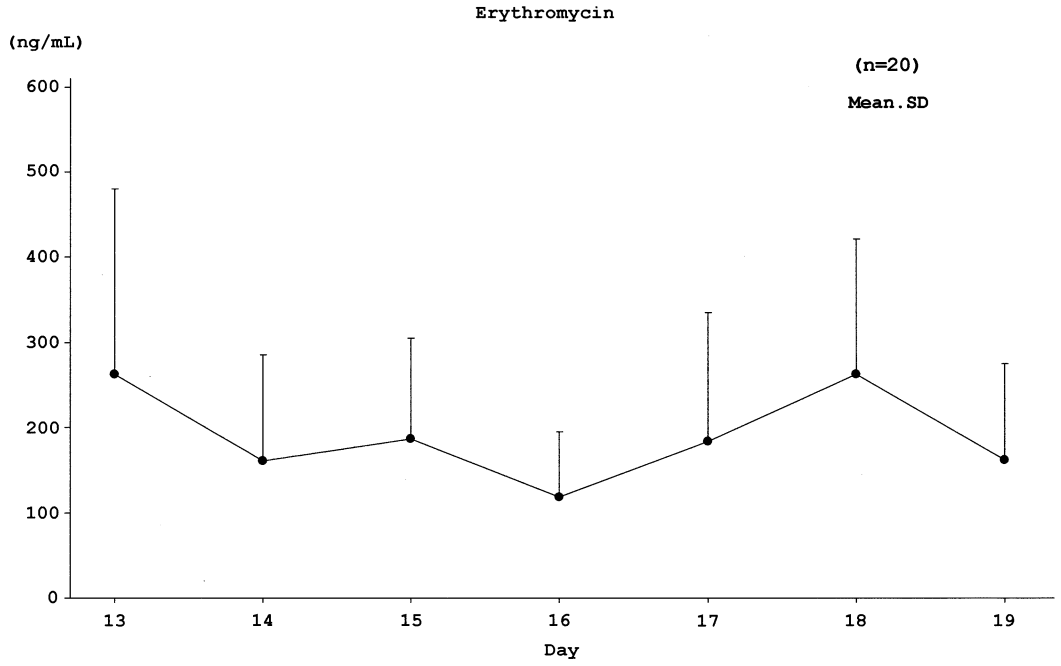


治験総括報告書 Figure 11.c（5.3.3.4-1）から引用

図 2.7.6.7-2　エリスロマイシンのトラフ時血漿中濃度推移（平均値・標準偏差）（薬物動態データの解析対象集団）

3）TAK-385 未変化体の薬物動態学的パラメータ

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（Day 15）の TAK-385 未変化体の薬物動態学的パラメータを表 2.7.6.7-4 に、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を表 2.7.6.7-5 に示した。

TAK-385 未変化体の AUC_{∞}及び C_{max} について、本剤の単独投与期とエリスロマイシンとの併用投与期の比（併用投与期／単独投与期）とその両側 95%信頼区間はそれぞれ 624.66%（[513.20, 760.33]%）及び 617.95%（[449.57, 849.39]%）であった。TAK-385 未変化体の AUC 及び C_{max} 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に約 6 倍増加した。

表 2.7.6.7-4　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	単独投与 (n=20)	併用投与 (n=20)
AUC_{120} (h*ng/mL)	平均値	42.03	235.0
	標準偏差	24.130	59.047
AUC_{last} (h*ng/mL)	平均値	42.03	235.0
	標準偏差	24.130	59.047
C_{max} (ng/mL)	平均値	9.191	44.48
	標準偏差	8.6165	19.828
t_{max} (h)	中央値	1.000	1.500
	最小値，最大値	0.500, 2.00	1.00, 2.00
AUC_{∞} (h*ng/mL)	平均値	45.03	253.2
	標準偏差	25.845	63.242
$t_{1/2z}$ (h)	平均値	45.54	44.36
	標準偏差	13.118	5.0034
CL/F (L/h)	平均値	575.9	84.25
	標準偏差	289.47	22.683
V_z/F (L)	平均値	38170	5423
	標準偏差	25702	1795.0
$MRT_{\infty,ev}$ (h)	平均値	32.47	33.57
	標準偏差	5.6189	3.4811

治験総括報告書 Table 11.d（5.3.3.4-1）を一部改変

表 2.7.6.7-5　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（薬物動態データの解析対象集団）

測定化合物	パラメータ（単位）	比（%）[1]	90%信頼区間		95%信頼区間	
			下限	上限	下限	上限
TAK-385						
	AUC_{∞} (h*ng/mL)	624.66	531.04	734.79	513.20	760.33
	AUC_{120} (h*ng/mL)	621.11	528.62	729.79	510.98	754.97
	AUC_{last} (h*ng/mL)	621.11	528.62	729.79	510.98	754.97
	C_{max} (ng/mL)	617.95	475.14	803.69	449.57	849.39

治験総括報告書 Table 11.e（5.3.3.4-1）から引用
1)　併用投与期／単独投与期×100

4）TAK-385 未変化体の尿中排泄率

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、投与 120 時間後までの TAK-385 未変化体の累積尿中排泄率の平均値（標準偏差）は、それぞれ 1.571（0.9868）%及び 8.466（1.8392）%であり、単独投与期と比較して併用投与期で高かった。一方、CL_R の平均値（標準偏差）はそれぞれ 7.056（1.2579） L/h 及び 6.803（0.95296） L/h とほぼ同程度であった。

(2) サブグループ解析

性別によるサブグループ解析で検討した。

1）TAK-385 未変化体の血漿中濃度

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、TAK-385 未変化体の C_{max} の平均値（標準偏差）は、男性ではそれぞれ 9.046（6.8283） ng/mL 及び 36.72（10.722） ng/mL、女性ではそれぞれ 9.336（10.491） ng/mL 及び 52.23（24.112） ng/mL であった。

また、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、AUC_{∞}の平均値（標準偏差）は、男性ではそれぞれ 42.84（28.620） h*ng/mL 及び 222.8（63.243） h*ng/mL、女性ではそれぞれ 47.21（24.092） h*ng/mL 及び 283.5（48.959） h*ng/mL であった。

2）エリスロマイシン未変化体の血漿中濃度

エリスロマイシン投与日のエリスロマイシンの血漿中濃度の平均値（標準偏差）は、男性では 104.3（70.652） ng/mL から 255.6（185.07） ng/mL、女性では 131.5（83.645） ng/mL から 313.2（213.20） ng/mL の範囲で推移した。エリスロマイシンの血漿中濃度は、男性と比較して女性で高くなる傾向がみられたが、TAK-385 の個体間変動が大きいことが原因と考えられた。

3）TAK-385 未変化体の薬物動態学的パラメータ

TAK-385 未変化体の AUC_{∞}について、男性及び女性での本剤の単独投与期とエリスロマイシンとの併用投与期の比（併用投与期／単独投与期）とその両側 95%信頼区間はそれぞれ 596.24%（[424.42, 837.64]%）及び 654.44%（[499.94, 856.67]%）であった。TAK-385 未変化体の C_{max} について、男性及び女性での本剤の単独投与期とエリスロマイシンとの併用投与期の比（併用投与期／単独投与期）とその両側 95%信頼区間はそれぞれ 512.74%（[318.18, 826.26]%）及び 744.75%（[460.16, 1205.36]%）であった。TAK-385 未変化体の AUC 及び C_{max} に対するエリスロマイシン反復投与の影響は、男性と比較して女性で大きい傾向がみられたが、TAK-385 の個体間変動が大きいことが原因と考えられた。

4）TAK-385 未変化体の尿中排泄率

投与 120 時間後までの TAK-385 未変化体の累積尿中排泄率の平均値（標準偏差）は、男性では、本剤の単独投与期で 1.695（1.2551）%、エリスロマイシンとの併用投与期で 7.962（2.0591）%、女性では本剤の単独投与期で 1.447（0.6680）%、エリスロマイシンとの併用投与期で 8.970（1.5287）%であり、男性及び女性ともに、単独投与期と比較して併用投与期で高かった。

CL_R について、男性では本剤の単独投与期で 7.820（1.2230） L/h、エリスロマイシンとの併用投与期で 7.245（1.0548） L/h、女性では本剤の単独投与期で 6.292（0.74007） L/h、エリスロマイシンとの併用投与期で 6.360（0.60778） L/h であった。男性及び女性ともに、CL_R にエリスロマイシン反復投与による影響はなかった。

2.7.6.7.2.3 安全性の評価

（1）有害事象

全投与期間及び各投与期でみられた有害事象について、発現例数及び発現頻度を SOC 及び PT ごとにそれぞれ表 2.7.6.7-6 及び表 2.7.6.7-7 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、35%（7/20 例）であった。また、各投与期でみられた有害事象の発現頻度は、本剤単独投与期（Day 1～Day 9）で 5%（1/20 例）、エリスロマイシン単独投与期（Day 10～Day 14）で 0%、併用投与期（Day 15 以降）で 30%（6/20 例）であり、本剤単独投与期と比較して併用投与期で有害事象の発現頻度が高かった。

いずれの有害事象も女性での発現であった。各投与期でみられた有害事象は、本剤単独投与期では不規則月経 1 例、併用投与期では不規則月経 4 例、不正子宮出血 1 例及び下痢 1 例であった。いずれも治験薬との因果関係が否定できないと判断された。程度は軽度で、処置なく回復した。

不規則月経がみられた 5 例中 4 例は、本剤投与終了後、約 1～2 ヵ月以内に月経周期が規則的となったが、1 例では回復までに 4 ヵ月を要した。

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 2.7.6.7-6　全投与期間での有害事象の発現頻度（安全性データの解析対象集団）

SOC PT	男性 (n=10)	女性 (n=10)	計 (n=20)
有害事象発現例数	0	7 (70.0)	7 (35.0)
胃腸障害	0	1 (10.0)	1 (5.0)
下痢	0	1 (10.0)	1 (5.0)
生殖系および乳房障害	0	6 (60.0)	6 (30.0)
不規則月経	0	5 (50.0)	5 (25.0)
不正子宮出血	0	1 (10.0)	1 (5.0)

治験総括報告書 Table 12.c（5.3.3.4-1）を一部改変
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 2.7.6.7-7　投与期別での有害事象の発現頻度（安全性データの解析対象集団）

	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		
SOC PT	男性 (n=10)	女性 (n=10)	計 (n=20)	男性 (n=10)	女性 (n=10)	計 (n=20)	男性 (n=10)	女性 (n=10)	計 (n=20)
有害事象発現例数	0	1 (10.0)	1 (5.0)	0	0	0	0	6 (60.0)	6 (30.0)
胃腸障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (5.0)
下痢	0	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (5.0)
生殖系および乳房障害	0	1 (10.0)	1 (5.0)	0	0	0	0	5 (50.0)	5 (25.0)
不規則月経	0	1 (10.0)	1 (5.0)	0	0	0	0	4 (40.0)	4 (20.0)
不正子宮出血	0	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (5.0)

治験総括報告書 Table 12.d（5.3.3.4-1）を一部改変
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

いずれの投与期でも、血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査の各項目の平均値に、顕著な変化はなかった。また、治験薬投与後に、基準値範囲内から基準値下限を下回る又は基準値上限を上回る変化が数例でみられたが、有害事象は報告されなかった。

（3）バイタルサイン及び安全性に関連する他の観察項目

いずれの投与期でも、バイタルサイン、体重及び心電図に、臨床的に意味のある変化はみられなかった。

2.7.6.7.3 結論

薬物動態について、エリスロマイシンとの併用投与期の TAK-385 未変化体の曝露量は、本剤の単独投与期と比較して約 6 倍上昇した。$t_{1/2z}$ 及び CL_R は、本剤の単独投与期とエリスロマイシンとの併用投与期に違いはみられなかった。

安全性について、本剤の薬理作用による既知の有害事象の発現頻度が、本剤単独投与期と比較して併用投与期で高かったが、いずれも程度は軽度で処置なく回復した。いずれの投与期でも治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象はみられなかった。また、臨床検査値、バイタルサイン、体重又は心電図に、臨床的に意味のある変化はみられなかった。本剤単独投与期と比較して、エリスロマイシン併用投与期に、新たな臨床的に問題となる影響はみられなかった。

2.7.6.8 海外第 1 相フルコナゾール又はアトルバスタチンとの薬物相互作用試験（C27005 試験）

：添付資料番号 5.3.3.4-2（評価）

2.7.6.8.1 試験方法

2.7.6.8.1.1 概要

試験方法の概要を表 2.7.6.8-1 に示した。

表 2.7.6.8-1　試験方法の概要

項目	内容
治験の標題	健康成人を対象に TAK-385 単回経口投与時の薬物動態に及ぼすフルコナゾール及びアトルバスタチン反復経口投与の影響を検討するための第 1 相非盲検薬物相互作用試験
治験の目的	主目的： アーム 1：TAK-385（以下、本剤）を単回経口投与したときの薬物動態に及ぼすフルコナゾール反復投与の影響を検討する。 アーム 2：本剤を単回経口投与したときの薬物動態に及ぼすアトルバスタチン反復投与の影響を検討する。 副目的： 健康成人を対象として、フルコナゾール又はアトルバスタチン反復経口投与前後に、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、健康成人を対象として、中程度及び軽度のチトクローム P450（CYP）3A 阻害剤であるフルコナゾール（アーム 1）及びアトルバスタチン（アーム 2）と本剤の薬物相互作用を検討する、第 1 相、非無作為化、非盲検、fixed-sequence、2 アーム試験である。 Day 1 に本剤 40 mg を単回投与し、その後 5 日間（Day 2～Day 6）は、治験薬は投与せず本剤のウォッシュアウト期間とした。Day 6 にフルコナゾール（アーム 1）及びアトルバスタチン（アーム 2）の投与を開始した。アーム 1 では、Day 6 にフルコナゾール 400 mg を、Day 7～Day 14 にフルコナゾール 200 mg/日を投与し、アーム 2 では、Day 6～Day 14 にアトルバスタチン 80 mg/日を投与した。いずれのアームでも、Day 10 は本剤 40 mg とフルコナゾール又はアトルバスタチンの併用投与とした。 治験手順を統一するため、被験者は 16 日間（Day -1～Day 15）治験実施医療機関に入院した。
対象	1. 対象 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が判断した者 (2) 同意取得時の年齢が 18 歳以上 55 歳以下である者 (3) 以下の評価により医師が健康と判断した者： ・既往歴（現在、処方薬による治療を必要とする慢性疾患を有しない） ・身体所見（診察） ・バイタルサイン ・心電図 ・臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査） ・スクリーニング前 30 日以内に、除外基準(5)及び(6)に定義した処方薬又は市販薬を必要とする急性疾患がない者 (4) スクリーニング時の体重が 45 kg 以上、体格指数（BMI）が 18.0 kg/m^2 以上 30.0 kg/m^2 以下である者 (5) 非喫煙者及びたばこ製品（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）を使用していない者 (6) 女性の場合、以下のいずれかに該当する者： ・スクリーニング来院時の 1 年以上前に閉経した女性 ・外科的避妊手術を受けた女性 ・妊娠する可能性のある女性の場合、同意取得時から治験薬最終投与 30 日後ま

表 2.7.6.8-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
対象〔続き〕	で、2 種類の効果的な避妊を同時に実施することに同意する女性 ・被験者の望む普段のライフスタイルに合う場合は、禁欲生活に同意する女性〔周期的禁欲法（例：カレンダー、排卵、徴候体温、排卵後を考慮した避妊法）及び膣外射精は避妊法とは認めない〕 外科的避妊手術（精管切除術）を施行した男性の場合でも、以下のいずれかに該当する者 ・治験期間中及び治験薬最終投与 30 日後まで効果的なバリアー避妊法を実施することに同意する男性 ・被験者の望む普段のライフスタイルに合う場合は、禁欲生活に同意する男性〔周期的禁欲法（例：女性パートナーのカレンダー、排卵、徴候体温、排卵後を考慮した避妊法）及び膣外射精は避妊法とは認めない〕 (7) 治験参加前 28 日間に、血液由来病原体に対する感染の可能性を増大させる行動（刺青の施術又は目的を問わず安全ではない注射針の使用）をしていない者 (8) 標準的な医療を除く治験に関連した手順を実施する前に、将来の治療に不利益を被ることなく、いつでも同意を撤回できることを理解した上で、文書による同意が得られる者 (9) 治験で要求される血液検体採取のために、静脈からの採血ができる者 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) 本剤の初回投与前 30 日以内（又は他の治験薬の半減期の 5 倍のいずれか長い方）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) スクリーニング前 1 年以内に薬物濫用（不法な薬物の使用と定義する）の既往がある者、又は治験期間中、薬物使用をやめる意思のない者 (4) 入院（Day -1）前 72 時間から最終評価の完了まで、カフェイン及びアルコール含有製品を摂取しないことに同意する意思のない者 (5) 入院（Day -1）前 30 日以内に処方薬又は漢方薬（例：セントジョーンズワート）を使用した又は予防接種を受けた者 (6) 入院（Day -1）前 14 日以内に OTC 薬（市販薬）又はビタミン剤を使用した者。アセトアミノフェン（パラセタモール）1 g/日以下の頓用又は治験依頼者が個別に事前承認した薬剤は除く。 (7) 入院（Day -1）前 72 時間から最終評価の完了まで、グレープフルーツ又はグレープフルーツを含む製品を摂取しないことに同意する意思のない者 (8) 薬物の吸収に影響を及ぼす可能性のある胃腸疾患（吸収不良、食道逆流症、消化性潰瘍性疾患、びらん性食道炎、頻発する胸やけ又は外科的介入の既往）の合併又は既往（6 ヵ月以内）がある者 (9) スクリーニング時に B 型肝炎表面抗原、C 型肝炎抗体又はヒト免疫不全ウイルス抗体・抗原、梅毒血清反応のいずれかが陽性である者 (10) スクリーニング又は入院（Day -1）時に、臨床的に問題となる心電図異常が認められた者、又は QTc 間隔（Fridericia's 補正式で算出）が 450 msec 以上の者。 以下のような心疾患の既往がある者： 先天的な QT 延長症候群、Torsades de pointes（TdP）又は TdP に対する危険因子〔例：心不全、低カリウム血症、QT 延長症候群の家族歴、クラス IA（例：キニジン又はプロカインアミド）若しくはクラス III（例：アミオダロン又はソタロール）の抗不整脈薬、又は QT 間隔に影響を及ぼすことが知られている薬剤を現在も使用している〕 (11) スクリーニング又は入院（Day -1）時に、臨床的に問題となる疾患が疑われる臨床検査値異常を認めた者、又は ALT 及び／又は AST が基準値上限の 1.5 倍を超える者 (12) スクリーニング期間中に、授乳中であった又は血清妊娠検査が陽性であった女性。又は Day 1 の治験薬初回投与前に、尿妊娠検査が陽性であった女性。 (13) 重篤な内科的又は精神的疾患を有し、本治験実施計画書に従った治療を完了することが困難な可能性があると治験責任医師が判断する者

表 2.7.6.8-1　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) 治験薬又はその添加剤に対してアレルギーの既往がある者
(15) 治験責任医師とコミュニケーションが取れない又は協力できない等、何らかの理由で、本治験への参加が不適と治験責任医師が判断する者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</td></tr>
<tr><td>計画被験者数</td><td>各アーム 20 例（男女各 10 例）、計 40 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>アーム</th><th>使用製剤</th><th>投与量及び投与方法</th></tr>
<tr><td>1 及び 2</td><td>TAK-385 40 mg</td><td>Day 1：　TAK-385 40 mg 錠 1 錠を単回経口投与（朝食 30 分前）</td></tr>
<tr><td>1</td><td>TAK-385 40 mg 及びフルコナゾール 200 mg</td><td>Day 6：　フルコナゾール 200 mg 錠 2 錠を 1 日 1 回経口投与（朝食 30 分前）
Day 7～Day 14：　フルコナゾール 200 mg 錠 1 錠を 1 日 1 回経口投与（朝食 30 分前）
Day 10：　TAK-385 40 mg 錠 1 錠を単回経口投与（朝食 30 分前）</td></tr>
<tr><td>2</td><td>TAK-385 40 mg 及びアトルバスタチン 80 mg</td><td>Day 6～Day 14：　アトルバスタチン 80 mg 錠 1 錠を 1 日 1 回経口投与（朝食 30 分前）
Day 10：　TAK-385 40 mg 錠 1 錠を単回経口投与（朝食 30 分前）</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
・アーム 1：　本剤単独投与期（Day 1）及び本剤とフルコナゾール併用投与期（Day 10）の C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{∞}
・アーム 2：　本剤単独投与期（Day 1）及び本剤とアトルバスタチン併用投与期（Day 10）の C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{∞}
2. 副次評価項目
・安全性：　有害事象、バイタルサイン、National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events（NCI CTCAE）及び臨床検査成績
・薬物動態：　下記を含む薬物動態学的パラメータ
- Day 1 及び Day 10 における、TAK-385 未変化体の t_{max}、AUC_{120}、$t_{1/2z}$、CL/F 及び $f_{e,t}$
- Day 8～Day 12 における、フルコナゾール 200 mg（1 日 1 回反復投与）又はアトルバスタチン 80 mg（1 日 1 回反復投与）の定常状態下のトラフ時濃度</td></tr>
<tr><td>解析方法</td><td>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「各期間に治験実施計画書で規定された用法・用量で治験薬を服薬し、規定された併用禁止薬を投与されず、十分に治験薬を服薬しておりモデルによらない解析により確実に薬物動態学的パラメータを推定できる被験者」と定義した。
1. 薬物動態
TAK-385 未変化体の血漿中及び尿中濃度推移から、Day 1 及び Day 10 における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。
C_{max}、t_{max}、λ_z、$t_{1/2z}$、AUC_{last}、AUC_{∞}、AUC_{120}、CL/F、V_z/F、$f_{e,t}$、CL_R
AUC_{120}、AUC_{last}、AUC_{∞}及び C_{max} の自然対数変換値について、投与条件を固定効果、被験者を変量効果とした分散分析を適用し、調整済み平均値の投与条件間の差（併用投与期-本剤単独投与期）及びその両側 90%信頼区間を推定した。本解析は、SAS®の MIXED プロシジャを用いて行った。また、これらの結果を逆対数変換し、投与条件間の比の推定値及びその信頼区間を求め、小数点以下 2 桁で表示した。
「安全性データの解析対象集団」について、各被験者の TAK-385 未変化体の血漿中及び尿中濃度推移を投与条件、投与日及び治験実施計画書で規定された／実際の投与時間ごとに一覧表に示した。</td></tr>
</table>

表 2.7.6.8-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
解析方法（続き）	また、要約統計量〔例数、算術平均値、標準偏差、変動係数（CV%）、幾何平均値、幾何平均 CV%、中央値、最小値及び最大値、以下同様〕を算出し、投与条件、投与日及び治験実施計画書で規定された投与時間ごとに示した。同様に、「薬物動態データの解析対象集団」について、各被験者の TAK-385 未変化体の血漿中及び尿中濃度推移を、投与条件、投与日ごとに一覧表に示した。また、要約統計量を算出し、投与条件及び投与日ごとに示した。 さらに、各被験者のフルコナゾール及びアトルバスタチン（及び活性代謝物）のトラフ時血漿中濃度を、投与日及び治験実施計画書で規定された／実際の投与時間ごとに示した。また、要約統計量を算出し治験実施計画書で規定された投与日ごとに示した。本剤単独投与期（Day 1）及び本剤と CYP3A 阻害剤併用投与期（Day 10）における血漿中濃度（個別及び平均）について、推移図を作成した。本剤単独投与期（Day 1）及び本剤と CYP3A 阻害剤併用投与期（Day 10）における累積尿中排泄率（% of 投与量）（個別及び平均）について、投与 120 時間後までの推移図を作成した。Day 8～Day 12 におけるフルコナゾール及びアトルバスタチン（及び活性代謝物）のトラフ時血漿中濃度（個別及び平均）について、推移図を作成した。 2. 安全性 「安全性データの解析対象集団」を対象として解析した。 (1) 有害事象 有害事象とは、治験薬投与開始後から治験終了（Day 22±3 日間）まで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。すべての有害事象、程度別（NCI CTCAE v[redacted] effective date [redacted]に基づき判定）、治験薬との因果関係が否定できない有害事象について、SOC 及び PT 別に頻度集計を投与群ごとに行った。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 臨床検査値データは、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、臨床的に意味のある異常値の一覧表を作成した。 バイタルサイン及び心電図データは、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。
代表施設名及び施設数	[redacted]（治験責任医師：[redacted] MD） 計 1 施設（米国）
治験期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.8.1.2 試験スケジュール

試験スケジュールを表 2.7.6.8-2 に示した。

表 2.7.6.8-2　試験スケジュール

		スクリーニング期		投与期間														終了時
Day		-28～-2	-1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15[16]	22 (±3)
入院			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
同意取得[1]		X																	
選択基準・除外基準		X	X[2]																
人口統計学的データ・既往歴[3]		X	X																
身長・体重・BMI[4]		X	X															X	
身体所見（診察）		X	X															X	X
バイタルサイン[5]		X	X	X	X								X	X				X	X
12 誘導心電図[6]		X		X								X	X	X				X	
免疫・濫用薬物・アルコール検査[7]		X	X																
TAK-385 投与[8]				X									X						
CYP3A 阻害剤投与[9]									X	X	X	X	X	X	X	X	X		
併用薬		X																	
臨床検査[10]		X	X		X						X			X				X	
妊娠検査（hCG）[11]		X	X																X
薬物動態の評価	血漿中 TAK-385 未変化体[12]			X	X	X	X	X	X				X	X	X	X	X	X	
	血漿中 CYP3A 阻害剤[13]										X	X	X	X	X				
	尿中 TAK-385 未変化体[14]			X	X	X	X	X	X				X	X	X	X	X	X	
有害事象評価		X[15]		X															

治験総括報告書 Table 9.a（5.3.3.4-2）から引用

BMI：体格指数、CYP：チトクローム P450、eCRF：electronic case report form、hCG：ヒト絨毛性ゴナドトロピン

1) 治験手順を開始する前に、文書にて同意を取得した。
2) スクリーニング時に記録した現病歴及び選択基準・除外基準の状況は、入院前に確認し更新した。
3) 投与 21 日前からのすべての治療を eCRF に入力した。
4) スクリーニング時：身長、体重及び BMI を測定した。入院時：体重及び BMI を測定した。退院時：体重のみ測定した。
5) バイタルサイン：収縮期及び拡張期血圧、心拍数及び口腔体温〔血圧及び心拍数は、少なくとも 3 分間安静（仰臥位）にした後に測定した〕。
   バイタルサインは、スクリーニング時、入院時（Day -1）、Day 1 及び Day 10（投与前、投与 2 及び 24 時間後）、退院時（Day 15 又は中止時）、終了時に測定した。
6) 12 誘導心電図検査は、スクリーニング時、Day 1（投与前）、Day 9（投与前及び投与 2 時間後）、Day 10（投与前、投与 2 及び 24 時間後）、Day 15（退院時）又は中止時に実施した。
7) 免疫検査：B 型肝炎、C 型肝炎及びヒト免疫不全ウイルス。濫用薬物検査：呼気アルコール検査及びコチニン検査（本治験ではアルコール及びニコチンの摂取を禁止したため実施した）
8) TAK-385 は朝食 30 分前に投与した。
9) フルコナゾール：Day 6 に 400 mg、Day 7～Day 14 に 200 mg/日を朝食 30 分前に投与した。アトルバスタチン：Day 6～Day 14 に 80 mg/日を朝食 30 分前に投与した。
10) 血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査。スクリーニング時、入院時（Day -1）、Day 2、Day 8、Day 11 及び退院時（Day 15 又は中止時）に実施した。
11) 妊娠する可能性のある女性のみ実施した。
12) TAK-385 未変化体の薬物動態評価のための血液検体の採取は、Day 1 及び Day 10 の投与前（朝食前）、投与 0.5、1、2、3、4、6、8、12、16、24、36、48、72、96 及び 120 時間後に実施した。
13) フルコナゾール及びアトルバスタチンの薬物動態評価のための血液検体の採取は、Day 8～Day 12 のトラフ時〔投与前（朝食前）〕に実施した。
14) 尿の採取は、Day 1 及び Day 10 の投与後 0～6、6～12、12～24、24～48、48～72、72～96 及び 96～120 時間に実施した。
15) Day 1 の TAK-385 初回投与開始前は pretreatment event を収集した。
16) すべての検査、観察及び評価を実施後、退院することとした。

2.7.6.8.2 試験成績

2.7.6.8.2.1 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

40 例（アーム 1 及びアーム 2 に各 20 例）が本治験に組み入れられ、40 例全例に治験薬が投与された。このうち、39 例が治験を完了し、アーム 2 の 1 例が同意の撤回により治験を中止した。

治験薬が投与された 40 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 2.7.6.8-3 に示した。

アーム 1 とアーム 2 の間に大きな違いはみられなかった。

表 2.7.6.8-3　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）

	アーム 1 フルコナゾール (n=20)	アーム 2 アトルバスタチン (n=20)	計 (n=40)
性別			
女性	10 (50%)	10 (50%)	20 (50%)
男性	10 (50%)	10 (50%)	20 (50%)
人種			
アメリカインディアン又はアラスカ先住民	0 (0%)	1 (5%)	1 (3%)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	2 (10%)	3 (15%)	5 (13%)
白人	18 (90%)	16 (80%)	34 (85%)
民族			
ヒスパニック系又はラテン系	16 (80%)	15 (75%)	31 (78%)
非ヒスパニック系及び非ラテン系	4 (20%)	5 (25%)	9 (23%)
年齢（歳）			
平均値（標準偏差）	37.3 (9.74)	40.2 (9.71)	38.8 (9.72)

治験総括報告書 Table 10.b（5.3.3.4-2）から引用

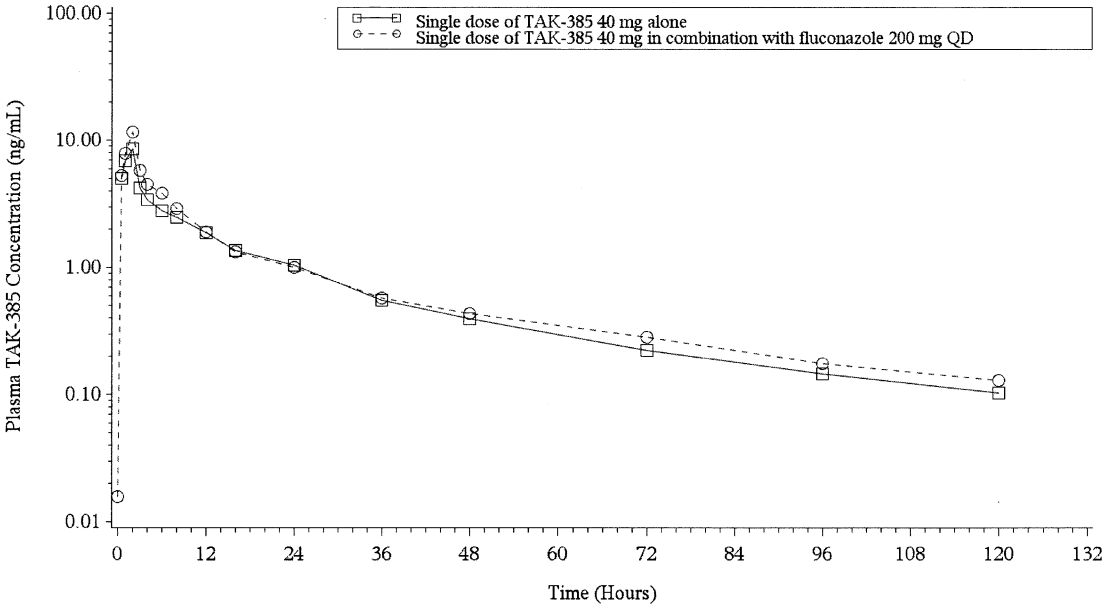
2.7.6.8.2.2 薬物動態の解析

（1）TAK-385 未変化体の薬物動態に及ぼすフルコナゾール反復投与の影響（アーム 1）

1）TAK-385 未変化体の血漿中濃度

本剤 40 mg 単独投与期（Day 1）及びフルコナゾール 200 mg 反復投与後における本剤 40 mg 併用投与期（Day 10）の TAK-385 未変化体の平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.8-1 に示した。

TAK-385 未変化体の全身曝露量は本剤の単独投与期と比較してフルコナゾール反復投与との併用投与期でわずかに高かったが、個体間の変動は大きかった。



治験総括報告書 Figure 11.a（5.3.3.4-2）から引用

図 2.7.6.8-1　Day 1（本剤の単独投与期）及び Day 10（フルコナゾール反復投与との併用投与期）の TAK-385 未変化体の血漿中濃度推移（平均値）

2）TAK-385 未変化体の薬物動態学的パラメータ

Day 1（本剤の単独投与期）及び Day 10（フルコナゾール反復投与との併用投与期）における、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 2.7.6.8-4 に示した。

t_{max} の中央値は本剤の単独投与期及びフルコナゾール反復投与との併用投与期でいずれも 1.00 時間であり、ほとんどの被験者が 2 時間以内に C_{max} に到達した。C_{max} に到達した後、TAK-385 未変化体の血漿中濃度は多相性の消失を示し、最終評価時点である投与 120 時間後まで定量可能であった。TAK-385 未変化体の血漿中濃度は、TAK-385 未変化体の本剤の単独投与期では 34.8 時間（平均値）、フルコナゾール反復投与との併用投与期では 39.2 時間（平均値）の半減期で体内から消失した。半減期は、フルコナゾール反復投与によりわずかな影響を受けた。TAK-385 未変化体の全身曝露量について、C_{max} の CV%は本剤の単独投与期で 86%、フルコナゾール反復投与との併用投与期で 74%、AUC_{∞} の CV%は本剤の単独投与期で 43%、フルコナゾール反復投与との併用投与期で 39%であり、個体間の変動は大きかった。

表 2.7.6.8-4　Day 1（本剤の単独投与期）及び Day 10（フルコナゾール反復投与との併用投与期）における、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

パラメータ（単位）	カテゴリ	単独投与 (n=20)	併用投与 (n=20)
AUC_{∞} (h*ng/mL)	平均値	92.6	112[1)]
	標準偏差	40.2	43.4[1)]
AUC_{120} (h*ng/mL)	平均値	87.4	104[1)]
	標準偏差	38.1	40.5[1)]
C_{max} (ng/mL)	平均値	10.9	14.4[1)]
	標準偏差	9.34	10.7[1)]
t_{max} (h)	中央値	1.00	1.00[1)]
	最小値, 最大値	0.500, 6.00	0.499, 6.01[1)]
$t_{1/2z}$ (h)	平均値	34.8	39.2[1)]
	標準偏差	3.38	3.57[1)]
CL/F (L/h)	平均値	502	421[1)]
	標準偏差	189	186[1)]
V_z/F (L)	平均値	25300	23900[1)]
	標準偏差	10400	11000[1)]
$f_{e,120}$ (%)	平均値	1.56	1.61
	標準偏差	0.720	0.813
CL_R (L/h)	平均値	7.28	6.68[1)]
	標準偏差	1.61	2.11[1)]

治験総括報告書 Table 11.a（5.3.3.4-2）を一部改変
AUC_{last} は AUC_{120} と等しかった。
1) 1 例の被験者で Day 10 の血漿中薬物動態が評価できなかったため、19 例で評価した。

TAK-385 未変化体の薬物動態に及ぼすフルコナゾール反復投与の影響を表 2.7.6.8-5 に示した。

TAK-385 未変化体の AUC_{∞}及び C_{max} について、本剤の単独投与期とフルコナゾール反復投与との併用投与期の調整済み幾何平均値の比（併用投与期／単独投与期）とその両側 90%信頼区間は、それぞれ 118.85%（[106.18, 133.03]%）及び 143.95%（[113.01, 183.35]%）であり、本剤の単独投与期と比較してフルコナゾール反復投与との併用投与期に顕著に増加した。

表 2.7.6.8-5　TAK-385 未変化体の薬物動態に及ぼすフルコナゾール反復投与の影響

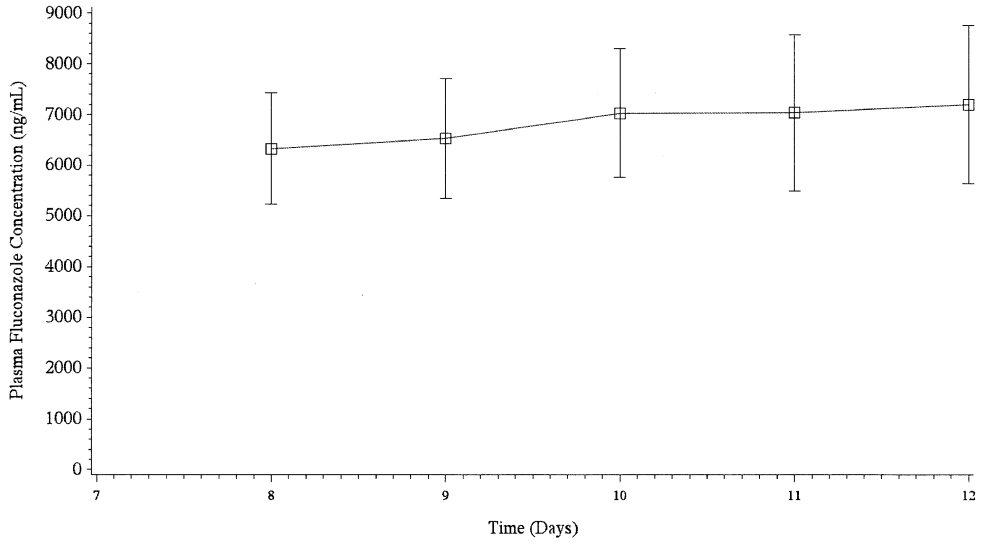
	調整済み平均値		調整済み幾何平均値の比 (%) [1)]	90%信頼区間	
	併用	単独		下限 (%)	上限 (%)
AUC_{∞} (h*ng/mL)	101.695	85.567	118.85	106.18	133.03
AUC_{120} (h*ng/mL)	94.542	80.717	117.13	104.46	131.33
AUC_{last} (h*ng/mL)	94.542	80.717	117.13	104.46	131.33
C_{max} (ng/mL)	11.243	7.811	143.95	113.01	183.35

治験総括報告書 Table 11.b、Table 14.2.1.1.6（5.3.3.4-2）から引用
1) 自然対数変換したパラメータについて、分散分析を適用した後逆対数変換し、比を算出した。

3）フルコナゾールの血漿中濃度

Day 6 にフルコナゾール 400 mg、Day 7～Day 14 にフルコナゾール 200 mg を反復投与したときの、Day 8～Day 12 のフルコナゾールの平均トラフ時血漿中濃度推移を図 2.7.6.8-2 に示した。

フルコナゾールのトラフ時血漿中濃度の平均値（標準偏差）は、6330（1100） ng/mL から 7200（1560） ng/mL の範囲内であった。いずれの被験者も、Day 10 までに定常状態に達し、その後治験期間を通して維持された。



治験総括報告書 Figure 11.b（5.3.3.4-2）から引用

図 2.7.6.8-2　フルコナゾールのトラフ時血漿中濃度推移（平均値・標準偏差）

4）TAK-385 未変化体の尿中排泄率

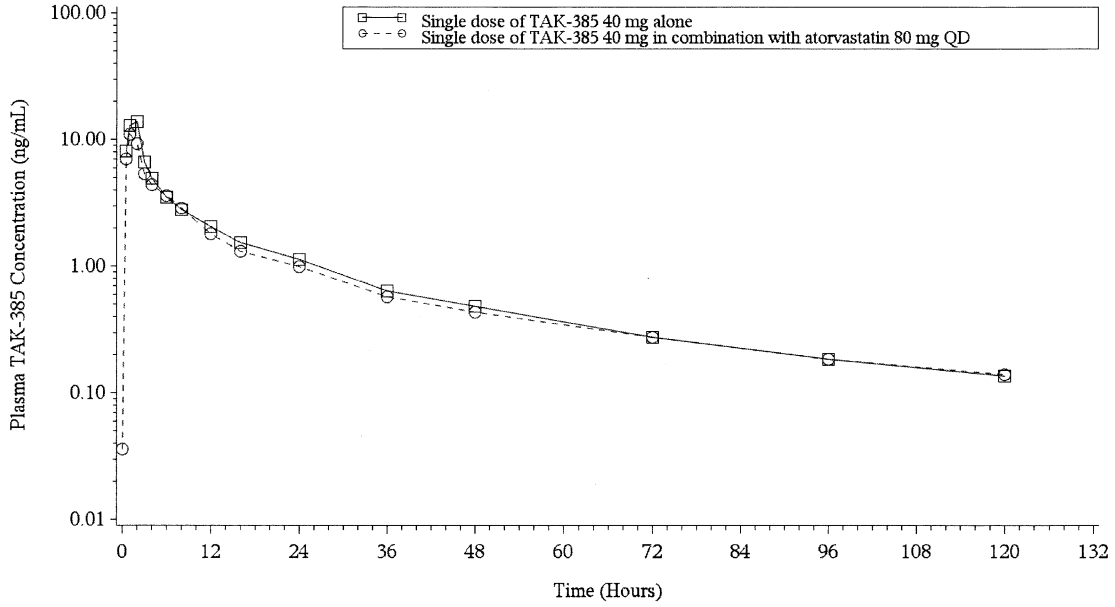
本剤の単独投与期とフルコナゾール反復投与との併用投与期での投与 120 時間後までの TAK-385 未変化体の累積尿中排泄率の平均値は、それぞれ 1.56%及び 1.61%とほぼ同程度であった。CL_R の平均値も、それぞれ 7.3 L/h 及び 6.7 L/h とほぼ同程度であった。

（2）TAK-385 未変化体の薬物動態に及ぼすアトルバスタチン反復投与の影響（アーム 2）

1）TAK-385 未変化体の血漿中濃度

本剤 40 mg 単独投与期(Day 1)及びアトルバスタチン 80 mg 反復投与後における本剤 40 mg 併用投与期（Day 10）の TAK-385 未変化体の平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.8-3 に示した。

TAK-385 未変化体の平均血漿中濃度推移は本剤の単独投与期とアトルバスタチン反復投与との併用投与期で同様であったが、Day 1 及び Day 10 での各被験者の薬物動態を評価したところ、個体間の変動は大きかった。



治験総括報告書 Figure 11.c（5.3.3.4-2）から引用

図 2.7.6.8-3　Day 1（本剤の単独投与期）及び Day 10（アトルバスタチン反復投与との併用投与期）の TAK-385 未変化体の血漿中濃度推移（平均値）

2）TAK-385 未変化体の薬物動態学的パラメータ

Day 1（本剤の単独投与期）及び Day 10（アトルバスタチン反復投与との併用投与期）における、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 2.7.6.8-6 に示した。

t_{max} の中央値は本剤の単独投与期で 1.00 時間、アトルバスタチン反復投与との併用投与期で 1.01 時間であり、いずれの投与期でもほとんどの被験者が 2 時間以内に C_{max} に到達した。C_{max} に到達した後、TAK-385 未変化体の血漿中濃度は多相性の消失を示し、最終評価時点である投与 120 時間後まで定量可能であった。TAK-385 未変化体の血漿中濃度は、本剤の単独投与期では 36.5 時間（平均値）、アトルバスタチン反復投与との併用投与期では 41.1 時間（平均値）の半減期で体内から消失した。半減期は、アトルバスタチン反復投与によりわずかな影響を受けた。TAK-385 未変化体の曝露量について、C_{max} の CV%は本剤の単独投与期で 75%、アトルバスタチン反復投与との併用投与期で 60%、AUC_{∞} の CV%は本剤の単独投与期で 48%、アトルバスタチン反復投与との併用投与期で 30%であり、アトルバスタチン反復投与との併用投与期の CV%が小さかった。

表 2.7.6.8-6　Day 1（本剤の単独投与期）及び Day 10（アトルバスタチン反復投与との併用投与期）における、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

パラメータ（単位）	カテゴリ	単独投与 (n=20)	併用投与 (n=19[1)])
AUC_{∞} (h*ng/mL)	平均値	123[1)]	108
	標準偏差	59.6[1)]	32.3
AUC_{120} (h*ng/mL)	平均値	116[1)]	99.8
	標準偏差	56.3[1)]	31.2
C_{max} (ng/mL)	平均値	20.1	14.1
	標準偏差	15.1	8.41
t_{max} (h)	中央値	1.00	1.01
	最小値, 最大値	0.492, 2.01	0.501, 4.02
$t_{1/2z}$ (h)	平均値	36.5[1)]	41.1
	標準偏差	3.74[1)]	5.11
CL/F (L/h)	平均値	420[1)]	406
	標準偏差	244[1)]	144
V_z/F (L)	平均値	22400[1)]	24200
	標準偏差	14200[1)]	9260
$f_{e,120}$ (%)	平均値	1.99[1)]	1.40
	標準偏差	1.17[1)]	0.426
CL_R (L/h)	平均値	6.87[1)]	5.89
	標準偏差	1.34[1)]	1.83

治験総括報告書 Table 11.c（5.3.3.4-2）を一部改変
AUC_{last} は AUC_{120} と等しかった。
1) 1 例の被験者が投与 3 日目の朝に治験を中止したため、19 例で評価した。

TAK-385 未変化体の薬物動態に及ぼすアトルバスタチン反復投与の影響を表 2.7.6.8-7 に示した。

TAK-385 未変化体の AUC_{∞}及び C_{max} について、本剤の単独投与期とアトルバスタチン反復投与との併用投与期の調整済み幾何平均値の比（併用投与期／単独投与期）とその両側 90%信頼区間はそれぞれ 94.76%（[76.57, 117.27]%）及び 77.81%（[51.34, 117.93]%）であった。TAK-385 未変化体の AUC は、本剤の単独投与期とアトルバスタチン反復投与との併用投与期で同程度であったが、C_{max} は本剤の単独投与期と比較してアトルバスタチン反復投与との併用投与期で約 22%低下した。

表 2.7.6.8-7　TAK-385 未変化体の薬物動態に及ぼすアトルバスタチン反復投与の影響

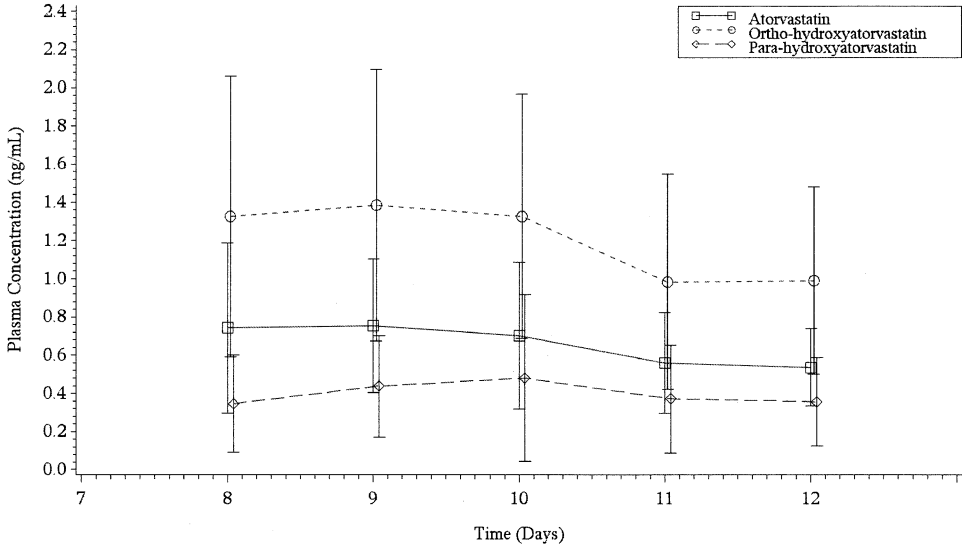
	調整済み平均値		調整済み幾何平均値の比 (%) [1)]	90%信頼区間	
	併用	単独		下限 (%)	上限 (%)
AUC_{∞} (h*ng/mL)	103.538	109.262	94.76	76.57	117.27
AUC_{120} (h*ng/mL)	95.087	102.562	92.71	74.52	115.34
AUC_{last} (h*ng/mL)	95.087	102.562	92.71	74.52	115.34
C_{max} (ng/mL)	11.534	14.823	77.81	51.34	117.93

治験総括報告書 Table 11.d、Table 14.2.1.2.8（5.3.3.4-2）から引用
1) 自然対数変換したパラメータについて、分散分析を適用した後逆対数変換し、比を算出した。

3）アトルバスタチンの血漿中濃度

Day 6～Day 14 にアトルバスタチン 80 mg を反復投与したときの、Day 8～Day 12 のアトルバスタチンの平均トラフ時血漿中濃度推移を図 2.7.6.8-4 に示した。

アトルバスタチン、活性代謝物 o-ヒドロキシアトルバスタチン及び活性代謝物 p-ヒドロキシアトルバスタチンのトラフ時血漿中濃度の平均値（標準偏差）は、それぞれ 0.536（0.203）ng/mL から 0.753（0.351）ng/mL、0.984（0.562）ng/mL から 1.39（0.710）ng/mL、0.346（0.254）ng/mL から 0.479（0.437）ng/mL の範囲内であった。いずれの被験者も、Day 10 までに定常状態に達し、その後治験期間を通して維持された。



治験総括報告書 Figure 11.d（5.3.3.4-2）から引用

図 2.7.6.8-4　アトルバスタチン及び活性代謝物のトラフ時血漿中濃度推移（平均値・標準偏差）

4）TAK-385 未変化体の尿中排泄率

本剤の単独投与期とアトルバスタチン反復投与との併用投与期での投与 120 時間後までの TAK-385 未変化体の累積尿中排泄率の平均値は、それぞれ 1.99%及び 1.40%とほぼ同程度であった。CL_R の平均値も、それぞれ 6.9 L/h 及び 5.9 L/h とほぼ同程度であった。

2.7.6.8.2.3 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 2.7.6.8-8 に示した。

本治験でみられた有害事象の発現頻度は、アーム 1（フルコナゾール）で 25%（5/20 例）及びアーム 2（アトルバスタチン）で 30%（6/20 例）であった。

いずれかのアームで発現頻度が 5%超であった有害事象は、紅斑性皮疹〔アーム 1 及びアーム 2 でそれぞれ 0%（0/20 例）及び 15%（3/20 例）、以降同順〕、そう痒症〔0%（0/20 例）及び 15%（3/20 例）〕、節足動物咬傷〔10%（2/20 例）及び 5%（1/20 例）〕及び丘疹性皮疹〔0%（0/20 例）及び 10%（2/20 例）〕であった。

本剤との因果関係が否定できない有害事象は、3 例にみられた。1 例で傾眠（本剤単独投与期）及び浮動性めまい（フルコナゾール単独投与期）を発現し、2 例で感覚鈍麻（本剤及びフルコナゾール併用投与期、本剤及びアトルバスタチン併用投与期で各 1 例）を発現した。

これらの事象の程度はいずれも Grade 1 であった。感覚鈍麻 1 件は未回復のまま追跡不能となったが、他の 3 件はいずれも回復した。

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 2.7.6.8-8　有害事象の発現頻度（安全性データの解析対象集団）

	アーム 1 フルコナゾール (n=20)				アーム 2 アトルバスタチン (n=20)			
SOC PT	本剤単独投与期 (n=20)	フルコナゾール単独投与期 (n=20)	併用投与期 (n=20)	計 (n=20)	本剤単独投与期 (n=20)	アトルバスタチン単独投与期 (n=19)	併用投与期 (n=19)	計 (n=20)
有害事象発現例数	3 (15)	2 (10)	3 (15)	5 (25)	1 (5)	1 (5)	6 (32)	6 (30)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	0	1 (5)	0	1 (5)
適用部位皮膚炎	0	0	0	0	0	1 (5)	0	1 (5)
傷害、中毒および処置合併症	2 (10)	0	1 (5)	3 (15)	1 (5)	0	1 (5)	2 (10)
節足動物咬傷	2 (10)	0	0	2 (10)	1 (5)	0	0	1 (5)
擦過傷	0	0	1 (5)	1 (5)	0	0	1 (5)	1 (5)
神経系障害	1 (5)	1 (5)	1 (5)	2 (10)	0	0	1 (5)	1 (5)
浮動性めまい	0	1 (5)	0	1 (5)	0	0	0	0
感覚鈍麻	0	0	1 (5)	1 (5)	0	0	1 (5)	1 (5)
傾眠	1 (5)	0	0	1 (5)	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (5)	1 (5)	0	0	0	0
口腔咽頭痛	0	0	1 (5)	1 (5)	0	0	0	0
鼻漏	0	0	1 (5)	1 (5)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	2 (10)	1 (5)	3 (15)	0	1 (5)	5 (26)	5 (25)
接触性皮膚炎	0	1 (5)	0	1 (5)	0	0	0	0
皮膚乾燥	0	1 (5)	0	1 (5)	0	0	1 (5)	1 (5)
紅斑	0	0	1 (5)	1 (5)	0	0	0	0
丘疹	0	1 (5)	0	1 (5)	0	0	0	0
そう痒症	0	0	0	0	0	1 (5)	2 (11)	3 (15)
全身性そう痒症	0	0	1 (5)	1 (5)	0	0	1 (5)	1 (5)
紅斑性皮疹	0	0	0	0	0	1 (5)	2 (11)	3 (15)
丘疹性皮疹	0	0	0	0	0	0	2 (11)	2 (10)

治験総括報告書 Table 12.a（5.3.3.4-2）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

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。臨床検査値異常に関連する有害事象はみられなかった。

（3）バイタルサイン及び安全性に関連する他の観察項目

バイタルサイン及び心電図では、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。

2.7.6.8.3 結論

薬物動態について、本剤 40 mg と中程度の CYP3A 阻害剤であるフルコナゾール 200 mg を併用したとき、TAK-385 未変化体の全身曝露量は本剤 40 mg の単独投与と比較してわずかに高かった（C_{max} 及び AUC_{∞}がそれぞれ 44%及び 19%上昇した）が、TAK-385 未変化体の全身曝露量の変動を考慮すると、臨床的に問題となる程度ではないと考えられた。本剤 40 mg と軽度の CYP3A 阻害剤であるアトルバスタチン 80 mg を併用投与したとき、臨床的に意味のある薬物相互作用はみられなかった。上記より、本剤は CYP3A による代謝をほとんど受けないことが示唆された。

安全性について、本剤 40 mg の単独投与、本剤 40 mg とフルコナゾール 200 mg 又はアトルバスタチン 80 mg を併用投与したときの忍容性はいずれも良好であった。安全性プロファイルについて、本剤 40 mg とフルコナゾール 200 mg 又はアトルバスタチン 80 mg を併用投与したとき臨床的に意味のある影響はみられず、新たな安全性に関する兆候はみられなかった。

2.7.6.9 海外第 1 相リファンピシンとの薬物相互作用試験（MVT-601-1004 試験）

：添付資料番号 5.3.3.4-3（評価）

2.7.6.9.1 試験方法

2.7.6.9.1.1 概要

試験方法の概要を表 2.7.6.9-1 に示した。

表 2.7.6.9-1　試験方法の概要

項目	内容
治験の標題	健康成人を対象に TAK-385 の薬物動態に及ぼすリファンピシンの影響を検討する試験
治験の目的	主目的： TAK-385（以下、本剤）を単独で単回経口投与した場合と、リファンピシンの反復経口投与後に本剤を単回経口投与した場合の血漿中の薬物動態を比較する。 副目的： 本剤を単独で単回経口投与した場合と、リファンピシンの反復経口投与後に本剤を単回経口投与した場合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、TAK-385 の単独単回経口投与後に、リファンピシンを反復経口投与し、さらに TAK-385 及びリファンピシンを併用投与する、非盲検、single-sequence、クロスオーバー試験である。被験者は、治験薬の初回投与の前 30 日以内にスクリーニング検査を実施した。 本治験は、3 期（第 1 期：Day -1～Day 5、第 2 期：Day 6～Day 12、第 3 期：Day 13～Day 18）から構成された。被験者は、第 1 期の Day -1 から 19 日間治験実施医療機関に入院した。 第 1 期では、Day-1 に入院し、Day 1 に本剤 40 mg を単回投与した。薬物動態用検体は、Day 6 の朝（本剤投与 120 時間後）まで採取した。 第 2 期では、Day 6～Day 12 にリファンピシン 600 mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与した。 第 3 期では、Day 13 に本剤 40 mg 及びリファンピシン 600 mg を単回併用投与した。その後、Day 14～Day 17 にリファンピシン 600 mg のみを 1 日 1 回 4 日間反復投与した。 薬物動態用検体は、Day 18 の朝（併用投与 120 時間後）まで採取した。被験者は、Day 18 の最終の薬物動態用検体の採取及び安全性評価が完了後、退院した。 第 3 期の最終投与の 7～14 日後に後観察を実施した。
対象	1. 対象 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) 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 (2) 同意取得時の年齢が 18 歳以上 55 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、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

表 2.7.6.9-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
対象（続き）	・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) 体重が男性で 50 kg 以上、女性で 45 kg 以上であり、体格指数（BMI）が 18.5 kg/m^2 以上 32.0 kg/m^2 以下である者 (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。 (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）／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、ALT 又は直接ビリルビンが基準値上限を超える者 (5) 1 ヵ月以内にたばこ／ニコチン／電子たばこ製品を使用した者 (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ヒト絨毛性ゴナドトロピン検査が陽性） (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) 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 (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若しくはスクリーニング前 6 ヵ月以内に消化性潰瘍又は膵炎の既往がある者。 (15) 治験薬初回投与開始前 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。 (16) ジルベール症候群の既往がある者 (17) 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 (18) 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

表 2.7.6.9-1　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>・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）</td></tr>
<tr><td>計画被験者数</td><td>18 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 rowspan="2">Day</th><th colspan="2">第 1 期</th><th>第 2 期</th><th colspan="3">第 3 期</th><th rowspan="2">投与方法</th></tr>
<tr><th>1</th><th>2～5</th><th>6～12</th><th>13</th><th>14～17</th><th>18</th></tr>
<tr><td>TAK-385 40 mg</td><td>●</td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td>1 日 1 回
経口投与 1)</td></tr>
<tr><td>リファンピシン 600 mg</td><td></td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td><td>1 日 1 回
経口投与 2)</td></tr>
</table>
1)　TAK-385 投与 10 時間前から投与 4 時間後まで絶食。Day 13 は 10 時間絶食後に、リファンピシンを同時刻に投与。
2)　リファンピシン投与 1 時間前から投与 2 時間後まで絶食（Day 13 は除く）。</td></tr>
<tr><td>評価項目及び評価基準</td><td>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</td></tr>
<tr><td>解析方法</td><td>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、治験薬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、治験薬を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデルにより解析した。対数変換した薬物動態学的パラメータについて、併用投与期と単独投与期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 90%信頼区間を逆対数変換した。
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、投与期及び投与群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（TAK-385）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
臨床検査値及びバイタルサインは、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。
心電図は、被験者及び評価時点ごとに一覧表を作成した。</td></tr>
</table>

表 2.7.6.9-1　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] MD） 計 1 施設（米国）
治験期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.9.1.2 試験スケジュール

試験スケジュールを表 2.7.6.9-2 に示した。

表 2.7.6.9-2　試験スケジュール

Day	スクリーニング（Day 1 前 30 日以内）	第 1 期			第 2 期		第 3 期				後観察期（第 3 期の最終投与後 7～14 日）／中止時
		-1	1	2～5	6	7～12	13	14～16	17	18	
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	X[1)]
既往歴（薬剤使用歴及び家族歴を含む）	X										
妊娠検査（血清又は尿）	X	X								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[2)]		X[2)]		X		X
12 誘導心電図	X		X[2)]								X
バイタルサイン	X		X[2)]		X[2)]		X[2)]			X	X
薬物動態用検体[3)]			X	X	X[2)]		X	X	X	X	
リファンピシン投与[4)]					X	X	X	X	X		
TAK-385 投与[5)]			X				X				
標準食		X	X	X	X	X	X	X	X	X	
有害事象／重篤な有害事象		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
入院		X									
退院										X	
外来	X										X

治験総括報告書 Table 9-1（5.3.3.4-3）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)　Day 1 及び Day 13 の投与前、投与 0.5、1、2、4、6、8、12、16、24、36、48、72、96 及び 120 時間後に採取した。

4)　投与 1 時間前から投与 2 時間後まで絶食とした（Day 13 は除く）。

5)　投与 10 時間前から投与 4 時間後まで絶食とした。Day 13 では 10 時間絶食後にリファンピシンを同時刻に投与した。

2.7.6.9.2 試験成績

2.7.6.9.2.1 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

18 例が本治験に組み入れられ、18 例全例に治験薬が投与された。このうち 16 例が治験（後観察期を含む治験の全期）を完了し、1 例が同意の撤回により Day 13 の治験薬投与前に、1 例が有害事象（本剤との因果関係は「関連なし」と判断された中等度のウイルス性胃腸炎）により Day 10 に、治験を中止した。この他、第 3 期で 3 例が有害事象によりリファンピシンの投与を中止した（第 3 期のリファンピシン単独投与回数は、それぞれ 1 回、2 回及び 3 回）。

18 例全例が「薬物動態データの解析対象集団」に採用された。第 1 期の薬物動態プロファイルは 18 例全例で、第 3 期の薬物動態プロファイルは 16 例で評価可能であった。また 18 例全例が「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 2.7.6.9-3 に示した。

年齢の中央値は 32.5 歳（範囲：19～55 歳）であり、男性が多かった〔13 例（72.2%）〕。人種は白人が多く〔14 例（77.8%）〕、民族はヒスパニック系又はラテン系と非ヒスパニック系及び非ラテン系の被験者数が同数であった〔それぞれ 9 例（50.0%）〕。

表 2.7.6.9-3　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	計 (n=18)
性別〔例数（%）〕	
男性	13 (72.2)
女性	5 (27.8)
人種〔例数（%）〕	
白人	14 (77.8)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	2 (11.1)
アジア人	0
アメリカインディアン又はアラスカ先住民	2 (11.1)
ハワイ先住民又は太平洋諸島民	0
その他	0
民族〔例数（%）〕	
ヒスパニック系又はラテン系	9 (50.0)
非ヒスパニック系及び非ラテン系	9 (50.0)
年齢（歳）	
平均値（標準偏差）	35.3 (10.54)
中央値	32.5
最小値、最大値	19, 55
体重（kg）	
平均値（標準偏差）	78.8 (14.51)
中央値	77.2
最小値、最大値	58.1, 106.1
身長（cm）	
平均値（標準偏差）	174.1 (10.36)
中央値	173.2
最小値、最大値	156.0, 191.2
BMI（kg/m^2）	
平均値（標準偏差）	25.9 (3.30)
中央値	26.0
最小値、最大値	20.7, 31.3

治験総括報告書 Table 11-1（5.3.3.4-3）から引用
BMI：体格指数

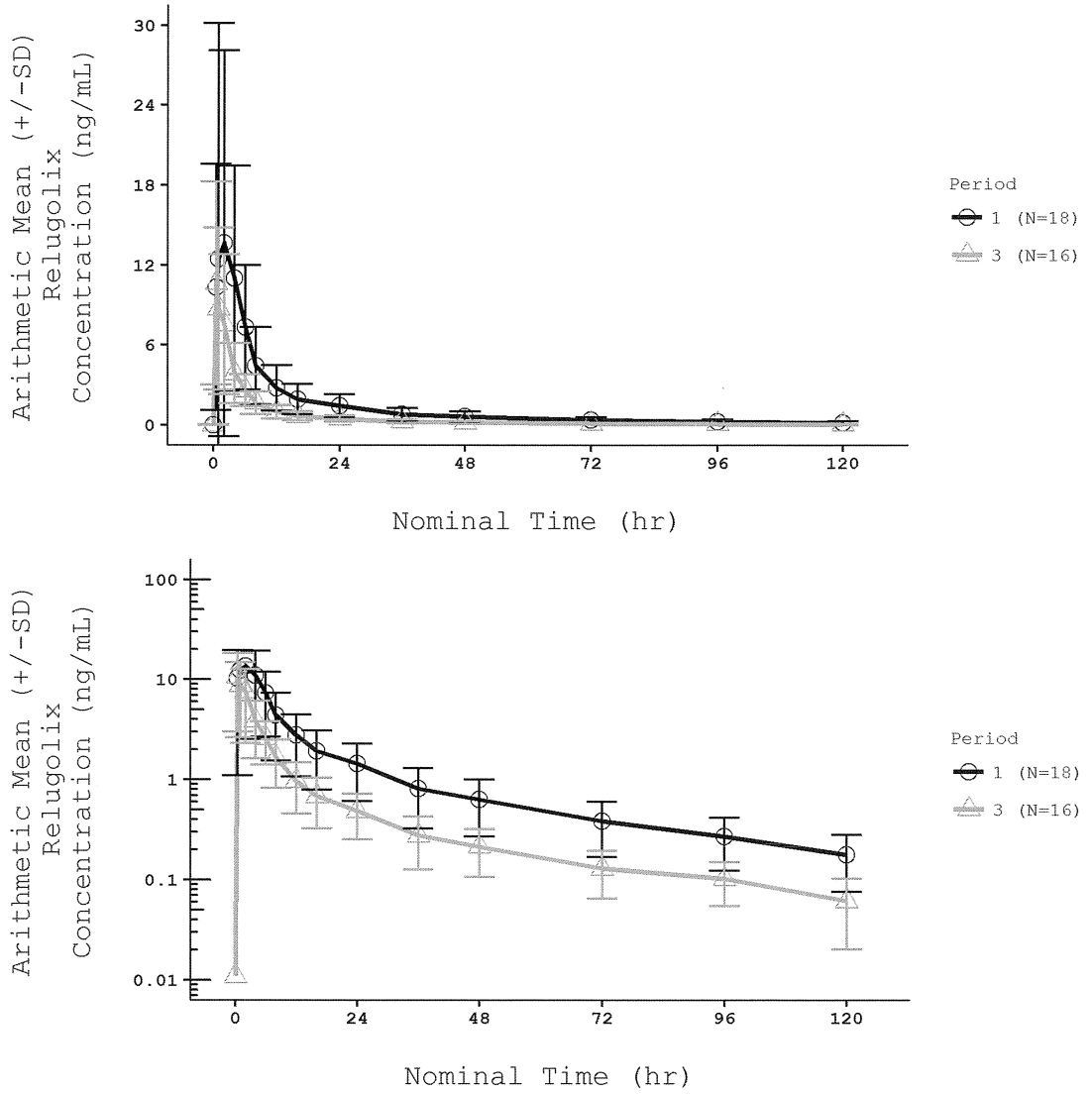
2.7.6.9.2.2 薬物動態の解析

（1）TAK-385 未変化体の血漿中濃度

第 1 期（本剤の単独投与）及び第 3 期（リファンピシン反復投与との併用投与）における TAK-385 未変化体の平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.9-1 に示した。

TAK-385 未変化体の t_{max} の中央値（範囲）は、第 1 期では 1.07 時間（0.50～5.00 時間）、第 3 期では 0.50 時間（0.50～2.00 時間）であり、t_{max} の最小値はいずれの投与期でも投与直後の最初の評価時点の 0.5 時間であった。TAK-385 未変化体の血漿中濃度は、いずれの投与期でも二相性の消失がみられたが、その平均値は第 1 期と比較して第 3 期で低く推移した。

以上より、TAK-385 未変化体の血漿中濃度は、本剤の単独投与と比較して、リファンピシン反復投与との併用投与で低くなることが示された。



治験総括報告書 Figure 11-1（5.3.3.4-3）から引用
第 1 期：本剤 40 mg 単回投与、第 3 期：本剤 40 mg 単回投与+リファンピシン 600 mg 1 日 1 回 5 日間投与

図 2.7.6.9-1　第 1 期（本剤の単独投与）及び第 3 期（リファンピシン反復投与との併用投与）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

第 1 期（本剤の単独投与）及び第 3 期（リファンピシン反復投与との併用投与）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 2.7.6.9-4 に示した。

第 1 期と比較して、第 3 期では曝露量は低下したが、$t_{1/2z}$ は、第 1 期と第 3 期で同程度であった。$t_{1/2z}$ が第 1 期と第 3 期で同程度であったことから、CL/F 及び V_z/F の上昇はバイオアベイラビリティの低下によると考えられた。

第 1 期及び第 3 期ともに、過去の試験と同様に個体間の変動は大きかった（変動係数：88%～129%）。

表 2.7.6.9-4　第 1 期（本剤の単独投与）及び第 3 期（リファンピシン反復投与との併用投与）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）	第 1 期（単独） (n=18)	第 3 期（併用） (n=16)
C_{max} (ng/mL)	14.9 (129)	10.6 (102)
t_{max} (h)	1.07 (0.50, 5.00)	0.50 (0.50, 2.00)
AUC_{last} (h*ng/mL)	125 (90.1)	53.2 (97.1)
AUC_{∞} (h*ng/mL)	135 (88.3)	57.9 (91.5)
CL/F (L/h)	297 (88.3)	691 (91.5)
V_z/F (L)	17800 (91.6)	39500 (60.1)
$t_{1/2z}$ (h)	41.5 (20.8)	39.6 (39.1)

治験総括報告書 Table 11-3（5.3.3.4-3）を一部改変
t_{max}は中央値（最小値、最大値）、それ以外は幾何平均値（幾何変動係数）を示した。
第 1 期：本剤 40 mg 単回投与、第 3 期：本剤 40 mg 単回投与+リファンピシン 600 mg 1 日 1 回 5 日間投与

（3）TAK-385 未変化体の薬物動態に及ぼすリファンピシン反復投与の影響

TAK-385 未変化体の薬物動態に及ぼすリファンピシン反復投与の影響を表 2.7.6.9-5 に示した。

第 1 期（本剤の単独投与）と比較して、第 3 期（リファンピシン反復投与との併用投与）では臨床的に意味のある変化がみられた。TAK-385 未変化体の AUC_{∞}及び C_{max} について、第 1 期と第 3 期の調整済み幾何平均値の比（併用投与／単独投与）とその両側 90%信頼区間は、それぞれ 45.4%（[33.45, 61.59]%）及び 77.2%（[55.98, 106.46]%）であり、単独投与と比較してリファンピシン反復投与との併用投与で低下した。

第 3 期では、3 例の被験者がリファンピシンの投与を中止した。これら 3 例では、TAK-385 未変化体の AUC_{∞}は 59%～66%低下しており、全体の結果と大きな違いはないため、3 例のリファンピシン投与中止は本治験の結果に影響を及ぼさないと考えられた。

表 2.7.6.9-5　TAK-385 未変化体の薬物動態に及ぼすリファンピシン反復投与の影響（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 [1]（%）	両側 90%信頼区間	
	第 3 期（併用） (n=16)	第 1 期（単独） (n=18)		下限（%）	上限（%）
AUC_{∞} (h*ng/mL)	61.1	135	45.4	33.45	61.59
AUC_{last} (h*ng/mL)	56.3	125	45.0	32.90	61.55
C_{max} (ng/mL)	11.5	14.9	77.2	55.98	106.46

治験総括報告書 Table 11-4（5.3.3.4-3）を一部改変
第 1 期：本剤 40 mg 単回投与、第 3 期：本剤 40 mg 単回投与+リファンピシン 600 mg 1 日 1 回 5 日間投与
1)　第 3 期（併用）／第 1 期（単独）×100

2.7.6.9.2.3 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本剤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 2.7.6.9-6 及び表 2.7.6.9-7 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、100%（18/18 例）であった。また、各投与期でみられた有害事象の発現頻度は、第 1 期（本剤の単独投与）で 44.4%（8/18 例）、第 2 期（リファンピシンの単独投与）で 100%（18/18 例）及び第 3 期（リファンピシン反復

投与との併用投与）で 37.5%（6/16 例）であり、第 2 期で最も高く、第 1 期及び第 3 期では同程度であった。

第 1 期（本剤の単独投与）では、18 例中 8 例（44.4%）に有害事象がみられた。2 例以上にみられた有害事象は、霧視及び不正子宮出血〔各 2 例（11.1%）〕であった。本剤との因果関係が否定できない有害事象として、不正子宮出血が 2 例、疲労及び消化不良が各 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り、併用薬は用いられなかった。

第 2 期（リファンピシンの単独投与）では、18 例（100.0%）全例に有害事象がみられた。2 例以上にみられた有害事象は、着色尿〔17 例（94.4%）〕、疲労〔4 例（22.2%）〕及び頭痛〔2 例（11.1%）〕であった。本剤との因果関係が否定できない有害事象として、疲労が 1 例にみられた。有害事象の程度は、中等度のウイルス性胃腸炎 1 例（5.6%）以外は、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。前述の中等度のウイルス性胃腸炎がみられた被験者で、胃腸炎による悪心に対して併用薬が用いられた。

第 3 期（リファンピシン反復投与との併用投与）では、16 例中 6 例（37.5%）に有害事象がみられた。2 例以上にみられた有害事象及び本剤との因果関係が否定できない有害事象はなかった。有害事象の程度は、中等度の外陰部腟炎 1 例（6.3%）以外は、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。外陰部腟炎及び発疹各 1 例に対して、併用薬が用いられた。

治験中止に至った有害事象は、中等度のウイルス性胃腸炎 1 例であった。本事象は Day 6 に発現し、5 日で消失した。本事象により、Day 6 に治験薬の投与を中止し、Day 10 に治験を中止した。本剤との因果関係は「関連なし」と判断された。胃腸炎による悪心に対してオンダンセトロン 1 錠が単回経口投与された。

死亡、その他の重篤な有害事象はみられなかった。

表 2.7.6.9-6　有害事象の発現頻度（安全性データの解析対象集団）

SOC PT	第 1 期 （本剤の単独投与） (n=18)	第 2 期 （リファンピシンの単独投与） (n=18)	第 3 期 （併用投与）[1)] (n=16)	計 (n=18)
有害事象発現例数	8 (44.4)	18 (100)	6 (37.5)	18 (100)
眼障害	2 (11.1)	0	1 (6.3)	2 (11.1)
霧視	2 (11.1)	0	0	2 (11.1)
結膜充血	0	0	1 (6.3)	1 (5.6)
眼充血	1 (5.6)	0	0	1 (5.6)
胃腸障害	2 (11.1)	1 (5.6)	0	3 (16.7)
下痢	0	1 (5.6)	0	1 (5.6)
消化不良	1 (5.6)	0	0	1 (5.6)
歯痛	1 (5.6)	0	0	1 (5.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (16.7)	4 (22.2)	0	6 (33.3)
疲労	1 (5.6)	4 (22.2)	0	5 (27.8)
無力症	1 (5.6)	0	0	1 (5.6)
空腹	1 (5.6)	0	0	1 (5.6)
感染症および寄生虫症	0	1 (5.6)	2 (12.5)	3 (16.7)
胃腸炎	0	0	1 (6.3)	1 (5.6)
ウイルス性胃腸炎	0	1 (5.6)	0	1 (5.6)
外陰部腟炎	0	0	1 (6.3)	1 (5.6)

表 2.7.6.9-6　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	第 1 期 （本剤の単独投与） (n=18)	第 2 期 （リファンピシンの単独投与） (n=18)	第 3 期 （併用投与）[1)] (n=16)	計 (n=18)
臨床検査	0	0	1 (6.3)	1 (5.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (6.3)	1 (5.6)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (5.6)	1 (6.3)	2 (11.1)
関節痛	0	1 (5.6)	0	1 (5.6)
筋力低下	0	0	1 (6.3)	1 (5.6)
神経系障害	0	3 (16.7)	0	3 (16.7)
頭痛	0	2 (11.1)	0	2 (11.1)
浮動性めまい	0	1 (5.6)	0	1 (5.6)
精神障害	1 (5.6)	0	0	1 (5.6)
気分動揺	1 (5.6)	0	0	1 (5.6)
腎および尿路障害	0	17 (94.4)	1 (6.3)	17 (94.4)
着色尿	0	17 (94.4)	0	17 (94.4)
排尿困難	0	0	1 (6.3)	1 (5.6)
生殖系および乳房障害	2 (11.1)	0	0	2 (11.1)
不正子宮出血	2 (11.1)	0	0	2 (11.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (5.6)	1 (5.6)	0	2 (11.1)
鼻閉	0	1 (5.6)	0	1 (5.6)
口腔咽頭痛	1 (5.6)	0	0	1 (5.6)
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (6.3)	1 (5.6)
発疹	0	0	1 (6.3)	1 (5.6)

治験総括報告書 Table 12-4（5.3.3.4-3）を一部改変
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]
1)　1 例は同意撤回により Day 13 で、1 例は有害事象により Day 10 で治験を中止した。

表 2.7.6.9-7　本剤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	第 1 期 （本剤の単独投与） (n=18)	第 2 期 （リファンピシンの単独投与） (n=18)	第 3 期 （併用投与）[1)] (n=16)	計 (n=18)
本剤との因果関係が否定できない有害事象発現例数	3 (16.7)	1 (5.6)	0	4 (22.2)
胃腸障害	1 (5.6)	0	0	1 (5.6)
消化不良	1 (5.6)	0	0	1 (5.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (5.6)	1 (5.6)	0	2 (11.1)
疲労	1 (5.6)	1 (5.6)	0	2 (11.1)
生殖系および乳房障害	2 (11.1)	0	0	2 (11.1)
不正子宮出血	2 (11.1)	0	0	2 (11.1)

治験総括報告書 Table 12-5（5.3.3.4-3）を一部改変
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]
1)　1 例は同意撤回により Day 13 で、1 例は有害事象により Day 10 で治験を中止した。

（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、臨床的に重要な傾向はみられなかった。

（3）バイタルサイン及び安全性に関連する他の観察項目

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

本治験終了後、1 例の被験者の配偶者で妊娠が報告された。この被験者は、治験実施計画書に規定された治験薬の最終投与後 4 ヵ月間の避妊を遵守していなかった。本剤の 2 回目の投与及びリファンピシンの最終投与から約 2 ヵ月後、この被験者の配偶者が妊娠した。本件は治験実施計画書からの重大な逸脱として報告された。

2.7.6.9.3 結論

本治験では、健康成人男女 18 例に対して、本剤 40 mg を単独投与、本剤 40 mg とリファンピシン 600 mg を併用投与及びリファンピシン 600 mg を単独投与した。

薬物動態について、TAK-385 未変化体の C_{max} 及び AUC_{∞} の幾何平均値は、本剤の単独投与と比較して、リファンピシン反復投与との併用投与でそれぞれ 23%及び 55%低下し、$t_{1/2z}$ は本剤の単独投与とリファンピシン反復投与との併用投与とで同程度であった。

安全性について、健康成人男女に対して、本剤 40 mg を単独投与、本剤 40 mg とリファンピシン 600 mg を併用投与及びリファンピシン 600 mg を単独投与したときの忍容性は、いずれも概ね良好であった。高度の有害事象、重篤な有害事象及び死亡はみられなかった。概して、有害事象の発現頻度は、リファンピシン 600 mg の単独投与期で最も高く、本剤 40 mg の単独投与期及び本剤 40 mg とリファンピシン 600 mg 反復投与との併用投与期では同程度であった。バイタルサイン、心電図所見及び臨床検査成績に問題はみられなかった。1 例の被験者の配偶者で妊娠が報告された。本剤及びリファンピシンの最終投与の約 2 ヵ月後に妊娠したと推測され、その後、妊娠 39 週目に出産した〔体重 6 ポンド（約 2722 g）、身長 20 インチ（50.8 cm）〕。出産後 1 ヵ月目まで、乳児に問題がないことが確認された。

2.7.6.10 海外第 1 相 CYP 指標薬との薬物相互作用試験（102 試験）

：添付資料番号 5.3.3.4-4（参考）

2.7.6.10.1 試験方法

2.7.6.10.1.1 概要

試験方法の概要を表 2.7.6.10-1 に示した。

表 2.7.6.10-1　試験方法の概要

項目	内容
治験の標題	健康成人を対象に indiana cocktail として併用投与したチトクローム P450 基質と TAK-385 反復投与との薬物相互作用を検討する非盲検、第 1 相臨床試験
治験の目的	主目的： Indiana drug cocktail として併用投与した主なチトクローム P450（CYP）指標薬（カフェイン、トルブタミド、デキストロメトルファン及びミダゾラム）とそれらの代謝物の薬物動態に及ぼす TAK-385（以下、本剤）20 mg 反復投与の影響を検討する。 副目的： 健康成人を対象として本剤を単独及び Indiana drug cocktail と併用で反復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、Indiana drug cocktail として併用投与した CYP の基質と本剤 20 mg との薬物相互作用を評価する第 1 相、非盲検、single sequence 試験である。 本治験は、スクリーニング期（Day -21～Day -2）、ベースライン（Day -1）、10 日間の治験薬投与期間及び終了時来院（Day 13 又は中止時）からなった。10 日間の治験薬投与期間では、Day 1 の朝に Indiana drug cocktail を単回投与、Day 4 から Day 10 の朝に本剤を 1 日 1 回反復投与、Day 10 の朝の本剤投与後に Indiana drug cocktail を単回投与した。被験者は Day -1 から終了時検査が完了する Day 13 まで入院することとした。
対象	1. 対象 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) 18 歳以上 45 歳以下の男女 (2) 治験の内容を理解し、それを遵守できる者 (3) 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 (4) 体重が 50 kg 以上、体格指数（BMI）が 18 kg/m^2 以上 32 kg/m^2 以下である者 (5) 妊娠する可能性のある女性及び Sexually active な男性の場合、スクリーニングから治験期間を通して、治験薬最終投与 30 日後まで適切な避妊方法の実施に同意する者。妊娠する可能性のない女性は、外科的避妊手術（子宮摘出術、両側卵巣摘出術、両側卵管結紮術）を受けた又は閉経（最後の規則的な月経から少なくとも 2 年経過）した女性と定義した。また、治験薬投与開始時から治験薬最終投与 30 日後まで精子を提供しないことに同意した男性。 (6) スクリーニング時及びベースラインの既往歴、12 誘導心電図及び身体所見から、医師が健康と判断した者 (7) スクリーニング時及びベースラインの臨床検査結果〔血液学的検査、血液生化学検査（絶食下）及び尿検査を含む〕が基準値範囲内の者又は治験責任医師により臨床的に問題ないと判断された者 (8) スクリーニング時及びベースラインの尿検査で特定の物質の濫用が陰性の者 (9) 妊娠する可能性のある女性（避妊手術未施行、閉経前）は妊娠又は授乳中ではなく、スクリーニング時及びベースライン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

表 2.7.6.10-1　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>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) ベースライン前 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) 過去に治験で又は治療行為として本剤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、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）
(4) スクリーニング時及びベースラインのヘモグロビン、ヘマトクリット又は赤血球のパラメータが治験責任医師により問題となる異常と判断された者
(5) 治験責任医師により問題と判断された代謝疾患、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、精神疾患の既往又は臨床所見がある者
(6) 薬物、食品、本剤の添加物、本剤と同じ作用機序を有する薬物、CYP の基質（カフェイン、トルブタミド、デキストロメトルファン、ミダゾラム）又は関連化合物に対する過敏症又はアレルギーの既往がある者
(7) 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 杯を超える飲酒）の既往がある者
(8) 治験薬初回投与前 30 日以内に、臨床的に問題となる急性疾患がある者
(9) スクリーニング時又はベースラインの収縮期血圧が 140 mmHg を超える又は拡張期血圧が 90 mmHg を超える者
(10) スクリーニング時の B 型肝炎表面抗原、C 型肝炎抗体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
(11) スクリーニング時又はベースラインの ALT が基準値上限を超える者
(12) ベースライン前 6 週以内に、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、又は治験期間中にこれらの製品をやめることができないと予想される者
(13) アセトアミノフェンを除き、併用禁止の薬剤、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 6 週以内</th><th>入院（Day -1）前 21 日以内</th><th>入院（Day -1）前 14 日以内</th><th>入院（Day -1）前 72 時間以内</th></tr>
<tr><td>ニコチン含有品</td><td>処方薬
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）</td><td>一般用医薬品 1)
ビタミン剤</td><td>アルコール含有品
カフェイン又はキサンチン関連物質含有品
グレープフルーツ、クランベリー、ダイダイ系（酸味の強い）オレンジ及びマーマレード、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>
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使用可能。
(14) 治験薬投与開始前 30 日以内に、成分献血（血漿など）した者又は治験薬投与開始前 56 日以内に全血献血又は問題となる失血（500 mL）があった者
(15) スクリーニング時の遺伝子型検査で CYP2D6 の低代謝型と予測された者
(16) ベースラインのカフェイン検査が陽性の者
(17) 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（基底細胞癌又はステージ 1 の皮膚の扁平上皮癌を除く）
(18) 治験責任医師が本治験の対象として不適当と判断した者</td></tr>
<tr><td>計画被験者数</td><td>16 例</td></tr>
</table>

表 2.7.6.10-1　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</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></th><th>1 日投与量</th><th>投与方法</th></tr>
<tr><td>Day 1</td><td>Indiana drug cocktail：
カフェイン（CYP1A2 基質）200 mg
トルブタミド（CYP2C9 基質）500 mg
デキストロメトルファン（CYP2D6 基質）30 mg
ミダゾラム（CYP3A4 基質）4 mg</td><td rowspan="3">1 日 1 回絶食下経口投与
（10 時間以上絶食、朝食約 1 時間前）</td></tr>
<tr><td>Day 4～
Day 9</td><td>TAK-385 20 mg</td></tr>
<tr><td>Day 10</td><td>TAK-385 20 mg+
Indiana drug cocktail：
カフェイン（CYP1A2 基質）200 mg
トルブタミド（CYP2C9 基質）500 mg
デキストロメトルファン（CYP2D6 基質）30 mg
ミダゾラム（CYP3A4 基質）4 mg</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
(1) CYP の基質及びその代謝物
Day 1 及び Day 10 における CYP の基質及びその代謝物（下表参照）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_{∞}、C_{max}、t_{max}、λ_z、$t_{1/2z}$、CL/F（CYP の基質のみ）
<table>
<tr><th>CYP</th><th>指標薬</th><th>測定化合物</th></tr>
<tr><td>1A2</td><td>カフェイン</td><td>カフェイン（P）
1,7-パラキサンチン（M）</td></tr>
<tr><td>2C9</td><td>トルブタミド</td><td>トルブタミド（P）
4-ヒドロキシトルブタミド(M)
カルボキシトルブタミド（M）</td></tr>
<tr><td>2D6</td><td>デキストロメトルファン</td><td>デキストロメトルファン（P）
デキストルファン（M）</td></tr>
<tr><td>3A4</td><td>ミダゾラム</td><td>ミダゾラム（P）
1-ヒドロキシミダゾラム（M）</td></tr>
</table>
P：CYP の基質、M：代謝物

(2) TAK-385 未変化体
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_{τ}、C_{max}、t_{max}、CL/F_{ss}（Day 10）、
C_{trough}（Day 4～Day 10）

2. 副次評価項目：安全性
有害事象、臨床検査成績（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）、バイタルサイン、パルスオキシメトリ、12 誘導心電図及び身体所見</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、「本治験に組み入れられ、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のに十分な血漿中濃度データが得られたすべての被験者」と定義した。
CYP の基質とその代謝物及び TAK-385 未変化体の血漿中濃度について、評価時点ごとに要約統計量（例数、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値）を算出した。
Day 1 及び Day 10 の CYP の基質とその代謝物並びに Day 10 の TAK-385 未変化体の血漿中濃度について推移図（個別及び平均）を作成した。
薬物動態学的パラメータはモデルによらない解析により推定した。</td></tr>
</table>

表 2.7.6.10-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
解析方法（続き）	薬物動態学的パラメータについて、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。C_{max}、AUC_{last}及びAUC_{∞}については、Day 1 及び Day 10 の代謝物に対する CYP の基質の比の要約統計量も算出した。C_{max}、AUC_{last}、AUC_{∞}及びAUC_{τ}については、幾何平均値及び CV%も算出した。 CYP の基質とその代謝物について、λ_z及び自然対数変換したAUC_{last}、AUC_{∞}、C_{max}並びに代謝物に対する CYP の基質の比について、投与日を固定効果、被験者を変量効果とした分散分析を実施した。t_{max}については、Wilcoxon の符号付順位和検定を実施した。各薬物動態学的パラメータの解析には、Day 1 及び Day 10 に欠測値がない被験者のみを用いた。調整済み平均値、Day 10 と Day 1 の調整済み平均値の差とその両側 90%信頼区間を算出した。C_{max}及び AUC については、逆対数変換した調整済み平均値、Day 10 と Day 1 の調整済み平均値の差とその両側 90%信頼区間も算出した。Day 1 及び Day 10 の CYP の基質とその代謝物の AUC、λ_z、t_{max}及びC_{max}について、被験者ごと及び平均値を散布図に示した。C_{max}、AUC_{last}及びAUC_{∞}について、CYP 基質及びその代謝物並びに代謝物に対する CYP の基質の比に関する Day 1 に対する Day 10 の比を、箱ひげ図に示した。 TAK-385 未変化体の血漿中濃度の定常状態への到達を評価するため、Day 4、Day 5、Day 6、Day 7、Day 8、Day 9 及び Day 10 のC_{trough}を用いた。投与日ごとのC_{trough}の実測値の幾何平均値と両側 90%信頼区間を片対数目盛に示し、視覚的に評価した。また、C_{trough}を自然対数変換し、投与日を固定効果、被験者を変量効果とした分散分析を実施した。評価日と翌日以降の評価日の平均値を比較し、差とその両側 90%信頼区間を算出した。複数の採血時点の比較に対して有意水準の調整は行わなかった。 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、「本治験に組み入れられ、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 有害事象は、治験薬の初回投与後から最終投与 14 日後まで（重篤な有害事象の場合は最終投与 30 日後まで）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 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、程度別の有害事象、因果関係別の有害事象及び投与中止に至った有害事象について、発現頻度を SOC 及び PT 別に投与期ごとに示した。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) 臨床検査成績及びバイタルサイン 臨床検査成績及びバイタルサインについて、要約統計量（例数、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値）を算出した。
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

2.7.6.10.1.2 試験スケジュール

試験スケジュールを表 2.7.6.10-2 に示した。

表 2.7.6.10-2　試験スケジュール

	スクリーニング期	ベースライン	Indiana drug cocktail 単独投与期	休薬期間／薬物動態		TAK-385 単独投与期	併用投与期	薬物動態	終了時／中止時
Day	-21～-2	-1	1[1)]	2	3	4～9	10	11～12	13
外来	X								
入院		X	X	X	X	X	X	X	X
同意取得	X								
既往歴・前治療薬	X								
人口統計学的データ	X								
身体所見（診察）	X	X							X
体重及び身長	X	X[2)]							X[2)]
バイタルサイン[3)]	X	X	X	X	X	X	X	X	X
12 誘導心電図[4)]	X		X			X	X		X
臨床検査[5)]	X	X			X				X
肝炎、ヒト免疫不全ウイルス検査	X								
CYP2D6 遺伝子型検査	X								
尿中薬物検査	X	X							
血清妊娠検査[6)]	X	X			X				X
選択基準・除外基準	X	X							
TAK-385 投与						X	X		
Indiana drug cocktail 投与			X				X		
パルスオキシメトリ[7)]			X				X		
TAK-385 薬物濃度測定用血漿検体[8)]						X	X	X	X
Indiana drug cocktail 薬物濃度測定用血漿検体[9)]			X	X	X		X	X	X
併用薬[10)]	X	X	X	X	X	X	X	X	X
現病歴	X								
Pretreatment event・有害事象[11)]	X	X	X	X	X	X	X	X	X

治験総括報告書 Table 9.b（5.3.3.4-4）から引用
CYP：チトクローム P450

1) 治験薬初回投与日を Day 1 とした。
2) 身長はスクリーニング時のみ測定した。
3) 座位血圧及び脈拍：スクリーニング時、Day -1、Day 1、Day 6、Day 9 及び Day 10 の投与前、投与 1、2、4、8 及び 24 時間後、Day 2～Day 5、Day 7、Day 8 及び Day 11～Day 13 の起床時に測定した。
口腔体温：Day -1、Day 1、Day 9、Day 10 及び終了時に測定した。
4) 仰臥位（5 分以上安静時）の 12 誘導心電図を、スクリーニング時、Day 1、Day 6、Day 9 及び Day 10 の投与前、投与 1、2、4、8 及び 24 時間後並びに Day 13（終了時）の退院前に測定した。
5) 血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査は 8 時間以上の絶食下で実施した。
6) 女性のみ実施した。Day -1 及び Day 3 の結果は陰性であることを投与前に確認した。
7) パルスオキシメトリは、Day 1 及び Day 10 の Indiana drug cocktail 投与前から開始し、投与 4 時間後まで継続して測定した。
8) TAK-385 未変化体の血漿中濃度測定のため、血液検体（1 時点につき 4 mL）を Day 10 の投与前（投与前 0.5 時間以内）、投与 0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、3、4、6、8、12、16、24、36、48 及び 72 時間後に採取した。定常状態評価のための血液検体（1 時点につき 4 mL）を Day 4～Day 9 の投与前（投与前 0.5 時間以内）に採取した。
9) カフェイン、トルブタミド、デキストロメトルファン、ミダゾラム及びそれらの代謝物の血漿中濃度を測定するため、血液検体（1 時点につき 10 mL）を Day 1 及び Day 10 の投与前（投与前 0.5 時間以内）及び投与 0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、3、4、6、8、12、16、24、36、48 及び 72 時間後に採取した。
10) その時点で使用しているすべての薬剤を記録した。
11) Pretreatment event はスクリーニング時の同意取得後から収集した。有害事象は、終了／中止時まで継続して収集し、最終投与の 5 日後に電話による追跡調査を実施した。

2.7.6.10.2 試験成績

2.7.6.10.2.1 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、16 例が組み入れられ、全例が Day 1 及び Day 10 に Indiana drug cocktail を、Day 4～Day 10 に本剤を投与され、16 例全例が治験を完了した。

16 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

人口統計学的及び他の基準値の特性の要約を表 2.7.6.10-3 に示した。

表 2.7.6.10-3　人口統計学的及び他の基準値の特性（組み入れられた全例）

	n=16
性別、例数	
男性	6
女性	10
年齢（歳）、平均値（標準偏差）	34.9 (6.97)
人種、例数	
黒人又はアフリカ系アメリカ人	4
白人	12
体重（kg）、平均値（標準偏差）	72.04 (11.30)
身長（cm）、平均値（標準偏差）	166.6 (8.96)

治験総括報告書 Table 10.a（5.3.3.4-4）から引用

2.7.6.10.2.2 薬物動態の解析

（1）Indiana drug cocktail と本剤併用投与の影響

1）カフェイン及び代謝物 1,7-パラキサンチン

Indiana drug cocktail 単独投与期（Day 1）及び本剤との併用投与期（Day 10）でのカフェイン及び代謝物 1,7-パラキサンチンの平均血漿中濃度推移をそれぞれ図 2.7.6.10-1 及び図 2.7.6.10-2 に、カフェイン及び代謝物 1,7-パラキサンチンの薬物動態に及ぼす本剤併用投与の影響を表 2.7.6.10-4 に示した。また、C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{∞}について、カフェイン、代謝物 1,7-パラキサンチン及び代謝物 1,7-パラキサンチンに対するカフェインの比に関する Day 1 に対する Day 10 の比の箱ひげ図をそれぞれ図 2.7.6.10-3、図 2.7.6.10-4 及び図 2.7.6.10-5 に示した。

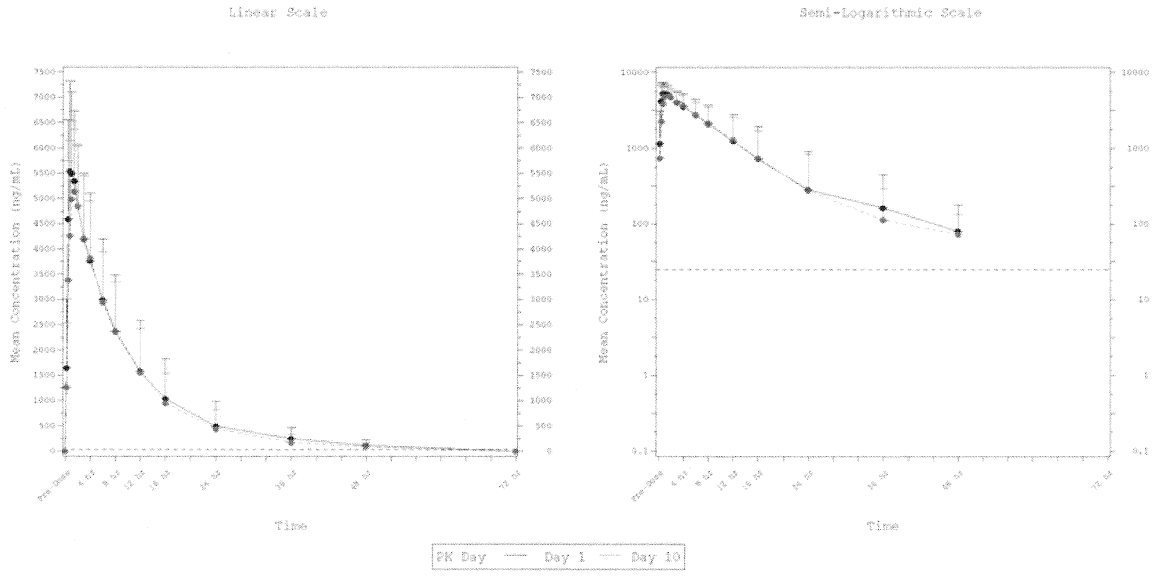
カフェイン及び代謝物 1,7-パラキサンチンの平均血漿中濃度推移は Day 1 と Day 10 で類似していた。

カフェインの λ_z、AUC_{last} 又は AUC_{∞}について、Day 1 と Day 10 の間に統計学的に有意な差はみられなかったが、Day 1 と比較して Day 10 では C_{max} は低く、t_{max} は長かった。

代謝物 1,7-パラキサンチンの λ_z、AUC_{last}、AUC_{∞}又は C_{max} について、Day 1 と Day 10 の間に統計学的に有意な差はみられなかったが、Day 1 と比較して Day 10 では t_{max} が短かった。

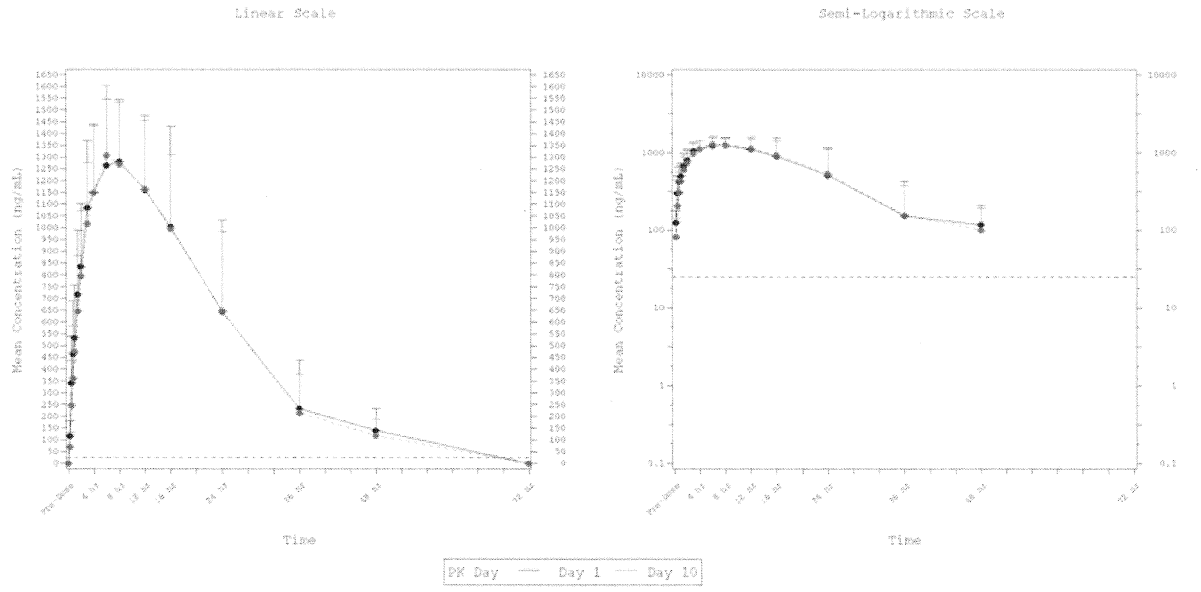
AUC_{last}、AUC_{∞}又は C_{max} の代謝物 1,7-パラキサンチンに対するカフェインの比について、Day 1 と Day 10 の間に統計学的に有意な差はみられなかった。

カフェイン及び代謝物 1,7-パラキサンチンの AUC_{last}、AUC_{∞}及び C_{max} の調整済み幾何平均値について、Day 1 に対する Day 10 の比の両側 90%信頼区間はいずれも 80%～125%の範囲内であった。代謝物 1,7-パラキサンチンに対するカフェインの比の調整済み幾何平均値について、Day 1 に対する Day 10 の比は 94%～98%の範囲であった。



治験総括報告書 Figure 11.a（5.3.3.4-4）から引用
---：定量下限（25 ng/mL）

図 2.7.6.10-1　Day 1 及び Day 10 のカフェインの血漿中濃度推移（平均値・標準偏差）（薬物動態データの解析対象集団）



治験総括報告書 Figure 11.b（5.3.3.4-4）から引用
---：定量下限（25 ng/mL）

図 2.7.6.10-2　Day 1 及び Day 10 の代謝物 1,7-パラキサンチンの血漿中濃度推移（平均値・標準偏差）（薬物動態データの解析対象集団）

表 2.7.6.10-4　カフェイン及び代謝物 1,7-パラキサンチンの薬物動態に及ぼす本剤併用投与の影響（薬物動態データの解析対象集団）

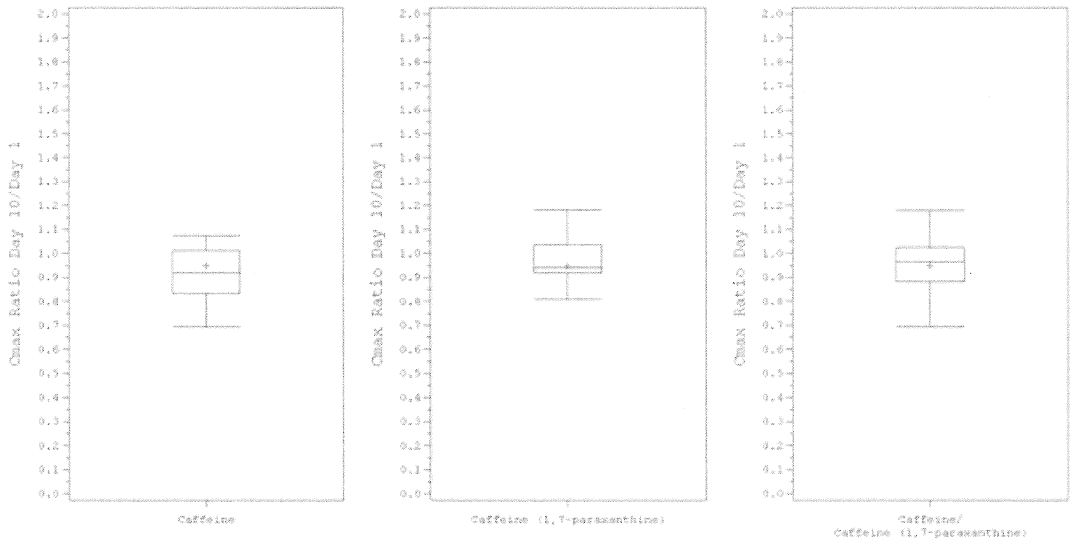
パラメータ（単位）	調整済み平均値		比	両側 90%信頼区間
	Day 1（単独投与期）	Day 10（併用投与期）	(100×Day 10/Day 1)	
カフェイン				
λ_z (1/h) [1]	0.12	0.12	0.005	-0.01, 0.02
AUC_{last} (h*ng/mL) [2]	47443.2	46792.6	98.6	90.5, 107.5
AUC_{∞} (h*ng/mL) [2]	49082.7	47376.7	96.5	89.1, 104.6
C_{max} (ng/mL) [2]	6004.8	5494.4	91.5	86.7, 96.5
t_{max} (h) [3]	0.88	1.25		
代謝物 1,7-パラキサンチン				
λ_z (1/h) [1]	0.10	0.10	0.0009	-0.007, 0.009
AUC_{last} (h*ng/mL) [2]	29164.9	29321.7	100.5	93.0, 108.7
AUC_{∞} (h*ng/mL) [2]	30483.1	30306.7	99.4	93.6, 105.6
C_{max} (ng/mL) [2]	1419.2	1375.2	96.9	92.7, 101.3
t_{max} (h) [3]	8.00	6.00		
カフェイン／代謝物 1,7-パラキサンチンの比				
AUC_{last} [2]	1.63	1.60	98.1	94.5, 101.8
AUC_{∞} [2]	1.61	1.56	97.1	92.9, 101.5
C_{max} [2]	4.23	4.00	94.4	88.9, 100.3

治験総括報告書 Table 11.a（5.3.3.4-4）を一部改変

1) λ_zは調整済み平均値の差及びその信頼区間を示した。

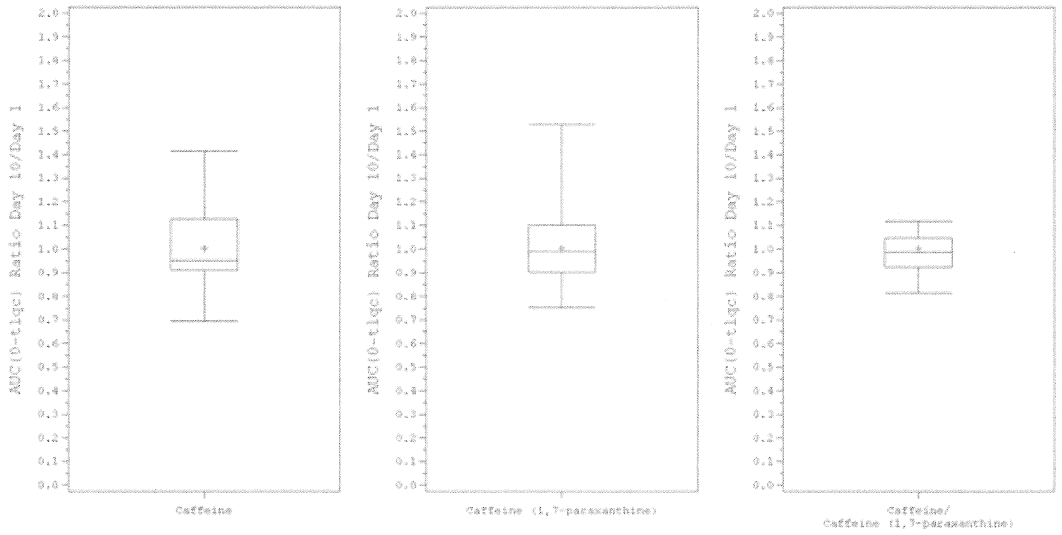
2) AUC_{last}、AUC_{∞}及びC_{max}は対数変換後に解析した。調整済み幾何平均値、比及びその信頼区間は、対数変換後のパラメータについて対数尺度で差を算出した後、逆対数変換した。

3) t_{max}は中央値を示した。



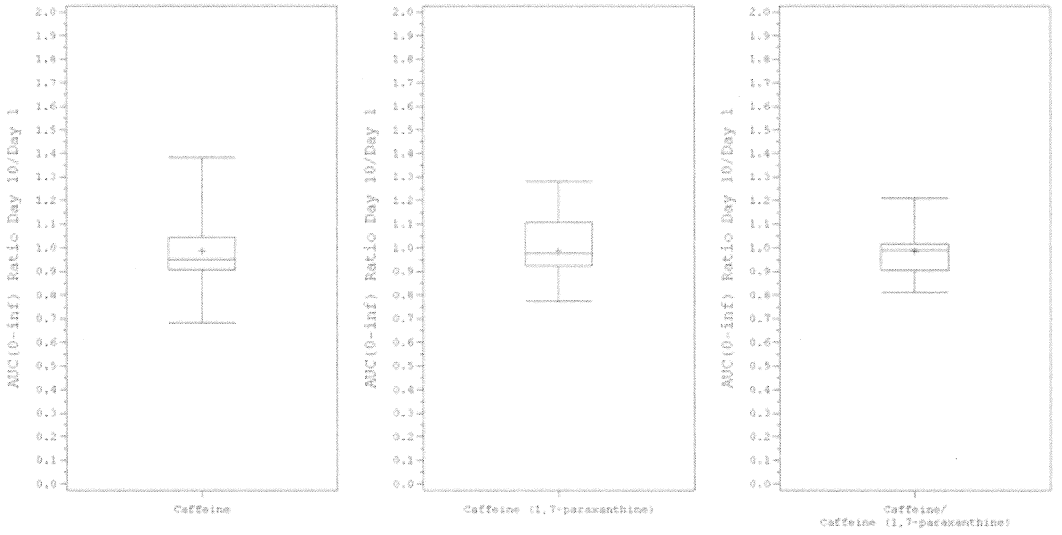
治験総括報告書 Figure 11.c（5.3.3.4-4）から引用
箱の上端及び下端で上位及び下位四分位点を示した。中央の水平線で中央値を示した。ひげ線で最小値及び最大値を示した。平均値は*で示した。

図 2.7.6.10-3　C_{max}における、カフェイン、代謝物 1,7-パラキサンチン及び代謝物 1,7-パラキサンチンに対するカフェインの比に関する Day 1 に対する Day 10 の比の箱ひげ図（薬物動態データの解析対象集団）



治験総括報告書 Figure 11.d（5.3.3.4-4）から引用
箱の上端及び下端で上位及び下位四分位点を示した。中心の水平線で中央値を示した。ひげ線で最小値及び最大値を示した。
平均値は*で示した。

図 2.7.6.10-4　AUC_{last} における、カフェイン、代謝物 1,7-パラキサンチン及び
代謝物 1,7-パラキサンチンに対するカフェインの比に関する
Day 1 に対する Day 10 の比の箱ひげ図（薬物動態データの解析対象集団）



治験総括報告書 Figure 11.e（5.3.3.4-4）から引用
箱の上端及び下端で上位及び下位四分位点を示した。中心の水平線で中央値を示した。ひげ線で最小値及び最大値を示した。
平均値は*で示した。

図 2.7.6.10-5　AUC_{∞} における、カフェイン、代謝物 1,7-パラキサンチン及び
代謝物 1,7-パラキサンチンに対するカフェインの比に関する
Day 1 に対する Day 10 の比の箱ひげ図（薬物動態データの解析対象集団）

2）トルブタミド、代謝物 4-ヒドロキシトルブタミド及び代謝物カルボキシトルブタミド

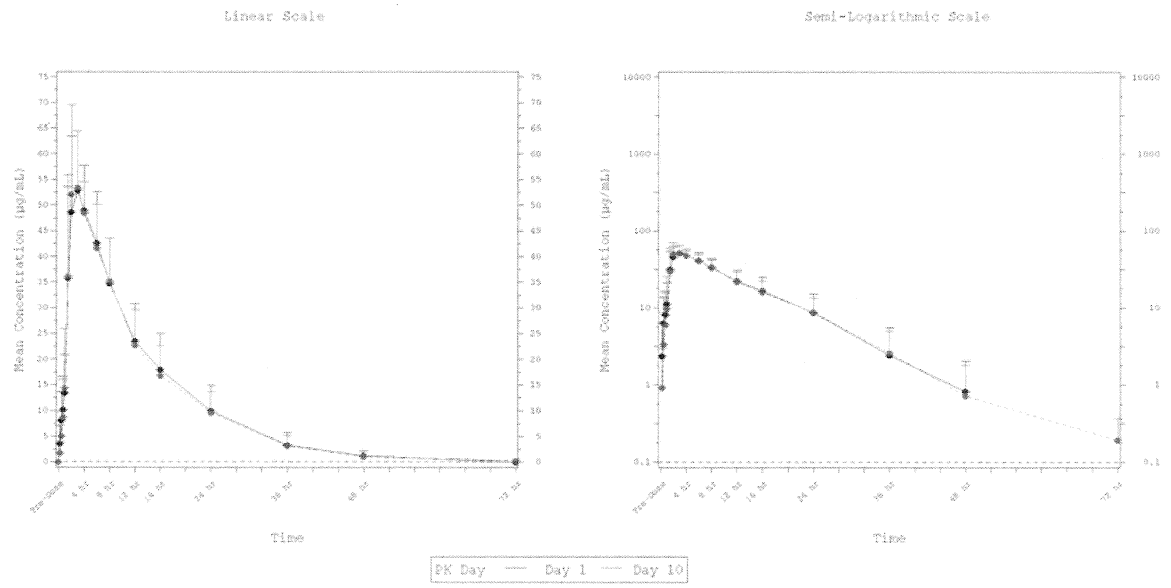
Indiana drug cocktail 単回投与期（Day 1）及び本剤との併用投与期（Day 10）でのトルブタミド、代謝物 4-ヒドロキシトルブタミド及び代謝物カルボキシトルブタミドの平均血漿中濃度推移をそれぞれ図 2.7.6.10-6、図 2.7.6.10-7 及び図 2.7.6.10-8 に、トルブタミド、代謝物 4-ヒドロキシトルブタミド及び代謝物カルボキシトルブタミドの薬物動態に及ぼす本剤併用投与の影響を表 2.7.6.10-5 に示した。また、C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{∞}について、トルブタミド、代謝物 4-ヒドロキシトルブタミド、代謝物カルボキシトルブタミド、各代謝物に対するトルブタミドの比に関する Day 1 に対する Day 10 の比の箱ひげ図をそれぞれ図 2.7.6.10-9、図 2.7.6.10-10 及び図 2.7.6.10-11 に示した。

トルブタミド、代謝物 4-ヒドロキシトルブタミド及び代謝物カルボキシトルブタミドの平均血漿中濃度推移は Day 1 と Day 10 で類似していた。

トルブタミド、代謝物 4-ヒドロキシトルブタミド及び代謝物カルボキシトルブタミドの λ_z、AUC_{last}、AUC_{∞}又は C_{max} について、Day 1 と Day 10 の間に統計学的に有意な差はみられなかった。トルブタミド及び代謝物 4-ヒドロキシトルブタミドの t_{max} は Day 1 と Day 10 で同じであったが、代謝物カルボキシトルブタミドの t_{max} は Day 1 と比較して Day 10 で短かった。

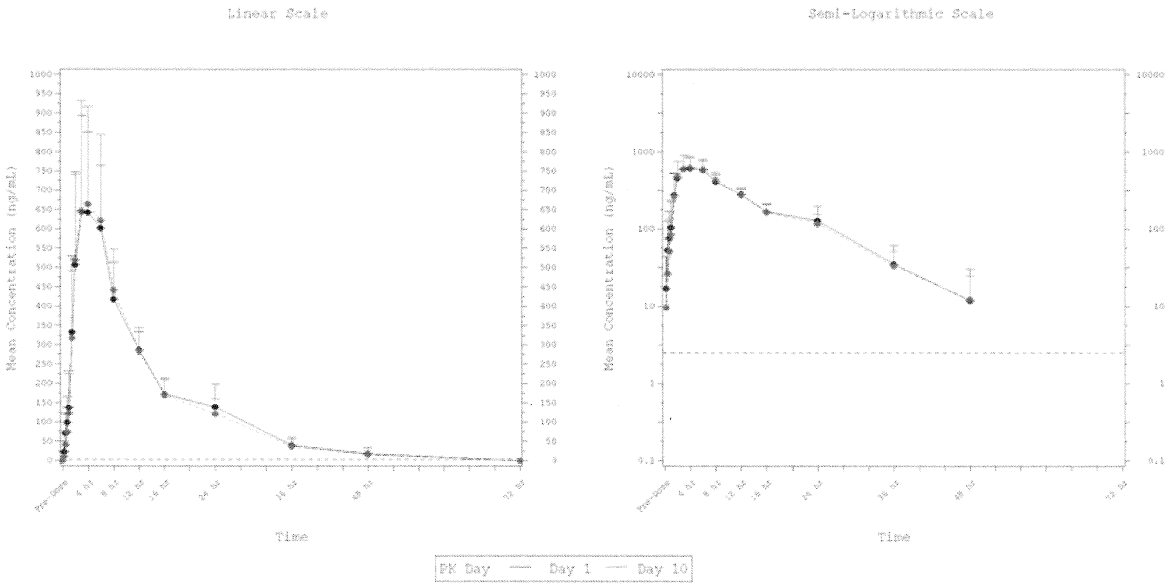
AUC_{last}、AUC_{∞}又は C_{max} の代謝物 4-ヒドロキシトルブタミドに対するトルブタミドの比又は代謝物カルボキシトルブタミドに対するトルブタミドの比について、Day 1 と Day 10 の間に統計学的に有意な差はみられなかった。

トルブタミド、代謝物 4-ヒドロキシトルブタミド及び代謝物カルボキシトルブタミドの AUC_{last}、AUC_{∞}及び C_{max} の調整済み幾何平均値について、Day 1 に対する Day 10 の比の両側 90%信頼区間はいずれも 80%～125%の範囲内であった。各代謝物に対するトルブタミドの比の調整済み幾何平均値について、Day 1 に対する Day 10 の比は 101%～102%の範囲であった。



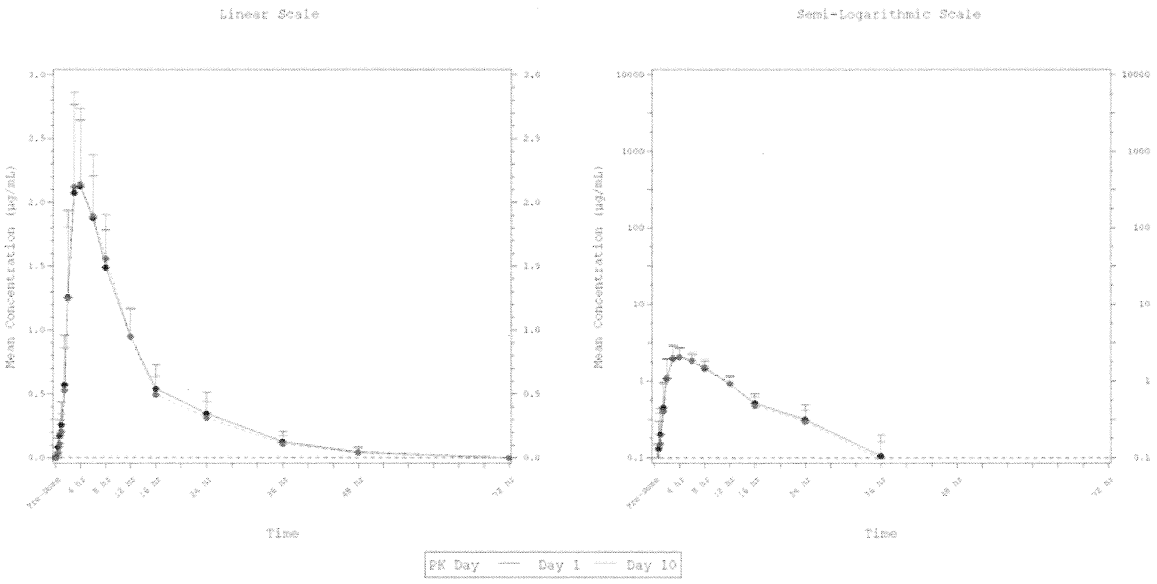
治験総括報告書 Figure 11.p（5.3.3.4-4）から引用
---：定量下限（0.1 µg/mL）

図 2.7.6.10-6　Day 1 及び Day 10 のトルブタミドの血漿中濃度推移（平均値・標準偏差）（薬物動態データの解析対象集団）



治験総括報告書 Figure 11.q（5.3.3.4-4）から引用
---：定量下限（2.5 ng/mL）

図 2.7.6.10-7　Day 1 及び Day 10 の代謝物 4-ヒドロキシトルブタミドの血漿中濃度推移（平均値・標準偏差）（薬物動態データの解析対象集団）



治験総括報告書 Figure 11.r（5.3.3.4-4）から引用
---：定量下限（0.005 µg/mL）

図 2.7.6.10-8　Day 1 及び Day 10 の代謝物カルボキシトルブタミドの血漿中濃度推移（平均値・標準偏差）（薬物動態データの解析対象集団）

表 2.7.6.10-5　トルブタミド、代謝物 4-ヒドロキシトルブタミド及び代謝物カルボキシトルブタミドの薬物動態に及ぼす本剤併用投与の影響（薬物動態データの解析対象集団）

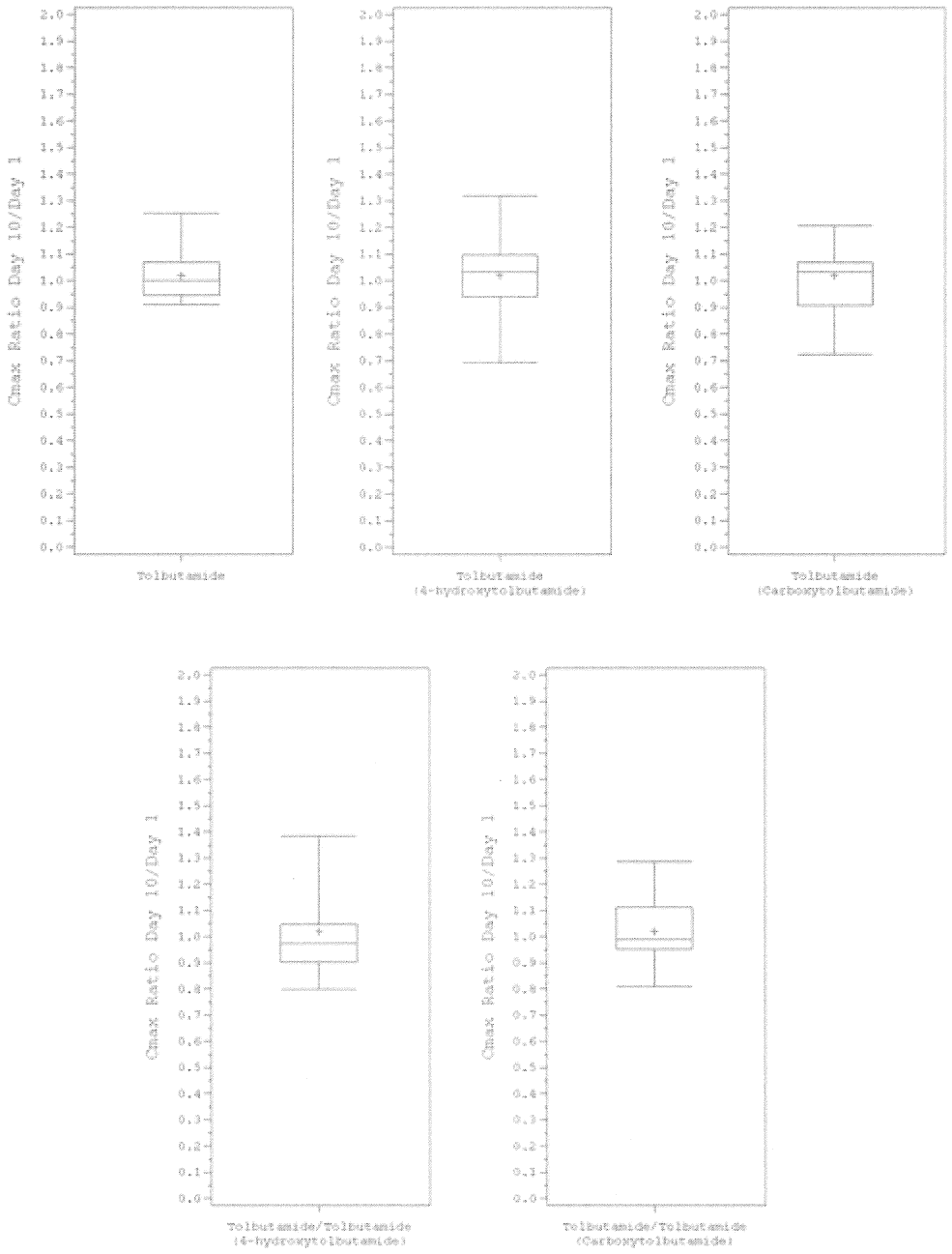
パラメータ（単位）	調整済み平均値		比	両側 90%信頼区間
	Day 1（単独投与期）	Day 10（併用投与期）	(100×Day 10/Day 1)	
トルブタミド				
λ_z (1/h) [1]	0.11	0.10	-0.004	-0.009, 0.002
AUC_{last} (h*ng/mL) [2]	711.2	704.7	99.1	93.4, 105.1
AUC_{∞} (h*ng/mL) [2]	715.5	707.8	98.9	93.3, 104.9
C_{max} (ng/mL) [2]	57.1	58.1	101.8	97.9, 105.8
t_{max} (h) [3]	3.00	3.00		
代謝物 4-ヒドロキシトルブタミド				
λ_z (1/h) [1]	0.10	0.09	-0.005	-0.01, 0.004
AUC_{last} (h*ng/mL) [2]	8886.7	8722.7	98.2	94.4, 102.1
AUC_{∞} (h*ng/mL) [2]	9013.9	8829.1	98.0	94.5, 101.5
C_{max} (ng/mL) [2]	670.8	679.4	101.3	95.0, 108.0
t_{max} (h) [3]	4.00	4.00		
代謝物カルボキシトルブタミド				
λ_z (1/h) [1]	0.10	0.09	-0.008	-0.02, 0.001
AUC_{last} (h*ng/mL) [2]	27.4	26.7	97.4	94.8, 100.2
AUC_{∞} (h*ng/mL) [2]	27.5	26.9	97.5	94.9, 100.2
C_{max} (ng/mL) [2]	2.3	2.3	99.3	94.0, 105.0
t_{max} (h) [3]	4.00	3.50		
トルブタミド／代謝物 4-ヒドロキシトルブタミドの比				
AUC_{last} [2]	80.03	80.79	100.9	95.1, 107.2
AUC_{∞} [2]	79.38	80.17	101.0	95.3, 107.0
C_{max} [2]	85.14	85.55	100.5	93.5, 107.9
トルブタミド／代謝物カルボキシトルブタミドの比				
AUC_{last} [2]	26.00	26.44	101.7	95.9, 107.8
AUC_{∞} [2]	25.97	26.35	101.4	95.8, 107.3
C_{max} [2]	25.00	25.62	102.4	97.0, 108.2

治験総括報告書 Table 11.d（5.3.3.4-4）を一部改変

1) λ_z は調整済み平均値の差及びその信頼区間を示した。

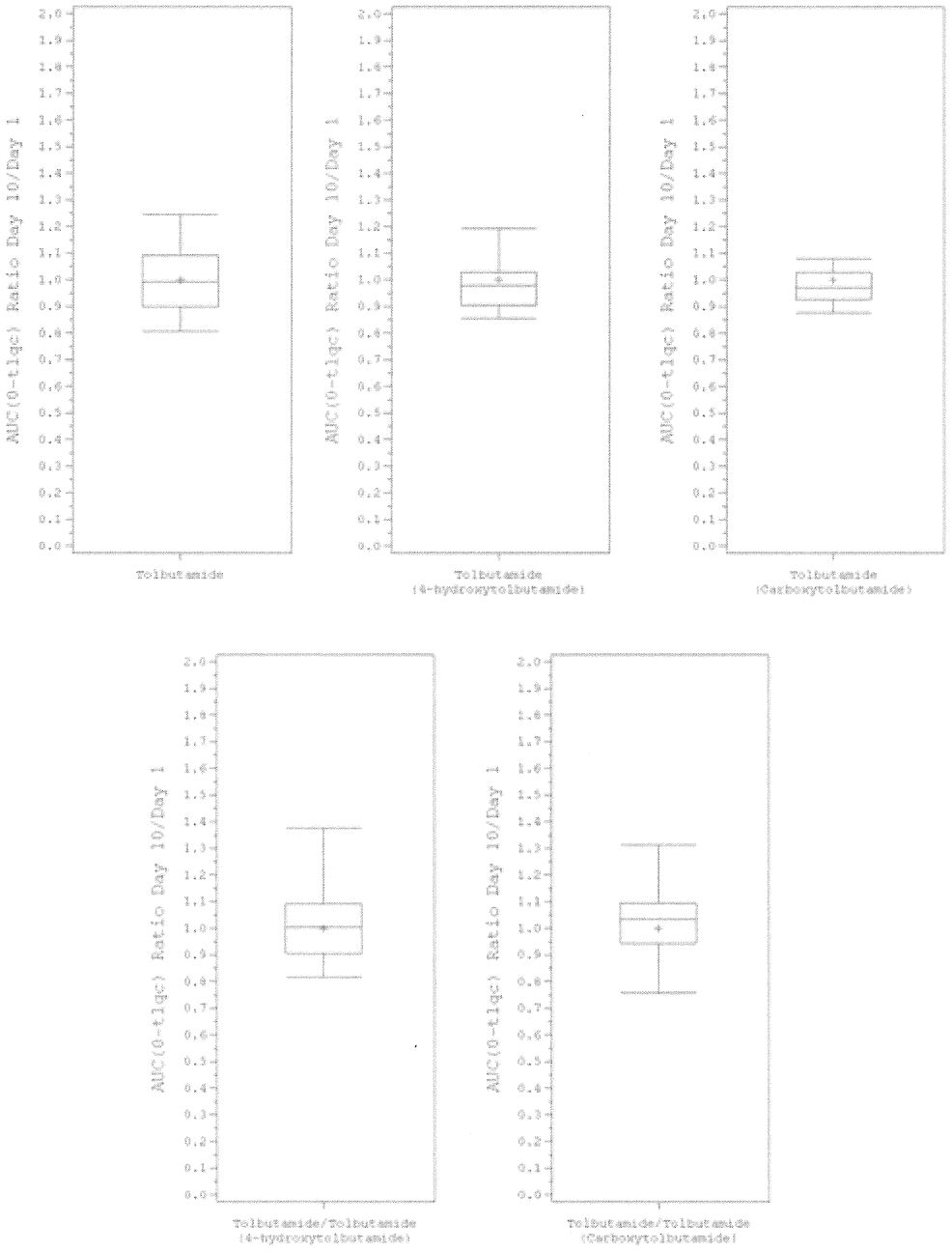
2) AUC_{last}、AUC_{∞}及び C_{max} は対数変換後に解析した。調整済み幾何平均値、比及びその信頼区間は、対数変換後のパラメータについて対数尺度で差を算出した後、逆対数変換した。

3) t_{max} は中央値を示した。



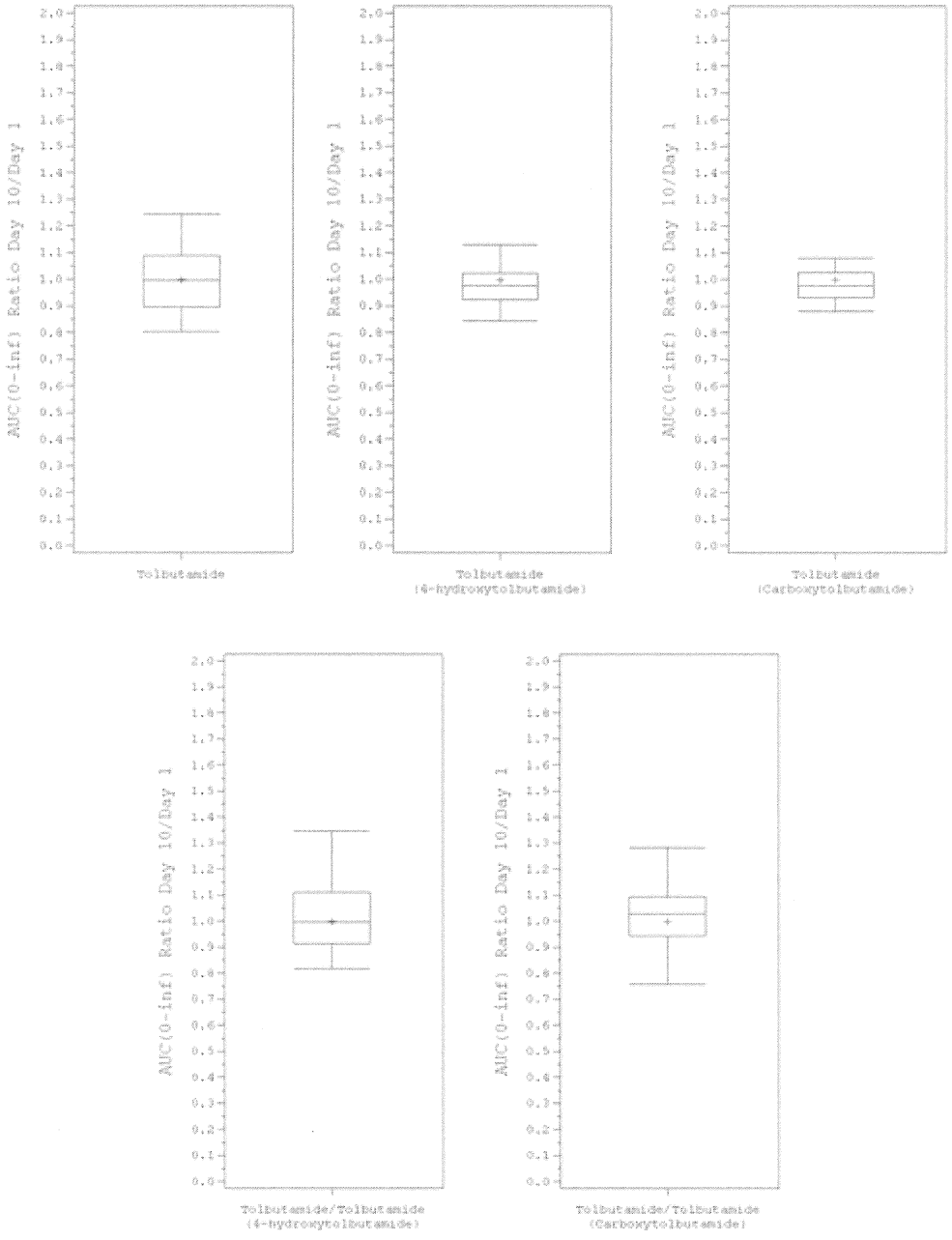
治験総括報告書 Figure 11.s（5.3.3.4-4）から引用
箱の上端及び下端で上位及び下位四分位点を示した。中心の水平線で中央値を示した。ひげ線で最小値及び最大値を示した。平均値は*で示した。

図 2.7.6.10-9　C_{max} における、トルブタミド、代謝物 4-ヒドロキシトルブタミド、代謝物カルボキシトルブタミド及び各代謝物に対するトルブタミドの比に関する Day 1 に対する Day 10 の比の箱ひげ図（薬物動態データの解析対象集団）



治験総括報告書 Figure 11.t（5.3.3.4-4）から引用
箱の上端及び下端で上位及び下位四分位点を示した。中心の水平線で中央値を示した。ひげ線で最小値及び最大値を示した。平均値は*で示した。

図 2.7.6.10-10　AUC_{last} における、トルブタミド、代謝物 4-ヒドロキシトルブタミド、代謝物カルボキシトルブタミド及び各代謝物に対するトルブタミドの比に関する Day 1 に対する Day 10 の比の箱ひげ図（薬物動態データの解析対象集団）



治験総括報告書 Figure 11.u（5.3.3.4-4）から引用
箱の上端及び下端で上位及び下位四分位点を示した。中心の水平線で中央値を示した。ひげ線で最小値及び最大値を示した。平均値は*で示した。

図 2.7.6.10-11　AUC_∞における、トルブタミド、代謝物 4-ヒドロキシトルブタミド、代謝物カルボキシトルブタミド及び各代謝物に対するトルブタミドの比に関する Day 1 に対する Day 10 の比の箱ひげ図（薬物動態データの解析対象集団）

3）デキストロメトルファン及び代謝物デキストルファン

Indiana drug cocktail 単独投与期（Day 1）及び本剤との併用投与期（Day 10）でのデキストロメトルファン及び代謝物デキストルファンの平均血漿中濃度推移をそれぞれ図 2.7.6.10-12 及び図 2.7.6.10-13 に、デキストロメトルファン及び代謝物デキストルファンの薬物動態に及ぼす本剤併用投与の影響を表 2.7.6.10-6 に示した。また、C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_∞について、

デキストロメトルファン、代謝物デキストルファン及び代謝物デキストルファンに対するデキストロメトルファンの比に関する Day 1 に対する Day 10 の比の箱ひげ図をそれぞれ図 2.7.6.10-14、図 2.7.6.10-15 及び図 2.7.6.10-16 に示した。

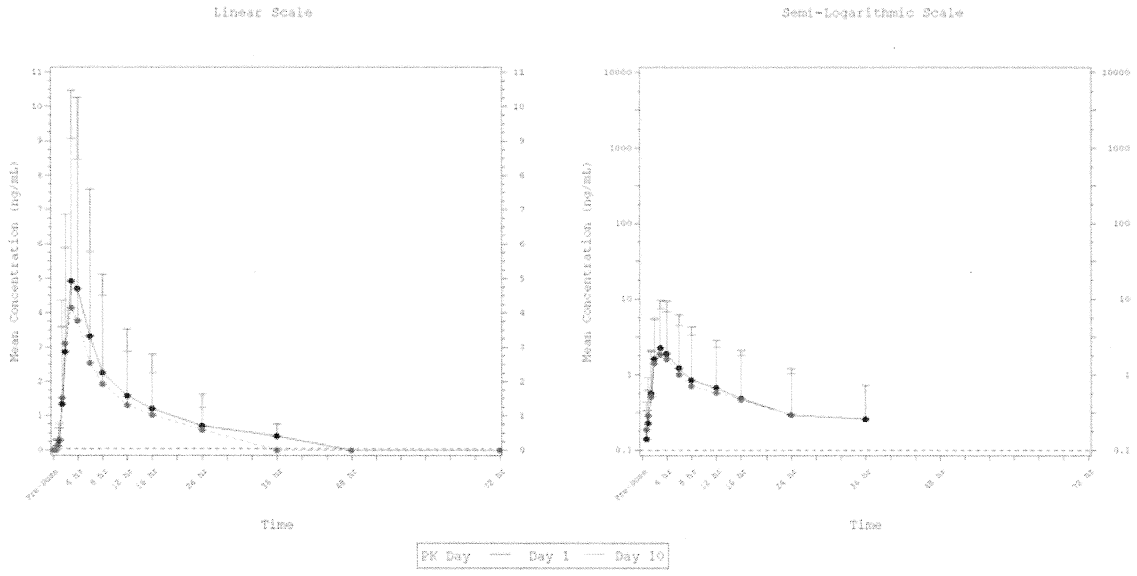
デキストロメトルファン及び代謝物デキストルファンの平均血漿中濃度推移は Day 1 と Day 10 で類似していた。

デキストロメトルファンの λ_z 又は AUC_∞ について、Day 1 と Day 10 の間に統計学的に有意な差はみられなかったが、Day 1 と比較して Day 10 では AUC_{last} 及び C_{max} が低かった。t_{max} は Day 1 と Day 10 で同じであった。

代謝物デキストルファンの λ_z について、Day 1 と Day 10 の間に統計学的に有意な差はみられなかったが、Day 1 と比較して Day 10 では AUC_{last}、AUC_∞ 及び C_{max} が高かった。t_{max} は Day 1 と Day 10 で同じであった。

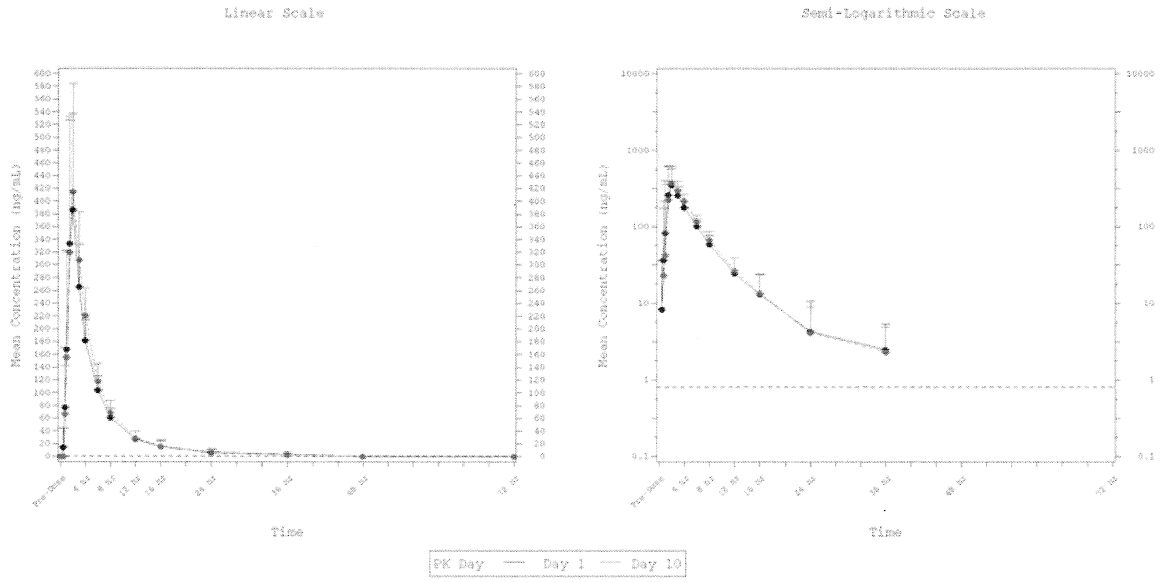
AUC_{last}、AUC_∞ 又は C_{max} の代謝物デキストルファンに対するデキストロメトルファンの比は、Day 1 と比較して Day 10 で統計学的に有意に小さかった。

代謝物デキストルファンの AUC_{last}、AUC_∞ 及び C_{max} の調整済み幾何平均値について、Day 1 に対する Day 10 の比の両側 90%信頼区間はいずれも 80%～125%の範囲内であった。デキストロメトルファンの AUC_{last}、AUC_∞ 及び C_{max} については、80%～125%の範囲からわずかに低く、本剤の併用投与によりデキストロメトルファンが影響を受けることが示唆された。代謝物デキストルファンに対するデキストロメトルファンの調整済み幾何平均値の比について、Day 1 に対する Day 10 の比は 74%～76%の範囲であった。



治験総括報告書 Fugure 11.f（5.3.3.4-4）から引用
---：定量下限（0.05 ng/mL）

図 2.7.6.10-12　Day 1 及び Day 10 のデキストロメトルファンの血漿中濃度推移（平均値・標準偏差）（薬物動態データの解析対象集団）



治験総括報告書 Figure 11.g（5.3.3.4-4）から引用
---：定量下限（0.8 ng/mL）

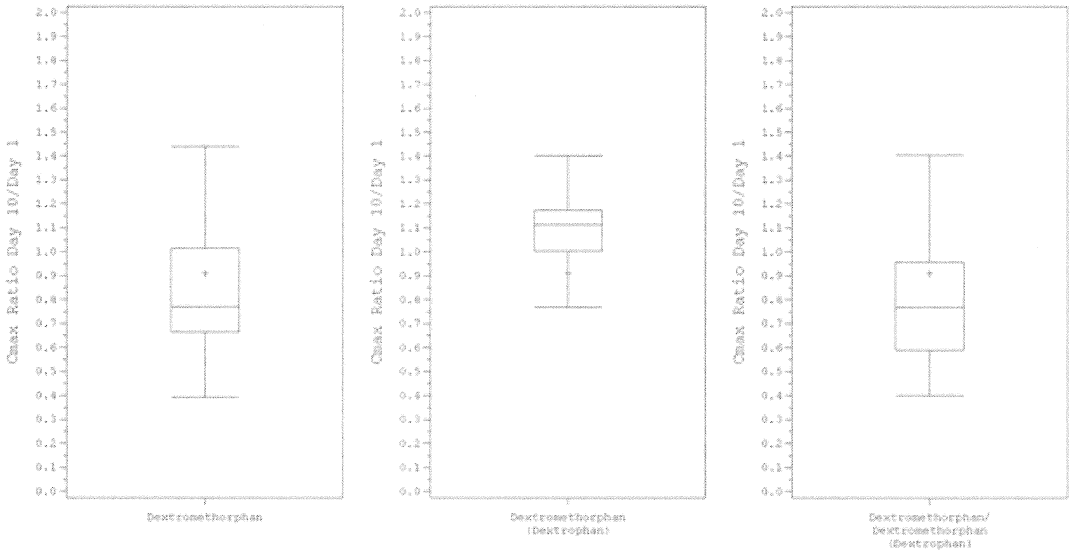
図 2.7.6.10-13　Day 1 及び Day 10 の代謝物デキストルファンの血漿中濃度推移（平均値・標準偏差）（薬物動態データの解析対象集団）

表 2.7.6.10-6　デキストロメトルファン及び代謝物デキストルファンの薬物動態に及ぼす本剤併用投与の影響（薬物動態データの解析対象集団）

パラメータ（単位）	調整済み平均値		比	両側 90%信頼区間
	Day 1（単独投与期）	Day 10（併用投与期）	(100×Day 10/Day 1)	
デキストロメトルファン				
λ_z (1/h) [1)]	0.10	0.11	0.01	-0.01, 0.04
AUC_{last} (h*ng/mL) [2)]	17.7	14.3	80.8	66.5, 98.2
AUC_{∞} (h*ng/mL) [2)]	19.4	16.0	82.3	67.5, 100.2
C_{max} (ng/mL) [2)]	2.5	2.0	80.8	69.4, 94.1
t_{max} (h) [3)]	3.00	3.00		
代謝物デキストルファン				
λ_z (1/h) [1)]	0.14	0.14	0.0005	-0.01, 0.01
AUC_{last} (h*ng/mL) [2)]	1736.6	1888.5	108.8	104.2, 113.6
AUC_{∞} (h*ng/mL) [2)]	1752.9	1905.3	108.7	104.1, 113.5
C_{max} (ng/mL) [2)]	372.0	401.1	107.8	100.8, 115.3
t_{max} (h) [3)]	2.00	2.00		
デキストロメトルファン／代謝物デキストルファンの比				
AUC_{last} [2)]	0.010	0.008	74.3	61.8, 89.3
AUC_{∞} [2)]	0.011	0.008	75.7	62.8, 91.2
C_{max} [2)]	0.007	0.005	75.0	65.2, 86.3

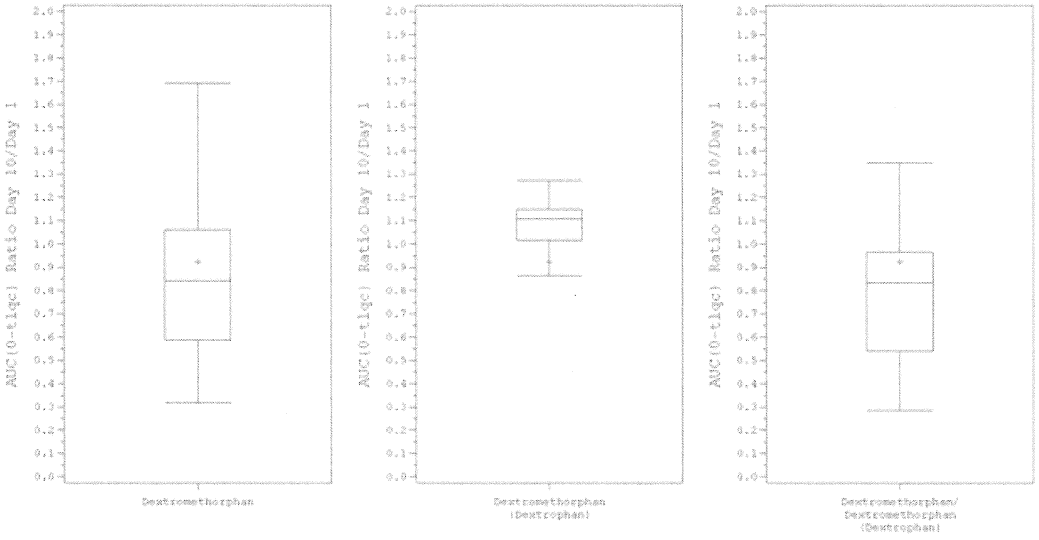
治験総括報告書 Table 11.b（5.3.3.4-4）を一部改変

1) λ_zは調整済み平均値の差及びその信頼区間を示した。
2) AUC_{last}、AUC_{∞}及びC_{max}は対数変換後に解析した。調整済み幾何平均値、比及びその信頼区間は、対数変換後のパラメータについて対数尺度で差を算出した後、逆対数変換した。
3) t_{max}は中央値を示した。



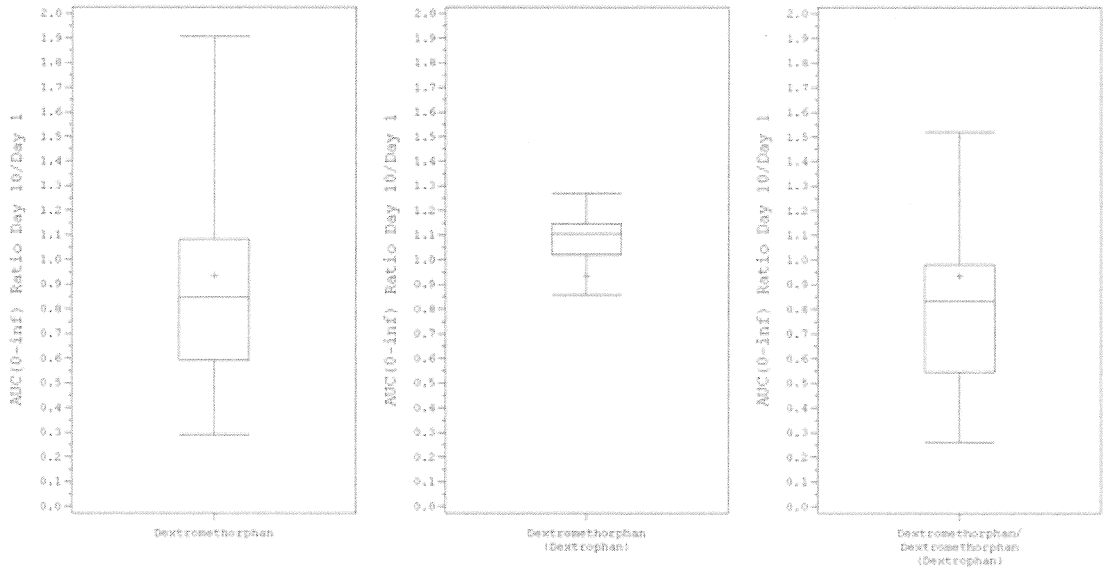
治験総括報告書 Figure 11.h（5.3.3.4-4）から引用
箱の上端及び下端で上位及び下位四分位点を示した。中心の水平線で中央値を示した。ひげ線で最小値及び最大値を示した。
平均値は*で示した。

図 2.7.6.10-14　C_{max} における、デキストロメトルファン、代謝物デキストルファン及び代謝物デキストルファンに対するデキストロメトルファンの比に関する Day 1 に対する Day 10 の比の箱ひげ図（薬物動態データの解析対象集団）



治験総括報告書 Figure 11.i（5.3.3.4-4）から引用
箱の上端及び下端で上位及び下位四分位点を示した。中心の水平線で中央値を示した。ひげ線で最小値及び最大値を示した。
平均値は*で示した。

図 2.7.6.10-15　AUC_{last} における、デキストロメトルファン、代謝物デキストルファン及び代謝物デキストルファンに対するデキストロメトルファンの比に関する Day 1 に対する Day 10 の比の箱ひげ図（薬物動態データの解析対象集団）



治験総括報告書 Figure 11.j（5.3.3.4-4）から引用
箱の上端及び下端で上位及び下位四分位点を示した。中心の水平線で中央値を示した。ひげ線で最小値及び最大値を示した。
平均値は*で示した。

図 2.7.6.10-16　AUC_∞における、デキストロメトルファン、代謝物デキストルファン及び代謝物デキストルファンに対するデキストロメトルファンの比に関する Day 1 に対する Day 10 の比の箱ひげ図（薬物動態データの解析対象集団）

4）ミダゾラム及び代謝物 1-ヒドロキシミダゾラム

Indiana drug cocktail 単独投与期（Day 1）及び本剤との併用投与期（Day 10）でのミダゾラム及び代謝物 1-ヒドロキシミダゾラムの平均血漿中濃度推移をそれぞれ図 2.7.6.10-17 及び図 2.7.6.10-18 に、ミダゾラム及び代謝物 1-ヒドロキシミダゾラムの薬物動態に及ぼす本剤併用投与の影響を表 2.7.6.10-7 に示した。また、C_{max}、AUC_{last}及びAUC_∞について、ミダゾラム、代謝物 1-ヒドロキシミダゾラム及び代謝物 1-ヒドロキシミダゾラムに対するミダゾラムの比に関する Day 1 に対する Day 10 の比の箱ひげ図をそれぞれ図 2.7.6.10-19、図 2.7.6.10-20 及び図 2.7.6.10-21 に示した。

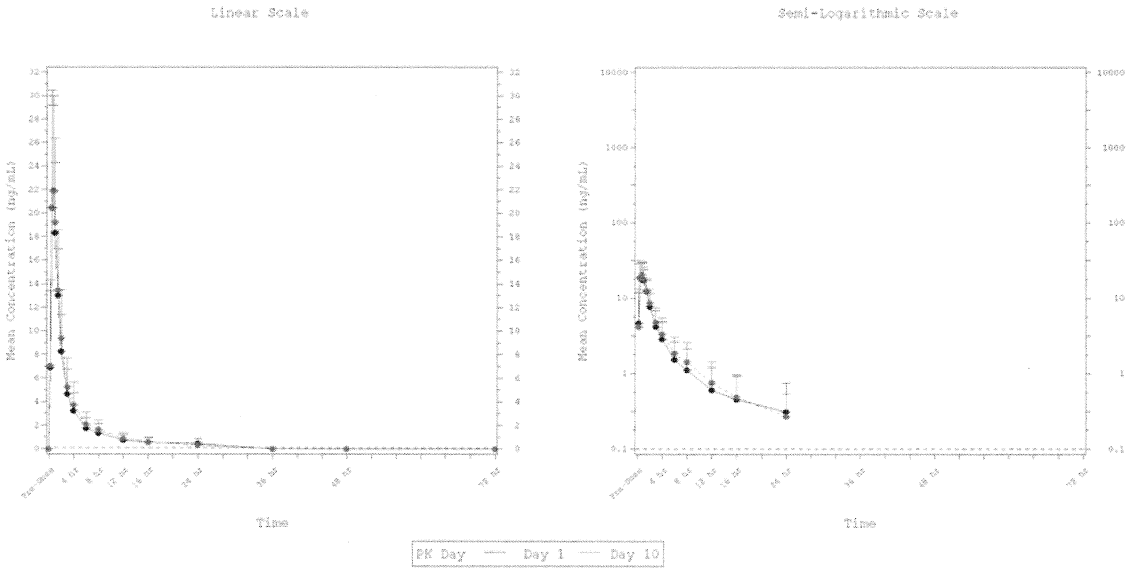
ミダゾラム及び代謝物 1-ヒドロキシミダゾラムの平均血漿中濃度推移は Day 1 と Day 10 で類似していた。

ミダゾラムのλ_z、AUC_{last}、AUC_∞又はC_{max}について、Day 1 と Day 10 の間に統計学的に有意な差はみられなかった。t_{max}は Day 1 と Day 10 で同じであった。

代謝物 1-ヒドロキシミダゾラムのλ_z、AUC_{last}、AUC_∞又はC_{max}について、Day 1 と Day 10 の間に統計学的に有意な差はみられなかった。t_{max}は Day 1 と Day 10 で同じであった。

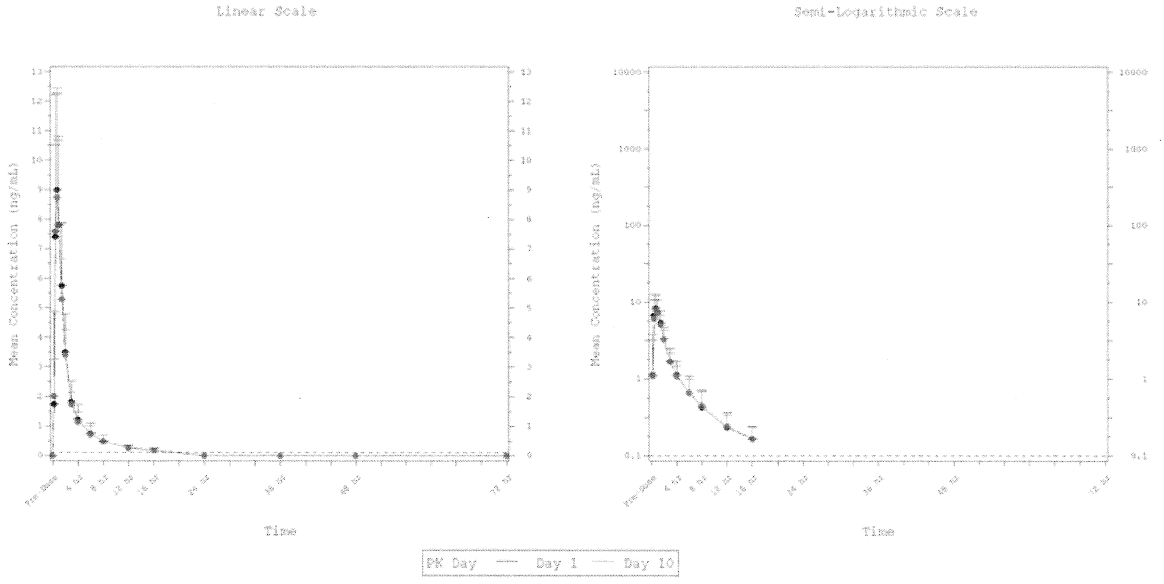
AUC_{last}、AUC_∞又はC_{max}の代謝物 1-ヒドロキシミダゾラムに対するミダゾラムの比について、Day 1 と Day 10 の間に統計学的に有意な差はみられなかった。

ミダゾラム及び代謝物 1-ヒドロキシミダゾラムのAUC_{last}、AUC_∞及びC_{max}の調整済み幾何平均値について、Day 1 に対する Day 10 の比の両側 90%信頼区間はいずれも 80%～125%の範囲内であった。代謝物 1-ヒドロキシミダゾラムに対するミダゾラムの比の調整済み幾何平均値について、Day 1 に対する Day 10 の比は 110%～115%の範囲であった。



治験総括報告書 Figure 11.k（5.3.3.4-4）から引用
---：定量下限（0.1 ng/mL）

図 2.7.6.10-17　Day 1 及び Day 10 のミダゾラムの血漿中濃度推移（平均値・標準偏差）（薬物動態データの解析対象集団）



治験総括報告書 Figure 11.l（5.3.3.4-4）から引用
---：定量下限（0.1 ng/mL）

図 2.7.6.10-18　Day 1 及び Day 10 の代謝物 1-ヒドロキシミダゾラムの血漿中濃度推移（平均値・標準偏差）（薬物動態データの解析対象集団）

表 2.7.6.10-7　ミダゾラム及び代謝物 1-ヒドロキシミダゾラムの薬物動態に及ぼす本剤併用投与の影響（薬物動態データの解析対象集団）

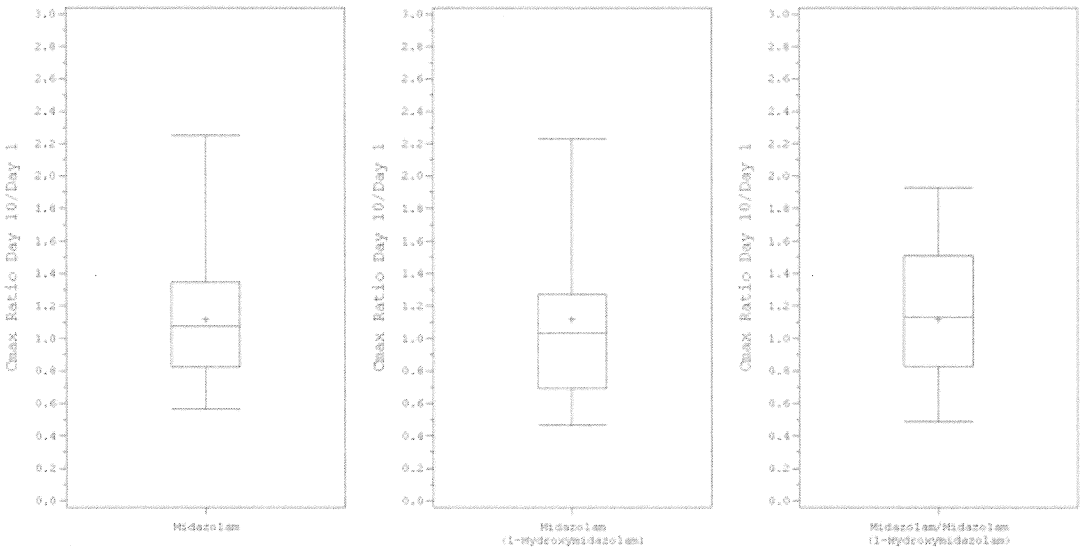
パラメータ（単位）	調整済み平均値		比	両側 90%信頼区間
	Day 1（単独投与期）	Day 10（併用投与期）	(100×Day 10/Day 1)	
ミダゾラム				
λ_z (1/h) [1]	0.12	0.12	-0.008	-0.02, 0.01
AUC_{last} (h*ng/mL) [2]	53.0	58.7	110.8	99.1, 123.9
AUC_{∞} (h*ng/mL) [2]	54.7	60.6	110.8	99.6, 123.2
C_{max} (ng/mL) [2]	22.0	23.4	106.5	91.2, 124.4
t_{max} (h) [3]	0.75	0.75		
代謝物 1-ヒドロキシミダゾラム				
λ_z (1/h) [1]	0.16	0.16	0.005	-0.02, 0.03
AUC_{last} (h*ng/mL) [2]	20.3	19.8	97.4	88.3, 107.5
AUC_{∞} (h*ng/mL) [2]	21.7	20.8	96.1	86.9, 106.2
C_{max} (ng/mL) [2]	9.0	8.6	96.4	80.6, 115.4
t_{max} (h) [3]	0.75	0.75		
ミダゾラム／代謝物 1-ヒドロキシミダゾラムの比				
AUC_{last} [2]	2.61	2.97	113.7	97.1, 133.2
AUC_{∞} [2]	2.53	2.91	115.3	98.8, 134.7
C_{max} [2]	2.46	2.71	110.4	93.2, 130.8

治験総括報告書 Table 11.c（5.3.3.4-4）を一部改変

1) λ_z は調整済み平均値の差及びその信頼区間を示した。

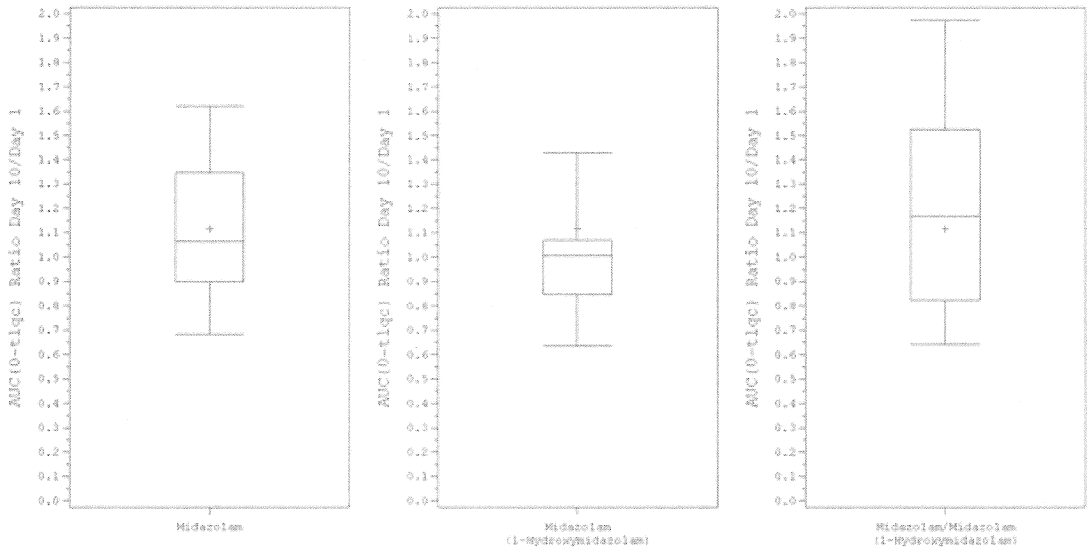
2) AUC_{last}、AUC_{∞}及び C_{max} は対数変換後に解析した。調整済み幾何平均値、比及びその信頼区間は、対数変換後のパラメータについて対数尺度で差を算出した後、逆対数変換した。

3) t_{max} は中央値を示した。



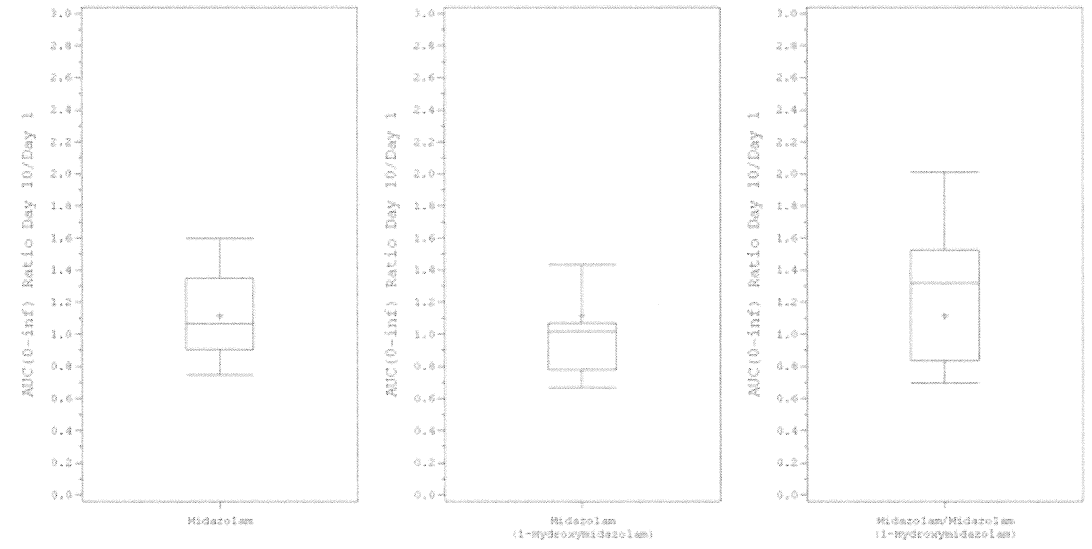
治験総括報告書 Figure 11.m（5.3.3.4-4）から引用
箱の上端及び下端で上位及び下位四分位点を示した。中心の水平線で中央値を示した。ひげ線で最小値及び最大値を示した。平均値は*で示した。

図 2.7.6.10-19　C_{max} における、ミダゾラム、代謝物 1-ヒドロキシミダゾラム及び代謝物 1-ヒドロキシミダゾラムに対するミダゾラムの比に関する Day 1 に対する Day 10 の比の箱ひげ図（薬物動態データの解析対象集団）



治験総括報告書 Figure 11.n（5.3.3.4-4）から引用
箱の上端及び下端で上位及び下位四分位点を示した。中心の水平線で中央値を示した。ひげ線で最小値及び最大値を示した。平均値は*で示した。

図 2.7.6.10-20　AUC_{last} における、ミダゾラム、代謝物 1-ヒドロキシミダゾラム及び代謝物 1-ヒドロキシミダゾラムに対するミダゾラムの比に関する Day 1 に対する Day 10 の比の箱ひげ図（薬物動態データの解析対象集団）



治験総括報告書 Figure 11.o（5.3.3.4-4）から引用
箱の上端及び下端で上位及び下位四分位点を示した。中心の水平線で中央値を示した。ひげ線で最小値及び最大値を示した。平均値は*で示した。

図 2.7.6.10-21　AUC_{∞} における、ミダゾラム、代謝物 1-ヒドロキシミダゾラム及び代謝物 1-ヒドロキシミダゾラムに対するミダゾラムの比に関する Day 1 に対する Day 10 の比の箱ひげ図（薬物動態データの解析対象集団）

（2）本剤を反復投与したときの薬物動態

Day 10 における TAK-385 未変化体の薬物動態学的パラメータを表 2.7.6.10-8 に示した。

本治験で Indiana drug cocktail と本剤 20 mg を併用投与したときの定常状態の TAK-385 未変化体の AUC 及び C_{max} は、101 試験（5.3.3.1-4）で本剤 20 mg を単独投与したときの定常状態と同程度であった。

表 2.7.6.10-8　Day 10 の 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）	統計量	Day 10（併用投与期） n=16
AUC_{τ} (h*ng/mL)	平均値	52.9
	CV%	46.76
	最小値	8.2
	最大値	105.3
C_{max} (ng/mL)	平均値	7.9
	CV%	65.86
	最小値	0.5
	最大値	19.3
t_{max} (h)	中央値	0.9
	CV%	51.24
	最小値	0.3
	最大値	1.5
CL/F (L/h)	平均値	535.5
	CV%	98.64
	最小値	189.8
	最大値	2444.6

治験総括報告書 Table 11.e（5.3.3.4-4）から引用

1）TAK-385 未変化体の定常状態の評価

TAK-385 未変化体の血漿中濃度の定常状態の評価結果を表 2.7.6.10-9 に、TAK-385 未変化体の C_{trough} の推移を図 2.7.6.10-22 に示した。

TAK-385 未変化体の Day 5～Day 10 の C_{trough} について定常状態を評価した結果、TAK-385 未変化体の血漿中濃度は Day 7 までに定常状態に達した。

表 2.7.6.10-9　TAK-385 未変化体の定常状態の評価（薬物動態データの解析対象集団）

Day	調整済み幾何平均値 [1)]	対比	比（%） [2)]	比の両側 90%信頼区間 [3)]
5	0.318	Day 5 vs Day 6～Day 10 の平均値	58.91	52.6, 66.0
6	0.329	Day 6 vs Day 7～Day 10 の平均値	53.84	48.0, 60.5
7	0.575	Day 7 vs Day 8～Day 10 の平均値	92.01	81.6, 103.7
8	0.604	Day 8 vs Day 9～Day 10 の平均値	95.03	83.7, 107.9
9	0.709	Day 9 vs Day 10	124.57	107.6, 144.2
10	0.569	-	-	-

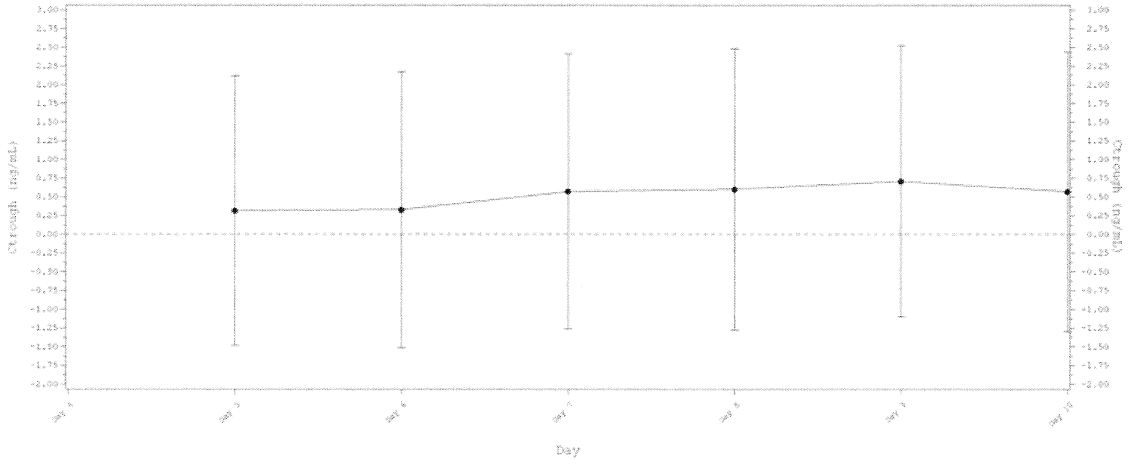
治験総括報告書 Table 11.f、Table 15.2.3.2（5.3.3.4-4）から引用

C_{trough} を対数変換し、投与日を固定効果、被験者を変量効果とした分散分析を実施した。

1)　自然対数変換した血漿中濃度を逆対数変換した。

2)　自然対数尺度で平均値の差を算出した後、逆対数変換した値×100

3)　自然対数尺度で算出した平均値の差の 90%信頼区間を逆対数変換した値×100



治験総括報告書 Figure 11.v（5.3.3.4-4）から引用

図 2.7.6.10-22　TAK-385 未変化体の C_{trough} の推移（幾何平均値・両側 90%信頼区間）（薬物動態データの解析対象集団）

2.7.6.10.2.3 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の発現例数及び発現頻度を SOC 及び PT ごとに表 2.7.6.10-10 及び表 2.7.6.10-11 に示した。

有害事象の発現頻度は 68.8%（11/16 例）であった。また、各投与期でみられた有害事象の発現頻度は、Indiana drug cocktail 単独投与期（Day 1～Day 3）で 12.5%（2/16 例）、本剤単独投与期（Day 4～Day 9）で 56.3%（9/16 例）、併用投与期（Day 10 以降）で 31.3%（5/16 例）であった。

有害事象の程度は、いずれも軽度であった。

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 56.3%（9/16 例）であった。そのうち、SOC の「神経系障害」の発現頻度は、Indiana drug cocktail 単独投与期及び本剤単独投与期で 6.3%（1/16 例）であったのに対し併用投与期で 31.3%（5/16 例）と高かった。併用投与期では浮動性めまいが 2 例、頭痛が 4 例にみられた。浮動性めまい及び頭痛は女性のみにみられた。また、本剤単独投与期にほてりが女性 3 例にみられた。その他、いずれかの投与期に 2 例以上の被験者でみられた治験薬との因果関係が否定できない有害事象として、口腔咽頭痛が本剤単独投与期に男性 2 例でみられた。

死亡、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 2.7.6.10-10　有害事象の発現頻度（安全性データの解析対象集団）

SOC PT	Indiana drug cocktail 単独投与期 (n=16)	本剤 単独投与期 (n=16)	併用投与期 (n=16)	計 (n=16)
有害事象発現例数	2 (12.5)	9 (56.3)	5 (31.3)	11 (68.8)
胃腸障害	0	1 (6.3)	0	1 (6.3)
下腹部痛	0	1 (6.3)	0	1 (6.3)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (6.3)	0	1 (6.3)
眼部化学的損傷	0	1 (6.3)	0	1 (6.3)
神経系障害	1 (6.3)	1 (6.3)	5 (31.3)	6 (37.5)
浮動性めまい	1 (6.3)	1 (6.3)	2 (12.5)	4 (25.0)
頭痛	0	0	4 (25.0)	4 (25.0)
精神障害	0	1 (6.3)	1 (6.3)	2 (12.5)
不安	0	1 (6.3)	1 (6.3)	2 (12.5)
生殖系および乳房障害	1 (6.3)	2 (12.5)	0	3 (18.8)
不正子宮出血	1 (6.3)	1 (6.3)	0	2 (12.5)
月経困難症	0	1 (6.3)	0	1 (6.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	2 (12.5)	0	2 (12.5)
口腔咽頭痛	0	2 (12.5)	0	2 (12.5)
皮膚および皮下組織障害	0	3 (18.8)	0	3 (18.8)
ざ瘡	0	1 (6.3)	0	1 (6.3)
水疱	0	1 (6.3)	0	1 (6.3)
多汗症	0	1 (6.3)	0	1 (6.3)
血管障害	0	3 (18.8)	1 (6.3)	4 (25.0)
ほてり	0	3 (18.8)	0	3 (18.8)
潮紅	0	0	1 (6.3)	1 (6.3)

治験総括報告書 Table 12.a（5.3.3.4-4）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 2.7.6.10-11　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	Indiana drug cocktail 単独投与期 (n=16)	本剤 単独投与期 (n=16)	併用投与期 (n=16)	計 (n=16)
因果関係が否定できない有害事象発現例数	2 (12.5)	7 (43.8)	5 (31.3)	9 (56.3)
胃腸障害	0	1 (6.3)	0	1 (6.3)
下腹部痛	0	1 (6.3)	0	1 (6.3)
神経系障害	1 (6.3)	1 (6.3)	5 (31.3)	6 (37.5)
浮動性めまい	1 (6.3)	1 (6.3)	2 (12.5)	4 (25.0)
頭痛	0	0	4 (25.0)	4 (25.0)
精神障害	0	0	1 (6.3)	1 (6.3)
不安	0	0	1 (6.3)	1 (6.3)
生殖系および乳房障害	1 (6.3)	2 (12.5)	0	3 (18.8)
不正子宮出血	1 (6.3)	1 (6.3)	0	2 (12.5)
月経困難症	0	1 (6.3)	0	1 (6.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	2 (12.5)	0	2 (12.5)
口腔咽頭痛	0	2 (12.5)	0	2 (12.5)
皮膚および皮下組織障害	0	2 (12.5)	0	2 (12.5)
ざ瘡	0	1 (6.3)	0	1 (6.3)
多汗症	0	1 (6.3)	0	1 (6.3)
血管障害	0	3 (18.8)	1 (6.3)	4 (25.0)
ほてり	0	3 (18.8)	0	3 (18.8)
潮紅	0	0	1 (6.3)	1 (6.3)

治験総括報告書 Table 15.3.1.6（5.3.3.4-4）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

臨床的に問題となる臨床検査値異常はみられず、治験中止に至った臨床検査値異常及び重篤な有害事象と判断された臨床検査値異常はみられなかった。

(3) バイタルサイン及び安全性に関連する他の観察項目

バイタルサイン及び心電図所見で有害事象として報告された異常はなかった。

バイタルサインについて、臨床的に問題となる変化はみられなかった。

心電図所見についても、治験期間を通して変化はみられなかった。

2.7.6.10.3 結論

薬物動態について、本剤 20 mg の 1 日 1 回 7 日間反復投与を CYP の基質と併用投与したとき、CYP の基質〔カフェイン（CYP1A2 基質）、トルブタミド（CYP2C9 基質）、デキストロメトルファン（CYP2D6 基質）及びミダゾラム（CYP3A4 基質）〕とその代謝物の薬物動態に臨床的に問題となる影響はみられなかった。

安全性について、健康成人を対象に、本剤 20 mg を単独及び CYP の基質と併用で反復投与したときの忍容性は良好であった。本治験でみられた有害事象の程度はいずれも軽度であり、

有害事象により治験中止となった被験者もみられず、また、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図所見について、臨床的に問題となる変化はみられなかった。

本治験でみられた本剤と CYP の基質との薬物相互作用はわずかであったことから、本剤と CYP1A2、2C9、2D6 及び 3A4 の基質との間に臨床的に問題となる薬物相互作用はおそらくないと考えられた。

2.7.6.11 国内第 1 相申請製剤の食事の影響試験（1011 試験）

：添付資料番号 5.3.4.1-1（評価）

2.7.6.11.1 試験方法

2.7.6.11.1.1 概要

試験方法の概要を表 2.7.6.11-1 に示した。

表 2.7.6.11-1　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 の最終製剤を単回経口投与したときの食事の影響を検討する第 1 相無作為化非盲検クロスオーバー試験
治験の目的	主目的： 日本人の閉経前健康成人女性を対象として、TAK-385（以下、本剤）を単回経口投与したときの薬物動態に及ぼす食事の影響を検討する。 副目的： 日本人の閉経前健康成人女性を対象として、本剤を単回経口投与したときの安全性に及ぼす食事の影響を検討する。
治験の種類	第 1 相、食事の影響試験
治験デザイン	本治験は、日本人の閉経前健康成人女性を対象とした本剤の第 1 相臨床薬理試験である。本剤 40 mg を朝食絶食下、朝食前又は朝食後に単回経口投与したときの薬物動態及び安全性に及ぼす食事の影響を、非盲検下、3×3 クロスオーバー法により検討した。被験者は第 1 期、第 2 期及び第 3 期ともに治験薬投与前日に入院し、各期の入院期間は 6 泊 7 日とした。なお、各期の治験薬投与の間には、それぞれ 14 日間以上の休薬期間をおいた。
対象	1. 対象 日本人の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) 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た者 (3) 日本人の閉経前健康成人女性 (4) 同意取得時に 20 歳以上 45 歳以下である者 (5) スクリーニング時に体重が 40.0 kg 以上、体格指数（BMI）が 18.5 kg/m^2 以上 25.0 kg/m^2 以下であった者 (6) 避妊治療を受けていない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、同意取得時から治験期間を通して、日常的に適切な避妊の実施に同意した者 (7) 同意取得時から遡って、3 周期以上連続する規則的な月経周期を有する者 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) 第 1 期の治験薬投与開始前 16 週（112 日）以内に他の治験薬の投与を受けた者 (2) 過去に治験で本剤の投与を受けた者 (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 (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た者 (6) 診断のつかない異常性器出血を認めた者 (7) 薬物に対して過敏症又はアレルギーを有する者 (8) 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った者

表 2.7.6.11-1　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>(9) 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）又はアルコール濫用の既往がある者、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
(10) 併用禁止薬、ビタミン剤又は下表に記載される食品が必要な者
<table>
<tr><th>第 1 期の入院（Day -1）
28 日前から第 3 期の退院日まで</th><th>各期の入院（Day -1）
14 日前から各期の退院日まで</th><th>各期の入院（Day -1）
72 時間前から各期の退院日まで</th></tr>
<tr><td>処方薬
ビタミン剤、漢方薬又は栄養補助食品（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
一般用医薬品</td><td>グレープフルーツ（果汁、果肉）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</td></tr>
</table>
(11) 第 1 期の入院（Day -1）前 8 週（56 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）を使用した者、若しくは第 1 期の入院（Day -1）前 16 週（112 日）以内に、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〕
(12) 妊娠している又は授乳中の女性。同意取得前、本治験期間中又は治験終了後 1 ヵ月以内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
(13) 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。
(14) 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
(15) 癌の既往がある者
(16) 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、梅毒血清反応のいずれかが陽性であった者
(17) 第 1 期の入院（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、又は治験期間中にこれらの製品をやめる意思のない者
(18) 末梢静脈からの採血が困難な者
(19) 第 1 期の治験薬投与開始前 4 週（28 日）以内に 200 mL 以上の全血を採取した者、又は第 1 期の治験薬投与開始前 16 週（112 日）以内に 400 mL 以上の全血を採取した者
(20) 第 1 期の治験薬投与開始前 52 週（364 日）以内に、計 400 mL 以上の全血を採取した者
(21) 第 1 期の治験薬投与開始前 2 週（14 日）以内に血液成分を採取した者
(22) スクリーニング時又は第 1 期の治験薬投与前に臨床的に問題のある心電図の異常が認められた者</td></tr>
</table>

表 2.7.6.11-1　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>(23) スクリーニング時又は第 1 期の治験薬投与前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基準値上限の 1.5 倍を超える ALT 又は AST が認められた者
(24) 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した者</td></tr>
<tr><td>計画被験者数</td><td>1 群 2 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 rowspan="2">群</th><th rowspan="2">投与量</th><th rowspan="2">投与回数</th><th colspan="3">投与条件 1)</th><th rowspan="2">被験者数</th></tr>
<tr><th>第 1 期</th><th>第 2 期</th><th>第 3 期</th></tr>
<tr><td>A</td><td>40 mg</td><td>単回投与</td><td>朝食絶食下投与</td><td>朝食前投与</td><td>朝食後投与</td><td>2 例</td></tr>
<tr><td>B</td><td>40 mg</td><td>単回投与</td><td>朝食前投与</td><td>朝食後投与</td><td>朝食絶食下投与</td><td>2 例</td></tr>
<tr><td>C</td><td>40 mg</td><td>単回投与</td><td>朝食後投与</td><td>朝食絶食下投与</td><td>朝食前投与</td><td>2 例</td></tr>
<tr><td>D</td><td>40 mg</td><td>単回投与</td><td>朝食絶食下投与</td><td>朝食後投与</td><td>朝食前投与</td><td>2 例</td></tr>
<tr><td>E</td><td>40 mg</td><td>単回投与</td><td>朝食前投与</td><td>朝食絶食下投与</td><td>朝食後投与</td><td>2 例</td></tr>
<tr><td>F</td><td>40 mg</td><td>単回投与</td><td>朝食後投与</td><td>朝食前投与</td><td>朝食絶食下投与</td><td>2 例</td></tr>
</table>
1) 朝食絶食下は治験薬投与日の前夜から 10 時間以上絶食、朝食前は食事開始 30 分前、朝食後は食事開始 30 分後とした。</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
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」を対象として、以下の解析を行った。「薬物動態データの解析対象集団」は、治験薬が投与された被験者のうち、重大な治験実施計画書違反がなく、最低限の治験実施計画規定を完了し、薬物動態が評価可能な被験者と定義した。
投与 120 時間後までの TAK-385 未変化体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、$AUMC_{\infty}$、$MRT_{\infty, ev}$
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条件（朝食絶食下投与、朝食前投与、朝食後投与）ごとに算出するとともに、投与条件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、TAK-385 未変化体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条件ごとに算出した。
さらに、TAK-385 未変化体の AUC_{120}、AUC_{last}、AUC_{∞}及び C_{max} の自然対数変換値を従属変数、群、投与期及び投与条件を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデルに基づいて、投与条件の差（朝食後投与-朝食絶食下投与及び朝食前投与-朝食絶食下投与）及びその両側信頼区間（信頼係数：90%、95%）を算出した。
2. 安全性
「安全性データの解析対象集団」を対象として、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。
(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。有害事象について、すべての有害事象、治験薬との因果関係が否定できない有害事象、すべての有害事象の程度別、治験薬との因果関係が否定できない有害事象の程度別、投与中止に至った有害事象及び重篤な有害事象の解析を投与条件ごとに行った。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。</td></tr>
</table>

表 2.7.6.11-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
解析方法（続き）	(2) 臨床検査値及びその他の安全性評価項目 バイタルサイン、体重、心電図所見及び臨床検査成績に関して、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の要約統計量を投与条件ごとに算出した。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シフトテーブル（正異判定や定性の臨床検査値等）を投与条件ごとに作成した。
代表施設名及び施設数	[redacted] [redacted]（治験責任医師：[redacted] [redacted]） 計 1 施設
治験期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.11.1.2 試験スケジュール

試験スケジュールを表 2.7.6.11-2 に示した。

表 2.7.6.11-2　試験スケジュール

	スクリーニング	治験薬投与期（第 1 期、第 2 期及び第 3 期共通）[1]						中止時	事後検査（最終投与 12 日後）
Day	-28～-2（スクリーニング検査）	-1	1	2	3	4	5	6		
入退院・外来	外来	入院						退院		外来
同意取得	X									
選択基準・除外基準	X		X[2),3)]							
人口統計学的データ・既往歴・前治療薬・現病歴	X									
身体所見（診察）	X	X	X[4)]	X[4)]	X[4)]	X[4)]	X[4)]	X[4)]	X	X
バイタルサイン	X	X	X[5)]					X[5)]	X	X
12 誘導心電図	X		X[5)]					X[5)]	X	
身長・BMI	X									
体重	X	X						X	X	
併用薬	←					X				→
臨床検査[6)]	X		X[7)]					X[7)]	X	
尿中薬物検査・呼気アルコール検査	X									
尿妊娠検査（hCG）	X	X							X	X
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、梅毒	X									
血漿中薬物濃度[8)]			X	X	X	X	X	X	X[9)]	
食事[10)]		X	X	X	X	X	X	X		
治験薬投与			X[11)]							
有害事象等の評価[12)]	←					X				→

治験総括報告書 Table 9.d（5.3.4.1-1）を一部改変

BMI：体格指数、hCG：ヒト絨毛性ゴナドトロピン

1) 各期の治験薬投与の間は 14 日間以上の間隔をあけた。
2) 治験薬投与前に実施した。
3) 第 1 期のみ実施した。
4) 治験薬投与前、投与 2、24、48、72、96 及び 120 時間後に実施した。
5) 治験薬投与前、投与 2 及び 120 時間後に実施した。
6) 8 時間以上絶食後に実施した。
7) 治験薬投与前、投与 120 時間後に実施した。
8) 採血を投与前（投与 30 分前）、投与 0.5、1、1.5、2、4、6、8、10、12、16、24、36、48、72、96 及び 120 時間後に実施した。
9) 治験薬投与後 120 時間以内に中止した場合にのみ実施することとした。
10) 投与前日の 19 時（投与 14 時間前）、Day 1 の 8 時 30 分（投与 30 分前：朝食後投与のみ）、9 時 30 分（投与 30 分後：朝食前投与のみ）、13 時（投与 4 時間後）及び 19 時（投与 10 時間後）、Day 2～Day 5 は 9 時 30 分、13 時及び 19 時、Day 6 の 9 時 30 分（必須ではない）に食事を摂取した。なお、Day 1 では、同時刻に規定されたすべての診察・検査終了後に食事を摂取することとし、13 時の食事摂取は投与時刻から 4 時間経過後とした。
11) いずれの投与条件も治験薬投与時刻は原則として 9 時とした。
12) Pretreatment event の評価を含む。同意取得時から第 1 期の治験薬投与開始までは pretreatment event を収集した。その後は事後検査まで有害事象を収集した。

2.7.6.11.2 試験成績

2.7.6.11.2.1 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、34 例がスクリーニング検査を受け、そのうち 12 例が無作為化され、第 1 期に組み入れられた。無作為化された 12 例全例は A 群から F 群のいずれかに割り付けられ（各群 2 例）、第 3 期の治験薬投与前に自発的に治験を中止した A 群の 1 例を除き、治験実施計画書の規定のとおりに第 1 期から第 3 期まで治験薬を投与された。

無作為化された 12 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 2.7.6.11-3 に示した。

表 2.7.6.11-3　人口統計学的及び他の基準値の特性（薬物動態データの解析対象集団）

項目	カテゴリ	A 群 (n=2)	B 群 (n=2)	C 群 (n=2)	D 群 (n=2)	E 群 (n=2)	F 群 (n=2)	計 (n=12)
年齢（歳）	平均値	26.5	25.0	33.0	29.0	31.5	23.0	28.0
	標準偏差	4.95	7.07	12.73	2.83	13.44	4.24	7.34
身長（cm）	平均値	153.5	160.5	156.0	155.0	156.0	155.0	156.0
	標準偏差	2.12	3.54	4.24	0.00	0.00	7.07	3.59
体重（kg）	平均値	52.45	53.55	47.50	46.45	52.95	50.70	50.60
	標準偏差	3.041	4.031	4.950	0.071	0.071	5.940	3.980
BMI (kg/m^2)	平均値	22.20	20.75	19.40	19.30	21.70	21.00	20.73
	標準偏差	0.707	0.636	0.990	0.000	0.000	0.566	1.213

治験総括報告書 Table 11.a（5.3.4.1-1）を一部改変
BMI：体格指数

2.7.6.11.2.2 薬物動態の解析

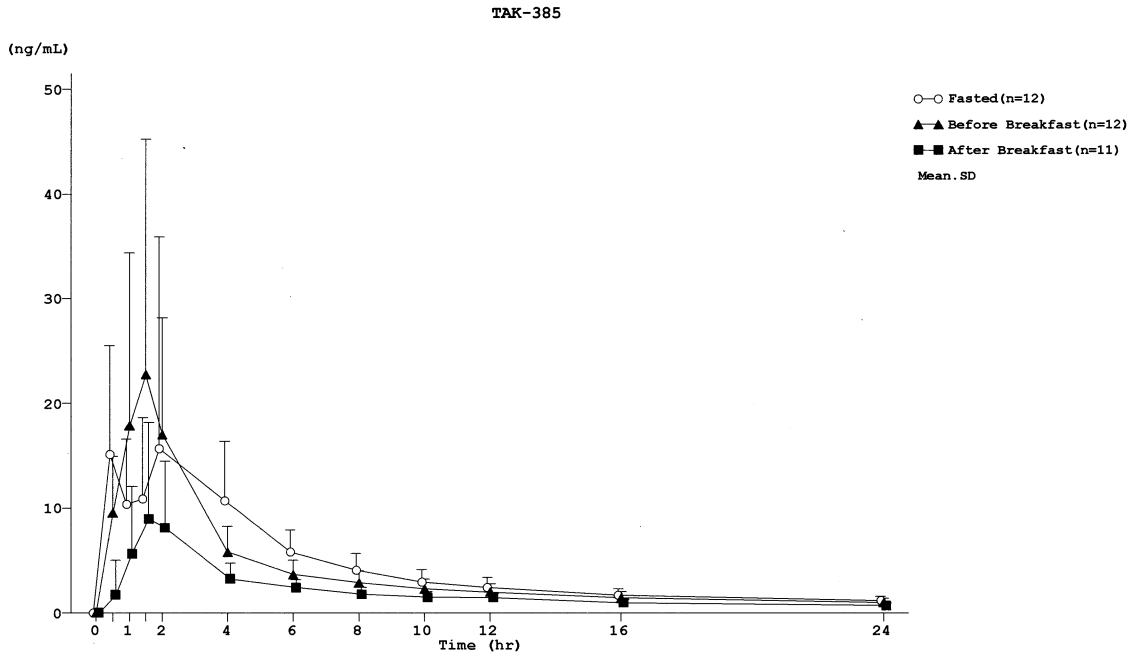
（1）TAK-385 未変化体の薬物動態

本剤 40 mg を絶食下、食前及び食後に単回経口投与したときの TAK-385 未変化体について、平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.11-1 に、薬物動態学的パラメータを表 2.7.6.11-4 に示した。

TAK-385 未変化体の平均血漿中濃度は、絶食下投与及び食前投与と比較して、食後投与で低かった。

C_{max} 及び AUC_{120} の平均値は、絶食下投与と比較して、食後投与で顕著に低かった。t_{max} の中央値及び $t_{1/2z}$ の平均値は、絶食下投与と食後投与の間に大きな違いはみられなかった。

C_{max}、AUC_{120} 及び $t_{1/2z}$ の平均値並びに t_{max} の中央値は、絶食下投与と食前投与の間に大きな違いはみられなかった。



治験総括報告書 Figure 11.b（5.3.4.1-1）から引用

図 2.7.6.11-1　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 2.7.6.11-4　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	絶食下投与 (n=12)	食前投与 (n=12)	食後投与 (n=11)
AUC_{120} (h*ng/mL)	平均値	149.3	130.2	73.25
	標準偏差	70.354	61.549	30.726
AUC_{last} (h*ng/mL)	平均値	149.3	130.2	73.25
	標準偏差	70.354	61.549	30.726
C_{max} (ng/mL)	平均値	23.44	29.05	10.94
	標準偏差	17.822	22.868	9.3726
AUC_{∞} (h*ng/mL)	平均値	160.5	139.1	79.65
	標準偏差	75.187	65.653	33.426
t_{max} (h)	中央値	2.000	1.500	2.000
	最小値, 最大値	0.500, 4.00	0.500, 2.02	1.00, 4.00
$t_{1/2z}$ (h)	平均値	47.57	45.42	49.42
	標準偏差	11.906	9.4669	6.4878
CL/F (L/h)	平均値	284.6	351.9	577.5
	標準偏差	96.192	161.03	210.36
V_z/F (L)	平均値	19320	23270	40050
	標準偏差	7318.2	13499	12673
$MRT_{\infty,ev}$ (h)	平均値	32.59	30.86	36.68
	標準偏差	3.7800	4.7997	5.8306

治験総括報告書 Table 2.1.2.1（Section 15.1）、Table 2.1.2.2（Section 15.1）（5.3.4.1-1）を一部改変

（2）食事の影響

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 2.7.6.11-5 に示した。

食前投与の絶食下投与に対する比（食前投与／絶食下投与）（両側 90%信頼区間）は AUC_{120} が 84.68%（[66.23, 108.27]%）、AUC_{∞}が 84.28%（[66.09, 107.47]%）、AUC_{last} が 84.68%（[66.23,

108.27]%）、C_{max} が 113.06%（[70.37, 181.67]%）であり、それらの 90%信頼区間はいずれも生物学的同等性の判定基準である 0.80～1.25 の範囲外であった。

食後投与の絶食下投与に対する比（食後投与／絶食下投与）（両側 90%信頼区間）は AUC_{120} が 52.56%（[40.78, 67.74]%）、AUC_{∞} が 53.20%（[41.39, 68.37]%）、AUC_{last} が 52.56%（[40.78, 67.74]%）、C_{max} が 45.43%（[27.86, 74.07]%）であり、それらの 90%信頼区間はいずれも生物学的同等性の判定基準である 0.80～1.25 の範囲外であった。

以上のことから、TAK-385 未変化体の薬物動態は食事の影響を受けることが示唆された。

表 2.7.6.11-5　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）

食前投与-絶食下投与

		調整済み平均値				
	パラメータ（単位）	食前	絶食下	比（%）	比の両側 90%信頼区間 比の両側 95%信頼区間	p 値
TAK-385	AUC_{120} (h*ng/mL)	117.340	138.571	84.68	(66.23, 108.27) (62.88, 114.03)	0.256
	AUC_{∞} (h*ng/mL)	125.616	149.049	84.28	(66.09, 107.47) (62.79, 113.12)	0.238
	AUC_{last} (h*ng/mL)	117.340	138.571	84.68	(66.23, 108.27) (62.88, 114.03)	0.256
	C_{max} (ng/mL)	21.896	19.366	113.06	(70.37, 181.67) (63.67, 200.77)	0.659

食後投与-絶食下投与

		調整済み平均値				
	パラメータ（単位）	食後	絶食下	比（%）	比の両側 90%信頼区間 比の両側 95%信頼区間	p 値
TAK-385	AUC_{120} (h*ng/mL)	72.833	138.571	52.56	(40.78, 67.74) (38.66, 71.46)	<0.001
	AUC_{∞} (h*ng/mL)	79.294	149.049	53.20	(41.39, 68.37) (39.26, 72.09)	<0.001
	AUC_{last} (h*ng/mL)	72.833	138.571	52.56	(40.78, 67.74) (38.66, 71.46)	<0.001
	C_{max} (ng/mL)	8.798	19.366	45.43	(27.86, 74.07) (25.14, 82.10)	0.012

治験総括報告書 Table 11.c（5.3.4.1-1）から引用

2.7.6.11.2.3 安全性の評価

（1）有害事象

各投与条件でみられたすべての有害事象について、発現例数及び発現頻度を SOC 及び PT ごとに表 2.7.6.11-6 に示した。

有害事象の発現頻度は、絶食下投与で 41.7%（5/12 例）、食前投与で 41.7%（5/12 例）、食後投与で 27.3%（3/11 例）であった。

2 例以上にみられた有害事象は、絶食下投与では不正子宮出血 25.0%（3/12 例）及び下痢 16.7%（2/12 例）、食前投与では不正子宮出血 25.0%（3/12 例）、食後投与では下腹部痛 18.2%（2/11 例）であった。

本治験でみられた有害事象は、いずれも治験薬との因果関係が「関連あり」と判断された。また、程度はいずれも軽度であった。

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 2.7.6.11-6　有害事象の発現頻度（安全性データの解析対象集団）

SOC PT	絶食下投与 (n=12)	食前投与 (n=12)	食後投与 (n=11)
有害事象発現例数	5 (41.7)	5 (41.7)	3 (27.3)
胃腸障害	3 (25.0)	1 (8.3)	2 (18.2)
下痢	2 (16.7)	1 (8.3)	1 (9.1)
下腹部痛	0	1 (8.3)	2 (18.2)
腹痛	1 (8.3)	0	0
嘔吐	1 (8.3)	0	0
代謝および栄養障害	1 (8.3)	0	0
食欲減退	1 (8.3)	0	0
神経系障害	0	2 (16.7)	0
頭痛	0	1 (8.3)	0
失神寸前の状態	0	1 (8.3)	0
生殖系および乳房障害	4 (33.3)	4 (33.3)	2 (18.2)
不正子宮出血	3 (25.0)	3 (25.0)	1 (9.1)
不規則月経	1 (8.3)	1 (8.3)	1 (9.1)

治験総括報告書 Table 12.c（5.3.4.1-1）を一部改変
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

血液生化学検査及び血液学的検査の各項目の平均値並びに尿検査の各項目に、ベースラインからの臨床的に問題となる変化はなかった。また、臨床検査値に関連する有害事象はみられなかった。

（3）バイタルサイン及び安全性に関する他の観察項目

1 例で Day 1 の食前投与 2 時間後に血圧が大きく低下し、68/36 mmHg となった。これは血管迷走神経性反応（有害事象名：失神寸前の状態）に伴うものであった。当該被験者のスクリーニング時の血圧は 107/70 mmHg であった。本事象の程度は軽度で、6 分で消失した。その他、血圧、体温、呼吸数、脈拍数及び体重の平均値に、臨床的に問題となる変化はみられなかった。

心電図異常に関連する有害事象はみられず、いずれの被験者でもベースライン及び投与 120 時間後の心電図所見は「正常範囲内」又は「異常だが臨床的に問題なし」であった。

2.7.6.11.2.4 結論

TAK-385 未変化体の AUC 及び C_{max} は、絶食下投与と比較して食後投与で顕著に低かったが、絶食下投与と食前投与の間では大きな違いはみられなかった。

本剤を単回投与したとき、いずれの投与条件でも忍容性は良好であり、安全性プロファイルに違いはみられなかった。

2.7.6.12 国内第 2 相子宮筋腫用量設定試験（CCT-001 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-1（評価）

2.7.6.12.1 試験方法

2.7.6.12.1.1 概要

試験方法の概要を表 2.7.6.12-1 に示した。

表 2.7.6.12-1　試験方法の概要

項目	内容
治験の標題	子宮筋腫の治療における、TAK-385 の 10 mg、20 mg 及び 40 mg を経口投与したときの有効性及び安全性を検討する、プラセボ対照の第 2 相多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験
治験の目的	子宮筋腫患者において、TAK-385（以下、本剤）10、20 及び 40 mg を 12 週間投与したときの有効性及び安全性の用量反応関係について、また、薬物動態及び薬力学的作用についてプラセボを対照とした無作為化二重盲検比較法にて検討する。
治験の種類	第 2 相、プラセボ対照試験
治験デザイン	本治験は、子宮筋腫患者を対象として、本剤 10、20 及び 40 mg を 1 日 1 回 12 週間経口投与したときの有効性及び安全性をプラセボと比較検討する第 2 相多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験である。また、併せて薬物動態及び薬力学的作用も評価した。 被験者は同意取得後、Visit 1 の当日から患者日誌を記録した。Visit 2 から Visit 3 までの期間に 1 回の月経周期を経過することとし、その間に Pictorial Blood Loss Assessment Chart（PBAC）スコア、疼痛症状等の有効性評価に関わるベースライン値を調査した。なお、被験者は治験薬投与終了まで毎日、患者日誌の記録を継続した。Visit 2 の来院時期は Visit 1 以降の最初の月経開始 1～5 日目とし、Visit 2 の当日から Visit 3 の前日まで、単盲検下で治験薬（プラセボ）を投与した。Visit 3 の来院時期は、Visit 1 以降の 2 回目の月経の開始 1～5 日目とし、Visit 3 から Visit 7 までの来院においては可能な限り絶食下で、治験薬服薬前の午前中に来院することとした。被験者は Visit 3 にて本剤 10 mg 群、本剤 20 mg 群、本剤 40 mg 群又はプラセボ群のいずれかに 4 分の 1 の確率で無作為化された。Visit 3 の当日から Visit 7（又は中止時）の前日まで二重盲検下で治験薬（本剤 10、20 又は 40 mg 若しくはプラセボ）を投与した。なお、本剤（又はプラセボ）の用法・用量は 1 日 1 回朝食 30 分前経口投与とした。 治験期間は前観察期約 4～12 週間、治療期 12 週間、後観察期 4 週間の計約 20～28 週間とした。なお、Visit 8 までに月経の回復を認めない場合には、以降、月経の回復を認めるまで、電話等の手段を用いて追跡調査を可能な限り実施した。治験期間中は、二重盲検下での治験薬投与開始時（Visit 3）直後の 1 ヵ月は 2 週ごと、その他の期間は 1 ヵ月ごとに来院し、各来院時に定められた検査・評価を実施した。
対象	1. 対象 20 歳以上の子宮筋腫患者 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>前観察期開始時（Visit 1）の選択基準</u> (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) Visit 1 までに、経膣超音波、腹部超音波、MRI、CT、ラパロスコピーのいずれかによって子宮筋腫と診断され、当該筋腫に対して手術による外科的治療を受けていない者 (4) 閉経前女性 (5) 同意取得時の年齢が 20 歳以上である者 (6) 経膣超音波検査により最長径が 3 cm 以上の計測可能な、石灰化を伴わない筋腫核を 1 つ以上有する者 (7) Visit 1 直前に月経（3 日以上の連続的な出血）を含む正常な月経周期（25～38 日）が 1 回以上確認されている者

表 2.7.6.12-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
対象（続き）	(8) 避妊治療を受けていない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、同意取得時から治験期間を通して、日常的に適切な避妊の実施に同意する者 単盲検下での治験薬投与開始時（Visit 2）の選択基準 (9) Visit 2 直前に月経（3 日以上の連続的な出血）を含む正常な月経周期（25～38 日）が継続して認められている者（選択基準(7)で確認した月経周期と併せて計 2 回以上） 治療期開始時（Visit 3）の選択基準 (10) 経膣超音波検査により最長径が 3 cm 以上の計測可能な、石灰化を伴わない筋腫核を 1 つ以上有する者（選択基準(6)で測定した筋腫核と同一の筋腫核） (11) Visit 3 直前の月経周期 1 回分の PBAC スコアの合計点が 120 点以上で、過多月経と診断された者 (12) Visit 1 以降、月経（3 日以上の連続的な出血）を含む正常な月経周期（25～38 日）が継続して認められている者（選択基準(7)及び(9)で確認した月経周期と併せて計 3 回以上） 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) 前観察期用治験薬投与開始（Visit 2）24 週前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) Visit 1 の検査結果で血中ヘモグロビン（Hb）量が 8.0 g/dL 未満であった者 (4) 血液系疾患（サラセミア、鎌状赤血球貧血症、葉酸欠乏症、凝固障害等）の既往又は合併がある者（鉄欠乏性貧血、潜在性鉄欠乏性貧血を除く） (5) 生理用品に対して重度の過敏症又は重度のアレルギーの既往がある者 (6) 過敏性腸症候群又は重度の間質性膀胱炎による下腹部痛を有する者 (7) 甲状腺機能障害の既往又は合併がある者 (8) 骨盤感染症の合併がある者、又は Visit 1 の 8 週前以内に骨盤感染症の既往がある者 (9) Visit 1 の 1 年前以内に実施された Pap スメアテストの結果、陽性であると判断された者（検査結果がない場合は、Visit 1 に実施し、陽性であると判断された者） (10) 子宮全摘出術又は両卵巣摘出術の既往がある者 (11) 治験責任医師又は治験分担医師によって著しい不正子宮出血又は無排卵性出血の合併があると判断された者 (12) 悪性腫瘍を有する、又は Visit 1 から 5 年前以内に既往のある者 (13) Visit 1 の 4 週前以内に抗凝固薬、抗血小板薬、トラネキサム酸、選択的エストロゲン受容体モジュレーター製剤、活性型ビタミン D 製剤、その他ビタミン D 製剤、カルシトニン製剤、イプリフラボン製剤、ステロイドホルモン製剤、ビタミン K 製剤、テリパラチド又はデノスマブを使用した者（外用剤及びサプリメントは除く） (14) Visit 1 の 16 週前以内に、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、20 週前及び 28 週前以内とする） (15) Visit 1 の 24 週前以内にビスフォスフォネート製剤を使用した者 (16) 薬物に対して重度の過敏症又は重度のアレルギーの既往又は合併がある者 (17) 診断のつかない異常性器出血の合併がある者 (18) 妊娠している又は授乳中の女性。同意取得前、本治験期間中又は治験終了後 1 ヵ月以内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 (19) 骨粗鬆症、骨量減少症もしくはその他の代謝性骨疾患の既往又は合併がある者 (20) 臨床的に問題となる心血管疾患（Visit 1 の 24 週前以内に発現した心筋梗塞、不安定狭心症）又はコントロール不能な高血圧（安静時収縮期血圧≥180 mmHg 又は拡張期血圧≥110 mmHg）の合併がある者

表 2.7.6.12-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
対象（続き）	(21) 12 誘導心電図の所見により、治験責任医師又は治験分担医師が本治験の参加に不適当と判断した者 (22) 活動性の肝障害又は黄疸を有する者又は Visit 1 及び Visit 2 の臨床検査において ALT、AST 又は総ビリルビン値が基準値上限の 1.5 倍を超える者 (23) 重度の肝障害、黄疸、腎障害、心血管系疾患、内分泌系疾患、代謝疾患、肺疾患、胃腸疾患、神経疾患、泌尿器疾患、免疫疾患、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の本治験の参加に不適当と考えられる既往又は合併がある者 (24) 薬物濫用（不法な薬物の使用に定義される）又はアルコール依存症の既往又は合併がある者 (25) その他、治験責任医師又は治験分担医師が当該治験を実施するにあたり不適当と判断した者
計画被験者数	無作為化される被験者数として各群 55 例　計 220 例 主要評価項目の評価可能被験者数として各群 50 例　計 200 例 【計画被験者数の設定根拠】 子宮筋腫患者を対象とした、リュープリン（TAP-144-SR(1M)）の国内外の臨床試験（TAP-144-SR/IR-31、TAP-144-SR/IR-32、TAP-144-SR/CCT-031 及び TAP-144-SR/OCT-033A）では、TAK-144-SR(1M) 1.88 mg における性器出血の抑制割合は 66.7%～75.7%であった。 そこで、性器出血の抑制割合と「治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコア合計点が 10 点未満である症例の割合」がほぼ同様の事象であると仮定し、上記 4 試験の成績及び国内第 1 相単回・反復投与試験の成績を参考にして、本剤 40 mg での「治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコア合計点が 10 点未満である症例の割合」を 70%と想定した。一方、プラセボに関する成績は得られていないものの、PBAC スコア合計点を 10 点未満にする改善は期待できないと予想している。しかしながら、プラセボの効果が全くないと結論することは困難であるため、プラセボにおける PBAC スコア合計点が 10 点未満である症例の割合を 10%と想定した。 このとき、本剤 40 mg とプラセボ群の比較に対して、有意水準 5%（両側）として χ^2 検定を適用するとき、1 群あたり 50 例としたときの検出力は 95%を超える（nQuery AdvisorR 6.01）。本剤 10 及び 20 mg の効果を精度よく見積もれる成績はないが、本剤各群とプラセボ群の投与群間にそれぞれ 30%以上の差があるときに、有意水準 5%として χ^2 検定を適用すると、1 群あたり 50 例としたときの同時検出力は 85%以上確保できる。 以上より、主要評価項目の評価可能被験者数として 1 群当たり 50 例、計 200 例を設定した。また主要評価項目の評価不能例の発生を 1 割程度として、無作為化される被験者数は 1 群あたり 55 例（計 220 例）と設定した。 また、第 2 相試験として、安全性を評価する観点からも、この程度の被験者数は必要と考えた。
投与方法・投与量及び投与期間	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。

投与群名	前観察期
全投与群	TAK-385 プラセボ錠×2 錠／日

投与群名	治療期
TAK-385 10 mg	TAK-385 10 mg 錠×1 錠／日 TAK-385 プラセボ錠×1 錠／日
TAK-385 20 mg	TAK-385 20 mg 錠×1 錠／日 TAK-385 プラセボ錠×1 錠／日
TAK-385 40 mg	TAK-385 20 mg 錠×2 錠／日
プラセボ	TAK-385 プラセボ錠×2 錠／日

表 2.7.6.12-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
評価項目及び評価基準	1. 主要評価項目 有効性 ・ 経血量の減少 治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコア合計点が 10 点未満である症例の割合 2. 副次評価項目 (1) 有効性 ・ 経血量の減少 治験薬投与 2 週後から 6 週後までの PBAC スコア合計点が 10 点未満である症例の割合 治験薬投与 2 週後から 12 週後までの PBAC スコア合計点が 10 点未満である症例の割合 ・ 無月経状態 治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコア合計点が 0 点である症例の割合 治験薬投与 2 週後から 6 週後までの PBAC スコア合計点が 0 点である症例の割合 治験薬投与 2 週後から 12 週後までの PBAC スコア合計点が 0 点である症例の割合 ・ 経血量の変化量 治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコア合計点のベースラインからの変化量 ・ 筋腫核及び子宮体積 ・ 血中 Hb 量 ・ 疼痛症状、その他の臨床症状及び生活の質 Numerical Rating Scale（NRS）スコア、Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life（UFS-QOL）スコア (2) 安全性 骨密度、有害事象、バイタルサイン、体重、12 誘導心電図、一般臨床検査、生化学的骨代謝マーカー〔serum type I collagen cross-linked N-telopeptide（血清 NTx）及び bone-specific alkaline phosphatase（BAP）〕 3. その他の評価項目 (1) 有効性 ・ 血中ヘマトクリット（Ht）、血清鉄、血清フェリチン ・ 治療期における鎮痛剤の使用状況 (2) 薬力学的作用 ・ 黄体形成ホルモン（LH）、卵胞刺激ホルモン（FSH）、エストラジオール（E_2）、プロゲステロン (3) 薬物動態 ・ TAK-385 未変化体の血漿中濃度
解析方法	1. 解析対象集団 本治験では、解析対象集団として「最大の解析対象集団」、「治験実施計画書に適合した対象集団」及び「安全性データの解析対象集団」の 3 種類の解析対象集団を設けた。有効性の解析の主たる解析対象集団として用いた「最大の解析対象集団」は、「無作為化され、治験薬を少なくとも 1 回以上投与された被験者」として定義した。「治験実施計画書に適合した対象集団」は、「最大の解析対象集団のうち、重大な治験実施計画違反がなく、最低限の治験実施計画規定を満たし、主要評価項目が評価可能な被験者」として定義した。「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」として定義した。 2. 有効性 (1) 主要評価項目 治験薬投与 6 週後から 12 週後までの経血量の減少について、治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコア合計点が 10 点未満である症例の割合を主たる評価指標として、以下の解析を行った。

表 2.7.6.12-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
解析方法（続き）	1)　主解析 「最大の解析対象集団」を対象として、治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコア合計点が 10 点未満である症例の割合について、投与群ごとに頻度集計した。また、本剤各群とプラセボ群の群間差（本剤各群-プラセボ群）の点推定値及び両側 95%信頼区間を算出した。さらに、以下の閉検定手順に基づいて投与群間の比較を行った。 本剤 40 mg 群とプラセボ群の比較に関して、χ^2 検定を適用し、統計学的に有意であれば、本剤 20 mg 群とプラセボ群の比較を行うこととした。さらに統計学的に有意であれば、本剤 10 mg 群とプラセボ群の比較を行うこととした。 2)　副解析 i)　感度分析 感度分析の考え方から、「治験実施計画書に適合した対象集団」及び「最大の解析対象集団」のうち、治療期用治験薬の投与を完了した被験者を対象として、治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコア合計点が 10 点未満である症例の割合について、1)主解析と同様の解析を行い、結果の安定性を検討した。 ii)　本剤群間差の評価 治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコア合計点が 10 点未満である症例の割合について、本剤の群間差（本剤 40 mg 群-本剤 10 mg 群、本剤 40 mg 群-本剤 20 mg 群、本剤 20 mg 群-本剤 10 mg 群）の点推定値及び両側 95%信頼区間を算出した。 (2)　副次評価項目 「最大の解析対象集団」を対象として、経血量の減少及び無月経状態について、投与群ごとに頻度集計し、本剤各群とプラセボ群の群間差の点推定値及び両側 95%信頼区間を算出した。また、筋腫核及び子宮体積、経血量の変化量（PBAC スコア合計点のベースラインからの変化量）、血中 Hb 量、疼痛症状（NRS スコア）、その他の臨床症状及び生活の質（UFS-QOL スコア）について、評価時点ごとに投与群ごとの要約統計量を算出した。 (3)　その他の評価項目 「最大の解析対象集団」を対象として解析した。 (4)　有意水準、信頼係数 有意水準：5%（両側検定） 信頼係数：95%（両側推測） 3. 安全性 「安全性データの解析対象集団」を対象として、以下の解析を行った。 (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、又は合併症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。以下に示した有害事象について、SOC 及び PT 別に頻度集計を投与群ごとに行った。 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。 ・　すべての有害事象 ・　程度別の有害事象 ・　発現時期別の有害事象 ・　治験薬との因果関係が否定できない有害事象 ・　程度別の治験薬との因果関係が否定できない有害事象 ・　投与中止に至った有害事象 ・　重篤な有害事象 (2)　骨密度、バイタルサイン、体重、臨床検査成績、心電図所見、生化学的骨代謝マーカー（血清 NTx 及び BAP） 計量値について、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の要約統計量を投与群ごとに算出した。 検査項目ごとに治療期用治験薬投与前後のシフトテーブル（正異判定や定性の臨床検査値等）を投与群ごとに作成した。

表 2.7.6.12-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
解析方法（続き）	4. 薬力学的作用 「最大の解析対象集団」を対象として、LH、FSH、E_2、プロゲステロンの血中濃度について、評価時点ごとに投与群ごとの要約統計量を算出した。 5. 薬物動態 「最大の解析対象集団」のうち、TAK-385 未変化体の血漿中濃度が適切に測定された症例を対象として、各評価時点の TAK-385 未変化体の血漿中濃度について、投与群ごとの要約統計量を算出し、平均値・標準偏差を図示した。 また、「最大の解析対象集団」のうち、TAK-385 未変化体の血漿中濃度が適切に測定された症例を対象として、母集団薬物動態解析を行った。
代表施設名及び施設数	[redacted]（治験責任医師：[redacted] [redacted]）他 計 36 施設（登録施設数）
治験期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.12.1.2 試験スケジュール

試験スケジュールを表 2.7.6.12-2 に示した。

表 2.7.6.12-2　試験スケジュール

	前観察期		治療期					後観察期
	観察期間	治験薬投与期間						
Visit 番号	1	2	3	4	5	6	7/中止時	8[15]
投与後日数[1]	-80～-26[12]	-42～-21[13]	1[14]	15	29	57	85	投与終了 28 日後
許容範囲（日）				± 3	± 3[16]	± 7	± 7[17]	± 7
同意取得[2]	X							
選択・除外基準[3]	X	X	X					
人口統計学的データ・合併症	X							
既往歴・前治療	X							
妊娠検査（尿）[4]	X				X	X	X	X
身体所見（診察）	X	X	X	X	X	X	X	X
バイタルサイン・身長・体重[5]	X	X	X		X	X	X	X
患者日誌[6]（PBAC スコア等）	←						→	
月経の回復状況								X
経膣超音波検査[7]	X		X	X	X	X	X	
骨密度[8]	X						X	
UFS-QOL			X		X	X	X	
貧血パラメータ[9]	X	X	X		X	X	X	X
薬力学的検査[10]			X	X	X	X	X	X
薬物動態学的検査[10]、[11]			X	X	X	X	X	
一般臨床検査[10]	X	X	X		X	X	X	X
生化学的骨代謝マーカー[10]		X					X	
12 誘導心電図	X		X		X	X	X	X
有害事象・Pretreatment event	X[18]	X	X	X	X	X	X	X
併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X
前観察期用治験薬処方		X						
治療期用治験薬処方			X[19]	X	X	X		
服薬状況			X	X	X	X	X	
PGx 検体採取			X[20]					

治験総括報告書 Table 9.c（5.3.5.1-1）から引用

PBAC：Pictorial Blood Loss Assessment Chart、PGx：ファーマコゲノミクス、UFS-QOL：Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life

1)　Visit 3（二重盲検下での治験薬投与開始日）を Day 1、投与前日を Day -1 とした。

2) 同意取得後にその他の検査、観察項目を実施した。
3) Visit 1 の 1 年前以内に Pap スメアテストの検査結果がない場合には、Visit 1 において 1 回、Pap スメアテストを実施した。
4) 来院日に月経中の場合は、実施不要とした。
5) 身長は Visit 1 のみ測定した。
6) PBAC スコア、月経の有無、Numerical Rating Scale スコア、治験薬服薬状況、鎮痛剤服薬状況について記録する。Visit 1 の当日から Visit 7（又は中止時）の前日まで被験者は毎日記録した。Visit 2 から Visit 7 の各来院時に、前回来院時に配付した日誌をすべて回収した。
7) Visit 1 では筋腫核の最長径、Visit 3 から Visit 7 及び中止時では子宮及び筋腫核の直径を測定し、体積を算出した。なお、子宮及び筋腫核体積は 3 つの径（D1、D2、D3）を測定して計算した。
【計算式：体積=D1×D2×D3×π/6】
なお、Visit 1 に測定できない場合は、Visit 2 までの間で可能な限り Visit 1 に近い時点で測定した。
また、Visit 3 に測定できない場合は、Visit 2 から Visit 3 の間で可能な限り Visit 3 に近い時点で測定した。
8) 骨密度の測定は dual energy X-ray absorptiometry を用いて実施した。
9) 貧血パラメータには、臨床検査のうちヘモグロビン、ヘマトクリット、血清鉄及びフェリチンが該当する。
10) 妊娠検査以外の臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）、薬力学的検査（黄体形成ホルモン、卵胞刺激ホルモン、エストラジオール及びプロゲステロン）、薬物動態学的検査及び生化学的骨代謝マーカー（serum type I collagen cross-linked N-telopeptide 及び bone-specific alkaline phosphatase）は中央測定にて実施した。
11) ＜Visit 3＞測定可能な被験者にて、治験薬投与 0.5～1.5 時間後及び治験薬投与 2～5 時間後の計 2 回採血を実施した。
＜Visit 4、5、6＞治験薬投与前に 1 回採血を実施した。また、測定可能な被験者については、治験薬投与 0.5～1.5 時間後及び治験薬投与 2～5 時間後の計 3 回採血を実施した。
なお、午後に来院した等の理由により同日に治験薬を服薬してから来院した被験者では、来院時に 1 回のみ採血を実施した。
＜Visit 7（又は中止時）＞来院時に 1 回採血を実施した。
12) 投与開始 80 日前から 26 日前までとした。
13) Visit 1 以降、最初の月経開始 1 日目から 5 日目までとした。
14) Visit 1 以降、2 回目の月経開始 1 日目から 5 日目までとした。
15) 投与終了後 Visit 8 までに月経の回復が認められなかった場合、月経の回復が認められるまで電話等で追跡調査を可能な限り実施した。
16) 経膣超音波検査の許容範囲は±7 日とした。
17) 中止時には可能な限り早期に来院することとした。
18) 同意取得から Visit 1 までに間がある場合は、その期間に発現した事象を聴取した。
19) 治療期用治験薬の投与は、当該被験者が治験への参加に適格であることを確認し、無作為化を行った後に実施した。
20) 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。Visit 3 の無作為化以降、Visit 8（又は中止時）までの期間のうち、できる限り早い時期に 1 度、PGx 用検体の採取を実施した。

2.7.6.12.2 試験成績

2.7.6.12.2.1 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

被験者の内訳を表 2.7.6.12-3 に、解析対象集団を表 2.7.6.12-4 に示した。

本治験では 307 例がスクリーニングされた。そのうち 216 例（70.4%）が無作為割付され、全例が治験薬を投与された。治療期の治験薬投与完了例は 211 例（プラセボ群 55 例、本剤 10 mg 群 47 例、本剤 20 mg 群 54 例、本剤 40 mg 群 55 例）であった。治験薬投与中止例は 5 例（プラセボ群 2 例、本剤 10 mg 群 1 例、本剤 20 mg 群 2 例）であり、中止理由は pretreatment event/有害事象 2 例（プラセボ群 1 例、本剤 20 mg 群 1 例）、自発的な中止 2 例（プラセボ群 1 例、本剤 20 mg 群 1 例）、妊娠 1 例（本剤 10 mg 群）であった。

プラセボ群 1 例を除き、治験薬投与中止となった被験者を含む全例が後観察期を完了した。

製造承認販売申請後、本剤 20 mg 群の 1 例及び本剤 40 mg 群の 1 例で重大な GCP 違反（診療記録の紛失）が判明した。

無作為化された 216 例のうち、重大な GCP 違反が判明した 2 例を除く 214 例が「最大の解析対象集団」及び「安全性データの解析対象集団」に採用され、207 例が「治験実施計画書に適合した対象集団」に採用された。

表 2.7.6.12-3　被験者の内訳（無作為化された全例）

	プラセボ	TAK-385 10 mg	TAK-385 20 mg	TAK-385 40 mg	計
無作為化された被験者	57	48	56	55	216
無作為化されたが治験薬を投与されなかった被験者	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬投与完了	55 (96.5)	47 (97.9)	54 (96.4)	55 (100.0)	211 (97.7)
治験薬投与中止	2 (3.5)	1 (2.1)	2 (3.6)	0 (0.0)	5 (2.3)
治験薬の投与中止理由					
Pretreatment event/有害事象	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	2 (40.0)
治験実施計画書からの重大な逸脱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
追跡不能	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
自発的な中止	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	2 (40.0)
治験全体の中止	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
妊娠	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)
有効性の欠如	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
その他	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
後観察期の完了	56 (98.2)	48 (100.0)	56 (100.0)	55 (100.0)	215 (99.5)
後観察期の未完了	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
後観察期の中止理由					
Pretreatment event/有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験実施計画書からの重大な逸脱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
追跡不能	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
自発的な中止	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)
治験全体の中止	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
妊娠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
有効性の欠如	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
その他	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

治験総括報告書 Table 10.b（5.3.5.1-1）から引用
数字は例数、( )は%
注) 治験薬の投与中止理由及び後観察期の中止理由の割合は、それぞれ治験薬の投与を中止した被験者数及び後観察期を中止した被験者数を分母として算出した。

表 2.7.6.12-4　解析対象集団（無作為化された全例）

	プラセボ (n=57)	TAK-385 10 mg (n=48)	TAK-385 20 mg (n=56)	TAK-385 40 mg (n=55)	計 (n=216)
最大の解析対象集団	57 (100.0)	48 (100.0)	55 (98.2)	54 (98.2)	214 (99.1)
治験実施計画書に適合した対象集団	56 (98.2)	46 (95.8)	53 (94.6)	52 (94.5)	207 (95.8)
安全性データの解析対象集団	57 (100.0)	48 (100.0)	55 (98.2)	54 (98.2)	214 (99.1)

治験総括報告書 Table 11.a（5.3.5.1-1）を一部改変
数字は例数、( )は%

(2) 人口統計学的及び他の基準値の特性

無作為化された全例での人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.12-5 に示した。

各投与群の年齢の平均値は 41～43 歳、身長の平均値は 158～160 cm、体重の平均値は 55～61 kg の範囲内であり、投与群間で臨床的に意味のある違いはみられなかった。

子宮筋腫の種類に投与群間で大きな違いはみられなかった。子宮筋腫に対する治療歴（手術療法）が「有」の被験者の割合について、本剤 20 mg 群ではその他の投与群と比較して高かった。筋腫核及び子宮体積に投与群間で大きな違いはみられなかった。PBAC スコアについて、プラセボ群では本剤各群と比較してわずかに高かった。その他の人口統計学的及び他の基準値の特性に、投与群間で臨床的に意味のある違いはみられなかった。

表 2.7.6.12-5　人口統計学的及び他の基準値の特性（無作為化された全例）

	プラセボ (n=57)	TAK-385 10 mg (n=48)	TAK-385 20 mg (n=56)	TAK-385 40 mg (n=55)	計 (n=216)
年齢（歳）					
平均値（標準偏差）	42.4 (5.05)	42.7 (4.59)	42.6 (5.32)	41.1 (4.37)	42.2 (4.87)
身長（cm）					
平均値（標準偏差）	159.5 (4.84)	158.8 (5.77)	157.9 (4.37)	160.1 (5.75)	159.1 (5.22)
体重〔例数（%）〕[1]					
<50 kg	12 (21.1)	4 (8.3)	14 (25.0)	7 (12.7)	37 (17.1)
50 kg≤ - <60 kg	17 (29.8)	30 (62.5)	31 (55.4)	32 (58.2)	110 (50.9)
60 kg≤ - <70 kg	16 (28.1)	10 (20.8)	10 (17.9)	13 (23.6)	49 (22.7)
70 kg≤ - <80 kg	8 (14.0)	4 (8.3)	0 (0.0)	3 (5.5)	15 (6.9)
80 kg≤	4 (7.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	5 (2.3)
体重（kg）[1]					
平均値（標準偏差）	60.73 (11.759)	57.85 (7.781)	54.68 (7.660)	57.29 (7.136)	57.65 (9.050)
BMI（kg/m^2）[1]					
平均値（標準偏差）	23.81 (4.243)	22.93 (2.715)	21.90 (2.831)	22.39 (2.806)	22.76 (3.295)
喫煙歴〔例数（%）〕					
一度も喫煙経験がありません	39 (68.4)	35 (72.9)	38 (67.9)	38 (69.1)	150 (69.4)
現在喫煙者です	9 (15.8)	4 (8.3)	9 (16.1)	7 (12.7)	29 (13.4)
過去に喫煙していましたが現在は喫煙していません	9 (15.8)	9 (18.8)	9 (16.1)	10 (18.2)	37 (17.1)
出産の有無〔例数（%）〕					
有	30 (52.6)	25 (52.1)	29 (51.8)	20 (36.4)	104 (48.1)
無	27 (47.4)	23 (47.9)	27 (48.2)	35 (63.6)	112 (51.9)
子宮筋腫の種類〔例数（%）〕					
漿膜下筋腫	23 (40.4)	22 (45.8)	25 (44.6)	17 (30.9)	87 (40.3)
筋層内筋腫	42 (73.7)	39 (81.3)	44 (78.6)	45 (81.8)	170 (78.7)
粘膜下筋腫	12 (21.1)	11 (22.9)	11 (19.6)	11 (20.0)	45 (20.8)
子宮類部筋腫	1 (1.8)	1 (2.1)	1 (1.8)	2 (3.6)	5 (2.3)
その他	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
子宮筋腫に対する治療歴（薬物治療）〔例数（%）〕					
有	18 (31.6)	9 (18.8)	21 (37.5)	13 (23.6)	61 (28.2)
無	39 (68.4)	39 (81.3)	35 (62.5)	42 (76.4)	155 (71.8)
子宮筋腫に対する治療歴（手術療法）〔例数（%）〕					
有	5 (8.8)	3 (6.3)	10 (17.9)	2 (3.6)	20 (9.3)
無	52 (91.2)	45 (93.8)	46 (82.1)	53 (96.4)	196 (90.7)
筋腫核体積〔例数（%）〕[1]					
≤28 cm^3	9 (16.1)	11 (22.9)	14 (25.5)	14 (25.9)	48 (22.5)
28 cm^3< - ≤170 cm^3	36 (64.3)	25 (52.1)	27 (49.1)	27 (50.0)	115 (54.0)
170 cm^3< - ≤700 cm^3	11 (19.6)	12 (25.0)	14 (25.5)	11 (20.4)	48 (22.5)
700 cm^3<	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.7)	2 (0.9)
筋腫核体積（cm^3）[1]					
平均値（標準偏差）	136.13 (159.111)[2]	115.57 (127.396)	118.68 (117.364)[3]	138.00 (199.758)[4]	127.46 (154.112)[5]
子宮体積〔例数（%）〕[1]					
≤28 cm^3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
28 cm^3< - ≤170 cm^3	16 (28.6)	16 (33.3)	13 (23.6)	16 (29.6)	61 (28.6)
170 cm^3< - ≤700 cm^3	32 (57.1)	26 (54.2)	36 (65.5)	30 (55.6)	124 (58.2)
700 cm^3<	8 (14.3)	6 (12.5)	6 (10.9)	8 (14.8)	28 (13.1)
子宮体積（cm^3）[1]					
平均値（標準偏差）	366.51 (276.607)[2]	322.12 (285.002)	363.33 (304.622)[3]	406.63 (361.814)[4]	365.86 (308.350)[5]

表 2.7.6.12-5　人口統計学的及び他の基準値の特性（無作為化された全例）（続き）

	プラセボ (n=57)	TAK-385 10 mg (n=48)	TAK-385 20 mg (n=56)	TAK-385 40 mg (n=55)	計 (n=216)
PBAC スコア [6]〔例数（%）〕					
120≤ - <200	20 (35.1)	23 (47.9)	27 (48.2)	27 (49.1)	97 (44.9)
200≤ - <500	27 (47.4)	20 (41.7)	21 (37.5)	26 (47.3)	94 (43.5)
500≤	10 (17.5)	5 (10.4)	8 (14.3)	2 (3.6)	25 (11.6)
PBAC スコア [6]					
平均値（標準偏差）	327.9 (292.05)	269.4 (160.80)	276.5 (165.89)	259.9 (190.51)	284.3 (211.53)
NRS[7] スコア [8]					
平均値（標準偏差）	0.80 (0.802)	0.71 (1.130)	0.75 (0.931)	0.60 (0.600)	0.72 (0.874)
UFS-QOL[9] スコア [1]					
症状の重症度〔例数（%）〕					
≤25	32 (56.1)	23 (47.9)	30 (53.6)	28 (50.9)	113 (52.3)
25< - ≤50	19 (33.3)	19 (39.6)	25 (44.6)	26 (47.3)	89 (41.2)
50< - ≤75	5 (8.8)	6 (12.5)	1 (1.8)	1 (1.8)	13 (6.0)
75<	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
症状の重症度					
平均値（標準偏差）	27.64 (17.726)	29.31 (17.291)	25.84 (14.431)	25.29 (13.989)	26.95 (15.875)
HRQL 合計〔例数（%）〕					
≤25	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	2 (0.9)
25< - ≤50	3 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.6)	5 (2.3)
50< - ≤75	8 (14.0)	12 (25.0)	11 (19.6)	8 (14.5)	39 (18.1)
75<	45 (78.9)	36 (75.0)	45 (80.4)	44 (80.0)	170 (78.7)
HRQL 合計					
平均値（標準偏差）	83.94 (18.797)	85.65 (11.914)	87.21 (11.510)	84.96 (15.536)	85.43 (14.801)
Hb〔例数（%）〕 [1]					
<10 g/dL	4 (7.0)	0 (0.0)	5 (8.9)	7 (12.7)	16 (7.4)
10 g/dL≤ - <12 g/dL	23 (40.4)	21 (43.8)	17 (30.4)	18 (32.7)	79 (36.6)
12 g/dL≤	30 (52.6)	27 (56.3)	34 (60.7)	30 (54.5)	121 (56.0)
Hb（g/dL）[1]					
平均値（標準偏差）	12.11 (1.504)	12.18 (1.159)	12.15 (1.407)	11.99 (1.699)	12.11 (1.456)

治験総括報告書 Table 11.c（5.3.5.1-1）を一部改変

BMI：体格指数、Hb：ヘモグロビン、HRQL：health-related quality of life、NRS：Numerical Rating Scale、PBAC：Pictorial Blood Loss Assessment Chart、UFS-QOL：Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life

1) 治療期開始時
2) n=56
3) n=55
4) n=54
5) n=213
6) Visit 3 直前の月経周期 1 回分のスコアの合計点。
7) NRS は疼痛症状を被験者自身が 11 段階で評価したものである。スコアは 0 から 10 で評価した。
8) Visit 3 直前の月経周期 1 回分のスコアの平均値
9) UFS-QOL は子宮筋腫患者の QOL を被験者自身が評価したものである。スコアは 0 から 100 で評価した。

2.7.6.12.2.2 治験薬の曝露状況

「安全性データの解析対象集団」での治験薬の服薬率を表 2.7.6.12-6、投与日数を表 2.7.6.12-7 に示した。

各投与群の治療期用治験薬の服薬率の平均値は 99.41%～99.84%の範囲内にあり、全体で 99.62%であった。最大休薬日数はいずれの投与群でも 3 日以内であった。

各投与群の治療期用治験薬の投与期間の平均値（標準偏差）は、プラセボ群で 82.0（5.37）日、本剤 10 mg 群で 82.5（6.37）日、本剤 20 mg 群で 82.2（9.78）日、本剤 40 mg 群で 83.0（3.56）日であった。全体の投与期間の平均値は 82.4 日と、同様に長かった。

表 2.7.6.12-6　治験薬の服薬率（安全性データの解析対象集団）

	プラセボ (n=57)	TAK-385 10 mg (n=48)	TAK-385 20 mg (n=55)	TAK-385 40 mg (n=54)	計 (n=214)
服薬率〔例数（%）〕					
<80%	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
80%≤ - <90%	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
90%≤	57 (100.0)	48 (100.0)	55 (100.0)	54 (100.0)	214 (100.0)
服薬率（%）					
平均値（標準偏差）	99.68 (0.722)	99.55 (1.214)	99.41 (1.645)	99.84 (0.469)	99.62 (1.109)
最大休薬日数〔例数(%)〕					
0 日	45 (78.9)	40 (83.3)	43 (78.2)	48 (88.9)	176 (82.2)
1 日≤ - <4 日	12 (21.1)	8 (16.7)	12 (21.8)	6 (11.1)	38 (17.8)
4 日≤	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
最大休薬日数（日）					
平均値（標準偏差）	0.2 (0.41)	0.2 (0.38)	0.3 (0.59)	0.1 (0.32)	0.2 (0.44)

治験総括報告書 Table 11.d（5.3.5.1-1）を一部改変

表 2.7.6.12-7　治験薬の投与日数（安全性データの解析対象集団）

	プラセボ (n=57)	TAK-385 10 mg (n=48)	TAK-385 20 mg (n=55)	TAK-385 40 mg (n=54)	計 (n=214)
治験薬投与日数〔例数（%）〕					
1 日≤ - ≤14 日	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
15 日≤ - ≤42 日	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.5)
43 日≤ - ≤84 日	46 (80.7)	38 (79.2)	34 (61.8)	35 (64.8)	153 (71.5)
85 日≤	11 (19.3)	10 (20.8)	20 (36.4)	19 (35.2)	60 (28.0)
治験薬投与日数（日）					
平均値（標準偏差）	82.0 (5.37)	82.5 (6.37)	82.2 (9.78)	83.0 (3.56)	82.4 (6.64)

治験総括報告書 Table 12.a（5.3.5.1-1）を一部改変

2.7.6.12.2.3 有効性の解析

（1）主要評価項目：治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコア合計点が 10 点未満である症例の割合

1）主解析

「最大の解析対象集団」を対象として、本剤 10、20 又は 40 mg 若しくはプラセボを 1 日 1 回経口投与したときの、治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコア合計点が 10 点未満である症例の割合を表 2.7.6.12-8 に、本剤各群とプラセボ群の比較を表 2.7.6.12-9 に示した。

治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコア合計点が 10 点未満である症例の割合は、プラセボ群で 0%、本剤 10 mg 群で 20.8%、本剤 20 mg 群で 42.6%、本剤 40 mg 群で 83.3%であり、投与量の増加に伴い高くなった。

本解析では、多重比較での第一種の過誤確率を制御するため、閉検定手順を用いた。本剤 40 mg 群のプラセボ群に対する優越性が検証されたとき、本剤 20 mg 群とプラセボ群を比較

することとした。同様に、本剤 20 mg 群のプラセボ群に対する優越性が検証されたとき、本剤 10 mg 群とプラセボ群を比較することとした。

その結果、治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコア合計点が 10 点未満である症例の割合について、本剤各群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差がみられ、本剤各群のプラセボ群に対する優越性が示された。本剤各群とプラセボ群との差は、本剤の投与量の増加に伴い大きくなった。

表 2.7.6.12-8　治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコア合計点が 10 点未満である症例の割合（最大の解析対象集団）

項目	投与群	Yes	No	計	両側 95%信頼区間 下限	両側 95%信頼区間 上限
治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコア合計点が 10 点未満である症例の割合〔例数（%）〕	プラセボ	0 (0.0)	57 (100)	57	0.000	6.267
	TAK-385 10 mg	10 (20.8)	38 (79.2)	48	10.469	34.991
	TAK-385 20 mg	23 (42.6)	31 (57.4)	54	29.235	56.792
	TAK-385 40 mg	45 (83.3)	9 (16.7)	54	70.706	92.085

治験総括報告書 Table 11.f（5.3.5.1-1）から引用
PBAC：Pictorial Blood Loss Assessment Chart
Yes = PBAC スコア合計点が 10 点未満の被験者数（%）
No = PBAC スコア合計点が 10 点以上の被験者数（%）

表 2.7.6.12-9　治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコア合計点が 10 点未満である症例の割合（プラセボ群との比較）（最大の解析対象集団）

項目	投与群	点推定値	両側 95%信頼区間 下限	両側 95%信頼区間 上限	χ^2 検定 χ^2 値	χ^2 検定 p 値
治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコア合計点が 10 点未満である症例の割合〔例数（%）〕	TAK-385 40 mg-プラセボ	83.3	73.393	93.273	79.8864	<0.0001
	TAK-385 20 mg-プラセボ	42.6	29.404	55.781	30.6231	<0.0001
	TAK-385 10 mg-プラセボ	20.8	9.344	32.322	13.1250	0.0003

治験総括報告書 Table 11.g（5.3.5.1-1）から引用
PBAC：Pictorial Blood Loss Assessment Chart

2）副解析

① 感度分析

感度分析として、「治験実施計画書に適合した対象集団」及び「最大の解析対象集団」のうち、治療期用治験薬の投与を完了した被験者を対象に主解析と同様の解析を実施した。

いずれの集団の結果も、「最大の解析対象集団」の結果と類似していた。

② 本剤群間差の評価

「最大の解析対象集団」を対象として、本剤 10、20 又は 40 mg 若しくはプラセボを 1 日 1 回経口投与したときの、治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコア合計点が 10 点未満である症例の割合の本剤群間の比較を表 2.7.6.12-10 に示した。

治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコア合計点が 10 点未満である症例の割合について、本剤群間差（本剤 40 mg 群-本剤 10 mg 群、本剤 40 mg 群-本剤 20 mg 群及び本剤 20 mg 群-本剤 10 mg 群）の点推定値は、それぞれ 62.5%、40.7%及び 21.8%であった。

表 2.7.6.12-10　治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコア合計点が 10 点未満である症例の割合（本剤群間の比較）（最大の解析対象集団）

項目	投与群	点推定値	両側 95%信頼区間 下限	上限
治験薬投与6週後から12週後までの PBAC スコア合計点が 10 点未満である症例の割合〔例数（%）〕	TAK-385 40 mg-TAK-385 10 mg	62.5	47.308	77.692
	TAK-385 40 mg-TAK-385 20 mg	40.7	24.226	57.256
	TAK-385 20 mg-TAK-385 10 mg	21.8	4.268	39.250

治験総括報告書 Table 11.h（5.3.5.1-1）から引用
PBAC：Pictorial Blood Loss Assessment Chart

(2) 副次評価項目

1) 経血量の減少

治験薬投与 2 週後から 6 週後まで及び治験薬投与 2 週後から 12 週後までの PBAC スコア合計点が 10 点未満である症例の割合を表 2.7.6.12-11 に示した。

治験薬投与 2 週後から 6 週後までの PBAC スコア合計点が 10 点未満である症例の割合は、プラセボ群で 0%、本剤 10 mg 群で 16.7%、本剤 20 mg 群で 41.8%、本剤 40 mg 群で 64.8%であった。また、治験薬投与 2 週後から 12 週後までの PBAC スコア合計点が 10 点未満である症例の割合は、プラセボ群で 0%、本剤 10 mg 群で 12.5%、本剤 20 mg 群で 30.9%、本剤 40 mg 群で 61.1%であった。いずれも、主要評価項目と同様に、投与量の増加に伴い高くなった。

また、本剤各群とプラセボ群の差も、主要評価項目と同様に、本剤の投与量の増加に伴い大きくなった。

表 2.7.6.12-11　PBAC スコア合計点が 10 点未満である症例の割合（最大の解析対象集団）

項目	Visit	投与群	Yes	No	計
PBAC スコア合計点が 10 点未満である症例の割合〔例数（%）〕	治験薬投与 2 週後から 6 週後まで	プラセボ	0 (0.0)	57 (100)	57
		TAK-385 10 mg	8 (16.7)	40 (83.3)	48
		TAK-385 20 mg	23 (41.8)	32 (58.2)	55
		TAK-385 40 mg	35 (64.8)	19 (35.2)	54
	治験薬投与 2 週後から 12 週後まで	プラセボ	0 (0.0)	57 (100)	57
		TAK-385 10 mg	6 (12.5)	42 (87.5)	48
		TAK-385 20 mg	17 (30.9)	38 (69.1)	55
		TAK-385 40 mg	33 (61.1)	21 (38.9)	54

治験総括報告書 Table 11.i（5.3.5.1-1）から引用
PBAC：Pictorial Blood Loss Assessment Chart
Yes = PBAC スコア合計点が 10 点未満の被験者数（%）
No = PBAC スコア合計点が 10 点以上の被験者数（%）

2) 無月経状態

治験薬投与 6 週後から 12 週後まで、治験薬投与 2 週後から 6 週後まで及び治験薬投与 2 週後から 12 週後までの PBAC スコア合計点が 0 点である症例の割合を表 2.7.6.12-12 に示した。

治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコア合計点が 0 点である症例の割合は、プラセボ群で 0%、本剤 10 mg 群で 16.7%、本剤 20 mg 群で 37.0%、本剤 40 mg 群で 72.2%であった。主要評価項目と同様に、本剤の投与量の増加に伴い高くなった。

治験薬投与 2 週後から 6 週後まで及び治験薬投与 2 週後から 12 週後までの PBAC スコア合計点が 0 点である症例の割合も、同様に投与量の増加に伴い高くなった。

また、本剤各群とプラセボ群の差も、主要評価項目と同様に、本剤の投与量の増加に伴い大きくなった。

表 2.7.6.12-12　PBAC スコア合計点が 0 点である症例の割合（最大の解析対象集団）

項目	Visit	投与群	Yes	No	計
PBAC スコア合計点が 0 点である症例の割合〔例数（%）〕	治験薬投与 6 週後から 12 週後まで	プラセボ	0 (0.0)	57 (100)	57
		TAK-385 10 mg	8 (16.7)	40 (83.3)	48
		TAK-385 20 mg	20 (37.0)	34 (63.0)	54
		TAK-385 40 mg	39 (72.2)	15 (27.8)	54
	治験薬投与 2 週後から 6 週後まで	プラセボ	0 (0.0)	57 (100)	57
		TAK-385 10 mg	6 (12.5)	42 (87.5)	48
		TAK-385 20 mg	18 (32.7)	37 (67.3)	55
		TAK-385 40 mg	30 (55.6)	24 (44.4)	54
	治験薬投与 2 週後から 12 週後まで	プラセボ	0 (0.0)	57 (100)	57
		TAK-385 10 mg	5 (10.4)	43 (89.6)	48
		TAK-385 20 mg	15 (27.3)	40 (72.7)	55
		TAK-385 40 mg	29 (53.7)	25 (46.3)	54

治験総括報告書 Table 11.j（5.3.5.1-1）から引用
PBAC：Pictorial Blood Loss Assessment Chart
Yes = PBAC スコア合計点が 0 点である被験者数（%）
No = PBAC スコア合計点が 0 点でない被験者数（%）

3）経血量の変化量

治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコア合計点の要約統計量を表 2.7.6.12-13 に、ベースラインからの変化量の要約統計量を表 2.7.6.12-14 に示した。

治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコア合計点の平均値（標準偏差）は、プラセボ群で 405.2（353.71）、本剤 10 mg 群で 268.0（276.37）、本剤 20 mg 群で 128.3（189.51）、本剤 40 mg 群で 21.7（56.56）であり、投与量の増加に伴い低くなった。また、治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコア合計点のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、プラセボ群で 77.3（255.54）、本剤 10 mg 群で-1.4（222.94）、本剤 20 mg 群で-152.6（196.63）、本剤 40 mg 群で-240.8（204.65）であり、投与量の増加に伴い大きくなった。

表 2.7.6.12-13　治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコア合計点の要約統計量（最大の解析対象集団）

	プラセボ (n=57)	TAK-385 10 mg (n=48)	TAK-385 20 mg (n=55)	TAK-385 40 mg (n=54)
例数	57	48	54	54
平均値	405.2	268.0	128.3	21.7
標準偏差	353.71	276.37	189.51	56.56
最小値	53	0	0	0
中央値	301.0	180.0	31.0	0.0
最大値	2056	1392	922	235

治験総括報告書 Table 11.k（5.3.5.1-1）を一部改変
PBAC：Pictorial Blood Loss Assessment Chart

表 2.7.6.12-14　治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコア合計点のベースラインからの変化量の要約統計量（最大の解析対象集団）

	プラセボ (n=57)	TAK-385 10 mg (n=48)	TAK-385 20 mg (n=55)	TAK-385 40 mg (n=54)
例数	57	48	54	54
平均値	77.3	-1.4	-152.6	-240.8
標準偏差	255.54	222.94	196.63	204.65
最小値	-961	-406	-621	-1378
中央値	64.0	-15.5	-136.0	-194.5
最大値	533	652	187	26

治験総括報告書 Table 11.1（5.3.5.1-1）を一部改変
PBAC：Pictorial Blood Loss Assessment Chart

4）筋腫核及び子宮体積

① 筋腫核体積

各評価時点での筋腫核体積の要約統計量を表 2.7.6.12-15 に、ベースラインからの変化率の本剤各群とプラセボ群の比較を表 2.7.6.12-16 に示した。

投与 12 週後の筋腫核体積のベースラインからの変化率の平均値（標準偏差）は、プラセボ群で 10.19（47.159）%、本剤 10 mg 群で-22.63（29.539）%、本剤 20 mg 群で-36.10（32.664）%、本剤 40 mg 群で-41.35（27.826）%であった。治療期を通して、プラセボ群ではほとんど変化がなかったが、本剤群では、投与 2 週後から縮小する傾向がみられ、その後投与期間及び投与量に依存して縮小が持続した。

また、筋腫核体積のベースラインからの変化率の本剤各群とプラセボ群の差は、本剤の投与量の増加に伴い大きくなった。

表 2.7.6.12-15　筋腫核体積の要約統計量（最大の解析対象集団）

	プラセボ (n=57)		TAK-385 10 mg (n=48)		TAK-385 20 mg (n=55)		TAK-385 40 mg (n=54)	
	実測値	ベースラインからの変化率	実測値	ベースラインからの変化率	実測値	ベースラインからの変化率	実測値	ベースラインからの変化率
ベースライン [1)]								
例数	56		48		54		53	
平均値	136.13		115.57		117.49		139.99	
標準偏差	159.111		127.396		118.130		201.130	
最小値	10.1		9.4		8.1		14.5	
中央値	82.00		61.60		68.75		68.50	
最大値	688.1		653.8		446.5		1040.1	
投与 2 週後								
例数	56	56	48	48	55	54	54	53
平均値	134.42	8.72	116.68	-4.10	98.81	-15.47	110.13	-18.43
標準偏差	140.559	40.964	152.833	31.837	113.143	30.894	133.632	30.187
最小値	7.9	-76.4	2.1	-89.4	4.0	-71.1	3.5	-79.8
中央値	87.65	2.40	64.50	-2.85	50.70	-16.25	53.50	-16.70
最大値	554.9	154.7	830.1	115.0	477.9	78.1	581.3	103.4
投与 4 週後								
例数	56	56	47	47	55	54	54	53
平均値	136.44	2.10	90.89	-16.20	102.75	-14.59	101.00	-28.64
標準偏差	159.095	36.518	108.009	24.106	133.309	41.971	140.182	29.423
最小値	6.9	-67.9	4.8	-75.3	2.5	-78.3	3.3	-80.9
中央値	77.90	3.20	54.20	-14.10	46.20	-21.00	44.00	-31.00
最大値	692.4	129.4	521.8	29.9	599.4	98.5	716.0	59.6
投与 8 週後								
例数	56	55	47	47	53	52	54	53
平均値	132.79	7.43	97.47	-17.47	87.39	-26.44	86.90	-38.60
標準偏差	140.825	35.436	117.339	32.559	103.781	33.706	121.590	26.937
最小値	8.4	-79.4	4.8	-74.7	2.1	-81.7	1.3	-92.5
中央値	89.50	4.80	51.40	-19.60	40.50	-24.95	40.65	-36.20
最大値	695.6	99.0	531.2	59.9	413.6	76.0	649.1	35.9
投与 12 週後								
例数	55	54	47	47	53	52	54	53
平均値	128.26	10.19	97.09	-22.63	75.38	-36.10	78.07	-41.35
標準偏差	130.414	47.159	126.578	29.539	90.532	32.664	111.905	27.826
最小値	11.3	-72.6	2.4	-79.8	1.5	-87.1	2.3	-88.7
中央値	86.60	-0.10	44.30	-22.60	32.20	-38.05	43.15	-41.10
最大値	690.8	145.9	626.2	44.3	400.3	51.6	649.9	37.6

治験総括報告書 Table 11.m（5.3.5.1-1）から引用

単位：cm^3

1) 治療期開始時

表 2.7.6.12-16　筋腫核体積のベースラインからの変化率（プラセボ群との比較）
（最大の解析対象集団）

			差	両側 95%信頼区間	
				下限	上限
筋腫核体積のベースライン[1]からの変化率（%）	投与 2 週後	TAK-385 40 mg-プラセボ	-27.15	-40.874	-13.422
		TAK-385 20 mg-プラセボ	-24.19	-37.937	-10.436
		TAK-385 10 mg-プラセボ	-12.82	-27.270	1.631
	投与 4 週後	TAK-385 40 mg-プラセボ	-30.74	-43.377	-18.106
		TAK-385 20 mg-プラセボ	-16.68	-31.537	-1.830
		TAK-385 10 mg-プラセボ	-18.30	-30.655	-5.950
	投与 8 週後	TAK-385 40 mg-プラセボ	-46.04	-58.080	-33.997
		TAK-385 20 mg-プラセボ	-33.87	-47.145	-20.601
		TAK-385 10 mg-プラセボ	-24.91	-38.362	-11.451
	投与 12 週後	TAK-385 40 mg-プラセボ	-51.54	-66.416	-36.660
		TAK-385 20 mg-プラセボ	-46.29	-61.968	-30.605
		TAK-385 10 mg-プラセボ	-32.81	-48.628	-17.001

治験総括報告書 Table 11.n（5.3.5.1-1）から引用
1) 治療期開始時

② 子宮体積

各評価時点での子宮体積の要約統計量を表 2.7.6.12-17 に、ベースラインからの変化率の本剤各群とプラセボ群の比較を表 2.7.6.12-18 に示した。

投与 12 週後の子宮体積のベースラインからの変化率の平均値（標準偏差）は、プラセボ群で 9.75（57.946）%、本剤 10 mg 群で-12.10（29.936）%、本剤 20 mg 群で-26.66（28.044）%、本剤 40 mg 群で-43.77（30.941）%であった。治療期を通して、プラセボ群ではほとんど変化がなかったが、本剤群では、投与 2 週後から縮小する傾向がみられ、その後投与期間及び投与量に依存して縮小が持続した。

また、子宮体積のベースラインからの変化率の本剤各群とプラセボ群の差は、本剤の投与量の増加に伴い大きくなった。

表 2.7.6.12-17　子宮体積の要約統計量（最大の解析対象集団）

	プラセボ (n=57)		TAK-385 10 mg (n=48)		TAK-385 20 mg (n=55)		TAK-385 40 mg (n=54)	
	実測値	ベースラインからの変化率	実測値	ベースラインからの変化率	実測値	ベースラインからの変化率	実測値	ベースラインからの変化率
ベースライン [1)]								
例数	56		48		54		53	
平均値	366.51		322.12		357.78		413.62	
標準偏差	276.607		285.002		304.669		361.576	
最小値	47.0		37.1		54.5		72.2	
中央値	262.95		212.00		264.15		291.10	
最大値	1281.6		1479.1		1577.4		1929.4	
投与 2 週後								
例数	56	56	48	48	55	54	54	53
平均値	384.88	7.36	305.07	-2.35	292.91	-13.99	298.02	-22.75
標準偏差	313.354	42.244	265.810	25.628	272.097	29.084	289.336	28.468
最小値	31.7	-64.8	33.0	-50.7	37.7	-64.4	47.2	-86.4
中央値	295.70	0.45	203.00	-4.05	206.00	-20.85	206.50	-26.10
最大値	1353.2	220.9	1219.2	96.2	1727.2	127.8	1746.1	92.5
投与 4 週後								
例数	56	56	47	47	55	54	54	53
平均値	381.17	8.98	258.10	-9.69	292.88	-18.65	271.31	-30.62
標準偏差	298.220	46.900	171.703	26.951	330.750	29.764	276.555	27.801
最小値	44.2	-54.2	21.4	-64.1	20.9	-86.3	35.1	-70.9
中央値	298.70	-0.55	220.70	-10.50	204.50	-25.55	178.30	-37.10
最大値	1334.5	238.0	789.5	45.6	1896.3	81.4	1646.8	63.8
投与 8 週後								
例数	56	55	47	47	53	52	54	53
平均値	380.19	4.28	259.64	-10.66	291.30	-22.30	227.84	-40.23
標準偏差	289.302	40.100	190.452	32.130	417.497	33.668	228.530	27.102
最小値	31.3	-51.5	19.3	-67.6	22.6	-82.1	28.6	-86.3
中央値	247.10	0.10	195.10	-8.00	174.50	-23.25	161.80	-43.80
最大値	1341.6	225.7	836.9	78.5	2274.4	60.2	1404.7	52.0
投与 12 週後								
例数	55	54	47	47	53	52	54	53
平均値	379.38	9.75	252.93	-12.10	262.06	-26.66	210.47	-43.77
標準偏差	300.058	57.946	175.064	29.936	325.268	28.044	210.488	30.941
最小値	47.5	-51.0	40.3	-65.7	21.6	-65.7	26.7	-83.5
中央値	248.10	1.20	205.60	-18.60	183.40	-30.10	162.75	-48.90
最大値	1377.9	281.5	695.3	76.9	2155.7	64.3	1207.6	69.6

治験総括報告書 Table 11.o（5.3.5.1-1）を一部改変

単位：cm^3

1) 治療期開始時

表 2.7.6.12-18　子宮体積のベースラインからの変化率（プラセボ群との比較）
（最大の解析対象集団）

			差	両側 95%信頼区間	
				下限	上限
子宮体積のベースライン[1)]からの変化率（%）	投与 2 週後	TAK-385 40 mg-プラセボ	-30.10	-43.860	-16.348
		TAK-385 20 mg-プラセボ	-21.34	-35.100	-7.589
		TAK-385 10 mg-プラセボ	-9.71	-23.585	4.167
	投与 4 週後	TAK-385 40 mg-プラセボ	-39.60	-54.347	-24.859
		TAK-385 20 mg-プラセボ	-27.63	-42.538	-12.723
		TAK-385 10 mg-プラセボ	-18.67	-34.010	-3.324
	投与 8 週後	TAK-385 40 mg-プラセボ	-44.51	-57.617	-31.404
		TAK-385 20 mg-プラセボ	-26.58	-40.815	-12.346
		TAK-385 10 mg-プラセボ	-14.94	-29.384	-0.497
	投与 12 週後	TAK-385 40 mg-プラセボ	-53.53	-71.381	-35.670
		TAK-385 20 mg-プラセボ	-36.42	-54.058	-18.773
		TAK-385 10 mg-プラセボ	-21.85	-40.472	-3.223

治験総括報告書 Table 11.p（5.3.5.1-1）から引用
1) 治療期開始時

5）血中ヘモグロビン（Hb）量

各評価時点での血中 Hb 量の要約統計量を表 2.7.6.12-19 に、ベースラインからの変化量の本剤各群とプラセボ群の比較を表 2.7.6.12-20 に、鉄剤の使用の有無で層別解析した血中 Hb 量の要約統計量を表 2.7.6.12-21 に示した。

投与 12 週後の血中 Hb 量のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、プラセボ群で 0.20（1.003）g/dL、本剤 10 mg 群で 0.35（1.055）g/dL、本剤 20 mg 群で 0.83（1.172）g/dL、本剤 40 mg 群で 0.93（1.191）g/dL であった。プラセボ群と比較して、本剤 20 mg 群及び 40 mg 群では血中 Hb 量の上昇がみられた。鉄剤の有無別で解析した結果、本剤群では鉄剤の有無にかかわらず、血中 Hb 量の上昇がみられた。

表 2.7.6.12-19　血中 Hb 量の要約統計量（最大の解析対象集団）

	プラセボ (n=57)		TAK-385 10 mg (n=48)		TAK-385 20 mg (n=55)		TAK-385 40 mg (n=54)	
	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量
ベースライン [1)]								
例数	57		48		55		54	
平均値	12.11		12.18		12.19		11.95	
標準偏差	1.504		1.159		1.389		1.694	
最小値	7.5		10.0		9.0		7.7	
中央値	12.30		12.15		12.30		12.25	
最大値	14.9		14.7		14.8		15.0	
投与 4 週後								
例数	57	57	48	48	55	55	54	54
平均値	12.15	0.03	12.56	0.38	12.82	0.63	12.43	0.48
標準偏差	1.518	0.983	1.191	0.888	1.486	0.954	1.649	0.827
最小値	8.5	-2.5	9.4	-1.1	9.6	-1.6	8.2	-1.1
中央値	12.20	0.00	12.50	0.25	13.00	0.50	12.80	0.45
最大値	14.5	2.9	14.9	3.2	16.0	3.4	15.1	2.9
投与 8 週後								
例数	56	56	47	47	53	53	54	54
平均値	12.33	0.13	12.55	0.34	12.91	0.76	12.79	0.84
標準偏差	1.554	1.174	1.164	0.847	1.377	1.034	1.548	0.978
最小値	6.5	-4.6	9.7	-1.6	9.2	-1.5	8.8	-0.8
中央値	12.70	0.05	12.50	0.40	13.10	0.60	13.25	0.80
最大値	15.2	3.6	14.9	2.1	15.8	4.7	15.2	4.4
投与 12 週後								
例数	55	55	47	47	53	53	54	54
平均値	12.42	0.20	12.55	0.35	12.98	0.83	12.88	0.93
標準偏差	1.353	1.003	1.350	1.055	1.204	1.172	1.382	1.191
最小値	8.6	-2.3	8.8	-2.2	9.3	-2.8	9.4	-1.1
中央値	12.50	0.00	12.80	0.20	13.10	0.70	13.05	0.85
最大値	15.1	2.7	15.3	2.8	15.6	3.6	15.1	4.8
後観察期								
例数	57	57	48	48	55	55	54	54
平均値	12.04	-0.08	12.15	-0.03	12.55	0.35	12.61	0.66
標準偏差	1.521	1.067	1.232	0.936	1.273	1.326	1.210	1.272
最小値	7.8	-4.0	8.9	-2.1	8.9	-4.7	9.4	-1.6
中央値	12.20	0.00	12.20	-0.05	12.70	0.20	12.95	0.40
最大値	15.4	2.6	15.1	2.7	14.6	3.7	14.5	5.6

治験総括報告書 Table 11.q（5.3.5.1-1）を一部改変
Hb：ヘモグロビン
単位：g/dL
1) 治療期開始時

表 2.7.6.12-20　血中 Hb 量のベースラインからの変化量（プラセボ群との比較）
（最大の解析対象集団）

			差	両側 95%信頼区間	
				下限	上限
血中 Hb 量のベースライン[1)]からの変化量（g/dL）	投与 4 週後	TAK-385 40 mg-プラセボ	0.44	0.102	0.787
		TAK-385 20 mg-プラセボ	0.60	0.237	0.962
		TAK-385 10 mg-プラセボ	0.35	-0.018	0.713
	投与 8 週後	TAK-385 40 mg-プラセボ	0.71	0.301	1.120
		TAK-385 20 mg-プラセボ	0.63	0.211	1.053
		TAK-385 10 mg-プラセボ	0.22	-0.191	0.624
	投与 12 週後	TAK-385 40 mg-プラセボ	0.73	0.314	1.149
		TAK-385 20 mg-プラセボ	0.63	0.215	1.046
		TAK-385 10 mg-プラセボ	0.15	-0.258	0.552
	後観察期	TAK-385 40 mg-プラセボ	0.74	0.296	1.177
		TAK-385 20 mg-プラセボ	0.43	-0.020	0.880
		TAK-385 10 mg-プラセボ	0.05	-0.340	0.444

治験総括報告書 Table 11.r（5.3.5.1-1）から引用
Hb：ヘモグロビン
1) 治療期開始時