (Day 28 ±3 Days)
		PK Baseline Visit Prior to Each IP Infusion (Day 1)	IP Infusion[d] Visit for PK Assessment [at 5, 20, or 40 U/kg BAX 930] (Day 1 to 12)	
Informed consent[e]	X			
Demographic data	X			
Eligibility criteria (Inclusion/Exclusion criteria)	X	X		
Medical history	X			
ECG	X	X[g]	X[h]	
Physical examination	X	X	X[i]	X
Concomitant medications and non-drug therapy	X	X	X	X
IP infusion			X	
Adverse events		X	X	X
Vital signs	X	X[j]	X[j]	X
Laboratories[f, k]	X	X	X	X
Schedule next visit	X		X	
HRQOL assessment	X			

ADAMTS13= a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, number 13; FFP=fresh-frozen plasma; HRQOL=health-related quality of life; IP=investigational product; PK=pharmacokinetic

a. In each Dose Cohort, if adolescent subject(s) are available, 96±2hrs safety data of 2 adult subjects needs to be reviewed by Sponsor's Medical Director prior IP dosing.
b. Subjects will need to be hospitalized for at least 96-hrs after IP infusion.
c. Subjects who have already completed treatment in Dose Cohorts 1 or 2, and no safety issue occurred may re-enter the study at the highest dosage level in Dose Cohort 3. In such case, screening evaluations have to be repeated, except genetic testing, analysis of blood group, as well as completion of HRQoL questionnaires.
d. At least 10 days (240 hours) must have elapsed since the previous administration of FFP or any other ADAMTS13 containing product and the subject must not display any severe signs of TTP symptomatology, minor (but stable) lab abnormalities are acceptable.
e. Occurs at enrollment (before screening).
f. For laboratory assessments, see Protocol Section 20.4 and Section 20.5.
g. 12-lead electrocardiogram (ECG): within 1 hr before IP infusion.
h. 12-lead electrocardiogram (ECG): 30 min (±5 min), 3 hrs (±15 min), and 24 hrs (±2 hrs) after IP infusion.
i. Physical examination including basic neurological examination and vital signs will be performed at the 96-hrs post-infusion sampling time-point.
j. Vital signs (pulse rate, respiratory rate, and blood pressure) should be recorded within 15 minutes before and 15 ±5 minutes, 1 hour (±5 min), 3 hours (±10 min), 6 hours (±10 min), 12 ±2 hours, 24 ±2 hours, 48 ±2 hours, 96 ±2 hours, 144 ±4 hours, 216 hours (±4 hours), and 288 hours (±4 hours) after completion of IP infusion.
k. The presence of immunoglobulin E antibodies will be assessed only in subjects who experience allergic reactions.

Source: Study 281101 Protocol Table 3

2.7.6.1.2 試験成績

2.7.6.1.2.1 患者の構成及びデータの取扱い

（1）患者の内訳

本治験に組み入れられた患者の内訳を表 2.7.6.1-2 に示す。

9 施設で 16 例の患者を登録し、15 例（93.8%）に治験薬を投与し、治験を完了した。用量コホート別の内訳は次のとおりであった。

・用量コホート 1（5 U/kg）には 3 例が割り当てられ、3 例全例が治験薬の投与を受け、治験を完了した。

・用量コホート 2（20 U/kg）には 4 例が割り当てられ、そのうち 3 例が治験薬の投与を受けた。4 例中 1 例は、治験実施計画書に規定された期間に治験薬の投与を受けなかったため、治験依頼者の判断により治験薬投与前に試験参加を中止した。
・用量コホート 3（40 U/kg）には 9 例が割り当てられ、9 例全例が治験薬投与を受け、治験を完了した。

登録された 16 例のうち治験薬の投与を受けた 15 例（93.8%）を薬物動態の最大の解析対象集団（PKFAS）及び Safety Analysis Set に含めた。

表 2.7.6.1-2　用量コホート別の患者の内訳

	n (%)			
	5 U/kg (N=3)	20 U/kg (N=4)	40 U/kg (N=9)	Total (N=16)
Completed	3 (100.0)	3 (75.0)	9 (100.0)	15 (93.8)
Discontinued	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (6.3)
Primary Reason for Discontinuation				
Screen Failure	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject had adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinuation by subject	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Physician decision	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (6.3)

Source: Study 281101 CSR Table 1

（2）治験実施計画書からの逸脱

治験期間中に治験実施計画書からの重大な逸脱が 1 例（ID：[redacted]）で報告された。治験実施医療機関が治験薬のラベルを読み間違え、患者に投与する治験薬の用量を実際の濃度ではなく名目濃度を用いて計算したため、当該患者は 40 U/kg ではなく 47.5 U/kg の治験薬投与を受けた。治験依頼者及び EC には報告したが、PKFAS 及び Safety Analysis Set からは除外しなかった。

治験期間中、15 例に 61 件の軽微な逸脱が報告された。軽微な治験実施計画書からの逸脱は、同意取得、臨床検査、原資料、治験手順及び来院スケジュールのカテゴリーで報告された。

2.7.6.1.2.2 患者背景

患者背景を表 2.7.6.1-3 に示した。

表 2.7.6.1-3　患者背景（Safety Analysis Set）

	5 U/kg (N=3)	20 U/kg (N=3)	40 U/kg (N=9)	合計 (N=15)
Age (Years)				
Mean	30.3	32.7	27.4	29.1
Min, Max	2[redacted], 4[redacted]	2[redacted], 3[redacted]	16, 40	16, 41
Sex				
Male	1	1	5	7
Female	2	2	4	8
Race				
Asian	0	1	1	2
Black Or African American	0	0	1	1
White	3	2	7	12
Ethnicity				
Hispanic Or Latino	0	0	0	0
Not Hispanic Or Latino	3	3	9	15
Weight (kg)				
Mean	63.7	75.0	80.0	75.7
Min, Max	4[redacted], 7[redacted]	4[redacted], 12[redacted]	58, 129	44, 129
Height (cm)				
Mean	173.0	168.7	174.3	172.9
Min, Max	15[redacted], 18[redacted]	15[redacted], 18[redacted]	166, 187	152, 188
BMI（kg/m^2）				
Mean	20.900	24.940	25.955	24.741
Min, Max	19.044, 21.857	19.141, 35.650	19.379, 37.923	19.044, 37.923

BMI: Body mass index
Source: Study 281101 CSR Table 4

2.7.6.1.2.3 薬物動態の評価

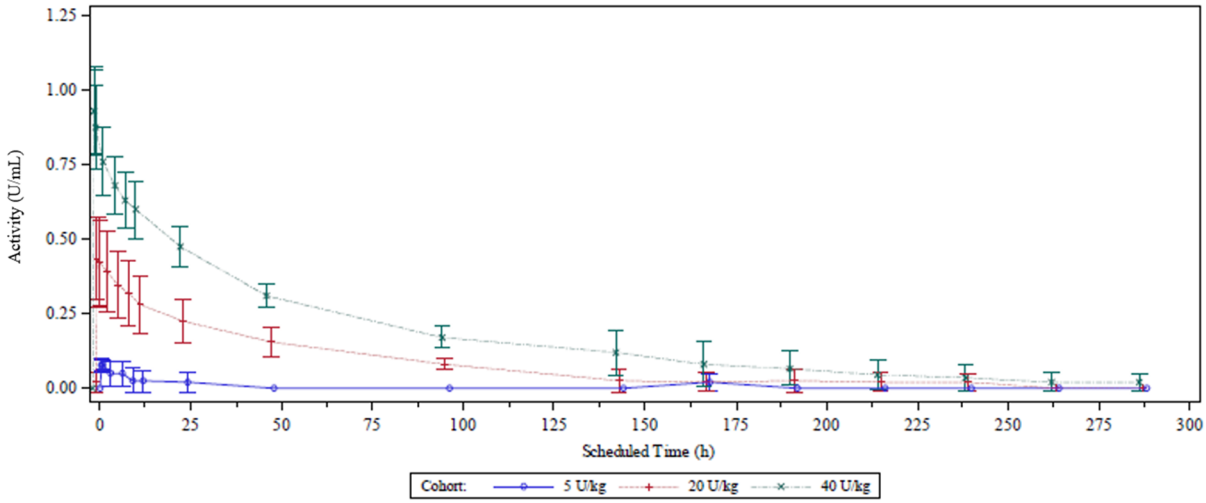
（1）ADAMTS13 活性

ADAMTS13 活性は FRETS-VWF73 アッセイ及び市販されている[redacted]社の[redacted]活性アッセイの 2 種類の生物試料分析方法で評価した。

ADAMTS13 活性の主要解析として FRETS-VWF73 アッセイを用いて評価した、成人患者の ADAMTS13 活性の平均値の時間的推移及び ADAMTS13 活性の薬物動態パラメータをそれぞれ図 2.7.6.1-1 及び表 2.7.6.1-4 に示す。

成人 cTTP 患者では、TAK-755 投与前の ADAMTS13 活性は、1 例を除く全例で定量下限未満であった。TAK-755 を 5、20 又は 40 U/kg で単回静脈内投与したときの ADAMTS13 活性に用量比例性が認められた。ADAMTS13 活性は、投与後の最初の評価時点で定量可能となり、投与後 1 時間以内に C_{max} に到達し、その後低下した。

TAK-755 20 及び 40 U/kg 投与後の C_{max} の幾何平均値はそれぞれ 0.398 及び 0.948 U/mL、AUC_{∞}の幾何平均値はそれぞれ 19.1 及び 53.1 U*h/mL であり、概ね曝露量の用量比例性が示された。



Source: Study 281101 CSR Figure 4 and Table 34

図 2.7.6.1-1　成人の 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（PKFAS）

表 2.7.6.1-4　成人の cTTP 患者に TAK-755　5、20 及び 40 U/Kg を単回静脈内投与時の ADAMTS13 活性の薬物動態パラメータ（PKFAS）

Pharmacokinetic Parameters	Mean (Standard Deviation) [Geometric Mean]		
	5 U/kg (N=3) [a]	20 U/kg (N=3)	40 U/kg (N=7)
IR (U/mL* kg/U)	0.0155 (0.00307) [0.0153]	0.0208 (0.00723) [0.0200]	0.0234 (0.00351) [0.0232]
C_{max} (U/mL)	0.080 (0.018) [0.079]	0.415 (0.149) [0.398]	0.957 (0.140) [0.948]
t_{max} (h) [b]	1.00 (0.52-1.00)	0.33 (0.25-0.53)	0.37 (0.22-0.58)
AUC_{∞} (h*U/mL)	ND	19.5 (4.89) [19.1]	54.5 (14.9) [53.1]
$AUC_{(0-t)}$ (h*U/mL)	0.706 (0.858) [0.325]	15.8 (4.88) [15.3]	49.2 (14.1) [47.8]
$t_{1/2}$ (h)	ND	45.1 (21.2) [42.1]	60.5 (13.5) [59.2]
MRT_{∞} (h)	ND	62.100 (27.641) [58.464]	87.656 (26.339) [84.178]
CL (mL/h)	ND	72.8 (24.5) [70.2]	65.2 (24.2) [62.0]
V_{ss} (mL)	ND	4240 (1230) [4110]	5300 (1030) [5220]

ADAMTS13=a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, number 13; AUC_{∞}=area under the concentration-time curve from time zero to infinity; $AUC_{(0-t)}$=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; 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_{∞} $t_{1/2}$, MRT_{∞}, CL, and V_{ss}.

b Median (min-max)

Source: Study 281101 CSR Table 11

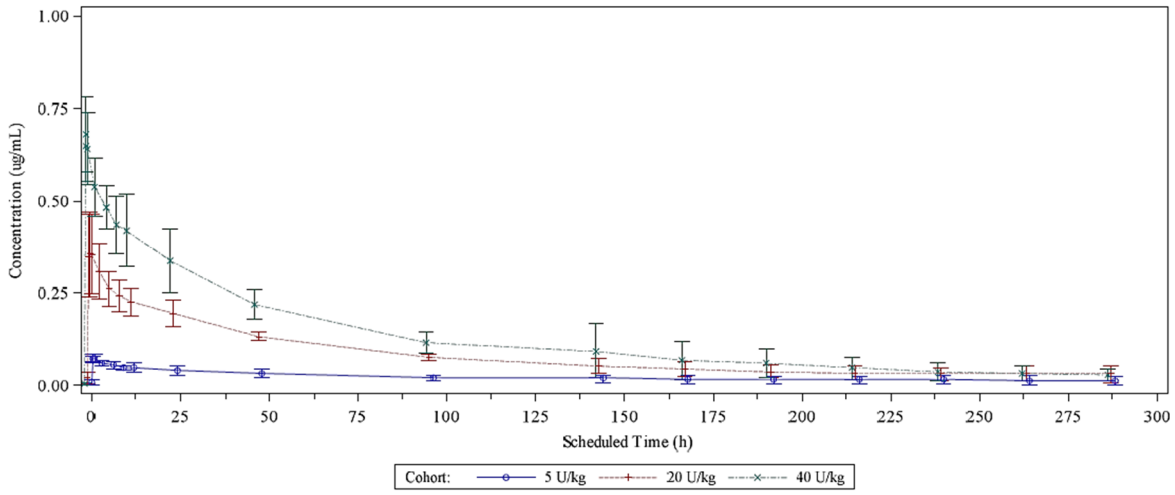
（2）ADAMTS13 抗原量

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により測定した。

成人患者の ADAMTS13 抗原量の平均値の時間的推移及び ADAMTS13 抗原量の薬物動態パラメータをそれぞれ図 2.7.6.1-2 及び表 2.7.6.1-5 に示す。

成人 cTTP 患者では、TAK-755 投与前の ADAMTS13 抗原量は 2 例（5 及び 40 U/kg 用量コホートの各 1 例）を除き定量可能ではあったものの低値であった。TAK-755 を 5、20 又は 40 U/kg で単回静脈内投与したときの ADAMTS13 抗原量で用量比例性が示された。ADAMTS13 抗原量は、ADAMTS13 と同様に投与後に増加し、投与後 1 時間以内に C_{max} に到達し、その後低下した。

TAK-755 20 及び 40 U/kg 投与後の C_{max} の幾何平均値はそれぞれ 0.323 及び 0.672 µg/mL、AUC_{∞}の幾何平均値はそれぞれ 18.3 及び 36.0 µg*h/mL であり、曝露量の用量比例性が示された。



Source: Study 281101 CSR Figure 4, Table 34

図 2.7.6.1-2　成人の 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（PKFAS）

表 2.7.6.1-5　成人の cTTP 患者に TAK-755　5、20 及び 40 U/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（PKFAS）

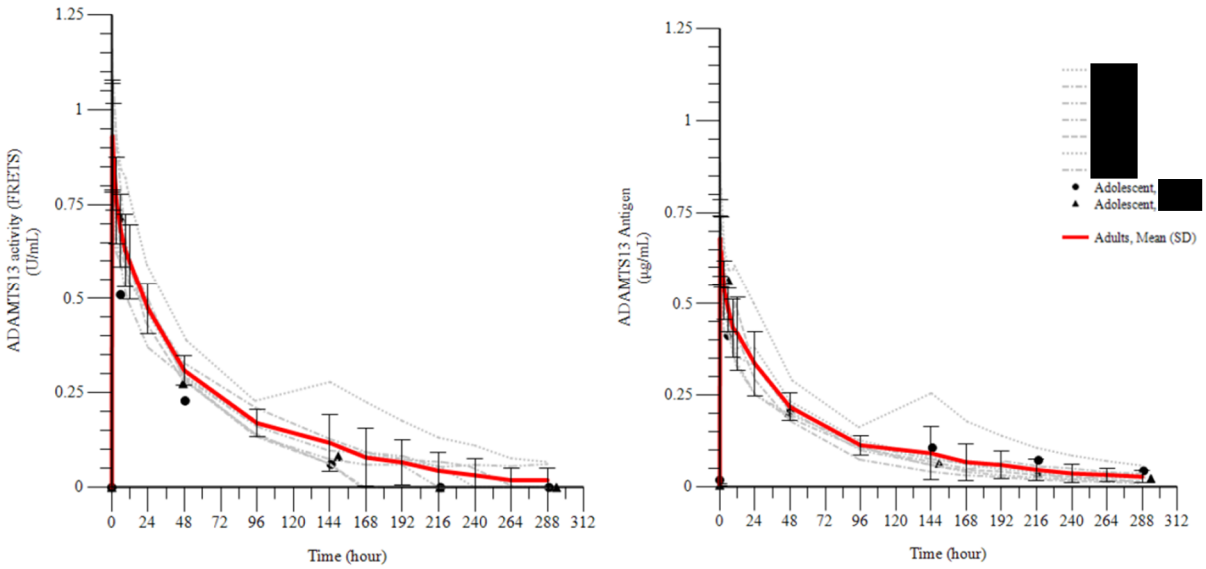
Pharmacokinetic Parameters	Mean (Standard Deviation) [Geometric Mean]		
	5 U/kg (N=3)	20 U/kg (N=3)	40 U/kg (N=7)
IR (μg/mL*kg/μg)	0.0181 (0.00120) [0.0180]	0.0252 (0.00912) [0.0241]	0.0247 (0.00427) [0.0244]
C_{max} (μg/mL)	0.065 (0.002) [0.065]	0.338 (0.126) [0.323]	0.678 (0.103) [0.672]
t_{max} (h) [a]	0.25 (0.25-0.52)	0.55 (0.53-0.97)	0.30 (0.22-1.12)
AUC_{∞} (μg*h/mL)	4.72 (1.02) [4.66]	18.4 (1.73) [18.3]	37.6 (13.5) [36.0]
AUC_t (μg*h/mL)	4.05 (0.449) [4.03]	17.3 (2.25) [17.2]	35.3 (11.6) [34.1]
$t_{1/2}$ (h)	90.7 (32.9) [86.3]	59.1 (20.1) [57.1]	67.4 (13.5) [66.2]
MRT_{∞} (h)	132.989 (58.371) [123.954]	86.105 (36.998) [81.415]	88.376 (21.586) [86.270]
CL (mL/h)	50.1 (20.1) [46.9]	53.0 (26.2) [49.2]	64.5 (24.1) [61.5]
V_{ss} (mL)	6050 (2170) [5810]	4160 (1300) [4010]	5510 (1680) [5300]

ADAMTS13= a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, number 13; AUC_{∞}=area under the concentration-time curve from time zero to infinity ; $AUC_{(0-t)}$=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; max=maximum; min=minimum; MRT=mean residence time; $t_{1/2}$=half-life; t_{max}=time to maximum concentration; V_{ss}=steady-state volume of distribution.
a Median (min-max).
Source: Study 281101 CSR Table 11

（3）青年期患者における ADAMTS13 活性及び ADAMTS13 抗原量

成人及び青年期の患者に TAK-755 40 U/kg を投与したときの ADAMTS13 活性（FRETS-VWF73 アッセイ）及び ADAMTS13 抗原量の平均値の時間的推移を図 2.7.6.1-3 に示す。

ADAMTS13 活性及び ADAMTS13 抗原量のいずれについても、データは限られるものの、成人と青年期の患者の間に大きな差がないことが示唆された。青年期患者（患者 ID：[redacted] 及び [redacted]）2 例の薬物動態検体を採取した時点に測定した、ADAMTS13 活性及び ADAMTS13 抗原量は、同じ時点の成人患者で得られた ADAMTS13 活性及び ADAMTS13 抗原量の範囲内であった。



Source: Study 281101 CSR Figure 10, Table 34, and Listing 13

図 2.7.6.1-3　成人及び青年期の cTTP 患者に TAK-755 40 U/kg を単回静脈内投与時の ADAMTS13 活性及び ADAMTS13 抗原量（平均値±SD）の時間的推移（PKFAS）

2.7.6.1.2.4 薬力学の評価

（1）VWF マルチマーパターン及び ADAMTS13 による VWF 切断産物

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検体では、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、超巨大 VWF マルチマーも認められた。TAK-755 5、20 及び 40 U/kg の単回投与後は、20 及び 40 U/kg の高用量において、投与後最初の 24 時間に大型マルチマーが減少し、中型マルチマーが増加する傾向が認められた。

同様に、ADAMTS13 による VWF 切断産物についても、用量依存性が示された。

（2）VWF:RCo 活性、VWF 抗原量〔VWF (%)〕、LDH 及び血小板

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（VWF 活性）及び VWF 抗原量〔VWF（%）〕の投与後の平均値は、いずれの用量においても、TAK-755 の単回投与後最初 24 時間までのほとんどの時点で、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、40 U/kg 投与後 9 時間でベースラインとの差として約 30%の低下が認められた。

LDH 及び血小板数については、いずれの用量においても投与後最初の 96 時間で、LDH の減少及び血小板数の増加が認められた。

2.7.6.1.2.5 安全性の評価

（1）治験薬の曝露状況

全体で 15 例が治験実施計画書に従って治験薬の投与を受けた（表 2.7.6.1-6）。

・用量コホート 1（5 U/kg）の患者 3 例に投与された実際の用量の全体平均は 5.141 U/kg（範囲：4.870～5.361 U/kg）であった。

・用量コホート 2（20 U/kg）の患者 3 例に投与された実際の用量の全体平均は 19.917 U/kg（範囲：19.649～20.131 U/kg）であった。
・用量コホート 3（40 U/kg）の患者 9 例に 40 U/kg の TAK-755 が投与された。この用量コホートの患者に投与された実際の用量の全体平均は 40.774 U/kg（範囲：39.752～47.547 U/kg）であった。

全体の実際対計画比の平均は 1.016 であった。

表 2.7.6.1-6　治験薬の曝露状況（Safety Analysis Set）

Actual Dose (U/kg)	5 U/kg (N=3)	20 U/kg (N=3)	40 U/kg (N=9)	Total (N=15)
Mean (SD)	5.141 (0.249)	19.917 (0.245)	40.774 (2.542)	29.476 (15.240)
Median	5.192	19.970	39.964	39.828
Min, Max	4.870, 5.361	19.649, 20.131	39.752, 47.547	4.870, 47.547

Max=maximum, Min=minimum, SD=standard deviation
Source: Study 281101 CSR Table 6

（2）有害事象

1）有害事象の概要

有害事象の概要を表 2.7.6.1-7 に示す。

死亡例、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、重度の有害事象並びに breakthrough TEAE[3]は認められなかった。有害事象の発現は全体で 12 例（80.0%）、用量コホート 1、2 及び 3 ではそれぞれ 3 例（100%）、2 例（66.7%）及び 7 例（77.8%）であった。

[3] 急性TTPの1つ以上の臨床症状（腎機能低下、神経症状悪化若しくは発熱）及び／又は血小板数の顕著な減少（50%減少若しくは100,000/μL未満）、及びLDHの3倍の増加（281101試験治験実施計画書8.6）。

表 2.7.6.1-7　有害事象の概要（Safety Analysis Set）

	n (%)			
	5 U/kg (N=3)	20 U/kg (N=3)	40 U/kg (N=9)	Total (N=15)
TEAEs	3 (100.0)	2 (66.7)	7 (77.8)	12 (80.0)
Severe TEAEs	0	0	0	0
TEAEs Related to Investigational Product	0	0	3 (33.3)	3 (20.0)
TEAEs Related to Study Procedure	0	1 (33.3)	2 (22.2)	3 (20.0)
TEAEs Leading to Discontinuation of Study	0	0	0	0
TEAEs Leading to Discontinuation/Interruption of Study IP	0	0	0	0
Breakthrough TEAEs	0	0	0	0
TESAEs	0	0	0	0
TESAEs Related to Investigational Product	0	0	0	0
TEAEs Leading to Death	0	0	0	0

AE=Adverse event. eCRF=Electronic case report form. IP=Investigational Product. TEAE=Treatment-emergent adverse event. TESAE=treatment-emergent serious adverse event. n=Number of subjects with at least one TEAE in each category. N=Total number of subjects in the relevant analysis population. %=Percentage of subjects in each category relative to the number of subjects in the relative analysis population.

A TEAE is defined as any AE that started or worsened in severity on or after study IP administration and prior to the Study Completion Visit.

A 'related' TEAE is defined as a TEAE with relationship to investigational product as 'possibly related' or 'probably related'.

TEAEs leading to discontinuation of study determined from the Completion/Termination eCRF form.

TEAEs leading to discontinuation/interruption of study IP determined from the Adverse Event eCRF form.

Source: Study 281101 CSR Table 16

2）有害事象

すべての有害事象の発現頻度を器官別大分類別、基本語別に表 2.7.6.1-8 に示した。

全体で発現頻度の高かった（全体で 25%以上）器官別大分類別の有害事象は、「神経系障害」、「胃腸障害」及び「感染症および寄生虫症」でそれぞれ 4 例（26.7%）であり、発現頻度の高かった（全体で 10%以上）基本語別の有害事象は、鼻咽頭炎 3 例（20.0%）、頭痛 2 例（13.3%）及び浮動性めまい 2 例（13.3%）であった。

発現頻度の高かった基本語別の有害事象は、用量コホート 1 では 1 例（33.3%）で報告された頭痛（6 件）及び錯感覚（4 件）、用量コホート 2 では 1 例（33.3%）で報告された頭痛（3 件）、用量コホート 3 では 1 例（11.1%）で報告された悪心（2 件）及び鼻咽頭炎（2 件）であった。

大部分の有害事象（12 例中 11 例）は軽度であった。用量コホート 1 の 1 例で中等度の頭痛が報告されたが治験完了までに回復し、治験担当医師により治験薬及び治験手順と関連なしと判断された。

用量コホート 3 の 3 例（4 件）で治験薬と関連ありと判断された有害事象（基本語）は、放屁、悪心、VWF 活性低下及び VWF 抗原減少で（281101 試験 総括報告書 表 19）、いずれも軽度であり処置なしで回復した。用量コホート 2 の 1 例（1 件）及び用量コホート 3 の 2 例（3 件）で治験手順と関連ありと判断された有害事象（基本語）は、ヘモグロビン減少、放屁、VWF 活性低下及び VWF 抗原減少であり（281101 試験 総括報告書 表 20）、いずれも軽度で処置なしで回復した。

表 2.7.6.1-8　有害事象の発現頻度（Safety Analysis Set）

SOC PT	n (%) 5 U/kg (N=3)	 20 U/kg (N=3)	 40 U/kg (N=9)	 Total (N=15)
Any TEAE	3 (100.0)	2 (66.7)	7 (77.8)	12 (80.0)
Nervous System Disorders／神経系障害	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (22.2)	4 (26.7)
Headache／頭痛	1 (33.3)	1 (33.3)	0	2 (13.3)
Dizziness／浮動性めまい	1 (33.3)	0	1 (11.1)	2 (13.3)
Paraesthesia／錯感覚	1 (33.3)	0	0	1 (6.7)
Facial Paresis／顔面不全麻痺	1 (33.3)	0	0	1 (6.7)
Migraine／片頭痛	0	0	1 (11.1)	1 (6.7)
Visual Field Defect／視野欠損	1 (33.3)	0	0	1 (6.7)
Gastrointestinal Disorders／胃腸障害	0	1 (33.3)	3 (33.3)	4 (26.7)
Nausea／悪心	0	0	1 (11.1)	1 (6.7)
Abdominal Pain／腹痛	0	1 (33.3)	0	1 (6.7)
Flatulence／放屁	0	0	1 (11.1)	1 (6.7)
Gastrooesophageal Reflux Disease／胃食道逆流性疾患	0	0	1 (11.1)	1 (6.7)
Vomiting／嘔吐	0	1 (33.3)	0	1 (6.7)
Infections And Infestations／感染症および寄生虫症	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (22.2)	4 (26.7)
Nasopharyngitis／鼻咽頭炎	1 (33.3)	0	2 (22.2)	3 (20.0)
Pharyngitis／咽頭炎	0	1 (33.3)	0	1 (6.7)
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)	2 (13.3)
Fatigue／疲労	0	0	1 (11.1)	1 (6.7)
Feeling Hot／熱感	0	0	1 (11.1)	1 (6.7)
Oedema Peripheral／末梢性浮腫	0	0	1 (11.1)	1 (6.7)
Investigations／臨床検査	0	1 (33.3)	1 (11.1)	2 (13.3)
Haemoglobin Decreased／ヘモグロビン減少	0	1 (33.3)	0	1 (6.7)
Von Willebrand's Factor Activity Decreased／VWF 活性低下	0	0	1 (11.1)	1 (6.7)
Von Willebrand's Factor Antigen Decreased／VWF 抗原減少	0	0	1 (11.1)	1 (6.7)
Skin And Subcutaneous Tissue Disorders／皮膚および皮下組織障害	0	1 (33.3)	0	1 (6.7)
Pruritus／そう痒症	0	1 (33.3)	0	1 (6.7)
Urticaria／蕁麻疹	0	1 (33.3)	0	1 (6.7)
Ear And Labyrinth Disorders／耳および迷路障害	1 (33.3)	0	0	1 (6.7)
Vertigo／回転性めまい	1 (33.3)	0	0	1 (6.7)
Musculoskeletal And Connective Tissue Disorders／筋骨格系および結合組織障害	1 (33.3)	0	0	1 (6.7)
Muscle Tightness／筋緊張	1 (33.3)	0	0	1 (6.7)
Respiratory, Thoracic And Mediastinal Disorders／呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (33.3)	0	0	1 (6.7)
Oropharyngeal Pain／口腔咽頭痛	1 (33.3)	0	0	1 (6.7)

AE=Adverse event. IP=Investigational Product. MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities. PT=Preferred Term. SOC=System Organ Class. TEAE=Treatment emergent adverse event. n=Number of subjects with at least one TEAE in each category. N=Total number of subjects in the relevant analysis population. VWF＝von Willebrand factor. %=Percentage of subjects in each category relative to the number of subjects in the relative analysis population.

A TEAE is defined as any AE that started or worsened in severity on or after study IP administration and prior to the Study Completion Visit.

MedDRA/J Ver. 18.1.

Source: Study 281101 CSR Table 17

3）死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡例、重篤な有害事象及び他の重要な有害事象はみられなかった。

（3）臨床検査値

血小板数及び LDH については用量依存的な変化を示したものの、他の臨床検査値についてはいずれも、経時的な変化や用量コホート間での変化の傾向は認められなかった。

TAK-755 20 U/kg の投与を受けた 1 例でヘモグロビン減少の有害事象が報告された。ヘモグロビン値は投与後 6 時間で 118 g/L（ベースラインから 6 g/L 減少）、12 時間で 116 g/L、24 時間で 114 g/L、48 時間で 118 g/L、96 時間で 116 g/L、144 時間で 113 g/L であったが、Day 10 に処置なしに回復した。その有害事象の程度は軽度で、治験担当医師により治験での血液採取と関連ありと判断された。

（4）バイタルサイン及びその他の安全性に関連する観察項目

バイタルサインに関する有害事象は報告されなかった。また、バイタルサインの各平均値及び中央値の経時的変化や用量コホート間での変化は認められなかった。

基準値範囲外の収縮期血圧が 1 例でみられ、ベースライン時の拡張期血圧と併せて臨床的に重要と判断されたが、治験担当医師によりいずれの結果も血液採取時の不安によるものと判断された。その他の基準値範囲外であったバイタルサインについては、いずれも治験担当医師により臨床的に重要ではないと判断された。

ECG に関する有害事象は報告されなかった。TAK-755 40 U/kg を投与後 24 時間に 1 回の心室性期外収縮が 1 例でみられたものの、治験担当医師により臨床的に重要ではないと判断された。

身体及び神経学的診察において有害事象は報告されなかった。また、いずれにおいても経時的な変化やベースラインからの変化は認められなかった。異常所見が 1 例でみられたが、基礎疾患によるものであった。

（5）免疫原性

TAK-755 単回投与後の抗 ADAMTS13 及び抗 rADAMTS13 中和抗体は、いずれの用量コホート、いずれの評価時点においても全例で 0.6 BU/mL 未満であり、陰性の判定であった。また、抗 CHO タンパク質抗体並びに抗 rADAMTS13 結合抗体及び中和抗体についても、全 15 例で陰性であった。

2.7.6.1.3 結論

（1）薬物動態の結論

- 40 U/kg 用量コホートは最も患者数（成人 7 例を含む 9 例）が多く、この用量コホートでは LLOQ を上回る値が多かった。最低用量コホートを含む比較に対する解釈は、患者数が極めて少ないため慎重に行う必要がある。
- 成人に TAK-755 を 5、20 及び 40 U/kg の用量で単回投与したとき、ADAMTS13 活性及び ADAMTS13 抗原量に基づく C_{max} 及び AUC は概ね用量比例的に増加すると考えられた。
- 少数回採血により得られるデータは限られていたものの、成人と青年期の患者の間で、ADAMTS13 活性及び ADAMTS13 抗原量に明らかな差は認められなかった。
- ADAMTS13 活性の時間推移（FRETS-VWF73 及び [redacted] アッセイにより測定）は ADAMTS13 抗原量と同様であった。

○ TAK-755 の用量を漸増したとき、用量依存的な ADAMTS13 による VWF 切断産物の増加及び VWF マルチマーサイズの減少が認められた。
○ すべての用量コホートにおいて、投与後最初の 96 時間に LDH 及び血小板数に関する薬力学的作用が認められた。

（2）安全性の結論

○ 死亡例、重篤な有害事象、試験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象、重度の有害事象、breakthrough TEAE[3] はみられなかった。
○ 少なくとも 1 件の有害事象が報告された患者は全 15 例中 12 例（80.0%）であった。そのうち 11 例（73.3%）で認められた有害事象は軽度であり、いずれも治験期間中に回復した。残りの 1 例で認められた有害事象は中等度であり、治験薬又は治験手順との関連性は低いと判断され、薬物治療により回復した。
○ 治験責任医師により治験薬と関連ありと評価された有害事象は 3 件で、そのうち 2 件は治験手順とも関連ありと評価された。他の 1 件の有害事象は治験手順と関連ありと判断された。治験薬又は治験手順と関連ありと判断された有害事象はいずれも軽度であり、薬物治療なしで回復した。
○ 全体で発現頻度の高かった器官別大分類別の有害事象は、神経系障害、胃腸障害及び感染症および寄生虫症の有害事象であった。
○ 臨床検査値、バイタルサイン、ECG 測定、身体及び神経学的診察では、経時的な変化及び用量コホート間での変化の傾向は認められなかった。
○ ADAMTS13 に対する結合抗体及び中和抗体は検出されなかった。

（3）結論

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

2.7.6.2 国際共同第 3 相試験（281102 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-1（評価）

治験の表題

A phase 3, prospective, randomized, controlled, open-label, multicenter, 2 period crossover study with a single arm continuation evaluating the safety and efficacy of TAK755 (rADAMTS13) in the prophylactic and on-demand treatment of subjects with severe congenital thrombotic thrombocytopenic purpura (cTTP, Upshaw Schulman Syndrome [USS], hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura [hTTP])

治験実施医療施設

34 施設（EU、米国、英国及び日本）

試験期間

2017 年 10 月 13 日～2022 年 8 月 12 日（データカットオフ）

試験の種類

第 3 相

2.7.6.2.1 試験方法

本試験は定期補充療法コホート及びオンデマンド療法コホートから構成される実施中の試験である。本申請では定期補充療法コホート及びオンデマンド療法コホートを対象とした中間解析（2022 年 8 月 12 日データカットオフ）の成績を添付した。なお、以降は特に記載のない限り中間解析の成績を記載した。

本試験の試験方法は以下のとおり計画した。

2.7.6.2.1.1 試験の目的

主要目的

重度の cTTP 患者に定期補充療法として標準治療薬又は TAK-755 を投与したときの急性 TTP イベントの発現率を評価する。

副次目的

有効性

(1) 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、急性 TTP イベントの治療における TAK-755 の有効性を、1）治療が奏効した急性 TTP イベント数、及び 2）急性 TTP イベントの回復までの時間を指標として評価する。

(2) 定期補充療法コホートにおける個別の TTP 症状（血小板減少症、微小血管障害性溶血性貧血、腎機能障害、神経学的徴候及び症状並びに腹痛を含む）の発現率を評価する。

(3) 定期補充療法コホートの各投与群において、用量変更及び追加投与の実施率を評価する。

安全性

(1) 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、TAK-755 の安全性及び忍容性を治験薬と関連する有害事象及び重篤な有害事象を指標として評価する。

(2) 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、ADAMTS13 に対する結合抗体及びインヒビターの発現率を指標として、TAK-755 の免疫原性を評価する。

薬物動態／薬力学

（1）成人及び小児被験者に対し、定期補充療法コホートにおいて投与後 288 時間までの 2 つのクロスオーバー薬物動態評価及び治験終了時 ADAMTS13 の薬物動態評価（PK-III 期）を実施し、以下の項目を評価する場合がある。

1）PK-I 期：1 期の TAK-755 [redacted] 又は TAK-755 [redacted] 及び標準治療投与後の ADAMTS13 活性のベースライン時の薬物動態特性を評価する。

2）PK-II 期：PK-I で TAK-755 [redacted] 投与を受けた患者における TAK-755 [redacted] 及び TAK-755 [redacted] 間の薬物動態を比較し、TAK-755 [redacted] 及び TAK-755 [redacted] 間の同等性／同質性を評価する。

3）PK-III 期：3 期終了時に TAK-755 [redacted] への長期曝露により何らかの時間依存的な薬物動態の変化が生じているかどうかを評価する。

（2）定期補充療法コホートにおいて、ベースライン時、並びに初回薬物動態評価時の標準治療及び TAK-755 投与後の VWF 抗原量及び VWF:RCo を評価する。

（3）定期補充療法コホートにおいて、標準治療又は TAK-755 の各 PK 評価のための投与前の ADAMTS13 活性（投与前の ADAMTS13 レベル）を評価し、VWF パラメータを選択する。

（4）ADAMTS13 の薬物動態プロファイルに対する免疫原性の影響を評価する。

健康に関連した生活の質及び医療資源の利用状況

（1）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、各治療期間の HRQoL、治療満足度及び医療資源の利用状況を評価する。

探索的目的

（1）定期補充療法コホートの各投与群における亜急性 TTP イベントの発現率を評価する。

（2）定期補充療法グループにおいて、ADAMTS13 の活性レベル（測定値及び／又は薬物動態パラメータからの推定値）と、急性 TTP イベント、亜急性 TTP イベント及び複合 TTP 症状の発現時期との関連性を評価する。

（3）定期補充療法コホートにおいて、標準治療及び TAK-755 による定期補充療法時並びに急性 TTP イベント発現時の心筋トロポニン T（cTnT）、心筋トロポニン I（cTnI）（心臓）、クレアチンキナーゼ心筋型（CK-MB）分画（心臓）、神経特異エノラーゼ（NSE）（脳），S100 カルシウム結合タンパク質 B（S100B）（脳）及び血清クレアチニン（腎臓）などの臓器障害バイオマーカーの推移を評価する。

（4）治験終了時における ADAMTS13 活性の薬物動態プロファイルを評価する。

（5）ベースライン時並びに標準治療及び TAK-755 投与後の、追加の探索的薬力学マーカー（VWF マルチマーパターン、ADAMTS13 による VWF 切断産物及び凝固測定値を含むが、これらに限定されない）を評価する。

2.7.6.2.1.2 試験デザイン

本治験は、重度の 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における 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 期クロスオーバー試験（2 期終了後に TAK-755 の単群投与に移行）である。重度 cTTP 患者は、血漿中 ADAMTS13 活性が 10%未満の者と定義する。

本試験の実施中に、バルク製剤の[redacted]ことを計画した。本試験では[redacted]した製剤（TAK-755 [redacted]）と[redacted]した製剤（TAK-755 [redacted]）の薬物動態に基づき、両製剤間の同等性／同質性を評価する。

治験薬として、TAK-755 及び標準治療を用いる。標準治療は、FFP、S/D 処理されたプール血漿又は FVIII/VWF 濃縮製剤のいずれかとする。

本試験では、2 つの参加開始時点を設定した。

(1) 定期補充療法コホートに直接参加することができる。

(2) オンデマンド療法コホートに参加し急性 TTP イベントの治療を受けることができる。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。

(1) 定期補充療法コホート

定期補充療法コホートの試験デザインの概要を図 2.7.6.2-1 に示す。

定期補充療法コホートでは 3 つの評価期間、2 つのクロスオーバーPK 評価期間、及び 1 つの治験終了時 PK 評価期間を設ける。同意の取得後、すべての患者に対して前回の定期補充療法から 1 週間以上の休薬期間を設ける。休薬期間が終了した時点でスクリーニング手順を実施して適格性を判定する。定期補充療法コホートでの治療に同意し適格性基準を満たす患者を、TAK-755 群から標準治療群に移行するグループ、又は標準治療群から TAK-755 群に移行するグループのいずれかに 1：1 の比率で無作為に割り付ける。

1 期に標準治療を投与するグループに割り付けられた患者には、まず TAK-755 を単回静脈内投与して薬物動態を評価し、14 日（±2 日）後に標準治療を単回静脈内投与して薬物動態を評価する。1 期に TAK-755 を投与するグループに割り付けられた患者には、まず標準治療を単回静脈内投与して薬物動態を評価し、その 14 日（±2 日）後に TAK-755 を単回静脈内投与して薬物動態を評価する。このクロスオーバーによる薬物動態評価期間を PK-I 期とする。

PK-I 期の後、患者は最初の 6 ヵ月間（1 ヵ月=28 日）の定期補充療法期間（1 期）に移行し、割り付けられた群に従って TAK-755 又は標準治療の投与を受ける。各患者に投与する標準治療は、本治験への登録時に投与を受けていた治療薬及びその投与レジメンに基づいて治験担当医師が決定する。1 期の終了後、患者は 2 期に移行し、1 期に TAK-755 の投与を受けていた患者は標準治療を、1 期に標準治療の投与を受けていた患者は TAK-755 の投与をそれぞれ 6 ヵ月間受ける。2 期の完了後、患者は TAK-755 を投与する 3 期に移行する。

TAK-755 [redacted] が利用可能であるか、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日より前か後かに基づいて個々の患者の試験デザインを定める。TAK-755 [redacted] で試験を開始する患者は、PK-I 期の後に 1 期及び 2 期に移行した際に TAK-755 群の投与として TAK-755 [redacted] の投与を受ける。患者はその後 3 期に移行し、3 期では当該患者が参加している治験実施施設で TAK-755 [redacted] が利用可能になるまでの期間は TAK-755 [redacted] の投与を受け、TAK-755 [redacted] が利用可能になった後は TAK-755 [redacted] の投与を受ける。TAK-755 [redacted] が利用可能になった後では、PK-I 期で TAK-755 [redacted] の投与を受けた患者に対して、3 期の開始前に PK-II 期として TAK-755 [redacted] と TAK-755 [redacted] の無作為化クロスオーバーPK 評価期間を設け、これらの患者は 3 期では TAK-755 [redacted] の投与

を受ける。3 期の最終の治験薬投与の後で PK-III 期の評価を行い、その後患者は継続試験に移行する。PK-III 期の対象となる患者は、TAK-755 [redacted] で試験を開始した患者、小児患者（12 歳未満）、Q1W 投与の患者、及びオンデマンド療法コホートで TAK-755 [redacted] の投与を受け定期補充療法コホートに移行した患者である。これらに該当しない 3 期に TAK-755 [redacted] の投与を受けた患者の PK-III 期への参加は任意とする。少なくとも 4 例以上の成人患者（18 歳以上）及び 2 例以上の小児又は青年期の患者（0～17 歳）に対して PK-III 期の評価を行う。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日より後にスクリーニングを受けた患者に対しては、PK-I 期は TAK-755 [redacted] と標準治療の無作為化クロスオーバーとして実施する。これらの患者には PK-II 期を実施しない。PK-I 期の後、これらの患者の 1～3 期の TAK-755 の投与には TAK-755 [redacted] を用いる。これらの患者は PK-III 期の対象である。

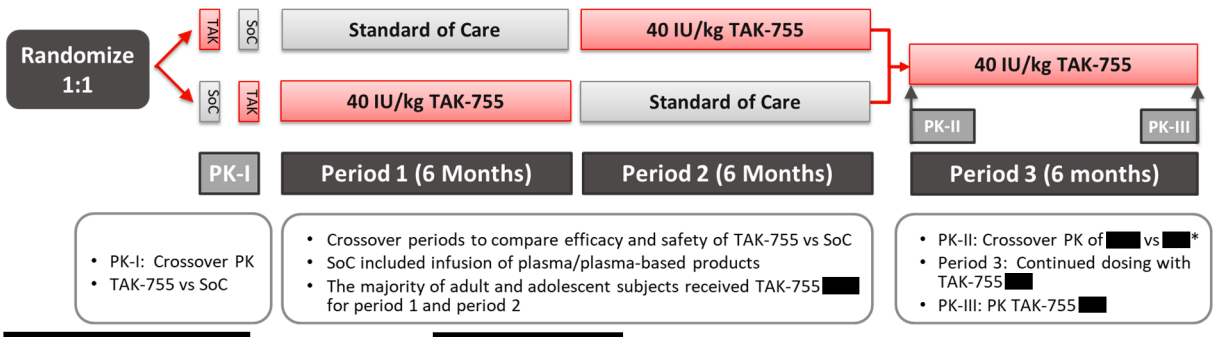
継続試験である TAK-755-3002 試験が開始されるまで、281102 試験の継続を許容する。TAK-755-3002 試験に登録する被験者は、281102 試験の 3 期の治験薬の最終投与と同じ日に TAK-755-3002 試験のスクリーニング／登録来院を実施する。

定期補充療法コホートの参加中に急性 TTP イベントが発現した場合は、投与中の治験薬による治療を行う。急性 TTP イベントの回復後は規定の定期補充療法を継続する。必須ではないが、亜急性 TTP イベントに対して、1 日量の治験薬を 1 回又は 2 回追加投与することを許容する。また、特定の臨床反応が生じた際に標準治療の投与下では増量又は投与頻度の増加、TAK-755 の投与下では Q1W 投与への移行を推奨する（2.7.6.2.1.5 投与方法・投与量及び投与期間）。

定期補充療法の実施中に治験責任医師が必要かつ許容可能と判断する場合には、TAK-755 の投与を自宅で医療従事者が行うことが可能である。急性 TTP イベント又は亜急性 TTP イベントが発現した際には患者は来院する必要がある。

治験期間中にワクチンの接種を行う必要がある場合には定期補充療法後 72 時間以内に設定する。治験期間中に COVID-19 ワクチン接種を受ける被験者に対しては電話による健康チェックを頻回に行い、治験担当医師が適切であると判断した場合は、ワクチン接種後 14 日間連続で血小板減少症のモニタリングを実施する。

定期補充療法コホートの成人患者又は青年期患者（12～17 歳）計 30 例が試験を完了した後で中間解析を実施する。



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

Source: Study 281102 iCSR (data cut-off: 12 Aug 2022) Figure 1

図 2.7.6.2-1　定期補充療法コホートの概要

（2）オンデマンド療法コホート

急性 TTP イベントが発現しており、他のすべての選択基準を満たし、オンデマンド療法コホートで治療を受けることに同意した患者を、標準治療群又は TAK-755 群に無作為に割り付け緊急治療を行う。当該急性 TTP イベントが回復した時点で、患者は本試験の定期補充療法コホートに移行して割り付けられた治療を継続するか、治験参加を完全に中止するかを選択することができる。定期補充療法コホートへの移行を選択した患者は 1 期に直接移行するものとし、PK-I 期を実施しない。新たに急性 TTP イベントが発現した場合、オンデマンド療法コホートを完了した患者を再度オンデマンド療法コホートに登録することができる。

なお、cTTP と確定診断された患者のうち、臨床症状に関係なく血小板数及び LDH に基づいて急性 TTP イベントが発現していると治験担当医師が判断した者をオンデマンド療法コホートに暫定的に登録することができる。急性 TTP イベントの確定及びすべての選択基準に適合し、除外基準に該当していないことの確認に基づいて患者の治験継続可否を決定する。その後の臨床検査において、当該被験者について急性 TTP イベントが発現していない又は治験参加に不適格であったことを示すエビデンスが確認された場合は当該患者を有効性解析から除外する。

2.7.6.2.1.3 対象及び組入れ基準

（1）選択基準

以下の基準をすべて満たす患者を適格とする。

(1) 本人又は法定代理人が、同意文書（18 歳以上の場合）及び／又はアセント文書（患者が 18 歳未満の場合には法定代理人が署名）に署名した患者。

(2) スクリーニング時の年齢が 0～70 歳の患者（ただし、18 歳未満の患者については、18 歳以上の成人被験者 5 例以上に対して TAK-755 を各 10 回以上投与し、DMC によるレビューが終了した後に登録する）。フランスでは、最初の成人患者に TAK-755 を 6 ヵ月以上投与するまで、18 歳未満の患者を登録しない。

(3) 以下に定義する重度の先天性 ADAMTS13 欠乏症の診断が確認されている患者：

- 分子遺伝学的検査によって、重度の先天性 ADAMTS13 欠乏症を有することが過去に確認されている、又はスクリーニング時に確認され、かつ、
- FRETS-VWF73 法で測定した ADAMTS13 活性が 10%未満であることが過去に確認されている、又はスクリーニング時に確認されている（標準治療による定期補充療法を受けている患者は、スクリーニング時に ADAMTS13 活性が 10%を超えていてもよい）。

注：定期補充療法を受けている患者には、本人が受けている通常の定期補充療法の直前にスクリーニングを行う。

(4) スクリーニング時に重度の TTP の徴候（血小板数が 100,000/μL 未満及び ULN の 2 倍を超える LDH の増加）を認めない患者（定期補充療法コホートのみ）。

(5) 定期補充療法レジメンを受けている、又は TTP イベントの 1 回以上の発現歴があり標準治療による定期補充療法に対する忍容性を示す患者（定期補充療法コホートのみ）。

(6) 16 歳以上の場合は Karnofsky スコアが 70%以上、16 歳未満の場合は Lansky スコアが 80%以上の患者。

（7）抗体検査若しくは PCR 検査で HCV 陰性と確認された患者、又は HCV 陽性の場合は慢性肝炎の状態が安定している患者。
（8）妊娠可能な女性の場合、初回投与前 7 日以内に血液又は尿妊娠検査が陰性であることが確認されており、試験期間中に医学的に有効性の高い避妊法を用い、年 4 回妊娠検査を受けることに同意している患者。
（9）性的活動のある男性は、投与中及び最終投与から少なくとも 16 日後まで、許容される有効な避妊法を使用しなければならない。
（10）治験実施計画書の要件事項を遵守する意思及び能力がある患者。

（2）除外基準

以下の基準のいずれかに該当する患者を除外した。
（1）後天性 TTP などの他の TTP 様疾患（微小血管障害性溶血性貧血）と診断されている患者。
（2）ハムスタータンパク質に対して過敏症の既往がある患者。
（3）スクリーニング前 30 日未満に急性 TTP エピソードを発現した患者（定期補充療法コホートのみ）。
（4）スクリーニング時に ADAMTS13 に対するインヒビター発現の既往がある又は発現が認められる患者。
（5）治験薬の免疫原性の評価を妨げると考えられる遺伝的又は後天性免疫不全の既往がある患者（HIV 陽性で CD4 絶対数が 200/mm^3 未満又は免疫抑制薬の慢性投与を受けている患者を含む）。
（6）重度の心血管疾患（NYHA 分類 3～4）と診断されている患者。
（7）慢性透析を必要とする末期腎疾患患者。
（8）以下のいずれか（ただしこれらに限定されない）に該当し、肝機能障害と診断されている患者。
a. 血清 ALT が ULN の 2 倍以上。
b. 重度の低アルブミン血症（アルブミンが 24 g/L 未満）。
c. 門脈圧亢進（例：他の原因では説明できない脾腫の存在、食道静脈瘤の既往）。
（9）他に臨床的に重大な併発疾患があり、被験者に更なるリスクをもたらす可能性があると治験担当医師が判断した患者。
（10）登録前 30 日以内に、局所用薬（例：軟膏、スプレー式点鼻薬）を除く免疫調節薬の投与を受けた患者。FFP の投与に伴うアレルギー反応の予防のためのステロイドの使用は許可される。
（11）スクリーニング時に急性疾患（例：インフルエンザ、インフルエンザ様症候群、アレルギー性鼻炎／結膜炎、気管支喘息）を有する患者（定期補充療法コホートのみ）。
（12）登録前 30 日以内に他の治験薬及び／又は介入薬の投与を受けている、又は受ける予定のある患者。
（13）過去 2 年以内に薬物乱用歴及び／又はアルコール乱用歴のある患者。
（14）進行性の致死的疾患を有する及び／又は余命 3 ヵ月未満の患者。
（15）治験担当医師により、治験手順に協力できない、又はその意思がないとみなされた患者。

（16）治験の性質、範囲及び考えられる結果を理解することが不可能な精神状態にある及び／又は非協力的な態度が認められる患者。
（17）治験依頼者又は治験担当医師の家族又は被雇用者。
（18）女性の場合、登録時に妊娠中又は授乳中の患者。
（19）各国の処方情報で標準治療薬に対する禁忌に該当する患者。

2.7.6.2.1.4 計画被験者数

合計約 57 例を登録する。内訳は、治験開始時に定期補充療法コホートに登録する成人患者（18 歳以上）約 36 例、青年期患者（12～17 歳以下）又は小児患者（0～12 歳未満）12 例、並びにオンデマンド療法コホートの成人患者約 6 例及び青年期又は小児患者 3 例とする。

2.7.6.2.1.5 投与方法・投与量及び投与期間

以下に示す投与量及び投与頻度で、標準治療又は TAK-755 を静脈内に投与する。

（1）定期補充療法コホート

1）標準治療（1 期又は 2 期）

治験担当医師が推奨するレジメンで定期補充療法を行う。投与頻度は Q2W 又は Q1W を強く推奨する。Q3W も許容されるが推奨されない。

急性 TTP イベントの管理

定期補充療法期間中に急性 TTP イベントが発現した場合には、治験担当医師が推奨する標準治療を用い、推奨する投与レジメンで治療を行う。急性治療のための最終投与から 1 週間後に以前の定期補充療法レジメンで投与を再開する。

亜急性 TTP イベントの管理

亜急性 TTP イベントに対して、1 日量の標準治療を 1 回又は 2 回追加投与することができる。

臨床反応に基づく用量変更

以下のいずれかに該当した場合には、可能な限り、用量を変更して標準治療の増量又は投与頻度の増加が推奨される。

- 急性 TTP イベントが 1 回発現した場合
- 以下の臨床検査値の逸脱のいずれかが単独で 2 回起こった場合
  - 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 1.5 倍を超える又は ULN の 1.5 倍を超える LDH の増加
- 以下の臓器特異的な徴候又は症状（血小板数又は LDH の変動の有無は問わない）のいずれかが単独で 3 回発現した場合
  - 神経学的症状（例：錯乱、発声障害、構語障害、痙攣発作などの局所的又は全身的な運動症状）が発現したと治験担当医師が判断した場合
  - 腹痛
  - 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

2）TAK-755（1～3 期）

試験開始時のレジメンは、補充療法として FFP 又は S/D 処理を行った血漿の Q1W の投与を受けていた患者に対しては 40 IU/kg（± 4 IU/kg）Q1W 投与とし、その他の患者に対しては 40 IU/kg（± 4 IU/kg）Q2W 投与とする。

急性 TTP イベントの管理

定期補充療法期間中に急性 TTP イベントが発現した場合には、オンデマンド療法コホートの TAK-755 の投与レジメン（2）TAK-755）に従って TAK-755 による治療を行う。急性治療のための最終投与から 1 週間後に、40 IU/kgQ1W 投与で定期補充療法を再開する。

亜急性 TTP イベントの管理

亜急性 TTP イベントに対して、40 IU/kg/日の TAK-755 を 1 回又は 2 回追加投与することができる。

臨床反応に基づく用量変更

上記の 1）標準治療（1 期又は 2 期）「臨床反応に基づく用量変更」に示した事象が発現した場合には、40 IU/kgQ1W 投与に変更する。

3）PK 評価

PK-I 期

TAK-755 [redacted] が利用可能であるかに応じて TAK-755 [redacted] 又は TAK-755 [redacted] のいずれかを用いる。

1 期に定期補充療法コホートの標準治療群に割り付けられた患者には、TAK-755 [redacted] が利用可能でない場合、前回の定期補充療法から 1 週間以上経過後（スクリーニング中の休薬期間後）に TAK-755 [redacted] を 40 IU/kg の用量で単回静脈内投与する。FVIII/VWF 濃縮製剤の投与を受けている患者については、標準治療の PK 評価のための投与前に必要な休薬期間を最短で 5 日間まで短縮してもよい。TAK-755 [redacted] の PK 評価のための投与を行った後、14 日（±2 日）後に、患者がそれまで使用していた標準治療の定期補充療法の用量を単回静脈内投与する。

同様に、1 期に TAK-755 [redacted] 群に割り付けられたすべての患者には、前回の定期補充療法から 1 週間以上経過後（休薬期間後）に、患者がそれまで使用していた標準治療の定期補充療法の用量を単回静脈内投与する。FVIII/VWF 濃縮製剤の投与を受けている患者については、TAK-755 [redacted] の PK 評価のための投与前に必要な休薬期間を最短で 5 日間まで短縮してもよい。14 日（±2 日）後に、患者に TAK-755 [redacted] を 40 IU/kg の用量で単回静脈内投与する。

PK-II 期

2 期終了後、TAK-755 [redacted] から TAK-755 [redacted] への切替え前に、1 期又は 2 期に TAK-755 [redacted] の投与を受けた患者を対象として、TAK-755 [redacted] 40 IU/kg 及び TAK-755 [redacted] 40 IU/kg の 1：1 無作為化、単回静脈内投与、クロスオーバーでの薬物動態評価を実施する。

PK-III 期

3 期の TAK-755 [redacted] の最終投与後に、ADAMTS13 活性の治験終了時の PK-III 評価を実施する。3 期に TAK-755 [redacted] の投与を受けた患者は任意で治験終了時の PK-III 評価を受けることができる。目標例数は、治験全体で最低でも成人患者 4 例、青年期又は小児患者 2 例とする。PK-III 期に同意する患者に対して、3 期の治験薬の最終投与時に評価を実施する。

（2）オンデマンド療法コホート

割り付けられた治験薬群に従い以下を投与する。なお、急性 TTP イベントの回復は以下のように定義した。

・血小板数が 150,000/μL 以上又はベースライン値の 25%以内の血小板数の減少、かつ
・ベースライン値の 1.5 倍以下又は ULN の 1.5 倍以下の LDH の増加

1）標準治療

治験担当医師が推奨するレジメンで投与する。

2）TAK-755

・初回用量として 40 IU/kg（± 4 IU/kg）の TAK-755 を投与する。
・2 日目に 20 IU/kg（± 2 IU/kg）の TAK-755 を投与する。
・当該急性 TTP イベントの回復から 2 日後まで、15 IU/kg（± 1.5 IU/kg）／日の TAK-755 を投与する。

2.7.6.2.1.6 評価項目及びその評価基準

（1）評価項目

1）主要評価項目

定期補充療法期間（各治療期間）中に TAK-755 又は標準治療の投与を受けた被験者における急性 TTP イベント発現率

2）副次評価項目

有効性

（1）TAK-755 が奏効した（ADAMTS13 を含む他の薬剤の使用を必要としなかったと定義）急性 TTP イベントの割合
（2）TAK-755 又は標準治療による治療開始から急性 TTP イベントの回復までの時間
（3）血小板減少症（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 未満と定義）の発現率
（4）微小血管障害性溶血性貧血（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 の増加と定義）の発現率
（5）神経学的症状（例：錯乱、発声障害、構語障害、痙攣発作などの局所的又は全身的な運動症状）の発現率
（6）腎機能障害（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と定義）の発現率。
（7）腹痛の発現率
（8）亜急性 TTP イベントの発現による追加投与の実施率
（9）用量変更の実施率（急性 TTP イベントの発現による変更を除く）
（10）治験期間において、最終用量、最終投与レジメンを実施中に発現した急性 TTP イベントの発生率

安全性／免疫原性

（1）各治療期間中の治験薬に関連する有害事象及び重篤な有害事象、並びに関連しない有害事象及び重篤な有害事象の発現率
（2）ADAMTS13 に対する結合抗体及びインヒビターの発現割合
（3）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要な変化
（4）急性 TTP イベント治療中の ADAMTS13 の総投与量の推定値

薬物動態／薬力学

（1）標準治療及び TAK-755 の両方の ADAMTS13 活性及び ADAMTS13 抗原に関する薬物動態パラメータ（IR、AUC、$t_{1/2}$、MRT、CL、V_{ss} 及び C_{max}）を評価する。
（2）ベースライン時並びに初回薬物動態評価時の標準治療及び TAK-755 投与後の VWF 抗原量及び VWF:RCo などの薬力学マーカーを評価する。
（3）標準治療又は TAK-755 の各 PK 評価時における ADAMTS13 活性（投与前の ADAMTS13 レベル）を評価し、VWF パラメータを選択する。
（4）免疫原性（免疫原性の状態、発症時期）が ADAMTS13 の抗原及び活性の薬物動態パラメータに与える影響を評価する。

健康に関連した生活の質及び医療資源の利用状況

（1）認知機能を含む慢性の TTP 関連症状及び障害などの HRQoL の評価（以下の尺度を用いて評価）：
- cTTP 特異的な患者報告アウトカム
- SF-36
- Abbreviated TSQM-9
- EQ-5D-Y
- PedsQL Inventory

（2）急性 TTP イベントによる入院期間、定期補充療法中の医療資源利用状況、TTP 関連の疾患を理由とする欠席／欠勤日数などの医療資源の利用状況の評価

3）探索的評価項目

（1）TAK-755 又は標準治療の定期補充療法期間（各 6 ヵ月間）中の TTP 症状（複合 TTP 症状 [a]）の発現率
（2）TAK-755 又は標準治療による最後の定期補充療法レジメン投与中の TTP 症状（複合 TTP 症状 [a]）の発現率
（3）治療薬の追加投与を必要とする TTP 症状（複合 TTP 症状 [a]）の発現率
（4）定期補充療法を受けている患者における亜急性 TTP イベントの発現率
（5）ベースライン時並びに初回薬物動態評価時の標準治療及び TAK-755 投与後の、追加の探索的薬力学マーカー（VWF マルチマーパターン、ADAMTS13 による VWF 切断産物及び凝固測定値を含むが、これらに限定されない）の評価

※a 複合 TTP 症状は、副次評価項目（3～7）の少なくとも 1 つの発現と定義する。

（2）評価基準

1）有効性

急性 TTP イベント、亜急性 TTP イベント、及び個別の TTP 症状の定義は表 2.7.6.2-1 のとおりとする。

表 2.7.6.2-1　TTP イベントの定義

	急性 TTP イベント	亜急性 TTP イベント	個別の TTP 症状
基準	以下の臨床検査値条件の両方に該当する	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）	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 倍を超える又は基準値上限（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
TTP 関連の臨床徴候／臨床症状	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。これには以下を含む（ただしこれらに限定されない）： ・腎機能障害（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と定義） ・神経学的症状（例：頭痛、錯乱、記憶障害、易刺激性、錯感覚、構語障害、発声障害、視覚障害、痙攣発作などの局所的又は全身的な運動症状） ・発熱（100.4°F/38°C 以上） ・疲労／嗜眠 ・腹痛	臓器特異的な徴候及び症状。これには以下を含む（ただしこれらに限定されない）： ・腎機能障害（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と定義） ・神経学的症状（例：頭痛、錯乱、記憶障害、易刺激性、錯感覚、構語障害、発声障害、視覚障害、痙攣発作などの局所的又は全身的な運動症状） ・発熱（100.4°F/38°C 以上） ・疲労／嗜眠 ・腹痛

TTP＝血栓性血小板減少性紫斑病。

① 血液学的検査／血液生化学的検査

血液学的検査では、CBC〔赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、ハプトグロビン、網状赤血球数、平均赤血球容積、平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素濃度、白血球数及び白血球分画（好塩基球、好酸球、リンパ球、単球、好中球）並びに血小板数〕を測定する。

・成人及び青年期患者から、投与前 1 時間以内並びに投与後 15 ± 5 分、9 ± 2 時間、24 ± 2 時間、72 ± 4 時間、216 ± 24 時間及び 288 ± 24 時間の時点で CBC 分析用検体を採取する。

・小児患者から、投与前 1 時間以内及び投与後 48 ± 2 時間の時点で CBC 分析用検体を採取する。

血液生化学的検査では、ナトリウム、カリウム、クロール、ALT、AST、LDH、ビリルビン、アルブミン（スクリーニング時のみ）、アルカリホスファターゼ、血中尿素窒素、クレアチニン及びグルコースを測定する。

・成人及び青年期患者から、投与前 1 時間以内並びに投与後 9 ± 2 時間、24 ± 2 時間、72 ± 4 時間、216 ± 24 時間及び 288 ± 24 時間の時点で血液生化学的検査用検体を採取する。
・小児患者から、投与前 1 時間以内及び投与後 48 ± 2 時間の時点で血液生化学的検査用検体を採取する。
・急性 TTP イベント発現に伴う投与来院時には、急性 TTP イベントの回復から 2 日後まで連日測定する。

② TTP 症状

本試験では、治験薬の初回投与後に発現した以下の TTP 症状については重症度に関係なく収集する。cTTP 又は TAK-755 との関連性についても収集する。TTP 症状は、急性又は亜急性 TTP イベントの一部として発現した場合でも収集する。

TTP 症状には以下が含まれる（ただし、これらに限定されない）：

・腎機能障害（ベースライン値の 1.5 倍を超える血清クレアチニンの増加と定義）
・神経学的症状（以下を含む）：
  ・頭痛
  ・錯乱
  ・記憶障害
  ・易刺激性
  ・錯感覚
  ・構語障害
  ・発声障害
  ・視覚障害
  ・痙攣発作などの局所的又は全身的な運動症状
・発熱（100.4°F/38°C 以上）
・疲労／嗜眠
・腹痛

2）安全性

① 有害事象

上記②TTP 症状のとおり、cTTP 又は TAK-755 との関連性についても収集する。

試験完了日（治験薬の最終投与日又は PK-III の最終評価日）に未回復の有害事象が報告された患者で、30 日間の有害事象追跡調査期間の終了前に継続試験に移行する者については、すべての有害事象関連情報を収集し、281102 試験の eCRF に記録する。継続試験への登録時点で、未回復の有害事象に関する詳細を 281102 試験から TAK-755-3002 試験の当該被験者の eCRF にインポートする。281102 試験で発現したが、TAK-755-3002 試験で回復した有害事象の回復は、TAK-755-3002 試験の当該被験者の eCRF のみに記録する。

有害事象の重症度は軽度、中等度、重度の 3 段階で評価する。

治験薬との因果関係は、not related、unlikely related、possibly related、probably related の 4 段階で評価する。解析にあたっては possibly related 又は probably related と判断されたものを治験薬と関連ありとする。

② 免疫原性

バリデートされた免疫測定法により血漿を分析してADAMTS13及びCHOタンパク質に対する抗体の有無を確認する。スクリーニングアッセイにより抗体を含む検体を特定し、続いて確認アッセイにより偽陽性結果を除外する。

抗体検査の段階的アプローチは次のとおりとする。

- rADAMTS13（TAK-755）に対する総結合（総Ig）抗体（スクリーニング及び確認アッセイ）を最初に検査する。ADAMTS13に対する総結合抗体が認められない場合、ADAMTS13に対する中和抗体（インヒビター）も認められないことを意味するため、検体に対する更なる抗体評価は実施しない。
- ADAMTS13に対する総結合抗体が陽性の場合、結合抗体の抗体価並びに血漿由来ADAMTS13及びTAK-755に対する中和抗体の有無及び中和抗体レベルを検査する。

抗ADAMTS13抗体

最終判断の際には、臨床的関連性、疾患の自然経過の変化、治療効果等すべてを考慮する。さらに、治験依頼者のメディカルディレクターに助言を求めることとする。有害事象の追跡調査の一環として、検査陽性の検体を2～4週間後に確認し、記録する。確認された抗ADAMTS13中和抗体（生物学的試験による）のみをインヒビターとみなす。

ADAMTS13に対する総結合抗体

総免疫グロブリン（IgG、IgA及びIgM）を検出するELISA法により、ADAMTS13に対する総結合抗体を測定する。

ADAMTS13に対するインヒビター

FRETS-VWF73によるADAMTS13活性測定法を用いたベセスダ法の[redacted]により、ADAMTS13に対するインヒビターを測定する。被検血漿を等量の約1 IU/mLの測定対照と混合してインキュベートし、混合した検体中のADAMTS13の残存活性をFRETS-VWF73法で測定する。

CHOタンパク質に対する抗体

CHOタンパク質に対する抗体として、総免疫グロブリン（IgG、IgA及びIgM）を分析する。本アッセイ（ELISA）では、遺伝子組換え型抗血友病因子ータンパク質フリー製法による製造で使用されているのと同じ細胞培養条件下で増殖させた未トランスフェクション細胞由来のCHOタンパク質を、マイクロタイタープレートに固相化した後、希釈した陽性対照、陰性対照又は被験者検体をインキュベートする。

3）薬物動態／薬力学

定期補充療法コホートの成人及び小児患者に対し、スクリーニング時、1期の標準治療又はTAK-755の初回投与時、3期後、及び各投与来院時に、薬物動態及び薬力学の評価を実施する。

中央検査施設で以下を評価する。

薬物動態：ADAMTS13 活性 ADAMTS13 抗原量。

薬力学：VWF:RCo、VWF 抗原量、並びに VWF マルチマーパターンの解析及び ADAMTS13 による VWF 切断産物。

成人及び青年患者（12 歳以上）から、以下の採取時点で血液検体を採取する：投与前（投与開始前 60 分以内）及び投与終了後 15 ± 5 分、60 ± 5 分、3 ± 0.5 時間、9 ± 2 時間、24 ± 2 時間、72 ± 4 時間、120 ± 12 時間、168 ± 12 時間、216 ± 24 時間及び 288 ± 24 時間。

Q1W で投与を受ける患者の投与後の薬物動態評価のための臨床検査については、1 回目の PK 評価のための投与後 168 ± 12 時間、216 ± 12 時間及び 288 ± 12 時間の採取時点では実施しないが、2 回目の PK 評価のための投与後 168 ± 12 時間までの採取ポイントの薬物動態評価は実施する。Q3W で標準治療の投与を受ける患者の薬物動態評価は Q2W で標準治療の投与を受ける患者と同じ採取時点で実施する。

小児患者からの血液検体採取時点は、投与前（投与開始前 60 分以内）及び投与終了後 30 ± 5 分、12 ± 2 時間、24 ± 2 時間、48 ± 2 時間、96 ± 2 時間、168 ± 4 時間である。

PK-III 期を受ける患者の血液検体採取時点は、投与前（投与開始前 60 分以内）及び投与終了後 15 ± 5 分、30 ± 5 分、60 ± 5 分、9 ± 2 時間、72 ± 8 時間、168 ± 12 時間、288 ± 24 時間である。

治験依頼者と協議のうえで、合意が得られれば、6 歳未満の小児患者の血液検体採取時点の調整及び／又は省略が許容され、それに応じて、血液検体採取に関連する評価の実施時期を調整する。

2.7.6.2.1.7 統計手法

（1）被験者数の設定根拠

合計で約 42 例の成人（18 歳以上）被験者及び 15 例の青年期（12～17 歳以下）又は小児（12 歳未満）の患者を本試験に登録する（試験開始時に定期補充療法コホートの約 36 例の成人患者及び 12 例の青年期又は小児患者、並びにオンデマンド療法コホートの約 6 例の成人患者及び 3 例の青年期又は小児患者）。本疾患の有病率は極めて低い（100 万人あたり 0.5～4）ため、被験者数は限定されている[1]。更新された被験者の概数は、実際に認められた現在の登録パターンを反映し、脱落率を 10%と見込んでいる。試験開始時に定期補充療法コホートに登録する被験者数により、TAK-755 の有効性及び安全性（免疫原性及び投与後の薬物動態を含む）を全体的に評価できると考えられる。

定期補充療法コホートに登録される成人及び青年被験者 30 例中 15 例が FFP の投与を受け、治療期間ごとに各患者が FFP の投与を少なくとも 14 回受けると想定すると、当該患者全体での FFP の総投与回数は 210 回となる。FFP を 210 回投与した場合、文献での報告に基づくと、少なくとも 1 件の重篤な有害事象が観察される確率は 99%を超え、重篤な副作用の発現率は 6%となる[2]。

オンデマンド療法コホートの症例数は、登録が実施できた場合は、成人患者約 6 例、並びに小児又は青年期患者 3 例を想定している。

症例数は検出力の算出結果に基づいて決定したものではなく、本試験では正式な有意差検定による主要評価項目の評価は行わない。

（2）解析対象集団及び解析計画

1）解析対象集団

本試験では以下の解析対象集団を用いる。

All Subjects Enrolled Set

同意を取得したすべての患者で構成される。

Full Analysis Set（FAS）

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 cTTP と確定診断されたすべての患者で構成される。

Modified Full Analysis Set（mFAS）

FAS に基づいており、以下の修正を行った。

- 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 から除外する。
- 2017 年 11 月の試験中断前に組み入れられ、1 期に標準治療投与に無作為割付され、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の場合、6 ヵ月目の来院前に収集した 1 期の主要有効性データのみを用いて mFAS に基づく主要有効性解析を実施する。

Safety Analysis Set

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で構成される。すべての安全性解析は Safety Analysis Set を対象に実施する。

Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Analysis Sets

PKFAS は FAS の部分集団であり、1 回以上の治験薬投与を受け、少なくとも 1 つの薬物動態評価対象における評価可能な治験薬投与後の薬物動態プロファイルを有し、薬物動態の評価に影響を及ぼす可能性のある重大な治験実施計画書逸脱又は事象のないすべての患者で構成される。本集団のデータを用いて、薬物動態濃度及びパラメータを要約する。

PD Analysis Set は FAS の部分集団であり、1 回以上の治験薬投与を受け、少なくとも 1 つの薬力学評価項目における、評価可能な各投与後の 1 点以上の薬力学データを有し、薬力学の評価に影響を及ぼす可能性のある重大な治験実施計画書逸脱又は事象のないすべての患者で構成される。本集団のデータを用いて、薬力学パラメータを要約する。

2）解析計画

有効性、安全性、患者報告アウトカム及び薬物動態データにより得られるエビデンス全体に基づいて、TAK-755 による治療の全体的な評価を行う。定期補充療法コホートにおける統計解析を、以下の 2 段階で実施する。

a. 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、中間解析を実施する（中間総括報告書を作成する）。
b. 成人及び小児患者のすべての有効性、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。

解析は、該当する評価項目について、定期補充療法コホート及びオンデマンド療法コホートに分けて実施し、特に断りのない限り、各コホートについて投与群別に表示する。

① 主要評価項目（急性 TTP イベントの発現率）

急性 TTP イベントの発現数及び発現率を投与群（TAK-755 群又は標準治療群）及び治療期間別に要約する。急性 TTP イベントの年間発現率が負の二項分布を示すと仮定し、family として負の二項分布を用い、デフォルトで対数リンク関数が設定され、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により、急性 TTP イベントの平均発現率を推定する。定期補充療法コホートの各投与群について、このモデルをベースとした平均年間発現率及びその 95% CI を示す。また、2 つの投与群の発現率の比とその両側 95% CI を示す。このモデルで収束できなかった場合、統計モデルは使用せずに、イベント発現率に関する記述統計を報告する。

さらに、これら 2 つの投与群の急性 TTP イベントの発現数及び発現率を投与群、治療期間及び年齢区分別に要約する。

小児患者を対象とした有効性解析を別途実施する。

主要有効性解析は定期補充療法コホートを対象に mFAS に基づいて実施する。感度分析は定期補充療法コホートを対象に FAS に基づいて実施する。

② 副次評価項目

有効性

以下のとおり解析を行う。

- 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の投与群別に、TAK-755 が奏効した急性 TTP イベントの割合を 95% CI とともに要約する。
- 急性 TTP イベントについては、定期補充療法コホートとオンデマンド療法コホートの統合データ及び個別のデータを用いて、各患者の急性 TTP イベントの回復までの時間（該当イベントの最初の治療からイベントの回復までの時間と定義する）に基づく Kaplan-Meier 曲線を投与群別に求める。各患者の最初の急性 TTP イベントのみを本解析に含める。急性 TTP イベントの回復までの時間の中央値をその 95% CI とともに、投与群別に示す。
- 血小板減少症（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 未満と定義）の発現率を、定期補充療法コホートの投与群別に報告する。
- 微小血管障害性溶血性貧血（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 の増加と定義）の発現率を、定期補充療法コホートの投与群別に報告する。
- 神経学的症状（TTP に関連する）（例：錯乱、発声障害、構語障害、痙攣発作などの局所的又は全身的な運動症状）の発現率を、定期補充療法コホートの投与群別に報告する。
- 腎機能障害（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と定義）の発現率を、定期補充療法コホートの投与群別に報告する。
- 腹痛（TTP に関連する）の発現率を、定期補充療法コホートの投与群別に報告する。
- 亜急性 TTP イベントの発現により実施した治療薬の追加投与の実施率を、定期補充療法コホートの投与群別に要約する。
- 用量変更（急性 TTP イベントの発現による変更を除く）の実施率を定期補充療法コホートの投与群別に要約する。

・治験期間において、最終用量、最終投与レジメンを実施中に発現した急性 TTP イベントの発生率を、定期補充療法コホートの投与群別に要約する。

安全性

以下のとおり解析を行う。

・各コホートの治験薬投与下で発現した有害事象の発現数及び発現率を、全体、器官別大分類別、基本語別及び投与群別に算出する。治験薬投与下で発現した有害事象をさらに、重篤度、重症度及び治験薬との因果関係別に要約する。治験薬と関連のある有害事象、中止に至った有害事象、重篤な有害事象、及び死亡を同様に要約／一覧化する。

・結合抗体及びインヒビターの発現率を表に要約する。

・バイタルサイン及び臨床検査の結果（血液生化学的検査、血液学的検査及び尿検査）、観察値及びベースラインからの変化量を来院、投与群及び年齢区分（該当する場合）別に記述統計を用いて要約する。

・臨床検査による安全性データについては、データ一覧中の外れ値にフラグをつけ、臨床的に重大な異常値の一覧を示す。

・急性 TTP イベント治療中の ADAMTS13 の総投与量の推定値を患者別に一覧にし、記述統計を用いて治療コホート（定期補充療法コホート又はオンデマンド療法コホート）別に要約する。

薬物動態

成人患者に標準治療又は TAK-755 を投与後の ADAMTS13 活性及び ADAMTS13 抗原量に関する薬物動態パラメータとして、推定可能であれば以下のパラメータをノンコンパートメント法により求める。

・IR

・C_{max}

・t_{max}

・λ_z

・$t_{1/2}$

・MRT

・AUC（AUC_{last} 及び AUC_{∞}を含む）

・$AUMC_{\infty}$

・全身 CL

・V_{ss}

標準治療群又は TAK-755 の投与溶液中の ADAMTS13 活性及び ADAMTS13 抗原量の力価を用いて実際の投与量を求め、IR、CL 及び V_{ss} を算出する。

FRETS-VWF73 法を用いて、TAK-755 及び標準治療の ADAMTS13 活性の力価を測定する。

薬物動態パラメータの算出にあたっては、各 PK 評価時における投与前の測定値が定量下限を上回る場合には、ベースライン値を投与後の測定値から減じる、又は他の解析方法を採用する場合には、適宜、ベースライン値を共変量として用いることもある。

小児患者の薬物動態パラメータを別途評価する。小児患者については、採血時点は少数回採血に基づき、ノンコンパートメント法により、薬物動態パラメータの評価を行う。評価する薬物動態パラメータには、C_{max}、t_{max} 及び AUC が含まれる。小児患者のデータの解析には他の解析方法を用いてもよい。

年齢区分、治療コホート（定期補充療法コホート又はオンデマンド療法コホート）、投与群及び来院別に（薬物動態については規定の採血時点別に）、成人及び小児患者における血漿中 ADAMTS13 活性（濃度）及び薬物動態パラメータを一覧表に要約する。薬物動態プロファイルの個別値及び平均値を経時的に示す。

非線形混合効果モデルに基づき、ADAMTS13 の母集団薬物動態モデルを構築する。

薬力学

薬力学として、血漿中 VWF:RCo 及び VWF 抗原量の測定値を、年齢区分、治療コホート（定期補充療法コホート又はオンデマンド療法コホート）、投与群、来院及び評価時点別に一覧表に要約する。薬力学プロファイルの個別値及び平均値を経時的に示す。

薬物動態／薬力学

ADAMTS13 活性値及び／又は薬物動態パラメータと、急性 TTP イベント及び亜急性 TTP イベントの発現の有無及び／又は発現時期との関係を検討する。

健康に関連した生活の質及び医療資源の利用状況

HRQoL 及び医療資源の利用状況を、治療期間及び治療コホート（定期補充療法コホート又はオンデマンド療法コホート）別に表で示す。各治療コホート（定期補充療法コホート又はオンデマンド療法コホート）の投与群間で認められた差を有意差検定により評価する。

3）中間解析

定期補充療法グループの成人又は青年期患者 30 例が試験を完了した後、中間解析を行う。その時点までに収集されたすべてのデータを統計解析に含める。

データベースのクリーニング後のスナップショットに基づいて、本試験の成人、青年期及び小児患者のすべてのデータを対象として中間解析を実施する。中間解析データは規制当局への申請資料や科学論文に使用される。中間解析にはすべての解析を含める。

2.7.6.2.2 試験成績

本試験は実施中であり、以下には特に記載のない限り主に成人／青年期患者を対象として実施した中間解析（データカットオフ：2022 年 8 月 12 日）の結果を記載した。なお、mFAS に含まれた成人／青年期患者のうち、2 例が中間解析時点で 2 期までを完了又は中止していなかった。これらの 2 例の有効性の成績は審査中に提出予定である。また、Safety Analysis Set に含まれた成人／青年期患者のうち、6 例が中間解析時点で治験を完了又は中止していなかった。これらの 6 例の安全性の成績についても審査中に提出予定である。

2.7.6.2.2.1 患者の内訳

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ついて、患者の内訳をそれぞれ表 2.7.6.2-2 及び表 2.7.6.2-4 に示し、患者フローをそれぞれ図 2.7.6.2-2 及び図 2.7.6.2-3 に示した。また、定期補充療法コホートについては年齢層別の患者の内訳を表 2.7.6.2-3 に示した。

データカットオフまでに定期補充療法コホートの患者の登録を完了した。定期補充療法コホートとオンデマンド療法コホートを合わせて計 64 例をスクリーニングし、10 例が不適格となった。また、定期補充療法コホートの 1 例がスクリーニング中に同意を撤回し中止した。

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

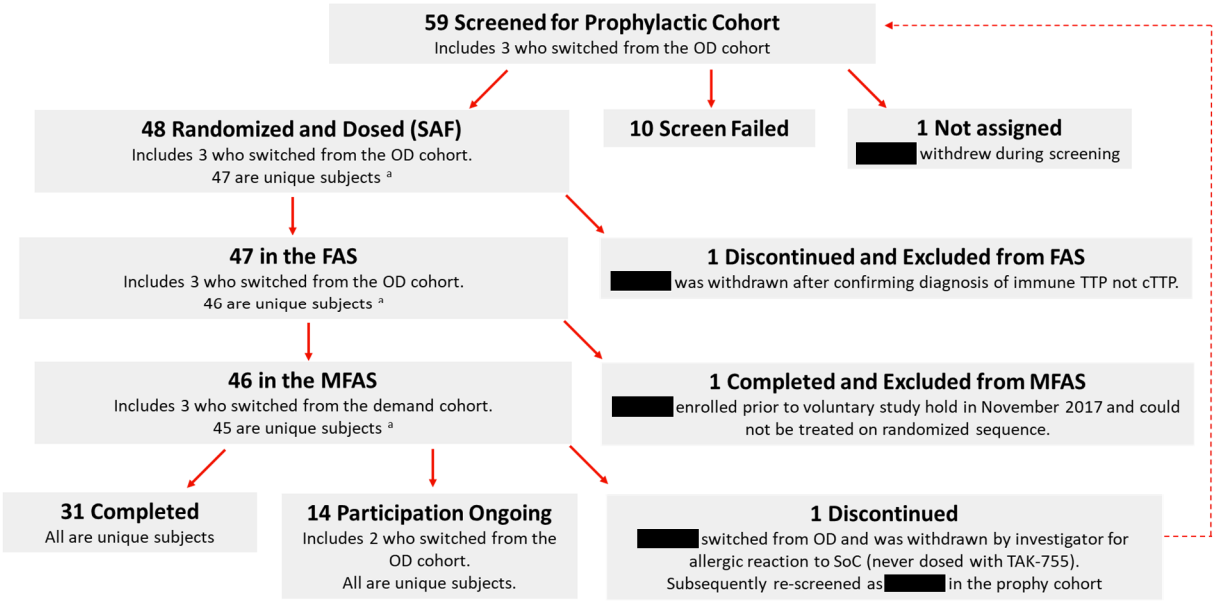
定期補充療法コホート

データカットオフ時点で、登録された 48 例のうち 32 例（成人患者 29 例、青年期患者 3 例）が試験を完了し、36 例が 2 期までを完了していた。14 例（成人患者 5 例、青年期患者 1 例、小児患者 8 例）が試験を継続中であり、2 例（いずれも成人）が試験を中止していた。中止理由としては、1 例（ID：[redacted]）は cTTP と診断されていたものの、正しくは iTTP であることが試験中に判明し、その時点で中止した。この患者は FAS から除外された。もう 1 例（ID：[redacted]）はオンデマンド療法コホートでの治療完了後に定期補充療法コホートに移行した患者であり、標準治療に対するアレルギー反応のために治験責任医師の判断に基づいて定期補充療法コホートでの治療を中止した。ただし、この患者はその後、定期補充療法コホートに ID：[redacted] として再登録され、異なる標準治療の投与を受けた（S/D 処理された血漿から FVIII に変更）。この患者は 2 例の異なる患者として集計された。

表 2.7.6.2-2 定期補充療法コホートの患者の内訳（All Subjects Enrolled Set）

Subject Disposition	TAK-755 – SoC [a] n (%)	SoC - TAK-755 [b] n (%)	Total n (%)
Number of Subjects Enrolled [c]	NA	NA	59
Screening Failures [d]	NA	NA	10
Withdrew [e]	NA	NA	1
Randomized to Treatment [f]	22	26	48
Received PK-I Treatment	22 (100)	23 (88.5)	45 (93.8)
Entered Period 1	22 (100)	25 (96.2)	47 (97.9)
Entered Period 2	19 (86.4)	23 (88.5)	42 (87.5)
Received PK-II Treatment	13 (59.1)	13 (50.0)	26 (54.2)
Entered Period 3	18 (81.8)	18 (69.2)	36 (75.0)
Received PK-III Treatment	2 (9.1)	3 (11.5)	5 (10.4)
Still on Study	6 (27.3)	8 (30.8)	14 (29.2)
Completed Study	16 (72.7)	16 (61.5)	32 (66.7)
Discontinued Study [g]	0	2 (7.7)	2 (4.2)

ID=identification; MFAS=modified full analysis set; NA=not applicable; OD=on-demand; PK=pharmacokinetic; SoC=standard of care
Percentages are based on all subjects that were randomized within each column except otherwise specified. Subjects are presented according to the treatment group they were randomized to for Period 1.
Subject [redacted]/[redacted] passed screening and entered the study more than once and is included in the MFAS as 2 study subjects. All data for each subject ID are included in the analyses.
One subject in the Safety Analysis Set (Subject [redacted]) has randomized treatment sequence TAK-755 - SoC but actual treatment sequence was SoC - TAK-755.
The total Prophylactic Cohort includes the subjects who were originally enrolled in the Prophylactic Cohort and the 3 subjects who moved to the Prophylactic Cohort from the OD Cohort.
[a] Subjects in TAK-755 - SoC are randomized to take TAK-755 in Period 1 and SoC in Period 2.
[b] Subjects in SoC - TAK-755 are randomized to take SoC in Period 1 and TAK-755 in Period 2.
[c] Includes all subjects that signed informed consent.
[d] All Screening Failures are counted under the Prophylactic Total column.
[e] Subject [redacted] enrolled but withdrew consent prior to being randomized and is included in the Prophylactic Total column for Number of Subjects Enrolled only.
[f] Includes all subjects that were randomized into one of the treatment sequences for the Prophylactic Cohort.
[g] Percentages are based on subjects that discontinued the study within each column.
Source: Study 281102 IA Table 14.1.1.1, Listing 16.2.1.1 (data cutoff: 12 Aug 2022).



FAS=full analysis set; MFAS=modified full analysis set; OD=on-demand; prophy=prophylactic; SAF=safety analysis set; SoC=standard of care

a [redacted]/[redacted] is 1 person who enrolled in the study twice.

Source: Study 281102 IA Listing 16.2.1.1,　Listing 16.2.1.3, Listing 16.2.1.4 (data cutoff: 12 Aug 2022).

図 2.7.6.2-2　定期補充療法コホートの患者フロー（All Subjects Enrolled Set）

表 2.7.6.2-3 定期補充療法コホートの患者の内訳（年齢層別）（All Subjects Enrolled Set）

Characteristic	TAK-755 – SoC[a] n (%)	SoC - TAK-755[b] n (%)	Total n (%)
Adult Subjects: ≥18 years			
Number of Subjects Enrolled[c]	NA	NA	44
Randomized to Treatment[d]	17	19	36
Still on Study	2 (11.8)	3 (15.8)	5 (13.9)
Completed Study	15 (88.2)	14 (73.7)	29 (80.6)
Discontinued Study[e]	0	2 (10.5)	2 (5.6)
Adolescent Subjects: 12 to <18 years			
Number of Subjects Enrolled[c]	NA	NA	5
Randomized to Treatment[d]	1	3	4
Still on Study	0	1 (33.3)	1 (25.0)
Completed Study	1 (100)	2 (66.7)	3 (75.0)
Discontinued Study [e]	0	0	0
Pediatric Subjects: 6 to <12 years			
Number of Subjects Enrolled[c]	NA	NA	6
Randomized to Treatment[d]	1	3	4
Still on Study	1 (100)	3 (100)	4 (100)
Completed Study	0	0	0
Discontinued Study[e]	0	0	0
Pediatric Subjects: <6 years			
Number of Subjects Enrolled [c]	NA	NA	4
Randomized to Treatment [d]	3	1	4
Still on Study	3 (100)	1 (100)	4 (100)
Completed Study	0	0	0
Discontinued Study [e]	0	0	0

eCRF=electronic case report form; ID=identification; n=number of subjects; NA=not applicable; OD=on-demand; SoC=standard of care

Percentages are based on all subjects that were randomized within each age group and column except otherwise specified. Subjects are presented according to the treatment group they were randomized to for Period 1. Age is categorized as per the subjects age at study entry, as collected on the eCRF.

Total Prophylactic Cohort includes the subjects who were originally enrolled in the Prophylactic Cohort and the subjects who moved to the Prophylactic Cohort from the OD Cohort.

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.

a Subjects in TAK-755 - SoC were randomized to take TAK-755 in Period 1 and SoC in Period 2.

b Subjects in SoC - TAK-755 are randomized to take SoC in Period 1 and TAK-755 in Period 2.

c Includes all subjects that signed informed consent. Subjects that enrolled but were not randomized are included in the Prophylactic Total column.

d Includes all subjects that were randomized into one of the treatment sequences for the Prophylactic Cohort.

e Percentages are based on subjects that discontinued study within each column.

Source: Study 281102 IA Table 14.1.1.2 (data cutoff: 12 Aug 2022).

オンデマンド療法コホート

データカットオフ時点で 5 例（いずれも成人）が登録され、うち 2 例が TAK-755 群に、3 例が標準治療群にそれぞれ割り付けられた。TAK-755 群に割り付けられた 2 例はいずれも治療完了後に定期補充療法コホートに移行せず試験を完了した。このうち 1 例（ID：[redacted]）は治療完了後に再度オンデマンド療法コホートに登録され、ID：[redacted] として標準治療群に割り付けられた。この患者は 2 例の異なる患者として集計された。

標準治療群に割り付けられた 3 例はいずれも治療完了後に定期補充療法コホートに移行した。このうち 2 例は定期補充療法コホートを継続中であり、1 例は試験を中止した。中止した 1 例は ID：[redacted] であり、定期補充療法コホートを中止後に再登録された。

表 2.7.6.2-4　オンデマンド療法コホートの患者の内訳（All Subjects Enrolled Set）

	TAK-755 n (%)	SoC n (%)	Total n (%)
Number of Subjects Enrolled [a]	NA	NA	5
Screening Failures	NA	NA	0
Randomized to Treatment [b]	2	3	5
Number of Subjects that Received OD Treatment	2 (100)	3 (100)	5 (100)
Completed Study in OD Cohort	2 (100)	0	2 (40.0)
Moved to Prophylactic Cohort and Still on Study [c]	0	2 (66.7)	2 (40.0)
Moved to Prophylactic Cohort and Discontinued Study [d]	0	1 (33.3)	1 (20.0)

ID=identification; NA=not applicable; OD=on-demand; SoC=standard of care

Percentages are based on all subjects that were randomized within each column except otherwise specified. Subjects are presented according to the treatment group they were randomized to for Period 1.

One subject 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.

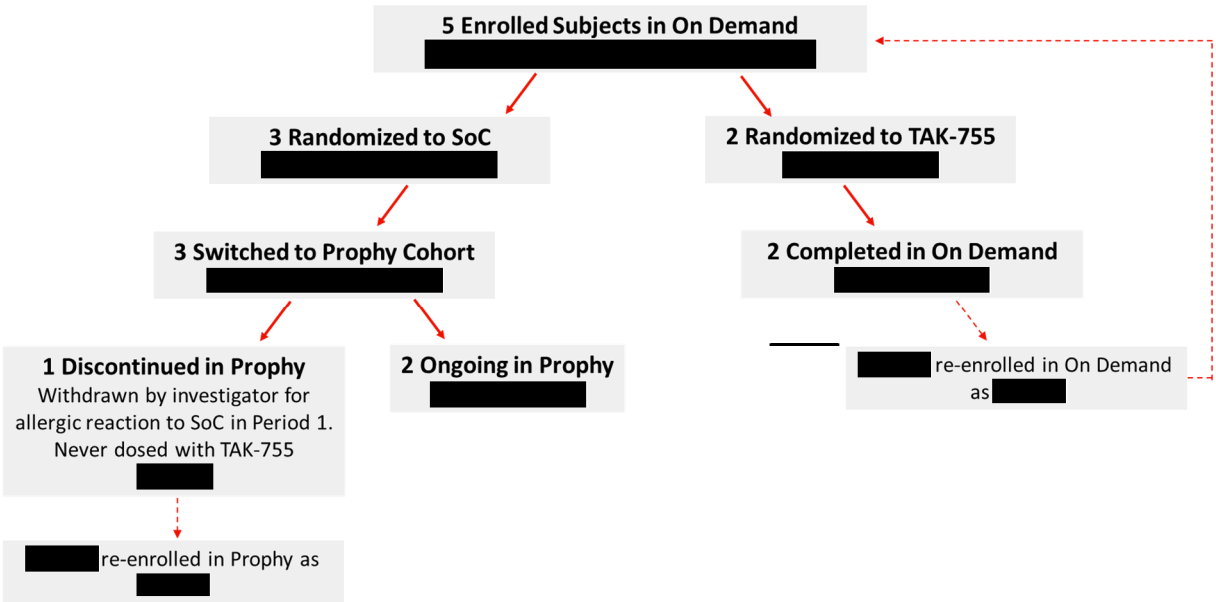
a　Includes all subjects that signed informed consent.

b　Includes all subjects that were randomized into one of the treatment arms for the OD Cohort.

c　Two subjects (Subjects [redacted] and [redacted]) completed OD treatment and subsequently moved to the Prophylactic Cohort and are included in the 14 subjects still on-study in the Prophylactic Cohort.

d　One subject (Subject [redacted]) completed OD treatment, moved to the Prophylactic Cohort, and then discontinued from the study from the Prophylactic Cohort; this subject is included in the 2 subjects that discontinued the study in the Prophylactic Cohort（表 2.7.6.2-2）.

Source: Study 281102 IA Table 14.1.1.1, Listing 16.2.1.1, Listing 16.2.2.1, Listing 16.1.8 (data cutoff: 12 Aug 2022).



Prophy=prophylactic; SoC=standard of care

Subjects [redacted]/[redacted] are the same person who enrolled twice.

Source: Study 281102 IA Listing 16.2.1.1, Listing 16.1.8 (data cutoff: 12 Aug 2022).

図 2.7.6.2-3　オンデマンド療法コホートの患者フロー（All Subjects Enrolled Set）

解析対象集団

解析対象集団を表 2.7.6.2-5 に示した。

無作為化されたすべての患者が 1 回以上治験薬の投与を受け、Safety Analysis Set に含まれた。

定期補充療法コホートの 1 例（ID：[redacted]）は、TAK-755－標準治療の順で投与する群に割り付けられたが、登録直後に TAK-755 を使用できなくなった（2.7.3.1.1.4）ことから、実際には標準治療－TAK-755 の順で投与を受けた。この患者は安全性の解析では実際に投与を受けた順序に従って解析され、有効性の解析では割り付けられた順序に従って FAS に含まれ、mFAS からは除外された。また、PKFAS 及び PD Analysis Set に含まれた。

また、定期補充療法コホートに登録されたものの iTTP であることが判明し中止した 1 例（ID：[redacted]）は FAS、mFAS、PKFAS、PD Analysis Set には含まれず、Safety Analysis Set には含まれた。

PKFAS には FAS のすべての患者が含まれた。PD Analysis Set の詳細、及び PK-II 期の ADAMTS13 活性／ADAMTS13 抗原の薬物動態パラメータの評価における除外の詳細は 281102 試験　中間総括報告書 10.3 に示した。

表 2.7.6.2-5　解析対象集団

Analysis Set	Total Prophylactic Cohort[a]			On-Demand Cohort[b]		
	TAK-755 – SoC[c] n (%)	SoC - TAK-755[d] n (%)	Total n (%)	TAK-755 n (%)	SoC n (%)	Total n (%)
All Subjects Enrolled Set[e]	NA	NA	59	NA	NA	5
Randomized Analysis Set[f]	22	26	48	2	3	5
Safety Analysis Set[g]	22 (100)	26 (100)	48 (100)	2 (100)	3 (100)	5 (100)
Full Analysis Set[h]	22 (100)	25 (96.2)	47 (97.9)	2 (100)	3 (100)	5 (100)
Modified Full Analysis Set[i]	21 (95.5)	25 (96.2)	46 (95.8)	2 (100)	3 (100)	5 (100)
Per Protocol Analysis Set[j]	20 (90.9)	22 (84.6)	42 (87.5)	2 (100)	2 (66.7)	4 (80.0)
Pharmacokinetic Full Analysis Set[k]	22 (100)	25 (96.2)	47 (97.9)	2 (100)	3 (100)	5 (100)
Pharmacodynamics Analysis Set[l]	22 (100)	24 (92.3)	46 (95.8)	0	2 (66.7)	2 (40.0)

cTTP=congenital thrombotic thrombocytopenic purpura; ENR=all subjects enrolled set; FAS=full analysis set; IP=investigational product; MFAS=modified full analysis set; n=number of subjects; NA=not applicable; OD=on-demand; PD=pharmacodynamic; PDAS=pharmacodynamic analysis set; PK=Pharmacokinetic; PKFAS=pharmacokinetic full analysis set; PPAS=per-protocol analysis set; RND=randomized analysis set; SAF=safety analysis set; SoC=standard of care

Percentages are based on all subjects that were randomized within each column except otherwise specified. Subjects are presented according to the treatment group they were randomized to for Period 1.

a　Total Prophylactic Cohort includes the subjects who were originally enrolled in the Prophylactic Cohort and the subjects who moved to the Prophylactic Cohort from the OD Cohort.

b　OD Cohort includes the subjects who enrolled in the OD Cohort.

c　Subjects in TAK-755 - SoC were randomized to take TAK-755 in Period 1 and SoC in Period 2.

d　Subjects in SoC - TAK-755 are randomized to take SoC in Period 1 and TAK-755 in Period 2.

e　The ENR includes all subjects that signed informed consent. Subjects that enrolled but were not randomized are included in the Prophylactic Total column.

f　The RND includes all subjects that were randomized into 1 of the treatment sequences for the Prophylactic Cohort or one of the treatment arms for the OD Cohort.

g　The SAF includes all subjects treated with at least 1 dose of TAK-755 or SoC treatment after randomization. One subject in the safety analysis set (Subject [redacted]) was randomized to treatment sequence TAK-755 - SoC but the actual treatment sequence was SoC - TAK-755.

h　The FAS includes all subjects with a confirmed cTTP diagnosis receiving at least 1 dose of TAK-755 or SoC treatment after randomization. Subject [redacted] was excluded from the FAS (described below).

i　The MFAS includes all subjects from FAS with the following modifications:

- For subjects enrolled prior to November 2017, if TAK-755 was the randomized treatment for Period 1 and they were instead treated with SoC because TAK-755 was not available, the subjects were excluded from MFAS.
- For subjects enrolled prior to November 2017, if SoC was the randomized treatment for Period 1 and they were treated with SoC beyond the 6-month period specified in the protocol because TAK-755 was not available, only the primary efficacy data for Period 1 collected prior to the Month 6 visit were used in the MFAS-based primary efficacy analysis.
- Subjects [redacted] and [redacted] were excluded from the MFAS (described below).

j　The PPAS includes all subjects in the MFAS who had no major deviations from the protocol affecting the efficacy outcome or treatment of the subject. Subjects [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], and [redacted] from the Prophylactic Cohort and Subject [redacted] from the OD Cohort were excluded (described below).

k　The PKFAS includes all subjects in the FAS who received at least 1 dose of IP and provided adequate postdose PK measurements at a scheduled PK timepoint for at least 1 of the PK analytes without major protocol deviations or events that may have affected the integrity of the PK data. Subject [redacted] was excluded from the PKFAS (described below).

l　The PDAS includes all subjects in the FAS who received at least 1 dose of IP and provided at least 1 valid data point post dose of the respective infusion for at least 1 PD measurement for any of the PD outcome measures and had no major protocol deviations or events that may have affected the integrity of the PD data. Subject [redacted] from the Prophylactic Cohort and Subjects [redacted], [redacted], and [redacted] from the OD Cohort were excluded from the PDAS (described below).

Source: Study 281102 IA Table 14.1.1.1 (data cutoff: 12 Aug 2022).

2.7.6.2.2.2 患者背景

（1）患者背景

全体の患者背景を表 2.7.6.2-6 に示した。年齢層別の患者背景は 281102 試験 中間総括報告書 10.4.1 に示した。

定期補充療法コホート（48 例）の内訳は成人患者 36 例（75.0%）、青年期患者 4 例（8.3%）、6～11 歳の小児患者 4 例（8.3%）、6 歳未満の小児患者 4 例（8.3%）であった。オンデマンド療法コホートの患者（5 例）はすべて成人患者であった。

年齢の平均値（±標準偏差）は定期補充療法コホートでは 31.0（±16.69）歳であり、オンデマンド療法コホートでは 25.0（±7.28）であった。定期補充療法コホートでは 20 例が男性、28 例が女性であり、オンデマンド療法コホートでは 3 例が男性、2 例が女性であった。定期補充療法コホート、オンデマンド療法コホートのいずれでも白人（定期補充療法コホート：66.7%、オンデマンド療法コホート：60.0、以下同順）及び非ヒスパニックかつ非ラテン系（81.3%、100%）が多かった。

表 2.7.6.2-6 患者背景（Safety Analysis Set）

Characteristic	Total Prophylactic Cohort[a]			On-Demand Cohort[b]		
	TAK-755 – SoC[c]	SoC - TAK-755[d]	Total	TAK-755	SoC	Total
Age (years)[e]						
n	21	27	48	2	3	5
Mean (SD)	33.5 (16.51)	29.1 (16.89)	31.0 (16.69)	NC	28.3 (8.02)	25.0 (7.28)
Median	42.0	27.0	32.5	NC	2[redacted].0	2[redacted].0
Min, Max	3, 54	5, 68	3, 68	2[redacted], 2[redacted]	2[redacted], 3[redacted]	2[redacted], 3[redacted]
Age Group [n (%)]						
≥18 years	16 (76.2)	20 (74.1)	36 (75.0)	2 (100)	3 (100)	5 (100)
12 to <18 years	1 (4.8)	3 (11.1)	4 (8.3)	0	0	0
6 to <12 years	1 (4.8)	3 (11.1)	4 (8.3)	0	0	0
<6 years	3 (14.3)	1 (3.7)	4 (8.3)	0	0	0
Sex [n (%)]						
Male	9 (42.9)	11 (40.7)	20 (41.7)	[redacted]	[redacted]	3 (60.0)
Female	12 (57.1)	16 (59.3)	28 (58.3)	[redacted]	[redacted]	2 (40.0)
Childbearing Potential[f] [n (%)]	9 (75.0)	12 (75.0)	21 (75.0)	1 (100)	0	1 (50.0)
Ethnicity [n (%)]						
Hispanic or Latino	1 (4.8)	0	1 (2.1)	0	0	0
Not Hispanic or Latino	16 (76.2)	23 (85.2)	39 (81.3)	2 (100)	3 (100)	5 (100)
Not Reported	4 (19.0)	4 (14.8)	8 (16.7)	0	0	0
Race[g] [n (%)]						
Asian	2 (9.5)	3 (11.1)	5 (10.4)	1 (50.0)	0	1 (20.0)
Black or African American	0	1 (3.7)	1 (2.1)	0	0	0
White	15 (71.4)	17 (63.0)	32 (66.7)	1 (50.0)	2 (66.7)	3 (60.0)
Multiple	0	1 (3.7)	1 (2.1)	0	1 (33.3)	1 (20.0)
Not Reported	4 (19.0)	5 (18.5)	9 (18.8)	0	0	0

eCRF=electronic case report form; Max=maximum; Min=minimum; NC=not calculated; OD=on-demand; SD=standard deviation; SoC=standard of care

One subject in the safety analysis set (Subject [redacted]) had randomized treatment sequence TAK-755 - SoC but actual treatment sequence SoC - TAK-755.

Percentages are based on all subjects in the Safety Analysis Set within each column.

Two rescreened subjects passed screening and entered the study more than once (Subject [redacted]/[redacted] and Subject [redacted]/[redacted]). For each subject, all data collected are included into the analysis.

a Total Prophylactic Cohort includes the subjects who were originally enrolled in the Prophylactic Cohort and the subjects who moved to the Prophylactic Cohort from the OD Cohort.

b OD Cohort includes the subjects who enrolled in the OD Cohort.

c Subjects in TAK-755 - SoC took TAK-755 in Period 1 and SoC in Period 2.

d Subjects in SoC - TAK-755 took SoC in Period 1 and TAK-755 in Period 2.

e Age was obtained from the eCRF.

f Percentage of female subjects.

g Race is not reported in some countries as race question is not permitted.

Source: Study 281102 IA Table 14.1.4.1.1 (data cutoff: 12 Aug 2022).

（2）ベースラインの疾患特性

診断時の平均年齢（範囲）は、定期補充療法コホートで約 16 歳（0 ヵ月～約 58 歳）、オンデマンド療法コホートで約 5.5 歳（5 ヵ月～約 21 歳）であった。cTTP の治療歴を有した患者の割合は定期補充療法コホートでは 97.9%（47 例）、オンデマンド療法コホートでは 80.0%（4 例）であり、主に FFP による治療歴を有した（定期補充療法コホートの 33 例、オンデマンド療法コホートの 2 例）。登録前の ADAMTS13 活性の平均値（±標準偏差）は、定期補充療法コホートで 3.49%（±2.76%）、オンデマンド療法コホートで 2.72%（±2.207%）であった。これは、それぞれ 0.0349（±0.0276）IU/mL 及び 0.0272（±0.02207）IU/mL に相当する。スク

リーニング前の 12 ヵ月間以内の急性 TTP イベントの発現歴が治験責任医師に報告された患者の割合は定期補充療法コホートでは 16.7%（8 例）、オンデマンド療法コホートでは 20.0%（1 例）であった（281102 試験中間解析 表 14.1.4.3.1 及び表 14.1.4.4.1）。

2.7.6.2.2.3 有効性の評価

有効性の成績は、中間解析の主たる対象である成人及び青年期（12 歳以上）の患者を対象とした mFAS での解析結果を示した。

（1）主要評価項目（急性 TTP イベントの発現率）

TAK-755 の投与下（1 期～2 期：37 例、3 期：35 例）では急性 TTP イベントは認められなかった。標準治療の投与下（1 期～2 期：38 例）では、1 期に急性 TTP イベント 1 件が 1 例（ID：[redacted]）に認められた。このイベントは治験実施計画書の急性 TTP イベントの定義を満たすことが臨床検査で確認された。

急性 TTP イベントの平均年間発現率は、TAK-755 投与下（1 期～3 期）では 0 であり、標準治療の投与下（1 期～2 期）では 0.05 であった（表 2.7.6.2-7）。

表 2.7.6.2-7　定期補充療法コホートの急性 TTP イベントの要約（mFAS）（12 歳以上）

Parameter Statistic	SoC Period 1 and 2 (N=38)	TAK-755 Period 1 and 2 (N=37)	TAK-755 Period 3 (N=35)
Number of subjects with acute TTP event	1	0	0
Number of acute TTP events	1	0	0
Annualized acute TTP event rate			
Mean (SD)	0.05 (0.280)	0.00 (0.000)	0.00 (0.000)
Median	0.00	0.00	0.00
Min, Max	0.0,1.7	0.0,0.0	0.0,0.0
Duration of observation period (years)			
Mean (SD)	0.54 (0.113)	0.53 (0.106)	0.58 (0.219)
Median	0.54	0.55	0.54
Min, Max	0.1,1.0	0.0,0.6	0.0,1.3
Q1, Q3	0.50,0.58	0.50,0.58	0.46,0.63

Max=maximum, MFAS=modified full analysis set; Min=minimum; N=total number of subjects per treatment arm and period in the MFAS; Q=quartile; SD=standard deviation; SoC=standard of care; TTP= thrombotic thrombocytopenic purpura
Data from Periods 1, 2 and 3 are used for subjects in the Prophylactic Cohort and those who switched from On-Demand to Prophylactic Cohort.
A unique subject ([redacted]) passed screening and entered the study more than once and is included in the MFAS as 2 study subjects.
Source: Study 281102 IA Table 14.2.1.1.2 (data cutoff: 12 Aug 2022).

（2）副次評価項目

1）TAK-755 が奏効した（ADAMTS13 を含む他の薬剤の使用を必要としなかった）急性 TTP イベントの割合

定期補充療法コホートでは TAK-755 投与下で急性 TTP イベントは認められなかった。

オンデマンド療法コホートでは、治験担当医師が急性 TTP イベントを疑う場合に、臨床検査による確定を待たずに登録することを許容した。解析にあたっては、治験実施計画書の定義を満たすことが確認された急性 TTP イベント（確定急性 TTP イベント）を対象とした。

オンデマンド療法コホートには計 5 例が登録され、うち 2 例が TAK-755 群、3 例が標準治療群にそれぞれ割り付けられた。これらの 5 例（すべて成人患者）から計 6 件のイベントが報告され、ID：[redacted] で 2 件、その他の患者で各 1 件であった。1 回目の急性 TTP イベントのみを解析対象とすることを統計解析計画書で定めていたことから、ID：[redacted] で認められた 2 回目の急性 TTP イベントは解析対象に含まれなかった。報告された 6 件の急性 TTP イベントのうち、確定急性 TTP イベントは 2 件であり、うち TAK-755 群で治療を受けたイベントは 1 件（ID：[redacted]）であった（表 2.7.6.2-8）。本急性 TTP イベントは回復した。したがって、TAK-755 が奏効した急性 TTP イベントの割合は 100%であった。

表 2.7.6.2-8　急性 TTP イベントの疑い及び確定急性 TTP イベントの一覧

Subject ID	Cohort/ Period at Event	Treatment at 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]
[redacted]	Prophylactic/ Period 1	SoC (FFP Q2W)	[redacted]20[redacted]/[redacted]20[redacted]	104 (56.5% decrease from baseline)	454 (2.41 × baseline)	YES	279 [c]	194 (1.03× baseline) [c]
[redacted]	OD	TAK-755	[redacted]20[redacted]/[redacted]20[redacted]	84	236 (1.10×ULN)	NO	270 [c]	205 (0.96× ULN) [c]
[redacted]	OD	TAK-755	[redacted]20[redacted]/[redacted]20[redacted]	24 [a]	598 (2.43×ULN) [a]	YES	155 [c]	278 (1.13× ULN) [c]
[redacted]	OD	SoC (FFP)	[redacted]20[redacted]/[redacted]20[redacted]	23 [a]	685 (2.78×ULN) [a]	YES	62	320 (1.30× ULN)
		SoC (FFP)	[redacted]20[redacted]/[redacted]20[redacted] [d]	23	652 (2.65×ULN)	NO	101	323 (1.31× ULN)
[redacted]	OD	SoC (S/D treated plasma)	[redacted]20[redacted]/[redacted]20[redacted]	20	458 (2.04×ULN)	NO	276 [c]	263 (1.17× ULN) [c]
[redacted]	OD	SoC (S/D treated plasma)	[redacted]20[redacted]/[redacted]20[redacted]	65	211 (1.06×ULN)	NO	150 [e]	187 (0.94× ULN)

FFP=fresh frozen plasma; ID=identification; LDH=lactate dehydrogenase; OD=On Demand; Q2W=every 2 weeks; S/D=solvent/detergent; SoC=standard of care; TTP=thrombotic thrombocytopenic purpura; ULN=upper limit of normal

Subject [redacted] passed screening and entered the study more than once.

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 (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.

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

e Subject [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 IA 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, Listing 16.2.5.2 (data cutoff: 12 Aug 2022).

2）TAK-755 又は標準治療による治療開始から急性 TTP イベントの回復までの時間

解析は治験担当医師が報告した回復日に基づいて実施した。

TAK-755

オンデマンド療法コホートで ID：[redacted] に報告された急性 TTP イベントの回復までの期間は 3.0 日と報告された（281102 試験中間解析 表 14.2.2.4.32）。

標準治療

定期補充療法コホートで ID：[redacted] に報告された急性 TTP イベントの回復までの期間は 14.8 日と報告された。注意が必要な点として、治験責任医師はイベント発現の 14.8 日後の規定の来院日にイベントの回復を判断しており、イベント発生の 3 日目から当該来院日までの間に追加の来院日は設定されなかった（281102 試験中間解析 表 14.2.2.4.32、281102 試験 中間総括報告書 14.3.3）。

オンデマンド療法コホートで ID：[redacted] に報告された急性 TTP イベントの回復までの期間は 1.5 日と報告された。注意が必要な点として、1.5 日での回復は治験実施計画書に定めた急性 TTP イベントの回復の定義（（2）オンデマンド療法コホート）を満たしていなかった（281102 試験中間解析 表 14.2.2.4.32、一覧 16.2.6.1.1、281102 試験 中間総括報告書 14.3.3）。

3）定期補充療法コホートでの個別の TTP 症状の発現率

1 期及び 2 期の個別の TTP 症状の平均年間発現率をモデル化し評価した。血小板減少症は血小板数のベースラインからの 25%以上の減少又は 150,000/μL 未満への減少と定義した。治験担当医師から cTTP との因果関係を related 又は possibly related と報告された有害事象のうち、神経学的症状、腹痛、血小板減少症、LDH 増加、クレアチニン増加のいずれにとしても収集されなかったものを「その他の TTP 症状」と定義した。主なその他の TTP 症状は血小板数減少（4 例に 8 件）、疲労（5 例に 8 件）、悪心（3 例に 4 件）であった（281102 試験中間解析 一覧 16.2.6.1.5）。これらは臨床検査値に基づく TTP 症状と重複する可能性がある。

1 期と 2 期の比較評価期間において、腎機能障害を除く TTP 症状（血小板減少症、微小血管障害性溶血性貧血、神経学的症状、腹痛、その他の TTP 症状）の平均年間発現率は、一貫して TAK-755 群で標準治療群よりも低かった。腎機能障害の平均年間発現率はいずれの群でも低く、TAK-755 群及び標準治療群で同程度であった（表 2.7.6.2-9）。

表 2.7.6.2-9　定期補充療法コホート 1 期及び 2 期での、モデル化した個別の TTP 症状の平均年間発現率（mFAS）（12 歳以上）

Event	TAK-755 (N=37)	SoC (N=38)	Ratio TAK-755/SoC (95% CI of ratio) p-value of ratio
	Annualized Event Rate (LS Means [SE])		
血小板減少症 Thrombocytopenia events	0.74 (0.257)[a]	1.73 (0.533)[a]	0.4 (0.3, 0.7) 0.002
微小血管障害性溶血性貧血 Microangiopathic hemolytic anemia events	0.26 (0.130)[a]	0.74 (0.244)[a]	0.4 (0.1, 1.1) 0.065
腎機能障害 Renal dysfunction events	0.10 (0.078)[b]	0.08 (0.059)[b]	1.3 (0.2, 7.8) 0.733
神経学的症状 Neurological symptoms events	0.18 (0.093)[a]	0.29 (0.142)[a]	0.6 (0.3, 1.2) 0.142
腹痛 Abdominal Pain events	0.11 (0.068)[a]	0.17 (0.094)[a]	0.6 (0.2, 2.3) 0.470
その他の TTP 症状 Other Isolated TTP manifestations	0.32 (0.127)[a]	0.81 (0.244)[a]	0.4 (0.2, 0.9) 0.024

CI=confidence interval; LS=least squares; MFAS=modified full analysis set; N=total number of subjects per treatment arm in the MFAS ≥12 years; SE=standard error; SoC=standard of care; TTP=thrombotic thrombocytopenic purpura

Subject [redacted] passed screening and entered the study more than once and is included in the MFAS as 2 study subjects. For each subject, all data collected are included in analysis.

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.

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 sequency as a covariate.

Source: Study 281102 IA Table 14.2.2.2.12 (data cutoff: 12 Aug 2022).

3 期を含むモデル化しない平均年間発現率の評価では、TAK-755 を投与した 3 期の各事象の平均年間発現率は 1 期及び 2 期の TAK-755 群と同程度であり、有効性の持続が示された（281102 試験中間解析　表 14.2.2.1.22）。

投与頻度別のサブグループ解析（事後解析）

事後解析として、試験登録時点での投与頻度（Q2W 又は Q1W）別に評価したサブグループ解析を行った。血小板減少症、神経学的症状、腹痛、及びその他の TTP 症状の平均年間発現率は Q2W 群、Q1W 群のいずれにおいても TAK-755 群で標準治療群よりも低かった（281102 試験中間解析　表 st00967_14.2.2.1.21.3）。この解析の詳細は 281102 試験　中間総括報告書 11.1.1.2.2.7 に記載した。

4）亜急性 TTP イベントの発現による追加投与の実施率

亜急性 TTP イベントの発現率は 3）定期補充療法を受けている患者における亜急性 TTP イベントの発現率に示した。亜急性 TTP イベントに対する追加投与は、1 期及び 2 期の TAK-755 群では行われず、標準治療群では 2 例（ID：[redacted] 及び [redacted]）が計 6 回の投与を受けた。3 期では、TAK-755 投与下で 1 例（ID：[redacted]）が 4 回の追加投与を受けた（表 2.7.6.2-10）。亜急性 TTP イベントに対する追加投与を受けた患者はいずれも成人であった。

上記のほかに 1 例（ID：[redacted]）が亜急性 TTP イベントに対する追加投与を受けていたが、当該患者は亜急性 TTP イベントの回復の 1 日後に追加投与を受けていたことからこの解析に含まれなかった。

表 2.7.6.2-10　定期補充療法コホートでの亜急性 TTP イベントの発現による追加投与の実施率（mFAS）（12 歳以上）

	SoC	TAK-755	
Event Type	Period 1 and 2 (N=38)	Period 1 and 2 (N=37)	Period 3 (N=35)
Supplemental doses prompted by subacute TTP events			
Number of subjects with event	2	0	1
Number of supplemental doses	6	0	4
Mean annualized event rate (SD)	0.29 (1.477)	0.00 (0.000)	0.13 (0.770)

MFAS=modified full analysis set; N=total number of subjects by treatment arm and period in the MFAS ≥12 years; SD=standard deviation; SoC=standard of care; TTP=thrombotic thrombocytopenic purpura
Data from Periods 1, 2, and 3 are used for subjects in the Prophylactic Cohort and those who switched from On-Demand to Prophylactic Cohort.
Subject [redacted]/[redacted] passed screening and entered the study more than once and is included in the MFAS as 2 study subjects. All data for each subject ID are included in the analyses.
Source: Study 281102 IA Table 14.2.2.1.22 (data cutoff: 12 Aug 2022).

5）用量変更の実施率（急性 TTP イベントの発現による変更を除く）

急性 TTP イベントの発現による変更を除く用量変更は、1 期及び 2 期の TAK-755 群では行われず、標準治療群では 1 例（ID：[redacted]）に行われた。3 期の TAK-755 投与下では 1 例（ID：[redacted]）に行われた。用量変更を受けた患者はいずれも成人であった（281102 試験中間解析一覧 16.2.6.1.5）。

なお、急性 TTP イベントの発現による用量変更はいずれの患者でも行われなかった。

6）治験期間において、最終用量、最終投与レジメンを実施中に発現した急性 TTP イベントの発生率

標準治療群の 1 例に認められた急性 TTP イベントは最終用量、最終投与レジメンでの投与中に発現していた（281102 試験中間解析 表 14.2.2.1.22）。TAK-755 投与下では急性 TTP イベントは認められなかった（（1）主要評価項目（急性 TTP イベントの発現率））。

（3）探索的評価項目

1）TAK-755 又は標準治療の定期補充療法期間（各 6 ヵ月間）中の複合 TTP 症状の発現率

1 期及び 2 期の複合 TTP 症状のモデル化しない平均年間発現率（±標準偏差）は TAK-755 群（3.88 ± 5.623）で標準治療群（6.87 ± 8.160）よりも低かった。TAK-755 群の低い平均年間発現率は 3 期でも維持された（3.23 ± 5.234）（表 2.7.6.2-11）。

2）TAK-755 又は標準治療による最後の定期補充療法レジメン投与中の複合 TTP 症状の発現率

最終投与レジメン（Q2W 又は Q1W）で投与中の 1 期及び 2 期の複合 TTP 症状のモデル化しない平均年間発現率（±標準偏差）は、TAK-755 群（3.62± 5.490）で標準治療群（7.39 ± 8.592）よりも低かった（表 2.7.6.2-11）。

3）定期補充療法を受けている患者における亜急性 TTP イベントの発現率

亜急性 TTP イベントは 6 例（すべて成人患者）に 7 件認められた。亜急性 TTP イベントの一覧は表 2.7.3.2-11 に示した。

1 期及び 2 期の亜急性 TTP イベントのモデル化しない平均年間発現率（±標準偏差）は TAK-755 群（0）で標準治療群（0.25 ± 0.778）よりも低かった。TAK-755 群の低い平均年間発現率は 3 期でも維持された（0.07 ± 0.291）（表 2.7.6.2-11）。

表 2.7.6.2-11　定期補充療法コホートでの探索的目的に規定したイベントの平均年間発現率（mFAS）（12 歳以上）

Exploratory Objective	SoC	TAK-755	
	Period 1 and 2 (N=38)	Period 1 and 2 (N=37)	Period 3 (N=35)
cTTP manifestations while receiving prophylactic treatment during the 6 months of corresponding treatment			
Number of subjects with event (number of events)	24 (117)	18 (66)	19 (45)
Mean annualized event rate (SD)	6.87 (8.160)	3.88 (5.623)	3.23 (5.234)
cTTP manifestations while receiving the final prophylactic treatment regimen			
Number of subjects with event (number of events)	26 (136)	18 (59)	22 (52)
Mean annualized event rate (SD)	7.39(8.592)	3.62(5.490)	3.53 (5.410)
Subacute TTP events			
Number of subjects with event (number of events)	4 (5)	0 (0)	2 (2)
Mean annualized event rate (SD)	0.25 (0.778)	0.00 (0.000)	0.07 (0.291)

cTTP=congenital thrombotic thrombocytopenic purpura; ID=identification; MFAS=modified full analysis set; N=total number of subjects by treatment arm and period in the MFAS ≥12 years; SD=standard deviation; SoC=standard of care; TTP=thrombotic thrombocytopenic purpura

Data from Periods 1, 2 and 3 are used for subjects in the Prophylactic Cohort and those who switched from On-Demand to Prophylactic Cohort.

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

For each subject, all data collected are included in analysis.

Source: Study 281102 IA Table 14.2.2.1.22 (data cutoff: 12 Aug 2022).

2.7.6.2.2.4 PK 及び PD の評価

薬物動態／薬力学の結果の概要を以下に示した。これらの詳細は 281102 試験 中間総括報告書 11.3 に記載した。

- TAK-755 を 40 IU/kg で静脈内投与したとき、標準治療（血漿製剤を用いた療法）を静脈内投与したときと比較して、ADAMTS13 の曝露量（C_{max} 及び AUC）は約 5 倍高く、個体間変動はより小さかった。
- TAK-755 [redacted] と TAK-755 [redacted] 間で、静脈内投与による ADAMTS13 抗原及び活性の PK 特性（二相性プロファイル、CL 及び MRT）は同様であった。
- 標準治療と比較し TAK-755 を静脈内投与後では、ADAMTS13 活性が 10%以上である期間は長く、$C_{ave,168}$ は高かった。このことから、TAK-755 の静脈内投与では、ADAMTS13 活性は標準治療の静脈内投与と比較して一貫してより高い曝露量が得られることが示唆された。
- TAK-755 [redacted] と TAK-755 [redacted] の C_{max} 及び AUC の幾何平均比並びにその 90%CI は、一般的な生物学的同等性の範囲（80%～125%）内であった。この結果から、[redacted]が異なる 2 つの原薬（[redacted] 及び [redacted]）間の PK に基づく同等性・同質性が示された。

- TAK-755 [redacted] 投与後の ADAMTS13 抗原及び活性の薬物動態パラメータに経時的な変化は認められなかった。したがって、TAK-755 [redacted] を投与したときの ADAMTS13 抗原及び活性の薬物動態特性に時間依存性は認められなかった。
- いずれの患者においても中和抗体の産生は認められず、ADAMTS13 の薬物動態に対する免疫原性の影響の評価対象となった患者はいなかった。
- TAK-755 を体重に基づく用量で投与したとき、ADAMTS13 活性の C_{max} は、小児（12 歳未満）を含む年齢層間で概ね同程度であった。
- TAK-755 及び標準治療のいずれの静脈内投与後においても、VWF:RCo の意味のある変化は認められなかった。これは、cTTP 患者の病態活動性が臨床的に安定していたためと考えられる。
- TAK-755 静脈内投与後の評価可能な検体の 50%超で、ADAMTS13 による切断産物はより長期に存在が認められ、投与後 72 時間まで定量可能であった。

2.7.6.2.2.5 患者報告アウトカム及び医療資源の利用状況の評価

（1）認知機能を含む慢性の TTP 関連症状及び障害などの HRQoL の評価

全体的に、患者報告に基づく cTTP 症状（cTTP-Patient Experience Questionnaire、SF-36、EQ-5D-3L により評価）の変化は小さかった。ドメインスコアの変化量の平均値からは、試験期間を通していずれの投与順序でも概ね機能障害が減少していたことが示された。

治療満足度（TSQM-9 により評価）の平均スコアはすべてのドメイン（利便性、治療効果、全体的な満足度）で TAK-755 の投与後に大幅に増加しており、回答した患者の治療満足度がベースライン及び標準治療から向上していたことが示された。

これらの結果の詳細は 281102 試験 中間総括報告書 11.4.1 に記載した。

（2）急性 TTP イベントによる入院期間、定期補充療法中の医療資源利用状況、TTP 関連の疾患を理由とする欠席／欠勤日数などの医療資源の利用状況の評価

定期補充療法コホートにおいて、1 年あたりに換算した通院数、入院期間、救急受診回数、欠席／欠勤日数はいずれも TAK-755 投与下で標準治療投与下よりも低かった。

これらの結果の詳細は 281102 試験 中間総括報告書 11.4.2 に記載した。

2.7.6.2.2.6 安全性の評価

安全性の成績は、特に記載のない限り、すべての年齢層の患者を対象とした Safety Analysis Set での解析結果を示した。

（1）曝露

データカットオフ時点で、試験全体で計 49 例が TAK-755 の 1 回以上の投与を受けていた。TAK-755 の曝露期間は平均（±標準偏差）で 11.48 ± 6.307 ヵ月であり、最長で 22.6 ヵ月であった（表 2.7.6.2-12）。年齢層別では、青年期患者 4 例の曝露期間の平均（±標準偏差）は 14.03 ± 1.687 ヵ月であり、成人患者 37 例（13.16 ± 5.461 ヵ月）と同程度であった。小児患者では相対的に短く、6～11 歳の 4 例では 3.85 ± 2.777 ヵ月、6 歳未満の 4 例では 1.00 ± 0.600 ヵ月であった（281102 試験中間解析 表 14.3.7.3.2）。

表 2.7.6.2-12　TAK-755 の曝露期間（Safety Analysis Set）

Duration of Exposure (Months)	TAK-755 [redacted]	TAK-755 [redacted]	TAK-755 Total
N	41	43	49
Mean (SD)	7.90 (3.784)	5.55 (2.960)	11.48 (6.307)
Median	7.50	6.04	13.29
Min, Max	0.1, 22.6	0.1, 10.9	0.1, 22.6

Max=maximum; Min=minimum; N=number of subjects included in the analysis; SD=standard deviation.
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 IA Table 14.3.7.3.1 (data cutoff: 12 Aug 2022).

定期補充療法コホートでは、47 例が 1 回以上 TAK-755 の投与を受け、投与回数の平均（±標準偏差）は 29.8 ± 17.37 回であった。また、48 例が 1 回以上標準治療の投与を受け、投与回数の平均（±標準偏差）は 15.7 ± 7.90 回であった。

オンデマンド療法コホートでは、TAK-755 の投与を受けた 2 例のうち 1 例は 4 回投与を受け、もう 1 例は 6 回投与を受けた。標準治療の投与を受けた 3 例の投与回数の平均（±標準偏差）は 4 ± 1.00 回であった。

定期補充療法コホートの計画投与量に対する実際の投与量の比の中央値（範囲）は、TAK-755 投与下では 1.0000（0.993～1.014）、標準治療群では 1.0000（0.933～1.066）であった（表 2.7.6.2-12）。

表 2.7.6.2-13　TAK-755 及び標準治療の曝露の要約（Safety Analysis Set）

Characteristic	Total Prophylactic[a]		On-Demand[b]	
	TAK-755	SoC	TAK-755	SoC
Total Number of Infusions				
N	47	48	2	3
Mean (SD)	29.8 (17.37)	15.7 (7.90)	NC	4.0 (1.00)
Median	30.0	14.0	NC	4.0
Min, Max	1, 74	1, 30	4, 6	3, 5
Actual/Planned Dose Ratio				
N	47	47	2	3
Mean (SD)	1.0005 (0.00328)	0.9970 (0.01969)	NC	1.0000 (0.00000)
Median	1.0000	1.0000	NC	1.0000
Min, Max	0.993, 1.014	0.933, 1.066	1.000, 1.000	1.000, 1.000
ADAMTS13 Activity Total Dose (IU)				
N	47[c]	30[d]	2	NR
Mean (SD)	85802.90 (55570.923) [c]	604.16 (337.341)[d]	NC	NR
Median	86510.74 [c]	597.66[d]	NC	NR
Min, Max	848.4, 234078.2[c]	47.7, 1491.8[d]	5580.0, 5855.9	NR
Average Weight Adjusted Dose (IU/kg)				
N	47	30 [d]	2	NR
Mean (SD)	39.98 (0.445)	9.09 (5.475)[d]	NC	NR
Median	39.99	8.90 [d]	NC	NR
Min, Max	38.6, 41.0	0.7, 22.3 [d]	19.9, 22.5	NR

ADAMTS13=a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 13; FRET=fluorescence resonance energy transfer; N=number of subjects included in the analysis; NC=not calculated for n of 2; NR=not reported; OD=on-demand; SD=standard deviation; SoC=standard of care; VWF=von Willebrand factor.

Two rescreened subjects passed screening and entered the study more than once (Subject [redacted] and Subject [redacted] For each subject, all data collected are included into the analysis.

a　Total Prophylactic Cohort includes the subjects who were originally enrolled in the Prophylactic Cohort and the subjects who moved to the Prophylactic Cohort from the OD Cohort.

b　OD Cohort includes the subjects who enrolled in the OD Cohort.

c　Calculated from actual potency of ADAMTS13 activity for TAK-755.

d　For SoC in the Prophylactic Cohort, ADAMTS13 activity was calculated using measured FRETS-VWF73 potency in subjects who received FFP SoC before start of PK-I according to the protocol schedule of events.

Source: Study 281102 IA Table 14.3.7.1.1 (data cutoff: 12 Aug 2022).

（2）有害事象

有害事象は MedDRA 第 25.0 版を用いてコード化した。以下にはコホートごとに有害事象の結果を示した。

1）定期補充療法コホートで認められた有害事象

① 有害事象の概要

1 件以上の有害事象が認められた患者の割合は、1 期及び 2 期の TAK-755 群では 71.1%、標準治療群では 84.1%であり、3 期の TAK-755 投与下では 72.2%であった（表 2.7.6.2-14）。

治験薬と関連ありと判断された有害事象が認められた患者の割合は、1 期及び 2 期の TAK-755 群では 8.9%、標準治療群では 47.7%であり、3 期の TAK-755 投与下では 2.8%であった（表 2.7.6.2-14）。

いずれの治験薬の投与下でも有害事象の大部分は重症度が軽度又は中等度であった。重度の有害事象が認められた患者の割合は、1 期及び 2 期の TAK-755 群では 6.7%、標準治療群では 13.6%であり、3 期の TAK-755 投与下では 13.9%であった（表 2.7.6.2-14）。

重篤な有害事象が認められた患者の割合は、1 期及び 2 期の TAK-755 群では 2.2%、標準治療群では 15.9%であり、3 期の TAK-755 投与下では 11.1%であった（表 2.7.6.2-14）。試験期間を通して、TAK-755 の投与と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（281102 試験中間解析 表 14.3.1.1.1）。

試験期間を通して、いずれの治験薬の投与下でも死亡は認められなかった（281102 試験中間解析 一覧 16.2.7.3）。

表 2.7.6.2-14　定期補充療法コホートの有害事象の概要（Safety Analysis Set）

Assessment/Period Category	SoC Periods 1 and 2 n (%) m	TAK-755 Periods 1 and 2 n (%) m	TAK-755 Period 3 n (%) m
N	44	45	36
All TEAEs	37 (84.1) 278	32 (71.1) 229	26 (72.2) 176
TEAEs Excluding cTTP Related or Possibly Related Events[c]	36 (81.8) 186	31 (68.9) 185	25 (69.4) 129
TEAEs Related or Possibly Related to cTTP	18 (40.9) 92	11 (24.4) 44	12 (33.3) 47
TEAEs Related to cTTP	15 (34.1) 61	7 (15.6) 31	9 (25.0) 30
TEAEs Related to IP	21 (47.7) 37	4 (8.9) 10	1 (2.8) 6
TEAEs Related to Study Procedure	6 (13.6) 8	1 (2.2) 1	1 (2.8) 1
Severe TEAEs	6 (13.6) 13	3 (6.7) 5	5 (13.9) 10
Severe TEAEs Excluding cTTP Related or Possibly Related Events	4 (9.1) 6	3 (6.7) 3	4 (11.1) 4
Severe TEAEs Related or Possibly Related to cTTP	3 (6.8) 7	1 (2.2) 2	3 (8.3) 6
Severe TEAEs Related to cTTP	3 (6.8) 7	1 (2.2) 2	3 (8.3) 6
Severe TEAEs Related to IP	1 (2.3) 1	0	0
Severe TEAEs Related to Study Procedure	0	0	0
Serious TEAEs	7 (15.9) 7	1 (2.2) 1	4 (11.1) 5
Serious TEAEs Excluding cTTP Related or Possibly Related Events	4 (9.1) 4	1 (2.2) 1	3 (8.3) 4
Serious TEAEs Related or Possibly Related to cTTP	3 (6.8) 3	0	1 (2.8) 1
Serious TEAEs Related to cTTP	3 (6.8) 3	0	1 (2.8) 1
Serious TEAEs Related to IP	1 (2.3) 1	0	0
Serious TEAEs Related to Study Procedure	0	0	0
TEAEs Leading to Discontinuation of Study	0	0	0
TEAEs Leading to Discontinuation of IP	1 (2.3) 1	0	0
TEAEs Leading to Interruption of IP	7 (15.9) 8	0	0
TEAEs Leading to Death	0	0	0

AE=adverse event; n=number of subjects experiencing the event, m=number of events, ID=identification; IP=investigational product, N=number of subjects included in the analysis; SAP=statistical analysis plan; TEAE=treatment-emergent adverse event.

Percentages are based on n, all subjects in the Safety Analysis Set within each assessment/period and column.

The Prophylactic Cohort includes subjects who were originally enrolled in the Prophylactic Cohort and subjects who moved to the Prophylactic Cohort from the On-demand Cohort.

Subjects were counted by the treatment most recently taken when the event occurred. Subjects were counted once per category per treatment.

An AE (classified by preferred term) that occurred during the treatment phase was considered a TEAE if it had a start date-time on or after the start date-time of the first dose of the treatment the subject was taking on that assessment or period or if it had a start date-time before the start date-time of the first dose of such treatment but increased in severity on or after the start date-time of the first dose of that treatment.

Missing severity assessments for AEs have been imputed for the purpose of summaries. Reference the SAP Section 12.5.3 for imputation rules.

The count for TEAEs Excluding cTTP Related or Possibly Related Events includes events with missing values for cTTP relatedness.

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 IA Table 14.3.1.1.1, Listing 16.2.7.1 (data cutoff: 12 Aug 2022).

② 有害事象の発現割合

以下に定期補充療法コホートの 1～3 期で認められた有害事象について記載した。なお、PK 評価期間に認められた有害事象は 281102 試験中間解析 表 14.3.1.2.1 に示した。

器官別大分類別の主な有害事象（患者の 20%以上に発現）は、1 期及び 2 期の TAK-755 群では、感染症および寄生虫症（42.2%）、神経系障害（31.1%）、及び胃腸障害（26.7%）であった。1 期及び 2 期の標準治療群では、感染症および寄生虫症（31.8%）、一般・全身障害および投与部位の状態（29.5%）、神経系障害（27.3%）、皮膚および皮下組織障害（25.0%）、胃腸障害（22.7%）、及び筋骨格系および結合組織障害（22.7%）であった。3 期の TAK-755 投与下では、感染症および寄生虫症（44.4%）、胃腸障害、及び神経系障害（各 33.3%）であった（表 2.7.6.2-15）。

基本語別の主な有害事象（患者の 10%以上に発現）は、1 期及び 2 期の TAK-755 群では、頭痛（24.4%）、片頭痛、上咽頭炎、下痢（各 13.3%）、及び上気道感染（11.1%）であった。1 期及び 2 期の標準治療群では、頭痛（22.7%）、疲労（15.9%）、蕁麻疹（13.6%）、血小板数減少、上咽頭炎、及び口腔咽頭痛（各 11.4%）であった。3 期の TAK-755 投与下では、頭痛（25.0%）、腹痛、悪心、浮動性めまい、嗜眠、及び片頭痛（各 11.1%）であった（表 2.7.6.2-15）。

表 2.7.6.2-15　定期補充療法コホート 1～3 期のすべての有害事象（Safety Analysis Set）

System Organ Class Preferred Term	SoC Periods 1 and 2 (N=44) n (%) m	TAK-755 Periods 1 and 2 (N=45) n (%) m	TAK-755 Period 3 (N=36) n (%) m
Any TEAE	37 (84.1) 278	32 (71.1) 229	26 (72.2) 176
血液およびリンパ系障害 Blood and lymphatic system disorders	5 (11.4) 11	4 (8.9) 4	4 (11.1) 4
血小板減少症 Thrombocytopenia	4 (9.1) 9	1 (2.2) 1	1 (2.8) 1
貧血 Anaemia	1 (2.3) 1	1 (2.2) 1	1 (2.8) 1
鉄欠乏性貧血 Iron deficiency anaemia	0	1 (2.2) 1	1 (2.8) 1
赤血球増加症 Polycythaemia	0	1 (2.2) 1	0
特発性血腫 Spontaneous haematoma	1 (2.3) 1	0	0
リンパ節炎 Lymphadenitis	0	0	1 (2.8) 1
心臓障害 Cardiac disorders	3 (6.8) 3	1 (2.2) 2	0
頻脈 Tachycardia	3 (6.8) 3	1 (2.2) 2	0
先天性、家族性および遺伝性障害 Congenital, familial and genetic disorders	0	0	1 (2.8) 1
先天性血小板減少症 Congenital thrombocytopenia	0	0	1 (2.8) 1
耳および迷路障害 Ear and labyrinth disorders	0	2 (4.4) 2	1 (2.8) 2
耳痛 Ear pain	0	1 (2.2) 1	1 (2.8) 1
耳そう痒症 Ear pruritus	0	1 (2.2) 1	0
耳の炎症 Ear inflammation	0	0	1 (2.8) 1
内分泌障害 Endocrine disorders	1 (2.3) 1	0	0
甲状腺嚢腫 Thyroid cyst	1 (2.3) 1	0	0

表 2.7.6.2-15 定期補充療法コホート 1～3 期のすべての有害事象（Safety Analysis Set）（続き）

System Organ Class Preferred Term	SoC Periods 1 and 2 (N=44) n (%) m	TAK-755 Periods 1 and 2 (N=45) n (%) m	TAK-755 Period 3 (N=36) n (%) m
眼障害 Eye disorders	3 (6.8) 6	3 (6.7) 4	1 (2.8) 2
眼の異常感 Abnormal sensation in eye	1 (2.3) 1	0	0
眼瞼炎 Blepharitis	0	1 (2.2) 1	0
片側失明 Blindness unilateral	1 (2.3) 1	0	0
眼痛 Eye pain	0	1 (2.2) 1	0
閃輝暗点 Scintillating scotoma	0	1 (2.2) 1	0
霧視 Vision blurred	0	1 (2.2) 1	1 (2.8) 1
視野欠損 Visual field defect	1 (2.3) 2	0	0
視力障害 Visual impairment	1 (2.3) 1	0	1 (2.8) 1
硝子体浮遊物 Vitreous floaters	1 (2.3) 1	0	0
胃腸障害 Gastrointestinal disorders	10 (22.7) 25	12 (26.7) 30	12 (33.3) 24
下痢 Diarrhoea	1 (2.3) 2	6 (13.3) 7	2 (5.6) 2
悪心 Nausea	2 (4.5) 4	4 (8.9) 7	4 (11.1) 5
嘔吐 Vomiting	4 (9.1) 6	2 (4.4) 2	1 (2.8) 1
腹痛 Abdominal pain	4 (9.1) 5	2 (4.4) 6	4 (11.1) 7
上腹部痛 Abdominal pain upper	2 (4.5) 2	0	0
下腹部痛 Abdominal pain lower	1 (2.3) 1	0	1 (2.8) 3
痔瘻 Anal fistula	0	1 (2.2) 1	0
アフタ性潰瘍 Aphthous ulcer	0	1 (2.2) 1	0
便秘 Constipation	0	1 (2.2) 2	0
消化不良 Dyspepsia	0	1 (2.2) 2	0
食中毒 Food poisoning	1 (2.3) 1	0	0
胃食道逆流性疾患 Gastrooesophageal reflux disease	0	1 (2.2) 1	0
口内炎 Stomatitis	1 (2.3) 1	0	2 (5.6) 2
舌そう痒症 Tongue pruritus	1 (2.3) 1	0	0
歯痛 Toothache	1 (2.3) 2	1 (2.2) 1	0
齲歯 Dental caries	0	0	1 (2.8) 1
胃ポリープ Gastric polyps	0	0	1 (2.8) 1
虚血性小腸炎 Ischaemic enteritis	0	0	1 (2.8) 1
口腔内出血 Mouth haemorrhage	0	0	1 (2.8) 1
一般・全身障害および投与部位の状態 General disorders and administration site conditions	13 (29.5) 17	7 (15.6) 10	7 (19.4) 10
疲労 Fatigue	7 (15.9) 10	1 (2.2) 1	3 (8.3) 3
倦怠感 Malaise	2 (4.5) 2	1 (2.2) 1	2 (5.6) 2
無力症 Asthenia	1 (2.3) 1	1 (2.2) 1	2 (5.6) 2
発熱 Pyrexia	2 (4.5) 2	0	2 (5.6) 2
腋窩痛 Axillary pain	0	1 (2.2) 1	0
胸部不快感 Chest discomfort	0	1 (2.2) 2	0
異常感 Feeling abnormal	0	1 (2.2) 1	0
インフルエンザ様疾患 Influenza like illness	0	1 (2.2) 1	0
非心臓性胸痛 Non-cardiac chest pain	1 (2.3) 1	0	0
疼痛 Pain	0	1 (2.2) 1	1 (2.8) 1
顔面腫脹 Swelling face	1 (2.3) 1	0	0
口渇 Thirst	0	1 (2.2) 1	0

表 2.7.6.2-15 定期補充療法コホート 1～3 期のすべての有害事象（Safety Analysis Set）（続き）

System Organ Class Preferred Term	SoC Periods 1 and 2 (N=44) n (%) m	TAK-755 Periods 1 and 2 (N=45) n (%) m	TAK-755 Period 3 (N=36) n (%) m
免疫系障害 Immune system disorders	6 (13.6) 9	3 (6.7) 5	1 (2.8) 1
薬物過敏症 Drug hypersensitivity	4 (9.1) 4	0	0
免疫反応 Immunisation reaction	1 (2.3) 1	2 (4.4) 3	0
輸注関連過敏反応 Infusion related hypersensitivity reaction	2 (4.5) 2	0	0
季節性アレルギーSeasonal allergy	2 (4.5) 2	1 (2.2) 2	1 (2.8) 1
感染症および寄生虫症 Infections and infestations	14 (31.8) 28	19 (42.2) 39	16 (44.4) 24
上咽頭炎 Nasopharyngitis	5 (11.4) 10	6 (13.3) 9	3 (8.3) 3
COVID-19	2 (4.5) 2	4 (8.9) 4	3 (8.3) 3
上気道感染 Upper respiratory tract infection	1 (2.3) 1	5 (11.1) 5	1 (2.8) 1
鼻炎 Rhinitis	2 (4.5) 2	1 (2.2) 1	2 (5.6) 2
尿路感染 Urinary tract infection	2 (4.5) 2	1 (2.2) 1	0
膀胱炎 Cystitis	1 (2.3) 4	1 (2.2) 7	1 (2.8) 3
耳感染 Ear infection	0	1 (2.2) 1	0
蟯虫症 Enterobiasis	0	1 (2.2) 1	0
大腸菌性尿路感染 Escherichia urinary tract infection	0	1 (2.2) 1	0
消化管感染 Gastrointestinal infection	1 (2.3) 1	0	0
帯状疱疹 Herpes zoster	1 (2.3) 1	0	0
インフルエンザ Influenza	0	1 (2.2) 1	0
爪真菌症 Onychomycosis	1 (2.3) 1	0	0
口腔カンジダ症 Oral candidiasis	0	1 (2.2) 1	0
口腔ヘルペス Oral herpes	1 (2.3) 1	1 (2.2) 1	1 (2.8) 2
中咽頭カンジダ症 Oropharyngeal candidiasis	0	1 (2.2) 1	0
咽頭炎 Pharyngitis	0	1 (2.2) 1	1 (2.8) 1
急性 COVID-19 後症候群 Post-acute COVID-19 syndrome	1 (2.3) 1	0	0
気道感染 Respiratory tract infection	0	1 (2.2) 1	0
COVID-19 の疑い Suspected COVID-19	0	1 (2.2) 1	0
癜風 Tinea versicolour	1 (2.3) 1	0	0
歯膿瘍 Tooth abscess	0	1 (2.2) 1	0
歯感染 Tooth infection	0	1 (2.2) 1	0
ウイルス感染 Viral infection	1 (2.3) 1	0	2 (5.6) 2
クラミジア感染 Chlamydial infection	0	0	1 (2.8) 1
淋疾 Gonorrhoea	0	0	1 (2.8) 1
肺炎 Pneumonia	0	0	1 (2.8) 1
ウイルス性気道感染 Respiratory tract infection viral	0	0	1 (2.8) 1
副鼻腔炎 Sinusitis	0	0	1 (2.8) 1
外陰部腟カンジダ症 Vulvovaginal candidiasis	0	0	1 (2.8) 2

表 2.7.6.2-15 定期補充療法コホート 1～3 期のすべての有害事象（Safety Analysis Set）（続き）

System Organ Class Preferred Term	SoC Periods 1 and 2 (N=44) n (%) m	TAK-755 Periods 1 and 2 (N=45) n (%) m	TAK-755 Period 3 (N=36) n (%) m
傷害、中毒および処置合併症 Injury, poisoning and procedural complications	7 (15.9) 8	3 (6.7) 3	2 (5.6) 3
アレルギー性輸血反応 Allergic transfusion reaction	2 (4.5) 2	0	0
挫傷 Contusion	2 (4.5) 2	0	0
四肢損傷 Limb injury	1 (2.3) 1	1 (2.2) 1	0
腹部損傷 Abdominal injury	0	1 (2.2) 1	0
節足動物咬傷 Arthropod bite	0	1 (2.2) 1	0
注入に伴う反応 Infusion related reaction	1 (2.3) 1	0	0
靭帯断裂 Ligament rupture	1 (2.3) 1	0	0
歯牙破折 Tooth fracture	1 (2.3) 1	0	0
眼外傷 Eye injury	0	0	1 (2.8) 1
頭部損傷 Head injury	0	0	1 (2.8) 1
筋断裂 Muscle rupture	0	0	1 (2.8) 1
臨床検査 Investigations	7 (15.9) 12	4 (8.9) 8	1 (2.8) 1
血小板数減少 Platelet count decreased	5 (11.4) 7	3 (6.7) 5	0
血中乳酸脱水素酵素増加 Blood lactate dehydrogenase increased	1 (2.3) 1	1 (2.2) 1	1 (2.8) 1
ADAMTS13 活性異常 ADAMTS13 activity abnormal	0	1 (2.2) 1	0
血中ビリルビン増加 Blood bilirubin increased	1 (2.3) 2	0	0
血中クレアチニン増加 Blood creatinine increased	0	1 (2.2) 1	0
体温上昇 Body temperature increased	1 (2.3) 1	0	0
ハプトグロビン減少 Haptoglobin decreased	1 (2.3) 1	0	0
代謝および栄養障害 Metabolism and nutrition disorders	5 (11.4) 5	5 (11.1) 5	2 (5.6) 3
鉄欠乏 Iron deficiency	3 (6.8) 3	1 (2.2) 1	1 (2.8) 1
食欲減退 Decreased appetite	0	2 (4.4) 2	1 (2.8) 2
脱水 Dehydration	0	1 (2.2) 1	0
低血糖 Hypoglycaemia	0	1 (2.2) 1	0
低カリウム血症 Hypokalaemia	1 (2.3) 1	0	0
ビタミン B12 欠乏 Vitamin B12 deficiency	1 (2.3) 1	0	0
筋骨格系および結合組織障害 Musculoskeletal and connective tissue disorders	10 (22.7) 11	5 (11.1) 5	1 (2.8) 2
関節痛 Arthralgia	3 (6.8) 4	2 (4.4) 2	1 (2.8) 1
筋肉痛 Myalgia	3 (6.8) 3	0	0
四肢痛 Pain in extremity	2 (4.5) 2	1 (2.2) 1	0
背部痛 Back pain	1 (2.3) 1	1 (2.2) 1	1 (2.8) 1
側腹部痛 Flank pain	1 (2.3) 1	0	0
四肢不快感 Limb discomfort	0	1 (2.2) 1	0

表 2.7.6.2-15 定期補充療法コホート 1～3 期のすべての有害事象（Safety Analysis Set）（続き）

System Organ Class Preferred Term	SoC Periods 1 and 2 (N=44) n (%) m	TAK-755 Periods 1 and 2 (N=45) n (%) m	TAK-755 Period 3 (N=36) n (%) m
神経系障害 Nervous system disorders	12 (27.3) 89	14 (31.1) 81	12 (33.3) 69
頭痛 Headache	10 (22.7) 67	11 (24.4) 50	9 (25.0) 46
片頭痛 Migraine	3 (6.8) 5	6 (13.3) 10	4 (11.1) 6
嗜眠 Lethargy	3 (6.8) 6	4 (8.9) 6	4 (11.1) 5
浮動性めまい Dizziness	0	4 (8.9) 8	4 (11.1) 4
錯感覚 Paraesthesia	2 (4.5) 4	0	1 (2.8) 1
失神寸前の状態 Presyncope	2 (4.5) 2	1 (2.2) 2	0
味覚消失 Ageusia	0	1 (2.2) 1	0
無嗅覚 Anosmia	0	1 (2.2) 1	0
失語症 Aphasia	1 (2.3) 1	0	0
記憶障害 Memory impairment	1 (2.3) 1	0	0
眼性片頭痛 Ophthalmic migraine	1 (2.3) 1	0	1 (2.8) 1
副鼻腔炎に伴う頭痛 Sinus headache	0	1 (2.2) 1	1 (2.8) 1
傾眠 Somnolence	0	1 (2.2) 1	0
失神 Syncope	1 (2.3) 1	0	1 (2.8) 1
一過性失語症 Transient aphasia	1 (2.3) 1	0	0
振戦 Tremor	0	1 (2.2) 1	0
感覚鈍麻 Hypoaesthesia	0	0	2 (5.6) 2
前兆を伴う片頭痛 Migraine with aura	0	0	1 (2.8) 1
感覚障害 Sensory disturbance	0	0	1 (2.8) 1
精神障害 Psychiatric disorders	3 (6.8) 4	3 (6.7) 4	0
不安 Anxiety	1 (2.3) 1	1 (2.2) 1	0
激越 Agitation	1 (2.3) 1	0	0
うつ病 Depression	1 (2.3) 1	0	0
不眠症 Insomnia	0	1 (2.2) 1	0
易刺激性 Irritability	1 (2.3) 1	1 (2.2) 1	0
パニック発作 Panic attack	0	1 (2.2) 1	0
腎および尿路障害 Renal and urinary disorders	2 (4.5) 2	1 (2.2) 1	0
頻尿 Pollakiuria	1 (2.3) 1	0	0
多尿 Polyuria	0	1 (2.2) 1	0
尿閉 Urinary retention	1 (2.3) 1	0	0
生殖系および乳房障害 Reproductive system and breast disorders	2 (4.5) 6	3 (6.7) 4	3 (8.3) 6
月経困難症 Dysmenorrhoea	1 (2.3) 1	1 (2.2) 1	1 (2.8) 1
重度月経出血 Heavy menstrual bleeding	1 (2.3) 2	1 (2.2) 2	2 (5.6) 2
不規則月経 Menstruation irregular	0	1 (2.2) 1	0
卵巣嚢胞 Ovarian cyst	1 (2.3) 1	0	1 (2.8) 3
子宮ポリープ Uterine polyp	1 (2.3) 1	0	0
膣出血 Vaginal haemorrhage	1 (2.3) 1	0	0

表 2.7.6.2-15 定期補充療法コホート 1～3 期のすべての有害事象（Safety Analysis Set）（続き）

System Organ Class Preferred Term	SoC Periods 1 and 2 (N=44) n (%) m	TAK-755 Periods 1 and 2 (N=45) n (%) m	TAK-755 Period 3 (N=36) n (%) m
呼吸器、胸郭および縦隔障害 Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	8 (18.2) 18	8 (17.8) 12	7 (19.4) 14
咳嗽 Cough	3 (6.8) 3	2 (4.4) 2	3 (8.3) 3
口腔咽頭痛 Oropharyngeal pain	5 (11.4) 7	2 (4.4) 4	1 (2.8) 1
鼻出血 Epistaxis	2 (4.5) 5	2 (4.4) 2	1 (2.8) 1
鼻漏 Rhinorrhoea	0	2 (4.4) 2	3 (8.3) 3
喘息 Asthma	1 (2.3) 1	0	0
呼吸困難 Dyspnoea	0	1 (2.2) 1	0
副鼻腔障害 Sinus disorder	1 (2.3) 1	0	0
副鼻腔痛 Sinus pain	1 (2.3) 1	1 (2.2) 1	1 (2.8) 1
カタル Catarrh	0	0	1 (2.8) 3
湿性咳嗽 Productive cough	0	0	1 (2.8) 1
咽喉刺激感 Throat irritation	0	0	1 (2.8) 1
皮膚および皮下組織障害 Skin and subcutaneous tissue disorders	11 (25.0) 19	5 (11.1) 5	6 (16.7) 8
蕁麻疹 Urticaria	6 (13.6) 8	0	2 (5.6) 2
発疹 Rash	4 (9.1) 5	0	1 (2.8) 1
そう痒症 Pruritus	3 (6.8) 4	2 (4.4) 2	1 (2.8) 1
湿疹 Eczema	0	1 (2.2) 1	0
手皮膚炎 Hand dermatitis	1 (2.3) 1	0	0
寝汗 Night sweats	0	1 (2.2) 1	1 (2.8) 1
痒疹 Prurigo	0	1 (2.2) 1	0
紫斑 Purpura	1 (2.3) 1	0	0
多汗症 Hyperhidrosis	0	0	1 (2.8) 1
紅斑性皮疹 Rash erythematous	0	0	1 (2.8) 1
瘢痕痛 Scar pain	0	0	1 (2.8) 1
血管障害 Vascular disorders	4 (9.1) 4	5 (11.1) 5	2 (5.6) 2
血腫 Haematoma	1 (2.3) 1	1 (2.2) 1	1 (2.8) 1
高血圧 Hypertension	0	2 (4.4) 2	0
チアノーゼ Cyanosis	0	1 (2.2) 1	0
塞栓症 Embolism	1 (2.3) 1	1 (2.2) 1	0
出血 Haemorrhage	1 (2.3) 1	0	1 (2.8) 1
静脈炎 Phlebitis	1 (2.3) 1	0	0

MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; m=number of events; n=number of subjects experiencing the event; N=number of subjects included in the analysis; SoC=standard of care; TEAE=treatment-emergent adverse event.

Percentages are based on n, all subjects in the Safety Analysis Set within each assessment/period and column.

Adverse events were classified into System Organ Class and Preferred Term using version 25.0 of MedDRA.

The Prophylactic Cohort includes subjects who were originally enrolled in the prophylactic cohort and subjects who moved to the prophylactic cohort from the on-demand cohort.

The data analysis was implemented within prophylactic treatment Periods 1, 2 and 3.

Subjects were counted once per System Organ Class and once per Preferred Term.

System Organ Classes are sorted using alphabetical order and Preferred Terms are sorted by decreasing frequency based on the total number of subjects.

Two rescreened subjects passed screening and entered the study more than once (Subject [redacted] and Subject [redacted]). For each subject, all data collected are included into the analysis.

Source: Study 281102 IA Table 14.3.1.2.1 (data cutoff: 12 Aug 2022).

治験薬と関連ありと判断された有害事象は、1 期及び 2 期の比較対照期間では標準治療群（47.7%）で TAK-755 群（8.9%）よりも多く認められた。3 期の TAK-755 投与下では 2.8%に認められた。

治験薬と関連ありと判断された基本語別の有害事象で 2 例以上に認められたものは、1 期及び 2 期の TAK-755 群、並びに 3 期の TAK-755 投与下ではなかった。1 期及び 2 期の標準治療群では、蕁麻疹（6 例、13.6%）、薬物過敏症、発疹（各 4 例、9.1%）、そう痒症（3 例、6.8%）、頻脈、疲労、輸注関連過敏反応、アレルギー性輸血反応、及び頭痛（各 2 例、4.5%）であった（表 2.7.6.2-16）。なお、1 期及び 2 期の TAK-755 群で 1 例に認められた治験薬と関連ありと判断された ADAMTS13 活性異常は、iTTP であることが確認され試験中止した 1 例（ID：[redacted]）で認められた事象であった。

表 2.7.6.2-16　定期補充療法コホート 1～3 期の治験薬と関連ありと判断された有害事象
（Safety Analysis Set）

System Organ Class Preferred Term	SoC Periods 1 and 2 (N=44) n (%) m	TAK-755 Periods 1 and 2 (N=45) n (%) m	TAK-755 Period 3 (N=36) n (%) m
Any TEAE	21 (47.7) 37	4 (8.9) 10	1 (2.8) 6
心臓障害 Cardiac disorders	2 (4.5) 2	0	0
頻脈 Tachycardia	2 (4.5) 2	0	0
胃腸障害 Gastrointestinal disorders	1 (2.3) 1	1 (2.2) 2	1 (2.8) 1
便秘 Constipation	0	1 (2.2) 2	0
嘔吐 Vomiting	1 (2.3) 1	0	0
悪心 Nausea	0	0	1 (2.8) 1
一般・全身障害および投与部位の状態 General disorders and administration site conditions	3 (6.8) 3	0	0
疲労 Fatigue	2 (4.5) 2	0	0
発熱 Pyrexia	1 (2.3) 1	0	0
免疫系障害 Immune system disorders	5 (11.4) 6	0	0
薬物過敏症 Drug hypersensitivity	4 (9.1) 4	0	0
輸注関連過敏反応 Infusion related hypersensitivity reaction	2 (4.5) 2	0	0
傷害、中毒および処置合併症 Injury, poisoning and procedural complications	3 (6.8) 3	0	0
アレルギー性輸血反応 Allergic transfusion reaction	2 (4.5) 2	0	0
注入に伴う反応 Infusion related reaction	1 (2.3) 1	0	0
臨床検査 Investigations	0	1 (2.2) 1	0
ADAMTS13 活性異常 ADAMTS13 activity abnormal	0	1 (2.2) 1	0
神経系障害 Nervous system disorders	3 (6.8) 4	1 (2.2) 5	1 (2.8) 5
頭痛 Headache	2 (4.5) 2	1 (2.2) 5	1 (2.8) 5
錯感覚 Paraesthesia	1 (2.3) 2	0	0
精神障害 Psychiatric disorders	1 (2.3) 1	0	0
激越 Agitation	1 (2.3) 1	0	0
呼吸器、胸郭および縦郭障害 Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (2.3) 1	0	0
咳嗽 Cough	1 (2.3) 1	0	0
皮膚および皮下組織障害 Skin and subcutaneous tissue disorders	11 (25.0) 16	1 (2.2) 1	0
蕁麻疹 Urticaria	6 (13.6) 8	0	0
発疹 Rash	4 (9.1) 5	0	0
そう痒症 Pruritus	3 (6.8) 3	1 (2.2) 1	0
血管障害 Vascular disorders	0	1 (2.2) 1	0
高血圧 Hypertension	0	1 (2.2) 1	0

IP=investigational product; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; m=number of events; n=number of subjects experiencing the event; N=number of subjects included in the analysis; SoC=standard of care; TEAE=treatment-emergent adverse event.

Percentages are based on n, all subjects in the Safety Analysis Set within each assessment/period and column.

Adverse events were classified into system organ class and preferred term using version 25.0 of MedDRA.

The Prophylactic Cohort includes subjects who were originally enrolled in the Prophylactic Cohort and subjects who moved to the Prophylactic Cohort from the On-demand Cohort.

The data analysis was implemented within prophylactic treatment Periods 1, 2 and 3.

Subjects were counted once per system organ class and once per preferred term.

System organ classes are sorted using alphabetical order and preferred terms are sorted by decreasing frequency based on the total number of subjects.

Subject [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 IA Table 14.3.1.6.1 (data cutoff: 12 Aug 2022).

③ 死亡、その他の重篤な有害事象及び重要な有害事象

死亡

試験期間を通して、いずれの治験薬の投与下でも死亡は認められなかった（281102 試験中間解析 一覧 16.2.7.3）。

重篤な有害事象

重篤な有害事象は、1 期及び 2 期の TAK-755 群では 2.2%（1 例）、1 期及び 2 期の標準治療群では 15.9%（7 例）、3 期の TAK-755 投与下では 11.1%（4 例）にそれぞれ認められた（表 2.7.6.2-14）。

1 期及び 2 期の TAK-755 群で認められた重篤な有害事象は頻脈であった。1 期及び 2 期の標準治療群で認められ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、血小板数減少、頭痛、尿閉、及び副鼻腔障害（各 1 例）であった。3 期の TAK-755 投与下で認められた重篤な有害事象は先天性血小板減少症（COVID-19 感染を契機とした再燃若しくは再発）、腹痛、肺炎、及び卵巣嚢胞（各 1 例）であった（281102 試験中間解析 表 14.3.1.14.1）。

また、上記のほかに、PK-I 期の標準治療群及び TAK-755 群で重篤な有害事象が各 1 例に認められた。PK-I 期の標準治療群で認められた重篤な有害事象は交通事故及び上肢骨折であった。PK-I 期の TAK-755 群で認められた重篤な有害事象は甲状腺機能亢進症であった（281102 試験中間解析 表 14.3.1.14.1）。

試験期間を通して、TAK-755 と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。標準治療と関連ありと判断された重篤な有害事象は発熱（1 例）であった（281102 試験中間解析 表 14.3.1.18.1）。

重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.2-17 に示した。なお、重篤な有害事象がみられた各患者の経過については 281102 試験 中間総括報告書 14.3.3 に示した。

表 2.7.6.2-17　定期補充療法コホートの重篤な有害事象の一覧（Safety Analysis Set）

Subject ID Sex/Age/Race	Cohort/ Sequence	Treatment Arm	Preferred Term	Onset Day/ Duration (unit)	Dose at Onset (unit)/ Study Period	Severity	Outcome	Relationship to cTTP/ Relationship to Study Treatment	Effects on Dosing/ Treatment
[redacted] /4[redacted]/W	Prophylactic/ TAK-755 - SoC	SoC	交通事故 Road traffic accident	2/ 1 (Day)	800 (mL)/ PK-I Infusion 1	Severe	Recovered/Resolved	Not Related/ TAK-755: Not Applicable, SoC: Not Related/	Dose Not Changed
		SoC	上肢骨折 Upper limb fracture	2/ 27 (Days)	800 (mL)/ PK-I Infusion 1	Moderate	Recovered/Resolved	Not Related/ TAK-755: Not Applicable, SoC: Not Related	Dose Not Changed
[redacted] /4[redacted]/NR	Prophylactic/ SoC - TAK-755	TAK-755 [redacted]	先天性血小板減少症 Congenital thrombocytopenia	628/ 11 (Days)	39.7 (IU/kg)/ Period 3	Mild	Recovered/Resolved	Not Related/ TAK-755: Not Related, SoC: Not Related	Dose Not Changed
[redacted] /1[redacted]/NR	Prophylactic/ SoC - TAK-755	SoC	血小板数減少 Platelet count decreased	56/ 1.25 (Days)	600 (mL)/ Period 1	Moderate	Recovered/Resolved	Related/ TAK-755: Not Related, SoC: Not Related	Dose Not Changed
[redacted] /1[redacted]/NR	Prophylactic/ SoC - TAK-755	SoC	発熱 Pyrexia	155/ 2 (Days)	597 (mL)/ Period 1	Mild	Recovered/Resolved	Not Related/ TAK-755: Not Related, SoC: Possibly Related	Dose Not Changed
[redacted] /1[redacted]/W	Prophylactic/ SoC - TAK-755	SoC	季節性アレルギーSeasonal allergy	62/ 2 (Days)	720 (mL)/ Period 1	Moderate	Recovered/Resolved	Not Related/ TAK-755: Not Related, SoC: Not Related	Dose Not Changed

表 2.7.6.2-17　定期補充療法コホートの重篤な有害事象の一覧（Safety Analysis Set）（続き）

Subject ID Sex/Age/Race	Cohort/ Sequence	Treatment Arm	Preferred Term	Onset Day/ Duration (unit)	Dose at Onset (unit)/ Study Period	Severity	Outcome	Relationship to cTTP/ Relationship to Study Treatment	Effects on Dosing/ Treatment
[redacted] /1 [redacted] /W	Prophylactic/ SoC - TAK-755	TAK-755 [redacted]	卵巣嚢胞 Ovarian cyst	951/ 10 (Days)	40.4 (IU/kg)/ Period 3	Moderate	Recovered/Resolved	Not Related/ TAK-755: Not Related, SoC: Not Related	Dose Not Changed
		TAK-755 [redacted]	卵巣嚢胞 Ovarian cyst	967/ 5 (Days)	41.2 (IU/kg)/ Period 3	Moderate	Recovered/Resolved	Not Related/ TAK-755: Not Related, SoC: Not Related	Dose Not Changed
[redacted] /3 [redacted] /W	Prophylactic/ TAK-755 - SoC	TAK-755 [redacted]	甲状腺機能亢進症 Hyperthyroidism	16/ 141 (Days)	40.3 (IU/kg)/ PK-I Infusion 2	Moderate	Recovered/Resolved	Not Related/ TAK-755: Not Related, SoC: Not Related	Dose Not Changed
		TAK-755 [redacted]	頻脈 Tachycardia	54/ 103 (Days)	40.8 (IU/kg)/ Period 1	Moderate	Recovered/Resolved	Not Related/ TAK-755: Not Related, SoC: Not Related	Dose Not Changed
		SoC	副鼻腔障害 Sinus disorder	304/ 3 (Days)	600 (mL)/ Period 2	Moderate	Recovered/Resolved	Not Related/ TAK-755: Not Related, SoC: Not Related	Dose Increased
[redacted] /3 [redacted] /W	Prophylactic/ TAK-755 - SoC	TAK-755 [redacted]	腹痛 Abdominal pain	513/ 1 (Day)	39.7 (IU/kg)/ Period 3	Severe	Recovered/Resolved	Related/ TAK-755: Not Related, SoC: Not Related	Dose Not Changed
[redacted] /4 [redacted] /W	Prophylactic/ TAK-755 - SoC	TAK-755 [redacted]	肺炎 Pneumonia	436/ 36 (Days)	39.9 (IU/kg)/ Period 3	Severe	Recovered/Resolved	Not Related/ TAK-755: Not Related, SoC: Not Related	Dose Not Changed

表 2.7.6.2-17　定期補充療法コホートの重篤な有害事象の一覧（Safety Analysis Set）（続き）

Subject ID Sex/Age/Race	Cohort/ Sequence	Treatment Arm	Preferred Term	Onset Day/ Duration (unit)	Dose at Onset (unit)/ Study Period	Severity	Outcome	Relationship to cTTP/ Relationship to Study Treatment	Effects on Dosing/ Treatment
[redacted] /2[redacted] /W	Prophylactic/ SoC - TAK-755	SoC	頭痛 Headache	199/ -	800 (mL)/ Period 1	Severe	Recovered/Resolved	Related/ TAK-755: Not Related, SoC: Not Related	Dose Increased
[redacted] /3[redacted] /W	Prophylactic/ SoC - TAK-755	SoC	血小板減少症 Thrombocytopenia	193/ 5 (Days)	60 (mL)/ Period 1	Moderate	Recovered/Resolved	Related/ TAK-755: Not Related, SoC: Not Related	Dose Increased
[redacted] /5[redacted] /W	Prophylactic/ SoC - TAK-755	SoC	尿閉 Urinary retention	177/ 35 (Days)	1600 (mL)/ Period 1	Moderate	Recovered/Resolved	Not Related/ TAK-755: Not Related, SoC: Not Related	Dose Not Changed

M = Male, F = Female.

W = White, B = Black or African American, P = Native Hawaiian or Other Pacific Islander, A = Asian, N = American Indian or Alaska Native, M = Multiple, O = Other, NR = Not Reported.

Adverse events were classified into System Organ Class and Preferred Term using version 25.0 of MedDRA.

The study day is calculated as Start Date of Event – Date of First Dose of investigational product + 1 for dates on or after first dose or Start Date of Event – First Dose of investigational product for others.

Two rescreened subjects passed screening and entered the study more than once (Subject [redacted] / [redacted] and Subject [redacted] / [redacted]). For each subject, all data collected are included into the analysis.

Source: Study 281102 IA Listing 16.2.7.2 (data cutoff: 12 Aug 2022).

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は、試験を通していずれの治験薬の投与下でも認められなかった（281102 試験中間解析 一覧 16.2.7.4）。

投与中止に至った有害事象は、試験を通して TAK-755 投与下では認められなかった。1 期及び 2 期の標準治療群では 2.3%に認められた。PK 評価期間に投与中止に至った有害事象は認められなかった（281102 試験中間解析 表 14.3.1.1.1）。

休薬に至った有害事象

休薬に至った有害事象は、試験を通して TAK-755 投与下では認められなかった。1 期及び 2 期の標準治療群では 15.9%に認められた。薬物動態評価期間に休薬に至った有害事象は認められなかった（281102 試験中間解析 表 14.3.1.1.1）。

特に注目すべき有害事象

本試験では特に注目すべき有害事象を規定しなかった。

④ 臨床検査

試験を通して、血小板数、LDH、クレアチニンといった cTTP に関連した臨床検査値を除き、臨床検査値に臨床的に意味のある傾向は認められなかった。臨床検査結果の詳細は 281102 試験 中間総括報告書 12.4.1 に記載した。

⑤ 心電図及び身体所見

試験を通して、心電図検査及び身体所見に臨床的に意味のある傾向は認められなかった。これらの詳細は 281102 試験 中間総括報告書 12.5.3 及び 12.5.2 に記載した。

⑥ 免疫原性

試験を通して、cTTP の診断が確定している患者において rADAMTS13 に対する中和抗体は認められなかった。

2）オンデマンド療法コホートで認められた有害事象

オンデマンド療法コホートでは、TAK-755 群の 2 例に有害事象は認められなかった。標準治療群の 3 例全例に 1 件以上の有害事象が認められた。標準治療群で認められた有害事象は、そう痒症（2 例）、血小板減少症、悪心、歯膿瘍、血中乳酸脱水素酵素増加、頭痛、感覚鈍麻、及び錯感覚（各 1 例）であった（281102 試験中間解析 表 14.3.1.2.1）。このうち、そう痒症及び悪心（各 1 例）が標準治療と関連ありと判断された（281102 試験中間解析 表 14.3.1.6.1）。オンデマンド療法コホートでは重篤な有害事象、試験参加又は投与の中止に至った有害事象、及び休薬に至った有害事象はいずれも認められなかった。

2.7.6.2.3 結論

標準治療と比較して、TAK-755 40 IU/kg 静脈内投与時の ADAMTS13 活性の曝露量は約 5 倍高く、より良好な有効性及び安全性を示した。本試験で得られた成績は、cTTP 患者に対す

る長期の定期補充療法及び急性 TTP イベントの治療としての TAK-755 の臨床的ベネフィットを裏付けるものであった。

2.7.6.2.4 参考文献

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

[2] Huisman EL, de Silva SU, de Peuter MA. Economic evaluation of pooled solvent/detergent treated plasma versus single donor fresh-frozen plasma in patients receiving plasma transfusions in the United States. Transfus Apher Sci. 2014;51(1):17-24.

2.7.6.3 国際共同第 3b 相試験（TAK-755-3002 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-1（評価）

治験の標題

A Phase 3b, prospective, open-label, multicenter, single treatment arm, continuation study of the safety and efficacy of TAK-755 (rADAMTS13, also known as BAX 930/SHP655) in the prophylactic and on-demand treatment of subjects with severe congenital thrombotic thrombocytopenic purpura (cTTP; Upshaw-Schulman Syndrome, or hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura)

治験実施医療施設

ロールオーバー患者：国内 3 施設及び海外 13 施設（オーストリア、フランス、ドイツ、ポーランド、スペイン、英国、米国）（データカットオフ時点）

非ロールオーバー患者：海外 9 施設（オーストリア、中国、フランス、英国、米国）（データカットオフ時点）

試験期間

2021 年 4 月 14 日～2022 年 8 月 12 日（データカットオフ）

試験の種類

第 3b 相

2.7.6.3.1 試験方法

本試験は、先行する第 3 相ピボタル試験である 281102 試験の継続試験である。本試験は定期補充療法コホート及びオンデマンド療法コホートから構成される。定期補充療法コホートには 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、本資料では以下、「ロールオーバー患者」と呼ぶ）、及び 281102 試験を完了していない患者（治験実施計画書では「投与経験なし」と呼ばれたが、本資料では以下、「非ロールオーバー患者と呼ぶ」）を登録した。

本試験は実施中であり、本申請に用いた中間解析（2022 年 8 月 12 日データカットオフ）の時点で定期補充療法コホートのみに患者が登録されていた。以降は特に記載のない限り中間解析の成績を記載した。

本試験の試験方法は以下のとおり計画した。

2.7.6.3.1.1 試験の目的

主要目的

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、TAK-755 の長期安全性及び忍容性につき、治験薬と関連する有害事象及び治験薬と関連する重篤な有害事象を指標として評価する。

副次目的

(1) 急性 TTP イベントの予防における TAK-755 の定期補充療法の有効性を評価する。
(2) 急性 TTP イベントの治療及びコントロールにおける TAK-755 の有効性を評価する。
(3) 定期補充療法コホートにおいて、用量変更及び追加投与を必要とした患者の割合を評価する。
(4) 定期補充療法コホートにおける個別の TTP 症状の発現率を評価する。

（5）すべての有害事象及びすべての重篤な有害事象（治験薬と関連しないものを含む）を指標として、TAK-755 の全体的な長期安全性及び忍容性を評価する。
（6）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、ADAMTS13 に対する総結合抗体及び rADAMTS13 に対する中和抗体の発現率を指標として、TAK-755 の免疫原性を評価する。
（7）定期補充療法コホートにおいて、在宅で自己投与した又は医療従事者若しくは介護者が投与したときの TAK-755 の安全性及び有効性を評価する。
（8）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、健康に関連した生活の質（HRQoL）、治療満足度及び医療資源の利用状況を評価する。
（9）トラフ時及び投与後の ADAMTS13 抗原及び活性レベルを評価する。
（10）定期補充療法コホートにおいて、急性 TTP イベント及び亜急性 TTP イベント発現時の ADAMTS13 抗原及び活性につき、VWF:RCo 及び VWF 抗原量を指標として評価する。
（11）定期補充療法コホート及びオンデマンド療法コホートを対象として、ADAMTS13 の活性レベルと有効性パラメータ及び薬力学マーカーとの縦断的な関連を評価する。

探索的目的

（12）ベースライン時及び TAK-755 投与後において、その他の探索的薬力学マーカー（VWF マルチマーパターンの解析及び凝固系検査が含まれるが、これらに限定されない）を評価する。
（13）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おいて、心筋トロポニン T（cTnT）及びトロポニン I、クレアチンキナーゼ心筋型（CK-MB）分画（心臓）、神経特異エノラーゼ（脳）、S100B（脳）、並びに血清クレアチニン（腎臓）などの臓器障害バイオマーカーの推移を評価する。

2.7.6.3.1.2 試験デザイン

本試験は、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 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、単群、継続試験である。試験参加期間は、3 年間の経過時、治験薬の発売、又は当該国において上市しないことの決定のいずれか最も早い時点までとする。

同意取得後に、スクリーニング手順を実施して患者の適格性を判定する。無作為化は行わない。すべての選択基準を満たし、かつ、除外基準のいずれにも抵触しない患者を、その時点で受けている治療及び担当医との協議に基づき、定期補充療法コホート又はオンデマンド療法コホートに登録する。

本試験の登録患者は、以下の定義に基づく「非ロールオーバー患者」又は「ロールオーバー患者」によって構成される。

・非ロールオーバー患者：281102 試験に参加しなかった患者、又は 281102 試験に参加したが標準治療に対してアレルギー反応を示した患者。281102 試験に参加しなかった患者には、281101 試験を完了したが 281102 試験に参加しなかった患者、及び TAK-755 の拡大アクセスプログラムに参加し、TAK-755 の投与を受けた経験を有する患者が含まれる。
・ロールオーバー患者：281102 試験の定期補充療法コホートを完了した患者。

本継続試験への非ロールオーバー患者の登録は、281102 試験で最後の成人患者が登録された後に開始する。281102 試験から本継続試験に移行する患者は、281102 試験 3 期の最終投与日と同日に TAK-755-3002 試験のスクリーニング／登録来院を実施する。

（1）定期補充療法コホート

定期補充療法コホートでは、TAK-755 を定期的かつ長期的に投与し、急性 TTP イベントを予防する。定期補充療法中に急性 TTP イベントが認められた場合にも TAK-755 を投与し、当該イベントを治療する。定期補充療法における TAK-755 の初回用量及び投与レジメンは、281102 試験の終了時と同じとする。拡大アクセスプログラムから移行した患者は、以前の投薬レジメンに基づいて治験薬投与を受けることができる（すなわち、10 日に 1 回投与していた患者はそのレジメンを継続してもよい）。

281102 試験の成人コホートへの登録が完了した時点で、選択基準に従って非ロールオーバー患者を本継続試験に登録し、TAK-755 の投与を開始する。非ロールオーバーの小児患者の登録は、拡大アクセスプログラムに参加した患者を除き、281102 試験の各年齢コホートへの登録が完了した後に開始する。

定期補充療法レジメンを受けている患者は、健康状態及び実施国の規制当局の承認に応じて、介護者又は自己投与による在宅治療を選択することができる。在宅治療を開始する前に、患者又は介護者は十分なトレーニングを受け、治験責任医師が承認し、かつ、治験実施医療機関で 5 回以上の投与を受けている必要がある。患者は、状況に応じて、看護師又はトレーニングを受けた者による在宅での投与を選択できる。在宅での投与を選択した患者は、中間来院として 12 週ごとに治験実施医療機関を受診する必要がある。治験責任医師の判断により、患者はより頻回に来院することができる。

（2）オンデマンド療法コホート

オンデマンド療法コホートには、急性 TTP イベントが発現しており、他のすべての組入れ基準を満たし、かつ、本治験での治療に同意した患者を登録する。当該急性 TTP イベントが回復した時点で、患者は、本治験の定期補充療法コホートへの移行又は試験参加の完全な中止を選択することができる。

2.7.6.3.1.3 対象及び組入れ基準

（1）選択基準

1）ロールオーバー患者

以下の基準のすべてを満たす患者を登録する。

（1）本人又は法定代理人が、同意文書（18 歳以上の場合）及び／又はアセント文書（18 歳未満の場合）に署名した患者。
（2）281102 試験のスクリーニング時の年齢が 0～70 歳の患者。
（3）重度の先天性 ADAMTS13 欠乏症と診断されている患者。
（4）スクリーニング時に重度の TTP の徴候（血小板数が 100,000/μL 未満及び ULN の 2 倍を超える LDH の増加）を認めない患者（定期補充療法コホートのみ）。

（5）16 歳以上の場合は Karnofsky スコアが 70%以上、16 歳未満の場合は Lansky スコアが 80%以上の患者。
（6）妊娠可能な女性の場合、治験薬の初回投与前 7 日以内に血清又は尿妊娠検査が陰性であることが確認されており、治験期間中に医学的に有効性の高い避妊法を用い、年 4 回妊娠検査を受けることに同意している患者。
（7）性的活動のある男性は、投与中及び最終投与から少なくとも 16 日後まで、許容される有効な避妊法を使用しなければならない。
（8）治験実施計画書の要件を遵守する意思及び能力がある患者。

2）非ロールオーバー患者及びオンデマンド療法コホートのロールオーバー患者（拡大アクセスプログラムに参加した患者、及び 281102 試験で標準治療に対してアレルギー反応を示した患者を除く）

以下の基準のすべてを満たす患者を登録する。
（1）非ロールオーバー患者、及び急性 TTP イベントの治療のために 281102 試験のオンデマンド療法コホートに登録されたが、定期補充療法を受けなかった患者。
（2）本人又は法定代理人が、同意文書（18 歳以上の場合）及び／又はアセント文書（18 歳未満の場合）に署名した患者。
（3）スクリーニング時の年齢が 0～70 歳の患者。
（4）以下のように定義される重度の先天性 ADAMTS13 欠乏症と診断されている患者：
a. 分子遺伝学的検査によって、重度の先天性 ADAMTS13 欠乏症を有することが過去に確認されている、又はスクリーニング時に確認され、かつ、
b. FRETS-VWF73 法で測定した ADAMTS13 活性が 10%未満であることが過去に確認されている、又はスクリーニング時に確認されている。現在、患者が標準治療の定期補充療法を受けている場合は、スクリーニング時に ADAMTS13 活性が 10%を超えていてもよい。
（5）現在、定期補充療法を受けている患者には、本人が受けている通常の定期補充療法の直前にスクリーニングを行う。
（6）スクリーニング時に重度の TTP の徴候（血小板数が 100,000/μL 未満及び ULN の 2 倍を超える LDH の増加）を認めない患者（定期補充療法コホートのみ）。
（7）16 歳以上の場合は Karnofsky スコアが 70%以上、16 歳未満の場合は Lansky スコアが 80%以上の患者。
（8）抗体検査若しくは PCR 検査により HCV 陰性と確認された患者、又は HCV 陽性の場合は慢性肝炎の状態が安定している患者。
（9）妊娠可能な女性の場合、治験薬の初回投与前 7 日以内に血清又は尿妊娠検査が陰性であることが確認されており、治験期間中に医学的に有効性の高い避妊法を用い、年 4 回妊娠検査を受けることに同意している患者。
（10）性的活動のある男性は、投与中及び最終投与から少なくとも 16 日後まで、許容される有効な避妊法を使用しなければならない。
（11）治験実施計画書の要件を遵守する意思及び能力がある患者。

3）拡大アクセスプログラムの患者、又は 281102 試験で標準治療の定期補充療法に対してアレルギー反応を示した患者

以下の基準のすべてを満たす患者を登録する。

(1) 本人又は、必要に応じて法定代理人が、同意文書（18 歳以上）及び／又はアセント文書（18 歳未満）に署名した患者。

(2) スクリーニング時の年齢が 0～70 歳の患者。

(3) 以下のように定義される重度の先天性 ADAMTS13 欠乏症と診断されている患者：

a. 分子遺伝学的検査によって、重度の先天性 ADAMTS13 欠乏症を有することが過去に確認されている、又はスクリーニング時に確認され、かつ、

b. FRETS-VWF73 法で測定した ADAMTS13 活性が 10%未満であることが過去に確認されている、又はスクリーニング時に確認されている。現在、患者が標準治療の定期補充療法を受けている場合は、スクリーニング時に ADAMTS13 活性が 10%を超えていてもよい。

(4) スクリーニング時に重度の TTP の徴候（血小板数が 100,000/μL 未満及び ULN の 2 倍を超える LDH の増加）を認めない患者（定期補充療法コホートのみ）。

(5) 16 歳以上の場合は Karnofsky スコアが 70%以上、16 歳未満の場合は Lansky スコアが 80%以上の患者。

(6) 妊娠可能な女性の場合、治験薬の初回投与前 7 日以内に血清又は尿妊娠検査が陰性であることが確認されており、試験期間中に医学的に有効性の高い避妊法を用い、年 4 回妊娠検査を受けることに同意している患者。

(7) 性的活動のある男性は、投与中及び最終投与から少なくとも 16 日後まで、許容される有効な避妊法を使用しなければならない。

(8) 治験実施計画書の要件を遵守する意思及び能力がある患者。

（2）除外基準

1）ロールオーバー患者

以下の基準のいずれかに該当する患者を本試験から除外する。

(1) 親分子の ADAMTS13、ハムスタータンパク質又は TAK-755 の他の成分に対して、アナフィラキシーを含む生命を脅かす過敏症反応が確認されている患者。

(2) スクリーニング時に ADAMTS13 に対する中和抗体（インヒビター）発現が認められる患者。

(3) 他に臨床的に重大な併発疾患があり、患者に更なるリスクをもたらす可能性があると治験責任医師が判断した患者。

(4) 登録前 30 日以内に他の治験薬及び／又は介入薬の投与を受けている、又は受ける予定のある患者。

(5) 治験責任医師により、治験手順に協力できない、又はその意思がないとみなされた患者。

(6) 治験の性質、範囲、考えられる結果を理解することが不可能な精神状態にある及び／又は非協力的な態度が認められる患者。

(7) 治験依頼者又は治験担当医師の家族又は被雇用者。

2）非ロールオーバー患者及びオンデマンド療法コホートのロールオーバー患者（拡大アクセスプログラムに参加した患者、及び 281102 試験で標準治療に対してアレルギー反応を示した患者を除く）

以下の基準のいずれかに該当する患者を本試験から除外する。

（1）iTTP などの他の TTP 様疾患（微小血管障害性溶血性貧血）と診断されている患者。
（2）親分子の ADAMTS13、ハムスタータンパク質又は TAK-755 の他の成分に対して、アナフィラキシーを含む生命を脅かす過敏症反応が確認されている患者。
（3）スクリーニング時に ADAMTS13 に対するインヒビター発現が認められる患者。
（4）治験薬の免疫原性の評価を妨げると考えられる遺伝的又は後天性免疫不全の既往がある患者（HIV 陽性で CD4 絶対数が 200/mm^3 未満の患者、又は免疫抑制薬の慢性投与を受けている患者を含む）。
（5）重症脳卒中などの重大な神経学的事象の既往歴があり、再発が重大な影響をもたらす可能性があると治験責任医師が判断した患者。
（6）重度の心血管疾患（NYHA 分類 3～4）と診断されている患者。
（7）慢性透析を必要とする末期腎疾患患者。
（8）以下のいずれか（ただし、これらに限定されない）に該当し、肝機能障害と診断されている患者：
a. 血清 ALT が ULN の 2 倍以上
b. 重度の低アルブミン血症（アルブミンが 24 g/L 未満）
c. 門脈圧亢進（例：他の原因では説明できない脾腫の存在、食道静脈瘤の既往）
（9）他に臨床的に重大な併発疾患があり、患者に更なるリスクをもたらす可能性があると治験責任医師が判断した患者。
（10）登録前 30 日以内に、局所用薬（例：軟膏、スプレー式点鼻薬）を除く免疫調節薬の投与を受けた患者。アレルギー反応の予防を目的とするステロイドと FFP の併用投与は許可される。
（11）スクリーニング時に急性疾患（例：インフルエンザ、インフルエンザ様症候群、アレルギー性鼻炎／結膜炎、気管支喘息）を有する患者（定期補充療法コホートのみ）。
（12）登録前 30 日以内に他の治験薬及び／又は介入薬の投与を受けている、又は受ける予定のある患者。
（13）過去 2 年以内に薬物乱用歴及び／又はアルコール乱用歴のある患者。
（14）進行性の致死的疾患を有する及び／又は余命 3 ヵ月以内の患者。
（15）治験責任医師により、治験手順に協力できない、又はその意思がないとみなされた患者。
（16）治験の性質、範囲、考えられる結果を理解することが不可能な精神状態にある及び／又は非協力的な態度が認められる患者。
（17）治験依頼者又は治験担当医師の家族又は被雇用者。
（18）女性の場合、登録時に妊娠中又は授乳中の患者。
（19）英国のみ：過去に TAK-755 の投与を受けたことがない患者。

3）拡大アクセスプログラムの患者、又は 281102 試験で標準治療の定期補充療法に対してアレルギー反応を示した患者

以下の基準のいずれかに該当する患者を本試験から除外する。

(1) iTTP などの他の TTP 様疾患（微小血管障害性溶血性貧血）と診断されている患者。

(2) 親分子の ADAMTS13、ハムスタータンパク質又は TAK-755 の他の成分に対して、アナフィラキシーを含む生命を脅かす過敏症反応が確認されている患者。

(3) スクリーニング時に ADAMTS13 に対するインヒビター発現が認められる患者。

(4) 治験薬の免疫原性の評価を妨げると考えられる遺伝的又は後天性免疫不全の既往がある患者（HIV 陽性で CD4 陽性細胞の絶対数が 200/mm^3 未満又は免疫抑制薬の慢性投与を受けている患者を含む）。

2.7.6.3.1.4 計画被験者数

約 77 例を本試験に登録する。内訳は、ロールオーバー患者約 57 例（定期補充療法コホート 48 例及びオンデマンド療法コホート 9 例）及び非ロールオーバー患者 20 例以上とする。

2.7.6.3.1.5 投与方法、投与量及び投与期間

(1) 定期補充療法

TAK-755 40 IU/kg を Q2W 又は Q1W で静脈内に投与する。開始時の投与頻度はロールオーバー患者については 281102 試験の終了時と同じとする。その他の患者の開始時の投与頻度の詳細は TAK-755-3002 試験 治験実施計画書 6.2.2 に記載した。

定期補充療法の実施中に急性TTPイベントが発現した場合はオンデマンド療法のレジメンに従って TAK-755 による治療を行う。また、急性 TTP イベントの発現、血小板数及び LDH の検査値の異常（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 1.5 倍を超える又は ULN の 1.5 倍を超える LDH の増加）等の臨床反応が認められる場合は TAK-755 の投与頻度を Q1W とする必要がある。なお、過去 6 ヵ月以内に臨床反応が認められない場合は治験責任医師の判断に基づき Q2W への変更を開始できる。これらの投与頻度の変更の詳細は TAK-755-3002 試験 治験実施計画書 6.2.4 に記載した。

定期補充療法の投与を受けている患者は、健康状態及び実施国の規制当局の承認に応じて、介護者又は自己投与による在宅治療を選択することができる。

(2) オンデマンド療法

1 日 1 回 TAK-755 を静脈内に投与する。初回用量として 40 IU/kg を投与し、2 日目に 20 IU/kg まで漸減する。続いて、3 日目から急性 TTP イベント回復の 2 日後まで 15 IU/kg を投与する。

以下に該当する場合、急性 TTP イベントは回復したとみなす：

・血小板数が 150,000/μL 以上又は血小板数減少がベースライン値の 25%以内、かつ

・LDH の増加がベースライン値の 1.5 倍以下、又は ULN の 1.5 倍以下

2.7.6.3.1.6 評価項目及び評価基準

（1）評価項目

安全性の主要評価項目

（1）治験薬投与下で発現し、かつ、治験薬と関連する有害事象及び重篤な有害事象の発現率

（2）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要な変化がみられた患者

有効性の重要な副次評価項目

（3）TAK-755 による定期補充療法を受けた重度 cTTP の患者における急性 TTP イベントの件数及び発現率

有効性の副次評価項目

（4）本治験実施中において、TAK-755 による治療後に回復した急性 TTP イベントの件数及び割合

（5）最終用量で投与レジメンを実施中の患者における急性 TTP イベントの発現率

（6）治験薬の投与後、急性 TTP イベントの回復までに要した時間

（7）急性 TTP イベント治療中の TAK-755 の総投与量

（8）血小板減少症（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 未満と定義）の発現率

（9）微小血管障害性溶血性貧血（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 の増加と定義）の発現率

（10）神経学的症状（例：頭痛、錯乱、発声障害、構語障害、痙攣発作などの局所的又は全身的な運動症状）の発現率

（11）腎機能障害（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と定義）の発現率

（12）腹痛の発現率

（13）亜急性 TTP イベントの発現による追加投与の実施率

（14）用量変更の実施率（急性 TTP イベントの発現による変更を除く）

（15）定期補充療法として TAK-755 の投与を受けた患者における TTP 症状の発現率 [a]

（16）TAK-755 の最終的な定期補充療法レジメンでの在宅投与期間における TTP 症状の発現率 [a]

（17）TAK-755 の定期補充療法を在宅投与で受けた患者における急性 TTP イベントの発現率

[a] 複合副次評価項目（複合 TTP 症状）は、副次評価項目（8）～（12）のうち少なくとも 1 つが発現した割合と定義する。

安全性及び免疫原性に関する評価項目

（18）すべての有害事象及びすべての重篤な有害事象（治験薬と関連しないものを含む）の発現率

（19）ADAMTS13 投与後に抗 ADAMTS13 結合抗体及び中和抗体（インヒビター）が認められた患者の割合

（20）TAK-755 の在宅投与後に TAK-755 に関連する有害事象及び重篤な有害事象が発現した患者

（21）TAK-755 の在宅投与後に有害事象及び重篤な有害事象が発現した患者

医療経済及びアウトカム研究の評価項目

（22）TTP 関連症状及び障害などの HRQoL の評価

・cTTP 特異的な患者報告アウトカム

・SF-36

・Abbreviated TSQM-9

・EQ-5D-3L 及び EQ-5D-Y

・PedsQL Inventory

・Infusion experience satisfaction assessment questionnaire

（23）急性 TTP イベントによる入院回数及び入院期間などの医療資源の利用状況の評価

（24）定期補充療法中の医療資源の利用状況、及び TTP 関連の疾患を理由とする欠席／欠勤日数の評価

薬物動態及び薬力学の評価項目

（25）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におけるトラフ時及び投与後の ADAMTS13 活性レベル及び抗原レベル、並びに両コホートにおける急性 TTP イベント及び亜急性 TTP イベント発現時の ADAMTS13 活性レベル及び抗原レベル

（26）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における薬力学マーカー（VWF 抗原量及び VWF:RCo を含む）の評価、並びに両コホートにおける急性 TTP イベント発現時の薬力学マーカーの評価

（27）ADAMTS13 の活性レベルと有効性パラメータ及び薬力学マーカーの変化（VWF:RCo、及び VWF 抗原量を含む）の縦断的な関連を、試験中、並びに急性 TTP イベント及び亜急性 TTP イベント発現時に評価する。

探索的評価項目

（28）ベースライン時及び TAK-755 投与後におけるその他の探索的薬力学マーカー（VWF マルチマーパターンの解析及び凝固系検査が含まれるが、これらに限定されない）の評価

（29）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おける、心筋トロポニン T（cTnT）及びトロポニン I（cTnI）、クレアチンキナーゼ心筋型（CK-MB）分画（心臓）、神経特異エノラーゼ（NSE）（脳）、S100B（脳）、並びに血清クレアチニン（腎臓）などの臓器障害バイオマーカーの推移

（30）定期補充療法コホートにおける亜急性 TTP イベントの発現率

（31）以下のいずれかのイベントの発現率：血小板減少症、微小血管障害性溶血性貧血、又は TTP イベントの定義表で定義される TTP 関連の臨床徴候／症状

（2）評価基準

1）安全性

① 有害事象

下記②TTP 症状のとおり、cTTP 又は TAK-755 との関連性についても収集する。

有害事象の重症度は軽度、中等度、重度の 3 段階で評価する。治験薬との因果関係は、not related 及び related の 2 段階で評価する。

② 免疫原性

免疫原性の評価時点は TAK-755-3002 試験 治験実施計画書 表 4～6 に示す。免疫原性に関するすべての検査では、以下の段階的アプローチを用いる：

- 抗 ADAMTS13 結合抗体（総 Ig であり、抗体の検出は特定の免疫グロブリンクラスではない）を最初に検査する。ADAMTS13 に対する結合抗体が認められない場合、ADAMTS13 に対する中和抗体も認められないことを意味するため、検体に対する更なる抗体検査は実施しない。
- 抗 ADAMTS13 結合抗体が陽性の場合、血漿由来 ADAMTS13 及び TAK755（rADAMTS13）の両方に対する中和抗体の有無及び中和抗体レベルを検査する。
- スクリーニング来院時には、血漿由来 ADAMTS13 に対する中和抗体のみを検査し、適格性が判断される。

抗 ADAMTS13 抗体

ADAMTS13 に対する総結合抗体を検出するアッセイは確立され、検証されているが、陽性の結果を解釈する際は注意が必要である。抗 ADAMTS13 結合抗体の結果が陽性の場合には、治験依頼者のメディカルダイレクターに追加の助言を求めることとする。ADAMTS13 への中和抗体の検査が陽性の被験者については、治験依頼者のメディカルダイレクターに更なる助言を求め、2～4 週後に結果を確認するものとする。安全のための追加措置として、アレルギー反応が発現する場合は治験実施医療機関の検査施設で IgE 抗体を評価する。

ADAMTS13 に対する総結合抗体

rADAMT-13 に対する総結合抗体は ELISA によって測定する。この測定結果は、ADAMTS13 の総結合（総 Ig）抗体の当量を示しているとみることができる。この測定法による結合抗体の検出は、いずれか特定の免疫グロブリンクラスのものではない。

ADAMTS13 に対する中和抗体

血漿由来 ADAMTS13 及び rADAMTS13（TAK-755）に対する中和抗体は、ベセスダ法の[redacted]により、ADAMTS13 FRETS-VWF73 活性測定法を用いて測定する。

2）有効性

急性 TTP イベント、亜急性 TTP イベント、及び個別の TTP 症状の定義は 281102 試験での定義（表 2.7.6.2-1）と同様とした。

① 血液学的検査／血液生化学的検査

定期補充療法コホートでの血液学的検査／血液生化学的検査はスクリーニング／登録時（Day -42～0）、中間来院時（12 週±2 週ごと）、急性 TTP イベント又は亜急性 TTP イベント発現時、及び治験終了／中止時来院（治験薬の最終投与の 4 週±1 週間後）に行う。その他の詳細は TAK-755-3002 試験 治験実施計画書 表 4～6 に示した。

② TTP 症状

本試験では、治験薬の初回投与後に発現した以下の TTP 症状については重症度に関係なく収集する。cTTP 又は TAK-755 との関連性についても収集する。TTP 症状は、急性又は亜急性 TTP イベントの一部として発現した場合でも収集する。

TTP 症状には以下が含まれる（ただし、これらに限定されない）：

・腎機能障害（ベースライン値の 1.5 倍を超える血清クレアチニンの増加と定義）

・神経学的症状（以下を含む）：

・頭痛

・錯乱

・記憶障害

・易刺激性

・錯感覚

・構語障害

・発声障害

・視覚障害

・痙攣発作などの局所的又は全身的な運動症状

・発熱（100.4°F/38°C 以上）

・疲労／嗜眠

・腹痛

3）薬物動態／薬力学

薬物動態／薬力学評価には、ADAMTS13 活性、ADAMTS13 抗原量、VWF:RCo 及び VWF 抗原量の測定を含める。評価時点は TAK-755-3002 試験 治験実施計画書 1.3 に示す。治験依頼者と協議のうえで、合意が得られれば、12 歳未満の小児被験者の血液検体採取ポイントを調整及び／又は省略することができるものとする。

定期補充療法コホートの患者については、治験責任医師の判断で、Day 1 の投与来院又はいずれかの中間来院時に任意で追加の薬物動態／薬力学評価用検体を収集することができる。この場合、投与から約 6 時間後、24 時間後、48 時間後、及び 144 時間後に検体収集することが推奨される。Q1W 投与の患者については、規定外来院を最小限に抑えるために、144 時間ではなく、次回の投与来院時の投与前に最終検体を収集することが推奨される。

2.7.6.3.1.7 解析手法

（1）被験者数の設定根拠

ロールオーバー患者の症例数は、281102 試験を完了した被験者数（約 57 例）のうち、本継続試験への登録に同意した患者数によって決定される。非ロールオーバー患者の症例数は、20 例以上を定期補充療法コホート又はオンデマンド療法コホートに登録するものとする。そのため、本試験の症例数は最大で約 77 例である。

（2）解析対象集団及び解析計画

1）解析対象集団

本試験では以下の解析対象集団を用いる。

All Subjects Enrolled Set

同意を取得したすべての患者で構成される。

Safety Analysis Set

用量を問わず、治験薬の投与を受けたすべての登録患者で構成される。すべての安全性の解析は Safety Analysis Set を対象に実施する。

Full Analysis Set（FAS）

cTTP と確定診断され、治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての登録患者で構成される。

Pharmacokinetics Full Analysis Set（PKFAS）

PKFAS は FAS の部分集団であり、1 回以上の治験薬投与を受け、少なくとも 1 つの薬物動態評価対象における評価可能な治験薬投与後の薬物動態プロファイルを有し、薬物動態の評価に影響を及ぼす可能性のある重大な治験実施計画書逸脱又は事象のないすべての患者で構成される。本集団のデータを用いて、薬物動態濃度及びパラメータを要約する。

PD Analysis Set

PD Analysis Set は FAS の部分集団であり、1 回以上の治験薬投与を受け、少なくとも 1 つの薬力学評価項目における、評価可能な各投与後の 1 点以上の薬力学データを有し、薬力学の評価に影響を及ぼす可能性のある重大な治験実施計画書逸脱又は事象のないすべての患者で構成される。本集団のデータを用いて、薬力学パラメータを要約する。

2）解析計画

すべての評価項目に関して、連続変数及びカテゴリー変数に適した統計量を用いて要約する。特に規定のない限り、該当する評価項目の解析を、定期補充療法コホートとオンデマンド療法コホートでそれぞれ実施する。統計的有意性に基づく検定は行わない。

① 安全性及び免疫原性の解析

有害事象は MedDRA を用いてコード化する。有害事象の件数及び割合を、全体、器官別大分類別、基本語別及びコホート別に算出する。さらに、有害事象は重篤度別、重症度別及び治験薬との因果関係別に要約する。治験薬に関連する有害事象、中止に至った有害事象、重篤な有害事象及び死亡についても同様に要約又は一覧化する。

ADAMTS13 投与後に抗 ADAMTS13 結合抗体及び中和抗体が発現した患者の数及び割合を、コホート別及び登録状況別（ロールオーバー患者又は非ロールオーバー患者）に表で示す。

バイタルサイン及び臨床検査（生化学的検査、血液学的検査、尿検査）の測定値及びベースラインからの変化量を、来院別、コホート別及び年齢群（該当する場合）別に記述統計により要約する。

臨床検査による安全性データについて、データ一覧表中の外れ値に印をつけ、臨床的に重要な異常値を一覧化する。

TAK-755 の在宅投与後に有害事象及び重篤な有害事象、並びに TAK-755 に関連する有害事象及び重篤な有害事象が発現した患者の数及び割合をコホート別に示す。

② 有効性の重要な副次評価項目

重要な副次有効性評価項目は、定期補充療法により TAK-755 の投与を受けた患者での急性 TTP イベントの発現率である。定期補充療法コホートを対象に FAS を用いて解析を実施する。

急性 TTP イベントの発現件数及び発現率を、登録状況別及びコホート全体について要約する。

③ 有効性の副次評価項目

すべての有効性の副次評価項目は、特に明記されていない限り、FAS を対象に登録状況別及び全体について要約する。

TAK-755 投与後に回復した急性 TTP イベントの件数及び割合を、定期補充療法コホートとオンデマンド療法コホートのコホート別及び全体について要約する。

急性 TTP イベントについては、各患者の治験薬投与後に急性 TTP イベントが回復するまでの時間（急性 TTP イベントに対する初回投与からイベント終了までの時間と定義）に基づいて、定期補充療法コホートとオンデマンド療法コホートとの併合及びコホート別に Kaplan-Meier 曲線を求める。各患者の初回の急性 TTP イベントのみを解析に含める。回復までに要した時間の中央値を 95% CI とともに治療コホート別に示す。

急性 TTP イベントは、血小板数が 150,000/μL 以上又は血小板数減少がベースライン値の 25%以内、かつ LDH の増加がベースライン値の 1.5 倍以下又は ULN の 1.5 倍以下となった場合に回復したとみなす。

イベントの発現率に基づく以下の評価項目は、重要な副次有効性評価項目と同様に定期補充療法コホートを対象として要約する。

- 最終用量、最終投与レジメンを実施中の患者における急性 TTP イベントの発現率
- 血小板減少症（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 未満と定義）の発現率
- 微小血管障害性溶血性貧血（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 の増加と定義）の発現率
- 神経学的症状（TTP 関連）（例：頭痛、錯乱、発声障害、構語障害、痙攣発作などの局所的又は全身的な運動症状）の発現率
- 腎機能障害（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と定義）の発現率
- 腹痛の発現率（TTP 関連）
- 亜急性 TTP イベントの発現による追加投与の実施率
- 用量変更の実施率（急性 TTP イベントの発現による変更を除く）
- TAK-755 の在宅投与時における急性 TTP イベントの発現率
- 定期補充療法として TAK-755 の投与を受けた患者における TTP 症状の発現率
- TAK-755 の最終的な定期補充療法レジメンの在宅投与中の TTP 症状の発現率
- TAK-755 の在宅投与時における急性 TTP イベントの発現率はコホート別に要約する

なお、複合 TTP 症状の発現率は複合評価項目であり、以下の症状のうち、少なくとも 1 つが発現した割合と定義される：血小板減少症、微小血管障害性溶血性貧血、TTP に関連する神経学的症状、腎機能障害又は TTP に関連する腹痛。

急性 TTP イベント治療中の TAK-755 の総投与量、定期補充療法コホートとオンデマンド療法コホートのコホート別、及び全体を対象に記述統計により要約する。

④ 健康に関連した生活の質の解析

Safety Analysis Set を対象として、HRQoL、治療満足度及び医療資源の利用状況をコホート別（定期補充療法コホート及びオンデマンド療法コホート）に表で示す。

⑤ 薬物動態の解析

ADAMTS13 抗原及び活性を経時的に評価する。トラフ時及び投与後の ADAMTS13 抗原及び活性を要約する。算出可能であれば、IR、AUC、MRT、全身クリアランス、V_{ss} などのノンコンパートメント解析に基づく薬物動態パラメータを算出することがある。

⑥ 薬力学の解析

血漿中 VWF:RCo 及び VWF 抗原量の結果について、要約統計量（中央値、変動係数、及び幾何平均値など）を用いて要約する。さらに、VWF マルチマーパターンの解析を実施した場合は同様に要約する。

薬力学プロファイルの個別値及び平均値を経時的に示す。その他の図を作成することがある。

⑦ 薬物動態／薬力学の解析

ADAMTS13 の活性レベルと有効性パラメータ及び薬力学マーカー（VWF:RCo 及び VWF 抗原量を含む）との縦断的な関連について、試験中、並びに急性 TTP イベント及び亜急性 TTP イベント発現時に評価を行う。

3）中間解析

規制当局への対応及び／又はデータ公表を目的として、試験期間中に必要に応じて中間解析及び臨時の追加解析を実施する。

2.7.6.3.2 試験成績

30 例の成人患者及び青年期患者が 281102 試験の定期補充療法コホートを完了した時点で本試験の中間解析（データカットオフ：2022 年 8 月 12 日）を行った。本試験の解析には 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日付けの統計解析計画書第 2.0 版を用いた。

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。また、定期補充療法コホートに登録された患者はすべて成人患者又は青年期患者であった。したがって、以降は定期補充療法コホートの成人患者及び青年期患者について記載した。

2.7.6.3.2.1 患者の内訳

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

オーバー患者の 28 例（96.6%）及び非ロールオーバー患者の全例が試験を継続していた。試験を中止した 1 例の中止理由は妊娠であった。（表 2.7.6.3-1）。

TAK-755 の投与期間は 63.9%（23 例）の患者で 3 ヵ月以上、47.2%（17 例）の患者で 6 ヵ月以上、8.3%（3 例）の患者で 12 ヵ月以上であった（表 2.7.6.3-3）。

表 2.7.6.3-1　患者の内訳（All Subjects Enrolled Set）

Category	Prophylactic Cohort			On-demand Cohort n (%)
	Rollover n (%)	Non-rollover n (%)	Total n (%)	
Number of subjects enrolled (All Subjects Enrolled Set) [a]	33	14	47	0
Number of screening failures	1	1	2	0
Number of subjects in the safety analysis set [b]	29	7	36	0
Number of subjects in the full analysis set [c]	29 (100.0)	7 (100.0)	36 (100.0)	0
Number of subjects in the per-protocol analysis set [d]	28 (96.6)	7 (100.0)	35 (97.2)	0
Number of subjects in the pharmacokinetic full analysis set [e]	29 (100.0)	7 (100.0)	36 (100.0)	0
Number of subjects in the pharmacodynamic analysis set [f]	29 (100.0)	7 (100.0)	36 (100.0)	0
Number of subjects ongoing	28 (96.6)	7 (100.0)	35 (97.2)	0
Number of subjects switched from on-demand to prophylactic cohort	NA	NA	NA	0
Number of subjects that discontinued treatment	1 (3.4)	0	1 (2.8)	0
Primary reason for discontinuation				
Pregnancy	1 (3.4)	0	1 (2.8)	0

cTTP=congenital thrombotic thrombocytopenic purpura; n=number of subjects; NA=not applicable

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 safety analysis set within each column.

a. The all subjects enrolled set includes all subjects for whom informed consent has been obtained.

b. The safety analysis set (SAF) consists of all enrolled subjects who received any amount of TAK-755.

c. The full analysis set (FAS) includes all enrolled subjects with a confirmed cTTP diagnosis receiving at least 1 dose of TAK-755.

d. The per-protocol analysis set (PPAS) consists of all subjects in the FAS who had no major protocol deviations from the protocol affecting the efficacy outcome or treatment of the subject.

e. The pharmacokinetic full analysis set (PKFAS) contains all FAS subjects who receive at least 1 dose of TAK-755 and provide adequate postdose pharmacokinetic (PK) measurements for at least one of the PK analytes and have no major protocol deviations or events that may affect the integrity of PK data.

f. The pharmacodynamics analysis set (PDAS) contains all FAS subjects who receive at least 1 dose of TAK-755 and provide at least 1 valid data point postdose of the respective infusion for at least 1 pharmacodynamic (PD) measurement for any of the PD outcome measures and have no major protocol deviations or events that may affect the integrity of the PD data.

Source: Study TAK-755-3002 IA Table 14.1.1.1 (data cutoff: 12 Aug 2022).

2.7.6.3.2.2 患者背景

（1）患者背景

ロールオーバー患者 29 例のうち 1 例は青年期患者であった。その他のロールオーバー患者、及びすべての非ロールオーバー患者（7 例）は成人患者であった。年齢の中央値（範囲）は全体で 40.0 歳（17～61 歳）であった。女性（63.9%）、白人（63.9%）、非ヒスパニック及び非ラテン系（83.3%）が多かった（表 2.7.6.3-2）。

非ロールオーバー患者 7 例のうち、1 例は 281101 試験に参加し、過去に TAK-755 の投与を受けていた。その他の 6 例に TAK-755 の曝露歴はなかった（TAK-755-3002 試験中間解析　一覧 16.2.1.1）。

表 2.7.6.3-2　患者背景（Safety Analysis Set）

Parameter/ Statistic	Rollover (N=29)	Non-rollover (N=7)	Total (N=36)
Age (years)[a]			
n	29	7	36
Mean (SD)	40.4 (12.08)	34.6 (8.52)	39.3 (11.60)
Median	43.0	34.0	40.0
Min, Max	17, 61	22, 47	17, 61
Age Group (years) [n, (%)]			
≥18	28 (96.6)	7 (100.0)	35 (97.2)
≥12	29 (100.0)	7 (100.0)	36 (100.0)
≥12 to <18	1 (3.4)	0	1 (2.8)
≥6 to <12	0	0	0
<6	0	0	0
Sex [n, (%)]			
Male	11 (37.9)	2 (28.6)	13 (36.1)
Female	18 (62.1)	5 (71.4)	23 (63.9)
Childbearing Potential[b] [n, (%)]	15 (83.3)	5 (100.0)	20 (87.0)
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, (%)]			
American Indian or Alaska Native	0	0	0
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)
Black or African American	0	0	0
White	21 (72.4)	2 (28.6)	23 (63.9)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
Other	0	0	0
Multiple	0	0	0
Not Reported	3 (10.3)	2 (28.6)	5 (13.9)
Non-Rollover Subject Enrollment Criteria [n (%)]			
No prior TAK-755 exposure	NA	6 (85.7)	NA
Participated in prior study but did not complete 281102	NA	1 (14.3)	NA

eCRF=electronic case report form; max=maximum; min=minimum; NA=not applicable; SD=standard deviation

Rollover: A subject who completed Study 281102.

Non-rollover: A subject who did not complete Study 281102 (regardless of prior exposure to TAK-755).

[a.] Age was obtained from the eCRF.

[b.] Percentage of female subjects.

[c.] Subject participated in Phase 1 Study 281101.

Source: Study TAK-755-3002 IA Table 14.1.4.1.1 (data cutoff: 12 Aug 2022).

（2）ベースラインの疾患特性

ロールオーバー患者のベースラインの疾患特性は 281102 試験で収集され報告された。

非ロールオーバー患者 7 例のうち 6 例は FFP による治療歴を有し、1 例は S/D 処理された血漿による治療歴を有した。cTTP に対する治療開始前の ADAMTS13 活性の平均値（±標準偏差）は、1.50%（±2.646%）であった（TAK-755-3002 試験中間解析 表 14.1.4.5.1）。

2.7.6.3.2.3 安全性の評価

（1）曝露

全体の 72.2%が Q2W で投与を開始した。曝露期間の平均値(±標準偏差)は全体で 6.3(±4.82)ヵ月であった。曝露期間は最長で 15.8 ヵ月であった（表 2.7.6.3-3）。

表 2.7.6.3-3　TAK-755 の曝露状況（Safety Analysis Set）

Parameter Statistic	Rollover (N=29)	Non-rollover (N=7)	Total (N=36)
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)
Total duration of exposure category (months) [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)
Total duration of exposure (months)			
Mean (SD)	7.3 (4.81)	2.1 (1.38)	6.3 (4.82)
Median	7.6	1.9	5.1
Min, Max	0, 15.8	0.5, 4.7	0, 15.8
Total number of doses received			
Mean (SD)	22.2 (17.42)	7.1 (9.30)	19.3 (17.15)
Median	20.0	5.0	17.0
Min, Max	1.0, 66.0	2.0, 28.0	1.0, 66.0

N=total number of subjects; n=number for subjects; SD=standard deviation
Source: Study TAK-755-3002 IA Table 14.2.7.1.1 (data cutoff: 12 Aug 2022).

（2）有害事象

有害事象は MedDRA 第 25.0 版を用いてコード化した。

1）有害事象の概要

全体（36 例）の 55.6%に 1 件以上の有害事象が認められた。治験薬と関連ありと判断された有害事象は 5.6%に認められ、いずれも軽度の事象であった。重度の事象は 16.7%に認められた。重篤な有害事象は 8.3%に認められ、いずれも治験薬と関連なしと判断された。休薬及び投与中止に至った有害事象、並びに死亡は認められなかった（表 2.7.6.3-4、TAK-755-3002 試験中間解析 表 14.3.1.20.1）。

表 2.7.6.3-4　有害事象の概要（Safety Analysis Set）

Category	Rollover (N=29) n (%) m	Non-rollover (N=7) n (%) m	Total (N=36) n (%) m
All TEAEs	18 (62.1) 170	2 (28.6) 21	20 (55.6) 191
TEAEs excluding events considered related or possibly related to TTP	18 (62.1) 92	2 (28.6) 12	20 (55.6) 104
TEAEs considered related or possibly related to TTP	9 (31.0) 78	2 (28.6) 9	11 (30.6) 87
TEAEs considered related to TAK-755	0	2 (28.6) 5	2 (5.6) 5
TEAEs considered related to study procedure	0	0	0
Severe TEAEs	6 (20.7) 13	0	6 (16.7) 13
Severe TEAEs considered related or possibly related to TTP	3 (10.3) 7	0	3 (8.3) 7
Severe TEAEs considered related to TAK-755	0	0	0
Treatment-emergent SAEs	3 (10.3) 3	0	3 (8.3) 3
Treatment-emergent SAEs considered related or possibly related to TTP	1 (3.4) 1	0	1 (2.8) 1
Treatment-emergent SAEs considered related to TAK-755	0	0	0
TEAEs leading to study discontinuation	0	0	0
TEAEs leading to discontinuation of TAK-755	0	0	0
TEAEs leading to death	0	0	0

m=number of events; N=number of subjects; n=number of subjects experiencing the event; SAE=serious adverse event; TEAE=treatment-emergent adverse event; TTP=thrombotic thrombocytopenic purpura
Percentages are based on all subjects in the safety analysis set within each column.
The on-demand cohort is not displayed since there were no subjects enrolled in this cohort (N=0) as of the interim data cutoff date.
Data are presented for adult and adolescent subjects; no pediatric subjects (<6 and ≥6 to <12 years) were dosed in the study as of the interim data cutoff date.
Source: Study TAK-755-3002 IA Table 14.3.1.1.1 (data cutoff: 12 Aug 2022).

2）有害事象の発現割合

全体（36 例）の 55.6%に 1 件以上の有害事象が認められた。器官別大分類別の主な有害事象（患者全体の 20%以上に発現）は、感染症および寄生虫症（44.4%）、神経系障害（33.3%）、胃腸障害（25.0%）、及び一般・全身障害および投与部位の状態（22.2%）であった。基本語別の主な有害事象（患者全体の 10%以上に発現）は、COVID-19（30.6%）、頭痛（27.8%）、片頭痛（13.9%）、腹痛（11.1%）、疲労（11.1%）、及び浮動性めまい（11.1%）であった（表 2.7.6.3-5）。

表 2.7.6.3-5　すべての有害事象（Safety Analysis Set）

System Organ Class/ Preferred Term	Rollover (N=29) n (%) m	Non-rollover (N=7) n (%) m	Total (N=36) n (%) m
Any TEAE	18 (62.1) 170	2 (28.6) 21	20 (55.6) 191
感染症および寄生虫症 Infections and infestations	15 (51.7) 37	1 (14.3) 1	16 (44.4) 38
COVID-19	11 (37.9) 13	0	11 (30.6) 13
胃腸炎 Gastroenteritis	1 (3.4) 1	1 (14.3) 1	2 (5.6) 2
上咽頭炎 Nasopharyngitis	2 (6.9) 5	0	2 (5.6) 5
上気道感染 Upper respiratory tract infection	2 (6.9) 2	0	2 (5.6) 2
腹部感染 Abdominal infection	1 (3.4) 1	0	1 (2.8) 1
急性副鼻腔炎 Acute sinusitis	1 (3.4) 1	0	1 (2.8) 1
無症候性 COVID-19 Asymptomatic COVID-19	1 (3.4) 1	0	1 (2.8) 1
カンピロバクター感染 Campylobacter infection	1 (3.4) 2	0	1 (2.8) 2
感染性小腸結腸炎 Enterocolitis infectious	1 (3.4) 1	0	1 (2.8) 1

表 2.7.6.3-5 すべての有害事象（Safety Analysis Set）（続き）

System Organ Class/ Preferred Term	Rollover (N=29) n (%) m	Non-rollover (N=7) n (%) m	Total (N=36) n (%) m
エンテロウイルス感染 Enterovirus infection	1 (3.4) 1	0	1 (2.8) 1
エプスタイン・バーウイルス感染 Epstein-Barr virus infection	1 (3.4) 1	0	1 (2.8) 1
ウイルス性胃腸炎 Gastroenteritis viral	1 (3.4) 1	0	1 (2.8) 1
口腔カンジダ症 Oral candidiasis	1 (3.4) 1	0	1 (2.8) 1
歯冠周囲炎 Pericoronitis	1 (3.4) 1	0	1 (2.8) 1
咽頭炎 Pharyngitis	1 (3.4) 1	0	1 (2.8) 1
鼻炎 Rhinitis	1 (3.4) 1	0	1 (2.8) 1
扁桃炎 Tonsillitis	1 (3.4) 1	0	1 (2.8) 1
歯膿瘍 Tooth abscess	1 (3.4) 1	0	1 (2.8) 1
歯感染 Tooth infection	1 (3.4) 1	0	1 (2.8) 1
神経系障害 Nervous system disorders	11 (37.9) 87	1 (14.3) 3	12 (33.3) 90
頭痛 Headache	9 (31.0) 60	1 (14.3) 1	10 (27.8) 61
片頭痛 Migraine	4 (13.8) 12	1 (14.3) 1	5 (13.9) 13
浮動性めまい Dizziness	3 (10.3) 3	1 (14.3) 1	4 (11.1) 4
嗜眠 Lethargy	2 (6.9) 3	0	2 (5.6) 3
注意力障害 Disturbance in attention	1 (3.4) 1	0	1 (2.8) 1
感覚鈍麻 Hypoaesthesia	1 (3.4) 2	0	1 (2.8) 2
前兆を伴う片頭痛 Migraine with aura	1 (3.4) 1	0	1 (2.8) 1
神経痛 Neuralgia	1 (3.4) 1	0	1 (2.8) 1
神経学的症状 Neurological symptom	1 (3.4) 1	0	1 (2.8) 1
錯感覚 Paraesthesia	1 (3.4) 1	0	1 (2.8) 1
感覚障害 Sensory disturbance	1 (3.4) 1	0	1 (2.8) 1
失神 Syncope	1 (3.4) 1	0	1 (2.8) 1
胃腸障害 Gastrointestinal disorders	7 (24.1) 10	2 (28.6) 5	9 (25.0) 15
腹痛 Abdominal pain	3 (10.3) 6	1 (14.3) 3	4 (11.1) 9
下痢 Diarrhoea	2 (6.9) 2	0	2 (5.6) 2
腹部不快感 Abdominal discomfort	1 (3.4) 1	0	1 (2.8) 1
腹部膨満 Abdominal distension	0	1 (14.3) 1	1 (2.8) 1
食中毒 Food poisoning	1 (3.4) 1	0	1 (2.8) 1
悪心 Nausea	0	1 (14.3) 1	1 (2.8) 1
一般・全身障害および投与部位の状態 General disorders and administration site conditions	6 (20.7) 8	2 (28.6) 2	8 (22.2) 10
疲労 Fatigue	4 (13.8) 5	0	4 (11.1) 5
熱感 Feeling hot	0	2 (28.6) 2	2 (5.6) 2
発熱 Pyrexia	2 (6.9) 2	0	2 (5.6) 2
顔面痛 Facial pain	1 (3.4) 1	0	1 (2.8) 1
呼吸器、胸郭および縦隔障害 Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	5 (17.2) 6	0	5 (13.9) 6
口腔咽頭痛 Oropharyngeal pain	3 (10.3) 3	0	3 (8.3) 3
咳嗽 Cough	1 (3.4) 1	0	1 (2.8) 1
呼吸困難 Dyspnoea	1 (3.4) 1	0	1 (2.8) 1
湿性咳嗽 Productive cough	1 (3.4) 1	0	1 (2.8) 1
傷害、中毒および処置合併症 Injury, poisoning and procedural complications	4 (13.8) 5	0	4 (11.1) 5
骨挫傷 Bone contusion	1 (3.4) 1	0	1 (2.8) 1
挫傷 Contusion	1 (3.4) 1	0	1 (2.8) 1
転倒 Fall	1 (3.4) 1	0	1 (2.8) 1
熱傷 Thermal burn	1 (3.4) 1	0	1 (2.8) 1
ワクチン接種合併症 Vaccination complication	1 (3.4) 1	0	1 (2.8) 1

表 2.7.6.3-5　すべての有害事象（Safety Analysis Set）（続き）

System Organ Class/ Preferred Term	Rollover (N=29) n (%) m	Non-rollover (N=7) n (%) m	Total (N=36) n (%) m
眼障害 Eye disorders	2 (6.9) 2	1 (14.3) 2	3 (8.3) 4
視力障害 Visual impairment	2 (6.9) 2	0	2 (5.6) 2
瞼板腺炎 Meibomianitis	0	1 (14.3) 2	1 (2.8) 2
臨床検査 Investigations	3 (10.3) 4	0	3 (8.3) 4
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 Alanine aminotransferase increased	1 (3.4) 1	0	1 (2.8) 1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 Aspartate aminotransferase increased	1 (3.4) 1	0	1 (2.8) 1
血小板数減少 Platelet count decreased	1 (3.4) 1	0	1 (2.8) 1
SARS-CoV-2 検査陽性 SARS-CoV-2 test positive	1 (3.4) 1	0	1 (2.8) 1
筋骨格系および結合組織障害 Musculoskeletal and connective tissue disorders	3 (10.3) 5	0	3 (8.3) 5
背部痛 Back pain	2 (6.9) 2	0	2 (5.6) 2
関節痛 Arthralgia	1 (3.4) 1	0	1 (2.8) 1
顎痛 Pain in jaw	1 (3.4) 1	0	1 (2.8) 1
肩回旋筋腱板症候群 Rotator cuff syndrome	1 (3.4) 1	0	1 (2.8) 1
精神障害 Psychiatric disorders	3 (10.3) 3	0	3 (8.3) 3
不安 Anxiety	3 (10.3) 3	0	3 (8.3) 3
血液およびリンパ系障害 Blood and lymphatic system disorders	1 (3.4) 1	1 (14.3) 1	2 (5.6) 2
血小板減少症 Thrombocytopenia	1 (3.4) 1	0	1 (2.8) 1
血小板増加症 Thrombocytosis	0	1 (14.3) 1	1 (2.8) 1
生殖系および乳房障害 Reproductive system and breast disorders	1 (3.4) 1	1 (14.3) 1	2 (5.6) 2
月経困難症 Dysmenorrhoea	0	1 (14.3) 1	1 (2.8) 1
重度月経出血 Heavy menstrual bleeding	1 (3.4) 1	0	1 (2.8) 1
肝胆道系障害 Hepatobiliary disorders	0	1 (14.3) 1	1 (2.8) 1
肝機能異常 Hepatic function abnormal	0	1 (14.3) 1	1 (2.8) 1
代謝および栄養障害 Metabolism and nutrition disorders	0	1 (14.3) 4	1 (2.8) 4
高脂血症 Hyperlipidaemia	0	1 (14.3) 1	1 (2.8) 1
高尿酸血症 Hyperuricaemia	0	1 (14.3) 3	1 (2.8) 3
腎および尿路障害 Renal and urinary disorders	0	1 (14.3) 1	1 (2.8) 1
腎不全 Renal failure	0	1 (14.3) 1	1 (2.8) 1
血管障害 Vascular disorders	1 (3.4) 1	0	1 (2.8) 1
血腫 Haematoma	1 (3.4) 1	0	1 (2.8) 1

m=number of events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=number of subjects; n=number of subjects experiencing the event; TEAE=treatment-emergent adverse event

Percentages are based on all subjects in the safety analysis set within each column.

The on-demand cohort is not displayed since there were no subjects enrolled in this cohort (N=0) as of the interim data cutoff date .

Data are presented for adult and adolescent subjects; no pediatric subjects (<6 and ≥6 to <12 years) were dosed in the study as of the interim data cutoff date.

Adverse events were classified into system organ class (SOC) and preferred term (PT) using MedDRA version 25.0 and are presented in this table in descending order of frequency by PT. Subjects were counted once per SOC and once per PT.

Source: Study TAK-755-3002 IA Table 14.3.1.2.1 (data cutoff: 12 Aug 2022).

治験薬と関連ありと判断された有害事象は全体の 5.6%（2 例）に計 5 件認められ、熱感（2 例）、腹部膨満、悪心、及び血小板増加症（各 1 例）であった。これらの事象はいずれも非ロールオーバー患者で発現した（表 2.7.6.3-6）。これらの事象はいずれも軽度であった（TAK-755-3002 試験中間解析 表 14.3.1.20.1）。

表 2.7.6.3-6　TAK-755 と関連ありと判断された有害事象（Safety Analysis Set）

System Organ Class/ Preferred Term	Rollover (N=29) n (%) m	Non-rollover (N=7) n (%) m	Total (N=36) n (%) m
Any TEAEs considered related to TAK-755	0	2 (28.6) 5	2 (5.6) 5
熱感 Feeling hot	0	2 (28.6) 2	2 (5.6) 2
腹部膨満 Abdominal distension	0	1 (14.3) 1	1 (2.8) 1
悪心 Nausea	0	1 (14.3) 1	1 (2.8) 1
血小板増加症 Thrombocytosis	0	1 (14.3) 1	1 (2.8) 1

m=number of events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=number of subjects; n=number of subjects experiencing the event; TEAE=treatment-emergent adverse event
Percentages are based on all subjects in the safety analysis set within each column.
The on-demand cohort is not displayed since there were no subjects enrolled in this cohort (N=0) as of the interim data cutoff date.
Data are presented for adult and adolescent subjects; no pediatric subjects (<6 and ≥6 to <12 years) were dosed in the study as of the interim data cutoff date.
Adverse events were classified into system organ class (SOC) and preferred term (PT) using MedDRA version 25.0 and are presented in this table in descending order of frequency by SOC. Subjects were counted once per SOC and once per PT.
Source: Study TAK-755-3002 IA Table 14.3.1.6.1 (data cutoff: 12 Aug 2022).

在宅投与下で発現した有害事象

在宅投与を行った 1 例（ID：3002-[redacted]、中国、非ロールオーバー患者）には、112 日間の在宅投与中に 4 件の有害事象が認められた。いずれも軽度であり、治験薬と関連なしと判断された（TAK-755-3002 試験中間解析　表 14.3.1.1.1、表 14.3.1.32.1、一覧 16.1.3、一覧 16.2.1.5、一覧 16.2.7.1）。

（3）死亡、その他の重篤な有害事象及び重要な有害事象

1）死亡

試験期間中に死亡は認められなかった（表 2.7.6.3-4）。

2）重篤な有害事象

重篤な有害事象は全体の 8.3%（3 例）に認められ、血小板減少症、カンピロバクター感染、及び COVID-19（各 1 例）であった。これらの事象はいずれもロールオーバー患者で発現した（表 2.7.6.3-4、表 2.7.6.3-7）。

重篤な有害事象はいずれも TAK-755 と関連なしと判断された（TAK-755-3002 試験中間解析　表 14.3.1.27.1）。いずれの事象も亜急性 TTP イベントと関連して発現した。なお、重篤な有害事象がみられた各患者の経過については TAK-755-3002 試験　中間総括報告書　14.3.3 に示した。

表 2.7.6.3-7　重篤な有害事象の一覧（Safety Analysis Set）

Subject ID	Sex/ Age/ Race	Cohort/ Enrollment Type	Preferred Term	Onset Day/ Duration (unit)	Severity	Relationship/ Outcome	Effects on Dosing/ Treatment
281102-[redacted]	[redacted]/ 4[redacted]/ W	Prophylaxis / Non-naive	血小板減少症 Thrombocytopenia	123/ 8 (Days)	Severe	Not related/ Recovered/Resolved	Dose not changed
281102-[redacted]	[redacted]/ 2[redacted]/ W	Prophylaxis / Non-naive	カンピロバクター感染 Campylobacter infection	104/ 9 (Days)	Severe	Not related/ Recovered/Resolved	Dose not changed
281102-[redacted]	[redacted]/ 4[redacted]/ AJ	Prophylaxis / Non-naive	COVID-19	241/ 4 (Days)	Severe	Not related/ Recovered/Resolved	Dose not changed

MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; Sex: F = Female, M = Male.

Race Group: AJ = Asian (Japanese), W = White.

Adverse events were classified into System Organ Class and Preferred Term using version 25.0 of MedDRA.

Source: Study TAK-755-3002 IA Listing 16.2.7.2 (data cutoff: 12 Aug 2022).

3）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、及び投与中止に至った有害事象はいずれも認められなかった（表 2.7.6.3-4）。

4）特に注目すべき有害事象

本試験では特に注目すべき有害事象を規定しなかった。

（4）臨床検査、心電図、及び身体所見

cTTP に関連した臨床検査値を除き、臨床検査値、心電図、及び身体所見に臨床的に意味のある傾向は認められなかった。これらの結果の詳細は TAK-755-3002 試験　中間総括報告書 12.4.2、12.5.1、及び 12.5.3.1 にそれぞれに記載した。

（5）免疫原性

いずれの患者でも中和抗体は認められなかった。免疫原性の結果の詳細は TAK-755-3002 試験　中間総括報告書 12.5.3.2 に記載した。

2.7.6.3.2.4 有効性の評価

有効性の結果の要約を表 2.7.6.3-8 に示した。観察期間の平均値（±標準偏差）は 0.58 年（±0.426 年）であり、最長で 1.4 年であった。なお、モデル化した解析を実施したものの、イベント数が少ないことにより 1 つの評価項目を除いてモデルが収束しなかったことから、モデル化しない解析結果を記載した。

表 2.7.6.3-8　有効性の結果の要約（FAS）

Parameter Statistic	Rollover (N=29)	Non-rollover (N=7)	Total (N=36)
急性 TTP イベント Acute TTP events			
Number of subjects with event (Number of events)	0	0	0
Annualized event rate (Mean [SD])	0	0	0
亜急性 TTP イベント Subacute TTP events [a]			
Number of subjects with event (Number of events)	3 (3)	0	3 (3)
Annualized event rate (Mean [SD])	0.16 (0.500)	0	0.13 (0.452)
血小板減少症 Thrombocytopenia events			
Number of subjects with event (Number of events)	6 (11)	1 (1)	7 (12)
Annualized event rate (Mean [SD])	0.69 (1.858)	0.34 (0.888)	0.62 (1.708)
微小血管障害性溶血性貧血 Microangiopathic hemolytic anemia events			
Number of subjects with event (Number of events)	2 (4)	1 (5)	3 (9)
Annualized event rate (Mean [SD])	0.26 (0.993)	1.68 (4.440)	0.54 (2.120)
神経学的症状 Neurological symptoms events [b]			
Number of subjects with event (Number of events)	7 (57)	1 (2)	8 (59)
Annualized event rate (Mean [SD])	1.79 (3.698)	0.67 (1.764)	1.57 (3.417)
腎機能障害 Renal dysfunction events			
Number of subjects with event (Number of events)	0	0	0
Annualized event rate (Mean [SD])	0	0	0
腹痛 Abdominal pain events			
Number of subjects with event (Number of events)	2 (5)	1 (3)	3 (8)
Annualized event rate (Mean [SD])	0.17 (0.745)	1.00 (2.646)	0.33 (1.325)
その他の TTP 症状 “Other” TTP manifestations [c]			
Number of subjects with event (Number of events)	5 (9)	1 (2)	6 (11)
Annualized event rate (Mean [SD])	0.35 (0.791)	0.67 (1.776)	0.41 (1.028)
複合 TTP 症状 TTP manifestations (composite endpoint) [d]			
Number of subjects with event (Number of events)	13 (77)	2 (11)	15 (88)
Annualized event rate (Mean [SD])	2.90 (4.739)	3.68 (6.325)	3.05 (4.992)
その他を含む TTP 症状（複合評価項目）TTP manifestations (composite endpoint) including “Other” [e]			
Number of subjects with event (Number of events)	13 (86)	2 (13)	15 (99)
Annualized event rate (Mean [SD])	3.25 (5.242)	4.35 (7.712)	3.47 (5.690)
観察期間（年）Duration of observation period (years)			
Mean (SD)	0.67 (0.425)	0.22 (0.150)	0.58 (0.426)
Min, Max	0.0, 1.4	0.0, 0.4	0.0, 1.4

AE=adverse event; cTTP=congenital thrombotic thrombocytopenic purpura; LDH=lactate dehydrogenase; N=total number of subjects; SD=standard deviation; SOC=system organ class; TTP=thrombotic thrombocytopenic purpura.

a. The incidence of subacute TTP events was an exploratory endpoint but is included in this table for completeness of efficacy outcome reporting.

b. Neurological symptoms were assessed as AEs in the SOC of nervous system disorders, AEs in the high-level group term of vision disorders, and AEs with preferred term of irritability that were considered by investigators as related or possibly related to cTTP. The most commonly reported neurological symptoms manifestation on study was headache.

c. “Other” TTP manifestations included all AEs reported by investigators that were related or possibly related to cTTP, which were not captured as neurological symptoms, abdominal pain, thrombocytopenia, increased LDH, or increased creatinine. The most commonly reported “Other” TTP manifestations were fatigue and anxiety.

d. This composite endpoint included the occurrence of at least 1 of the following: thrombocytopenia, microangiopathic hemolytic anemia, neurological symptoms, renal dysfunction, or abdominal pain.

e. This composite endpoint included the occurrence of at least 1 of the following: thrombocytopenia, microangiopathic hemolytic anemia, neurological symptoms, renal dysfunction, abdominal pain, or “Other” TTP manifestations.

Source: Study TAK-755-3002 IA Table 14.2.1.1.1 and Table 14.2.2.1.1 (data cutoff: 12 Aug 2022).

（1）重要な副次評価項目（急性 TTP イベントの件数及び発現率）

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（表 2.7.6.3-8）。

（2）副次評価項目及び主な探索的評価項目

1）治験薬の投与後、急性 TTP イベントの回復までに要した時間、及び急性 TTP イベント治療中の TAK-755 の総投与量

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ものの、スクリーニング中に非ロールオーバー患者 1 例（ID：3002-[redacted]）に急性 TTP イベントが 1 件認められた。この患者は定期補充療法コホートで TAK-755 の投与を開始したが、TAK-755 の初回投与前に急性 TTP イベントが発現していたことが TAK-755 の初回投与後に判明した（TAK-755-3002 試験中間解析 一覧 16.2.6.1）。この患者は TAK-755 の投与開始から 6 日後に回復した。TAK-755 の総投与量は 13632.70 IU であった（TAK-755-3002 試験中間解析 表 14.2.1.2.1、表 14.2.7.1.1）。

2）亜急性 TTP イベントの発現率

全体で亜急性 TTP イベントは、3 例（8.30%）に 3 件認められ、平均年間発現率（±標準偏差）は 0.13（±0.452）件／年であった（表 2.7.6.3-8、TAK-755-3002 試験中間解析 14.2.2.1.1）。

これらのイベントはいずれもロールオーバー患者に認められた（TAK-755-3002 試験中間解析 一覧 16.2.6.2）。ロールオーバー患者における亜急性 TTP イベントの発現率は 281102 試験の TAK-755 による定期補充療法下での発現率と概ね同様であった。

なお、いずれの事象も重篤な有害事象（TAK-755 と関連なし）及び感染症と関連して発現した（2.7.6.3.2.3（3）2））。

3）亜急性 TTP イベントの発現による追加投与の実施率

亜急性 TTP イベントの発現による追加投与は 3 例（8.30%）に対し計 5 回実施され、平均年間実施率（±標準偏差）は 0.22（±0.841）件／人年であった（TAK-755-3002 試験中間解析 14.2.2.1.1）。本試験ではこれらを除いて追加投与は実施されなかった。

4）用量変更の実施率（急性 TTP イベントの発現による変更を除く）

急性 TTP イベントの発現によらない用量変更（投与頻度の変更）は 1 例（ID：281101-[redacted]）で 2 回実施され、内訳は臨床反応に基づく Q2W から Q1W への変更、及びその後の Q2W への再変更であった（TAK-755-3002 試験中間解析 16.2.5.3）。

5）血小板減少症（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）の発現率

血小板減少症は、7 例（19.40%）に 12 件認められ、平均年間発現率（±標準偏差）は 0.62（±1.708）件／年であった（表 2.7.6.3-8、TAK-755-3002 試験中間解析 14.2.2.1.1）。そのうち、血小板数 150,000/μL 未満の臨床検査値は、5 例に 8 件認められた。また、ベースライン値の 25%以上の血小板数の減少は 4 例に 9 件認められ、これらの患者では血小板数は基準値以内であった（TAK-755-3002 試験中間解析 表 st00967_t14.2.2.1.2）。

12 件のうち 7 件は 3 例に認められた。このうち 2 例の事象は亜急性 TTP イベントに伴うものであり、1 例の事象は治験薬投与前に発現した急性 TTP イベントに伴うものであった（TAK-755-3002 試験中間解析 一覧 16.2.6.1、一覧 16.2.6.2、一覧 16.2.6.5）。

6）微小血管障害性溶血性貧血（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）の発現率

微小血管障害性溶血性貧血は、3 例（8.30%）に 9 件認められ、平均年間発現率（±標準偏差）は 0.54（±2.120）件／年であった（表 2.7.6.3-8、TAK-755-3002 試験中間解析 14.2.2.1.1）。

9 件のうち 7 件は 2 例に認められた。このうち 1 例の事象は亜急性 TTP イベントに伴うものであり、1 例の事象は治験薬投与前に発現した急性 TTP イベントに伴うものであった（TAK-755-3002 試験中間解析 一覧 16.2.6.1、一覧 16.2.6.2、一覧 16.2.6.5）。

7）神経学的症状の発現率

神経学的症状は、報告された有害事象のうち、器官別大分類で神経系障害と分類された事象、高位グループ語で視覚障害と分類された事象、及び基本語の易刺激性について、治験担当医師が cTTP との関連を related 又は possibly related と報告した事象を対象として評価した。

神経学的症状は、8 例（22.20%）に 59 件認められ、平均年間発現率（±標準偏差）は 1.57（±3.417）件／年であった（表 2.7.6.3-8、TAK-755-3002 試験中間解析 14.2.2.1.1）。

最も多く報告された神経学的症状は頭痛であった（TAK-755-3002 試験中間解析 一覧 16.2.6.5）。

8）腎機能障害（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）の発現率

腎機能障害は認められなかった。

9）腹痛の発現率

腹痛は、報告された有害事象のうち、基本語が腹痛であり、治験担当医師が cTTP との関連を related 又は possibly related と報告した事象を対象として評価した。

腹痛は、3 例（8.30%）に 8 件認められ、平均年間発現率（±標準偏差）は 0.33（±1.325）件／年であった（表 2.7.6.3-8、TAK-755-3002 試験中間解析 14.2.2.1.1）。

10）複合 TTP 症状の発現率

複合 TTP 症状は、15 例（41.70%）に 88 件認められ、平均年間発現率（±標準偏差）は 3.05（±4.992）件／年であった。全体で 36 例の患者のうち、21 例は治験実施計画書に規定した TTP 症状（血小板減少症、微小血管症障害性溶血性貧血、神経学的症状、腎機能障害、腹痛）をいずれも経験しなかった。（表 2.7.6.3-8、TAK-755-3002 試験中間解析 14.2.2.1.1）。

ロールオーバー患者における複合 TTP 症状の発現率は 2.90（±4.739）件／年であり、281102 試験の TAK-755 による定期補充療法下での発現率と概ね同様であった（表 2.7.6.3-8）。

11）TAK-755 の最終的な定期補充療法レジメンでの在宅投与期間における TTP 症状

在宅投与を行った 1 例（ID：3002-[redacted]、中国、非ロールオーバー患者）には、112 日間の在宅投与中に複合 TTP 症状が 3 件認められた（TAK-755-3002 試験中間解析　表 14.2.2.1.1、一覧 16.1.3、一覧 16.2.1.5）。

（3）患者報告アウトカム及び医療リソースの利用状況の評価

1）患者報告アウトカム

最大 48 週間の評価において、ロールオーバー患者の患者報告アウトカムは概ね安定しており、281102 試験から維持されていた。

患者報告アウトカムの詳細は TAK-755-3002 試験　中間総括報告書 11.4.1 に記載した。

2）医療資源の利用状況

TAK-755 の定期補充療法中に 3 例に入院が認められた。これらはいずれも亜急性 TTP イベントと関連して発現した重篤な有害事象によるものであり、3 例はいずれもロールオーバー患者であった（表 2.7.6.3-7、2.7.6.3.2.4（2）2）、TAK-755-3002 試験中間解析　一覧 16.2.6.2）。

（4）薬物動態／薬力学の評価

1）薬物動態

少数回採血により得た薬物動態データから算出した ADAMTS13 活性の薬物動態パラメータ（C_{max}、t_{max}、IR）は 281102 試験の中間解析で得られた成績と概ね同程度であった。また、281102 試験と同様に、評価可能な患者における C_{trough} は定量下限未満であった。

薬物動態の詳細は TAK-755-3002 試験　中間総括報告書 11.3.1 に記載した。

2）薬力学

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。

薬力学の詳細は TAK-755-3002 試験　中間総括報告書 11.3.2 に記載した。

2.7.6.3.3 結論

本試験の中間解析で得られた成績は、親試験である第 3 相ピボタル試験（281102 試験）の中間解析で得られた成績と一貫していた。本試験で得られた成績は、成人及び青年期の cTTP 患者における、TAK-755 の長期の定期補充療法としての臨床的ベネフィット、並びに急性 TTP イベント及び亜急性 TTP イベントの治療としての臨床的ベネフィットを裏付けるものである。さらに、本試験では TAK-755 の安全性及び忍容性のプロファイルは良好であり、281102 試験と同様であることが示された。