

ロゼレム錠 8 mg

2.7 臨床概要

武田薬品工業株式会社

目次

2.7 臨床概要	1
2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要	1
2.7.1.1 背景及び概観	1
2.7.1.2 個々の試験結果の要約	6
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析	14
2.7.1.4 付録	16
2.7.2 臨床薬理の概要	18
2.7.2.1 背景及び概観	18
2.7.2.2 個々の試験結果の要約	20
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析	64
2.7.2.4 特別な試験	73
2.7.2.5 付録	74
2.7.3 臨床的有効性の概要	89
2.7.3.1 背景及び概観	89
2.7.3.2 個々の試験結果の要約	95
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析	138
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析	166
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性	168
2.7.3.6 付録	171
2.7.4 臨床的安全性の概要	180
2.7.4.1 医薬品への曝露	180
2.7.4.2 有害事象	190
2.7.4.3 臨床検査値の評価	213
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目	237
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性	244
2.7.4.6 市販後データ	274
2.7.4.7 付録	276
2.7.5 参考文献	288
2.7.6 個々の試験のまとめ（別冊）	1

2.7. 臨床概要

略号一覧表

AHI	Apnea hypopnea index : 無呼吸低呼吸指数
ALT	Alanine aminotransferase : アラニンアミノトランスフェラーゼ
ALP	Alkaline phosphatase : アルカリフォスファターゼ
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 plasma concentration-time curve : 血漿中濃度-時間曲線下面積
BUN	Blood urea nitrogen : 血液尿素窒素
BWSQ	Benzodiazepine Withdrawal Syndrome Questionnaire : ベンゾジアゼピン退薬症候質問票
CGI	Clinical Global Impression of Therapy : 医師による臨床的概括評価 〔医師による薬物治療効果に対する概括評価〕
C _{max}	Maximum plasma concentration : 最高血漿中濃度
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease : 慢性閉塞性肺疾患
CYP	Cytochrome P450 : チトクローム P450
DBP	Diastolic Blood Pressure : 拡張期血圧
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – Fourth Edition : 精神疾患の診断・統計マニュアル- 第4版
DSST	Digit symbol substitution test : 符号問題 (注意機能検査)
ECG	Electrocardiography : 心電図
FAS	Full Analysis Set : 最大の解析対象集団
GABA	γ(gamma)-aminobutyric acid : γ-アミノ酪酸
γ-GTP	γ(gamma)-glutamyl transpeptidase : ガンマグルタミルトランスペプチターゼ
LDH	Lactate Dehydrogenase : 乳酸脱水素酵素
LPS	Latency to Persistent Sleep : 睡眠潜時〔就床時刻から最初の連続した10分以上の睡眠に至るまでの時間 (PSGにより測定)〕
LS Mean	Least Square Mean : 最小二乗平均
PGI	Patient Global Impression of Therapy : 被験者の治療に対する概括評価 〔被験者による薬物治療効果に対する概括評価〕
PSG	Polysomnography : 睡眠ポリグラフ検査
PVT	Psychomotor Vigilance Task Test〔精神運動機能検査の一種〕
QD	Quaqua die : 1日1回投与
REM	Rapid eye movement
SD	Standard Deviation : 標準偏差
SDS	Zung Self-Rating Depression Scale : 自己評価式抑うつ性尺度
SE	Standard Error : 標準誤差
SBP	Systolic Blood Pressure : 収縮期血圧
sSL	Subjective Sleep Latency : 自覚的睡眠潜時〔就床時刻から寝付くまでの時間〕
sTST	Subjective Total Sleep Time : 自覚的全睡眠時間〔寝付いてから起床するまでの時間〕
t _{1/2}	Elimination half life : 消失半減期
T _{max}	Time of first point C _{max} : 最高血漿中濃度到達時間
TST	Total Sleep Time : 全睡眠時間〔Stage 1～4、REMの総和時間 (PSGにより測定)〕
VAS	Visual analogue scale
Vd _{ss}	Distribution volume at steady state : 定常状態における分布容積

2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

2.7.1.1 背景及び概観：資料番号 5.3.1.4-1（評価）

(1) 製剤開発の経緯

TAK-375 は光にわずかに不安定であること、及び苦味を有することから、うすいだいだいの黄色のフィルムコーティング錠として設計した。第Ⅰ相試験では、0.1、1、4、8 及び 10 mg の錠剤を使用した。第Ⅱ相試験以降は処方を変更し、4、8、16 及び 32 mg の錠剤を使用した。申請製剤は TAK-375 8 mg を含有するうすいだいだいの黄色のフィルムコーティング錠であり、第Ⅱ相試験以降に使用した治験用 8 mg 製剤と同一の処方である。各製剤の処方を表 2.7.1.1-1 に示す。

(2) 生物薬剤学に関する検討

申請製剤の有効性及び安全性に影響を及ぼすと考えられるバイオアベイラビリティについて評価するため、①治験用製剤と申請製剤間の生物学的同等性、②絶対バイオアベイラビリティ、③食事の影響、④申請製剤を用いた TAK-375 の薬物動態について検討した。

①については、第Ⅱ/Ⅲ相試験（CCT002）及び第Ⅲ相試験（CCT003）で用いた治験用 4 mg 錠及び 8 mg 錠のうち、8 mg 錠は申請製剤と同一の処方であることから、治験用 4 mg 錠と申請製剤 8 mg 錠との生物学的同等性を「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドラインについて（平成 12 年 2 月 14 日医薬審第 64 号、平成 13 年 5 月 31 日医薬審発第 786 号：以下、含量違いの BE ガイドライン）」に基づいて検討した。その結果、治験用製剤 4 mg 錠を「標準製剤」とした場合、申請製剤 8 mg 錠の処方変更水準は■となり、ガイドラインに基づいて溶出試験を実施した（図 2.7.1.1-1）。

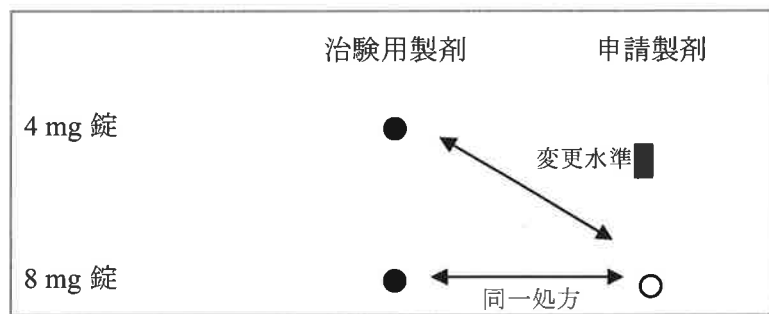


図 2.7.1.1-1 治験用製剤及び申請製剤間の生物学的同等性に関する検討

表 2.7.1.1-1 治験用製剤の処方

配合目的	規格	成分名	配合量								
			第Ⅰ相					第Ⅱ相及び第Ⅲ相			
			0.1 mg 錠	1 mg 錠	4 mg 錠	8 mg 錠	10 mg 錠	4 mg 錠	8 mg 錠*	16 mg 錠	32 mg 錠
有効成分	別紙規格	TAK-375	0.1 mg	1 mg	4 mg	8 mg	10 mg	4 mg	8 mg	16 mg	32 mg
		乳糖水和物									
		トウモロコシデンプン									
		ヒドロキシプロピルセルロース									
		ステアリン酸 マグネシウム									
		ヒプロメロース									
		マクロゴール 6000									
		コポリビドン									
		酸化チタン									
		黄色三二酸化鉄									
		計									
	使用臨床試験（実施計画書番号）		CPH001	CPH001 CPH006	CPH001 CPH002	CPH003	CPH006	CCT001 CCT002 OCT002	CCT001 CCT003 CPH007**	CCT001 CPH005**	CCT001

*: 申請製剤 8 mg 錠と同一処方

**: 第Ⅱ相試験開始後に実施した第Ⅰ相試験

②については、外国においてヒトにおける TAK-375 の絶対バイオアベイラビリティについて検討した (EC003)。③については、第 I 相試験 (CPH001) 及び臨床薬物動態試験 (CPH007) において、治験用製剤及び申請製剤を用いて食事の影響を検討した。さらに、外国試験において食事の影響を検討した試験 (TL004) の結果について記載した。④の申請製剤の薬物動態については、「医薬品の臨床薬物動態試験について」(平成 13 年 6 月 1 日医薬審発第 796 号) に基づき、申請製剤 8 mg 錠を用いた臨床薬物動態試験 (CPH007) を実施した。

(3) 分析法及びバリデーション

1) 溶出率に関する分析

TAK-375 錠 4 mg 及び 8 mg の溶出率の試験方法を以下に示す。ただし、試験液については「含量違いの BE ガイドライン」に基づいて実施した。8 mg 錠については試験液、回転数及びサンプリング時間以外は「2.3.P.5.2 試験方法 (分析方法)」に記載した溶出性の試験方法と同一であるが、溶出率を算出するための計算式はプロファイル用に変更した。

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

2.7.1.2 個々の試験結果の要約：資料番号 5.3.1.3-1（評価）

(1) 治験用 4 mg 錠と申請製剤 8 mg 錠の生物学的同等性

治験用 4 mg 錠を標準製剤としたとき、申請製剤 8 mg 錠の処方変更水準は表 2.7.1.2-1 に示すように 水準であったことから、溶出試験による生物学的同等性を確認した。溶出試験の条件を表 2.7.1.2-2 に示す。

表 2.7.1.2-1 標準製剤（第Ⅱ/Ⅲ相試験における治験用製剤 4 mg 錠）との含有率の差

処方変更の程度	申請製剤 4 mg 錠と 8 mg 錠の差
内核における含有率の差の絶対値の和 (%)	
フィルム層における含有率の差の絶対値の和 (%)	
内核の単位表面積あたりのフィルム層の質量の変更率 (%)	
基本製剤との処方変更水準	

表 2.7.1.2-2 溶出試験条件

標準製剤	試験製剤	操作条件	試験液 ¹⁾	試験回数 (ベッセル)	サンプリング 時間(分)
治験用 4 mg 錠	申請製剤 8 mg 錠	パドル法、 毎分 50 回転	pH1.2、pH、 pH6.8、水	12	
		パドル法、 毎分 100 回転	pH	12	

1) pH 1.2：崩壊試験法第 1 液、pH：薄めた McIlvaine の緩衝液、pH 6.8：崩壊試験法第 2 液

溶出試験の結果を表 2.7.1.2-3（平均溶出率）及び表 2.7.1.2-4（個々の溶出率）に示す。平均溶出率及び個々の溶出率のいずれにおいても申請製剤 8 mg 錠の溶出挙動は標準製剤（治験用 4 mg 錠）と同等と判定されたことから、申請製剤 8 mg 錠は治験用 4 mg 錠 2 錠と生物学的に同等であると判断した。

表 2.7.1.2-3 第Ⅱ/Ⅲ相試験における治験用製剤 4 mg 錠（標準製剤、ロット番号 Z515804）と申請製剤 8 mg 錠（試験製剤、ロット番号 Z515F02）の比較（平均溶出率）

i) 標準製剤が 場合

試験液 [回転数/分]	分の平均溶出率(%)		判定基準	判定
	標準製剤	試験製剤		
pH [50 回転]				適合
pH 6.8 [50 回転]				適合
pH [100 回転]				適合

ii) 標準製剤が [] 場合

試験液 [回転数/分]	時間 (分)	平均溶出率(%)		f2 関数の値	判定基準	判定
		標準製剤	試験製剤			
pH 1.2 [50 回転]	[]	[]	[]	[]	f2 関数の値 が [] 以上	適合
水 [50 回転]						適合

表 2.7.1.2-4 第Ⅱ/Ⅲ相試験における治験用製剤 4 mg 錠（標準製剤、ロット番号 Z515804）と申請製剤 8 mg 錠（試験製剤、ロット番号 Z515F02）の比較（個々の溶出率）

試験液 [回転数/分]	時間 (分)	標準製剤の 平均溶出率 (%)	試験製剤の溶出率 (%)				判定 ¹⁾
			個々の値	平均	平均± [] %	平均± [] %	
pH 1.2 [50 回転]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	適合
pH [] [50 回転]							適合
pH 6.8 [50 回転]							適合
水 [50 回転]							適合
pH [] [100 回転]							適合

1) 最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率について、標準製剤の平均溶出率が []、試験製剤の平均溶出率± []%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、± []% の範囲を超えるものがないとき適合

(2) 絶対バイオアベイラビリティ (EC003) : 資料番号 5.3.1.1-1 (参考)

英国において健康成人男子を対象に、非盲検 2 期クロスオーバー法により、TAK-375 16 mg 錠経口投与時の絶対バイオアベイラビリティを検討した。

治験薬は TAK-375 16 mg 経口投与又は 2 mg 静脈内投与とし、経口投与は 16 mg 錠 1 錠を空腹時に、静脈内投与は 2 mL×1 mg/mL 液の 5 分間の点滴を空腹時に行った。各投与条件間のウォッシュアウト期間は 7 日間とした。

血清中濃度測定は、TAK-375 未変化体、代謝物 M-I、M-II、M-III 及び M-IV について行い、採血は投与前から投与後 24 時間まで行った。

単回経口投与及び静脈内投与後の血清中未変化体及び主代謝物 M-II 濃度推移を図 2.7.1.2-1 及び図 2.7.1.2-2 に示す。また、表 2.7.1.2-5 に薬物動態学的パラメータを示す。経口投与後の吸収は速やかで、未変化体の T_{max} の中央値は 0.75 時間であった。血清中濃度は C_{max} に達した後、速やかに消失し、半減期の幾何平均値は 1.09 時間であった。静脈内投与では、未変化体の血清中濃度は点滴終了時に C_{max} に達した後、速やかに低下し、半減期の幾何平均値は 1.80 時間であった。

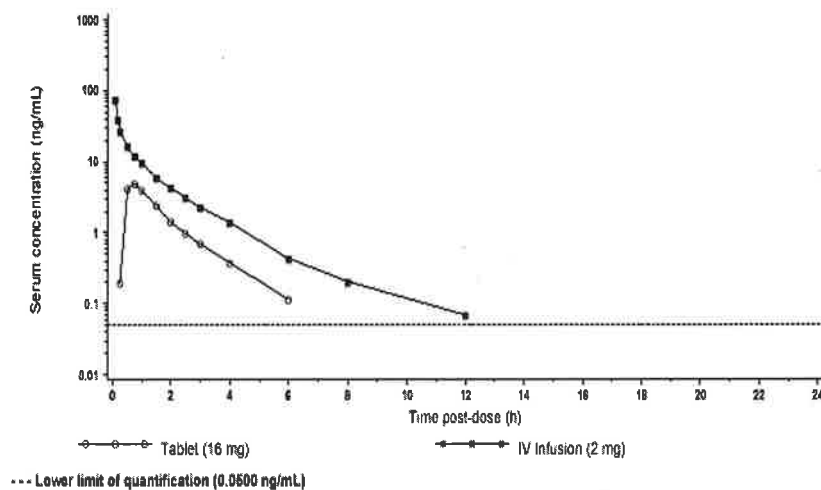


図 2.7.1.2-1 単回経口及び静脈内投与後の血清中未変化体濃度推移

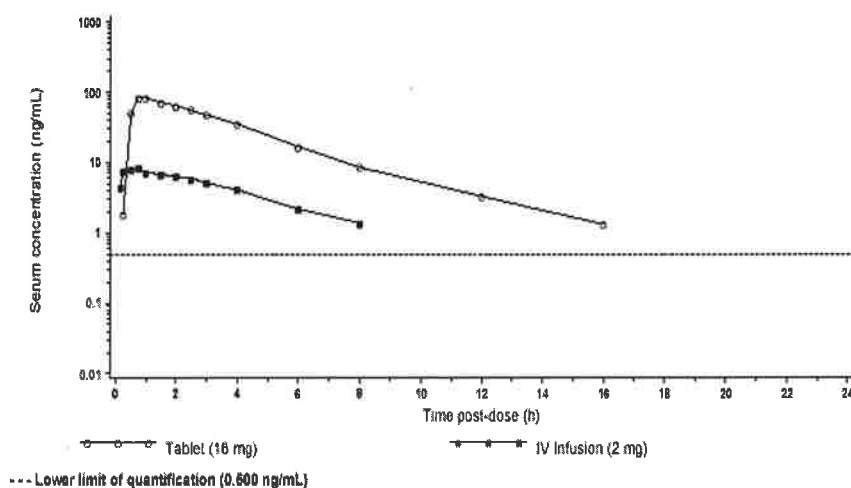


図 2.7.1.2-2 単回経口及び静脈内投与後の血清中 M-II 濃度推移

表 2.7.1.2-5 薬物動態学的パラメータ

	パラメータ (単位)	経口投与 (16 mg) (n=18)	静脈内投与 (2 mg) (n=20)
TAK-375	AUC _{0-inf} (norm) ^a	0.325 (103)	18.2 (14.6)
	C _{max} (ng/mL)	3.89 (122)	69.8 (51.9)
	T _{max} (hr) ^b	0.750 (0.500-1.50)	0.0833 (0.0667-0.167)
	t _{1/2} (hr)	1.09 (22.1)	1.80 (50.2)
M-II	AUC _{0-inf} (norm) ^a	18.9 (37.0)	18.0 (40.8)
	C _{max} (ng/mL)	93.7 (31.8)	8.78 (32.4)
	T _{max} (hr) ^b	1.00 (0.500-3.00)	0.500 (0.167-1.50)
	t _{1/2} (hr)	2.51 (31.3)	2.41 (30.0)

数値は幾何平均、() 内は変動係数 (%)

^a 投与量で補正した値 [(ng・hr/mL) / mg]

^b Median (最小値-最大値)

絶対バイオアベイラビリティ (BA) を表 2.7.1.2-6 に示す。投与量で補正した未変化体の AUC_{0-inf} 値から求めた 16 mg 経口用錠剤の絶対バイオアベイラビリティは非常に低く、1.77%であった。また、被験者間のバラツキが大きく、範囲は 0.5~12%であった。経口投与では、投与量で補正した未変化体の AUC_{0-inf} 及び C_{max} の被験者間変動が大きく、変動係数はそれぞれ 103%及び 122%であった。静脈内投与時ではそれぞれ 15%及び 52%と被験者間変動は小さかった。

表 2.7.1.2-6 絶対バイオアベイラビリティ

	投与量で補正した未変化体の AUC _{0-inf}		絶対 BA (%) (経口/静脈内比) (n=18)
	経口投与 (16 mg) (n=18)	静脈内投与 (2 mg) (n=20)	
LS Mean	0.325	18.2	1.77
CV (%)	103	14.6	109
中央値	0.321	17.9	1.69
最小値-最大値	0.0854-2.05	13.7-25.8	0.486-12.0

静脈内投与後の未変化体の CL 及び V_{dss} はそれぞれ 916 mL/min 及び 73.6 L で、V_{dss} が体液容量を上回る値を示したことから、組織移行性が高いことが示唆された。

血清中の主代謝物は、経口投与及び静脈内投与のいずれも M-II であった。代謝のプロファイルは経口投与と静脈内投与で異なり、経口投与では投与量で補正した M-II の AUC_{0-inf} は未変化体の約 60 倍であったが、静脈内投与では未変化体と M-II でほぼ同じであった。このことから、TAK-375 は経口投与では初回通過効果が大きいために経口投与時の薬物動態学的パラメータの個体間変動が大きくなるものと考えられた。

未変化体と同様に M-II も血清中濃度は速やかに上昇し、T_{max} の中央値は経口投与では 1.0 時間、静脈内投与では 0.5 時間であった。C_{max} に達した後、経口投与及び静脈内投与とも 1 相性に低下し、消失相の半減期の幾何平均はいずれも約 2.5 時間であった。

経口投与における、投与量で補正した M-II の AUC_{0-inf} 及び C_{max} の被験者間変動は未変化体と比べて小さく、変動係数はそれぞれ 37%及び 32%であった。

(3) 食事の影響

1) 第 I 相単回投与試験 (CPH001 : 国内) : 資料番号 5.3.3.1-1 (評価)

本試験は健常成人男子を対象とし、TAK-375 の安全性及び薬物動態の検討を目的とする第 I 相無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験であり、0.3、1、2、4、8 及び 16 mg を投与した。また、8 mg (4 mg 錠×2) 投与において食事の影響を検討した。食事の影響の検討では、12 例を TAK-375 8 mg (8 例) 又はプラセボ (4 例) に無作為に割り付け、クロスオーバー法により、朝食絶食下又は朝食後に投与した。ウォッシュアウト期間は 14 日間とした。血清中濃度測定は、未変化体、代謝物 M-I、M-II、M-III 及び M-IV について行い、採血は投与前から投与 48 時間後まで行った。

朝食絶食下及び朝食後投与における未変化体及び M-II の血清中濃度推移を図 2.7.1.2-3 に、薬物動態学的パラメータを表 2.7.1.2-7 に示した。朝食絶食下投与と比較して朝食後投与時の未変化体の AUC_{0-24} はやや増加し、 C_{max} は約 50%低い値を示した。また、 T_{max} の平均値は、食後投与では 1.00 時間、朝食絶食下投与では 0.66 時間と、朝食後投与でわずかに遅延した。

主代謝物 M-II の AUC_{0-24} 及び C_{max} は、朝食絶食下投与及び朝食後投与ともそれぞれ未変化体の約 100 倍及び約 40 倍であった。朝食絶食下投与と比較して朝食後投与時の M-II の AUC_{0-inf} は朝食絶食下及び朝食後投与で差は見られなかったが、 C_{max} は約 30%低い値を示した。また、 T_{max} の平均値は朝食後投与で 1.1 時間遅延した。

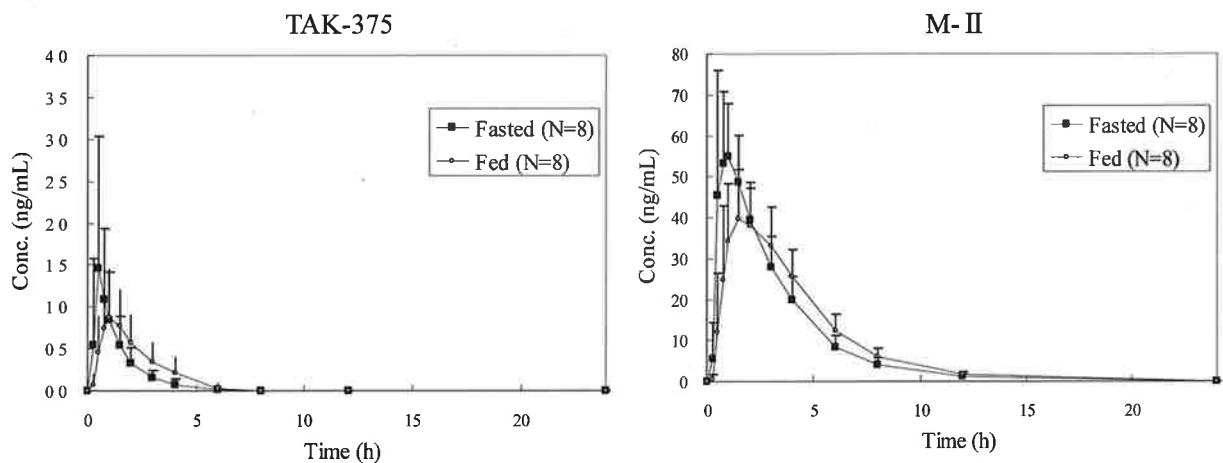


図 2.7.1.2-3 未変化体及び M-II の血清中濃度推移 (食事の影響)

(Mean ± SD)

表 2.7.1.2-7 薬物動態学的パラメータ (CPH001)

	投与条件	AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	
					1-コンパートメント	2-コンパートメント
TAK-375	朝食絶食下	1.89±1.31	1.82±1.54	0.66±0.27	0.87±0.34 (4)	0.93±0.21 (4)
	朝食後	2.19±1.42	0.97±0.52	1.00±0.38	1.13±0.23 (7)	0.97 (1)
M-II	朝食絶食下	195.64±50.00	63.89±19.54	0.81±0.26	1.88±0.17 (6)	1.84±0.09 (2)
	朝食後	197.34±42.97	44.29±13.16	1.91±0.78	2.00±0.34	—

Mean±SD、() 内は例数、ただし () なしは 8 例。

$t_{1/2}$ は、血中薬物濃度推移により一相性で消失していると判断されるものは 1-コンパートメントモデルにより推定した結果を示し、二相性で消失していると判断されるものは 2-コンパートメントモデルにより推定し、 β 相の $t_{1/2}$ を示した。

2) 臨床薬物動態試験 (CPH007 : 国内) : 資料番号 5.3.1.1-2 (評価)

本試験は健常成人男子を対象とし、TAK-375 8 mg 錠 (申請製剤) の薬物動態及び食事の影響を検討する単回投与試験である。クロスオーバー法により TAK-375 8 mg を朝食絶食下又は朝食後に投与した。ウォッシュアウト期間は 14 日間とした。血清中濃度測定は、未変化体、代謝物 M-I、M-II、M-III 及び M-IV について行い、採血は投与前及び投与後 48 時間まで行った。

朝食絶食下及び朝食後投与における未変化体及び主代謝物 M-II の血漿中濃度推移を図 2.7.1.2-4 に、薬物動態学的パラメータを表 2.7.1.2-8 に示した。朝食絶食下投与に比べ朝食後投与における未変化体の AUC_{0-48} はやや増加し、 C_{max} はやや低下した。また、 T_{max} の中央値は朝食絶食下投与では 0.75 時間、朝食後投与では 0.88 時間と摂食によりわずかに遅延した。M-II の AUC_{0-48} は、朝食絶食下投与及び朝食後投与ともそれぞれ未変化体の約 80 ~90 倍、 C_{max} は約 40 倍であった。食後投与における M-II の AUC_{0-48} は朝食絶食下と差は見られなかったが、 C_{max} は朝食絶食下投与に比べやや低い値を示した。また、 T_{max} の中央値は朝食後投与で 1 時間遅延した。

食事の影響の有無を確認するため、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」(平成 18 年 11 月 24 日薬食審査発第 1124004 号) を参考に、未変化体の AUC_{0-inf} 及び C_{max} の平均値の比(朝食後/朝食絶食下)を算出した結果、それぞれ 1.299 及び 0.959 であった(表 2.7.1.2-9)。それぞれの両側 90%信頼区間は生物学的同等性の基準である 0.8~1.25 の範囲に収まらず、特に AUC_{0-inf} については点推定値も 1.299 であり、食事により TAK-375 の曝露量が上昇する可能性は否定できなかった。

以上の結果から、食事が TAK-375 の薬物動態に影響を与える可能性は否定できず、その曝露量の変化は C_{max} ではほとんどないが、AUC では 30%程度の上昇であり、 T_{max} はわずかに遅延した。

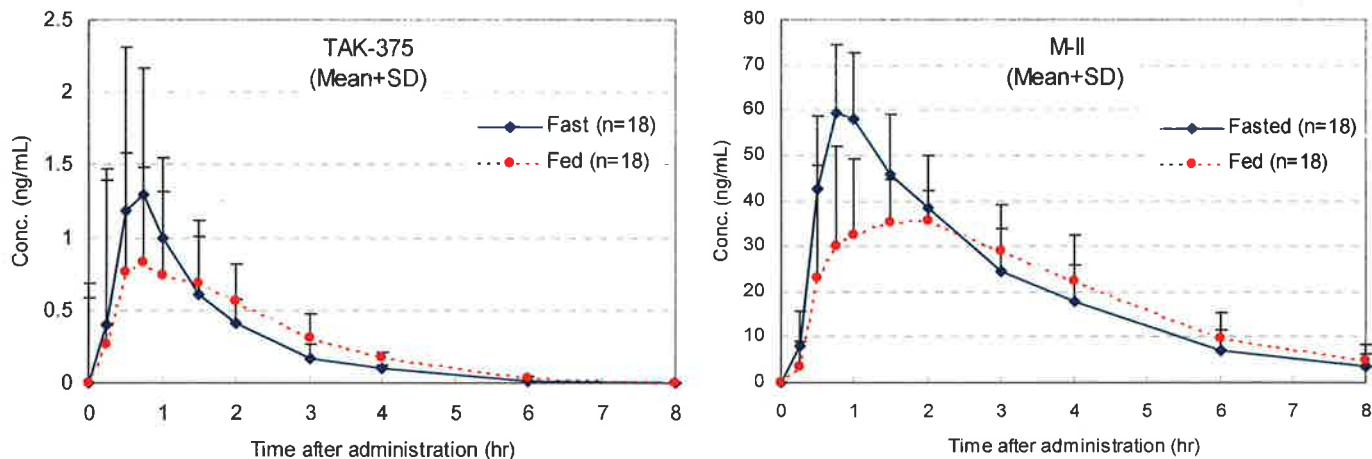


図 2.7.1.2-4 未変化体及び M-II の血清中濃度推移（食事の影響）

表 2.7.1.2-8 薬物動態学的パラメータ（CPH007：申請製剤）

	条件	AUC ₀₋₄₈ (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} * (hr)	t _{1/2} (hr)
TAK-375 (n=18)	朝食絶食下	2.04±1.80	1.41±1.21	0.75	0.94±0.18
	食後	2.16±1.65	1.19±1.11	0.88	1.14±0.39
M-II (n=18)	朝食絶食下	184.97±69.01	63.04±14.63	0.75	1.94±0.53
	食後	179.18±56.38	46.96±13.05	1.75	2.02±0.45

Mean±SD、* Median

表 2.7.1.2-9 絶食下及び食後投与の未変化体の AUC 及び C_{max} の比較
（CPH007：申請製剤）

		AUC ₀₋₄₈ (ng·h/mL)	AUC _{0-tiqc} (ng·h/mL)	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)
幾何平均	朝食絶食下	1.155	1.071	1.462	0.874
	食後	1.574	1.479	1.899	0.838
食後投与／絶食下投与 点推定値 (90%信頼区間)		1.362 (1.052, 1.764)	1.381 (1.053, 1.812)	1.299 (1.012, 1.667)	0.959 (0.707, 1.302)

(注) 朝食絶食下投与時及び朝食後投与時の両方のデータを有する被験者 (n=16) を対象に算出

3) 薬物動態に及ぼす食事の影響の検討試験（TL004）：資料番号 5.3.1.1-3（参考）

健常成人男女を対象として、食後投与及び朝食絶食下投与の無作為化 2 期クロスオーバー法により、TAK-375 未変化体及び代謝物の薬物動態に対する食事の影響を検討した。治験薬の投与は、食後投与又は朝食絶食下投与の無作為割付けとし、いずれも早朝に 16 mg (8 mg 錠 2 錠) を経口投与した。ウォッシュアウト期間は 5 日間とした。血中濃度測定は、未変化体、代謝物 M-I、M-II、M-III 及び M-IV について行い、採血は投与前及び投与後 24 時間まで行った。

未変化体及び M-II の血清中濃度推移を図 2.7.1.2-5 に、薬物動態学的パラメータを表 2.7.1.2-10 に示した。また、絶食下及び食後投与の未変化体の薬物動態学的パラメータの比較を表 2.7.1.2-11 に示した。

食後投与における TAK-375 未変化体の AUC_{0-inf} 及び C_{max} の LS Mean は、空腹時投与と

比較して AUC_{0-inf} は約 31% 高く、 C_{max} は約 22% 低かった。これらの比の 90% 信頼区間はあらかじめ設定していた同等性の基準である 80%~125% の範囲外であったため、TAK-375 の薬物動態への食事の影響を否定することはできなかった。また、食後投与の T_{max} の平均値は朝食絶食下投与と比較して約 1 時間延長し、有意差が認められた ($P < 0.001$)。

M-II の AUC_{0-inf} 及び C_{max} の平均値は、未変化体のそれぞれ約 40 倍及び 20 倍であった。また、食後投与の M-II の T_{max} の平均値は、朝食絶食下投与と比較して 1.29 時間延長した。

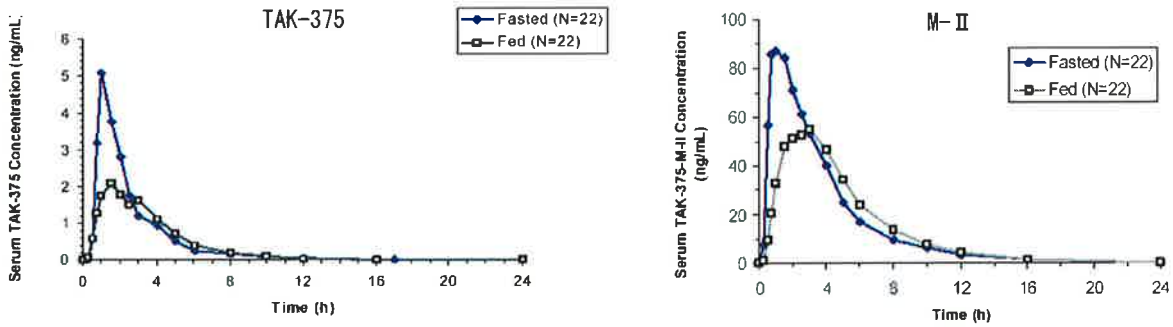


図 2.7.1.2-5 未変化体及び M-II の血清中濃度推移（食事の影響）

表 2.7.1.2-10 薬物動態学的パラメータ（TL004）

	条件	AUC_{0-inf} (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)
TAK-375 (n=22)	朝食絶食下	4.605	3.136	0.825
	食後	6.015	2.434	1.743
M-II (n=22)	朝食絶食下	336.101	102.475	1.134
	食後	313.713	67.005	2.421

数値は LS Mean

表 2.7.1.2-11 絶食下及び食後投与の未変化体の薬物動態学的パラメータの比較（TL004）

	AUC_{0-inf} (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)
食後投与／絶食下投与 の LS Mean の比 (90%信頼区間)	130.613 (108.69, 156.95)	77.633 (1.053, 1.812)	—
p 値	0.021	0.158	< 0.001

p 値：共分散分析

(4) 申請製剤を用いた薬物動態試験 (CPH007) : 資料番号 5.3.1.1-2 (評価)

申請製剤である TAK-375 8 mg 錠を用い、TAK-375 の薬物動態を評価した。(3)項に記載したとおり、健常成人男子 20 例に TAK-375 8 mg を朝食絶食下に単回投与したときの C_{max} 及び AUC_{0-48} の平均値はそれぞれ 1.41 ng/mL、2.04 ng·hr/mL であった。また、 T_{max} の中央値は 0.75 hr、 $t_{1/2}$ の平均値は 0.94 hr であった。また、主代謝物である M-II の C_{max} は未変化体のおよそ 40 倍、 AUC_{0-48} は 80~90 倍の値であった。

なお、第 I 相単回投与試験 (CPH001) において、健康成人男性 8 例に処方異なる TAK-375 4 mg 錠 2 錠を投与したときの C_{max} 、 AUC_{0-24} 、 T_{max} 及び $t_{1/2}$ の平均値はそれぞれ 1.82 ng/mL、1.89 ng·hr/mL、0.66 hr、0.87 hr であり、申請製剤を用いて得られた薬物動態学的パラメータは初期段階に検討した治験用製剤のそれと大きな相違はなかった。

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析**(1) 申請製剤の有効性・安全性に影響を及ぼすバイオアベイラビリティの評価 (溶出性の検討)**

申請製剤の有効性・安全性に影響を及ぼすバイオアベイラビリティを評価するため、「含量違いの BE ガイドライン」に基づき検討した。

治験用製剤 4 mg 錠を標準製剤としたとき、申請製剤 8 mg 錠の処方変更水準は B であり、溶出試験の結果よりこれらの製剤は生物学的に同等であることが示された。このことから、第 II/III 相試験 (CCT002) 及び第 III 相試験 (CCT003) で示された有効性・安全性の評価は申請製剤に外挿できると判断した。

(2) 絶対バイオアベイラビリティ (外国)

英国において、TAK-375 16 mg 経口投与又は 2 mg 静脈内投与の非盲検 2 期クロスオーバー法により、経口投与時の絶対バイオアベイラビリティを検討した (EC003)。

投与量で補正した未変化体の AUC_{0-inf} 値から求めた経口用錠剤 16 mg 投与の絶対バイオアベイラビリティの平均値は 1.77% と低く、範囲は 0.5~12% とバラツキが大きかった。Caco-2 細胞を用いた膜透過性の検討から、TAK-375 は膜透過性が高く、また後述する mass balance study (EC004) の成績から、TAK-375 の吸収率は少なくとも 84% 以上であると考えられる。したがって、TAK-375 のバイオアベイラビリティが低く、またバラツキが大きい要因は、TAK-375 は経口投与では初回通過効果が大きいためと考えられた。

(3) 食事の影響

国内試験の CPH001 及び CPH007、外国試験の TL004 において TAK-375 の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した。食後投与では朝食絶食下投与と比較して未変化体の AUC はやや高く、 C_{max} は同程度または低値、 T_{max} はわずかに遅延し、この傾向は 3 試験のいずれにおいても同様であった。

食事の影響の有無を確認するため、申請製剤を用いた CPH007 において未変化体の AUC_{0-inf} 及び C_{max} の平均値の比 (食後/朝食絶食下) を算出した結果、それぞれ 1.299 及び 0.959 であった。 AUC_{0-inf} の両側 90% 信頼区間は生物学的同等性の基準である 0.8~1.25

の範囲内に収まらず、食後投与において TAK-375 の曝露量が上昇する可能性は否定できなかった。

本剤の用法として、就床前服用を推奨しているが、市販後の使用状況下では患者のライフスタイルによって食後から就床までの時間は多様であると想定される。上述のように食直後の服用では食事により TAK-375 の曝露は上昇する可能性があるが、TAK-375 は 32mg まで忍容性が認められており、安全性に及ぼす影響はないと考えられた。一方、食後投与時には T_{max} がわずかに延長することから、本剤の効果発現が遅延し、効果が現れにくくなる可能性があると考えられた。

(4) 申請製剤における薬物動態

「医薬品の臨床薬物動態試験について」（平成 13 年 6 月 1 日医薬審発第 796 号）に基づき、申請製剤における薬物動態を確認した。朝食絶食下单回投与後、TAK-375 未変化体の血清中濃度は 1 時間以内に C_{max} に到達した。血清中からの消失は速やかで、半減期はほぼ 1 時間であった。薬物動態学的パラメータは処方異なる製剤を用いて実施した第 I 相試験の結果とほぼ同様であった。

2.7.1.4 付録

表 2.7.1.4-1 絶対バイオアベイラビリティ試験の要約

試験番号 [国]	試験の目的	試験のデザイン	投与方法（用量、剤形、投与経路）[ロット番号]	被験者数（男/女） 被験者の種類 平均年齢（範囲）	幾何平均値（CV%）				試験報告書添付場所
					C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-inf} ^a (ng·hr/mL)	T _{max} ^b (hr)	t _{1/2} ^c (hr)	
EC003 [英国]	絶対バイオアベイラビリティの検討	非盲検クロスオーバー試験	静脈内投与： 2 mL×1 mg/mL 液の 5 分間の点滴 経口投与： 16 mg（16 mg 錠 1 錠） 朝食絶食下に単回投与 静脈内投与：[M375-023] 経口投与：[Z515A019]	20 例（男） 健常成人男子 30 歳 （19～40 歳）	TAK-375 iv：69.8 (51.9) po：3.89 (122)	TAK-375 iv：18.2 (14.6) po：0.325 (103)	TAK-375 iv：0.0833 (0.0667-0.167) po：0.750 (0.500-1.50)	TAK-375 iv：1.80 (50.2) po：1.09 (22.1)	5.3.1.1-1
					M-II iv：8.78 (32.4) po：93.7 (31.8)	M-II iv：18.0 (40.8) po：18.9 (37.0)	M-II iv：0.500 (0.167-1.50) po：1.00 (0.500-3.00)	M-II iv：2.41 (30.0) po：2.51 (31.3)	

a: 投与量で補正した値

b: T_{max} は中央値（最小値-最大値）

c: EC003 はモデルによらない解析による推定結果

表 2.7.1.4-2 食事の影響を検討した試験の要約

試験番号 [国]	試験の目的	試験のデザイン	投与方法 (用量、剤形、投与経路) [ロット番号]	被験者数 (男/女) 被験者の種類 平均年齢 (範囲)	平均値 (CV%)				試験報告書添付場所
					C _{max} (ng/mL)	AUC ^a (ng·hr/mL)	T _{max} ^b (hr)	t _{1/2} ^c (hr)	
CPH001 [日本]	安全性と薬物動態	無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験 (食事の影響の検討はクロスオーバーにて実施)	TAK-375 8 mg (4 mg 錠を2錠) またはプラセボ (プラセボ錠を2錠) を、朝食絶食下または朝食開始30分後に単回経口投与 4 mg 錠 : [Z5154014] プラセボ錠 : [Z5151017]	12例 (男) 健康成人男子 TAK-375 群 : 27.0 歳 (20-35 歳) プラセボ群 : 27.0 歳 (22-30 歳)	TAK-375 Fasted : 1.82 (85) Fed : 0.97 (54) M-II Fasted : 63.9 (31) Fed : 44.3 (30)	TAK-375 Fasted : 1.89 (69) Fed : 2.19 (65) M-II Fasted : 196 (26) Fed : 197 (22)	TAK-375 Fasted : 0.66 (41) Fed : 1.00 (38) M-II Fasted : 0.81 (32) Fed : 1.91 (41)	TAK-375 Fasted : 0.87 (39) Fed : 1.13 (20) M-II Fasted : 1.88 (9.2) Fed : 2.00 (17)	5.3.3.1-1
CPH007 [日本]	申請製剤 8 mg 錠を用いた薬物動態の検討	非盲検クロスオーバー試験	TAK-375 8 mg (8mg 錠を1錠) を朝食絶食下または朝食開始30分後に単回経口投与 8 mg 錠 : [Z5159063]	20例 (男) 健康成人男子 22.9 歳 (20-33 歳)	TAK-375 Fasted : 1.41 (86) Fed : 1.19 (94) M-II Fasted : 63.0 (23) Fed : 47.0 (28)	TAK-375 Fasted : 2.20 (81) Fed : 2.21 (73) M-II Fasted : 183 (37) Fed : 176 (31)	TAK-375 Fasted : 0.75 (0.50-1.00) Fed : 0.88 (0.50-2.00) M-II Fasted : 0.75 (0.50-1.50) Fed : 1.75 (0.50-3.00)	TAK-375 Fasted : 0.94 (20) Fed : 1.14 (34) M-II Fasted : 1.94 (27) Fed : 2.02 (22)	5.3.1.1-2
TL004 [米国]	薬物動態に対する食事の影響	無作為化非盲検クロスオーバー比較試験	TAK-375 16 mg (8 mg 錠を2錠) を朝食絶食下または朝食後に単回経口投与 8mg 錠 : [Z5156016]	24例 (男12/女12) 健康成人男女 22.8 歳 (18-32 歳)	TAK-375 Fasted : 5.72 (121) Fed : 2.96 (67) M-II Fasted : 107 (32) Fed : 68.2 (24)	TAK-375 Fasted : 8.59 (133) Fed : 8.19 (90) M-II Fasted : 360 (48) Fed : 318 (23)	TAK-375 Fasted : 0.75 (0.50-1.50) Fed : 1.50 (0.50-4.05) M-II Fasted : 0.88 (0.50-3.00) Fed : 2.51 (1.00-4.05)	TAK-375 Fasted : 1.87 (51) Fed : 1.66 (41) M-II Fasted : 2.55 (21) Fed : 2.56 (20)	5.3.1.1-3

a: CPH001 は AUC₀₋₂₄、CPH007 及び TL004 は AUC_{0-inf}

b: CPH007 及び TL004 は中央値 (最小値-最大値)

c: CPH001 はコンパートメントモデル解析による推定結果、CPH007 及び TL004 はモデルによらない解析による推定結果

2.7.2 臨床薬理の概要

2.7.2.1 背景及び概観

ヒト生体試料を用いた試験、健常成人を対象として実施した薬物動態試験及び薬物動態に影響を与える内因性・外因性要因について検討した試験を以下にまとめた。

(1) 薬物動態に関連した試験（非臨床試験）

TAK-375 のヒトにおける薬物動態を解釈するため、ヒト生体試料を用いて ^{14}C で標識した TAK-375 (^{14}C]TAK-375) 又は TAK-375 の膜透過性、血球移行性、たん白結合、肝代謝、及び薬物相互作用に関する試験を実施した。

(2) 薬物動態試験

日本人健常成人を対象として、経口投与による最高投与量 32 mg までの単回投与試験（食事の影響の検討を含む）及び反復投与試験を実施した。

(3) 薬物動態に影響を与える内因性要因の検討

国内及び外国において、健常成人を対象として薬物動態に与える年齢の影響を検討し、外国においては薬物動態の性差を検討した。また、外国において軽度及び中等度の肝機能障害を有する被験者を対象として、肝機能障害が薬物動態に与える影響を検討するとともに、軽度、中等度又は重度の腎機能障害を有する被験者、血液透析患者を対象として薬物動態への腎機能障害の影響を検討した。

(4) 薬物動態に影響を与える外因性要因（薬物相互作用）の検討

外因性要因の影響として薬物相互作用を検討するため、米国及びカナダにおいて健常成人を対象として 17 試験を実施した。相互作用を検討する薬剤には、非臨床試験において TAK-375 の肝代謝に関与していると考えられる分子種である CYP1A2、CYP3A4 の基質、阻害剤、誘導剤を含め、米国の薬剤代謝及び薬物相互作用試験ガイドンス[1]に従って選択し、さらに TAK-375 との併用が想定される薬剤についても検討した。

(5) 欧米における薬物動態試験

第 I 相試験として健常成人を対象とした最高投与量 64 mg までの単回及び反復経口投与試験を米国又は英国で実施した。さらに、健常成人を対象として ^{14}C]TAK-375 を用いた mass balance study を実施した。

なお、TAK-375 は消失半減期が短く翌日午前のトラフ値（翌日投与直前値）はほとんど定量下限未満であること、入眠時の採血が睡眠潜時に影響を及ぼすこと、さらに、本剤の薬理作用機序から残遺効果を生じる可能性はほとんどないと考えられたことから、慢性不眠症の患者を対象とした薬物動態試験、及びポピュレーション PK 解析の実施は困難と判断した。

表 2.7.2.1-1 薬物動態試験の一覧

地域	試験番号	試験区分	対象	TAK-375 投与例数	TAK-375 投与量 (mg/日)	投与期間
日本	CPH001	単回投与	健常成人男子	48	0.3, 1, 2, 4, 8, 16	単回
	CPH002	反復投与	健常成人男子	16	8, 16	7日
	CPH006	単回・反復投与	健常成人男子	16	32	単回、7日
	CPH007	単回投与	健常成人男子	20	8	単回
外国	PNFP001	単回投与	健常成人男女	40	4, 8, 16, 32, 64	単回
	EC002	反復投与	健常成人男女	20	16, 64	7日
	EC004	mass balance	健常成人男子	6	16	単回
日本	CPH005	年齢の影響	健常高齢男子 健常成人男子	24	16	単回
外国	TL003	年齢及び性の影響	健常高齢男女 健常成人男女	48	16	単回
	TL029	肝機能障害の影響	肝機能障害のある 成人男女 健常成人男女	48	16	単回、5日
	TL030	腎機能障害の影響	腎機能障害のある 成人男女 健常成人男女	50	16	単回、5日
外国	TL007	ケトコナゾール	健常成人男女	28	16	単回
	TL009	フルコナゾール	健常成人男女	28	16	単回
	TL049	フルボキサミン	健常成人男女	48	8	単回、7日
	TL034	フルオキセチン	健常成人男女	28	16	単回
	TL036	オメプラゾール	健常成人男女	30	16	7日
	TL035	リファンピシン	健常成人男女	28	32	単回
	TL026	デキストロメトルファン	健常成人男女	36	32	単回
	TL027	テオフィリン	健常成人男女	36	32	10日
	TL024	ミダゾラム	健常成人男女	28	32	10日
	TL033	ワルファリン	健常成人男女	24	16	7日
	TL037	ジゴキシン	健常成人男女	24	16	12日
	TL028	エタノール	健常成人男女	24	32	単回
	TL043	エタノール	健常成人男女	28	32	単回
	TL050	セルトラリン	健常成人男女	48	8	単回、13日
	TL054	ガバペンチン	健常成人男女	48	8	単回、7日
	TL056	ドネペジル	健常成人男女	48	8	単回、8日
TL070	ゾルピデム	健常成人男女	48	8	単回、7日	

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

日本、米国、カナダ及び欧州で TAK-375 の薬物動態を検討した臨床試験は 26 試験であり、試験の結果の要約を以下に示し、試験概略は表 2.7.2.5-1, -2, -3 にまとめた。

また、薬物動態に関連した成績（非臨床試験）として、ヒト生体試料を用いた非臨床試験結果の要約も以下に示した。

(1) 薬物動態に関連した成績（非臨床試験）

1) 膜透過性：資料番号 4.2.2.2-8（評価）

ヒト大腸癌由来細胞株である Caco-2 細胞を用いて、 $[^{14}\text{C}]$ TAK-375 の膜透過性を検討した。 $[^{14}\text{C}]$ TAK-375 の頂端膜側（apical side : A）から基底膜側（basolateral side : B）への膜透過係数（ $27.3 \times 10^{-6} \text{cm/sec}$ ）は B から A 方向への膜透過係数（ $28.5 \times 10^{-6} \text{cm/sec}$ ）とほぼ同じであった。この $[^{14}\text{C}]$ TAK-375 の膜透過係数は、高透過性薬物として知られているプロプラノロールの膜透過係数（A から B 方向： $19.0 \times 10^{-6} \text{cm/sec}$ 、B から A 方向： $17.4 \times 10^{-6} \text{cm/sec}$ ）よりも高いものであった。また、 $[^{14}\text{C}]$ TAK-375 の膜透過係数は P-糖たん白質阻害剤として知られているキニジン存在下でも影響を受けなかった。したがって、TAK-375 は膜透過性が高く、また、その膜透過に P-糖たん白質による能動輸送系は関与していないものと考えられる。

2) 血球への分配：資料番号 4.2.2.3-9（評価）

ヒトの血液に *in vitro* で添加した $[^{14}\text{C}]$ TAK-375（0.01, 0.1, 1 $\mu\text{g/mL}$ ）の血球移行率はそれぞれ 21.3、20.9、22.0%であり、本剤の血球移行率に濃度依存性は認められなかった。

3) 血漿たん白への結合：資料番号 4.2.2.3-10（評価）、-11（評価）

ヒト血漿及び 4%ヒト血清アルブミン（HSA）溶液、0.05% α_1 酸性糖たん白（AGP）溶液及び 4%HSA/0.05%AGP の混合溶液に *in vitro* で添加した $[^{14}\text{C}]$ TAK-375（0.01, 0.1, 1 $\mu\text{g/mL}$ ）のたん白結合率はヒト血漿では 85.1、87.0、88.1%、4%HSA 溶液では 76.2、72.9、72.7%、0.05%AGP 溶液では 56.3、62.9、58.4%、4%HSA/0.05%AGP の混合溶液では 83.3、84.6、84.5%であり、本剤のたん白結合率に濃度依存性はみられなかった。また、本剤はヒト血漿中では主にアルブミンに結合していると考えられる。M-II(2S,8S)（0.01、0.1、1 $\mu\text{g/mL}$ ）のヒト血清中のたん白結合率は 79.1、77.1、76.5%であった。

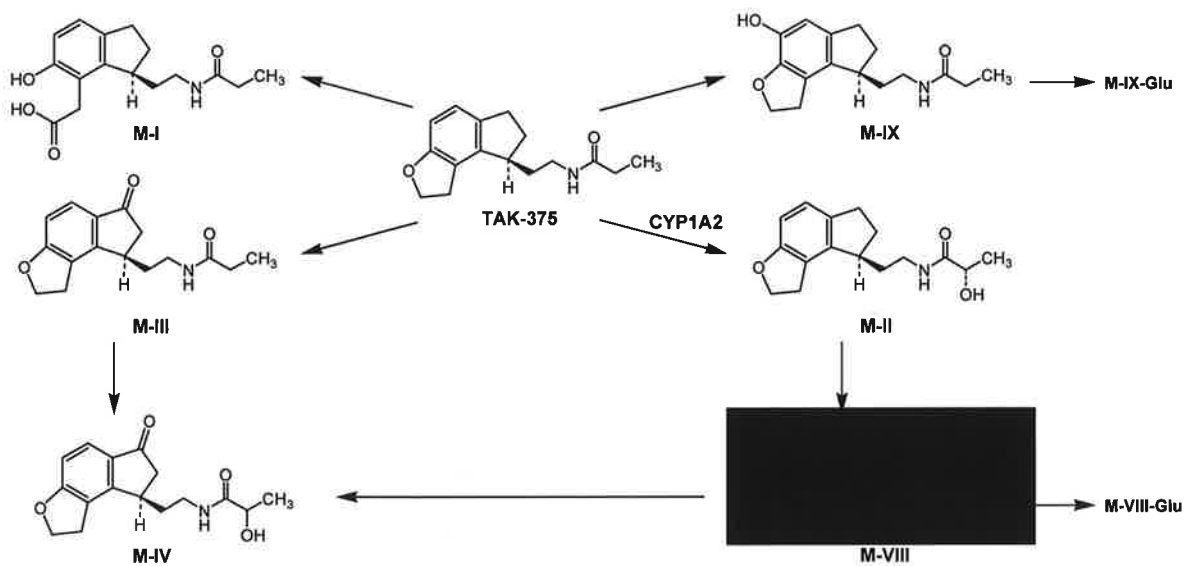
4) 代謝物と代謝経路：資料番号 4.2.2.4-8(評価), -10(評価)

TAK-375 は体内で酸化により M-I、M-II、M-III、M-IV、M-VIII及び M-IXに代謝され、M-VIII及び M-IXはさらにグルクロン酸抱合を受けると考えられる。

TAK-375 はインダン環 8 位の不斉炭素が S 配置である光学活性体であるが、代謝物 M-II では水酸化に伴って側鎖 2 位炭素も不斉炭素となるため、M-II(2S,8S)と M-II(2R,8S)のジアステレオマーとなる可能性がある。ヒト血清中に検出された M-II が M-II (2S,8S)であったことから、M-II 生成反応は立体選択的であることが示唆された。

TAK-375 8 mg を経口投与した健康成人の投与後 1 及び 2 時間のプール血清中に、S 体で

ある TAK-375 は検出されたが、R 体は検出されなかったことから、生体内で TAK-375 の光学異性化は起こらないことが示唆された。



Glu: グルクロン酸

図 2.7.2.2-1 TAK-375 の推定代謝経路

5) CYP 分子種による代謝：資料番号 4.2.2.4-1(評価), 4.2.2.4-11(評価), 4.2.2.4-12(評価)

[¹⁴C]TAK-375 をヒト CYP 発現マイクロソームと反応させた結果、TAK-375 は CYP1A1、CYP1A2、CYP2C19 及び CYP3A4 で代謝されることが示唆された。

また、個体別ヒト肝マイクロソーム (■ 個体) を用いて [¹⁴C]TAK-375 の代謝活性と CYP 各分子種の標準基質に対する代謝活性との相関を調べた結果、TAK-375 の消失及び M-II の生成は共に CYP1A2 と最も強い相関 (それぞれ $r=0.835$ 、 $r=0.986$) が認められた。これらの結果から、TAK-375 の肝代謝には CYP1A2 が主に関与していることが示唆された。また、CYP2C サブファミリー及び CYP3A4 も TAK-375 の肝代謝に一部関与することが示唆された。また、同様の検討結果から M-II (2*S*,8*S*) の消失には CYP3A4 が主に関与していることが示唆された。

なお、[¹⁴C]TAK-375 をヒト肝マイクロソームで代謝させると、M-II 及び M-VII が主代謝物として認められ、ついで M-V、M-IX の生成が認められた。M-I、M-III、M-VIII 及びその他の代謝物はわずかしか認められなかった。

6) CYP 阻害：資料番号 4.2.2.4-13 (評価)

11 種のヒト CYP 分子種 (CYP1A1、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9*1、CYP2C9*2、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4) の代謝活性に対する TAK-375 及び主代謝物である M-II (2*S*,8*S*) の阻害作用を調べた。TAK-375 の IC₅₀ 値は CYP2C8、CYP2C19、CYP3A4 に対して 10-100 μmol/L (2.59-25.9 μg/mL) であったが、その他の CYP に対しては 100 μmol/L (25.9 μg/mL) 以上であった。また、M-II (2*S*,8*S*) の IC₅₀ 値は上記 11 種のヒト

CYP 分子種に対して 100 μ mol/L (27.5 μ g/mL) 以上であった。これらの結果から CYP 分子種による代謝に対する TAK-375 の阻害作用は弱いと考えられた。

表 2.7.2.2-1 TAK-375 及び M-II のヒト CYP 発現ミクロソームに対する IC₅₀ 値

CYP 分子種	TAK-375		M-II (2S,8S)		酵素活性
	μ g/mL	μ mol/L	μ g/mL	μ mol/L	
CYP1A1	>25.9	>100	>27.5	>100	7-エトキシゾルフィン O-脱エチル化
CYP1A2	>25.9	>100	>27.5	>100	7-エトキシゾルフィン O-脱エチル化
CYP2A6	>25.9	>100	>27.5	>100	クマリン 7-水酸化
CYP2B6	>25.9	>100	>27.5	>100	エトキシマリン O-脱エチル化
CYP2C8	2.59 – 25.9	10 – 100	>27.5	>100	トルブタミド水酸化
CYP2C9*1	>25.9	>100	>27.5	>100	トルブタミド水酸化
CYP2C9*2	>25.9	>100	>27.5	>100	トルブタミド水酸化
CYP2C19	2.59 – 25.9	10 – 100	>27.5	>100	(S)-メフェニトイン 4'-水酸化
CYP2D6	>25.9	>100	>27.5	>100	(+)-ブフラロール 1'-水酸化
CYP2E1	>25.9	>100	>27.5	>100	4-ニトロフェノール水酸化
CYP3A4	2.59 – 25.9	10 – 100	>27.5	>100	テストステロン 6 β -水酸化

7) CYP3A 誘導：資料番号 4.2.2.4-14 (評価)

凍結ヒト初代肝細胞を TAK-375 あるいは M-II を含む培地で 2~4 日間培養後、肝細胞の CYP3A 活性 (テストステロン 6 β -水酸化活性) を調べた結果、TAK-375 による活性増加が認められたが、最大濃度の 30 μ mol/L (7.78 μ g/mL) でも、陽性対照として用いたリファンピシン (10 μ mol/L) により誘導された CYP3A 活性の 7~18% と弱いものであった。また、M-II (2S,8S) による CYP3A 活性の増加は最大濃度の 30 μ mol/L (8.26 μ g/mL) でも認められなかった。

8) CYP1A2 阻害薬の影響：資料番号 4.2.2.6-1(評価), -2(評価)

TAK-375 は主に CYP1A2 で代謝されることから、CYP1A2 阻害薬を含む複数の薬物 (フルボキサミン、フルコナゾール、シプロフロキサシン、ノルフロキサシン、ピペミド酸、エノキサシン、オフロキサシン、フルオキセチン、ノルフルオキセチン、セルトラリン、メキシレチン、シメチジン、イミプラミン、プロパフェノン) について TAK-375 (0.1 及び 1 μ mol/L) のヒト肝ミクロソームにおける代謝に及ぼす影響を *in vitro* で調べた。TAK-375 の代謝は強い CYP1A2 阻害作用を持つフルボキサミン (10 μ mol/L) によって最も強く (60.8% 及び 64.7%) 阻害され、CYP2C9 阻害作用を持つフルコナゾール (100 μ mol/L) では 48.0% 及び 46.7% 阻害された。

更に、¹⁴C]TAK-375 (50 μ mol/L) を用い、¹⁴C]TAK-375 の消失又は M-II の生成に及ぼす複数の薬物の影響を調べた結果、¹⁴C]TAK-375 の消失に対するフルボキサミン及びケトコナゾールの IC₅₀ 値は 1.7 μ mol/L 及び 1.8 μ mol/L と同程度であったが、M-II の生成に対する IC₅₀ 値は 0.20 μ mol/L 及び 21 μ mol/L で、フルボキサミンが M-II の生成を特に強く阻害することが示された。

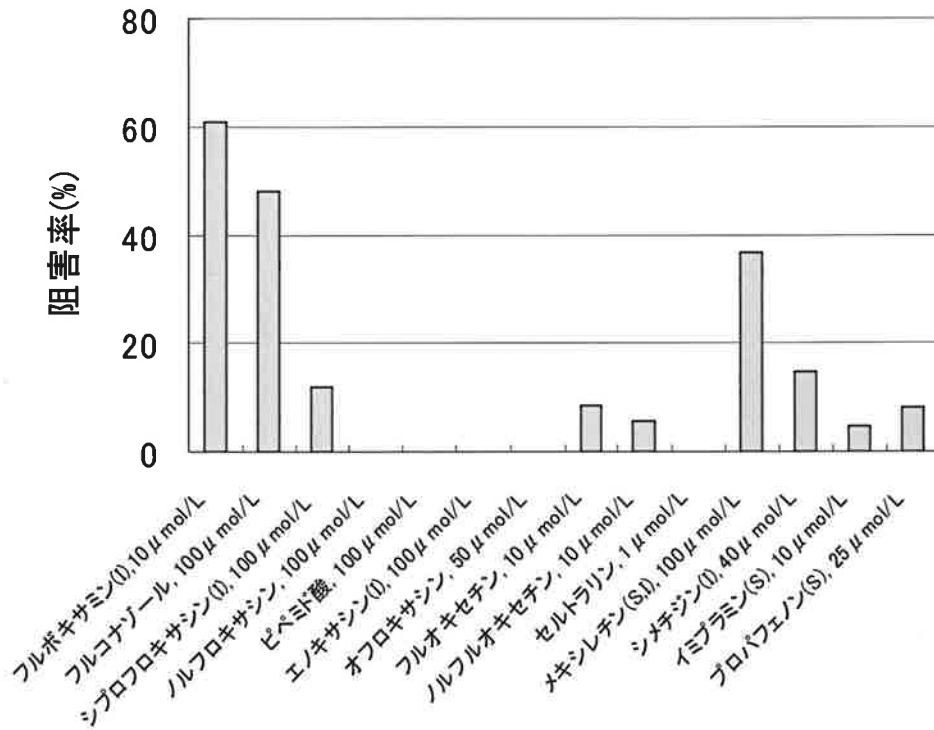


図 2.7.2.2-2 TAK-375 のヒト肝ミクロソームにおける代謝に及ぼす CYP1A2 阻害剤の影響

TAK-375 濃度 : 0.1 μmol/L (25.9 ng/mL)

I, CYP1A2 阻害剤; S, CYP1A2 基質

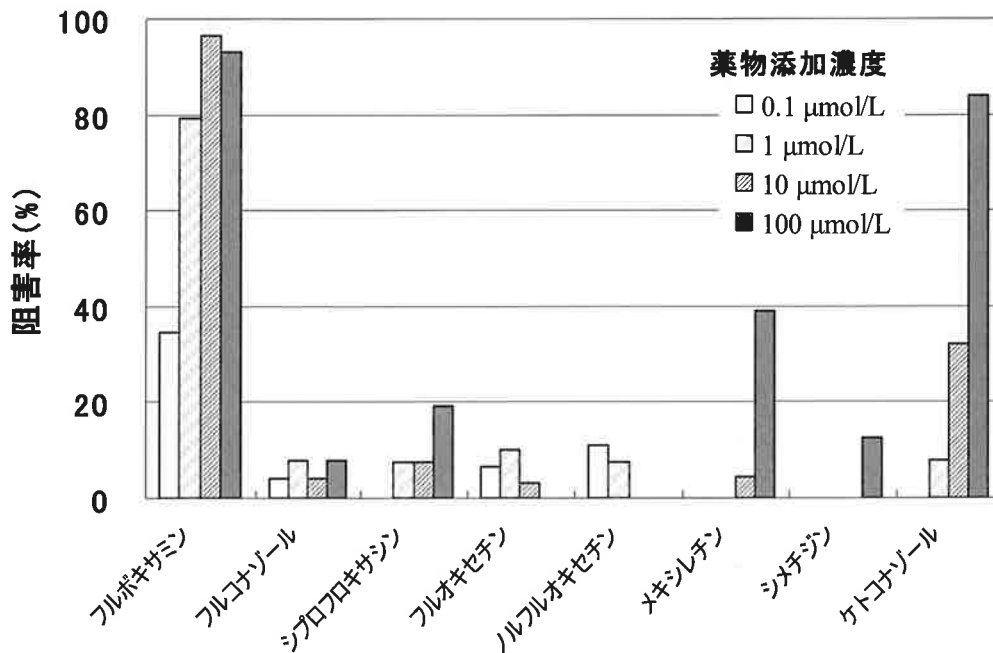


図 2.7.2.2-3 ヒト肝ミクロソームにおける¹⁴C]TAK-375 から M-II への代謝に及ぼす各種薬物の影響

[¹⁴C]TAK-375 濃度 : 50 μmol/L (13.0 μg/mL)

表 2.7.2.2-2 $[^{14}\text{C}]$ TAK-375 の代謝に対する各種薬物の IC_{50} 値

	IC_{50} ($\mu\text{mol/L}$)	
	TAK-375 消失	M-II 生成
フルボキサミン	1.7	0.20
フルコナゾール	>100	>100
シプロフロキサシン	>100	>100
フルオキセチン	>100	>100
ノルフルオキセチン	>100	>100
メキシレチン	>100	>100
シメチジン	>100	>100
ケトコナゾール	1.8	21

9) フルボキサミンの影響：資料番号 4.2.2.6-3(評価), -4(評価), -5(評価)

$[^{14}\text{C}]$ TAK-375 (25、50、100 $\mu\text{mol/L}$) を用い、 $[^{14}\text{C}]$ TAK-375 の消失又は M-II の生成に対するフルボキサミンの阻害定数 (K_i) を調べた結果、 K_i 値は TAK-375 の消失に対して 0.49 $\mu\text{mol/L}$ 、M-II の生成に対して 0.14 $\mu\text{mol/L}$ で、フルボキサミンが CYP1A2 による M-II 生成を特に強く阻害することが示唆された。TAK-375 (0.1、0.2、0.5 $\mu\text{mol/L}$) の代謝に対するフルボキサミンの K_i を調べた場合も同程度の K_i 値 (0.16 $\mu\text{mol/L}$) が得られた。

また、個体別ヒト肝ミクロソーム (■ 個体) を用いて TAK-375 (0.3 $\mu\text{mol/L}$) の代謝活性と CYP 各分子種の標準基質に対する代謝活性との相関をフルボキサミン (1 $\mu\text{mol/L}$) 存在下と非存在下で比較した結果、TAK-375 代謝活性と CYP1A2 活性 (7-エトキシレゾルフィン *O*-脱エチル化活性) は、フルボキサミン非存在下では強く相関していたが (相関関係： $r=0.853$)、フルボキサミン存在下では相関しなかった ($r=0.208$)。

以上の結果から、フルボキサミンとの併用時に TAK-375 未変化体血清中濃度が大きく上昇するのは、フルボキサミンが CYP1A2 による TAK-375 の代謝を強く阻害するためであることが示唆された。

(2) 薬物動態試験

国内で日本人健常成人を対象に実施した単回投与試験、反復投与試験及び高用量での単回・反復投与試験の結果を以下に記載した。なお、国内で健常高齢者を対象として年齢による薬物動態の影響を検討した試験 (CPH005) を実施したが、本試験の結果は 2.7.2.2 (3) 項に記載した。

1) 単回投与試験 (食事の影響の検討を含む) (CPH001) : 資料番号 5.3.3.1-1 (評価)

日本人健常成人男子を対象に、TAK-375 の 0.3、1、2、4、8 及び 16 mg を朝食絶食下に単回経口投与した時の薬物動態を検討した。また、クロスオーバー法で同一被験者に朝食絶食下及び朝食後にそれぞれ 8 mg を単回経口投与し、薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した。本試験はプラセボを対照とした無作為化二重盲検法で実施し、ステップ 1 と 3、ステップ 2 と 4 は、それぞれ同一被験者にて検討し、ステップ 1、2 でプラセボを投与された被験者は、ステップ 3、4 でもプラセボを投与した。各ステップの被験者数は TAK-375 群 8 例及びプラセボ群 4 例であった。なお、ステップ 1、2 の投与後に 2 例が中止し、ステップ 3、4 で別の 2 例を追加したため、被験者数は合計 50 例となった。

未変化体及び主代謝物 M-II の血清中濃度推移及び薬物動態学的パラメータをそれぞれ図 2.7.2.2-4 及び表 2.7.2.2-3 に示した。

朝食絶食下投与において、未変化体の C_{max} 及び AUC は被験者ごとのバラツキが大きかった。 C_{max} 及び AUC の平均値は 4 mg 投与時に 2 mg 投与時よりも低い値を示したが、1～16 mg にかけて投与量の増加に伴う上昇がみられた。また、未変化体の T_{max} は 0.58～0.72 時間、 $t_{1/2}$ は 0.64～0.89 時間であった。血清中濃度が最も高かった代謝物は M-II であり、 C_{max} の平均値は未変化体の 30～100 倍、AUC の平均値は未変化体の 70～250 倍であった。M-II の被験者ごとのバラツキは未変化体に比べて小さく、 C_{max} 及び AUC の平均値は投与量の増加に伴って上昇した。また、M-II の T_{max} は 0.69～0.91 時間、 $t_{1/2}$ は 1.43～2.07 時間であった。

食事の影響については 2.7.1.2 項に示した。

尿中には未変化体はほとんど検出されず、測定した代謝物 M-I、M-II、M-III 及び M-IV のうち最も尿中排泄量が多かったのは M-IV であった。尿中への排泄は投与後 24 時間でほとんど終了し、上述の 4 代謝物及び未変化体の尿中排泄率の合計は、いずれの投与量においても約 5% であった。なお、後述の mass balance study (EC004) の結果より、総投与量に対する尿中排泄率は約 84% であり、尿中主成分は M-VIII 及びそのグルクロン酸抱合体であることが確認された。

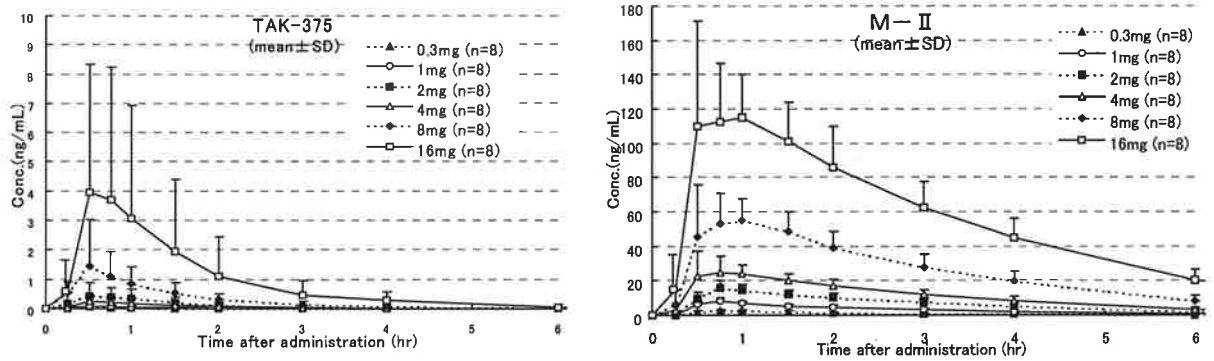


図 2.7.2.2-4 血清中濃度推移 (TAK-375 及び M-II)

表 2.7.2.2-3 薬物動態学的パラメータ (TAK-375 及び M-II)

	パラメータ (単位)	TAK-375 投与量 (朝食絶食下投与)					
		0.3 mg	1 mg	2 mg	4 mg	8 mg	16 mg
TAK-375	AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	0.03±0.05	0.08±0.11	0.64±0.61	0.33±0.21	1.89±1.31	6.08±7.00
	C _{max} (ng/mL)	0.06±0.09	0.09±0.10	0.48±0.41	0.30±0.22	1.82±1.54	4.19±4.61
	T _{max} (hr)	0.58±0.14 (3)	0.60±0.14 (5)	0.69±0.18	0.72±0.25	0.66±0.27	0.63±0.23
	t _{1/2} (hr)	—	0.75 (1)	0.64±0.16 (3)	0.67±0.43 (6)	0.87±0.34 (4)	0.89±0.13 (4)
M-II	AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	5.62±2.50	19.47±5.42	48.25±18.35	82.31±19.61	195.64±50.00	445.14±116.42
	C _{max} (ng/mL)	2.53±0.46	8.58±1.90	15.99±4.00	31.35±8.66	63.89±19.54	138.57±43.00
	T _{max} (hr)	0.75±0.19	0.69±0.12	0.84±0.13	0.91±0.42	0.81±0.26	0.78±0.36
	t _{1/2} (hr)	1.43±0.27 (7)	1.70±0.16 (4)	1.77±0.36 (6)	1.63±0.09 (5)	1.88±0.17 (6)	2.07±0.27 (7)

Mean±SD

() 内は例数、ただし () なしは 8 例。

2) 反復投与試験 (CPH002) : 資料番号 5.3.3.1-2 (評価)

日本人健常成人男子を対象に、TAK-375 8 mg 及び 16 mg を 1 日 1 回 [夕食 3 時間後 (就寝 2 時間前)]、7 日間反復経口投与した時の薬物動態を検討した。本試験はプラセボを対照とした無作為化二重盲検法により 24 例 (各投与量 : TAK-375 群 8 例、プラセボ群 4 例) で実施した。なお、試験中に中止した被験者はなかった。

未変化体及び主代謝物 M-II の血清中濃度推移及び薬物動態学的パラメータをそれぞれ図 2.7.2.2-5 及び表 2.7.2.2-4 に示した。

TAK-375 は投与後速やかに吸収・代謝され、未変化体の C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ は、単回投与試験 (CPH001) と同様に、被験者ごとのバラツキが大きかった。未変化体及び M-II の C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ の平均値は、投与量の増加に伴って増加する傾向がみられた。血清中には M-II が最も多く、未変化体に比べ、C_{max} で 30~40 倍、AUC で 60~100 倍の値を示した。

投与 7 日目の未変化体の C_{max} 及び AUC は、投与 1 日目に比べ 8 mg 投与でそれぞれ 31% 及び 16% 増加し、16 mg 投与でそれぞれ 19% 及び 25% 増加した。しかし、未変化体の血清中濃度のトラフ値は、いずれの投与量においても定量下限未満であり、蓄積は認められなかった。

尿中には未変化体及び M-III は検出されず、測定した M-I、M-II 及び M-IV の合計の尿中排泄率は、8 mg、16 mg 反復投与のいずれにおいても総投与量の約 4.5% であった。

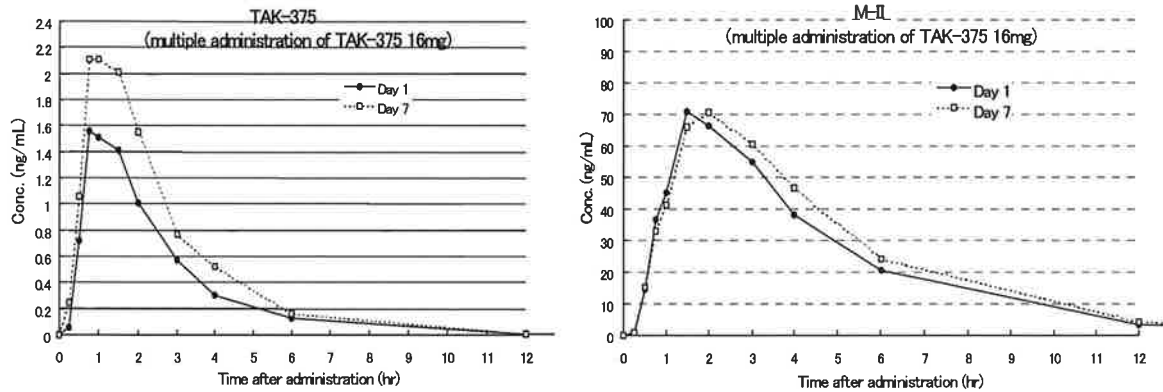


図 2.7.2.2-5 血清中濃度推移 (TAK-375 及び M-II)

表 2.7.2.2-4 薬物動態学的パラメータ (TAK-375 及び M-II)

	パラメータ (単位)	TAK-375 投与量 (夕食 3 時間後投与)			
		n=8			
		8 mg		16 mg	
		1 日目	7 日目	1 日目	7 日目
TAK-375	AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	2.34±1.01	2.64±1.40	4.23±6.45	6.08±9.46
	C _{max} (ng/mL)	1.39±1.05	1.47±1.03	1.85±2.91	2.42±3.63
	T _{max} (hr)	1.31±0.84	1.09±0.38	1.22±0.47	1.31±0.46
	t _{1/2} (hr)	1.08±0.23 *	0.92±0.31**	1.25±0.25***	1.32±0.61***
M-II	AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	234.79± 62.20	229.07± 66.03	339.48±124.17	380.39±148.19
	C _{max} (ng/mL)	54.18±21.20	54.15±10.53	75.58±24.39	76.60±23.17
	T _{max} (hr)	1.53±0.80	1.53±0.54	1.72±0.65	2.00±0.85
	t _{1/2} (hr)	2.26±0.42**	2.05±0.54**	2.12±0.36	2.17±0.41

Mean ± SD

*n=5、**n=6、***n=7

3) 高用量の単回・反復投与試験 (CPH006) : 資料番号 5.3.3.1-3 (評価)

日本人健常成人男子を対象に、TAK-375 32mg を単回経口投与 (早朝空腹時) 及び 1 日 1 回 (夕食 3 時間後)、7 日間反復経口投与した時の薬物動態を検討した。本試験はプラセボを対照とした無作為化二重盲検法により 24 例 (単回及び反復: TAK-375 群 8 例、プラセボ群 4 例) で実施した。なお、試験中に中止した被験者はなかった。

未変化体及び主代謝物 M-II の血清中濃度推移及び薬物動態学的パラメータをそれぞれ図 2.7.2.2-6 及び表 2.7.2.2-5 に示した。

単回投与時の未変化体は、1 時間以内に C_{max} に到達し、血中からの消失も比較的速やかで、12 時間後には定量下限未満となった。C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ の平均値は、それぞれ 4.02 ng/mL 及び 5.63 ng·hr/mL であった。血清中で最も濃度が高かったのは M-II であり、未変化体に比べ C_{max} では 60 倍、AUC₀₋₂₄ では 120 倍の値を示した。尿中では、未変化体は 4 例にごくわずかに検出されたのみで、測定した未変化体、M-I、M-II、M-III 及び M-IV の合計の尿中排泄率は、総投与量の約 5% であった。

反復投与時における投与 7 日目の未変化体の C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ は、投与 1 日目に比べそれぞれ 28% 及び 19% 増加した。しかし、7 日目投与後のトラフ値では、血清中の未変化体

濃度は定量下限未満であり、代謝物では、M-IIが1例、M-IVが3例に検出された。尿中には未変化体は検出されず、最も濃度が高かったのはM-IVであり、測定した代謝物M-I、M-II、M-III及びM-IVの合計の尿中排泄率は、総投与量の約5%であった。

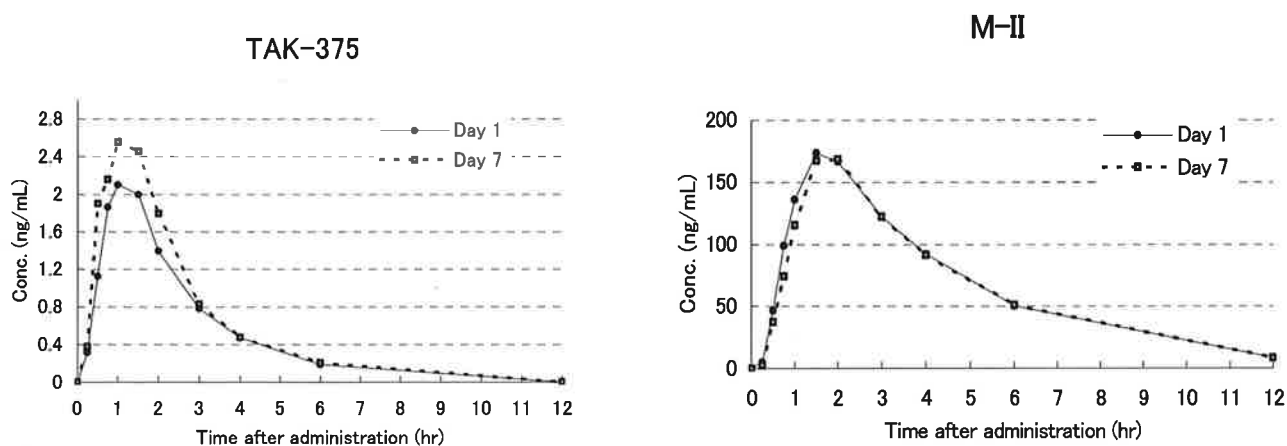


図 2.7.2.2-6 反復投与時の血清中濃度推移 (TAK-375 及び M-II)

表 2.7.2.2-5 薬物動態学的パラメータ (TAK-375 及び M-II)

	パラメータ (単位)	TAK-375 投与量 32 mg n=8		
		単回投与 (早朝空腹時)	反復投与 (夕食 3 時間後)	
			1 日目	7 日目
TAK-375	AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	5.63±5.09	5.90±3.77	7.01±5.78
	C _{max} (ng/mL)	4.02±4.28	2.58±1.47	3.30±3.13
	T _{max} (hr)	0.75±0.23	1.06±0.40	1.28±0.49
	t _{1/2} (hr)	1.01±0.13*	1.23±0.23***	1.18±0.16***
M-II	AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	686.43±201.17	841.10±246.96	824.09±226.37
	C _{max} (ng/mL)	249.93±105.95	180.04±40.95	189.68±51.01
	T _{max} (hr)	0.84±0.23	1.56±0.32	1.59±0.50
	t _{1/2} (hr)	1.63±0.15**	2.35±0.45	2.17±0.23

Mean ± SD

*n=4、**n=5、***n=6

(3) 薬物動態に影響を与える内因性要因の検討

薬物動態に影響を与える内因性要因として、年齢、性、肝障害、及び腎障害について検討した。

1) 年齢が及ぼす影響 (CPH005) : 資料番号 5.3.3.3-1 (評価)

高齢者における TAK-375 の薬物動態を検討するため、日本人健常男性 (高齢者及び非高齢者) を対象として、TAK-375 16 mg を空腹時に単回経口投与する非盲検試験を実施した。被験者は、高齢者群が 67~75 歳までの 12 例 (平均年齢 71.3 歳)、非高齢者群が 20~28 歳までの 12 例 (平均年齢 23.3 歳) であった。なお、試験中に中止した被験者はなかった。

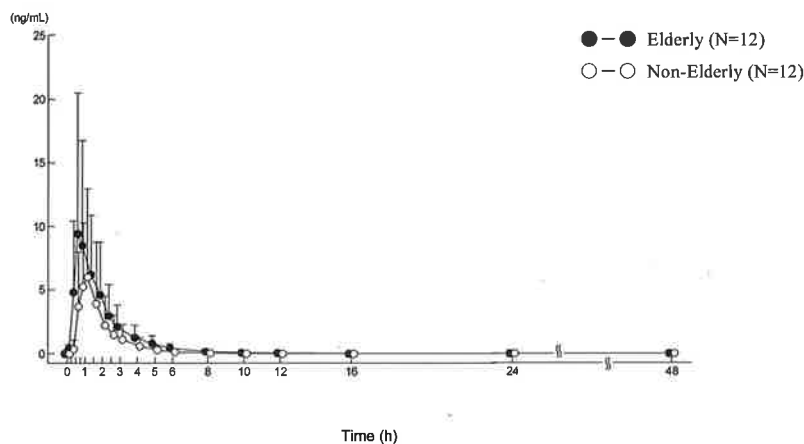
未変化体及び主代謝物 M-II の血清中濃度推移及び薬物動態学的パラメータをそれぞれ

図 2.7.2.2-7 及び表 2.7.2.2-6 に示した。

高齢者群及び非高齢者群ともに未変化体の血清中濃度は被験者間のバラツキが大きかった。高齢者群における未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-inf} は、非高齢者群に比べてそれぞれ約 31% 及び 85% 高い値を示した。また、 T_{max} の中央値はいずれも 0.75 時間、 $t_{1/2}$ は非高齢者群に比べ高齢者で約 65% の延長がみられた。一方、高齢者群における M-II の AUC_{0-inf} は、非高齢者群に比べてそれぞれ約 28% 高い値を示した。M-II の C_{max} は両者で同様の値を示した。また、 T_{max} の中央値は高齢者で 1.5 時間、非高齢者で 1.0 時間と大きな差はなく、 $t_{1/2}$ は非高齢者群に比べ高齢者で約 43% の延長がみられた。代謝物の血清中濃度に関しては、高齢者群と非高齢者群に大きな差はみられなかった。

尿中においては、高齢者及び非高齢者とも未変化体はごくわずかに検出されたのみで、測定した未変化体、M-I、M-II、M-III 及び M-IV の排泄量の合計は、高齢者群では総投与量の 5.0%、非高齢者群では 5.8% であり、非高齢者と高齢者の間で大きな差はみられなかった。

TAK-375



M-II

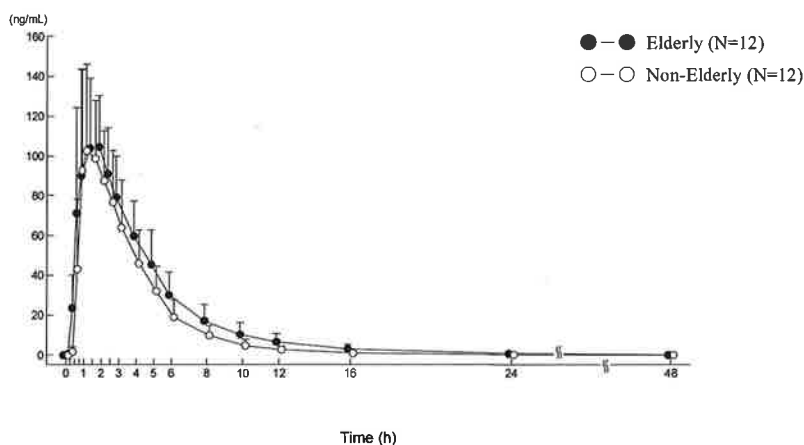


図 2.7.2.2-7 年齢別の血清中濃度推移 (TAK-375 及び M-II)

表 2.7.2.2-6 年齢別の薬物動態学的パラメータ (TAK-375 及び M-II)

	パラメータ (単位)	TAK-375投与量 16 mg (早朝空腹時単回投与)	
		高齢者群 n=12	非高齢者群 n=12
TAK-375	AUC _{0-inf} (ng·hr/mL)	18.48±15.71	10.29±10.41
	C _{max} (ng/mL)	10.81±10.50	7.46±6.95
	T _{max} ^a (hr)	0.750 (0.50, 2.00)	0.750 (0.50, 2.00)
	t _{1/2} (hr)	1.59±0.32	0.96±0.19
M-II	AUC _{0-inf} (ng·hr/mL)	514.59±160.79	400.73±120.01
	C _{max} (ng/mL)	126.86±32.30	128.16±27.39
	T _{max} ^a (hr)	1.500 (1.00, 2.00)	1.000 (0.75, 2.00)
	t _{1/2} (hr)	3.29±0.75	2.30±0.53

Mean ± SD

a: Median (Min, Max)

2) 年齢及び性が及ぼす影響の検討 (TL003): 資料番号 5.3.3.3-2 (参考)

年齢及び性が TAK-375 の薬物動態に与える影響を検討するため、外国人健常成人を対象に TAK-375 16 mg を空腹時に単回経口投与する非盲検試験を実施した。被験者は、高齢者群が 63~79 歳までの 24 例 (平均年齢 69.8 歳)、非高齢者群が 18~34 歳までの 24 例 (平均年齢 24.4 歳) であり、いずれの群も男性及び女性の構成比は 1:1 (12 例ずつ) であった。なお、試験中に中止した被験者は 4 例であった。

未変化体及び主代謝物 M-II の血清中濃度推移をそれぞれ図 2.7.2.2-8 及び図 2.7.2.2-9、薬物動態学的パラメータをそれぞれ表 2.7.2.2-7 及び表 2.7.2.2-8 に示した。

未変化体の薬物動態に関して、非高齢者に比べ高齢者では、C_{max} 及び AUC_{0-inf} はそれぞれ 86% 及び 97% 高い値を示し、有意な差が認められた。これらの結果は国内試験 (CPH005) と類似していた。高齢者の t_{1/2} は非高齢者に比べ平均 66% の延長を示した。

また、性別の解析では、男性に比べ女性では、TAK-375 の AUC_{0-inf} は 32%、C_{max} は 19% 高い値を示したものの、有意な差ではなかった。t_{1/2} は、男性に比べ女性は平均 23% の延長を示した。

高齢者における M-II の AUC_{0-inf} は非高齢者に比べ 30%、C_{max} は 13% 高い値を示し、AUC_{0-inf} は有意な増加が認められたものの、C_{max} は未変化体とは異なり、有意な差はみられなかった。また、非高齢者に比べて高齢者では t_{1/2} が平均 33% 延長した。性別では薬物動態学的パラメータに有意な差は認められなかった。

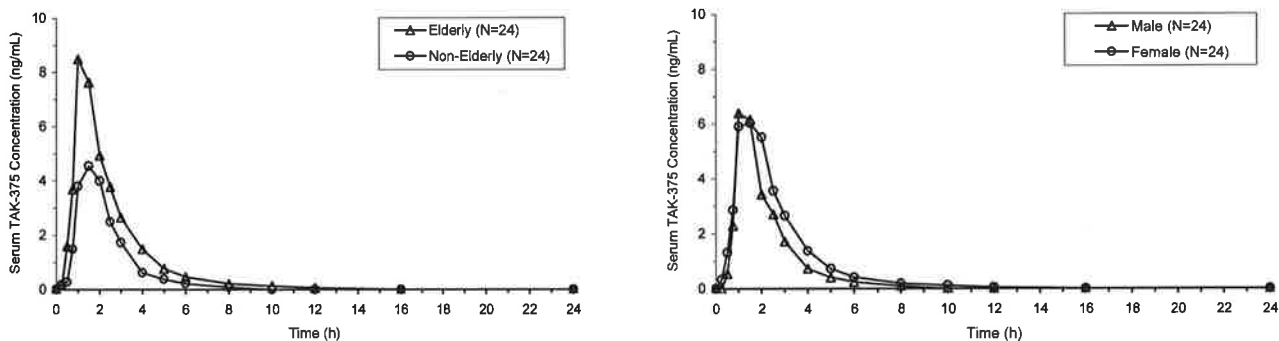


図 2.7.2.2-8 年齢別及び性別の血清中 TAK-375 濃度推移

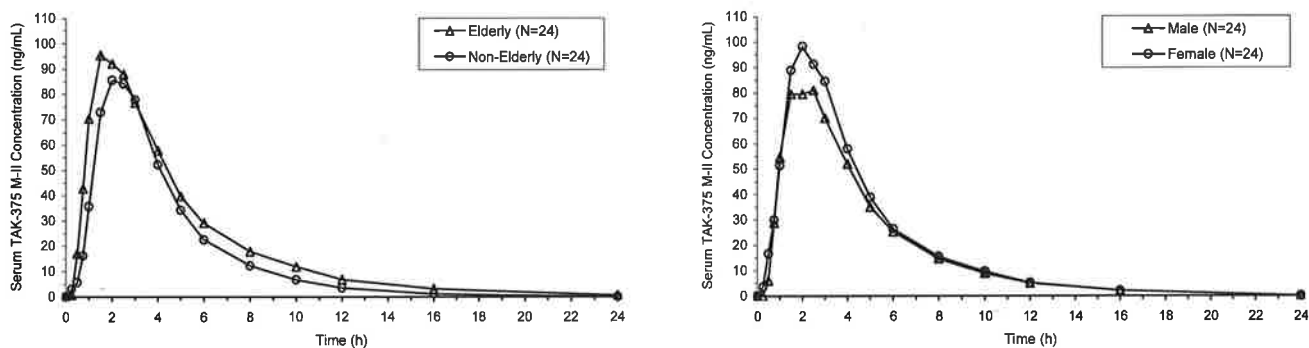


図 2.7.2.2-9 年齢別及び性別の血清中 M-II 濃度推移

表 2.7.2.2-7 年齢別の薬物動態学的パラメータ (TAK-375 及び M-II)

	パラメータ (単位)	高齢者 n=24 Mean ± S.D.	非高齢者 n=24 Mean ± S.D.	比 ^a (%)	P 値 ^b
TAK-375	AUC _{0-inf} (ng·hr/mL)	18.7 ± 19.4	10.5 ± 12.8	197.4	0.011
	C _{max} (ng/mL)	11.6 ± 13.8	6.90 ± 7.62	185.63	0.024
	t _{1/2} (hr)	2.60 ± 1.14	1.57 ± 0.77	-	0.004 ^{c,d}
	T _{max} ^e (hr)	1.00 (0.50, 3.00)	1.50 (0.25, 2.50)	-	-
M-II	AUC _{0-inf} (ng·hr/mL)	482.6 ± 143.5	375.9 ± 132.9	129.9	0.009
	C _{max} (ng/mL)	124.9 ± 32.0	110.2 ± 29.7	113.48	0.091
	t _{1/2} (hr)	3.21 ± 0.67	2.42 ± 0.57	-	<0.001 ^d
	T _{max} ^e (hr)	1.50 (0.75, 4.00)	2.00 (0.75, 3.03)	-	-

a: 高齢者と非高齢者の比は、年齢/性を考慮したモデルから求められた調整済平均値の自然対数変換に基づき算出

b: 年齢/性を考慮したモデルによる分散分析にて算出

c: 年齢/性/体重を考慮したモデルによる分散分析にて算出

d: p 値は λ z の解析より求めたが、t_{1/2} の変化の有意性を反映している

e: Median (Min, Max)

表 2.7.2.2-8 性別の薬物動態学的パラメータ (TAK-375 及び M-II)

	パラメータ (単位)	男性 n=24 Mean±S.D. ^a	女性 n=24 Mean±S.D.	比 ^a (%)	P 値 ^b
TAK-375	AUC _{0-inf} (ng·hr/mL)	12.5±17.6	16.6±16.0	132.3	0.28
	C _{max} (ng/mL)	8.93±13.8	9.57±8.33	119.16	0.51
	t _{1/2} (hr)	1.87±0.92	2.30±1.23	-	0.017 ^{c,d}
	T _{max} ^e (hr)	1.50 (0.75, 3.00)	1.50 (0.25, 3.00)	-	-
M-II	AUC _{0-inf} (ng·hr/mL)	404.8±142.6	453.7±150.4	113.0	0.21
	C _{max} (ng/mL)	114.0±35.0	121.1±27.7	107.75	0.31
	t _{1/2} (hr)	2.80±0.67	2.83±0.81	-	0.84 ^d
	T _{max} ^e (hr)	1.50 (0.75, 3.00)	1.75 (0.75, 4.00)	-	-

a: 男性と女性の比は、年齢/性を考慮したモデルから求められた調整済平均値の自然対数変換に基づき算出

b: 年齢/性を考慮したモデルによる分散分析にて算出

c: 年齢/性/体重を考慮したモデルによる分散分析にて算出

d: p 値はλzの統計解析により求めたが、t_{1/2}の変化の有意性を反映している。

e: Median (Min, Max)

3) 肝機能が及ぼす影響の検討 (TL029) : 資料番号 5.3.3.3-3 (参考)

外国人成人男女 48 例を対象に、肝機能障害が TAK-375 の薬物動態に与える影響を検討するために、TAK-375 16 mg を空腹時に単回及び反復経口投与する非盲検試験を実施した。被験者は肝機能障害の程度 (Child-Pugh 分類*) により、軽度障害群 24 例 (肝機能障害を有する被験者 12 例、健常者 12 例)、中等度障害群 24 例 (肝機能障害を有する被験者 12 例、健常者 12 例) とした。なお、試験中に中止した被験者はなかった。

未変化体及び主代謝物 M-II の血清中濃度推移及び薬物動態学的パラメータをそれぞれ図 2.7.2.2-10 及び表 2.7.2.2-9 に示した。

反復投与時における未変化体の AUC は、健常者に比べ軽度の肝機能障害を有する被験者では 3.6 倍に増加する傾向があり、中等度の肝機能障害を有する被験者では 10.7 倍と有意に増加した。また、C_{max} についても同様に軽度の肝機能障害を有する被験者では 2.5 倍に増加し、中等度の肝機能障害を有する被験者では 8.4 倍と有意に増加した。t_{1/2} は軽度の肝機能障害を有する被験者で 44%、中等度の肝機能障害を有する被験者で 147% の延長を示した。

Child-Pugh スコアと曝露量との間に明確な相関はみられなかった。Child-Pugh スコアが 9 であった中等度の肝機能障害を有する 3 例では他の 9 例に比べ、4 倍以上未変化体の曝露量が高かった。

M-II の薬物動態は肝機能障害を有する被験者と健常者で大きな差はみられず、軽度の肝機能障害を有する被験者では AUC 及び C_{max} は健康成人と比べそれぞれ 1.3 倍及び 0.9 倍であった。中等度の肝機能障害を有する被験者では AUC はほぼ同様、C_{max} は 0.8 倍であった。また、t_{1/2} は軽度の肝機能障害を有する被験者で 18%、中等度の肝機能障害を有する被験者で 69% の延長を示した。

未変化体及びその代謝物の単回投与時及び反復投与時における尿中排泄はいずれの被験者群ともわずかであり、軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者と健常者において差

は認められなかった。

* : ビリルビン、アルブミン、PT、肝性脳症、腹水症の状態からスコア化する分類

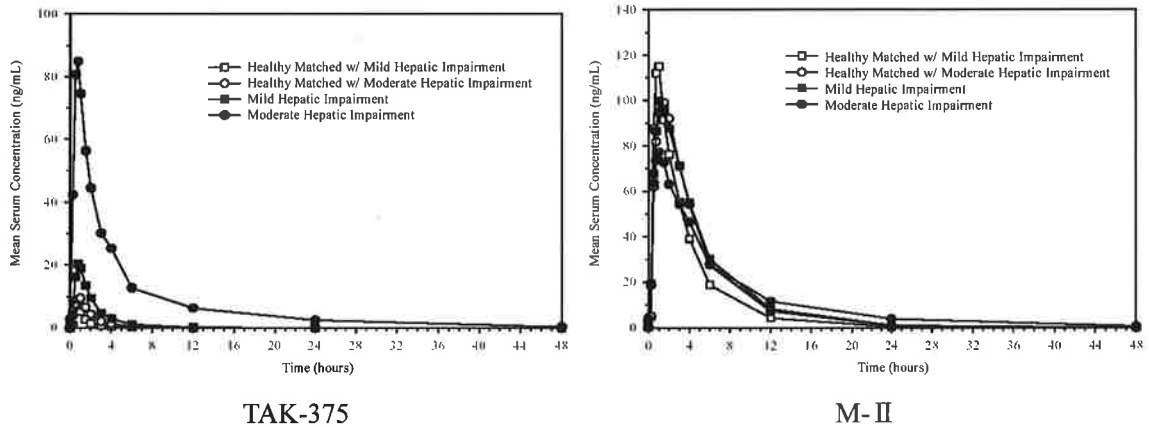


図 2.7.2.2-10 血清中濃度推移 [反復投与 (DAY8) : TAK-375 及び M-II]

表 2.7.2.2-9 薬物動態学的パラメータ [反復投与 (DAY8) : TAK-375 及び M-II]

	肝機能障害の程度	パラメータ (単位)	健常者 ^a n=12 Mean ± S.D.	肝機能障害 n=12 Mean ± S.D.	比 ^b (%)	P 値 ^c
TAK-375	軽度	AUC _{0-τ} (ng·hr/mL)	10.3 ± 11.71	46.7 ± 41.54	358.16	0.0543
		C _{max} (ng/mL)	9.57 ± 10.323	24.6 ± 19.41	246.17	0.1460
		t _{1/2} (hr)	1.18 ± 0.303	1.77 ± 0.641	-	-
		T _{max} ^d (hr)	0.625 (0.500, 1.00)	0.750 (0.500, 1.50)	-	0.4525
TAK-375	中等度	AUC _{0-τ} (ng·hr/mL)	20.3 ± 25.91	333 ± 446.0	1067.25	0.0003
		C _{max} (ng/mL)	11.8 ± 11.96	105 ± 104.9	837.03	0.0001
		t _{1/2} (hr)	1.28 ± 0.334	3.85 ± 2.836	-	-
		T _{max} ^d (hr)	1.00 (0.500, 1.50)	0.633 (0.250, 1.00)	-	0.1490
M-II	軽度	AUC _{0-τ} (ng·hr/mL)	426 ± 146.0	548 ± 184.6	129.32	0.0996
		C _{max} (ng/mL)	128 ± 31.0	124 ± 42.7	94.28	0.6598
		t _{1/2} (hr)	2.79 ± 0.860	3.28 ± 0.812	-	-
		T _{max} ^d (hr)	0.875 (0.500, 1.00)	1.00 (0.500, 3.00)	-	0.2319
M-II	中等度	AUC _{0-τ} (ng·hr/mL)	524 ± 234.8	514 ± 136.2	102.73	0.8560
		C _{max} (ng/mL)	111 ± 34.5	86.9 ± 33.10	75.48	0.0796
		t _{1/2} (hr)	2.99 ± 0.842	6.39 ± 5.512	-	-
		T _{max} ^d (hr)	1.50 (0.750, 2.00)	1.00 (0.500, 4.00)	-	0.2603

a: 肝機能障害を有する被験者に対して人種、性別、年齢 (±10%)、体重 (±30%) 及び喫煙状態を対応させた健常者

b: 健常者と肝機能障害を有する被験者の比は、モデルから求めた調整平均値に基づき算出

c: モデルによる分散分析により算出、T_{max} は 2 標本 Kruskal-Wallis Test による

d: Median (Min, Max)

4) 腎機能が及ぼす影響の検討 (TL030) : 資料番号 5.3.3.3-4 (参考)

腎機能障害が TAK-375 の薬物動態に与える影響を検討するため、外国人成人男女 50 例を対象とし、TAK-375 16 mg を空腹時に単回及び反復経口投与し、薬物動態を評価する非盲検試験を実施した。対象は、腎機能が正常の被験者、軽度、中等度、重度の腎機能障害を有する被験者（クレアチニンクリアランス (CLCr) 値がそれぞれ 50~80、30~49、30未満) 及び尿排泄がほとんどなく透析を要する被験者とし、例数はそれぞれ、軽度障害群 13 例（腎機能障害を有する被験者 8 例、健常者 5 例）、中等度障害群 10 例（腎機能障害を有する被験者 5 例、健常者 5 例）、重度障害群 14 例（腎機能障害を有する被験者 7 例、健常者 7 例）、及び血液透析群 13 例（血液透析患者 9 例、健常者 4 例）であった。なお、試験中に中止した被験者は 1 例であった。

未変化体及び主代謝物 M-II の血清中濃度推移及び薬物動態学的パラメータをそれぞれ図 2.7.2.2-11、図 2.7.2.2-12 及び表 2.7.2.2-10 に示した。

軽度、中等度又は重度の腎機能障害を有する被験者における未変化体の C_{max} 及び AUC は、被験者ごとのばらつきが非常に大きく、健常者との比較は困難であった。 $t_{1/2}$ は、高度の腎機能障害を有する被験者において 54% の延長がみられた。未変化体の C_{max} 及び AUC と腎機能 (CLCr) との間に明らかな相関は認められなかった。また、TAK-375 の腎クリアランスは、腎機能障害の程度により大きく影響を受けることはなかった。TAK-375 は肝代謝を受ける割合が高く、未変化体の腎排泄量がごくわずかであるため、腎機能障害が TAK-375 の曝露量に及ぼす影響は小さいと考えられた。血液透析患者では健常者に比べ TAK-375 の曝露量が減少する傾向にあったが、統計的に有意な差はなかった。なお、M-II においても C_{max} 及び AUC は未変化体とほぼ同様の傾向が認められた。 $t_{1/2}$ は、高度の腎機能障害を有する被験者及び血液透析患者においてそれぞれ 54%、43% の延長がみられた。

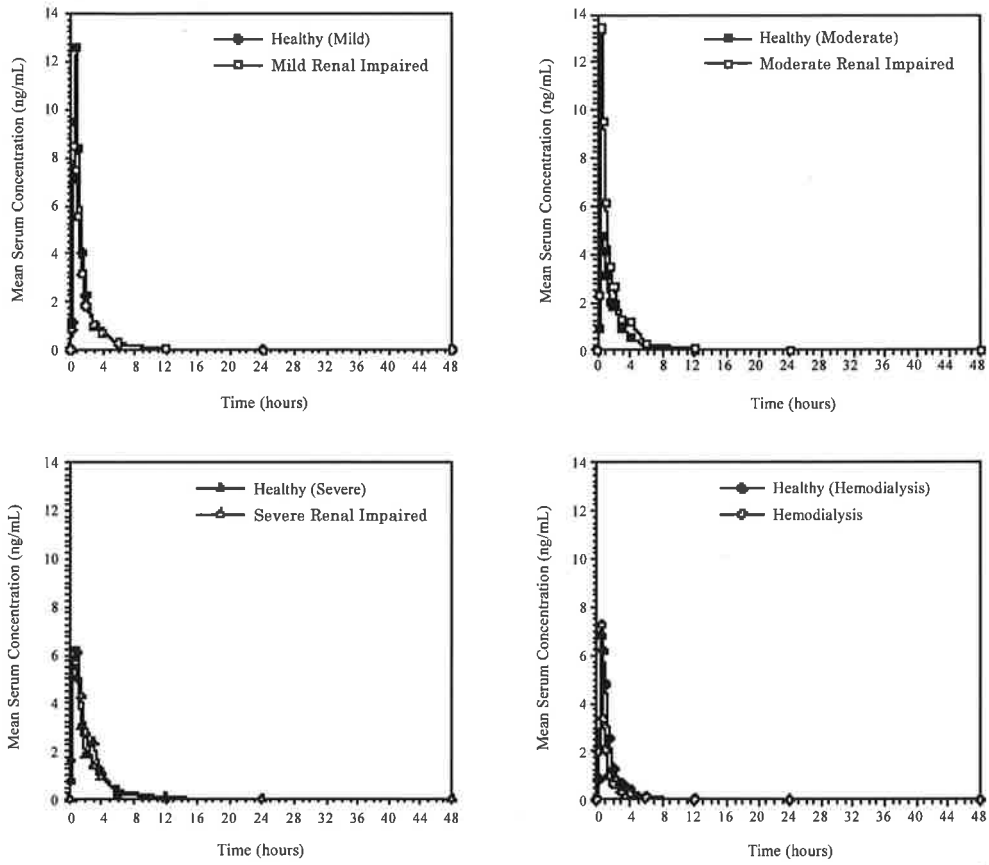


図 2.7.2.2-11 血清中濃度推移（反復投与 DAY8 : TAK-375）

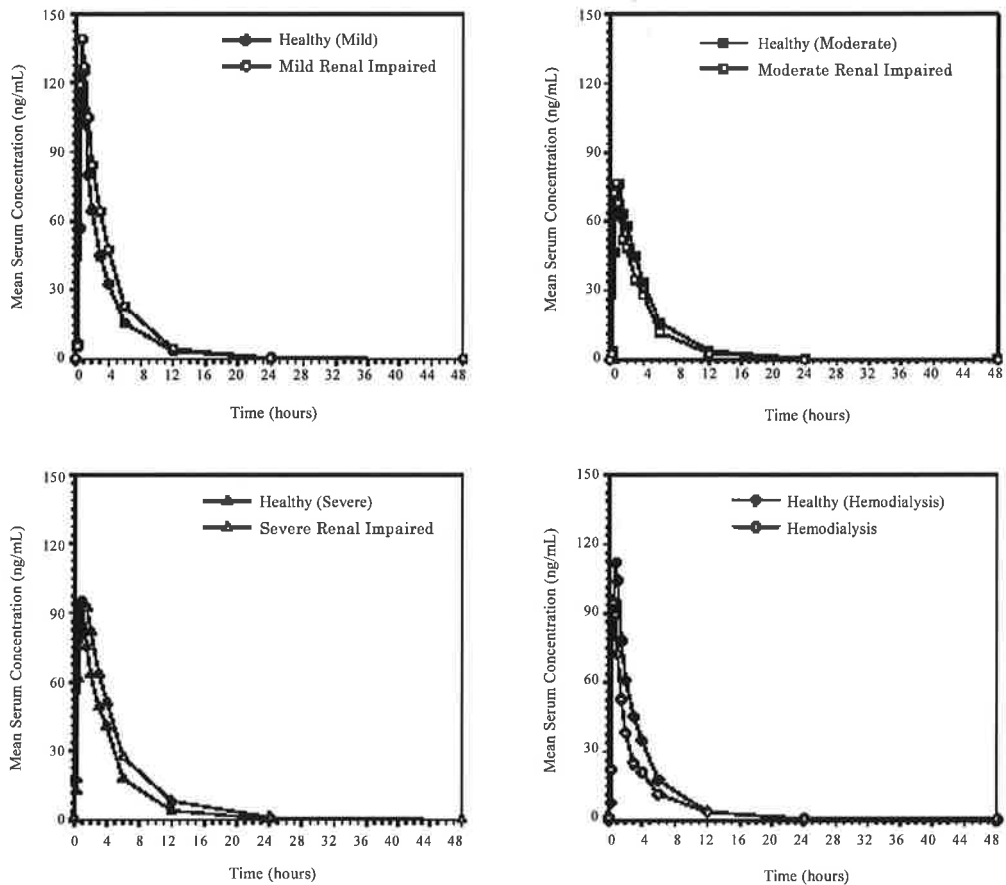


図 2.7.2.2-12 血清中濃度推移（反復投与 DAY8 : M-II）

表 2.7.2.2-10 薬物動態学的パラメータ（反復投与 DAY8：TAK-375 及び M-II）

	腎機能 障害の 程度	パラメータ (単位)	n	健常者 ^a Mean±S.D.	n	腎機能障害 Mean±S.D.	比 ^b (%)	P value ^c
TAK-375	軽度	AUC _{0-τ} (ng·hr/mL)	5	15.9±15.33	8	12.6±11.84	73.63	0.5484
		C _{max} (ng/mL)	5	13.6±10.36	8	9.55±7.623	64.23	0.3716
		t _{1/2} (hr)	5	1.51±0.293	8	1.73±0.577	-	-
		T _{max} ^d (hr)	5	0.750 (0.500, 1.00)	8	0.500 (0.500, 1.50)	-	-
	中等度	AUC _{0-τ} (ng·hr/mL)	5	8.44±5.383	5	16.9±23.05	128.83	0.7338
		C _{max} (ng/mL)	5	5.72±3.420	5	13.7±17.79	164.80	0.4947
		t _{1/2} (hr)	5	1.33±0.513	5	1.36±0.469	-	-
		T _{max} ^d (hr)	5	0.750 (0.500, 2.00)	5	0.500 (0.500, 2.00)	-	-
	重度	AUC _{0-τ} (ng·hr/mL)	7	13.0±15.94	7	14.5±11.82	180.61	0.4049
		C _{max} (ng/mL)	7	8.08±8.061	7	8.83±7.239	120.96	0.7798
		t _{1/2} (hr)	7	1.27±0.472	7	1.87±0.343	-	-
		T _{max} ^d (hr)	7	0.500 (0.500, 1.00)	7	0.750 (0.500, 1.50)	-	-
血液 透析	AUC _{0-τ} (ng·hr/mL)	4	9.19±5.536	8	5.96±6.259	49.04	0.3172	
	C _{max} (ng/mL)	4	7.99±5.277	8	7.93±10.065	65.34	0.5782	
	t _{1/2} (hr)	4	1.22±0.226	7	1.20±0.496	-	-	
	T _{max} ^d (hr)	4	0.625 (0.500, 0.750)	8	0.500 (0.250, 0.750)	-	-	
M-II	軽度	AUC _{0-τ} (ng·hr/mL)	5	369±108.2	8	498±154.7	132.50	0.1403
		C _{max} (ng/mL)	5	130±37.5	8	168±77.0	121.91	0.3935
		t _{1/2} (hr)	5	2.44±0.536	8	2.61±0.730	-	-
		T _{max} ^d (hr)	5	0.750 (0.750, 1.00)	8	0.750 (0.500, 2.00)	-	-
	中等度	AUC _{0-τ} (ng·hr/mL)	5	332±108.2	5	274±120.9	79.50	0.4297
		C _{max} (ng/mL)	5	89.3±25.15	5	91.2±30.16	100.33	0.9874
		t _{1/2} (hr)	5	2.88±0.972	5	2.50±1.061	-	-
		T _{max} ^d (hr)	5	1.00 (0.750, 2.00)	5	0.750 (0.500, 2.00)	-	-
	重度	AUC _{0-τ} (ng·hr/mL)	7	388±206.7	7	514±185.1	139.83	0.1577
		C _{max} (ng/mL)	7	115±46.8	7	117±35.3	102.38	0.9077
		t _{1/2} (hr)	6	2.29±1.057	7	3.42±1.051	-	-
		T _{max} ^d (hr)	7	1.00 (0.500, 4.00)	7	1.00 (0.500, 3.00)	-	-
血液 透析	AUC _{0-τ} (ng·hr/mL)	4	378±87.1	8	273±90.2	70.99	0.0637	
	C _{max} (ng/mL)	4	128±20.5	8	125±61.8	90.63	0.6617	
	t _{1/2} (hr)	4	2.58±0.588	7	3.90±1.733	-	-	
	T _{max} ^d (hr)	4	0.875 (0.500, 1.00)	8	0.625 (0.500, 1.00)	-	-	

a: 各腎機能障害を有する被験者に対して人種、性別、年齢（±10歳）及び体重（±30%）を対応させた健常者

b: 比（腎機能障害を有する被験者/健常者）はモデルから求めた調整済平均値に基づき算出

c: モデルによる分散分析

d: Median (Min, Max)

(4) 薬物動態に影響を与える外因性要因（薬物相互作用）の検討

薬物相互作用を検討するため、健常成人男女を対象として、表 2.7.2.2-11 に示した 16 試験を実施した。これら薬物相互作用試験はカナダで実施した TL043 試験を除き、すべて米国で実施した。相互作用の有無の基準は、生物学的同等性の評価と同様に、対数変換した C_{max} 及び AUC 平均値の差の 90%信頼区間が $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲にある場合を相互作用なしとした。

表 2.7.2.2-11 薬物相互作用試験の一覧

試験番号	併用薬	測定化合物
CYP 阻害剤		
TL007	ケトコナゾール (CYP3A4 阻害剤)	TAK-375
TL009	フルコナゾール (CYP2C9 阻害剤)	TAK-375
TL049	フルボキサミン (CYP1A2 阻害剤)	TAK-375、フルボキサミン
TL034	フルオキセチン (CYP2D6 阻害剤)	TAK-375
CYP 誘導剤		
TL036	オメプラゾール (CYP1A2 誘導剤、CYP2C19 基質)	TAK-375、オメプラゾール
TL035	リファンピシン (CYP 誘導剤)	TAK-375
CYP、P-糖たん白、ADH 基質		
TL026	デキストロメトルファン (CYP2D6 基質)	TAK-375、デキストロメトルファン、デキストルファン
TL027	テオフィリン (CYP1A2 基質)	TAK-375、テオフィリン
TL024	ミダゾラム (CYP3A4 基質)	ミダゾラム、1'-ヒドロキシミダゾラム
TL033	ワルファリン (CYP1A2、CYP2C9 基質)	R-ワルファリン、S-ワルファリン
TL037	ジゴキシン (P-糖たん白質基質)	ジゴキシン
TL028	エタノール (ADH 基質)	TAK-375、エタノール
TL043	エタノール (ADH 基質)	*
その他		
TL050	セルトラリン (抗うつ薬)	TAK-375、セルトラリン、脱メチルセルトラリン
TL054	ガバペンチン (抗てんかん薬)	TAK-375、ガバペンチン
TL056	ドネペジル (アルツハイマー型認知症治療薬)	TAK-375、ドネペジル
TL070	ゾルピデム (睡眠薬)	TAK-375、ゾルピデム

* TL043 試験では薬力学的相互作用について検討した。

1) ケトコナゾール (TL007) : 資料番号 5.3.3.4-1 (参考)

CYP3A4 阻害作用を有するケトコナゾールが TAK-375 未変化体及び代謝物の薬物動態に及ぼす影響を検討するため、無作為化非盲検 2 期クロスオーバー試験を実施した。本試験には 28 例が組み入れられ、26 例が試験を完了した。治験薬の投与は、TAK-375 単独投与 (4 日目のみ 16 mg 単回投与) 又はケトコナゾール併用投与 (1~3 日目にケトコナゾール 200 mg を 2 回/日投与、4 日目に同用量のケトコナゾールと TAK-375 16 mg の併用投与) の無作為割付けとし、ウォッシュアウト期間は 14 日間とした。

ケトコナゾールによる TAK-375 及び主代謝物 M-II の薬物動態への影響を表 2.7.2.2-12 に示す。TAK-375 単独投与時と比較して、ケトコナゾール併用時では未変化体の AUC_{0-inf} は 84%、 C_{max} は 36%増加した。 T_{max} の中央値は、単独投与時で 0.74 時間、併用時で 0.78 時間と、ほぼ同様であった。 $t_{1/2}$ は、ケトコナゾール併用時では単独投与時と比較して 31%延長した。 C_{max} 及び AUC の LS Mean の比の 90%信頼区間は 80~125%の範囲を超え、TAK-375

とケトコナゾールの薬物相互作用が認められた。

M-IIについては、単独投与時と比較して、ケトコナゾール併用時では AUC_{0-inf} は 93%、 C_{max} は 23%増加した。 T_{max} の中央値は、ケトコナゾール併用時では 1.50 時間と、単独投与時の 0.78 時間と比較して延長した。 $t_{1/2}$ は、ケトコナゾール併用時では単独投与時と比較して、52%延長した。

以上の結果より、CYP3A4 阻害剤であるケトコナゾールの併用投与により TAK-375 及び M-II の曝露量は増加することが示された。有害事象の発現率は、単独投与時と比較してケトコナゾール併用投与時が高かったが、ほとんどが軽度であり忍容性に問題はなかった (2.7.6 項参照)。また、TAK-375 は 32 mg まで忍容性が認められており (2.7.4 項参照)、さらに TAK-375 の有効性に関する用量反応曲線が緩やかであることから、ケトコナゾール及び他の CYP3A4 阻害作用を有する薬剤を併用しても TAK-375 の安全性及び有効性プロファイルが大きく変化することはないと考えられた。したがって、ケトコナゾール及び他の CYP3A4 阻害作用を有する薬剤を併用する場合に、TAK-375 の用量を調整する必要はないと考えられたが、使用上の注意における併用注意として注意喚起を行うこととした。

表 2.7.2.2-12 ケトコナゾールによる TAK-375 及び M-II の薬物動態への影響

	パラメータ (単位)	投与 薬剤	Mean±SD n=26	比較		
				LS Mean	比 (併用/単独) (%)	90%信頼区間 (%)
TAK-375	AUC_{0-inf} (ng·hr/mL)	単独	11.682±12.245	6.89	184.37	157.25, 216.16
		併用	21.306±23.684	12.71	-	-
	C_{max} (ng/mL)	単独	9.802±9.851	5.75	135.82	109.91, 167.85
		併用	14.166±16.189	7.81	-	-
$t_{1/2}$ (hr)	単独	1.37±0.48	-	-	-	
	併用	1.80±1.19	-	-	-	
T_{max}^a (hr)	単独	0.74 (0.47, 1.00)	-	-	-	
	併用	0.78 (0.48, 2.50)	-	-	-	
M-II	AUC_{0-inf} (ng·hr/mL)	単独	406.618±127.944	381.98	193.33	182.42, 204.89
		併用	790.194±276.589	738.47	-	-
	C_{max} (ng/mL)	単独	134.646±39.644	127.30	123.10	113.06, 134.04
		併用	163.935±43.922	156.71	-	-
$t_{1/2}$ (hr)	単独	2.65±0.63	-	-	-	
	併用	4.02±0.69	-	-	-	
T_{max}^a (hr)	単独	0.78 (0.25, 1.53)	-	-	-	
	併用	1.50 (0.50, 2.55)	-	-	-	

a: Median (Min, Max)

2) フルコナゾール (TL009) : 資料番号 5.3.3.4-2 (参考)

CYP2C9 阻害作用を有するフルコナゾールが TAK-375 未変化体及び代謝物の薬物動態に及ぼす影響を検討するため、無作為化非盲検 2 期クロスオーバー試験を実施した。本試験には 28 例が組み入れられ、24 例が試験を完了した。治験薬の投与は、TAK-375 単独投与 (4 日目のみ 16 mg 単回投与) 又はフルコナゾール併用投与 (1 日目にフルコナゾール 200 mg を 2 回/日、2~3 日目にフルコナゾール 200 mg を 1 日 1 回投与、4 日目にフルコナゾール 200 mg と TAK-375 16 mg の併用投与) の無作為割付けを行い、ウォッシュアウト期

間は14日間とした。

表 2.7.2.2-13 にフルコナゾールによる TAK-375 及び主代謝物 M-II の薬物動態への影響を示す。未変化体については、フルコナゾール併用時では単独投与時と比較して AUC_{0-inf} は 152%、 C_{max} は 144% 増加した。 T_{max} の中央値は、フルコナゾール併用時では 0.64 時間、単独投与時では 0.75 時間と、ほぼ同様であった。 $t_{1/2}$ は、フルコナゾール併用時では単独投与時と比較してわずかに延長した。 C_{max} 及び AUC の LS Mean の比の 90% 信頼区間は 80 ~ 125% の範囲を超え、TAK-375 とフルコナゾールの薬物相互作用が認められた。

M-II については、フルコナゾール併用時では単独投与時と比較して AUC_{0-inf} は 199%、 C_{max} は 55% 増加した。 T_{max} の中央値は、フルコナゾール併用時では 1.00 時間、単独投与時では 0.88 時間と、ほぼ同様であった。 $t_{1/2}$ は、フルコナゾール併用時では単独投与時と比較して約 2 時間延長した。

以上の結果より、CYP2C9 の阻害剤であるフルコナゾールの併用投与により TAK-375 及び M-II の曝露量は増加することが示された。有害事象の発現率は、単独投与時と比較してフルコナゾール併用投与時が高かったが、ほとんどが軽度であり忍容性に問題はなかった (2.7.6 項参照)。また TAK-375 は 32 mg まで忍容性が認められており、さらに TAK-375 の有効性に関する用量反応曲線が緩やかであることから、フルコナゾールを併用しても TAK-375 の安全性及び有効性プロファイルが大きく変化することはないと考えられた。したがって、フルコナゾールを併用する場合に、TAK-375 の用量を調整する必要はないと考えられたが、使用上の注意における併用注意として注意喚起を行うこととした。

表 2.7.2.2-13 フルコナゾールによる TAK-375 及び M-II の薬物動態への影響

	パラメータ (単位)	投与 薬剤	Mean±SD n=24	比較		
				LS Mean	比 (併用/単独) (%)	90%信頼区間 (%)
TAK-375	AUC_{0-inf} (ng·hr/mL)	単独	8.42±9.19	5.05	252.01	215.02, 295.37
		併用	19.88±17.24	12.72	-	-
	C_{max} (ng/mL)	単独	7.56±8.44	4.33	243.86	192.93, 308.23
		併用	16.86±14.24	10.57	-	-
$t_{1/2}$ (hr)	単独	1.10±0.32	-	-	-	
	併用	1.46±0.55	-	-	-	
T_{max}^a (hr)	単独	0.75 (0.48, 1.50)	-	-	-	
	併用	0.64 (0.27, 2.50)	-	-	-	
M-II	AUC_{0-inf} (ng·hr/mL)	単独	369.87±114.48	350.39	298.81	274.98, 324.70
		併用	1058.02±174.59	1046.99	-	-
	C_{max} (ng/mL)	単独	124.21±27.23	122.70	154.98	142.79, 168.21
		併用	191.54±39.88	190.16	-	-
$t_{1/2}$ (hr)	単独	2.41±0.71	-	-	-	
	併用	4.67±0.76	-	-	-	
T_{max}^a (hr)	単独	0.88 (0.50, 1.53)	-	-	-	
	併用	1.00 (0.75, 2.52)	-	-	-	

a: Median (Min, Max)

3) フルボキサミン (TL049) : 資料番号 5.3.3.4-3 (参考)

TAK-375 の代謝には CYP1A2 が主に関与しており、*in vitro* 試験において CYP1A2 の強力な阻害剤であるフルボキサミンは TAK-375 の代謝を強く阻害した。また、本試験に先立って実施したフルボキサミンとの薬物相互作用試験 (TL008) において、フルボキサミン 4 日間投与 (100 mg、1 日 2 回) の 4 日目に TAK-375 を 16 mg の用量で併用投与したとき、単独投与時に比較して TAK-375 の AUC 及び C_{max} はそれぞれ 190 倍及び 70 倍増加した。これらの結果から、臨床用量における TAK-375 とフルボキサミンの薬物相互作用を検討するため、非盲検試験を実施した。本試験では、48 例が組み入れられ、47 例が試験を完了した。被験者は以下のいずれかの投与順序に割付けられた。

投与順序 I : 1 日目に TAK-375 8 mg を単回投与、3 日間休薬したのち、5~10 日目にフルボキサミン 200 mg を単回反復投与、11 日目に TAK-375 8 mg 及びフルボキサミン 200 mg を併用投与

投与順序 II : 1 日目にフルボキサミン 200 mg を単回投与、3 日間休薬したのち、5~10 日目に TAK-375 8 mg を単回反復投与、11 日目に TAK-375 8 mg 及びフルボキサミン 200 mg を併用投与

フルボキサミンによる TAK-375 及び主代謝物 M-II の薬物動態への影響を表 2.7.2.2-14 に示す。

TAK-375 単独投与時と比較して、フルボキサミン併用時では未変化体の AUC は約 80~90 倍に、 C_{max} は約 28 倍に増加し、顕著な相互作用が認められた。 T_{max} の中央値は、TAK-375 単独投与時は 0.75 時間、フルボキサミン併用時は 1.0 時間であり、フルボキサミン併用時の $t_{1/2}$ は単独投与時に比べ 1.8 時間延長した。

M-II については、フルボキサミン併用時では単独投与時と比較して AUC はわずかに増加したが、 C_{max} はおよそ 1/3 に減少した。 T_{max} の中央値は、フルボキサミン併用の有無にかかわらず 1 時間、また $t_{1/2}$ は、TAK-375 単独投与時は 2.6 時間であったが、フルボキサミン併用時は 8.2 時間に延長した。

表 2.7.2.2-14 フルボキサミンによる TAK-375 及び M-II の薬物動態への影響

	パラメータ (単位)	投与 薬剤	Mean±SD n=23	比較		
				LS Mean	比(併用/単独)(%)	90%信頼区間(%)
TAK-375	AUC _{0-t_{lq}} (ng·hr/mL)	単独	9.63±10.599	5.29	8821.40	6085.15, 12788.05
		併用	519.30±247.961	467.08	—	—
	AUC _{0-inf} (ng·hr/mL)	単独 ^c	9.12±9.632	5.86	8261.12	5972.34, 11427.01
		併用 ^c	536.14±263.487	483.84	—	—
	C _{max} (ng/mL)	単独	7.81±8.154	4.66	2810.91	1982.82, 3984.84
併用		140.11±51.562	131.09	—	—	
t _{1/2} (hr)	単独 ^d	1.54±1.205	—	—	—	
	併用 ^d	3.36±1.169	—	—	—	
T _{max} ^a (hr)	単独	0.75 (0.5, 1.0)	—	—	—	
	併用	1.00 (0.5, 2.5)	—	—	—	
M-II	AUC _{0-t_{lq}} (ng·hr/mL)	単独	210.47±91.135	194.70	108.89	91.32, 129.84
		併用	220.85±63.168	212.01	—	—
	AUC _{0-inf} (ng·hr/mL)	単独 ^b	198.35±79.537	185.70	130.68	109.67, 155.73
		併用 ^b	249.67±61.726	242.68	—	—
	C _{max} (ng/mL)	単独	69.01±23.177	65.62	34.36	27.47, 42.98
併用		25.55±12.529	22.54	—	—	
t _{1/2} (hr)	単独 ^d	2.64±0.778	—	—	—	
	併用 ^d	8.19±3.907	—	—	—	
T _{max} ^a (hr)	単独	1.0 (0.5, 1.5)	—	—	—	
	併用	1.0 (0.75, 2.5)	—	—	—	

a: Median (Min, Max)

b: n=17, c: n=21, d: n=22

さらに、TAK-375 によるフルボキサミンの薬物動態への影響を表 2.7.2.2-15 に示す。フルボキサミンの AUC 及び C_{max} は TAK-375 の併用による影響を受けず、LS Mean の比の信頼区間は 80~125%の範囲内であった。また、T_{max}、t_{1/2} にも TAK-375 の併用による影響はみられなかった。

表 2.7.2.2-15 TAK-375 によるフルボキサミンの薬物動態への影響

	パラメータ (単位)	投与 薬剤	Mean±SD n=24	比較		
				LS Mean	比(併用/単独)(%)	90%信頼区間(%)
フルボ キサミン	AUC _{0-t_{lq}} (ng·hr/mL)	単独	2556.14±1126.69	2329.20	95.79	91.14, 100.68
		併用	2497.22±1153.34	2231.16	—	—
	AUC _{0-inf} (ng·hr/mL)	単独	2723.78±1326.27	2443.42	96.46	91.64, 101.53
		併用	2695.24±1409.08	2356.91	—	—
	C _{max} (ng/mL)	単独	112.54±35.94	106.90	98.59	92.18, 105.43
併用		112.13±36.12	105.39	—	—	
t _{1/2} (hr)	単独	15.27±3.90	—	—	—	
	併用	16.16±4.82	—	—	—	
T _{max} ^a (hr)	単独	4.0 (3.0, 8.0)	—	—	—	
	併用	4.0 (2.0, 8.0)	—	—	—	

a: Median (Min, Max)

有害事象については、グループ I でフルボキサミン単独反復投与に比較して併用単回投与で発現頻度の高い有害事象はなかった。また、グループ II で TAK-375 単独反復投与に比較して併用単回投与で発現頻度の高い有害事象は、動悸、悪心、浮動性めまいであったが、いずれも軽度で、フルボキサミン単独反復投与時に発現頻度の高い事象であった。以上よ

りフルボキサミン併用により有害事象の発現状況に変化はないものと考えられた。

TAK-375 とフルボキサミン併用時の有害事象発現状況は、フルボキサミン単独投与時のそれを大きく上回ることはなかったが、TAK-375 とフルボキサミンの薬物動態的相互作用は顕著なものであり、フルボキサミンとの併用は避ける必要があると考えられた。このため、添付文書においてフルボキサミンを投与中の患者を禁忌とした。

4) フルオキセチン (TL034) : 資料番号 5.3.3.4-4 (参考)

CYP2D6 の基質及び阻害剤であり、CYP2C6、CYP2C19 及び CYP3A4 の阻害作用も有するフルオキセチンが TAK-375 未変化体及び代謝物の薬物動態に及ぼす影響を検討するため、非盲検試験を実施した。本試験には 28 例が組み入れられ、27 例が試験を完了した。治験薬の投与は、1 日目に TAK-375 単独投与 (16 mg、1 日 1 回)、2 日目を休薬日とし、3 日目から 12 日目までフルオキセチン単独投与 (40 mg、1 日 1 回) の後、13 日目に TAK-375 とフルオキセチンを併用投与した。

フルオキセチンによる TAK-375 及び主代謝物 M-II の薬物動態への影響を表 2.7.2.2-16 に示す。

フルオキセチン併用投与時の TAK-375 未変化体の AUC_{0-inf} 及び C_{max} は単独投与時に比べそれぞれ 50%及び 40%増加した。 AUC 、 C_{max} の幾何平均の比の 90%信頼区間はいずれも 80%~125%の範囲外であった。フルオキセチン併用投与時の M-II の AUC_{0-inf} 及び C_{max} は、単独投与時に比べそれぞれ 52%及び 17%増加した。

以上の結果より、フルオキセチンの併用による TAK-375 の曝露量の増加が確認された。しかし、フルオキセチン併用投与時の曝露量の増加は 50%程度であり、TAK-375 は 32mg まで忍容性が認められており、さらに TAK-375 の用量反応曲線が緩やかであることから、フルオキセチンの併用により TAK-375 の安全性及び有効性が大きく変化する可能性は低いと考えられた。また、有害事象発現頻度は、TAK-375 単独投与時と併用投与時で差はなかった。したがって、フルオキセチン及び他の CYP2D6 阻害作用を有する薬剤を併用する場合に、TAK-375 の用量を調整する必要はないと考えられた。

表 2.7.2.2-16 フルオキシセチンによる TAK-375 及び M-II の薬物動態への影響

	パラメータ (単位)	投与 薬剤	Mean±SD n=27	比較		
				幾何平均	比 (併用/単独) (%)	90%信頼区間 (%)
TAK-375	AUC _{0-inf} (ng·hr/mL)	単独 ^b	8.47±9.524	4.66	150.09	127.11,177.21
		併用 ^b	11.1±12.96	7.00	-	-
	C _{max} (ng/mL)	単独	7.44±9.286	3.85	139.81	117.92,165.77
		併用	10.0±14.66	5.38	-	-
t _{1/2} (hr)	単独 ^b	1.21±0.600	-	-	-	
	併用 ^b	1.29±0.630	-	-	-	
T _{max} ^a (hr)	単独	0.750 (0.500, 1.50)	0.750	-	-	
	併用	0.750 (0.500, 2.50)	0.750	-	-	
M-II	AUC _{0-inf} (ng·hr/mL)	単独	344±116.6	326	151.69	142.55,161.42
		併用	511±133.8	495	-	-
	C _{max} (ng/mL)	単独	121±34.6	116	116.73	108.24,125.90
		併用	142±39.1	136	-	-
t _{1/2} (hr)	単独	2.39±0.535	-	-	-	
	併用	2.96±0.601	-	-	-	
T _{max} ^a (hr)	単独	0.817 (0.500, 1.55)	0.817	-	-	
	併用	1.00 (0.667, 5.00)	1.00	-	-	

a: Median (Min, Max)

b: n=26

5) オメプラゾール (TL036) : 資料番号 5.3.3.4-5 (参考)

CYP1A2 誘導作用及び CYP2C19 阻害作用を有するオメプラゾールが TAK-375 未変化体及び代謝物の薬物動態に及ぼす影響、及び TAK-375 が CYP2C19 基質であるオメプラゾールの薬物動態に及ぼす影響を検討するため、無作為化非盲検 3 期クロスオーバー試験を実施した。本試験には 30 例が組み入れられ、29 例が試験を完了した。治験薬の投与は、TAK-375 単独投与 (16 mg 1 日 1 回)、オメプラゾール単独投与 (40 mg 1 日 1 回) 及び TAK-375 とオメプラゾールの併用投与の 3 種類 (各 7 日間投与) で、その投与順序の組み合わせにより I ~ IV 群を設定し、被験者を 5 例ずつ各群に無作為割付けした。各投与期の間のウォッシュアウト期間は 5 日間とした。

オメプラゾールによる TAK-375 及び主代謝物 M-II の薬物動態への影響を表 2.7.2.2-17 に示す。TAK-375 の未変化体の AUC_{0-τ} 及び C_{max} は、単独投与時に比しオメプラゾール併用投与時でいずれも約 30% の減少がみられ、単独投与時と併用投与時の LS Mean の比の 90% 信頼区間はいずれも 80% ~ 125% の範囲外であり、オメプラゾールの併用により TAK-375 の曝露量は低下すると考えられた。

M-II の AUC_{0-τ} 及び C_{max} は、単独投与時と比較して併用投与時でそれぞれ 29% 及び 16% の増加がみられ、単独投与時と併用投与時の LS Mean の比の 90% 信頼区間はいずれも 80 ~ 125% の範囲外であり、オメプラゾールの併用により M-II の曝露量は増加すると考えられた。

表 2.7.2.2-17 オメプラゾールによる TAK-375 及び M-II の薬物動態への影響

	パラメータ (単位)	投与 薬剤	Mean±SD n=29	比較		
				LS Mean	比 (併用/単独) (%)	90%信頼区間 (%)
TAK-375	AUC _{0-τ} (ng·hr/mL)	単独	6.43±7.459	3.90	67.31	59.87, 75.68
		併用	4.07±4.305	2.62	-	-
	C _{max} (ng/mL)	単独	5.32±8.015	2.84	72.65	58.54, 90.16
		併用	3.39±3.909	2.06	-	-
t _{1/2} (hr)	単独	1.20±0.580	-	-	-	
	併用	1.15±0.637	-	-	-	
T _{max} ^a (hr)	単独	0.750 (0.500, 2.00)	0.75	-	-	
	併用	0.750 (0.500, 2.50)	0.75	-	-	
M-II	AUC _{0-τ} (ng·hr/mL)	単独	337±116.2	322	129.19	122.97, 135.71
		併用	435±134.5	416	-	-
	C _{max} (ng/mL)	単独	112±36.9	106	116.08	106.93, 126.00
		併用	130±39.0	123	-	-
t _{1/2} (hr)	単独	2.14±0.590	-	-	-	
	併用	3.16±1.048	-	-	-	
T _{max} ^a (hr)	単独	1.00 (0.500, 3.00)	1.00	-	-	
	併用	1.00 (0.500, 2.50)	1.00	-	-	

a: Median (Min, Max)

さらに、TAK-375 によるオメプラゾールの薬物動態への影響を表 2.7.2.2-18 に示す。TAK-375 併用投与時のオメプラゾールの C_{max} 及び AUC は、単独投与時と差はなく、LS Mean の比の 90%信頼区間はいずれも 80~125%の範囲内であったことから、TAK-375 はオメプラゾールの曝露量に影響を与えないと考えられた。

表 2.7.2.2-18 TAK-375 によるオメプラゾールの薬物動態への影響

	パラメータ (単位)	投与 薬剤	Mean±SD n=29	比較		
				LS Mean	比 (併用/単独) (%)	90%信頼区間 (%)
オメプラゾール	AUC _{0-τ} (ng·hr/mL)	単独	3987±2363.2	3464	95.80	91.82~99.94
		併用	3893±2474.9	3318	-	-
	C _{max} (ng/mL)	単独	1514±572.3	1425	97.96	87.89~109.18
		併用	1524±671.2	1396	-	-
t _{1/2} (hr)	単独	1.36±0.550	-	-	-	
	併用	1.33±0.549	-	-	-	
T _{max} ^a (hr)	単独	2.00 (0.750, 4.00)	2.00	-	-	
	併用	2.00 (1.00, 5.00)	2.00	-	-	

a: Median (Min, Max)

オメプラゾール併用投与による TAK-375 未変化体の曝露量低下、及び M-II の曝露量増加はオメプラゾールの CYP1A2 誘導作用によるものと考えられた。しかし、曝露量の増減はおよそ 30%であり、TAK-375 は広い治療域を有することを考慮すると TAK-375 の安全性及び有効性に大きく影響を与えるものではないと考えられた。また、TAK-375 はオメプラゾールの薬物動態に影響を与えなかった。したがって、オメプラゾール及び他の CYP1A2 を誘導する薬剤を併用する場合、及び他の CYP2C19 の基質である薬剤を併用する場合に、TAK-375 の用量を調整する必要はないと考えられた。

6) リファンピシン (TL035) : 資料番号 5.3.3.4-6 (参考)

CYP3A をはじめ種々の代謝酵素を誘導するリファンピシンが TAK-375 の薬物動態に与える影響を検討するため、非盲検試験を実施した。本試験では 28 例が組み入れられ、27 例が試験を完了した。治験薬の投与は、1 日目は TAK-375 単独投与 (32 mg、1 日 1 回)、2 日目を休薬日とし、3 日目から 12 日目まではリファンピシンを単独投与 (600 mg、1 日 1 回) し、13 日目は TAK-375 及びリファンピシンの併用投与とした。

リファンピシンによる TAK-375 及び主代謝物 M-II の薬物動態への影響を表 2.7.2.2-19 に示す。リファンピシン併用投与時の TAK-375 未変化体の AUC_{0-inf} 及び C_{max} は、単独投与時と比較して、それぞれ 19%及び 18%と約 5 分の 1 に減少した。M-II の AUC_{0-inf} 及び C_{max} は、リファンピシン併用投与時にそれぞれ単独投与時の 11%及び 19%に減少した。単独投与時と併用投与時の幾何平均値の比の 90%信頼区間はいずれも 80%~125%の範囲外であり、リファンピシンの併用により TAK-375 の曝露量は顕著に低下すると考えられた。リファンピシンの併用による TAK-375 の顕著な曝露量の低下はリファンピシンが CYP3A の他、広範な CYP を誘導したためと考えられた。

リファンピシンとの併用については慎重に経過観察を行ったうえで投与可能と判断し、使用上の注意における併用注意として注意喚起を行うこととした。

表 2.7.2.2-19 リファンピシンによる TAK-375 及び M-II の薬物動態への影響

	パラメータ (単位)	投与 薬剤	Mean±SD n=27	比較		
				幾何平均	比 (併用/単独) (%)	90%信頼区間 (%)
TAK-375	AUC_{0-inf} (ng·hr/mL)	単独	25.3±25.43	15.1	18.91	15.12, 23.66
		併用	5.30±6.763	2.85	-	-
	C_{max} (ng/mL)	単独	18.2±16.30	11.4	17.90	14.17, 22.60
		併用	4.09±5.656	2.04	-	-
$t_{1/2}$ (hr)	単独	1.13±0.331	-	-	-	
	併用	0.916±0.2595	-	-	-	
T_{max}^a (hr)	単独	0.750 (0.500, 1.50)	-	-	-	
	併用	0.750 (0.500, 2.00)	-	-	-	
M-II	AUC_{0-inf} (ng·hr/mL)	単独	794±241.1	760	10.88	9.82, 12.06
		併用	91.4±45.22	82.7	-	-
	C_{max} (ng/mL)	単独	230±58.2	223	18.99	16.86, 21.38
		併用	47.5±24.54	42.3	-	-
$t_{1/2}$ (hr)	単独	2.26± 0.710	-	-	-	
	併用	0.977±0.1643	-	-	-	
T_{max}^a (hr)	単独	1.00 (0.500, 3.03)	-	-	-	
	併用	0.750 (0.500, 2.00)	-	-	-	

a: Median (Min, Max)

7) デキストロメトルファン (TL026) : 資料番号 5.3.3.4-7 (参考)

CYP2D6 の基質であるデキストロメトルファンが TAK-375 未変化体及び代謝物の薬物動態に及ぼす影響、及び TAK-375 がデキストロメトルファン及びその主要代謝物であるデキストロメトルファンの薬物動態に及ぼす影響を検討するため、無作為化非盲検 3 期クロスオーバー試験を実施した。本試験には 36 例が組み入れられ、34 例が完了した。治験薬の投与は、

TAK-375 単独投与 (32 mg を 1 日 1 回)、デキストロメトルファン単独投与 (30 mg を 1 日 1 回) 及び TAK-375 とデキストロメトルファンの併用投与の 3 種類 (各 1 日間投与) で、その投与順序の組み合わせにより I ~ IV 群を設定し、被験者を 6 例ずつ各群に無作為割付けた。各期のウォッシュアウト期間は 6 日間とした。

デキストロメトルファンによる TAK-375 及び M-II の薬物動態への影響を表 2.7.2.2-20 に示す。デキストロメトルファン併用投与時の TAK-375 未変化体の AUC_{0-inf} 及び C_{max} は単独投与時とほぼ等しく、LS Mean の比の 90%信頼区間は、 C_{max} が 125%をわずかに上回ったものの、ほぼ 80~125%の範囲内であった。また、M-II の AUC_{0-inf} 及び C_{max} は単独投与時及びデキストロメトルファン併用投与時でほぼ等しく、LS Mean の比の 90%信頼区間も 80~125%の範囲内であった。以上のことからデキストロメトルファンは TAK-375 の薬物動態にほとんど影響を及ぼさないと考えられた。

表 2.7.2.2-20 デキストロメトルファンによる TAK-375 及び M-II の薬物動態への影響

	パラメータ (単位)	投与 薬剤	Mean±SD n=35	比較		
				LS Mean	比 (併用/単独) (%)	90%信頼区間 (%)
TAK-375	AUC_{0-inf} (ng·hr/mL)	単独 ^b	14.1±13.88	9.63	101.96	89.63, 115.98
		併用 ^b	14.3±16.68	9.82	-	-
	C_{max} (ng/mL)	単独	9.86±8.914	7.00	106.61	90.12, 126.11
		併用	11.0±13.14	7.46	-	-
$t_{1/2}$ (hr)	単独 ^b	1.07±0.315	-	-	-	
	併用 ^b	1.16±0.561	-	-	-	
T_{max} (hr) ^a	単独	0.750 (0.250, 4.00)	0.812	-	-	
	併用	0.750 (0.250, 1.03)	0.665	-	-	
M-II	AUC_{0-inf} (ng·hr/mL)	単独	754±283.8	714	101.59	98.39, 104.90
		併用	767±289.4	726	-	-
	C_{max} (ng/mL)	単独	226±76.2	214	97.18	90.39, 104.48
		併用	215±54.7	208	-	-
$t_{1/2}$ (hr)	単独	2.11±0.709	-	-	-	
	併用	2.20±0.709	-	-	-	
T_{max} (hr) ^a	単独	1.00 (0.750, 4.00)	1.14	-	-	
	併用	1.00 (0.250, 1.52)	0.916	-	-	

a: Median (Min, Max)

b: n=34

さらに、TAK-375 によるデキストロメトルファン及びデキストロメトルファンの主代謝物であるデキストルフানের薬物動態への影響を表 2.7.2.2-21 に示す。TAK-375 併用投与時のデキストロメトルファン及びデキストルフানের AUC 、 C_{max} は単独投与時と差はなく、LS Mean の比の信頼区間も 80~125%の範囲内であった。

以上より、デキストロメトルファンを併用する場合に、TAK-375 の用量を調節する必要はないと考えられた。

表 2.7.2.2-21 TAK-375 によるデキストロメトルフアンの薬物動態への影響

	パラメータ (単位)	投与 薬剤	Mean±SD n=34	比較		
				LS Mean	比 (併用/単独) (%)	90%信頼区間 (%)
デキスト ロメトル ファン	AUC _{0-inf} (hr·ng/mL)	単独 ^b	18.3±31.20	10.1	109.99	100.99, 119.79
		併用 ^b	18.9±27.63	11.1	-	-
	C _{max} (ng/mL)	単独 ^e	3.48±6.383	1.35	104.67	95.39, 114.86
		併用 ^e	3.19±5.087	1.42	-	-
	t _{1/2} (hr)	単独 ^d	7.90±8.504	-	-	-
併用 ^d		7.71±6.863	-	-	-	
T _{max} ^a (hr)	単独 ^e	2.50 (1.50, 4.00)	2.73	-	-	
	併用 ^e	2.50 (1.50, 8.00)	2.63	-	-	
デキスト トルファン	AUC _{0-inf} (hr·ng/mL)	単独 ^c	2101±514.6	2047	102.01	99.47, 104.61
		併用 ^c	2137±470.2	2088	-	-
	C _{max} (ng/mL)	単独 ^e	406±169.7	328	98.57	93.20, 104.26
		併用 ^e	393±161.9	323	-	-
t _{1/2} (hr)	単独 ^e	5.39±5.632	-	-	-	
	併用 ^e	5.12±4.139	-	-	-	
T _{max} ^a (hr)	単独 ^e	1.50 (0.750, 2.50)	1.61	-	-	
	併用 ^e	1.50 (1.00, 3.02)	1.72	-	-	

a: Median (Min, Max)

b: n=30, c: n=32, d: n=33, e=34

8) テオフィリン (TL027) : 資料番号 5.3.3.4-8 (参考)

CYP1A2の基質であるテオフィリンがTAK-375の未変化体及び代謝物の薬物動態に及ぼす影響、及びTAK-375がテオフィリンの薬物動態に及ぼす影響を検討するため、無作為化非盲検2期クロスオーバー試験を実施した。本試験では36例が組み入れられ、34例が試験を完了した。治験薬の投与は、1期から2期の投与順序を下記の(1)~(4)の4種類とし、いずれかに無作為割付けした。

- (1) TAK-375 単独投与→TAK-375 とテオフィリン併用投与
- (2) テオフィリン単独投与→TAK-375 とテオフィリン併用投与
- (3) TAK-375 とテオフィリン併用投与→TAK-375 単独投与
- (4) TAK-375 とテオフィリン併用投与→テオフィリン単独投与

投与量はTAK-375は32 mg、テオフィリンは300 mgとし、投与期間はいずれも1日1回10日間投与とした。また、各期間のウォッシュアウト期間は5日間とした。

テオフィリンによるTAK-375及び主代謝物M-IIの薬物動態への影響を表2.7.2.2-22に示す。テオフィリン併用投与時のTAK-375未変化体のAUC_{0-τ}及びC_{max}は、単独投与時と比較してそれぞれ40%及び35%増加した。AUC及びC_{max}のLS Meanの比の信頼区間はいずれも80~125%の範囲外であった。M-IIのAUC_{0-τ}はテオフィリン併用時に12%増加したが、C_{max}に差はみられなかった。

表 2.7.2.2-22 テオフィリンによる TAK-375 及び M-II の薬物動態への影響

	パラメータ (単位)	投与 薬剤	Mean±SD n=18	比較		
				LS Mean	比 (併用/単独) (%)	90%信頼区間 (%)
TAK-375	AUC _{0-τ} (ng·hr/mL)	単独	30.0±21.11	22.2	140.48	123.26, 160.12
		併用	42.2±30.00	31.1	-	-
	C _{max} (ng/mL)	単独	26.3±19.64	18.4	135.41	107.61, 170.39
		併用	34.5±26.00	25.0	-	-
t _{1/2} (hr)	単独	1.41±0.598	-	-	-	
	併用	1.53±0.611	-	-	-	
T _{max} ^a (hr)	単独	0.517 (0.500, 1.50)	0.649	-	-	
	併用	0.542 (0.500, 1.12)	0.644	-	-	
M-II	AUC _{0-τ} (ng·hr/mL)	単独	722±226.5	693	111.70	99.55, 125.35
		併用	802±197.4	774	-	-
	C _{max} (ng/mL)	単独	220±49.9	214	100.89	89.08, 114.26
		併用	225±66.3	216	-	-
t _{1/2} (hr)	単独	2.42±0.829	-	-	-	
	併用	2.48±0.737	-	-	-	
T _{max} ^a (hr)	単独	0.758 (0.750, 1.50)	0.948	-	-	
	併用	1.00 (0.500, 2.05)	1.06	-	-	

a: Median (Min, Max)

さらに、TAK-375 によるテオフィリンの薬物動態への影響を表 2.7.2.2-23 に示す。TAK-375 併用投与時のテオフィリンの AUC、C_{max} は単独投与時と差はなく、LS Mean の比の信頼区間も 80~125%の範囲内であった。

有害事象発現頻度は、TAK-375 単独投与時とテオフィリン併用投与時でほぼ同様であり、併用投与において安全性に特に問題はなかった。

以上より、テオフィリン併用投与により TAK-375 の曝露量はおよそ 40%増加するものの、TAK-375 は国内不眠症患者を対象に 32 mg まで忍容性が認められていること、TAK-375 の用量反応曲線が緩やかであることから、TAK-375 をテオフィリンと併用する場合に TAK-375 の用量を調整する必要はないと考えられた。

表 2.7.2.2-23 TAK-375 によるテオフィリンの薬物動態への影響

	パラメータ (単位)	投与 薬剤	Mean±SD n=16	比較		
				LS Mean	比 (併用/単独) (%)	90%信頼区間 (%)
テオフィリン	AUC _{0-τ} (ng·hr/mL)	単独	130681±58024.0	118980	102.08	98.30, 105.99
		併用	131730±58421.6	121449	-	-
	C _{max} (ng/mL)	単独	8125±2924.2	7600	98.89	93.97, 104.06
		併用	7962±2691.2	7515	-	-
t _{1/2} (hr)	単独	9.97±3.223	-	-	-	
	併用	10.3±3.57	-	-	-	
T _{max} ^a (hr)	単独	4.00 (3.00, 6.00)	4.17	-	-	
	併用	4.00 (2.00, 8.12)	4.69	-	-	

a: Median (Min, Max)

9) ミダゾラム (TL024) : 資料番号 5.3.3.4-9 (参考)

CYP3A4の基質であるミダゾラム及び代謝物の1'-ヒドロキシミダゾラムの薬物動態に及ぼす TAK-375 の影響を検討するため、非盲検試験を実施した。本試験では 28 例が組み入れられ、全例が試験を完了した。治験薬の投与は、1 日目にミダゾラム単独投与 (10 mg、1 日 1 回)、2 及び 3 日目を休薬日とし、4 日目から 12 日目まで TAK-375 単独投与 (32 mg、1 日 1 回) の後、13 日目に TAK-375 とミダゾラムを併用投与した。

TAK-375 によるミダゾラムの薬物動態への影響を表 2.7.2.2-24 に示す。ミダゾラム及び主代謝物 1'-ヒドロキシミダゾラムの薬物動態学的パラメータは、単独投与時と併用投与時で差はみられず、AUC 及び C_{max} の幾何平均値の比の信頼区間はいずれも 80~125%の範囲内であった。

以上の結果より、TAK-375 はミダゾラムの薬物動態に影響を及ぼさないことが示された。

表 2.7.2.2-24 TAK-375 によるミダゾラムの薬物動態への影響

	パラメータ (単位)	投与 薬剤	Mean±SD n=28	比較		
				幾何 平均	比 (併用/単独) (%)	90%信頼区間 (%)
ミダゾラム	AUC _{0-inf} (ng·hr/mL)	単独	139±75.0	126	94.62	86.45, 103.56
		併用	129±59.7	119	-	-
	C _{max} (ng/mL)	単独	51.4±35.46	45.3	92.26	82.51, 103.17
		併用	44.8±18.96	41.8	-	-
t _{1/2} (hr)	単独	5.21±1.712	-	-	-	
	併用	5.22±1.879	-	-	-	
T _{max} ^a (hr)	単独	0.500 (0.250, 1.02)	0.578	-	-	
	併用	0.500 (0.250, 1.00)	0.522	-	-	
1'-ヒドロキシ ミダゾラム	AUC _{0-inf} (ng·hr/mL)	単独 ^b	58.0±20.21	55.2	97.91	89.35, 107.29
		併用 ^b	57.1±19.61	54.1	-	-
	C _{max} (ng/mL)	単独	24.5±10.86	22.4	94.53	81.34, 109.87
		併用	23.0±9.64	21.2	-	-
t _{1/2} (hr)	単独 ^b	5.55±2.456	-	-	-	
	併用 ^b	5.57±2.400	-	-	-	
T _{max} ^a (hr)	単独	0.500 (0.250, 1.02)	0.622	-	-	
	併用	0.500 (0.500, 1.00)	0.577	-	-	

a: Median (Min, Max)

b: n=26

10) R-ワルファリン及び S-ワルファリン (TL033) : 資料番号 5.3.3.4-10 (参考)

CYP1A2 及び CYP2C9 の基質であるワルファリン (R-ワルファリン及び S-ワルファリン) の薬物動態に及ぼす TAK-375 の影響を検討するため、非盲検試験を実施した。本試験では 24 例が組み入れられ、22 例が完了した。治験薬の投与は、プロトロンビン時間 (国際標準比 : INR) を指標として -6 ~ -1 日目の間に設定 (1~15 mg) した用量で 0 日目にワルファリン単独投与、1 日目から 7 日目までワルファリンと TAK-375 16 mg を単回併用投与した。

TAK-375 によるワルファリンの薬物動態への影響を表 2.7.2.2-25 に示す。ワルファリン反復投与時の R-ワルファリン及び S-ワルファリンの薬物動態学的パラメータは、単独投与時と TAK-375 併用投与時で差はみられなかった。AUC 及び C_{max} の幾何平均値の比の信頼

区間はいずれも 80～125%の範囲内であり、TAK-375 はワルファリンの薬物動態に影響を及ぼさないことが示された。

表 2.7.2.2-25 TAK-375 によるワルファリンの薬物動態への影響

	パラメータ (単位)	投与 薬剤	Mean±SD n=22	比較		
				幾何 平均	比 (併用/単独) (%)	90%信頼区間 (%)
R-ワルファリン	AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL) ^a	単独	4021±1169.8	3871	98.10	93.30, 103.14
		併用	3881±844.8	3798	-	-
	C _{max} (ng/mL) ^a	単独	247±67.3	238	95.59	90.63, 100.81
併用		232±45.3	228	-	-	
T _{max} ^b (hr)	単独	1.50 (0.500, 4.00)	1.50	-	-	
	併用	1.50 (0.250, 4.00)	1.50	-	-	
S-ワルファリン	AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL) ^a	単独	2987±1493.4	2731	94.06	89.39, 98.97
		併用	2722±1042.2	2569	-	-
	C _{max} (ng/mL) ^a	単独	199±78.9	188	92.85	88.52, 97.39
併用		182±58.8	174	-	-	
T _{max} ^b (hr)	単独	0.750 (0.500, 3.00)	1.50	-	-	
	併用	0.750 (0.500, 4.00)	1.50	-	-	

a: 投与量で補正した値

b: Median (Min, Max)

11) ジゴキシシン (TL037) : 資料番号 5.3.3.4-11 (参考)

P-糖たん白質の基質であるジゴキシシンの薬物動態に及ぼす TAK-375 の影響を検討するため無作為化非盲検 2 期クロスオーバー試験を実施した。本試験では 24 例が組み入れられ、20 例が治験を完了した。治験薬の投与は、ジゴキシシン単独投与及び TAK-375 16 mg 併用投与で、投与順序により I 及び II 群を設定し、各群に被験者を 12 例ずつ無作為割付けとし、各投与期間は 12 日間、ジゴキシシンの用量は、1 日目は 0.5 及び 0.25 mg を分割投与、2～12 日目は 0.2 mg を 1 日 1 回とした。ウォッシュアウト期間は 14 日間とした。

TAK-375 によるジゴキシシンの薬物動態への影響を表 2.7.2.2-26 に示す。ジゴキシシンの AUC_{0-τ} 及び C_{max} は、単独投与時と比較して TAK-375 併用投与時で約 3%及び 10%減少した。その LS Mean の比の信頼区間は C_{max} での下限値が 79%であったもののほぼ 80～125%の範囲内であり、薬物相互作用はほとんどないと考えられた。また、1 日目及び 12 日目のジゴキシシンの尿中排泄には単独投与時と併用投与時で差はみられなかった。

以上より、TAK-375 は P-糖たん白質の基質であるジゴキシシンの薬物動態に影響を及ぼさないことが示された。

表 2.7.2.2-26 TAK-375 によるジゴキシンの薬物動態への影響

	パラメータ (単位)	投与 薬剤	Mean±SD n=20	比較		
				LS Mean	比 (併用/単独) (%)	90%信頼区間 (%)
ジゴキシン	AUC _{0-τ} (ng·hr/mL)	単独	17.7±3.87	17.2	96.78	92.12, 101.68
		併用	16.9±3.65	16.7	-	-
	C _{max} (ng/mL)	単独	2.56±0.798	2.47	90.83	79.14, 104.24
		併用	2.35±0.739	2.25	-	-
	T _{max} ^a (hr)	単独	0.500 (0.500, 1.03)	-	-	-
		併用	1.00 (0.500, 4.00)	-	-	-

a: Median (Min, Max)

12) エタノール

① 薬物動態的相互作用 (TL028) : 資料番号 5.3.3.4-12 (参考)

エタノールが TAK-375 の未変化体及び代謝物の薬物動態に及ぼす影響、及び TAK-375 がエタノールの薬物動態に及ぼす影響を検討するため、無作為化プラセボ対照二重盲検 4 期クロスオーバー試験を実施した。本試験では 24 例が組み入れられ、22 例が試験を完了した。各被験者は 4 種類の投与 (TAK-375 単独、エタノール単独、併用及びプラセボ) を無作為の順序に組み合わせた I～IV の投与群に組入れ順に割り付けられた。各試験薬は 1 日 1 回、経口投与とし、朝食から約 1.5 時間後に TAK-375 32 mg 又はプラセボを投与し、その直後、10 分後及び 20 分後の 3 回にわたってエタノール 0.6 g/kg 又はプラセボを投与した。各投与期の間のウォッシュアウトは 6 日間とした。

エタノールによる TAK-375 及び主代謝物 M-II の薬物動態への影響を表 2.7.2.2-27 に示す。TAK-375 未変化体については、エタノール併用時の AUC、C_{max} は、TAK-375 単独投与時に比較して 40～50%増加した。AUC、C_{max} の LS Mean の比の信頼区間は 80～125%の範囲外であった。

M-II については、エタノール併用時の AUC、C_{max} は、単独投与時に比較してわずかに増加したが、LS Mean の比の信頼区間は 80～125%の範囲内であり、相互作用は見られなかった。

表 2.7.2.2-27 エタノールによる TAK-375 及び M-II の薬物動態への影響

	パラメータ (単位)	投与 薬剤	Mean±SD n=21	比較		
				LS Mean	比 (併用/単独) (%)	90%信頼区間 (%)
TAK-375	AUC _{0-inf} (ng·hr/mL)	単独	18.7±20.10	11.8	146.79	104.23, 206.73
		併用	25.1±25.11	17.4	-	-
	C _{max} (ng/mL)	単独	9.65±10.042	5.81	142.85	93.53, 218.19
		併用	13.7±18.14	8.30	-	-
t _{1/2} (hr)	単独	1.17±0.282	-	-	-	
	併用	1.18±0.438	-	-	-	
T _{max} ^a (hr)	単独	2.00 (0.500, 3.00)	2.00	-	-	
	併用	2.00 (0.500, 4.00)	2.00	-	-	
M-II	AUC _{0-inf} (ng·hr/mL)	単独	725±262.8	682	109.53	101.27, 118.46
		併用	777±213.4	748	-	-
	C _{max} (ng/mL)	単独	155±26.5	153	100.69	92.19, 109.97
		併用	157±28.8	154	-	-
t _{1/2} (hr)	単独	2.53±0.879	-	-	-	
	併用	2.72±0.902	-	-	-	
T _{max} ^a (hr)	単独	2.00 (1.00, 3.00)	2.00	-	-	
	併用	2.00 (1.00, 4.00)	2.00	-	-	

さらに、TAK-375 によるエタノールの薬物動態への影響を表 2.7.2.2-28 に示す。エタノール単回投与時の AUC_{0-inf} 及び C_{max} の単独投与時及び TAK-375 併用投与時の LS Mean の比の信頼区間はいずれも 80~125%の範囲内であり、単独投与時及び TAK-375 併用投与時で薬物動態に差はみられなかった。

表 2.7.2.2-28 TAK-375 によるエタノールの薬物動態への影響

	パラメータ (単位)	投与 薬剤	例 数	Mean±SD	比較		
					LS Mean	比 (併用/単独) (%)	90%信頼区間 (%)
エタノール	AUC _{0-inf} (µg·hr/mL)	単独	18	2283±579.9	2189	100.23	92.69, 108.38
		併用	18	2273±689.3	2194	-	-
	C _{max} (µg/mL)	単独	21	652±87.8	642	97.40	93.06, 101.95
		併用	21	630±109.8	626	-	-
	t _{1/2} (hr)	単独	21	1.30±0.708	-	-	-
		併用	21	1.27±0.560	-	-	-
	T _{max} ^a (hr)	単独	21	2.00 (1.00, 2.00)	2.00	-	-
		併用	21	2.00 (1.00, 2.00)	2.00	-	-

a: Median (Min, Max)

また、TAK-375 とエタノールの併用による薬力学的影響を検討する目的で、精神運動機能検査 (PVT)、VAS による覚醒度、記憶機能検査 (HVLТ) 及び注意機能検査 (DSST) に関する評価を行った。その結果を表 2.7.2.2-29 に示す。4 種類の投与群の一様性において、PVT の Lapse 数の AAUC 及び E_{max}、VAS の AAUC 及び E_{max}、HVLТ の 1.5 時間後の遅延再生スコアで有意差が認められた。また、投与群間の対比較においては、PVT の Lapse 数と VAS の AAUC、E_{max} 及び DSST の AAUC について、エタノール単独投与と併用投与の間に有意差が認められ、TAK-375 とエタノールの併用による相加的な作用が考えられた。一方、

HVLT ではエタノールの併用による影響はみられず、併用により記憶機能には影響を及ぼさないことが確認された。

表 2.7.2.2-29 TAK-375 とエタノールの併用による薬力学的影響 (TL028)

検査項目	評価指標	パラメータ	単位	LS Mean ^{d)}				p 値 (overall)	投与群間の対比較 p 値 ^{e)}		
				TAK-375 単独 (N=21)	エタノール単独 (N=21)	併用 (N=21)	プラセボ (N=21)		TAK-375 単独 vs. プラセボ	併用 vs. エタノール単独	
PVT	平均反応時間	AAUC ^{d)}	msec・hr	694.79	855.02	991.85	143.02	0.1661	0.1746	0.7342	
		E _{max} ^{e)}	msec	290.23	393.30	395.91	58.00	0.3750	0.2968	0.9906	
	Lapse 数 ^{a)}	AAUC ^{d)}	lapse 数・hr	30.71	8.38	45.94	-1.64	0.0012*	0.0120*	0.0039*	
		E _{max} ^{e)}	lapse 数	9.41	3.76	14.70	2.18	0.0002*	0.0170*	0.0005*	
	総誤答数	AAUC ^{d)}	誤答数・hr	1.17	1.48	4.73	4.12	0.9229	0.6429	0.6096	
		E _{max} ^{e)}	誤答数	2.60	2.13	4.09	1.35	0.4653	0.4832	0.2718	
VAS		AAUC ^{d)}	cm・hr	-13.03	-10.62	-19.29	-3.79	<0.0001*	0.0006*	0.0013*	
		E _{max} ^{e)}	cm	-2.93	-1.92	-3.38	-1.42	0.0013*	0.0057*	0.0073*	
HVLT	1.5hr	直後再生	スコア	-	25.26	24.67	23.53	24.25	0.5382	0.4024	0.3445
		遅延再生 ^{b)}	スコア	-	8.74	7.24	6.01	8.06	0.0004*	0.2762	0.0523
		単語認識 ^{b)}	スコア	-	11.18	9.98	10.37	10.67	0.0775	0.2755	0.4059
	24hr	直後再生	スコア	-	31.05	29.23	28.42	29.49	0.0912	0.1358	0.4343
		遅延再生 ^{c)}	スコア	-	9.73	9.12	8.71	9.00	0.2923	0.1781	0.4482
		単語認識 ^{c)}	スコア	-	11.54	11.37	11.35	11.41	0.7879	0.5161	0.9297
DSST	総正答数	AAUC ^{d)}	正答数・hr	39.66	47.96	16.76	37.32	0.1893	0.8734	0.0369*	
		E _{max} ^{e)}	正答数	7.25	8.66	5.32	7.63	0.8822	0.9286	0.4315	

a) 反応時間>500msec、b) 1.92 時間後、c) 24.42 時間後

d) 評価指標のスコア-時間曲線下面積 (投与前値での調整を含む)、e) 投与前値から最大の変化量 (増加又は減少)

f) PVT 検査は各群とも N=19、HVLT 検査の 1.5 時間後の遅延再生及び単語認識は各群とも N=20

g) 多重性の調整は未実施、*: p<0.05 (分散分析)

② 薬力学的相互作用 (TL043) : 資料番号 5.3.3.4-13 (参考)

①に示すとおり、TL028 において TAK375 とエタノールの薬力学的相互作用が示唆されたため、さらに薬力学的相互作用を検討するため、無作為化プラセボ対照二重盲検 4 期クロスオーバー試験を実施した。治験薬の投与は単回投与とし、(1)TAK-375 32 mg、(2)エタノール 0.6 g/kg、(3) TAK-375 32 mg とエタノール 0.6g/kg、(4)プラセボの 4 種類 (ダブルダミー法による) のいずれかの投与順序に無作為割付けとした。本試験では 28 例が組み入れられ、26 例が試験を完了した。

薬力学的検査として精神運動機能検査 (PVT)、VAS による覚醒度、記憶機能検査 (DWR)、注意機能検査 (DSST) を検討した結果を表 2.7.2.2-30 に示す。4 種類の薬剤の一様性において、PVT の平均反応時間の AAUC 及び E_{max}、VAS の AAUC、DSST の AAUC 及び E_{max} で有意差が認められた。また、投与群間の対比較においては、PVT の Lapse 数の E_{max}、VAS の AAUC、DSST の AAUC 及び E_{max} について、エタノール単独投与と併用投与の間に有意差が認められ、TAK-375 とエタノールの併用による相加的な作用が考えられた。一方、DWR ではエタノールの併用による影響はみられず、併用により記憶機能には影響を及ぼさないことが確認された。このことから、TAK-375 服薬時のアルコールの摂取には注意が必要で

あると考えられた。

表 2.7.2.2-30 TAK-375 とエタノールの併用による薬力学的影響 (TL043)

検査項目	評価指標	パラメータ	単位	LS Mean				p 値 (overall)	投与群間の対比較 p 値 ^{e)}	
				TAK-375 単独 (N=28)	エタノール 単独 (N=26)	併用 (N=26)	プラセボ (N=27)		TAK-375 単独 vs. プラセボ	併用 vs. エタノール 単独
				PVT	平均反応時間	AAUC ^{c)}	msec・hr		127.19	110.43
E _{max} ^{d)}	msec	36.09	36.12			62.66	19.42	0.0335*	0.2403	0.0711
Lapse 数 ^{a)}	AAUC ^{c)}	lapse 数・hr	6.63		3.72	8.64	3.20	0.2685	0.2652	0.1216
	E _{max} ^{d)}	lapse 数	2.57		1.67	4.09	1.85	0.1854	0.5409	0.0498*
総誤答数	AAUC ^{c)}	誤答数・hr	1.98		5.69	-1.64	-4.64	0.2859	0.2302	0.1978
	E _{max} ^{d)}	誤答数	0.21		2.51	0.46	0.39	0.4595	0.9150	0.2175
VAS		AAUC ^{c)}	cm・hr	-5.14	-6.48	-12.87	-3.25	0.0086*	0.5026	0.0299*
		E _{max} ^{d)}	cm	-1.83	-2.12	-2.78	-1.17	0.1563	0.3444	0.3511
DWR	D-Prime ^{b)}	AAUC ^{c)}	-	0.52	-0.32	1.17	-0.53	0.7321	0.5289	0.3818
		E _{max} ^{d)}	-	-0.25	-0.01	0.16	-0.39	0.6561	0.7627	0.7126
	平均反応時間 (正答)	AAUC ^{c)}	msec・hr	-543.78	-445.70	-773.67	332.59	0.4261	0.2066	0.6421
		E _{max} ^{d)}	msec	4.57	150.89	-79.32	366.20	0.1863	0.0919	0.2910
	平均反応時間 (誤答)	AAUC ^{c)}	msec・hr	1848.83	-3491.12	-3405.29	-2376.36	0.5136	0.3045	0.9836
		E _{max} ^{d)}	msec	2004.07	252.68	-403.57	542.18	0.1506	0.1763	0.5505
DSST	総正答数	AAUC ^{c)}	正答数・hr	-17.36	-12.96	-47.94	-10.85	0.0018*	0.5229	0.0013*
		E _{max} ^{d)}	正答数	-4.43	-5.48	-11.69	-3.39	0.0123*	0.6919	0.0236*

a) 反応時間>500msec、b) 正答率に相関するパラメータ

c) 評価指標のスコア-時間曲線下面積 (投与前値での調整を含む)、d) 投与前値から最大の変化量 (増加又は減少)

e) 多重性の調整は未実施、*: p<0.05 (分散分析)

13) セルトラリン (TL050) : 資料番号 5.3.3.4-14 (参考)

抗うつ薬のセルトラリンが TAK-375 及び主代謝物 M-II の薬物動態に及ぼす影響、及び TAK-375 がセルトラリンの薬物動態に及ぼす影響を検討するため、非盲検試験を実施した。本試験には 48 例が組み入れられ、全例が試験を完了した。被験者は組み入れ順に、以下の投与順序のいずれかに割り付けられた。

投与順序 I : 1 日目に TAK-375 8 mg を単回投与、15~26 日目にセルトラリン 50 mg を 1 日 1 回投与、27 日目に TAK-375 8 mg 及びセルトラリン 50 mg を併用投与

投与順序 II : 1 日目にセルトラリン 50 mg を単回投与、15~26 日目に TAK-375 8 mg を 1 日 1 回投与、27 日目に TAK-375 8 mg 及びセルトラリン 50 mg を併用投与

セルトラリンによる TAK-375 及び M-II の薬物動態への影響を表 2.7.2.2-31 に示す。セルトラリン併用時の TAK-375 未変化体の AUC、C_{max} は単独投与時に比べ、それぞれ 23%、及び 43%低下した。これらパラメータの LS Mean の比の信頼区間は 80~125%の範囲外であった。セルトラリン併用時の M-II の AUC は単独投与時に比べてほとんど差は見られなかったが、C_{max} は 18%低下した。

表 2.7.2.2-31 セルトラリンによる TAK-375 及び M-II の薬物動態への影響

化合物	パラメータ (単位)	投与 薬剤	例数	Mean±SD	比較		
					LS Mean	比(併用/単独)(%)	90%信頼区間 (%)
TAK-375	AUC _{0-inf} (ng·hr/mL)	単独	18	4.06±3.159	3.13	77.09	61.59~96.50
		併用	18	3.11±2.471	2.42	—	—
	C _{max} (ng/mL)	単独	24	4.20±3.755	2.85	56.78	43.30~74.46
		併用	24	2.79±2.987	1.62	—	—
	t _{1/2} (hr)	単独	18	0.98±0.380	—	—	—
		併用	18	0.95±0.444	—	—	—
T _{max} ^{a)} (hr)	単独	24	0.500 (0.250, 0.750)	0.500	—	—	
	併用	24	0.750 (0.500, 1.500)	0.750	—	—	
M-II	AUC _{0-inf} (ng·hr/mL)	単独	24	182.3±60.42	173.3	97.54	91.59~103.87
		併用	24	176.3±55.86	169.0	—	—
	C _{max} (ng/mL)	単独	24	74.1±20.39	71.2	82.09	75.03~89.81
		併用	24	61.5±20.71	58.5	—	—
	t _{1/2} (hr)	単独	24	2.16±0.32	—	—	—
		併用	24	2.11±0.37	—	—	—
T _{max} ^{a)} (hr)	単独	24	0.750 (0.500, 1.500)	0.750	—	—	
	併用	24	0.775 (0.500, 1.500)	0.775	—	—	

a) 中央値 (最小値, 最大値)

さらに、TAK-375 によるセルトラリン及び主代謝物である脱メチルセルトラリンの薬物動態への影響を表 2.7.2.2-32 に示す。TAK-375 併用時のセルトラリン未変化体の AUC、C_{max} は単独投与時とほとんど差はなかった。これらパラメータの LS Mean の比の信頼区間は C_{max} の上限値が 127%であったものの、ほぼ 80~125%の範囲内であった。TAK-375 併用時の脱メチルセルトラリンの AUC 及び C_{max} は単独投与時に比べてほとんど差は見られなかった。以上のことから、TAK-375 はセルトラリンの代謝に影響を与えないと考えられた。

表 2.7.2.2-32 TAK-375 によるセルトラリンの薬物動態への影響

化合物	パラメータ (単位)	投与 薬剤	例数	Mean±SD	比較		
					LS Mean	比(併用/単独)(%)	90%信頼区間 (%)
セルト ラリン	AUC _{0-inf} (hr·ng/mL)	単独	24	408.8±190.35	373.5	111.00	104.40~118.02
		併用	24	444.1±168.75	414.6	—	—
	C _{max} (ng/mL)	単独	24	14.9±7.09	13.6	114.98	103.94~127.19
		併用	24	16.5±5.75	15.5	—	—
	t _{1/2} (hr)	単独	24	28.5±6.82	—	—	—
		併用	24	32.6±20.89	—	—	—
T _{max} ^{a)} (hr)	単独	24	6.00 (4.00, 8.00)	6.00	—	—	
	併用	24	6.00 (4.00, 6.00)	6.00	—	—	
脱メチ ルセル トラリ ン	AUC _{0-inf} (hr·ng/mL)	単独	17	510.8±193.76	482.1	103.40	98.41~108.65
		併用	17	528.6±195.11	498.5	—	—
	C _{max} (ng/mL)	単独	24	4.88±1.331	4.73	104.92	99.04~111.16
		併用	24	5.12±1.454	4.96	—	—
	t _{1/2} (hr)	単独	23	66.1±21.97	—	—	—
		併用	23	77.4±29.01	—	—	—
T _{max} ^{a)} (hr)	単独	24	11.00 (6.00, 120.00)	11.00	—	—	
	併用	24	16.00 (4.00, 96.00)	16.00	—	—	

a) 中央値 (最小値, 最大値)

14) ガバペンチン (TL054) : 資料番号 5.3.3.4-15 (参考)

抗てんかん薬のガバペンチンが TAK-375 及び主代謝物 M-II の薬物動態に及ぼす影響、及び TAK-375 がガバペンチンの薬物動態に及ぼす影響を検討するため、非盲検試験を実施した。本試験には 48 例が組み入れられ、全例が試験を完了した。被験者は組み入れ順に、以下の投与順序のいずれかに割り付けられた。

投与順序 I : 1 日目に TAK-375 8 mg を単回投与、5~10 日目にガバペンチン 400 mg を 1 日 3 回投与、11 日目に TAK-375 8 mg 及びガバペンチン 400 mg を併用投与

投与順序 II : 1 日目にガバペンチン 400 mg を単回投与、5~10 日目に TAK-375 8 mg を 1 日 1 回投与、27 日目に TAK-375 8 mg 及びガバペンチン 400 mg を併用投与

ガバペンチンによる TAK-375 及び M-II の薬物動態への影響を表 2.7.2.2-33 に示す。ガバペンチン併用時の TAK-375 未変化体の AUC、 C_{max} は単独投与時に比べ、それぞれ 14 及び 27% 増加した。これらパラメータの LS Mean の比の信頼区間は 80~125% の範囲外であった。ガバペンチン併用時の M-II の AUC、 C_{max} は単独投与時に比べてそれぞれ 1~24% 及び 22% 低下した。

表 2.7.2.2-33 ガバペンチンによる TAK-375 及び M-II の薬物動態への影響

化合物	パラメータ (単位)	投与 薬剤	例数	Mean \pm SD	比較		
					LS Mean	比 (併用/単独) (%)	90% 信頼区間 (%)
TAK-375	AUC _{0-inf} (ng·hr/mL)	単独	20	10.01 \pm 10.667	5.98	113.74	93.35~138.59
		併用	20	11.57 \pm 13.473	6.80	—	—
	C_{max} (ng/mL)	単独	24	7.70 \pm 9.330	4.01	126.95	102.51~157.20
		併用	24	9.28 \pm 10.868	5.09	—	—
	$t_{1/2}$ (hr)	単独	20	1.58 \pm 0.837	—	—	—
		併用	20	1.41 \pm 0.598	—	—	—
$T_{max}^a)$ (hr)	単独	24	0.750 (0.500, 2.500)	0.750	—	—	
	併用	24	0.750 (0.250, 1.500)	0.750	—	—	
M-II	AUC _{0-inf} (ng·hr/mL)	単独	21	201.31 \pm 67.805	189.3	100.64	94.95~106.67
		併用	21	200.68 \pm 64.772	190.5	—	—
	C_{max} (ng/mL)	単独	24	62.68 \pm 20.98	59.2	78.44	58.77~104.70
		併用	24	57.09 \pm 22.73	46.5	—	—
	$t_{1/2}$ (hr)	単独	21	2.49 \pm 0.577	—	—	—
		併用	21	2.60 \pm 0.511	—	—	—
$T_{max}^a)$ (hr)	単独	24	1.000 (0.500, 4.000)	1.000	—	—	
	併用	24	1.000 (0.750, 5.000)	1.000	—	—	

a) 中央値 (最小値, 最大値)

さらに、TAK-375 によるガバペンチンの薬物動態への影響を表 2.7.2.2-34 に示す。TAK-375 併用時のガバペンチンの AUC、 C_{max} は単独投与時と比べわずかに増加したもののほとんど差はなかった。これらパラメータの LS Mean の比の信頼区間はいずれも 80~125% の範囲内であり、TAK-375 はガバペンチンの薬物動態に影響を与えないと考えられた。

表 2.7.2.2-34 TAK-375 によるガバペンチンの薬物動態への影響

化合物	パラメータ (単位)	投与 薬剤	例数	Mean±SD	比較		
					LS Mean	比(併用/単独)(%)	90%信頼区間 (%)
ガバペンチン	AUC _{0-inf} (ng·hr/mL)	単独	24	35.19±7.500	34.4	109.98	100.95~119.81
		併用	24	38.92±8.494	37.8	—	—
	C _{max} (ng/mL)	単独	24	3.99±0.877	3.89	107.68	99.71~116.29
		併用	24	4.33±1.083	4.19	—	—
	t _{1/2} (hr)	単独	24	5.17±0.980	—	—	—
		併用	24	5.00±0.941	—	—	—
	T _{max} ^{a)} (hr)	単独	24	2.500 (1.500, 6.000)	2.500	—	—
		併用	24	3.000 (1.500, 5.000)	3.000	—	—

a) 中央値 (最小値, 最大値)

15) ドネペジル (TL056) : 資料番号 5.3.3.4-16 (参考)

アルツハイマー型認知症治療薬のドネペジルが TAK-375 及び主代謝物 M-II の薬物動態に及ぼす影響、及び TAK-375 がドネペジルの薬物動態に及ぼす影響を検討するため、非盲検試験を実施した。本試験には 48 例が組み入れられ、45 例が試験を完了した。被験者は以下の投与順序のいずれかに割り付けられた。

投与順序 I : 1 日目に TAK-375 8 mg を単回投与、投与 5~11 日目にドネペジル 5 mg を 1 日 1 回投与、12~26 日目にドネペジル 10 mg を 1 日 1 回投与、27 日目に TAK-375 8 mg 及びドネペジル 10 mg を併用投与

投与順序 II : 1 日目にドネペジル 5 mg を単回投与、20~26 日目に TAK-375 8 mg を 1 日 1 回投与、27 日目に TAK-375 8 mg 及びドネペジル 5 mg を併用投与

ドネペジルによる TAK-375 及び M-II の薬物動態への影響を表 2.7.2.2-35 に示す。ドネペジル併用時の TAK-375 未変化体の AUC は単独投与時に比べほぼ 100%、C_{max} は、およそ 90%増加した。これらパラメータの LS Mean の比の信頼区間は 80~125%の範囲外であった。ドネペジル併用時の M-II の AUC、C_{max} は単独投与時に比べほとんど差はなかった。

表 2.7.2.2-35 ドネペジルによる TAK-375 及び M-II の薬物動態への影響

化合物	パラメータ (単位)	投与 薬剤	例 数	Mean±SD	比較		
					LS Mean	比(併用/単独)(%)	90%信頼区間(%)
TAK-375	AUC _{0-inf} (ng·hr/mL)	単独	21	6.56±7.956	3.74	199.57	144.94~274.80
		併用	21	10.38±9.332	7.46	—	—
	C _{max} (ng/mL)	単独	22	5.21±7.094	2.91	186.61	136.47~255.15
		併用	22	8.65±9.499	5.43	—	—
	t _{1/2} (hr)	単独	21	1.43±0.899	—	—	—
		併用	21	2.33±2.299	—	—	—
	T _{max} ^{a)} (hr)	単独	22	0.750 (0.500, 1.500)	0.750	—	—
		併用	22	0.875 (0.500, 2.500)	0.875	—	—
M-II	AUC _{0-inf} (ng·hr/mL)	単独	22	206.33±57.769	198.6	107.50	102.15~113.13
		併用	22	223.79±67.951	213.5	—	—
	C _{max} (ng/mL)	単独	22	63.96±13.108	62.7	97.01	91.76~102.56
		併用	22	61.86±11.513	60.8	—	—
	t _{1/2} (hr)	単独	22	2.68±0.841	—	—	—
		併用	22	2.79±0.941	—	—	—
	T _{max} ^{a)} (hr)	単独	22	1.000 (0.500, 2.500)	1.000	—	—
		併用	22	1.000 (0.750, 2.500)	1.000	—	—

a) 中央値(最小値, 最大値)

さらに、TAK-375 がドネペジルの薬物動態に及ぼす影響を表 2.7.2.2-36 に示す。TAK-375 併用時のドネペジルの AUC、C_{max} は単独投与時と比べほとんど差はなかった。これらパラメータの LS Mean の比の信頼区間はいずれも 80~125%の範囲内であり、TAK-375 はドネペジルの薬物動態に影響を与えないと考えられた。

表 2.7.2.2-36 TAK-375 によるドネペジルの薬物動態への影響

化合物	パラメータ (単位)	投与 薬剤	例 数	Mean±SD	比較		
					LS Mean	比(併用/単独)(%)	90%信頼区間(%)
ドネペ ジル	AUC _{0-inf} (ng·hr/mL)	単独	4	200.22±37.209	—	—	—
		併用	4	209.29±48.521	—	—	—
	C _{max} (ng/mL)	単独	22	7.55±1.623	7.38	102.49	97.60~107.63
		併用	22	7.80±1.884	7.56	—	—
	t _{1/2} (hr)	単独	20	64.05±16.848	—	—	—
		併用	20	70.03±14.043	—	—	—
	T _{max} ^{a)} (hr)	単独	22	3.000 (2.000, 4.000)	3.000	—	—
		併用	22	3.000 (2.000, 8.000)	3.000	—	—

a) 中央値(最小値, 最大値)

16) ゾルピデム (TL070) : 資料番号 5.3.3.4-17 (参考)

睡眠薬のゾルピデムが TAK-375 及び主代謝物 M-II の薬物動態に及ぼす影響並びに TAK-375 がゾルピデムの薬物動態に及ぼす影響を検討するため、非盲検試験を実施した。本試験には 48 例が組み入れられ、47 例が試験を完了した。被験者は組み入れ順に、以下の投与順序のいずれかに割り付けられた。

投与順序 I : 1 日目に TAK-375 8 mg を単回投与、5~10 日目にゾルピデム 10 mg を 1 日 1 回投与、11 日目に TAK-375 8 mg 及びゾルピデム 10 mg を併用投与

投与順序 II : 1 日目にゾルピデム 10 mg を単回投与、5~10 日目に TAK-375 8 mg を 1

日 1 回投与、11 日目に TAK-375 8 mg 及びゾルピデム 10 mg を併用投与

ゾルピデムによる TAK-375 及び M-II の薬物動態への影響を表 2.7.2.2-37 に示す。ゾルピデム併用時の TAK-375 未変化体の AUC、 C_{max} は単独投与時に比べ、それぞれ 9 及び 3% 増加した。これらパラメータの LS Mean の比の信頼区間は 80~125% の範囲外であった。ゾルピデム併用時の M-II の AUC は単独投与時に比べてほとんど差は見られなかったが、 C_{max} は 14% 低下した。

表 2.7.2.2-37 ゾルピデムによる TAK-375 及び M-II の薬物動態への影響

化合物	パラメータ (単位)	投与 薬剤	例数	Mean ± SD	比較		
					LS Mean	比 (併用/単独) (%)	90%信頼区間 (%)
TAK-375	AUC _{0-inf} (ng·hr/mL)	単独	20	5.50 ± 4.296	4.28	108.93	89.52~132.55
		併用	20	5.64 ± 4.509	4.66	—	—
	C_{max} (ng/mL)	単独	24	4.02 ± 4.106	2.37	103.16	78.13~136.20
		併用	23	3.29 ± 2.537	2.45	—	—
	T_{max} (hr) ^{a)}	単独	24	0.500 (0.500, 1.000)	0.500	—	—
		併用	23	0.533 (0.500, 1.033)	0.533	—	—
	CL/F (L/hr)	単独	20	2485.70 ± 1843.297	—	—	—
		併用	20	2254.63 ± 1439.834	—	—	—
M-II	AUC _{0-inf} (ng·hr/mL)	単独	24	174.10 ± 43.492	172.00	100.20	95.31~105.35
		併用	23	175.89 ± 36.200	172.35	—	—
	C_{max} (ng/mL)	単独	24	63.45 ± 17.275	62.20	85.97	80.32~92.02
		併用	23	54.74 ± 11.909	53.48	—	—
	T_{max} (hr) ^{a)}	単独	24	1.000 (0.500, 1.000)	1.000	—	—
		併用	23	1.000 (0.500, 2.000)	1.000	—	—

a) 中央値 (最小値, 最大値)

さらに、TAK-375 によるゾルピデムの薬物動態への影響を表 2.7.2.2-38 に示す。TAK-375 併用時のゾルピデムの AUC、 C_{max} は単独投与時と比較して TAK-375 併用投与時で約 2% 及び 16% 減少した。これらパラメータの LS Mean の比の信頼区間は C_{max} での下限値が 77% であったもののほぼ 80~125% の範囲内であり、薬物相互作用はないものと考えられた。

表 2.7.2.2-38 TAK-375 によるゾルピデムの薬物動態への影響

化合物	パラメータ (単位)	投与 薬剤	例数	Mean ± SD	比較		
					LS Mean	比 (併用/単独) (%)	90%信頼区間 (%)
ゾルピデム	AUC _{0-inf} (ng·hr/mL)	単独	24	589.64 ± 209.570	551.33	97.77	92.24~103.62
		併用	24	574.63 ± 203.638	539.01	—	—
	C_{max} (ng/mL)	単独	24	189.17 ± 56.957	181.27	84.34	76.94~92.46
		併用	24	158.74 ± 42.569	152.89	—	—
	T_{max} (hr) ^{a)}	単独	24	0.500 (0.500, 2.000)	0.500	—	—
		併用	24	0.817 (0.500, 2.000)	0.817	—	—
	CL/F (L/hr)	単独	24	19.65 ± 9.101	—	—	—
		併用	24	19.90 ± 8.070	—	—	—

a) 中央値 (最小値, 最大値)

(5) 薬力学 (PD) 試験

国内外の第 I 相試験において、健常者を対象に薬物動態の薬力学的パラメータに及ぼす影響を検討する目的で、注意機能検査、精神運動機能検査、自覚的眠気調査、記憶機能

検査等を実施した。これらの第 I 相試験は、いずれも薬物動態学的パラメータのバラツキが大きく、かつ少数被験者による検討ではあるが、ほとんどのパラメータで TAK-375 投与とプラセボ投与との差はみられなかった。また、TAK-375 投与量が増加してもこれらのパラメータに変化はみられなかった。したがって、これらの薬力学的パラメータと薬物動態パラメータに明確な関連性はないと考えられた。

(6) 欧米における薬物動態試験

外国において健常成人を対象に実施した薬物動態試験の結果を以下に記述した。なお、年齢、性、肝障害、腎障害による薬物動態の影響に関する検討結果は(3)薬物動態に影響を与える内因的要因の検討に、薬物相互作用についての検討結果は(4)薬物動態に影響を与える外因的要因（薬物相互作用）の検討に記述した。

1) 単回投与試験 (PNFP001) : 資料番号 5.3.3.1-5 (参考)

外国人健常成人男女 60 例を対象に、TAK-375 の 4、8、16、32 及び 64 mg を空腹時に単回経口投与した時の薬物動態を検討した。本試験はプラセボを対照とした無作為化二重盲検法で実施し、各投与量ステップの被験者数は、TAK-375 群 8 例（男性 6 例、女性 2 例）及びプラセボ群 4 例（男性 3 例、女性 1 例）で合計 12 例（男性 9 例、女性 3 例）とした。なお、試験中に中止した被験者はなかった。

未変化体及び主代謝物 M-II の血清中濃度推移及び薬物動態学的パラメータをそれぞれ図 2.7.2.2-13 及び表 2.7.2.2-39 に示す。

未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-inf} は被験者ごとのバラツキは大きかったが、ほぼ投与量の増加に伴って増加した。一方、 T_{max} には投与量増加の影響はほとんどなく、中央値は 0.75～1.00 hr とほぼ同様であった。また、 $t_{1/2}$ の平均値は 0.83～1.90 hr の範囲であった。

血清中濃度が最も高かったのは M-II であり、未変化体の数 10 倍の値を示し、被験者ごとのバラツキは小さかった。 C_{max} 及び AUC_{0-inf} はほぼ投与量の増加に伴って増加したが、 T_{max} 、 $t_{1/2}$ は投与量増加の影響は小さかった。

尿中排泄率は投与量にかかわらずほぼ一定であり、測定した未変化体、M-I、M-II、M-III 及び M-IV の合計の排泄率は 5% 程度であった。

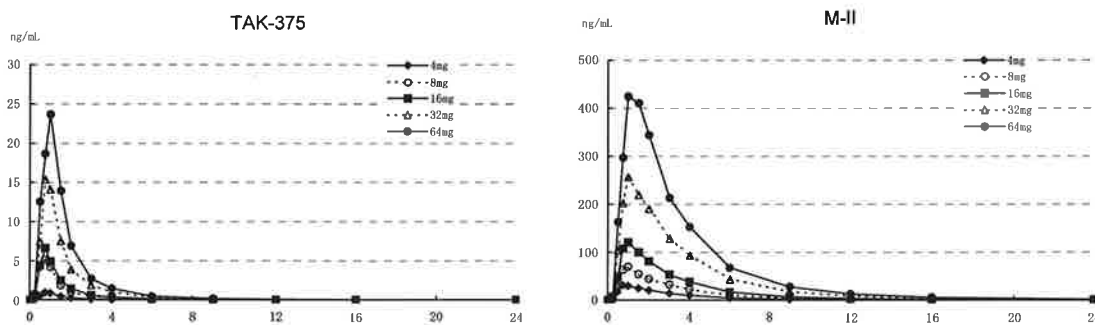


図 2.7.2.2-13 血清中濃度推移 (TAK-375 及び M-II)

表 2.7.2.2-39 薬物動態学的パラメータ (TAK-375 及び M-II)

	パラメータ (単位)	TAK-375 投与量 (朝空腹時投与) n=8				
		4 mg	8 mg	16 mg	32 mg	64 mg
TAK-375	AUC _{0-inf} (ng·hr/mL)	1.71±1.95*	6.95±7.50	9.88±7.68**	22.50±18.10	36.10±25.72
	C _{max} (ng/mL)	1.15±1.25	5.73±5.58	6.92±5.32	17.41±13.21	25.86±19.87
	t _{1/2} (hr)	0.83±0.35*	1.36±0.50	1.28±0.42**	1.59±0.59	1.90±1.01
	T _{max} ^a (hr)	0.750 (0.50, 1.50)	0.750 (0.50, 1.00)	0.750 (0.50, 1.00)	0.750 (0.50, 1.50)	1.000 (0.50, 1.50)
M-II	AUC _{0-inf} (ng·hr/mL)	101.92±42.24	224.62±54.55	384.86±123.28	914.87±215.84	1515.45±584.47
	C _{max} (ng/mL)	34.40±11.54	73.01±16.69	129.34±34.64	283.63±80.66	463.25±112.90
	t _{1/2} (hr)	2.27±0.96	2.62±0.44	2.56±0.59	3.17±0.64	3.39±0.72
	T _{max} ^a (hr)	0.750 (0.50, 1.50)	1.000 (0.50, 1.50)	1.000 (0.75, 1.50)	1.000 (0.50, 2.00)	1.250 (0.75, 2.00)

Mean±SD

*n=6, **n=7

a: Median (Min, Max)

2) 反復投与試験 (EC002) : 資料番号 5.3.3.1-6 (参考)

外国人健常成人男女を対象に、TAK-375 の 16 及び 64 mg を 1 日 1 回 (夕食 3 時間後)、7 日間反復経口投与した時の薬物動態を検討した。本試験はプラセボを対照とした無作為化二重盲検法により 24 例 (各投与量: TAK-375 群 20 例、プラセボ群 4 例) で実施した。なお、試験中に中止した被験者は 1 例であった。

未変化体及び主代謝物 M-II の血清中濃度推移及び薬物動態学的パラメータをそれぞれ図 2.7.2.2-14 及び表 2.7.2.2-40 に示す。

TAK-375 の 16 及び 64 mg 投与時のいずれにおいても TAK-375 は速やかに吸収され、また、速やかに血中より消失した。

未変化体の C_{max} 及び AUC は、単回投与試験 (PNFP001) と同様に、被験者ごとのバラツキが大きかった。未変化体及び M-II の C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ の平均値は、投与量の増加に伴って増加する傾向がみられた。16 mg 投与時及び 64 mg 投与時における投与 7 日目の未変化体の AUC は、投与 1 日目に比べそれぞれ増加した。T_{max} の中央値及び t_{1/2} の平均値はいずれの投与量及び投与 1、7 日目でも同程度であり、それぞれ、0.75~0.88 hr、1.27~1.52 hr であった。M-II の T_{max} の中央値及び t_{1/2} の平均値はいずれの投与量及び投与 1、7 日目でもほぼ同様であり、それぞれ、1.00~1.50 hr、2.36~2.72 hr であった。

薬剤投与前の血清中濃度 (トラフ値) でみると、未変化体、M-I 及び M-III は検出されなかったが、M-II 及び M-IV は検出された。いずれの投与量でも 4 日目以降は同程度の値を示し、定常状態に達していると考えられた。

尿中の未変化体は 16 mg 投与時には検出されなかったが、64 mg 投与時には低濃度であるが検出された。尿中には代謝物 (M-I ~M-IV) が検出されたが、いずれの投与量でも検出された主な成分は M-IV であった。

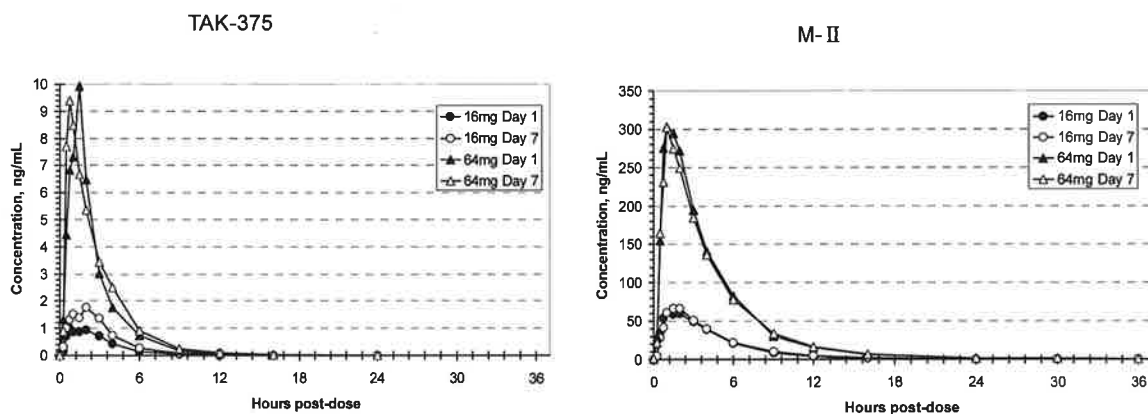


図 2.7.2.2-14 血清中濃度推移 (TAK-375 及び M-II)

表 2.7.2.2-40 薬物動態学的パラメータ (TAK-375 及び M-II)

	パラメータ (単位)	TAK-375 投与量 (夕食 3 時間後の 22 時に投与)			
		n=20			
		16 mg		64 mg	
		1 日目	7 日目	1 日目	7 日目
TAK-375	AUC ₀₋₂₄ * (ng·hr/mL)	3.76±7.00	6.63±14.08	23.71±45.57	25.16±40.72
	C _{max} (ng/mL)	1.58±2.34	2.58±4.23	14.69±25.78	13.00±13.49
	t _{1/2} (hr)	1.49±0.51	1.27±0.39	1.40±0.63	1.52±0.57
	T _{max} ^a (hr)	0.88 (0.50, 2.00)	0.88 (0.50, 3.00)	0.75 (0.50, 2.00)	0.75 (0.50, 2.00)
M-II	AUC ₀₋₂₄ * (ng·hr/mL)	325.67±193.06	343.69±217.41	1380.33±749.94	1322.08±744.79
	C _{max} (ng/mL)	78.22±30.54	83.13±26.84	388.0±161.2	350.2±93.9
	t _{1/2} (hr)	2.38±0.66	2.36±0.63	2.72±0.88	2.57±0.73
	T _{max} ^a (hr)	1.50 (0.75, 3.00)	1.50 (0.50, 3.00)	1.00 (0.50, 3.00)	1.00 (0.50, 3.00)

Mean±SD

* 1 日目 : AUC_{0-inf}, 7 日目 : AUC₀₋₂₄

a: Median (Min, Max)

3) 標識化合物を用いた mass balance study (EC004) : 資料番号 5.3.3.1-4 (参考)

外国人健康成人男子 6 例を対象に、¹⁴C]TAK-375 16 mg を空腹時単回投与し、総放射能及び薬物動態を検討した。なお、試験中に中止した被験者はなかった。

未変化体、M-II 及び総放射能の血清中濃度推移を図 2.7.2.2-15 に、未変化体、M-I、M-II、M-III、M-IV 及び総放射能の累積排泄量を表 2.7.2.2-41 及び図 2.7.2.2-16 に示した。

¹⁴C]TAK-375 単回投与時の未変化体及び主代謝物 M-II の薬物動態は、非標識 TAK-375 により得られている結果とほぼ同様であった。

血清中の放射能の消失半減期は 112 時間であり、投与後 192 時間までに、投与された総放射能のうち約 84% が腎から尿中へ排泄され、約 4% が糞中に排泄された。また、総放射能による総曝露量は、未変化体と代謝物 (M-I ~ M-IV) を合わせた総薬物曝露量の約 7 倍であり、血清中の放射能成分から同定された M-I ~ M-IV 以外の主な代謝物は、M-IX グルクロン酸抱合体、M-VIII グルクロン酸抱合体であった。尿中では M-VIII、M-VIII グルクロン酸抱合体が多く検出された。

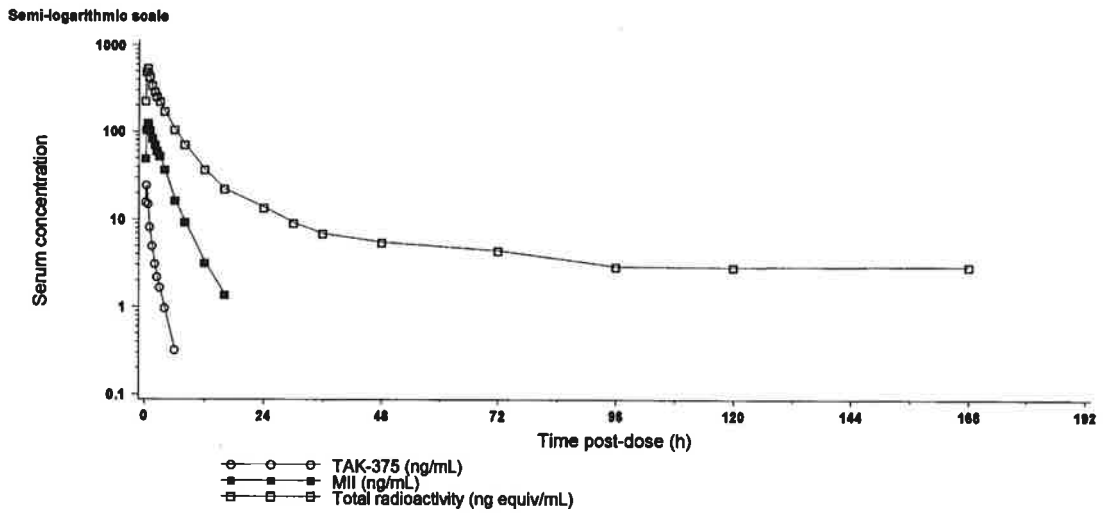


図 2.7.2.2-15 血清中濃度推移 (TAK-375、M-II 及び総放射能) (片対数)

表 2.7.2.2-41 累積排泄率 (未変化体及び代謝物の尿中排泄率、尿中及び糞中の総放射能)

パラメータ (単位)	尿中排泄率						総放射能		
	未変化体	M- I	M- II	M- III	M- IV	合計	尿中	糞中	合計
例数	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Ae (0-48h) (μg)	0.0911 \pm 0.149	140 \pm 56.7	8.71 \pm 6.64	1.37 \pm 1.77	683 \pm 195	—	—	—	—
fe (0-48h) (%)	0.000569 \pm 0.000931	0.777 \pm 0.316	0.0513 \pm 0.0391	0.00815 \pm 0.0105	3.83 \pm 1.09	4.66 \pm 1.02	84.31 \pm 2.63 ^a	3.96 \pm 1.33 ^a	88.27 \pm 2.32 ^a

Mean \pm SD

a: fe (0-192h)

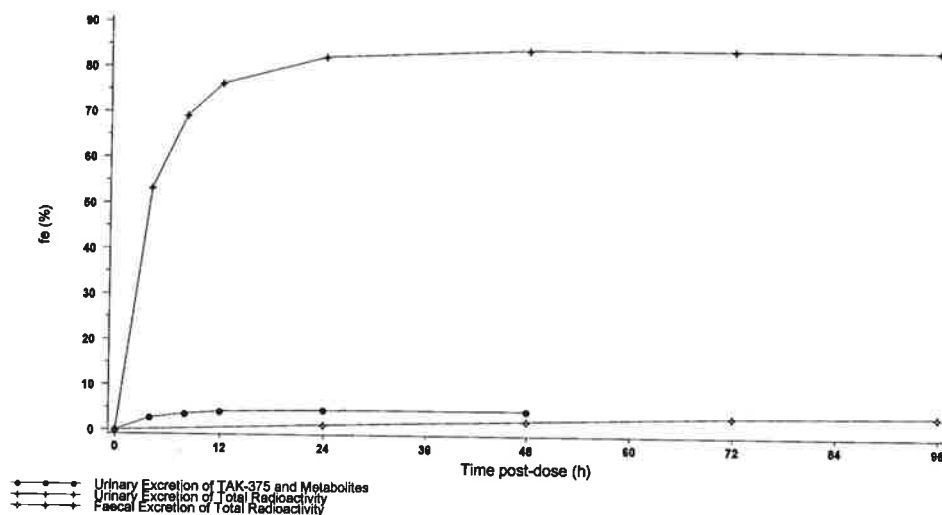


図 2.7.2.2-16 尿中及び糞中への総放射能の累積排泄率と未変化体・代謝物 (M- I ~M- IV) 合計の累積尿中排泄率

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

TAK-375 は経口投与後速やかに吸収され、未変化体は約 1 時間で C_{max} に達した。また未変化体は血清中から速やかに消失し、半減期は約 1.5 時間であった。未変化体の C_{max} 、AUC は被験者ごとのバラツキが大きいものの、平均値はほぼ投与量の増加に伴い上昇した。TAK-375 は吸収後速やかに代謝され、血清中の主代謝物である M-II の C_{max} 、AUC は未変化体の 30~100 倍の値を示した。また M-II の T_{max} は 2 時間以内、半減期は約 2 時間であった。M-II の被験者ごとのバラツキは小さく、 C_{max} 、AUC の平均値は投与量の増加に伴って上昇した

標識体を用いた外国試験成績から、TAK-375 は経口投与後大部分が吸収されると考えられたが、絶対バイオアベイラビリティはおよそ 1.77% と低く、これは TAK-375 が初回通過効果による影響を大きく受けるためと考えられた。

(1) 非臨床試験における薬物代謝及び薬物相互作用の結果並びにその臨床的な意味

In vitro 試験の結果から TAK-375 は良好な膜透過性を有し、血球への移行及び血漿たん白への結合は濃度に依存せず、各々 20.9~22.0%、85.1~88.1% であり、血球移行性や血漿たん白結合の変化により血漿中遊離体濃度が著しく変動することはないと考えられた。

また、TAK-375 は体内で酸化により M-I、M-II、M-III、M-IV、M-VIII及び M-IX に代謝され、M-VIII及び M-IX はさらにグルクロン酸抱合を受けると考えられた。ヒト CYP 発現ミクロソームによる代謝、及びヒト肝ミクロソームを用いて TAK-375 の代謝活性と CYP 各分子種の標準基質に対する代謝活性との相関を検討した結果、TAK-375 の肝代謝には CYP1A2 が主に関与していること、CYP2C サブファミリー及び CYP3A4 も一部関与していることが示唆された。

CYP 阻害について 11 種のヒト CYP 分子種 (CYP1A1、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9*1、CYP2C9*2、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4) に対して TAK-375 と M-II の阻害作用を検討したが、いずれも CYP 分子種による代謝への TAK-375 及び M-II の阻害作用は弱く、臨床用量 (8 mg) におけるヒト血清中濃度 (未変化体の C_{max} : 1.47 ng/mL、M-II の C_{max} : 54.15 ng/mL) において阻害作用はほとんどないと考えられた。また、CYP3A4 誘導についても弱く、臨床用量において影響はないものと考えられた。

さらに、TAK-375 の代謝に及ぼす CYP1A2 阻害薬の影響を検討した結果、TAK-375 の代謝は強い CYP1A2 阻害作用を有するフルボキサミン (10 $\mu\text{mol/L}$) によって約 60~65% 阻害され、CYP2C9 阻害作用を有するフルコナゾール (100 $\mu\text{mol/L}$) によって約 50% 阻害されることが示された。さらに、 $[^{14}\text{C}]$ TAK-375 (50 $\mu\text{mol/L}$) を用い、 $[^{14}\text{C}]$ TAK-375 の消失又は M-II の生成に及ぼす複数の薬物の影響を調べた結果、 $[^{14}\text{C}]$ TAK-375 の消失に対するフルボキサミン及びケトコナゾールの IC_{50} 値は 1.7 $\mu\text{mol/L}$ 及び 1.8 $\mu\text{mol/L}$ と同程度であったが、M-II の生成に対する IC_{50} 値は 0.20 $\mu\text{mol/L}$ 及び 21 $\mu\text{mol/L}$ で、フルボキサミンが M-II の生成を特に強く阻害することが示された。

(2) TAK-375 の臨床薬物動態

1) 曝露量の用量相関

TAK-375 0.3~16mg を投与した際の未変化体の C_{max} 、 AUC_{0-24} は個体間変動が大きく、これは TAK-375 が初回通過効果による影響を大きく受けるためと考えられた。CPH001 における未変化体及び M-II の C_{max} 、 AUC_{0-24} と投与量との関係を図 2.7.2.3-1 に示す。未変化体では 2mg と 4mg で投与量の増加に伴う C_{max} 及び AUC_{0-24} の増加が認められなかったが、検討した用量範囲 (0.3~16 mg) 全体ではほぼ投与量の増加に伴う曝露量の増加が認められた。一方、主代謝物である M-II は比較的個体間変動が小さく、 C_{max} 、 AUC_{0-24} は投与量に比例した増加を示した。

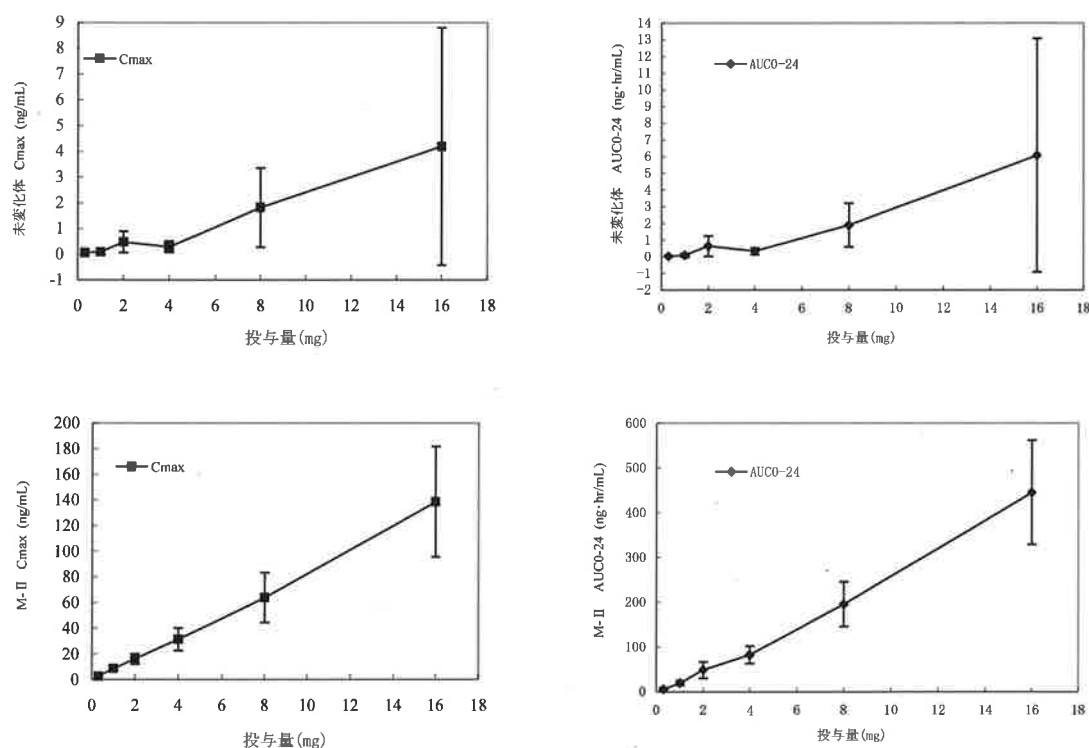


図 2.7.2.3-1 未変化体及び M-II における C_{max} 、 AUC_{0-24} と投与量との関係
〔Mean ± SD〕

2) 被験者間変動

TAK-375 16 mg を反復投与した際の投与 7 日目の未変化体の C_{max} 及び AUC の変動係数 (CV) はいずれもおおよそ 150% で大きな被験者間のバラツキがみられた。一方 M-II の C_{max} 及び AUC の変動係数 (CV) はいずれも 30~40% と比較的小さかった。TAK-375 未変化体の大きな被験者間変動は、TAK-375 が初回通過効果を大きく受けることに関係していると考えられた。

3) 蓄積性

TAK-375 8、16 又は 32 mg を反復投与した際の投与 7 日目の未変化体の C_{max} 及び AUC

は、投与1日目に比べ8 mgでは31%及び16%、16 mg投与では19%及び25%、32 mg投与では28%及び19%とそれぞれ増加した。一方、主要代謝物であるM-IIの C_{max} 及びAUCは投与1日目と7日目で差はみられなかった。いずれの試験においても未変化体の血清中濃度のトラフ値(投与24時間後)は定量下限(0.5 ng/mL)未満であり、トラフ値で検出された代謝物はM-II及びM-IVのみであった。検出された代謝物は、いずれの投与量においても4日目以降は同程度の値を示しており、定常状態に達していると考えられた。

TAK-375の未変化体及び代謝物(M-I~M-IV)の $t_{1/2}$ は短く、それぞれ1~2時間及び1~5時間であり、反復投与に伴う変動はみられなかった。

以上のことから、TAK-375を反復投与したとき、血清中の未変化体及び代謝物は4日目以内に定常状態に達し、蓄積性はないものと考えられた。

(3) 薬物動態に影響を及ぼす内因性要因

1) 年齢及び性の影響 (CPH005、TL003)

TAK-375の未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-inf} は、高齢者群が非高齢者群に比べて、国内試験では約31%及び85%、外国試験では約86%及び97%高かった。

性別に関しては、男性に比べ女性における未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-inf} は19~32%高くなる傾向がみられたものの統計学的に有意な差はみられなかった。

国内及び外国の第Ⅲ相試験(CCT002、CCT003、TL021、TL017及びTL025)において、TAK-375の有効性及び安全性に年齢や性別による明らかな差がみられなかったこと、TAK-375の有効性は8 mg以上でプラトーに達していると考えられること、さらに32 mgまで忍容性がみられていることを勘案すると、年齢及び性別がTAK-375の薬物動態に及ぼす影響は臨床的な有効性及び安全性上の差異を生じる程度ではないと考えられた。ただし高齢者では曝露量が増加したことから、TAK-375を投与する場合には十分な観察のもと、慎重に行う必要があると考えられた。

2) 腎機能障害の影響 (TL030)

未変化体の薬物動態について、腎機能障害を有する被験者と健常者との間で統計的に有意な C_{max} 及びAUCの差異はみられなかった。また、いずれの被験者群においても安全性に問題は認められなかった。したがって、血液透析患者を含め、軽度、中等度又は重度の腎機能障害を有する患者にTAK-375を投与する際に、投与量を調整する必要はないと考えられる。

3) 肝機能障害の影響 (TL029)

有害事象の発現状況は肝機能障害を有する被験者と健常者との間で明らかな相違はみられなかったものの、TAK-375の曝露量(AUC)については、正常の肝機能を有する対照群に比べ軽度の肝機能障害を有する被験者で約3.5倍、中等度の肝機能障害を有する被験者で約10倍に増加した。したがって、軽度又は中等度の肝機能障害を有する患者へTAK-375を投与する場合には十分な観察のもと、慎重に行う必要があると考えられた。なお、重度の肝機能障害者を対象としてTAK-375の安全性及び薬物動態を評価した試験は実施され

ていない。

4) 人種差

日本人と欧米人における薬物動態の比較においては、TAK-375 未変化体に加えて主代謝物 M-II についても併せて考察した。

薬物動態に影響を与える内因的要因の検討に記載したとおり、TAK-375 の薬物動態は年齢の影響を受け、高齢者の方が非高齢者よりも AUC 及び C_{max} が若干高くなることから、日本人と欧米人の薬物動態の比較においては年齢を揃えることが必要であると考えられる。

国内における薬物動態試験は、35 歳以下の若年健康成人を対象としており、欧米で 35 歳以下を対象として実施した試験では投与量が 16 mg のみであったため、35 歳以下かつ投与量が 16 mg のデータを対象として以下の比較を行った。なお、欧米の被験者は日本の被験者よりも体重がやや重かったため、各パラメータに各被験者の体重を乗じた後に 60 kg で除することにより、60 kg に標準化したパラメータを用いた。

体重を 60 kg に標準化した場合の TAK-375 の薬物動態学的パラメータの両民族間の比較を図 2.7.2.3-2 及び表 2.7.2.3-1 に示した。国内外ともに AUC 及び C_{max} のバラツキは大きいものの、その分布は類似していた。

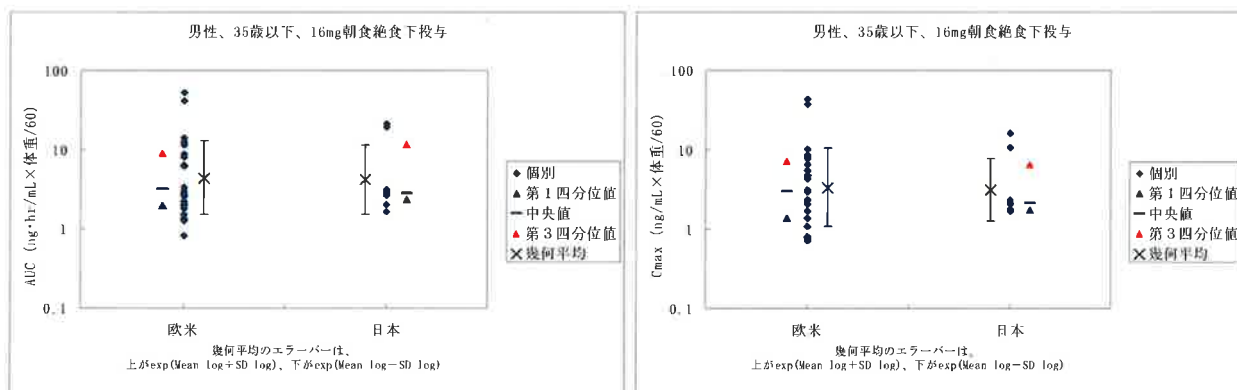


図 2.7.2.3-2 TAK-375 の AUC 及び C_{max} における国内外の比較（体重による標準化）
（35 歳以下 16mg 朝食絶食下投与時）

表 2.7.2.3-1 TAK-375 の AUC 及び C_{max} における国内外の比較（体重による標準化）
（35 歳以下 16mg 朝食絶食下投与時）

パラメータ	民族	例数	Mean±SD	Q1	中央値	Q3
AUC	日本人	8	8.36±12.52	1.997	3.197	8.785
AUC	欧米人	24	7.01±8.32	2.371	2.796	11.398
C_{max}	日本人	8	6.72±10.77	1.383	2.964	7.057
C_{max}	欧米人	24	4.80±5.45	1.738	2.109	6.532

Q1：第1四分位値、Q3：第3四分位値

さらに、体重を 60kg に標準化した場合の M-II の薬物動態学的パラメータの国内外の比較を図 2.7.2.3-3 及び表 2.7.2.3-2 に示した。未変化体と同様に M-II の AUC 及び C_{max} についても、バラツキが大きいものの、日本人と外国人においてその分布は類似していると考えられた。

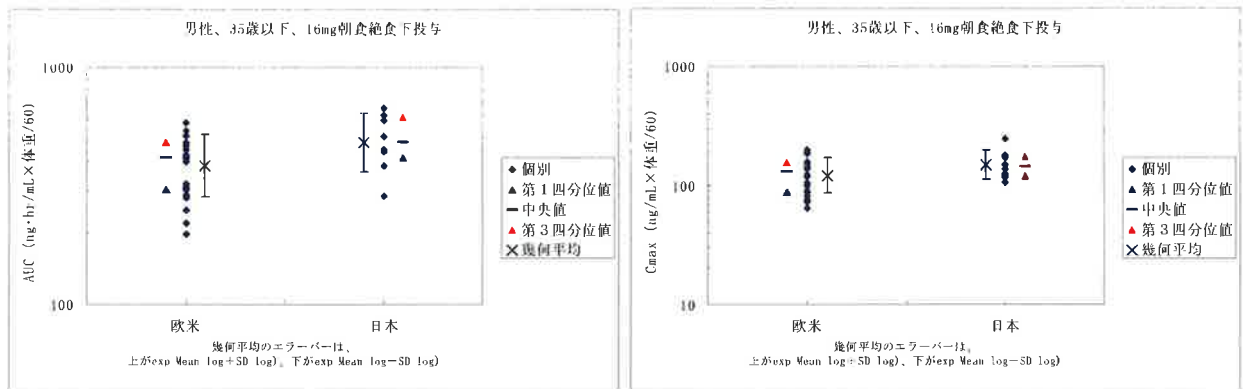


図 2.7.2.3-3 M-II の AUC 及び C_{max} における国内外の比較（体重による標準化）
（35 歳以下 16mg 朝食絶食下投与時）

表 2.7.2.3-2 M-II の AUC 及び C_{max} における国内外の比較（体重による標準化）
（35 歳以下 16mg 朝食絶食下投与時）

パラメータ	民族	例数	Mean ± SD	Q1	中央値	Q3
AUC	日本人	8	399.98 ± 111.98	307.344	415.626	481.063
AUC	欧米人	24	495.70 ± 130.66	413.764	479.075	611.699
C_{max}	日本人	8	127.42 ± 40.72	88.980	129.808	155.505
C_{max}	欧米人	24	153.78 ± 45.07	121.182	143.218	173.226

Q1：第1四分位値、Q3：第3四分位値

また、 T_{max} 及び $t_{1/2}$ についても両民族間で差は認められなかった。以上より、TAK-375 の薬物動態学的パラメータは、個体間変動が大きかったもののおおむね類似した分布を示し、TAK-375 の薬物動態に両民族間の中で明確な差はないと考えられた。

5) 代謝酵素の遺伝子多型の影響

TAK-375 は CYP1A2 により M-II に代謝され、さらに M-II の消失には CYP3A4 が関与していることが示されている。

ヒト CYP1A2 の肝臓での発現量には著しい個体差があり、CYP1A2 で代謝される薬物の体内動態の個体差は大きく、喫煙などにより酵素誘導を受けることが知られている。また、遺伝子多型についても変異型が複数種報告され、いくつかの変異型では、酵素誘導を受けにくい事が報告されている[2]。現在のところ、酵素誘導の影響が大きな個体差の一因と考えられ CYP1A2 の遺伝子多型と代謝活性との相関は明確ではない[2、3]。

また、CYP3A4 についても個体差の大きいことが知られているが、現在のところ個体差を説明する明確な遺伝子多型は報告されていない[4]。

以上のことから、TAK-375 及び M-II の代謝に関与すると考えられる主な代謝酵素 (CYP1A2、CYP3A4) については、代謝活性の個人差は大きいものの、日本人と欧米人で明確に頻度が異なる遺伝子多型はこれまでに報告されておらず、薬物代謝酵素の遺伝子多型により TAK-375 の薬物動態に人種差が生じる可能性は低いと考えられた。このことは、上述した日本人と欧米人における TAK-375 の薬物動態に明確な差はないという結果と矛

盾しないと考えられる。また、CYP2C9 及び CYP2C19 の遺伝子多型による本剤の薬物動態への影響については、TAK-375 の主代謝酵素が CYP1A2 であることから、CYP2C9 又は CYP2C19 の本剤の代謝への寄与は小さいと考えられ、これらの遺伝子多型により本剤の薬物動態が臨床的に問題となる影響を受ける可能性は低いと考えられる。

(4) 薬物動態に影響を及ぼす外因性要因

併用薬が TAK-375 未変化体及び主代謝物 M-II の曝露量に及ぼす影響を図 2.7.2.3-4 に、また、TAK-375 が併用薬の曝露量に及ぼす影響を図 2.7.2.3-5 に示す。

CYP1A2 の強力な阻害剤であるフルボキサミン (200 mg、QD) と TAK-375 8 mg との併用投与では、TAK-375 曝露量の大幅な増加がみられ、単独投与時と比較して C_{max} は 28 倍、 AUC_{0-inf} は 83 倍に増加した。このような大幅な薬物曝露量の増加は、フルオキセチンとの薬物相互作用試験ではみられなかったことから、選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (Selective Serotonin Reuptake Inhibitor: SSRI) の class effect ではないと考えられた。また、*in vitro* における [^{14}C]TAK-375 の消失に対するフルボキサミン及びケトコナゾールの IC_{50} 値は 1.7 $\mu\text{mol/L}$ 及び 1.8 $\mu\text{mol/L}$ と同程度であったが、M-II の生成に対する IC_{50} 値は 0.20 $\mu\text{mol/L}$ 及び 21 $\mu\text{mol/L}$ で、フルボキサミンが M-II の生成を特に強く阻害することが示された。その他の薬物では [^{14}C]TAK-375 の消失又は M-II の生成に対する阻害は弱く、 IC_{50} 値はいずれも 100 $\mu\text{mol/L}$ 以上であった。以上より、フルボキサミン併用投与による TAK-375 の曝露量の顕著な増加は、フルボキサミンの強い CYP1A2 阻害作用によるものと考えられた。なお、フルボキサミン併用投与時における有害事象として悪心及び嘔吐の発現頻度が高かったが、そのほとんどはフルボキサミン単独投与時からみられており、TAK-375 との関連性は否定された。

CYP3A4 を阻害するケトコナゾール (200 mg、BID)、CYP2C9 を阻害するフルコナゾール (200 mg、QD) 及び CYP2D6 を阻害するフルオキセチン (40 mg、QD) の併用投与時では、TAK-375 の C_{max} はそれぞれ 36%、144%、40%上昇し、 AUC_{0-inf} はそれぞれ 84%、152% 及び 50%増加した。また、CYP3A4 等を誘導するリファンピシン (600 mg、QD) と TAK-375 32mg との併用投与では、TAK-375 の C_{max} 及び AUC_{0-inf} はそれぞれ 82%、81%減少した。これらの成績は、TAK-375 が CYP1A2 の他、CYP3A4 及び CYP2C サブファミリーによる広範な CYP 分子種による代謝を受けるという *in vitro* 試験の結果と一致していた。

一方、オメプラゾール (CYP2C19 の基質)、デキストロメトर्फアン (CYP2D6 の基質)、テオフィリン (CYP1A2 の基質)、ミダゾラム (CYP3A4 の基質) 又はワルファリン (CYP1A2 及び CYP2C9 の基質) と併用しても、TAK-375 はこれらの薬剤の AUC_{0-inf} 及び C_{max} に大きな影響を及ぼさなかった。これらの結果は、CYP による代謝への TAK-375 の阻害及び誘導作用は弱いという *in vitro* 試験の結果と一致していた。

また、ジゴキシン (P-糖たん白の基質) 又はエタノール (アルコールデヒドロゲナーゼの基質) の併用投与時においても、TAK-375 がこれら薬剤の薬物動態に及ぼす影響はほとんどなかった。なお、薬物相互作用の検討に伴い TAK-375 とエタノールの併用による薬力学的効果 (PD) に対する影響を検討した結果、精神運動機能検査、VAS、注意機能検査に相加的な影響がみられたが、記憶機能検査においては影響はみられなかった。

さらに、本剤の適応が不眠症における入眠困難の改善であることから、市販後に併用される可能性が考えられるセルトラリン、ガバペンチン、ドネペジル及びゾルピデムとの薬物相互作用試験を実施した。これら薬剤との併用により、TAK-375 の AUC は 0.8~2 倍の変化を示したが、TAK-375 はこれら薬剤の AUC に影響を与えなかった。

フルボキサミン併用時の TAK-375 未変化体の曝露量は単独投与時に比べ著しい上昇を示したが、フルボキサミン以外の薬剤との併用では TAK-375 の AUC の増加は最大で約 2.5 倍であった。TAK-375 の有効性は 8 mg 以上でプラトーに達していると考えられ、また、安全性においても TAK-375 は 32 mg までの忍容性が示され、さらに薬物依存性に関する試験 (TL015) において 160 mg まで投与した際にも大幅な安全性プロファイルの変化はみられなかったことを勘案すると、薬物動態的相互作用が TAK-375 の安全性及び有効性に著しい変化を与える可能性は小さいと考えられる。しかしながら、フルボキサミンとの併用による曝露量の増加は著しいものであり、TAK-375 とフルボキサミンとの併用は避ける必要があると考えられた。このため、添付文書においてフルボキサミンを投与中の患者を禁忌とした。また、ケトコナゾール等の CYP3A4 阻害剤、フルコナゾール等の CYP2C9 阻害剤、リファンピシン等の CYP 誘導剤との薬物相互作用については慎重に経過観察を行ったうえで投与可能と判断し、使用上の注意における併用注意として注意喚起を行うこととした。さらに、エタノールについて精神運動機能検査、注意機能検査、VAS に相加的な影響がみられたことから、使用上の注意における併用注意として注意喚起を行うこととした。

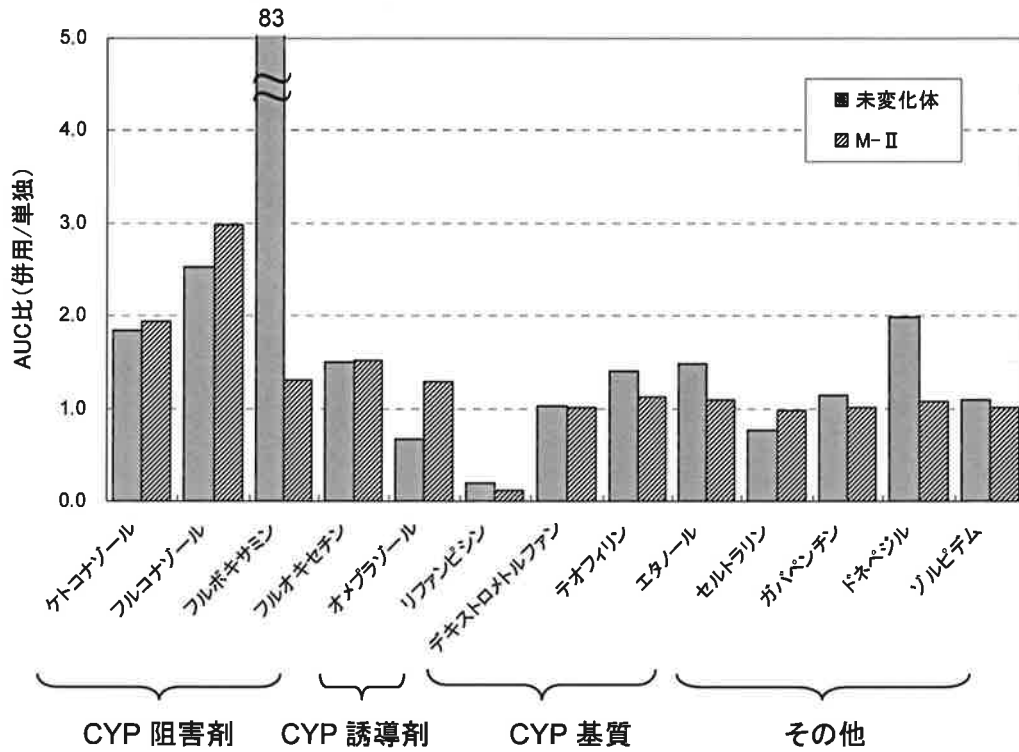


図 2.7.2.3-4 チトクロム P450 (CYP) 阻害剤、誘導剤、各種代謝酵素基質の TAK-375 及び M-II の曝露に及ぼす影響

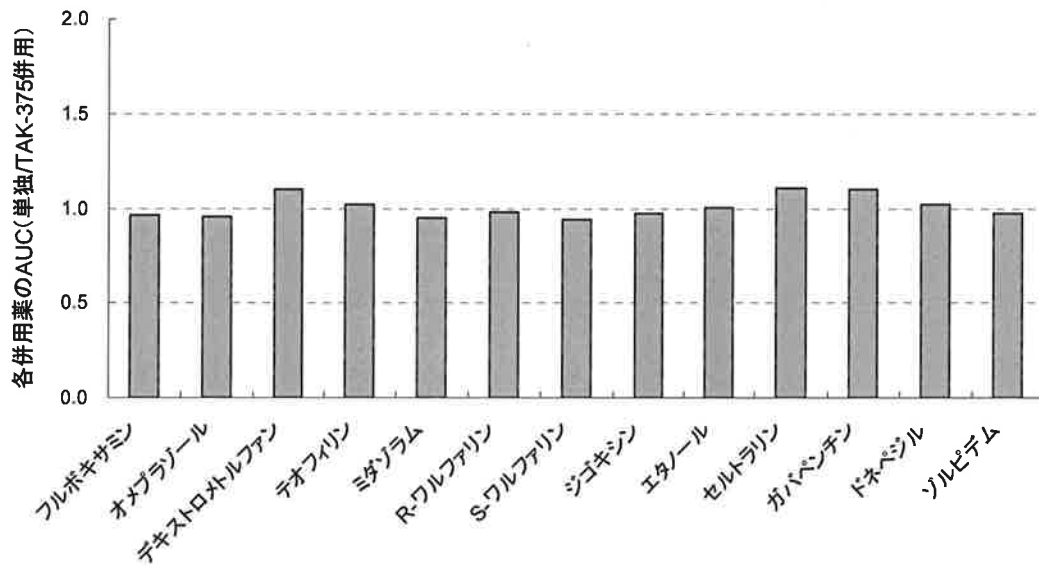


図 2.7.2.3-5 TAK-375 が併用薬の曝露に及ぼす影響

(5) ポピュレーション PK 解析

TAK-375 の消失半減期は短く、就寝前に投与した際には翌日午前中以降の血清中濃度は検出限界未満であった。また、TAK-375 の適応症は慢性及び一過性不眠症の患者であり、患者を対象にした試験において夜間の採血を実施した場合、有効性評価（睡眠）に影響を及ぼすことが考えられた。したがって、慢性不眠症等の患者を対象とした TAK-375 の薬物動態試験及びポピュレーション PK 解析は実施しなかった。

(6) まとめ

TAK-375 の吸収は良好で、経口投与後速やかに吸収された。曝露量は初回通過効果の影響により被験者間のバラツキが大きかったものの、32 mg まではほぼ投与量の増加に伴い増加が認められた。血清中の主代謝物は M-II であり、未変化体に比べ 30~100 倍の曝露量を示した。なお TAK-375 から M-II への代謝には CYP1A2 が主に関与していると考えられた。TAK-375 及び M-II は血清中から速やかに消失し、蓄積はほとんど認められず、さらにグルクロン酸抱合等の代謝を受けた後、主に腎排泄によって排出された。

内因性要因として、性別・年齢、腎機能障害が TAK-375 の薬物動態に及ぼす影響について検討した結果、これらの要因より投与量の調整は必要ないと考えられた。肝機能障害については、健常者に投与した場合と比較して有害事象発現状況に大差はなかったものの、軽度及び中等度の肝機能障害患者においてやや程度の高い曝露量増加がみられたことから、慎重に投与することが必要と考えられた。

薬物相互作用に関しては TAK-375 は他剤の薬物動態にほとんど影響を与えなかったが、TAK-375 の血清中濃度は CYP1A2 を強く阻害するフルボキサミンと併用した場合に著しく上昇し、また CYP3A4 等を誘導するリファンピシンの併用により大幅に低下した。TAK-375 の有効性は 8 mg 以上でプラトーに達していると考えられること、さらに TAK-375 は広い安全域を有し、高用量まで投与した場合や薬物相互作用により血清中濃度が上昇した場合においても安全性上の問題が認められなかったことから、薬物動態的な相互作用により TAK-375 の安全性及び有効性が大きく変化する可能性は低いと考えられる。したがって他の薬剤を併用する場合に TAK-375 の用量を調節する必要はないと考えられるが、CYP1A2 を強力に阻害するフルボキサミンとの併用においては著しい血清中濃度の上昇が認められていることから、TAK-375 とフルボキサミンとの併用は避ける必要があると考えられた。このため添付文書においてフルボキサミンを投与中の患者を禁忌とした。

また、薬物相互作用の検討に伴い TAK-375 とエタノールの併用による薬力学的効果 (PD) に対する影響を検討した結果、精神運動機能検査、VAS、注意機能検査に相加的な影響がみられたが、記憶機能検査においては影響はみられなかった。既存薬とエタノールにみられる相互作用に比べてその程度は小さいものの、相加的な影響がみられていることから TAK-375 とエタノールの併用に対する注意喚起が必要と判断した。

2.7.2.4 特別な試験

(1) 概日リズムへの影響 (TL006) : 資料番号 5.3.5.4-11 (参考)

TAK-375 の単回投与時における概日リズムへの影響 (メラトニン分泌の位相変化) について検討するため、プラセボ対照 4 期クロスオーバー二重盲検比較試験を実施した。治験薬の投与方法は、各投与期の 1 及び 3 日目に TAK-375 又はメラトニンのプラセボ (ダブルダミー) を投与し (単盲検)、2 日目に TAK-375 の 4 mg、16 mg、対照薬であるメラトニンの 5 mg 及びプラセボのいずれかを投与した。治験薬は 17 時に投与し、18:30~23:00 まで 30 分おきに唾液を採取し、メラトニン分泌開始時刻 (DLSMO: Dim-Light Salivary Melatonin Onset、唾液中のメラトニン濃度が増加し 4.0 pg/mL を超えた最初の時点) を評価した。

主要評価項目である DSLMO の変化を表 2.7.2.4-1 に示す。1 日目から 3 日目への変化では、TAK-375 4 mg 及び 16 mg 投与により、それぞれ 18.0 分及び 17.1 分早まり、プラセボ投与時と比較して有意な位相前進が認められた。また、対照薬のメラトニン 5 mg 投与でもプラセボと比較して有意な位相前進が認められ、本評価系が適切な感度を有することが確認された。また、1 日目と 2 日目の比較でもプラセボより有意な位相前進が認められた。

表 2.7.2.4-1 メラトニン分泌開始時刻 (DLSMO) の変化

DLSMO の変化		プラセボ	メラトニン 5 mg	TAK-375 4 mg	TAK-375 16 mg	p 値 (分散分析)
3 日目-1 日目 (分)	例数	16	16	15	14	0.012
	Mean±SD	18.8±34.42	-22.5±25.69	-18.0±54.14	-17.1±34.74	
	LS Mean	22.7	-22.5*	-16.7*	-9.5*	
	p 値	-	0.002	0.009	0.031	
2 日目-1 日目 (分)	例数	16	17	16	15	<0.001
	Mean±SD	9.4±30.43	-***	-50.6±34.15	-40.0±44.88	
	LS Mean	12.3	-***	-56.3*	-34.8*	
	p 値	-	-***	0.001	0.021	

* : p<0.05 (両側検定、プラセボとの対比較)

** : p<0.01 (両側検定、プラセボとの対比較)

*** : 投与したメラトニンにより内因性メラトニンを評価できず。

2.7.2.5 付録

表 2.7.2.5-1 薬物動態試験の要約

試験/ 実施計画 書番号 [国]	製品 ID/ バッチ 番号	試験の目的	試験の デザイン	被験者数 登録数/ 完了数 (性別)	平均年齢 (範囲)	検体	投与量 ¹	試験薬の薬物動態学的パラメータ 算術平均値					比の平均 ² (90%信頼区間)		試験 報告書 添付場所									
								AUC ³ (%CV) (ng· hr/mL)	C _{max} (%CV) (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} ⁴ (hr)	CL/F (L/hr)	AUC (%)	C _{max} (%)										
CPH001 [日本]	TAK-375; Z5152013 Z5153013 Z5153014 Z5154013 Z5154014 Z5154015 プラセボ; Z515013 Z515014 Z515015 Z515016 Z515017 Z515018	安全性と 薬物動態	無作為化二 重盲検プラ セボ対照並 行群間比較 試験	50/48 (男)	0.3 mg 群; 23.1 (20-31) 1 mg 群; 26.9 (22-35) 2 mg 群; 22.5 (20-26) 4 mg 群; 25.9 (22-31) 8 mg 群; 27.0 (20-35) 16 mg 群; 24.4 (21-29) プラセボ群; 24.9 (21-30)	TAK-375	0.3 mg SD 空腹時	0.03 (167)	0.06 (150)	0.58	-	-	-	-	5.3.3.1-1									
							1 mg SD 空腹時	0.08 (138)	0.09 (111)	0.60	0.75	-	-											
							2 mg SD 空腹時	0.64 (95)	0.48 (85)	0.69	0.64	-	-											
							4 mg SD 空腹時	0.33 (64)	0.30 (73)	0.72	0.67	-	-											
							8 mg SD 空腹時	1.89 (69)	1.82 (85)	0.66	0.87	-	-											
							16 mg SD 空腹時	6.08 (115)	4.19 (110)	0.63	0.89	-	-											
							M-II	0.3 mg SD 空腹時	5.62 (44)	2.53 (18)	0.75	1.43	-	-										
							1 mg SD 空腹時	19.5 (28)	8.58 (22)	0.69	1.70	-	-											
							2 mg SD 空腹時	48.3 (38)	16.0 (25)	0.84	1.77	-	-											
							4 mg SD 空腹時	82.3 (24)	31.4 (28)	0.91	1.63	-	-											
							8 mg SD 空腹時	196 (26)	63.9 (31)	0.81	1.88	-	-											
							16 mg SD 空腹時	445 (26)	139 (31)	0.78	2.07	-	-											
							CPH002 [日本]	TAK-375; Z5154017 Z5154018 プラセボ; Z515101A Z515101B	安全性と 薬物動態	無作為化二 重盲検プラ セボ対照並 行群間比較 試験	24/24 (男)	8 mg 群; 25.6 (23-35) 16 mg 群; 28.0 (22-33) プラセボ群; 25.3 (22-30)	TAK-375	8 mg QD		Day1	2.34 (43)	1.39 (76)	1.31	1.08	-	115.64	130.93	5.3.3.1-2
														7日間		Day7	2.64 (53)	1.47 (70)	1.09	0.92	-	-		
16 mg QD	Day1	4.23 (152)	1.85 (157)	1.22	1.25	-								125.00	119.24									
7日間	Day7	6.08 (156)	2.42 (150)	1.31	1.32	-								-										
M-II	8 mg QD	Day1	235 (26)	54.2 (39)	1.53	2.26								-	97.31	109.33								
7日間	Day7	229 (29)	54.2 (19)	1.53	2.05	-								-										
16 mg QD	Day1	339 (37)	75.6 (32)	1.72	2.12	-								111.88	102.79									
7日間	Day7	380 (39)	76.6 (30)	2.00	2.17	-								-										

- : 該当せず又は測定せず、SD : 単回投与、QD : 1日1回投与

1 CPH002 については、TAK-375 投与量に加えて薬物動態測定が行われた日(Day1, Day7)も示した。

2 算術平均値の比

3 AUC₀₋₂₄

4 CPH001 及び CPH002 はコンパートメントモデル解析による推定結果

表 2.7.2.5-1 薬物動態試験の要約 (続き)

試験/ 実施計画 書番号 [国]	製品 ID/ バッチ 番号	試験の 目的	試験の デザイン	被験者数 登録数/ 完了数 (性別)	平均年齢 (範囲)	検体	投与量 ¹	試験薬の薬物動態学的パラメータ 算術平均値					比の平均 ² (90%信頼区間)		試験 報告書 添付場所	
								AUC ³ (%CV) (ng· hr/mL)	C _{max} (%CV) (ng/mL)	T _{max} ⁴ (hr)	t _{1/2} ⁶ (hr)	CL/F (L/hr)	AUC (%)	C _{max} (%)		
CPH006 [日本]	TAK-375; Z5145014 Z5155014 プラセボ; Z515101C	安全性と 薬物動態	無作為化二 重盲検プラ セボ対照並 行群間比較 試験	24/24 (男)	空腹時 投与群; 26.9 (22-35) 食後投与群; 25.6 (20-31) プラセボ群; 25.9 (21-30)	TAK-375	32 mg SD 空腹時	5.63 (90)	4.02 (106)	0.75	1.01	-	-	-	5.3.3.1-3	
							32 mg QD 7日間 食後	Day1 Day7	5.90 (64) 7.01 (82)	2.58 (57) 3.30 (95)	1.06 1.28	1.23 1.18	- -	- -		
							M-II	32 mg SD 空腹時	686 (29)	250 (42)	0.84	1.63	-	-		-
							32 mg QD 7日間 食後	Day1 Day7	841 (29) 824 (27)	180 (23) 190 (27)	1.56 1.59	2.35 2.17	- -	- -		
EC002 [英国]	TAK-375; Z515401B Z5155015 Z5155016 プラセボ; Z515101D Z515101E	安全性と 薬物動態	無作為化二 重盲検プラ セボ対照比 較試験	24 (男 20/ 女 4) / 23 (男 20/ 女 3)	TAK-375 群; 29.9 (18-60) プラセボ群; 28.3 (21-43)	TAK-375	16 mg QD 7日間	Day1 Day7	3.76 (186) 6.63 (212)	1.58 (148) 2.58 (164)	0.88 0.88	1.49 1.27	- -	140 (114, 172)	5.3.3.1-6	
							64 mg QD 7日間	Day1 Day7	23.7 (192) 25.2 (162)	14.7 (175) 13.0 (104)	0.75 0.75	1.40 1.52	- -	127 (105, 152)		
							M-II	16 mg QD 7日間	Day1 Day7	326 (59) 344 (63)	78.2 (39) 83.1 (32)	1.50 1.50	2.38 2.36	- -		104 (99, 110)
							64 mg QD 7日間	Day1 Day7	1380 (54) 1322 (56)	388 (42) 350 (27)	1.00 1.00	2.72 2.57	- -	96 (91, 100)		
EC004 ⁵ [英国]	TAK-375; M375-023 [¹⁴ C]TAK- 375; CFQ13068	吸収・代 謝・排泄 及び薬物 動態	非盲検試験	6/6 (男)	41 (31-50)	TAK-375	16 mg SD		25.7 (101)	25.0 (92)	0.33	1.24	1961	-	-	5.3.3.1-4
							M-II	16 mg SD	401 (37)	129 (27)	0.67	2.26	-	-	-	
							[¹⁴ C] 総量	16 mg SD	3642 (13)	565 (24)	0.50	112	-	-	-	

- : 該当せず又は測定せず、SD : 単回投与、QD : 1日1回投与

1 反復投与試験 (CPH006 及び EC002) については、TAK-375 投与に加えて薬物動態測定が行われた日 (Day1, Day7) も示した。

2 算術平均値の比

3 CPH006 及び EC002 (Day7) では AUC₀₋₂₄、EC002 (Day1) 及び EC004 は AUC_{0-inf} を示した。

4 CPH006 では平均値、その他の試験では中央値を示した。

5 [¹⁴C] 総量 : C_{max} は 1 mL あたりの量 (ng)、AUC は hr·mL に相当する量 (ng) を示した。

6 CPH006 はコンパートメントモデル解析による推定結果、EC002 及び EC004 はモデルによらない解析による推定結果

表 2.7.2.5-1 薬物動態試験の要約 (続き)

試験/ 実施計画 書番号 [国]	製品 ID/ バッチ 番号	試験の目的	試験の デザイン	被験者数 登録数/ 完了数 (性別)	平均年齢 (範囲)	検体	投与量	試験薬の薬物動態学的パラメータ 算術平均値					比の平均 ¹ (90%信頼区間)		試験 報告書 添付場所
								AUC ² (%CV) (ng· hr/mL)	C _{max} (%CV) (ng/mL)	T _{max} ³ (hr)	t _{1/2} ⁴ (hr)	CL/F (L/hr)	AUC (%)	C _{max} (%)	
PNFP001 [米国]	TAK-375; Z5153015 Z5153016 Z5155013 プラセボ; Z5151019	安全性と 薬物動態	無作為化二 重盲検プラ セボ対照比 較試験	60 (男 45/ 女 15) / 60 (男 45/女 15)	4 mg 群; 49.3 (39-61) 8 mg 群; 47.3 (39-58) 16 mg 群; 47.8 (39-61) 32 mg 群; 48.0 (38-61) 64 mg 群; 45.8 (36-65) プラセボ群; 49.6 (37-61)	TAK-375	4 mg SD	1.71 (114)	1.15 (109)	0.75	0.83	5914	-	-	5.3.3.1-5
							8 mg SD	6.95 (108)	5.73 (97)	0.75	1.36	2990	-	-	
							16 mg SD	9.88 (78)	6.92 (77)	0.75	1.28	3097	-	-	
							32 mg SD	22.5 (80)	17.4 (76)	0.75	1.59	2705	-	-	
							64 mg SD	36.1 (71)	25.9 (77)	1.00	1.90	2553	-	-	
				M-II	4 mg SD	102 (41)	34.4 (34)	0.75	2.27	-	-	-			
					8 mg SD	225 (24)	73.0 (23)	1.00	2.62	-	-	-			
					16 mg SD	385 (32)	129 (27)	1.00	2.56	-	-	-			
					32 mg SD	915 (24)	284 (28)	1.00	3.17	-	-	-			
					64 mg SD	1515 (39)	463 (24)	1.25	3.39	-	-	-			

- : 該当せず又は測定せず、SD : 単回投与

1 LS Mean の比

2 AUC_{0-inf}

3 中央値

4 PNFP001 はモデルによらない解析による推定結果

表 2.7.2.5-2 薬物動態試験の要約（内因的要因）

試験/ 実施計画 書番号 [国]	製品 ID/ バッチ 番号 (投与 量)	試験の目的	試験の デザイン	被験者数 登録数/ 完了数 (性別)	平均年齢 (範囲)	検体 (測定時 点)	投与群	試験薬の薬物動態学的パラメータ 算術平均値					比の平均 ¹ (90%信頼区間)		試験 報告書 添付場所
								AUC ² (%CV) (ng· hr/mL)	C _{max} (%CV) (ng/mL)	T _{max} ³ (hr)	t _{1/2} ⁴ (hr)	CL/F (L/hr)	AUC (%)	C _{max} (%)	
								CPH005 [日本]	TAK-375; Z515A022 (16 mg SD)	薬物動態への年齢の影響	非盲検試験	24/24 (男)	高齢者群; 71.3 (67-75) 若年者群; 23.3 (20-28)	TAK-375	
						M-II	高齢者 非高齢者	515 (31) 401 (30)	127 (25) 128 (21)	1.50 1.00	3.29 2.30	- -	127 (104, 156)	98 (83, 116)	
TL003 [米国]	TAK-375; Z5156016 (16 mg SD) プラセボ; Z515101G	薬物動態への年齢及び性別の影響	無作為化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー比較試験	48 (男 24/ 女 24) / 44 (男 23/ 女 21)	全体; 47.1 (18-79) 高齢者群; 69.8 (63-79) 若年者群; 24.4 (18-34)	TAK-375	高齢者 非高齢者	18.7 (104) 10.5 (122)	11.6 (119) 6.90 (110)	1.00 1.50	2.60 1.57	1713 3444	197.4 (128.1, 304.0)	185.63 (118.91, 289.80)	5.3.3.3-2
							男性 女性	12.5 (140) 16.6 (96)	8.93 (155) 9.57 (87)	1.50 1.50	1.87 2.30	2746 2412	132.3 (85.9, 203.9)	119.16 (76.33, 186.02)	
						M-II	高齢者 非高齢者	483 (30) 376 (35)	125 (26) 110 (27)	1.50 2.00	3.21 2.42	- -	129.9 (110.6, 152.4)	113.48 (100.36, 128.31)	
							男性 女性	405 (35) 454 (33)	114 (31) 121 (23)	1.50 1.75	2.80 2.83	- -	113.0 (96.3, 132.6)	107.75 (95.29, 121.84)	

- : 該当せず又は測定せず、QD : 1日1回投与、SD : 単回投与、MD : 反復投与

1 CPH005 は自然対数変換値の比、TL003 は LS Mean の比

2 AUC_{0-inf}

3 中央値

4 CPH005 及び TL003 はモデルによらない解析による推定結果

表 2.7.2.5-2 薬物動態試験の要約（内因的要因）（続き）

試験/ 実施計画 書番号 [国]	製品 ID/ バッチ 番号 (投与 量)	試験の目的	試験の デザイン	被験者数 登録数/ 完了数 (性別)	平均年齢 (範囲)	検体 (測定時点)	投与群	試験薬の薬物動態学的パラメータ 算術平均値					比の平均 ¹ (90%信頼区間)		試験 報告書 添付場所	
								AUC ² (%CV) (ng・hr/mL)	C _{max} (%CV) (ng/mL)	T _{max} ³ (hr)	t _{1/2} ⁴ (hr)	CL/F (L/hr)	AUC (%)	C _{max} (%)		
								TL029 ⁵ [米国]	TAK-375; Z515A021 (16 mg SD 及び 16 mg QD5 日 間)	肝機能障害 の影響	非盲検試験	48 (男 32/ 女 16) / 48 (男 32/ 女 16)	全体; 54.1 (41-75) 軽度群; 56.6 (46-75) 中等度群; 53.1 (43-70) 健常者群; 53.4 (41-72)	TAK-375 (Day1 SD)		健常者群 軽度群
							健常者群 中等度群	24.2 (110) 295 (150)	16.4 (87) 117 (92)	0.63 0.75	1.34 3.35	2103 391	797.40 (295.02, 2155.30)	570.38 (237.99, 1367.02)		
						M-II (Day1 SD)	健常者群 軽度群	398 (38) 543 (40)	126 (30) 134 (49)	0.75 1.00	2.54 3.17	- -	137.12 (104.47, 179.97)	103.40 (80.55, 132.74)		
							健常者群 中等度群	552 (42) 541 (34)	153 (41) 86.8(54)	0.75 1.00	2.89 5.58	- -	101.43 (77.57, 132.61)	51.73 (35.65, 75.06)		
						TAK-375 (Day8 MD)	健常者群 軽度群	10.3 (114) 46.7 (89)	9.57 (108) 24.6 (79)	0.63 0.75	1.18 1.77	6689 3909	358.16 (121.91, 1052.28)	246.17 (88.19, 687.15)		
							健常者群 中等度群	20.32 (128) 333 (134)	11.8 (101) 105 (100)	1.00 0.63	1.28 3.85	2196 348	1067.25 (415.62, 2740.53)	837.03 (379.45, 1846.43)		
						M-II (Day8 MD)	健常者群 軽度群	426 (34) 548 (34)	128 (24) 124 (35)	0.88 1.00	2.79 3.28	- -	129.32 (100.03, 167.19)	94.28 (75.15, 118.27)		
							健常者群 中等度群	524 (45) 514 (27)	111 (31) 86.9 (38)	1.50 1.00	2.99 6.39	- -	102.73 (79.82, 132.22)	75.48 (58.04, 98.17)		

- : 該当せず又は測定せず、QD : 1日1回投与、SD : 単回投与、MD : 反復投与

1 LS Mean の比

2 SD では AUC_{0-inf}、MD では AUC_{0-τ}

3 中央値

4 TL029 はモデルによらない解析による推定結果

5 軽度及び中等度 : 肝機能障害の程度、健常者 : 各肝機能障害者に対して人種、性別、年齢 (±10 歳)、体重 (±30%) 及び喫煙状態を対応させた被験者

表 2.7.2.5-2 薬物動態試験の要約（内因的要因）（続き）

試験/ 実施計画 書番号 [国]	製品 ID/ バッチ 番号 (投与 量)	試験の目的	試験の デザイン	被験者数 登録数/ 完了数 (性別)	平均年齢 (範囲)	検体 (測定時点)	投与群	試験薬の薬物動態学的パラメータ 算術平均値					比の平均 ¹ (90%信頼区間)		試験 報告書 添付場所	
								AUC ² (%CV) (ng· hr/mL)	C _{max} (%CV) (ng/mL)	T _{max} ³ (hr)	t _{1/2} ⁴ (hr)	CL/F (L/hr)	AUC (%)	C _{max} (%)		
								TL030 ⁵ [米国]	TAK-375; Z515A021 (16 mg SD 及び 16 mg QD5 日 間)	腎機能障害 への影響	非盲検試験	50 (男 28/ 女 22) / 49 (男 28/ 女 21)	全体; 51.0 (21-78) 軽度群; 63.0 (46-78) 中等度群; 51.2 (30-78) 重度群; 52.7 (43-64) 血液透析群; 48.6 (36-58) 健常者群; 46.8 (21-70)	TAK-375 (Day1 SD)		健常者群 軽度群
							健常者群 中等度群	8.71 (56) 14.2 (156)	7.05 (60) 8.05 (140)	0.75 0.75	1.23 1.26	3047 5135	85.31 (21.73, 334.84)	75.07 (21.41, 263.23)		
							健常者群 重度群	13.5 (120) 43.5 (141)	11.2 (126) 12.0 (116)	0.75 1.50	1.34 2.01	7162 1359	387.71 (88.07, 1706.80)	133.09 (29.81, 594.25)		
							健常者群 血液透析群	10.1 (62) 7.59 (94)	6.13 (63) 8.41 (83)	0.63 0.50	1.20 1.74	3631 6148	61.01 (16.15, 230.44)	124.25 (39.51, 390.80)		
						M-II (Day1 SD)	健常者群 軽度群	381 (28) 530 (35)	133 (40) 171 (30)	0.92 0.75	2.48 2.52	- -	136.19 (98.52, 188.27)	133.10 (91.80, 192.97)		
							健常者群 中等度群	366 (27) 271 (29)	120 (25) 90.3 (50)	1.00 1.00	2.87 2.63	- -	73.50 (49.63, 108.85)	71.01 (45.92, 109.82)		
							健常者群 重度群	381 (53) 563 (38)	124 (29) 108 (40)	1.00 2.00	2.28 3.42	- -	155.9 (104.53, 232.62)	83.84 (59.06, 119.01)		
							健常者群 血液透析群	436 (39) 307 (38)	110 (35) 126 (45)	1.25 0.75	2.77 3.55	- -	70.89 (48.13, 104.43)	111.66 (72.82, 171.21)		

- : 該当せず又は測定せず、QD : 1日1回投与、SD : 単回投与、MD : 反復投与

1 LS Mean の比

2 SD では AUC_{0-inf}、MD では AUC_{0-τ}

3 中央値

4 TL030 はモデルによらない解析による推定結果

5 軽度、中等度、重度及び血液透析：腎機能障害の程度、健常者：各腎機能障害者に対して人種、性別、年齢（±10歳）及び体重（±30%）を対応させた被験者

表 2.7.2.5-2 薬物動態試験の要約（内因的要因）（続き）

試験/ 実施計画 書番号 [国]	製品 ID/ バッチ 番号 (投与 量)	試験の目的	試験の デザイン	被験者数 登録数/ 完了数 (性別)	平均年齢 (範囲)	検体 (測定時点)	投与群	試験薬の薬物動態学的パラメータ 算術平均値					比の平均 ¹ (90%信頼区間)		試験 報告書 添付場所	
								AUC ² (%CV) (ng・hr/mL)	C _{max} (%CV) (ng/mL)	T _{max} ³ (hr)	t _{1/2} ⁴ (hr)	CL/F (L/hr)	AUC (%)	C _{max} (%)		
								TL030 ⁵ (続き) [米国]	TAK-375; Z515A021 (16 mg SD 及び 16 mg QD5 日 間)	腎機能障害 への影響	非盲検試験	50 (男 28/ 女 22) / 49 (男 28/ 女 21)	全体; 51.0 (21-78) 軽度群; 63.0 (46-78) 中等度群; 51.2 (30-78) 重度群; 52.7 (43-64) 血液透析群; 48.6 (36-58) 健常者群; 46.8 (21-70)	TAK-375 (Day8 MD)		健常者群 軽度群
							健常者群 中等度群	8.44 (64) 16.9 (137)	5.72 (60) 13.7 (130)	0.75 0.50	1.33 1.36	3601 3486	128.83 (33.80, 491.02)	164.80 (44.99, 603.73)		
							健常者群 重度群	13.0 (123) 14.5 (82)	8.08 (100) 8.83 (82)	0.50 0.75	1.27 1.87	5917 2682	180.61 (53.30, 612.03)	120.96 (36.95, 395.98)		
							健常者群 血液透析群	9.19 (60) 5.96 (105)	7.99 (66) 7.93 (127)	0.63 0.50	1.22 1.20	3490 7589	49.04 (14.38, 167.21)	65.34 (17.08, 250.05)		
						M-II (Day8 MD)	健常者群 軽度群	369 (29) 498 (31)	130 (29) 168 (46)	0.75 0.75	2.44 2.61	- -	132.50 (96.41, 182.10)	121.91 (81.67, 181.99)		
							健常者群 中等度群	332 (33) 274 (44)	89.3 (28) 91.2 (33)	1.00 0.75	2.88 2.50	- -	79.50 (47.60, 132.78)	100.33 (68.64, 146.66)		
							健常者群 重度群	388 (53) 514 (36)	115 (41) 117 (30)	1.00 1.00	2.29 3.42	- -	139.83 (94.06, 207.88)	102.38 (71.84, 145.91)		
							健常者群 血液透析群	378 (23) 273 (33)	128 (16) 125 (50)	0.88 0.63	2.58 3.90	- -	70.99 (52.71, 95.62)	90.63 (61.03, 134.58)		

- : 該当せず又は測定せず、QD : 1日1回投与、SD : 単回投与、MD : 反復投与

1 LS Mean の比

2 SD では AUC_{0-inf}、MD では AUC_{0-t}

3 中央値

4 TL030 はモデルによらない解析による推定結果

5 軽度、中等度、重度及び血液透析：腎機能障害の程度、健常者：各腎機能障害者に対して人種、性別、年齢（±10歳）及び体重（±30%）を対応させた被験者

表 2.7.2.5-3 薬物動態試験の要約 (外因的要因/薬物相互作用)

試験/ 実施計画 書番号 [国]	製品 ID/ バッチ 番号	試験の目的	試験の デザイン	被験者数 登録数/ 完了数 (性別)	平均 年齢 (範囲)	基質 (投与量)	相互作用薬及び 投与量	基質の薬物動態学的パラメータ 算術平均値					比の平均 ¹ (90%信頼区間)		試験 報告書 添付場所
								AUC ² (%CV) (ng·hr/mL)	C _{max} (%CV) (ng/mL)	T _{max} ³ (hr)	t _{1/2} ⁴ (hr)	CL/F (L/hr)	AUC (%)	C _{max} (%)	
TL007 [米国]	TAK-375; Z515A018 ケトコナ ゾール; 15671	ケトコナゾ ールとの相 互作用	無作為化非 盲検クロス オーバー比 較試験	28 (男 13/ 女 15) / 26 (男 12/ 女 14)	37.1 (18-53)	TAK-375 (16 mg SD)	なし ケトコナゾール 200 mg BID 4 日間	11.7 (105) 21.3 (111)	9.80 (101) 14.2 (114)	0.69 1.02	1.37 1.80	4217 2303	184.37 (157.25, 216.16)	135.82 (109.91, 167.85)	5.3.3.4-1
						M-II	なし ケトコナゾール 200 mg BID 4 日間	407 (32) 790 (35)	135 (29) 164 (27)	0.89 1.43	2.65 4.02	- -	193.33 (182.42, 204.89)	123.10 (113.06, 134.04)	
TL009 [米国]	TAK-375; Z515A021 フルコナ ゾール; 14R0152	フルコナゾ ールとの相 互作用	無作為化非 盲検クロス オーバー比 較試験	28 (男 16/ 女 12) / 24 (男 14/ 女 10)	32.8 (18-52)	TAK-375 (16 mg SD)	なし フルコナゾール 400 mg Day1 200 mg QD Day2-4	8.42 (109) 19.9(87)	7.56 (112) 16.9 (84)	0.71 0.77	1.10 1.46	4649 1983	252.01 (215.02, 295.37)	243.86 (192.93, 308.23)	5.3.3.4-2
						M-II	なし フルコナゾール 400 mg Day1 200 mg QD Day2-4	370 (31) 1058 (17)	124 (22) 192 (21)	0.91 1.23	2.41 4.67	- -	298.81 (274.98, 324.70)	154.98 (142.79, 168.21)	
TL049 [米国]	TAK-375; Z5159021 フルボキサ ミン; W040974	フルボキサ ミンとの相 互作用	非盲検試験	48 (男 24/ 女 24) / 47 (男 24/ 女 23)	44.0 (18-55)	TAK-375 (8mg SD)	なし フルボキサミン 200mg QD 7 日間	9.12 (106) 536.14 (49)	7.81 (104) 140.1 (37)	0.75 1.00	1.54 3.36	2244 18.47	8261.12 (5972.34, 11427.01)	2810.91 (1982.82, 3984.84)	5.3.3.4-3
						M-II	なし フルボキサミン 200mg QD 7 日間	198 (40) 250 (25)	69 (34) 26 (49)	1.00 1.00	2.64 8.19	- -	130.68 (109.67, 155.73)	34.36 (27.47, 42.98)	
						フルボキサ ミン (200mg SD)	なし TAK-375 8mg QD 7 日間	2724 (49) 2695 (52)	113 (32) 112 (32)	4.00 4.00	15.27 16.16	91.30 98.28	96.46 (91.64, 101.53)	98.59 (92.18, 105.43)	

- : 該当せず又は測定せず、QD : 1 日 1 回投与、SD : 単回投与、BID : 1 日 2 回投与

1 LS Mean の比

2 AUC_{0-inf}

3 TL049 は中央値

4 TL007、TL009 及び TL049 はモデルによらない解析による推定結果

表 2.7.2.5-3 薬物動態試験の要約（外因的要因/薬物相互作用）（続き）

試験/ 実施計画 書番号 [国]	製品 ID/ バッチ 番号	試験の 目的	試験の デザイン	被験者数 登録数/ 完了数 (性別)	平均 年齢 (範囲)	基質 (投与量)	相互作用薬及び 投与量	基質の薬物動態学的パラメータ 算術平均値					比の平均 ¹ (90%信頼区間)		試験 報告書 添付場所	
								AUC ² (%CV) (ng・hr/mL)	C _{max} (%CV) (ng/mL)	T _{max} ³ (hr)	t _{1/2} ⁴ (hr)	CL/F (L/hr)	AUC (%)	C _{max} (%)		
								TL024 [米国]	TAK-375; Z515B041 ミダゾラム; 158771A	ミダゾラ ムとの相 互作用	非盲検比 較試験	28 (男 16/ 女 12) / 28 (男 16/ 女 12)	34.8 (18-55)	ミダゾラム (経口 10 mg SD)		なし TAK-375 32 mg QD 10 日間
						1'-ヒドロキシ ミダゾラム	なし TAK-375 32 mg QD 10 日間	58.0 (35) 57.1 (34)	24.5 (44) 23.0 (42)	0.50 0.50	5.55 5.57	- -	97.91 (89.35, 107.29)	94.53 (81.34, 109.87)		
TL026 [米国]	TAK-375; Z515B041 デキスト ロメトル ファン; 01186	デキスト ロメトル ファンと の相互作 用	無作為化 非盲検ク ロスオー バー比較 試験	36 (男 22/ 女 14) / 34 (男 21/ 女 13)	34.2 (18-52)	TAK-375 (32 mg SD)	なし デキストロメト ルファン 30 mg SD	14.1 (98) 14.3 (117)	9.86 (90) 11.0 (119)	0.75 0.75	1.07 1.16	4828 4252	101.96 (89.63, 115.98)	106.61 (90.12, 126.11)	5.3.3.4-7	
						M-II	なし デキストロメト ルファン 30 mg SD	754 (38) 767 (38)	226 (34) 215 (25)	1.00 1.00	2.11 2.20	- -	101.59 (98.39, 104.90)	97.18 (90.39, 104.48)		
						デキストロメ トルファン (30 mg SD)	なし TAK-375 32 mg SD	18.3 (171) 18.9 (146)	3.48 (184) 3.19 (159)	2.50 2.50	7.90 7.71	3285 3092	109.99 (100.99, 119.79)	104.67 (95.39, 114.86)		
						3-ヒドロキシ モルフィナン	なし TAK-375 32 mg SD	1181 (30) 1210 (28)	158 (41) 157 (39)	2.50 2.75	4.68 4.64	- -	102.86 (100.35, 105.44)	99.30 (95.00, 103.78)		
						3-メトキシモ ルフィナン	なし TAK-375 32 mg SD	3.45 (34) 3.65 (34)	0.70 (174) 0.69 (143)	2.50 2.00	5.16 4.37	- -	- -	- -		
						デキストルフ アン	なし TAK-375 32 mg SD	2101 (25) 2137 (22)	406 (42) 393 (41)	1.50 1.50	5.39 5.12	- -	102.01 (99.47, 104.61)	98.57 (93.20, 104.26)		

- : 該当せず又は測定せず、QD : 1 日 1 回投与、SD : 単回投与

1 TL024 は幾何平均値の比、TL026 は LS Mean の比を示した。

2 AUC_{0-inf}

3 中央値

4 TL024 及び TL026 はモデルによらない解析による推定結果

表 2.7.2.5-3 薬物動態試験の要約（外因的要因/薬物相互作用）（続き）

試験/ 実施計画 書番号 [国]	製品 ID/ バッチ 番号	試験の目 的	試験の デザイン	被験者数 登録数/ 完了数 (性別)	平均年齢 (範囲)	基質 (投与量)	相互作用薬及び 投与量	基質の薬物動態学的パラメータ 算術平均値					比の平均 ¹ (90%信頼区間)		試験 報告書 添付場所	
								AUC ^{2,3} (%CV) (ng·hr/mL)	C _{max} ³ (%CV) (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} ⁴ (hr)	CL/F (L/hr)	AUC (%)	C _{max} (%)		
TL027 [米国]	TAK-375; Z515B041 テオフィ リン; 4592080A	テオフィ リンとの 相互作用	無作為化 非盲検ク ロスオー バー比較 試験	36 (男 20/ 女 16) / 34 (男 19/ 女 15)	32.2 (18-55)	テオフィ リン (300 mg QD 10 日 間)	なし	131 (44) 132 (44)	8.13 (36) 7.96 (34)	4.00 4.00	9.97 10.3	2.65 2.62	102.08 (98.30, 105.99)	98.89 (93.97, 104.06)	5.3.3.4-8	
							TAK-375 (32 mg QD 10 日間)	なし テオフィリン 300 mg QD 10 日間	30.0 (70) 42.2 (71)	26.3 (75) 34.5 (75)	0.52 0.54	1.41 1.53	2253 1543	140.48 (123.26, 160.12)		135.41 (107.61, 170.39)
							M-II	なし テオフィリン 300 mg QD 10 日間	722 (31) 802 (25)	220 (23) 225 (30)	0.76 1.00	2.42 2.48	- -	111.70 (99.55, 125.35)		100.89 (89.08, 114.26)
TL028 [米国]	TAK-375; Z515B041 プラセボ; A5157021 エタノー ル; [黒塗り] (市販品 使用)	エタノー ルとの相 互作用	無作為化 二重盲検 プラセボ 対照クロ スオーバ ー比較試 験	24 (男 17/ 女 7) / 22 (男 16/ 女 6)	35.3 (21-51)	TAK-375 (32 mg SD)	なし	18.7 (108) 25.1 (100)	9.65 (104) 13.7 (133)	2.00 2.00	1.17 1.18	4367 2662	146.79 (104.23, 206.73)	142.85 (93.53, 218.19)	5.3.3.4-12	
							M-II	なし エタノール 0.6 g/kg/20 min	725 (36) 777 (28)	155 (17) 157 (18)	2.00 2.00	2.53 2.72	- -	109.53 (101.27, 118.46)		100.69 (92.19, 109.97)
							エタノー ル (0.6 g/kg/20 min)	なし TAK-375 32 mg SD	2283 (25) 2273 (30)	652 (14) 630 (17)	2.00 2.00	1.30 1.27	0.28 0.29	100.23 (92.69, 108.38)		97.40 (93.06, 101.95)

- : 該当せず又は測定せず、QD : 1日1回投与、SD : 単回投与

1 LS Mean の比

2 TL027 では AUC_{0-τ}、TL028 では AUC_{0-inf} を示した。3 TL027 のテオフィリン及び TL028 のエタノールでは単位を AUC ; µg·hr/mL、C_{max} ; µg/mL とした。

4 TL027 及び TL028 はモデルによらない解析による推定結果

表 2.7.2.5-3 薬物動態試験の要約（外因的要因/薬物相互作用）（続き）

試験/ 実施計画 書番号 [国]	製品 ID/ バッチ 番号	試験の目的	試験の デザイン	被験者数 登録数/ 完了数 (性別)	平均年齢 (範囲)	基質 (投与量)	相互作用薬及び 投与量	基質の薬物動態学的パラメータ 算術平均値					比の平均 ¹ (90%信頼区間)		試験 報告書 添付場所
								AUC ² (%CV) (ng·hr/mL)	C _{max} (%CV) (ng/mL)	T _{max} ³ (hr)	t _{1/2} ⁴ (hr)	CL/F (L/hr)	AUC (%)	C _{max} (%)	
TL033 ⁵ [米国]	TAK-375; Z515A021 ワルファ リン; EQL402A EQL399A EQK390A	ワルファリ ンとの相互 作用	非盲検 試験	24 (男 12/ 女 12) / 22 (男 11/ 女 11)	34.5 (18-45)	R-ワルファ リン (1-6 mg QD 15-17 日間)	なし TAK-375 16 mg QD 7 日間	4021 (29) 3881 (22)	247 (27) 232 (20)	1.50 1.50	- -	0.27 0.27	98.10 (93.30, 103.14)	95.59 (90.63, 100.81)	5.3.3.4-10
						S-ワルファ リン (1-6 mg QD 15-17 日間)	なし TAK-375 16 mg QD 7 日間	2987 (50) 2722 (38)	199 (40) 182 (32)	0.75 0.75	- -	0.39 0.41	94.06 (89.39, 98.97)	92.85 (88.52, 97.39)	
TL034 [米国]	TAK-375; Z515A021 フルオキ セチン; 6RD49M	フルオキセ チンの相互 作用	非盲検 試験	28 (男 19/ 女 9) / 27 (男 19 /女 8)	30.9 (20-52)	TAK-375 (16 mg SD)	なし フルオキセチン 40 mg QD 11 日間	8.47 (113) 11.1 (116)	7.44 (125) 10.0 (146)	0.75 0.75	1.21 1.29	6729 3519	150.09 (127.11, 177.21)	139.81 (117.92, 165.77)	5.3.3.4-4
						M-II	なし フルオキセチン 40 mg QD 11 日間	344 (34) 511 (26)	121 (29) 142 (28)	0.82 1.00	2.39 2.96	- -	151.69 (142.55, 161.42)	116.73 (108.24, 125.90)	
TL035 [米国]	TAK-375; Z515B041 リファン ピシン; 3027659	リファンピ シンの相 互作用	非盲検 試験	28 (男 21/ 女 7) / 27 (男 20/ 女 7)	33.5 (19-54)	TAK-375 (32 mg SD)	なし リファンピシン 600 mg QD 11 日間	25.3 (101) 5.30 (128)	18.2 (89) 4.09 (138)	0.75 0.75	1.13 0.92	3861 19972	18.91 (15.12, 23.66)	17.90 (14.17, 22.60)	5.3.3.4-6
						M-II	なし リファンピシン 600 mg QD 11 日間	794 (30) 91.4 (50)	230 (25) 47.5 (52)	1.00 0.75	2.26 0.98	- -	10.88 (9.82, 12.06)	18.99 (16.86, 21.38)	

- : 該当せず又は測定せず、QD : 1日1回投与、SD : 単回投与

1 LS Mean の比

2 TL033 は AUC₀₋₂₄、TL034 及び TL035 は AUC_{0-inf} を示した。

3 中央値

4 TL033、TL034 及び TL035 はモデルによらない解析による推定結果

5 ワルファリンは単位投与量あたりの値

表 2.7.2.5-3 薬物動態試験の要約（外因的要因/薬物相互作用）（続き）

試験/ 実施計画 書番号 [国]	製品 ID/ バッチ 番号	試験の目 的	試験の デザイン	被験者数 登録数/ 完了数 (性別)	平均年齢 (範囲)	基質 (投与量)	相互作用薬及び 投与量	基質の薬物動態学的パラメータ 算術平均値					比の平均 ¹ (90%信頼区間)		試験 報告書 添付場所
								AUC ² (%CV) (ng・hr/mL)	C _{max} (%CV) (ng/mL)	T _{max} ³ (hr)	t _{1/2} ⁴ (hr)	CL/F (L/hr)	AUC (%)	C _{max} (%)	
TL036 [米国]	TAK-375; Z515A021 オメプラ ゾール; M7791	オメプラ ゾールと の相互作 用	無作為化 非盲検ク ロスオー バー試験	30 (男 15/ 女 15) / 29 (男 14/ 女 15)	26.4 (18-51)	TAK-375 (16 mg QD 7 日間)	なし オメプラゾール 40 mg QD 7 日間	6.43 (116) 4.07 (106)	5.32 (151) 3.39 (115)	0.75 0.75	1.20 1.15	7306 10608	67.31 (59.87, 75.68)	72.65 (58.54, 90.16)	5.3.3.4-5
						M-II	なし オメプラゾール 40 mg QD 7 日間	337 (35) 435 (31)	112 (33) 130 (30)	1.00 1.00	2.14 3.16	- -	129.19 (122.97, 135.71)	116.08 (106.93, 126.00)	
						オメプラゾ ール (40 mg QD 7 日間)	なし TAK-375 16 mg QD 7 日間	3987 (59) 3893 (64)	1514 (38) 1524 (44)	2.00 2.00	1.36 1.33	13.6 14.4	95.80 (91.82, 99.94)	97.96 (87.89, 109.18)	
TL037 [米国]	TAK-375; Z515A021 ジゴキシ ン; SF209773 SF202942 SF210780	ジゴキシ ンとの相 互作用	無作為化 非盲検ク ロスオー バー試験	24 (男 19/ 女 5) / 20 (男 16/ 女 4)	32.8 (20-54)	ジゴキシ ン (0.75 mg Day1, 0.2 mg QD Day2-12)	なし TAK-375 16 mg QD 12 日間	17.7 (22) 16.9 (22)	2.56 (31) 2.35 (32)	0.50 1.00	- -	11.9 12.3	96.78 (92.12, 101.68)	90.83 (79.14, 104.24)	5.3.3.4-11

- : 該当せず又は測定せず、QD : 1 日 1 回投与

1 LS Mean の比

2 AUC_{0-t}

3 中央値

4 TL036 及び TL037 はモデルによらない解析による推定結果

表 2.7.2.5-3 薬物動態試験の要約（外因的要因/薬物相互作用）（続き）

試験/ 実施計画 書番号 [国]	製品 ID/ バッチ 番号	試験の 目的	試験の デザイン	被験者数 登録数/ 完了数 (性別)	平均年齢 (範囲)	基質 (投与量)	相互作用薬及び 投与量	基質の薬物動態学的パラメータ 算術平均値					比の平均 ¹ (90%信頼区間)		試験 報告書 添付場所
								AUC ² (%CV) (ng·hr/mL)	C _{max} (%CV) (ng/mL)	T _{max} ³ (hr)	t _{1/2} ⁴ (hr)	CL/F (L/hr)	AUC (%)	C _{max} (%)	
TL043 [カナ ダ]	TAK-375; Z515B041 プラセボ; Z5157035 エタノール; [] [®] (市販品)	エタノールとの相 互作用	無作為化二 重盲検プラ セボ対照比 較試験	28 (男 16/ 女 12)/ 26 (男 14/ 女 12)	35.6 (23-53)	TAK-375 (32 mg SD)	なし エタノール 0.6 g/kg/20 min	-	-	-	-	-	-	-	5.3.3.4-13
						M-II	なし エタノール 0.6 g/kg/20 min	-	-	-	-	-	-		
						エタノール (0.6 g/kg/ 20 min)	なし TAK-375 32 mg SD	-	-	-	-	-	-		
TL050 [米国]	TAK-375; Z5159021 セルトラ リン; 4JP383A	セルトラ リンとの 相互作用	非盲検 試験	48 (男 32/ 女 16)/ 48 (男 32/ 女 16)	30.1 (19-53)	TAK-375 (8mg SD)	なし セルトラリン 50mg QD 13 日間	4.06 (78) 3.11 (80)	4.20 (90) 2.79 (107)	0.50 0.75	0.98 0.95	3391 4087	77.09 (61.59, 96.50)	56.78 (43.30, 76.46)	5.3.3.4-14
						M-II	なし セルトラリン 50mg QD 13 日間	182 (33) 176 (32)	74.1 (28) 61.5 (34)	0.75 0.78	2.16 2.11	- -	97.54 (91.59, 103.87)	82.09 (75.03, 89.81)	
						セルトラリン (50mg SD)	なし TAK-375 8mg QD 13 日間	409 (47) 444 (38)	14.9 (48) 16.5 (35)	6.00 6.00	28.5 32.6	145 129	111.00 (104.40, 118.02)	114.98 (103.94, 127.19)	
						脱メチルセル トラリン	なし TAK-375 8mg QD 13 日間	511 (38) 529 (37)	4.88 (27) 5.12 (28)	11.0 16.0	66.1 77.4	- -	103.40 (98.41, 108.65)	104.92 (99.04, 111.16)	

- : 該当せず又は測定せず、SD : 単回投与、QD : 1 日 1 回投与

1 LS Mean の比

2 AUC_{0-inf}

3 中央値

4 TL043 及び TL050 はモデルによらない解析による推定結果

表 2.7.2.5-3 薬物動態試験の要約（外因的要因/薬物相互作用）（続き）

試験/ 実施計画 書番号 [国]	製品 ID/ バッチ 番号	試験の目的	試験の デザイン	被験者数 登録数/ 完了数 (性別)	平均 年齢 (範囲)	基質 (投与量)	相互作用薬及び投 与量	基質の薬物動態学的パラメータ 算術平均値					比の平均 ¹ (90%信頼区間)		試験 報告書 添付場所
								AUC ² (%CV) (ng·hr/mL)	C _{max} (%CV) (ng/mL)	T _{max} ³ (hr)	t _{1/2} ⁴ (hr)	CL/F (L/hr)	AUC (%)	C _{max} (%)	
								TL054 [米国]	TAK-375; Z5159021 ガバペン チン; 18894V	ガバペンチ ンとの相互 作用	非盲検 試験	48 (男 23/ 女 25) / 48 (男 23/ 女 25)	38.9 (18-54)	TAK-375 (8mg SD)	
					M-II	なし ガバペンチ ン 400mg TID 6 日間 +400mg QD 1 日間	201 (34) 201 (32)	62.7 (33) 57.1 (40)	1.00 1.00	2.49 2.60	- -	100.64 (94.95, 106.67)	78.44 (58.77, 104.70)		
					ガバペンチ ン (400mg SD)	なし TAK-375 8mg QD 7 日間	35.2 (21) 38.9 (22)	3.99 (22) 4.33 (25)	2.50 3.00	5.17 5.00	11.9 11.0	109.98 (100.95, 119.81)	107.68 (99.71, 116.29)		
TL056 [米国]	TAK-375; Z5159021 ドネペジ ル; 002871, 002849	ドネペジル との相互作 用	非盲検 試験	48 (男 24/ 女 24) / 46 (男 24/ 女 22)	43.0 (24-55)	TAK-375 (8mg SD)	なし ドネペジル 5mg QD 7 日間+ 10mg QD 16 日間	6.56 (121) 10.4 (90)	5.21 (136) 8.65 (110)	0.75 0.88	1.43 2.33	4440 1459	199.57 (144.94, 274.80)	186.61 (136.47, 255.15)	5.3.3.4-16
					M-II	なし ドネペジル 5mg QD 7 日間+ 10mg QD 16 日間	206 (28) 224 (30)	64.0 (20) 61.9 (19)	1.00 1.00	2.68 2.79	- -	107.50 (102.15, 113.13)	97.01 (91.76, 102.56)		
					ドネペジル (5mg SD)	なし TAK-375 8mg QD 8 日間	206 (18) 211 (18)	7.55 (21) 7.80 (24)	3.00 3.00	64.0 70.0	25.6 25.1	102.30 (98.84, 105.88)	102.49 (97.60, 107.63)		

- : 該当せず又は測定せず, SD : 単回投与、QD : 1 日 1 回投与、TID : 1 日 3 回投与

1 LS Mean の比

2 AUC_{0-inf}、ただし TL056 ドネペジルのみ AUC_{0-tiqc}

3 中央値

4 TL054 及び TL056 はモデルによらない解析による推定結果

表 2.7.2.5-3 薬物動態試験の要約（外因的要因/薬物相互作用）（続き）

試験/ 実施計画 書番号 [国]	製品 ID/ バッチ 番号	試験の目的	試験の デザイン	被験者数 登録数/ 完了数 (性別)	平均 年齢 (範囲)	基質 (投与量)	相互作用薬及び投 与量	基質の薬物動態学的パラメータ 算術平均値					比の平均 ¹ (90%信頼区間)		試験 報告書 添付場所
								AUC ² (%CV) (ng·hr/mL)	C _{max} (%CV) (ng/mL)	T _{max} ³ (hr)	t _{1/2} ⁴ (hr)	CL/F (L/hr)	AUC (%)	C _{max} (%)	
TL070 [米国]	TAK-375; Z5159043 ゾルピデ ム; 25577	ゾルピデム との相互作 用	非盲検 試験	48 (男 28/ 女 20) / 47 (男 27/ 女 20)	28.8 (18-55)	TAK-375 (8mg SD)	なし ゾルピデム 10mg QD 7 日間	5.50 (78) 5.64 (80)	4.02 (102) 3.29 (77)	0.50 0.53	1.13 1.04	2486 2255	108.93 (89.52, 132.55)	103.16 (78.13, 136.20)	5.3.3.4-17
						M-II	なし ゾルピデム 10mg QD 7 日間	174 (25) 176 (21)	63.5 (27) 54.7 (22)	1.00 1.00	1.96 2.11	- -	100.20 (95.31, 105.35)	85.97 (80.32, 92.02)	
						ゾルピデム (10mg SD)	なし TAK-375 8mg QD 7 日間	590 (36) 575 (35)	189 (30) 159 (27)	0.50 0.82	2.66 2.80	19.7 19.9	97.77 (92.24, 103.62)	84.34 (76.94, 92.46)	

- : 該当せず又は測定せず, SD : 単回投与、QD : 1 日 1 回投与

1 LS Mean の比

2 AUC_{0-inf}

3 中央値

4 TL070 はモデルによらない解析による推定結果

2.7.3 臨床的有効性の概要

2.7.3.1 背景及び概観

(1) TAK-375 の有効性試験 (評価資料)

不眠症に対する TAK-375 の有効性を検討する目的で、国内及び外国において慢性不眠症及び一過性不眠症を対象として試験を実施した。

慢性不眠症については、国内で実施した第Ⅱ相試験 (CCT001)、第Ⅱ/Ⅲ相試験 (CCT002)、第Ⅲ相試験 (CCT003) の成績に基づいて評価した。また、長期投与時の有効性は、国内で実施した OCT002 の他に、評価例数及び評価期間を補完する目的で外国試験を活用し、EC302 及び TL022 の成績を併せて評価した。

一過性不眠症については、米国で実施した第Ⅱ相試験の PNFP002 及び第Ⅲ相試験の TL023 の成績に基づいて評価した。

これらの 8 試験については表 2.7.3.1-1 に概要を示し、2.7.3.2 項で個々の試験結果の要約を記述した。

表 2.7.3.1-1 慢性不眠症及び一過性不眠症を対象とした有効性試験 (評価資料)

疾患	試験番号	開発の相	実施国	対象	例数	試験デザイン	用量 [投与方法]	投与 期間	主要な評価項目 (評価環境)
慢性 不眠症	CCT001	第Ⅱ相	日本	成人 (患者)	65	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー比較試験	P, 4, 8, 16, 32 mg [就床時刻 30 分前に経口投与]	2 日/期	PSG による睡眠潜時 (睡眠検査室)
	CCT002	第Ⅱ/Ⅲ相	日本	成人 (患者)	1130	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験	P→4, 4→8, 8→16 mg (強制漸増) [就床時刻 30 分前に経口投与]	28 日間	睡眠調査票による睡眠潜時 (自宅)
	CCT003	第Ⅲ相	日本	成人 (患者)	971	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験	P, 8 mg [就床時刻 30 分前に経口投与]	14 日間	睡眠調査票による睡眠潜時 (自宅)
	OCT002	第Ⅲ相	日本	成人 (患者)	190	単盲検	4, 8, 16 mg (適宜増減) [就床時刻 30 分前に経口投与]	24 週間	睡眠調査票による睡眠潜時 (自宅)
	EC302	第Ⅲ相	欧州	成人 (患者)	451	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験	P, 8 mg [就床時刻 30 分前に経口投与]	6 ヶ月	PSG による睡眠潜時 (睡眠検査室)
	TL022	第Ⅲ相	米国	成人 (患者)	1213	非盲検	8, 16 mg [就床時に経口投与]	1 年間	睡眠調査票による睡眠潜時 (自宅)
一過性 不眠症	PNFP002	第Ⅱ相	米国	成人 (健常者)	375	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験	P, 16, 64 mg [就床時刻 30 分前に経口投与]	単回	PSG による睡眠潜時 (睡眠検査室)
	TL023	第Ⅲ相	米国	成人 (健常者)	289	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験	P, 8, 16 mg [就床時刻 30 分前に経口投与]	単回	PSG による睡眠潜時 (睡眠検査室)

P: プラセボ

例数: 有効性評価対象例数

1) 試験デザイン

評価資料とした 8 試験のうち長期投与試験 (OCT002、TL022) を除く 6 試験は、無作為化、二重盲検試験として実施した。第Ⅱ相試験 (CCT001) は睡眠ポリグラフ検査 (PSG: Polysomnography) による睡眠潜時 (LPS: Latency to Persistent Sleep) を主要評価項目とし、TAK-375 4, 8, 16, 32 mg 及びプラセボ投与時の用量反応性を同一被験者集団で検討するため、クロスオーバーで実施した。第Ⅱ/Ⅲ相試験 (CCT002) 及び第Ⅲ相試験 (CCT003) は睡眠調査票を用いた睡眠潜時 (sSL: Subjective Sleep Latency) を主要評価項目とし、並行群間比較試験として実施した。さらに、CCT002 は TAK-375 の増量効果を検討するため、投与 15 日目～28 日目は強制漸増 (プラセボ→4 mg、4 mg→8 mg、8 mg→16 mg) するデザインとした。

国内長期投与試験 (OCT002) は単盲検試験、外国 6 ヶ月投与試験 (EC302) はプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験、外国 1 年間投与試験 (TL022) は非盲検試験として実施した。

2) 対象患者の選択

慢性不眠症患者を対象とした試験においては、DSM-IV による原発性不眠症の定義を満たす患者を対象とした。その他の主な組み入れ基準を表 2.7.3.1-2 に示す。

一方、有効性の評価に影響を及ぼす可能性が考えられる精神障害 (うつ、不安、統合失調症、双極性障害、精神遅滞、認知障害を含む)、薬物依存・薬物濫用、アルコール依存の既往または合併のある患者は除外対象とした。また、てんかん性発作、睡眠時無呼吸症、慢性閉塞性肺疾患、夜間のミオクローヌスの既往がある患者、妊婦及び授乳婦は安全性の観点から除外した。

一過性不眠症に対する有効性は、健常成人を対象とし、第一夜効果 (不慣れな環境である睡眠検査室に初めて入ることで生じる不眠状態) による一過性不眠モデルにより検討した。

表 2.7.3.1-2 主な組み入れ基準

疾患	試験番号	年齢	BMI (kg/m ²)	日常生活			観察期	
				睡眠潜時	全睡眠時間	就床時刻	睡眠潜時	就床時刻の差
慢性不眠症	CCT001	20~64	17~34	≥30分(sSL)	<6.5時間	PM8:30~0:00	≥20分(PSG)	-
	CCT002	20~85	17~34	≥60分(sSL)	<6.5時間	PM9:00~AM1:00	≥45分(sSL)	≤2時間
	CCT003	20~85	17~34	≥60分(sSL)	≤6.5時間	PM9:00~AM1:00	≥45分(sSL)**	≤2時間
	OCT002	20~85	17~34	≥60分(sSL)	<6.5時間	-	≥45分(sSL)	-
	EC302	18~	18~34	≥45分(sSL)	<6.5時間	PM10:00~AM1:00	≥20分(PSG)	-
	TL022	18~	18~34	-	-	PM8:30~0:00	≥45分(sSL)	-
一過性不眠症	PNFP002	35~65	IBW* ±20%	≤30分(sSL)	6.5~8.0	PM8:30~0:00	-	-
	TL023	18~64	18~34	≤30分(sSL)	6.5~8.0	PM8:30~0:00	-	-

*Metropolitan Life Insurance Table による Ideal Body Weight

**観察期の睡眠潜時の変動が30分以内の患者を適格とした。

3) 有効性の評価項目

TAK-375 の有効性はその作用機序に基づき、主として睡眠潜時の短縮について評価を行った。主要評価項目及びその他の有効性評価項目は、国内及び米国のガイドライン[5、6、7]を考慮して設定した。睡眠潜時の評価方法としては、PSG による客観的評価 (LPS) 及び睡眠調査票による自覚的評価 (sSL) があるが、PSG による LPS の評価は高感度であるものの、煩雑な PSG を使用するため、大規模試験への適用が困難である。一方 sSL は感度において劣るものの、簡便な評価手法である睡眠調査票を使用し、多数例での評価が可能である。これら 2 種類の睡眠パラメータについては、米国における最新の臨床評価ガイドライン[6]において、用量反応試験では感度のよい PSG パラメータを、検証的試験では多数例での評価が可能な自覚的パラメータを用いることが推奨されている。さらに、多数例で自覚的睡眠パラメータを評価することで、同時に広範な安全性に関する情報を得ることが可能となる。以上のことから、慢性不眠症を対象とした国内試験においては、第Ⅱ相用量反応試験では感度のよい PSG による LPS を、第Ⅱ/Ⅲ相及びⅢ相試験では診療実態に則し多数例での評価が可能な睡眠調査票による sSL を主要評価項目として設定した。

副次評価項目としては不眠症に対する有効性を包括的に評価するため、PSG を実施した試験においては、PSG による全睡眠時間、睡眠効率、中途覚醒時間・回数、各睡眠段階の出現率について評価し、睡眠調査票*を用いた試験においては、睡眠調査票による全睡眠時間、中途覚醒回数、睡眠の質及び患者による概括評価である PGI について評価した。

* 睡眠調査票は、Roth T, Roehrs TA, Vogel GW, Dement WC. 22. Evaluation of Hypnotic Medications. In: Prien RF, Robinson DS, editors. Clinical Evaluation of Psychotropic Drugs -Principles and Guidelines- In association with the NIMH and the ACNP. New York: Raven Press; 1994. p. 579-592[資料番号 5.4-20]に基づき作成

表 2.7.3.1-3 第Ⅱ相、第Ⅲ相試験で採用した有効性評価項目

疾患	試験番号	開発の相	各試験で用いた評価指標	
			主要評価項目	その他の評価項目
慢性不眠症	CCT001	第Ⅱ相	<ul style="list-style-type: none"> • LPS (各期の1日目と2日目の平均値) 	<ul style="list-style-type: none"> • TST • Sleep stage • 中途覚醒時間、中途覚醒回数 • 各睡眠段階の出現率 • sSL、sTST、睡眠の質
	CCT002	第Ⅱ/Ⅲ相	<ul style="list-style-type: none"> • sSL (Day 1～Day 7 の平均値) 	<ul style="list-style-type: none"> • sSL (Day 8～Day 14 の平均値) • sTST • 漸増後の sSL • 中途覚醒回数 • 睡眠の質 • PGI
	CCT003	第Ⅲ相	<ul style="list-style-type: none"> • sSL (Day 1～Day 7 の平均値) 	<ul style="list-style-type: none"> • sSL (Day 8～Day 14 の平均値) • sTST、中途覚醒回数、睡眠の質 • PGI
	OCT002	第Ⅲ相	-	<ul style="list-style-type: none"> • sSL、sTST • PGI
	EC302	第Ⅲ相	<ul style="list-style-type: none"> • LPS (3及び6ヵ月目における2日間の平均値) 	<ul style="list-style-type: none"> • TST • Sleep stage • sSL、sTST、中途覚醒回数、中途覚醒時間、睡眠の質、自然睡眠の回復
	TL022	第Ⅲ相	-	<ul style="list-style-type: none"> • sSL • sTST • CGI
一過性不眠症	PNFP002	第Ⅱ相	<ul style="list-style-type: none"> • LPS 	<ul style="list-style-type: none"> • TST • 睡眠効率 • 中途覚醒時間 • 中途覚醒回数 • Sleep stage • sSL • sTST • 睡眠の質 • 中途覚醒回数、中途覚醒後の寝付きの良さ
	TL023	第Ⅲ相	<ul style="list-style-type: none"> • LPS 	<ul style="list-style-type: none"> • TST • 睡眠効率 • 中途覚醒時間、中途覚醒回数 • Sleep stage • sSL • sTST • 睡眠の質 • 中途覚醒時間、中途覚醒回数、中途覚醒後の寝付きの良さ

4) 用量の選択

本剤の最初の有効性評価として、米国において POC 試験を実施した。POC 試験の用量は非臨床試験の結果を考慮し、用量の幅を広く検討するために 16 mg 及び 64 mg とし、一過性不眠症モデル（健常者）を対象に実施した（PNFP002）。その結果、16 mg と 64 mg において同等の睡眠潜時短縮作用が認められたことから、国内における第Ⅱ相試験（CCT001）においては 16 mg より低用量も加えて、4 mg、8 mg、16 mg 及び 32 mg について慢性不眠症患者を対象に評価を行った。

さらに、第Ⅱ相試験成績に基づき、第Ⅱ/Ⅲ相試験（CCT002）では臨床推奨用量として考

えられた 4 mg 及び 8 mg について検討した。さらに、第Ⅱ/Ⅲ相試験の部分集団の解析で効果が認められた 8 mg の有効性を第Ⅲ相試験 (CCT003) において検証した。また、漸増時の効果について検討するため、CCT002 において 4 mg→8 mg 及び 8 mg→16 mg への強制増量を実施した。

投与タイミングについては、薬物動態試験の結果 (第 2.7.2 項) から TAK-375 は経口投与後速やかに吸収され、 T_{max} は約 1 時間であることが確認されており、投与後速やかに効果を発現すると考えられたことから、就床時刻 30 分前に投与した。

5) 投与期間

睡眠薬の投与 (評価) 期間は、国内の睡眠薬の臨床評価ガイドライン[5]では、投与期間として少なくとも 2 週間、米国のガイドライン[6]では、短期間の評価は 1~2 週間、長期間では 4~6 週間とされていることから、外来下の睡眠調査票による評価においては 14~28 日間、長期投与試験では 24 週間以上とした。また、PSG による評価では、外国試験において 1 回投与にて効果が認められたことから、1 日又は 2 日間の短期間投与とした。

6) 対照薬

既存の睡眠薬は $GABA_A$ 受容体に結合し、中枢抑制作用、抗不安作用により催眠・鎮静効果を発現する。一方、TAK-375 は、メラトニン MT_1 及び MT_2 受容体に選択的に作用することで睡眠誘発作用を示す新規不眠症治療薬であり、 $GABA_A$ 受容体に作用しない。したがって、その臨床的特長として従来の睡眠薬で共通して見られる副作用 (薬物依存性、反跳性不眠、退薬症候、呼吸器に及ぼす影響、残遺効果等) が排除されることが期待された。このような TAK-375 の臨床的特長 (有用性) は、安全性に焦点を当てた複数の試験において明らかになると考えられ、かつ TAK-375 は新しい作用機序を有する薬剤であることから、有効性の評価にあたっては実薬を対象とした検討は行わず、比較対照にプラセボを用いた。

7) 第Ⅱ/Ⅲ相試験 (CCT002) 及び第Ⅲ相試験 (CCT003) 実施に至った経緯・背景

慢性不眠症を対象とした第Ⅱ相用量反応試験 (CCT001) において 4 mg、8 mg、16 mg 及び 32 mg について検討したところ、主要評価項目の PSG による睡眠潜時 (LPS) の傾向性検定において有意な用量反応性が認められた。また、プラセボとの対比較検定においては、8 mg 及び 32 mg で PSG による睡眠潜時の有意な短縮がみられたが、4 mg 及び 16 mg では有意ではなかった。本成績から 8 mg 以上の用量では効果はプラトーに達するものと考えられたものの、4 mg の有効性については明確な評価に至らなかった。さらに外国試験 (TL005 及び TL025 : 2.7.3.3 項参照) の成績では 4 mg においても有効性を示す可能性が示唆されたことを勘案し、第Ⅱ/Ⅲ相試験 (CCT002) においては有効性の検証を行うとともに、4 mg と 8 mg における用量反応性の確認も併せて行うこととした。さらに、診療実態においては漸増投与を行う可能性が考えられたことから、4 mg→8 mg 及び 8 mg→16 mg 漸増時の効果についても検討した。

CCT002の結果、観察期のsSLの変動*が±30分以内であった部分集団において、8mgはプラセボ投与に比べ有意なsSLの短縮が認められた。一方、4mgではいずれの部分集団においてもプラセボとの有意な差は認められなかった。この結果に基づき、患者の選択基準に「観察期のsSLの変動が±30分以内の患者」を新たに加え、TAK-375 8mgの有効性を検証する目的で第Ⅲ相試験（CCT003）を実施した。

(2) 外国試験（参考資料）

臨床データパッケージには、本剤の臨床的特長となる安全性プロファイルを示すため、また、長期投与時の有効性・安全性を補足するために、複数の外国試験が含まれる。これらの試験成績を用いる前提となる外国での用量反応性を示す試験（表2.7.3.1-4）も参考資料として用い、国内試験成績との比較を参考までに行った。これらの試験の成績については、2.7.3.3項で概要を記述した。

表 2.7.3.1-4 外国で実施した慢性不眠症を対象とした有効性試験（参考資料）

疾患	試験番号	開発の相	実施国	対象	例数	試験デザイン	用量 [投与方法]	投与 期間	主要な評価項目 (評価環境)
慢性 不眠症	TL005	第Ⅱ相	米国	成人 (患者)	107	無作為化、二重 盲検、プラセボ 対照、クロスオ ーバー比較試験	P, 4, 8, 16, 32 mg [就床時刻30分前 に経口投与]	2日/期	PSGによる 睡眠潜時 (睡眠検査室)
	TL017	第Ⅲ相	米国	高齢者 (患者)	100	無作為化、二重 盲検、プラセボ 対照、クロスオ ーバー比較試験	P, 4, 8 mg [就床時刻30分前 に経口投与]	2日/期	PSGによる 睡眠潜時 (睡眠検査室)
	TL020	第Ⅲ相	米国	成人 (患者)	848	無作為化、二重 盲検、プラセボ 対照、並行群間 比較試験	P, 8, 16 mg [就床時に 経口投与]	35日間	睡眠調査票 による睡眠潜時 (自宅)
	TL021	第Ⅲ相	米国	成人 (患者)	405	無作為化、二重 盲検、プラセボ 対照、並行群間 比較試験	P, 8, 16 mg [就床時に 経口投与]	35日間	PSGによる 睡眠潜時 (睡眠検査室及 び自宅)
	TL025	第Ⅲ相	米国 カナダ	高齢者 (患者)	829	無作為化、二重 盲検、プラセボ 対照、並行群間 比較試験	P, 4, 8 mg [就床時に 経口投与]	35日間	睡眠調査票 による睡眠潜時 (自宅)
	TL069	第Ⅱ相	米国	成人 (患者)	552	無作為化、二重 盲検、プラセボ 対照、並行群間 比較試験	P, 8 mg [就床時刻30分前 に経口投与]	21日間	睡眠調査票 による睡眠潜時 (自宅)

P：プラセボ

例数：有効性評価対象例数

*観察期における最初の3日間（Day-4～Day-7）の平均値と最後の3日間（Day-1～Day-3）の平均値の差（以下同様）