表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
代表施設名及び施設数	[redacted]（治験責任医師：[redacted] 計 1 施設（米国）
治験期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.2.1.2 試験スケジュール

試験スケジュールを表 2.7.6.2-2 に示した。

表 2.7.6.2-2　試験スケジュール

	スクリーニング期	入院	投与期間		終了時	中止時 [1)]	電話による追跡調査
Day	-28～-2	-1	1	2	3		最終投与後 30±2 日
同意取得	X						
選択・除外基準	X	X					
人口統計学的データ・既往歴	X						
前治療薬 [2)]	X						
身体所見（診察）	X	X	X	X	X	X	
バイタルサイン [3)]	X	X	X	X	X	X	
身長・体重・BMI[4)]	X	X			X	X	
併用薬 [2)]		X	X	X	X	X	X
合併症	X	X					
ホルター心電図（QTc 評価）[5)]			X	X	X		
12 誘導心電図（安全性評価）[6)]	X	X	X	X	X	X	
臨床検査 [7)]	X	X	X	X	X	X	
ホルモン検査 [8)]	X						
B 型肝炎表面抗原・C 型肝炎抗体検査	X						
尿中薬物、アルコール、コチニン検査	X	X					
血清ヒト絨毛性ゴナドトロピン検査 [9)]	X	X			X	X	
薬物動態用採血 [10)]				X	X	X	
ファーマコゲノミクス検体採取 [11)]				X			
Pretreatment events [12)]	X	X					
有害事象 [12)]			X	X	X	X	X
プラセボ投与			X				
治験薬投与 [13)]				X			
妊娠回避カウンセリング	X	X			X	X	

治験総括報告書 Table 9.d（5.3.3.1-2）から引用
BMI：体格指数

1) 全被験者が治験を完了した。
2) スクリーニング前 28 日以内に使用していた薬剤は前治療薬として記載した。スクリーニング時から電話による追跡調査（治験薬最終投与後 30±2 日）までに使用した薬剤は併用薬として記載した。
3) バイタルサイン（心拍数及び血圧）は、スクリーニング時、入院時（Day -1）、Day 1 及び Day 2 の投与前又は起床時、並びに終了時（Day 3）に、仰臥位を 5 分後及び立位約 1 分後に測定した。Day 1 の投与 4、6 及び 10 時間後並びに Day 2 の投与 4、6、10、12 及び 24 時間後の.バイタルサイン（心拍数及び血圧）は、仰臥位のみで測定した。採血を同時に実施する場合は、採血の直前にバイタルサインを測定し、採血は規定時刻に実施した。
4) 身長及び BMI はスクリーニング時のみ測定した。
5) 12 誘導ホルター心電図（QTc 評価）は、Day 1 及び 2 の投与直前（0 時間）及び投与 0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、16 及び 23.5 時間後に測定した。
6) 12 誘導心電図（安全性評価）は、スクリーニング時、入院時（Day -1）、Day 1 のプラセボ投与前、Day 2 の投与前、及び終了時（Day 3）に測定した。
7) 臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）用の検体は、8 時間以上絶食後に採取した。

8) スクリーニング時に、いずれの被験者も甲状腺刺激ホルモン及び副腎皮質刺激ホルモンが、女性被験者は卵胞刺激ホルモンが正常範囲内であることを確認した。
9) 妊娠可能な女性被験者のみ実施した。
10) TAK-385 薬物動態解析用採血は、Day 2 の投与 15 分前並びに投与 0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、16 及び 23.5 時間後に実施した。モキシフロキサシン薬物動態解析用採血は、Day 2 の投与 15 分前並びに投与 0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、16 及び 23.5 時間後に実施した。食事が心電図測定、採血又は治験手順と重なる場合の優先順位は、心電図測定>採血>治験手順>食事とした。本剤群は全ての時点、モキシフロキサシン群は治験依頼者が必要と判断した時点、プラセボ群は投与直前及び投与 2 時間後のみの検体を分析した。
11) ファーマコゲノミクス検体用に 1 回採血（10 mL）した。
12) Pretreatment events は同意取得後から治験薬初回投与までに発現した事象を記録した。有害事象は、治験薬初回投与（Day 1）から治験薬最終投与 30 日後までに発現した事象を評価した。終了後に発現、未回復の有害事象又は重篤な有害事象は、電話による追跡調査（治験薬最終投与 30±2 日後）を実施した。
13) 治験薬は 10 時間以上絶食後の朝に投与し、いずれの被験者も 2 時間以内に投与を終了した。Day 1 ではいずれの被験者もプラセボが投与され、Day 2 ではプラセボ、TAK-385 60 mg、360 mg 又はモキシフロキサシン 400 mg のいずれかが投与された。

2.7.6.2.2 試験成績

2.7.6.2.2.1 被験者の構成及びデータの取扱い

（1）被験者の内訳とその取扱い

本治験では、605 例がスクリーニング検査を受け、このうち 280 例が無作為化され、280 例全例が治験を完了した。

無作為割付された 280 例全例が「薬力学的データの解析対象集団」及び「安全性データの解析対象集団」に採用され、本剤を服薬した 140 例全例が「薬物動態データの解析対象集団」に採用された。

（2）人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.2-3 に示した。

無作為化された 280 例のうち男性は 144 例（51.4%）、女性は 136 例（48.6%）であった。人種は白人が 254 例（90.7%）と多く、民族はヒスパニック系又はラテン系が 216 例（77.1%）と多かった。

人口統計学的及び他の基準値の特性に投与群間で大きな違いはみられなかった。

表 2.7.6.2-3　人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性データの解析対象集団）

項目／カテゴリ	プラセボ n=70	TAK-385 60 mg n=70	TAK-385 360 mg n=70	モキシフロキサシン 400 mg n=70	計 n=280
年齢（歳）	35.3 (8.69)	34.3 (8.20)	34.4 (9.67)	36.3 (9.76)	35.1 (9.09)
性別					
男性	36 (51.4)	36 (51.4)	36 (51.4)	36 (51.4)	144 (51.4)
女性	34 (48.6)	34 (48.6)	34 (48.6)	34 (48.6)	136 (48.6)
人種					
アメリカインディアン又はアラスカ先住民	0	0	1 (1.4)	2 (2.9)	3 (1.1)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	5 (7.1)	7 (10.0)	4 (5.7)	3 (4.3)	19 (6.8)
ハワイ先住民又は太平洋諸島民	1 (1.4)	0	1 (1.4)	2 (2.9)	4 (1.4)
白人	64 (91.4)	63 (90.0)	64 (91.4)	63 (90.0)	254 (90.7)
民族					
ヒスパニック系又はラテン系	53 (75.7)	54 (77.1)	54 (77.1)	55 (78.6)	216 (77.1)
非ヒスパニック系及び非ラテン系	17 (24.3)	16 (22.9)	16 (22.9)	15 (21.4)	64 (22.9)
身長（cm）	166.1 (9.95)	168.1 (9.02)	166.7 (8.05)	167.0 (10.92)	167.0 (9.52)
体重（kg）	71.70 (10.650)	72.27 (11.073)	70.99 (11.619)	74.01 (11.638)	72.24 (11.248)
BMI（kg/m^2）	25.93 (2.627)	25.50 (2.889)	25.47 (3.262)	26.46 (2.601)	25.84 (2.870)
12 誘導心電図 [1)]					
HR（bpm）	57.9 (8.50)	61.1 (8.75)	58.9 (7.56)	59.0 (6.71)	59.2 (7.97)
QRS 間隔（msec）	90.8 (10.69)	93.0 (10.29)	94.1 (11.57)	92.7 (11.15)	92.7 (10.94)
QT 間隔（msec）	419.3 (25.88)	416.4 (23.69)	420.6 (22.09)	418.5 (22.17)	418.7 (23.43)
PR 間隔（msec）	157.9 (22.91)	160.0 (18.05)	157.7 (19.53)	162.2 (19.72)	159.5 (20.10)
QTcF 間隔（msec）	412.3 (16.08)	417.2 (17.77)	416.7 (16.36)	414.9 (15.36)	415.3 (16.44)

治験総括報告書 Table 11.b（5.3.3.1-2）から引用
BMI：体格指数
数値：性別、人種及び民族は例数（%）、それ以外の項目は平均値（標準偏差）
1) 12 誘導心電図（安全性評価）のデータ

2.7.6.2.2.2 薬力学的作用の解析

（1）QT 間隔の補正方法の評価

投与群ごと又は全体での、治験薬投与前又は治験薬投与後の QT/QTc 間隔と RR 間隔の関連性を Spearman の相関係数を用いて検討した結果、いずれの投与条件でも QTcF 間隔と RR 間隔の相関、及び QTcI 間隔と RR 間隔の相関は非常に低かった。一方、QTcB 間隔と RR 間隔では負の相関がみられ、QTcB 間隔が心拍数により過剰に補正されたことが示唆された。線形混合効果モデルによる解析でも同様に、Bazett 補正法と比較して Fridericia 補正法及び被験者ごとの補正法では心拍数の影響が小さかった。

（2）QT/QTc データ

1）ベースライン値で補正した QT/QTc 間隔のプラセボとの差

本剤 60 及び 360 mg 並びにプラセボを投与したときの QTcF 間隔、QTcI 間隔及び QTcB 間隔の時間を一致させたベースラインからの変化量の調整済み平均値のプラセボ群との差を表 2.7.6.2-4 に、モキシフロキサシン及びプラセボを投与したときの QTcF 間隔、QTcI 間隔及び QTcB 間隔の時間を一致させたベースラインからの変化量の調整済み平均値のプラセボ群との差を表 2.7.6.2-5 に、本剤 60 及び 360 mg 並びにモキシフロキサシン 400 mg を単回投与したときの、QTcF 間隔の時間を一致させたベースラインからの変化量の調整済み平均値のプラセボとの差の推移を図 2.7.6.2-1 に示した。

QTcF 間隔のベースラインからの変化量の調整済み平均値の本剤 60 mg 群及び 360 mg 群とプラセボ群との差の片側 95%信頼区間の上限は、いずれの評価時点でも 10 msec 未満であり、差の推定値は約 3 msec であった。

この結果より、本剤の QT 間隔に及ぼす影響はないと示唆された。

いずれの本剤群でも、すべての QTc の補正方法でプラセボ群との差の片側 95%信頼区間の上限は投与 10 時間後に最大となった。また、各補正方法による QTc 間隔の時間を一致させたベースラインからの変化量の調整済み平均値のプラセボとの差の推移は、類似していた。

QTcF 間隔、QTcI 間隔及び QTcB 間隔について、Bonferroni の方法を用いて多重性を調整した結果、投与 1、2、3 及び 4 時間後のいずれの評価時点でもプラセボ群と比較してモキシフロキサシン群で有意な延長がみられた。モキシフロキサシン群とプラセボ群との差の片側 95%信頼区間の下限は、いずれの評価時点でも 5 msec を上回っており、差の推定値は 11～15 msec であった。以上より、陽性対照であるモキシフロキサシンが、本治験で QT 間隔を 5 msec 超延長させることが確認された。

表 2.7.6.2-4　QTcF 間隔、QTcI 間隔及び QTcB 間隔の、時間を一致させたベースラインからの変化量の調整済み平均値の TAK-385 60 mg 群又は 360 mg 群とプラセボ群との差
（薬力学的データの解析対象集団）

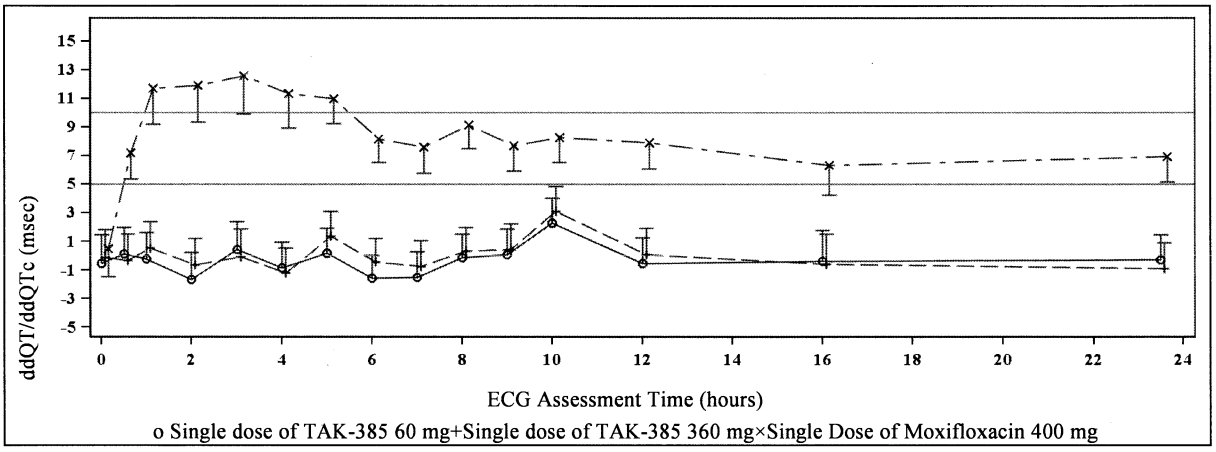
	TAK-385 60 mg 群 - プラセボ群			TAK-385 360 mg 群 - プラセボ群		
心電図パラメータ	上限が最大となった評価時点（h）[1]	調整済み平均値の差（msec）	片側 95%信頼区間の上限 [2]	上限が最大となった評価時点（h）[1]	調整済み平均値の差（msec）	片側 95%信頼区間の上限 [2]
QTcF	10	2.3051	4.0328	10	3.1059	4.8340
QTcI	10	2.4968	4.2030	10	3.4324	5.1382
QTcB	10	3.1448	5.6577	10	3.6621	6.1742

治験総括報告書 Table 11.f（5.3.3.1-2）から引用
反復測定線形混合効果モデルを用いた。本モデルでは、ベースライン、性別、投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用を固定効果とした。Day 1 の QTc 間隔の平均値をベースラインとし、共分散構造として無構造を用いた。
1) 片側 95%信頼区間の上限が最大値となった心電図評価時点
2) ベースラインからの変化量の調整済み平均値のプラセボ群との差の片側 95%信頼区間の上限

表 2.7.6.2-5　QTcF 間隔、QTcI 間隔及び QTcB 間隔の、時間を一致させたベースラインからの変化量の調整済み平均値のモキシフロキサシン 400 mg 群とプラセボ群との差（薬力学的データの解析対象集団）

		モキシフロキサシン 400 mg 群 - プラセボ群	
心電図パラメータ	評価時点（h）	調整済み平均値の差（msec）	片側 95%信頼区間の下限 [1), 2)]
QTcF	1	11.6863	9.2037
	2	11.9010	9.3282
	3	12.5534	9.9188
	4	11.3391	8.9383
QTcI	1	11.4169	8.9447
	2	11.4869	8.9696
	3	12.5796	9.9658
	4	11.3521	8.9975
QTcB	1	15.7230	12.3067
	2	14.1890	10.8321
	3	15.1700	11.4361
	4	13.3748	9.9053

治験総括報告書 Table 11.g（5.3.3.1-2）から引用
反復測定線形混合効果モデルを用いた。本モデルでは、ベースライン、性別、投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用を固定効果とした。Day 1 の QTc 間隔の平均値をベースラインとし、共分散構造として無構造を用いた。
1) ベースラインからの変化量の調整済み平均値のプラセボ群との差の片側 95%信頼区間の下限
2) 投与 1、2、3 及び 4 時間後のデータには、Bonferroni の方法を用いて多重性を調整した。



治験総括報告書 Figure 11.b（5.3.3.1-2）から引用
ddQT：QT 間隔の時間を一致させたベースラインからの変化量の調整済み平均値のプラセボ群との差
ddQTc：QTc 間隔の時間を一致させたベースラインからの変化量の調整済み平均値のプラセボ群との差

図 2.7.6.2-1　QTcF 間隔の時間を一致させたベースラインからの変化量の調整済み平均値（片側 95%信頼区間）のプラセボ群との差の推移（薬力学的データの解析対象集団）

2）QT/QTc 間隔のカテゴリ解析

いずれの投与群でも、ベースライン又は治験薬投与後に QTcF 間隔が>480 又は>500 msec、QTcF 間隔のベースラインからの変化量が>60 msec となった被験者はみられず、臨床的に意味のある所見はなかった。また、QTcI 間隔及び QTcB 間隔でも同様の結果が得られた。

（3）心電図所見（QRS 間隔、PR 間隔、心拍数）

QRS 間隔、PR 間隔、心拍数のカテゴリ解析の結果を表 2.7.6.2-6 に示した。

いずれの投与群でも、ベースライン及び治験薬投与後に徐脈（心拍数<50 bpm）がみられ、その発現頻度はベースライン及び治験薬投与後ともにプラセボ群で最も多かった。この所見は、健康成人での通常の生理的反応であり、臨床的に問題ないと考えられた。

表 2.7.6.2-6　QRS 間隔、PR 間隔、心拍数のカテゴリ解析（薬力学的データの解析対象集団）

	被験者数（%）			
心電図評価時点	プラセボ n=70	TAK-385 60 mg n=70	TAK-385 360 mg n=70	モキシフロキサシン 400 mg n=70
ベースラインの心電図評価時点 [1]				
QRS 間隔>110 msec	2 (2.9)	2 (2.9)	3 (4.3)	2 (2.9)
PR 間隔>200 msec	5 (7.1)	3 (4.3)	5 (7.1)	6 (8.6)
PR 間隔>220 msec	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0
心拍数<50 bpm	27 (38.6)	17 (24.3)	22 (31.4)	19 (27.1)
心拍数>90 bpm	0	2 (2.9)	1 (1.4)	2 (2.9)
治験薬投与後の心電図評価時点 [2]				
QRS 間隔>110 msec	2 (2.9)	2 (2.9)	3 (4.3)	2 (2.9)
PR 間隔>200 msec	2 (2.9)	2 (2.9)	1 (1.4)	5 (7.1)
PR 間隔>220 msec	0	0	0	0
心拍数<50 bpm	19 (27.1)	15 (21.4)	18 (25.7)	11 (15.7)
心拍数>90 bpm	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0

治験総括報告書 Table 11.h（5.3.3.1-2）から引用
1) Day 1（ベースライン）に各カテゴリに分類された被験者
2) Day 2（治験薬投与後）に各カテゴリに分類された被験者

（4）T/U 波

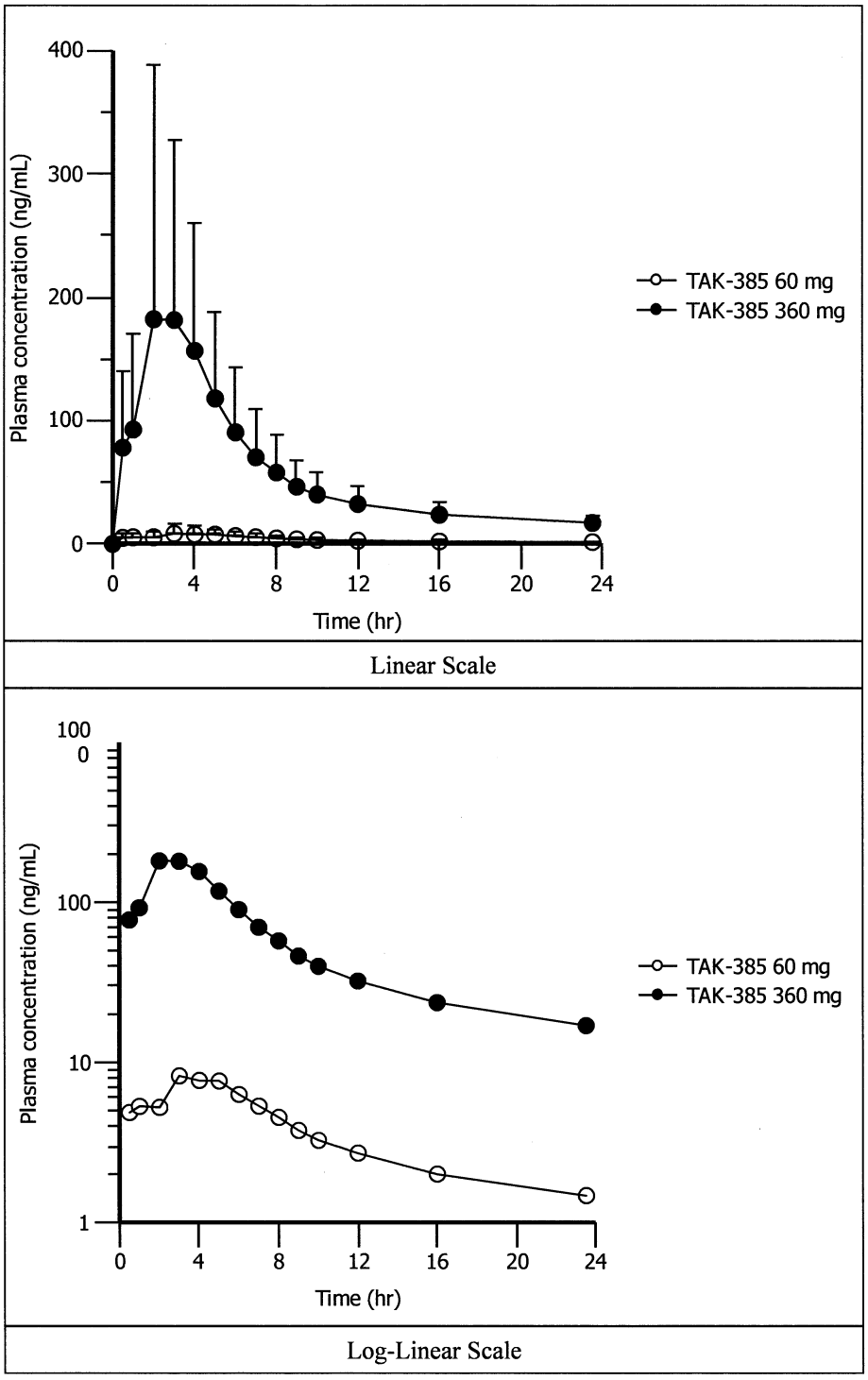
T 波異常がみられた被験者数は、ベースライン及び治験薬投与後のいずれの評価時点でも、投与群間で大きな違いはみられなかった。U 波はベースラインではみられず、治験薬投与後にモキシフロキサシン群の 1 例にみられたのみで、その他の投与群ではみられなかった。臨床的に問題となる所見はみられなかった。

2.7.6.2.2.3 薬物動態の解析

（1）TAK-385 未変化体の薬物動態

本剤 60 又は 360 mg を単回投与したときの TAK-385 未変化体の平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.2-2 に、薬物動態学的パラメータを表 2.7.6.2-7 に示した。

TAK-385 未変化体の t_{max} は、本剤 60 又は 360 mg 単回投与で中央値がいずれも約 3 時間、範囲が 0.5～10 時間と同程度であった。C_{max}、AUC_{∞}及び AUC_{last} の平均値は本剤 60 mg 群と比較し本剤 360 mg 群でそれぞれ約 22、15 及び 16 倍であり、用量比を上回る増加がみられた。



治験総括報告書 Figure 11.a（5.3.3.1-2）から引用

図 2.7.6.2-2　TAK-385 未変化体の血漿中濃度推移（平均値・標準偏差）
（薬物動態データの解析対象集団）

表 2.7.6.2-7　TAK-385 未変化体の薬物動態学的パラメータ（薬物動態データの解析対象集団）

パラメータ（単位）	カテゴリ	TAK-385 60 mg (n=70)	TAK-385 360 mg (n=70)
t_{max} (h)	中央値	3.04	3.02
	最小値, 最大値	0.52, 7.02	0.52, 10.0
C_{max} (ng/mL)	平均値	11.5	253
	標準偏差	7.83	200
AUC_{∞}(h*ng/mL)	平均値	115	1762
	標準偏差	55.5	1003
AUC_{last} (h*ng/mL)	平均値	86.0	1374
	標準偏差	43.2	762

治験総括報告書 Table 11.d（5.3.3.1-2）を一部改変

2.7.6.2.2.4 薬力学的パラメータと薬物動態学的パラメータとの関係

TAK-385 未変化体の血漿中濃度と QTc 間隔のベースラインからの変化量の線形関係を表 2.7.6.2-8 に、モデルに基づく C_{max} に到達したときの QTc 間隔のベースラインからの変化量の予測値を表 2.7.6.2-9 に示した。

いずれの QTc の補正方法（QTcF、QTcI 及び QTcB）も TAK-385 未変化体の血漿中濃度と有意な関連性はみられなかった。また、TAK-385 未変化体の血漿中濃度が 0 のときの QTc 間隔のベースラインからの変化量に性別の差はみられなかった。さらに、TAK-385 未変化体の血漿中濃度と QTc 間隔のベースラインからの変化量の散布図では、基準軸（y=0）の周囲に分布していた。

また、C_{max} の幾何平均値におけるモデルに基づく QTc 間隔のベースラインからの変化量の予測値に、モデルからの逸脱はみられなかった。

表 2.7.6.2-8　TAK-385 未変化体の血漿中濃度と QTc 間隔のベースラインからの変化量の線形関係（薬物動態データの解析対象集団）

心電図		切片			傾き		
			両側			両側	
パラメータ	性別	点推定値	90%信頼区間	p 値	点推定値	90%信頼区間	p 値
QTcF	女性	-1.215	(-1.735, -0.696)	0.435			
	男性	-1.559	(-2.064, -1.053)				
	計				-0.004	(-0.008, 0.001)	0.174
QTcI	女性	-1.195	(-1.797, -0.593)	0.055			
	男性	-2.172	(-2.757, -1.587)				
	計				-0.004	(-0.008, -0.001)	0.052
QTcB	女性	-0.013	(-0.674, 0.647)	0.934			
	男性	0.033	(-0.610, 0.676)				
	計				0.000	(-0.006, 0.005)	0.888

治験総括報告書 Table 11.j（5.3.3.1-2）から引用
QTc 間隔と TAK-385 未変化体の血漿中濃度の関係を、線形混合効果モデルを用いて検討した。TAK-385 未変化体の血漿中濃度を連続変数、性別を固定効果として、切片と傾きを推定した。QTc 間隔のベースラインからの変化量（dQTc）を従属変数とした。

表 2.7.6.2-9　C_{max}における QTc 間隔のベースラインからの変化量の予測値

心電図		TAK-385 60 mg		TAK-385 360 mg	
パラメータ	性別	点推定値	両側 90%信頼区間	点推定値	両側 90%信頼区間
QTcF	女性	-1.443	(-1.971, -0.915)	-2.125	(-2.979, -1.271)
	男性	-1.093	(-1.642, -0.544)	-1.681	(-2.434, -0.927)
QTcI	女性	-2.034	(-2.628, -1.440)	-2.845	(-3.683, -2.007)
	男性	-1.050	(-1.665, -0.434)	-1.748	(-2.521, -0.975)
QTcB	女性	0.048	(-0.630, 0.726)	-0.041	(-1.101, 1.020)
	男性	0.002	(-0.704, 0.708)	-0.074	(-1.004, 0.856)

治験総括報告書 Table 11.k（5.3.3.1-2）から引用
TAK-385 60 mg 群の C_{max}（幾何平均値）は、女性で 10.4 ng/mL、男性で 8.79 ng/mL であり、TAK-385 360 mg 群の C_{max}（幾何平均値）は、女性で 195 ng/mL、男性で 168 ng/mL であった。

2.7.6.2.2.5 安全性の評価

（1）有害事象

治験期間中にみられたすべての有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象について、発現例数及び発現頻度を SOC 及び PT ごとにそれぞれ表 2.7.6.2-10 及び表 2.7.6.2-11 に示した。

本治験でみられた有害事象の発現頻度は、プラセボ群で 47.1%（33/70 例）、本剤 60 mg 群で 47.1%（33/70 例）、本剤 360 mg 群で 42.9%（30/70 例）、モキシフロキサシン群で 50.0%（35/70 例）であり、投与群間で大きな違いはなかった。

有害事象のほとんどが治験薬との因果関係は「関連なし」と判断され〔75.6%（99/131 例）〕、程度は軽度〔90.1%（118/131 例）〕であった。治験責任医師により、程度が高度と判断された有害事象はなかった。

いずれかの投与群で発現頻度が 5%を超えた有害事象は、適用部位皮膚炎〔プラセボ群 37.1%（26/70 例）、本剤 60 mg 群 32.9%（23/70 例）、本剤 360 mg 群 32.9%（23/70 例）、モキシフロキサシン群 28.6%（20/70 例）〕及び頭痛〔プラセボ群 5.7%（4/70 例）、本剤 60 mg 群 4.3%（3/70 例）、本剤 360 mg 群 8.6%（6/70 例）、モキシフロキサシン群 10.0%（7/70 例）〕であった。適用部位皮膚炎は粘着性の電極を長期間装着したためで、いずれも治験薬との因果関係を「関連なし」と判断され、程度はほとんどが軽度であった。頭痛の発現頻度は、プラセボ群及び本剤 60 mg 群と比較して本剤 360 mg 群及びモキシフロキサシン群で高かった。頭痛の程度はほとんどが軽度と判断された。程度が中等度の頭痛の発現頻度はモキシフロキサシン群及び本剤群で同程度であり、プラセボ群ではみられなかった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、プラセボ群で 8.6%（6/70 例）、本剤 60 mg 群で 12.9%（9/70 例）、本剤 360 mg 群で 14.3%（10/70 例）、モキシフロキサシン投与で 10.0%（7/70 例）であり、プラセボ群と比較して実薬群で高く、本剤 60 mg 群と比較して本剤 360 mg 群でわずかに高かった。

いずれかの投与群で発現頻度が 2%を超えた治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、頭痛〔プラセボ群 2.9%（2/70 例）、本剤 60 mg 群 1.4%（1/70 例）、本剤 360 mg 群 5.7%（4/70 例）、モキシフロキサシン群 2.9%（2/70 例）〕、悪心〔プラセボ群 1.4%（1/70 例）、モキシフロキサシン群 2.9%（2/70 例）〕、不正子宮出血〔本剤 60 mg 群 2.9%（2/70 例）、本剤 360 mg 群 1.4%（1/70 例）〕及び潮紅〔本剤 60 mg 群 2.9%（2/70 例）〕であった。治験薬との因果関係が否定できない頭痛の程度はほとんどが軽度と判断された。中等度の頭痛の

発現例数は本剤 60 mg 群と 360 mg 群で同じであり、プラセボ群及びモキシフロキサシン群ではみられなかった。

SOC の「生殖系および乳房障害」に分類される有害事象の発現頻度は、プラセボ群 1.4%（1/70 例）、本剤 60 mg 群 2.9%（2/70 例）、本剤 360 mg 群 5.7%（4/70 例）、モキシフロキサシン群 1.4%（1/70 例）であり、本剤 360 mg 群でその他の投与群と比較して高かった。これらの SOC の「生殖系および乳房障害」に分類される有害事象は、いずれも治験薬との因果関係が「関連あり」で程度は軽度と判断された。

死亡及びその他の重篤な有害事象、並びに投与中止に至った有害事象はみられなかった。

表 2.7.6.2-10　有害事象の発現頻度（安全性データの解析対象集団）

SOC PT	プラセボ (n=70)	TAK-385 60 mg (n=70)	TAK-385 360 mg (n=70)	モキシフロキサシン 400 mg (n=70)	全体 (n=280)
有害事象発現例数	33 (47.1)	33 (47.1)	30 (42.9)	35 (50.0)	131 (46.8)
心臓障害	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.4)
動悸	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.4)
眼障害	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.4)
眼乾燥	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.4)
胃腸障害	5 (7.1)	3 (4.3)	1 (1.4)	3 (4.3)	12 (4.3)
悪心	1 (1.4)	0	0	3 (4.3)	4 (1.4)
下痢	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	2 (0.7)
消化不良	2 (2.9)	0	0	0	2 (0.7)
腹痛	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.4)
腹部圧痛	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.4)
便秘	0	0	1 (1.4)	0	1 (0.4)
鼓腸	0	0	0	1 (1.4)	1 (0.4)
舌痛	1 (1.4)	0	0	0	1 (0.4)
嘔吐	1 (1.4)	0	0	0	1 (0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	26 (37.1)	23 (32.9)	24 (34.3)	21 (30.0)	94 (33.6)
適用部位皮膚炎	26 (37.1)	23 (32.9)	23 (32.9)	20(28.6)	92 (32.9)
熱感	0	0	2 (2.9)	0	2 (0.7)
胸部不快感	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.4)
小結節	0	0	0	1 (1.4)	1 (0.4)
血管穿刺部位疼痛	0	0	1 (1.4)	0	1 (0.4)
感染症および寄生虫症	1 (1.4)	0	1 (1.4)	0	2 (0.7)
上気道感染	1 (1.4)	0	1 (1.4)	0	2 (0.7)
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	2 (0.7)
擦過傷	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	2 (0.7)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (1.4)	2 (2.9)	3 (4.3)	6 (2.1)
背部痛	0	0	0	2 (2.9)	2 (0.7)
筋痙縮	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (0.7)
筋肉痛	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	2 (0.7)
神経系障害	5 (7.1)	4 (5.7)	6 (8.6)	10 (14.3)	25 (8.9)
頭痛	4 (5.7)	3 (4.3)	6 (8.6)	7 (10.0)	20 (7.1)
失神寸前の状態	1 (1.4)	0	0	3 (4.3)	4 (1.4)
浮動性めまい	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.4)
体位性めまい	0	0	0	1 (1.4)	1 (0.4)
傾眠	0	0	0	1 (1.4)	1 (0.4)
生殖系および乳房障害	1 (1.4)	2 (2.9)	4 (5.7)	1 (1.4)	8 (2.9)
不正子宮出血	0	2 (2.9)	1 (1.4)	0	3 (1.1)
月経困難症	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)	2 (0.7)

表 2.7.6.2-10　有害事象の発現頻度（安全性データの解析対象集団）（続き）

SOC PT	プラセボ (n=70)	TAK-385 60 mg (n=70)	TAK-385 360 mg (n=70)	モキシフロキサシン 400 mg (n=70)	全体 (n=280)
月経障害	1 (1.4)	0	1 (1.4)	0	2 (0.7)
勃起不全	0	0	1 (1.4)	0	1 (0.4)
機能性子宮出血	0	0	1 (1.4)	0	1 (0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (4.3)	0	1 (1.4)	1 (1.4)	5 (1.8)
口腔咽頭痛	2 (2.9)	0	0	0	2 (0.7)
咳嗽	0	0	1 (1.4)	0	1 (0.4)
上気道分泌増加	0	0	0	1 (1.4)	1 (0.4)
鼻閉	1 (1.4)	0	0	0	1 (0.4)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	2 (0.7)
接触性皮膚炎	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.4)
蕁麻疹	0	0	1 (1.4)	0	1 (0.4)
血管障害	0	2 (2.9)	0	1 (1.4)	3 (1.1)
潮紅	0	2 (2.9)	0	0	2 (0.7)
ほてり	0	0	0	1 (1.4)	1 (0.4)

治験総括報告書 Table 15.3.1.2.1（5.3.3.1-2）から引用
PT：基本語、SOC：器官別大分類
数字は例数、（ ）内は%
事象名：MedDRA/J ver[redacted]

表 2.7.6.2-11　治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度
（安全性データの解析対象集団）

SOC PT	プラセボ (n=70)	TAK-385 60 mg (n=70)	TAK-385 360 mg (n=70)	モキシフロキサシン 400 mg (n=70)	全体 (n=280)
因果関係が否定できない有害事象発現例数	6 (8.6)	9 (12.9)	10 (14.3)	7 (10.0)	32 (11.4)
胃腸障害	3 (4.3)	2 (2.9)	0	2 (2.9)	7 (2.5)
悪心	1 (1.4)	0	0	2 (2.9)	3 (1.1)
下痢	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	2 (0.7)
腹部圧痛	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.4)
消化不良	1 (1.4)	0	0	0	1 (0.4)
鼓腸	0	0	0	1 (1.4)	1 (0.4)
嘔吐	1 (1.4)	0	0	0	1 (0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.4)
胸部不快感	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	2 (2.9)	0	2 (0.7)
筋痙縮	0	0	1 (1.4)	0	1 (0.4)
筋肉痛	0	0	1 (1.4)	0	1 (0.4)
神経系障害	2 (2.9)	2 (2.9)	4 (5.7)	3 (4.3)	11 (3.9)
頭痛	2 (2.9)	1 (1.4)	4 (5.7)	2 (2.9)	9 (3.2)
浮動性めまい	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.4)
体位性めまい	0	0	0	1 (1.4)	1 (0.4)
生殖系および乳房障害	1 (1.4)	2 (2.9)	4 (5.7)	1 (1.4)	8 (2.9)
不正子宮出血	0	2 (2.9)	1 (1.4)	0	3 (1.1)
月経困難症	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)	2 (0.7)
月経障害	1 (1.4)	0	1 (1.4)	0	2 (0.7)
勃起不全	0	0	1 (1.4)	0	1 (0.4)
機能性子宮出血	0	0	1 (1.4)	0	1 (0.4)

表 2.7.6.2-11　治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度
（安全性データの解析対象集団）（続き）

SOC PT	プラセボ (n=70)	TAK-385 60 mg (n=70)	TAK-385 360 mg (n=70)	モキシフロキサシン 400 mg (n=70)	全体 (n=280)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (0.7)
咳嗽	0	0	1 (1.4)	0	1 (0.4)
上気道分泌増加	0	0	0	1 (1.4)	1 (0.4)
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (1.4)	0	1 (0.4)
蕁麻疹	0	0	1 (1.4)	0	1 (0.4)
血管障害	0	2 (2.9)	0	1 (1.4)	3 (1.1)
潮紅	0	2 (2.9)	0	0	2 (0.7)
ほてり	0	0	0	1 (1.4)	1 (0.4)

治験総括報告書 Table 15.3.1.7（5.3.3.1-2）から引用
PT：基本語、SOC：器官別大分類
数字は例数、（ ）内は%
事象名：MedDRA/J ver[redacted]

（2）臨床検査値

血液生化学検査では、280 例中 1 例（0.36%）で事前に規定した Markedly Abnormal Values（MAV）に該当したが、治験責任医師により臨床的に問題ないと判断され、有害事象として報告されなかった。

その他の血液生化学検査及び血液学的検査に事前に規定した MAV はみられなかった。また、血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査に関する有害事象はなく、意味のあるベースラインからの変化はみられなかった。

（3）バイタルサイン及び安全性に関連する他の観察項目

バイタルサインについて、事前に規定した MAV が 1 回以上みられた被験者の発現頻度は、プラセボ群 2.9%（2/70 例）、本剤 60 mg 群、本剤 360 mg 群及びモキシフロキサシン群各 4.3%（3/70 例）と投与群間に大きな違いはみられなかった。また、バイタルサインに関する有害事象はなかった。

身体所見について、臨床的に問題となるベースラインからの変化はみられなかった。

心電図について、事前に規定した MAV が 1 回以上みられた被験者の発現頻度は、プラセボ群 42.9%（30/70 例）、本剤 60 mg 群 32.9%（23/70 例）、本剤 360 mg 群 37.1%（26/70 例）、モキシフロキサシン群 30.0%（21/70 例）であり、プラセボ群で他の投与群と比較して高かった。心電図に関する有害事象はなかった。

2.7.6.2.3 結論

健康成人に本剤 60 又は 360 mg を単回経口投与したとき、QT/QTc 間隔の延長はみられなかった。また、モキシフロキサシン 400 mg による QT 延長作用が確認されたことから、本治験の分析感度が示された。

健康成人に本剤 60 又は 360 mg を単回経口投与したときの忍容性は良好であった。

2.7.6.3 海外第 1 相吸収・分布・代謝・排泄試験（1009 試験）

：添付資料番号 5.3.3.1-3（評価）

2.7.6.3.1 試験方法

2.7.6.3.1.1 概要

試験方法の概要を表 2.7.6.3-1 に示した。

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要

項目	内容
治験の標題	健康成人男性を対象に[^{14}C]TAK-385 を経口投与したときの吸収、分布、代謝、排泄及び絶対的バイオアベイラビリティを検討する第 1 相、非盲検、単一施設、2 パート、マスバランス試験
治験の目的	主目的： パート 1（マスバランス） 健康成人男性を対象として、[^{14}C]TAK-385 80 mg〔約 4.7 MBq（127 μCi）以下の放射能を含む〕を単回経口投与したときの吸収、分布、代謝及び排泄（マスバランス、薬物動態及び代謝を含む）を検討する。 パート 2（絶対的バイオアベイラビリティ） TAK-385（以下、本剤）80 mg を単回経口投与したときの TAK-385 の絶対的バイオアベイラビリティを検討する。 副目的： パート 1 及び 2 本剤 80 mg を単回経口投与したときの安全性及び忍容性に関する情報を追加で示す。 パート 2 健康成人を対象として、本剤を静脈内投与したときの薬物動態を検討する。
治験の種類	第 1 相、吸収・分布・代謝・排泄、絶対的バイオアベイラビリティ試験
治験デザイン	本治験は健康成人男性を対象とした非盲検、単一施設の第 1 相臨床試験であり、マスバランスを検討するパートと絶対的バイオアベイラビリティを検討するパートの 2 つに分けて実施した。 パート 1（マスバランス）では、6 例の男性被験者に 10 時間以上の絶食下で、Day 1 に[^{14}C]TAK-385 80 mg 水溶液〔4.7 MBq（127 μCi）以下〕を単回経口投与した。パート 1 は、スクリーニング期（Day -28～Day -2）、入院（Day -1）、投与期間（Day 1～Day 8）、追加検体採取期（Day 9～Day 13）、退院／治験終了時（Day 9～Day 13）及び電話による追跡調査〔退院後 14（±2）日〕の約 53 日間とした。被験者は Day -1 に入院し、Day 9 以降、投与総放射能の 90%以上が尿中及び糞便中から回収された時点又は 24 時間蓄尿及び糞便中の放射能が 2 日連続で投与総放射能の 1%未満になった時点のいずれか早い時点で退院することとした。放射能排泄基準を満たさなかった被験者は、治験実施医療機関に留まり、追加で検体採取を行うこととした。 パート 2（絶対的バイオアベイラビリティ）では、6 例の男性被験者に 10 時間以上の絶食下で、Day 1 に本剤 80 mg（40 mg 錠×2 錠）を単回経口投与し、その 1.75 時間後に微量の[^{14}C]TAK-385 80 μg 水溶液〔37.0 kBq（1000 nCi）以下〕を 15 分間静脈内投与した。静脈内投与は、経口投与後の t_{max} の中央値に相当する経口投与 2 時間後に終了した。パート 2 は、スクリーニング期（Day -28～Day -2）、入院（Day -1）、投与期間（Day 1～Day 3）、退院（Day 4）、追加検体採取期（Day 5～Day 8）、治験終了時（Day 8）及び電話による追跡調査〔退院後 14（±2）日〕の約 47 日間とした。
対象	1. 対象 健康成人男性 2. 選択基準 以下の基準のすべてを満たす者を対象とした。 (1) 治験手順が行われる前に、同意・説明文書に署名ができる者 (2) 入院時（Day -1）の年齢が 18 歳以上 55 歳以下の健康な男性 (3) 治験実施計画書の内容要件を理解し、それを遵守できる者 (4) スクリーニング時又は入院時（Day -1）の体重が 50 kg 以上、体格指数（BMI）が 18.0 kg/m^2 以上 35.0 kg/m^2 以下の者

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
対象（続き）	(5) スクリーニング時及び入院時（Day -1）の身体所見、既往歴、バイタルサイン、心電図所見及び臨床検査結果（血液学的検査、血液生化学検査、血清学的検査及び尿検査）から、治験担当医師により良好な健康状態にあると判断された者 (6) 妊娠する可能性のある女性パートナーを持つ、避妊治療を受けていない Sexually active な男性の場合、同意取得時から治験期間を通して、及び治験薬最終投与 90 日後まで適切な避妊の実施に同意した者 3. 除外基準 以下の基準のいずれかに抵触する者は対象から除外した。 (1) 入院（Day -1）前 45 日以内に他の治験薬の投与を受けた者 (2) 過去に治験で本剤の投与を受けたことがある者 (3) スクリーニング時又は入院時（Day -1）の安静時仰臥位収縮期血圧が 90 mmHg 以下又は 140 mmHg 以上及び安静時仰臥位拡張期血圧が 50 mmHg 以下又は 90 mmHg 以上の者 (4) スクリーニング時又は入院時（Day -1）の心電図結果及び治験責任医師の評価により、補正 QT 間隔（Fridericia 式による補正）が 450 msec を超える者 (5) 活動性肝疾患、黄疸が認められる者又はスクリーニング時及び入院時（Day -1）の臨床検査で ALT、AST 若しくは総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍を超える者。スクリーニング時に B 型肝炎表面抗原、C 型肝炎抗体検査のいずれかが陽性又はヒト免疫不全ウイルス感染の既往がある者 (6) スクリーニング時又は入院時（Day -1）の安静時脈拍及び心拍数（心電図）が 45 bpm 未満又は 100 bpm を超える者 (7) 入院（Day -1）前 30 日以内に臨床的に問題となる急性疾患がある者 (8) 臨床的に問題となる代謝疾患（糖尿病、高コレステロール血症又は脂質異常症を含む）、血液疾患、肺疾患、心血管系疾患、胃腸疾患、神経疾患、リウマチ性疾患、皮膚及び皮下組織疾患、感染症、肝疾患、腎疾患、泌尿器疾患、免疫疾患、精神又は気分障害（自殺企図歴を含む）の既往若しくは臨床所見のある者又はラクトース不耐症の既往がある者 (9) 出血性疾患の家族歴のある者 (10) 薬剤の吸収に影響を及ぼす可能性のある胃腸疾患（吸収不良、食道逆流、消化性潰瘍疾患、びらん性食道炎、胸やけの頻発又は手術処置）の合併又は既往（6 ヵ月以内）がある者 (11) 排便が不規則（2 日に 1 度未満又は頻回の下痢）である者、又は日常的若しくは環境の変化により用便習慣が変化したことがある者 (12) 本治験、X 線診断及びその他の医療被曝を含め、過去 12 ヵ月以内に 5 mSv 又は過去 5 年以内に 10 mSv を超える放射線被曝を受けた者。ただし、バックグラウンド放射線を除く。Ionising Radiation Regulations 1999 に規定される、放射線業務従事者は治験に参加できないこととした。 (13) 入院（Day -1）前 6 ヵ月以内に腹部手術（腹腔鏡下胆嚢摘出術又は単純な虫垂切除術を除く）、胸部手術又は末梢血管以外の血管手術の既往がある者 (14) 治験薬初回投与開始前に 5 年以上寛解していない癌の既往がある者（基底細胞癌及びステージ 1 の皮膚の扁平上皮癌を除く） (15) 入院（Day -1）前 6 ヵ月以内に心筋梗塞、冠動脈血管形成術又はバイパス術、不安定狭心症、一過性虚血性発作、臨床的に問題となる心電図異常、New York Heart Association Functional Classification が III 又は IV 度等の重大な心血管系疾患の既往若しくは脳血管障害の記録がある者 (16) スクリーニング前 1 年以内に薬物濫用（不法な薬物の使用と定義する）又はアルコール濫用（1 日 4 杯を超える定期的又は毎日の飲酒）の既往がある者 (17) 入院（Day -1）前 6 ヵ月以内にたばこ（ニコチン）製品（巻きたばこ、パイプ、葉巻、噛みたばこ、ニコチンパッチ又はニコチンガム等）を使用した者、又は治験期間中にこれらの製品を控える意思のない者、若しくはスクリーニング時又は入院時（Day -1）の呼気中一酸化炭素検査が陽性の者

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（続き）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>対象（続き）</td><td>(18) 併用禁止薬及び製品に規定する薬剤、サプリメント又は食品（下表参照）を摂取した者

<table>
<tr><th>入院（Day -1）前 28 日以内</th><th>入院（Day -1）前 7 日以内</th><th>入院（Day -1）前 72 時間以内</th></tr>
<tr><td>処方薬
ニコチン含有品
栄養補助食品（例：セントジョーンズワート、朝鮮人参、カバカバ、イチョウ、漢方薬及びメラトニン）
予防接種／ワクチン 2)
CYP3A4/5、2C9、2C19、2D6、1A2、2B6、2E1 及び 2A6 の阻害又は誘導作用を有する OTC 薬（市販薬）</td><td>OTC 薬（市販薬）1)
ビタミン剤
グレープフルーツ又はその果汁、スターフルーツ又はその果汁、ダイダイ系（酸味の強い）オレンジ（セビリアオレンジ類）及びマーマレード、りんごの果汁、オレンジの果汁又はパイナップルの果汁を含有する飲食物、アブラナ科の野菜（例：ケール、ブロッコリー、クレソン、カラードグリーン、コールラビ、芽キャベツ、カラシ）及び炭で焼いた肉
アルコール含有品</td><td>カフェイン又はキサンチン含有品
ケシの実</td></tr>
</table>
CYP：チトクローム P450
1) アセトアミノフェン 1 g/日以下の頓用又は治験依頼者が個別に承認した薬剤は、Day 1 での使用は可能。
2) インフルエンザワクチン等

(19) 末梢静脈からの採血が困難な者
(20) 治験実施計画書又は治験スケジュールを遵守できない若しくは遵守する意思がない者
(21) 口頭及び書面の英語を理解できない者
(22) 治験実施医療機関の従業員、又は本治験の実施に関わる治験実施医療機関の従業員の近親者（配偶者、親、子供、兄弟姉妹）
(23) 治験開始前 45 日以内に 400 mL を超える血液又は血液製剤を輸血若しくは献血した者、又は治験期間中に献血の予定のある者</td></tr>
<tr><td>計画被験者数</td><td>パート 1：6 例、パート 2：6 例、計 12 例</td></tr>
<tr><td>投与方法・投与量及び投与期間</td><td>適格性が確認された被験者に対し、下表のとおり治験薬を投与した。

<table>
<tr><th>パート</th><th>推定投与量（Day 1）</th><th>投与方法</th></tr>
<tr><td>パート 1（マスバランス）</td><td>[^{14}C]TAK-385 80 mg 水溶液
〔4.7 MBq（127 μCi）以下〕</td><td>経口投与</td></tr>
<tr><td>パート 2（絶対的バイオアベイラビリティ）</td><td>本剤 80 mg（40 mg 錠×2 錠）</td><td>経口投与</td></tr>
<tr><td>パート 2（絶対的バイオアベイラビリティ）</td><td>[^{14}C]TAK-385 80 μg 水溶液
〔37.0 kBq（1000 nCi）以下〕</td><td>15 分間
静脈内投与</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>評価項目及び評価基準</td><td>1. 主要評価項目
<u>パート 1（マスバランス）</u>
・ 経口投与後の全血中及び血漿中総放射能（^{14}C）並びに血漿中 TAK-385 未変化体の t_{max}、C_{max}、AUC 及び $t_{1/2z}$
・ 経口投与後に尿中及び糞便中に排泄された、投与総放射能の回収率
・ 経口投与後の血漿中、尿中及び糞便中の TAK-385 の代謝物プロファイル
<u>パート 2（絶対的バイオアベイラビリティ）</u>
・ 経口投与後の血漿中 TAK-385 未変化体の t_{max}、C_{max}、AUC 及び $t_{1/2z}$、静脈内投与後の血漿中総放射能（^{14}C）の t_{max}、C_{max}、AUC 及び $t_{1/2z}$ 並びに血漿中[^{14}C]TAK-385 の AUC_t
・ 本剤の経口錠に対する絶対的バイオアベイラビリティ</td></tr>
</table>

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
評価項目及び評価基準（続き）	2. 副次評価項目 パート 1（マスバランス） ・ 経口投与後の TAK-385 未変化体の CL/F 及び V_z/F パート 2（絶対的バイオアベイラビリティ） ・ 静脈内投与後の[^{14}C]TAK-385 の CL ・ 静脈内投与後の尿中及び糞便中に排泄された、投与総放射能の回収率 3. 安全性の評価項目 有害事象、臨床検査成績（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）、バイタルサイン（血圧、心拍数及び口腔体温）、心電図所見
解析方法	1. 薬物動態 「薬物動態データの解析対象集団」を対象として解析した。「薬物動態データの解析対象集団」は、「安全性データの解析対象集団のうち、少なくとも 1 つの測定可能な総放射能（^{14}C）、[^{14}C]TAK-385 又は TAK-385 濃度を有する被験者」と定義した。 パート 1（マスバランス） (1) 総放射能（^{14}C）、TAK-385 未変化体濃度及び薬物動態学的パラメータ 全血中及び血漿中の総放射能（^{14}C）並びに TAK-385 未変化体の血漿中濃度について、要約統計量〔例数、算術平均値、標準偏差、変動係数（CV%）、中央値、最小値、最大値、幾何平均値〕を採血時点ごとに算出した。血漿中総放射能（^{14}C）に対する全血中総放射能（^{14}C）の比を算出し、同様の要約統計量を採血時点ごとに算出した。全血中及び血漿中総放射能（^{14}C）濃度並びに TAK-385 未変化体の血漿中濃度について、推移図を作成した〔平均値（算術及び幾何）及び個別〕。全血中及び血漿中総放射能（^{14}C）並びに血漿中 TAK-385 未変化体の薬物動態学的パラメータについて、要約統計量（例数、算術平均値、標準偏差、CV%、中央値、最小値、最大値）を算出した。C_{max} 及び AUC については、幾何平均値も算出した。全血中及び血漿中総放射能（^{14}C）、TAK-385 未変化体の血漿中濃度データ並びにその薬物動態学的パラメータについて、被験者ごとに一覧表に示した。 (2) 排泄物中の総放射能（^{14}C）の回収率 投与放射能に対する尿中、糞便中及び排泄物中（尿+糞便中）の回収率及び累積回収率により、マスバランスを評価した。尿中及び糞便中の投与放射能に対する回収率及び累積回収率並びに排泄物中（尿+糞便中）の投与放射能に対する累積回収率について、要約統計量（例数、算術平均値、標準偏差、CV%、中央値、最小値、最大値）を採取期間ごとに算出した。 時間ごとの尿中、糞便中及び排泄物中（尿+糞便中）の投与放射能に対する累積回収率について、散布図（算術平均値及び個別）に示した。 尿中及び糞便中の投与放射能に対する回収率について、被験者ごとに一覧表に示した。 (3) 代謝物プロファイリング 血漿中、尿中及び糞便中の[^{14}C]TAK-385 の代謝物プロファイリングについて、各検体から回収された総放射能（^{14}C）に対する各測定化合物の割合を算出し、評価した。尿中及び糞便中 TAK-385 未変化体とその代謝物の組成については、投与量に対してもその割合を算出した。 パート 2（絶対的バイオアベイラビリティ） (1) 経口投与後の TAK-385 未変化体濃度及び薬物動態学的パラメータ TAK-385 未変化体の血漿中濃度の要約統計量（例数、算術平均値、標準偏差、CV%、中央値、最小値、最大値、幾何平均値）を採血時点ごとに算出した。血漿中 TAK-385 未変化体の薬物動態学的パラメータについて、要約統計量（例数、算術平均値、標準偏差、CV%、中央値、最小値、最大値）を算出した。C_{max} 及び AUC については、幾何平均値も算出した。TAK-385 未変化体の血漿中濃度について、推移図を作成した〔平均値（算術及び幾何）及び個別〕。TAK-385 未変化体の血漿中濃度データ及びその薬物動態学的パラメータについて、被験者ごとに一覧表に示した。

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
解析方法（続き）	(2) 静脈内投与後の総放射能（^{14}C）濃度及び総放射能（^{14}C）の薬物動態学的パラメータ 血漿中総放射能（^{14}C）について、要約統計量（例数、算術平均値、標準偏差、CV%、中央値、最小値、最大値、幾何平均値）を採血時点ごとに算出した。血漿中総放射能（^{14}C）の薬物動態学的パラメータについて、要約統計量（例数、算術平均値、標準偏差、CV%、中央値、最小値、最大値）を算出した。C_{max} 及び AUC については、幾何平均値も算出した。総放射能（^{14}C）の血漿中濃度推移図を作成した〔平均値（算術及び幾何）及び個別〕。総放射能（^{14}C）データ及びその薬物動態学的パラメータについて、被験者ごとに一覧表に示した。 (3) 静脈投与後の[^{14}C]TAK-385 濃度 被験者ごとにプールした[^{14}C]TAK-385 の血漿中濃度及び[^{14}C]TAK-385 に関連する総放射能（^{14}C）の割合を算出し（Hamilton pool approach）、一覧表に示した。 (4) 排泄物中の総放射能（^{14}C）回収率 尿中及び糞便中の投与放射能に対する回収率及び累積回収率並びに排泄物中（尿+糞便中）の投与放射能に対する累積回収率について、要約統計量（例数、算術平均値、標準偏差、CV%、中央値、最小値、最大値）を採取期間ごとに算出した。 時間ごとの尿中、糞便中及び排泄物中（尿+糞便中）の投与放射能に対する累積回収率について、散布図（算術平均値及び個別）に示した。 尿中及び糞便中の投与放射能に対する回収率について、被験者ごとに一覧表に示した。 2. 安全性 「安全性データの解析対象集団」を対象として解析した。「安全性データの解析対象集団」は、「本治験に組み入れられ、少なくとも 1 回治験薬を投与された被験者」と定義した。 (1) 有害事象 有害事象とは、治験薬投与開始から治験薬最終投与後 30 日までに発現した事象又は現病歴が悪化した事象と定義した。有害事象は、各パートの治験薬投与開始から治験薬投与終了後 30（±2）日までに発現した事象と定義した。有害事象は Medical Dictionary for Regulatory Activities（MedDRA）ver.[redacted]を使用して読み替え、基本語（PT）及び器官別大分類（SOC）で要約した。有害事象について、パートごとに、すべての有害事象、程度別、治験薬との因果関係が否定できない有害事象、治験薬との因果関係が否定できない有害事象の程度別及び重篤な有害事象を SOC 及び PT 別に集計した。同一の被験者で同一の PT の事象が複数回発現した場合、その PT に 1 例として計上した。同一の被験者で同一の SOC の事象が複数回発現した場合、その SOC に 1 例として計上した。有害事象の治験薬との因果関係は、「関連なし」又は「関連あり」の 2 分類で評価した。 (2) 臨床検査成績、バイタルサイン、心電図所見、身体所見 臨床検査成績、バイタルサイン及び 12 誘導心電図について、パートごとに、ベースライン及び投与後の実測値、評価時点ごとのベースラインからの変化量の要約統計量を算出した。また、事前に規定した Markedly Abnormal Values（MAV）を示した被験者数及び割合を示した。心電図所見について、投与前後でのシフトテーブルを作成した。身体所見について、被験者ごとに一覧表に示した。
代表施設名及び施設数	[redacted]（治験責任医師：[redacted] 計 1 施設（英国）
治験期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.3.1.2 試験スケジュール

試験スケジュールを表 2.7.6.3-2 及び表 2.7.6.3-3 に示した。

表 2.7.6.3-2　試験スケジュール（パート 1、マスバランス）

	スクリーニング期	入院	投与期間（薬物動態用検体、放射能検体採取）		追加検体採取期（必要な場合）	終了時／中止時	電話による追跡調査 [2]
Day	-28～-2	-1	1（投与日）	2～8	9～13 [1]	9～13	23（±2）
同意取得	X						
選択基準・除外基準	X	X					
既往歴・前治療薬・人口統計学的データ	X						
現病歴	X	X					
体重	X	X				X	
身長・BMI	X						
呼気アルコール及び一酸化炭素濃度検査	X	X					
尿中薬物検査	X	X					
B 型肝炎表面抗原・C 型肝炎抗体検査	X						
身体所見（診察）	X	X				X	
バイタルサイン [3]	X	X	X	X	X	X	
12 誘導心電図	X	X	X			X	
臨床検査 [4]	X	X				X	
便潜血検査	X						
PGx 用採血 [5]			X	X			
ラクツロース投与 [6]		X	X	X	X		
[^{14}C]TAK-385 投与 [7]			X				
TAK-385 薬物動態用採血 [8]			X	X			
総放射能（^{14}C）薬物動態用採血 [9]			X	X	X		
代謝物測定用採血 [10]			X	X			
総放射能及び代謝物測定用採尿 [11]		X	X	X	X		
総放射能及び代謝物測定用採便 [12]		X	X	X	X		
併用薬	X	X	X	X	X	X	X
有害事象	X [13]	X [13]	X	X	X	X	X
入院		X	X	X	X	X	

治験総括報告書 Table 9.d（5.3.3.1-3）から引用

BMI：体格指数、PGx：ファーマコゲノミクス

1) 放射能排泄基準に満たない場合は、Day 9～Day 13 に追加検体採取を行うこととした。放射能排泄基準を満たし、すべての薬物動態用検体採取が終了した場合は、退院前に終了時検査を実施した。
2) 被験者の健康状態、終了時／中止時以降の併用薬及び有害事象発現状況を確認するため、被験者の退院後 14（±2）日後に電話による追跡調査を実施した。
3) 血圧、心拍数、呼吸数及び口腔体温を、スクリーニング時、入院時（Day -1）、Day 1 の治験薬投与約 15 分前及び終了時／中止時まで入院期間中毎朝測定した。
4) 血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査を含む。
5) 血液検体は DNA 分析用に Day 1 投与前に採取し、RNA 分析用に Day 1 投与前（投与前 1 時間以内）、投与 12 時間後、投与 24 時間後（Day 2）及び投与 48 時間後（Day 3）に採取した。
6) 治験期間中、すべての被験者は必要に応じ、ラクツロース膨張性下剤を服薬した。
7) 10 時間以上の絶食下で、午前 8 時頃に[^{14}C]TAK-385 を経口投与した。
8) TAK-385 の血漿中薬物動態分析のため、静脈全血検体（4 mL）を、Day 1 投与前（投与 0.25 時間前）、投与 0.25、0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12、24、36、48、72、96、120、144 及び 168 時間後に採取した。
9) 全血中総放射能（^{14}C）分析のための静脈全血検体（2 mL）及び血漿中総放射能（^{14}C）分析のための静脈全血検体（10 mL）を、Day 1 投与前（投与 0.25 時間前）、投与 0.25、0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12、24、36、48 時間後及び Day 9（必要な場合 Day 13）まで 24 時間間隔で採取した。
10) [^{14}C]TAK-385 の血漿中代謝物プロファイリング分析のため、静脈全血検体（10 mL）を、Day 1 投与前（投与 0.25 時間前）、投与 1、2、4、8、12、24、36、48 及び 72 時間後に採取した。
11) 尿中総放射能（^{14}C）及び代謝物プロファイリング分析のため、尿検体を、投与前（投与 24 時間前～投与直前）、投与 0～4、4～8、8～12、12～24、24～48 時間後及び Day 9（必要な場合は Day 13）まで 24 時間間隔で採取した。
12) 糞便中総放射能（^{14}C）及び代謝物プロファイリング分析のため、便検体を、投与前（投与 24 時間前～投与直前）、投与 0～24、24～48 時間後及び Day 9（必要な場合は Day 13）まで 24 時間間隔で採取した。
13) Pretreatment event を収集した。

表 2.7.6.3-3　試験スケジュール（パート 2、絶対的バイオアベイラビリティ）

	スクリーニング期	入院	投与期間（薬物動態用検体、放射能検体採取）				終了時		電話による追跡調査[2]
Day	-28～-2	-1	1（投与日）	2～3	4	5～7[1]	8	中止時	18（±2）
同意取得	X								
選択基準・除外基準	X	X							
既往歴・前治療薬・人口統計学的データ	X								
現病歴	X	X							
体重	X	X			X			X	
身長・BMI	X								
呼気アルコール及び一酸化炭素濃度検査	X	X							
尿中薬物検査	X	X							
B 型肝炎表面抗原・C 型肝炎抗体検査	X								
身体所見（診察）	X	X			X			X	
バイタルサイン[3]	X	X	X	X	X	X	X	X	
12 誘導心電図	X	X	X		X			X	
臨床検査[4]	X	X			X			X	
便潜血検査	X								
PGx 用採血[5]			X	X					
ラクツロース投与[6]		X	X	X	X	X	X	X	
TAK-385 投与（経口）[7]			X						
[^{14}C]TAK-385 投与（IV）[8]			X						
TAK-385（経口）測定用採血[9]			X	X	X	X	X	X	
総放射能（^{14}C）測定及び[^{14}C]TAK-385（IV）測定用採血[10]			X	X	X	X	X	X	
総放射能（^{14}C）測定用採尿（IV）[11]		X	X	X	X				
総放射能（^{14}C）測定用採便（IV）[12]		X	X	X	X				
併用薬	X	X	X	X	X	X	X		X
有害事象	X[13]	X[13]	X	X	X	X	X		X
入院		X	X	X					

治験総括報告書 Table 9.e（5.3.3.1-3）から引用
BMI：体格指数、IV：静脈内投与、
PGx：ファーマコゲノミクス

1) 薬物動態用検体採取のため、毎日外来受診した。
2) 被験者の健康状態、終了時／中止時以降の併用薬及び有害事象発現状況を確認するため、被験者の退院後 14（±2）日後に電話による追跡調査を実施した。
3) 血圧、心拍数、呼吸数及び口腔体温を、スクリーニング時、入院時（Day -1）、Day 1 の治験薬投与約 15 分前及び終了時／中止時まで毎朝測定した。
4) 血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査を含む。
5) 血液検体は DNA 解析用に Day 1 投与前に採取し、RNA 解析用に Day 1 投与前（投与前 1 時間以内）、投与 12 時間後、投与 24 時間後（Day 2）及び投与 48 時間後（Day 3）に採取した。
6) 治験期間中、すべての被験者は必要に応じ、ラクツロース膨張性下剤を服薬した。
7) 10 時間以上の絶食下で、午前 8 時頃に TAK-385 を経口投与した。
8) 10 時間以上の絶食下で、TAK-385（経口）の t_{max} 時点に終了するよう[^{14}C]TAK-385 水溶液を 15 分間静脈内投与した。
9) TAK-385 の血漿中薬物動態分析（経口投与薬物動態プロファイル）のため、静脈全血検体（4 mL）を、Day 1 投与前（投与 0.25 時間前）、投与 0.25、0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12、24、36、48、72、96、120、144 及び 168 時間後に採取した。
10) 血漿中総放射能（^{14}C）及び血漿中[^{14}C]TAK-385 放射能（静脈内投与薬物動態プロファイル）分析のため、静脈全血検体（10 mL）を、Day 1 投与前（静脈内投与開始前）、静脈内投与開始 5 及び 10 分後、静脈内投与終了時（経口投与の t_{max} に相当）、静脈内投与終了 5、10、20、30、45 分後、静脈内投与終了 1、1.5、2、3、4、6、8、12、24、36、48、72、96、120、144 及び 168 時間後に採取した。投与後 36 時間以降の採血は経口投与薬物動態用採血と同時に実施した。

11) 静脈内投与後の尿中総放射能（^{14}C）分析のため、尿検体を、投与前（投与 24 時間前～投与直前）、投与 0～4、4～8、8～12、12～24、24～48 及び 48～72 時間後に採取した。
12) 静脈内投与後の糞便中総放射能（^{14}C）分析のため、便検体を、投与前（投与 24 時間前～投与直前）、投与 0～24、24～48 及び 48～72 時間後に採取した。
13) Pretreatment event を収集した。

2.7.6.3.2 試験成績

2.7.6.3.2.1 被験者の構成及びデータの取扱い

（1）被験者の内訳とその取扱い

本治験では、23 例がスクリーニング検査を受け、そのうちパート 1 及び 2 にそれぞれ 6 例が組み入れられ、全例に治験薬が投与された。各パート 6 例計 12 例全例が治験を完了した。治験薬を投与された 12 例全例が「安全性データの解析対象集団」及び「薬物動態データの解析対象集団」に採用された。

（2）人口統計学及び他の基準値の特性

被験者の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.3-4 に示した。

パート 1 及びパート 2 の間に大きな違いはみられなかった。

表 2.7.6.3-4　人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性データの解析対象集団）

項目／カテゴリ	パート 1 （マスバランス） (n=6)	パート 2 （絶対的バイオアベイラビリティ） (n=6)
年齢（歳）		
平均値（標準偏差）	40.5 (8.46)	44.5 (13.68)
中央値（最小値, 最大値）	42.0 (25, 49)	51.0 (19, 54)
性別〔例数（%）〕		
男性	6 (100.0)	6 (100.0)
人種〔例数（%）〕		
白人	5 (83.3)	6 (100.0)
多人種 [1)]	1 (16.7) [1)]	0
身長（cm）		
平均値（標準偏差）	173.7 (4.63)	178.7 (4.89)
中央値（最小値, 最大値）	173.5 (169, 180)	178.0 (172, 185)
体重（kg）		
平均値（標準偏差）	82.00 (10.663)	90.70 (11.595)
中央値（最小値, 最大値）	81.00 (68.3, 99.0)	93.85 (73.5, 104.6)
BMI（kg/m^2）		
平均値（標準偏差）	27.30 (4.294)	28.42 (3.471)
中央値（最小値, 最大値）	28.15 (22.0, 33.9)	29.75 (23.5, 32.3)

治験総括報告書 Table 11.b（5.3.3.1-3）から引用
BMI：体格指数
1)　2 つ以上の人種にチェックされた被験者

2.7.6.3.2.2 薬物動態の解析

（1）マスバランス／TAK-385 単回経口投与後の吸収、分布、代謝及び排泄（パート 1）

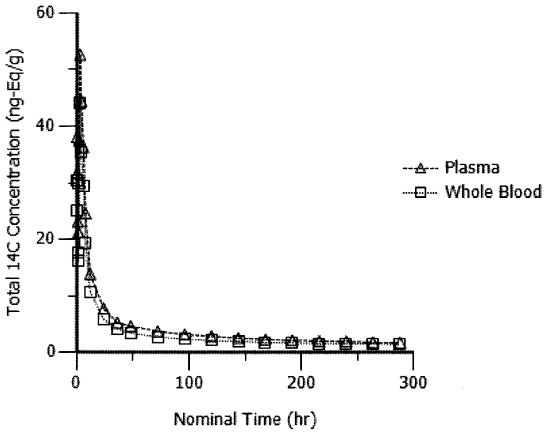
1）血漿中及び全血中の総放射能及び TAK-385 未変化体の薬物動態（パート 1、薬物動態）

[^{14}C]TAK-385 80 mg 水溶液を健康成人男性に単回経口投与したときの、血漿中及び全血中の総放射能推移を図 2.7.6.3-1 に、TAK-385 未変化体の血漿中濃度推移を図 2.7.6.3-2 に、総放射能及び TAK-385 未変化体の薬物動態学的パラメータを表 2.7.6.3-5 に示した。

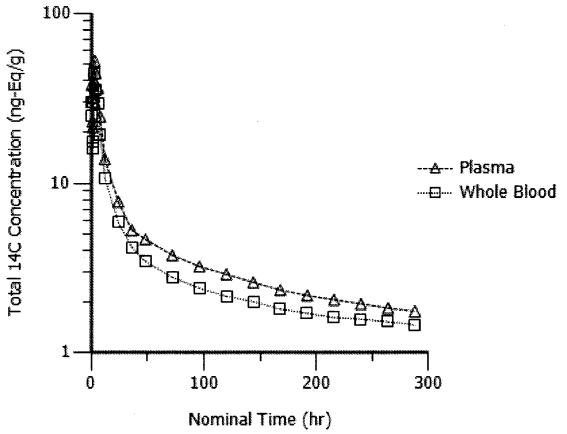
[^{14}C]TAK-385 80 mg 水溶液を経口投与したとき、血漿中及び全血中放射能の吸収に複数のピークがみられ、t_{max} の中央値は 0.25～4.0 時間の範囲であった。その後、血漿中及び全血中放射能は多相性に低下し、半減期の平均値は血漿中放射能が 226 時間及び全血中放射能が 285 時間（約 12 日間）であった。半減期の個体間変動の程度は小さく、CV%は 10%～12%の範囲であった。血漿中及び全血中放射能の C_{max} の平均値はそれぞれ 62.8 及び 50.0 ng*eq/mL、AUC_{288} の平均値はそれぞれ 1259.0 及び 978.3 h*ng*eq/mL であった。個体間変動は中程度で、C_{max} 及び AUC_{288} の CV%は血漿中放射能でそれぞれ 55%及び 28%、全血中放射能でそれぞれ 48%及び 29%であった。血漿中放射能に対する全血中放射能の比の平均値（CV%）は 0.78（8%）と、血漿中放射能と比較して全血中放射能は低く、赤血球中への[^{14}C]TAK-385 の分布は限定されていることが示唆された。

TAK-385 未変化体の血漿中濃度について、吸収相では総放射能と同様の個体間変動がみられたが、消失相では総放射能と大きな違いがみられた。C_{max} 及び AUC_{168} の平均値は、それぞれ 51.0 ng/mL 及び 373.0 h*ng/mL であり、個体間変動は中程度で CV%はそれぞれ 57%及び 32%であった。TAK-385 未変化体の血漿中濃度の半減期の平均値は 61 時間（約 2.5 日）と総放射能の半減期より短く、総放射能と比較して TAK-385 未変化体は急速に血漿中から消失することが示された。

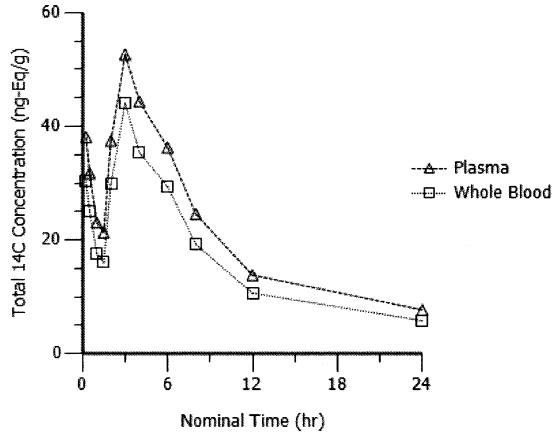
(A) Linear – Up to 288 Hours Postdose



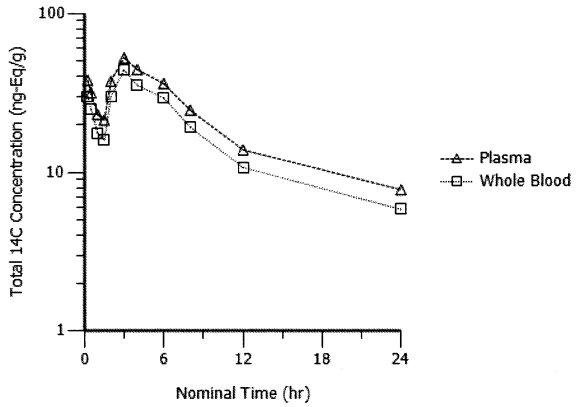
(B) Log-Linear – Up to 288 Hours Postdose



(C) Linear – Up to 24 Hours Postdose



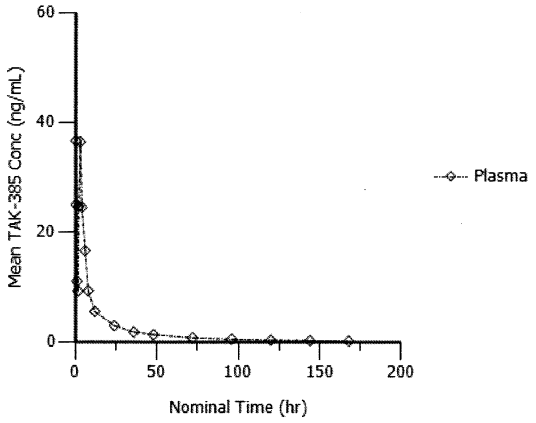
(D) Log-Linear – Up to 24 Hours Postdose



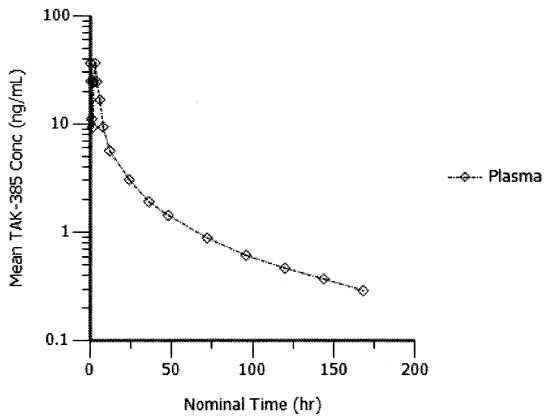
治験総括報告書 Figure 11.a（5.3.3.1-3）から引用
注：用量特異的な活性=2934840 dpm/mg（塩形態）；変換係数=0.341 ng/dpm。全血と血漿の密度を 1 g/mL と仮定した。

図 2.7.6.3-1　血漿中及び全血中の総放射能推移（平均値）（薬物動態データの解析対象集団）

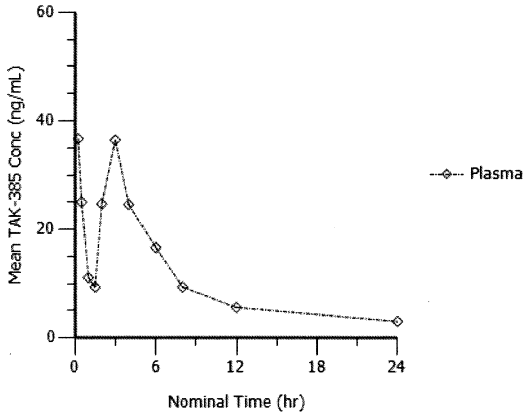
(A) Linear – Up to 168 Hours Postdose



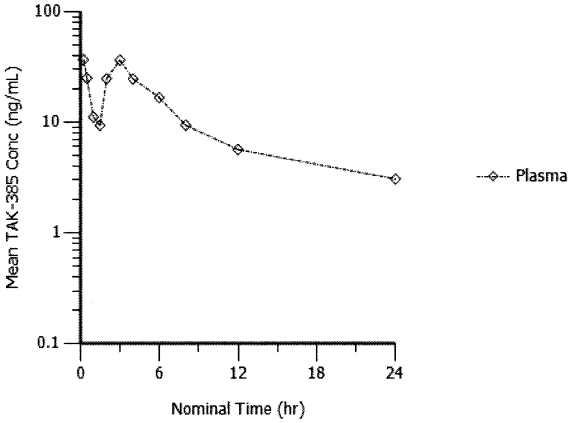
(B) Log-Linear – Up to 168 Hours Postdose



(C) Linear – Up to 24 Hours Postdose



(D) Log-linear – Up to 24 Hours Postdose



治験総括報告書 Figure 11.c（5.3.3.1-3）から引用

図 2.7.6.3-2　TAK-385 未変化体の血漿中濃度推移（平均値）（薬物動態データの解析対象集団）

表 2.7.6.3-5　総放射能と TAK-385 未変化体の薬物動態学的パラメータ
（薬物動態データの解析対象集団）

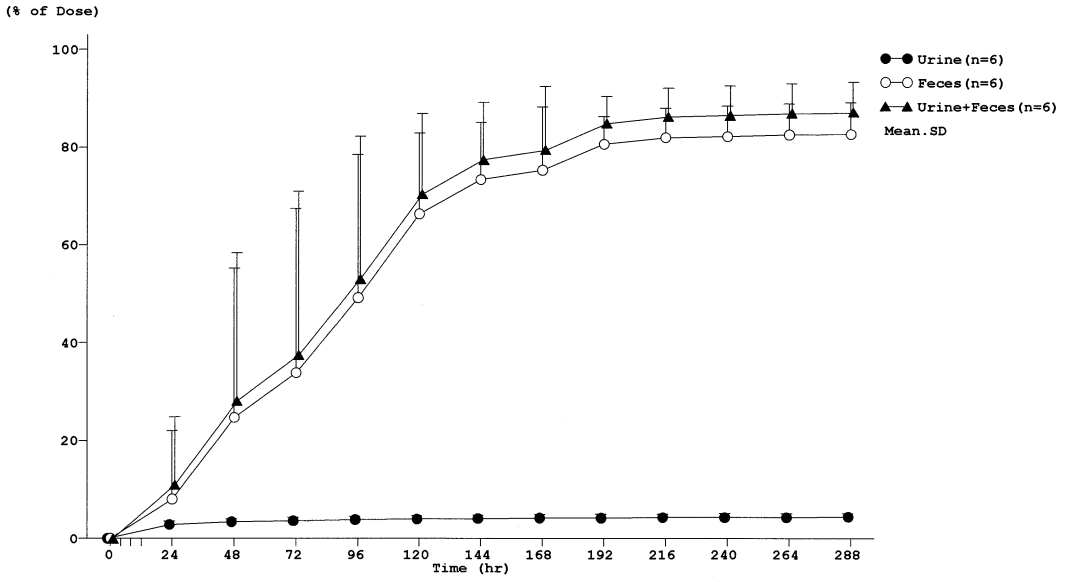
	t_{max} (h) [1]	C_{max} (ng/mL) [2]	AUC_{168} (h*ng/mL) [3]	AUC_{288} (h*ng/mL) [3]	AUC_{∞} (h*ng/mL) [3]	$t_{1/2z}$ (h)	V_z/F (L)	CL/F (L/h)
血漿中総放射能								
例数	6	6	6	6	6	6	-	-
算術平均値	2.00	62.8	1017.8	1259.0	1824.2	226.2	-	-
幾何平均値	-	56.1	982.7	1217.4	1771.5	-	-	-
標準偏差	0.25, 4.00	34.3	288.8	349.9	476.5	22	-	-
CV%	73	55	28	28	26	9.7	-	-
全血中総放射能								
例数	6	6	6	6	6	6	-	-
算術平均値	2.00	50.0	785.0	978.3	1570.1	285.4	-	-
幾何平均値	-	45.6	756.6	943.1	1521.5	-	-	-
標準偏差	0.25, 4.00	24.2	229.6	286.0	421.3	33.0	-	-
CV%	73	48	29	29	27	12	-	-
血漿中 TAK-385 未変化体								
例数	6	6	6	-	6	6	6	6
算術平均値	1.25	51.0	373.0	-	399.0	60.8	18878.7	218.2
幾何平均値	-	44.7	357.6	-	382.2	-	-	-
標準偏差	0.25, 4.00	29.1	119.1	-	128.2	6.7	5114.4	66.8
CV%	98	57	32	-	32	11	27	31

治験総括報告書 Table 11.d（5.3.3.1-3）から引用
CV%：変動係数
-：算出せず。AUC_{288}：0 時間から 288 時間までの AUC
1) t_{max} は、中央値（最小値, 最大値）を示した。
2) 総放射能の C_{max} の単位は ng*eq/mL
3) 総放射能の AUC_{168}、AUC_{288} 及び AUC_{∞} の単位は h*ng*eq/mL

2）経口投与後の尿中、糞便中及び排泄物中（尿+糞便中）の投与放射能の累積回収率（パート 1、マスバランス）

[^{14}C]TAK-385 80 mg 水溶液を単回経口投与後 288 時間までの尿中、糞便中及び排泄物中（尿+糞便中）の投与放射能の累積回収率の推移を図 2.7.6.3-3 に、投与後 288 時間までの累積回収率を表 2.7.6.3-6 に示した。

投与 12 日後までの、投与放射能の排泄物中（尿+糞便中）での累積回収率の平均値（標準偏差）は 87.1（6.2）%（78.9%～95.3%の範囲）であった。回収率は 90%に到達しなかったが、Day 12 の測定の結果、1 日の排泄物中（尿+糞便中）の回収率が投与量の 1%未満となり、治験実施計画書に規定された退院の基準を満たした。総放射能排泄の時間推移から、主に糞便中（平均値 82.7%）に排泄されることが示された。尿中への放射能の排泄は 5.5%未満（平均値 4.4%）であった。



治験総括報告書 Figure 11.d（5.3.3.1-3）から引用

図 2.7.6.3-3　投与放射能の累積回収率の推移（平均値・標準偏差）
（薬物動態データの解析対象集団）

表 2.7.6.3-6　投与後 288 時間までの尿中、糞便中及び排泄物中（尿+糞便中）の累積放射能回収率（薬物動態データの解析対象集団）

	累積回収率 (投与量比%)						
	被験者	被験者	被験者	被験者	被験者	被験者	平均値 (標準偏差)
検体	1001	1002	1003	1004	1005	1006	n=6
尿	5.2	5.5	4.2	3.7	3.6	4.3	4.4 (0.8)
糞便	77.5	78.8	91.2	87.3	75.3	86.3	82.7 (6.4)
排泄物（尿+糞便）	82.6	84.2	95.3	91.0	78.9	90.6	87.1 (6.2)

治験総括報告書 Table 11.e（5.3.3.1-3）から引用

3）血漿中、尿中及び糞便中の代謝物プロファイル（パート 1、代謝物プロファイリング）

[^{14}C]TAK-385 80 mg 水溶液を単回経口投与したとき、投与後 72 時間までに採取した血漿検体中の総放射能に対する TAK-385 未変化体及び代謝物の割合を表 2.7.6.3-7 に、尿中及び糞便中の TAK-385 未変化体及び代謝物の回収率を表 2.7.6.3-8 に示した。

投与後 72 時間までに回収された成分のうち、TAK-385 未変化体は 41.5%～68.2%であった。代謝物 A 及び B は 2.2%～3.8%、代謝物 C は 0.8%～4.5%と低かった。残りの血漿中放射能は未同定代謝物であった。

糞便中及び尿中では、投与量のそれぞれ約 81%及び 4%が回収された。糞便中では、TAK-385 未変化体及び代謝物 C が主な成分であり、それぞれ投与量の 4.2%及び 40.6%であった。糞便中の代謝物 A は投与量の 0.3%で代謝物 B は検出されなかった。尿中では、TAK-385 未変化体は投与量の 2.2%であり、代謝物 A、B 及び C は検出されなかった。尿中及び糞便中の、残りの放射能は複数の未同定代謝物とバックグラウンド放射能からなり、未同定代謝物はそれぞれ投与量の 3%未満であった。

表 2.7.6.3-7　投与後 72 時間までの血漿検体中の TAK-385 未変化体及び代謝物の放射能の割合（薬物動態データの解析対象集団）

	^{14}C 標識化合物の割合 (%)		
採血時点 (h)	代謝物 A 及び代謝物 B	代謝物 C	TAK-385 未変化体
0	ND	ND	ND
1	3.0	1.5	55.3
2	2.5	1.2	68.2
4	2.2	0.8	58.9
8	3.2	1.2	41.5
12	3.8	1.3	45.8
24	2.6	2.1	53.0
36	2.2	2.7	52.5
48	3.2	4.5	48.0
72	3.0	3.2	45.9

治験総括報告書 Table 11.f（5.3.3.1-3）から引用
ND：検出されず

表 2.7.6.3-8　尿中及び糞便中の TAK-385 未変化体及び代謝物の平均回収率（標準偏差）（薬物動態データの解析対象集団）

	放射能の割合 (%)		投与量に対する割合 (%)	
	尿 [1)]	糞便 [2)]	尿 [1)]	糞便 [2)]
測定化合物	n=6	n=6	n=6	n=6
総 ^{14}C	100.0 (0.0)	100.0 (0.0)	4.1 (0.7)	80.6 (5.7)
TAK-385 未変化体	52.6 (19.0)	5.1 (3.2)	2.2 (0.9)	4.2 (2.9)
代謝物 A	BLQ	0.3 (0.4)	BLQ	0.3 (0.3)
代謝物 B	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
代謝物 C	BLQ	50.6 (7.5)	BLQ	40.6 (4.9)
その他 [3), 4)]	47.4 (19.0)	44.0 (8.1)	2.0 (0.9)	35.6 (7.3)

治験総括報告書 Table 11.g（5.3.3.1-3）から引用
BLQ：定量下限未満
1)　尿：投与後 0～144 時間
2)　糞便：投与後 0～191 時間
3)　総放射能値から TAK-385 未変化体、代謝物 A、代謝物 B 及び代謝物 C の値の和を減じて算出。
4)　ラジオクロマトグラムでは複数の未同定代謝物とバックグラウンド放射能がみられた。単体で 3%を超える値を示した代謝物は「その他」に含めなかった。

（2）絶対的バイオアベイラビリティ（パート 2）

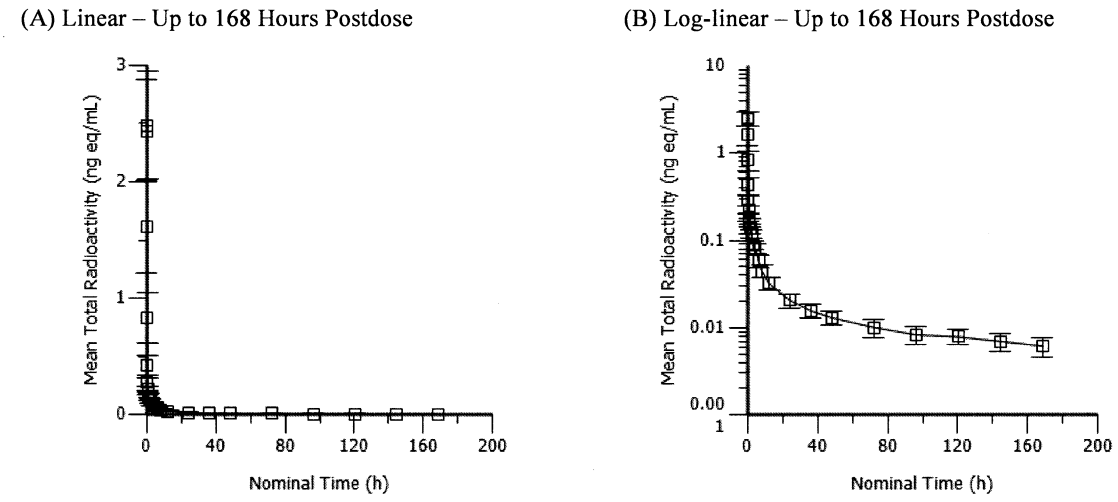
1）血漿中の総放射能及び TAK-385 未変化体の薬物動態（パート 2）

微量の[^{14}C]TAK-385 80 μg 水溶液を静脈内投与したときの放射能の血漿中濃度推移を図 2.7.6.3-4 に、本剤 80 mg（40 mg 錠を 2 錠）を単回経口投与したときの TAK-385 未変化体の血漿中濃度推移を図 2.7.6.3-5 に、静脈内投与及び経口投与後の[^{14}C]TAK-385 の薬物動態学的パラメータを表 2.7.6.3-9 に示した。

健康成人 6 例に微量の[^{14}C]TAK-385 80 μg 水溶液を 15 分間静脈内投与したとき、総放射能の平均血漿中濃度は、急激な濃度低下を示す分布相と緩徐な消失を示す消失相からなる消失を示した。総放射能の半減期の平均値は約 111 時間（約 4.6 日）であった。C_{max} 及び AUC_{168} の個体間変動は小さく、20%未満であった。

本剤 80 mg（40 mg 錠を 2 錠）を経口投与したとき、TAK-385 未変化体の吸収過程での個体間変動は大きく、t_{max} は 0.5～6.0 時間の範囲であった。経口投与後の薬物動態は、分布相と消失相からなる消失を示し、半減期の平均値は 51 時間（約 2 日間）であった。経口投与の

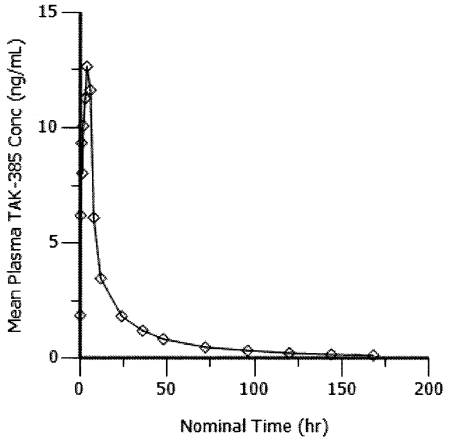
C_{max} 及び AUC_{168} の平均値は、それぞれ 28 ng/mL 及び 233 h*ng/mL であり、パート 1 の [^{14}C]TAK-385 80 µg 水溶液を投与したときの C_{max}（51 ng/mL）及び AUC_{168}（373 h*ng/mL）と同程度であった。



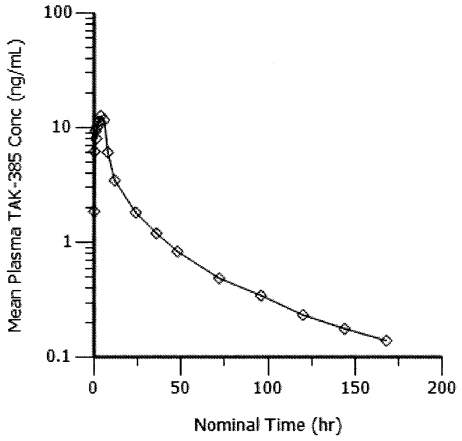
治験総括報告書 Figure 11.e（5.3.3.1-3）から引用

図 2.7.6.3-4　微量の[^{14}C]TAK-385 80 µg 水溶液を静脈内投与したときの放射能の血漿中濃度推移（平均値・標準偏差）（薬物動態データの解析対象集団）

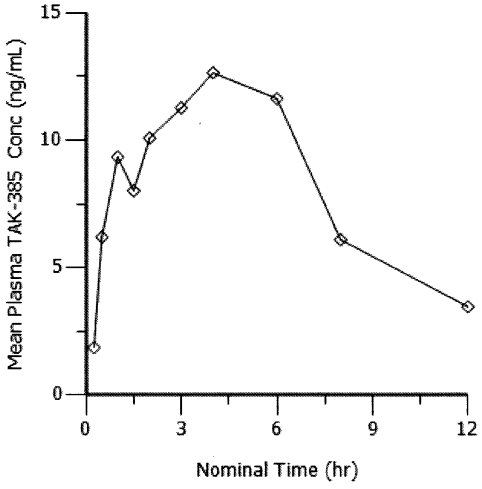
(A) Linear – Up to 168 Hours Postdose



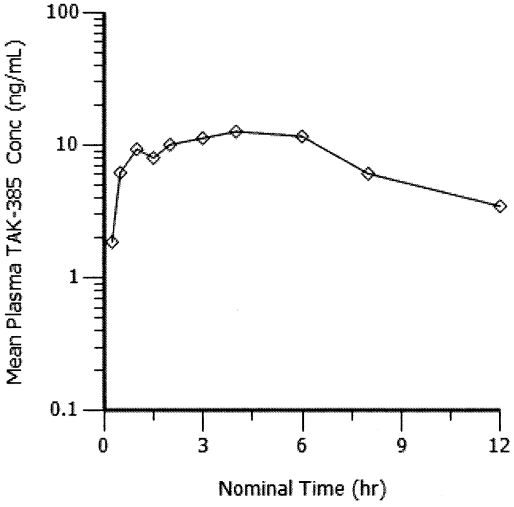
(B) Log-linear – Up to 168 Hours Postdose



(C) Linear – Up to 12 Hours Postdose



(D) Log-linear – Up to 12 Hours Postdose



治験総括報告書 Figure 11.f（5.3.3.1-3）から引用

図 2.7.6.3-5　本剤 80 mg（40 mg 錠を 2 錠）を単回経口投与したときの
TAK-385 未変化体の血漿中濃度推移（平均値）（薬物動態データの解析対象集団）

表 2.7.6.3-9　微量の[^{14}C]TAK-385 80 μg 水溶液を静脈内投与及び本剤 80 mg（40 mg 錠を 2 錠）を単回経口投与したときの[^{14}C]TAK-385 の薬物動態学的パラメータ（薬物動態データの解析対象集団）

	t_{max} (h) [1]	C_{max} (ng/mL) [2]	AUC_{168} (h*ng/mL) [3]	AUC_{∞} (h*ng/mL) [3]	$t_{1/2z}$ (h)	V_z/F (L)	CL/F (L/h)
静脈内投与後の総放射能							
例数	6	6	6	6	6	-	-
平均値	0.21	2.7	3.3	4.3	110.6	-	-
幾何平均値	-	2.6	3.3	4.3	-	-	-
標準偏差	0.17, 0.25	0.4	0.36	0.7	16.3	-	-
CV%	22	15	11	16	15	-	-
経口投与後の TAK-385 未変化体							
例数	6	6	6	6	6	6	6
平均値	2.3	27.9	233.1	244.4	50.6	28245.1	383.0
幾何平均値	-	24.6	214.6	225.3	-	-	-
標準偏差	0.50, 6.0	13.2	106.3	110.9	6.0	13011.8	154.7
CV%	78	48	46	45	12	46	40

治験総括報告書 Table 11.i（5.3.3.1-3）から引用
CV%：変動係数、-：算出せず
1)　t_{max} は中央値（最小値, 最大値）を示した。
2)　総放射能の C_{max} の単位は ng*eq/mL
3)　静脈投与後の総放射能の AUC_{168} 及び AUC_{∞} の単位は h*ng*eq/mL

パート 1 で総放射能と[^{14}C]TAK-385 の血漿中薬物動態プロファイルに大きな違いがみられたため、パート 2 では Hamilton Pool Approach 法を用いて分析した。Hamilton Pool Approach 法により、被験者ごとにまとめられた血漿検体で[^{14}C]TAK-385 が定量化された。高速液体クロマトグラフィー（HPLC）-AMS により測定した[^{14}C]TAK-385 静脈内投与後のデータ（Hamilton Pool Approach）と高速液体クロマトグラフィータンデム型質量分析計（HPLC-MS/MS）で測定した本剤経口投与後の TAK-385 未変化体のデータを用いて算出した TAK-385 の絶対的バイオアベイラビリティ及び血漿中 CL の推定値を表 2.7.6.3-10 に示した。

本剤経口投与後の TAK-385 未変化体の AUC_{168} の平均値と、被験者ごとに補正した静脈内投与後の[^{14}C]TAK-385 の AUC_{168} を用いて推定した TAK-385 の絶対的バイオアベイラビリティの平均値は、11.6%（CV%：62%）であり、6.0%～24.8%の範囲であった。TAK-385 未変化体の平均血漿 CL の推定値は、29.4 L/h（範囲：24.0～34.5 L/h）で、個体間変動は小さかった（CV%：15%）。

表 2.7.6.3-10　TAK-385 の絶対的バイオアベイラビリティと血漿中 CL の推定値
（薬物動態データの解析対象集団）

	TAK-385 未変化体に相当する AUC (%)	静脈内投与 TAK-385 未変化体の AUC_{168} (h*ng/mL)[1)]	静脈内投与 TAK-385 未変化体の AUC_{∞} (h*ng/mL)[1)]	経口投与 TAK-385 未変化体の AUC_{168} (h*ng/mL)	F (%)[2)]	CL (L/h)[3)]
例数	6	6	6	6	6	6
平均値	67.0	2.2	2.8	233.1	11.6	29.4
幾何平均値	65.4	2.2	2.8	214.6	-	-
標準偏差	15.7	0.4	0.4	106.3	7.2	4.5
CV%	23	17	15	46	62	15

治験総括報告書 Table 11.j（5.3.3.1-3）から引用
-：算出せず、CV%：変動係数、F：絶対的バイオアベイラビリティ
1) Hamilton pool Approach により〔AUC_{168} 又は AUC_{∞} (h*ng*eq/mL)/100〕×[^{14}C]TAK-385 に相当する割合として AUC を補正した。
2) F は、〔経口投与 TAK-385 未変化体の AUC_{168} (h*ng/mL)×静脈内投与量 (mg) 〕/〔静脈内投与[^{14}C]TAK-385 の AUC_{168} (ng·hr/mL)×経口投与量 (mg) 〕として算出した。
3) CL は〔投与量 (ng)/静脈内投与[^{14}C]TAK-385 の AUC_{∞} (h*ng/mL) 〕/1000 として算出した。

2）静脈内投与後の尿中及び糞便中回収率（パート 2）

微量の[^{14}C]TAK-385 80 μg 水溶液を静脈内投与したときの投与後 72 時間までの尿中及び糞便中の総放射能回収率を表 2.7.6.3-11 に示した。

尿中又は糞便中に排泄された放射能を総放射能で除して排泄物中の総放射能回収率を算出した〔投与量に対する割合（%）で示した〕。微量の[^{14}C]TAK-385 80 μg 水溶液を静脈内投与したときの、投与後 72 時間までの放射能回収率の平均値は、尿中が約 13%（10%～17%の範囲）及び糞便中が約 26%（14%～42%の範囲）であった。

表 2.7.6.3-11　微量の[^{14}C]TAK-385 80 μg 水溶液を静脈内投与したときの
投与後 72 時間までの尿中及び糞便中総放射能回収率（薬物動態データの解析対象集団）

	投与量に対する割合 (%)	
	糞便中の回収率	尿中の回収率
例数	5[1)]	6
平均値	26.1	13.4
標準偏差	10.4	3.1
最小値	13.9	9.5
最大値	42.0	17.4
CV%	39.8	22.9

治験総括報告書 Table 11.k（5.3.3.1-3）から引用
CV%：変動係数
1) 1 例の被験者で 1 糞便検体（投与後 24～48 時間の採便期間）しか採取できず、要約統計量からは除外した。

2.7.6.3.2.3 安全性の評価

（1）有害事象

治験期間中にみられたすべての有害事象の発現例数及び発現頻度を SOC 及び PT ごとに表 2.7.6.3-12 に示した。

パート 1 では、[^{14}C]TAK-385 80 mg 水溶液を単回経口投与後、6 例中 2 例で有害事象が発現した。1 例では Day 6～Day 13 に放屁が発現し、程度は軽度で治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された。もう 1 例では Day 8～Day 12 に排尿異常が発現し、程度は軽度で治

験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。いずれの有害事象も、退院前に処置なく回復した。

パート 2 では、本剤 80 mg（40 mg 錠×2 錠）経口投与及び微量の[^{14}C]TAK-385 80 μg 水溶液静脈内投与後、6 例中 1 例で有害事象が発現した。当該被験者では、Day 1 の治験薬投与後に頭痛が発現し、程度は軽度で治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された。

死亡、その他の重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象又はその他の重要な有害事象はみられなかった。

表 2.7.6.3-12　有害事象の発現頻度（安全性データの解析対象集団）

SOC PT	パート 1 (マスバランス) n=6	パート 2 (絶対的バイオアベイラビリティ) n=6
有害事象発現例数	2 (33.3)	1 (16.7)
胃腸障害	1 (16.7)	0
放屁	1 (16.7)	0
神経系障害	0	1 (16.7)
頭痛	0	1 (16.7)
腎および尿路障害	1 (16.7)	0
排尿異常	1 (16.7)	0

治験総括報告書 Table 12.c（5.3.3.1-3）から引用
PT：基本語、SOC：器官別大分類
数字は例数、（ ）内は%
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]

（2）臨床検査値

臨床検査値に、問題となるベースラインからの変化はみられなかった。また、有害事象と判断された臨床検査値の変化はみられなかった。血液学的検査及び血液生化学検査について、事前に規定した MAV を示した被験者はいなかった。

（3）バイタルサイン及び安全性に関する他の観察項目

バイタルサイン、心電図所見及び身体所見に、問題となるベースラインからの変化はみられなかった。また、バイタルサイン及び心電図について、事前に規定した MAV を示した被験者はおらず、有害事象と判断された変化はみられなかった。

2.7.6.3.3 結論

[^{14}C]TAK-385 80 mg 水溶液を単回経口投与したとき、累積回収率の平均値（標準偏差）は投与放射能の 87.1（6.2）%であった。投与放射能のほとんどが糞便中に排泄され、尿中への放射能排泄は 5.5%未満であった。また、血漿中放射能に対する全血中放射能の比の平均値（CV%）は 0.78（8%）であり、赤血球中への[^{14}C]TAK-385 の分布は限定されていると考えられた。

微量の[^{14}C]TAK-385 80 μg 水溶液を 15 分間静脈内投与したとき、総放射能の平均血漿中濃度推移は、急激な濃度低下を示す分布相と緩徐な消失を示す消失相からなる消失を示し、$t_{1/2z}$ の平均値は約 111 時間（約 4.6 日）であった。TAK-385 未変化体の血漿中 CL の平均値は 29.4 L/h（範囲：24.0～34.5 L/h）で、個体間変動は小さかった。

本剤 80 mg を単回経口投与したとき、TAK-385 の絶対的バイオアベイラビリティの平均値は 11.6%（範囲：6.0%～24.8%）と推定された。

[^{14}C]TAK-385 80 mg 水溶液を単回経口投与したとき、投与後 72 時間までに回収された成分のうち、TAK-385 未変化体は 42%～68%、代謝物 A 及び B は 2%～4%、代謝物 C は 1%～5%であった。糞便中では、TAK-385 未変化体及び代謝物 C が主な成分であり、それぞれ投与量の 4.2%及び 40.6%であった。尿中では、TAK-385 未変化体は投与放射能の 2.2%であり、代謝物は検出されなかった。尿中及び糞便中の、残りの放射能は複数の未同定代謝物とバックグラウンド放射能からなり、未同定代謝物はそれぞれ投与量の 3%未満であった。

微量の[^{14}C]TAK-385 80 μg 水溶液を静脈内投与したとき、投与後 72 時間までの糞便中の放射能回収率の平均値は約 26%（14%～42%の範囲）であり、胆汁排泄や腸管分泌の関与が示唆された。尿中の放射能回収率の平均値は約 13%（10%～17%の範囲）であった。

健康成人男性に本剤を単回経口投与及び静脈内投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。

2.7.6.4 海外第 1 相単回・反復投与試験（101 試験）

：添付資料番号 5.3.3.1-4（参考）

2.7.6.4.1 試験方法

2.7.6.4.1.1 概要

試験方法の概要を表 2.7.6.4-1 に示した。

表 2.7.6.4-1　試験方法の概要

項目	内容
治験の標題	閉経前健康成人女性を対象に TAK-385 の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学的作用に対する影響を検討する二重盲検、無作為化、プラセボ対照、逐次パネル、用量漸増、単回及び反復投与試験
治験の目的	主目的： 閉経前健康成人女性を対象として、TAK-385（以下、本剤）を用量漸増で単回経口投与及び反復経口投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態を検討する。 副目的： ・卵巣及び性腺刺激ステロイド産生に対する定常状態での本剤の薬力学的作用を検討する。 ・本剤の薬物動態に対する食事の影響を検討する。 ・チトクローム P450（CYP）3A4 誘導に対する本剤の影響を検討する。
治験の種類	第 1 相、薬物動態試験
治験デザイン	本治験は、閉経前健康成人女性を対象とした第 1 相、二重盲検、無作為割付、プラセボ対照、逐次パネル、用量漸増、単回及び反復投与試験である。 本治験は、スクリーニング期、入院、投与期間（コホート 1～6 は Day 1、コホート 7 は Day 1 及び Day 7、コホート 8～10 は Day 1～Day 14）、安全性の後観察期（最終投与後 7 日以内）及び Week 2（コホート 1～6 のみ）、Week 4、Week 8 及び Week 12（全コホート）の眼科検査の後観察期からなった。被験者は、コホート 1～6 は Day -1～Day 3、コホート 7 は Day -1～Day 9、コホート 8～10 は Day -1～Day 17 まで治験実施医療機関に入院した。 コホート 1～6 は単回投与パートとし、用量漸増法を用いた。コホート 1 を除き、各コホートの被験者へは同日に治験薬を投与した。コホート 1 では被験者をサブコホート（コホート 1a 及び 1b）に分け、サブコホート間は 2 日以上間隔を空けて、治験薬を投与した。治験責任医師はコホート 1a の被験者を少なくとも投与後 48 時間まで評価し、コホート 1b への移行を判断した。コホート 2 以降への増量は、安全性（治験責任医師及び治験依頼者）及び薬物動態データ（治験依頼者）の評価に基づき判断した。単回投与パートでは、10 時間以上の絶食後に治験薬を投与し、投与後 4 時間は絶食とした。コホート 7 では 2 つの投与順序（絶食下投与→食後投与又は食後投与→絶食下投与）に均等に無作為割付した。絶食下投与では 10 時間以上の絶食後に、食後投与では高脂肪、高カロリーの朝食摂取開始 30 分後に治験薬を投与した。投与量は 40 mg 又は単回投与パートでの最大耐量（MTD）の半量とし、7 日間の投与間隔を設けた。 コホート 8～10 は反復投与パートとし、標準朝食摂取の約 35 分前に治験薬を投与した。治験薬の投与は、月経開始後 2～7 日以内に開始した。安全性（治験責任医師及び治験依頼者）及び薬物動態データ（治験依頼者）の評価に基づき、次コホートへの増量を判断した。
対象	1. 対象 閉経前健康成人女性 2. 選択基準 以下の基準のすべてを満たす者を対象とした。 (1) 健康女性 (2) コホート 1～7 では 18 歳以上 49 歳以下、コホート 8～10 では 18 歳以上 45 歳以下の妊娠する可能性のある女性。妊娠する可能性のない女性は、外科的避妊術（子宮摘出、卵巣摘出）を受けた女性又は閉経後（最終月経から 2 年以上経過）の女性と定義した。卵管結紮術を受けた女性はコホート 1～7 では登録可能とし、コホート 8～10 では、治験依頼者との協議のうえ、登録の可否を決定することとした。

表 2.7.6.4-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
対象（続き）	(3) 治験の内容を理解し、それを遵守できる者 (4) 治験手順が行われる前に、同意・説明文書に被験者又は代諾者による署名ができる者 (5) スクリーニング時の体重が 50 kg（110 ポンド）以上、体格指数（BMI）が 18 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 以下である者 (6) Sexually active な被験者では、スクリーニングから治験薬最終投与後の最初の月経まで、適切な避妊法を用いることに同意する者 (7) スクリーニング時及び入院時の血清中ヒト絨毛性ゴナドトロピン妊娠検査が陰性の者 (8) スクリーニング時及び入院時の尿検査で特定の物質（アルコールを含む）の濫用が陰性の者 (9) 入院時の臨床検査結果〔血液学的検査、血液生化学検査（4 時間以上の絶食下）及び尿検査を含む〕が基準値範囲内の者、又は範囲外であっても治験責任医師及び治験依頼者により臨床的に問題ないと判断された者 (10) 入院時の肝機能検査結果（ALT、AST 及び γ-GTP）が基準値範囲内の者、又は治験依頼者と協議のうえ、臨床的に許容できると判断された者 (11) スクリーニング時の B 型肝炎表面抗原、C 型肝炎抗体がいずれも陰性である者 (12) スクリーニング時のエストラジオール（E_2）が基準値範囲内の者（検体は黄体期又は卵胞期のいずれでも採取可能とするが、その期での基準値範囲内であること） (13) スクリーニング時のプロゲステロン、成長ホルモン（GH）、プロラクチン（PRL）、甲状腺刺激ホルモン（TSH）、副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）、黄体形成ホルモン（LH）及び卵胞刺激ホルモン（FSH）が基準値範囲内である者〔ゴナドトロピン（LH 及び FSH）及び卵巣ホルモン（プロゲステロン）の検体は、黄体期又は卵胞期のいずれでも採取可能とするが、その期での基準値範囲内であること〕（コホート 8～10 のみ） (14) 治験登録前 3 ヵ月以内に周期が 21～35 日の定期的な月経（3 日以上連続の出血）がある者 3. 除外基準 以下の基準のいずれかに抵触する者は対象から除外した。 (1) 入院前 30 日以内に他の治験に参加した又は他の治験薬の投与を受けた者 (2) 治験実施医療機関の従業員、又は本治験の実施に関わる治験実施医療機関の従業員の近親者（配偶者、親、子供、兄弟姉妹） (3) 治験薬投与開始前 30 日以内に成分献血（血漿など）を実施した者、又は治験薬投与開始前 56 日以内に全血献血した又は問題となる失血（500 mL）があった者 (4) 問題となる代謝疾患（糖尿病、高コレステロール血症又は脂質異常症を含む）、内分泌系疾患（甲状腺機能亢進症及び甲状腺機能低下症を含む）、血液疾患、肺疾患、心血管系疾患、胃腸疾患、神経疾患、肝疾患、腎疾患、泌尿器疾患、免疫疾患、眼疾患、精神疾患の既往又は臨床所見のある者。ただし治験依頼者によって問題ないと判断された場合を除く (5) 活動性肝疾患又は黄疸の既往若しくは合併のある者 (6) スクリーニング時又はベースラインの 12 誘導心電図で臨床的に問題となる異常〔Bazett 式で補正した QT 間隔（QTcB）が 450 ms を超えるなど〕がみられた者 (7) スリットランプ検査の 1 日前にコンタクトレンズを外すことに同意しない者 (8) スクリーニング時のホルター心電図で、500 回以上の心室異所性拍動、3 秒を超える洞停止、5 回を超える心室性頻拍、期外収縮（二段脈／三段脈）、又は治験責任医師により臨床的に問題となると判断された異常がみられた者 (9) QT 延長症候群の既往又は家族歴のある者 (10) 骨粗鬆症、骨減少症、低カルシウム血症又はその他の代謝性骨疾患の既往がある者 (11) スクリーニング時又は入院時のヘモグロビン値が 12.0 g/dL 未満の者 (12) 入院前 2 年以内に薬物濫用（不法な薬物の使用と定義する）又は入院前 1 年以内にアルコール濫用（1 日 4 杯を超える飲酒）の既往がある者 (13) 入院前 6 ヵ月以内に腹部手術（胆のう切除又は合併症を伴わない虫垂切除を除く）、胸部手術又は非末梢血管手術の既往がある者

表 2.7.6.4-1　試験方法の概要（続き）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>対象（続き）</td><td>(14) 入院前 72 時間以内にアルコール含有品又は薬剤、セビリアオレンジ（酸味の強い）又は果汁、グレープフルーツ又は果汁、カフェインを含む製品又は薬剤、又はビタミン剤を摂取した者及びこれらの製品を安全性の後観察期まで摂取しないことに同意しない者
(15) 治験薬投与開始前 28 日以内に処方薬又は漢方薬（セントジョーンズワート、朝鮮人参、カバカバ、イチョウ等）を使用した者
(16) 治験薬投与開始前 3 ヵ月以内にゴナドトロピン放出ホルモン類似体、経口避妊薬、性ホルモン剤（ノルエチンドロン、酢酸ノルエチステロン、メドロキシプロゲステロンのデポ剤、エストロゲン製剤、その他の黄体ホルモン作用物質等）及びダナゾールを使用した者
(17) 入院前 6 週以内に多量のたばこ製品（1 日 10 本以上）を使用した者
(18) 治験薬投与開始前に出産後又は授乳後 3 ヵ月経過していない者
(19) 治験責任医師により末梢静脈からの採血が困難と判断された者
(20) 入院前 30 日以内に治験責任医師により臨床的に問題ありと判断された急性疾患の既往がある者
(21) ヒト免疫不全ウイルス感染の既往がある者
(22) 英語又は他言語（承認を受けた同意・説明文書の翻訳証明書が入手可能な言語）を口頭又は書面で理解できない者
(23) 治験薬初回投与開始前に 5 年以上寛解していない癌の既往がある者（基底細胞癌及びステージ 1 の皮膚の扁平上皮癌を除く）
(24) 入院前 3 ヵ月以内に経口、静脈内、筋肉内、関節内又は吸入投与のステロイド製剤を使用した者
(25) コホート 1～7 では入院前 1 ヵ月以内及びコホート 8～10 では入院前 3 ヵ月以内に経口避妊薬を使用した者又は全コホートで入院前 6 ヵ月以内に注射用避妊薬を使用した者
(26) ホルモン子宮内器具を使用している者又は入院前 6 ヵ月以内に除去した者
(27) 入院前 6 ヵ月以内に過剰な運動による不規則な月経がある者
(28) 摂食障害の診断歴がある者
(29) 薬剤に対する重度のアレルギー又は特異体質反応の既往がある者
(30) 退院後 8 ヵ月以内に手術の予定がある者
(31) 治験責任医師が本治験の対象として不適当と判断したその他の疾患又は前治療歴のある者</td></tr>
<tr><td>計画被験者数</td><td>計 120 例
単回投与パート（コホート 1～6）：
各コホート 12 例（本剤群 10 例、プラセボ群 2 例）、計 72 例
食事の影響パート（コホート 7）：
12 例（各投与順序 6 例）
反復投与パート（コホート 8～10）：
各コホート 12 例（本剤群 9 例、プラセボ群 3 例）、計 36 例</td></tr>
<tr><td>投与方法・投与量及び投与期間</td><td>適格性が確認された被験者に対し、下表のとおり治験薬を投与した。

1. 単回投与パート（コホート 1～6）
<table>
<tr><th>コホート</th><th>投与量</th><th>投与方法</th></tr>
<tr><td>1a/b</td><td>TAK-385 1 mg
プラセボ</td><td rowspan="12">絶食下投与（10 時間以上絶食、投与後 4 時間絶食）</td></tr>
<tr><td>2</td><td>TAK-385 5 mg
プラセボ</td></tr>
<tr><td>3</td><td>TAK-385 10 mg
プラセボ</td></tr>
<tr><td>4</td><td>TAK-385 20 mg
プラセボ</td></tr>
<tr><td>5</td><td>TAK-385 40 mg
プラセボ</td></tr>
<tr><td>6</td><td>TAK-385 80 mg
プラセボ</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

表 2.7.6.4-1　試験方法の概要（続き）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>投与方法・投与量及び投与期間（続き）</td><td>
2. 食事の影響パート（コホート 7）
<table>
<tr><th rowspan="2">コホート</th><th rowspan="2">投与量</th><th colspan="2">投与方法</th></tr>
<tr><th>Day 1</th><th>Day 7</th></tr>
<tr><td rowspan="2">7</td><td rowspan="2">TAK-385 40 mg[1)]</td><td>絶食下単回投与
（10 時間以上絶食）</td><td>食後単回投与
（朝食開始 30 分後）</td></tr>
<tr><td>食後単回投与
（朝食開始 30 分後）</td><td>絶食下単回投与
（10 時間以上絶食）</td></tr>
</table>
1)　TAK-385 40 mg 又はコホート 1～6 で検討した MTD の 1/2 とすることと事前に規定していた。

3. 反復投与パート（コホート 8～10）
<table>
<tr><th>コホート</th><th>投与量</th><th>投与方法</th><th>投与期間</th></tr>
<tr><td>8</td><td>TAK-385 10 mg
プラセボ</td><td rowspan="6">1 日 1 回
絶食下投与
（朝食 35 分前）</td><td rowspan="6">14 日間</td></tr>
<tr><td>9</td><td>TAK-385 20 mg
プラセボ</td></tr>
<tr><td>10</td><td>TAK-385 40 mg
プラセボ</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>評価項目及び評価基準</td><td>
1. 主要評価項目
(1)　薬物動態
TAK-385 未変化体の血漿中濃度から推定した以下の薬物動態学的パラメータ：
AUC_{last}、AUC_{∞}、AUC_{τ}、C_{max}、C_{min}、t_{max}、λ_z、$t_{1/2z}$、CL/F、V_z/F
TAK-385 未変化体の尿中濃度から推定した以下の薬物動態学的パラメータ：
Ae_t、CL_R、$f_{e,t}$
(2)　安全性
有害事象、臨床検査成績（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）、バイタルサイン、12 誘導心電図、眼科検査及び身体所見
2. 副次評価項目：薬力学的作用
・E_2（コホート 1～6 及びコホート 8～10 で評価）、
プロゲステロン、GH、PRL、TSH、ACTH（コホート 8～10 のみで評価）
・ゴナドトロピン〔LH 及び FSH（コホート 1～6 及びコホート 8～10 で評価）〕
・CYP3A4 誘導作用〔尿中コルチゾールに対する 6β-ヒドロキシコルチゾール比（コホート 1～6 及びコホート 8～10 で評価）〕
</td></tr>
<tr><td>解析方法</td><td>
1. 薬物動態
「薬物動態データの解析対象集団」を対象とし、以下の解析を行った。「薬物動態データの解析対象集団」は「治験薬を 1 回以上投与され、1 つ以上の薬物動態学的パラメータを算出するために必要な血漿中濃度データを有する被験者」と定義した。
以下の薬物動態学的パラメータをモデルによらない解析により推定した。特に記載しない限り、コホート 1～7 では Day 1 について、コホート 8～10 では Day 1 及び Day 14 について、薬物動態学的パラメータを算出した。
C_{max}、C_{min}、t_{max}、AUC_{last}、AUC_{τ}、AUC_{∞}、λ_z、$t_{1/2z}$、CL/F、V_z/F、Ae_{24}、Ae_{48}、$f_{e,t}$、CL_R
コホート 1～6 で単回投与後の用量比例性を検討するために、投与量の自然対数変換値に対する、C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{∞} の自然対数変換値の回帰分析を実施し、傾きの 90%信頼区間が 1 を含むかを示した。
コホート 7 で TAK-385 未変化体の薬物動態に対する食事の影響を検討するために、C_{max} 及び AUC の自然対数変換値を従属変数、投与群、投与順序及び投与期を固定効果、投与順序内でネストした被験者を変量効果とした分散分析を実施した。C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{∞} について、絶食下投与に対する食後投与の調整済み幾何平均値の比及びその両側 90%信頼区間を算出した。
コホート 8～10 で反復投与後の用量比例性を検討するために、投与量の自然対数変換値に対する、Day 14 の C_{max}、C_{min} 及び AUC_{τ} の自然対数変換値の回帰分析を実施し、傾きの 90%信頼区間が 1 を含むかを示した。
</td></tr>
</table>

表 2.7.6.4-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
解析方法（続き）	2. 薬力学的作用 「薬力学的データの解析対象集団」を対象とし、以下の解析を行った。「薬力学的データの解析対象集団」は「治験薬を 1 回以上投与され、薬力学的パラメータ（E_2、プロゲステロン、GH、PRL、TSH、ACTH 又はコルチゾール）の評価が 1 つ以上ある被験者」と定義した。 E_2、FSH、LH、プロゲステロン、GH、PRL、TSH 及び ACTH の血清中濃度並びに尿中コルチゾールに対する 6β-ヒドロキシコルチゾール比について、要約統計量（例数、平均値、標準偏差、標準誤差、変動係数（CV%）、中央値、最小値及び最大値）を算出した。 3. 安全性 「安全性データの解析対象集団」を対象とし、以下の集計を行った。「安全性データの解析対象集団」は「治験薬を 1 回以上投与された被験者」と定義した。 (1) 有害事象 有害事象とは、「治験薬投与開始後から観察期間終了までに発現した事象又は治験薬投与日よりも前に診断され、治験薬投与開始後に程度が悪化した事象」と定義した。有害事象は Medical Dictionary for Regulatory Activities（MedDRA）ver[redacted] を使用して読み替え、基本語（PT）及び器官別大分類（SOC）で要約した。 すべての有害事象を一覧表に示した。有害事象は同意・説明文書に署名した時点から治験薬最終投与後 14 日まで収集した。眼に関する有害事象は Week 12 の眼科検査まで収集した。重篤な有害事象については治験薬最終投与後 30 日以内に発現した事象を含めた。 有害事象について、有害事象の概要、すべての有害事象、治験薬との因果関係別有害事象、程度別の有害事象、投与中止に至った有害事象、重篤な有害事象、死亡に至った有害事象の要約表を作成した。有害事象の要約表は、発現例数及び発現頻度を SOC 及び PT 別に投与量又は投与条件ごとに示した。同一の被験者で同一の PT の事象が複数回発現した場合、その PT に 1 例として計上した。同一の被験者で同一の SOC の事象が複数回発現した場合、その SOC に 1 例として計上した。有害事象の治験薬との因果関係は、「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で評価した。「明らかに関連あり」、「多分関連あり」又は「関連あるかもしれない」と判定された場合に、因果関係が否定できない有害事象として集計した。 (2) 臨床検査成績、バイタルサイン、身体所見、心電図、眼科検査 臨床検査成績（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）、バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数及び体温）及び心電図パラメータ（心拍数、RR 間隔、PR 間隔、QRS 時間、QT 間隔及び QTcB 間隔）について、実測値及びベースラインからの変化量の要約統計量（例数、平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値）を算出した。すべての臨床検査値、バイタルサイン、心電図所見、眼科検査所見、身体所見を一覧表に示した。
代表施設名及び施設数	[redacted]（治験責任医師：[redacted] 計 3 施設（米国）
治験期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.4.1.2 試験スケジュール

単回投与パート（コホート 1～6）、食事の影響パート（コホート 7）及び反復投与パート（コホート 8～10）での試験スケジュールを、それぞれ表 2.7.6.4-2、表 2.7.6.4-3 及び表 2.7.6.4-4 に示した。

表 2.7.6.4-2　試験スケジュール〔単回投与パート（コホート 1～6）〕

手順又は観察項目	スクリーニング期 Day -28～Day -2	Day			Week
		-1	1～3[1)]	7 安全性の後観察期	2、4、8、12[2)]
同意取得	X				
選択基準・除外基準	X	X			
既往歴及び人口統計学的データ	X				
身体所見（診察）	X	X	X[3)]	X	
前治療薬・併用薬	X	X	X	X	X[4)]
現病歴	X				
バイタルサイン	X	X	X[5)]	X	
体重及び身長	X	X			
BMI	X				
臨床検査	X	X	X[6)]	X	
尿中薬物検査	X	X			
妊娠検査	X	X	X[3)]	X	
肝炎検査	X				
12 誘導心電図	X	X[7)]	X[8)]	X	
24 時間ホルター心電図	X				
心電図遠隔モニター			X[9)]		
眼科検査	X[10)]		X[3)]	X	X
治験薬投与（TAK-385 又はプラセボ）			X[11)]		
血清中卵巣ステロイド測定用採血	X	X[12)]	X[13)]		
血清中ゴナドトロピン測定用採血	X	X[12)]	X[13)]		
血漿中 TAK-385 薬物動態用採血			X[14)]		
尿中 TAK-385 薬物動態用蓄尿		X[15)]	X[16)]		
6β-ヒドロキシコルチゾール／コルチゾール比測定用採尿			X[17)]		
Pretreatment event・有害事象	X	X	X	X	X
入院		X[18)]	X		

治験総括報告書 Table 9.b（5.3.3.1-4）を一部改変

BMI：体格指数

1) 中止時／退院時検査は、可能な限り速やかに（3 日以内）完了することとした。
2) 治験薬投与（Day 1）2、4、8 及び 12 週後に、それぞれ 7 日以内に検査を実施した。
3) Day 3 に実施した。
4) 眼科用薬のみ確認した。
5) 投与前、投与 0.5、1、2、4、8、12、24 及び 48 時間後に実施した。
6) 投与 24 及び 48 時間後に実施した。
7) 投与前、投与 1、2、4、8 及び 12 時間後に実施した。
8) 投与前、投与 1、2、4、8、12、24 及び 48 時間後に実施した。
9) 投与後 24 時間実施した。
10) スクリーニング時には、網膜画像を撮影した。
11) Day -1 及び Day 1 の心電図測定時刻に対応するように投与した。
12) 投与 24 及び 12 時間前に実施した。
13) 投与 0（投与前）、2、4、6、8、12、16、24、36 及び 48 時間後に実施した。
14) 投与 0（投与前）、0.5、1、1.5、2、4、6、8、10、12、16、24、36 及び 48 時間後に実施した。
15) 投与 24～0 時間前に実施した。
16) 投与 0～8、8～24 及び 24～48 時間後に実施した。
17) 投与 0（投与前）及び 24 時間後に実施した。
18) 試験中の心電図の測定時刻を Day -1 と一致させるため、Day -2 に入院した。

表 2.7.6.4-3　試験スケジュール〔食事の影響パート（コホート 7）〕

手順又は観察項目	スクリーニング期	Day					Week
	Day -28～Day -2	-1	1～5	6	7～9[1)]	14 安全性の後観察期	4、8、12[2)]
同意取得	X						
選択基準・除外基準	X						
既往歴及び人口統計学的データ	X						
前治療薬・併用薬	X	X	X	X	X	X	X[3)]
身体所見（診察）	X	X			X[4)]		
現病歴	X						
バイタルサイン	X	X	X[5)]	X	X[6)]	X	
体重及び身長	X	X					
BMI	X						
臨床検査	X	X	X[7)]	X	X[8)]	X	
尿中薬物検査	X	X		X			
妊娠検査	X	X		X		X	
肝炎検査	X						
12 誘導心電図	X	X[9)]	X[10)]	X	X[11)]	X	
24 時間ホルター心電図	X						
眼科検査	X[12)]			X	X[4)]	X	X
治験薬投与			X[13)]		X[14)]		
血漿中 TAK-385 薬物動態用採血			X[15)]		X[16)]		
尿中 TAK-385 薬物動態用蓄尿		X[17)]	X[18)]	X	X[19)]		
Pretreatment event・有害事象	X	X	X	X	X	X	X
入院		X[20)]	X	X	X		

治験総括報告書 Table 9.c（5.3.3.1-4）を一部改変

BMI：体格指数

1) 中止時／退院時検査は、可能な限り速やかに（3 日以内）完了することとした。
2) 治験薬初回投与（Day 1）4、8 及び 12 週後に、それぞれ 7 日以内に検査を実施した。
3) 眼科用薬のみ確認した。
4) Day 9 に実施した。
5) Day 1 の投与前、投与 0.5、1、2、4、8、12 時間後及び入院期間中毎日実施した。
6) Day 7 の投与前、投与 0.5、1、2、4、8、12 時間後及び入院期間中毎日実施した。
7) Day 1 の投与 24 及び 48 時間後に実施した。
8) Day 7 の投与 24 及び 48 時間後に実施した。
9) Day 1 と同時点に実施した。
10) Day 1 の投与前、投与 2、4、8、12、24 及び 48 時間後に実施した。
11) Day 7 の投与前、投与 2、4、8、12、24 及び 48 時間後に実施した。
12) スクリーニング時には、網膜画像を撮影した。
13) Day 1 に実施した。
14) Day 7 に実施した。
15) Day 1 の投与 0（投与前）、0.5、1、1.5、2、4、6、8、10、12、16、24、36 及び 48 時間後に実施した。
16) Day 7 の投与 0（投与前）、0.5、1、1.5、2、4、6、8、10、12、16、24、36 及び 48 時間後に実施した。
17) 投与 12～0 時間前に実施した。
18) Day 1 の 0～8、8～24、24～48 時間後に実施した。
19) Day 7 の 0～8、8～24、24～48 時間後に実施した。
20) 試験中の心電図の測定時刻を Day -1 と一致させるため、Day -2 に入院した。

表 2.7.6.4-4　試験スケジュール〔反復投与パート（コホート 8～10）〕

手順又は観察項目	スクリーニング期	Day				Week
	Day -28～Day -2	-1	1～16	17[1)]	21 安全性の後観察期	4、8、12[2)]
同意取得	X					
選択基準・除外基準	X	X				
既往歴及び人口統計学的データ	X					
身体所見（診察）	X	X		X	X	
前治療薬・併用薬	X	X	X	X	X	X[3)]
現病歴	X					
バイタルサイン	X	X	X[4)]	X	X	
体重及び身長	X	X				
BMI	X					
臨床検査	X	X	X[5)]	X	X	
尿中薬物検査	X	X				
妊娠検査	X	X		X	X	
肝炎検査	X					
12 誘導心電図	X	X[6)]	X[7)]	X	X	
24 時間ホルター心電図	X					
眼科検査	X	X[8)]	X[9)]	X	X	X
治験薬投与（TAK-385 又はプラセボ）			X[10)]			
血清中卵巣ステロイド測定用採血	X	X[11)]	X[12)]			
血清中ゴナドトロピン測定用採血	X	X[11)]	X[12)]			
血漿中 TAK-385 薬物動態用採血			X[13)]			
尿中 TAK-385 薬物動態用蓄尿		X[14)]	X[15)]			
6β-ヒドロキシコルチゾール／コルチゾール比測定用採尿			X[16)]			
Pretreatment event・有害事象	X	X	X	X	X	X
入院		X[17)]	X	X		

治験総括報告書 Table 9.d（5.3.3.1-4）を一部改変

BMI：体格指数

1) 中止時／退院時検査は、可能な限り速やかに（3 日以内）完了することとした。
2) 治験薬初回投与（Day 1）4、8 及び 12 週後に、それぞれ 7 日以内に検査を実施した。
3) 眼科用薬のみ確認した。
4) Day 1 及び Day 14 の投与前、投与 0.5、1、2、4、8、12 及び 24 時間後、Day 3～Day 13 及び Day 15～Day 16 の投与 1 時間後（投与しなかった場合は相当する時間）に実施した。
5) Day 2、Day 5、Day 10 及び Day 15 に実施した。
6) Day 1 と同時点に実施した。
7) Day 1 及び Day 14 の投与前、投与 1、2、4、6、8、12 及び 24 時間後、Day 2～Day 13 の投与 2 及び 6 時間後に実施した。
8) スクリーニング時には、網膜画像を撮影した。
9) Day 7 及び Day 14 に実施した。
10) 月経周期開始 2～7 日以内に治験薬初回投与（Day 1）を実施し、Day 14 まで投与した。また、Day -1 及び Day 1 の心電図測定時刻に対応するように投与した。
11) 投与 24 及び 12 時間前に実施した。
12) コホート 8 及び 9 では Day 1 及び Day 14 の投与 0（投与前）、2、4、6、8、12、16、24、36 及び 48 時間後、コホート 10 では Day 1 及び Day 14 の投与 0（投与前）、2、4、6、8、16、24 及び 48 時間後並びに Day 4、Day 6、Day 8、Day 10 及び Day 12 の 0 時間（投与前）に実施した。
13) コホート 8 及び 9 では Day 1 及び Day 14 の投与 0（投与前）、0.5、1、1.5、2、4、6、8、10、12、16、24、36 及び 48 時間後並びに Day 4～Day 13 の 0 時間（投与前）に実施した。コホート 10 では Day 1 及び Day 14 の投与 0（投与前）、0.5、1、1.5、2、4、6、8、10、12、16、24、36 及び 48 時間後並びに Day 4、Day 6、Day 8、Day 10 及び Day 12 の 0 時間（投与前）に実施した。
14) 投与 24～0 時間前に実施した。
15) Day 1 及び Day 14 の投与 0～8、8～24 及び 24～48 時間後、Day 13 の投与 24～0 時間前に実施した。
16) Day 1 及び Day 14 の投与 0（投与前）及び 24 時間後に実施した。
17) 試験中の心電図の測定時刻を Day -1 と一致させるため、Day -2 に入院した。

2.7.6.4.2 試験成績

2.7.6.4.2.1 被験者の構成及びデータの取扱い

（1）被験者の内訳とその取扱い

本治験では、120 例が無作為化され、そのうち 118 例が治験を完了した。

治験薬を投与された 120 例全例が「安全性データの解析対象集団」に、本剤を投与された 99 例全例が「薬物動態データの解析対象集団」に、コホート 1～6 及びコホート 8～10 で治験薬を投与された 108 例全例が「薬力学的データの解析対象集団」に採用された。

（2）人口統計学的及び他の基準値の特性

コホート 1～6 及びコホート 7～10 における被験者の人口統計学的及び他の基準値の特性をそれぞれ表 2.7.6.4-5 及び表 2.7.6.4-6 に示した。

表 2.7.6.4-5　人口統計学的及び他の基準値の特性（コホート 1～6）
（安全性データの解析対象集団）

項目／カテゴリ	TAK-385 1 mg コホート 1 (n=10)	TAK-385 5 mg コホート 2 (n=10)	TAK-385 10 mg コホート 3 (n=10)	TAK-385 20 mg コホート 4 (n=10)	TAK-385 40 mg コホート 5 (n=10)	TAK-385 80 mg コホート 6 (n=10)	プラセボ コホート 1～6 (n=12)
性別							
男性	0	0	0	0	0	0	0
女性	10	10	10	10	10	10	12
年齢（歳）	27.5 (9.73)	28.2 (5.65)	25.6 (8.86)	28.2 (5.43)	26.0 (7.20)	30.9 (8.88)	30.3 (9.59)
身長（cm）	166.4 (6.15)	165.1 (5.88)	167.1 (5.74)	165.0 (5.73)	166.4 (4.48)	162.9 (5.99)	163.8 (7.40)
体重（kg）	67.12 (6.487)	60.88 (9.516)	63.09 (7.315)	62.01 (5.388)	67.01 (9.058)	66.95 (6.556)	67.90 (9.962)
BMI（kg/m^2）	24.32 (2.907)	22.25 (2.372)	22.59 (2.308)	22.81 (2.132)	24.16 (2.926)	25.24 (2.215)	25.26 (2.662)
人種							
アメリカインディアン又はアラスカ先住民	0	0	0	0	0	1	0
アジア人	0	0	1	0	0	0	0
黒人又はアフリカ系アメリカ人	0	0	0	0	3	0	1
白人	10	10	9	10	7	9	11

治験総括報告書 Table 10.b、Table 15.1.4（5.3.3.1-4）から引用
BMI：体格指数
数値：性別及び人種は例数、それ以外の項目は平均値（標準偏差）

表 2.7.6.4-6　人口統計学的及び他の基準値の特性（コホート 7～10）
（安全性データの解析対象集団）

項目／カテゴリ	TAK-385 40 mg 食後／絶食下 コホート 7 (n=6)	TAK-385 40 mg 絶食下／食後 コホート 7 (n=6)	TAK-385 10 mg 1 日 1 回 コホート 8 (n=9)	TAK-385 20 mg 1 日 1 回 コホート 9 (n=9)	TAK-385 40 mg 1 日 1 回 コホート 10 (n=9)	プラセボ コホート 8～10 (n=9)
性別						
男性	0	0	0	0	0	0
女性	6	6	9	9	9	9
年齢（歳）	30.7 (12.44)	26.8 (11.14)	28.0 (6.32)	28.0 (6.61)	30.7 (6.04)	30.7 (5.41)
身長（cm）	167.8 (11.48)	166.3 (6.19)	157.4 (5.22)	161.0 (5.55)	159.1 (6.23)	154.4 (7.26)
体重（kg）	68.67 (14.497)	65.92 (7.339)	63.87 (6.424)	63.96 (5.883)	62.01 (6.371)	63.07 (4.273)
BMI（kg/m^2）	24.17 (2.808)	23.82 (2.390)	25.80 (2.655)	24.80 (3.297)	24.47 (1.754)	26.52 (2.203)
人種						
アメリカインディアン又はアラスカ先住民	0	0	1	0	0	3
黒人又はアフリカ系アメリカ人	1	0	1	0	0	0
ハワイ先住民又は太平洋諸島民	0	1	0	0	0	0
白人	5	5	7	9	9	6

治験総括報告書 Table 10.c、Table 15.1.4（5.3.3.1-4）から引用
BMI：体格指数
数値：性別及び人種は例数、それ以外の項目は平均値（標準偏差）

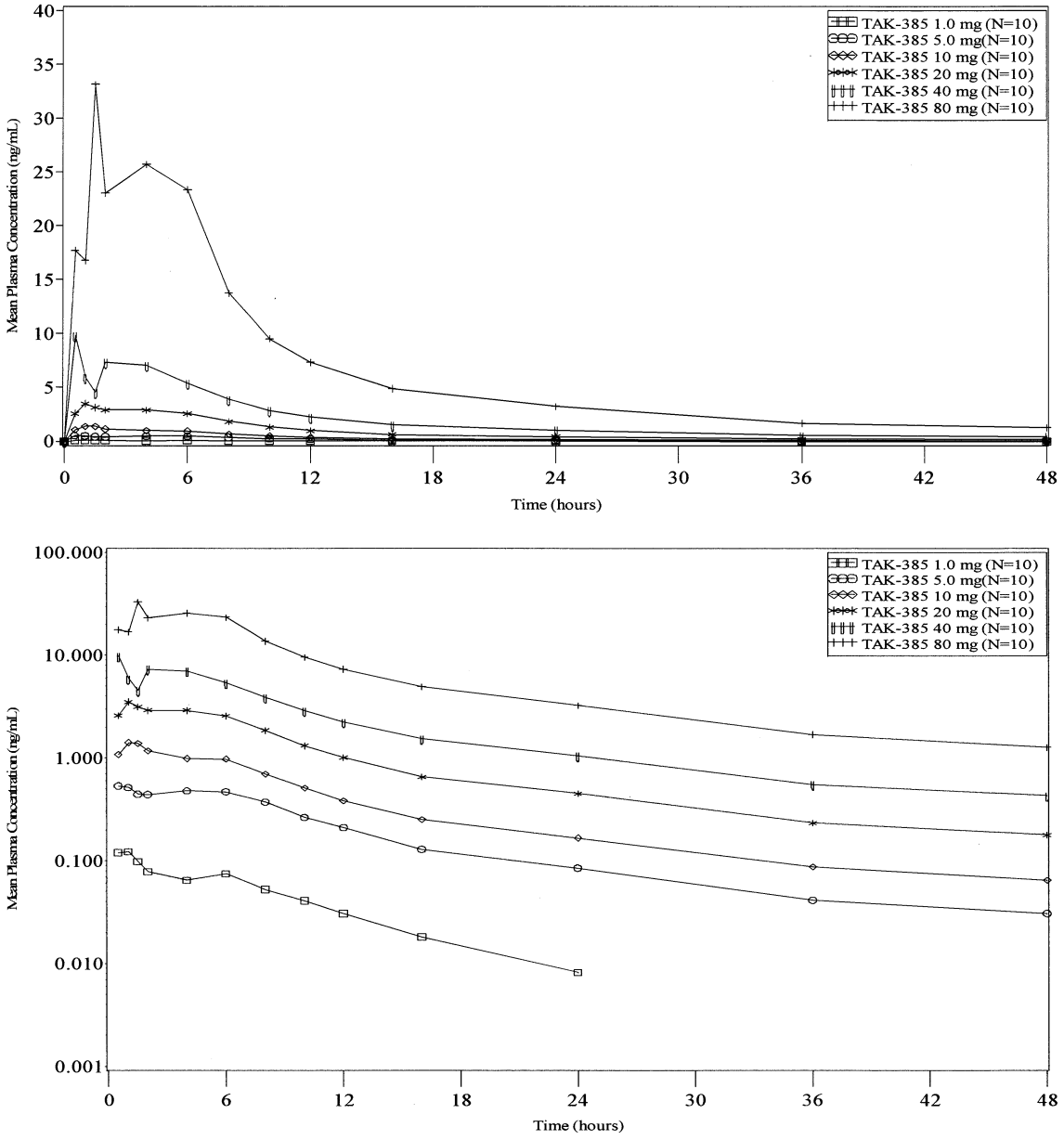
2.7.6.4.2.2 薬物動態の解析

（1）単回投与パート（コホート 1～6）

1）TAK-385 未変化体の血漿中濃度

本剤 1、5、10、20、40 又は 80 mg を絶食下で単回投与したときの TAK-385 未変化体の平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.4-1 に示した。

TAK-385 未変化体の血漿中濃度の平均値は投与量の増加に応じて増加した。コホート 1（本剤 1 mg）では、いずれの被験者も投与 36 時間後までに TAK-385 未変化体の血漿中濃度が定量下限未満となった。その他のコホートでは、いずれの被験者も投与 48 時間後までのすべての評価時点で TAK-385 未変化体の血漿中濃度は定量可能であった。被験者ごとの TAK-385 未変化体の血漿中濃度推移では、ほとんどの被験者で複数のピークがみられ、第 2 ピークは投与 2～6 時間後にみられた。TAK-385 未変化体は二相性の消失を示した。



治験総括報告書 Figure 11.a（5.3.3.1-4）から引用
上：線形目盛、下：片対数目盛

図 2.7.6.4-1　TAK-385 未変化体の平均血漿中濃度推移〔単回投与パート（コホート 1～6）〕

2）TAK-385 未変化体の血漿中及び尿中薬物動態学的パラメータ

本剤 1、5、10、20、40 又は 80 mg を絶食下で単回投与したときの TAK-385 未変化体の血漿中及び尿中薬物動態学的パラメータを表 2.7.6.4-7 に示した。

TAK-385 未変化体の C_{max} 及び AUC の平均値は投与量の増加に応じて増加し、本剤 80 mg 投与時の CV%は最大で 130%であったことから、個体間変動は中程度から高度であった。t_{max} の中央値は、本剤 1～40 mg 投与時で 0.78～1.75 時間の範囲であったが、本剤 80 mg 投与時では 4 時間であった。いずれの被験者も、t_{max} は 6 時間以内であった。

本剤 5～80 mg 投与時の $t_{1/2z}$ の平均値は、約 14～16 時間であった。本剤 1 mg 投与時の $t_{1/2z}$ の平均値は約 6 時間とその他の投与量と比較して短かったが、血漿中濃度が投与 36 時間後までに定量下限未満となったためと考えられた。

CL/F 及び V_z/F は投与量の増加に応じて減少した。

CL_R はいずれの投与量でも同程度であり、TAK-385 未変化体の尿中排泄量はいずれの投与量でも投与量に対して低かった（投与量の 3%未満）。

表 2.7.6.4-7　TAK-385 未変化体の血漿中及び尿中薬物動態学的パラメータ
〔単回投与パート（コホート 1～6）〕（薬物動態データの解析対象集団）

パラメータ（単位）		TAK-385 1 mg コホート 1 n=10	TAK-385 5 mg コホート 2 n=10	TAK-385 10 mg コホート 3 n=10	TAK-385 20 mg コホート 4 n=10	TAK-385 40 mg コホート 5 n=10	TAK-385 80 mg コホート 6 n=10
AUC_{last}	平均値	0.95	7.40	15.5	41.0	93.4	319.3
(h*ng/mL)	CV%	33.1	34.8	25.6	51.2	46.3	69.2
AUC_{∞}	平均値	1.07	8.05	17.0	45.2	103.7	348.1
(h*ng/mL)	CV%	31.7	34.5	23.5	51.1	46.2	68.4
C_{max}	平均値	0.14	0.61	1.90	4.45	11.4	51.4
(ng/mL)	CV%	43.8	35.8	59.7	63.4	67.6	129.7
t_{max}	中央値	0.78	0.99	1.02	1.75	1.50	4.00
(h)	最小値	0.50	0.48	0.50	0.50	0.48	0.48
	最大値	1.50	6.00	6.00	4.00	4.00	6.00
$t_{1/2z}$	平均値	6.32	14.5	15.6	16.1	16.1	15.8
(h)	CV%	24.2	9.80	16.2	5.26	16.6	11.1
CL/F	平均値	1001.8	705.7	637.7	702.2	475.6	342.6
(L/h)	CV%	25.1	40.1	37.3	106.2	48.6	62.0
V_z/F	平均値	8790.4	14949.1	14997.6	16301.1	10699.4	7870.3
(L)	CV%	20.3	45.5	59.7	107.0	42.2	62.5
CL_R	平均値	8.35	5.82	7.05	6.43	5.71	6.59
(L/h)	標準偏差	1.95	0.60	0.86	1.11	1.45	1.95
$f_{e,48}$	平均値	0.86	0.93	1.21	1.41	1.47	2.61
(%)	標準偏差	0.18	0.30	0.37	0.72	0.83	1.58

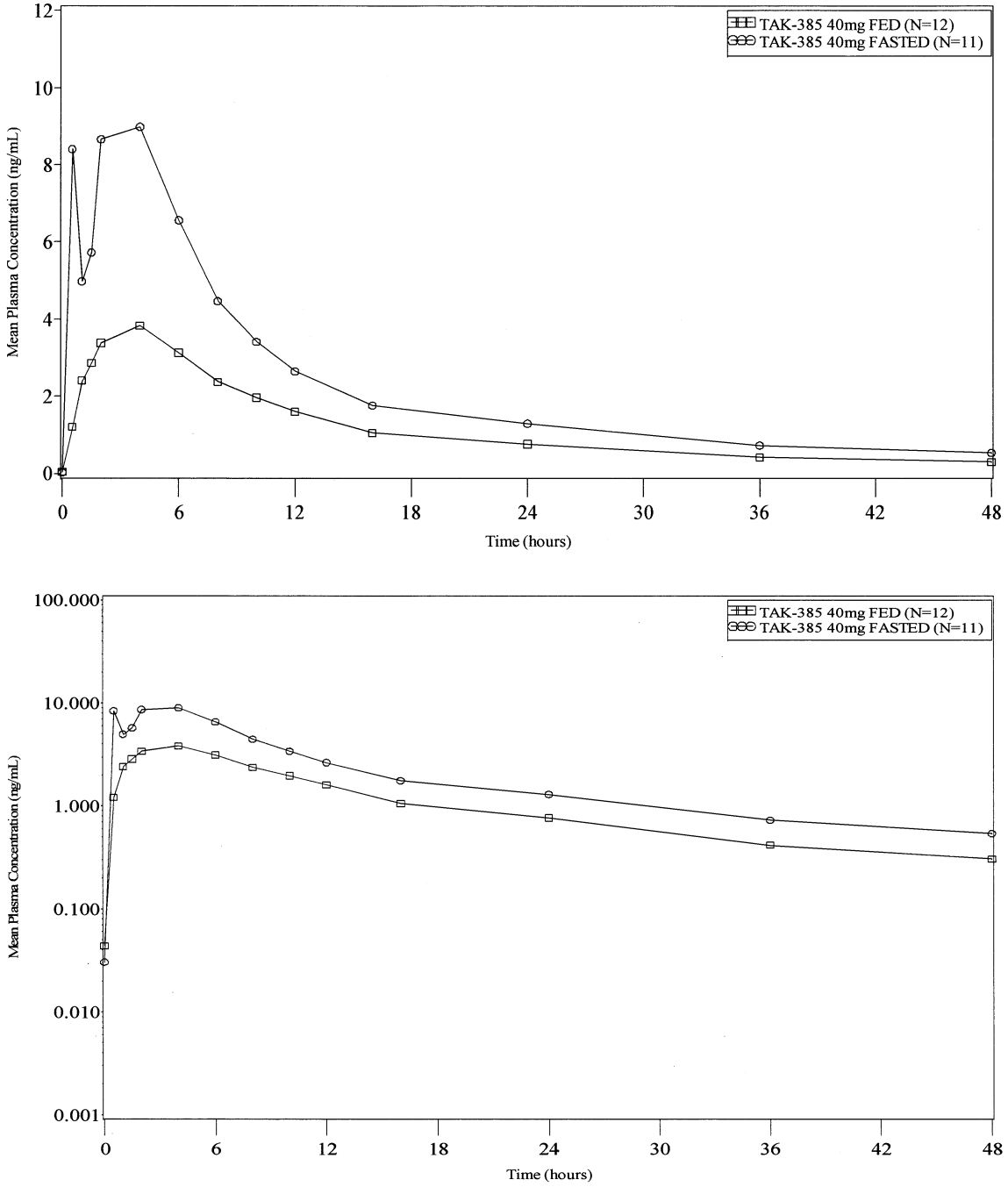
治験総括報告書 Table 11.a（5.3.3.1-4）から引用

（2）食事の影響パート（コホート 7）

1）TAK-385 未変化体の血漿中濃度

本剤 40 mg を絶食下又は食後に単回投与したときの TAK-385 未変化体の平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.4-2 に示した。

TAK-385 未変化体の血漿中濃度の平均値は、絶食下投与と比較して食後投与で低く（約 1/2）、食後投与の血漿中濃度推移では第 2 ピークはほとんど消失した。いずれの被験者も、すべての評価時点で TAK-385 未変化体の血漿中濃度は定量可能であった。



治験総括報告書 Figure 11.b（5.3.3.1-4）から引用
上：線形目盛、下：片対数目盛

図 2.7.6.4-2　TAK-385 未変化体の平均血漿中濃度推移〔食事の影響パート（コホート 7）〕

2）TAK-385 未変化体の血漿中及び尿中薬物動態学的パラメータ

本剤 40 mg を絶食下又は食後に単回投与したときの TAK-385 未変化体の血漿中及び尿中薬物動態学的パラメータを表 2.7.6.4-8 に、TAK-385 未変化体の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した結果を表 2.7.6.4-9 に示した。

絶食下投与と比較して食後投与では、C_{max} 及び AUC の調整済み平均値はそれぞれ約 60%及び 45%低く、絶食下投与に対する食後投与の比（%）の両側 90%信頼区間は 100%を含ま

なかったことから、食事の影響がみられた。一方、t_{max} の中央値は絶食下投与と比較して食後投与で約 1 時間短かった。$t_{1/2z}$ は食後投与と絶食下投与で同程度であった。CL/F 及び V_z/F は絶食下投与と比較して食後投与で高かった。TAK-385 未変化体の尿中排泄量は絶食下投与と比較して食後投与で低かったが、CL_R は食後投与と絶食下投与で同程度であった。

表 2.7.6.4-8　TAK-385 未変化体の血漿中及び尿中薬物動態学的パラメータ〔食事の影響パート（コホート 7）〕（薬物動態データの解析対象集団）

パラメータ（単位）		TAK-385 40 mg（食後投与）コホート 7 n=12	TAK-385 40 mg（絶食下投与）コホート 7 n=11
AUC_{last} (h*ng/mL)	平均値	55.8	110.8
	CV%	38.9	62.7
AUC_{∞} (h*ng/mL)	平均値	63.4	125.3
	CV%	40.0	63.9
C_{max} (ng/mL)	平均値	4.59	13.9
	CV%	37.0	86.6
t_{max} (h)	中央値	3.01	3.98
	最小値	1.00	0.50
	最大値	6.00	6.03
$t_{1/2z}$ (h)	平均値	17.0	17.7
	CV%	13.1	17.0
CL/F (L/h)	平均値	739.7	445.4
	CV%	42.7	58.5
V_z/F (L)	平均値	17932.0	11042.3
	CV%	43.0	57.5
CL_R (L/h)	平均値	6.10	6.76
	標準偏差	2.28	2.66
$f_{e,48}$ (%)	平均値	0.92	1.96
	標準偏差	0.39	1.25

治験総括報告書 Table 11.b（5.3.3.1-4）から引用

表 2.7.6.4-9　TAK-385 未変化体の薬物動態に及ぼす食事の影響（薬物動態データの解析対象集団）

	調整済み幾何平均値			
パラメータ（単位）	TAK-385 40 mg 食後投与 n=12	TAK-385 40 mg 絶食下投与 n=11	比（%）（食後／絶食下）	比の両側 90%信頼区間
AUC_{last} (h*ng/mL)	51.833	93.825	55.25	43.30, 70.49
AUC_{∞} (h*ng/mL)	58.674	105.738	55.49	43.23, 71.22
C_{max} (ng/mL)	4.28896	10.47153	40.96	25.78, 65.08

治験総括報告書 Table 11.c、Table 15.2.4（5.3.3.1-4）から引用

（3）反復投与パート（コホート 8～10）

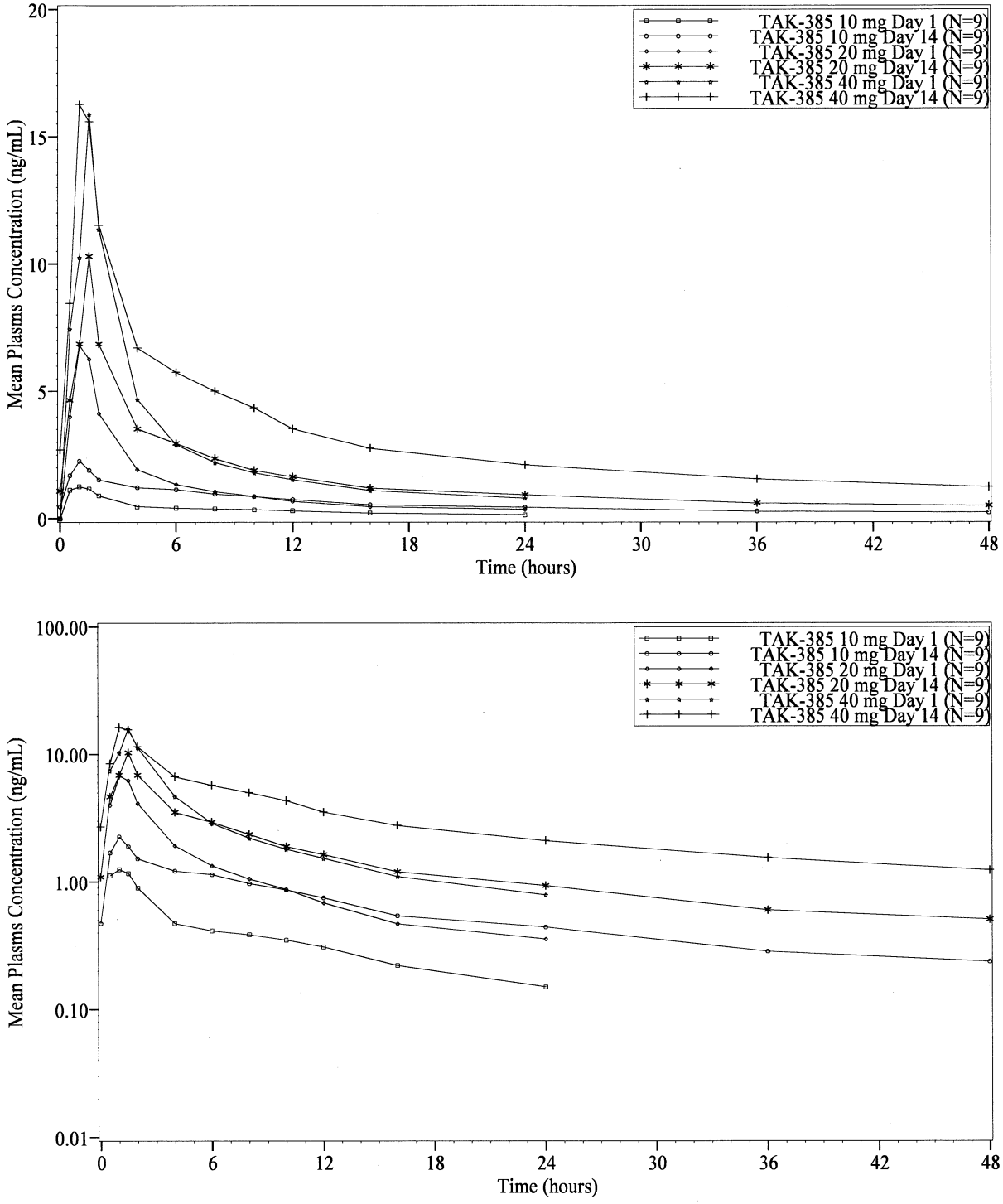
1）TAK-385 未変化体の血漿中濃度

本剤 10、20 又は 40 mg を絶食下で 1 日 1 回 14 日間反復投与したときの、Day 1 及び Day 14 の TAK-385 未変化体の平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.4-3 に示した。

TAK-385 未変化体の血漿中濃度の平均値は投与量の増加に応じて増加し、また Day 1 と比較して Day 14 で概ね高かった。いずれの被験者も、すべての評価時点で TAK-385 未変化体の血漿中濃度は定量可能であった。被験者ごとの TAK-385 未変化体の血漿中濃度推移では、

単回投与パートでみられた複数のピークは、反復投与パートでは Day 1 及び Day 14 のいずれでもみられなかった。単回投与パートでは投与前 10 時間以上及び投与後 4 時間まで絶食であったが、反復投与パートでは標準朝食摂取の 35 分前に治験薬を投与しており、この血漿中濃度推移の違いは、投与条件の違いによるものである可能性が考えられた。

TAK-385 未変化体の血漿中濃度は、いずれの投与量でも投与後 6～7 日までに定常状態に達した。



治験総括報告書 Figure 11.c（5.3.3.1-4）から引用
上：線形目盛、下：片対数目盛

図 2.7.6.4-3　Day 1 及び Day 14 の TAK-385 未変化体の平均血漿中濃度推移
〔反復投与パート（コホート 8～10）〕

2）TAK-385 未変化体の血漿中及び尿中薬物動態学的パラメータ

本剤 10、20 又は 40 mg を絶食下で 1 日 1 回 14 日間反復投与したときの、Day 1 及び Day 14 の TAK-385 未変化体の血漿中及び尿中薬物動態学的パラメータを表 2.7.6.4-10 に示した。

TAK-385 未変化体の C_{max}、C_{min} 及び AUC_{τ} は、投与量の増加に応じて増加し、CV%は最大91%と個体間変動は中程度から高度であった。C_{max} 及び AUC の平均値は、いずれの投与量でも Day 1 と比較して Day 14 で高かった。反復投与による蓄積性を検討した結果、AUC_{τ} の Day 1 に対する Day 14 の比は 202.26%であった。t_{max} の中央値は 1～1.48 時間の範囲であり、投与量又は投与期間（Day 1 から Day 14）による変化はみられなかった。いずれの被験者でも、t_{max} は 2 時間以内であった。

CL/F 及び V_z/F は、投与量の増加及び投与期間（Day 1 から Day 14）に伴い減少した。

TAK-385 未変化体の尿中排泄量は投与量に対して低かった（投与量の 2%未満）。CL_R はいずれの投与量でも同程度であり、また Day 1 と Day 14 で同程度であった。

表 2.7.6.4-10　TAK-385 未変化体の血漿中及び尿中薬物動態学的パラメータ
〔反復投与パート（コホート 8～10）〕（薬物動態データの解析対象集団）

パラメータ（単位）		TAK-385 10 mg 1 日 1 回 コホート 8 n=9		TAK-385 20 mg 1 日 1 回 コホート 9 n=9		TAK-385 40 mg 1 日 1 回 コホート 10 n=9	
Day		1	14	1	14	1	14
AUC_{τ}	平均値	9.00	20.6	30.4	57.1	68.6	114.5
(h*ng/mL)	CV%	35.3	37.4	73.6	48.3	42.4	26.6
C_{max}	平均値	1.39	2.35	8.09	10.8	17.8	19.3
(ng/mL)	CV%	30.9	45.6	91.0	86.8	47.4	45.1
C_{min}	平均値	nc	0.43	nc	0.95	nc	2.38
(ng/mL)	CV%		39.8		32.9		27.3
t_{max}	中央値	1.00	0.98	1.00	1.48	1.48	1.00
(h)	最小値	0.48	0.48	0.50	0.50	0.48	0.48
	最大値	2.00	2.02	2.00	2.00	2.00	1.48
CL/F	平均値	1244.5	569.7	959.7	436.3	697.6	373.4
(L/h)	CV%	36.6	48.5	54.8	54.4	46.3	28.1
V_z/F	平均値	9626.8	5041.8	6442.1	3618.3	4486.4	3086.5
(L)	CV%	33.4	46.8	64.9	66.3	50.1	33.0
CL_R	平均値	7.16	6.48	6.73	6.80	7.72	6.88
(L/h)	標準偏差	1.22	1.09	1.40	1.51	2.37	1.05
$f_{e.48}$	平均値	0.64	1.34	0.94	1.93	1.21	1.96
(%)	標準偏差	0.23	0.54	0.63	1.11	0.42	0.57

治験総括報告書 Table 11.d（5.3.3.1-4）から引用
nc：算出せず、τ：24 時間

（4）用量比例性評価

TAK-385 未変化体の C_{max} 及び AUC の用量比例性について、べき回帰モデルにより検討した結果を表 2.7.6.4-11 及び表 2.7.6.4-12 に示した。

本剤 1～80 mg を単回投与したとき、TAK-385 未変化体の C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{∞} は、用量比を上回る増加を示した。また、本剤 10～40 mg を反復投与したとき、TAK-385 未変化体の C_{max}、C_{min} 及び AUC_{τ} は、用量比を上回る増加を示した。

単回投与パートでは、用量補正した AUC_{∞} は投与量の増加に応じて増加し、その傾向は本剤 40 mg 以上ではより顕著であった。反復投与パートでも、用量補正した AUC_{τ} は投与量の増加に応じて増加し、その程度は単回投与パートと同程度であった。単回投与パート及び反

復投与パートともに用量補正した C_{max} も同様の傾向がみられたが、概して個体間変動は大きかった。

表 2.7.6.4-11　TAK-385 未変化体の用量比例性評価〔単回投与パート（コホート 1～6）〕（薬物動態データの解析対象集団）

		切片		傾き		
パラメータ	n	点推定値	p 値	点推定値	90%信頼区間	p 値 [1)]
C_{max} (ng/mL)	60	-2.287	<0.001	1.241	[1.137, 1.344]	<0.001
AUC_{last} (h*ng/mL)	60	-0.143	0.271	1.264	[1.189, 1.339]	<0.001
AUC_{∞} (h*ng/mL)	60	-0.029	0.821	1.259	[1.184, 1.333]	<0.001

治験総括報告書 Table 15.2.3（5.3.3.1-4）から引用
投与量の自然対数変換値に対するパラメータの自然対数変換値の回帰分析を実施した〔$\ln(C_{max})=\ln(a)+b*\ln(Dose)$〕。
1)　傾き=1 の検定

表 2.7.6.4-12　TAK-385 未変化体の用量比例性評価〔反復投与パート（コホート 8～10）〕（薬物動態データの解析対象集団）

		切片		傾き		
パラメータ	n	点推定値	p 値	点推定値	90%信頼区間	p 値 [1)]
C_{max} (ng/mL)	27	-2.639	<0.001	1.510	[1.127, 1.892]	0.032
C_{min} (ng/mL)	27	-3.883	<0.001	1.274	[1.058, 1.490]	0.040
AUC_{τ} (h*ng/mL)	27	0.075	0.860	1.266	[1.030, 1.502]	0.066

治験総括報告書 Table 15.2.3（5.3.3.1-4）から引用
投与量の自然対数変換値に対するパラメータの自然対数変換値の回帰分析を実施した〔$\ln(C_{max})=\ln(a)+b*\ln(Dose)$〕。
1)　傾き=1 の検定

(5) 時間依存性評価

TAK-385 未変化体の薬物動態の時間依存性を検討するため、投与日を固定効果とした分散分析により反復投与パートの Day 14 の AUC_{τ} を、単回投与パートの AUC_{∞} と比較した結果を表 2.7.6.4-13 に示した。

反復投与パートの Day 14 の AUC_{τ} を、単回投与パートの AUC_{∞} と比較した結果、TAK-385 未変化体の薬物動態は時間に依存しないことが示唆された。しかしながら、本解析は単回投与パートと反復投与パートの食事に関する投与条件が異なるため、交絡が起こっている可能性がある。投与前に高脂肪食を摂取することにより TAK-385 未変化体の曝露量は減少したが、標準朝食摂取の 35 分前に本剤を投与することの影響は明らかになっていない。

表 2.7.6.4-13　TAK-385 未変化体の薬物動態の時間依存性評価（薬物動態データの解析対象集団）

用量（mg）	調整済み幾何平均値		比（%）	両側 90%信頼区間
	AUC_{∞} (h*ng/mL) Day 1	AUC_{τ} (h*ng/mL) Day 14	(AUC_{τ}/AUC_{∞})	
10	16.4	19.2	116.8	87.4, 156.1
20	38.0	51.4	135.2	82.5, 221.4
40	93.6	110.8	118.5	85.9, 163.3

治験総括報告書 Table 11.e（5.3.3.1-4）から引用

2.7.6.4.2.3 薬力学的作用の解析

（1）単回投与パート（コホート 1～6）

本剤 1、5、10、20、40 又は 80 mg を絶食下で単回投与したときの E_2、LH 及び FSH の血清中濃度を測定した。また、尿中コルチゾールに対する 6β-ヒドロキシコルチゾール比も測定した。

E_2、LH 及び FSH の血清中濃度の平均値は、プラセボ群と比較して本剤群で抑制され、抑制期間は本剤の投与量の増加に応じて延長した。

尿中コルチゾールに対する 6β-ヒドロキシコルチゾール比について、ベースラインからの明らかな変化はみられなかった。

（2）反復投与パート（コホート 8～10）

本剤 10、20 又は 40 mg を絶食下で 1 日 1 回 14 日間反復投与したときの E_2、プロゲステロン、GH、PRL、TSH、ACTH、LH 及び FSH の血清中濃度を測定した。また、尿中コルチゾールに対する 6β-ヒドロキシコルチゾール比も測定した。反復投与では、被験者の月経周期に合わせて治験薬の投与を開始した。

本剤を反復投与したときも E_2、LH 及び FSH の血清中濃度の抑制がみられた。特に、月経周期の中期から後期に予想される E_2 の血清中濃度の上昇が、プラセボ群では Day 14 にみられたが、本剤群ではみられなかった。また、LH 及び FSH のピークが、プラセボ群では月経周期中期（Day 8～Day 12）にみられたが、本剤 40 mg 群ではみられなかった。同様に、排卵後に予想されるプロゲステロンの増加が、プラセボ群ではみられたが、本剤群ではみられなかったことから、本剤群では、排卵がなかったことが示唆された。

GH、PRL、TSH 及び ACTH の血清中濃度について、本剤投与の明らかな影響はなかった。

尿中コルチゾールに対する 6β-ヒドロキシコルチゾール比について、ベースラインからの明らかな変化はみられなかった。

2.7.6.4.2.4 安全性の評価

（1）有害事象

1）単回投与パート（コホート 1～6）

単回投与パートでみられたすべての有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象について、発現例数及び発現頻度を SOC 及び PT ごとに表 2.7.6.4-14 及び表 2.7.6.4-15 に示した。

有害事象の発現頻度は、プラセボ群で 66.7%（8/12 例）、本剤 1 mg 群で 50.0%（5/10 例）、本剤 5 mg 群で 50.0%（5/10 例）、本剤 10 mg 群で 80.0%（8/10 例）、本剤 20 mg 群で 50.0%（5/10 例）、本剤 40 mg 群で 60.0%（6/10 例）及び本剤 80 mg 群で 50.0%（5/10 例）であった。プラセボ群と本剤各群の間に発現頻度の大きな違いはみられず、明らかな用量相関性もなかった。

有害事象の程度は、本剤 40 mg 群の頭痛 1 例を除き、軽度又は中等度であった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、プラセボ群で 50.0%（6/12 例）、本剤 1 mg 群で 30.0%（3/10 例）、本剤 5 mg 群で 10.0%（1/10 例）、本剤 10 mg 群で 30.0%（3/10 例）、本剤 20 mg 群で 20.0%（2/10 例）、本剤 40 mg 群で 30.0%（3/10 例）及び本剤

80 mg 群で 40.0%（4/10 例）であり、本剤群とプラセボ群の間に大きな違いはなく、明らかな用量相関性もなかった。

いずれかの投与群で 2 例（20%）以上発現した本剤との因果関係が否定できない有害事象は、頭痛（本剤 1 mg 群、10 mg 群及び 40 mg 群で各 2 例並びに本剤 80 mg 群で 1 例）、悪心（本剤 10 mg 群及び 20 mg 群で各 1 例並びに本剤 80 mg 群で 2 例）及びほてり（本剤 1 mg 群で 1 例及び本剤 80 mg 群で 2 例）であった。また、本剤 80 mg 群では、その他の投与群と比較して、本剤との因果関係が否定できない有害事象のうち SOC の「胃腸障害」（悪心 2 例、変色便 1 例）、「生殖系および乳房障害」（性器出血 1 例）、「皮膚および皮下組織障害」（そう痒症 1 例）及び「血管障害」（ほてり 2 例）の発現例数が多かった。

死亡、その他の重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象はみられなかった。

表 2.7.6.4-14　有害事象の発現頻度〔単回投与パート（コホート 1～6）〕
（安全性データの解析対象集団）

SOC PT	プラセボ コホート 1～6 (n=12)	TAK-385 1 mg コホート 1 (n=10)	TAK-385 5 mg コホート 2 (n=10)	TAK-385 10 mg コホート 3 (n=10)	TAK-385 20 mg コホート 4 (n=10)	TAK-385 40 mg コホート 5 (n=10)	TAK-385 80 mg コホート 6 (n=10)
有害事象発現例数	8 (66.7)	5 (50.0)	5 (50.0)	8 (80.0)	5 (50.0)	6 (60.0)	5 (50.0)
心臓障害	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0
上室性頻脈	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0
眼障害	1 (8.3)	0	0	4 (40.0)	0	2 (20.0)	0
眼充血	0	0	0	1 (10.0)	0	1 (10.0)	0
霧視	1 (8.3)	0	0	0	0	1 (10.0)	0
視覚障害	0	0	0	2 (20.0)	0	0	0
眼乾燥	0	0	0	1 (10.0)	0	0	0
眼刺激	0	0	0	0	0	1 (10.0)	0
眼痛	0	0	0	1 (10.0)	0	0	0
羞明	0	0	0	0	0	1 (10.0)	0
胃腸障害	0	1 (10.0)	1 (10.0)	2 (20.0)	1 (10.0)	0	3 (30.0)
悪心	0	0	1 (10.0)	2 (20.0)	1 (10.0)	0	2 (20.0)
下腹部痛	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0
変色便	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)
嘔吐	0	0	0	1 (10.0)	0	0	0
全身障害および投与局所様態	1 (8.3)	1 (10.0)	2 (20.0)	2 (20.0)	0	0	1 (10.0)
血管穿刺部位血腫	0	0	1 (10.0)	2 (20.0)	0	0	0
適用部位刺激感	0	0	1 (10.0)	0	0	0	0
悪寒	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)
熱感	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0
静脈穿刺部位腫脹	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0
血管穿刺部位疼痛	0	0	1 (10.0)	0	0	0	0
血管穿刺部位反応	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	2 (16.7)	0	1 (10.0)	0	1 (10.0)	1 (10.0)	0
上気道感染	1 (8.3)	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	0
口腔ヘルペス	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0
レンサ球菌性咽頭炎	0	0	1 (10.0)	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (10.0)	0	0	0	0
節足動物咬傷	0	0	1 (10.0)	0	0	0	0
代謝および栄養障害	0	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)
食欲不振	0	0	0	0	0	1 (10.0)	0
食欲減退	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)

表 2.7.6.4-14　有害事象の発現頻度〔単回投与パート（コホート 1～6）〕（安全性データの解析対象集団）（続き）

SOC PT	プラセボ コホート 1～6 (n=12)	TAK-385 1 mg コホート 1 (n=10)	TAK-385 5 mg コホート 2 (n=10)	TAK-385 10 mg コホート 3 (n=10)	TAK-385 20 mg コホート 4 (n=10)	TAK-385 40 mg コホート 5 (n=10)	TAK-385 80 mg コホート 6 (n=10)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	2 (20.0)	0	0	0	1 (10.0)
背部痛	0	0	1 (10.0)	0	0	0	1 (10.0)
筋骨格系胸痛	0	0	1 (10.0)	0	0	0	0
神経系障害	6 (50.0)	3 (30.0)	0	5 (50.0)	2 (20.0)	3 (30.0)	3 (30.0)
頭痛	2 (16.7)	2 (20.0)	0	3 (30.0)	2 (20.0)	3 (30.0)	1 (10.0)
浮動性めまい	3 (25.0)	1 (10.0)	0	1 (10.0)	0	0	1 (10.0)
味覚異常	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0
感覚鈍麻	0	0	0	1 (10.0)	0	0	0
錯感覚	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)
精神障害	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0
失見当識	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	0	0	0	0	0	1 (10.0)	0
膀胱不快感	0	0	0	0	0	1 (10.0)	0
生殖系および乳房障害	2 (16.7)	0	0	0	0	2 (20.0)	2 (20.0)
月経困難症	2 (16.7)	0	0	0	0	2 (20.0)	1 (10.0)
性器出血	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (10.0)	2 (20.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0
鼻閉	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0
咳嗽	0	0	1 (10.0)	0	0	0	0
鼻出血	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0
鼻漏	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0
咽喉刺激感	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)
そう痒症	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)
血管障害	0	1 (10.0)	0	0	0	0	2 (20.0)
ほてり	0	1 (10.0)	0	0	0	0	2 (20.0)
潮紅	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0

治験総括報告書 Table 15.3.1.2（5.3.3.1-4）から引用
PT：基本語、SOC：器官別大分類
数字は例数、( ) 内は%
事象名：MedDRA/J ver[redacted]

表 2.7.6.4-15　治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度
〔単回投与パート（コホート 1～6）〕（安全性データの解析対象集団）

SOC PT	プラセボ コホート 1～6 (n=12)	TAK-385 1 mg コホート 1 (n=10)	TAK-385 5 mg コホート 2 (n=10)	TAK-385 10 mg コホート 3 (n=10)	TAK-385 20 mg コホート 4 (n=10)	TAK-385 40 mg コホート 5 (n=10)	TAK-385 80 mg コホート 6 (n=10)
因果関係が否定できない有害事象発現例数	6 (50.0)	3 (30.0)	1 (10.0)	3 (30.0)	2 (20.0)	3 (30.0)	4 (40.0)
心臓障害	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0
上室性頻脈	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0
眼障害	0	0	0	0	0	1 (10.0)	0
羞明	0	0	0	0	0	1 (10.0)	0
胃腸障害	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	0	3 (30.0)
悪心	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	0	2 (20.0)
変色便	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)
嘔吐	0	0	0	1 (10.0)	0	0	0
全身障害および投与局所様態	1 (8.3)	0	0	0	0	0	1 (10.0)
悪寒	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)
熱感	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	0	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)
食欲不振	0	0	0	0	0	1 (10.0)	0
食欲減退	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (10.0)	0	0	0	0
筋骨格系胸痛	0	0	1 (10.0)	0	0	0	0
神経系障害	5 (41.7)	2 (20.0)	0	3 (30.0)	0	2 (20.0)	3 (30.0)
頭痛	2 (16.7)	2 (20.0)	0	2 (20.0)	0	2 (20.0)	1 (10.0)
浮動性めまい	2 (16.7)	0	0	1 (10.0)	0	0	1 (10.0)
味覚異常	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0
錯感覚	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)
精神障害	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0
失見当識	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)
性器出血	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)
そう痒症	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)
血管障害	0	1 (10.0)	0	0	0	0	2 (20.0)
ほてり	0	1 (10.0)	0	0	0	0	2 (20.0)
潮紅	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0

治験総括報告書 Table 15.3.1.4（5.3.3.1-4）から引用
PT：基本語、SOC：器官別大分類
数字は例数、（ ）内は%
事象名：MedDRA/J ver[redacted]

2）食事の影響パート（コホート 7）

食事の影響パートでみられたすべての有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象について、発現例数及び発現頻度を SOC 及び PT ごとに表 2.7.6.4-16 及び表 2.7.6.4-17 に示した。

有害事象の発現頻度は、本剤 40 mg 食後投与群で 50.0%（6/12 例）及び本剤 40 mg 絶食下投与群で 36.4%（4/11 例）であった。発現頻度の高い有害事象は、悪心（本剤 40 mg 食後投与群 1 例、本剤 40 mg 絶食下投与群 2 例）及び月経障害（本剤 40 mg 食後投与群 1 例、本剤 40 mg 絶食下投与群 2 例）であった。有害事象の程度は、いずれも軽度又は中等度であり、高度の有害事象はみられなかった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、月経障害（本剤 40 mg 食後投与群 1 例、本剤 40 mg 絶食下投与群 2 例）、腹痛、過少月経及び月経過多（本剤 40 mg 食後投与群各 1 例）並びに下腹部痛及び腟分泌物（本剤 40 mg 絶食下投与群各 1 例）であり、発現頻度は、本剤 40 mg 食後投与群で 16.7%（2/12 例）、本剤 40 mg 絶食下投与群で 18.2%（2/11 例）と同程度であった。

死亡、その他の重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象はみられなかった。

表 2.7.6.4-16　有害事象の発現頻度〔食事の影響パート（コホート 7）〕
（安全性データの解析対象集団）

SOC PT	TAK-385 40 mg 食後投与 コホート 7 (n=12)	TAK-385 40 mg 絶食下投与 コホート 7 (n=11)
有害事象発現例数	6 (50.0)	4 (36.4)
胃腸障害	3 (25.0)	3 (27.3)
悪心	1 (8.3)	2 (18.2)
下腹部痛	1 (8.3)	1 (9.1)
腹部不快感	1 (8.3)	0
腹痛	1 (8.3)	0
全身障害および投与局所様態	1 (8.3)	0
熱感	1 (8.3)	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (16.7)	0
背部痛	1 (8.3)	0
筋骨格不快感	1 (8.3)	0
神経系障害	1 (8.3)	0
浮動性めまい	1 (8.3)	0
頭痛	1 (8.3)	0
腎および尿路障害	1 (8.3)	0
排尿困難	1 (8.3)	0
尿道分泌物	1 (8.3)	0
尿臭異常	1 (8.3)	0
生殖系および乳房障害	3 (25.0)	3 (27.3)
月経障害	1 (8.3)	2 (18.2)
月経困難症	1 (8.3)	1 (9.1)
過少月経	1 (8.3)	0
月経過多	1 (8.3)	0
腟分泌物	0	1 (9.1)

治験総括報告書 Table 15.3.1.2（5.3.3.1-4）から引用
PT：基本語、SOC：器官別大分類
数字は例数、（ ）内は%
事象名：MedDRA/J ver[redacted]

表 2.7.6.4-17　治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度
〔食事の影響パート（コホート 7）〕（安全性データの解析対象集団）

SOC PT	TAK-385 40 mg 食後投与 コホート 7 (n=12)	TAK-385 40 mg 絶食下投与 コホート 7 (n=11)
因果関係が否定できない有害事象発現例数	2 (16.7)	2 (18.2)
胃腸障害	1 (8.3)	1 (9.1)
腹痛	1 (8.3)	0
下腹部痛	0	1 (9.1)
生殖系および乳房障害	2 (16.7)	2 (18.2)
月経障害	1 (8.3)	2 (18.2)
過少月経	1 (8.3)	0
月経過多	1 (8.3)	0
腟分泌物	0	1 (9.1)

治験総括報告書 Table 15.3.1.4（5.3.3.1-4）から引用
PT：基本語、SOC：器官別大分類
数字は例数、（ ）内は%
事象名：MedDRA/J ver[redacted]

3）反復投与パート（コホート 8～10）

反復投与パートでみられたすべての有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象について、発現例数及び発現頻度を SOC 及び PT ごとに表 2.7.6.4-18 及び表 2.7.6.4-19 に示した。

有害事象の発現頻度は、プラセボ群で 88.9%（8/9 例）、本剤 10 mg 群で 100.0%（9/9 例）、本剤 20 mg 群で 77.8%（7/9 例）及び本剤 40 mg 群で 77.8%（7/9 例）であった。発現頻度の高い有害事象は、頭痛（本剤群 10 例、プラセボ群 3 例）、不正子宮出血（本剤群 5 例、プラセボ群 1 例）及び悪心（本剤群 3 例、プラセボ群 2 例）であった。プラセボ群と本剤各群の間に発現頻度の大きな違いはみられず、明らかな用量相関性もなかった。

有害事象の程度は、いずれも軽度又は中等度で、高度の有害事象はみられなかった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、プラセボ群で 66.7%（6/9 例）、本剤 10 mg 群で 88.9%（8/9 例）、本剤 20 mg 群で 66.7%（6/9 例）及び本剤 40 mg 群で 66.7%（6/9 例）であり、本剤群とプラセボ群の間に大きな違いはなく、明らかな用量相関性もなかった。いずれかの投与群で 2 例（22.2%）以上発現した本剤との因果関係が否定できない有害事象は、頭痛（本剤 10 mg 群 5 例、本剤 20 mg 群 3 例、本剤 40 mg 群 2 例）、不正子宮出血（本剤 10 mg 群 1 例、本剤 20 mg 群及び本剤 40 mg 群各 2 例）、悪心及び傾眠（本剤 20 mg 群各 1 例、本剤 40 mg 群各 2 例）、ざ瘡及び便秘（本剤 10 mg 群各 1 例、本剤 40 mg 群各 2 例）、熱感（本剤 10 mg 群 2 例、本剤 40 mg 群 1 例）、食欲減退及び動悸（本剤 40 mg 群各 2 例）並びに浮動性めまい（本剤 20 mg 群 2 例）であった。本剤 40 mg 群では、その他の投与群と比較して本剤との因果関係が否定できない有害事象のうち SOC の「心臓障害」、「眼障害」、「胃腸障害」及び「代謝および栄養障害」の発現例数が多かった。

死亡、その他の重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象はみられなかった。

表 2.7.6.4-18　有害事象の発現頻度〔反復投与パート（コホート 8～10）〕
（安全性データの解析対象集団）

SOC PT	プラセボ コホート 8～10 (n=9)	TAK-385 10 mg 1 日 1 回 コホート 8 (n=9)	TAK-385 20 mg 1 日 1 回 コホート 9 (n=9)	TAK-385 40 mg 1 日 1 回 コホート 10 (n=9)
有害事象発現例数	8 (88.9)	9 (100.0)	7 (77.8)	7 (77.8)
心臓障害	0	0	0	2 (22.2)
動悸	0	0	0	2 (22.2)
耳および迷路障害	0	1 (11.1)	0	1 (11.1)
耳不快感	0	0	0	1 (11.1)
聴覚障害	0	1 (11.1)	0	0
眼障害	4 (44.4)	2 (22.2)	2 (22.2)	3 (33.3)
眼痛	3 (33.3)	1 (11.1)	1 (11.1)	0
眼乾燥	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0
眼充血	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0
羞明	0	0	0	2 (22.2)
霧視	1 (11.1)	0	0	1 (11.1)
眼の異常感	0	0	1 (11.1)	0
眼精疲労	0	0	0	1 (11.1)
眼瞼痙攣	1 (11.1)	0	0	0
眼刺激	0	0	1 (11.1)	0
流涙増加	1 (11.1)	0	0	0
黄疸眼	1 (11.1)	0	0	0
黄視症	1 (11.1)	0	0	0
胃腸障害	2 (22.2)	3 (33.3)	3 (33.3)	4 (44.4)
悪心	2 (22.2)	0	1 (11.1)	2 (22.2)
便秘	0	1 (11.1)	0	2 (22.2)
腹部膨満	0	1 (11.1)	0	1 (11.1)
腹痛	0	0	1 (11.1)	1 (11.1)
下痢	0	0	1 (11.1)	1 (11.1)
嘔吐	1 (11.1)	0	0	1 (11.1)
上腹部痛	0	0	0	1 (11.1)
胃食道逆流性疾患	0	0	0	1 (11.1)
歯肉水疱	0	1 (11.1)	0	0
全身障害および投与局所様態	2 (22.2)	3 (33.3)	3 (33.3)	3 (33.3)
熱感	1 (11.1)	2 (22.2)	0	1 (11.1)
悪寒	0	1 (11.1)	0	1 (11.1)
末梢冷感	0	1 (11.1)	0	1 (11.1)
疲労	0	0	0	1 (11.1)
冷感	0	0	0	1 (11.1)
易刺激性	0	0	1 (11.1)	0
小結節	0	0	0	1 (11.1)
発熱	0	1 (11.1)	0	0
口渇	0	1 (11.1)	0	0
血管穿刺部位血腫	0	0	1 (11.1)	0
血管穿刺部位疼痛	0	0	1 (11.1)	0
血管穿刺部位反応	1 (11.1)	0	0	0
感染症および寄生虫症	0	1 (11.1)	0	1 (11.1)
副鼻腔炎	0	0	0	1 (11.1)
上気道感染	0	1 (11.1)	0	0

表 2.7.6.4-18　有害事象の発現頻度〔反復投与パート（コホート 8～10）〕
（安全性データの解析対象集団）（続き）

SOC PT	プラセボ コホート 8～10 (n=9)	TAK-385 10 mg 1 日 1 回 コホート 8 (n=9)	TAK-385 20 mg 1 日 1 回 コホート 9 (n=9)	TAK-385 40 mg 1 日 1 回 コホート 10 (n=9)
臨床検査	3 (33.3)	0	1 (11.1)	0
尿中細菌検出	0	0	1 (11.1)	0
血中アミラーゼ増加	1 (11.1)	0	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (11.1)	0	0	0
ヘマトクリット減少	1 (11.1)	0	0	0
ヘモグロビン減少	1 (11.1)	0	0	0
尿中白血球陽性	0	0	1 (11.1)	0
代謝および栄養障害	0	0	0	2 (22.2)
食欲減退	0	0	0	2 (22.2)
筋骨格系および結合組織障害	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (11.1)	2 (22.2)
背部痛	0	1 (11.1)	0	1 (11.1)
四肢痛	1 (11.1)	0	1 (11.1)	0
関節痛	0	0	0	1 (11.1)
神経系障害	5 (55.6)	5 (55.6)	4 (44.4)	4 (44.4)
頭痛	3 (33.3)	5 (55.6)	3 (33.3)	2 (22.2)
傾眠	1 (11.1)	0	1 (11.1)	2 (22.2)
浮動性めまい	0	1 (11.1)	2 (22.2)	0
錯感覚	1 (11.1)	0	0	2 (22.2)
味覚異常	1 (11.1)	0	0	0
精神障害	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (11.1)	0
不安	0	1 (11.1)	0	0
不眠症	0	0	1 (11.1)	0
神経過敏	1 (11.1)	0	0	0
悪夢	1 (11.1)	0	0	0
腎および尿路障害	0	1 (11.1)	0	0
排尿困難	0	1 (11.1)	0	0
血尿	0	1 (11.1)	0	0
生殖系および乳房障害	2 (22.2)	3 (33.3)	2 (22.2)	3 (33.3)
不正子宮出血	1 (11.1)	1 (11.1)	2 (22.2)	2 (22.2)
月経困難症	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0
性器出血	0	0	0	1 (11.1)
機能性子宮出血	0	1 (11.1)	0	0
月経遅延	0	1 (11.1)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (22.2)	0	0	0
咳嗽	1 (11.1)	0	0	0
上気道分泌増加	1 (11.1)	0	0	0
咽喉頭疼痛	1 (11.1)	0	0	0
咽喉刺激感	1 (11.1)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	3 (33.3)	3 (33.3)	0	4 (44.4)
ざ瘡	0	1 (11.1)	0	2 (22.2)
紅斑	0	1 (11.1)	0	2 (22.2)
多汗症	0	2 (22.2)	0	1 (11.1)
そう痒症	1 (11.1)	2 (22.2)	0	0
脱毛症	1 (11.1)	0	0	1 (11.1)
全身性そう痒症	1 (11.1)	0	0	1 (11.1)
発疹	1 (11.1)	0	0	0
丘疹	1 (11.1)	0	0	0

表 2.7.6.4-18　有害事象の発現頻度〔反復投与パート（コホート 8～10）〕（安全性データの解析対象集団）（続き）

SOC PT	プラセボ コホート 8～10 (n=9)	TAK-385 10 mg 1 日 1 回 コホート 8 (n=9)	TAK-385 20 mg 1 日 1 回 コホート 9 (n=9)	TAK-385 40 mg 1 日 1 回 コホート 10 (n=9)
血管障害	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (11.1)
ほてり	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (11.1)

治験総括報告書 Table 15.3.1.2（5.3.3.1-4）から引用
PT：基本語、SOC：器官別大分類
数字は例数、（ ）内は%
事象名：MedDRA/J ver[redacted]

表 2.7.6.4-19　治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度〔反復投与パート（コホート 8～10）〕（安全性データの解析対象集団）

SOC PT	プラセボ コホート 8～10 (n=9)	TAK-385 10 mg 1 日 1 回 コホート 8 (n=9)	TAK-385 20 mg 1 日 1 回 コホート 9 (n=9)	TAK-385 40 mg 1 日 1 回 コホート 10 (n=9)
因果関係が否定できない有害事象発現例数	6 (66.7)	8 (88.9)	6 (66.7)	6 (66.7)
心臓障害	0	0	0	2 (22.2)
動悸	0	0	0	2 (22.2)
眼障害	1 (11.1)	0	0	2 (22.2)
霧視	1 (11.1)	0	0	1 (11.1)
眼精疲労	0	0	0	1 (11.1)
胃腸障害	2 (22.2)	2 (22.2)	2 (22.2)	4 (44.4)
悪心	2 (22.2)	0	1 (11.1)	2 (22.2)
便秘	0	1 (11.1)	0	2 (22.2)
腹部膨満	0	1 (11.1)	0	1 (11.1)
下痢	0	0	1 (11.1)	1 (11.1)
嘔吐	1 (11.1)	0	0	1 (11.1)
腹痛	0	0	0	1 (11.1)
上腹部痛	0	0	0	1 (11.1)
胃食道逆流性疾患	0	0	0	1 (11.1)
全身障害および投与局所様態	1 (11.1)	2 (22.2)	1 (11.1)	3 (33.3)
熱感	1 (11.1)	2 (22.2)	0	1 (11.1)
悪寒	0	0	0	1 (11.1)
冷感	0	0	0	1 (11.1)
易刺激性	0	0	1 (11.1)	0
末梢冷感	0	0	0	1 (11.1)
口渇	0	1 (11.1)	0	0
臨床検査	1 (11.1)	0	0	0
血中アミラーゼ増加	1 (11.1)	0	0	0
代謝および栄養障害	0	0	0	2 (22.2)
食欲減退	0	0	0	2 (22.2)
神経系障害	4 (44.4)	5 (55.6)	4 (44.4)	3 (33.3)
頭痛	3 (33.3)	5 (55.6)	3 (33.3)	2 (22.2)
傾眠	1 (11.1)	0	1 (11.1)	2 (22.2)
浮動性めまい	0	0	2 (22.2)	0
精神障害	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (11.1)	0
不安	0	1 (11.1)	0	0
不眠症	0	0	1 (11.1)	0
悪夢	1 (11.1)	0	0	0

表 2.7.6.4-19　治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度
〔反復投与パート（コホート 8～10）〕（安全性データの解析対象集団）（続き）

SOC PT	プラセボ コホート 8～10 (n=9)	TAK-385 10 mg 1 日 1 回 コホート 8 (n=9)	TAK-385 20 mg 1 日 1 回 コホート 9 (n=9)	TAK-385 40 mg 1 日 1 回 コホート 10 (n=9)
生殖系および乳房障害	1 (11.1)	3 (33.3)	2 (22.2)	3 (33.3)
不正子宮出血	1 (11.1)	1 (11.1)	2 (22.2)	2 (22.2)
性器出血	0	0	0	1 (11.1)
機能性子宮出血	0	1 (11.1)	0	0
月経遅延	0	1 (11.1)	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (11.1)	3 (33.3)	0	3 (33.3)
ざ瘡	0	1 (11.1)	0	2 (22.2)
脱毛症	1 (11.1)	0	0	1 (11.1)
紅斑	0	1 (11.1)	0	1 (11.1)
多汗症	0	1 (11.1)	0	1 (11.1)
そう痒症	0	1 (11.1)	0	0
全身性そう痒症	0	0	0	1 (11.1)
血管障害	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (11.1)
ほてり	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (11.1)

治験総括報告書 Table 15.3.1.4（5.3.3.1-4）から引用
PT：基本語、SOC：器官別大分類
数字は例数、（ ）内は%
事象名：MedDRA/J ver[redacted]

(2) 臨床検査値

血液生化学検査に関連する有害事象は、反復投与パートのプラセボ群でγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及び血中アミラーゼ増加が各 1 例にみられた。

血液学的検査に関連する有害事象は、反復投与パートのプラセボ群の 1 例でヘマトクリット減少及びヘモグロビン減少がみられた。

尿検査に関連する有害事象は、反復投与パートの本剤 20 mg 群の 1 例で尿中細菌検出及び尿中白血球陽性がみられた。

その他の臨床検査では、治験期間を通して臨床的に意味のある変化はみられなかった。

(3) バイタルサイン及び安全性に関連する他の観察項目

バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、呼吸数及び脈拍数）及び心電図パラメータに臨床的に意味のある変化は認められなかった。プラセボ群を含むすべての投与群で、QT 及び QTc 間隔が 450 msec 又は 500 msec を超える被験者がみられたが、その発現時期は様々であり、血漿中濃度との関連はなかった。概して、本剤が心電図パラメータに影響を及ぼす可能性を示唆する結果は得られなかった。

2.7.6.4.3 結論

安全性について、閉経前健康成人女性を対象に、本剤を 1～80 mg の範囲で単回投与及び本剤を 10～40 mg の範囲で 1 日 1 回 14 日間反復投与したときの忍容性は良好であった。

単回投与パートの本剤 80 mg 群及び反復投与パートの本剤 40 mg 群では、治験薬との因果関係が否定できない有害事象のうち、一部の事象で他の投与群と比較して発現頻度が高かっ

たものの、単回投与パート及び反復投与パートともに、有害事象の発現頻度はプラセボ群と本剤群で同程度であり、用量相関性はみられなかった。

薬物動態について、本剤を 1～80 mg の範囲で絶食下（10 時間以上絶食、投与後 4 時間絶食）単回投与したとき及び 10～40 mg の範囲で 1 日 1 回絶食下（朝食 35 分前）反復投与したときの TAK-385 未変化体の薬物動態学的パラメータは、用量比を上回る増加を示した。TAK-385 未変化体の血漿中濃度は投与後 6～7 日までに定常状態に達し、TAK-385 未変化体の薬物動態に時間依存性は認められなかったことから、代謝酵素の自己誘導又は自己阻害は引き起こさないものと考えられた。しかしながら、時間依存性評価の解析では単回投与パートと反復投与パートの食事に関する投与条件が異なるため、交絡が起こっている可能性がある。本剤を反復投与したとき、Day 14 の TAK-385 未変化体の AUC_{τ} は、Day 1 の約 2 倍に増加した。

本剤を単回投与したときの半減期は投与量にかかわらず約 14～16 時間であり、1 日 1 回投与を支持するものであった。

TAK-385 未変化体の尿中排泄量が投与量の 3%未満であったことから、尿中排泄は TAK-385 未変化体の主な排泄経路ではないことが示唆された。CL_R は投与量及び時間に依存しなかった。

食事摂取により、TAK-385 未変化体の C_{max} 及び AUC は、それぞれ約 60%及び 45%低下し、TAK-385 未変化体の薬物動態に大きな影響が認められた。絶食下投与での曝露量の増加は、全体的な開発計画に対して重要な結果であった。食事の影響を考慮すると、今後の臨床試験では食前に本剤を投与することで、曝露量が最大の状態で本剤の安全性を確認できると考えられた。

薬力学的作用について、本剤の単回投与では、用量依存的に E_2、LH 及び FSH の血清中濃度を抑制した。本剤の 14 日間反復投与においても、用量依存的に E_2、LH、FSH 及びプロゲステロンの血清中濃度を抑制した。本剤反復投与後では、排卵後に予想されるプロゲステロンの増加がみられなかったことから、排卵がなかったことが示唆された。GH、PRL、TSH 及び ACTH の血清中濃度に、本剤による明らかな影響はなかった。

尿中コルチゾールに対する 6β-ヒドロキシコルチゾール比を評価した結果、本剤を 1～80 mg の範囲で単回投与したとき及び本剤を 10～40 mg の範囲で 1 日 1 回反復投与したときの CYP3A4 の阻害又は誘導はみられなかった。

2.7.6.5 海外第 1 相肝機能障害患者対象試験（MVT-601-1002 試験）

：添付資料番号 5.3.3.3-1（評価）

2.7.6.5.1 試験方法

2.7.6.5.1.1 概要

試験方法の概要を表 2.7.6.5-1 に示した。

表 2.7.6.5-1　試験方法の概要

項目	内容
治験の標題	肝機能障害患者及び背景を一致させた健康被験者を対象に TAK-385 の薬物動態及び安全性を評価する非盲検、並行群間試験
治験の目的	主目的： 程度の異なる肝機能障害患者に TAK-385（以下、本剤）を経口投与したときの血漿中薬物動態学的パラメータを、性別、年齢及び体重を一致させた肝機能が正常な健康成人（以下、健康被験者）と比較する。 副目的： 肝機能障害患者に本剤を単回投与したときの安全性及び忍容性を検討する。
治験の種類	第 1 相、薬物動態試験
治験デザイン	本治験は、軽度及び中等度の肝機能障害患者並びに健康被験者を対象とした単回投与、非盲検、並行群間試験である。対照となる健康被験者は、中等度の肝機能障害患者と性別、年齢（±10 歳）及び体重（±20%）が一致するように組み入れられた。肝機能障害患者及び健康被験者は、同時に組み入れ、治験薬の投与を開始した。 中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh スコア 7～9）、軽度の肝機能障害患者（Child-Pugh スコア 5～6）及び対照となる健康被験者に対し、Day 1 に本剤 40 mg を単回投与し、投与 168 時間後まで薬物動態用検体を採取した。被験者は、Day -1 から 9 日間治験実施医療機関に入院し、Day 8 に退院した。
対象	1. 対象 軽度及び中等度の肝機能障害患者並びに性別、年齢及び体重を一致させた健康被験者 2. 選択基準 以下の基準のすべてを満たす者を対象とした。 <u>すべての被験者</u> (1) 以下の基準を満たし、治験への参加が適格と判断された男女 (2) 同意取得時の年齢が 18 歳以上 75 歳以下の者 (3) 治験薬の最終投与後 4 ヵ月間は以下の方法で避妊することに同意した男性（外科的避妊手術を施行した場合も同様） ・ 男性用コンドーム及び殺精子剤 ・ 男性用コンドーム及びペッサリー ・ 男性用コンドーム及び子宮頚部キャップ (4) 以下のいずれかに該当する女性 ・ 妊娠する可能性がない女性の場合、以下のいずれかを文書で証明できる者。ただし、本人による口頭での報告を文書とすることも許容する。 ・ 両側卵管結紮術、両側卵巣摘出術又は子宮摘出術を実施した閉経前の女性 ・ 12 ヵ月間無月経の閉経後女性（疑わしい場合は、血清中卵胞刺激ホルモンが 40 mIU/mL 超であることを確認） ・ 妊娠する可能性がある女性の場合、投与開始時点での妊娠の可能性を最小限にするため、投与開始前の一定期間（製品ラベルの記載又は治験責任医師の判断に基づく）、以下の避妊方法を用いることに同意した者。また、治験薬最終投与 3 日後まで避妊することに同意した者。 ・ 男性用コンドーム及び殺精子剤 ・ 男性用コンドーム及びペッサリー ・ 男性用コンドーム及び子宮頚部キャップ ・ 男性パートナーが精管切除術を施行しており、無精子症である (5) 体重が 45 kg 以上の男女。肝機能障害患者は、体格指数（BMI）が 17 kg/m^2 以上 41 kg/m^2 以下の者。対照群の健康被験者は、体重が±20%で一致し、BMI が 17 kg/m^2 以上 41 kg/m^2 以下の者。

表 2.7.6.5-1　試験方法の概要（続き）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>対象（続き）</td><td>(6) 同意・説明文書に記載された必要要件及び制約を遵守でき、文書による同意が得られた者
健康被験者
(7) 既往歴、身体所見（診察）、臨床検査成績及び心電図等の評価に基づき、治験責任医師が健康と判断した者
軽度及び中等度の肝機能障害患者
(8) 軽度（Child-Pugh スコアが 5～6）又は中等度（Child-Pugh スコアが 7～9）の肝機能障害（病因を問わず）を有し、スクリーニング前 1 ヵ月以上、臨床的に状態が安定している者
(9) 以下のいずれかに該当する慢性肝疾患（6 ヵ月以上）の既往がある者
・ 生検又は画像所見（CT、超音波検査、MRI）と下表の基準のうち 1 つから問題あると判断される肝実質障害
・ 下表の基準のうち 2 つに該当
<table>
<tr><th>基準</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>身体所見（診察）</td><td>肝腫大、腹水、手掌紅斑、クモ状血管腫、腹部の側副静脈、なお肝臓以外が原因の肝腫大は除く</td></tr>
<tr><td>血清検査／既往歴</td><td>B 型肝炎（B 型肝炎表面抗原、B 型肝炎ウイルス抗原、B 型肝炎ウイルス DNA）陽性又は C 型肝炎（C 型肝炎抗体、C 型肝炎ウイルス RNA）陽性若しくは過去の診療録により肝疾患の既往</td></tr>
<tr><td>臨床検査成績</td><td>・Day -1 前 3 ヵ月以内に ALT 又は AST 上昇（基準値上限を超える）
・ALP、総ビリルビン又は国際標準比の上昇／増加（基準値上限を超える）又はアルブミン値が基準値下限未満</td></tr>
</table>
3. 除外基準
以下の基準のいずれかに抵触する者は対象から除外した。
健康被験者
(1) スクリーニング時の B 型肝炎表面抗原又は C 型肝炎抗体が陽性である者
(2) スクリーニング時のヒト免疫不全ウイルス抗体が陽性である者
(3) 治験開始前の規定の薬物（アンフェタミン、バルビツール酸、コカイン、アヘン、ベンゾジアゼピン）／アルコール検査が陽性である者
(4) スクリーニング時の AST 又は ALT が基準値上限の 1.5 倍を超える者、ALP 又はビリルビンが基準値上限の 1.5 倍以上の者（ビリルビン分画で直接ビリルビンが 35%未満であれば、ビリルビンのみが基準値上限の 1.5 倍以上の場合でも登録可能）
(5) スクリーニング時の活性化部分トロンボプラスチン時間が基準値上限の 1.5 倍以上の者
(6) 治験開始前 6 ヵ月以内に定期的にアルコールを摂取していた者
・ 男性で平均 14 杯／週、女性で平均 7 杯／週を超える摂取。1 杯はアルコール 12 g とし、これはビールの 12 オンス（360 mL）、ワインの 5 オンス（150 mL）又は 80 度の蒸留酒の 1.5 オンス（45 mL）に該当する。
(7) 本治験の治験薬初回投与開始前に他の治験薬を投与され、投与後 30 日、半減期の 5 倍又は生物学的効果が認められる期間の 2 倍のうちいずれか長い期間が経過していない者
(8) 妊娠している女性〔スクリーニング時又は治験薬投与前の血清又は尿中ヒト絨毛性ゴナドトロピン（hCG）検査が陽性〕
(9) 授乳中の女性
(10) 本治験への参加により、56 日以内に 500 mL を超える血液又は血液成分の提供を行うことになる者
(11) 治験薬又はその成分に対する過敏症の既往若しくは薬物アレルギーなどの既往があり、治験責任医師又は治験依頼者のメディカルモニターが治験に参加できないと判断した者
(12) 薬物動態用検体の採取時にヘパリンを使用する場合、ヘパリンに対する過敏症又はヘパリン起因性血小板減少症の既往がある者</td></tr>
</table>

表 2.7.6.5-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
対象（続き）	(13) 治験薬初回投与開始前 7 日以内にセビリアオレンジ、グレープフルーツ又はこれらを含有したジュースを摂取した者 (14) 正常な消化管組織又は消化管運動、肝機能又は腎機能に影響を及ぼし、治験薬の吸収、代謝又は排泄を妨げる可能性のある併存疾患がある者。炎症性腸疾患の既往がある者。スクリーニング前 6 ヵ月以内に消化性潰瘍又は膵炎の既往がある者。 (15) 1 ヵ月以内にたばこ／ニコチン／電子たばこ製品を、1 日 10 本（又はそれに相当する量）を超えて使用した者 (16) 治験薬初回投与前 7 日以内（酵素誘導剤の場合は 14 日以内）又は半減期の 5 倍のいずれか長い期間の間に、ビタミン製剤、漢方薬、栄養補助食品（セントジョーンズワートを含む）などの医療用医薬品又は市販薬を使用した者。ただし、治験責任医師及び治験実施責任者が治験手順又は被験者の安全性に影響ないと判断した薬剤は除く。 (17) 肺塞栓症、深部静脈血栓症又は凝固障害の既往がある者 (18) ジルベール症候群の既往がある者 (19) 収縮期血圧が 90～145 mmHg、拡張期血圧が 45～95 mmHg 若しくは心拍数が 50～100 bpm（女性）又は 45～100 bpm（男性）の範囲外の者 (20) スクリーニング時の心電図の結果、以下のいずれかに該当する者 ・心拍数：45 bpm 未満又は 100 bpm 超（男性）、50 bpm 未満又は 100 bpm 超（女性） ・PR 間隔：120 msec 未満又は 220 msec 超 ・QRS 幅：70 msec 未満又は 120 msec 超 ・Fridericia 式で補正した QT 間隔（QTcF）：470 msec 超 ・過去の心筋梗塞の形跡がある（再分極に伴う ST 部分の変化は含まない） ・臨床的に問題となる伝導障害がある〔例：左又は右の完全脚ブロック、房室ブロック（2 度以上）、ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群〕 ・3 秒を超える洞停止がある ・治験責任医師により被験者の安全性に影響を及ぼすと判断された問題となる不整脈がある ・非持続性又は持続性心室頻拍がある（3 回以上連続した心室性期外収縮） <u>軽度及び中等度の肝機能障害患者</u> (1) 過去 6 ヵ月以内に B 型肝炎又は C 型肝炎に感染した者〔慢性 B 型肝炎又は慢性 C 型肝炎（罹病期間 6 ヵ月超）を有する者は登録可能〕 (2) スクリーニング時のヒト免疫不全ウイルス抗体が陽性である者 (3) 治験開始前の規定の薬物（アンフェタミン、バルビツール酸、コカイン、アヘン、ベンゾジアゼピン）／アルコール検査が陽性である者（処方薬による薬物検査陽性の場合は登録可能） (4) 治験開始前 6 ヵ月以内に定期的にアルコールを摂取していた者 ・男性で平均 14 杯／週、女性で平均 7 杯／週を超える摂取。1 杯はアルコール 12 g とし、これはビールの 12 オンス（360 mL）、ワインの 5 オンス（150 mL）又は 80 度の蒸留酒の 1.5 オンス（45 mL）に該当する。 (5) 1 ヵ月以内にたばこ／ニコチン／電子たばこ製品を、1 日 10 本（又はそれに相当する量）を超えて使用した者 (6) 本治験の治験薬初回投与開始前に他の治験薬を投与され、投与後 30 日、半減期の 5 倍又は生物学的効果が認められる期間の 2 倍のうちいずれか長い期間が経過していない者 (7) 妊娠している女性（スクリーニング時又は治験薬投与前の血清又は尿中 hCG 検査が陽性） (8) 授乳中の女性 (9) 本治験への参加により、56 日以内に 500 mL を超える血液又は血液成分の提供を行うことになる者 (10) 治験薬又はその成分に対する過敏症の既往若しくは薬物アレルギーなどの既往があり、治験責任医師又は治験依頼者のメディカルモニターが治験に参加できないと判断した者

表 2.7.6.5-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
対象（続き）	(11) 治験薬初回投与開始前 7 日以内にセビリアオレンジ、グレープフルーツ又はこれらを含有したジュースを摂取した者 (12) 正常な消化管組織又は消化管運動に影響を及ぼし、治験薬の吸収、代謝又は排泄を妨げる可能性のある併存疾患（肝機能障害は除く）がある者。炎症性腸疾患の既往がある者。スクリーニング前 6 ヵ月以内に消化性潰瘍又は膵炎の既往がある者。過去に消化管手術（治験の 3 ヵ月より前に実施した虫垂切除術又は胆のう摘出術は除く）を実施した者。 (13) 肺塞栓症、深部静脈血栓症又は凝固障害の既往がある者 (14) 治験薬投与前 14 日以内に治験実施計画書で規定した併用禁止薬を使用する予定のある者、又は使用している者 (15) 治験薬投与 4 時間前から治験薬投与 4 時間後まで、医学的な理由でラクツロースの投与を中止できない者 (16) 治験薬投与前 2 週間以内に医学的に必要な薬剤の用法・用量を変更した者 (17) 肝機能の変動又は急速な悪化がみられると治験責任医師により判断された者 (18) クレアチニンクリアランス（Cockcroft-Gault 式により算出）が 50 mL/min 以下の者 (19) 進行性腹水（Grade 3）を有する者 (20) 血清ナトリウムが 125 mmol/L 以下、カリウムが 2.5 mmol/L 以下、カルシウム（アルブミンで補正）が 6.1 mmol/L 以下の者 (21) 血小板数が $50{,}000\times10^9$/L 未満の者 (22) Grade 3 又は 4 若しくは難治性の脳症を有する者 (23) 活動性細菌感染症の兆候を有する者 (24) 肝肺症候群、肝腎症候群又は肝細胞がんを合併している者 (25) 過去 3 ヵ月以内に食道静脈瘤出血があった者 (26) 過去 3 ヵ月以内に経頸静脈的肝内門脈静脈短絡術又は門脈大静脈吻合術を実施した者 (27) 治験責任医師又は治験依頼者のメディカルモニターにより被験者の安全性又はデータの妥当性に影響を及ぼすと判断された医学的状態を有する者 (28) ALT 又は AST が基準値上限の 5 倍以上の者 (29) スクリーニング時の活性化部分トロンボプラスチン時間が基準値上限の 1.5 倍以上の者 (30) スクリーニング時の心電図の結果、以下のいずれかに該当する者 ・ 心拍数：45 bpm 未満又は 100 bpm 超（男性）、50 bpm 未満又は 100 bpm 超（女性） ・ PR 間隔：120 msec 未満又は 220 msec 超 ・ QRS 幅：70 msec 未満又は 120 msec 超 ・ QTcF：500 msec 超 ・ 治験責任医師又は治験依頼者のメディカルモニターにより被験者の安全性に影響を及ぼすと判断された問題となる不整脈がある ・ 非持続性又は持続性心室頻拍がある（3 回以上連続した心室性期外収縮）
計画被験者数	24 例〔コホート 1（健康被験者）：8 例、コホート 2（軽度の肝機能障害患者）：8 例、コホート 3（中等度の肝機能障害患者）：8 例〕
投与方法・投与量及び投与期間	本剤 40 mg を絶食（8 時間）下で単回経口投与
評価項目及び評価基準	1. 主要評価項目 TAK-385 未変化体の血漿中薬物動態学的パラメータ： AUC_{last}、AUC_{∞}、C_{max}、t_{max}、$t_{1/2z}$、CL/F、V_z/F 2. 副次評価項目 以下を含む安全性及び忍容性パラメータ： 有害事象、併用薬、臨床検査成績、心電図、バイタルサイン

表 2.7.6.5-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
解析方法	本治験では、解析対象集団として「安全性データの解析対象集団」及び「薬物動態データの解析対象集団」を設けた。「安全性データの解析対象集団」は「治験薬を少なくとも 1 回以上投与された被験者」と定義した。「薬物動態データの解析対象集団」は「血漿中薬物動態用検体が採取され、評価可能なデータを有する被験者」と定義した。 1. 薬物動態 薬物動態学的パラメータは、実際の投与時間及び検体採取時間に基づき算出した。モデルによらない解析を用いて、被験者ごとに、以下の TAK-385 未変化体の薬物動態学的パラメータを算出した。 AUC_{last}、AUC_{∞}、C_{max}、t_{max}、$t_{1/2z}$、CL/F、V_z/F TAK-385 未変化体の血漿中濃度について、コホートごとに治験実施計画書で規定された検体採取時間に基づき図表を作成し、要約統計量を示した。 対数変換した薬物動態学的パラメータ（AUC_{last}、AUC_{∞}及び C_{max}）を、コホートを固定効果とした分散分析により解析した。対数変換した薬物動態学的パラメータについて、軽度及び中等度の肝機能障害患者と健康被験者の差の点推定値及びその 90%信頼区間を推定した。調整済み幾何平均値の比及びその 90%信頼区間を算出するため、差の点推定値及びその信頼区間を逆対数変換した。 t_{max} の解析では、一元配置でのコホート間の差について、ノンパラメトリック検定を用いて Hodges-Lehmann 推定量及びその 90%信頼区間を算出した。 TAK-385 未変化体の血漿中薬物動態学的パラメータと Child-Pugh スコア〔合計点及び肝合成能（アルブミン、ビリルビン及びプロトロンビン時間）〕を含む肝機能との関連性を分散分析により解析した。 2. 安全性 (1)　有害事象 有害事象とは、治験薬投与開始後に発現した事象又は現病歴が悪化した事象と定義した。有害事象は MedDRA ver[redacted]を使用して読み替え、基本語（PT）及び器官別大分類（SOC）で要約した。すべての有害事象、重篤な有害事象について、コホートごとに発現例数及び発現率を示した。同一の被験者で同一の PT の事象が複数回発現した場合、その PT に 1 例として計上した。同一の被験者で同一の SOC の事象が複数回発現した場合、その SOC に 1 例として計上した。有害事象の治験薬との因果関係は、「関連なし」又は「関連あり」の 2 分類で評価した。 (2)　バイタルサイン、心電図所見及び臨床検査成績 臨床検査値データ及びその他の安全性データは、コホート及び評価時点ごとに要約統計量を算出した。
代表施設名及び施設数	[redacted]（治験責任医師：[redacted] MD）他 計 2 施設（米国）
治験期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.5.1.2 試験スケジュール

試験スケジュールを表 2.7.6.5-2 に示した。

表 2.7.6.5-2　試験スケジュール

Day	スクリーニング（Day 1 前 30 日以内）	投与期					中止時
		-1	1	2～6	7	8	
同意取得	X						
選択基準・除外基準	X						
人口統計学的データ	X						
身体所見（診察）（身長・体重を含む）	X					X[1)]	X[1)]
簡易身体所見（診察）		X					
既往歴（薬物、アルコール、たばこ及びカフェイン使用歴及び家族歴を含む）	X						
バイタルサイン	X	X	X[2)]			X	X
12 誘導心電図	X	X	X[2)]			X	X
妊娠検査	X	X					
尿中薬物・アルコール検査	X	X					
ヒト免疫不全ウイルス・B 型肝炎・C 型肝炎	X						
臨床検査	X	X			X		X
Child-Pugh スコア	X	X					
TAK-385 投与[3)]			X				
薬物動態用検体[4)]			X	X	X	X	
標準食			X	X	X	X	
有害事象／重篤な有害事象		X	X	X	X	X	X
併用薬	X	X	X	X	X	X	X
入院		X					
退院						X	

治験総括報告書 Table 9-2（5.3.3.3-1）から引用

1)　身長及び体重は不要とした。

2)　投与前に実施した。

3)　8 時間絶食下で投与した。

4)　投与前、投与 0.5、1、2、3、4、6、8、12、24、48、72、96、120、144 及び 168 時間後に採取した。

2.7.6.5.2 試験成績

2.7.6.5.2.1 被験者の構成及びデータの取扱い

（1）被験者の内訳とその取扱い

24 例が本治験に組み入れられ、全例に治験薬が投与された。

24 例全例が治験を完了し、「薬物動態データの解析対象集団」及び「安全性データの解析対象集団」に採用された。

（2）人口統計学的及び他の基準値の特性

被験者の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.5-3 に示した。

年齢の中央値（範囲）は 57.0 歳（45～64 歳）であった。被験者のほとんどは男性〔75.0%（18/24 例）〕、人種は白人〔62.5%（15/24 例）〕、民族は非ヒスパニック系又は非ラテン系〔91.7%（22/24 例）〕であった。

表 2.7.6.5-3　人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性データの解析対象集団）

項目	コホート 1 TAK-385 40 mg (n=8)	コホート 2 TAK-385 40 mg (n=8)	コホート 3 TAK-385 40 mg (n=8) [1)]	計 (n=24)
性別〔例数（%）〕				
男性	5 (62.5)	8 (100)	5 (62.5)	18 (75.0)
女性	3 (37.5)	0	3 (37.5)	6 (25.0)
人種 [1)]〔例数（%）〕				
白人	7 (87.5)	3 (37.5)	5 (62.5)	15 (62.5)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	1 (12.5)	5 (62.5)	0	6 (25.0)
アジア人	0	0	0	0
アメリカインディアン又はアラスカ先住民	0	0	1 (12.5)	1 (4.2)
ハワイ先住民又は太平洋諸島民	0	0	0	0
その他	0	0	1 (12.5)	1 (4.2)
民族〔例数（%）〕				
ヒスパニック系又はラテン系	0	0	2 (25.0)	2 (8.3)
非ヒスパニック系又は非ラテン系	8 (100)	8 (100)	6 (75.0)	22 (91.7)
年齢（歳）				
平均値（標準偏差）	54.5 (4.07)	56.8 (5.70)	56.0 (4.57)	55.8 (4.71)
中央値	53.5	58.0	56.5	57.0
最小値、最大値	50, 61	45, 64	50, 62	45, 64
体重（kg）				
平均値（標準偏差）	78.5 (18.30)	84.8 (11.10)	78.8 (24.90)	80.7 (18.35)
中央値	77.4	85.7	74.8	82.5
最小値、最大値	54.6, 104.7	62.7, 97.9	49.3, 123.8	49.3, 123.8
身長（cm）				
平均値（標準偏差）	171.4 (9.49)	174.8 (4.84)	170.9 (12.06)	172.4 (9.05)
中央値	171.5	175.8	172.0	174.1
最小値、最大値	156.6, 184.4	164.6, 179.5	153.5, 184.8	153.5, 184.8
BMI（kg/m^2）				
平均値（標準偏差）	26.4 (4.23)	27.8 (4.08)	26.4 (5.26)	26.9 (4.40)
中央値	26.1	27.4	25.5	26.1
最小値、最大値	21.3, 34.8	21.3, 33.2	20.4, 36.3	20.4, 36.3
Child-Pugh スコア				
平均値（標準偏差）	-	5.3 (0.46)	8.1 (0.99)	6.7 (1.66)
中央値	-	5.0	8.0	6.5
最小値、最大値	-	5, 6	7, 10 [2)]	5, 10

治験総括報告書 Table 11-1（5.3.3.3-1）から引用
コホート 1：健康被験者、コホート 2：軽度の肝機能障害患者、コホート 3：中等度の肝機能障害患者
BMI：体格指数
1)　コホート 3 の 1 例では人種が報告されなかった。
2)　スクリーニング期間中に適格性を確認した際、1 例の Child-Pugh スコアは 9 であったが、ベースライン（Day -1）ではビリルビン値が変化したため〔スクリーニング：58.14 μmol/L、スクリーニング（規定外）：44.46 μmol/L、Day -1：54.72 μmol/L〕、Child-Pugh スコアは 10 となった。

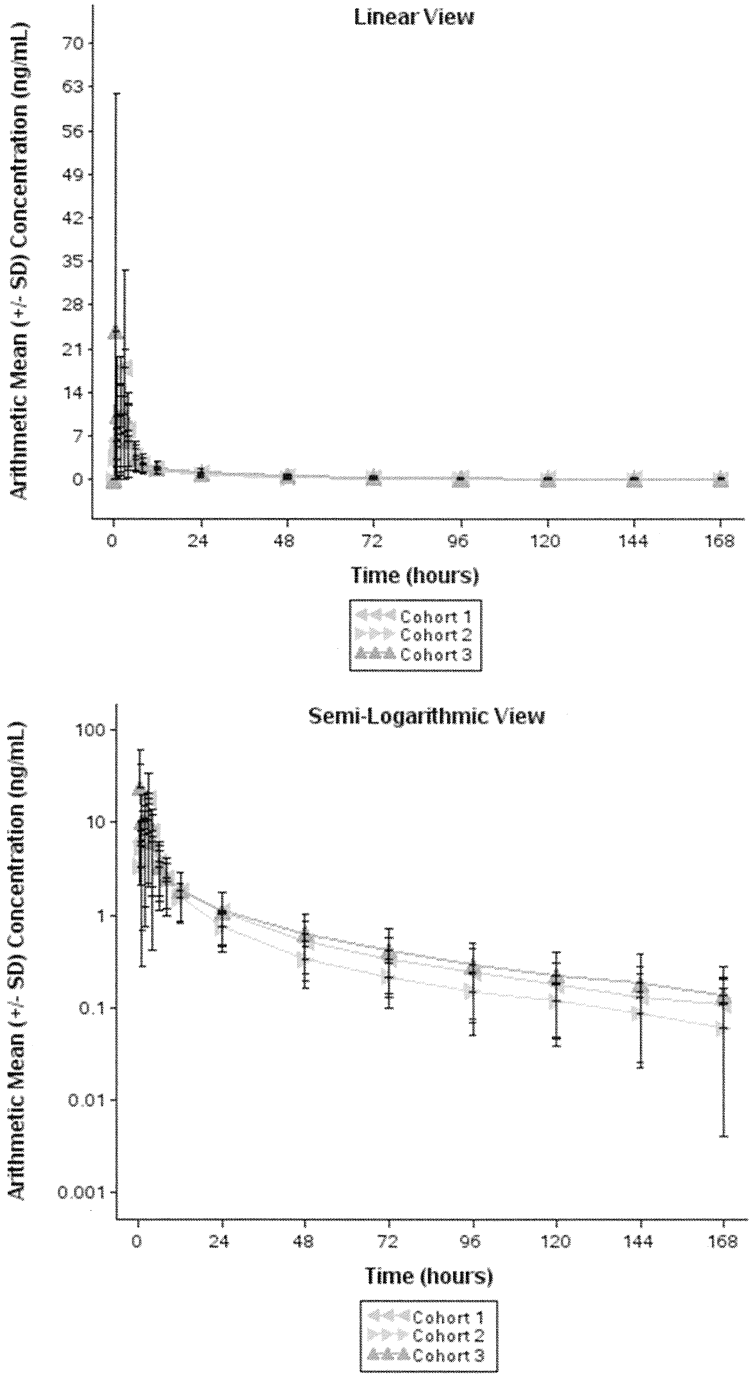
2.7.6.5.2.2 薬物動態の解析

（1）TAK-385 未変化体の血漿中濃度

コホート 1（健康被験者）、コホート 2（軽度の肝機能障害患者）及びコホート 3（中等度の肝機能障害患者）における TAK-385 未変化体の平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.5-1 に示した。

コホート 1（健康被験者）では、TAK-385 未変化体の血漿中濃度は、投与 72 時間後ではいずれの被験者でも測定可能であり、8 例中 6 例の被験者では最終評価時点である投与 168 時間後でも検出された。コホート 2（軽度の肝機能障害患者）では、TAK-385 未変化体の血漿中濃度は、投与 72 時間後ではいずれの被験者でも測定可能であり、8 例中 5 例の被験者では最終評価時点である投与 168 時間後でも検出された。コホート 3（中等度の肝機能障害患者）では、TAK-385 未変化体の血漿中濃度は、投与 120 時間後ではいずれの被験者でも測定可能であり、8 例中 6 例の被験者では最終評価時点である投与 168 時間後でも検出された。

TAK-385 未変化体の血漿中濃度は、いずれのコホートでも二相性の消失がみられ、その平均値の推移は類似していた。



治験総括報告書 Figure 11-1（5.3.3.3-1）から引用
コホート 1：健康被験者（n=8）、コホート 2：軽度の肝機能障害患者（n=8）、コホート 3：中等度の肝機能障害患者（n=8）
いずれのコホートでも TAK-385 40 mg を単回投与した。
定量下限値（0.0500 ng/mL）未満は 0 とみなした。

図 2.7.6.5-1　コホート 1（健康被験者）、コホート 2（軽度の肝機能障害患者）及び
コホート 3（中等度の肝機能障害患者）における TAK-385 未変化体の
血漿中濃度推移（平均値・標準偏差）（薬物動態データの解析対象集団）

（2）TAK-385 未変化体の薬物動態学的パラメータ

コホート 1（健康被験者）、コホート 2（軽度の肝機能障害患者）及びコホート 3（中等度の肝機能障害患者）における TAK-385 未変化体の血漿中薬物動態学的パラメータを表 2.7.6.5-4 に示した。

TAK-385 未変化体の血漿中曝露量における個体間の変動は、いずれのコホートでも大きかった（AUC の変動係数：79.1%～99.1%）。また、コホート 1 の 1 例では、薬物動態プロファイルの終末相で定量下限を上回る十分な血漿中濃度データが得られなかったため、$t_{1/2z}$（及び外挿した AUC に基づくパラメータ）は報告されなかった。

表 2.7.6.5-4　コホート 1（健康被験者）、コホート 2（軽度の肝機能障害患者）及びコホート 3（中等度の肝機能障害患者）における TAK-385 未変化体の血漿中薬物動態学的パラメータ（薬物動態データの解析対象集団）

パラメータ（単位）	コホート 1 (n=8)	コホート 2 (n=8)	コホート 3 (n=8)
C_{max} (ng/mL)	12.5 (149)	9.43 (143)	14.6 (200)
t_{max} (h)	3.00 (0.50, 3.00)	2.00 (1.00, 4.00)	1.50 (0.50, 3.00)
AUC_{last} (h*ng/mL)	97.8 (99.1)	77.5 (82.0)	107 (97.3)
AUC_{∞} (h*ng/mL)	123 (86.6)[1)]	84.1 (79.1)	116 (98.7)
$t_{1/2z}$ (h)	47.1 (30.9)[1)]	48.7 (39.9)	49.3 (24.0)
CL/F (L/h)	326 (86.6)[1)]	476 (79.1)	345 (98.7)
V_z/F (L)	22200 (56.6)[1)]	33400 (62.7)	24600 (72.7)

治験総括報告書 Table 11-3（5.3.3.3-1）を一部改変
コホート 1：健康被験者、コホート 2：軽度の肝機能障害患者、コホート 3：中等度の肝機能障害患者
t_{max} は中央値（最小値、最大値）、それ以外は幾何平均値（変動係数）を示した。
変動係数=100*SQRT[exp(S^2)-1]（S：対数尺度上の標準偏差）。
1)　n=7（1 例は $t_{1/2z}$ 及び外挿に基づく薬物動態学的パラメータが評価できなかった）

（3）TAK-385 未変化体の薬物動態に及ぼす肝機能の影響

TAK-385 未変化体の薬物動態に及ぼす肝機能の影響を表 2.7.6.5-5 に示した。

TAK-385 未変化体の AUC、C_{max} 及び t_{max} はコホート 1（健康被験者）とコホート 2（軽度の肝機能障害患者）又はコホート 3（中等度の肝機能障害患者）で同程度であった。

表 2.7.6.5-5　TAK-385 未変化体の薬物動態に及ぼす肝機能の影響
（薬物動態データの解析対象集団）

パラメータ（単位）	調整済み幾何平均値 [1]		調整済み幾何平均値の比（%）[2]	両側 90%信頼区間 [2]	
	上段：コホート 2 (n=8) 下段：コホート 3 (n=8)	コホート 1 (n=8)	上段：（コホート 2/コホート 1） 下段：（コホート 3/コホート 1）	下限（%）	上限（%）
AUC_{last} (h*ng/mL)	77.5	97.8	79.27	40.10	156.70
	107		109.29	53.01	225.34
AUC_{∞} (h*ng/mL)	84.1	123[3]	68.60	35.43	132.82
	116		94.51	45.81	195.00
C_{max} (ng/mL)	9.43	12.5	75.67	29.58	193.57
	14.6		117.36	41.62	330.93
t_{max} (h)	2.00	3.00	-0.50	-1.00	0.00
	1.25		-1.00	-2.50	0.00

治験総括報告書 Table 11-4、Table 14.2.3.1、Table 14.2.3.2、Table 14.2.3.3、Table 14.2.3.4（5.3.3.3-1）を一部改変
コホート 1：健康被験者、コホート 2：軽度の肝機能障害患者、コホート 3：中等度の肝機能障害患者
対数変換した薬物動態学的パラメータを応答変数、コホートを固定効果とした分散分析により解析した。
1)　t_{max} に関しては、Hodges-Lehmann 推定値を示した。
2)　t_{max} に関しては、t_{max} の差とその両側 90%信頼区間を示した。
3)　n=7

（4）TAK-385 未変化体の血漿中薬物動態学的パラメータと肝機能の関連性

TAK-385 未変化体の血漿中薬物動態学的パラメータと Child-Pugh スコア又は肝機能の関連性について、線形回帰モデルにより検討した結果を表 2.7.6.5-6 に示した。

TAK-385 未変化体の血漿中薬物動態学的パラメータ（C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{∞}）と肝機能の間に統計学的に有意（有意水準：0.05）な関連性はみられなかった。

表 2.7.6.5-6　TAK-385 未変化体の血漿中薬物動態学的パラメータと肝機能の関連性
（線形回帰モデル）（薬物動態データの解析対象集団）

従属変数	独立変数	傾き	両側 95%信頼区間		p 値
			下限	上限	
C_{max} [1]	Child-Pugh スコア	-0.0310	-0.427	0.365	0.869
C_{max} [1]	アルブミン	-0.0256	-0.136	0.0853	0.637
C_{max} [1]	ビリルビン	-0.0124	-0.0453	0.0204	0.440
C_{max} [1]	プロトロンビン時間	-0.0940	-0.389	0.201	0.516
AUC_{last} [1]	Child-Pugh スコア	0.0273	-0.235	0.289	0.826
AUC_{last} [1]	アルブミン	-0.00609	-0.0835	0.0713	0.872
AUC_{last} [1]	ビリルビン	-0.00228	-0.0254	0.0208	0.839
AUC_{last} [1]	プロトロンビン時間	-0.0622	-0.267	0.143	0.536
AUC_{∞} [2]	Child-Pugh スコア	0.0276	-0.233	0.288	0.823
AUC_{∞} [2]	アルブミン	-0.00642	-0.0819	0.0690	0.861
AUC_{∞} [2]	ビリルビン	-0.00437	-0.0270	0.0183	0.693
AUC_{∞} [2]	プロトロンビン時間	-0.0819	-0.282	0.119	0.405

治験総括報告書 Table 11-5（5.3.3.3-1）を一部改変
1) n=16
2) n=15

2.7.6.5.2.3 安全性の評価

（1）有害事象

治験期間中にみられたすべての有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象について、発現例数及び発現頻度をSOC及びPTごとに表2.7.6.5-7及び表2.7.6.5-8に示した。

治験期間を通してみられた有害事象の発現頻度は、37.5%（9/24例）であった。また、コホートごとの有害事象の発現頻度は、コホート1（健康被験者）で25.0%（2/8例）、コホート2（軽度の肝機能障害患者）で37.5%（3/8例）及びコホート3（中等度の肝機能障害患者）で50.0%（4/8例）であり、コホート間で大きな違いはみられなかった。

コホート1（健康被験者）では、8例中2例（25.0%）に3件の軽度の有害事象がみられた。1例では浮動性めまい及び疲労がみられ、残りの1例では関節痛がみられた。いずれの有害事象も、治験薬との因果関係は否定され、転帰は治験終了までに回復となった。

コホート2（軽度の肝機能障害患者）では、8例中3例（37.5%）に3件の軽度の有害事象（頭痛、多幸気分及び味覚異常）がみられた。いずれの有害事象も治験薬との因果関係は否定されず、転帰は治験終了までに回復となった。頭痛1例に対して、併用薬が用いられた。

コホート3（中等度の肝機能障害患者）では、8例中4例（50.0%）に4件の軽度の有害事象（悪心、耳鳴、筋力低下及び振戦）がみられた。いずれの有害事象も、治験薬との因果関係は否定され、転帰は治験終了までに回復となった。

いずれのコホートでも、中等度又は高度の有害事象、重篤な有害事象、死亡及び治験中止に至った有害事象はみられなかった。

表2.7.6.5-7　有害事象の発現頻度（安全性データの解析対象集団）

SOC PT	コホート1 TAK-385 40 mg (n=8)	コホート2 TAK-385 40 mg (n=8)	コホート3 TAK-385 40 mg (n=8)	計 (n=24)
有害事象発現例数	2 (25.0)	3 (37.5)	4 (50.0)	9 (37.5)
耳および迷路障害	0	0	1 (12.5)	1 (4.2)
耳鳴	0	0	1 (12.5)	1 (4.2)
胃腸障害	0	0	1 (12.5)	1 (4.2)
悪心	0	0	1 (12.5)	1 (4.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (12.5)	0	0	1 (4.2)
疲労	1 (12.5)	0	0	1 (4.2)
筋骨格系および結合組織障害	1 (12.5)	0	1 (12.5)	2 (8.3)
関節痛	1 (12.5)	0	0	1 (4.2)
筋力低下	0	0	1 (12.5)	1 (4.2)
神経系障害	1 (12.5)	2 (25.0)	1 (12.5)	4 (16.7)
浮動性めまい	1 (12.5)	0	0	1 (4.2)
味覚異常	0	1 (12.5)	0	1 (4.2)
頭痛	0	1 (12.5)	0	1 (4.2)
振戦	0	0	1 (12.5)	1 (4.2)
精神障害	0	1 (12.5)	0	1 (4.2)
多幸気分	0	1 (12.5)	0	1 (4.2)

治験総括報告書 Table 12-3（5.3.3.3-1）を一部改変
コホート1：健康被験者、コホート2：軽度の肝機能障害患者、コホート3：中等度の肝機能障害患者
PT：基本語、SOC：器官別大分類
数字は例数、（）内は%
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]

表 2.7.6.5-8　治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度
（安全性データの解析対象集団）

SOC PT	コホート 1 TAK-385 40 mg (n=8)	コホート 2 TAK-385 40 mg (n=8)	コホート 3 TAK-385 40 mg (n=8)	計 (n=24)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象発現例数	0	3 (37.5)	0	3 (12.5)
神経系障害	0	2 (25.0)	0	2 (8.3)
味覚異常	0	1 (12.5)	0	1 (4.2)
頭痛	0	1 (12.5)	0	1 (4.2)
精神障害	0	1 (12.5)	0	1 (4.2)
多幸気分	0	1 (12.5)	0	1 (4.2)

治験総括報告書 Table 12-4（5.3.3.3-1）を一部改変
コホート 1：健康被験者、コホート 2：軽度の肝機能障害患者、コホート 3：中等度の肝機能障害患者
PT：基本語、SOC：器官別大分類
数字は例数、（）内は%
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]

（2）臨床検査値

被験者ごとの、血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査の各項目でベースラインからの変化がみられたものの臨床的に重要なものではなく、臨床的に重要な傾向もみられなかった。

（3）バイタルサイン及び安全性に関連する他の観察項目

臨床的に問題となる変化はみられず、バイタルサイン、心電図異常に関連する有害事象はみられなかった。

2.7.6.5.3 結論

本治験では、健康被験者 8 例、軽度の肝機能障害患者 8 例及び中等度の肝機能障害患者 8 例に本剤 40 mg を単回投与した。

薬物動態について、TAK-385 未変化体の AUC 及び C_{max} は健康被験者と軽度又は中等度の肝機能障害患者で同程度であった。また、TAK-385 未変化体の血漿中薬物動態学的パラメータと Child-Pugh スコア又は肝機能検査項目であるアルブミン、ビリルビン若しくはプロトロンビン時間の間に、統計学的に有意な関連性はみられなかった。

安全性について、健康被験者、軽度又は中等度の肝機能障害患者に対して本剤 40 mg を単回投与したときの忍容性は、いずれも良好であった。有害事象の発現頻度は、健康被験者と軽度又は中等度の肝機能障害患者の間に大きな違いはみられなかった。いずれのコホートでも中等度又は高度の有害事象、重篤な有害事象、死亡及び治験中止に至った有害事象はみられなかった。バイタルサイン、身体所見、臨床検査値及び心電図所見に、明らかな問題はみられなかった。

2.7.6.6 海外第 1 相腎機能障害患者対象試験（MVT-601-1003 試験）

：添付資料番号 5.3.3.3-2（評価）

2.7.6.6.1 試験方法

2.7.6.6.1.1 概要

試験方法の概要を表 2.7.6.6-1 に示した。

表 2.7.6.6-1　試験方法の概要

項目	内容
治験の標題	重度の腎機能障害患者及び背景を一致させた健康被験者を対象に TAK-385 の薬物動態及び安全性を評価する第 1 相、非盲検、並行群間試験
治験の目的	主目的： 重度の腎機能障害患者に TAK-385（以下、本剤）を経口投与したときの血漿中薬物動態学的パラメータを、性別、年齢及び体重を一致させた腎機能が正常な健康成人（以下、健康被験者）と比較する。 副目的： 重度の腎機能障害患者に本剤を単回投与したときの安全性及び忍容性を検討する。
治験の種類	第 1 相、薬物動態試験
治験デザイン	本治験は、腎代替療法を実施していない重度の腎機能障害患者〔推定糸球体濾過率（eGFR）が 30 mL/min/1.73 m^2 未満〕と健康被験者を比較する第 1 相、単回投与、非盲検、薬物動態試験である。対照となる健康被験者は、重度の腎機能障害患者と性別、年齢（±10 歳）及び体重（±20%）が一致するように組み入れられた。腎機能障害患者及び健康被験者は同時に組み入れ、治験薬の投与を開始した。 適格性を確認するため、治験薬投与前 30 日以内にスクリーニング検査を実施し、クレアチニンクリアランス（Cockcroft-Gault 式）及び eGFR〔Levey/Modification of Diet in Renal Disease（MDRD）式〕を測定して腎機能を評価した。 被験者は、Day -1 に治験実施医療機関に入院した。Day 1 に本剤 40 mg を単回投与し、投与 168 時間後まで薬物動態用検体を採取した。被験者は、Day -1 から 9 日間治験実施医療機関に入院し、Day 8 に退院した。
対象	1. 対象 重度の腎機能障害患者並びに性別、年齢及び体重を一致させた健康被験者 2. 選択基準 以下の基準のすべてを満たす者を対象とした。 (1) 年齢が 18 歳以上 75 歳以下の男女で、以下に該当する者 健康被験者 スクリーニング時のクレアチニンクリアランス（Cockcroft-Gault 式）が 90 mL/min 以上であり、既往歴、身体所見（診察）、臨床検査成績及びその他の検査により、臨床的に問題となる疾病又は疾患がない健康な者 クレアチニンクリアランス=［〔140-年齢（歳）〕×体重（kg）］／〔72×血清クレアチニン（mg/dL）〕〔×0.85（女性の場合）〕 腎機能障害患者 スクリーニング時の eGFR（Levey/MDRD 式）が 30 mL/min/1.73 m^2 未満であり、治験責任医師により臨床検査結果が臨床的に安定していると判断された者。なお、臨床検査値が基準値範囲外の場合、治験責任医師が治験参加に影響ない、又は被験者の安全性リスクを増大させないと判断した者は登録可能とした。 eGFR（mL/min/1.73 m^2）=175×血清クレアチニン [1)]（mg/dL）$^{-1.154}$×年齢（歳）$^{-0.203}$×0.742（女性の場合）×1.212（アフリカ系アメリカ人の場合） 1) 標準化された分析法で測定された血清クレアチニン (2) 治験薬の最終投与後 4 ヵ月間は以下の方法で避妊することに同意した男性（外科的避妊手術を施行した場合も同様） ・男性用コンドーム及び殺精子剤 ・男性用コンドーム及びペッサリー ・男性用コンドーム及び子宮頚部キャップ

表 2.7.6.6-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
対象（続き）	(3) 以下のいずれかに該当する女性 ・妊娠する可能性がない女性の場合、以下のいずれかを文書で証明できる者 ・卵管結紮術又は子宮摘出術を実施した閉経前の女性 ・12 ヵ月間無月経の閉経後女性（疑わしい場合は、血清中卵胞刺激ホルモンが 40 mIU/mL 超であることを確認） ・妊娠する可能性がある女性の場合、投与開始時点での妊娠の可能性を最小限にするため、投与開始前の一定期間（製品ラベルの記載又は治験責任医師の判断に基づく）、以下の避妊方法を用いることに同意した者。また、後観察期まで避妊することに同意した者。 ・男性用コンドーム及び殺精子剤 ・男性用コンドーム及びペッサリー ・男性用コンドーム及び子宮頚部キャップ ・男性パートナーが精管切除術を施行しており、無精子症である (4) スクリーニング時の体重が 45 kg 以上、体格指数（BMI）が 17 kg/m^2 以上 41 kg/m^2 以下の腎機能障害患者 (5) 重度の腎機能障害患者と性別、年齢が±10 歳、体重が±20%で一致し、BMI が 17 kg/m^2 以上 41 kg/m^2 以下の健康被験者 (6) 同意・説明文書に記載された必要要件及び制約を遵守でき、文書による同意が得られた者 3. 除外基準 以下の基準のいずれかに抵触する者は対象から除外した。 健康被験者 (1) スクリーニング時の B 型肝炎表面抗原又は C 型肝炎抗体が陽性である者 (2) スクリーニング時のヒト免疫不全ウイルス抗体が陽性である者 (3) スクリーニング時の AST 又は ALT が基準値上限の 1.5 倍を超える者、ALP 又はビリルビンが基準値上限の 1.5 倍以上の者（ビリルビン分画で直接ビリルビンが 35%未満であれば、ビリルビンのみが基準値上限の 1.5 倍以上の場合でも登録可能） (4) 治験開始前の規定の薬物（アンフェタミン、バルビツール酸、コカイン、アヘン、ベンゾジアゼピン）／アルコール検査が陽性である者 (5) 治験開始前 6 ヵ月以内に定期的にアルコールを摂取していた者 ・男性で平均 14 杯／週、女性で平均 7 杯／週を超える摂取。1 杯はアルコール 12 g とし、これはビールの 12 オンス（360 mL）、ワインの 5 オンス（150 mL）又は 80 度の蒸留酒の 1.5 オンス（45 mL）に該当する。 (6) 本治験の治験薬投与開始前に他の治験薬を投与され、投与後 30 日、半減期の 5 倍又は生物学的効果が認められる期間の 2 倍のうちいずれか長い期間が経過していない者 (7) 妊娠している女性〔スクリーニング時又は治験薬投与前の血清又は尿中ヒト絨毛性ゴナドトロピン（hCG）検査が陽性〕 (8) 授乳中の女性 (9) 本治験への参加により、56 日以内に 500 mL を超える血液又は血液成分の提供を行うことになる者 (10) 治験薬又はその成分に対する過敏症の既往若しくは薬物アレルギーなどのアレルギーの既往があり、治験責任医師又は治験依頼者のメディカルモニターが治験に参加できないと判断した者 (11) 薬物動態用検体の採取時にヘパリンを使用する場合、ヘパリンに対する過敏症又はヘパリン起因性血小板減少症の既往がある者 (12) 治験薬初回投与開始前 7 日以内にセビリアオレンジ、グレープフルーツ又はこれらを含有したジュースを摂取した者 (13) 正常な消化管組織又は消化管運動、肝機能又は腎機能に影響を及ぼし、治験薬の吸収、代謝又は排泄を妨げる可能性のある併存疾患がある者。胆のう摘出術又は炎症性腸疾患の既往がある者。スクリーニング前 6 ヵ月以内に消化性潰瘍又は膵炎の既往がある者。過去に消化管手術（治験の 3 ヵ月より前に実施した虫垂切除術は除く）を実施した者。

表 2.7.6.6-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
対象（続き）	(14) 1ヵ月以内にたばこ／ニコチン／電子たばこ製品を、1日10本（又はそれに相当する量）を超えて使用した者 (15) 治験薬初回投与前の7日以内（酵素誘導剤の場合は14日以内）又は半減期の5倍のいずれか長い期間の間に、ビタミン製剤、漢方薬、栄養補助食品（セントジョーンズワートを含む）などの医療用医薬品又は市販薬を使用した者。ただし、治験責任医師及び治験依頼者のメディカルモニターが治験手順又は被験者の安全性に影響ないと判断した薬剤は除く。 (16) 収縮期血圧が90～145 mmHg、拡張期血圧が45～95 mmHg若しくは心拍数が50～100 bpm（女性）又は45～100 bpm（男性）の範囲外の者 (17) スクリーニング時の心電図の結果、以下のいずれかに該当する者 ・心拍数：45 bpm未満又は100 bpm超（男性）、50 bpm未満又は100 bpm超（女性） ・PR間隔：120 msec未満又は220 msec超 ・QRS幅：70 msec未満又は120 msec超 ・Fridericia式で補正したQT間隔（QTcF）：470 msec超 ・過去の心筋梗塞の形跡がある（再分極に伴うST部分の変化は含まない） ・臨床的に問題となる伝導障害がある〔例：左又は右の完全脚ブロック、房室ブロック（2度以上）、ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群（アブレーション治療が行われていない場合）〕 ・3秒を超える洞停止がある ・治験責任医師及び治験依頼者のメディカルモニターにより被験者の安全性に影響を及ぼすと判断された問題となる不整脈がある ・非持続性又は持続性心室頻拍がある（3回以上連続した心室性期外収縮） <u>重度の腎機能障害患者</u> (1) 過去6ヵ月以内にB型肝炎に感染した者〔慢性B型肝炎（罹病期間6ヵ月超）を有する患者は登録可能〕 (2) スクリーニング時のヒト免疫不全ウイルス抗体が陽性である者 (3) スクリーニング時のAST又はALTが基準値上限の1.5倍を超える者、ALP又はビリルビンが基準値上限の1.5倍以上の者（ビリルビン分画で直接ビリルビンが35%未満であれば、ビリルビンのみが基準値上限の1.5倍以上の場合でも登録可能） (4) 治験開始前の規定の薬物（アンフェタミン、バルビツール酸、コカイン、アヘン、ベンゾジアゼピン）検査が陽性である者（処方薬による薬物検査陽性の場合は登録可能） (5) 血液透析、腹膜透析又はその他の腎代替療法若しくは腎機能を代替する内科的治療が行われた者 (6) 治験開始前6ヵ月以内に定期的にアルコールを摂取していた者 ・男性で平均14杯／週、女性で平均7杯／週を超える摂取。1杯はアルコール12 gとし、これはビールの12オンス（360 mL）、ワインの5オンス（150 mL）又は80度の蒸留酒の1.5オンス（45 mL）に該当する。 (7) 本治験の治験薬投与開始前に他の治験薬を投与され、投与後30日、半減期の5倍又は生物学的効果が認められる期間の2倍のうちいずれか長い期間が経過していない者 (8) 妊娠している女性（スクリーニング時又は投与前の血清又は尿中hCG検査が陽性） (9) 授乳中の女性 (10) 本治験への参加により、56日以内に500 mLを超える血液又は血液成分の提供を行うことになる者 (11) 治験薬又はその成分に対する過敏症の既往若しくは薬物アレルギーなどのアレルギーの既往があり、治験責任医師又は治験依頼者のメディカルモニターが治験に参加できないと判断した者 (12) 治験薬初回投与開始前7日以内にセビリアオレンジ、グレープフルーツ又はこれらを含有したジュースを摂取した者 (13) 正常な消化管組織、消化管運動に影響を及ぼし、治験薬の吸収、代謝又は排泄を妨げる可能性のある併存疾患（腎機能障害は除く）がある者。炎症性腸疾患の既往がある者。スクリーニング前6ヵ月以内に消化性潰瘍又は膵炎の既往が

表 2.7.6.6-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
対象（続き）	ある者。過去に消化管手術（治験の 3 ヵ月より前に実施した虫垂切除術は除く）を実施した者。肝腎症候群又は腎炎症候群（糸球体腎炎）を有する者。 (14) 治験薬投与前 14 日以内に治験実施計画書で規定した併用禁止薬を使用した者 (15) 治験薬投与前 2 週間以内に医学的に必要な薬剤の用法・用量を変更した者 (16) 1 ヵ月以内にたばこ／ニコチン／電子たばこ製品を 1 日 10 本（又はそれに相当する量）を超えて使用した者 (17) 腎機能の変動又は急速な悪化がみられると治験責任医師により判断された者 (18) 血清カリウムが 6 mEq/L 以上の者 (19) 血清ナトリウムが 125 mEq/L 以下の者 (20) 活動性感染症の兆候を有する者 (21) 治験責任医師又は治験依頼者のメディカルモニターにより被験者の安全性又はデータの妥当性に影響を及ぼすと判断された医学的状態を有する者 (22) 治験実施計画書に記載された手順に従う意思がない又は従うことができない者 (23) 収縮期血圧が 90～160 mmHg、拡張期血圧が 45～95 mmHg 若しくは心拍数が 50～100 bpm（女性）又は 45～100 bpm（男性）の範囲外の者 (24) スクリーニング時の心電図の結果、以下のいずれかに該当する者 ・心拍数：45 bpm 未満又は 100 bpm 超（男性）、50 bpm 未満又は 100 bpm 超（女性） ・PR 間隔：120 msec 未満又は 220 msec 超 ・QRS 幅：70 msec 未満又は 120 msec 超 ・QTcF：480 msec 超 ・過去の心筋梗塞の形跡がある（再分極に伴う ST 部分の変化は含まない） ・臨床的に問題となる伝導障害がある〔例：左又は右の完全脚ブロック、房室ブロック（2 度以上）、ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群（アブレーション治療が行われていない場合）〕 ・3 秒を超える洞停止がある ・治験責任医師及び治験依頼者のメディカルモニターにより被験者の安全性に影響を及ぼすと判断された問題となる不整脈がある ・非持続性又は持続性心室頻拍がある（3 回以上連続した心室性期外収縮）
計画被験者数	16 例〔コホート 1（健康被験者）：8 例、コホート 2（重度の腎機能障害患者）：8 例〕
投与方法・投与量及び投与期間	本剤 40 mg を絶食（8 時間）下で単回経口投与
評価項目及び評価基準	1. 主要評価項目 TAK-385 未変化体の血漿中薬物動態学的パラメータ： AUC_{last}、AUC_{∞}、C_{max}、t_{max}、$t_{1/2z}$、CL/F、V_z/F 2. 副次評価項目 以下を含む安全性及び忍容性パラメータ： 有害事象、併用薬、臨床検査成績、心電図、バイタルサイン
解析方法	本治験では、解析対象集団として「安全性データの解析対象集団」及び「薬物動態データの解析対象集団」を設けた。「安全性データの解析対象集団」は「治験薬を少なくとも 1 回以上投与された被験者」と定義した。「薬物動態データの解析対象集団」は「血漿中薬物動態用検体が採取され、評価可能なデータを有する被験者」と定義した。 1. 薬物動態 薬物動態学的パラメータは、実際の投与時間及び検体採取時間に基づき算出した。モデルによらない解析を用いて、被験者ごとに、以下の TAK-385 未変化体の薬物動態学的パラメータを算出した。 AUC_{last}、AUC_{∞}、C_{max}、t_{max}、$t_{1/2z}$、CL/F、V_z/F TAK-385 未変化体の血漿中濃度について、コホートごとに治験実施計画書で規定された検体採取時間に基づき図表を作成し、要約統計量を示した。 対数変換した薬物動態学的パラメータ（AUC_{last}、AUC_{∞}及びC_{max}）を、コホートを固定効果とした分散分析により解析した。対数変換した薬物動態学的パラメータについて、腎機能障害患者と健康被験者の差の点推定値及びその 90%信頼区間を推定した。調整済み幾何平均値の比及びその 90%信頼区間を算出するため、差の点推定値及びその信頼区間を逆対数変換した。

表 2.7.6.6-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
解析方法（続き）	TAK-385 未変化体の血漿中薬物動態学的パラメータ（AUC_{last}、AUC_{∞}、C_{max}、$t_{1/2z}$）と腎機能〔クレアチニンクリアランス（Cockcroft-Gault 式）及び eGFR（Levey/MDRD 式）〕の関連性を、Pearson の相関係数、線形回帰モデルにより評価した。 2. 安全性 (1)　有害事象 有害事象とは、治験薬投与開始後に発現した事象又は現病歴が悪化した事象と定義した。有害事象は Medical Dictionary for Regulatory Activities （MedDRA） ver[redacted] を使用して読み替え、基本語（PT）及び器官別大分類（SOC）で要約した。すべての有害事象、重篤な有害事象について、コホートごとに発現例数及び発現率を示した。同一の被験者で同一の PT の事象が複数回発現した場合、その PT に 1 例として計上した。同一の被験者で同一の SOC の事象が複数回発現した場合、その SOC に 1 例として計上した。有害事象の治験薬との因果関係は、「関連なし」又は「関連あり」の 2 分類で評価した。 (2)　バイタルサイン、心電図所見及び臨床検査成績 コホート及び評価時点ごとに実測値及びベースラインからの変化量の要約統計量を算出した。
代表施設名及び施設数	[redacted]（治験責任医師：[redacted] MD）他 計 2 施設（米国）
治験期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.6.1.2 試験スケジュール

試験スケジュールを表 2.7.6.6-2 に示した。

表 2.7.6.6-2　試験スケジュール

Day	スクリーニング（Day 1 前 30 日以内）	投与期							中止時
		-1	1	2～3	4	5～6	7	8	
同意取得	X								
選択基準・除外基準	X								
人口統計学的データ	X								
身体所見（診察）（身長・体重を含む）	X							X[1)]	X[1)]
簡易身体所見（診察）		X							
既往歴（薬物、アルコール、たばこ及びカフェイン使用歴及び家族歴を含む）	X								
バイタルサイン	X	X	X[2)]		X			X	X
12 誘導心電図	X	X	X[2)]					X	X
妊娠検査	X	X							
尿中薬物・アルコール検査	X	X							
ヒト免疫不全ウイルス・B 型肝炎・C 型肝炎	X								
臨床検査	X	X					X		X
TAK-385 投与[3)]			X						
薬物動態用検体[4)]			X	X	X	X	X	X	
標準食			X	X	X	X	X	X	
有害事象／重篤な有害事象			X	X	X	X	X	X	X
併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X
入院		X							
退院								X	

治験総括報告書 Table 9-1（5.3.3.3-2）から引用
1)　身長及び体重は不要とした。
2)　投与前に実施した。
3)　8 時間絶食下で投与した。
4)　投与前、投与 0.5、1、2、3、4、6、8、12、24、48、72、96、120、144 及び 168 時間後に採取した。

2.7.6.6.2 試験成績

2.7.6.6.2.1 被験者の構成及びデータの取扱い

（1）被験者の内訳とその取扱い

16 例が本治験に組み入れられ、全例に治験薬が投与された。

16 例全例が治験を完了し、「薬物動態データの解析対象集団」及び「安全性データの解析対象集団」に採用された。

（2）人口統計学的及び他の基準値の特性

被験者の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.6-3 に示した。

表 2.7.6.6-3　人口統計学的及び他の基準値の特性

項目	コホート 1 TAK-385 40 mg (n=8)	コホート 2 TAK-385 40 mg (n=8)	計 (n=16)
性別〔例数（%）〕			
男性	6 (75.0)	6 (75.0)	12 (75.0)
女性	2 (25.0)	2 (25.0)	4 (25.0)
人種〔例数（%）〕			
黒人又はアフリカ系アメリカ人	2 (25.0)	1 (12.5)	3 (18.8)
アメリカインディアン又はアラスカ先住民	1 (12.5)	0	1 (6.3)
アジア人	0	0	0
ハワイ先住民又は太平洋諸島民	0	0	0
白人	5 (62.5)	6 (75.0)	11 (68.8)
その他	0	1 (12.5)	1 (6.3)
民族〔例数（%）〕			
ヒスパニック系又はラテン系	1 (12.5)	1 (12.5)	2 (12.5)
非ヒスパニック系及び非ラテン系	7 (87.5)	7 (87.5)	14 (87.5)
年齢（歳）			
平均値（標準偏差）	57.1 (12.53)	61.5 (11.21)	59.3 (11.71)
中央値	60.0	63.0	63.0
最小値、最大値	29, 70	38, 75	29, 75
体重（kg）			
平均値（標準偏差）	91.81 (11.513)	94.30 (14.817)	93.06 (12.883)
中央値	96.90	93.90	96.90
最小値、最大値	75.2, 103.8	74, 119	74, 119
身長（cm）			
平均値（標準偏差）	180.15 (6.926)	174.75 (8.845)	177.45 (8.165)
中央値	182.40	177.75	178.60
最小値、最大値	166.3, 187.3	161.1, 186.5	161.1, 187.3
BMI（kg/m^2）			
平均値（標準偏差）	28.20 (2.472)	30.90 (4.303)	29.55 (3.666)
中央値	29.00	31.40	30.15
最小値、最大値	23.8, 30.4	23.5, 37.6	23.5, 37.6
eGFR（$mL/min/1.73\ m^2$）			
平均値（標準偏差）	88.6 (13.85)	19.0 (5.53)	53.8 (37.37)
中央値	89.0	18.5	44.5
最小値、最大値	62, 112	11, 27	11, 112
CLcr（mL/min）			
平均値（標準偏差）	112.6 (12.72)	30.0 (5.24)	71.3 (43.69)
中央値	112.0	28.0	66.0
最小値、最大値	95, 134	23, 37	23, 134

治験総括報告書 Table 11-1（5.3.3.3-2）から引用
コホート 1：健康被験者、コホート 2：重度の腎機能障害患者
BMI：体格指数、CLcr：クレアチニンクリアランス、eGFR：推定糸球体濾過率

2.7.6.6.2.2 薬物動態の解析

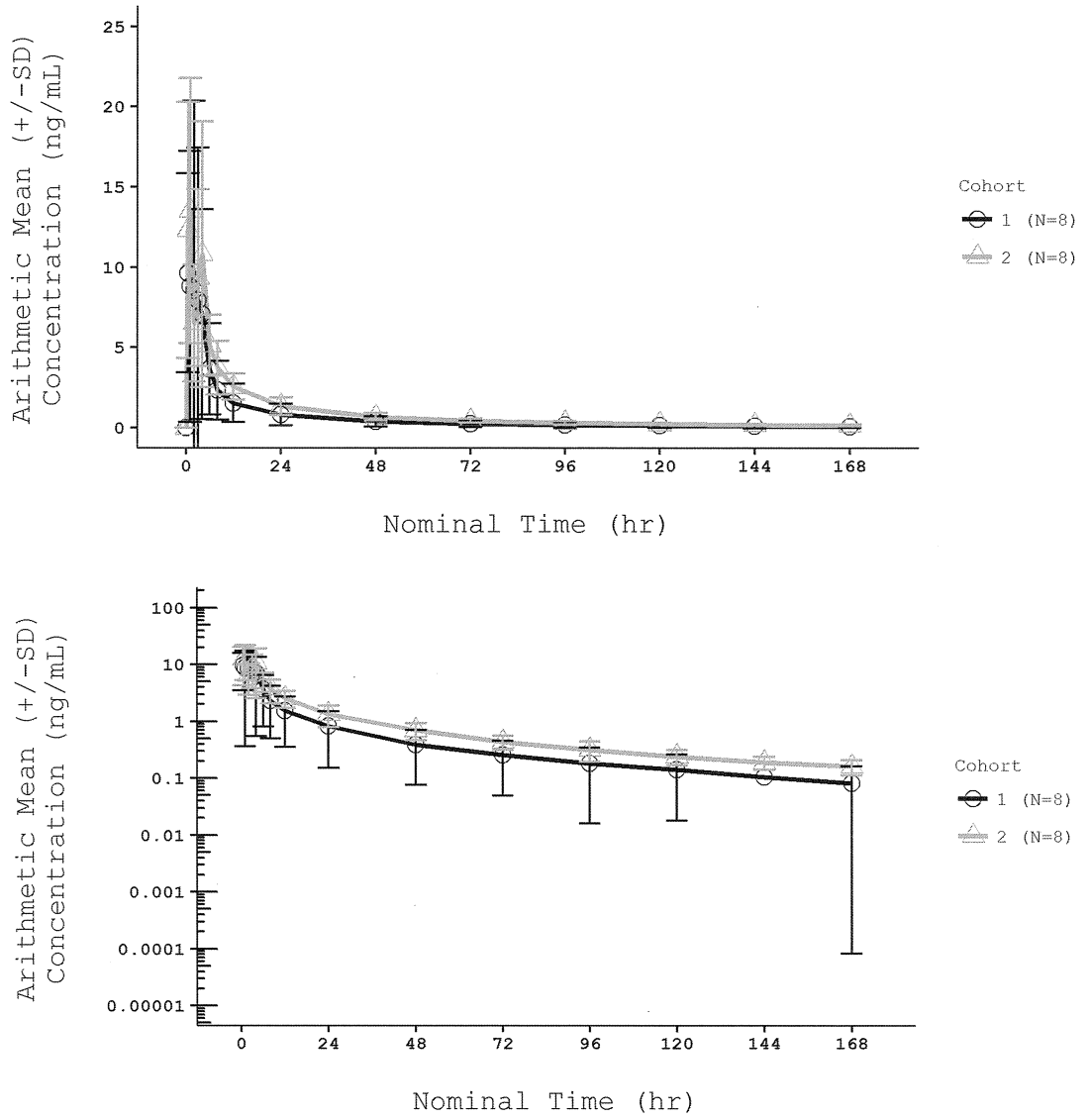
（1）TAK-385 未変化体の血漿中濃度

コホート 1（健康被験者）及びコホート 2（重度の腎機能障害患者）における TAK-385 未変化体の平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.6-1 に示した。

コホート 1（健康被験者）では、TAK-385 未変化体の血漿中濃度は、投与 24 時間後ではいずれの被験者でも測定可能であり、8 例中 5 例の被験者では最終評価時点である投与 168 時間後でも検出された。コホート 2（重度の腎機能障害患者）では、TAK-385 未変化体の血漿中濃度は、いずれの被験者も最終評価時点である投与 168 時間後まで測定可能であった。

TAK-385 未変化体の血漿中濃度は、いずれのコホートでも二相性の消失がみられたが、その平均値は、コホート 2（重度の腎機能障害患者）と比較してコホート 1（健康被験者）で低く推移した。

以上より、TAK-385 未変化体の血漿中濃度は、健康被験者と比較して、重度の腎機能障害患者で高く推移することが示された。



治験総括報告書 Figure 11-1（5.3.3.3-2）から引用
コホート 1：健康被験者、コホート 2：重度の腎機能障害患者
負のエラーバーは表示せず。

図 2.7.6.6-1　コホート 1（健康被験者）及びコホート 2（重度の腎機能障害患者）における TAK-385 未変化体の血漿中濃度推移（平均値・標準偏差）（薬物動態データの解析対象集団）

（2）TAK-385 未変化体の薬物動態学的パラメータ

コホート 1（健康被験者）及びコホート 2（重度の腎機能障害患者）における TAK-385 未変化体の血漿中薬物動態学的パラメータを表 2.7.6.6-4 に示した。

TAK-385 未変化体の血漿中曝露量における個体間の変動は、コホート 1（健康被験者）と比較してコホート 2（重度の腎機能障害患者）で小さかった（AUC_{∞}の変動係数：コホート 1 で 63.3%及びコホート 2 で 35.6%）。コホート 1 での変動が大きかった原因は、1 例の AUC_{last} がコホート 1 での幾何平均値と比較して約 85%低かったためと考えられた。加えて、この 1 例では、薬物動態プロファイルの終末相で定量下限を上回る十分な血漿中濃度データが得られなかったため、$t_{1/2z}$（及び外挿した AUC に基づくパラメータ）は報告されなかった。

表 2.7.6.6-4　コホート 1（健康被験者）及びコホート 2（重度の腎機能障害患者）における TAK-385 未変化体の血漿中薬物動態学的パラメータ（薬物動態データの解析対象集団）

パラメータ（単位）	コホート 1 (n=8)	コホート 2 (n=8)
C_{max} (ng/mL)	14.0 (65.7)	15.4 (53.2)
t_{max} (h)	0.76 (0.50, 4.00)	3.13 (0.50, 4.00)
AUC_{last} (h*ng/mL)	75.0 (119)	149 (36.3)
AUC_{∞} (h*ng/mL)	109 (63.3) [1)]	163 (35.6)
$t_{1/2z}$ (h)	68.6 (48.0) [1)]	58.9 (21.3)
CL/F (L/h)	366 (63.3) [1)]	246 (35.6)
V_z/F (L)	36200 (86.8) [1)]	20900 (43.0)

治験総括報告書 Table 11-3（5.3.3.3-2）を一部改変
コホート 1：健康被験者、コホート 2：重度の腎機能障害患者
t_{max} は中央値（最小値、最大値）、それ以外は幾何平均値（変動係数）を示した。変動係数=100*SQRT[exp(S^2)-1]（S：対数尺度上の標準偏差）。
1)　n=7（1 例は $t_{1/2z}$ 及び外挿に基づく薬物動態学的パラメータが評価できなかった）

（3）TAK-385 未変化体の薬物動態に及ぼす腎機能の影響

TAK-385 未変化体の薬物動態に及ぼす腎機能の影響を表 2.7.6.6-5 に示した。

TAK-385 未変化体の AUC はコホート 1（健康被験者）と比較してコホート 2（重度の腎機能障害患者）で 1.5～2 倍高かったが、C_{max} はいずれのコホートでも同程度であった。

表 2.7.6.6-5　TAK-385 未変化体の薬物動態に及ぼす腎機能の影響（薬物動態データの解析対象集団）

パラメータ（単位）	調整済み幾何平均値		調整済み幾何平均値の比	両側 90%信頼区間	
	コホート 2 (n=8)	コホート 1 (n=8)	（コホート 2/コホート 1）（%）	下限（%）	上限（%）
AUC_{last} (h*ng/mL)	149	75.0	199	106.34	370.70
AUC_{∞} (h*ng/mL)	163	109 [1)]	149	96.81	228.69
C_{max} (ng/mL)	15.4	14.0	110	67.63	178.62

治験総括報告書 Table 11-4、Table 14.2.3.1（5.3.3.3-2）を一部改変
コホート 1：健康被験者、コホート 2：重度の腎機能障害患者
対数変換した薬物動態学的パラメータを応答変数、コホートを固定効果とした分散分析により解析した。
1) n=7

また、曝露量が他の被験者と比較して約 10 倍低かったコホート 1（健康被験者）の 1 例を除外した解析を実施し（表 2.7.6.6-6）、全体の結果と比較した。

1 例を除外した解析では、TAK-385 未変化体の AUC はコホート 1（健康被験者）と比較してコホート 2（重度の腎機能障害患者）で 1.5 倍高かったが、C_{max} はいずれのコホートでも同程度であった。全体の結果と比較して、AUC_{last} 及び C_{max} の調整済み幾何平均値の比は 1 例を

除外した解析でわずかに低かった。なお、AUC_{∞}はコホート 1 の曝露量が低かった 1 例について報告されていないため、全体の解析と 1 例を除外した解析で同一であった。

表 2.7.6.6-6　TAK-385 未変化体の薬物動態に及ぼす腎機能の影響
〔コホート 1（健康被験者）の 1 例を解析から除外〕（薬物動態データの解析対象集団）

パラメータ（単位）	調整済み幾何平均値		調整済み幾何平均値の比	両側 90%信頼区間	
	コホート 2 (n=8)	コホート 1 (n=7)	（コホート 2/コホート 1）（%）	下限（%）	上限（%）
AUC_{last} (h*ng/mL)	149	98.0	152	97.52	237.16
AUC_{∞} (h*ng/mL)	163	109	149	96.81	228.69
C_{max} (ng/mL)	15.4	15.2	101	61.35	166.78

治験総括報告書 Table 11-5、Table 14.2.3.2（5.3.3.3-2）を一部改変
コホート 1：健康被験者、コホート 2：重度の腎機能障害患者
対数変換した薬物動態学的パラメータを応答変数、コホートを固定効果とした分散分析により解析した。

（4）TAK-385 未変化体の血漿中薬物動態学的パラメータと腎機能の関連性

TAK-385 未変化体の血漿中薬物動態学的パラメータと腎機能の関連性について、線形回帰モデルにより検討した結果を表 2.7.6.6-7 に示した。

TAK-385 未変化体の血漿中薬物動態学的パラメータ（C_{max}、AUC_{last}、AUC_{∞}及び$t_{1/2z}$）と腎機能（CLcr 及び eGFR）の間に統計学的に有意（有意水準：0.05）な関連性はみられなかった。

表 2.7.6.6-7　TAK-385 未変化体の血漿中薬物動態学的パラメータと腎機能の関連性
（線形回帰モデル）（薬物動態データの解析対象集団）

従属変数	独立変数	傾き	両側 95%信頼区間		p 値
			下限	上限	
C_{max} 1)	CLcr	-0.00843	-0.13	0.11	0.882
C_{max} 1)	eGFR	0.00547	-0.13	0.15	0.934
AUC_{last} 1)	CLcr	-0.699	-1.64	0.24	0.133
AUC_{last} 1)	eGFR	-0.702	-1.83	0.42	0.202
AUC_{∞} 2)	CLcr	-0.579	-1.57	0.41	0.228
AUC_{∞} 2)	eGFR	-0.569	-1.74	0.60	0.313
$t_{1/2z}$ 2)	CLcr	0.239	-0.05	0.53	0.0988
$t_{1/2z}$ 2)	eGFR	0.216	-0.14	0.57	0.212

治験総括報告書 Table 11-6（5.3.3.3-2）を一部改変
CLcr：クレアチニンクリアランス、eGFR：推定糸球体濾過率
1) n=16
2) n=15

TAK-385 未変化体の血漿中薬物動態学的パラメータと腎機能について、Pearson の相関係数を表 2.7.6.6-8 に示した。

線形回帰モデルの結果と同様に、TAK-385 未変化体の血漿中薬物動態学的パラメータ（C_{max}、AUC_{last}、AUC_{∞}及び$t_{1/2z}$）と腎機能（CLcr 及び eGFR）の間に統計学的に有意（有意水準：0.05）な関連性はみられなかった。

表 2.7.6.6-8　TAK-385 未変化体の血漿中薬物動態学的パラメータと腎機能の関連性（Pearson の相関係数）（薬物動態データの解析対象集団）

従属変数	独立変数	相関係数	両側 95%信頼区間		p 値
			下限	上限	
C_{max} [1)]	CLcr	-0.0404	-0.53	0.46	0.882
C_{max} [1)]	eGFR	0.0224	-0.48	0.51	0.934
AUC_{last} [1)]	CLcr	-0.392	-0.74	0.13	0.133
AUC_{last} [1)]	eGFR	-0.337	-0.71	0.19	0.202
AUC_{∞} [2)]	CLcr	-0.331	-0.72	0.22	0.228
AUC_{∞} [2)]	eGFR	-0.280	-0.69	0.27	0.313
$t_{1/2z}$ [2)]	CLcr	0.442	-0.09	0.78	0.0988
$t_{1/2z}$ [2)]	eGFR	0.342	-0.21	0.73	0.212

治験総括報告書 Table 11-7（5.3.3.3-2）を一部改変
CLcr：クレアチニンクリアランス、eGFR：推定糸球体濾過率
1) n=16
2) n=15

2.7.6.6.2.3 安全性の評価

（1）有害事象

治験期間中にみられたすべての有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象について、発現例数及び発現頻度を SOC 及び PT ごとに表 2.7.6.6-9 及び表 2.7.6.6-10 に示した。

治験期間を通してみられた有害事象の発現頻度は、31.3%（5/16 例）であった。また、コホートごとの有害事象の発現頻度は、コホート 1（健康被験者）で 50.0%（4/8 例）及びコホート 2（重度の腎機能障害患者）で 12.5%（1/8 例）であり、コホート 2（重度の腎機能障害患者）と比較してコホート 1（健康被験者）で高かった。

コホート 1（健康被験者）では、8 例中 4 例（50.0%）に有害事象がみられた。2 例以上にみられた有害事象はなかった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象として、末梢性浮腫及びほてりが各 1 例にみられた。有害事象の程度はいずれも軽度であった。いずれの有害事象も、転帰は治験終了までに回復となった。上気道感染及び背部痛各 1 例に対して、併用薬が用いられた。

コホート 2（重度の腎機能障害患者）では、8 例中 1 例（12.5%）に中等度の高カリウム血症がみられた。本事象は、治験薬との因果関係が否定された。本事象は、アセトアミノフェン 20 mg を 1 日のみ 1 日 2 回経口投与により、治験終了までに回復した。

いずれのコホートでも、高度の有害事象、重篤な有害事象、死亡及び治験中止に至った有害事象はみられなかった。

表 2.7.6.6-9　有害事象の発現頻度（安全性データの解析対象集団）

SOC PT	コホート 1 TAK-385 40 mg (n=8)	コホート 2 TAK-385 40 mg (n=8)	計 (n=16)
有害事象発現例数	4 (50.0)	1 (12.5)	5 (31.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (12.5)	0	1 (6.3)
疲労	1 (12.5)	0	1 (6.3)
末梢性浮腫	1 (12.5)	0	1 (6.3)
感染症および寄生虫症	1 (12.5)	0	1 (6.3)
上気道感染	1 (12.5)	0	1 (6.3)
代謝および栄養障害	0	1 (12.5)	1 (6.3)
高カリウム血症	0	1 (12.5)	1 (6.3)
筋骨格系および結合組織障害	2 (25.0)	0	2 (12.5)
背部痛	1 (12.5)	0	1 (6.3)
筋骨格不快感	1 (12.5)	0	1 (6.3)
血管障害	1 (12.5)	0	1 (6.3)
ほてり	1 (12.5)	0	1 (6.3)

治験総括報告書 Table 12-3（5.3.3.3-2）を一部改変
コホート 1：健康被験者、コホート 2：重度の腎機能障害患者
PT：基本語、SOC：器官別大分類
数字は例数、（）内は%
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]

表 2.7.6.6-10　治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度
（安全性データの解析対象集団）

SOC PT	コホート 1 TAK-385 40 mg (n=8)	コホート 2 TAK-385 40 mg (n=8)	計 (n=16)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象発現例数	2 (25.0)	0	2 (12.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (12.5)	0	1 (6.3)
末梢性浮腫	1 (12.5)	0	1 (6.3)
血管障害	1 (12.5)	0	1 (6.3)
ほてり	1 (12.5)	0	1 (6.3)

治験総括報告書 Table 12-4（5.3.3.3-2）を一部改変
コホート 1：健康被験者、コホート 2：重度の腎機能障害患者
PT：基本語、SOC：器官別大分類
数字は例数、（）内は%
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]

（2）臨床検査値

血液生化学検査に関連する有害事象として、中等度の高カリウム血症が 1 例にみられた。

その他、被験者ごとの、血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査の各項目でベースラインからの変化がみられたものの臨床的に重要なものではなく、臨床的に重要な傾向もみられなかった。

（3）バイタルサイン及び安全性に関連する他の観察項目

臨床的に問題となる変化はみられず、バイタルサイン、心電図異常に関連する有害事象はみられなかった。

2.7.6.6.3 結論

本治験では、健康被験者 8 例及び重度の腎機能障害患者 8 例に本剤 40 mg を単回投与した。

薬物動態について、TAK-385 未変化体の AUC は、健康被験者と比較して重度の腎機能障害患者で 2 倍高く、TAK-385 未変化体の曝露量が極めて低かった健康被験者の 1 例を除いた解析では、1.5 倍高かった。C_{max} 及び $t_{1/2z}$ は、健康被験者と重度の腎機能障害患者で同程度であった。TAK-385 未変化体の血漿中薬物動態学的パラメータと腎機能の間に、統計学的に有意な関連性はみられなかった。

安全性について、健康被験者及び重度の腎機能障害患者に対して本剤 40 mg を単回投与したときの忍容性は、いずれも良好であった。有害事象の発現頻度は、重度の腎機能障害患者と比較して健康被験者で高かった。いずれのコホートでも高度の有害事象、重篤な有害事象、死亡及び治験中止に至った有害事象はみられなかった。バイタルサイン、心電図所見及び臨床検査値に、明らかな問題はみられなかった。

2.7.6.7 国内第 1 相エリスロマイシンとの薬物相互作用試験（CPH-010 試験）

：添付資料番号 5.3.3.4-1（評価）

2.7.6.7.1 試験方法

2.7.6.7.1.1 概要

試験方法の概要を表 2.7.6.7-1 に示した。

表 2.7.6.7-1　試験方法の概要

項目	内容
治験の標題	健康成人男女を対象に TAK-385 の薬物動態に及ぼすエリスロマイシンの影響を検討するための第 1 相非盲検薬物間相互作用試験
治験の目的	主目的： 日本人の健康成人男女を対象として、TAK-385（以下、本剤）の薬物動態に及ぼすエリスロマイシンの影響を検討する。 副目的： 日本人の健康成人男女を対象として、本剤の安全性及び忍容性に及ぼすエリスロマイシンの影響を検討する。
治験の種類	第 1 相、薬物動態試験
治験デザイン	本治験は、日本人の健康成人男女を対象として、本剤の薬物動態に及ぼすエリスロマイシンの影響を検討する第 1 相非盲検薬物相互作用試験である。 本剤を単独投与した際と CYP3A4 阻害剤であるエリスロマイシン定常状態下で本剤を投与した際の TAK-385 未変化体の血漿中濃度、尿中排泄率及び安全性を比較し、本剤に及ぼすエリスロマイシンの影響を検討した。 本剤 20 mg を Day 1 及び Day 15 の朝食 30 分前に単回経口投与し、エリスロマイシン 300 mg/回を Day 10 から Day 19 まで 1 日 4 回（毎食 30 分前及び就寝前）10 日間反復経口投与した。Day 15 の朝食 30 分前は、エリスロマイシン 300 mg 及び本剤 20 mg の併用投与とした。 治験薬投与開始後の評価期間を 27 日間とした。
対象	1. 対象 日本人の健康成人男女 2. 選択基準 以下の基準のすべてを満たす者を対象とした。 (1) 治験の内容を理解し、それを遵守する能力があると治験責任医師又は治験分担医師が判断した者 (2) 治験手順が行われる前に、同意・説明文書に被験者による署名及び日付記入ができる者 (3) 日本人の健康成人男女 (4) 同意取得時に 20 歳以上 45 歳以下である者 (5) スクリーニング時及び Day -1 時に体重が女性 40 kg、男性 50 kg 以上、体格指数（BMI）が 18.5 kg/m^2 以上 25.0 kg/m^2 未満である者 (6) 女性の場合、同意取得時から遡って、3 周期以上連続する月経周期を有する者 (7) 妊娠する可能性のある女性パートナーを持つ男性の場合、同意取得時からエリスロマイシンの最終投与後 12 週まで、適切な避妊の実施に同意する者 (8) 男性パートナーを持つ、妊娠する可能性のある女性の場合、同意取得時からエリスロマイシンの最終投与後 12 週まで、適切な避妊の実施に同意する者 (9) カフェイン含有品及びアルコール含有品を入院時（Day -1）72 時間前から最終観察終了まで控えることが可能である者 (10) 激しい運動を入院時（Day -1）72 時間前から最終観察終了まで控えることが可能である者 3. 除外基準 以下の基準のいずれかに抵触する者は対象から除外した。 (1) TAK-385 初回投与開始前 16 週（112 日）以内に他の治験薬の投与を受けた者 (2) 過去に治験で TAK-385 の投与を受けたことがある者 (3) 治験実施医療機関の従業員、その家族、又は本治験の実施に関わる治験実施医療機関の従業員と依存した関係にある者（例：配偶者、親、子供、兄弟姉妹）、若しくは強制の下に同意するおそれがある者

表 2.7.6.7-1　試験方法の概要（続き）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>対象（続き）</td><td>(4) コントロール不良かつ臨床的に問題のある神経、循環器、肺、肝、腎、代謝、消化器、泌尿器又は内分泌疾患、その他の異常を有しており、治験参加や治験結果に影響を与える可能性がある者
(5) 月経異常と診断されている女性
(6) 診断のつかない異常性器出血を認める女性
(7) 薬物に対して過敏症又はアレルギーを有する者
(8) 過去にマクロライド系抗生物質製剤を投与した際に、投与中止に至るような副作用が認められたことが分かっている者
(9) スクリーニング時に薬物濫用の尿検査又は呼気アルコール検査結果が陽性である者
(10) スクリーニング時の来院前 1 年以内に薬物濫用（不法な薬物の使用と定義する）又はアルコール依存症の既往がある者、若しくは治験期間中、アルコール摂取及び薬物使用をやめる意思のない者
(11) 併用禁止薬、ビタミン剤又は下表に記載される食品の摂取が必要な者（各項目の併用禁止期間は下表参照）
併用禁止薬及び食品
<table>
<tr><th>入院（Day -1）28 日前</th><th>入院（Day -1）14 日前</th><th>入院（Day -1）72 時間前</th></tr>
<tr><td>処方薬*
栄養補助食品（セントジョーンズワート、朝鮮人参、カバカバ、イチョウ、漢方薬及びメラトニンを含有するもの）
予防接種／ワクチン
ニコチン含有品
OTC 薬（市販薬）
ビタミン剤</td><td>グレープフルーツ又はダイダイ系（酸味の強い）オレンジ（セビリアオレンジ類）を含有する飲食物</td><td>アルコール含有品
カフェイン含有品
アブラナ科の野菜、ケシの実又は炭で焼いた食べ物</td></tr>
</table>
*経口避妊薬及び性ホルモン製剤（ノルエチンドロン、ノルエチステロン、メドロキシプロゲステロン、エストロゲン製剤又はその他のプロゲスチン等）、ゴナドトロピン放出ホルモン類似体、ジエノゲスト、ダナゾール又はアロマターゼ阻害剤は入院（Day -1）16 週（112 日）前から併用禁止とする〔ただし、1 ヵ月及び 3 ヵ月の徐放性製剤については各々、20 週（140 日）前及び 28 週（196 日）前から併用禁止とする〕。

(12) 入院（Day -1）前 16 週（112 日）以内に、経口避妊薬及び性ホルモン製剤（ノルエチンドロン、ノルエチステロン、メドロキシプロゲステロン、エストロゲン製剤又はその他のプロゲスチン等）、ゴナドトロピン放出ホルモン（GnRH）類似体、ジエノゲスト、ダナゾール又はアロマターゼ阻害剤を使用した者〔ただし、1 ヵ月及び 3 ヵ月の徐放性製剤については各々、入院前 20 週（140 日）及び 28 週（196 日）以内とする〕
(13) 妊娠している又は授乳中の女性。同意取得時からエリスロマイシンの最終投与後 12 週までに妊娠の予定がある女性又はその期間中に卵子を提供する予定のある女性
(14) 同意取得時からエリスロマイシンの最終投与後 12 週までに、精子を提供する予定のある男性
(15) 現在、心血管、中枢神経系、肝、造血疾患、腎不全、代謝又は内分泌障害、重篤なアレルギー、喘息、低酸素血、高血圧、血栓塞栓症、痙攣、アレルギー性発疹、胃腸疾患（偽膜性大腸炎）、精神疾患（特にうつ様症状）及びそれに起因する自殺企図等を有する者。GnRH 類似体服用が禁忌となる疾患又は治験実施に影響を及ぼす可能性のある疾患が妥当に疑われる既往歴、身体所見（診察）又は安全性臨床検査所見がある者。これには消化性潰瘍疾患、痙攣性疾患及び不整脈等が含まれる。
(16) 薬物の吸収に影響を及ぼす可能性のある消化器系疾患（吸収不良、食道逆流、消化性潰瘍疾患、びらん性食道炎、頻繁な胸やけ又は外科的介入）を現在認める又は最近（6 ヵ月以内）認めた者
(17) 癌の既往がある者</td></tr>
</table>

表 2.7.6.7-1　試験方法の概要（続き）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>対象（続き）</td><td>(18) スクリーニング時に B 型肝炎表面抗原、C 型肝炎抗体、ヒト免疫不全ウイルス抗原・抗体及び梅毒血清反応のいずれかが陽性である者
(19) 入院（Day -1）前 28 日以内にニコチン含有製品（巻きたばこ、パイプ、葉巻、噛みたばこ、ニコチンパッチ又はニコチンガム等）を使用した者、治験期間中にこれらの製品をやめる意志のない者
(20) 末梢静脈からの採血が困難な者
(21) TAK-385 初回投与開始前 4 週（28 日）以内に 200 mL 以上の全血を採取した者、TAK-385 初回投与開始前 12 週（84 日）以内に 400 mL 以上の全血を採取した男性又は TAK-385 初回投与開始前 16 週（112 日）以内に 400 mL 以上の全血を採取した女性
(22) TAK-385 初回投与開始前 52 週（364 日）以内に、合計 800 mL 以上の全血を採取した男性又は合計 400 mL 以上の全血を採取した女性
(23) TAK-385 初回投与開始前 2 週（14 日）以内に血液成分を採取した者
(24) スクリーニング時又は入院時（Day -1）の心電図所見で、臨床的に問題のある心電図の異常が認められた者又は QTc 間隔（Fridericia's 補正式にて算出）が 450 ms を超える者
(25) QT 延長症候群、Torsades de pointes（TdP）又は TdP に対する危険因子（心不全、低カリウム血症、QT 延長症候群の家族歴、等）の既往歴のある者
(26) スクリーニング時又は入院時（Day -1）に臨床的に問題のある原疾患を示唆する臨床検査値の異常を認めた者又は次の項目の異常値が認められた者：治験実施医療機関の基準値上限の 1.5 倍を超える ALT 又は AST
(27) 治験実施計画書に従う可能性の低い又はその他の理由で不適と治験責任医師又は治験分担医師が判断する者</td></tr>
<tr><td>計画被験者数</td><td>20 例（男女各 10 例）</td></tr>
<tr><td>投与方法・投与量及び投与期間</td><td>適格性が確認された被験者に対し、下表のとおり治験薬を投与した。
<table>
<tr><th>Day</th><th>1</th><th>2～9</th><th>10～14</th><th>15</th><th>16～19</th><th>投与方法</th></tr>
<tr><td>TAK-385
20 mg/回</td><td>●</td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td>1 日 1 回
（朝食 30 分前）
経口投与</td></tr>
<tr><td>エリスロマイシン
300 mg/回</td><td></td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>1 日 4 回
（毎食 30 分前及び就寝前）
経口投与</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>評価項目及び評価基準</td><td>1. 主要評価項目
薬物動態：TAK-385 未変化体の血漿中濃度及び尿中排泄率
2. 副次評価項目
安全性：有害事象、バイタルサイン、体重、心電図所見及び臨床検査成績</td></tr>
<tr><td>解析方法</td><td>1. 薬物動態
「薬物動態データの解析対象集団」を対象とし、以下の集計を行った。「薬物動態データの解析対象集団」は、「治験薬が投与された被験者のうち、重大な治験実施計画書違反もなく、最低限の試験計画規定を完了し、薬物動態が評価可能な被験者」として定義した。
(1) 血漿中濃度
投与 120 時間後までの TAK-385 の血漿中濃度推移より下記の薬物動態学的パラメータをモデルによらない解析により推定した。
AUC_{120}、AUC_{last}、$AUMC_{last}$、$MRT_{last,ev}$、C_{max}、t_{max}、AUC_{∞}、λ_z、$t_{1/2z}$、CL/F、V_z/F、$AUMC_{\infty}$、$MRT_{\infty,ev}$
治験実施計画書規定の採血時間ごとに TAK-385 未変化体の血漿中濃度の要約統計量を投与期（本剤単独投与期、併用投与期）ごとに算出するとともに、本剤単独投与期及び併用投与期を同一グラフ上に表示した推移図（個別及び平均・標準偏差）を作成した。また、上記の薬物動態学的パラメータ〔ただし、$AUMC_{last}$ と $AUMC_{\infty}$は除く〕の要約統計量を投与期（本剤単独投与期、併用投与期）ごとに算出した。さらに、対数変換した AUC_{∞}、AUC_{120}、AUC_{last}、C_{max} を従属変数、投与条件を固定効果とした分散分析を適用し、投与条件の比（併用投与期／本剤単独投与期）の両側</td></tr>
</table>

表 2.7.6.7-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
解析方法（続き）	信頼区間（信頼係数：90%、95%）を算出した。なお、参考までに、対数変換しない場合についても同様の検討を行った。また、t_{max}、$MRT_{\infty,ev}$、λ_zについても、必要に応じ自然対数変換した後、分散分析を適用し、エリスロマイシン反復投与の影響を検討した。なお、性別を考慮した解析も実施した。 (2)　尿中排泄率 TAK-385 未変化体の採尿間隔ごとの尿中薬物濃度及び尿量に基づき、各採尿間隔ごとの分画尿中排泄率（% of 投与量）を算出し、分画尿中排泄率を積算して各採尿間隔までの累積尿中排泄率（% of 投与量）を被験者ごとに算出した。 上記の各採尿間隔までの累積尿中排泄率（% of 投与量）について要約統計量を投与期（本剤単独投与期、併用投与期）ごとに算出し、本剤単独投与期及び併用投与期を同一グラフ上に表示した推移図（個別及び平均・標準偏差）を作成した。 2. 安全性 「安全性データの解析対象集団」を対象とし、以下の集計を行った。「安全性データの解析対象集団」は「治験薬を少なくとも 1 回以上投与された被験者」と定義した。 なお、各投与期の定義は、「本剤単独投与期」が Day 1 の本剤初回投与から Day 10 のエリスロマイシン朝食前投与前まで、「エリスロマイシン単独投与期」が Day 10 のエリスロマイシン朝食前投与から Day 15 の本剤投与前まで、「併用投与期」が Day 15 の本剤投与以降とした。 (1)　有害事象 有害事象とは、治験薬投与開始後に発現した事象又は現病歴が悪化した事象とした。有害事象は Medical Dictionary for Regulatory Activities （MedDRA）ver[redacted]を使用して読み替え、基本語（PT）及び器官別大分類（SOC）で要約した。同一の被験者で同一の PT の事象が複数回発現した場合、その PT に 1 例として計上した。同一の被験者で同一の SOC の事象が複数回発現した場合、その SOC に 1 例として計上した。有害事象の治験薬との因果関係は、「関連なし」又は「関連あり」の 2 分類で評価した。有害事象について、すべての有害事象、程度別、因果関係が否定できない有害事象、因果関係が否定できない有害事象の程度別及び投与中止に至った有害事象について、SOC 及び PT 別に頻度集計を投与期（本剤単独投与期、エリスロマイシン単独投与期、併用投与期）ごとに行った。SOC はアルファベット順、PT は頻度の多い順に表示した。また、すべての有害事象について、SOC 別の頻度集計及び PT 別の頻度集計を投与期（本剤単独投与期、エリスロマイシン単独投与期、併用投与期）ごとに行い、頻度の多い順に表示した。なお、重篤な有害事象が発現した場合には、その発現率を算出した。 (2)　バイタルサイン、体重、心電図所見及び臨床検査成績 計量値については、ベースライン、各評価時点の観測値、ベースラインからの変化量について、要約統計量を算出した。 計数値及び基準値等に基づく判定結果については、検査項目ごとに治験薬投与前後のクロス表（正異判定や定性の臨床検査値等）を作成した。
代表施設名及び施設数	[redacted]（治験責任医師：[redacted]） 計 1 施設
治験期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.7.1.2 試験スケジュール

試験スケジュールを表 2.7.6.7-2 に示した。

表 2.7.6.7-2　試験スケジュール

		スクリーニング期		投与期間															後観察期	中止時
				TAK-385 単独投与期							エリスロマイシン単独投与期				併用投与期					
Day		-28～-2 スクリーニング検査	-1	1[13]	2	3	4～5	6[14]	7～8	9	10	11～12	13	14	15	16	17	18～19	20[14]	27
入退院／外来		外来	来院	入院				退院		来院	入院								退院	外来	入院／外来
同意取得		X																			
選択基準・除外基準		X	X	X																	
人口統計学的データ、既往歴、前治療薬、現病歴		X																			
TAK-385 投与[1]				X											X						
エリスロマイシン投与[2]											X	X	X	X	X	X	X	X			
身体所見（診察）		X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
バイタルサイン[3]		X	X	X				X			X			X	X				X	X	X
12 誘導心電図[4]		X	X	X							X				X				X		X
身長[5]・BMI		X	X																		
体重		X	X																X		X
併用薬		X																			
臨床検査[6]		X	X			X		X		X				X			X		X		X
免疫検査・尿中薬物検査・呼気アルコール検査		X																			
妊娠検査（hCG）[7]		X	X																	X	X
PGx 用検体採取[8]				X																	
未変化体濃度測定	血漿中 TAK-385[9]			X	X	X	X	X							X	X	X	X	X	X	X
	血漿中エリスロマイシン[10]												X	X	X	X	X	X			
	尿中 TAK-385[11]			X	X	X	X	X							X	X	X	X	X		
有害事象評価		X[12]		X																	

治験総括報告書 Table 9.d（5.3.3.4-1）から引用
BMI：体格指数、hCG：ヒト絨毛性ゴナドトロピン、PGx：ファーマコゲノミクス

1) 1 日 1 回 7:00 に投与した。
2) 1 日 4 回 7:00、13:00、19:00 及び 23:00 に投与した。
3) Day 14 は 9:00 に、Day 1、Day 10 及び Day 15 は朝食前の各治験薬投与前及び 9:00 に血圧・脈拍・呼吸数・体温を測定した。
4) Day 1、Day 10 及び Day 15 は 9:00 に測定した。
5) 身長の測定はスクリーニング検査時のみ実施した。
6) 血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査とした。投与がある日は朝の投与前に実施した。
7) 妊娠する可能性のある女性のみ実施した。
8) 別途文書による同意が得られた被験者のみ採血を実施した。
9) 採血を TAK-385 投与前、投与 0.5、1、1.5、2、4、6、8、10、12、16、24、36、48、72、96、120 時間後及び後観察期に実施した。
10) 採血を朝食前のエリスロマイシン投与前に実施した。
11) 採尿を TAK-385 投与前、投与 0～4、4～8、8～12、12～24、24～48、48～72、72～96 及び 96～120 時間後に実施した。TAK-385 投与後 120 時間以内に中止した場合は、中止時までの蓄尿とした。
12) Day 1 の TAK-385 初回投与開始前は pretreatment event を収集した。
13) TAK-385 初回投与日を Day 1 とした。
14) すべての検査・観察・評価終了後に退院することとした。

2.7.6.7.2 試験成績

2.7.6.7.2.1 被験者の構成及びデータの取扱い

（1）被験者の内訳とその取扱い

本治験では、48 例がスクリーニング検査を受け、20 例に治験薬が投与された。20 例全例が治験を完了した。

治験薬が投与された 20 例全例が「薬物動態データの解析対象集団」及び「安全性データの解析対象集団」に採用された。

（2）人口統計学的及び他の基準値の特性

被験者の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.7-3 に示した。

身長、体重及び喫煙状況を除き、男性と女性の層間で大きな違いはみられなかった。

表 2.7.6.7-3　人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性データの解析対象集団）

項目	カテゴリ	男性 (n=10)	女性 (n=10)	計 (n=20)
年齢（歳）	平均値	27.8	24.4	26.1
	標準偏差	3.88	3.44	3.97
身長（cm）	平均値	170.1	157.5	163.8
	標準偏差	3.54	4.33	7.52
体重（kg）	平均値	65.34	50.25	57.80
	標準偏差	6.014	6.470	9.843
BMI (kg/m^2)	平均値	22.49	20.17	21.33
	標準偏差	1.488	1.947	2.064

治験総括報告書 Table 11.b（5.3.3.4-1）から引用
BMI：体格指数

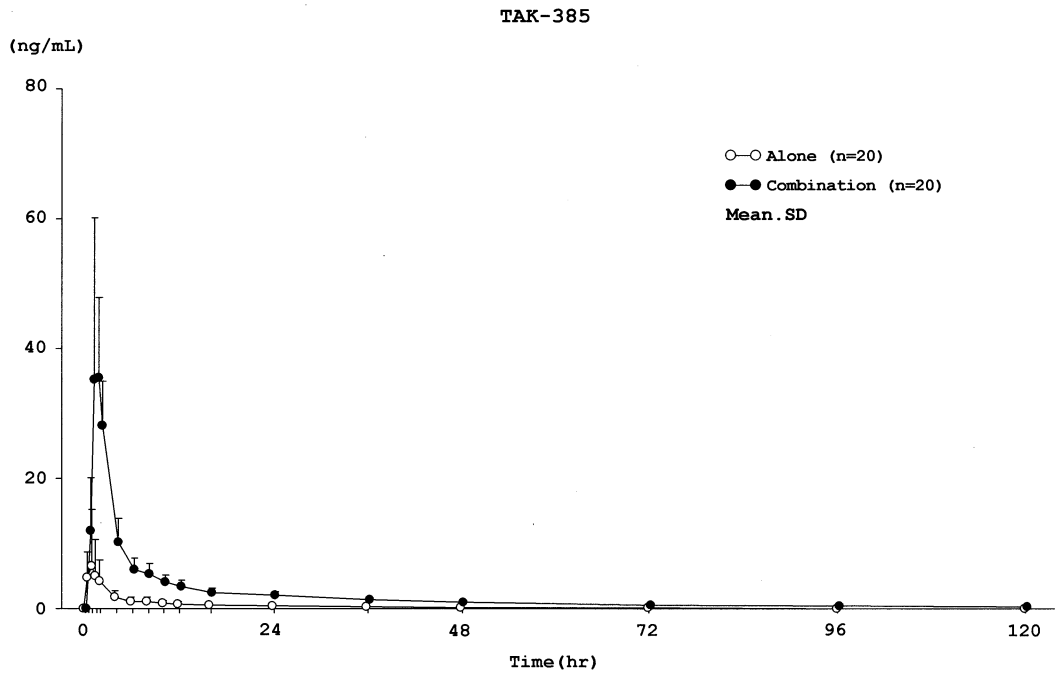
2.7.6.7.2.2 薬物動態の解析

（1）TAK-385 未変化体の薬物動態に及ぼすエリスロマイシン反復投与の影響

1）TAK-385 未変化体の血漿中濃度

本剤 20 mg 単独投与期（Day 1）及びエリスロマイシン 300 mg を 1 日 4 回反復投与との本剤 20 mg 併用投与期（以下、エリスロマイシンとの併用投与期）（Day 15）の TAK-385 未変化体の平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.7-1 に示した。

投与直後の TAK-385 未変化体の血漿中濃度は、本剤の単独投与期と比較してエリスロマイシンとの併用投与期で高かった。t_{max} の中央値は本剤の単独投与期が 1 時間、エリスロマイシンとの併用投与期が 1.5 時間であった。t_{max} 以降、TAK-385 未変化体の血漿中濃度は、本剤の単独投与期及びエリスロマイシンとの併用投与期のいずれも 4～6 時間で急速に低下し、その後緩徐に低下した。$t_{1/2z}$ の平均値（標準偏差）は本剤の単独投与期が 45.54（13.118）時間、エリスロマイシンとの併用投与期が 44.36（5.0034）時間であり、同程度であった。本剤の単独投与期及びエリスロマイシンとの併用投与期の C_{max} の平均値（標準偏差）はそれぞれ 9.191（8.6165）ng/mL 及び 44.48（19.828）ng/mL、AUC_{∞} の平均値（標準偏差）はそれぞれ 45.03（25.845）h*ng/mL 及び 253.2（63.242）h*ng/mL であり、いずれも本剤の単独投与期と比較してエリスロマイシンとの併用投与期で高かった。



治験総括報告書 Figure 11.a（5.3.3.4-1）から引用

図 2.7.6.7-1　Day 1 及び Day 15 の TAK-385 未変化体の血漿中濃度推移（平均値・標準偏差）（薬物動態データの解析対象集団）

2）エリスロマイシン未変化体のトラフ時血漿中濃度

Day 1 及び Day 15 に本剤 20 mg を単回投与し、Day 10～Day 19 にエリスロマイシン 300 mg を 1 日 4 回反復投与したときの、Day 13～Day 19 のエリスロマイシンの平均トラフ時血漿中濃度推移を図 2.7.6.7-2 に示した。

エリスロマイシンのトラフ時血漿中濃度の平均値（標準偏差）は、117.9（76.630）ng/mL から 262.4（217.52）ng/mL の範囲内であった。いずれの被験者でも、エリスロマイシンのトラフ時血漿中濃度はほぼ一定に推移した。