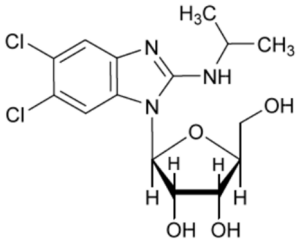
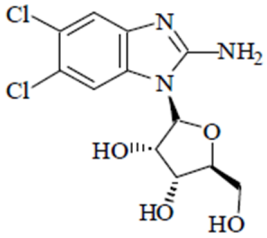
目次

略号一覧表 2
2.5 臨床に関する概括評価 2.5.1-1
2.5.1 製品開発の根拠 2.5.1-1
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 2.5.2-1
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 2.5.3-1
2.5.4 有効性の概括評価 2.5.4-1
2.5.5 安全性の概括評価 2.5.5-1
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 2.5.6-1
2.5.7 参考文献 2.5.7-1

略号一覧表

略号	一般名（略称）	化学構造式	由来
TAK-620	マリバビル		原薬
VP 44469	－		主要代謝物

略号一覧表（続き）

略号	略していない表現又は説明
AUC	area under the plasma concentration-time curve（血漿中濃度－時間曲線下面積）
AUC_{day}	area under the plasma concentration-time curve from 0 to 24 hours on the day of the adverse event（有害事象発現日における投与後 0 から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積）
AUC_{∞}	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity, calculated using the observed value of the last quantifiable concentration（投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積）
AUC_{ss}	area under the plasma concentration-time curve at steady state（最終投与日における投与後 0 から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積）
$AUC_{\tau,ss}$	area under the plasma concentration-time curve during a dosing interval, at steady state（定常状態における 1 投与間隔内の血漿中濃度－時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein（－）
BID	twice daily（1 日 2 回）
C_{12}	plasma concentration at nominally 12 hours postdose（投与後 12 時間の血漿中濃度）
C_{avg}	average plasma concentration on each study day（各試験日の平均血漿中濃度）
C_{max}	maximum observed plasma concentration（最高血漿中濃度）
C_{maxday}	maximum observed plasma concentration from 0 to 24 hours on the day of the adverse event（有害事象発現日における投与後 0 から 24 時間までの最高血漿中濃度）
$C_{max,ss}$	maximum observed plasma concentration during a dosing interval, at steady state（定常状態における最高血漿中濃度）
C_{τ}	plasma concentration at the end of a dosing interval, at steady state（定常状態における血漿中トラフ濃度）
C_{trough}	observed plasma concentration at the end of a dosing interval（血漿中トラフ濃度）
$C_{trough,ss}$	observed plasma concentration at the end of a dosing interval, at steady state（定常状態における血漿中トラフ濃度）
CLcr	creatinine clearance（クレアチニンクリアランス）
CL/F	apparent clearance after extravascular administration, calculated using the observed value of the last quantifiable concentration（見かけの全身クリアランス）
CMV	cytomegalovirus（サイトメガロウイルス）
CYP	cytochrome P450（チトクローム P450）
DNA	deoxyribonucleic acid（デオキシリボ核酸）
EC_{50}	50% effective concentration（50%有効濃度）
GCP	Good Clinical Practice（医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令）
HIV	human immunodeficiency virus（ヒト免疫不全ウイルス）
HSCT	hematopoietic stem cell transplant（造血幹細胞移植）
IAT	investigator-assigned anti-CMV treatment（治験担当医師が選択する他の抗 CMV 薬）
λ_z	terminal disposition phase rate constant（終末相における消失速度定数）
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities（ICH 国際医薬用語集）
OCT	organic cation transporter（－）
PBPK	physiologically based pharmacokinetic（生理学的薬物速度論）
PBRER	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report（定期的ベネフィット・リスク評価報告）
PCR	polymerase chain reaction（ポリメラーゼ連鎖反応）
P-gp	P-glycoprotein（P 糖タンパク質）
PPI	proton pump inhibitors（プロトンポンプ阻害薬）
qPCR	quantitative polymerase chain reaction（定量的ポリメラーゼ連鎖反応）
RAS	resistance-associated amino acid substitution（耐性関連アミノ酸置換）
SOT	solid organ transplant（固形臓器移植）

略号	略していない表現又は説明
$t_{1/2z}$	terminal disposition phase half-life（終末相における消失半減期）
TEAE	treatment-emergent adverse event（試験治療下で発現した有害事象）
UGT	uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase（ウリジン 5'-二リン酸グルクロン酸転移酵素）
V/F	apparent volume of distribution（見かけの分布容積）

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 申請医薬品の薬理学的分類

マリバビル（以下、TAK-620）は、サイトメガロウイルス（CMV）に対する新規の作用機序を有する、強力かつ選択的で経口投与可能なベンゾイミダゾールリボシド抗ウイルス薬である。既存の抗CMV治療薬がいずれもCMVのDNAポリメラーゼを阻害するのとは異なり、TAK-620は、UL97遺伝子によりコードされるキナーゼを標的とし、DNA複製又はカプシドの核外放出などの過程で必要なキナーゼ活性を阻害する[1]。そのため、TAK-620はウイルスDNAポリメラーゼ変異による薬剤耐性化の影響を受けにくく、特定のウイルスDNAポリメラーゼ変異を有する株に対しても活性を示す。UL97は、ガンシクロビルが活性型のガンシクロビル三リン酸に変換される過程で最初にガンシクロビルをリン酸化するキナーゼと同じ酵素であるため、抗ウイルス標的分子として十分な知見が得られている[2]。ガンシクロビルが活性型としてDNAポリメラーゼ阻害薬となるためにUL97キナーゼによるリン酸化を必要とするのに対し、TAK-620はUL97キナーゼを直接阻害する。In vitro試験及び臨床試験のいずれにおいても、ガンシクロビル、ホスカルネット若しくはcidofovir（国内未承認）又はこれらの薬剤の併用投与に抵抗性を示すCMV株は、TAK-620に対して感受性を示した[3][4]。以上のことから、TAK-620は既存の抗CMV薬に難治性のCMV感染症の治療に有用と考えられる。

2.5.1.2 目標適応症の臨床的・病態生理学的側面

2.5.1.2.1 サイトメガロウイルス感染／感染症

CMV感染症は、CMVの初感染、再感染又は再活性化によって起こる病態で、感染と感染症は異なることを明確にする必要がある。CMV感染（CMV infection）とは、血液やその他の検体から体内にCMVが同定される状態を意味し、臓器障害など臨床症状を伴うCMV感染症（CMV disease、CMV end-organ disease）からは区別される。CMV感染は、CMV感染症の前段階にあるが、CMV感染がすべてCMV感染症に移行するわけではない。CMVは、通常、幼少時に不顕性感染の形で潜伏感染し、免疫抑制状態に再活性化し、種々の病態を引き起こす。感染経路としては、唾液、尿又は母乳を介しての感染の他、輸血、性行為による感染もみられる[5]。

臓器移植（SOT）及び造血幹細胞移植（HSCT）後のCMV感染は罹患率がかなり高く、移植後にCMV感染を発症していない患者と比較して死亡リスクが高く、さらに、医療費の増加とも関連している[5][6][7][8][9][10]。CMV感染は、SOT患者では直接的にも間接的にも臓器障害及び高い死亡率の主な原因となる[8]。CMV感染を有する同種HSCT患者の死亡リスクはCMV感染を有しないHSCT患者より約2倍高かった[11]。

CMV感染／感染症の病態に、海外及び日本で差異は認められない。移植後のCMV感染は、ドナー組織からのCMVの感染又は移植レシピエントにおいて潜伏感染しているCMVの再活性化によって生じる。CMV感染のリスクは、ドナー及びレシピエントのCMVの血清学的状態、移植臓器の種類、宿主の免疫抑制の状態、ウイルス因子など多くの因子により影響を受ける。HSCTでは、CMV抗体陰性レシピエントにCMV抗体陽性ドナーから移植した場合のCMV感染率は20%～30%であり[12][13]、CMV抗体陽性レシピエントでは予防措置を実施し

ない場合に約 80%で CMV が再活性化、20%～35%で CMV 感染症に移行し[13]、予防措置を実施した場合でも 37.5%～52.1%で CMV が再活性化するとの報告がある[14][15]。また、SOT では、CMV 抗体陰性レシピエントに CMV 抗体陽性ドナーから腎移植した場合の CMV 感染率及び CMV 感染症発症率は、抗 CMV 薬の予防投与を行わなかった場合にはいずれも 45%、標準的な 3 ヵ月間の予防投与を行った場合にはそれぞれ 20%及び 3%との報告があるが[16]、予防投与時は移植後 6 ヵ月以降の晩期感染が好発することが知られており[17]、予防投与後も CMV 感染及び感染症の発症リスクが残存している。

CMV 感染の直接的な影響として、CMV 複製、播種、特定臓器の組織への侵襲の結果、肺炎、胃腸炎、肝炎、脳炎及び網膜炎などの臨床症状が生じる。組織侵襲性 CMV 感染症又は CMV 症候群として現れる直接的な影響に加えて、CMV 感染は間接的な影響も及ぼす。ウイルス自体の一般的な免疫抑制作用に加え[18]、移植の導入及び維持に使用される治療の免疫抑制作用又はリンパ球減少作用により、侵襲性細菌感染又は真菌感染を発症し、致死的転帰を辿り得る[19][20][21]。

CMV 感染のその他の重要な間接的影響として、心血管イベント[22]、BK ウイルスの再活性化[23]及び推算糸球体濾過量の低下[24]などがある。また、免疫能が低下し、CMV 抗体陽性ドナーからの同種移植組織の細胞内に潜伏ウイルスが存在する結果、CMV が移植臓器に伝播する傾向がある。さらに、CMV 感染は、炎症性サイトカインの産生を促進することにより、移植組織の炎症を助長し、移植片の機能及び生命に悪影響を及ぼす[25]。

動物及びヒトを対象とした試験では、CMV 感染はあらゆる種類の SOT における急性及び慢性の移植不全の増悪に寄与することが示されており[26][27]、肺、心、肝又は腎移植後の CMV 複製と移植片拒絶反応のリスクの高さとの間に関連が報告されている（ハザード比：それぞれ 5.83、2.60、2.21 及び 1.58）。CMV 感染の相対リスクは、腎臓で最も低く肺で最も高く、臓器の種類により差があることが明らかになったが、無症候性 CMV 感染患者と症候性 CMV 感染患者との間に有意な差は認められなかった[27]。低レベルの CMV 複製であっても、SOT 患者における急性及び慢性同種移植片拒絶反応などの合併症を引き起こす可能性があることが報告されている[28]。

また、経済的影響も重要な問題であり、CMV 感染の経済的影響を評価した研究では、移植後の CMV 管理のための医療資源の高い利用率及び医療費の増加がみられた[29][30]。

2.5.1.2.2 サイトメガロウイルス感染／感染症の治療

現在、国内で承認されている CMV 感染の治療に用いられる抗 CMV 薬並びにその効能又は効果を表 2.5.1.2-1 に示した。

移植後の CMV 感染の管理においては、血漿中 CMV DNA を検出不能なレベルまで減少させることにより、免疫抑制期間中の疾患進行及び合併症の発生を予防することが重要であり、国内では、標準治療として、ガンシクロビル／バルガンシクロビルが使用される。また、ホスカルネットは、HSCT 後の CMV 感染／感染症に対して、ガンシクロビル／バルガンシクロビルの治療に効果不十分又は忍容性に問題があると考えられる場合に使用される。海外においても同様に、ガンシクロビル／バルガンシクロビル、ホスカルネット及び cidofovir が使用されている。これらの薬剤は、通常の用量で投与された場合に移植後の CMV 感染患者のウイルス量を減少させるが、ガンシクロビル／バルガンシクロビルによる骨髄抑制及びホス

カルネットによる腎機能障害等の重大な副作用により、投与期間が制限されることがある[31][32][33]。これら重大な副作用は、骨髄が著しく抑制されている HSCT 患者、臓器拒絶反応（SOT 患者）又は移植片対宿主病（HSCT 患者）を予防するために免疫抑制剤の投与を継続している患者及び腎臓又は他の臓器に障害を与える可能性のある他の治療を必要とする患者（HSCT 及び SOT 患者）において特に懸念される。ガンシクロビル／バルガンシクロビルは、高度の好中球減少などの重大な骨髄抑制を発現することが報告されており、全生存期間の悪化と関連している[33]。ホスカルネットは、重大な腎毒性及び生命を脅かす可能性のある電解質異常を発現することが報告されている[34]。近年、より忍容性の高い CMV 感染症の発症抑制を目的としたレテルモビルが開発され、「同種 HSCT 患者における CMV 感染症の発症抑制」を適応として承認された。レテルモビルの予防投与を受ける患者数は増加していると考えられるが、レテルモビルを予防投与した場合、移植後早期にウイルス抗原に曝露されないことにより、CMV 特異的免疫構築が遅延し、移植後 100 日以降の再活性化が増加することに注意が必要である[35]。

また、ガンシクロビル／バルガンシクロビル及びホスカルネットに共通する作用機序である、UL54 遺伝子によりコードされる DNA ポリメラーゼの活性阻害により、交差耐性が発現しやすくなる[36]。既存の抗 CMV 薬に対する薬剤耐性は、移植片の喪失や、一部の移植患者では死亡につながる可能性がある。移植後に、ガンシクロビルの予防的経口投与を 100 日間受けたドナー陽性／レシピエント陰性の腎臓、肝臓又は膵臓のレシピエントの 7%にガンシクロビル耐性 CMV 感染症が発現した[37]。ガンシクロビル耐性は、CMV 感染症の 20%を占め、発生時期が遅く（移植後中央値：10 ヵ月）[36]、より強力な免疫抑制と関連し、臨床的に重大な懸念と考えられている。したがって、薬剤耐性及び既存の抗 CMV 薬による重度の治療制限毒性によって、HSCT 及び SOT 患者の CMV 感染／感染症における、現在の治療選択肢よりも実質的に有益な治療法に対するアンメットメディカルニーズが明らかとなっている[34]。

ガンシクロビル／バルガンシクロビルの増量、免疫抑制作用の低減又は使用可能な抗ウイルス薬の併用又は切り替えなどにより、既存の抗 CMV 薬に対する耐性の発現を抑制又は低減することや、血液毒性の対策のための増殖因子の投与又は腎毒性を最小限に抑えるための減量により副作用を改善することは可能であるが、一部の患者では治療の選択肢を使い切り、最終的に CMV 感染／CMV 感染症の結果として、移植片の喪失又は死亡に至ることがある[38][39]。また、既存の抗 CMV 薬による副作用対策又は有効性が不十分といった理由で、免疫抑制剤を減らすことにより、患者に深刻な結果をもたらす臓器拒絶のリスクが生じることもある。そのため、移植後の難治性又は抵抗性 CMV 感染患者では、新規の作用機序を有し、良好な安全性プロファイルを有する抗ウイルス薬に対する大きなアンメットメディカルニーズが存在する。理想的な薬剤は、免疫抑制剤の高用量投与期間中に発現する CMV 血症の治療において十分な安全性を有し、既存の抗 CMV 療法を無効とする耐性変異を有する CMV 感染症患者に有効であることが求められる。既存の抗 CMV 薬による移植後の CMV 感染の管理において、治療特異的な副作用（好中球減少及び腎毒性等）及び難治性の CMV 発現などの課題がある。抵抗性は SOT 患者の最大 8.4%[40]及び HSCT 患者の最大 5.0%[41]、難治性は SOT 患者の最大 25.5%[42]にみられており、難治性の CMV 感染症の治療に効果的な選択肢は限られている[34]。

表 2.5.1.2-1　国内で承認されている CMV 感染に用いられる抗 CMV 薬並びに効能又は効果

一般名（剤形）	効能・効果
ガンシクロビル （点滴静注）	下記における CMV 感染症 後天性免疫不全症候群 臓器移植（造血幹細胞移植も含む） 悪性腫瘍
バルガンシクロビル塩酸塩 （錠剤／ドライシロップ）	下記における CMV 感染症 後天性免疫不全症候群 臓器移植（造血幹細胞移植も含む） 悪性腫瘍 臓器移植（造血幹細胞移植を除く）における CMV 感染症の発症抑制
ホスカルネットナトリウム水和物 （点滴静注）	後天性免疫不全症候群（エイズ）患者における CMV 網膜炎 造血幹細胞移植患者における CMV 血症及び CMV 感染症 造血幹細胞移植後のヒトヘルペスウイルス 6 脳炎 ＜効能・効果に関連する使用上の注意＞ 本剤は、造血幹細胞移植患者における CMV 血症及び CMV 感染症において、他剤の治療効果が不十分又は忍容性に問題があると考えられる場合に投与すること。
	下線部：申請効能又は効果に関連する効能又は効果

CMV：サイトメガロウイルス

2.5.1.3 TAK-620 の開発意義及び臨床的位置づけ

TAK-620 は新規の作用機序により、既存の抗 CMV 薬治療に難治性を示す CMV 感染症の治療が可能となる。TAK-620 の臨床開発では、移植後 CMV 感染において、前治療に対する抵抗性の有無にかかわらず、TAK-620 の投与により一貫したウイルス学的効果が認められた。

また、TAK-620 を最大で 1,200 mg の用量で 1 日 2 回（BID）（第 3 相試験の 3 倍）まで、最長 24 週間（第 3 相試験の 3 倍）まで投与しても、既存の抗 CMV 薬で報告される臨床的に重大な副作用である好中球減少症及び腎毒性との関連は認められておらず、第 3 相試験で用いた 400 mg BID を 8 週間投与したときの安全性プロファイルと大きな違いはみられなかったことから、移植後の CMV 感染の治療に使用されている既存の抗 CMV 薬と比較して、安全性上の利点があることが示された。さらに、ガンシクロビル及びホスカルネットの投与経路が静脈内投与であるのに対し、TAK-620 は経口投与が可能であり、利便性が高い薬剤である。

以上のことから、移植後 CMV 感染治療の選択肢を増やすことは重要であり、HSCT 又は SOT 患者の難治性の移植後 CMV 感染／感染症治療におけるアンメットメディカルニーズに対する新たな治療選択肢になる TAK-620 の有用性は高いと考えられた。

2.5.1.4 臨床開発計画

2.5.1.4.1 臨床開発の経緯

TAK-620 の開発経緯を表 2.5.1.4-1 に示した。

TAK-620 の臨床試験は海外で先行して開始され、HSCT 又は SOT 患者における既存の抗 CMV 治療（ガンシクロビル、バルガンシクロビル、ホスカルネット又は cidofovir）に難治性又は抵抗性の CMV 感染／感染症を対象とした海外第 3 相非盲検試験（SHP620-303 試験）の結果により、米国では「ガンシクロビル、バルガンシクロビル、cidofovir 又はホスカルネットによる治療に難治性（遺伝子型耐性の有無は問わない）の移植後の CMV 感染／CMV 感染症を有する成人及び小児患者（12 歳以上、体重 35 kg 以上）の治療」の効能・効果により 2021

年 11 月に承認された。また、欧州においては「ガンシクロビル、バルガンシクロビル、cidofovir 又はホスカルネットを含む 1 種類以上の前治療に抵抗性及び／又は難治性の移植後 CMV 感染及び／又は感染症を有する成人患者の治療」を効能・効果として 2022 年 11 月に承認された。その他に、英国及びカナダ等においても既存治療に難治性の CMV 感染／感染症に対する治療薬として承認されている。

国内開発においては、日本人健康被験者と非ヒスパニック系白人健康被験者を対象とした第 1 相試験（TAK-620-1020 試験）の成績を踏まえ、国内第 3 相非盲検試験（TAK-620-3001 試験）を実施した。

TAK-620-3001 試験では、日本人の HSCT 又は SOT 患者における CMV 感染／感染症を有する被験者を対象に、TAK-620 400 mg BID を投与したときの有効性、安全性及び薬物動態を評価した。本試験の被験者には、無症候性 CMV 感染を有する患者に加えて、既存の抗 CMV 治療（ガンシクロビル、バルガンシクロビル又はホスカルネット）に難治性又は抵抗性の症候性 CMV 感染を有する患者も含めた。

今般、TAK-620-3001 試験の結果が得られたことから、SHP620-303 試験の結果も踏まえ、製造販売承認申請を行うこととした。

表 2.5.1.4-1　国内及び海外の臨床開発の経緯

地域	相	治験相談又は試験（試験番号）	資料区分	実施時期	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
		[redacted]相談（[redacted]）	―	20[redacted]年[redacted]月												
海外	2	HSCT 又は SOT 患者における既存の抗 CMV 治療に難治性又は抵抗性の CMV 感染／感染症を対象とした用量設定試験（SHP620-202 試験）	評価	2012 年 7 月～2014 年 12 月												
海外	3	HSCT 又は SOT 患者における既存の抗 CMV 治療に難治性又は抵抗性の CMV 感染／感染症を対象とした非盲検試験（SHP620-303 試験）	評価	2016 年 12 月～2020 年 8 月												
海外	2	HSCT 又は SOT 患者における無症候性 CMV 感染を対象とした用量設定試験（SHP620-203 試験）	参考	2012 年 5 月～2014 年 7 月												
海外	3	HSCT 患者における無症候性 CMV 感染を対象とした二重盲検試験（SHP620-302 試験）	参考	2017 年 4 月～2022 年 7 月												
海外	1	日本人健康成人対象単回投与試験（TAK-620-1020 試験）	評価	2020 年 8 月～2020 年 11 月												
国内	3	HSCT 又は SOT 患者における CMV 感染／感染症を対象とした非盲検試験（TAK-620-3001 試験）	評価	2022 年 1 月～2023 年 6 月												

CMV：サイトメガロウイルス、HSCT：造血幹細胞移植、SOT：固形臓器移植

2.5.1.4.2 臨床データパッケージ

国内の臨床試験データパッケージを表 2.5.1.4-2 に示した。

日本人の HSCT 又は SOT 患者の CMV 感染／感染症を対象とした国内第 3 相非盲検試験（TAK-620-3001 試験）並びに HSCT 又は SOT 患者における既存の抗 CMV 治療に難治性又は抵抗性の CMV 感染／感染症を対象とした海外第 2 相用量設定試験（SHP620-202 試験）及び海外第 3 相非盲検試験（SHP620-303 試験）を有効性及び安全性を検討した評価資料とした。また、日本人の薬物動態を検討した海外第 1 相単回投与試験（TAK-620-1020 試験）を評価資料とした。また、無症候性 CMV 感染を対象とした海外第 2 相用量設定試験（SHP620-203 試験）、海外第 3 相二重盲検試験（SHP620-302 試験）及びその他臨床薬理試験等を参考資料とした。

なお、本申請資料に用いたすべての臨床試験は、ヘルシンキ宣言及び医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）のもとに実施した。

表 2.5.1.4-2　臨床試験データパッケージ

試験番号（地域）	相	試験の目的	用法・用量	資料区分 添付資料番号
バイオアベイラビリティ試験				
TAK-620-1025（海外）	1	健康成人を対象として市販予定製剤（錠剤 IV）を用いて食事の影響を検討する。	TAK-620 の市販予定製剤（錠剤 IV）400 mg を絶食下で単回経口投与又は低脂肪／低カロリー食後若しくは高脂肪／高カロリー食後に単回経口投与	参考 5.3.1.1-1
1263-104（海外）	1	健康成人を対象として相対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響を検討する（錠剤 I 及び II）。	TAK-620 の錠剤 I 400 mg を絶食下で、錠剤 II 400 mg を絶食下で、又は錠剤 II 400 mg を中程度の高脂肪食摂取後に単回経口投与	参考 5.3.1.1-2
1263-109（海外）	1	健康成人を対象として相対的バイオアベイラビリティ及び制酸剤の影響を検討する（錠剤 III 及び粉砕した錠剤 III）。	TAK-620 100 mg の錠剤（錠剤 III）又は粉砕した錠剤を絶食下で単回経口投与	参考 5.3.1.1-3
TAK-620-1019（海外）	1	健康成人を対象として相対的バイオアベイラビリティを検討する（小児用製剤候補及び錠剤 IV）。	TAK-620 の錠剤 IV 又は 2 種類の小児用経口懸濁液用散剤（32.5% w/w 及び 36.1% w/w）200 mg を絶食下で単回経口投与	参考 5.3.1.1-4
健康被験者における薬物動態及び初期忍容性試験				
CMAB1001（海外）	1	健康成人男性を対象として単回投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態を検討する。	TAK-620 50、100、200、400、800 及び 1600 mg（初回投与量 50 mg）又は対応するプラセボを絶食下で単回経口投与	参考 5.3.3.1-1
1263-106（海外）	1	健康成人を対象としてマスバランス及び代謝物を検討する。	[^{14}C]-TAK-620（200 nCi）400 mg を含むクエン酸溶液 10 mL（pH 2.10）を経鼻胃管で単回投与	参考 5.3.3.1-2
患者における薬物動態及び初期忍容性試験				
CMAB1002（海外）	1	HIV 感染成人男性を対象として安全性、忍容性、薬物動態及び食事の影響を検討する。	第 1～4 期：各期に TAK-620 100、400、800 若しくは 1600 mg 又はプラセボを絶食下で単回経口投与 第 5 期：TAK-620 400 mg を食後に単回経口投与	参考 5.3.3.2-1
CMAA1003（海外）	1	無症候性の CMV 排出を伴う HIV 感染成人男性を対象として反復投与したときの忍容性、抗 CMV 活性及び薬物動態を検討する。	Main 群：TAK-620 100 mg TID、200 mg TID、400 mg TID 又は 600 mg BID を 28 日間経口投与 Satellite 群：TAK-620 100 mg TID、200 mg TID、400 mg TID、900 mg BID、1,200 mg BID 又は対応するプラセボを 28 日間経口投与	参考 5.3.3.2-2

表 2.5.1.4-2　臨床試験データパッケージ（続き）

試験番号 （地域）	相	試験の目的	用法・用量	資料区分 添付資料番号
CMAA1004 （海外）	1	HIV 感染成人男性を対象として眼内への浸透性を検討する。	TAK-620 800 mg TID を 7 日間経口投与後 Day 8 に 800 mg を単回経口投与、又は 1,200 mg BID を 7 日間経口投与後 Day 8 に 1,200 mg を単回経口投与	参考 5.3.3.2-3
内因性要因を検討した薬物動態試験				
TAK-620-1020 （海外）	1	日本人及び白人健康成人を対象として単回投与したときの薬物動態、安全性及び忍容性を検討する。日本人における用量比例性を検討する。	白人：TAK-620 400 mg を絶食下で単回経口投与 日本人：投与期 1 では TAK-620 400 mg を絶食下で単回経口投与、投与期 2 及び 3 では TAK-620 200 及び 800 mg を絶食下で単回経口投与	評価 5.3.3.3-1
1263-101 （海外）	1	腎機能正常者及び腎機能障害者（軽度、中等度及び高度）を対象として薬物動態、安全性及び忍容性を検討する。	TAK-620 400 mg を絶食下で単回経口投与	参考 5.3.3.3-2
1263-103 （海外）	1	肝機能正常者及び中等度肝機能障害者を対象として薬物動態、安全性及び忍容性を検討する。	TAK-620 200 mg を絶食下で単回経口投与	参考 5.3.3.3-3
外因性要因を検討した薬物動態試験				
1263-100 （海外）	1	健康成人を対象として CYP プローブ基質（CYP1A2、2C9、2C19、2D6 及び 3A）との薬物相互作用を検討する。	TAK-620 400 mg 又はプラセボを BID で 10 日間経口投与 Day -4 及び Day 7 にミダゾラムシロップ 0.075 mg/kg を絶食下で経口投与（Day 7 は、TAK-620 又はプラセボの朝の投与後約 1 時間に投与）。Day -4 及び Day 7 のミダゾラムの投与後約 3 時間に以下のすべてを経口投与。 · カフェイン 2 mg/kg（50 mg 単位の最も近い値に丸める） · ワルファリン 10 mg 及びビタミン K 10 mg · オメプラゾール 40 mg · デキストロメトルファン 30 mg	参考 5.3.3.4-1
1263-102 （海外）	1	健康成人を対象としてケトコナゾールとの薬物相互作用を検討する。	各期に TAK-620 400 mg を単独で又はケトコナゾール 400 mg と併用して単回経口投与	参考 5.3.3.4-2
1263-105 （海外）	1	腎移植後安定期の患者を対象としてタクロリムスとの薬物相互作用を検討する。	TAK-620 400 mg 又はプラセボ、及びタクロリムスを Day 1～Day 7 朝まで BID で経口投与	参考 5.3.3.4-3
1263-107 （海外）	1	健康成人を対象としてボリコナゾールとの薬物相互作用を検討する。	ボリコナゾールを Day -5 に 400 mg BID 及び Day -4～Day 7 朝まで 200 mg BID、TAK-620 400 mg 又はプラセボを Day 1～Day 7 朝まで BID で経口投与	参考 5.3.3.4-4
1263-110 （海外）	1	健康成人を対象としてリファンピシンとの薬物相互作用を検討する。	Day 1～3 は TAK-620 400 mg BID、Day 4～12 はリファンピシン 600 mg QD、Day 13～15 は TAK-620 400 mg BID 及びリファンピシン 600 mg QD を併用投与	参考 5.3.3.4-5
SHP620-115 （海外）	1	健康成人を対象としてジゴキシン及びデキストロメトルファンとの薬物相互作用を検討する。	Day 1 はジゴキシン 0.5 mg 及びデキストロメトルファン 30 mg 絶食下で単回経口投与、Day 8～15 は TAK-620 400 mg を BID で経口投与、Day 13 の朝は TAK-620、ジゴキシン及びデキストロメトルファンを絶食下で併用投与	参考 5.3.3.4-6
健康被験者における薬力学試験及び薬物動態／薬力学試験				
1263-108 （海外）	1	健康成人を対象として心電図への影響（QTc 延長）を検討する。	各投与期にプラセボ、TAK-620 100 mg、TAK-620 1,200 mg 又はモキシフロキサシン 400 mg を絶食下で単回経口投与	参考 5.3.4.1-1

表 2.5.1.4-2　臨床試験データパッケージ（続き）

試験番号（地域）	相	試験の目的	用法・用量	資料区分 添付資料番号
申請する適応症に関する比較対照試験				
SHP620-203（海外）	2	HSCT 又は SOT 患者における無症候性 CMV 感染を対象として TAK-620 とバルガンシクロビルの安全性及び抗 CMV 活性を比較して検討する。	TAK-620 群：TAK-620 400、800 又は 1200 mg BID を最長 12 週間経口投与 バルガンシクロビル群：バルガンシクロビル〔Week 1～3：900 mg BID、Week 3～900 mg QD）（腎機能に応じて用量調節）〕を最長 12 週間経口投与	参考 5.3.5.1-1
SHP620-303（海外）	3	HSCT 又は SOT 患者における既存の抗 CMV 治療に難治性又は抵抗性の CMV 感染／感染症を対象として TAK-620 と IAT の有効性及び安全性を比較して検討する。	TAK-620 群：TAK-620 400 mg BID を 8 週間経口投与 IAT 群：静注ガンシクロビル／経口バルガンシクロビル、静注ホスカルネット又は静注 cidofovir のうち 1 又は 2 種類を 8 週間投与。IAT 群に割り付けられた被験者の一部は、レスキュー療法として TAK-620 400 mg BID を 8 週間経口投与。	評価 5.3.5.1-2
SHP620-302（海外）	3	HSCT 患者における無症候性 CMV 感染を対象として TAK-620 とバルガンシクロビルの有効性及び安全性を比較して検討する。	TAK-620 群：プラセボ及び TAK-620 400 mg BID を 8 週間経口投与 バルガンシクロビル群：プラセボ及び腎機能に応じてバルガンシクロビル 900 mg、450 mg BID 又は 450 mg QD のいずれかを 8 週間経口投与（バルガンシクロビルの投与量は、腎機能障害及び好中球減少症により調整）	参考 5.3.5.1-3
非対照試験				
SHP620-202（海外）	2	HSCT 又は SOT 患者における既存の抗 CMV 治療に難治性又は抵抗性の CMV 感染／感染症を対象として安全性及び抗 CMV 活性を検討する。	TAK-620 400、800 又は 1200 mg BID を最長 24 週間経口投与	評価 5.3.5.2-1
TAK-620-3001（国内）	3	日本人の HSCT 又は SOT 患者における CMV 感染／感染症を対象として有効性、安全性及び薬物動態を検討する。	TAK-620 400 mg BID を 8 週間経口投与	評価 5.3.5.2-2

BID：1 日 2 回、CMV：サイトメガロウイルス、CYP：チトクローム P450、HIV：ヒト免疫不全ウイルス、HSCT：造血幹細胞移植、IAT：治験担当医師が選択する他の抗 CMV 薬、QD：1 日 1 回、QTc：補正した QT 間隔、SOT：固形臓器移植、TID：1 日 3 回

2.5.1.4.3 国内開発に関する規制当局との協議

[redacted]相談（[redacted]）（令和[redacted]年[redacted]月[redacted]日、受付番号：[redacted]）を実施し、[redacted]を対象とした[redacted]及び[redacted]及び[redacted]又は[redacted]を対象とした[redacted]及び[redacted]並びに[redacted]及び[redacted]の結果に基づき、[redacted]を含む[redacted]における[redacted]、[redacted]及び[redacted]について相談した。

本相談において、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）は[redacted]の結果に基づき[redacted]すること

は[redacted]との考えを示した。また、[redacted]及び[redacted]の結果を本邦に外挿することにより[redacted]については、[redacted]を含む[redacted]し、[redacted]の結果と[redacted]の結果の[redacted]という考えを示した。[redacted]及び[redacted]において期待される[redacted]が認められた場合には、[redacted]という意見を示した。なお、[redacted]において、[redacted]の検討は[redacted]との見解を示した。

これらの助言を踏まえ、[redacted]を実施した。

2.5.1.5 参考文献

[1] Steingruber M, Marschall M. The cytomegalovirus protein kinase pUL97: host interactions, regulatory mechanisms and antiviral drug targeting. Microorganisms. 2020;8:515.

[2] Sullivan V, Talarico CL, Stanat SC, Davis M, Coen DM, Biron KK. A protein kinase homologue controls phosphorylation of ganciclovir in human cytomegalovirus-infected cells. Nature. 1992;358:162-4.

[3] Drew WL, Miner RC, Marousek GI, Chou S. Maribavir sensitivity of cytomegalovirus isolates resistant to ganciclovir, cidofovir or foscarnet. J Clin Virol. 2006;37:124-7.

[4] Strasfeld L, Lee I, Tatarowicz W, Villano S, Chou S. Virologic characterization of multidrug-resistant cytomegalovirus infection in 2 transplant recipients treated with maribavir. J Infect Dis. 2010;202:104-8.

[5] 一般社団法人日本造血・免疫細胞療法学会．造血細胞移植ガイドライン　ウイルス感染症の予防と治療　サイトメガロウイルス感染症（第 5 版）．2022 年 6 月．2023 年 10 月 10 日閲覧．https://www.jstct.or.jp/uploads/files/guideline/01_03_01_cmv05.pdf（添付なし）

[6] 安藤潔、森毅彦．サイトメガロウイルス感染と造血障害．日本内科学会雑誌．1998;87(2):154-8.

[7] Takenaka K, Nishida T, Asano-Mori Y, Oshima K, Ohashi K, Mori T, et al. Cytomegalovirus reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is associated with a reduced risk of relapse in patients with acute myeloid leukemia who survived to day 100 after transplantation: the Japan society for hematopoietic cell transplantation transplantation-related complication working group. Biol. Blood Marrow Tranplant. 2015;21:2008-16.

[8] Biron KK. Antiviral drugs for cytomegalovirus diseases. Antiviral Res. 2006;71:154-63.

[9] Falagas ME, Paya C, Ruthazer R, Badley A, Patel R, Wiesner R, et al. Significance of cytomegalovirus for long-term survival after orthotopic liver transplantation: a prospective derivation and validation cohort analysis. Transplantation. 1998;66:1020-8.

[10] San Juan R, Aguado JM, Lumbreras C, Fortun J, Muñoz P, Gavalda J, et al. Impact of current transplantation management on the development of cytomegalovirus disease after renal transplantation. Clin Infect Dis.2008;47:875-82.

[11] Giménez E, Torres I, Albert E, Piñana JL, Hernández-Boluda JC, Solano C, et al. Cytomegalovirus (CMV) infection and risk of mortality in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (Allo-HSCT): A systematic review, meta-analysis, and meta-regression analysis. Am J Transplant. 2019;19:2479-94.

[12] Trenschel R, Ross S, Hüsing J, Ottinger H, Elmaagacli A, Roggendorf M, et al. Reduced risk of persisting cytomegalovirus pp65 antigenemia and cytomegalovirus interstitial pneumonia following allogeneic PBSCT. Bone Marrow Transplant. 2000;25:665-72.

[13] Ljungman P, Hakki M, Boeckh M. Cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients. Hematol Oncol Clin North Am. 2011;25:151-69.

[14] Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, Maertens J, Dadwal SS, Duarte RF, et al. Letermovir prophylaxis for cytomegalovirus in hematopoietic-cell transplantation. N Engl J Med. 2017;377(25):2433-44.

[15] Akahoshi Y, Kimura SI, Inamoto Y, Seo S, Muranushi H, Shimizu H, et al. Effect of cytomegalovirus reactivation with or without acute graft-versus-host disease on the risk of nonrelapse mortality. Clin Infect Dis. 2021;73(3):e620-e628.

[16] Lowance D, Neumayer HH, Legendre CM, Squifflet JP, Kovarik J, Brennan PJ, et al. Valacyclovir for the prevention of cytomegalovirus disease after renal transplantation. N Engl J Med. 1999;340:1462-70.

[17] 日本移植学会．臓器移植関連 CMV 感染症診療ガイドライン 2022．2022 年 11 月．（添付なし）

[18] Freeman RB Jr. The 'indirect' effects of cytomegalovirus infection. Am J Transplant. 2009;9:2453-8.

[19] Falagas ME, Snydman DR, Griffith J, Werner BG. Exposure to cytomegalovirus from the donated organ is a risk factor for bacteremia in orthotopic liver transplant recipients. Boston Center for Liver Transplantation CMVIG Study Group. Clin Infect Dis. 1996;23(3):468-74.

[20] George MJ, Snydman DR, Werner BG, Griffith J, Falagas ME, Dougherty NN, et al. The independent role of cytomegalovirus as a risk factor for invasive fungal disease in orthotopic liver transplant recipients. Boston Center for Liver Transplantation CMVIG-Study Group. Cytogam, MedImmune, Inc. Gaithersburg, Maryland. Am J Med. 1997;103(2):106-13.

[21] Nichols WG, Corey L, Gooley T, Davis C, Boeckh M. High risk of death due to bacterial and fungal infection among cytomegalovirus (CMV)-seronegative recipients of stem cell transplants from seropositive donors: evidence for indirect effects of primary CMV infection. J Infect Dis. 2002;185(3):273-82.

[22] Aguilera V, Di Maira T, Conde I, Fornés-Ferrer V, Vinaixa C, Pallarés C, et al. Cytomegalovirus reactivation in liver transplant recipients due to hepatitis C cirrhosis is associated with higher cardiovascular risk - an observational, retrospective study. Transpl Int. 2018;31(6):649-57.

[23] Blazquez-Navarro A, Dang-Heine C, Wittenbrink N, Bauer C, Wolk K, Sabat R, et al. BKV, CMV, and EBV interactions and their effect on graft function one year post-renal transplantation: results from a large multi-centre study. EBioMedicine. 2018;34:113-21.

[24] Lollinga WT, Rurenga-Gard L, van Doesum W, van Bergen R, Diepstra A, Vonk JM, et al. High human cytomegalovirus DNAemia early post-transplantation associates with irreversible and progressive loss of renal function - a retrospective study. Transpl Int. 2017;30(8):817-26.

[25] Streblow DN, Orloff SL, Nelson JA. Acceleration of allograft failure by cytomegalovirus. Curr Opin Immunol. 2007;19(5):577-82.

[26] Shah AP, Chen JM, Fridell JA. Incidence and outcomes of cytomegalovirus in pancreas transplantation with steroid-free immunosuppression. Clin Transplant. 2015;29(12):1221-9.

[27] Stern M, Hirsch H, Cusini A, van Delden C, Manuel O, Meylan P, et al. Cytomegalovirus serology and replication remain associated with solid organ graft rejection and graft loss in the era of prophylactic treatment. Transplantation. 2014;98(9):1013-8.

[28] Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ-transplant recipients. N Engl J Med. 1998;338(24):1741-51.

[29] Hakimi Z, Aballéa S, Ferchichi S, Scharn M, Odeyemi IA, Toumi M, et al. Burden of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients: a national matched cohort study in an inpatient setting. Transpl Infect Dis. 2017;19. doi: 10.1111/tid.12732.

[30] Robin C, Hémery F, Dindorf C, Thillard J, Cabanne L, Redjoul R, et al. Economic burden of preemptive treatment of CMV infection after allogeneic stem cell transplantation: a retrospective study of 208 consecutive patients. BMC Infect Dis. 2017;17(1):747.

[31] Boeckh M, Nichols WG, Papanicolaou G, Rubin R,, Wingard JR, Zaia J. Cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients: Current status, known challenges, and future strategies. Biol Blood Marrow Transplant. 2003;9(9):543-58.

[32] Reusser P, Einsele H, Lee J, Volin L, Rovira M, Engelhard D, et al. Randomized multicenter trial of foscarnet versus ganciclovir for preemptive therapy of cytomegalovirus infection after allogeneic stem cell transplantation. Blood. 2002;99:1159-64

[33] Salzberger B, Bowden RA, Hackman RC, Davis C, Boeckh M. Neutropenia in allogeneic marrow transplant recipients receiving ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease: risk factors and outcome. Blood. 1997;90:2502-8.

[34] Avery RK, Arav-Boger R, Marr KA, Kraus E, Shoham S, Lees L, et al. Outcomes in transplant recipients treated with foscarnet for ganciclovir-resistant or refractory cytomegalovirus infection. Transplantation 2016;100:e74-e80.

[35] Zamora D, Duke ER, Xie H, Edmison BC, Akoto B, Kiener R, et al. Cytomegalovirus-specific T-cell reconstitution following letermovir prophylaxis after hematopoietic cell transplantation. Blood. 2021;138(1):34-43.

[36] Avery RK. Management of late, recurrent, and resistant cytomegalovirus in transplant patients. Transplant Rev 2007;21:65-76.

[37] Limaye AP, Corey L, Koelle DM, Davis CL, Boeckh M. Emergence of ganciclovir-resistant cytomegalovirus disease among recipients of solid-organ transplants. Lancet 2000;356:645-9.

[38] Razonable RR. Strategies for managing cytomegalovirus in transplant recipients. Expert Opin Pharmacother. 2010;11(12):1983-97.

[39] Zafrani L, Truffaut L, Kreis H, Etienne D, Rafat C, Lechaton S, et al. Incidence, risk factors and clinical consequences of neutropenia following kidney transplantation: a retrospective study. Am J Transplant. 2009;9(8):1816-25.

[40] Khurana MP, Lodding IP, Mocroft A, Sørensen SS, Perch M, Rasmussen A, et al. Risk factors for failure of primary (val)ganciclovir prophylaxis against cytomegalovirus infection and disease in solid organ transplant recipients. Open Forum Infect Dis. 2019;6(6):ofz215.

[41] Vejražková E, Hubáček P, Kutová R, Plíšková L, Košťál M, Štěpánová V, et al. [Ganciclovir treatment failure in adult allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients with cytomegalovirus infection--a single centre experience]. Epidemiol Mikrobiol Imunol. 2015;64(3):160-8.

[42] Aparicio ES, Cardeñoso L, Pereira PL, Fernandez PC, Torrecillas SG, Caso BF, et al. Impact of cmv replication in overall survival in allogeneic HSCT recipients. Bone Marrow Transplant. 2019;Suppl 1:abstr P446, 432.

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

生物薬剤学評価の結論は以下のとおりである。

- 国内第 3 相試験（TAK-620-3001 試験）、海外第 3 相ピボタル試験（SHP620-303 試験）、日本人と白人の健康被験者での薬物動態比較試験（TAK-620-1020 試験）及び食事の影響試験（TAK-620-1025 試験）において錠剤 IV が使用された（2.7.1.1.1）。なお、錠剤IVはTAK-620 の市販予定製剤である。
- TAK-620 の曝露量は錠剤 I から錠剤 IV の間で同程度であることが示された（2.7.1.3.3.1 及び 2.7.1.3.3.2）。
- TAK-620 の市販予定製剤（錠剤 IV）を用いた食事の影響試験では、TAK-620 の市販予定製剤（錠剤 IV）400 mg を高脂肪／高カロリー食後及び低脂肪／低カロリー食後に単回経口投与したとき、絶食下で単回経口投与したときと比較して、C_{max} が低下した（それぞれ 28.39%及び 23.38%）が、AUC に対する統計学的に有意な影響は認められず、投与後 12 時間の血漿中濃度（C_{12}）及び定常状態における血漿中トラフ濃度〔C_{τ}（λ_z 及び C_{12} に基づく推定値）〕は絶食下で単回経口投与したときと同程度であった。また、有効性に基づく曝露量の下限は C_{trough} 及び AUC を指標としていることから、C_{max} の低下は臨床的に問題とならないと考えられた。したがって、TAK-620 を経口投与したとき、食事の影響は認められなかった（2.7.1.3.4）。
- 粉砕した錠剤と未粉砕の錠剤の相対的バイオアベイラビリティ試験の結果から、TAK-620 のバイオアベイラビリティは錠剤の粉砕による影響を受けず（2.7.1.2.6.2）、TAK-620 は粉砕した錠剤としても経口投与できると考えられた（2.7.1.3.3.3）。
- TAK-620 とアルミニウム及びマグネシウムを含有する制酸剤との併用投与は、TAK-620 の薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった（2.7.1.3.5）。

2.5.2.1 参考文献

該当なし。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

TAK-620 の臨床薬理学的評価の一環として、ヒト生体試料を使用した試験では、TAK-620 の代謝及び代謝物プロファイリングを検討し、代謝酵素の関与を評価した。また、TAK-620 及びその主要代謝物である VP 44469 のチトクローム P450（CYP）阻害作用及び誘導作用を評価した。なお、VP 44469 は、TAK-620 と比較して抗 CMV 活性がはるかに弱いことが示されている（2.6.2）。さらに、in vitro 膜透過性、血漿タンパク結合、ヒト肝ミクロソーム結合、及び赤血球分布試験を実施した。また、TAK-620 が複数のトランスポーターの基質又は阻害剤となる可能性を評価した。

さらに、健康被験者、腎機能障害を有する被験者、肝機能障害を有する被験者、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染者及び CMV 感染を有する移植患者を対象に、TAK-620 を単回及び反復経口投与したときの TAK-620 の薬物動態及び薬力学を検討した臨床試験の一覧を表 2.7.2.1-2 に示した。臨床薬理試験として、日本人と白人の健康被験者を対象に薬物動態の比較を行った TAK-620-1020 試験に加え、健康被験者を対象とした用量漸増単回投与試験（CMAB1001 試験）、HIV 感染者に TAK-620 を経口投与し、安全性、忍容性（CMAB1002 試験、CMAA1003 試験）及び硝子体内分布（CMAA1004 試験）を検討した 3 試験、マスバランス試験（1263-106 試験）、腎機能障害を有する被験者を対象とした試験（1263-101 試験）、肝機能障害を有する被験者を対象とした試験（1263-103 試験）、thorough QT 試験（1263-108 試験）及び薬物相互作用を検討した 6 試験（1263-102 試験、1263-110 試験、1263-100 試験、1263-107 試験、SHP620-115 試験及び 1263-105 試験）を実施した。さらに、第 2 相試験（SHP620-202 試験及び SHP620-203 試験）及び第 3 相試験（TAK-620-3001 試験、SHP620-303 試験及び SHP620-302 試験）においても TAK-620 の薬物動態を評価した。

TAK-620 の母集団薬物動態解析は、初めに、第 2 相試験 2 試験（SHP620-202 試験及び SHP620-203 試験）から得られた CMV 感染を有する移植患者のデータを用いて実施した。その結果を用いて解析した曝露－有効性解析から、第 3 相試験である SHP620-303 試験の用量選択を裏付けた。続いて、第 1 相試験、第 2 相試験 2 試験（SHP620-202 試験及び SHP620-203 試験）、第 3 相試験 2 試験（SHP620-303 試験及び SHP620-302 試験）のデータを用いて母集団薬物動態モデル（海外第 3 相試験の母集団薬物動態モデル）を構築した。その後、海外第 3 相試験の母集団薬物動態モデルを用いて定常状態における TAK-620 の曝露量を推定したうえで、SHP620-303 試験の曝露－有効性及び曝露－安全性の関係を評価した。さらに、国内第 3 相試験（TAK-620-3001 試験）のデータを加え海外第 3 相試験の母集団薬物動態モデルを更新し、国内第 3 相試験の母集団薬物動態モデルを構築した。国内第 3 相試験の母集団薬物動態モデルを用いて日本人患者における TAK-620 の曝露量を推定した。

また、CYP3A4 を介した薬物相互作用及び breast cancer resistance protein（BCRP）を介した薬物相互作用について、生理学的薬物速度論（PBPK）解析を実施した。

最後に、特別な試験の概要として耐性解析の要約を示した。以下に、2.7.2 に示した臨床薬理試験の主要な結果を示す。

2.5.3.1 薬物動態

吸収

・日本人の健康被験者に TAK-620 を 400 mg の用量で単回経口投与したとき、TAK-620 は速やかに吸収され、C_{max} は投与後 0.500～4.00 時間に認められた（2.7.2.3.2.1）。
・マスバランス試験で、尿中に回収された総放射能及び未変化体として糞便中に回収された放射能の割合に基づき、経鼻胃管を用いて単回経口投与した TAK-620 のうち吸収された割合は投与量の 61%～94%と推定された（2.7.2.3.2.1）。
・海外第 3 相試験の母集団薬物動態解析に基づき、制酸剤及びヒスタミン H2 受容体拮抗薬の併用は、TAK-620 の薬物動態に影響しないと考えられた（2.7.2.3.3.2）。
・プロトンポンプ阻害薬（PPI）の併用は、TAK-620 のバイオアベイラビリティ及び吸収速度を低下させた。しかし、PPI を併用していた被験者の曝露量は、PPI を併用していない被験者の曝露量の約 90%であり、「No effect boundary」の範囲内であったため、PPI が TAK-620 の曝露量に及ぼす影響は臨床的に意味のあるものではないと考えられた（2.7.2.3.7.3）。
・TAK-620 を 50～1,600 mg の用量範囲で単回経口投与したとき及び 300～2,400 mg/日の用量範囲で反復経口投与したとき、TAK-620 の血漿中曝露量は用量にほぼ比例して増加した（2.7.2.3.2.6）。

分布

・TAK-620 のヒト血漿タンパク結合率は、in vitro で 98.0%、ex vivo で 98.4%～98.9%と高値を示した。健康被験者、腎機能障害を有する被験者又は肝機能障害を有する被験者又は HIV 感染者において、TAK-620 のタンパク結合率に明らかな差は認められなかった（2.7.2.3.2.2（2））。主要代謝物 VP 44469 のヒト血漿タンパク結合率は 89.72%～92.44%であった（2.7.2.2.1.1（1）2））。
・TAK-620 400 mg BID を経口投与したときの見かけの分布容積（V/F）は、海外第 3 相試験の母集団薬物動態解析に基づき 24.9 L と推定された（2.7.2.3.3.2 及び 2.7.2.3.2.2（1））。
・CMV 網膜炎を有する HIV 感染男性を対象とした試験において、TAK-620 は血液網膜関門を通過し、TAK-620 の硝子体液中濃度の血漿中濃度に対する比は 0.03～0.28 であった（2.7.2.2.1.2）。
・TAK-620 の分布を評価した非臨床試験の結果（2.6.4）から、ヒト血液脳関門を透過する TAK-620 の量は少ないと考えられた。

代謝

・TAK-620 は主に CYP3A4 を介した肝代謝により消失し〔主要代謝経路（fm は 36.3%～44.0%と推定された）〕、CYP1A2 の副次的な寄与が認められた（fm は 7.8%～15.5%と推定された）。In vitro では、TAK-620 は P 糖タンパク質（P-gp）、organic cation transporter（OCT）1、BCRP、ウリジン 5'-二リン酸グルクロン酸転移酵素（UGT）1A1、UGT1A3 及び UGT2B7 の基質であり、UGT1A9 の基質である可能性がある（2.7.2.3.2.3 及び 2.7.2.3.7.2）。
・TAK-620 代謝経路には、イソプロピル部分の N-脱アルキル化による VP 44469（M4）の生成とその後のグルクロン酸抱合による M1 の生成、加水分解による脱リボースとその後

のグルクロン酸抱合による 2 つの代謝物 M2 及び M3 の生成、並びにイソプロピルアミン部分の酸化による 2 つの代謝物 M5 及び M6 の生成が含まれた（2.7.2.3.2.3）。

- マスバランス試験における投与後 24 時間の血漿中総放射能では、TAK-620 及び VP 44469 が大部分を占めた（TAK-620：88%、VP 44469：12%）（2.7.2.2.1.3）。TAK-620 を 50～1,600 mg の用量範囲での単回経口投与したとき、分子量で補正した TAK-620 の AUC_{∞}に対する VP 44469 の AUC_{∞}の比は、0.15～0.24 の範囲であった（2.7.2.2.1.1（1）2））。
- 主要代謝物 VP 44469 が尿中及び糞便中に同定され、それぞれ投与量の 34.0%及び 7.2%を占めた。未変化体は尿中及び糞便中においてそれぞれ投与量の 1.8%及び 5.7%を占めた。M1、M2、M3、M5 及び M6 は尿中に微量代謝物として同定され、糞便中に VP 44469 以外の代謝物は同定されなかった（2.7.2.2.1.3 及び 2.7.2.3.2.3）。

排泄

- [^{14}C]-TAK-620 を経鼻胃管を用いて単回経口投与したとき、TAK-620 関連物質の総放射能の回収率は約 75%（59%～88%の範囲）であり、尿中からの回収率は約 61%（52%～70%の範囲）、糞便からの回収率は約 14%（6%～23%の範囲）であった。TAK-620 の未変化体の尿中排泄はわずかであった（投与量の 2%未満）（2.7.2.2.1.1（1）2）及び 2.7.2.2.1.3）。
- 海外第 3 相試験の母集団薬物動態解析に基づき、TAK-620 の CL/F は、健康被験者で 3.94 L/h、移植患者で 2.67 L/h と推定された（2.7.2.3.3.2 及び 2.7.2.3.2.4）。
- ノンコンパートメント解析に基づき、TAK-620 400 mg を経口投与したときの TAK-620 の $t_{1/2z}$は、日本人の健康被験者で 5.48 時間であった（2.7.2.3.2.4）。
- TAK-620 を BID で反復経口投与したときの蓄積率は低く、ノンコンパートメント解析に基づく AUC の蓄積率は約 1.24～1.49 であった（2.7.2.2.1.1（1）4））。TAK-620 の薬物動態は時間依存性を示さなかった（2.7.2.3.2.5）。

特別な集団

- 母集団薬物動態解析に基づき、TAK-620 の薬物動態に、年齢、性別、人種又は体重に関連する臨床的に意味のある影響は認められなかった。移植の種類（HSCT 又は SOT）、SOT の種類（腎臓、肺、肝臓又は心臓）又は消化管移植片対宿主病の有無は、TAK-620 の薬物動態に影響を及ぼさなかった（2.7.2.3.6.2、2.7.2.3.6.3 及び 2.7.2.3.6.5）。
  - CMV 感染を有する移植患者において、TAK-620 の $AUC_{\tau,ss}$及び $C_{max,ss}$は、低体重の被験者で正常体重の患者と比較してそれぞれ 17%及び 16%高かったが、過体重の被験者及び肥満の被験者では正常体重の被験者と同程度の曝露量を示した。低体重では曝露量がわずかに増加する傾向が認められたものの、体重は TAK-620 の曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった（2.7.2.3.6.3）。
  - CMV 感染を有する移植患者において、TAK-620 の $AUC_{\tau,ss}$及び $C_{max,ss}$は、65 歳以上の被験者で 18 歳以上 65 歳未満の被験者と比較して、それぞれ 4%及び 3%高かった。年齢は TAK-620 の薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさないことより、高齢者に対する TAK-620 の用量調節は不要であると考えられた（2.7.2.3.6.2（1））。
  - 性別はいずれの TAK-620 の薬物動態パラメータに対しても有意な共変量ではなかった。CMV 感染を有する移植患者において、$C_{max,ss}$及び $AUC_{\tau,ss}$は女性で男性よりも

それぞれ 23%及び 24%高値であった。女性は男性と比べて TAK-620 の曝露量がわずかに高くなる傾向が認められたものの、臨床的に意味のあるものではないと考えられた。（2.7.2.3.6.2（2））。

- 人種はいずれの TAK-620 の薬物動態パラメータに対しても有意な共変量ではなかった。曝露量は、人種間（白人、黒人、アジア人、又はその他）で同程度であった。したがって、人種は TAK-620 の曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。（2.7.2.3.6.2（3））。
- TAK-620-3001 試験で得られたデータを含めた国内第 3 相試験の母集団薬物動態解析の結果、非日本人に対する日本人の CL/F の比（95%信頼区間）は 0.803（[0.541, 1.20]）となった。日本人と非日本人での曝露量を比較した結果、無症候性 CMV 感染患者での非日本人に対する日本人の曝露量（$C_{trough,ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$）の最小二乗幾何平均値の比（90%信頼区間）は、それぞれ 1.55（[1.28, 1.88]）、1.34（[1.23, 1.47]）及び 1.41（[1.25, 1.59]）であり、日本人では曝露量が高くなることが示唆された。なお、難治性又は抵抗性の CMV 感染／感染症の患者での非日本人の曝露量に対する日本人の曝露量の最小二乗幾何平均値の比は同様の傾向であった（2.7.2.3.3.3）。しかし、非日本人患者に対する日本人患者の曝露量比の 90%信頼区間の上限はいずれも、特段の注意を要する安全性の懸念がないことが確認されている第 2 相試験の最大用量（1,200 mg BID）での曝露量比（「No Effect Boundary」の上限、2.7.2.3.4.3）を超えないため、臨床的に問題となるものではないと考えた（2.7.2.3.6.2（3））。

- 軽度／中等度〔クレアチニンクリアランス（CLcr）が 30～80 mL/分〕又は高度（CLcr が 30 mL/分未満）の腎機能障害は、TAK-620 の薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。正常な腎機能を有する被験者と比較したとき、軽度、中等度又は高度の腎機能障害を有する被験者における TAK-620 の AUC の差は 8.4%以下であった（2.7.2.3.6.4（1））。正常な腎機能を有する被験者と比較して、腎機能障害を有する被験者で VP 44469 の AUC が概ね 2 倍となったが、第 3 相試験の用量（400 mg BID）から 3 倍の用量（1,200 mg BID）まで TAK-620 の安全性プロファイルが概ね同様であったことから（2.7.2.3.4.2）、これらの VP 44469 の曝露量の増加は臨床的に意味のあるものではなく、安全性上の懸念はないと考えられた。
- 中等度の肝機能障害を有する被験者において、TAK-620 の曝露量（AUC：約 26%、C_{max}：約 35%）及び VP 44469 の曝露量（AUC：約 31%、C_{max}：19%）が増加したが、第 3 相試験の用量（400 mg BID）から 3 倍の用量（1,200 mg BID）まで TAK-620 の安全性プロファイルが概ね同様であったことから（2.7.2.3.4.2）、これらの曝露量の増加は臨床的に意味のあるものではないと考えられた（2.7.2.3.6.4（2））。
- 肝機能障害を有する被験者（軽度又は中等度）又は腎機能障害を有する被験者（軽度、中等度又は高度）で用量調節は不要である。ただし、高度の肝機能障害を有する被験者又は透析患者を含む末期腎不全患者（CLcr が 10 mL/分未満）における TAK-620 の薬物動態は検討していない（2.7.2.3.6.4（1））。
- CMV 及び HIV の同時感染を伴う移植患者にも TAK-620 は使用可能である。PBPK モデルに基づくシミュレーションの結果、エファビレンツ及びエトラビリンなどの CYP3A 誘導剤との併用時に、TAK-620 の有効性が減弱する可能性が示された。したがって、

TAK-620 とこれらの薬剤との併用は避け、代替薬への変更を考慮することを推奨し、併用が避けられない場合は、TAK-620 の用量を 1,200 mg BID まで増量することを考慮する（2.7.2.3.7.3（3））。

薬物相互作用

・TAK-620 と強い又は中程度の CYP3A 誘導剤との併用時に、TAK-620 の有効性が減弱する可能性がある（2.7.2.3.7.3）。また、CYP3A の基質である免疫抑制剤、BCRP 基質であるロスバスタチン、及び、P-gp 基質であるジゴキシンと TAK-620 との併用には注意が必要と考えた（2.7.2.3.7.4）。

TAK-620 の薬物動態に対する他剤の影響

・強い又は中程度の CYP3A 誘導剤は、TAK-620 の血漿中曝露量を有意に減少させる可能性がある。
  ・リファンピシン（CYP3A の強い誘導剤及び CYP1A2 の中程度の誘導剤）との併用投与により、TAK-620 の C_{max}、AUC 及び C_{trough} がそれぞれ約 39%、60%及び 82%減少した。TAK-620 の AUC 及び C_{trough} の減少の程度に基づくと、併用時に TAK-620 の有効性が減弱する可能性がある。したがって、強い CYP3A 誘導剤であるリファンピシンとの併用は推奨されず、CYP3A 誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮する（2.7.2.3.7.3（3））。
  ・セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）については、これまでの報告に基づくと、強い CYP3A 誘導剤であるとみなされるべきであり、TAK-620 と併用した際の TAK-620 の用量調節を定量的に設定することは困難であると考えられるため、セイヨウオトギリソウとの併用は推奨されず、CYP3A 誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮する（2.7.2.3.7.3（3））。
  ・その他の強い又は中程度の CYP3A 誘導剤については、併用は避け、代替薬への変更を考慮することを推奨し、併用が避けられない場合は、TAK-620 の用量を 1,200 mg BID まで増量することを考慮する（2.7.2.3.7.3（3））。
・強い CYP3A 阻害剤は、TAK-620 の血漿中曝露量を増加させる可能性がある。ケトコナゾール（強い CYP3A 及び P-gp 阻害剤）との併用投与により、TAK-620 の C_{max} 及び AUC はそれぞれ約 10%及び 53%増加した。しかし、この増加の程度は、特段の注意を要する安全性の懸念がないことが確認されている 1,200 mg BID での曝露量を超えないこと及び用量制限毒性が認められていないことに基づき、TAK-620 を強い CYP3A 阻害剤（ケトコナゾール、イトラコナゾール、ポサコナゾール、ボリコナゾール、クラリスロマイシン及び HIV 治療薬など）と併用可能である（2.7.2.3.7.3（1））。

他の薬剤の薬物動態に対する TAK-620 の影響

・TAK-620 を複数の CYP アイソザイム又はトランスポーターの基質と併用投与した薬物相互作用試験では、CYP1A2（カフェイン）、CYP2C9（S-ワルファリン）、CYP2C19（ボリコナゾール）、CYP2D6（デキストロメトルファン）又は CYP3A（ミダゾラ

ム）に対して、TAK-620 の臨床的に意味のある阻害作用又は誘導作用は認められなかった。一方で、P-gp（ジゴキシン）に対しては、TAK-620 の併用投与によりジゴキシンの AUC_{∞}及び C_{max} がそれぞれ約 21%及び 25%増加した。P-gp 基質であるジゴキシンの曝露量はわずかであるが増加したことから、TAK-620 をジゴキシンと併用する際には、ジゴキシンの血中濃度をモニタリングする必要があると考えた（2.7.2.3.7.4）。

- TAK-620 400 mg BID を CYP3A 及び P-gp の基質であるタクロリムスとの併用投与したとき、タクロリムスの血中濃度に基づく C_{max}、AUC 及び C_{trough} はそれぞれ約 38%、51%及び 57%増加した。シクロスポリン、エベロリムス及びシロリムスを含む他の免疫抑制剤を用いた臨床薬物相互作用試験は実施していないが、SHP620-303 試験において、これらの免疫抑制剤の血中濃度は、TAK-620 の投与前、投与中、及び追跡調査期間中にモニタリングした。投与中の観察期間中において、TAK-620 群では 234 例中 216 例に免疫抑制剤が併用投与された。投与中の観察期間中において、TAK-620 群で免疫抑制剤濃度増加の試験治療下で発現した有害事象（TEAE）を発現した被験者は 21 例であり、この 21 例中 19 例（90.5%）がタクロリムスを併用投与されていた。これらの免疫抑制剤濃度増加の TEAE の程度の内訳は、軽度、中等度及び高度がそれぞれ 13 例、6 例及び 2 例であり、中等度及び高度の免疫抑制剤濃度増加の TEAE がみられた 6 例及び 2 例はすべてタクロリムスを併用投与されていた。上記の薬物動態及び安全性データに基づくと、他の免疫抑制剤に対する TAK-620 の併用投与の影響は、タクロリムスで認められたものよりも小さいと予想される。ただし、免疫抑制剤であるタクロリムス、シクロスポリン、エベロリムス又はシロリムスを TAK-620 と併用する場合、TAK-620 の投与中及び投与中止後には、その血中濃度を頻回にモニタリングすることが推奨される（2.7.2.3.7.4（1））。
- PBPK モデルに基づくシミュレーションの結果、BCRP 基質であるロスバスタチンと TAK-620 400 mg BID を併用投与したとき、ロスバスタチンの AUC が 2.15～2.94 倍、C_{max} が 3.40～4.97 倍増加すると予測された。しかし、第 2 相及び第 3 相試験では、CMV 感染を有する移植患者に TAK-620 をロスバスタチン又は他の一般的に使用されるスタチン系薬剤と併用したとき、筋骨格障害のリスク増加は認められなかったものの、TAK-620 とロスバスタチンを併用をする場合には、ロスバスタチン関連事象（特にミオパチー及び横紋筋融解症）の発現を注意深く観察する必要があると考えた（2.7.2.3.5.2 及び 2.7.2.3.7.4）。
- PBPK モデルに基づくシミュレーションの結果、BCRP 基質であるサラゾスルファピリジンと TAK-620 400 mg BID を併用投与したとき、サラゾスルファピリジンの AUC が 3.15～3.60 倍、C_{max} が 3.33～3.74 倍増加すると予測された。ただし、サラゾスルファピリジンは広範な推奨用量を有し実臨床における被験者の反応及び忍容性に基づく用量調節が可能なこと、並びに、全身性ではなく局所的な薬理作用が想定されること等を考慮し、サラゾスルファピリジンの用量調節は必要ないと考えた（2.7.2.3.5.2 及び 2.7.2.3.7.4）。

2.5.3.2 薬力学

- TAK-620 とその主要代謝物 VP 44469 の in vitro での抗 CMV 活性及び血漿中曝露量の大きな差に基づくと、TAK-620 の薬理作用は未変化体に起因すると考えられた（2.7.2.3.2.3）。
- 健康被験者に TAK-620 1,200 mg を単回経口投与したときの C_{max} は、移植患者に TAK-620 400 mg BID を経口投与したときの約 2 倍であった。また、健康被験者に TAK-620 100 及び 1,200 mg を単回経口投与したとき、TAK-620 は臨床的に意味のある程度で QT 間隔を延長しなかった（2.7.2.2.1.6 及び 2.7.2.3.8.1）。

2.5.3.3 曝露－反応関係

- SHP620-202 試験及び SHP620-203 試験の曝露－有効性解析の結果に基づくと、400 mg BID、800 mg BID 及び 1,200 mg BID の用量で抗ウイルス活性は同程度であり、複数の抗ウイルス作用の評価項目に対する臨床的に意味のある用量－反応関係又は曝露－反応関係は認められなかった（2.7.2.3.4.1（1））。免疫抑制剤濃度増加の TEAE の発現頻度は、TAK-620 400 及び 800 mg BID を経口投与したとき（5%～10%）と比較して、TAK-620 1,200 mg BID を経口投与したとき（約 15%）でより高かったものの、よくみられた TEAE（悪心、嘔吐又は下痢など）の発現頻度に両試験で一貫した用量依存性は認められなかった。評価した 3 つの用量で、TAK-620 の安全性プロファイルは概ね同様であった。これらの TEAE の多くは軽度から中等度であった（2.7.2.3.4.2（2））。
- SHP620-303 試験のデータに基づく曝露－有効性解析では、TAK-620 の曝露量〔最終投与日における投与後 0 から 24 時間までの AUC（AUC_{ss}）、$C_{max,ss}$ 又は $C_{trough,ss}$〕と主要評価項目及び主要な副次評価項目との間に、臨床的に意味のある関係は認められなかった（2.7.2.3.4.1（2））。
- SHP620-303 試験のデータに基づく曝露－安全性解析では、TAK-620 の曝露量〔有害事象発現日における投与後 0 から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{day}）、有害事象発現日における投与後 0 から 24 時間までの最高血漿中濃度（C_{maxday}）、各試験日の平均血漿中濃度（C_{avg}）、AUC_{ss} 又は $C_{max,ss}$）と検討した事象（味覚障害、悪心、下痢、嘔吐、好中球減少症、ウイルス感染症、貧血、疲労、発熱、腎障害、免疫抑制剤濃度増加、血小板減少症又は重篤な有害事象）との間に、臨床的に意味のある曝露－安全性関係は認められなかった（2.7.2.3.4.2（3））。
- 健康被験者を対象とした海外第 1 相試験（CMAB1001 試験及び CMAB1002 試験）で、最もよくみられた有害事象は味覚障害（CMAB1001 試験）であり、最もよくみられた TEAE は味覚異常（CMAB1002 試験）であった。その多くが軽度又は中等度であり、TAK-620 との因果関係は否定されなかった。味覚障害（CMAB1001 試験）又は味覚異常（CMAB1002 試験）は TAK-620 の最終投与後 1 日以内に回復した。これらの結果及び CMAB1001 試験における多変量条件付きロジスティック回帰分析から、味覚障害は TAK-620 よりも VP 44469 の全身曝露量と関連していると考えられた（2.7.2.3.4.2（1））。

2.5.3.4 臨床微生物学

SHP620-202 試験及び SHP620-203 試験の投与後の UL97 遺伝子型解析で、CMV 血症消失を達成し、その後、TAK-620 の投与中に CMV が再発した 23 例のうち、T409M 又は H411Y 変

異を有する被験者は 17 例、C480F 変異を有する被験者は 6 例であった。TAK-620 を 14 日間超経口投与したノンレスポンダー25 例のうち、T409M 又は H411Y 変異を有する被験者は 9 例、C480F 変異を有する被験者は 5 例であった。SHP620-202 試験では 39 例、SHP620-203 試験では 43 例を対象として UL27 遺伝子型解析も実施した。UL27 遺伝子において、TAK-620 に対する耐性を付与する可能性のあるアミノ酸置換のうち、ベースライン時に認められなかった変異は G344D のみであった。UL97 遺伝子の T409M、H411Y 及び C480F 変異により野生型株と比較して TAK-620 の 50%有効濃度（EC_{50}）がそれぞれ 78 倍、15 倍及び 224 倍上昇した。UL27 遺伝子の G344D 変異により TAK-620 に対する耐性は付与されなかった（2.7.2.4.1.2）。

TAK-620-3001 試験では、試験治療下で発現した、TAK-620 に対する耐性を付与する UL97 遺伝子変異（T409M、C480F、T409M+H411Y 及び T409M+C480F）が 41 例中 5 例（12.2%）に認められた（2.7.2.4.1.3）。

SHP620-303 試験では、試験治療下で発現した、TAK-620 に対する耐性を付与する UL97 遺伝子変異（C480F、F342Y、H411N、H411Y、T409M、F342Y+H411Y、T409M+H411Y、T409M+C480F、H411N+C480F、H411Y+C480F、F342Y+T409M+H411N 及び H411L+H411Y+C480F）が 234 例中 60 例（25.6%）に認められた（2.7.2.4.1.4）。

SHP620-302 試験では、試験治療下で発現した、TAK-620 に対する耐性を付与する UL97 遺伝子変異（T409M、H411Y、T409M+H411Y 及び T409M+C480F）が 273 例中 24 例（8.8%）に認められた（2.7.2.4.1.5）。

2.5.3.5 参考文献

該当なし。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性評価計画

TAK-620 の有効性評価に用いた主な臨床試験の一覧を表 2.5.4.1-1 に示した。

TAK-620 の有効性は、主に評価資料である日本人の HSCT 又は SOT 患者における CMV 感染／感染症を対象とした国内第 3 相非盲検試験（TAK-620-3001 試験）の試験成績に加え、HSCT 又は SOT 患者における既存の抗 CMV 治療に難治性又は抵抗性の CMV 感染／感染症を対象とした海外第 2 相用量設定試験（SHP620-202 試験）及び海外第 3 相非盲検試験（SHP620-303 試験）の試験成績により評価した。

表 2.5.4.1-1　有効性評価に用いた主な臨床試験一覧

地域	相 試験の種類 試験番号 ［資料区分］ ［添付資料番号］	対象	主な有効性評価項目	用法及び用量	投与期間	有効性の解析対象集団例数	試験期間
国内	第 3 相 非盲検試験 TAK-620-3001 ［評価資料］ ［5.3.5.2-2］	HSCT 又は SOT 患者における CMV 感染／感染症	主要評価項目 · Week 8 終了時の CMV 血症消失 副次評価項目 · Week 8 終了時に達成した CMV 血症消失及び感染症状コントロールの Week 12、16 及び 20 までの治療効果の維持 · CMV 血症消失までの期間 · CMV 再発 · 規定時点における血漿中 CMV DNA 量のベースラインからの変化量 · TAK-620 に対する CMV 耐性プロファイル · Week 8 終了時の血漿中 CMV DNA 量が 137 IU/mL 未満	TAK-620 400 mg BID を経口投与	8 週間	41 例 （難治性：3 例及び無症候性：38 例）	2022 年 1 月～ 2023 年 6 月

表 2.5.4.1-1　有効性評価に用いた主な臨床試験一覧（続き）

地域	相 試験の種類 試験番号 ［資料区分］ ［添付資料番号］	対象	主な有効性評価項目	用法及び用量	投与期間	有効性の解析 対象集団例数	試験期間
海外	第 2 相 用量設定試験 SHP620-202 ［評価資料］ ［5.3.5.2-1］	HSCT 又は SOT 患者における既存の抗 CMV 治療に難治性又は抵抗性の CMV 感染／感染症	主要評価項目 · 投与開始後 6 週以内の CMV 血症消失 副次評価項目 · 規定時点における血漿中 CMV DNA 定量下限未満（中央検査機関で測定） · · 規定時点における全血／血漿中 CMV DNA 定量下限未満（中央検査機関又は治験実施医療機関で測定） · 試験期間中の CMV 再発 · 投与開始後 6 週以内及び試験期間中の全身性抗 CMV 薬の使用 · 投与開始後 6 週以内及び試験期間中の CMV 血症消失までの期間（中央検査機関で測定） · 試験期間中の CMV 再発までの期間 · 規定時点における血漿中 CMV DNA 量のベースラインからの変化（中央検査機関で測定） · Week 3 及び 6 における血漿中 CMV DNA 量の変化率（中央検査機関で測定） · 投与開始後 6 週以内及び試験期間中の全身性抗 CMV 治療を受けた日数	TAK-620 400、800 又は 1,200 mg BID を経口投与	最長 24 週間	120 例（各群：40 例）	2012 年 7 月～2014 年 12 月

表 2.5.4.1-1　有効性評価に用いた主な臨床試験一覧（続き）

地域	相 試験の種類 試験番号 ［資料区分］ ［添付資料番号］	対象	主な有効性評価項目	用法及び用量	投与期間	有効性の解析 対象集団例数	試験期間
海外	第 3 相 非盲検試験 SHP620-303 ［評価資料］ ［5.3.5.1-2］	HSCT 又は SOT 患者における既存の抗 CMV 治療に難治性又は抵抗性の CMV 感染／感染症	主要評価項目 · Week 8 終了時の CMV 血症消失 主要な副次評価項目 · Week 8 終了時に達成した CMV 血症消失及び感染症状コントロールの Week 16（8 週間休薬後）までの治療効果の維持 その他の副次評価項目 · Week 8 終了時に達成した CMV 血症消失及び感染症状コントロールの Week 12 及び 20 までの治療効果の維持 · 試験治療 8 週後の CMV 血症消失の達成 · 試験治療 8 週後の CMV 血症消失及び感染症状コントロールの達成 · CMV 再発 · 全死亡率（死因を問わない） · レスキュー療法として TAK-620 を投与された被験者のレスキュー療法開始後 8 週の CMV 血症消失 · TAK-620 に対する CMV 耐性プロファイル	TAK-620 群：TAK-620 400 mg BID を経口投与 IAT 群：静注ガンシクロビル／経口バルガンシクロビル、静注ホスカルネット又は静注 cidofovir のうち 1 又は 2 種類を投与。IAT 群に割り付けられた被験者の一部は、レスキュー療法として TAK-620 400 mg BID を経口投与。	投与期：8 週間 レスキュー期：8 週間	352 例 （TAK-620 群 235 例及び IAT 群 117 例）	2016 年 12 月～2020 年 8 月

BID：1 日 2 回、CMV：サイトメガロウイルス、DNA：デオキシリボ核酸、HSCT：造血幹細胞移植、IAT：治験担当医師が選択する他の抗 CMV 薬、SOT：固形臓器移植

2.5.4.2 有効性評価の概略

2.5.4.2.1 試験デザイン

（1）TAK-620-3001 試験

：**添付資料番号 5.3.5.2-2（評価）**

日本人の HSCT 又は SOT 患者における無症候性 CMV 感染及びガンシクロビル、バルガンシクロビル又はホスカルネットに難治性又は抵抗性の CMV 感染／感染症を対象とした第 3 相、多施設共同、非盲検試験である。

主目的は、日本人の CMV 感染／感染症を有する HSCT 患者又は SOT 患者を対象として、Week 8 終了時の CMV 血症の消失を用いて TAK-620 の有効性を評価すること、及び TAK-620 の安全性及び忍容性を評価することであった。

CMV 感染（1 日以上の間隔をあけて 2 回連続した評価で CMV DNA スクリーニング値が血漿で 455 IU/mL 超）が、中央検査機関の定量的ポリメラーゼ連鎖反応（qPCR）又は同等の定量的 CMV DNA 検査結果により確認された 16 歳以上の日本人被験者を適格とした。適格となった被験者に、TAK-620 400 mg BID を 8 週間投与した。

2 週間のスクリーニング期、8 週間の治験薬投与期及び 12 週間の追跡調査期で構成された。

治験薬の初回投与日（Day 1）から Week 8 まで毎週評価を実施した。追跡調査は、最初の 4 週間は 1 週間に 1 回、最後の 8 週間は 2 週間に 1 回の頻度で実施した。

（2）SHP620-202 試験

：**添付資料番号 5.3.5.2-1（評価）**

HSCT 又は SOT 患者における既存の抗 CMV 治療（ガンシクロビル、バルガンシクロビル又はホスカルネット）に難治性又は抵抗性の CMV 感染／感染症を対象とした第 2 相、多施設共同、無作為化、用量設定、並行群間比較試験である。

主目的は、異なる投与量の TAK-620 を最長 24 週間投与したときの TAK-620 の安全性及び忍容性を評価することであった。副目的は、投与開始後 6 週間以内の CMV 血症消失を用いて、異なる投与量の TAK-620 を投与したときの抗ウイルス活性を評価することであった。

血液又は血漿中に CMV 感染が認められており、中央検査機関又は治験実施医療機関での qPCR 又は同等の定量的 CMV 測定法によるスクリーニング値が 1,000 コピー/mL 以上あり、かつ前治療に難治性又は抵抗性の 12 歳以上の被験者を適格とした。適格となった被験者を移植の種類（HSCT 又は SOT）で層別し、TAK-620 400、800 又は 1,200 mg BID に 1：1：1 の比で無作為に割り付けた。被験者、治験担当医師及び治験スタッフに対し投与量は盲検化されていた。

少なくとも Week 3 及び 6 にウイルス学的効果が得られている被験者のみ、それぞれ Week 3 及び 6 以降の治験薬投与を継続することとした。ベースライン（Day 1 の投与前）の CMV DNA 量と比較して、Week 3 来院時に Week 2 の CMV DNA 量が減少した被験者は、治験担当医師の判断で治験薬の投与を継続した。ベースラインと比較して、Week 6 来院時に Week 5 の CMV DNA 量が 2 log 以上減少した被験者、又は CMV DNA 量が定量下限未満であった被験者は、治験担当医師の判断で治験薬の投与を継続した。Week 6 以降も投与を継続する被験者については、CMV DNA 量を定量下限未満まで減少させるため及び／又は CMV 感染の再発予防を目的として CMV DNA 量を定量下限未満に維持するため、治験担当医師の判断により最長 24

週間まで投与を継続することを可能とした。試験期間中、被験者の状態に応じて、入院又は外来で追跡調査を実施した。

CMV モニタリングには、中央検査機関のポリメラーゼ連鎖反応（PCR）を用いる血漿中 CMV DNA の有無の検査も含まれた。ベースラインでは尿検体を中央検査機関に送付し、CMV の分離を目的としてウイルス培養検査を実施した。治験担当医師の判断により、治験実施医療機関で追加の CMV 検査を実施した。

治験薬の最終投与後 12 週まで追跡調査（CMV 検査／評価、CMV 治療又は予防を目的とした抗ウイルス療法の記録、生存の評価を含む）を実施した。

（3）SHP620-303 試験

：添付資料番号 5.3.5.1-2（評価）

HSCT 又は SOT 患者における既存の抗 CMV 治療（ガンシクロビル、バルガンシクロビル、ホスカルネット又は cidofovir）に難治性又は抵抗性の CMV 感染／感染症を対象とした第 3 相、多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照試験である。

主目的は、移植患者において、抗 CMV 治療に難治性又は抵抗性の CMV 感染／感染症を対象として、Week 8 終了時の CMV 血症消失について、TAK-620 と治験担当医師が選択する他の抗 CMV 薬（以下、IAT）の有効性を比較することであった。主要な副目的は、Week 8 終了時の CMV 血症消失及び症候性 CMV 感染（組織侵襲性 CMV 感染症又は CMV 症候群）の消失又は改善、並びに Week 16 までの治療効果の維持について、TAK-620 と IAT の有効性を比較することであった。

対照薬には静脈内投与が必要な薬剤があったため非盲検試験としたが、治験担当医師及び被験者が使用された薬剤を知ることにより、バイアスが生じる可能性がある。そのため、TAK-620 と IAT の比較を確実にするため、主要評価項目は固定した時点で評価した。IAT 群の投与中止例の割合が TAK-620 群の 3 倍高くなることにより、バイアスが生じる可能性があるため、主要評価項目及び主要な副次評価項目の感度分析を行った。治療効果の一貫性及び試験結果の一般化可能性を確立するため、主要評価項目について、移植の種類（HSCT 及び SOT）、ベースラインの耐性関連アミノ酸置換（RAS）の有無、症候性 CMV 感染（組織侵襲性 CMV 感染症又は CMV 症候群）の有無及び CMV DNA 量の部分集団解析を実施した。

最長 2 週間のスクリーニング期、8 週間の投与期及び 12 週間の追跡調査期で構成された。

試験デザインを図 2.5.4.2-1 に示した。

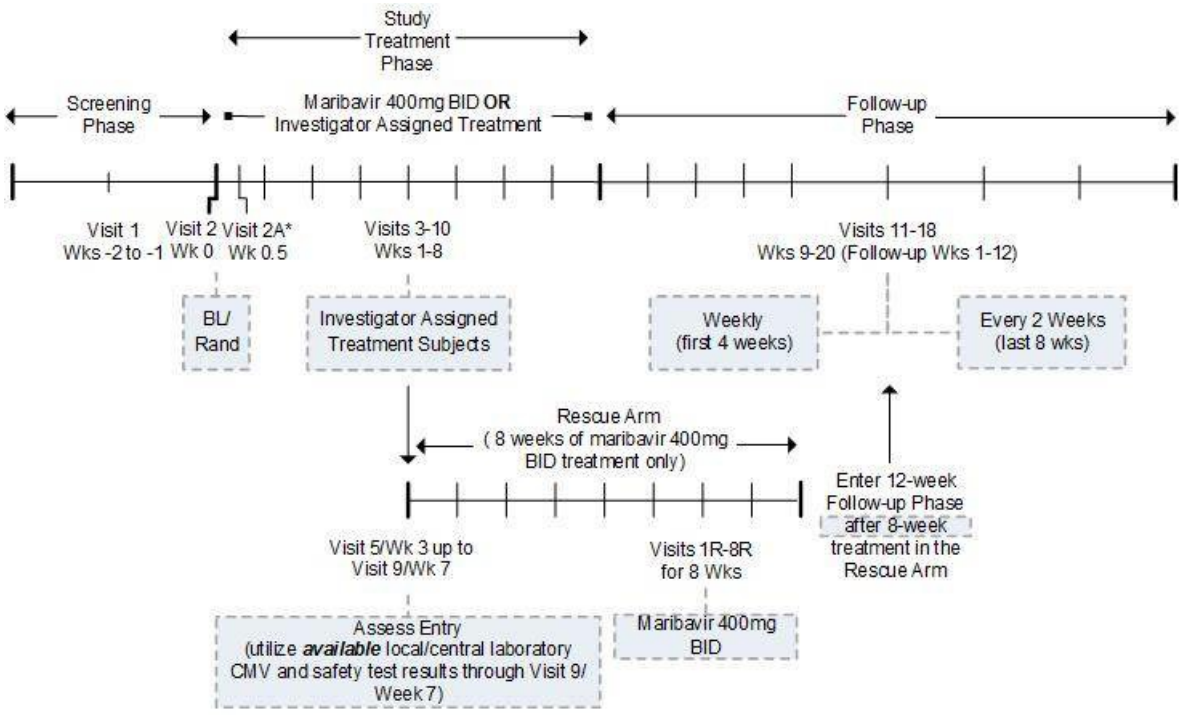
CMV 感染（1 日以上の間隔をあけて 2 回連続した評価で CMV DNA スクリーニング値が全血で 2,730 IU/mL 以上又は血漿で 910 IU/mL 以上）が治験実施医療機関又は中央検査機関の qPCR 又は同等の定量的 CMV DNA 検査結果により確認された 12 歳以上の被験者を適格とした。適格となった被験者を移植の種類（HSCT 及び SOT）及び直近のスクリーニング時の CMV DNA 量（高値、中間値及び低値）により層別し、TAK-620（400 mg BID）又は IAT（以下、試験治療）に 2：1 の比で無作為に割り付け、8 週間投与した。

IAT 群では、4 種類の抗 CMV 薬（ガンシクロビル、バルガンシクロビル、ホスカルネット及び cidofovir）のうち 1 又は 2 種類を治験担当医師が被験者ごとに選択して投与した。治験担当医師の判断により、直近に投与していた抗 CMV 薬を継続することも、別の IAT に切り替えることも可能であった。したがって、IAT 群の被験者は、試験治療として投与された IAT

に対して、必ずしも難治性又は抵抗性を示したわけではなかった。無作為化後に 2 種類の抗 CMV 薬を投与された被験者について、1 種類の薬剤を中止し、もう 1 種類の薬剤の投与を継続する場合は、試験を継続することが可能であった。IAT 群では投与量及び／又は投与レジメンの変更は可能であったが、別の抗 CMV 薬の追加又は切り替えは許容しなかった。静注ガンシクロビルと経口バルガンシクロビルの変更は可能であったが、cidofovir とホスカルネットの併用投与は禁止した。

Week 8 より前に試験治療を中止した被験者は、継続可能な範囲内で、Week 8 に規定された投与終了時の検査及び手順を実施することとし、投与期の残りの週 1 回の来院は修正された治験実施スケジュール、12 週間の追跡調査期は通常の治験実施スケジュールに従い実施することとした（同意撤回例を除く）。

IAT 群では、ウイルス血症消失が確認されない及び／又は選択した治療に対する忍容性が低い場合には、治験担当医師の判断により治療を中止することを可能とした。3 週間以上の投与後、臨床的に不耐容の有無にかかわらず、ウイルス学的治療の不成功が明らかになった被験者のみを対象としてメディカルモニターがレスキュー群への移行を評価し、Visit 5/Week 3 からレスキュー群に移行することとした。レスキュー療法では、TAK-620 400 mg BID を 8 週間投与した。TAK-620 レスキュー群に組み入れられた被験者の試験期間は、最長 2 週間のスクリーニング期、最長 7 週間の IAT 投与期、8 週間の TAK-620 投与期及び 12 週間の追跡調査期の最長 29 週間であった。IAT の投与を中止し、TAK-620 レスキュー群への参加条件を満たさない被験者については、治験担当医師が適切と判断した治療を実施した。



BID：1 日 2 回、BL：ベースライン、CMV：サイトメガロウイルス、Maribavir：TAK-620、R：レスキュー、Rand：無作為化、Wks：週
*Visit 2A/2A(R)は、Visit2/2R でタクロリムス、シクロスポリン、エベロリムス又はシロリムスを服用している被験者のみ実施することとした。

図 2.5.4.2-1 試験デザイン（SHP620-303 試験）

2.5.4.2.2 対象集団

TAK-620 の有効性評価に用いた主な臨床試験（TAK-620-3001 試験、SHP620-202 試験及び SHP620-303 試験）では、いずれの試験も CMV 感染を有する HSCT 又は SOT レシピエントを対象とした。CMV 感染の基準となる CMV DNA 量は、TAK-620-3001 試験では 455 IU/mL 超（血漿）、SHP620-202 試験では 1,000 コピー/mL 以上（全血又は血漿）及び SHP620-303 試験で 2,730 IU/mL（全血）以上又は 910 IU/mL 以上（血漿）であり、試験間で多少異なっていたものの、試験の相及び主要な対象集団並びに試験計画時点で適当と考えられた検査方法を反映したものであり、いずれの試験においても治療を要する CMV DNA 量を有する被験者を対象とした。TAK-620-3001 試験は無症候性の CMV 感染を有する被験者及び既存の抗 CMV 治療に難治性又は抵抗性の CMV 感染／感染症を有する被験者を対象としたが、SHP620-202 試験では難治性又は抵抗性の被験者及び SHP620-303 試験では難治性（抵抗性の有無は問わない）の被験者を対象とした。また、TAK-620-3001 試験は 16 歳以上を対象としたが、SHP620-202 試験及び SHP620-303 試験は 12 歳以上を対象とした。

その他の選択・除外基準には試験間で部分的な違いがあるものの、いずれも被験者の安全性の確保又は有効性評価の精確性を確保する目的で設定された項目であり、各試験間で対象となった患者層に大きな違いはないと考えられた。

2.5.4.2.3 有効性評価項目

TAK-620-3001 試験及び SHP620-303 試験の主要評価項目は Week 8 終了時の CMV 血症消失であり、固定時点での評価であったのに対し、SHP620-202 試験では投与開始後 6 週以内の CMV 血症消失であった。

CMV 血症消失は、ベースライン後 5 日以上の間隔をあけて 2 回連続して血漿中 CMV DNA 量（中央検査機関で測定）が定量下限未満であった場合と定義した。

TAK-620-3001 試験及び SHP620-303 試験の Week 8 終了時の CMV 血症消失は、8 週間の投与完了の有無を問わず、Week 8 終了時に CMV 血症消失が確認されたこととした。被験者は試験で指定された治療のみを受け、Week 8 の評価において CMV DNA 量が定量下限未満である必要があった。したがって、ウイルス学的消失のハードルが高く、SHP620-303 試験の IAT 群では臨床で観察される CMV 血症消失の割合と比較して低かった。主要評価項目は、TAK-620-3001 試験では最大の解析対象集団（治験薬を少なくとも 1 回以上投与されたすべての被験者）及び SHP620-303 試験では無作為化集団（無作為化されたすべての被験者）を対象として解析した。Week 8 より前に試験治療を中止した被験者は、継続可能な範囲内で、Week 8 に規定された投与終了時の検査及び手順を実施することとした。Week 8 以前に抗 CMV 薬の代替治療又は TAK-620 レスキュー療法を開始した被験者（SHP620-303 試験のみ）、及び無作為化された被験者のうち有効性データのない被験者はノンレスポンダーとした。

SHP620-202 試験の主要評価項目は、Intent-to-treat safety 解析対象集団（無作為化され、治験薬を少なくとも 1 回以上投与されたすべての被験者）を対象として解析した。

2.5.4.2.4 被験者の内訳

（1）TAK-620-3001 試験

41 例に治験薬が投与された。

29 例（70.7%）が 8 週間の投与を完了し、12 例（29.3%）が投与を中止した。主な投与中止理由は有害事象（17.1%）であった。

（2）SHP620-202 試験

120 例が無作為化された。

投与完了例の割合は、TAK-620 400、800 及び 1,200 mg BID 群でそれぞれ 22.5%、17.5%及び 27.5%であり、投与群間で同程度であった。

投与中止例の割合は、投与群間で同程度であった（72.5%～82.5%）。主な投与中止理由は、有害事象であった（TAK-620 400、800 及び 1,200 mg BID 群：それぞれ 25.0%、37.5%及び 35.0%）。次いで、CMV 感染からの回復（TAK-620 400、800 及び 1,200 mg BID 群：それぞれ 20.0%、22.5%及び 17.5%）及び有効性の欠如（TAK-620 400、800 及び 1,200 mg BID 群：それぞれ 20.0%、17.5%及び 15.0%）であった。

（3）SHP620-303 試験

352 例（TAK-620 群：235 例及び IAT 群：117 例）が無作為化され、350 例（TAK-620 群：234 例及び IAT 群：116 例）に試験治療が投与された。

220 例が 8 週間の投与を完了し、130 例が投与を中止した。投与完了例の割合は、TAK-620 群で 77.9%及び IAT 群で 31.6%であり、TAK-620 群が 2 倍以上高かった。主な投与中止理由は有害事象（TAK-620 群：6.4%及び IAT 群：30.8%）であり、IAT 群で約 5 倍高かった。有効性の欠如（TAK-620 群：8.9%及び IAT 群：13.7%）及びその他（TAK-620 群：1.7%及び IAT 群：13.7%）についても IAT 群で高かった。死亡による投与中止は、TAK-620 群で 3.0%及び IAT 群で 0.9%であった。この差は TAK-620 群では有害事象により早期に投与を中止した割合が低く、投与期間が長かったことが関連すると考えられる。

2.5.4.2.5 人口統計学的特性及び他の基準値特性

有効性評価に用いた主な臨床試験（TAK-620-3001 試験、SHP620-202 試験及び SHP620-303 試験）について、人種を除き主な人口統計学的特性に大きな違いはなかった。移植の種類（HSCT 及び SOT）は、TAK-620-3001 試験ではほとんどが HSCT であったのに対し、SHP620-202 試験及び SHP620-303 試験では SOT の割合が高かった。SOT の被験者では、いずれの試験においても腎移植が最も多かった。SHP620-202 試験では既存の抗 CMV 治療に難治性又は抵抗性の被験者及び SHP620-303 試験では難治性（抵抗性の有無は問わない）の被験者を対象としたが、TAK-620-3001 試験は無症候性の被験者及び難治性又は抵抗性の被験者を対象とし、無症候性の被験者は 38 例及び難治性又は抵抗性の被験者は 3 例であった。

2.5.4.3 主な有効性の結果

2.5.4.3.1 TAK-620-3001 試験

（1）主要評価項目

主要評価項目は、Week 8 終了時の CMV 血症消失であった。

最大の解析対象集団における Week 8 終了時の CMV 血症消失（8 週間の投与完了の有無を問わない）を表 2.5.4.3-1 に示した。

8 週間の投与完了の有無を問わず、Week 8 終了時に CMV 血症消失を達成した割合は難治性又は抵抗性の被験者で 33.3%であり、無症候性の被験者で 71.1%及び全体で 68.3%であった。

表 2.5.4.3-1 Week 8 終了時の CMV 血症消失（8 週間の投与完了の有無を問わない）（TAK-620-3001 試験：最大の解析対象集団）

	難治性又は抵抗性 (N=3)	無症候性 (N=38)	全体 (N=41)
レスポンダーn (%)	1 (33.3)	27 (71.1)	28 (68.3)
ノンレスポンダーn (%)	2 (66.7)	11 (28.9)	13 (31.7)
レスポンダーの割合（95%信頼区間）	33.3 (0.8, 90.6)	71.1 (54.1, 84.6)	68.3 (51.9, 81.9)

CMV：サイトメガロウイルス

総括報告書 Table 14.2.1.1.1、Table 14.2.1.1.1.1、Table 14.2.1.1.1.2（5.3.5.2-2）から引用

（2）主な副次評価項目

1）Week 8 終了時に達成した CMV 血症消失及び感染症状コントロールの Week 12、16 及び 20 までの治療効果の維持

最大の解析対象集団における Week 8 終了時の CMV 血症消失及び感染症状コントロール並びに Week 12、16 及び 20 までの治療効果の維持（8 週間の投与完了の有無を問わない）を表 2.5.4.3-2 に示した。

8 週間の投与完了の有無を問わず、Week 8 終了時に CMV 血症消失及び感染症状コントロールを達成した割合は難治性又は抵抗性の被験者で 33.3%であり、無症候性の被験者で 71.1%及び全体で 68.3%であった。

Week 12 まで治療効果を維持した割合は難治性又は抵抗性の被験者で 33.3%であり、無症候性の被験者で 34.2%及び全体で 34.1%であった。

Week 16 まで治療効果を維持した割合は難治性又は抵抗性の被験者で 33.3%であり、無症候性の被験者で 28.9%及び全体で 29.3%であった。

Week 20 まで治療効果を維持した割合は難治性又は抵抗性の被験者で 33.3%であり、無症候性の被験者で 26.3%及び全体で 26.8%であった。

表 2.5.4.3-2 Week 8 終了時の CMV 血症消失及び感染症状コントロール並びに Week 12、16 及び 20 までの治療効果の維持（8 週間の投与完了の有無を問わない）（TAK-620-3001 試験：最大の解析対象集団）

	難治性又は抵抗性（N=3）	無症候性（N=38）	全体（N=41）
Week 8			
レスポンダーn (%)	1 (33.3)	27 (71.1)	28 (68.3)
ノンレスポンダーn (%)	2 (66.7)	11 (28.9)	13 (31.7)
レスポンダーの割合（95%信頼区間）	33.3 (0.8, 90.6)	71.1 (54.1, 84.6)	68.3 (51.9, 81.9)
Week 12			
レスポンダーn (%)	1 (33.3)	13 (34.2)	14 (34.1)
ノンレスポンダーn (%)	2 (66.7)	25 (65.8)	27 (65.9)
レスポンダーの割合（95%信頼区間）	33.3 (0.8, 90.6)	34.2 (19.6, 51.4)	34.1 (20.1, 50.6)
Week 16			
レスポンダーn (%)	1 (33.3)	11 (28.9)	12 (29.3)
ノンレスポンダーn (%)	2 (66.7)	27 (71.1)	29 (70.7)
レスポンダーの割合（95%信頼区間）	33.3 (0.8, 90.6)	28.9 (15.4, 45.9)	29.3 (16.1, 45.5)
Week 20			
レスポンダーn (%)	1 (33.3)	10 (26.3)	11 (26.8)
ノンレスポンダーn (%)	2 (66.7)	28 (73.7)	30 (73.2)
レスポンダーの割合（95%信頼区間）	33.3 (0.8, 90.6)	26.3 (13.4, 43.1)	26.8 (14.2, 42.9)

CMV：サイトメガロウイルス
総括報告書 Table 14.2.2.1、Table 14.2.2.1.1、Table 14.2.2.1.2（5.3.5.2-2）から引用

2）CMV 再発

CMV 再発はウイルス学的基準を用いて評価し、CMV 血症消失が確認された後、5 日以上の間隔をあけて 2 回連続して、血漿中 CMV DNA 量（中央検査機関で測定）が定量下限以上と定義した。

ウイルスが一過性に変動することは珍しくなく、再発後の治療再開の判断は、ウイルス量の上昇の程度若しくは持続性又は被験者の全身状態に左右されることが多い。

本試験で認められた再発の臨床的影響を評価するため、主要評価項目で Week 8 終了時の CMV 血症消失を達成した被験者の追跡期間中の治療を要する再発について評価した。この評価では、8 週間の投与を完了した被験者、及び Week 8 より前に投与を中止し、Week 8 終了時の評価の前に抗 CMV 薬の代替治療を開始しなかった被験者を対象とした。

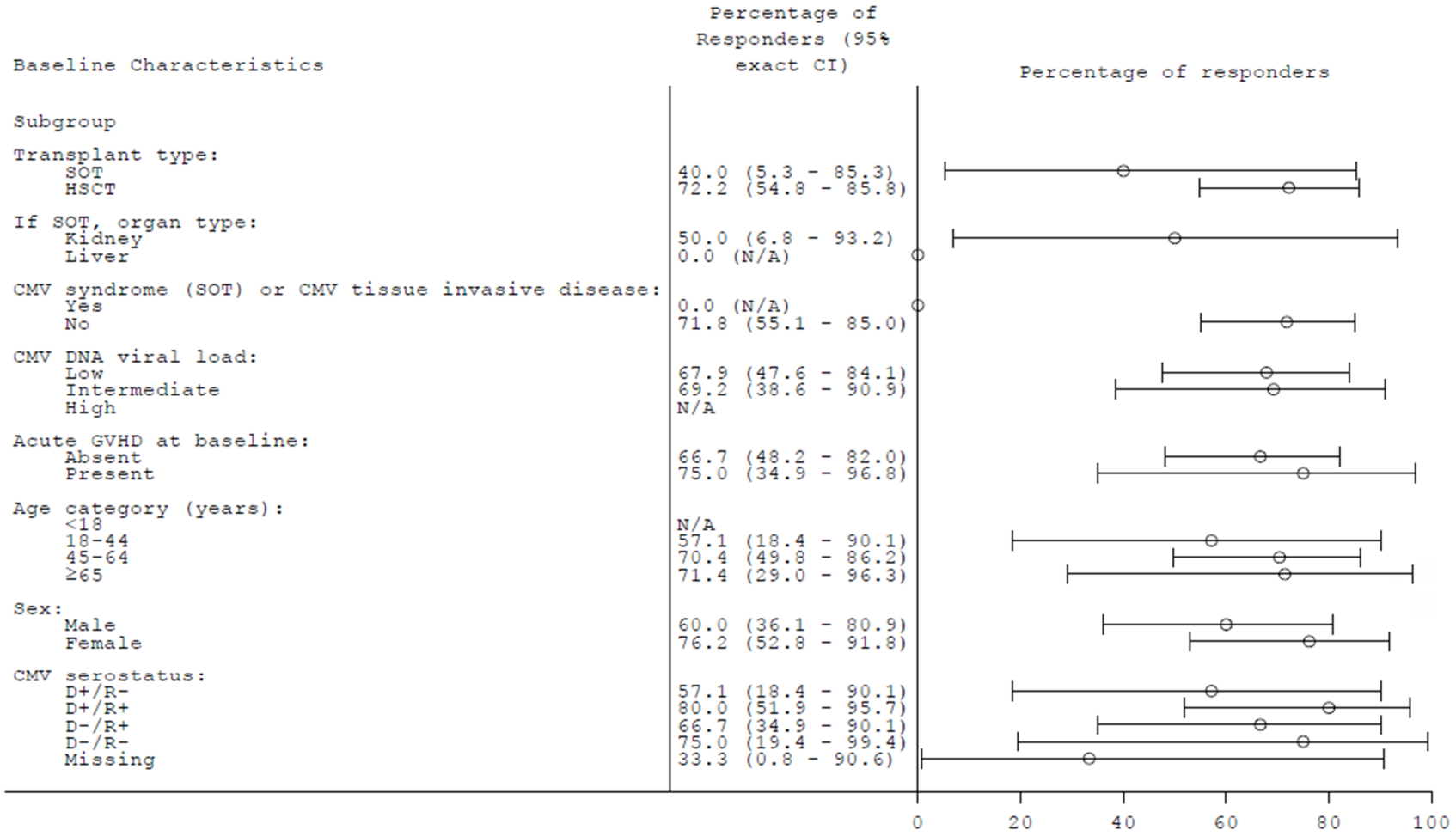
Week 8 終了時に CMV 血症消失を達成した被験者は、難治性又は抵抗性の被験者で 1 例、無症候性の被験者で 27 例及び全体で 28 例であった。

臨床的に意味のある再発（Week 8 以降に再発し、抗 CMV 薬の代替治療を必要とした被験者と定義）は難治性又は抵抗性の被験者では認められなかった。無症候性の被験者及び全体の臨床的に意味のある再発率はそれぞれ 44.4%（12/27 例）及び 42.9%（12/28 例）であった。

（3）部分集団における有効性

主要評価項目である Week 8 終了時の CMV 血症消失の部分集団解析結果を図 2.5.4.3-1 に示した。

一部の層では症例数が少なく解釈に限界があったが、部分集団解析の結果は主要評価項目の結果と概ね一致していた。



CI：信頼区間、CMV：サイトメガロウイルス、D-：ドナー陰性、D+：ドナー陽性、DNA：デオキシリボ核酸、GVHD：移植片対宿主病、HSCT：造血幹細胞移植、N/A：該当せず、R-：レシピエント陰性、R＋：レシピエント陽性、SOT：固形臓器移植

総括報告書 Figure 14.2.1（5.3.5.2-2）から引用

図 2.5.4.3-1　Week 8 終了時の CMV 血症消失の部分集団解析結果（TAK-620-3001 試験：最大の解析対象集団）

2.5.4.3.2 SHP620-303 試験

（1）主要評価項目

主要評価項目は、Week 8 終了時の CMV 血症消失であった。

無作為化集団における Week 8 終了時の CMV 血症消失（8 週間の投与完了の有無を問わない）を表 2.5.4.3-3 に示した。

8 週間の投与完了の有無を問わず、Week 8 終了時に CMV 血症消失を達成した割合は TAK-620 群で 55.7%及び IAT 群で 23.9%であり、TAK-620 群で 2 倍以上高かった。

層別因子〔移植の種類（HSCT 及び SOT）及びベースラインの血漿中 CMV DNA 量（低値及び中間値／高値）〕を Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて調整した結果、投与群間のレスポンダーの割合の差（95%信頼区間）は、32.8（[22.80, 42.74]）であり、統計学的に有意な差が検証された（p<0.001）。

表 2.5.4.3-3　Week 8 終了時の CMV 血症消失（8 週間の投与完了の有無を問わない（SHP620-303 試験：無作為化集団）

	IAT 群 (N=117)	TAK-620 群 (N=235)
レスポンダーn (%)	28 (23.9)	131 (55.7)
ノンレスポンダーn (%)	89 (76.1)	104 (44.3)
レスポンダーの割合の差（未調整）（95%信頼区間）(a)		31.8 (21.81, 41.82)
レスポンダーの割合の差（調整済み）（95%信頼区間）(b)		32.8 (22.80, 42.74)
p 値：調整済み(b)		<0.001
p 値：階層間の均一性(c)		0.0598

CMV：サイトメガロウイルス、DNA：デオキシリボ核酸、IAT：治験担当医師が選択する他の抗 CMV 薬
(a) 未調整の割合の差（TAK-620 群-IAT 群）及び 95%信頼区間は、正規近似により算出した。
(b) Cochran-Mantel-Haenszel 法を用いて、移植の種類及びベースラインの血漿中 CMV DNA 量を調整した後の調整済みリスク差（TAK-620 群-IAT 群）、95%信頼区間及び p 値を算出し、均一性が満たされている場合に使用した。均一性が満たされない場合は、最小リスクウェイト法を用いた。両方の層別因子を有する被験者のデータのみを計算に含めた。
(c) 階層間の均一性の検定には、Breslow-Day 検定を用いた。階層間の均一性の p 値が有意であった場合のみ、層別割合の差を示した。
総括報告書 Table 14.2.1.1.1（5.3.5.1-2）から引用

（2）主要な副次評価項目

主要な副次評価項目は、Week 8 終了時に達成した CMV 血症消失及び感染症状コントロールの Week 16（8 週間休薬後）までの治療効果の維持であり、CMV 血症消失と組織侵襲性 CMV 感染症／CMV 症候群の感染症状コントロールの両方を組み込んだ複合評価項目であった。

無作為化集団における Week 8 終了時に達成した CMV 血症消失及び感染症状コントロールの Week 16 までの治療効果の維持（8 週間の投与完了の有無を問わない）を表 2.5.4.3-4 に示した。

8 週間の投与完了の有無を問わず、Week 8 終了時に CMV 血症消失及び感染症状コントロールを達成し、Week 16 まで治療効果を維持した割合は、TAK-620 群で 18.7%及び IAT 群で 10.3%であり、TAK-620 群で高かった。調整済みのレスポンダーの割合の差（95%信頼区間）は、9.5（[2.02, 16.88]）であり、有意な差が検証された（p=0.013）。

IAT の種類（ガンシクロビル／バルガンシクロビル又はホスカルネット）を問わず、TAK-620 が IAT よりも有益である傾向がみられた。

表 2.5.4.3-4　Week 8 終了時に達成した CMV 血症消失及び感染症状コントロールの Week 16 までの治療効果の維持（8 週間の投与完了の有無を問わない）（SHP620-303 試験：無作為化集団）

	IAT 群 (N=117)	TAK-620 群 (N=235)
レスポンダーn (%)	12 (10.3)	44 (18.7)
ノンレスポンダーn (%)	105 (89.7)	191 (81.3)
レスポンダーの割合の差（未調整）（95%信頼区間）(a)	-	8.5 (1.04, 15.89)
レスポンダーの割合の差（調整済み）（95%信頼区間）(b)	-	9.5 (2.02, 16.88)
p 値：調整済み(b)	-	0.013
p 値：階層間の均一性(c)		0.312

CMV：サイトメガロウイルス、DNA：デオキシリボ核酸、IAT：治験担当医師が選択する他の抗 CMV 薬
(a) 未調整の割合の差（TAK-620 群-IAT 群）及び 95%信頼区間は、正規近似により算出した。
(b) Cochran-Mantel-Haenszel 法を用いて、移植の種類及びベースラインの血漿中 CMV DNA 量を調整した後の調整済みリスク差（TAK-620 群-IAT 群）、95%信頼区間及び p 値を算出し、均一性が満たされている場合に使用した。均一性が満たされない場合は、最小リスクウェイト法を用いた。両方の層別因子を有する被験者のデータのみを計算に含めた。
(c) 階層間の均一性の検定には、Breslow-Day 検定を用いた。階層間の均一性の p 値が有意であった場合のみ、層別割合の差を示した。
総括報告書 Table 14.2.2.1.1（5.3.5.1-2）から引用

エンドポイント判定委員会の評価によるベースラインで症候性 CMV 感染（組織侵襲性 CMV 感染症又は CMV 症候群）を有する被験者では、Week 8 に症候性 CMV 感染が消失又は改善した割合は TAK-620 群で 76.2%（16/21 例）及び IAT 群で 62.5%（5/8 例）であった。

（3）主要な評価項目の結果の頑健性を裏付ける追加解析

主要評価項目の感度分析の結果を表 2.5.4.3-5 に示した。

以下の複数の感度分析の結果から、主要評価項目の結果が裏付けられた。

- 試験を早期に中止し、中止時に CMV 血症消失の基準を満たした被験者も含めてレスポンダーとして解析した結果、CMV 血症消失を達成した割合は TAK-620 群で 58.3%及び IAT 群で 33.3%であり、TAK-620 群で高かった。中止時に CMV 血症消失の基準を満たした IAT 群の被験者のみをレスポンダーに含めた事後感度分析の結果も同様であった（TAK-620 群：55.7%及び IAT 群：33.3%）。試験中止例の割合は、TAK-620 群（15.3%）と比較して IAT 群（31.6%）で高く、忍容性の問題が一因と考えられるが、いずれの解析においても CMV 血症消失を達成した割合は TAK-620 群で高かった。
- 忍容性など他の要因を除外したウイルス学的反応を評価するため、試験開始後 8 週間までのいずれかの時点で CMV 血症消失を達成した被験者をレスポンダーとして解析した結果、CMV 血症消失を達成した割合は TAK-620 群で 74.0%及び IAT 群で 52.1%であり、TAK-620 群で高かった。
- IAT 群では投与中止後に抗 CMV 薬の代替治療を許容していたが、IAT 群のうち Week 8 以前に抗 CMV 薬の代替治療を開始し、Week 8 終了時に CMV 血症消失を達成した被験者も含めてレスポンダーとして解析した結果、CMV 血症消失を達成した割合は TAK-620 群で 55.7%及び IAT 群で 35.0%であり、TAK-620 群で高かった。
- 8 週間の投与を完了した被験者を対象とし、Week 8 以前に抗 CMV 薬の代替治療を開始した被験者及び IAT による 3 週間以上の治療にもかかわらず CMV 感染が悪化したためレスキュー群に移行した被験者を除外して解析した結果（TAK-620 群：183/235 例及び

IAT 群：37/117 例）、CMV 血症消失を達成した割合は TAK-620 群で 70.5%及び IAT 群で 59.5%であり、調整済みのレスポンダーの割合の差（95%信頼区間）は、10.2（[-7.01, 27.41]）であった。IAT 群で 8 週間の投与を継続した被験者は、IAT が奏効し、耐容性のある被験者と考えられ、この解析では、既存の抗 CMV 薬でよくみられる治療制限毒性がみられなかった少数の被験者が IAT 群に含まれ、IAT が CMV 血症消失に無効であった高リスクの被験者を除外している。したがって、治験実施計画書で規定した 8 週間の試験治療に耐えることができた被験者のみを対象とした解析であり、TAK-620 の IAT に対する有用性を示すとともに、TAK-620 の忍容性が良好であることが裏付けられた。

- TAK-620 群と比較して IAT 群の投与中止例の割合が高いことによる影響を検討するため、投与開始後 72 時間以内又は 7、14、21 若しくは 28 日以内に投与を中止した被験者を除外して解析した結果、投与期間が長いほど CMV 血症消失を達成した割合は増加した。72 時間超投与した被験者を対象とした解析では、CMV 血症消失を達成した割合は TAK-620 群で 56.2%及び IAT 群で 24.1%であり、28 日超投与した被験者では、それぞれ 61.2%及び 38.5%であった。
- 中央検査機関の測定結果ではなく、無作為化の層別因子に用いたベースラインの血漿中 CMV DNA 量及び移植の種類を用いて解析した結果、CMV 血症消失を達成した割合は TAK-620 群で 55.7%及び IAT 群で 23.9%であり、TAK-620 群で高かった。調整済みのレスポンダーの割合の差（95%信頼区間）は、31.8（[21.86, 41.76]）であった。
- ベースラインの CMV DNA 量が定量下限超の被験者を対象とした解析では、CMV 血症消失を達成した割合は TAK-620 群で 55.1%及び IAT 群で 24.8%、ベースラインの CMV DNA 量が 910 IU/mL 以上の被験者を対象とした解析では、それぞれ 51.6%及び 25.0%であり、いずれも TAK-620 群で高かった。

表 2.5.4.3-5 主要評価項目の感度分析（SHP620-303 試験：無作為化集団）

	IAT 群 (N=117)	TAK-620 群 (N=235)
中止時に CMV 血症消失の基準を満たした被験者も含めてレスポンダーとした解析(a)(b)		
n	117	235
レスポンダー	39 (33.3)	137 (58.3)
ノンレスポンダー	78 (66.7)	98 (41.7)
レスポンダーの割合の差（調整済み）（95%信頼区間）(c)		26.1 (15.61, 36.67)
p 値：調整済み(c)		<0.001
試験開始後 8 週間までのいずれかの時点で CMV 血症消失を達成した被験者をレスポンダーとした解析(a)(b)		
n	117	235
レスポンダー	61 (52.1)	174 (74.0)
ノンレスポンダー	56 (47.9)	61 (26.0)
レスポンダーの割合の差（調整済み）（95%信頼区間）(c)		23.6 (13.18, 33.93)
p 値：調整済み(c)		<0.001

表 2.5.4.3-5　主要評価項目の感度分析（SHP620-303 試験：無作為化集団）（続き）

	IAT 群 （N=117）	TAK-620 群 （N=235）
IAT 群のうち Week 8 以前に抗 CMV 薬の代替治療を開始し、Week 8 終了時に CMV 血症消失を達成した被験者も含めてレスポンダーとした解析(a)		
n	117	235
レスポンダー	41 (35.0)	131 (55.7)
ノンレスポンダー	76 (65.0)	104 (44.3)
レスポンダーの割合の差（調整済み）（95%信頼区間）(c)		21.7 (11.02, 32.48)
p 値：調整済み(c)		<0.001
8 週間の投与を完了した被験者を対象としたサブセット解析(b)		
n	37	183
レスポンダー	22 (59.5)	129 (70.5)
ノンレスポンダー	15 (40.5)	54 (29.5)
レスポンダーの割合の差（調整済み）（95%信頼区間）(c)		10.2 (-7.01, 27.41)
p 値：調整済み(c)		0.245
早期中止例を除いた解析(a)(b)		
投与開始後 72 時間後に投与継続中の被験者		
n	116	233
レスポンダー	28 (24.1)	131 (56.2)
ノンレスポンダー	88 (75.9)	102 (43.8)
レスポンダーの割合の差（調整済み）（95%信頼区間）(c)		33.1 (23.08, 43.12)
p 値：調整済み(c)		<0.001
投与開始後 7 日に投与継続中の被験者		
n	113	232
レスポンダー	28 (24.8)	131 (56.5)
ノンレスポンダー	85 (75.2)	101 (43.5)
レスポンダーの割合の差（調整済み）（95%信頼区間）(c)		32.6 (22.47, 42.79)
p 値：調整済み(c)		<0.001
投与開始後 14 日に投与継続中の被験者		
n	98	224
レスポンダー	28 (28.6)	131 (58.5)
ノンレスポンダー	70 (71.4)	93 (41.5)
レスポンダーの割合の差（調整済み）（95%信頼区間）(c)		30.8 (19.87, 41.81)
p 値：調整済み(c)		<0.001
投与開始後 21 日に投与継続中の被験者		
n	80	217
レスポンダー	27 (33.8)	131 (60.4)
ノンレスポンダー	53 (66.3)	86 (39.6)
レスポンダーの割合の差（調整済み）（95%信頼区間）(c)		27.5 (15.34, 39.75)
p 値：調整済み(c)		<0.001
投与開始後 28 日に投与継続中の被験者		
n	65	214
レスポンダー	25 (38.5)	131 (61.2)
ノンレスポンダー	40 (61.5)	83 (38.8)
レスポンダーの割合の差（調整済み）（95%信頼区間）(c)		23.4 (9.90, 36.94)
p 値：調整済み(c)		<0.001
無作為化に用いた層別因子を用いた解析(a)(b)		
n	117	235
レスポンダー	28 (23.9)	131 (55.7)
ノンレスポンダー	89 (76.1)	104 (44.3)
レスポンダーの割合の差（調整済み）（95%信頼区間）(c)		31.8 (21.86, 41.76)
p 値：調整済み(c)		<0.001

表 2.5.4.3-5　主要評価項目の感度分析（SHP620-303 試験：無作為化集団）（続き）

	IAT 群 （N=117）	TAK-620 群 （N=235）
ベースラインの CMV DNA 量（中央検査機関で測定）が定量下限超の被験者を対象とした解析(a)(b)		
n	109	225
レスポンダー	27 (24.8)	124 (55.1)
ノンレスポンダー	82 (75.2)	101 (44.9)
レスポンダーの割合の差（調整済み）（95%信頼区間）(c)		31.2 (20.85, 41.54)
p 値：調整済み(c)		<0.001
ベースラインの CMV DNA 量（中央検査機関で測定）が 910 IU/mL 以上の被験者を対象とした解析(a)(b)		
n	88	182
レスポンダー	22 (25.0)	94 (51.6)
ノンレスポンダー	66 (75.0)	88 (48.4)
レスポンダーの割合の差（調整済み）（95%信頼区間）(c)		27.4 (15.86, 38.98)
p 値：調整済み(c)		<0.001

CMV：サイトメガロウイルス、DNA：デオキシリボ核酸、IAT：治験担当医師が選択する他の抗 CMV 薬
レスポンダー及びノンレスポンダーは例数（%）
(a)　奏効は、8 週間の投与完了の有無を問わず評価した。
(b)　抗 CMV 薬の代替治療又はレスキュー療法開始後の CMV DNA 量は、評価から除外した。
(c)　Cochran-Mantel-Haenszel 法を用いて、移植の種類及びベースラインの血漿中 CMV DNA 量を調整した後の調整済みリスク差（TAK-620 群-IAT 群）、95%信頼区間及び p 値を算出し、均一性が満たされている場合に使用した。
総括報告書 Table 14.2.1.3、Table 14.2.1.5、Table 14.2.1.6.1、Table 14.2.1.6.2、Table 14.2.1.6.3、Table 14.2.1.6.4、Table 14.2.1.6.5、Table 14.2.1.7、Table 14.2.1.8、Table 14.2.1.9、Table 14.2.1.11、Table 14.2.1.12（5.3.5.1-2）から引用

（4）その他の主な副次評価項目

1）Week 8 終了時に達成した CMV 血症消失及び感染症状コントロールの Week 12 及び 20 までの治療効果の維持

主要な副次評価項目では、Week 8 終了時に達成した CMV 血症消失及び感染症状コントロールの Week 16（8 週間休薬後）までの治療効果の維持を評価したが、その他の副次評価項目として、Week 12 及び 20 までの治療効果の維持を評価した。

8 週間の投与完了の有無を問わず、Week 8 終了時に CMV 血症消失及び感染症状コントロールを達成した割合は、TAK-620 群で 55.7%（131/235 例）及び IAT 群で 23.9%（28/117 例）であり、主要評価項目のレスポンダーはいずれも CMV 血症消失及び感染症状コントロールを達成した。

Week 12 まで治療効果を維持した割合は、TAK-620 群で 22.6%（53/235 例）及び IAT 群で 10.3%（12/117 例）であった。調整済みのレスポンダーの割合の差（95%信頼区間）は 13.5（[5.84, 21.17]）であった。Week 20 まで治療効果を維持した割合は、TAK-620 群で 18.3%（43/235 例）及び IAT 群で 9.4%（11/117 例）であった。調整済みのレスポンダーの割合の差（95%信頼区間）は 9.8（[2.58, 17.06]）であった。

奏効率は Week 8 の試験治療終了時から Week 12 までに TAK-620 群で 55.7%から 22.6%、IAT 群で 23.9%から 10.3%に減少し、いずれの投与群においてもこの期間に治療効果が最も低下した。Week 12 から Week 20 までの治療効果の低下はわずかであった。

2）CMV 再発

CMV 再発はウイルス学的基準を用いて評価し、CMV 血症消失が確認された後、5 日以上の間隔をあけて 2 回連続して、血漿中 CMV DNA 量（中央検査機関で測定）が定量下限以上と定義した。

臨床的に意味のある再発率（Week 8 以降に再発し、抗 CMV 薬の代替治療を必要とした被験者の割合と定義）は、IAT 群と比較して TAK-620 群で低かった〔TAK-620 群：26.0%（34/131 例）及び IAT 群：35.7%（10/28 例）〕。

3）エンドポイント判定委員会の評価による感染症状コントロールの経時的変化

TAK-620 は CMV 血症消失に加え、CMV の症状消失又は改善にも有効である。エンドポイント判定委員会の評価では、TAK-620 群における Week 8 に症候性 CMV 感染が消失又は改善した割合は 76.2%（16/21 例）、変化なしは 23.8%（5/21 例）であり、悪化はみられなかった。IAT 群では消失又は改善した割合は 62.5%（5/8 例）、変化なしは 12.5%（1/8 例）及び悪化は 25.0%（2/8 例）であった。ベースラインで症候性 CMV 感染を有し、Week 8 終了時の CMV 血症消失を達成したレスポンダーは、いずれも Week 8 で CMV の症状消失又は改善が認められ、CMV 血症が CMV 感染症の有効なバイオマーカーであることが示された。

また、エンドポイント判定委員会の評価により、21 例〔TAK-620 群：14 例（6.0%）及び IAT 群：7 例（6.0%）〕に 22 件の新規の症候性 CMV 感染の発現が認められた。IAT 群 1 例は症候性 CMV 感染の新規発現が 2 件認められた。

新規に症候性 CMV 感染が発現した TAK-620 群の 14 例中 5 例が主要評価項目である Week 8 終了時の CMV 血症消失を達成した。IAT 群 7 例はいずれも主要評価項目を達成しなかった。

（5）部分集団における有効性

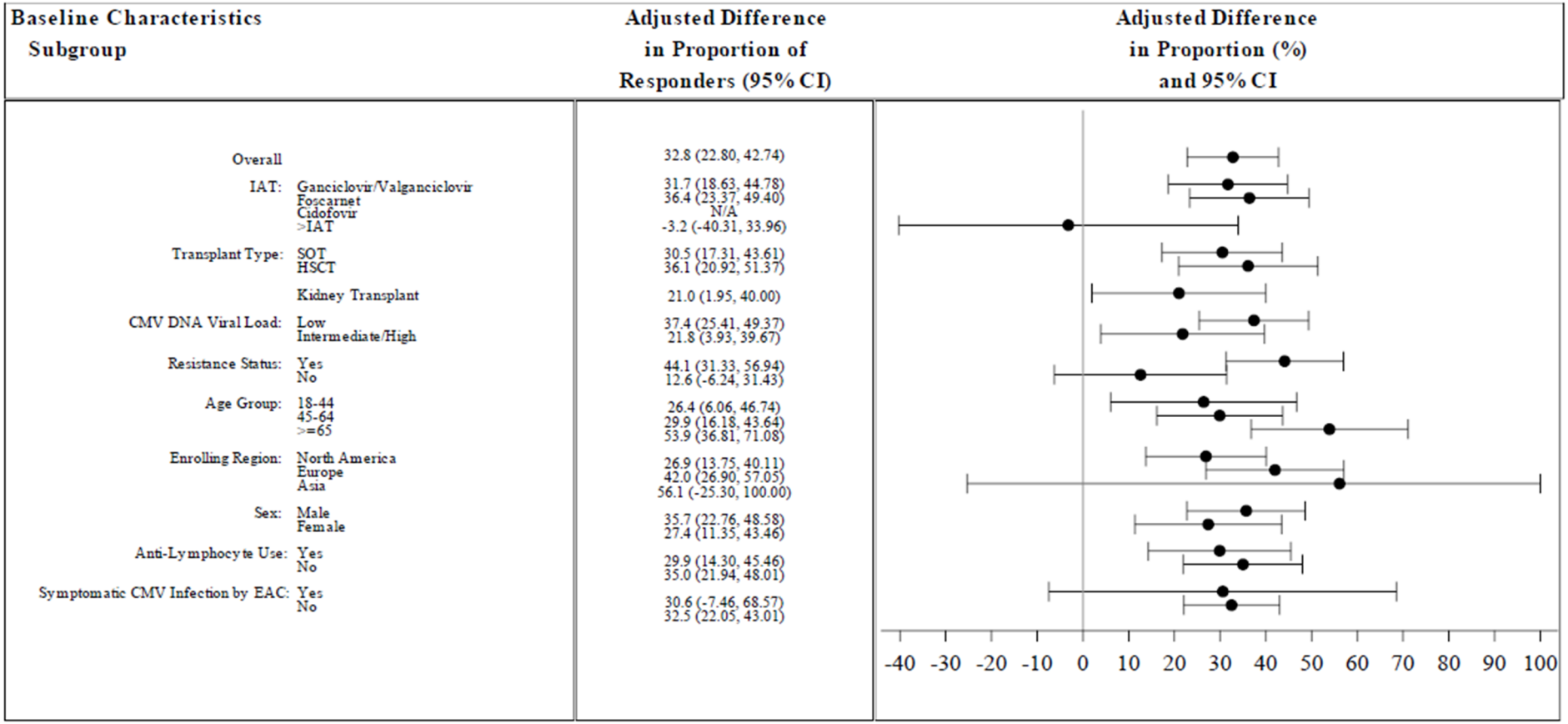
主要評価項目である Week 8 終了時の CMV 血症消失の部分集団解析結果を図 2.5.4.3-2 に示した。

部分集団解析の結果は、主要評価項目の結果と概ね一致していた。

選択した IAT の種類（ガンシクロビル／バルガンシクロビル又はホスカルネット）、移植の種類（HSCT 及び SOT）、症候性 CMV 感染（組織侵襲性 CMV 感染症又は CMV 症候群）の有無、他の抗 CMV 薬に対する耐性に関連する RAS の有無及び抗リンパ球血清・抗体使用の有無の部分集団のいずれにおいても TAK-620 の IAT に対する有用性が確認された。また、ベースラインの CMV DNA 量（低値及び中間値／高値）についても同様に確認された。

SOT の種類別の部分集団解析では、腎移植、肺移植、心移植、肝移植及び多臓器移植を受けた被験者のいずれにおいても、CMV 血症消失のレスポンダーの割合は、IAT 群と比較して TAK-620 で高かったが、肝移植及び多臓器移植では例数が 20 例未満と少数であった（SHP620-303 試験総括報告書　Auxiliary Table 14.2.1.10a）。

これらの結果は、主要評価項目の結果の頑健性及び内部一貫性を立証するものであった。



CI：信頼区間、CMV：サイトメガロウイルス、DNA：デオキシリボ核酸、EAC：エンドポイント判定委員会、HSCT：造血幹細胞移植、IAT：治験担当医師が選択する他の抗 CMV 薬、N/A：該当せず、SOT：固形臓器移植

Cochran-Mantel-Haenszel 法を用いて、移植の種類及びベースラインの血漿中 CMV DNA 量を調整した後の調整済みの割合の差（TAK-620 群-IAT 群）及び 95%信頼区間を算出した。

腎移植は、直近の移植の種類が腎移植又は腎臓及び他の臓器の移植を含む。

総括報告書 Figure 14.2.1.1（5.3.5.1-2）から引用

図 2.5.4.3-2　Week 8 終了時の CMV 血症消失の部分集団解析結果（SHP620-303 試験：無作為化集団）

2.5.4.3.3 SHP620-202 試験

（1）主要評価項目

主要評価項目は、投与開始後 6 週以内の CMV 血症消失であった。

投与開始後 6 週以内に CMV 血症消失を達成した割合は、全体で 66.7%（80/120 例）であった。投与群別の投与開始後 6 週以内に CMV 血症消失を達成した割合の推定値（95%信頼区間）は、TAK-620 400、800 及び 1,200 mg BID 群でそれぞれ 0.70（[0.53, 0.83]）、0.63（[0.46, 0.77]）及び 0.68（[0.51, 0.81]）であった。

（2）主な副次評価項目

試験期間中の CMV 再発率の推定値（95%信頼区間）は、TAK-620 400、800 及び 1,200 mg BID 群でそれぞれ 0.24（[0.10, 0.44]）、0.41（[0.22, 0.61]）及び 0.40（[0.23, 0.59]）であった。

2.5.4.4 有効性の結論

有効性評価に用いた主な臨床試験（TAK-620-3001 試験、SHP620-202 試験及び SHP620-303 試験）から TAK-620 の有効性が確認された。

Week 8 終了時に CMV 血症消失を達成した割合は、TAK-620-3001 試験の難治性又は抵抗性の被験者では 33.3%（表 2.7.3.2-1）及び SHP620-303 試験の TAK-620 群では 55.7%（表 2.7.3.2-8）であった。また、SHP620-202 試験の 6 週以内の CMV 血症消失を達成した割合は、400 mg BID 群では 70.0%（表 2.7.3.2-5）であった。TAK-620-3001 試験の難治性又は抵抗性の被験者は 3 例と限られることから、結果の比較には限界があるものの、主な副次評価項目の結果を含め、SHP620-303 試験及び SHP620-202 試験と大きく異なる結果は認められなかった。

有効性評価に用いた 3 試験のうち、最大の試験規模であり、唯一の対照試験である SHP620-303 試験では、主要評価項目（Week 8 終了時の CMV 血症消失）及び主要な副次評価項目（Week 8 終了時に達成した CMV 血症消失及び感染症状コントロールの Week 16 までの治療効果の維持）において IAT 群に対して統計学的に有意な差が検証された。部分集団解析の結果も同様であり、主要評価項目の結果の頑健性及び一般化可能性が示された。

CMV 感染／感染症の病態に海外及び日本で差異は認められず（2.5.1.2.1）、治療環境についても大きな違いはない（2.5.1.2.2）。また、海外第 1 相日本人健康成人対象単回投与試験（TAK-620-1020 試験）において、日本人及び白人被験者の薬物動態に臨床的に意味のある差は認められなかった（2.7.2.2.1.1）。さらに、有効性及び安全性についても TAK-620-3001 試験及び SHP620-303 試験に大きな違いがみられなかったことから（2.5.4.3、2.5.5.5）、SHP620-303 試験の結果を日本人の難治性又は抵抗性の CMV 感染／感染症患者へ外挿することは妥当と考えられた。

2.5.4.5 参考文献

該当なし。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性評価計画

TAK-620 の安全性評価に用いた主な臨床試験の一覧を表 2.5.5.1-1 に示した。

TAK-620 の安全性は、主に評価資料である日本人の HSCT 又は SOT 患者における CMV 感染／感染症を対象とした国内第 3 相非盲検試験（TAK-620-3001 試験）、HSCT 又は SOT 患者における既存の抗 CMV 治療に難治性又は抵抗性の CMV 感染／感染症を対象とした海外第 2 相用量設定試験（SHP620-202 試験）及び海外第 3 相非盲検試験（SHP620-303 試験）の試験成績により評価した。

HSCT 又は SOT 患者における無症候性 CMV 感染を対象とした海外第 2 相用量設定試験（SHP620-203 試験）及び HSCT 患者における無症候性 CMV 感染を対象とした海外第 3 相二重盲検試験（SHP620-302 試験）の安全性成績は、それぞれ 2.7.6.20 及び 2.7.6.22 に示した。

有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を用いて読み替えた。MedDRA バージョンは、TAK-620-3001 試験では Ver.26.0、SHP620-202 試験では Ver.17.0 及び SHP620-303 試験では Ver.23.0 であった。

表 2.5.5.1-1　安全性評価に用いた主な臨床試験一覧

地域	相 試験の種類 試験番号 ［資料区分］ ［添付資料番号］	対象	用法及び用量	投与期間	安全性の解析対象集団例数	試験期間
国内	第 3 相 非盲検試験 TAK-620-3001 ［評価資料］ ［5.3.5.2-2］	HSCT 又は SOT 患者における CMV 感染／感染症	TAK-620 400 mg BID を経口投与	8 週間	41 例	2022 年 1 月～ 2023 年 6 月
海外	第 2 相 用量設定試験 SHP620-202 ［評価資料］ ［5.3.5.2-1］	HSCT 又は SOT 患者における既存の抗 CMV 治療に難治性又は抵抗性の CMV 感染／感染症	TAK-620 400、800 又は 1,200 mg BID を経口投与	最長 24 週間	120 例	2012 年 7 月～ 2014 年 12 月
海外	第 3 相 非盲検試験 SHP620-303 ［評価資料］ ［5.3.5.1-2］	HSCT 又は SOT 患者における既存の抗 CMV 治療に難治性又は抵抗性の CMV 感染／感染症	TAK-620 群：TAK-620 400 mg BID を経口投与 IAT 群：静注ガンシクロビル／経口バルガンシクロビル、静注ホスカルネット又は静注 cidofovir のうち 1 又は 2 種類を投与。IAT 群に割り付けられた被験者の一部は、レスキュー療法として TAK-620 400 mg BID を経口投与。	投与期：8 週間 レスキュー期：8 週間	350 例 TAK-620 群：234 例 IAT 群：116 例	2016 年 12 月～ 2020 年 8 月

BID：1 日 2 回、CMV：サイトメガロウイルス、HSCT：造血幹細胞移植、SOT：固形臓器移植、IAT：治験担当医師が選択する他の抗 CMV 薬

2.5.5.2 主な安全性の結果

2.5.5.2.1 TAK-620-3001 試験

（1）TEAE

TEAE は、治験薬の初回投与以降に発現した有害事象又は治験薬の初回投与以降に悪化した事象と定義した。治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された場合に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象とした。

投与中の観察期間における TEAE の発現頻度は 87.8%（36/41 例）であった（表 2.7.4.2-1）。

最もよくみられた器官別大分類は「神経系障害」であり、TEAE の発現頻度は、39.0%（16/41 例）であった。

程度が高度の TEAE の発現頻度は 7.3%（3/41 例）であり、程度が高度の好中球減少症、高ビリルビン血症、移植片対宿主病及び好中球数減少がそれぞれ 1 例みられた。

治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現頻度は 36.6%（15/41 例）であった。最もよくみられた治験薬との因果関係が否定できない TEAE は悪心であり、その発現頻度は 14.6%（6/41 例）であった。

他の抗 CMV 薬（ホスカルネット）の既知の副作用である腎障害に関連する TEAE（MedDRA 高位語：腎不全および腎機能障害、腎不全合併症、腎機能検査、及び基本語：蛋白尿）の発現頻度は 2.4%（1/41 例）であり、治験薬との因果関係が否定できない腎障害に関連する TEAE はみられなかった。

（2）死亡

試験期間中に 2 例の死亡が報告された。試験全体の観察期間における死亡に至った TEAE の発現頻度は 4.9%（2/41 例）であった。死亡に至った TEAE は投与中の観察期間にみられた移植片対宿主病及び治験薬の最終投与後 7 日超にみられた移植合併症が各 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

（3）重篤な TEAE

投与中の観察期間における重篤な TEAE の発現頻度は 19.5%（8/41 例）であった。いずれの事象もそれぞれ 1 例にみられた。

治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE の発現頻度は、4.9%（2/41 例）であり、発熱性好中球減少症及び高ビリルビン血症が各 1 例であった。

（4）治験薬の投与中止に至った有害事象

投与中の観察期間における治験薬の投与中止に至った TEAE の発現頻度は 22.0%（9/41 例）であった。いずれもそれぞれ 1 例にみられた。

治験薬との因果関係が否定できない治験薬の投与中止に至った TEAE の発現頻度は 9.8%（4/41 例）であり、発熱性好中球減少症、血栓性微小血管症、食欲減退及び頭痛が各 1 例であった。このうち、発熱性好中球減少症 1 例は重篤な TEAE であった。

2.5.5.2.2 SHP620-303 試験

（1）TEAE

TEAE は投与中の観察期間及びレスキュー療法中の観察期間にみられた有害事象と定義した。試験治療〔TAK-620 又は IAT（ガンシクロビル／バルガンシクロビル、ホスカルネット又は cidofovir）〕との因果関係が「関連あり」と判定された場合に、試験治療との因果関係が否定できない有害事象とした。

投与中の観察期間における TEAE の発現頻度は、TAK-620 群で 97.4%（228/234 例）及び IAT 群で 91.4%（106/116 例）であった（表 2.7.4.2-3）。

曝露期間の平均値（標準偏差）は、TAK-620 群で 52.5（11.81）日及び IAT 群で 36.0（18.06）日であり、IAT 群と比較して TAK-620 群で約 50%長かったにもかかわらず、いずれの投与群でも 10%以上にみられた TEAE の発現頻度は、投与群間で同程度であった。いずれの投与群でも 10%以上にみられた TEAE は悪心〔TAK-620 群：21.4%（50/234 例）及び IAT 群：21.6%（25/116 例）〕、下痢〔それぞれ 18.8%（44/234 例）及び 20.7%（24/116 例）〕、嘔吐〔それぞれ 14.1%（33/234 例）及び 16.4%（19/116 例）〕、貧血〔それぞれ 12.4%（29/234 例）及び 12.1%（14/116 例）〕及び発熱〔それぞれ 10.3%（24/234 例）及び 14.7%（17/116 例）〕であった。

器官別大分類「胃腸障害」の TEAE の発現頻度は、TAK-620 群で 50.4%（118/234 例）であり、ガンシクロビル／バルガンシクロビル投与〔48.2%（27/56 例）〕と同程度であった。

移植後の集団で予想される通り、高度の TEAE は器官別大分類「感染症および寄生虫症」で最も多く報告され、その発現頻度は TAK-620 群で 12.8%（30/234 例）及び IAT 群で 9.5%（11/116 例）であった。このうち、対象疾患であるサイトメガロウイルス血症及びサイトメガロウイルス感染が最も多く報告されたが、いずれの投与群でも程度が高度の発現頻度は低かった（高度のサイトメガロウイルス血症：いずれの投与群も 2.6%、高度のサイトメガロウイルス感染：いずれの投与群も 0.9%）。

器官別大分類「血液およびリンパ系障害」の高度の TEAE の発現頻度は、TAK-620 群で 7.3%（17/234 例）及び IAT 群で 18.1%（21/116 例）であり、TAK-620 群で低かった。この発現頻度の違いはガンシクロビル／バルガンシクロビルの既知の血液毒性によるものと考えられた〔ガンシクロビル／バルガンシクロビル投与：26.8%（15/56 例）〕。TAK-620 群では、ガンシクロビル／バルガンシクロビル投与と比較して、高度の好中球減少症〔TAK-620 群：1.7%（4/234 例）及びガンシクロビル／バルガンシクロビル投与：19.6%（11/56 例）〕、高度の発熱性好中球減少症〔それぞれ 0.4%（1/234 例）及び 5.4%（3/56 例）〕、高度の血小板減少症の〔それぞれ 2.1%（5/234 例）及び 7.1%（4/56 例）〕、高度の貧血〔それぞれ 2.1%（5/234 例）及び 3.6%（2/56 例）〕、高度の白血球減少症〔それぞれ 0.4%（1/234 例）及び 5.4%（3/56 例）〕の発現頻度が低かった。

試験治療との因果関係が否定できない TEAE の発現頻度は TAK-620 群で 60.3%（141/234 例）及び IAT 群で 49.1%（57/116 例）であった。TAK-620 群で最もよくみられた試験治療との因果関係が否定できない TEAE は味覚不全であり、その発現頻度は TAK-620 群で 35.9%（84/234 例）及び IAT 群で 0.9%（1/116 例）であった。

IAT 群で最もよくみられた TEAE は好中球減少症であった。その発現頻度は TAK-620 群で 9.4%（22/234 例）及び IAT 群で 22.4%（26/116 例）であり、TAK-620 群でより低かった。好

中球減少症はガンシクロビル／バルガンシクロビルの既知の副作用であるが、TAK-620 群の好中球減少症の発現頻度は、IAT 群のガンシクロビル／バルガンシクロビル投与〔33.9%（19/56 例）〕の約 1/4 であった。試験治療との因果関係が否定できない好中球減少症の発現頻度は、TAK-620 群で 1.7%（4/234 例）及びガンシクロビル／バルガンシクロビル投与で 25.0%（14/56 例）であり、TAK-620 群で大幅に低かった。TAK-620 は臨床的に問題となる好中球減少症との関連は認められなかった。

また、ホスカルネットの既知の副作用である腎障害に関連する TEAE（MedDRA 高位語：腎不全および腎機能障害、腎不全合併症、腎機能検査、及び基本語：蛋白尿）の発現頻度は TAK-620 群で 15.8%（37/234 例）、IAT 群のホスカルネット投与で 31.9%（15/47 例）であり、TAK-620 群ではホスカルネット投与の約 1/2 の発現頻度であった。試験治療との因果関係が否定できない腎障害に関連する TEAE の発現頻度は、TAK-620 群で 2.1%（5/234 例）及びホスカルネット投与で 27.7%（13/47 例）であり、より顕著な差がみられた。TAK-620 は臨床的に問題となる腎毒性との関連は認められなかった。

（2）死亡

試験期間中に 40 例の死亡が報告され、内訳は、試験全体の観察期間（投与期及び追跡調査期）に発現した有害事象による死亡例が 38 例、試験治療開始前に発現した有害事象による死亡例が 1 例、レスキュー療法開始後に発現した有害事象による死亡例が 1 例であった。

試験全体の観察期間（投与期及び追跡調査期）における死亡に至った有害事象の発現頻度は全体で 10.9%（38/350 例）であり、TAK-620 群で 11.1%（26/234 例）及び IAT 群で 10.3%（12/116 例）であった。死亡に至った有害事象は、ほとんどが呼吸不全及び基礎疾患の再発又は進行によるものであった。

投与中の観察期間における死亡に至った TEAE の発現頻度は、全体で 6.3%（22/350 例）であり、TAK-620 群で 6.8%（16/234 例）及び IAT 群で 5.2%（6/116 例）であった。投与群間で大きな違いはみられなかった。CMV 感染に関連する死亡に至った TEAE は、TAK-620 群 2 例（0.9%）（サイトメガロウイルス性大腸炎及びサイトメガロウイルス症候群各 1 例）及び IAT 群のホスカルネット投与 1 例（0.9%）（サイトメガロウイルス性脳炎）であった。

試験治療の最終投与後 7 日超にみられた死亡に至った有害事象の発現頻度は、全体で 4.6%（16/350 例）であり、TAK-620 群で 4.3%（10/234 例）及び IAT 群で 5.2%（6/116 例）であった。CMV 感染に関連する死亡に至った有害事象は、TAK-620 群 2 例（0.9%）（いずれもサイトメガロウイルス性脳炎）及び IAT 群 2 例（1.7%）（サイトメガロウイルス性肺炎及びサイトメガロウイルス性腸炎各 1 例）であった。

IAT によるウイルス学的治療の不成功後にレスキュー療法として TAK-620 を投与された被験者では、レスキュー療法中の観察期間における死亡に至った TEAE の発現頻度は 4.5%（1/22 例）であった。

なお、TAK-620 群 1 例（0.4%）は TAK-620 の投与後に死亡したが、死亡に至った有害事象は初回投与前に発現していたため、TEAE の集計には含めていない。

以上のとおり、試験期間中に 40 例の死亡が報告され、全死亡率（死因を問わない）は、TAK-620 群で 11.5%及び IAT 群で 11.1%であり、投与群間で同程度であった。TAK-620 による IAT に対する死亡率の比較における明確なベネフィットはみられなかったが、試験期間が

短いこと、治験担当医師により IAT の投与量が調整されたこと、及び本試験にレスキュー群を設定したこと等が、投与群間での死亡率の差が認められなかった一因である可能性が考えられた。

（3）重篤な TEAE

投与中の観察期間における重篤な TEAE の発現頻度は TAK-620 群で 38.5%（90/234 例）及び IAT 群で 37.1%（43/116 例）であり、TAK-620 群の曝露期間が約 50%長かったが、発現頻度は投与群間で同程度であった。

移植後の集団で予想されるように、いずれの投与群でも器官別大分類「感染症および寄生虫症」の重篤な TEAE の発現頻度が高かった〔TAK-620 群：22.6%（53/234 例）及び IAT 群：14.7%（17/116 例）〕。器官別大分類「血液およびリンパ系障害」の重篤な TEAE の発現頻度は、TAK-620 群で 3.8%（9/234 例）及び IAT 群で 6.0%（7/116 例）であり、IAT 群ではいずれもガンシクロビル／バルガンシクロビル投与〔12.5%（7/56 例）〕でみられた。

試験治療との因果関係が否定できない重篤な TEAE の発現頻度は、TAK-620 群で 5.1%（12/234 例）及び IAT 群で 14.7%（17/116 例）であり、IAT 群で高かった。発現頻度の違いは、ガンシクロビル／バルガンシクロビル投与でみられた好中球減少症及び発熱性好中球減少症〔それぞれ 3.6%（2/56 例）及び 7.1%（4/56 例）〕が主な要因と考えられた。

（4）投与中止に至った有害事象

投与中の観察期間における投与中止に至った TEAE の発現頻度は、TAK-620 群で 13.2%（31/234 例）及び IAT 群で 31.9%（37/116 例）であり、IAT 群で 2 倍超高かった。IAT の種類別では、ガンシクロビル／バルガンシクロビル投与で 32.1%（18/56 例）、ホスカルネット投与で 36.2%（17/47 例）、cidofovir 投与で 33.3%（2/6 例）であった。

器官別大分類「血液およびリンパ系障害」の投与中止に至った TEAE は、TAK-620 群ではみられなかったが、IAT 群では 11.2%（13/116 例）にみられた。いずれもガンシクロビル／バルガンシクロビル投与であり、試験治療との因果関係は否定されなかった。

器官別大分類「腎および尿路障害」の投与中止に至った TEAE は、TAK-620 群ではみられなかったが、IAT 群では 9.5%（11/116 例）にみられた。このうち、2 例以上にみられた投与中止に至った TEAE は、急性腎障害（ホスカルネット投与 6 例）、腎機能障害（ホスカルネット投与 2 例）、腎不全（ホスカルネット投与 1 例及び cidofovir 投与 1 例）であった。

TAK-620 群の投与中止に至った TEAE において、最も発現頻度が高かった器官別大分類は「感染症および寄生虫症」であった。その発現頻度は TAK-620 群で 7.3%（17/234 例）及び IAT 群では 6.9%（8/116 例）であり、投与群間で同程度であった。器官別大分類「感染症および寄生虫症」の基本語別では、サイトメガロウイルス感染が最も発現頻度が高かった〔TAK-620 群：3.0%（7/234 例）及び IAT 群：0.9%（1/116 例）〕。試験治療との因果関係が否定できない試験治療の投与中止に至った器官別大分類「感染症および寄生虫症」の TEAE の発現頻度は、投与群間で同程度であった〔TAK-620 群：1.3%（3/234 例）及び IAT 群：1.7%（2/116 例）〕。

2.5.5.3 TAK-620 の安全性を裏付けるその他の試験

HSCT 又は SOT 患者における既存の抗 CMV 治療に難治性又は抵抗性の CMV 感染／感染症を対象とした海外第 2 相用量設定試験（SHP620-202 試験）の安全性プロファイルは、SHP620-303 試験と類似していた（2.7.4.2.1）。

SHP620-202 試験では、移植の種類（HSCT 又は SOT）で層別し、TAK-620 400、800 又は 1,200 mg BID に 1:1:1 の比で無作為に割り付けた。少なくとも Week 3 及び 6 にウイルス学的効果が得られている被験者のみ、それぞれ Week 3 及び 6 以降の治験薬投与を継続することとし、最長 24 週間投与した。

SHP620-202 試験において、TAK-620 の安全性に用量依存的な傾向はみられなかった。TAK-620 投与においてよくみられた TEAE である味覚異常の発現頻度は TAK-620 400、800 及び 1,200 mg BID 群でそれぞれ 60.0%（24/40 例）、62.5%（25/40 例）及び 72.5%（29/40 例）であったが、HSCT 又は SOT 患者における無症候性 CMV 感染を対象とした海外第 2 相用量設定試験（SHP620-203 試験）での味覚異常の発現頻度は TAK-620 400、800 及び 1,200 mg BID 群でそれぞれ 45.0%（18/40 例）、40.0%（16/40 例）、35.9%（14/39）であった（SHP620-203 試験総括報告書　Table 61）。

多くの TEAE の程度は、軽度又は中等度であった。

最もよくみられた TEAE は味覚異常であり、TAK-620 投与群全体の発現頻度は 65.0%（78/120 例）であった。その他に多くみられた TEAE は悪心、嘔吐及び下痢であり、TAK-620 投与群全体の発現頻度はそれぞれ 34.2%（41/120 例）、29.2%（35/120 例）及び 23.3%（28/120 例）であった。

無症候性 CMV 感染を対象とした試験（SHP620-203 試験及び SHP620-302 試験）の安全性プロファイルは、SHP620-202 試験及び SHP620-303 試験と大きな違いはみられなかった。

海外第 1 相 QT/QTc 試験（1263-108 試験）において、健康成人に TAK-620 100 及び 1,200 mg を単回経口投与したとき、心室再分極に臨床的に意味のある影響はみられなかった。また、その他の心電図上の作用に臨床的に意味のある影響はみられなかった。また、第 2 相（SHP620-202 試験及び SHP620-203 試験）及び第 3 相試験（TAK-620-3001 試験、SHP620-303 試験及び SHP620-302 試験）の結果、TAK-620 は心電図パラメータ及びバイタルサインに影響を及ぼさないことが示された。

2.5.5.4 特に注目すべき有害事象

特に注目すべき有害事象は、これまでに実施した臨床試験でよくみられた有害事象、他の抗 CMV 薬の既知の副作用及び移植後の CMV 感染／感染症患者において臨床的に問題となる事象として、味覚障害、胃腸障害（悪心、嘔吐、下痢）、免疫抑制剤濃度増加、好中球減少症、組織侵襲性 CMV 感染症／CMV 症候群、移植片対宿主病及び移植片拒絶反応を評価した。

2.5.5.4.1 味覚障害

（1）TAK-620-3001 試験

特に注目すべき有害事象の味覚障害は、MedDRA 基本語で味覚消失、味覚不全、味覚減退及び味覚障害に該当する有害事象とした。

投与中の観察期間における味覚障害の TEAE の発現頻度は 14.6%（6/41 例）であった。治験薬の投与中止に至った味覚障害は 1 例（2.4%）であった。

（2）SHP620-202 試験

特に注目すべき有害事象の味覚障害は、MedDRA 基本語で味覚消失、味覚異常及び味覚減退に該当する有害事象とした。

味覚異常の発現頻度は、TAK-620 400、800 及び 1,200 mg BID 群でそれぞれ 60.0%（24/40 例）、62.5%（25/40 例）及び 72.5%（29/40 例）であった。このうち 2 例は味覚異常に加え、味覚消失又は味覚減退がみられた。程度が高度の味覚異常は 1 例であり、その他はいずれも軽度又は中等度であった。

味覚異常の TEAE の多くは、金属味又は苦味と報告された。味覚異常は、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。治験薬の投与中止に至った味覚異常は 1 例であった。投与中断に至った味覚異常は 3 例であり、このうち 1 例（TAK-620 1,200 mg BID 群）は、その後に TAK-620 の用量調節を行った。

（3）SHP620-303 試験

特に注目すべき有害事象の味覚障害は、MedDRA 基本語で味覚消失、味覚不全、味覚減退及び味覚障害に該当する有害事象とした。

投与中の観察期間における味覚障害の TEAE の発現頻度は、TAK-620 群で 46.2%（108/234 例）及び IAT 群で 4.3%（5/116 例）であった。投与中止に至った味覚不全は TAK-620 群 2 例（0.9%）のみであった。

味覚不全は投与中又は投与中止後まもなく回復した。試験治療又はレスキュー療法として TAK-620 を投与中に味覚障害を発現した被験者 119 例中 44 例（37.0%）が投与中に回復し、回復するまでの期間の中央値は 43 日（範囲：7～59 日）であり、Kaplan-Meier 推定値は 58 日であった。TAK-620 の投与終了時に味覚障害が継続していた 75 例中 67 例（89.3%）が回復し、投与中止後、味覚障害が回復するまでの期間の中央値は 6 日であり、Kaplan-Meier 推定値（95%信頼区間）は 7 日（[4, 8]日）であった。

2.5.5.4.2 胃腸障害（悪心、嘔吐及び下痢）

（1）TAK-620-3001 試験

特に注目すべき有害事象の胃腸障害（悪心、嘔吐及び下痢）は、MedDRA 基本語で悪心、嘔吐及び下痢に該当する有害事象とした。

投与中の観察期間における胃腸障害の TEAE の発現頻度は 26.8%（11/41 例）であった。

（2）SHP620-202 試験

特に注目すべき有害事象の胃腸障害（悪心、嘔吐及び下痢）は、MedDRA 基本語で悪心、嘔吐及び下痢に該当する有害事象とした。

悪心、嘔吐及び下痢の発現頻度は TAK-620 400 mg BID 群でそれぞれ 37.5%（15/40 例）、27.5%（11/40 例）及び 12.5%（5/40 例）であった。下痢は、TAK-620 800 及び 1,200 mg BID

群でそれぞれ 32.5%（13/40 例）及び 25.0%（10/40 例）であり、TAK-620 400 mg BID 群と比較して高かったが、悪心及び嘔吐は投与群間で大きな違いはなかった。

胃腸障害の TEAE の多くは、程度は軽度又は中等度であった。

（3）SHP620-303 試験

特に注目すべき有害事象の胃腸障害（悪心、嘔吐及び下痢）は、MedDRA 基本語で悪心、嘔吐及び下痢に該当する有害事象とした。

投与中の観察期間における胃腸障害の TEAE の発現頻度は TAK-620 群で 33.3%（78/234 例）及び IAT 群で 37.9%（44/116 例）であり、TAK-620 群の曝露期間がより長期にもかかわらず、発現頻度は投与群間で同程度であった。

2.5.5.4.3 免疫抑制剤濃度増加

（1）TAK-620-3001 試験

特に注目すべき有害事象の免疫抑制剤濃度増加は、MedDRA 基本語で免疫抑制剤濃度増加に該当する有害事象とした。

投与中の観察期間における免疫抑制剤濃度増加の TEAE の発現頻度は 2.4%（1/41 例）であった。治験薬の投与中止に至った免疫抑制剤濃度増加はみられなかった。

（2）SHP620-202 試験

特に注目すべき有害事象の免疫抑制剤濃度増加は、MedDRA 基本語で免疫抑制剤濃度増加に該当する有害事象とした。

免疫抑制剤濃度増加の TEAE は、TAK-620 群全体の 10.0%（12/120 例）にみられ、このうち 11 例はタクロリムス濃度が高濃度又は毒性レベルであり、1 例（TAK-620 400 mg BID 群）はシロリムス濃度上昇がみられた。投与群別では、免疫抑制剤濃度増加の発現頻度は、TAK-620 400、800 及び 1,200 mg BID 群でそれぞれ 10.0%（4/40 例）、5.0%（2/40 例）及び 15.0%（6/40 例）であった。

（3）SHP620-303 試験

特に注目すべき有害事象の免疫抑制剤濃度増加は、MedDRA 基本語で免疫抑制剤濃度増加に該当する有害事象とした。

投与中の観察期間における免疫抑制剤濃度増加の TEAE の発現頻度は、TAK-620 群で 9.0%（21/234 例）及び IAT 群で 0.9%（1/116 例）であった。

2.5.5.4.4 好中球減少症

（1）TAK-620-3001 試験

特に注目すべき有害事象の好中球減少症は、MedDRA 基本語で無顆粒球症、発熱性好中球減少症、好中球減少症及び好中球数減少に該当する有害事象とした。

投与中の観察期間における好中球減少症の TEAE の発現頻度は 9.8%（4/41 例）であった。

（2）SHP620-303 試験

特に注目すべき有害事象の好中球減少症は、MedDRA 基本語で発熱性好中球減少症、好中球減少症及び好中球数減少に該当する有害事象とした。

投与中の観察期間における好中球減少症の TEAE の発現頻度は、TAK-620 群で 10.3%（24/234 例）及び IAT 群で 25.9%（30/116 例）であり、TAK-620 群で低かった。

TAK-620 は骨髄抑制を引き起こすとは考えられない。

2.5.5.4.5 組織侵襲性 CMV 感染症／CMV 症候群

（1）TAK-620-3001 試験

特に注目すべき有害事象の組織侵襲性 CMV 感染症／CMV 症候群は、MedDRA 基本語でサイトメガロウイルス性脈絡網膜炎、サイトメガロウイルス性大腸炎、サイトメガロウイルス性小腸炎、サイトメガロウイルス性腸炎、サイトメガロウイルス性胃炎、サイトメガロウイルス性胃腸炎、サイトメガロウイルス性消化管感染、サイトメガロウイルス肝炎、サイトメガロウイルス性食道炎、サイトメガロウイルス性脳炎、サイトメガロウイルス性肺炎、サイトメガロウイルス性皮膚粘膜潰瘍及びサイトメガロウイルス症候群に該当する有害事象とした。

投与中の観察期間における組織侵襲性 CMV 感染症／CMV 症候群の発現頻度は 2.4%（1/41 例）であった。

（2）SHP620-303 試験

特に注目すべき有害事象の組織侵襲性 CMV 感染症／CMV 症候群は、MedDRA 基本語でサイトメガロウイルス性脈絡網膜炎、サイトメガロウイルス性大腸炎、サイトメガロウイルス性小腸炎、サイトメガロウイルス性腸炎、サイトメガロウイルス性胃腸炎、サイトメガロウイルス性消化管感染、サイトメガロウイルス性皮膚粘膜潰瘍及びサイトメガロウイルス症候群に該当する有害事象とした。

投与中の観察期間における組織侵襲性 CMV 感染症／CMV 症候群の TEAE の発現頻度は、TAK-620 群で 3.4%（8/234 例）及び IAT 群で 3.4%（4/116 例）であり、TAK-620 群の曝露期間がより長期にもかかわらず、発現頻度は投与群間で同程度であった。

2.5.5.4.6 移植片対宿主病

（1）TAK-620-3001 試験

特に注目すべき有害事象の移植片対宿主病は、MedDRA 基本語で急性移植片対宿主病、急性腸管移植片対宿主病、急性肝移植片対宿主病、急性皮膚移植片対宿主病、急性口腔移植片対宿主病、慢性移植片対宿主病、慢性眼移植片対宿主病、慢性腸管移植片対宿主病、慢性肝移植片対宿主病、慢性皮膚移植片対宿主病、慢性口腔移植片対宿主病、移植片対宿主病、消化管移植片対宿主病、肝移植片対宿主病、肺移植片対宿主病及び皮膚移植片対宿主病に該当する有害事象とした。

ベースライン時に 19.5%（8/41 例）の被験者が急性移植片対宿主病を、9.8%（4/41 例）の被験者が慢性移植片対宿主病を有していたにもかかわらず、投与中の観察期間における移植片対宿主病の TEAE の発現頻度は 4.9%（2/41 例）であった。

（2）SHP620-303 試験

特に注目すべき有害事象の移植片対宿主病は、MedDRA 基本語で急性移植片対宿主病、急性腸管移植片対宿主病、急性肝移植片対宿主病、急性皮膚移植片対宿主病、慢性移植片対宿主病、慢性眼移植片対宿主病、慢性皮膚移植片対宿主病、移植片対宿主病、消化管移植片対宿主病、肝移植片対宿主病、肺移植片対宿主病及び皮膚移植片対宿主病に該当する有害事象とした。

投与中の観察期間における移植片対宿主病の TEAE の発現頻度は、TAK-620 群で 9.0%（21/234 例）及び IAT 群で 4.3%（5/116 例）であった。ベースライン時に急性移植片対宿主病を有していた被験者の割合は、TAK-620 群で 9.8%及び IAT 群で 6.8%であり、TAK-620 群では投与中の観察期間に移植片対宿主病の TEAE がみられた被験者の 1/3（7/21 例）で、ベースライン時に急性移植片対宿主病を有していたのに対し、IAT 群では 1/5（1/5 例）であったため、これらのことが各投与群の発現頻度の差の一因となった可能性がある。

2.5.5.4.7 移植片拒絶反応

（1）TAK-620-3001 試験

特に注目すべき有害事象の移植片拒絶反応は、MedDRA 基本語で腎移植拒絶反応、肺移植拒絶反応、移植不全及び移植拒絶反応に該当する有害事象とした。

投与中の観察期間に移植片拒絶反応の TEAE はみられなかった。

（2）SHP620-303 試験

特に注目すべき有害事象の移植片拒絶反応は、MedDRA 基本語で腎移植拒絶反応、肺移植拒絶反応、腎移植不全、移植不全及び移植拒絶反応に該当する有害事象とした。

投与中の観察期間における移植片拒絶反応の TEAE の発現頻度は、TAK-620 群で 3.4%（8/234 例）及び IAT 群で 2.6%（3/116 例）であった。

2.5.5.5 安全性の結論

TAK-620 は良好な安全性プロファイル及び広い治療域を有する忍容性が良好な抗ウイルス薬である。これまでの臨床試験で広範囲の用量（1 日当たり 50 mg～2,400 mg）及び投与期間（最長 24 週間）で投与した。TAK-620 に関連する最も高頻度に発現した有害事象は味覚不全であり、投与中止に至ることはまれで、その多くが投与中又は投与中止後 1 週間以内に回復した。既存の抗 CMV 薬にみられる臨床的に問題となる好中球減少症又は腎機能障害は TAK-620 との関連は認められなかった。以上より、TAK-620-3001 試験、SHP620-303 試験及び SHP620-202 試験から、既存の抗 CMV 薬と比較して安全性上の利点を有することが示された。これらの安全性所見は、無症候性 CMV 感染を対象とした SHP620-203 試験及び SHP620-302 試験の安全性プロファイルとも一貫していた。

年齢、性別、人種、地域、移植の種類、症候性 CMV 感染の有無、抗 CMV 薬に対する耐性に関連する遺伝子変異の有無、並びに腎機能障害及び肝機能障害の有無に基づく部分集団解析の結果、いずれの部分集団においても安全性プロファイルは一貫しており（2.7.4.5.1）、難治性又は抵抗性の CMV 感染／感染症を有する HSCT 又は SOT 患者に対する一般化可能性が裏付けられた。

特に注目すべき有害事象の解析の結果、TAK-620 投与による免疫抑制剤濃度増加のリスクが認められた。TAK-620 は、治療域が狭い CYP3A 及び／又は P-gp の基質である免疫抑制剤（タクロリムス、シクロスポリン、シロリムス及びエベロリムス等）の薬物濃度を増加させ、副作用が発現する可能性があるため、TAK-620 の投与中は、免疫抑制剤の血中濃度を頻回に（特に本剤開始後及び本剤中止後に）モニタリングし、必要に応じて免疫抑制剤の用量を調節することが推奨される。

2.5.5.6 市販後データ

TAK-620 は 2021 年 11 月 23 日に米国にて製造販売承認を取得し、これまでに欧州、英国及びカナダ等で承認されている。

最新の定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）（調査単位期間：2023 年 5 月 23 日～2023 年 11 月 22 日）（5.3.6-1）によると、製造販売後の累積推定患者曝露は約 16,166,000 投与人年[1]であった。PBRER では免疫抑制剤濃度増加による重篤な副作用のリスク上昇が潜在的リスクとして、腹膜透析又は血液透析を含む末期腎疾患患者への投与が不足情報として設定されている。安全性情報を PBRER において評価及び分析した結果、TAK-620 のベネフィット・リスクプロファイルは良好に保たれていると結論付けられている。

2.5.5.7 参考文献

該当なし。

[1] 投与人年＝〔販売総数÷（56日×4錠／日）÷365.25日／年〕×1000

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

SOT 及び HSCT 後の CMV 感染は罹患率がかなり高く、移植後に CMV 感染を発症していない患者と比較して死亡リスクが高く、さらに、医療費の増加とも関連している[1][2][3][4][5][6]。CMV 感染は、SOT 患者では直接的にも間接的にも臓器障害及び高い死亡率の主な原因となる[4]。CMV 感染を有する HSCT 患者の死亡リスクは CMV 感染を有しない患者より約 2 倍高かった[7]。

2.5.6.1.2 現行の治療

移植後の CMV 感染の管理においては、血漿中 CMV DNA を検出不能なレベルまで減少させることにより、免疫抑制期間中の疾患進行及び合併症の発生を予防することが重要であり、国内では、標準治療として、ガンシクロビル／バルガンシクロビルが使用される。また、ホスカルネットは、HSCT 後の CMV 感染／感染症に対して、ガンシクロビル／バルガンシクロビルの治療に効果不十分又は忍容性に問題があると考えられる場合に使用される。これらの薬剤は、通常の用量で投与された場合に移植後の CMV 感染患者のウイルス量を減少させるが、ガンシクロビル／バルガンシクロビルによる骨髄抑制及びホスカルネットによる腎機能障害等の重大な副作用により、投与期間が制限されることがある[8][9][10]。これら重大な副作用は、骨髄が著しく抑制されている HSCT 患者、臓器拒絶反応（SOT 患者）又は移植片対宿主病（HSCT 患者）を予防するために免疫抑制剤の投与を継続している患者及び腎臓又は他の臓器に障害を与える可能性のある他の治療を必要とする患者（HSCT 及び SOT 患者）において特に懸念される。また、ガンシクロビル／バルガンシクロビル及びホスカルネットに共通する作用機序である、UL54 遺伝子によりコードされる DNA ポリメラーゼの活性阻害により、交差耐性が発現しやすくなる[11]。既存の抗 CMV 薬に対する薬剤耐性は、移植片の喪失や、一部の移植患者では死亡につながる可能性がある。移植後に、ガンシクロビルの予防的経口投与を 100 日間受けたドナー陽性／レシピエント陰性の腎臓、肝臓又は膵臓のレシピエントの 7%にガンシクロビル耐性 CMV 感染症が発現した[12]。ガンシクロビル耐性は、CMV 感染症の 20%を占め、発生時期が遅く（移植後中央値：10 ヵ月）[11]、より強力な免疫抑制と関連し、臨床的に重大な懸念と考えられている。したがって、薬剤耐性及び既存の抗 CMV 薬による重度の治療制限毒性によって、HSCT 及び SOT 患者の CMV 感染／感染症における、現在の治療選択肢よりも実質的に有益な治療法に対するアンメットメディカルニーズが明らかとなっている[13]。

2.5.6.2 ベネフィット

2.5.6.2.1 新規の作用機序を有し、既存の CMV 薬に難治性又は抵抗性を示す患者に持続的な有効性を示す

TAK-620 は CMV に対する新規の作用機序を有する、強力かつ選択的で経口投与可能なベンゾイミダゾールリボシド抗ウイルス薬である。TAK-620 は、UL97 遺伝子によりコードされるキナーゼを標的とし、DNA 複製又はカプシドの核外放出などの過程で必要なキナーゼ活性を阻害する[14]。そのため、ウイルス DNA ポリメラーゼ変異による薬剤耐性化の影響を受

けにくく、特定のウイルス DNA ポリメラーゼ変異を有する株に対しても活性を示す。既存の抗 CMV 治療薬は、いずれも UL54 遺伝子によりコードされる DNA ポリメラーゼ活性阻害を作用機序とするため、交差耐性が発現しやすく[11][12]、移植片喪失や、一部の移植患者では死亡につながる可能性もあるが、TAK-620 は UL97 を標的とする新規の作用機序を有している。

HSCT 又は SOT 患者における既存の抗 CMV 治療に難治性又は抵抗性の CMV 感染／感染症を対象とした海外第 3 相非盲検試験（SHP620-303 試験）では、TAK-620 は難治性／抵抗性の患者集団を対象に主要評価項目を達成した。また、主要な部分集団全体で一貫した CMV 血症消失を示し、主要評価項目の結果を裏付けた。主要評価項目である Week 8 終了時に CMV 血症消失を達成した割合は TAK-620 群で 55.7%であった。対照群の IAT 群（ガンシクロビル、バルガンシクロビル、ホスカルネット及び cidofovir のうち 1 又は 2 種類を治験担当医師が選択）では 23.9%であった〔Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて調整した調整済みレスポンダーの割合の差（95%信頼区間）：32.8（[22.80, 42.74]）、p<0.001〕（2.5.4.3.2（1））。また、ベースラインで IAT に対する耐性に関連する遺伝子変異を有する被験者では、TAK-620 と IAT のレスポンダーの割合の差（95%信頼区間）は 44.1（[31.33, 56.94]、p<0.001）であり（図 2.7.3.3-3）、新規の作用機序によってもたらされる優位性が示された。

主要な副次評価項目は、CMV 血症消失と組織侵襲性 CMV 感染症／CMV 症候群の感染症状コントロールの両方を組み込んだ複合評価項目であった。CMV は潜伏性のウイルスであり、CMV 血症化には免疫抑制化学療法の強度及び有効な抗ウイルス薬の有無が直接関連する。このような状況下、Week 8 終了時に CMV 血症消失及び感染症状コントロールを達成し、Week 16 まで治療効果を維持した割合は、TAK-620 群で 18.7%及び IAT 群で 10.3%であり、TAK-620 群で高かった。調整済みのレスポンダーの割合の差（95%信頼区間）は、9.5（[2.02, 16.88]）であり、有意な差が検証された（p=0.013）（2.5.4.3.2（2））。

2.5.6.2.2 難治性又は抵抗性の CMV 感染／感染症のコントロールに対する持続的治療の有用性が示された

CMV は潜伏性のウイルスであり、免疫抑制期間中の移植患者では、CMV 感染の再発は避けられない。CMV 感染のコントロールには、潜伏ウイルスを抑制する十分な免疫機能が必要であり、免疫抑制期間中の移植患者において CMV 感染発症を抑制し続けることは困難である。有効な抗ウイルス薬の使用によりウイルスはコントロールされるものの、免疫抑制期間中に抗ウイルス療法を早期に中止するとリバウンドし、患者は免疫系が回復するまで感染／再活性化のリスクにさらされることになる。したがって、安全に長期間投与できる薬剤は、さらなる有効性のベネフィットが期待され、特に耐性が生じにくい場合にはそのベネフィットはより大きいと考えられる。

SHP620-303 試験では、IAT 群では 8 週間の投与完了例の割合が 31.6%であった一方、TAK-620 群では 77.9%と 2 倍以上高かった（2.7.4.1.2.3（1））。また、試験治療を実際に投与された日数の平均値は、IAT 群では 31.2 日であったのに対し、TAK-620 群では 48.6 日と約 50%長かった（2.7.4.1.2.3（2））。

2.5.6.2.3 他の抗 CMV 薬にみられる治療制限毒性がなく、良好な安全性プロファイルを有し、高用量の免疫抑制期間中の投与継続を可能とする

既存の抗 CMV 薬では好中球減少及び腎毒性などの治療制限毒性により治療効果が大きく制限される一方、TAK-620 ではそれらの治療制限毒性のリスクとの関連は認められておらず、CMV 播種のリスクが最も高い免疫抑制期間中において、安全に投与を継続することが可能である。ガンシクロビル及びバルガンシクロビルは骨髄抑制による重篤な好中球減少を発現することが報告されているため、骨髄抑制が認められる患者には投与禁忌である。作用機序として骨髄系細胞への抑制作用が認められており、骨髄細胞に対して DNA 鎖の複製を阻害することにより発現すると考えられている[15]。このため、頻回に血液学的検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、21 日間を超える投与には注意を要する。また、ホスカルネットは腎障害及び電解質異常を発現する可能性がある。腎障害は、腎尿細管上皮に高濃度に分布したホスカルネットがカルシウム等の 2 価陽イオンの恒常性を障害し、腎尿細管上皮細胞の傷害や壊死を引き起こすことにより発現する[16]。このため、ホスカルネット投与の際には、血清クレアチニンを頻回に検査を行い、各患者の腎機能に応じて、又は腎毒性を誘発する恐れのある薬剤の併用状況に応じて個別の用量調整が必要である。

第 2 相試験では、TAK-620 を最大で 1,200 mg BID、最長 24 週間（第 3 相試験の投与量及び投与期間の各 3 倍）まで投与しても、既存の抗 CMV 薬でみられる臨床的に重大な副作用である好中球減少症及び腎毒性のリスクとの関連は認められておらず、第 3 相試験で用いた 400 mg BID を 8 週間投与したときの安全性プロファイルと大きな違いはみられなかった。

SHP620-303 試験では、投与中の観察期間における好中球減少症の発現頻度は、ガンシクロビル／バルガンシクロビル投与では 33.9%（19/56 例）であったのに対し、TAK-620 群では 9.4%（22/234 例）であった。試験治療との因果関係が否定できない好中球減少症の発現頻度は、TAK-620 群で 1.7%（4/234 例）及びガンシクロビル／バルガンシクロビル投与で 25.0%（14/56 例）であり、TAK-620 群で大幅に低かった。腎障害の発現頻度は、ホスカルネット投与で 31.9%（15/47 例）であったのに対し、TAK-620 群では約 1/2 の 15.8%（37/234 例）であった。試験治療との因果関係が否定できない腎障害の発現頻度は、TAK-620 群で 2.1%（5/234 例）及びホスカルネット投与で 27.7%（13/47 例）であり、より顕著な差がみられた（2.5.5.2.2（1））。

TAK-620-3001 試験では、投与中の観察期間における好中球減少症の発現頻度は 2.4%（1/41 例）であり、治験薬との因果関係が否定できない好中球減少症はみられなかった（TAK620-3001 試験総括報告書　Table 14.3.1.2.1、Table 14.3.1.4.1）。腎障害の発現頻度は 2.4%（1/41 例）であり、治験薬との因果関係が否定できない腎障害はみられなかった（2.5.5.2.1（1））

移植後の患者でよくみられる有害事象が発現する可能性はあるものの、死亡率を高める骨髄抑制[10]又は腎毒性を引き起こすとは考えられない。

2.5.6.2.4 経口投与が可能な薬剤であり、外来患者への投与が容易となる

CMV 感染の治療に使用されているガンシクロビル及びホスカルネットは静脈内投与であることから、入院又は頻回の通院を必要とするが、TAK-620 は経口投与が可能であり、効果的な外来治療も可能となる。

成人移植患者の CMV 感染／感染症の治療における TAK-620 の推奨用量は 400 mg BID である。ホスカルネットとは異なり、軽度、中等度又は高度の腎機能障害者においても用量調節は不要である。また、移植の種類、年齢、性別、人種、体重及び肝機能障害（軽度又は中等度）にかかわらず、用量調節は不要である。

2.5.6.3 リスク

2.5.6.3.1 薬物相互作用

（1）免疫抑制剤との併用

TAK-620 は、治療域が狭い CYP3A 及び／又は P 糖タンパク質（P-gp）の基質である免疫抑制剤（タクロリムス、シクロスポリン、エベロリムス及びシロリムス等）の薬物濃度を増加させる可能性がある。

SHP620-303 試験では、TAK-620 群において試験治療との因果関係が否定できない免疫抑制剤濃度増加が 14 例（6.0%）にみられた。IAT 群ではいずれの免疫抑制剤濃度増加も試験治療との因果関係は否定された（2.7.4.2.1.6（3））。

TAK-620-3001 試験では、治験薬との因果関係が否定できない免疫抑制剤濃度増加が 1 例（2.4%）にみられた（2.7.4.2.1.6（3））。

腎移植後安定期の患者を対象に、TAK-620 400 mg BID を反復投与したときのタクロリムスの薬物動態に及ぼす影響を評価した海外第 1 相タクロリムスとの薬物相互作用試験（1263-105 試験）の結果、TAK-620 との併用投与によりタクロリムスの血漿中曝露量が増加することが示され、CYP3A 及び P-gp の阻害によるものと考えられた（2.7.2.3.7.4（1））。

免疫抑制剤であるタクロリムス、シクロスポリン、エベロリムス又はシロリムスを TAK-620 と併用投与する場合、TAK-620 の投与中及び投与中止後に、血漿中濃度を頻回にモニタリングし、必要に応じてこれらの薬剤の用量を調節する必要がある。

（2）ガンシクロビル／バルガンシクロビルとの併用

TAK-620 はガンシクロビルの活性化／リン酸化に必要な CMV の UL97 セリン／スレオニンキナーゼを阻害し、ガンシクロビルの抗ウイルス作用に拮抗する可能性があるため、ガンシクロビル及びバルガンシクロビルとの併用は禁忌である。

（3）強い又は中程度の CYP3A 誘導剤との併用

強い CYP 誘導剤〔カルバマゼピン、フェニトイン、リファンピシン、リファブチン及びセイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）〕又は中程度の CYP3A 誘導剤（フェノバルビタール、エファビレンツ及びエトラビリン）との併用は、TAK-620 の血漿中濃度を著しく低下させ、有効性が減弱する可能性がある。強い CYP 誘導剤であるリファンピシン及びセイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）との併用は推奨されない。CYP3A 誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮する必要がある。その他の強い又は中程度の CYP3A 誘導剤については、TAK-620 との併用において代替が不可能な場合は、TAK-620 の用量を 1,200 mg BID まで増量することを考慮する（2.7.2.3.7.3（3））。

（4）Breast Cancer Resistance Protein 基質との併用

PBPK モデルによるシミュレーションにおいて、BCRP の高感度基質であるロスバスタチン及びサラゾスルファピリジンと TAK-620 の併用投与により、ロスバスタチン及びサラゾスルファピリジンの血漿中濃度が増加することが予想される。第 2 相及び第 3 相試験において、CMV 感染症を有する移植患者に TAK-620 をロスバスタチン又は他の一般的に使用されるスタチンと併用したときに、筋骨格系障害のリスク増加はみられなかったものの、ロスバスタチンを投与している患者に TAK-620 の投与を開始する場合は、ミオパチー及び横紋筋融解症の発現を注意深く観察する必要がある。サラゾスルファピリジンは広範な推奨用量を有し実臨床における被験者の反応及び忍容性に基づく用量調節が可能であること、並びに全身性ではなく局所的な薬理作用が想定されること等を考慮し、サラゾスルファピリジンを TAK-620 と併用する際には、用量調節は不要である（2.7.2.3.7.4）。

（5）ジゴキシンとの併用

P-gp の基質であるジゴキシンと TAK-620 の併用により、ジゴキシンの血漿中濃度が増加するおそれがある（2.7.2.3.7.4（1））ため、ジゴキシンの血漿中濃度をモニタリングし、必要に応じてジゴキシンの用量を調節する必要がある。

（6）CYP3A 阻害剤との併用

CYP3A 阻害剤と TAK-620 の併用により、TAK-620 の血漿中濃度が増加するおそれがあるが、TAK-620 の曝露量の増加の程度は 3 倍未満であり、「No Effect Boundary」の上限以下であったため、TAK-620 は CYP3A 阻害剤と併用可能であり、TAK-620 の用量調節は不要である（2.7.2.3.7.3（1））。

2.5.6.3.2 味覚障害

臨床試験において最もよくみられた有害事象は味覚障害であった。SHP620-303 試験では、試験治療との因果関係が否定できない味覚障害（基本語：味覚消失、味覚不全、味覚減退及び味覚障害）は TAK-620 群の 44.0%（103/234 例）にみられたが、投与中止に至った味覚不全は TAK-620 群 2 例（0.9%）のみであった。

TAK-620 を投与中に味覚障害を発現した被験者 119 例のうち 44 例（37.0%）が投与中に回復した。投与終了時に味覚障害が継続していた 75 例中 67 例（89.3%）が回復し、投与中止後、味覚障害が回復するまでの期間の Kaplan-Meier 推定値（95%信頼区間）は 7 日（[4, 8]日）であった（2.7.4.2.1.6（1））。

TAK-620-3001 試験では、治験薬との因果関係が否定できない味覚障害（基本語：味覚消失、味覚不全、味覚減退及び味覚障害）は 7.3%（3/41 例）（いずれも非重篤）にみられたが、投与中止に至った味覚障害は 1 例（2.4%）であった（2.7.4.2.1.6（1））。

2.5.6.3.3 中枢神経系 CMV 感染／感染症に対する効果は期待できない

TAK-620 は中枢神経系 CMV 感染／感染症患者を対象とした試験は実施していない。非臨床試験では、ヒト血液脳関門透過性は低いと考えられた。

以上のことから、TAK-620 は中枢神経系 CMV 感染症（髄膜脳炎等）の治療に有効ではないと考えられる。

2.5.6.3.4 抗ウイルス薬抵抗性 CMV 感染がみられることがある

抗ウイルス薬耐性は，既存の抗 CMV 薬及びその他のほぼすべての有効な抗ウイルス薬に対して報告されている。SHP620-303 試験では、TAK-620 に対する耐性を示す UL97 遺伝子変異が試験治療投与後に 25.6%（60/234 例）に認められた（2.7.2.4.1.4（8））。臨床効果が不十分な患者又は治療中にウイルス血症が持続する患者では、薬剤耐性の可能性を検討する必要がある。臨床試験で観察された特定の UL97 変異は、C480F、F342Y、H411N、H411Y、H411L、T409M の単独又は組み合わせである。ウイルス血症が持続／再発した患者から採取した検体においてこれら特定の UL97 部位をジェノタイピングすることで、さらに最適な治療方針を導き出すことが可能となる。ある薬剤に対する耐性は、抗 CMV 薬を含む同様の作用機序を有する他の薬剤に対する交差耐性をもたらす可能性がある。TAK-620 は、ガンシクロビルをリン酸化し活性型にする UL97 遺伝子によりコードされるキナーゼを標的としている。ガンシクロビルの耐性経路の多くは UL97 変異が関与しており、ガンシクロビルの活性化が阻害される。実際、TAK-620 とガンシクロビルは作用機序が異なるにもかかわらず、一部の UL97 変異（C480F 及び F342Y）は両薬剤に対する耐性を示すことがわかっているが、このうち TAK-620 未投与の患者においてベースラインのジェノタイピングで確認された UL97 変異は IAT 群でみられた F342Y（116 例中 3 例）のみであった（2.7.2.4.1.4（6））。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

移植後の CMV 感染の管理においては、CMV DNA を検出不能なレベルまで減少させることにより、免疫抑制期間中の疾患進行及び合併症の発症を予防することが重要であり、標準治療として、ガンシクロビル／バルガンシクロビルが使用されている。また、ガンシクロビル／バルガンシクロビルの治療において、有効性不十分又は忍容性に問題があると考えられる場合、HSCT 後の CMV 感染／感染症に対してはホスカルネットが使用される。これらの薬剤は、通常の用量で投与した場合に未治療患者のウイルス量を減少させるが、移植患者が免疫抑制状態にあり、CMV 血症に罹患しやすい期間では、それぞれの副作用、特にガンシクロビル／バルガンシクロビルによる骨髄抑制及びホスカルネットよる腎機能障害等の重大な副作用により、これらの薬剤の総曝露量及び投与期間が制限されることがある[8][9][10]。

TAK-620 は新規の作用機序を有し、既存の抗 CMV 薬でみられる治療制限毒性がなく、安全性に大きな問題はみられなかった。また、経口投与が可能であり、腎機能障害又は肝機能障害（軽度又は中等度）に対する用量調節も不要である。さらに、移植患者を対象とした様々な投与量及び投与期間での臨床試験の結果から、既存の抗 CMV 薬に対する TAK-620 の優位性が示され、患者にベネフィットをもたらす可能性を裏付けた。

SHP620-303 試験では、TAK-620 400 mg BID を投与したときの忍容性は良好であり、投与を継続した被験者の割合は、IAT 群と比較して TAK-620 群で高く、その結果、TAK-620 群の曝露期間（平均値）は、IAT 群と比較して約 50%長かった（TAK-620 群：52.5 日、IAT 群：36.0 日）（2.7.4.1.2.3（2））。これまでに実施した臨床試験では、TAK-620 の使用を制限する安全性シグナルは特定されず、特定の薬剤との併用により特定されたリスクは、モニタリ

ングにより管理することが可能である。また、TAK-620-3001 試験で日本人においても一貫した安全性プロファイルが確認され、新たな安全性シグナルは認められなかった。これらの結果は、既存の抗 CMV 薬よりも安全性が向上した有効な抗 CMV 薬である TAK-620 により、より長期間にわたる治療が可能となり、更なるベネフィットをもたらす可能性を示唆している。

TAK-620 に対する耐性を有する割合は、TAK-620 の未投与患者では低かったが、既存の抗 CMV 薬から想定されたとおり、投与患者のうち CMV 血症消失を達成しなかった患者では TAK-620 に対する耐性が認められた〔SHP620-303 試験 Resistance Report Amendment 1（5.3.5.4-1）〕。既存の抗 CMV 薬に対する耐性は、抗 CMV 薬の過多の使用及び交差耐性獲得の可能性により高頻度で認められる。TAK-620 は、特に既存治療の選択肢を使い切った患者に対しても CMV 血症を消失させることが期待できるため、移植後の CMV 感染症の治療における新たな治療選択肢として高い価値を提供することができる。

第 2 相及び第 3 相試験の結果、TAK-620 の有効性及び安全性プロファイルは、HSCT 患者及び SOT 患者、又は様々な種類の SOT 間で一貫していた。これらは、CMV 感染／感染症の疾患経過及び TAK-620 の抗ウイルス標的分子（UL97 キナーゼ）から予想されたものであり、TAK-620 を「臓器移植（造血幹細胞移植も含む）におけるサイトメガロウイルス感染症の治療」の効能又は効果で申請することは妥当であると考える。また、TAK-620 に関連するリスクは十分に認識されており、添付文書等における注意喚起により管理可能と考える。

以上のことから、TAK-620 は新規の作用機序を有し、既知の治療制限毒性リスクのない良好な安全性・忍容性プロファイル及び広い治療域を有する経口投与可能な抗 CMV 薬として、移植患者における CMV 感染を管理する新たな治療選択肢になると考えられる。

2.5.6.5 参考文献

[1] 安藤潔、森毅彦．サイトメガロウイルス感染と造血障害．日本内科学会雑誌．1998;87(2):154-8.

[2] Takenaka K, Nishida T, Asano-Mori Y, Oshima K, Ohashi K, Mori T, et al. Cytomegalovirus reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is associated with a reduced risk of relapse in patients with acute myeloid leukemia who survived to day 100 after transplantation: the Japan society for hematopoietic cell transplantation transplantation-related complication working group. Biol. Blood Marrow Tranplant. 2015;21:2008-16.

[3] 一般社団法人日本造血・免疫細胞療法学会．造血細胞移植ガイドライン　ウイルス感染症の予防と治療　サイトメガロウイルス感染症（第 5 版）．2022 年 6 月．2023 年 10 月 10 日閲覧．https://www.jstct.or.jp/uploads/files/guideline/01_03_01_cmv05.pdf（添付なし）

[4] Biron KK. Antiviral drugs for cytomegalovirus diseases. Antiviral Res. 2006;71:154-63.

[5] Falagas ME, Paya C, Ruthazer R, Badley A, Patel R, Wiesner R, et al. Significance of cytomegalovirus for long-term survival after orthotopic liver transplantation: a prospective derivation and validation cohort analysis. Transplantation. 1998;66:1020-8.

[6] San Juan R, Aguado JM, Lumbreras C, Fortun J, Muñoz P, Gavalda J, et al. Impact of current transplantation management on the development of cytomegalovirus disease after renal transplantation. Clin Infect Dis. 2008;47:875-82.

[7] Giménez E, Torres I, Albert E, Piñana JL, Hernández-Boluda JC, Solano C, et al. Cytomegalovirus (CMV) infection and risk of mortality in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (Allo-HSCT): A systematic review, meta-analysis, and meta-regression analysis. Am J Transplant. 2019;19:2479-94.

[8] Boeckh M, Nichols WG, Papanicolaou G, Rubin R, Wingard JR, Zaia J. Cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients: Current status, known challenges, and future strategies. Biol Blood Marrow Transplant. 2003;9:543-58.

[9] Reusser P, Einsele H, Lee J, Volin L, Rovira M, Engelhard D, et al. Randomized multicenter trial of foscarnet versus ganciclovir for preemptive therapy of cytomegalovirus infection after allogeneic stem cell transplantation. Blood. 2002;99:1159-64.

[10] Salzberger B, Bowden RA, Hackman RC, Davis C, Boeckh M. Neutropenia in allogeneic marrow transplant recipients receiving ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease: risk factors and outcome. Blood. 1997;90:2502-8.

[11] Avery RK. Management of late, recurrent, and resistant cytomegalovirus in transplant patients. Transplant Rev. 2007;21:65-76.

[12] Limaye AP, Corey L, Koelle DM, Davis CL, Boeckh M. Emergence of ganciclovir-resistant cytomegalovirus disease among recipients of solid-organ transplants. Lancet. 2000;356:645-9.

[13] Avery RK, Arav-Boger R, Marr KA, Kraus E, Shoham S, Lees L, et al. Outcomes in transplant recipients treated with foscarnet for ganciclovir-resistant or refractory cytomegalovirus infection. Transplantation. 2016;100:e74-e80.

[14] Steingruber M, Marschall M. The cytomegalovirus protein kinase pUL97: host interactions, regulatory mechanisms and antiviral drug targeting. Microorganisms. 2020;8:515.

[15] バリキサ錠 450 mg　医薬品インタビューフォーム　田辺三菱製薬株式会社　2023 年 3 月改訂（第 10 版）．（添付なし）

[16] 点滴静注用ホスカビル注 24 mg/mL　医薬品インタビューフォーム　クリニジェン株式会社　2023 年 2 月（第 12 版）．（添付なし）

2.5.7 参考文献

2.5.7.1 「2.5.1 製品開発の根拠」で使用した参考文献

2.5.1.5 参考文献に記載

2.5.7.2 「2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価」で使用した参考文献

2.5.2.1 参考文献に記載

2.5.7.3 「2.5.3 臨床薬理に関する概括評価」で使用した参考文献

2.5.3.5 参考文献に記載

2.5.7.4 「2.5.4 有効性の概括評価」で使用した参考文献

2.5.4.5 参考文献に記載

2.5.7.5 「2.5.5 安全性の概括評価」で使用した参考文献

2.5.5.7 参考文献に記載

2.5.7.6 「2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論」で使用した参考文献

2.5.6.5 参考文献に記載