目次

略号一覧表....3
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法....5
2.7.1.1 背景及び概観....5
2.7.1.1.1 製剤開発....5
2.7.1.1.2 生体試料分析法....5
2.7.1.2 個々の試験結果の要約....6
2.7.1.2.1 概要....6
2.7.1.2.2 溶解度....6
2.7.1.2.3 分配係数....6
2.7.1.2.4 In vitro 透過性....7
2.7.1.2.5 絶対的バイオアベイラビリティ試験....7
2.7.1.2.6 相対的バイオアベイラビリティ試験....7
2.7.1.2.7 食事の影響試験....13
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析....17
2.7.1.3.1 Biopharmaceutics Classification System クラス分類....17
2.7.1.3.2 個体内変動及び個体間変動....17
2.7.1.3.3 相対的バイオアベイラビリティ....18
2.7.1.3.4 食事の影響....20
2.7.1.3.5 制酸剤の影響....20
2.7.1.4 参考文献....20
2.7.1.5 付録....21

表

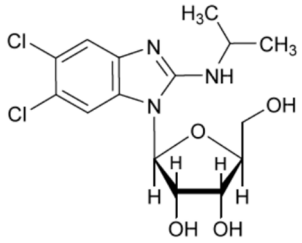
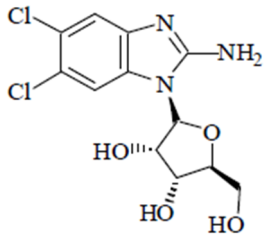
表 2.7.1.1-1　臨床試験で使用した TAK-620 の製剤一覧....5
表 2.7.1.2-1　TAK-620 の生物薬剤学試験の概要....6
表 2.7.1.2-2　TAK-620 400 mg（錠剤 I 及び錠剤 II）を絶食下で単回経口投与したときの TAK-620 の薬物動態パラメータ（1263-104 試験）....8
表 2.7.1.2-3　TAK-620 100 mg（粉砕した錠剤又は未粉砕の錠剤、いずれも錠剤 III）を単回経口投与したときの TAK-620 の薬物動態パラメータ（1263-109 試験）....10
表 2.7.1.2-4　TAK-620 の錠剤（錠剤 III）を単独投与及び制酸剤と併用投与したときの TAK-620 の薬物動態パラメータ（1263-109 試験）....11
表 2.7.1.2-5　TAK-620 の錠剤 IV 200 mg を単回経口投与したときの TAK-620 の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団 1、TAK-620-1019 試験）....12
表 2.7.1.2-6　健康成人に TAK-620 の市販予定製剤（錠剤 IV）400 mg を絶食下（投与 A）で又は低脂肪／低カロリー食後（投与 B）若しくは高脂肪／高カロリー食後

（投与 C）に単回経口投与したときの TAK-620 の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団、TAK-620-1025 試験）.....14
表 2.7.1.2-7　健康成人に TAK-620 の市販予定製剤（錠剤 IV）400 mg を絶食下（投与 A）で及び低脂肪／低カロリー食後（投与 B）に単回経口投与したときの TAK-620 の薬物動態パラメータに対する食事の影響（薬物動態解析対象集団、TAK-620-1025 試験）.....14
表 2.7.1.2-8　健康成人に TAK-620 の市販予定製剤（錠剤 IV）400 mg を絶食下（投与 A）で及び高脂肪／高カロリー食後（投与 C）に単回経口投与したときの TAK-620 の薬物動態パラメータに対する食事の影響（TAK-620-1025 試験）.....15
表 2.7.1.2-9　TAK-620 の錠剤 II 400 mg を食後及び絶食下で単回経口投与したときの TAK-620 の薬物動態パラメータ（1263-104 試験）.....16
表 2.7.1.2-10　TAK-620 のカプセル剤 400 mg を食後及び絶食下で単回経口投与したときの TAK-620 の薬物動態パラメータ（CMAB1002 試験）.....17
表 2.7.1.3-1　相対的バイオアベイラビリティ試験における TAK-620 の個体内変動及び個体間変動（1263-104 試験及び 1263-109 試験）.....18
表 2.7.1.3-2　健康被験者を対象とした 1263-104 試験、1263-109 試験及び TAK-620-1019 試験で、TAK-620 の錠剤 II、錠剤 III 又は錠剤 IV を単回経口投与したときの TAK-620 の薬物動態パラメータ.....18
表 2.7.1.3-3　TAK-620 の錠剤 II、錠剤 III 又は錠剤 IV を単回経口投与したときの、TAK-620 400 mg の用量で補正した TAK-620 の薬物動態パラメータ（1263-104 試験、1263-109 試験及び TAK-620-1019 試験）.....19
表 A-1　臨床試験で使用した剤形及び含量.....21
表 A-2　臨床試験で用いた TAK-620 及び VP 44469 の生体試料分析法の概要.....22

図

図 2.7.1.2-1　TAK-620 400 mg（錠剤 I 及び錠剤 II）を絶食下で単回経口投与したときの TAK-620 の平均血漿中濃度推移（1263-104 試験）.....8
図 2.7.1.2-2　TAK-620 100 mg（粉砕した錠剤又は未粉砕の錠剤、いずれも錠剤 III）を単回経口投与したときの TAK-620 の平均血漿中濃度推移（1263-109 試験）.....9
図 2.7.1.2-3　TAK-620 の錠剤（錠剤 III）を単独投与及び制酸剤と併用投与したときの TAK-620 の平均血漿中濃度推移（1263-109 試験）.....11

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_{∞}	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_{last}	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to time of the last quantifiable concentration（投与後 0 時間から最終定量可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積）
C_{12}	plasma concentration at nominally 12 hours postdose（投与後 12 時間の血漿中濃度）
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）
C_{max}	maximum observed plasma concentration（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）
CV	coefficient of variation（変動係数）
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry（液体クロマトグラフィータンデム質量分析）
pKa	negative log of the acid dissociation constant（酸解離定数）
t_{lag}	lag time to first quantifiable concentration（最初の定量可能時点までの吸収ラグタイム）
t_{max}	time of first occurrence of C_{max}（最高血漿中濃度到達時間）

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

TAK-620 の製剤開発、生体試料分析法及び物理化学的特性を示した。また、相対的バイオアベイラビリティ試験（1263-104 試験、1263-109 試験及び TAK-620-1019 試験）、食事の影響試験（TAK-620-1025 試験、1263-104 試験及び CMAB1002 試験）及び制酸剤の影響試験（1263-109 試験）の結果を示した。

2.7.1.1.1 製剤開発

臨床試験で使用した TAK-620 の製剤一覧を表 2.7.1.1-1 に示した。

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。なお、錠剤IVは TAK-620 の市販予定製剤である。

なお、これまでに TAK-620 の製剤として即放性カプセル剤及び錠剤（錠剤 I、II、III、IV）が開発された。製剤開発の経緯に関するデータは 3.2.P.2 に示した。

表 2.7.1.1-1　臨床試験で使用した TAK-620 の製剤一覧

剤形	含量	地域、相（試験番号）
カプセル剤	12.5 mg 100 mg	海外第 1 相試験（CMAB1001） 海外第 1 相試験（CMAB1001、CMAB1002、CMAA1003、CMAA1004）
錠剤 I	100 mg	海外第 1 相試験（1263-100、1263-101、1263-102、1263-103、**1263-104**）
錠剤 II	200 mg	海外第 1 相試験（**1263-104**、1263-105、1263-107、1263-108、1263-110） 海外第 2 相試験（SHP620-202、SHP620-203）
経口液剤	40 mg/mL	海外第 1 相試験（1263-106）
錠剤 III	100 mg	海外第 1 相試験（1263-108、**1263-109**）
錠剤 IV	200 mg	海外第 1 相試験（SHP620-115、**TAK-620-1019**、TAK-620-1020、**TAK-620-1025**） 国内第 3 相試験（TAK-620-3001）、海外第 3 相試験（SHP620-302、SHP620-303）

太字は生物薬剤学試験を示す。
付録表 A-1 から引用

2.7.1.1.2 生体試料分析法

臨床試験で用いた生体試料分析法の概要を付録表 A-2 に示した。

- 海外第 1 相試験（TAK-620-1020 試験）で使用された生体試料分析法は液体クロマトグラフィータンデム質量分析（LC-MS/MS）法であり、この分析法は TAK-620 及び VP 44469 についてそれぞれ 50～25,000 ng/mL 及び 5～2,500 ng/mL の検量線範囲でフルバリデートされた（5.3.1.4-1）。
- 海外第 2 相試験（SHP620-202 試験）で使用された生体試料分析法は LC-MS/MS 法であり、この分析法は TAK-620 について 0.2～40 µg/mL の検量線範囲でバリデートされた（5.3.1.4-2）。TAK-620 の最終的な検量線では、検量線範囲が拡張され、定量上限を 100 µg/mL とした（5.3.1.4-3）。

・国内第 3 相試験（TAK-620-3001 試験）及び海外第 3 相試験（SHP620-303 試験）で使用された生体分析試料法は LC-MS/MS 法であり、この分析法は TAK-620 について 0.2～100 μg/mL の検量線範囲でフルバリデートされた（5.3.1.4-4）。

TAK-620 及び VP 44469 の血漿中の保存安定性は、定量法のバリデーションと共に評価された。血漿中での長期保存安定性は、現在、TAK-620 では-80°C で 779 日間及び-20°C で 2,067 日間まで、VP 44469 では-20°C で 355 日間まで確認されている。

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1 概要

TAK-620 の生物薬剤学試験の概要を表 2.7.1.2-1 に示した。

表 2.7.1.2-1　TAK-620 の生物薬剤学試験の概要

地域	相 試験番号 ［資料区分］ ［添付資料番号］	説明	剤形：TAK-620 の用量
海外	第 1 相 TAK-620-1025 ［参考］ ［5.3.1.1-1］	市販予定製剤（錠剤 IV）を用いた食事の影響試験	錠剤 IV：400 mg
海外	第 1 相 1263-104 ［参考］ ［5.3.1.1-2］	TAK-620 の 2 つの錠剤の相対的 BA 及び食事の影響試験	錠剤 I：400 mg 錠剤 II：400 mg
海外	第 1 相 1263-109 ［参考］ ［5.3.1.1-3］	粉砕した錠剤と未粉砕の錠剤の相対的 BA 及び制酸剤の影響試験	錠剤 III：100 mg
海外	第 1 相 TAK-620-1019 (a) ［参考］ ［5.3.1.1-4］	錠剤 IV に対する経口懸濁液用散剤の相対的 BA 試験	経口懸濁液用散剤：200 mg 錠剤 IV：200 mg
海外	第 1 相 CMAB1002 ［参考］ ［5.3.3.2-1］	HIV 患者における単回用量漸増投与及び食事の影響試験	カプセル剤：100、400、800 又は 1,600 mg

BA：バイオアベイラビリティ、HIV：ヒト免疫不全ウイルス
臨床試験で使用した剤形及び含量は付録表 A-1 に示した。
(a) TAK-620 の小児用製剤の開発を裏付けるために実施した。本試験の錠剤 IV の薬物動態データは 2.7.1.2.6.3 項に示したが、経口懸濁液用散剤の薬物動態データは 2.7.6.4 に含めた。

2.7.1.2.2 溶解度

TAK-620 の酸解離定数（pKa）は 5.20 及び 11.68 であり、水への溶解度は 0.82 mg/mL である。TAK-620 を推奨用量である 400 mg で経口投与したとき、溶解度が低いことが示唆された（3.2.S.1.3）。

2.7.1.2.3 分配係数

pH 7.4 での TAK-620 の分配係数（logD）は 2.83 であった（3.2.S.1.3）。

2.7.1.2.4 In vitro 透過性

Caco-2 細胞を用いた in vitro 透過性試験において、TAK-620 10 μM での管腔側から基底膜側の見かけの透過性係数は 5.9×10^{-6} cm/s であった（*CTD 4.2.2.2-1）。In vitro で、TAK-620 は P 糖タンパク質（*CTD 4.2.2.6-8）、organic cation transporter 及び breast cancer resistance protein の基質であった（*CTD 4.2.2.6-9）。

2.7.1.2.5 絶対的バイオアベイラビリティ試験

TAK-620 の pKa は 5.20 及び 11.68 であり、水への溶解度は 0.82 mg/mL である。そのため、pH 5～7 の単純な水性静脈内投与用製剤を開発する場合、大容量での非実用的な投与となる可能性が考えられた。

溶解度の制限を克服するために、pH 調整剤、共溶媒、界面活性剤、錯化剤、及び油の使用を含む、溶解度を向上させるための複数のアプローチが検討された。しかし、溶解度スクリーニング試験から、静脈内投与用製剤を開発する場合、pH 3 未満又は高濃度の可溶化添加剤、すなわち、製剤の安全性及び忍容性を損なう条件を必要とすることが示された。

以上より、TAK-620 は水への溶解度が低く、想定する投与量で安全に投与することができないため、静脈内投与用製剤は開発されなかった。静脈内投与用製剤が入手できなかったため、絶対的バイオアベイラビリティ試験は実施可能性の観点から実施しなかった。

2.7.1.2.6 相対的バイオアベイラビリティ試験

2.7.1.2.6.1 海外第 1 相相対的バイオアベイラビリティ、食事の影響試験（錠剤 I、II）（1263-104 試験）

：**添付資料番号 5.3.1.1-2（参考）**

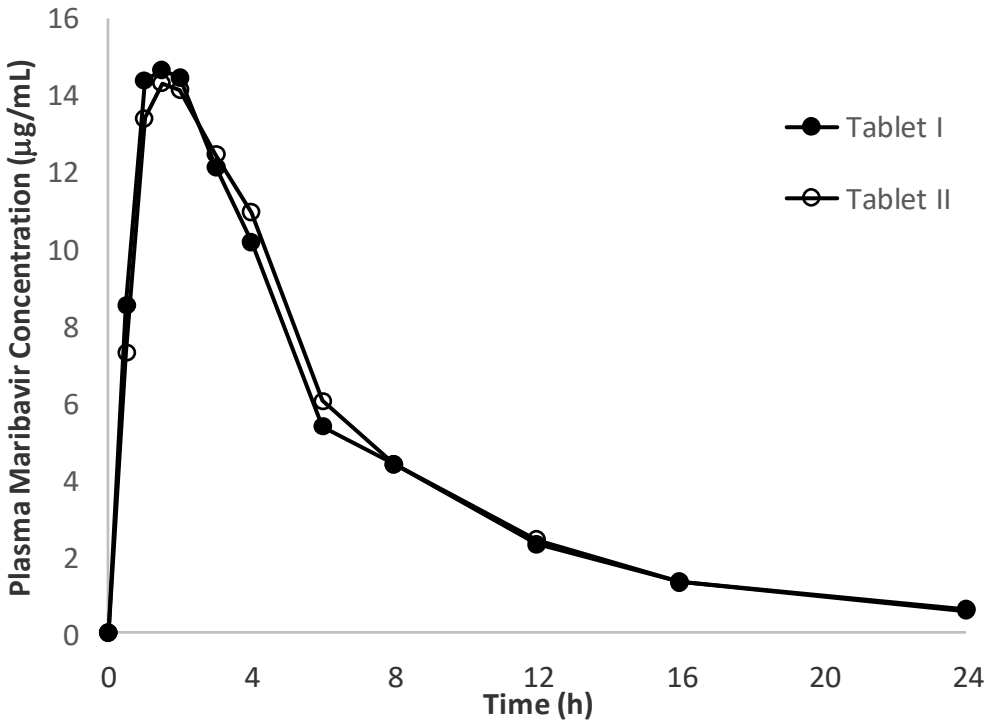
健康成人を対象として、TAK-620 の錠剤 I（100 mg 錠）と錠剤 II（200 mg 錠）の相対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響を検討する、非盲検、単回投与、無作為化、3 期クロスオーバー試験である。

各被験者を 6 つの投与順序（A/B/C、A/C/B、B/A/C、B/C/A、C/A/B、C/B/A）のいずれかに無作為に割り付けた（5 例／投与順序）。投与 A では一晩絶食後に TAK-620 の錠剤 I 400 mg（100 mg 錠を 4 錠）、投与 B では一晩絶食後に TAK-620 の錠剤 II 400 mg（200 mg 錠を 2 錠）、投与 C では標準的な中程度の高脂肪食後に錠剤 II 400 mg（200 mg 錠を 2 錠）を経口投与した。各投与の間に 1 週間の休薬期間を設けた。TAK-620 の薬物動態を評価するため、投与後 24 時間まで血液検体を採取した。

30 例が組み入れられ、28 例が 3 つのすべての投与を完了した。試験を中止した 2 例の内訳は、第 1 期の Day 1 の治験薬投与前に同意撤回した被験者が 1 例、投与 B 及び投与 C のみを受けた被験者が 1 例であった。

TAK-620 の錠剤 I 及び錠剤 II を絶食下で単回経口投与したときの TAK-620 の平均血漿中濃度推移を図 2.7.1.2-1 に、TAK-620 の薬物動態パラメータを表 2.7.1.2-2 に示した。

*新薬承認情報提供時に置き換え



総括報告書 Table 10.2.1.1 及び Table 10.2.1.2（5.3.1.1-2）から作図

図 2.7.1.2-1　TAK-620 400 mg（錠剤 I 及び錠剤 II）を絶食下で単回経口投与したときの TAK-620 の平均血漿中濃度推移（1263-104 試験）

表 2.7.1.2-2　TAK-620 400 mg（錠剤 I 及び錠剤 II）を絶食下で単回経口投与したときの TAK-620 の薬物動態パラメータ（1263-104 試験）

パラメータ（単位）	錠剤 II (N=29)	錠剤 I (N=28)	錠剤 II／錠剤 I (a) (90%信頼区間) (N=28)
AUC_{last} (µg*h/mL) (b)	95.0	91.8	1.038 (0.968, 1.114)
AUC_{∞} (µg*h/mL) (b)	99.0	95.6	1.040 (0.968, 1.118)
C_{max} (µg/mL) (b)	15.9	16.5	0.964 (0.877, 1.059)
t_{max} (h) (c)	1.5 (1, 4)	1.5 (0.5, 4)	NA (d)

AUC_{last}：投与後 0 時間から最終定量可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積、AUC_{∞}：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、C_{max}：最高血漿中濃度、NA：該当せず、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間
(a) 最小二乗幾何平均値の比
(b) 幾何平均値
(c) 中央値（最小、最大）
(d) t_{max} は順位に基づく分散分析を用いて解析した（p=0.858）
総括報告書 Table 10.2.3.1、Table 10.2.3.2、Table 10.2.3.4 及び Table 6（5.3.1.1-2）から引用

錠剤 I に対する錠剤 II の AUC 及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比の 90%信頼区間は、生物学的同等性の基準である 0.80～1.25 の範囲内であった。t_{max} に統計学的に有意な差は認められなかった（p=0.858）。したがって、TAK-620 の錠剤 I と錠剤 II は生物学的に同等であった。

錠剤 II の薬物動態に対する食事の影響は 2.7.1.2.7.2 に示した。

2.7.1.2.6.2 海外第 1 相相対的バイオアベイラビリティ、制酸剤の影響試験（錠剤 III）（1263-109 試験）

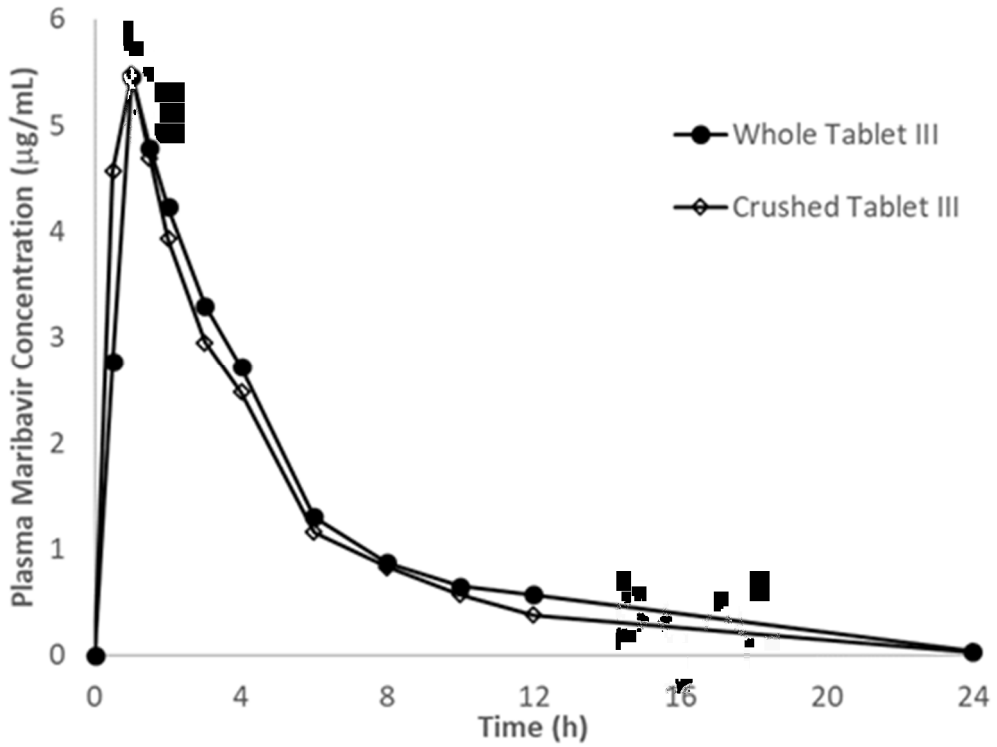
：添付資料番号 5.3.1.1-3（参考）

健康成人を対象として、TAK-620 の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、及び制酸剤が TAK-620 の錠剤のバイオアベイラビリティに及ぼす影響を検討する、非盲検、単回投与、無作為化、3 期クロスオーバー試験である。本試験ではすべての投与に錠剤 III を用いた。

各被験者を 3 つの投与順序（A/B/C、B/C/A 又は C/A/B）のいずれかに無作為に割り付けた。投与 A では TAK-620 の粉砕した錠剤 III 100 mg、投与 B では TAK-620 の未粉砕の錠剤 III 100 mg、投与 C ではアルミニウム及びマグネシウムを含有する制酸剤を投与した 10 分後に、TAK-620 の錠剤 III 100 mg を絶食下で単回経口投与した。各投与の間に 1 週間の休薬期間を設けた。TAK-620 及び VP 44469 の薬物動態を評価するため、投与後 24 時間まで血液検体を採取した。

15 例が組み入れられ、全例が 3 つのすべての投与を完了した。

TAK-620 の粉砕した錠剤と未粉砕の錠剤を単回経口投与したときの TAK-620 の平均血漿中濃度推移を図 2.7.1.2-2 に、TAK-620 の薬物動態パラメータを表 2.7.1.2-3 に示した。



総括報告書 Table 10.2.1.1 及び Table 10.2.1.2（5.3.1.1-3）から作図

図 2.7.1.2-2　TAK-620 100 mg（粉砕した錠剤又は未粉砕の錠剤、いずれも錠剤 III）を単回経口投与したときの TAK-620 の平均血漿中濃度推移（1263-109 試験）

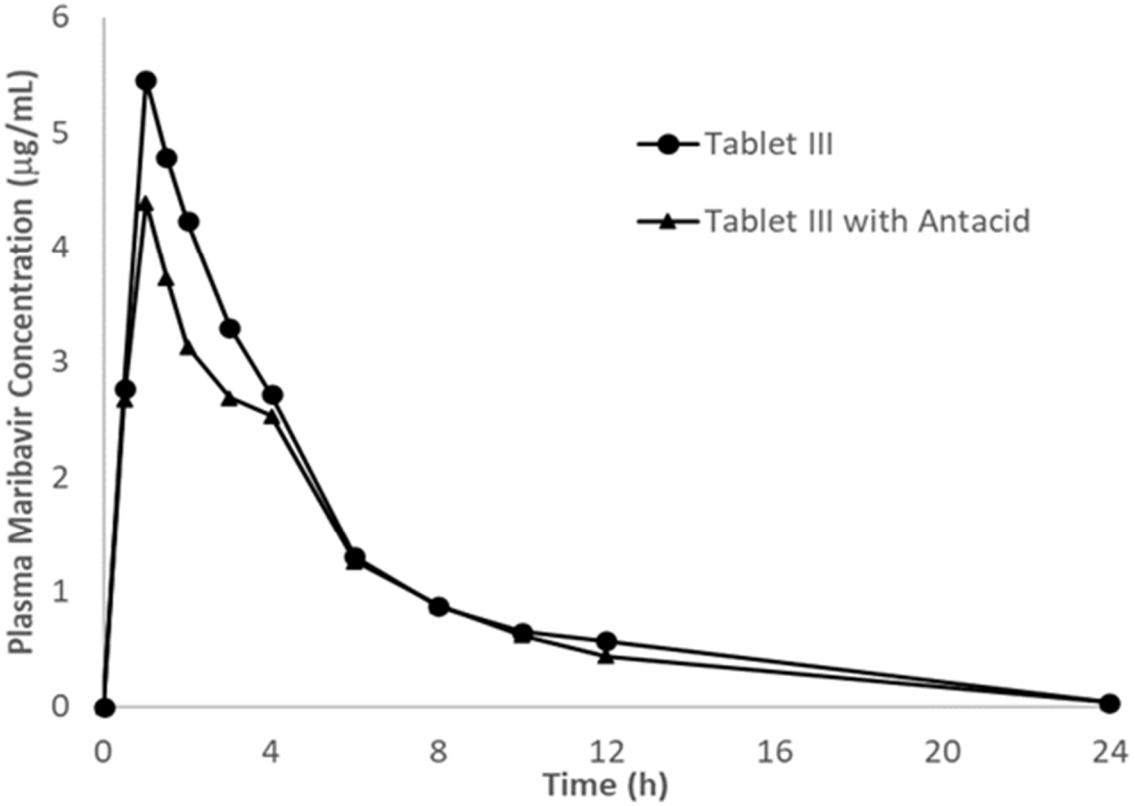
表 2.7.1.2-3　TAK-620 100 mg（粉砕した錠剤又は未粉砕の錠剤、いずれも錠剤 III）を単回経口投与したときの TAK-620 の薬物動態パラメータ（1263-109 試験）

パラメータ（単位）	粉砕した錠剤 III (N=15)	未粉砕の錠剤 III (N=15)	粉砕した錠剤 III／未粉砕の錠剤 III (a)（90%信頼区間） (N=15)
AUC_{last} (μg*h/mL) (b)	21.4	22.1	0.971 (0.903, 1.043)
AUC_{∞} (μg*h/mL) (b)	23.4	24.3	0.960 (0.892, 1.033)
C_{max} (μg/mL) (b)	5.45	5.54	0.983 (0.876, 1.102)
t_{max} (h) (c)	1.0 (0.5, 1.5)	1.0 (0.5, 2.0)	NA (d)

AUC_{last}：投与後 0 時間から最終定量可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積、AUC_{∞}：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、C_{max}：最高血漿中濃度、NA：該当せず、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間
(a) 最小二乗幾何平均値の比
(b) 幾何平均値
(c) 中央値（最小値、最大値）
(d) t_{max}は順位に基づく分散分析を用いて解析した（p=0.142）。
総括報告書 Table 10.2.5.1、Table 10.2.5.2、Table 10.2.5.4 及び Table 8（5.3.1.1-3）から引用

TAK-620 の未粉砕の錠剤に対する粉砕した錠剤のすべての薬物動態パラメータの最小二乗幾何平均値の比の 90%信頼区間は生物学的同等性の基準である 0.80～1.25 の範囲内であった。t_{max}にも統計学的に有意な差は認められなかった（p=0.142）。したがって、TAK-620 の粉砕した錠剤及び未粉砕の錠剤（いずれも錠剤 III）は生物学的に同等であった。

TAK-620 の錠剤 III を単独投与及び制酸剤と併用投与したときの TAK-620 の平均血漿中濃度推移を図 2.7.1.2-3 に、TAK-620 の薬物動態パラメータを表 2.7.1.2-4 に示した。



総括報告書 Table 10.2.1.2 及び Table 10.2.1.3（5.3.1.1-3）から作図

図 2.7.1.2-3　TAK-620 の錠剤（錠剤 III）を単独投与及び制酸剤と併用投与したときの TAK-620 の平均血漿中濃度推移（1263-109 試験）

表 2.7.1.2-4　TAK-620 の錠剤（錠剤 III）を単独投与及び制酸剤と併用投与したときの TAK-620 の薬物動態パラメータ（1263-109 試験）

パラメータ（単位）	錠剤 III+制酸剤 (N=15)	錠剤 III (N=15)	錠剤 III+制酸剤／錠剤 III (a) （90%信頼区間） (N=15)
AUC_{last} (μg*h/mL) (b)	19.4	22.1	0.880 (0.818, 0.945)
AUC_{∞} (μg*h/mL) (b)	21.7	24.3	0.891 (0.828, 0.958)
C_{max} (μg/mL) (b)	4.64	5.54	0.837 (0.747, 0.939)
t_{max} (h) (c)	1.5 (0.5, 4.0)	1.0 (0.5, 2.0)	NA (d)

AUC_{last}：投与後 0 時間から最終定量可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積、AUC_{∞}：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、C_{max}：最高血漿中濃度、NA：該当せず、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間
(a) 最小二乗幾何平均値の比
(b) 幾何平均値
(c) 中央値（最小値、最大値）
(d) t_{max}は順位に基づく分散分析を用いて解析した（p=0.142）。
総括報告書 Table 10.2.5.2、Table 10.2.5.3、Table 10.2.5.4 及び Table 10（5.3.1.1-3）から引用

TAK-620 の錠剤（錠剤 III）と制酸剤を併用投与したとき、TAK-620 の錠剤（錠剤 III）を単独投与したときと比較して、C_{max}は約 16%低下し、最小二乗幾何平均値の比の 90%信頼区間の下限値は 0.75 であり、生物学的同等性の基準をわずかに下回ったが、臨床的に意味のある差ではないと考えられた。また、AUC は約 11%減少したものの、最小二乗幾何平均値の比の 90%信頼区間は生物学的同等性の基準である 0.80～1.25 の範囲内であった。

以上より、TAK-620（錠剤 III）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いと考えられた。

2.7.1.2.6.3 海外第 1 相相対的バイオアベイラビリティ試験（小児用製剤候補、錠剤 IV）（TAK-620-1019 試験）

：**添付資料番号 5.3.1.1-4（参考）**

健康成人を対象として、TAK-620 の錠剤 IV 及び 2 種類の小児用候補製剤（経口懸濁液用散剤）を投与し、薬物動態及び嗜好性を検討する、第 1 相、非盲検、無作為化、クロスオーバー、バイオアベイラビリティ、用量比例性及び食事の影響試験である。2 種類の経口懸濁液用散剤は今回の申請に含まれていないため、これらの製剤の薬物動態データは 2.7.6.4 に示した。

Part 1 では、各被験者を 6 つの投与順序（A/B/C、B/C/A、C/A/B、C/B/A、A/C/B 及び B/A/C）のいずれかに無作為に割り付けた。投与 A では TAK-620 の錠剤 IV 200 mg を 1 錠、投与 B では TAK-620 の経口懸濁液用散剤（32.5% w/w）200 mg、投与 C では TAK-620 の経口懸濁液用散剤（36.1% w/w）200 mg を絶食下で単回経口投与した。各投与の間に 3 日間の休薬期間を設けた。TAK-620 の薬物動態を評価するため、投与後 24 時間まで血液検体を採取した。

Part 1 では、20 例が無作為化され、18 例が 3 つのすべての投与を完了した。試験を中止した 2 例の内訳は、自発的な中止が 1 例、肝機能検査値上昇の有害事象のため治験担当医師による中止が 1 例であった。治験依頼者は、Part 1 終了後の中間解析の結果に基づき、用量比例性、食事の影響及び嗜好性を評価する目的であった Part 2 を実施しないこととした。

TAK-620 の錠剤 IV 200 mg を単回経口投与したときの TAK-620 の薬物動態パラメータを表 2.7.1.2-5 に示した。

表 2.7.1.2-5　TAK-620 の錠剤 IV 200 mg を単回経口投与したときの TAK-620 の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団 1、TAK-620-1019 試験）

パラメータ（単位）	TAK-620 200 mg (N=18)
AUC_{last} (μg*h/mL) (a)	55.6 (50.09)
AUC_{∞} (μg*h/mL) (a)	58.6 (52.05)
C_{max} (μg/mL) (a)	11.2 (31.41)
t_{max} (h) (b)	1.00 (0.500, 2.00)
$t_{1/2z}$ (h) (a)	4.27 (44.19)
CL/F (L/h) (a)	4.21 (47.29)

AUC_{last}：投与後 0 時間から最終定量可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積、AUC_{∞}：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、CL/F：見かけの全身クリアランス、C_{max}：最高血漿中濃度、CV：変動係数、$t_{1/2z}$：終末相における消失半減期、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間
(a) 平均値（%CV）
(b) 中央値（最小値、最大値）
総括報告書 Table 14.2.5.2.1（5.3.1.1-4）

2.7.1.2.7 食事の影響試験

2.7.1.2.7.1 海外第 1 相市販予定製剤（錠剤 IV）を用いた食事の影響試験（TAK-620-1025 試験）

：**添付資料番号 5.3.1.1-1（参考）**

健康成人を対象として食事の影響を検討する、非盲検、単回投与、無作為化、3 期、6 投与順序、クロスオーバー試験である。

スクリーニング来院時の体格指数（BMI）が 18.0 kg/m^2 以上 30.0 kg/m^2 以下の 19 歳以上 55 歳以下の健康な被験者を組み入れた。TAK-620 の市販予定製剤（錠剤 IV）400 mg を、投与 A では絶食下で、投与 B では低脂肪／低カロリー食後及び投与 C では高脂肪／高カロリー食後に単回投与した。各投与間に 72 時間以上の休薬期間を設けた。低脂肪／低カロリーの食事は、脂肪からの 100～125 kcal を含む合計 400～500 kcal の食事とした。高脂肪／高カロリーの食事は、脂肪からの 500～600 kcal、炭水化物からの 250 kcal 及びタンパク質からの 150 kcal を含む合計 800～1,000 kcal の食事とした。治験薬投与前並びに治験薬投与後 36 時間まで薬物動態検体を採取した。

31 例が組み入れられ、30 例が試験を完了した。

TAK-620 の市販予定製剤（錠剤 IV）400 mg を絶食下（投与 A）で又は低脂肪／低カロリー食後（投与 B）若しくは高脂肪／高カロリー食後（投与 C）に単回経口投与したときの TAK-620 の薬物動態パラメータを表 2.7.1.2-6 に示した。

表 2.7.1.2-6　健康成人に TAK-620 の市販予定製剤（錠剤 IV）400 mg を絶食下（投与 A）で又は低脂肪／低カロリー食後（投与 B）若しくは高脂肪／高カロリー食後（投与 C）に単回経口投与したときの TAK-620 の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団、TAK-620-1025 試験）

パラメータ（単位）	投与 A（絶食下）（N=30）	投与 B（低脂肪／低カロリー食後）（N=29）	投与 C（高脂肪／高カロリー食後）（N=30）
t_{max} (h)	1.13 (0.50, 3.01)	3.00 (1.50, 4.02)	3.00 (1.00, 5.02)
C_{max} (μg/mL)	17.8 (28.9)	13.4 (23.3)	12.7 (21.0)
C_{12} (μg/mL)	2.13 (59.1)	2.14 (47.6) (b)	2.29 (54.6)
AUC_{12} (h*μg/mL)	88.6 (26.1)	71.6 (25.8)	75.2 (26.7)
AUC_{∞} (h*μg/mL)	106 (29.6)	88.7 (34.3)	93.2 (33.4)
AUC_{last} (h*μg/mL)	103 (30.0)	85.6 (34.0)	90.0 (33.2)
AUC_{extrap}% (%)	2.86 (1.51)	3.51 (1.30)	3.41 (1.31)
t_{lag} (h)	0.00 (0.00, 0.26)	0.50 (0.00, 1.07)	0.26 (0.00, 1.57)
$t_{1/2z}$ (h)	5.21 (1.40)	5.51 (1.79)	5.35 (1.58)
λ_z (1/h)	0.144 (0.0463)	0.139 (0.0455)	0.143 (0.0500)
CL/F (L/h)	3.94 (1.31)	4.77 (1.80)	4.52 (1.58)
V_z/F (L)	28.2 (7.49)	34.9 (7.36)	32.4 (7.61)
C_τ (μg/mL) (a)	2.68 (68.6)	2.76 (59.1) (b)	2.91 (65.7)

AUC_{∞}：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_{12}：投与後 0 から 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、AUC_{extrap}%：最終定量可能時点から無限時間に外挿した部分の AUC_{∞}に対する割合、AUC_{last}：投与後 0 時間から最終定量可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積、C_{12}：投与後 12 時間の血漿中濃度、C_τ：定常状態における血漿中トラフ濃度、CL/F：見かけの全身クリアランス、C_{max}：最高血漿中濃度、t_{lag}：最初の定量可能時点までの吸収ラグタイム、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、V_z/F：終末相における見かけの分布容積、λ_z：終末相における消失速度定数

AUC、C_{max}、C_{12}及び C_τは幾何平均値（幾何変動係数）、t_{max}及び t_{lag}は中央値（最小値, 最大値）、AUC_{extrap}%、$t_{1/2z}$、λ_z、CL/F 及び V_z/F は平均値（標準偏差）

実際の薬物動態検体採取時間をすべての計算に用いた。

(a)　C_τは $C_{12}/(1-e^{-\lambda z \times \tau})$で計算した（τは投与後 12 時間とした）。被験者番号 [redacted] は第 1 期で投与後 12 時間に定量可能な濃度が得られなかったため、C_τを算出できなかった。

(b)　n=28

総括報告書 Table 15.2.1.4、Table 15.2.1.5 及び Table 15.2.1.6（5.3.1.1-1）から引用

TAK-620 の市販予定製剤（錠剤 IV）400 mg を絶食下（投与 A）で及び低脂肪／低カロリー食後（投与 B）に単回経口投与したときの、TAK-620 の薬物動態パラメータに対する食事の影響を表 2.7.1.2-7 に示した。

表 2.7.1.2-7　健康成人に TAK-620 の市販予定製剤（錠剤 IV）400 mg を絶食下（投与 A）で及び低脂肪／低カロリー食後（投与 B）に単回経口投与したときの TAK-620 の薬物動態パラメータに対する食事の影響（薬物動態解析対象集団、TAK-620-1025 試験）

パラメータ（単位）	投与 B（低脂肪／低カロリー食後）（評価） n	投与 B（低脂肪／低カロリー食後）（評価） 最小二乗幾何平均値	投与 A（絶食下）（参照） n	投与 A（絶食下）（参照） 最小二乗幾何平均値	最小二乗幾何平均値の比（%）（投与 B／投与 A）	90%信頼区間	個体内 CV%
C_{max} (μg/mL)	29	13.61	30	17.77	76.62	71.78, 81.78	14.99
AUC_{∞} (h*μg/mL)	29	89.93	30	106.1	84.74	81.28, 88.34	9.55
AUC_{last} (h*μg/mL)	29	86.72	30	103.1	84.13	80.74, 87.66	9.41

AUC_{∞}：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_{last}：投与後 0 時間から最終定量可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積、C_{max}：最高血漿中濃度、CV：変動係数

総括報告書 Table 15.2.1.10（5.3.1.1-1）から引用

TAK-620 の市販予定製剤（錠剤 IV）400 mg を低脂肪／低カロリー食後に単回経口投与したとき（投与 B）の TAK-620 の C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{∞}の、絶食下で単回経口投与したとき（投与 A）に対する最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ 76.62%、84.13%及び 84.74%であった。

TAK-620 の AUC_{last} 及び AUC_{∞}の最小二乗幾何平均値の比の 90%信頼区間は、生物学的同等性の基準である 80.00%～125.00%の範囲内であったが、TAK-620 の C_{max} の最小二乗幾何平均値の比の 90%信頼区間の下限は 80.00%を下回った。

TAK-620 の市販予定製剤（錠剤 IV）400 mg を絶食下（投与 A）で及び高脂肪／高カロリー食後（投与 C）に単回経口投与したときの TAK-620 の薬物動態パラメータに対する食事の影響を表 2.7.1.2-8 に示した。

表 2.7.1.2-8　健康成人に TAK-620 の市販予定製剤（錠剤 IV）400 mg を絶食下（投与 A）で及び高脂肪／高カロリー食後（投与 C）に単回経口投与したときの TAK-620 の薬物動態パラメータに対する食事の影響（TAK-620-1025 試験）

パラメータ（単位）	投与 C（高脂肪／高カロリー食後） n	投与 C（高脂肪／高カロリー食後） 最小二乗幾何平均値	投与 A（絶食下） n	投与 A（絶食下） 最小二乗幾何平均値	最小二乗幾何平均値の比（%）（投与 C／投与 A）	90%信頼区間	個体内 CV%
C_{max} (μg/mL)	30	12.72	30	17.77	71.61	67.14, 76.37	14.99
AUC_{∞} (h*μg/mL)	30	93.22	30	106.1	87.84	84.30, 91.53	9.55
AUC_{last} (h*μg/mL)	30	90.04	30	103.1	87.35	83.87, 90.96	9.41

AUC_{∞}：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_{last}：投与後 0 時間から最終定量可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積、C_{max}：最高血漿中濃度、CV：変動係数
総括報告書 Table 15.2.1.14（5.3.1.1-1）から引用

TAK-620 の市販予定製剤（錠剤 IV）400 mg を高脂肪／高カロリー食後に単回経口投与したとき（投与 C）の TAK-620 の C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{∞}の、絶食下で単回経口投与したとき（投与 A）に対する最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ 71.61%、87.35%及び 87.84%であった。

TAK-620 の AUC_{last} 及び AUC_{∞}の最小二乗幾何平均値の比の 90%信頼区間は、生物学的同等性の基準である 80.00%～125.00%の範囲内であったが、TAK-620 の C_{max} の最小二乗幾何平均値の比の 90%信頼区間の上限は 80.00%を下回った。

以上より、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、t_{lag} 及び t_{max} が遅延し、高脂肪／高カロリー食後及び低脂肪／低カロリー食後それぞれで C_{max} が 28.39%及び 23.38%低下した。一方で、食事による AUC への影響は認められなかった。また、TAK-620 の市販予定製剤（錠剤 IV）400 mg を高脂肪／高カロリー食後に単回経口投与したときの投与後 12 時間の血漿中濃度（C_{12}）及び TAK-620 を 1 日 2 回経口投与したときの定常状態における血漿中トラフ濃度〔C_{τ}、$C_{12}/(1-e^{-\lambda z \times \tau})$（τ は投与後 12 時間とした）により推定〕は、絶食下で単回経口投与したときと同程度であった（表 2.7.1.2-6）。これらの結果は、過去の食事の影響試験〔1263-104 試験（2.7.1.2.7.2）及び CMAB1002 試験（2.7.1.2.7.3）〕の結果と概ね一致していた。

2.7.1.2.7.2 海外第 1 相相対的バイオアベイラビリティ、食事の影響試験（錠剤 I、II）（1263-104 試験）

：添付資料番号 5.3.1.1-2（参考）

試験デザインは 2.7.1.2.6.1 に示した。

TAK-620 の錠剤 II 400 mg を食後（中程度の高脂肪食後）及び絶食下で単回経口投与したときの、TAK-620 の薬物動態パラメータを表 2.7.1.2-9 に示した。

TAK-620 の錠剤 II を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、t_{max} の中央値は 1.5 時間から 2 時間に遅延し、C_{max} は 28%低下した。AUC_{last} 及び AUC_{∞}は 14%減少したものの、最小二乗幾何平均値の比の 90%信頼区間は生物学的同等性の基準である 0.80～1.25 の範囲内であった。

表 2.7.1.2-9　TAK-620 の錠剤 II 400 mg を食後及び絶食下で単回経口投与したときの TAK-620 の薬物動態パラメータ（1263-104 試験）

パラメータ（単位）	錠剤 II 食後 (N=29)	錠剤 II 絶食下 (N=29)	錠剤 II 食後／錠剤 II 絶食下(a) (90% 信頼区間) (N=28)
AUC_{last} (μg*h/mL) (b)	81.6	95.0	0.860 (0.802, 0.922)
AUC_{∞} (μg*h/mL) (b)	85.6	99.0	0.864 (0.804, 0.929)
C_{max} (μg/mL) (b)	11.4	15.9	0.722 (0.656, 0.793)
t_{max} (h) (c)	2 (1, 4)	1.5 (1, 4)	NA (d)

AUC_{last}：投与後 0 時間から最終定量可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積、AUC_{∞}：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、C_{max}：最高血漿中濃度、NA：該当せず、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間-

(a) 最小二乗幾何平均値の比

(b) 幾何平均値

(c) 中央値（最小値，最大値)

(d) t_{max}は順位に基づく分散分析を用いて解析した（$p<0.001$）。

総括報告書 Table 10.2.3.2、Table 10.2.3.3、Table 10.2.3.4 及び Table 7（5.3.1.1-2）から引用

以上より、TAK-620 の錠剤 II 400 mg を食後（中程度の高脂肪食後）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} の低下はわずかであり、AUC に対する影響は認められなかった。

2.7.1.2.7.3 海外第 1 相ヒト免疫不全ウイルス患者対象、単回投与、食事の影響試験（CMAB1002 試験）

：添付資料番号 5.3.3.2-1（参考）

ヒト免疫不全ウイルス感染成人男性を対象とした、単回投与、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、用量漸増試験である。最初の 4 つの投与期（第 1 期～第 4 期）において、各被験者を 4 つの投与順序のいずれかに無作為に割り付けた。4 つの投与期のうち、3 つの投与期で TAK-620 のカプセル剤（100 mg）として 100、400、800 若しくは 1,600 mg のうち 3 用量を用いて投与期の間で用量が漸増するように絶食下で単回経口投与し、さらに 1 つの投与期でプラセボを絶食下で単回経口投与した。各投与期の間に 5 日間以上の休薬期間を設けた。TAK-620 の薬物動態に対する食事の影響を評価するため、第 2 期に TAK-620 400 mg を投与した被験者には、第 5 期で高脂肪食後に TAK-620 400 mg を追加投与した。第 2 期にプラセ

ボを投与した被験者には第 5 期を実施しなかった。薬物動態を評価するため、投与後 24 時間まで、血液及び尿検体を採取した。

17 例が組み入れられた。13 例に第 2 期で TAK-620 400 mg を絶食下で投与し、このうち 10 例に第 5 期で TAK-620 400 mg を食後に投与した。

TAK-620 を絶食下で単回経口投与したときの TAK-620 及び VP 44469 の薬物動態及び血漿タンパク結合率の結果は 2.7.2.2.1.1(1)2)に示した。

TAK-620 を食後及び絶食下で単回経口投与したときの TAK-620 の総血漿中濃度に基づく薬物動態パラメータを表 2.7.1.2-10 に示した。

標準的な高脂肪食後に TAK-620 を単回経口投与したとき、TAK-620 の総血漿中濃度に基づく t_{max} は約 2 時間遅延し、TAK-620 の総血漿中濃度に基づく AUC_{∞}及び C_{max} は、それぞれ 27%減少及び 28%低下した。

表 2.7.1.2-10　TAK-620 のカプセル剤 400 mg を食後及び絶食下で単回経口投与したときの TAK-620 の薬物動態パラメータ（CMAB1002 試験）

パラメータ（単位）	TAK-620 400 mg 食後 (N=10)	TAK-620 400 mg 絶食下 (N=13)	TAK-620 400 mg 食後／絶食下(a) (90%信頼区間) (N=13)
AUC_{last} (μg*h/mL) (b)	52.01	69.99	0.734 (0.588, 0.917)
AUC_{∞} (μg*h/mL) (b)	53.09	71.85	0.729 (0.579, 0.918)
C_{max} (μg/mL) (b)	11.41	16.11	0.715, (0.609, 0.840)
t_{max} (h) (c)	3.5 (1.5, 5)	1.5 (1, 2)	NA (d)

AUC_{last}：投与後 0 時間から最終定量可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積、AUC_{∞}：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、C_{max}：最高血漿中濃度、NA：該当せず、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間
(a) 最小二乗幾何平均値の比
(b) 幾何平均値
(c) 中央値（最小値，最大値）
(d) t_{max} は順位に基づく分散分析を用いて解析した（p=0.0015）。
総括報告書 Table 10.2.11.2、Table 10.2.11.5、Table 10.2.11.6 及び Table 10.2.11.7（5.3.3.2-1）から引用

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1 Biopharmaceutics Classification System クラス分類

TAK-620 は難溶性化合物と考えられ、推奨用量である 400 mg で経口投与したとき、溶解度が低いことが示された（2.7.1.2.2）。TAK-620 は低溶解度及び高透過性を示すことから、Biopharmaceutics Classification System（BCS）クラス 2 に分類される（「Biopharmaceutics Classification System（BCS）に基づくバイオウェーバーガイドラインについて」薬生薬審発 1225 第 13 号　令和 2 年 12 月 25 日）。

2.7.1.3.2 個体内変動及び個体間変動

1263-104 試験（2.7.1.2.6.1）及び 1263-109 試験（2.7.1.2.6.2）で、試験内の AUC_{∞}及び C_{max} の個体内変動及び個体間変動の推定値を算出し、表 2.7.1.3-1 に示した。

表 2.7.1.3-1　相対的バイオアベイラビリティ試験における TAK-620 の個体内変動及び個体間変動（1263-104 試験及び 1263-109 試験）

試験番号	剤形	用量 (mg)	個体内変動（%CV）		個体間変動（%CV）	
			AUC_∞	C_{max}	AUC_∞	C_{max}
1263-104	錠剤 I 及び錠剤 II	400	16.11	21.12	36.24	18.26
1263-109	未粉砕の錠剤 III 及び粉砕した錠剤 III	100	11.76	18.54	35.96	34.03

個体内変動は、個体内%CV=100*sqrt(exp(Residual)-1)として事後に計算した。Residual は個体内分散である。個体間変動は、個体間%CV=100*sqrt(exp(Subject(Sequence)-1))として事後に計算した。Subject(Sequence)は個体間分散である。
AUC_∞：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、C_{max}：最高血漿中濃度、CV：変動係数
Maribavir PK Post Hoc Analysis, Table 3.1（5.3.5.3-4）から引用

AUC_∞及び C_{max} の個体内変動〔%変動係数（CV）〕は 11.76%～21.12%であり、また、AUC_∞及び C_{max} の個体間変動（%CV）は 18.26%～36.24%であった。

2.7.1.3.3 相対的バイオアベイラビリティ

2.7.1.3.3.1 錠剤 II と錠剤 III と錠剤 IV を単回経口投与したときの相対的バイオアベイラビリティの比較（1263-104 試験、1263-109 試験及び TAK-620-1019 試験）

同様の試験デザインで実施した 3 試験〔1263-104 試験（錠剤 II）、1263-109 試験（錠剤 III）及び TAK-620-1019 試験（錠剤 IV）〕で得られた薬物動態データを用いて、TAK-620 の錠剤 II、錠剤 III 及び錠剤 IV を単回経口投与したときの相対的バイオアベイラビリティを比較した。各試験での TAK-620 の曝露量（C_{max} 及び AUC_∞）を 400 mg の用量で補正し、これらのデータを他の薬物動態パラメータとともに表 2.7.1.3-2 に示した。また、用量で補正した曝露量を表 2.7.1.3-3 に示した。

表 2.7.1.3-2　健康被験者を対象とした 1263-104 試験、1263-109 試験及び TAK-620-1019 試験で、TAK-620 の錠剤 II、錠剤 III 又は錠剤 IV を単回経口投与したときの TAK-620 の薬物動態パラメータ

剤形 含量	用量 (mg)	N	t_{max} (a) (h)	C_{max} (b) (µg/mL)	DN (c) C_{max} (b) (µg/mL)	AUC_∞ (b) (µg*h/mL)	DN (c) AUC_∞ (b) (µg*h/mL)	$t_{1/2z}$ (b) (h)	CL/F (b) (L/h)	V_z/F (b) (L)
錠剤 II	400	29	1.5	16.7	16.7	106.1	106.1	5.04	4.30	29.3
200 mg			(1, 4)	(32.2)	(32.2)	(39.6)	(39.6)	(28.1)	(34.1)	(25.7)
錠剤 III	100	15	1.0	5.83	23.3	26.0	104.0	3.86	4.36	22.6
100 mg			(0.5, 2.0)	(33.1)	(33.0)	(41.0)	(41.0)	(35.0)	(34.6)	(29.0)
錠剤 IV	200	18	1.0	11.2	22.4	58.6	117.1	4.27	4.21	NC
200 mg			(0.5, 2.0)	(31.4)	(31.4)	(52.1)	(52.1)	(44.2)	(47.3)	

AUC_∞：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、CL/F：見かけの全身クリアランス、C_{max}：最高血漿中濃度、DN：用量で補正した、NC：算出せず、$t_{1/2z}$：終末相における消失半減期、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、V_z/F：終末相における見かけの分布容積
(a) 中央値（最小値、最大値）
(b) 算術平均（%CV）
(c) TAK-620 400 mg の用量で補正した。
総括報告書 Table 10.2.3.2（5.3.1.1-2）、Table 10.2.5.2（5.3.1.1-3）、Table 14.2.5.2.1（5.3.1.1-4）並びに Maribavir PK Post Hoc Analysis Table 1.1 及び Table 1.2（5.3.5.3-4）から引用

表 2.7.1.3-3　TAK-620 の錠剤 II、錠剤 III 又は錠剤 IV を単回経口投与したときの、TAK-620 400 mg の用量で補正した TAK-620 の薬物動態パラメータ（1263-104 試験、1263-109 試験及び TAK-620-1019 試験）

パラメータ（単位）	錠剤 III（N=15）	錠剤 II（N=29）	錠剤 III／錠剤 II (a)（90%信頼区間）
DN AUC_∞ (μg*h/mL) (b)	97.32	99.05	0.98 (0.794, 1.216)
DN C_{max} (μg/mL) (b)	22.18	15.88	1.40 (1.181, 1.651)
t_{max} (h) (c)	1.00 (0.50, 2.00)	1.50 (1.00, 4.00)	NA (d)
	錠剤 IV（N=18）	錠剤 II（N=29）	錠剤 IV／錠剤 II (a)（90%信頼区間）
AUC_∞ (μg*h/mL) (b)	105.08	99.05	1.06 (0.868, 1.297)
C_{max} (μg/mL) (b)	21.39	15.88	1.35 (1.150, 1.578)
t_{max} (h) (c)	1.00 (0.50, 2.00)	1.50 (1.00, 4.00)	NA (e)
	錠剤 IV（N=18）	錠剤 III（N=15）	錠剤 IV／錠剤 III (a)（90%信頼区間）
AUC_∞ (μg*h/mL) (b)	105.08	97.32	1.08 (0.854, 1.365)
C_{max} (μg/mL) (b)	21.39	22.18	0.96 (0.802, 1.160)
t_{max} (h) (c)	1.00 (0.50, 2.00)	1.00 (0.50, 2.00)	NA (f)

AUC_∞：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、C_{max}：最高血漿中濃度、DN：用量で補正した、NA：該当せず、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間
(a) 最小二乗幾何平均値の比
(b) 最小二乗幾何平均値
(c) 中央値（最小値、最大値）
(d) Wilcoxon 順位和検定の p 値は 0.006 であった。
(e) Wilcoxon 順位和検定の p 値は 0.096 であった。
(f) Wilcoxon 順位和検定の p 値は 0.290 であった。
Maribavir PK Post Hoc Analysis Table 1.3、Table 1.4 及び Table 1.5（5.3.5.3-4）から引用

すべての AUC_∞の比が約 1（0.98～1.08）であることから、錠剤 II と錠剤 III の間、錠剤 II と錠剤 IV の間又は錠剤 III と錠剤 IV の間で、用量で補正した AUC_∞に臨床的に意味のある差は認められなかった。錠剤 III 及び錠剤 IV の C_{max}は同程度であったが、錠剤 II と比較してそれぞれ 40%及び 35%高く、錠剤 III 及び錠剤 IV の t_{max}は錠剤 II と比較してわずかに短かった。3 つの製剤すべてで、CL/F の平均値は同程度であった。

2.7.1.3.3.2 錠剤 II と錠剤 I の生物学的同等性（1263-104 試験）

TAK-620 の錠剤 I 及び錠剤 II を単回経口投与したときの相対的バイオアベイラビリティ試験（1263-104 試験）の結果から、AUC 及び C_{max}について TAK-620 の錠剤 I 及び錠剤 II の生物学的同等性が示された（2.7.1.2.6.1）。

2.7.1.3.3.3 粉砕した錠剤 III と未粉砕の錠剤 III との比較（1263-109 試験）

TAK-620 の粉砕した錠剤 III 及び未粉砕の錠剤 III を単回経口投与したときの相対的バイオアベイラビリティ試験（1263-109 試験）の結果から、TAK-620 の粉砕した錠剤 III と未粉砕の錠剤 III の生物学的同等性が示された（2.7.1.2.6.2）。

錠剤 III と錠剤 IV で含量及び組成に差がみられたものの（3.2.P.2.2）、錠剤 III と錠剤 IV の用量で補正した C_{max}及び AUC_∞に統計学的に有意な差は認められず（最小二乗幾何平均値の比はそれぞれ 0.96 及び 1.08）、その他の薬物動態パラメータにも大きな差は認められ

なかった（2.7.1.3.3.1）。これらの結果から、粉砕した錠剤 III と未粉砕の錠剤 III との間で認められた生物学的同等性は、錠剤 IV へ外挿できると考えられた。

以上より、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。

2.7.1.3.4 食事の影響

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、t_{lag}及びt_{max}が遅延し、C_{max}が低下した（それぞれ 28.39%及び 23.38%）。一方で、食事による AUC への影響は認められなかった。また、TAK-620 の市販予定製剤（錠剤 IV）400 mg を高脂肪／高カロリー食後に単回経口投与したときのC_{12}及びそれに基づき推定されたC_{τ}は、絶食下で単回経口投与したときと同程度であった（表 2.7.1.2-6）。これらの結果は、過去の食事の影響試験〔1263-104 試験（2.7.1.2.7.2）及び CMAB1002 試験（2.7.1.2.7.3）〕の結果と概ね一致していた（TAK-620-1025 試験、2.7.1.2.7.1）。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（2.7.2.3.4.3）、TAK-620 の薬物動態に及ぼす食事の影響は臨床的に意味のあるものではないと考えられた。

また、食事を考慮せずに TAK-620 を投与した第 2 相試験及び第 3 相試験で得られた有効性及び安全性データに基づき、TAK-620 のC_{max}が食事によりわずかに低下したことは、臨床的に意味のあるものではないと考えられた。

以上より、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。

2.7.1.3.5 制酸剤の影響

TAK-620 の錠剤 III 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いと考えられた（2.7.1.2.6.2）。TAK-620 を単独投与したときに対する TAK-620 と制酸剤を併用投与したときのAUC_{∞}の最小二乗幾何平均値の比の 90%信頼区間は、生物学的同等性の基準の範囲内であった。

2.7.1.4 参考文献

該当なし。

2.7.1.5 付録

表 A-1　臨床試験で使用した剤形及び含量

試験番号	剤形	含量
海外第 1 相試験		
CMAB1001	カプセル	12.5 mg 100 mg
CMAB1002	**カプセル**	**100 mg**
CMAA1003	カプセル	100 mg
CMAA1004	カプセル	100 mg
1263-100	錠剤 I	100 mg
1263-101	錠剤 I	100 mg
1263-102	錠剤 I	100 mg
1263-103	錠剤 I	100 mg
1263-104	**錠剤 I** **錠剤 II**	**100 mg** **200 mg**
1263-105	錠剤 II	200 mg
1263-106	経口液剤	40 mg/mL
1263-107	錠剤 II	200 mg
1263-108	錠剤 III 錠剤 II	100 mg 200 mg
1263-109	**錠剤 III**	**100 mg**
1263-110	錠剤 II	200 mg
SHP620-115	錠剤 IV	200 mg
TAK-620-1019	**錠剤 IV**	**200 mg**
TAK-620-1020	錠剤 IV	200 mg
TAK-620-1025	**錠剤 IV**	**200 mg**
海外第 2 相試験		
SHP620-202	錠剤 II	200 mg
SHP620-203	錠剤 II	200 mg
国内第 3 相試験		
TAK-620-3001	錠剤 IV	200 mg
海外第 3 相試験		
SHP620-302	錠剤 IV	200 mg
SHP620-303	錠剤 IV	200 mg

太字は生物薬剤学試験を示す。

表 A-2　臨床試験で用いた TAK-620 及び VP 44469 の生体試料分析法の概要

Method Validation Report ：添付資料番号（区分）	*CTD 5.3.1.4-2	*CTD 5.3.1.4-3	*CTD 5.3.1.4-4	*CTD 5.3.1.4-1	*CTD 5.3.1.4-1
Test Facility	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Analyte	TAK-620[a]	TAK-620	TAK-620	TAK-620	VP44469
Matrix	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma
Analytical Technique	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS
Calibration Range	0.2 to 40 µg/mL	0.2 to 100 µg/mL	0.2 to 100 µg/mL	50 to 25,000 ng/mL	5 to 2,500 ng/mL
Supported Clinical Studies	SHP620-202	SHP620-202	SHP620-303 and TAK-620-3001	TAK-620-1020	TAK-620-1020

LC-MS/MS=liquid chromatography-mass spectrometry; NA=not applicable; [redacted]

[a] TAK-620 is also noted as VP41263 or 1263W94.

*新薬承認情報提供時に置き換え

目次

略号一覧表 7
2.7.2 臨床薬理試験 10
2.7.2.1 背景及び概観 10
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 18
2.7.2.2.1 臨床薬物動態及び薬力学試験 18
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 63
2.7.2.3.1 概要 63
2.7.2.3.2 薬物動態特性 63
2.7.2.3.3 母集団薬物動態解析 69
2.7.2.3.4 曝露－反応解析 81
2.7.2.3.5 PBPK モデルによる解析 95
2.7.2.3.6 内因性要因の検討 104
2.7.2.3.7 外因性要因の影響 109
2.7.2.3.8 薬力学 126
2.7.2.4 特別な試験 126
2.7.2.4.1 耐性解析 126
2.7.2.5 参考文献 147

表

表 2.7.2.1-1　TAK-620 のヒト生体試料を使用した試験の概要 12
表 2.7.2.1-2　TAK-620 の薬物動態及び薬力学を検討した臨床試験の概要 13
表 2.7.2.2-1　TAK-620 400 mg を単回経口投与したときの TAK-620 及び VP 44469 の薬物動態パラメータ（TAK-620-1020 試験、薬物動態解析対象集団） 20
表 2.7.2.2-2　健康成人男性被験者に TAK-620 を単回経口投与したときの TAK-620 及び VP 44469 の薬物動態パラメータ（CMAB1001 試験） 23
表 2.7.2.2-3　健康成人男性被験者を対象として TAK-620 を単回経口投与したときの TAK-620 の用量比例性（CMAB1001 試験） 24
表 2.7.2.2-4　HIV 感染者に TAK-620 を単回経口投与したときの TAK-620 及び VP 44469 の薬物動態パラメータ（CMAB1002 試験） 27
表 2.7.2.2-5　HIV 感染者を対象として TAK-620 を単回経口投与したときの TAK-620 の用量比例性（CMAB1002 試験） 27
表 2.7.2.2-6　HIV 感染者を対象として TAK-620 を単回経口投与したときの TAK-620 の用量比例性（CMAA1003 試験） 30
表 2.7.2.2-7　HIV 感染者を対象として TAK-620 を反復経口投与したときの TAK-620 の用量比例性（CMAA1003 試験） 31

表 2.7.2.2-8　無症候性の CMV 排出を伴う HIV 感染男性に TAK-620 を単回経口投与（Day 1）及び反復経口投与（Day 28）したときの TAK-620 の薬物動態パラメータ（CMAA1003 試験）.....32
表 2.7.2.2-9　無症候性の CMV 排出を伴う HIV 感染男性に TAK-620 を単回経口投与（Day 1）及び反復経口投与（Day 7、Day 14、Day 21 及び Day 28）したときの TAK-620 の精液中濃度（μg/mL）（CMAA1003 試験）.....33
表 2.7.2.2-10　CMV 網膜炎を有する HIV 感染男性に TAK-620 を経口投与したときの Day 8 における手術中の TAK-620 の血漿中及び硝子体液中濃度並びに濃度比（CMAA1004 試験）.....34
表 2.7.2.2-11　健康被験者に[^{14}C]-TAK-620 400 mg 溶液を経鼻胃管を用いて単回経口投与したときの血漿中総放射能、TAK-620、VP 44469 及び TAK-620+VP 44469 の薬物動態パラメータ（1263-106 試験）.....36
表 2.7.2.2-12　軽度／中等度又は高度の腎機能障害を有する被験者と正常な腎機能を有する被験者における TAK-620 及び VP 44469 の薬物動態パラメータ（1263-101 試験）.....38
表 2.7.2.2-13　中等度の肝機能障害を有する被験者と正常な肝機能を有する被験者における TAK-620 及び VP 44469 の薬物動態パラメータ（1263-103 試験）.....39
表 2.7.2.2-14　TAK-620 を単独投与時及びケトコナゾールと併用投与時の TAK-620 及び VP 44469 の薬物動態パラメータ（1263-102 試験）.....41
表 2.7.2.2-15　TAK-620 を単独投与時及びリファンピシンと併用投与時の TAK-620 及び VP 44469 の薬物動態パラメータ（1263-110 試験）.....42
表 2.7.2.2-16　薬物動態評価用検体の種類、採取計画及び分析対象（1263-100 試験）.....43
表 2.7.2.2-17　カフェインを単独投与時及び TAK-620 と併用投与時のカフェイン代謝物の尿中濃度比（1263-100 試験）.....44
表 2.7.2.2-18　ワルファリンを単独投与時及び TAK-620 と併用投与時の S-ワルファリンの AUC∞（1263-100 試験）.....44
表 2.7.2.2-19　オメプラゾールを単独投与時及び TAK-620 と併用投与時のオメプラゾール及び 5-ヒドロキシオメプラゾールの血漿中濃度比（1263-100 試験）.....45
表 2.7.2.2-20　デキストロメトルファンを単独投与時及び TAK-620 と併用投与時のデキストロメトルファンとデキストロルファンの尿中濃度比（1263-100 試験）.....45
表 2.7.2.2-21　ミダゾラムを単独投与時及び TAK-620 と併用投与時のミダゾラムの CL/F 及び 1-ヒドロキシミダゾラムの AUC∞（1263-100 試験）.....46
表 2.7.2.2-22　ボリコナゾールを単独投与時及び TAK-620 と併用投与時のボリコナゾール及びボリコナゾール-N-オキシドの薬物動態パラメータ（1263-107 試験）.....47
表 2.7.2.2-23　ジゴキシンを単独投与時及び TAK-620 と併用投与時のジゴキシンの薬物動態パラメータ（SHP620-115 試験）.....48
表 2.7.2.2-24　デキストロメトルファンを単独投与時及び TAK-620 と併用投与時のデキストロメトルファン、デキストロルファン及びデキストロメトルファン／デキストロルファン濃度比の薬物動態パラメータ（SHP620-115 試験）.....49

表 2.7.2.2-25　腎移植後安定期の患者におけるタクロリムスを単独投与時及び TAK-620 と併用投与時のタクロリムスの薬物動態パラメータ（1263-105 試験）.....50
表 2.7.2.2-26　腎移植後安定期の患者における TAK-620 を 400 mg の用量で反復経口投与したときの TAK-620 の薬物動態パラメータ（1263-105 試験）.....50
表 2.7.2.2-27　TAK-620 及び VP 44469 の薬物動態パラメータ（1263-108 試験）.....53
表 2.7.2.2-28　TAK-620 400、800 又は 1,200 mg BID を経口投与したときの TAK-620 の薬物動態パラメータ（SHP620-202 試験）.....55
表 2.7.2.2-29　TAK-620 400 mg BID を経口投与したときの TAK-620 の薬物動態パラメータ（TAK-620-3001 試験）（薬物動態解析対象集団）.....57
表 2.7.2.3-1　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及び HIV 感染者における TAK-620 のヒト血漿中非結合型分率（CMAB1001 試験、CMAB1002 試験、1263-101 試験及び 1263-103 試験）.....64
表 2.7.2.3-2　健康被験者及び HIV 感染者における VP 44469 のヒト血漿中非結合型分率（CMAB1001 試験及び CMAB1002 試験）.....65
表 2.7.2.3-3　第 2 相試験のデータを用いた母集団薬物動態解析における被験者背景.....70
表 2.7.2.3-4　第 2 相試験のデータを用いた母集団薬物動態解析における母集団薬物動態パラメータ（最終モデル）.....70
表 2.7.2.3-5　TAK-620 の母集団薬物動態解析における被験者背景.....71
表 2.7.2.3-6　海外第 3 相試験の母集団薬物動態モデルのパラメータ推定値.....74
表 2.7.2.3-7　TAK-620 400 又は 1,200 mg BID を経口投与したときの定常状態における TAK-620 の薬物動態パラメータ（全体及び健康状態別）.....75
表 2.7.2.3-8　国内第 3 相試験の母集団薬物動態モデルのパラメータ推定値.....80
表 2.7.2.3-9　Week 8 終了時の CMV 血症消失に関するロジスティック回帰のパラメータ（SHP620-303 試験）.....88
表 2.7.2.3-10　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に関するロジスティック回帰のパラメータ（SHP620-303 試験）.....90
表 2.7.2.3-11　曝露－安全性解析における味覚障害、疲労又は重篤な有害事象がみられた被験者の割合のロジスティック回帰のパラメータ（SHP620-303 試験）.....93
表 2.7.2.3-12　No Effect Boundary の下限及び上限.....95
表 2.7.2.3-13　TAK-620 の PBPK モデルに用いた最終パラメータ.....97
表 2.7.2.3-14　健康被験者に TAK-620 400、800 若しくは 1,600 mg を単回経口投与（CMAB1001 試験）又は TAK-620 400 mg BID を経口投与（1263-110 試験）したときの薬物動態パラメータの予測値及び実測値の比較.....98
表 2.7.2.3-15　健康被験者に TAK-620 を相互作用薬と併用したときの TAK-620 の薬物動態パラメータの比の予測値及び実測値の比較.....98
表 2.7.2.3-16　TAK-620 400 mg BID を単独投与又は強い若しくは中程度の CYP3A 阻害剤と併用投与したときの TAK-620 の曝露量の比の予測値.....99

表 2.7.2.3-17　TAK-620 400、800、1,200 mg BID を強い又は中程度の CYP3A 誘導剤と併用投与したときの TAK-620 の曝露量と TAK-620 400 mg BID 単独投与時の曝露量の比の予測値 100
表 2.7.2.3-18　TAK-620 の PBPK モデルに用いた最終パラメータ（ADAM モデル及びトランスポーターにおける薬物相互作用関連パラメータ） 102
表 2.7.2.3-19　健康被験者に TAK-620 400、800 若しくは 1,600 mg を単回経口投与（CMAB1001 試験）又は 400 mg BID を経口投与（1263-110 試験）したときの TAK-620 の薬物動態パラメータの予測値及び実測値の比較 103
表 2.7.2.3-20　健康被験者にジゴキシンを単独投与又は TAK-620 400 mg BID と併用投与したときのジゴキシンの薬物動態パラメータの比の予測値及び実測値の比較 103
表 2.7.2.3-21　健康被験者にサラゾスルファピリジン若しくはロスバスタチンを単独投与又は TAK-620 400 mg BID と併用投与したときのサラゾスルファピリジン及びロスバスタチンの曝露量の予測値の要約 104
表 2.7.2.3-22　併用薬が TAK-620 の薬物動態に及ぼす影響を検討した試験（1263-102 試験、1263-110 試験及び 1263-109 試験）結果の要約 110
表 2.7.2.3-23　TAK-620（400 mg BID）が併用薬の薬物動態に及ぼす影響を検討した試験（1263-100 試験、1263-107 試験、1263-105 試験及び SHP620-115 試験）結果の要約 117
表 2.7.2.3-24　SHP620-303 試験における安全性解析対象集団の併用薬（IAT 群と TAK-620 群を合計した被験者の 20%以上が服用した個々の薬剤）の要約及びそれらとの薬物相互作用の可能性 121
表 2.7.2.3-25　TAK-620 とスタチン系薬剤又はロスバスタチンを併用したときにみられた筋毒性、比較的発現頻度の低い有害事象及びベースライン後のクレアチンキナーゼ増加の要約（SHP620-202 試験及び SHP620-203 試験） 125
表 2.7.2.4-1　TAK-620 の投与中に CMV 血症消失及び再発が認められた被験者での UL97 遺伝子型解析の追跡調査 128
表 2.7.2.4-2　TAK-620 を 14 日間超投与されたノンレスポンダーでの UL97 遺伝子型解析の追跡調査 128
表 2.7.2.4-3　TAK-620 の投与中に CMV 血症消失及び再発が認められた被験者での UL97 遺伝子型解析の追跡調査（SHP620-202 試験及び SHP620-203 試験の内訳） ... 129
表 2.7.2.4-4　TAK-620 を 14 日間超投与されたノンレスポンダーでの UL97 遺伝子型解析の追跡調査（SHP620-202 試験及び SHP620-203 試験の内訳） 129
表 2.7.2.4-5　UL27 及び UL97 遺伝子組換えウイルスの遺伝子型及び表現型 130
表 2.7.2.4-6　試験治療下で発現した既知の OAT RAS 及び TAK-620 RAS の数及び遺伝子 132
表 2.7.2.4-7　ベースライン時の既知の IAT RAS 及び TAK-620 RAS の保有率及び遺伝子 135
表 2.7.2.4-8　Week 8 終了時に CMV 血症消失を達成した被験者 136
表 2.7.2.4-9　試験治療下で発現した既知の IAT RAS 及び TAK-620 RAS の数及び遺伝子 137

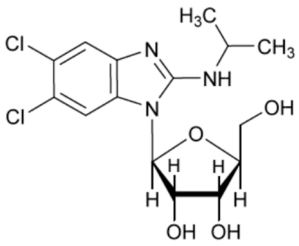
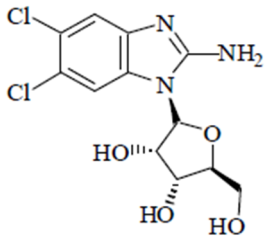
表 2.7.2.4-10　注目すべき TAK-620 RAS が Week 8 終了時の CMV 血症消失に及ぼす影響.....138
表 2.7.2.4-11　ベースライン時の CAT RAS 及び TAK-620 RAS の保有率.....141
表 2.7.2.4-12　試験治療下で発現した既知の CAT RAS の数及び遺伝子.....142
表 2.7.2.4-13　試験治療下で発現した既知の CAT RAS.....143
表 2.7.2.4-14　試験治療下で発現した既知の TAK-620 RAS の数及び遺伝子.....143
表 2.7.2.4-15　試験治療下で発現した既知の TAK-620 RAS.....144
表 2.7.2.4-16　注目すべき TAK-620 RAS が Week 8 終了時の CMV 血症消失に及ぼす影響.....146

図

図 2.7.2.2-1　TAK-620 を 200、400 又は 800 mg の用量で経口投与したときの平均血漿中濃度推移（薬物動態解析対象集団、TAK-620-1020 試験）.....19
図 2.7.2.2-2　投与量ごとの TAK-620 の投与量で補正した TAK-620 の C_{max} 又は AUC_{∞} の箱ひげ図（TAK-620-1020 試験、薬物動態解析対象集団）.....20
図 2.7.2.2-3　TAK-620 を 50、100、200、400、800 及び 1,600 mg の用量で経口投与したときの平均血漿中濃度推移（CMAB1001 試験）.....21
図 2.7.2.2-4　TAK-620 を単回経口投与したときの対数変換後の投与量と対数変換後の AUC_{∞}（上段）及び C_{max}（下段）の関係（CMAB1001 試験）.....25
図 2.7.2.2-5　TAK-620 100、200、400、600、900 及び 1,200 mg を単回経口投与したときの TAK-620 の平均血漿中濃度推移（Day 1）（CMAA1003 試験）.....29
図 2.7.2.2-6　TAK-620 100、200 及び 400 mg を 1 日 3 回（左）又は 600、900 及び 1,200 mg を 1 日 2 回（右）経口投与したときの TAK-620 の平均血漿中濃度推移（Day 28）（CMAA1003 試験）.....29
図 2.7.2.2-7　TAK-620 を反復経口投与したときの 1 日投与量と $AUC_{24,ss}$ の関係（CMAA1003 試験）.....31
図 2.7.2.2-8　[^{14}C]-TAK-620 400 mg 溶液を経鼻胃管を用いて単回経口投与したときの尿中及び糞便中の総放射能の累積排泄率〔用量に対する割合（%）〕（1263-106 試験）.....35
図 2.7.2.2-9　[^{14}C]-TAK-620 400 mg 溶液を経鼻胃管を用いて単回経口投与したときの平均血漿中総放射能、TAK-620、VP 44469 及び TAK-620+VP 44469 濃度（TAK-620 換算濃度、μg/mL）推移（1263-106 試験）.....35
図 2.7.2.2-10　TAK-620 100 若しくは 1,200 mg 又はモキシフロキサシン 400 mg を経口投与したときの ddQTcIb（パート a）又は ddQTcF（パート b）の推移の比較（1263-108 試験）.....52
図 2.7.2.2-11　多数回採血により薬物動態プロファイルを評価した SCT 又は SOT 患者における Week 1 及び Week 4 の TAK-620 の平均血漿中濃度推移（SHP620-202 試験）.....54

図 2.7.2.2-12　Week 1、2、4、6 及び 8 の投与後約 2 時間の TAK-620 の平均血漿中濃度推移（SHP620-203 試験）.....56
図 2.7.2.2-13　Week 8 の CMV 血症消失別の C_{trough}（TAK-620-3001 試験）.....58
図 2.7.2.2-14　Week 8 の CMV 血症消失別の C_{trough}（SHP620-303 試験）.....60
図 2.7.2.2-15　Week 8 の CMV 血症消失別の C_{trough}（SHP620-302 試験）.....62
図 2.7.2.3-1　ヒトにおける TAK-620 の代謝経路.....67
図 2.7.2.3-2　健康被験者及びサイトメガロウイルス感染を有する移植患者における定常状態での TAK-620 の曝露量比較.....76
図 2.7.2.3-3　健康被験者における BMI、性別及び人種別の定常状態での TAK-620 の曝露量比較.....77
図 2.7.2.3-4　CMV 感染を有する移植患者における BMI、性別、年齢（18 歳以上 65 歳未満対 65 歳以上）、人種及び CMV 適応別の定常状態での TAK-620 の曝露量比較.....78
図 2.7.2.3-5　CMV 感染を有する移植患者における移植の種類又は SOT の種類別の定常状態での TAK-620 の曝露量比較.....79
図 2.7.2.3-6　無症候性 CMV 感染患者における日本人と非日本人の定常状態での TAK-620 の曝露量比較.....81
図 2.7.2.3-7　SHP620-202 試験（上段）及び SHP620-203 試験（下段）における TAK-620 の $AUC_{\tau,ss}$ と Week 1 及び Week 2 のウイルス量のベースラインからの変化の関係.....82
図 2.7.2.3-8　SHP620-202 試験（上段）及び SHP620-203 試験（下段）における TAK-620 の $AUC_{\tau,ss}$ と血漿中 CMV DNA 定量下限未満の被験者の割合の関係.....83
図 2.7.2.3-9　SHP620-202 試験（上段）及び SHP620-203 試験（下段）における $AUC_{\tau,ss}$ の三分位群ごとの血漿中 CMV DNA 定量下限未満までの期間.....84
図 2.7.2.3-10　SHP620-202 試験（上段）及び SHP620-203 試験（下段）における TAK-620 の $AUC_{\tau,ss}$ と CMV 再発率の関係.....85
図 2.7.2.3-11　SHP620-202 試験（上段）及び SHP620-203 試験（下段）における $AUC_{\tau,ss}$ の三分位群ごとの CMV 再発までの期間.....86
図 2.7.2.3-12　ロジスティック回帰：TAK-620 の AUC_{ss} と Week 8 終了時の CMV 血症消失を達成した割合の関係（SHP620-303 試験）.....88
図 2.7.2.3-13　ロジスティック回帰：TAK-620 の AUC_{ss} と 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達成した割合の関係（SHP620-303 試験）.....89
図 2.7.2.3-14　ロジスティック回帰：TAK-620 の曝露量と味覚障害、疲労又は重篤な有害事象がみられた被験者の割合の関係（SHP620-303 試験）.....92
図 2.7.2.3-15　腎機能障害又は肝機能障害が TAK-620 を単回経口投与したときの薬物動態に及ぼす影響（1263-101 試験及び 1263-103 試験）.....106
図 2.7.2.3-16　併用薬が TAK-620 の薬物動態に及ぼす影響（1263-102 試験、1263-110 試験及び 1263-109 試験）.....111
図 2.7.2.3-17　TAK-620 が併用薬の薬物動態に及ぼす影響.....118

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
ADAM	Advanced Dissolution, Absorption and Metabolism（－）
AUC	area under the plasma concentration-time curve（血漿中濃度－時間曲線下面積）
$AUC_{24,ss}$	daily AUC at steady state（定常状態における投与後 0 から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積）
AUC_{day}	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）
$AUC_{\infty,u}$	area under the unbound plasma concentration vs time curve from time 0 to infinity（投与後 0 時間から無限大時間までの非結合型血漿中濃度－時間曲線下面積）
AUC_{last}	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to time of the last quantifiable concentration（投与後 0 時間から最終定量可能時点までの血漿中濃度－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_{τ}	area under the plasma concentration-time curve during a dosing interval（1 投与間隔内の血漿中濃度－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（－）
BCS	Biopharmaceutics Classification System（－）
BID	twice daily（1 日 2 回）
BSEP	bile salt export pump（－）
BMI	body mass index（体格指数）
CAT	conventional anti-CMV treatments (ganciclovir/valganciclovir, foscarnet, and cidofovir)（従来の抗 CMV 薬）
C_{avg}	average plasma concentration on each study day（各試験日の平均血漿中濃度）
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）
CL_R	renal clearance（腎クリアランス）
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）
$C_{max,u}$	maximum observed unbound plasma concentration（非結合型最高血漿中濃度）
CMV	cytomegalovirus（サイトメガロウイルス）
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）
CV	coefficient of variation（変動係数）
CYP	cytochrome P450（チトクローム P450）
ddQTcF	time-matched, placebo-corrected, baseline-adjusted Fridericia-corrected QT interval（時間を一致させたベースライン値で補正した Fridericia 補正法 QTc のプラセボとの差）
ddQTcIb	time-matched, placebo-corrected, baseline-adjusted individualized corrected QT interval（時間を一致させたベースライン値で補正した被験者ごとの QTc のプラセボとの差）
DNA	deoxyribonucleic acid（デオキシリボ核酸）
EC_{50}	50% effective concentration（50%有効濃度）

略号一覧表（続き）

略号	略していない表現又は説明
fm	fraction of systemic clearance of the substrate mediated by the CYP enzyme（消失全体に対する寄与率）
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）
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use（医薬品規制調和国際会議）
IC_{50}	50% inhibitory concentration（50%阻害濃度）
K_i	inhibitory constant（阻害定数）
LC/MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry（液体クロマトグラフィータンデム質量分析）
MATE	multidrug and toxin extrusion（－）
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities（ICH 国際医薬用語集）
MRS	maribavir resistance set（TAK-620 耐性集団）
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate（ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸）
OAT	other anti-CMV treatments (ganciclovir/valganciclovir, and foscarnet)（他の抗 CMV 薬）
OAT3	organic anion transporter 3（－）
OATP	organic anion transporting polypeptide（－）
OCT	organic cation transporter（－）
PBPK	physiologically based pharmacokinetic（生理学的薬物速度論）
P-gp	P-glycoprotein（P 糖タンパク質）
pKa	negative log of the acid dissociation constant（酸解離定数）
PPI	proton pump inhibitors（プロトンポンプ阻害薬）
PRS	primary resistance set（一次耐性集団）
QD	once daily（1 日 1 回）
Q/F	inter compartment clearance between central and peripheral compartments（中心コンパートメントと末梢コンパートメント間の見かけのコンパートメント間クリアランス）
QTc	corrected QT interval（補正した QT 間隔）
R_{ac}	accumulation ratio（蓄積率）
RAS	resistance-associated amino acid substitution（耐性関連アミノ酸置換）
SCT	stem cell transplant（幹細胞移植）
SIVA	Simcyp In Vitro Analysis Toolkit（Simcyp In Vitro Analysis ツールキット）
SOT	solid organ transplant（固形臓器移植）
SULT	sulfotransferase（スルホトランスフェラーゼ）
TEAE	treatment-emergent adverse event（試験治療下で発現した有害事象）
TID	three times daily（1 日 3 回）
t_{max}	time of first occurrence of C_{max}（最高血漿中濃度到達時間）
$t_{1/2z}$	terminal disposition phase half-life（終末相における消失半減期）
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_c/F	apparent volume of central compartment（中心コンパートメントの見かけの分布容積）
V_p/F	apparent volume of peripheral compartment（末梢コンパートメントの見かけの分布容積）
V_z/F	apparent volume of distribution during the terminal disposition phase after extravascular administration, calculated using the observed value of the last quantifiable concentration（終末相における見かけの分布容積）

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

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 と比較して抗サイトメガロウイルス（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（表 2.7.2.1-1）。これらの試験結果の詳細は 2.6.4 に記載し、2.7.2.3 の「分布」「代謝」「In vitro 薬物間相互作用」に概要を示した。

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）感染者及びヒト 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。これら個々の試験の要約を 2.7.2.2 に示した。

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。これら母集団薬物動態解析及び曝露－反応解析は、それぞれ 2.7.2.3.3 及び 2.7.2.3.4 に要約した。

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、2.7.2.3.5 に要約した。

最後に、特別な試験（2.7.2.4）の概要として耐性解析の要約を示した。

表 2.7.2.1-1　TAK-620 のヒト生体試料を使用した試験の概要

カテゴリー	試験番号	試験の説明
透過性	*CTD 4.2.2.2-1	TAK-620 の Caco-2 細胞を用いた透過性（in vitro）
血漿タンパク結合	*CTD 4.2.2.3-6	TAK-620 の血漿タンパク結合（in vitro）
	*CTD 4.2.2.3-10	TAK-620 のヒト血清タンパク結合に関する K_d の測定（in vitro）
	*CTD 4.2.2.3-11	TAK-620 のヒト血清アルブミン及び α1-酸性糖タンパク質への結合（in vitro）
	CMAB1001 (a)	健康被験者における TAK-620 及び VP 44469 の血漿タンパク結合（ex vivo）
	CMAB1002 (a)	HIV 感染者における TAK-620 及び VP 44469 の血漿タンパク結合（ex vivo）
	1263-101 (a)	腎機能障害を有する被験者又は正常な腎機能を有する被験者における TAK-620 の血漿タンパク結合（ex vivo）
	1263-103 (a)	肝機能障害を有する被験者又は正常な肝機能を有する被験者における TAK-620 の血漿タンパク結合（ex vivo）
赤血球分配	*CTD 4.2.2.3-13	赤血球分配（in vitro）
分布	*CTD 4.2.2.3-12	HLM への結合（in vitro）
	*CTD 4.2.2.3-2	ヒト肝細胞への分布（in vitro）
代謝	*CTD 4.2.2.4-10	HLM における CYP 表現型解析（in vitro）
	*CTD 4.2.2.4-11	HLM における CYP 表現型解析（in vitro）
	*CTD 4.2.2.4-12	HLM における CYP 表現型解析（in vitro）
	*CTD 4.2.2.6-5	HLM における UGT 表現型解析及び UGT 阻害（in vitro）
代謝プロファイリング	*CTD 4.2.2.4-3	HLM 及び肝細胞における代謝プロファイリング（in vitro）
	*CTD 4.2.2.4-4	ヒト肝細胞における代謝プロファイリング及び代謝物の同定（in vitro）
	*CTD 4.2.2.4-5	MRC-5 細胞における代謝プロファイリング（in vitro）
	1263-106 (a)	マスバランス試験から採取した血漿、尿及び糞便検体における代謝物プロファイリング（ex vivo）
	*CTD 4.2.2.4-9	単回経口投与後 72 時間の血漿中代謝プロファイリング（ex vivo）
CYP 阻害	*CTD 4.2.2.6-1	HLM における CYP 阻害（in vitro）
	*CTD 4.2.2.6-2	HLM における CYP2B6 及び CYP2C8 阻害並びに CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 の時間依存的阻害（in vitro）
	*CTD 4.2.2.6-3	HLM における CYP3A4 の時間依存的阻害（in vitro）
	*CTD 4.2.2.6-4	HLM における VP 44469 による CYP 阻害（in vitro）
CYP 誘導	*CTD 4.2.2.6-6	ヒト肝細胞における CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 誘導（in vitro）
	*CTD 4.2.2.6-7	ヒト肝細胞における CYP3A4 誘導（in vitro）
	*CTD 4.2.2.6-11	ヒト肝細胞における CYP1A2 及び CYP2B6 誘導（in vitro）
トランスポーター	*CTD 4.2.2.6-8	P-gp 基質及び阻害（in vitro）
	*CTD 4.2.2.6-9	BCRP/BSEP 基質及び阻害（in vitro）
	*CTD 4.2.2.6-10	肝／腎取込みトランスポーター阻害（in vitro）

BCRP：breast cancer resistance protein、BSEP：bile salt export pump、CYP：チトクローム P450、HIV：ヒト免疫不全ウイルス、HLM：ヒト肝ミクロソーム、K_d：解離定数、MRC-5：ヒト線維芽細胞、P-gp：P 糖タンパク質、UGT：ウリジン 5'-二リン酸グルクロン酸転移酵素
(a) 臨床薬理試験（ヒト生体試料を使用したデータは治験総括報告書に含まれる）。

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.2.1-2　TAK-620 の薬物動態及び薬力学を検討した臨床試験の概要

地域	相 試験番号 ［資料区分］ ［添付資料番号］	薬物動態／薬力学評価項目	説明	TAK-620 の投与量／投与方法	被験者数(a)
安全性／忍容性及び薬物動態試験					
海外	第 1 相 TAK-620-1020 ［評価］ ［5.3.3.3-1］	TAK-620 及び VP 44469 の薬物動態パラメータ	日本人健康成人及び非ヒスパニック系白人健康成人における単回経口投与試験	コホート A（白人）：400 mg を経口投与 コホート B（日本人）：200、400 又は 800 mg を経口投与	コホート A（白人）：12 例 コホート B（日本人）：12 例
海外	第 1 相 CMAB1001 ［参考］ ［5.3.3.1-1］	TAK-620 及び VP 44469 の薬物動態パラメータ	健康成人男性における用量漸増単回経口投与試験	50、100、200、400、800 又は 1,600 mg を経口投与	TAK-620 50 mg：10 例 TAK-620 100 mg：10 例 TAK-620 200 mg：10 例 TAK-620 400 mg：10 例 TAK-620 800 mg：10 例 TAK-620 1,600 mg：10 例
海外	第 1 相 CMAB1002 ［参考］ ［5.3.3.2-1］	TAK-620 及び VP 44469 の薬物動態パラメータ	HIV 感染男性における用量漸増単回経口投与及び食事の影響試験	100、400、800 又は 1,600 mg を経口投与	絶食下： TAK-620 100 mg：12 例 TAK-620 400 mg：13 例 TAK-620 800 mg：12 例 TAK-620 1,600 mg：12 例 食後： TAK-620 400 mg：10 例
海外	第 1 相 CMAA1003 ［参考］ ［5.3.3.2-2］	TAK-620 の薬物動態パラメータ	HIV 感染患者における単回及び用量漸増反復経口投与試験	単回投与：100、200、400、600、900 又は 1,200 mg を経口投与、反復投与：600、900 若しくは 1,200 mg BID 又は 100、200 若しくは 400 mg TID を経口投与	Day 1： TAK-620 100 mg：10 例 TAK-620 200 mg：12 例 TAK-620 400 mg：10 例 TAK-620 600 mg：5 例 TAK-620 900 mg：12 例 TAK-620 1,200 mg：10 例 Day 28： TAK-620 100 mg TID：11 例 TAK-620 200 mg TID：6 例 TAK-620 400 mg TID：9 例 TAK-620 600 mg BID：5 例 TAK-620 900 mg BID：8 例 TAK-620 1,200 mg BID：9 例

表 2.7.2.1-2　TAK-620 の薬物動態及び薬力学を検討した臨床試験の概要（続き）

地域	相 試験番号 ［資料区分］ ［添付資料番号］	薬物動態／薬力学評価項目	説明	TAK-620 の投与量／投与方法	被験者数(a)
硝子体内分布					
海外	第 1 相 CMAA1004 ［参考］ ［5.3.3.2-3］	TAK-620 の薬物動態パラメータ	CMV 網膜炎を有する AIDS 患者における TAK-620 の硝子体内濃度及び血漿中薬物動態を評価した反復経口投与試験	800 mg TID 又は 1,200 mg BID を経口投与	TAK-620 800 mg TID：4 例 TAK-620 1,200 mg BID：3 例
マスバランス試験					
海外	第 1 相 1263-106 ［参考］ ［5.3.3.1-2］	血漿中総放射能、TAK-620、VP 44469 及び TAK-620+VP 44469 の薬物動態解析 尿中及び糞便中の総放射能の累積排泄率	健康成人に[^{14}C]-TAK-620 を単回経口投与したときの TAK-620 のマスバランス及び代謝物プロファイリング試験	[^{14}C]-TAK-620 400 mg 溶液を経鼻胃管を用いて経口投与	6 例
内因性要因を検討した薬物動態試験					
海外	第 1 相 1263-101 ［参考］ ［5.3.3.3-2］	TAK-620 及び VP 44469 の薬物動態パラメータ	腎機能障害を有する被験者と正常な腎機能を有する被験者で TAK-620 の薬物動態を比較した単回経口投与試験	400 mg を経口投与	30 例 （正常な腎機能を有する被験者：12 例、軽度／中等度の腎機能障害を有する被験者：10 例、 高度の腎機能障害を有する被験者：8 例）
海外	第 1 相 1263-103 ［参考］ ［5.3.3.3-3］	TAK-620 及び VP 44469 の薬物動態パラメータ	中等度の肝機能障害を有する被験者と正常な肝機能を有する被験者で TAK-620 の薬物動態を比較した単回経口投与試験	200 mg を経口投与	20 例 （正常な肝機能を有する被験者：10 例、中等度の肝機能障害を有する被験者：10 例）
外因性要因を検討した薬物動態試験					
海外	第 1 相 1263-102 ［参考］ ［5.3.3.4-2］	TAK-620 及び VP 44469 の薬物動態パラメータ	ケトコナゾールとの薬物相互作用試験	400 mg を経口投与	TAK-620 単独投与：19 例 TAK-620+ケトコナゾール併用投与：19 例
海外	第 1 相 1263-110 ［参考］ ［5.3.3.4-5］	TAK-620 及び VP 44469 の薬物動態パラメータ	リファンピシンとの薬物相互作用試験	400 mg BID を経口投与	TAK-620 単独投与：14 例 TAK-620+リファンピシン併用投与：14 例

表 2.7.2.1-2　TAK-620 の薬物動態及び薬力学を検討した臨床試験の概要（続き）

地域	相 試験番号 ［資料区分］ ［添付資料番号］	薬物動態／薬力学評価項目	説明	TAK-620 の投与量／投与方法	被験者数(a)
海外	第 1 相 1263-100 ［参考］ ［5.3.3.4-1］	TAK-620 及び VP 44469 の薬物動態パラメータ カフェイン代謝物の薬物動態パラメータ S-ワルファリンの薬物動態パラメータ オメプラゾール及び 5-ヒドロキシオメプラゾールの血漿中濃度比 デキストロメトルファンとデキストロルファンの尿中濃度比 ミダゾラムと 1-ヒドロキシミダゾラムの薬物動態パラメータ	CYP プローブ基質との薬物相互作用試験	400 mg BID を経口投与	TAK-620 400 mg BID：16 例
海外	第 1 相 1263-107 ［参考］ ［5.3.3.4-4］	ボリコナゾール及びボリコナゾール-N-オキシドの薬物動態パラメータ	ボリコナゾールとの薬物相互作用試験	400 mg BID を経口投与	TAK-620 400 mg BID：19 例
海外	第 1 相 SHP620-115 ［参考］ ［5.3.3.4-6］	TAK-620 の薬物動態パラメータ ジゴキシンの薬物動態パラメータ デキストロメトルファン、デキストロルファン及びデキストロメトルファン／デキストロルファンの薬物動態パラメータ	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試験	400 mg BID を経口投与	TAK-620 400 mg BID：18 例
海外	第 1 相 1263-105 ［参考］ ［5.3.3.4-3］	TAK-620 及びタクロリムスの薬物動態パラメータ	腎移植後安定期の患者におけるタクロリムスとの薬物相互作用試験	400 mg BID を経口投与	TAK-620 400 mg BID：20 例

表 2.7.2.1-2　TAK-620 の薬物動態及び薬力学を検討した臨床試験の概要（続き）

地域	相 試験番号 ［資料区分］ ［添付資料番号］	薬物動態／薬力学評価項目	説明	TAK-620 の投与量／投与方法	被験者数(a)
薬力学試験					
海外	第 1 相 1263-108 ［参考］ ［5.3.4.1-1］	ddQTcIb、ddQTcF（心電図） TAK-620 及び VP 44469 の薬物動態パラメータ	QT/QTc 評価試験（thorough QT 試験）	100 又は 1,200 mg を経口投与	TAK-620 100 mg：51 例 TAK-620 1,200 mg：51 例
HSCT 及び SOT における CMV 感染／感染症患者を対象とした試験					
海外	第 2 相 SHP620-202 ［評価］ ［5.3.5.2-1］	TAK-620 の血漿中濃度 TAK-620 の薬物動態パラメータ	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	400、800 又は 1,200 mg BID を経口投与	TAK-620 400 mg BID：40 例 TAK-620 800 mg BID：40 例 TAK-620 1,200 mg BID：40 例 薬物動態プロファイルの解析対象集団 TAK-620 400 mg BID：12 例 TAK-620 800 mg BID：13 例 TAK-620 1,200 mg BID：8 例
海外	第 2 相 SHP620-203 ［参考］ ［5.3.5.1-1］	TAK-620 の血漿中濃度 TAK-620 の薬物動態パラメータ	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	400、800 又は 1,200 mg BID を経口投与	TAK-620 400 mg BID：40 例 TAK-620 800 mg BID：38 例 TAK-620 1,200 mg BID：37 例 薬物動態プロファイルの解析対象集団 TAK-620 400 mg BID：3 例 TAK-620 800 mg BID：1 例 TAK-620 1,200 mg BID：1 例
海外	第 3 相 SHP620-303 ［評価］ ［5.3.5.1-2］	TAK-620 の血漿中濃度	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	400 mg BID を経口投与	TAK-620 400 mg BID：232 例
国内	第 3 相 TAK-620-3001 ［評価］ ［5.3.5.2-2］	TAK-620 の血漿中濃度	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	400 mg BID を経口投与	TAK-620 400 mg BID：41 例

表 2.7.2.1-2　TAK-620 の薬物動態及び薬力学を検討した臨床試験の概要（続き）

地域	相 試験番号 ［資料区分］ ［添付資料番号］	薬物動態／薬力学評価項目	説明	TAK-620 の投与量／投与方法	被験者数(a)
海外	第 3 相 SHP620-302 ［参考］ ［5.3.5.1-3］	TAK-620 の血漿中濃度	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	400 mg BID を経口投与	TAK-620 400 mg BID：258 例

AIDS：後天性免疫不全症候群、BID：1 日 2 回、CMV：サイトメガロウイルス、CYP：チトクローム P450、ddQTcF：時間を一致させたベースライン値で補正した Fridericia 補正法 QTc のプラセボとの差、ddQTcIb：時間を一致させたベースライン値で補正した被験者ごとの QTc のプラセボとの差、HIV：ヒト免疫不全ウイルス、HSCT：造血幹細胞移植、QTc：補正した QT 間隔、SOT：固形臓器移植、TID：1 日 3 回

(a)薬物動態解析の対象とした症例数

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

TAK-620 の臨床薬理試験及び生物薬剤学試験の概要を表 2.7.2.1-2 に示した。

2.7.2.2.1 臨床薬物動態及び薬力学試験

2.7.2.2.1.1 健康被験者及び HIV 感染者を対象とした薬物動態試験

（1）安全性、忍容性及び薬物動態を評価する試験（TAK-620-1020 試験、CMAB1001 試験、CMAB1002 試験及び CMAA1003 試験）

1）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）

：添付資料番号 5.3.3.3-1（評価）

TAK-620-1020 試験は、日本人健康成人被験者（以下、日本人）並びに年齢、性別及び体格指数（BMI）を対応させた非ヒスパニック系白人健康成人被験者（以下、白人）を対象として薬物動態、安全性及び忍容性を検討する、非盲検、無作為化、クロスオーバー、一部固定投与順序、単施設試験である。

日本人は日本国内で出生し、10 年を超えて日本国外に居住しておらず、両親及び祖父母全員が日本人である被験者とした。白人は、両親及び祖父母全員が非ヒスパニック系白人である被験者とした。

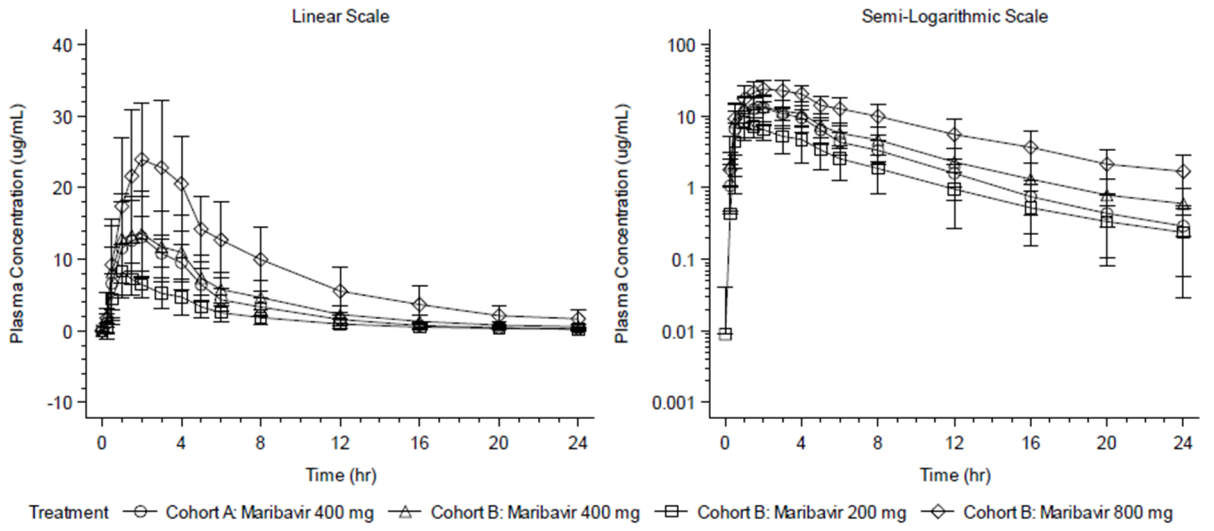
コホート A（白人）は 28 日間のスクリーニング期及び投与期 1 で構成され、Day 1 に TAK-620 400 mg を単回経口投与し、Day 2 に退院した。

コホート B（日本人）は 28 日間のスクリーニング期及び 3 つの投与期で構成され、休薬期間は少なくとも 72 時間とした。投与期 1 では Day 1 に TAK-620 400 mg を単回経口投与し、投与期 2 及び 3 では、Day 1 に TAK-620 200 mg を単回経口投与後 TAK-620 800 mg を単回経口投与する群又は Day 1 に TAK-620 800 mg を単回経口投与後 TAK-620 200 mg を単回経口投与する群に無作為に割り付けた。

コホート A 及び B では Day 1 の投与前並びに投与後 0.25、0.5、1、1.5、2、3、4、5、6、8、12、16、20 及び 24 時間に薬物動態評価用検体を採取した。

24 例（白人 12 例及び日本人 12 例）が組み入れられ、全例が試験を完了した。24 例全例を安全性データの解析対象集団及び薬物動態解析対象集団とした。白人と日本人は、性別、年齢（±10 歳）及び BMI（±15%）を対応させた。BMI の平均値（標準偏差）は白人で 24.51（2.52） kg/m^2、日本人で 23.60（2.05） kg/m^2 であった。

白人（コホート A）に TAK-620 を 400 mg の用量で単回経口投与したときの TAK-620 の平均血漿中濃度推移（標準偏差）、並びに日本人（コホート B）に TAK-620 を 200、400 及び 800 mg の用量で単回経口投与したときの平均血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-1 に示した。



Cohort A: Non-Hispanic, Caucasian
Cohort B: Japanese descent
総括報告書 Figure 14.2.1.1（5.3.3.3-1）から引用

図 2.7.2.2-1　TAK-620 を 200、400 又は 800 mg の用量で経口投与したときの平均血漿中濃度推移（薬物動態解析対象集団、TAK-620-1020 試験）

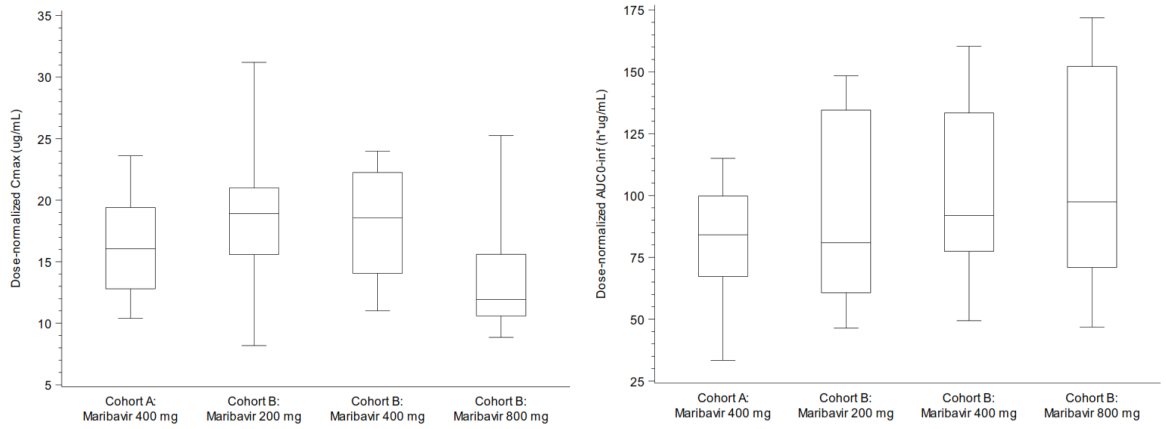
白人に TAK-620 400 mg を経口投与したとき（コホート A）及び日本人に TAK-620 200、400 又は 800 mg を経口投与したとき（コホート B）、TAK-620 の薬物動態プロファイルは全体的に類似していた。TAK-620 の血漿中濃度は投与後 0.500～4.00 時間に C_{max} に到達後、一相性の消失を示し、投与後 24 時間（最後の薬物動態評価用検体採取時間）まで評価可能であった。

日本人に TAK-620 を 200、400 又は 800 mg の用量で単回経口投与したとき、投与量で補正した AUC は異なる投与量間で同程度であり（図 2.7.2.2-2）、AUC はほぼ用量に比例して増加したが、C_{max} はやや用量比を下回って増加した。

TAK-620 を 400 mg の用量で経口投与したときの TAK-620 の薬物動態パラメータ（図 2.7.2.2-2 及び表 2.7.2.2-1）において、C_{max} 及び AUC_{∞}の最小二乗幾何平均値の比（日本人／白人）はそれぞれ 110.41%及び 125.08%と日本人でわずかに高かったものの、90%信頼区間はそれぞれ 91.70%～132.94%及び 97.99%～159.64%と 100%を含んでいた。TAK-620 400 mg を単回経口投与したときの TAK-620 の C_{max} 及び AUC_{∞}は、白人と比較して日本人でそれぞれ約 10%及び 25%高かったが、C_{max} 及び AUC_{∞}の最小二乗幾何平均値の比の 90%信頼区間はいずれも 100%を含んでいたことから、この差は臨床的に意味のあるものではないと考えられた。また、白人と日本人の TAK-620 の $t_{1/2z}$ の平均値の差は 1 時間未満であった。

TAK-620 の主要代謝物であり、N-脱アルキル化代謝物である VP 44469（代謝物 M4、図 2.7.2.3-1）の薬物動態は、日本人被験者及び白人被験者間で同様であった。

以上より、日本人及び白人被験者における TAK-620 及び VP 44469 の薬物動態について、臨床的に意味のある差は認められなかった。また、日本人被験者に TAK-620 を 200 mg から 800 mg まで単回経口投与したとき、曝露量（C_{max} 及び AUC_{∞}）はほぼ用量に比例して増加した。



$AUC_{0\text{-}inf}$：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
Dose-normalized parameters are adjusted to 400 mg dose-equivalents.
- Cohort A: Non-Hispanic, Caucasian
- Cohort B: Japanese descent

総括報告書 Figure 14.2.3.3（5.3.3.3-1）から引用

図 2.7.2.2-2　投与量ごとの TAK-620 の投与量で補正した TAK-620 の C_{max} 又は AUC_{∞} の箱ひげ図（TAK-620-1020 試験、薬物動態解析対象集団）

表 2.7.2.2-1　TAK-620 400 mg を単回経口投与したときの TAK-620 及び VP 44469 の薬物動態パラメータ（TAK-620-1020 試験、薬物動態解析対象集団）

パラメータ（単位）	日本人 (N=12)	白人 (N=12)	日本人／白人（90%信頼区間）(d)
TAK-620			
AUC_{∞} (h*μg/mL) (a)	96.7 (37.08)	77.3 (34.67)	125.08 (97.99, 159.64)
C_{max} (μg/mL) (a)	17.4 (27.35)	15.8 (26.55)	110.41 (91.70, 132.94)
t_{max} (h) (b)	1.25 (0.500, 4.00)	1.75 (0.500, 4.00)	NA
$t_{1/2z}$ (h) (c)	5.48 (32.91)	4.81 (29.00)	NA
CL/F(L/h) (c)	4.39 (36.67)	5.49 (41.84)	NA
VP 44469			
AUC_{∞} (h*μg/mL) (a)	15.7 (22.03) (e)	14.8 (26.29) (e)	106.04 (88.95, 126.42)
C_{max} (μg/mL) (a)	1.38 (26.48)	1.37 (22.06)	100.63 (85.04, 119.08)
t_{max} (h) (b)	2.00 (1.00, 5.00)	2.00 (1.50, 5.00)	NA
$t_{1/2z}$ (h) (c)	7.34 (27.79) (e)	5.98 (16.71) (e)	NA

AUC_{∞}：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、CL/F：見かけの全身クリアランス、C_{max}：最高血漿中濃度、NA：該当なし、$t_{1/2z}$：終末相における消失半減期、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間
(a) 幾何平均値（幾何変動係数）
(b) 中央値（最小値、最大値）
(c) 平均値（%変動係数）
(d) 最小二乗幾何平均値の比（%）及び 90%信頼区間
(e) n=11
総括報告書 Table 14.2.2.1、Table 14.2.2.2、Table 14.2.3.1 及び Table 14.2.3.2（5.3.3.3-1）から引用

2）海外第 1 相単回投与試験（CMAB1001 試験）

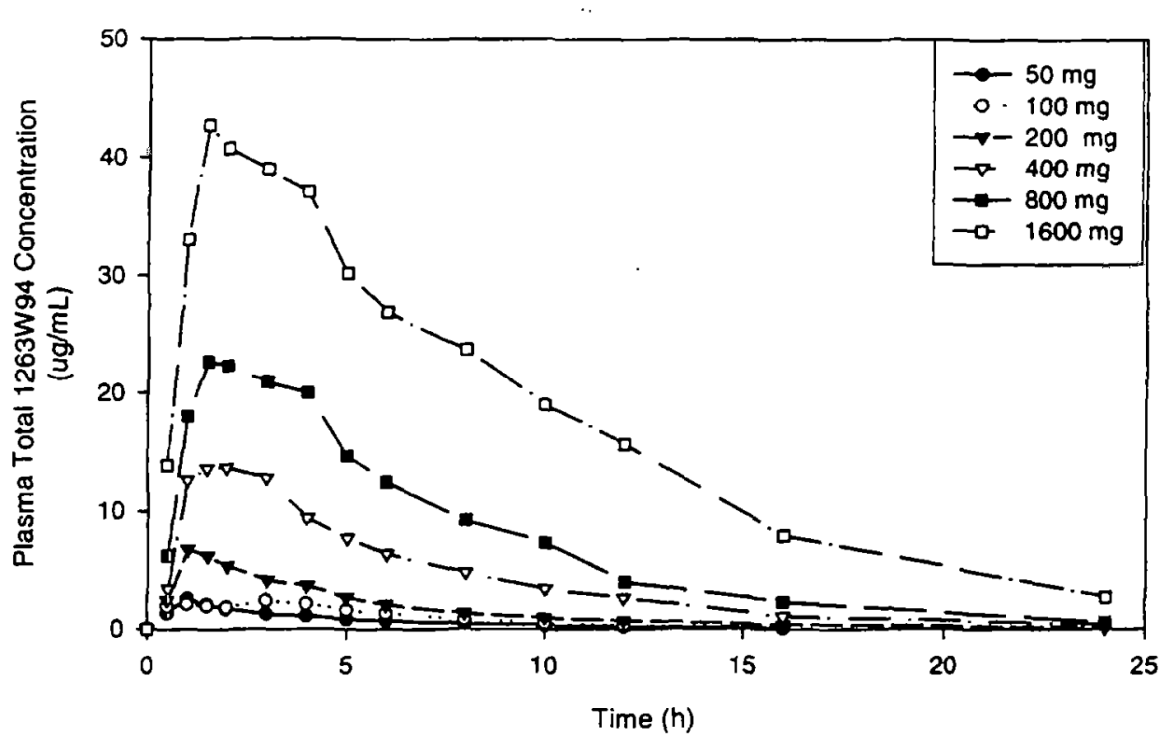
：添付資料番号 5.3.3.1-1（参考）

CMAB1001 試験は、健康成人男性被験者を対象として安全性、忍容性及び薬物動態を検討する、単回投与、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、用量漸増試験である。

各被験者に、TAK-620 50、100、200、400、800 及び 1,600 mg（初回投与量 50 mg）又は対応するプラセボを、1 週間の投与間隔を空け、絶食下で用量漸増単回経口投与した。各投与量には、TAK-620 群 10 例及びプラセボ群 2 例を無作為に割り付けた。

12 例が試験に組み入れられたが、このうち 1 例が個人的な理由で TAK-620 100 mg を投与する期の後に試験を中止したため、もう 1 例を組み入れた。追加で組み入れられた 1 例は、TAK-620 200～1,600 mg を投与する期を完了した。TAK-620 及び VP 44469 の血漿及び尿中濃度を評価するため、投与前及び投与後 24 時間まで血液及び尿検体を採取した。また、TAK-620 を 200 及び 800 mg の用量で経口投与したときの TAK-620 及び VP 44469 の非結合型血漿中濃度を限外ろ過法により評価した。TAK-620 を 1,600 mg の用量で経口投与した 3 例の被験者から採取した尿検体について、TAK-620 及び VP 44469 の β-グルクロニド濃度を評価した。

TAK-620 を 50、100、200、400、800 及び 1,600 mg の用量で単回経口投与したときの TAK-620 の平均血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-3 に、TAK-620 及び VP 44469 の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-2 に示した。



1263W94：TAK-620
総括報告書 Figure 5（5.3.3.1-1）から引用

図 2.7.2.2-3　TAK-620 を 50、100、200、400、800 及び 1,600 mg の用量で経口投与したときの平均血漿中濃度推移（CMAB1001 試験）

TAK-620 を 50～1,600 mg の用量で単回経口投与したときの TAK-620 の曝露量（AUC_{∞}及び C_{max}）は、ほぼ用量に比例して増加した。TAK-620 の t_{max} の中央値は 1.00～2.26 時間の

範囲であった。$t_{1/2z}$の平均値は 3.01～4.80 時間であった。CL/F の平均値は 4.12～6.69 L/h とほぼ一定であった。

また、TAK-620 を 50～1,600 mg の用量で単回経口投与したときの VP 44469 の血漿中曝露量は、ほぼ用量に比例して増加した。VP 44469 の t_{max}は、TAK-620 の t_{max}より約 0.5～2 時間遅延した。VP 44469 の AUC_{∞}及び C_{max}の中央値は、TAK-620 の AUC_{∞}及び C_{max}の、それぞれ約 17%（範囲：13%～21%）及び 8%（範囲：7%～11%）であった。また、TAK-620 の AUC_{∞}/TAK-620 の分子量（376.24）に対する VP 44469 の AUC_{∞}/VP 44469 の分子量（334.2）の比として算出した TAK-620 に対する VP 44469 の比は、0.15～0.24 の範囲であった。VP 44469 の $t_{1/2z}$は、TAK-620 の $t_{1/2z}$の約 1.5 倍長かった。

TAK-620 の尿中排泄はわずかであり、未変化体として尿中に排泄されたのは投与量の 2%未満であった。一方、投与量の 30%～40%及び約 5%が、それぞれ VP 44469 及び VP 44469 の β-グルクロニドとして尿中に回収された。

TAK-620 を 200 及び 800 mg の用量で経口投与したときに得られた TAK-620 の血漿タンパク結合率の平均値は、それぞれ 98.70%及び 98.65%であり（CMAB1001 試験総括報告書 Addendum 1　Table 1）、in vitro でのタンパク結合率の平均値の 98.0%（*CTD 4.2.2.3-6　　）と一致した。TAK-620 を 200 及び 800 mg の用量で経口投与したときに得られた VP 44469 の血漿タンパク結合率の平均値は、それぞれ 89.72%及び 92.44%であった（CMAB1001 試験総括報告書 Addendum 1　Table 1）。

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.2.2-2　健康成人男性被験者に TAK-620 を単回経口投与したときの TAK-620 及び VP 44469 の薬物動態パラメータ（CMAB1001 試験）

パラメータ（単位）	TAK-620					
	50 mg (N=10)	100 mg (N=10)	200 mg (N=10)	400 mg (N=10)	800 mg (N=10)	1,600 mg (N=10)
TAK-620						
AUC_{last}	10.31	15.92	33.27	95.45	171.83	413.43
(h*μg/mL)	(32.51)	(28.36)	(47.14)	(27.35)	(30.86)	(33.47)
AUC_{∞}	10.77	16.31	34.16	97.80	183.05	436.75
(h*μg/mL)	(31.76)	(27.49)	(49.42)	(29.23)	(37.74)	(37.42)
C_{max}	2.66	3.32	7.45	16.68	26.39	48.81
(μg/mL)	(20.92)	(36.82)	(38.82)	(34.29)	(25.95)	(16.14)
t_{max} (h)	1.00	2.26	1.26	1.75	1.50	2.00
	(0.50, 1.50)	(0.50, 5.00)	(1.00, 4.00)	(1.00, 3.00)	(1.02, 4.20)	(1.00, 3.00)
$t_{1/2z}$ (h)	3.28	3.01	3.64	3.91	4.04	4.80
	(18.61)	(15.44)	(29.98)	(20.04)	(25.24)	(31.95)
CL/F	5.02	6.46	6.69	4.39	4.84	4.12
(L/h) (a)	(27.90)	(20.70)	(30.40)	(27.21)	(31.10)	(35.69)
fe (%)	0.59	0.67	0.78	0.68	1.50	1.56
	(21.63)	(54.73)	(41.46)	(24.00)	(27.22)	(27.58)
CL_R (L/h) (a)	0.029	0.043	0.055	0.031	0.072	0.066
	(32.43)	(57.21)	(57.40)	(37.21)	(31.43)	(40.11)
VP 44469						
AUC_{last}	1.27	2.34	5.30	14.27	23.05	51.29
(h*μg/mL)	(29.20)	(19.42)	(16.94)	(26.49)	(24.40)	(15.48)
AUC_{∞}	1.85	2.90	6.02	16.23	27.49	60.01
(h*μg/mL)	(33.95)	(13.16)	(18.06)	(31.79)	(20.54)	(22.05)
C_{max}	0.19	0.32	0.65	1.37	2.11	3.64
(μg/mL)	(24.21)	(25.21)	(35.29)	(35.14)	(27.83)	(15.57)
t_{max} (h)	1.50	3.00	2.01	3.00	3.00	4.00
	(1.00, 4.00)	(1.00, 6.00)	(1.02, 5.00)	(1.02, 5.00)	(2.00, 5.00)	(3.00, 12.00)
$t_{1/2z}$ (h)	6.31	4.96	5.23	5.95	6.65	7.18
	(46.37)	(13.84)	(27.58)	(20.51)	(50.75)	(42.81)
fe (%)	28.45	31.94	32.54	29.49	42.20	35.56
	(23.01)	(22.84)	(33.89)	(17.99)	(17.87)	(19.52)
CL_R (L/h) (a)	9.14	11.72	11.57	8.58	14.24	11.45
	(37.19)	(25.50)	(27.85)	(26.04)	(24.36)	(29.44)

平均値（%CV）、ただし t_{max} は中央値（最小値、最大値）
%CV：変動係数、AUC_{last}：投与後 0 時間から最終定量可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積、AUC_{∞}：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、CL/F：見かけの全身クリアランス、CL_R：腎クリアランス、C_{max}：最高血漿中濃度、fe：尿中排泄率、$t_{1/2z}$：終末相における消失半減期、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間
(a) CL/F 及び CL_R の単位は mL/min から L/h に変換した。
総括報告書 Table 5 及び Table 10（5.3.3.1-1）から引用

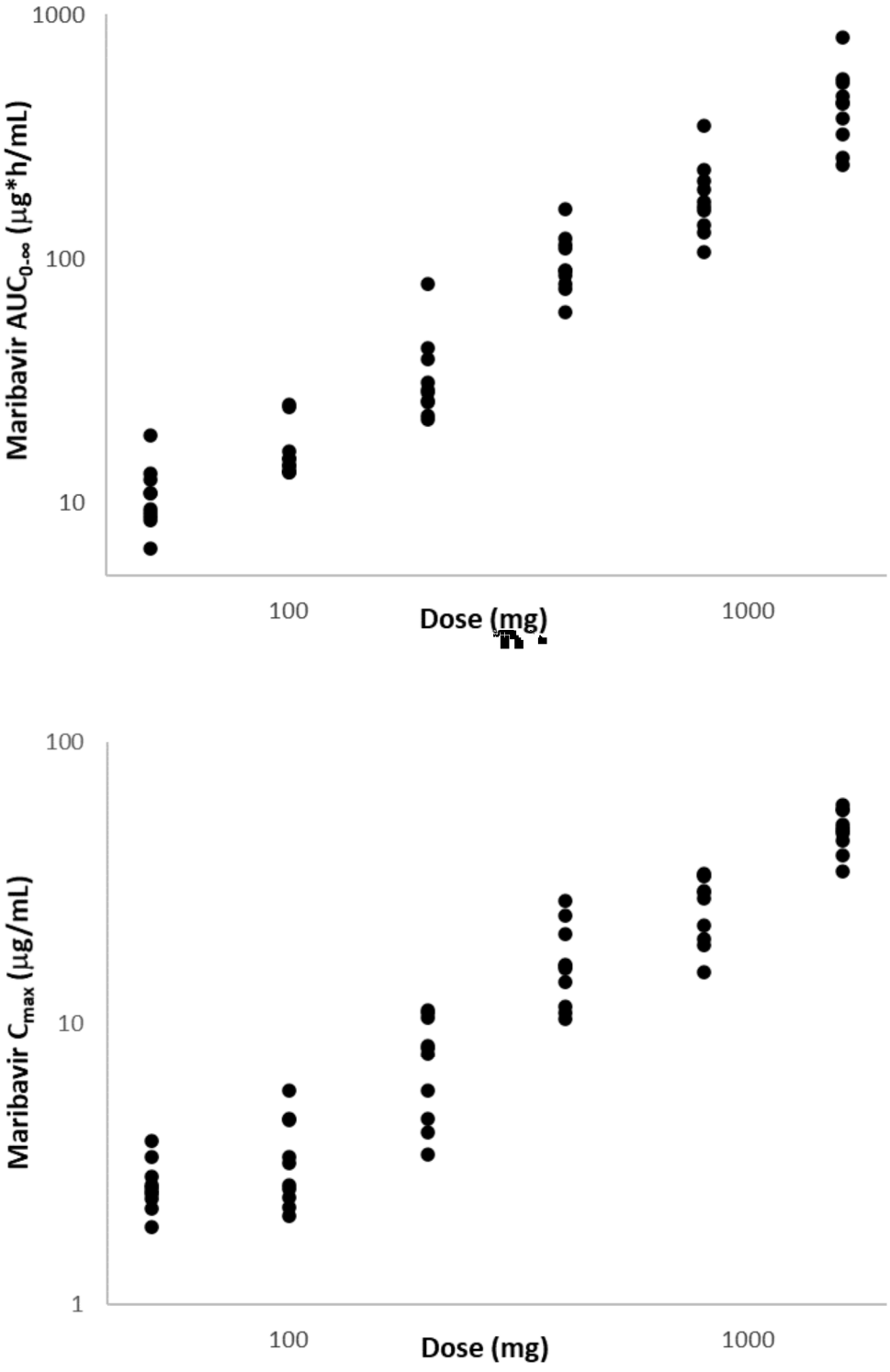
また、CMAB1001 試験で、健康成人男性被験者を対象として TAK-620 を 50～1,600 mg の用量範囲で単回経口投与したときの用量比例性を検討した。対数変換後の用量と対数変換後の AUC_{∞}及び C_{max} の関係の傾きは 1.10 及び 0.88 であり 1 に近く、傾きの 90%信頼区間は 1 を含まなかったものの、TAK-620 の曝露量は 50～1,600 mg の用量範囲で概ね用量に比例して増加することが示された（表 2.7.2.2-3）。

表 2.7.2.2-3　健康成人男性被験者を対象として TAK-620 を単回経口投与したときの TAK-620 の用量比例性（CMAB1001 試験）

パラメータ	用量範囲	傾き（90%信頼区間）
AUC_{∞}	50～1,600 mg	1.10 (1.06, 1.14)
C_{max}	50～1,600 mg	0.88 (0.83, 0.94)

パワーモデルを用いて解析した。log(Y)=α+ β×log(dose)で、Y は解析対象とする薬物動態パラメータを表す。
AUC_{∞}：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、C_{max}：最高血漿中濃度
総括報告書 Table 6（5.3.3.1-1）から引用

TAK-620 を単回経口投与したときの対数変換後の投与量と対数変換後の曝露量（AUC_{∞}及び C_{max}）の関係を図 2.7.2.2-4 に示した。



$AUC_{0-\infty}$：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、C_{max}：最高血漿中濃度
総括報告書 Listing 12（5.3.3.1-1）から引用

図 2.7.2.2-4　TAK-620 を単回経口投与したときの対数変換後の投与量と対数変換後の AUC_{∞}（上段）及び C_{max}（下段）の関係（CMAB1001 試験）

3）海外第 1 相 HIV 患者対象、単回投与、食事の影響試験（CMAB1002 試験）

：添付資料番号 5.3.3.2-1（参考）

CMAB1002 試験は、HIV 感染者を対象として安全性、忍容性及び薬物動態を検討する、単回投与、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、用量漸増試験である。

本試験は CD4 陽性リンパ球数が 150 cells/mm^3 未満の HIV 感染男性 17 例を対象に実施した。最初の 4 つの投与期（第 1 期～第 4 期）において、各被験者を 4 つの投与順序のいずれかに無作為に割り付けた。4 つの投与期のうち、3 つの投与期で TAK-620 の 100、400、800 又は 1,600 mg のうち 3 用量を用いて投与期の間で用量が漸増するように絶食下で単回経口投与し、さらに 1 つの投与期でプラセボを絶食下で単回経口投与した。各投与期の間に 5 日間以上の休薬期間を設けた。TAK-620 の薬物動態に対する食事の影響を評価するため、第 2 期に TAK-620 を 400 mg の用量で経口投与した被験者には、第 5 期に高脂肪食を摂取後に TAK-620 を 400 mg の用量で追加で経口投与した。TAK-620 を 400 mg の用量で経口投与したときの食事の影響を評価した薬物動態の結果は、2.7.1.2.7.3 に示した。

17 例が試験に組み入れられ、14 例（82%）が試験を完了した。各投与期間の TAK-620 及び VP 44469 の血漿中及び尿中濃度を評価するため、投与前及び投与後 24 時間まで血液及び尿検体を採取した。また、TAK-620 を 800 及び 1,600 mg の用量で経口投与したときの TAK-620 及び VP 44469 の非結合型血漿中濃度を限外ろ過法により評価した。

HIV 感染者に TAK-620 を 100、400、800 及び 1,600 mg の用量で単回経口投与したときの TAK-620 の平均血漿中濃度推移は、CMAB1001 試験で認められたものと同様であった。本試験での TAK-620 及び VP 44469 の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-4 に示した。

HIV 感染者に TAK-620 を単回経口投与したときの TAK-620 の t_{max} の中央値は、TAK-620 を 100 mg の用量で経口投与したときの 1.5 時間から、1,600 mg の用量で経口投与したときには 3.0 時間へと遅延した。TAK-620 の C_{max} 及び AUC_{∞} は 100～1,600 mg の用量範囲で、ほぼ用量に比例して増加した。同様に、VP 44469 の C_{max} 及び AUC も、ほぼ用量に比例して増加した。VP 44469 の AUC_{∞} 及び C_{max} の平均値は、TAK-620 の AUC_{∞} 及び C_{max} に対し、それぞれ約 30%及び 13%であった。TAK-620 を 800 及び 1,600 mg で経口投与したときに得られた TAK-620 の血漿中非結合型分率の平均値は約 1.5%、VP 44469 の血漿中非結合型分率の平均値は、約 8.5%～10.0%であった。投与量の 1.5%未満が未変化体として尿中に回収され、TAK-620 の尿中排泄はわずかであった。投与量の約 20%～30%が VP 44469 として尿中に回収された。

表 2.7.2.2-4　HIV 感染者に TAK-620 を単回経口投与したときの TAK-620 及び VP 44469 の薬物動態パラメータ（CMAB1002 試験）

		TAK-620			
パラメータ	単位	100 mg (N=12)	400 mg (N=13)	800 mg (N=12)	1,600 mg (N=12)
TAK-620					
AUC_{last}	(h*μg/mL)	15.25 (56.49)	79.72 (56.2)	143.01 (42.45)	315.34 (42.86)
AUC_{∞}	(h*μg/mL)	16 (60.06)	82.11 (57.05)	148.36 (47.32)	334.05 (47.71)
C_{max}	(μg/mL)	3.39 (29.04)	17.64 (47.06)	26.97 (30.77)	48.48 (26.85)
t_{max}	(h)	1.5 (1, 4)	1.5 (1, 2)	1.75 (1, 3)	3 (1, 6)
$t_{1/2z}$	(h)	3.94 (54.1)	4.28 (33.79)	4.13 (40.5)	4.81 (39.52)
CL/F	(L/h)	7.61 (37.27)	6.38 (59.87)	6.40 (41.18)	5.73 (40.02)
V_z/F	(L)	36.9 (35.27)	34.5 (33.66)	33.6 (22.18)	35 (19.27)
fe	(%)	0.564 (63.36) (a)	0.647 (44.16)	0.771 (64.63) (b)	1.48 (28.45) (a)
VP 44469					
AUC_{last}	(h*μg/mL)	3.31 (60.54)	23.94 (44.29) (c)	34.87 (21.01) (a)	73.66 (29.5)
AUC_{∞}	(h*μg/mL)	4.52 (53.94) (a)	27.58 (42.03) (c)	42.29 (22.66) (a)	100.76 (44.1)
C_{max}	(μg/mL)	0.46 (43.39)	2.44 (43.41) (c)	3.17 (25.22) (a)	5.81 (40.55)
t_{max}	(h)	3 (1, 6)	3 (2, 12) (c)	4 (2, 10) (a)	5 (2, 8)
$t_{1/2z}$	(h)	5.45 (64.14) (a)	6.72 (45.9) (c)	8.58 (51.95) (a)	10.7 (81.63)
fe	(%)	20.325 (42.21) (a)	22.346 (37.27)	20.987 (20.34) (b)	30.169 (32.82) (a)

平均値（%CV）、ただし t_{max} は中央値（最小値、最大値）

%CV：変動係数、AUC_{last}：投与後 0 時間から最終定量可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積、AUC_{∞}：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、CL/F：見かけの全身クリアランス、C_{max}：最高血漿中濃度、fe：尿中排泄率、HIV：ヒト免疫不全ウイルス、$t_{1/2z}$：終末相における消失半減期、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、V_z/F：終末相における見かけの分布容積

(a) n=11

(b) n=6

(c) n=12

総括報告書 Table 10.2.11.1、Table 10.2.11.2、Table 10.2.11.3、Table 10.2.11.4、Table 10.2.12.1、Table 10.2.12.2、Table 10.2.12.3 及び Table 10.2.12.4（5.3.3.2-1）から引用

また、CMAB1002 試験で、HIV 感染者を対象として TAK-620 を 100～1,600 mg の用量範囲で単回経口投与したときの用量比例性を検討した。対数変換後の用量と対数変換後の AUC_{∞}及び C_{max} の関係の傾きはほぼ 1 であり、傾きの 95%信頼区間が 1 を含んでいた。よって、TAK-620 の曝露量（C_{max} 及び AUC）は 100～1,600 mg の用量範囲で概ね用量に比例して増加することが示された（表 2.7.2.2-5）。

表 2.7.2.2-5　HIV 感染者を対象として TAK-620 を単回経口投与したときの TAK-620 の用量比例性（CMAB1002 試験）

パラメータ	用量範囲	傾き（95%信頼区間）
AUC_{∞}	100～1,600 mg	1.11（1.02, 1.19）
C_{max}	100～1,600 mg	0.96（0.87, 1.05）

パワーモデルを用いて解析した。log(Y)=α+β×log(dose)で、Y は解析対象とする薬物動態パラメータを表す。

AUC_{∞}：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、C_{max}：最高血漿中濃度、HIV：ヒト免疫不全ウイルス

総括報告書 Table 10.2.11.6（5.3.3.2-1）から引用

4）海外第 1 相 HIV 患者対象反復投与試験（CMAA1003 試験）

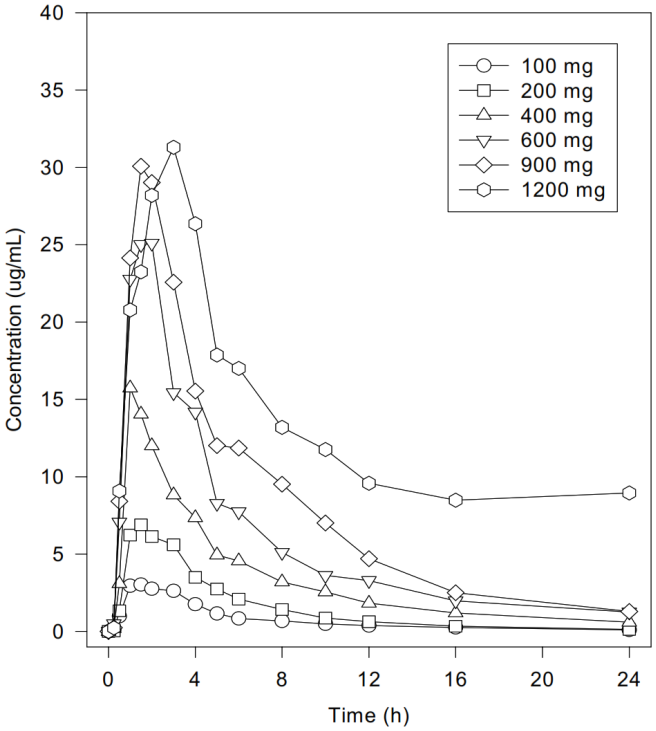
：添付資料番号 5.3.3.2-2（参考）

CMAA1003 試験は、無症候性の CMV 排出を伴う HIV 感染男性を対象として、TAK-620 を単回経口投与したとき及び 28 日間用量漸増反復経口投与（300～2,400 mg/日）したときの定常状態における薬物動態、抗 CMV 活性、安全性及び忍容性を検討する、反復投与、無作為化、並行群間比較試験である。

適格な被験者を、試験参加前に精液中の CMV 力価に基づき、Main 群又は Satellite 群に層別した。Main 群には 28 例（各コホート 6～8 例）が含まれ、TAK-620 100 mg 1 日 3 回（TID）、200 mg TID、400 mg TID 又は 600 mg 1 日 2 回（BID）を非盲検下で用量漸増経口投与した。Satellite 群には 50 例が含まれ、そのうち 24 例を TAK-620 の各群（100 mg TID、200 mg TID 又は 400 mg TID）又はプラセボに 1：1 の比で無作為に割り付け、26 例を TAK-620 の各群（900 mg BID 又は 1,200 mg BID）又はプラセボに 6：1 又は 5：1 の比で無作為に割り付け、二重盲検下で用量漸増経口投与した。Day 1 は投与後 24 時間までの薬物動態プロファイルを評価するため、TAK-620 を 100、200、400、600、900 又は 1,200 mg の用量で単回経口投与した。Day 2～Day 27 に TAK-620 を BID 又は TID で経口投与した。最終投与日（Day 28）は定常状態における薬物動態プロファイルを評価するため、Day 28 に TAK-620 を単回経口投与した。

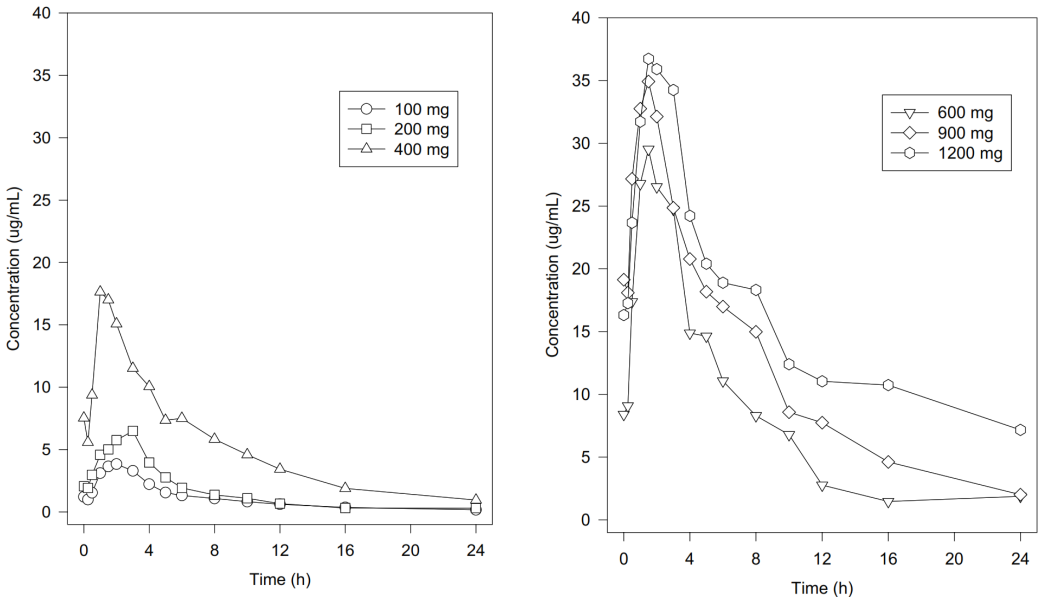
78 例（TAK-620：62 例、プラセボ：16 例）が試験に組み入れられ、69 例が試験を完了した。各用量コホートの Main 群及び Satellite 群で、一晩絶食後、Day 1 及び Day 28 の朝に TAK-620 を投与し、投与後 24 時間まで血液及び尿検体を採取した。Day 1、Day 7、Day 14、Day 21 及び Day 28 にウイルス学的評価のための十分量の精液検体を採取した場合は、TAK-620 の精液中濃度を評価するために一定分量を使用した。

Day 1 に TAK-620 を 100、200、400、600、900 及び 1,200 mg の用量で単回経口投与したときの平均血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-5 に示した。また、TAK-620 を 100 mg TID、200 mg TID 及び 400 mg TID 又は 600 mg BID、900 mg BID 及び 1,200 mg BID で経口投与したときの Day 28 の TAK-620 の平均血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-6 に示した。TAK-620 を単回経口投与（Day 1）及び反復経口投与（Day 28）したときの TAK-620 の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-8 に示した。



総括報告書 Figure 2（5.3.3.2-2）から引用

図 2.7.2.2-5　TAK-620 100、200、400、600、900 及び 1,200 mg を単回経口投与したときの TAK-620 の平均血漿中濃度推移（Day 1）（CMAA1003 試験）



総括報告書 Figure 3 及び Figure 4（5.3.3.2-2）から引用

図 2.7.2.2-6　TAK-620 100、200 及び 400 mg を 1 日 3 回（左）又は 600、900 及び 1,200 mg を 1 日 2 回（右）経口投与したときの TAK-620 の平均血漿中濃度推移（Day 28）（CMAA1003 試験）

Day 1 における TAK-620 の平均血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは、健康被験者を対象とした CMAB1001 試験（2.7.2.2.1.1（1）2））及び HIV 感染者を対象とした CMAB1002 試験（2.7.2.2.1.1（1）3））で認められた結果と同様であった。

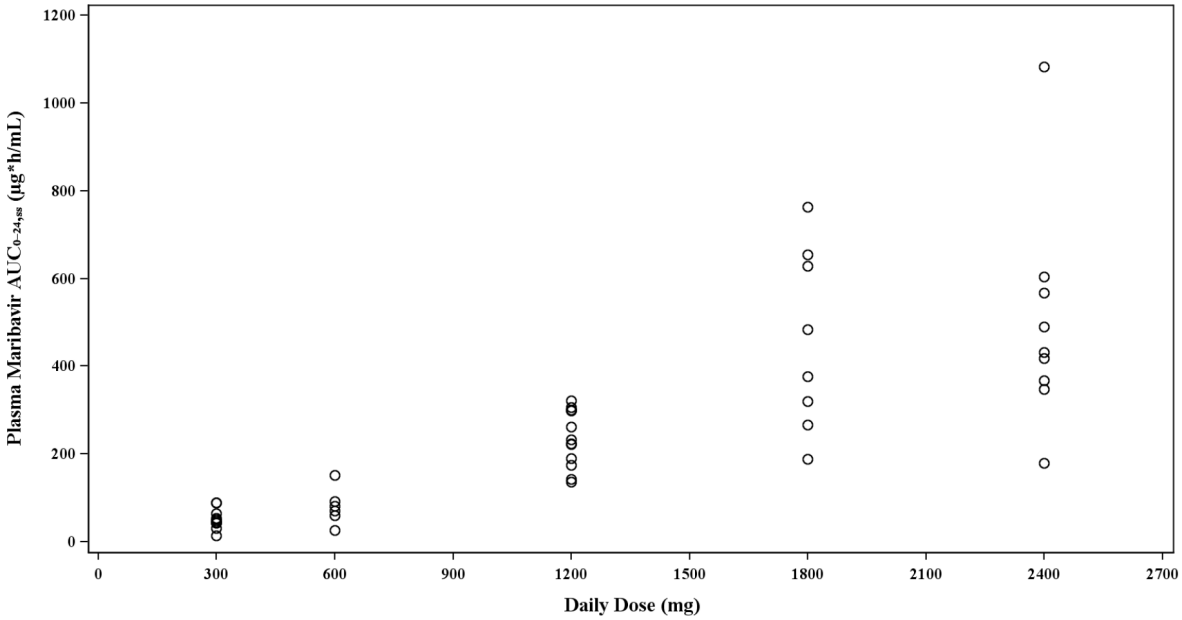
また、CMAA1003 試験で、HIV 感染者を対象として TAK-620 を 100～1,200 mg の用量範囲で単回経口投与したときの用量比例性を検討した。対数変換後の用量と対数変換後の AUC_{∞}及び C_{max} の関係の傾きはほぼ 1 であり、傾きの 95%信頼区間が 1 を含んでいた。よって、TAK-620 の曝露量（C_{max} 及び AUC）は 100～1,200 mg の用量範囲で概ね用量に比例して増加することが示された（表 2.7.2.2-6）。

表 2.7.2.2-6　HIV 感染者を対象として TAK-620 を単回経口投与したときの TAK-620 の用量比例性（CMAA1003 試験）

パラメータ	用量範囲	傾き（95%信頼区間）
AUC_{∞}	100～1,200 mg	1.15 (0.98, 1.31)
C_{max}	100～1,200 mg	0.96 (0.83, 1.09)

パワーモデルを用いて解析した。log(Y)=α+β×log(dose)で、Y は解析対象とする薬物動態パラメータを表す
AUC_{∞}：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、C_{max}：最高血漿中濃度、HIV：ヒト免疫不全ウイルス
総括報告書 Table 10.2.2.6（5.3.3.2-2）から引用

さらに、CMAA1003 試験で、HIV 感染者を対象として TAK-620 100、200 若しくは 400 mg TID 又は 600、900 若しくは 1,200 mg BID を 28 日間反復経口投与したときの用量比例性を検討した。本試験の投与頻度の差を補正するため、$AUC_{\tau,ss}$ 及び 1 投与間隔（τ）（TID 投与では 8 時間、BID 投与では 12 時間）を用いて、$AUC_{24,ss}$ を $AUC_{24,ss}$=Day 28 の AUC_{τ}×24 時間/τ の式で算出した。1 日投与量と $AUC_{24,ss}$ の関係から、TAK-620 を反復経口投与したときの用量比例性を評価した（図 2.7.2.2-7）。対数変換後の 1 日投与量と対数変換後の $AUC_{24,ss}$ の関係の傾き（90%信頼区間）は 1.17（[1.03, 1.32]）であり 90%信頼区間の上限は 1.25 をわずかに超えたものの、傾きは 1 に近かったことから（表 2.7.2.2-7）、TAK-620 を 300～2,400 mg/日の 1 日投与量で反復経口投与したとき、TAK-620 の曝露量は概ね用量に比例して増加することが示された。



$AUC_{0\text{-}24,ss}$：定常状態における投与後 0 から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
総括報告書 Addendum 1　Figure 1（5.3.3.2-2）から引用

図 2.7.2.2-7　TAK-620 を反復経口投与したときの 1 日投与量と $AUC_{24,ss}$ の関係（CMAA1003 試験）

表 2.7.2.2-7　HIV 感染者を対象として TAK-620 を反復経口投与したときの TAK-620 の用量比例性（CMAA1003 試験）

パラメータ	1 日投与量範囲	傾き（90%信頼区間）
$AUC_{24,ss}$	300～2,400 mg	1.17 (1.03, 1.32)

パワーモデルを用いて解析した：log(Y)=α+ β×log (daily dose)で Y は $AUC_{24,ss}$ を表す。
AUC_{τ}：1 投与間隔内の血漿中濃度－時間曲線下面積、$AUC_{24,ss}$：定常状態における投与後 0 から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積〔Day 28 の AUC_{τ}×24 時間/τ として算出した。τは投与間隔を表す（TID 投与では 8 時間、BID 投与では 12 時間）。〕、BID：1 日 2 回、HIV：ヒト免疫不全ウイルス、TID：1 日 3 回
総括報告書 Addendum 1　Table 2（5.3.3.2-2）から引用

Day 28 と Day 1 の AUC_{τ} の比として算出された蓄積率（R_{ac}）は約 1.20～1.52 の範囲であり、TAK-620 を BID 又は TID 反復経口投与後に顕著な蓄積は認められなかった。t_{max}、$t_{1/2z}$ 及び CL/F を含む薬物動態パラメータは、Day 1 と Day 28 で同程度であった。Day 28 における BID コホート及び TID コホートの AUC_{τ} と Day 1 における AUC_{∞} の比はいずれも 1 に近く（0.970～1.129）、TAK-620 反復投与による TAK-620 の薬物動態への影響は認められなかった。TAK-620 を単回経口投与又は反復経口投与したとき、投与量の 5%未満が未変化体として尿中に回収されたことから、腎排泄は TAK-620 の主要な消失経路ではないと考えられた（表 2.7.2.2-8）。

濃度評価が可能であった精液の薬物動態評価用検体（Day 1、Day 7、Day 14、Day 21 又は Day 28 の投与前に採取）の濃度値を表 2.7.2.2-9 に示した。TAK-620 の精液中濃度は投与量の増加に伴い概ね上昇傾向にあった。

表 2.7.2.2-8　無症候性の CMV 排出を伴う HIV 感染男性に TAK-620 を単回経口投与（Day 1）及び反復経口投与（Day 28）したときの TAK-620 の薬物動態パラメータ（CMAA1003 試験）

		TAK-620					
パラメータ	単位	100 mg (N=10)	200 mg (N=12)	400 mg (N=10)	600 mg (N=5)	900 mg (N=12)	1,200 mg (N=10)
Day 1							
AUC_{τ} (a)	(h*μg/mL)	12.79	28.79	55.49	122.01	154.82	206.05
		(43.42)	(58.2) (i)	(33.91)	(26.14)	(33.75) (i)	(49.01)
AUC_{∞}	(h*μg/mL)	18.24	36.18	85.25	164.66	196.78	309.86
		(50.83)	(61.55)	(51.28)	(55.22)	(48.93)	(65.31)
C_{max}	(μg/mL)	3.783	8.154	18.102	30.551	35.366	34.005
		(40.64)	(51.65)	(40.11)	(31.43)	(22.10)	(44.06)
t_{max}	(h)	1.5	1.75	1.5	2	1.5	2.5
		(0.5, 3)	(1, 3)	(1, 4)	(1, 2)	(1, 3)	(1, 3)
$t_{1/2z}$	(h)	5.07	4.55	5.86	5.23	5.04	6.39
		(35.56)	(34.95)	(46.13)	(62.39)	(27.95)	(43.21)
CL/F	(L/h)	7.4	8.57	5.97	4.35	5.33	6.51
		(66.21)	(73.69)	(55.63)	(38.78)	(35.78)	(97.08)
fe	(%)	1.43	1.21	1.49	2.98	1.90	2.47
		(42.41)	(48.42) (i)	(61.44)	(80.02) (j)	(41.68) (h)	(70.49)
		TAK-620					
パラメータ	単位	100 mg TID (N=11)	200 mg TID (N=6)	400 mg TID (N=9)	600 mg BID (N=5)	900 mg BID (N=8)	1,200 mg BID (N=9)
Day 28							
AUC_{τ} (a)	(h*μg/mL)	17.2	26.73	77.42	126.76	229.92	249.01
		(43.38)	(51.38)	(28.31)	(26.7) (k)	(44.85)	(50.74)
AUC_{∞}	(h*μg/mL)	26.43	34.28	121.12	222.93	302.05	285.72
		(58.23)	(58.55)	(42.13)	(75.55)	(56.82)	(32.35)
C_{max}	(μg/mL)	4.371	6.999	19.189	33.499	43.532	43.905
		(40.23)	(39.14)	(27.21)	(41.30)	(37.85)	(38.410)
t_{max}	(h)	2	1.75	1.5	1.5	1.5	1.5
		(1, 3)	(1, 3)	(1, 2)	(1, 3)	(0.5, 3)	(1, 4)
$t_{1/2z}$	(h)	5.67	3.78	5.37	6.10	4.73	5.83
		(54.01)	(33.86)	(22.76)	(51.67)	(31.25)	(39.14) (c)
CL/F	(L/h)	7.34	9.81	5.63	4.01	4.81	5.96
		(65.6)	(66.45)	(33.25)	(63.94)	(51.13)	(53.05)
Day 28 AUC_{τ}/ Day 1 AUC_{∞}	Ratio	1.015	0.970	1.099	1.117	1.057	1.129
		(26.46) (d)	(37.30)	(40.0)	(33.8) (e)	(49.08)	(83)
R_{ac} (b)	Ratio	1.407	1.198	1.523	1.24	1.493	1.465
		(28.86) (d)	(41.36) (f)	(32.41)	(30.84) (e)	(44.94) (g)	(62.81)
fe	(%)	1.75	0.93	1.98	4.24	2.97	2.67
		(83.79)	(48.43) (c)	(112.38) (d)	(110.71)	(58.56) (h)	(67.9)

平均値（%CV）、ただし t_{max} は中央値（最小値、最大値）
%CV：変動係数、AUC_{τ}：1 投与間隔内の血漿中濃度－時間曲線下面積、AUC_8：投与後 0 から 8 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、AUC_{12}：投与後 0 から 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、AUC_{∞}：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、BID：1 日 2 回、CL/F：見かけの全身クリアランス、C_{max}：最高血漿中濃度、CMV：サイトメガロウイルス、fe：尿中排泄率、HIV：ヒト免疫不全ウイルス、R_{ac}：蓄積率、TID：1 日 3 回、$t_{1/2z}$：終末相における消失半減期、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間
(a) AUC_{τ}は TID コホートでは AUC_8、BID コホートでは AUC_{12}
(b) R_{ac}は Day 28 の AUC_{τ}/ Day 1 の AUC_{τ}として算出
(c) n=8
(d) n=10
(e) n=3
(f) n=5
(g) n=7
(h) n=9
(i) n=11
(j) n=6
(k) n=4
総括報告書 Table 10.2.2.4.1、Table 10.2.2.4.2、Table 10.2.2.4.3、Table 10.2.2.4.4、Table 10.2.2.4.5、Table 10.2.2.4.6、Table 10.2.2.4.7、Table 10.2.2.4.8、Table 10.2.2.4.9、Table 10.2.2.4.10、Table 10.2.2.4.11 及び Table 10.2.2.4.12（5.3.3.2-2）から引用

表 2.7.2.2-9　無症候性の CMV 排出を伴う HIV 感染男性に TAK-620 を単回経口投与（Day 1）及び反復経口投与（Day 7、Day 14、Day 21 及び Day 28）したときの TAK-620 の精液中濃度（μg/mL）（CMAA1003 試験）

	TAK-620					
	100 mg TID	200 mg TID	400 mg TID	600 mg BID	900 mg BID	1,200 mg BID
Day 1	(N=6)	(N=7)	(N=9)	(N=3)	(N=10)	(N=0)
	0.0 (0.00)	0.0 (0.00)	0.0 (0.02)	0.0 (0.00)	0.0 (0.00)	NA
Day 7	(N=8)	(N=3)	(N=6)	(N=3)	(N=0)	(N=0)
	1.1 (0.58)	3.6 (3.24)	7.4 (4.07)	6.8 (2.03)	NA	NA
Day 14	(N=6)	(N=6)	(N=8)	(N=2)	(N=8)	(N=0)
	2.1 (1.49)	2.3 (1.84)	11.0 (6.93)	5.0 (4.36)	12.0 (8.88)	NA
Day 21	(N=7)	(N=3)	(N=6)	(N=2)	(N=0)	(N=0)
	1.4 (0.98)	1.7 (1.76)	9.3 (6.88)	8.1 (1.67)	NA	NA
Day 28	(N=9)	(N=4)	(N=9)	(N=1)	(N=8)	(N=0)
	1.7 (1.27)	2.9 (0.24)	9.9 (6.77)	6.2 (NA)	13.3 (6.72)	NA

平均値（標準偏差）BID：1 日 2 回、CMV：サイトメガロウイルス、HIV：ヒト免疫不全ウイルス、NA：該当なし、TID：1 日 3 回
総括報告書 Table 10（5.3.3.2-2）から引用

2.7.2.2.1.2 海外第 1 相後天性免疫不全症候群患者を対象とした眼内への浸透性試験（CMAA1004 試験）

：添付資料番号 5.3.3.2-3（参考）

CMAA1004 試験は、CMV 網膜炎を有する HIV 感染男性を対象として、TAK-620 を 7 日間反復経口投与したときの TAK-620 の硝子体内濃度及び血漿中濃度を検討する、第 1 相、非盲検、並行群間比較試験である。

被験者を 2 種類の投与方法（Day 1～Day 7 に TAK-620 800 mg TID で投与後 Day 8 に 800 mg で単回投与、又は Day 1～Day 7 に TAK-620 1,200 mg BID で経口投与後 Day 8 に 1,200 mg で単回投与）のいずれかに 1：1 の比で無作為に割り付けた。

8 例（800 mg TID 群 4 例及び 1,200 mg BID 群 4 例）が試験に組み入れられ、7 例が試験を完了した。Day 8 に、投与後 24 時間まで血漿検体を採取した。ガンシクロビル硝子体内埋込み手術は TAK-620 投与後 1～8 時間に実施し、薬物動態評価のため、ガンシクロビル硝子体内埋込み手術の際に硝子体液検体を 1 回採取した。硝子体液検体の採取と同時に追加の血漿検体も採取した。

800 mg TID 及び 1,200 mg BID 群において、埋込み手術中の血漿中濃度は 10.87～124.87 μg/mL、硝子体液中濃度は 0.42～6.26 μg/mL であり、TAK-620 が血液網膜関門を通過できることが示唆された。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 の範囲であった（表 2.7.2.2-10）。

以上より、CMV 網膜炎を有する HIV 感染男性 7 例での硝子体液中濃度／血漿中濃度比は 0.03～0.28 の範囲であることが示された。

表 2.7.2.2-10　CMV 網膜炎を有する HIV 感染男性に TAK-620 を経口投与したときの Day 8 における手術中の TAK-620 の血漿中及び硝子体液中濃度並びに濃度比（CMAA1004 試験）

	TAK-620 800 mg TID		
	N	平均値（標準偏差）	最小値、最大値
血漿（μg/mL）	4	13.00 (2.04)	10.87, 15.71
硝子体液（μg/mL）	4	1.66 (1.10)	0.42, 3.05
濃度比（硝子体液／血漿）	4	0.14 (0.11)	0.03, 0.28
	TAK-620 1,200 mg BID		
	N	平均値（標準偏差）	最小値、最大値
血漿（μg/mL）	3	69.85 (47.88)	37.65, 124.87
硝子体液（μg/mL）	3	2.94 (2.87)	1.28, 6.26
濃度比（硝子体液／血漿）	3	0.04 (0.01)	0.03, 0.05

BID：1 日 2 回、CMV：サイトメガロウイルス、HIV：ヒト免疫不全ウイルス、TID：1 日 3 回
総括報告書 Table 8（5.3.3.2-3）から引用

2.7.2.2.1.3 海外第 1 相マスバランス試験（1263-106 試験）

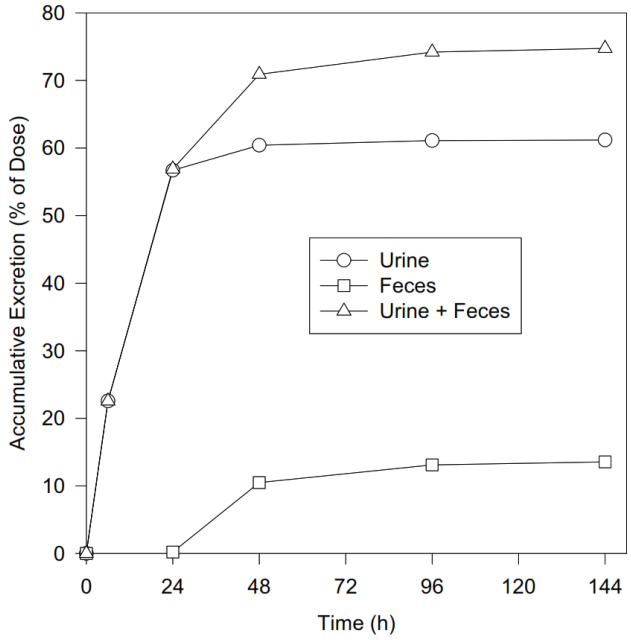
：**添付資料番号 5.3.3.1-2（参考）**

1263-106 試験は、健康被験者を対象として[^{14}C]-maribavir（以下、[^{14}C]-TAK-620）400 mg（200 nCi）を含むクエン酸溶液を経鼻胃管を用いて単回経口投与したときの、非盲検、単回投与、マスバランス及び代謝物プロファイリング試験である。

6 例（男性 3 例及び女性 3 例）が試験に組み入れられ、全例が試験を完了した。薬物動態評価のため、投与前及び投与後 144 時間まで、血液、尿及び糞便検体を採取した。

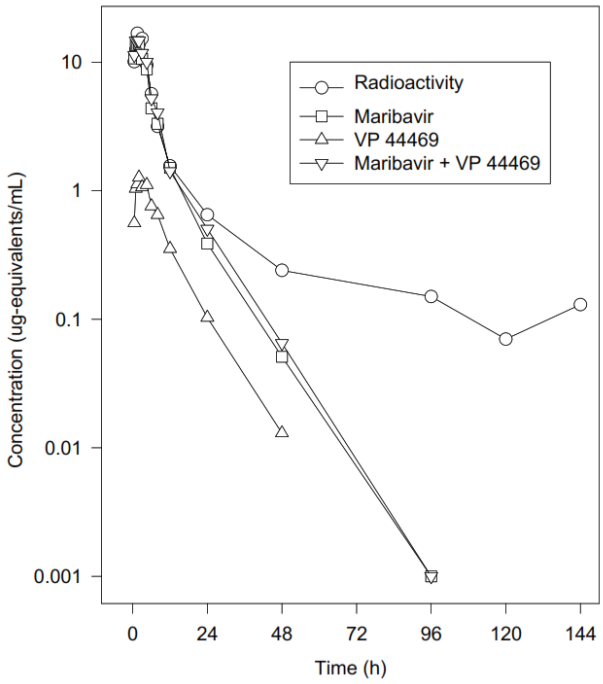
尿中及び糞便中の総放射能の累積排泄率〔用量に対する割合（%）〕を図 2.7.2.2-8 に示した。血漿中総放射能、TAK-620、VP 44469 及び TAK-620+VP 44469 の濃度推移を図 2.7.2.2-9 に示した。血漿中総放射能、TAK-620、VP 44469 及び TAK-620+VP 44469 の薬物動態解析の結果を表 2.7.2.2-11 に示した。

[^{14}C]-TAK-620 を 400 mg の用量で経口投与したとき、試験期間中の排泄物からの総放射能の回収率の平均値（範囲）は約 75%（59%～88%）であった。投与量の大部分は尿中で回収された〔回収率の平均値（範囲）約 61%（52%～70%）〕。糞便中排泄は主要な消失経路ではなかった〔回収率の平均値（範囲）は約 14%（6%～23%）〕。放射能の大部分は、尿中では投与後 24 時間以内に、糞便中では 48 時間以内に回収された（図 2.7.2.2-8）。



総括報告書 Figure 5（5.3.3.1-2）から引用

図 2.7.2.2-8　[^{14}C]-TAK-620 400 mg 溶液を経鼻胃管を用いて単回経口投与したときの尿中及び糞便中の総放射能の累積排泄率〔用量に対する割合（%）〕（1263-106 試験）



片対数スケール
総括報告書 Figure 2（5.3.3.1-2）から引用

図 2.7.2.2-9　[^{14}C]-TAK-620 400 mg 溶液を経鼻胃管を用いて単回経口投与したときの平均血漿中総放射能、TAK-620、VP 44469 及び TAK-620+VP 44469 濃度（TAK-620 換算濃度、μg/mL）推移（1263-106 試験）

投与後 24 時間の血漿中総放射能の大部分が TAK-620 及び VP 44469 であった（TAK-620：88%及び VP 44469：12%）。血漿中総放射能の最高濃度は投与後 1～3 時間で認められた。投与後 24 時間までに、血漿中総放射能濃度は最高濃度の約 30 分の 1 に低下し、その後、TAK-620 及び VP 44469 の濃度よりも緩やかに低下した。放射能濃度の AUC_{∞}の約 79%が、TAK-620 及び VP 44469 であった。$t_{1/2z}$の平均値は、血漿中総放射能で約 66 時間、TAK-620 で 6.42 時間であった。血漿中総放射能の $t_{1/2z}$の個体間変動は TAK-620 及び VP 44469 の $t_{1/2z}$に比べ大きく〔変動係数（CV）は約 102%〕、被験者ごとの $t_{1/2z}$は約 15.1～155 時間であった。

尿検体を用いて液体クロマトグラフィータンデム質量分析（LC/MS/MS）法により TAK-620 の代謝物分析を行った結果、TAK-620 のイソプロピル部分の N-脱アルキル化により VP 44469（代謝物 M4）及びその後のグルクロン酸抱合により代謝物 M1 が生成、加水分解により脱リボースされ、その後のグルクロン酸抱合により 2 つの代謝物 M2 及び M3 が生成、イソプロピルアミン部分の酸化により 2 つの追加の代謝物 M5 及び M6 が生成されると推定された（2.7.2.3.2.3）。

尿中の主要代謝物は VP 44469 であり、尿中放射能の 56.3%（投与量の 34.0%）を占めた一方で、TAK-620 は尿中放射能の 3.0%（投与量の 1.8%）であった。LC/MS/MS 法により得られた半定量的なデータに基づくと、代謝物 M5 は 2 番目に多い代謝物（全定量可能なピークの 17%以下）であり、その他の代謝物（M1、M2 及び M6）は微量代謝物であった。また、糞便中放射能の 90%以上（投与量の 12.9%）が TAK-620 及び VP 44469 であった。尿中と同様に、糞便中の主要代謝物は VP 44469 であり、投与量の 7.2%を占めた。一方で、TAK-620 として糞便中に回収されたのは投与量の 5.7%であった。

表 2.7.2.2-11　健康被験者に[^{14}C]-TAK-620 400 mg 溶液を経鼻胃管を用いて単回経口投与したときの血漿中総放射能、TAK-620、VP 44469 及び TAK-620+VP 44469 の薬物動態パラメータ（1263-106 試験）

パラメータ（単位）	総放射能(a) (N=6)	TAK-620 (N=6)	VP 44469 (N=6)	TAK-620+VP 44469(a) (N=6)
AUC_{24} (h*μg/mL)	95.9 (28.4)	84.8 (40.8)	11.6 (11.0)	97.7 (34.3)
AUC_{last} (h*μg/mL)	119.1 (21.8)	89.1 (44.0)	12.6 (8.4)	103.3 (37.5)
AUC_{∞} (h*μg/mL)	130.0 (22.5)	89.3 (43.9)	12.8 (7.9)	103.5 (37.4)
C_{max} (μg/mL)	19.8 (32.0)	16.3 (23.6)	1.3 (22.6)	17.7 (21.3)
t_{max} (h)	1.8 (1.0, 3.0)	1.5 (1.0, 3.0)	2.0 (1.5, 4.5)	1.5 (1.0, 3.0)
$t_{1/2z}$ (h)	65.79 (101.7)	6.42 (29.2)	6.96 (21.8)	NA

平均値（%CV）、ただし t_{max}は中央値（最小値、最大値）
%CV：変動係数、AUC_{last}：投与後 0 時間から最終定量可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積、AUC_{24}：投与後 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、AUC_{∞}：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、C_{max}：最高血漿中濃度、NA：該当なし、$t_{1/2z}$：終末相における消失半減期、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間
(a) TAK-620 の μg 当量で表した。
総括報告書 Table 10.2.3.1、Table 10.2.3.2、Table 10.2.3.3 及び Table 10.2.3.4（5.3.3.1-2）から引用

2.7.2.2.1.4 内因性要因を検討した薬物動態試験

（1）海外第 1 相腎機能障害者対象試験（1263-101 試験）

：**添付資料番号 5.3.3.3-2（参考）**

1263-101 試験は、腎機能障害を有する被験者〔軽度：クレアチニンクリアランス（CLcr）が 50 mL/分以上 80 mL/分以下、中等度：CLcr が 30 mL/分以上 50 mL/分未満、高度：CLcr が 30 mL/分未満〕、並びに年齢、体重及び性別をほぼ一致させた正常な腎機能を有する被験者（CLcr が 80 mL/分超）を対象として、TAK-620 の薬物動態プロファイルを検討する非盲検試験である。

Day 1 に TAK-620 を 400 mg の用量で絶食下単回経口投与した。

正常な腎機能を有する被験者 8 例、軽度の腎機能障害を有する被験者 8 例、中等度の腎機能障害を有する被験者 7 例及び高度の腎機能障害を有する被験者 8 例（スクリーニング時のクレアチニンクリアランス推定値に基づく）の計 31 例が試験に組み入れられ、全例が試験を完了した。Day 2 のクレアチニンクリアランス実測値に基づき、腎機能正常群 12 例、軽度／中等度の腎機能障害群 10 例及び高度の腎機能障害群 9 例に分類した。薬物動態評価のため、投与前及び投与後 36 時間まで血漿検体を採取した。投与前（TAK-620 を 5 µg/mL 添加）、並びに投与後 2 時間及び 12 時間の TAK-620 の血漿タンパク結合率を、平衡透析法により検討した。

正常な腎機能を有する被験者、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 の血漿中非結合型分率の平均値（標準偏差）は、それぞれ 1.1（0.2）%、1.2（0.5）%及び 1.5（0.6）%であった（2.7.2.3.2.2）。TAK-620 の血漿中非結合型分率は CLcr の低下とともにわずかに増加したが、臨床的に意味のある差ではないと考えられた。

総血漿中濃度及び非結合型血漿中濃度に基づく TAK-620 の薬物動態パラメータを用い、腎機能障害の影響を評価した。腎機能障害が TAK-620 及び VP 44469 の薬物動態に及ぼす影響について、分散分析モデルを用いて、軽度／中等度又は高度の腎機能障害群ごとに腎機能正常群と比較し、その結果を表 2.7.2.2-12 に示した。

TAK-620 及び非結合型 TAK-620 の薬物動態パラメータはいずれの群においても同程度であり、分散分析の結果、腎機能による有意な差はみられなかった。

VP 44469 について、軽度／中等度及び高度の腎機能障害群の AUC_{∞}は、腎機能正常群と比較してそれぞれ約 2 倍高く、C_{max}は約 36%高かった。

これらの結果は、マスバランス及び代謝物プロファイリング試験（1263-106 試験）で得られた、TAK-620 の尿中排泄はわずかであり（投与量の 1.8%）、VP 44469 が尿中の主要代謝物（投与量の 34.0%）であるという結果と矛盾しないものであった。

表 2.7.2.2-12　軽度／中等度又は高度の腎機能障害を有する被験者と正常な腎機能を有する被験者における TAK-620 及び VP 44469 の薬物動態パラメータ（1263-101 試験）

TAK-620			
パラメータ（単位）	軽度／中等度の腎機能障害を有する被験者 (a) N=10	正常な腎機能を有する被験者(a) N=12	軽度／中等度の腎機能障害を有する被験者／正常な腎機能を有する被験者(b) （90%信頼区間）
AUC_{∞} (h*μg/mL)	138.3	127.6	1.084 (0.806, 1.458)
$AUC_{\infty,u}$ (h*μg/mL)	1.62	1.45	1.111 (0.817, 1.510)
C_{max} (μg/mL)	20.98	21.88	0.959 (0.767, 1.200)
$C_{max,u}$ (μg/mL)	0.246	0.236	1.043 (0.764, 1.425)
t_{max} (h)	1.8 (1, 4)	1.5 (1, 3)	NA
パラメータ（単位）	高度の腎機能障害を有する被験者 (a) N=8	正常な腎機能を有する被験者(a) N=12	高度の腎機能障害を有する被験者／正常な腎機能を有する被験者(b) （90%信頼区間）
AUC_{∞} (h*μg/mL)	122.6	127.6	0.961 (0.701, 1.318)
$AUC_{\infty,u}$ (h*μg/mL)	1.74	1.45	1.197 (0.872, 1.643)
C_{max} (μg/mL)	20.34	21.88	0.930 (0.732, 1.180)
$C_{max,u}$ (μg/mL)	0.289	0.236	1.226 (0.888, 1.691)
t_{max} (h)	1.8 (1, 3)	1.5 (1, 3)	NA
VP 44469			
パラメータ（単位）	軽度／中等度の腎機能障害を有する被験者 (a) N=10	正常な腎機能を有する被験者(a) N=12	軽度／中等度の腎機能障害を有する被験者／正常な腎機能を有する被験者(b) （90%信頼区間）
AUC_{∞} (h*μg/mL)	41.0	21.8	1.883 (1.511, 2.346)
C_{max} (μg/mL)	2.38	1.75	1.365 (1.091, 1.707)
t_{max} (h)	5 (2, 6)	3 (1.5, 6)	NA
パラメータ（単位）	高度の腎機能障害を有する被験者(a) N=8	正常な腎機能を有する被験者(a) N=12	高度の腎機能障害を有する被験者／正常な腎機能を有する被験者(b) （90%信頼区間）
AUC_{∞} (h*μg/mL)	45.4	21.8	2.084 (1.649, 2.635)
C_{max} (μg/mL)	2.37	1.75	1.355 (1.067, 1.720)
t_{max} (h)	4.5 (2, 8)	3 (1.5, 6)	NA

AUC_{∞}：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、$AUC_{\infty,u}$：投与後 0 時間から無限大時間までの非結合型血漿中濃度－時間曲線下面積、C_{max}：最高血漿中濃度、$C_{max,u}$：非結合型最高血漿中濃度、NA：該当なし、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間
(a) 幾何平均値、ただし t_{max} は中央値（最小値、最大値）
(b) 最小二乗幾何平均値の比
総括報告書 Amendment 1　Table 10.2.5.1、Table 10.2.5.2、Table 10.2.5.3、Table 10.2.5.6、Table 10.2.6.1、Table 10.2.6.2、Table 10.2.6.3 及び Table 10.2.6.6（5.3.3.3-2）から引用

なお、対象被験者の腎機能（CLcr の範囲：12～127 mL/分）と TAK-620 の薬物動態パラメータ（総血漿中濃度又は非結合型血漿中濃度）の関係を線形回帰モデルを用いて検討したところ、線形回帰直線の傾きはほぼ 0 であり、腎機能障害が TAK-620 の薬物動態に影響しないことが示唆された。

（2）海外第 1 相中等度肝機能障害者対象試験（1263-103 試験）

：**添付資料番号 5.3.3.3-3（参考）**

1263-103 試験は、中等度の肝機能障害を有する被験者 10 例、並びに年齢、体重、性別及び喫煙状況をほぼ一致させた正常な肝機能を有する被験者 10 例を対象として、TAK-620 の薬物動態プロファイルを検討する非盲検試験である。

中等度の肝障害は、Child-Pugh 分類 B（7～9 点）、及び生検、超音波、若しくは磁気共鳴画像法で記録されている肝硬変、又は試験開始前 3 ヵ月以内の血小板数 200,000/mm^3 未満と定義した。Day 1 に絶食下で TAK-620 を 200 mg の用量で単回経口投与した。20 例が試験に組み入れられ、全例が試験を完了した。TAK-620 及び VP 44469 の薬物動態評価のため、投与前及び投与後 48 時間まで血漿検体を採取した。また、投与前（TAK-620 5 µg/mL を添加）、投与後 2 時間及び 12 時間の TAK-620 の血漿タンパク結合率を、平衡透析法により評価した。

TAK-620 の血漿中の非結合型分率の平均値（標準偏差）は、正常な肝機能を有する被験者で 1.5（0.4）%、中等度肝機能障害を有する被験者で 1.3（0.4）%であった（2.7.2.3.2.2）。

総血漿中濃度及び非結合型血漿中濃度に基づく TAK-620 の薬物動態パラメータを用いて肝機能障害の影響を評価した。

正常な肝機能を有する被験者及び中等度の肝機能障害を有する被験者における、TAK-620 及び VP 44469 の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-13 に示した。

中等度の肝機能障害を有する被験者の総血漿中濃度に基づく TAK-620 の AUC_{∞}及び C_{max} は、正常な肝機能を有する被験者と比較して、それぞれ約 26%及び 35%高かった。一方で、TAK-620 の $AUC_{\infty,u}$及び $C_{max,u}$は、正常な肝機能を有する被験者と中等度の肝機能障害を有する被験者で同程度であった。VP 44469 の AUC_{∞}及び C_{max} は、正常な肝機能を有する被験者と比較して、中等度の肝機能障害を有する被験者でそれぞれ約 31%及び 19%高かった。

表 2.7.2.2-13　中等度の肝機能障害を有する被験者と正常な肝機能を有する被験者における TAK-620 及び VP 44469 の薬物動態パラメータ（1263-103 試験）

TAK-620			
パラメータ（単位）	中等度の肝機能障害を有する被験者 (a) (N=10)	正常な肝機能を有する被験者(a) (N=10)	中等度の肝機能障害を有する被験者／正常な肝機能を有する被験者 (b) （90%信頼区間）
AUC_{∞} (h*µg/mL)	78.6	62.3	1.261 (0.889, 1.787)
$AUC_{\infty,u}$ (h*µg/mL)	0.946	0.918	1.030 (0.727, 1.460)
C_{max} (µg/mL)	12.72	9.45	1.346 (1.091, 1.660)
$C_{max,u}$ (µg/mL)	0.153	0.139	1.101 (0.892, 1.360)
t_{max} (h)	1.25 (0.5, 2)	1 (1, 5)	NA
VP 44469			
パラメータ（単位）	中等度の肝機能障害を有する被験者 (a) (N=10)	正常な肝機能を有する被験者 (a) (N=10)	中等度の肝機能障害を有する被験者／正常な肝機能を有する被験者 (b) （90%信頼区間）
AUC_{∞} (h*µg/mL)	12.49	9.54	1.309 (1.007, 1.702)
C_{max} (µg/mL)	1.011	0.851	1.190 (0.836, 1.693)
t_{max} (h)	3 (1.5, 4)	2 (1, 5)	NA

AUC_{∞}：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、$AUC_{\infty,u}$：投与後 0 時間から無限大時間までの非結合型血漿中濃度－時間曲線下面積、C_{max}：最高血漿中濃度、$C_{max,u}$：非結合型最高血漿中濃度、NA：該当なし、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間

(a) 幾何平均値、ただし t_{max}は中央値（最小値、最大値）

(b) 最小二乗幾何平均値の比

総括報告書 Table 10.2.5.1、Table 10.2.5.2、Table 10.2.5.4、Table 10.2.6.1、Table 10.2.6.2 及び Table 10.2.6.4（5.3.3.3-3）から引用

2.7.2.2.1.5 外因性要因を検討した薬物動態試験

（1）TAK-620 の薬物動態に他の薬剤が及ぼす影響

1）海外第 1 相ケトコナゾールとの薬物相互作用試験（1263-102 試験）

：添付資料番号 5.3.3.4-2（参考）

1263-102 試験は、健康成人男性及び女性被験者を対象として、TAK-620 をケトコナゾールと併用投与時の薬物動態を TAK-620 を単独投与時の薬物動態と比較検討する、非盲検、無作為化、2 期クロスオーバー試験である。ケトコナゾールは CYP3A4/5 及び P 糖タンパク質（P-gp）阻害剤である。

被験者を 2 つの投与順序のいずれかに無作為に割り付けた。各投与順序は 2 つの投与期で構成され、各投与期の間に 1 週間の休薬期間を設けた。投与順序 1 では、第 1 期で Day 1 に TAK-620 400 mg を投与し、第 2 期で Day 8 にケトコナゾール 400 mg の投与後 1 時間に TAK-620 400 mg を経口投与した。投与順序 2 では、第 1 期で Day 1 にケトコナゾール 400 mg の投与後 1 時間に TAK-620 400 mg を投与し、第 2 期で Day 8 に TAK-620 を 400 mg の用量で経口投与した。

20 例を組み入れ、そのうち 19 例が試験を完了した。TAK-620 及び VP 44469 の薬物動態評価のため、血漿及び尿検体は、いずれの投与順序においても、Day 1 及び Day 8 の TAK-620 投与前及び TAK-620 投与後 24 時間まで採取した。ケトコナゾールの血漿中濃度は、投与順序 1 では Day 8 のケトコナゾール投与後 2 時間及び 24 時間に、投与順序 2 では Day 1 のケトコナゾール投与後 2 時間及び 24 時間並びに Day 8 の TAK-620 投与前に測定した。

ケトコナゾール投与後 2 時間及び 24 時間のケトコナゾールの平均血漿中濃度は、文献の値[1]と同程度であった。

TAK-620 を単独投与時及び TAK-620 とケトコナゾールを併用投与時の TAK-620 及び VP 44469 の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-14 に示した。

TAK-620 とケトコナゾールを併用投与したとき、TAK-620 を単独投与したときと比較して、TAK-620 の AUC_{∞}は約 53%増加し、C_{max} は約 10%上昇し、AUC の最小二乗幾何平均値の比の 90%信頼区間は 0.80～1.25 の範囲外であった。ケトコナゾールにより CYP3A 活性が完全に阻害されたと仮定すると、CYP3A の消失全体に対する寄与率（fm）が 0.35 であることが示唆された。ケトコナゾールの併用の有無を問わず、腎クリアランス（CL_R）の CL/F に占める割合はわずかであった。

VP 44469 について、TAK-620 とケトコナゾールを併用投与したとき、TAK-620 を単独投与したときと比較して AUC_{∞}が約 15%増加した。また、C_{max} は約 40%低下し、t_{max} は 2 時間遅延したことから、VP 44469 の生成がケトコナゾールとの併用投与により阻害されたことが示唆された。一方で、$t_{1/2z}$ が 62%延長したことから、VP 44469 の消失速度もまたケトコナゾールにより低下した。

なお、in vitro の検討では、ヒトにおける TAK-620 のグルクロン酸抱合に、複数のウリジン 5'-二リン酸グルクロン酸転移酵素（UGT）、すなわち UGT1A1、UGT1A3 及び UGT2B7 が関与すること、並びに UGT1A9 が関与する可能性が示された（2.7.2.3.2.3）。ケトコナゾールは CYP3A4/5 及び P-gp の阻害に加えて、UGT1A1 及び UGT1A6 などのいくつかの

UGT も阻害することが報告されているため、ケトコナゾールとの併用投与が VP 44469 の消失速度の低下に関与している可能性がある[2][3]。

表 2.7.2.2-14　TAK-620 を単独投与時及びケトコナゾールと併用投与時の TAK-620 及び VP 44469 の薬物動態パラメータ（1263-102 試験）

パラメータ（単位）	TAK-620 400 mg +ケトコナゾール (a) (N=19)	TAK-620 400 mg (a) (N=19)	TAK-620+ケトコナゾール／TAK-620 (b) (90%信頼区間)
TAK-620			
AUC_∞ (h*μg/mL)	183	119	1.533 (1.444, 1.628)
C_{max} (μg/mL)	21.3	19.4	1.097 (1.013, 1.188)
t_{max} (h)	1.5 (1.0, 4.0)	1.5 (1.0, 4.0)	NA
$t_{1/2z}$ (h)	6.59	5.48	1.202 (1.131, 1.278)
CL/F (L/h)	2.2	3.4	0.652 (0.614, 0.693)
CL_R (L/h) (c)	0.023	0.055	0.420 (0.352, 0.502)
VP 44469			
AUC_∞ (h*μg/mL)	19.7	17.1	1.153 (1.083, 1.228)
C_{max} (μg/mL)	0.9	1.6	0.598 (0.546, 0.656)
t_{max} (h)	4.0 (2.0, 12.0)	2.0 (1.0, 4.0)	NA
$t_{1/2z}$ (h)	10.73	6.62	1.620 (1.429, 1.836)
CL_R (L/h) (c)	5.963	6.601	0.912 (0.682, 1.219)

AUC_∞：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、CL/F：見かけの全身クリアランス、CL_R：腎クリアランス、C_{max}：最高血漿中濃度、NA：該当なし、$t_{1/2z}$：終末相における消失半減期、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間
(a) 幾何平均値、ただし t_{max} は中央値（最小値、最大値）
(b) 最小二乗幾何平均値の比
(c) CL_R の単位は mL/h から L/h に変換した。
総括報告書 Table 10.2.8.1、Table 10.2.8.2、Table 10.2.8.3、Table 10.2.9.1、Table 10.2.9.2 及び Table 10.2.9.3 並びに総括報告書 Erratum Table 10.2.8.3a（5.3.3.4-2）から引用

2）海外第 1 相リファンピシンとの薬物相互作用試験（1263-110 試験）

：添付資料番号 5.3.3.4-5（参考）

1263-110 試験は、健康成人男性及び女性被験者を対象として、リファンピシンが TAK-620 及びその主要代謝物である VP 44469 の薬物動態に影響を及ぼす可能性を検討する、非盲検試験である。リファンピシンは広範な CYP 誘導剤であり、CYP3A に対する強い誘導能を有する。

Day 1 及び Day 2 は TAK-620 400 mg BID を経口投与し、Day 3 は朝のみ経口投与した。Day 4～Day 12 はリファンピシン 600 mg を 1 日 1 回（QD）経口投与し、Day 13 及び Day 14 は TAK-620 を 400 mg の用量で BID 及びリファンピシン 600 mg を QD で併用投与し、Day 15 の朝に TAK-620 及びリファンピシンを最終投与した。

15 例が試験に組み入れられ、そのうち 14 例が投与を完了し、1 例が投与を中止した。投与中止理由は有害事象であった。15 例全例が試験を完了した。TAK-620 及び VP 44469 の血漿中濃度を評価するため、Day 3（TAK-620 のみ投与）及び Day 15（TAK-620 及びリファンピシンを併用投与）の朝の投与後 12 時間まで血液検体を採取した。

TAK-620 を単独投与時及び TAK-620 とリファンピシンを併用投与時の TAK-620 及び VP 44469 の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-15 に示した。

TAK-620 とリファンピシンを併用投与したとき、TAK-620 を単独投与したときと比較して、TAK-620 の曝露量は顕著に減少し、AUC_{last}、C_{max} 及び C_{trough} はそれぞれ約 60%、39%

及び 82%減少した。t_{max} の中央値はリファンピシン存在下では大きく変化しなかった。TAK-620 のすべての薬物動態パラメータの最小二乗幾何平均値の比の 90%信頼区間は、0.80～1.25 の範囲外であった。

VP 44469 について、TAK-620 及びリファンピシンを併用投与したとき、TAK-620 を単独投与したときと比較して、C_{max} は 41%上昇し、C_{trough} は 39%低下したが、AUC_{last} は変化しなかった。C_{max} 及び C_{trough} の最小二乗幾何平均値の比の 90%信頼区間は、0.80～1.25 の範囲外であった。VP 44469 の C_{max} の上昇から、リファンピシンによる CYP3A 誘導により VP 44469 の生成率が上昇することが示唆された。この結果は、CYP3A が TAK-620 からの VP 44469 の生成に関与する主要な酵素であることが示された in vitro での検討結果と一致した。リファンピシンを併用時の $t_{1/2z}$ が 36%短縮したことから、VP 44469 の消失速度も上昇し、これは VP 44469 の消失に関与する酵素（すなわち、UGT）がリファンピシンにより誘導されたことに起因すると考えられた[4][5][6]。以上のリファンピシンによる VP 44469 の生成率の上昇と消失速度の上昇の結果、VP 44469 の AUC_{last} は変化しなかったと考えられた。

表 2.7.2.2-15　TAK-620 を単独投与時及びリファンピシンと併用投与時の TAK-620 及び VP 44469 の薬物動態パラメータ（1263-110 試験）

TAK-620			
パラメータ（単位）	TAK-620+リファンピシン (a)（N=14）	TAK-620 (a)（N=14）	TAK-620+リファンピシン／TAK-620 (b)（90%信頼区間）
AUC_{last} (h*μg/mL)	34.5	86.6	0.398 (0.361, 0.440)
C_{max} (μg/mL)	9.88	16.2	0.612 (0.523, 0.717)
C_{trough} (μg/mL)	0.41 (c)	2.24	0.183 (0.135, 0.247)
t_{max} (h)	1.0 (1.0, 3.0)	1.3 (1.0, 4.0)	NA
$t_{1/2z}$ (h)	2.67	3.79	0.704 (0.603, 0.822)
CL/F (L/h)	11.6	4.62	2.505 (2.269, 2.766)
VP 44469			
AUC_{last} (h*μg/mL)	12.9	12.9	1.004 (0.964, 1.046)
C_{max} (μg/mL)	2.13	1.51	1.412 (1.309, 1.522)
C_{trough} (μg/mL)	0.40	0.65	0.612 (0.535, 0.700)
t_{max} (h)	1.8 (1.0, 3.0)	2.0 (1.5, 4.0)	NA
$t_{1/2z}$ (h)	4.66	7.23	0.644 (0.526, 0.788)

AUC_{last}：投与後 0 時間から最終定量可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積、CL/F：見かけの全身クリアランス、C_{max}：最高血漿中濃度、C_{trough}：血漿中トラフ濃度、NA：該当なし、$t_{1/2z}$：終末相における消失半減期、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間
(a) 幾何平均値、ただし t_{max} は中央値（最小値、最大値）
(b) 最小二乗幾何平均値の比
(c) n=13
総括報告書 Table 10.2.5.1、Table 10.2.5.2、Table 10.2.5.4、Table 10.2.6.1、Table 10.2.6.2 及び Table 10.2.6.4 並びに総括報告書 Addendum 1　Table 10.A.1、Table 10.A.2、Table 10.A.3、Table 10.A.4、Table 10.A.5 及び Table 10.A.6（5.3.3.4-5）から引用

（2）他の薬剤の薬物動態に TAK-620 が及ぼす影響

1）海外第 1 相 CYP プローブ基質との薬物相互作用試験（1263-100 試験）

：添付資料番号 5.3.3.4-1（参考）

1263-100 試験は、健康成人男性及び女性被験者 20 例を対象として、TAK-620 が複数の CYP アイソフォーム（CYP1A2、2C9、2C19、2D6 及び 3A）の薬物代謝活性に影響を与え

る可能性を評価した、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、複数プローブ薬物相互作用試験である。

Day -4 に感受性の高い各 CYP 分子種のプローブ基質〔カフェイン（2 mg/kg）、ワルファリン（10 mg）+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）、又はミダゾラム（0.075 mg/kg）〕を単回経口投与した。その後、被験者を性別で層別し、TAK-620 又はプラセボに 4：1 の比で無作為に割り付け、Day 1～Day 10 に TAK-620 400 mg 又はプラセボを BID で経口投与した。Day 7 に薬物相互作用試験プローブを TAK-620 又はプラセボの朝の投与後に再度経口投与した。

20 例が試験に組み入れられ、全例が試験を完了した。薬物相互作用プローブ又はその代謝物の血漿又は尿中濃度を測定するため、表 2.7.2.2-16 に従って、血液及び尿検体を採取した。

表 2.7.2.2-16　薬物動態評価用検体の種類、採取計画及び分析対象（1263-100 試験）

投与化合物	CYP 基質	検体の種類	検体採取計画	薬物動態解析
TAK-620	NA	血漿	Day 3 及び Day 7 の投与前並びに Day 1 及び Day 10 の投与前及び投与後 12 時間まで	TAK-620 VP 44469
カフェイン	1A2	尿	Day -4 及び Day 7 の投与後 12 時間まで	AFMU 1U 1X 17U
ワルファリン	2C9	血漿	Day -4 及び Day 7 の投与前及び投与後 92 時間まで	S-ワルファリン
オメプラゾール	2C19	血漿	Day -4 及び Day 7 の投与前及び投与後 2 時間	オメプラゾール 5-ヒドロキシオメプラゾール
デキストロメトルファン	2D6	尿	Day -4 及び Day 7 の投与後 12 時間まで	デキストロメトルファン デキストロルファン
ミダゾラム	3A	血漿	Day -4 及び Day 7 の投与前及び投与後 8 時間まで	ミダゾラム 1-ヒドロキシミダゾラム

1U：1-メチル尿酸、17U：1,7-ジメチル尿酸、1X：1-メチルキサンチン、AFMU：5-アセチルアミノ-6-ホルミルアミノ-3-メチルウラシル、CYP：チトクローム P450、NA：該当なし
総括報告書 Table 1 及び Table 3（5.3.3.4-1）から引用

① TAK-620 の薬物動態

Day 1（TAK-620 単独投与）及び Day 10（TAK-620 及び薬物相互作用プローブカクテル併用投与）における TAK-620 の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは類似していた。また、本試験の薬物動態パラメータは、CMAB1001 試験で健康被験者に TAK-620 を同一用量で経口投与したときのパラメータと同程度であった。

② CYP1A2 活性に対する TAK-620 投与の影響

カフェインを単独投与時及び TAK-620 と併用投与時のカフェイン代謝物の尿中濃度比の統計解析結果を表 2.7.2.2-17 に示した。

カフェイン代謝物の尿中濃度比の最小二乗幾何平均値の比の 90%信頼区間は 0.80～1.25 の範囲内であった。したがって、CYP1A2 の活性、N-アセチルトランスフェラーゼ-2 及びキサンチンオキシダーゼの活性は、TAK-620 400 mg BID の併用投与による影響を受けなかった。

表 2.7.2.2-17　カフェインを単独投与時及び TAK-620 と併用投与時のカフェイン代謝物の尿中濃度比（1263-100 試験）

パラメータ	酵素	カフェイン+TAK-620 (a)（N=15）	カフェイン (a)（N=15）	カフェイン+TAK-620／カフェイン (b)（90%信頼区間）
(1X+1U+AFMU)/17U	CYP1A2	3.88	4.50	0.86 (0.80, 0.92)
AFMU/(1X+1U)	N-アセチルトランスフェラーゼ-2	0.21	0.22	0.96 (0.86, 1.06)
1U/(1X+1U)	キサンチンオキシダーゼ	0.59	0.58	1.02 (1.00, 1.04)

1U：1-メチル尿酸、17U：1,7-ジメチル尿酸、1X：1-メチルキサンチン、AFMU：5-アセチルアミノ-6-ホルミルアミノ-3-メチルウラシル、CYP：チトクローム P450
(a) 幾何平均値
(b) 最小二乗幾何平均値の比
総括報告書 Table 8（5.3.3.4-1）から引用

③ CYP2C9 活性に対する TAK-620 投与の影響

ワルファリンを単独投与時及び TAK-620 と併用投与時の S-ワルファリンの AUC_{∞}の統計解析結果を表 2.7.2.2-18 に示した。

S-ワルファリンの AUC_{∞}の最小二乗幾何平均値の比の 90%信頼区間は 0.80～1.25 の範囲内であった。したがって、CYP2C9 の活性は、TAK-620 400 mg BID の併用投与による影響を受けなかった。

表 2.7.2.2-18　ワルファリンを単独投与時及び TAK-620 と併用投与時の S-ワルファリンの AUC_{∞}（1263-100 試験）

パラメータ（単位）	ワルファリン+TAK-620 (a)（N=16）	ワルファリン (a)（N=16）	ワルファリン+TAK-620／ワルファリン (b)（90%信頼区間）
S-ワルファリンの AUC_{∞} (h*μg/mL) (c)	13.85	13.69	1.01 (0.953, 1.07)

AUC_{∞}：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
(a) 幾何平均値
(b) 最小二乗幾何平均値の比
(c) AUC_{∞}の単位を、治験総括報告書で報告された h*ng/mL から h*μg/mL に変換した。
総括報告書 Table 10（5.3.3.4-1）から引用

④ CYP2C19 活性に対する TAK-620 投与の影響

オメプラゾールを単独投与時及び TAK-620 と併用投与時のオメプラゾールと 5-ヒドロキシオメプラゾールの血漿中濃度比の統計解析結果を表 2.7.2.2-19 に示した。

オメプラゾール／5-ヒドロキシオメプラゾールの血漿中濃度比の最小二乗幾何平均値の比の 90%信頼区間は 1.51～1.92 であり、0.80～1.25 の範囲外であった。オメプラゾール／5-ヒドロキシオメプラゾールの血漿中濃度比が増加したことから、TAK-620 400 mg BID の併用投与により CYP2C19 の活性が阻害される可能性が示された。

しかし、この評価は 1 時点（投与後 2 時間）のオメプラゾール及び 5-ヒドロキシオメプラゾールの血漿中濃度に基づいたものであり、個々のオメプラゾール／5-ヒドロキシオメプラゾールの血漿中濃度比の個体間変動が大きかった（TAK-620 を併用投与時で 0.73～6.35 又

はオメプラゾールを単独投与時で 0.33～3.70）（1263-100 試験総括報告書　Table 10.2.4.1 及び Table 10.2.4.2）。したがって、TAK-620 の併用投与が CYP2C19 の活性に及ぼす影響については、さらなる検討が必要と考え、1263-107 試験を実施した（2.7.2.2.1.5（2）2））。

表 2.7.2.2-19　オメプラゾールを単独投与時及び TAK-620 と併用投与時のオメプラゾール及び 5-ヒドロキシオメプラゾールの血漿中濃度比（1263-100 試験）

パラメータ	オメプラゾール+TAK-620 (b)（N=16）	オメプラゾール (b)（N=16）	オメプラゾール+TAK-620／オメプラゾール (c)（90%信頼区間）
オメプラゾール／5-ヒドロキシオメプラゾールの血漿中濃度比 (a)	1.94	1.13	1.71 (1.51, 1.92)

(a) オメプラゾール 投与後 2 時間のオメプラゾール／5-ヒドロキシオメプラゾールの血漿中濃度比
(b) 幾何平均値
(c) 最小二乗幾何平均値の比
総括報告書 Table 11（5.3.3.4-1）から引用

⑤ CYP2D6 活性に対する TAK-620 投与の影響

デキストロメトルファンを単独投与時及び TAK-620 と併用投与時のデキストロメトルファン／デキストロルファンの尿中濃度比の統計解析結果を表 2.7.2.2-20 に示した。

デキストロメトルファン／デキストロルファンの尿中濃度比の最小二乗幾何平均値の比の 90%信頼区間の上限値（1.41）は 1.25 を上回った。最小二乗幾何平均値の比（1.18）は 1 よりもわずかに高いのみであったものの、TAK-620 の併用投与が CYP2D6 の活性に及ぼす影響については、さらなる評価が必要と考え、デキストロメトルファンを基質とした薬物相互作用試験（SHP620-115 試験）（2.7.2.2.1.5（2）3））でさらに検討した。

表 2.7.2.2-20　デキストロメトルファンを単独投与時及び TAK-620 と併用投与時のデキストロメトルファンとデキストロルファンの尿中濃度比（1263-100 試験）

パラメータ	デキストロメトルファン+TAK-620 (b)（N=16）	デキストロメトルファン (b)（N=16）	デキストロメトルファン+TAK-620／デキストロメトルファン (c)（90%信頼区間）
デキストロメトルファン／デキストロルファンの尿中濃度比 (a)	0.0096	0.0082	1.18 (0.95, 1.41)

(a) デキストロメトルファン／デキストロルファンの尿中濃度比
(b) 幾何平均値
(c) 最小二乗幾何平均値の比
総括報告書 Table 12（5.3.3.4-1）から引用

⑥ CYP3A 活性に対する TAK-620 投与の影響

ミダゾラムを単独投与時及び TAK-620 と併用投与時のミダゾラムの CL/F 及び 1-ヒドロキシミダゾラムの AUC_{∞}の統計解析結果を表 2.7.2.2-21 に示した。

ミダゾラムの CL/F 及び 1-ヒドロキシミダゾラムの AUC_{∞}の最小二乗幾何平均値の比の 90%信頼区間は 1.01～1.24 及び 0.91～1.21 であり、0.80～1.25 の範囲内であった。したがって、CYP3A の活性は、TAK-620 400 mg BID の併用投与による影響を受けなかった。

表 2.7.2.2-21　ミダゾラムを単独投与時及び TAK-620 と併用投与時のミダゾラムの CL/F 及び 1-ヒドロキシミダゾラムの AUC_{∞}（1263-100 試験）

パラメータ（単位）	ミダゾラム+TAK-620 (a)（N=16）	ミダゾラム (a)（N=16）	ミダゾラム+TAK-620／ミダゾラム (b)（90%信頼区間）
ミダゾラムの CL/F (L/h) (c)	104.16	92.50	1.13 (1.01, 1.24)
1-ヒドロキシミダゾラムの AUC_{∞} (h*ng/mL)	31.28	29.53	1.06 (0.91, 1.21)

AUC_{∞}：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、CL/F：見かけの全身クリアランス
(a) 幾何平均値
(b) 最小二乗幾何平均値の比
(c) ミダゾラムの CL/F の単位は mL/h から L/h に変換した。
総括報告書 Table 14（5.3.3.4-1）から引用

2）海外第 1 相ボリコナゾールとの薬物相互作用試験（1263-107 試験）

：添付資料番号 5.3.3.4-4（参考）

1263-107 試験は、健康成人男性及び女性被験者を対象として、TAK-620 が CYP2C19 の基質であるボリコナゾールの薬物動態に影響を及ぼす可能性を評価する、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験である。

被験者に Day -5 はボリコナゾール 400 mg BID を、Day -4～Day 6 はボリコナゾール 200 mg BID を経口投与した。被験者を TAK-620 又はプラセボに 5：1 の比で無作為に割り付け、Day 1～Day 6 にボリコナゾールの投与時に TAK-620 を 400 mg BID 又はプラセボを経口投与した。Day 7 の朝にボリコナゾール及び TAK-620／プラセボを最終投与した。

23 例（TAK-620 群 19 例、プラセボ群 4 例）が試験に組み入れられ、全例が試験を完了した。ボリコナゾール及びその代謝物であるボリコナゾール-N-オキシドの血漿中濃度を評価するため、Day -1 及び Day 7 に投与後 12 時間まで血液検体を採取した。

ボリコナゾールを単独投与時及び TAK-620 と併用投与時のボリコナゾール及びボリコナゾール-N-オキシドの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-22 に示した。

ボリコナゾールを単独投与時と TAK-620 を併用投与時で、ボリコナゾール及びボリコナゾール-N-オキシドの薬物動態パラメータに有意な差は認められなかった。ボリコナゾール及びボリコナゾール-N-オキシドの C_{max} 及び AUC_{last} 並びにボリコナゾール-N-オキシドのボリコナゾールに対する AUC_{last} の比の最小二乗幾何平均値の比の 90%信頼区間はすべて 0.80～1.25 の範囲内であったことから、TAK-620 400 mg BID の併用投与はボリコナゾールの代謝に関与する CYP アイソザイムに実質的な影響を及ぼさないことが示唆された。ボリコナゾールは、CYP2C19 の基質であるとともに、CYP2C9 及び CYP3A の基質でもある。CYP3A の基質であるミダゾラム又は CYP2C9 の基質である S-ワルファリンは、TAK-620 の併用投与による影響を受けなかった（1263-100 試験、2.7.2.2.1.5（2）1））。したがって、本試験の結果から、1263-100 試験（2.7.2.2.1.5（2）1）④）では投与後 2 時間にオメプラゾールと 5-ヒドロキシオメプラゾールの血漿中濃度比の上昇が認められたものの、TAK-620 の併用による CYP2C19 活性の阻害は臨床的に意味のあるものではないことが示唆された。

表 2.7.2.2-22　ボリコナゾールを単独投与時及び TAK-620 と併用投与時のボリコナゾール及びボリコナゾール-N-オキシドの薬物動態パラメータ（1263-107 試験）

パラメータ（単位）	ボリコナゾール+TAK-620 (a) N=19	ボリコナゾール (a) N=19	ボリコナゾール+TAK-620／ボリコナゾール (b) （90%信頼区間）
ボリコナゾール			
AUC_{last} (h*μg/mL) (c)	15.71	16.84	0.933 (0.830, 1.048)
C_{max} (μg/mL) (d)	2.70	2.71	0.996 (0.865, 1.147)
t_{max} (h)	2.0 (1.0, 4.0)	1.5 (1.0, 3.0)	NA
ボリコナゾール-N-オキシド			
AUC_{last} (h*μg/mL) (c)	43.44	41.70	1.042 (0.992, 1.095)
C_{max} (μg/mL) (d)	4.37	4.35	1.005 (0.932, 1.084)
t_{max} (h)	3.0 (0.0, 12.0)	4.0 (1.5, 10.0)	NA
ボリコナゾール-N-オキシド／ボリコナゾール			
AUC_{last} 比	2.77	2.48	1.117 (1.019, 1.225)

AUC_{last}：投与後 0 時間から最終定量可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積、C_{max}：最高血漿中濃度、NA：該当なし、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間
(a) 幾何平均値、ただし t_{max} は中央値（最小値、最大値）
(b) 最小二乗幾何平均値の比
(c) AUC_{last} の単位は h*ng/mL から h*μg/mL に変換した。
(d) C_{max} の単位は ng/mL から μg/mL に変換した。
総括報告書 Table 10.2.5.1、Table 10.2.5.2、Table 10.2.5.4、Table 10.2.6.1、Table 10.2.6.2、Table 10.2.6.4、Table 10.2.7.1 及び Table 10.2.7.3（5.3.3.4-4）から引用

3）海外第 1 相ジゴキシン、デキストロメトルファンとの薬物相互作用試験（SHP620-115 試験）

：添付資料番号 5.3.3.4-6（参考）

SHP620-115 試験は、健康成人男性及び女性被験者を対象として、ジゴキシン（P-gp 基質）及びデキストロメトルファン（CYP2D6 基質）の薬物動態に及ぼす TAK-620 の反復投与の影響を検討する、非盲検、2 期固定投与順序試験である。

被験者に、ジゴキシン 0.5 mg 及びデキストロメトルファン 30 mg を Day 1 に単回経口投与し、その後 7 日間の休薬期間を設けた。Day 8～Day 15 に、TAK-620 を 400 mg BID で経口投与した。Day 13 に、ジゴキシン 0.5 mg 及びデキストロメトルファン 30 mg の単回経口投与並びに TAK-620 の朝の投与を行った。

計 18 例（男性 11 例、女性 7 例）が試験に組み入れられ、その内訳は、CYP2D6 の extensive metabolizer 13 例、CYP2D6 の intermediate metabolizer 5 例であり、17 例が試験を完了した。TAK-620 の血漿中濃度を評価するため、Day 13 の朝の投与後 12 時間まで血液検体を採取した。ジゴキシン、デキストロメトルファン及びその代謝物であるデキストロルファンの血漿中濃度を評価するため、Day 1 及び Day 13 の投与後 72 時間まで血液検体を採取した。

① ジゴキシンに対する影響

ジゴキシンを単独投与時及び TAK-620 と併用投与時のジゴキシンの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-23 に示した。ジゴキシンと TAK-620 を併用投与したとき、ジゴキシンの単独投与と比較して、ジゴキシンの AUC_{∞}及び C_{max} は、それぞれ約 21%及び 25%増加した。

AUC_{∞}及び C_{max} の比の 90%信頼区間の上限はそれぞれ 1.324 及び 1.378 であり、1.25 をわずかに上回った。

表 2.7.2.2-23　ジゴキシンを単独投与時及び TAK-620 と併用投与時のジゴキシンの薬物動態パラメータ（SHP620-115 試験）

パラメータ（単位）	ジゴキシン+TAK-620 (a) (N=18)	ジゴキシン (a) (N=18)	ジゴキシン+TAK-620／ジゴキシン (b) （90%信頼区間）
AUC_{∞} (h*ng/mL)	38.1	31.6	1.206 (1.099, 1.324)
C_{max} (ng/mL)	2.42	1.94	1.248 (1.130, 1.378)
t_{max} (h)	1.0 (0.5, 2.0) (c)	1.0 (0.5, 1.5)	NA

ジゴキシン群はジゴキシン 0.5 mg+デキストロメトルファン 30 mg を経口投与し、ジゴキシン＋TAK-620 群は TAK-620 400 mg+ジゴキシン 0.5 mg+デキストロメトルファン 30 mg を経口投与した。
AUC_{∞}：投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－曲線下面積、C_{max}：最高血漿中濃度、NA：該当なし、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間
(a) 幾何平均値、ただし t_{max} は中央値（最小値、最大値）
(b) 最小二乗幾何平均値の比
(c) n=17
総括報告書 Table 15 及び Table 16（5.3.3.4-6）から引用

② デキストロメトルファン及びデキストロルファンに対する影響

デキストロメトルファンを単独投与時及び TAK-620 と併用投与時の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-24 に示した。

デキストロメトルファンの個々の血漿中濃度は、投与後 5 時間以降に定量限界未満に達したため、ほとんどの被験者でデキストロメトルファンの AUC_{∞}を正確に推定できなかった。また、デキストロメトルファン／デキストロルファンの AUC_{last} 比も、これら 2 つの分析対象物について定量可能な濃度の最終評価時間が異なるため、正しく評価できなかった。したがって、CYP2D6 活性に対する作用の評価は、主にデキストロルファンの薬物動態パラメータに基づいて行った。その結果、デキストロルファンの AUC_{last}、AUC_{∞}及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比の 90%信頼区間はすべて 0.80～1.25 の範囲内であったことから、TAK-620 400 mg BID の併用投与は CYP2D6 基質であるデキストロメトルファンの薬物動態に影響しないことが示された。本試験では、投与後 72 時間までのデキストロルファンの血漿中濃度に基づいて CYP2D6 活性への影響を検討しており、投与後 12 時間までの尿中デキストロメトルファン及びデキストロルファン濃度に基づいて CYP2D6 活性への影響を評価した 1263-100 試験（表 2.7.2.2-20）と比較してより適切な結果が得られたと考えた。

表 2.7.2.2-24　デキストロメトルファンを単独投与時及び TAK-620 と併用投与時のデキストロメトルファン、デキストロルファン及びデキストロメトルファン／デキストロルファン濃度比の薬物動態パラメータ（SHP620-115 試験）

パラメータ（単位）	デキストロメトルファン +TAK-620 (a) （N=18）	デキストロメトルファン (a) （N=18）	デキストロメトルファン ／デキストロルファン (b) （90%信頼区間）
デキストロメトルファン			
AUC_{last} (h*ng/mL)	6.22	7.06	0.882 (0.696, 1.118)
C_{max} (ng/mL)	1.08	1.14	0.944 (0.778, 1.144)
t_{max} (h)	3.0 (2.0, 5.0) (c)	3.0 (1.5, 5.0)	NA
デキストロルファン			
AUC_{last} (h*ng /mL)	2,140	2,200	0.973 (0.949, 0.998)
AUC_{∞} (h*ng /mL)	2,180	2,240	0.971 (0.943, 0.999)
C_{max} (ng/mL)	408	433	0.943 (0.883, 1.007)
t_{max} (h)	2.0 (1.0, 4.0) (c)	2.0 (1.5, 3.0)	NA
デキストロメトルファン ／デキストロルファン			
AUC_{last} 比	0.0029	0.0032	0.905 (0.721, 1.138)

AUC_{∞}：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_{last}：投与後 0 時間から最終定量可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積、C_{max}：最高血漿中濃度、NA：該当なし、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間
(a) 幾何平均値、ただし t_{max} は中央値（最小値、最大値）
(b) 最小二乗幾何平均値の比
(c) n=17
総括報告書 Table 18、Table 19 及び Table 20（5.3.3.4-6）から引用

4）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）

：**添付資料番号 5.3.3.4-3（参考）**

1263-105 試験は、腎移植後安定期の患者を対象として、TAK-620 の安全性及び TAK-620 がタクロリムスの薬物動態に影響を及ぼす可能性を検討する、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験である。

腎移植片の機能が安定し、タクロリムスの BID 投与（12 時間ごと）を維持している計 25 例を対象とした。スクリーニング時に、タクロリムスの BID 投与（12 時間ごと）を遵守するよう、被験者に指導した。被験者は、治験実施医療機関でタクロリムスの朝の投与及び薬物動態評価用検体採取を実施した Day -1 及び Day 7 を除き、治験期間中もこの投与スケジュールを継続した。Day -1 に、被験者を TAK-620 又はプラセボに 4：1 の比で割り付け、TAK-620 400 mg BID 又はプラセボを、Day 1 の朝から Day 6 の夕方の投与までタクロリムスと併用投与し、Day 7 の朝に治験実施医療機関でタクロリムスを投与及び TAK-620／プラセボを最終投与した。

合計 25 例が試験に組み入れられ、そのうち 24 例が試験を完了した。タクロリムスの全血濃度を測定するために Day -1 及び Day 7 の朝の投与前及び投与後 12 時間まで血液検体を採取した。また、TAK-620 の血漿中濃度を評価するために Day 7 の投与前及び投与後 12 時間まで血液検体を採取した。

腎移植後安定期の患者におけるタクロリムスを単独投与時及び TAK-620 と併用投与時のタクロリムスの血中濃度に基づく薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-25 に示した。

タクロリムスと TAK-620 を併用投与時では、タクロリムスを単独投与時と比較して、タクロリムスの C_{max}、AUC_{τ} 及び C_{trough} はそれぞれ約 38%、51%及び 57%上昇／増加し、タクロリムスの t_{max} の中央値は 1.5 時間から 2.0 時間へわずかに遅延した。

表 2.7.2.2-25　腎移植後安定期の患者におけるタクロリムスを単独投与時及び TAK-620 と併用投与時のタクロリムスの薬物動態パラメータ（1263-105 試験）

パラメータ（単位）	タクロリムス+TAK-620 (a)（N=20）	タクロリムス (a)（N=20）	タクロリムス+TAK-620／タクロリムス (b)（90%信頼区間）
AUC_{τ} (h*ng/mL)	166	110	1.511 (1.386, 1.648)
C_{max} (ng/mL)	26.1	19.0	1.376 (1.202, 1.574)
C_{trough} (ng/mL)	8.82	5.64	1.566 (1.409, 1.740)
t_{max} (h)	2.0 (1.0, 3.0)	1.5 (0.5, 3.0)	NA

AUC_{τ}：1 投与間隔内の血漿中濃度－時間曲線下面積、C_{max}：最高血中濃度、C_{trough}：血中トラフ濃度、NA：該当なし、t_{max}：最高血中濃度到達時間
(a) 幾何平均値、ただし t_{max} は中央値（最小値、最大値）
(b) 最小二乗幾何平均値の比
総括報告書 Table 10.2.5.3、Table 10.2.5.5、Table 10.2.8.1、Table 10.2.9.2 及び Table 10.2.11.2（5.3.3.4-3）から引用

腎移植後安定期の患者における TAK-620 を 400 mg BID で反復経口投与したときの TAK-620 の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-26 に示した。

本試験で得られた TAK-620 の定常状態における曝露量は、健康被験者〔1263-110 試験及び 1263-100 試験（2.7.2.2.1.5（1）及び（2））〕及び HIV 感染者〔CMAA1003 試験（2.7.2.2.1.1（1））〕を対象とした過去の試験の結果と一致していた。

表 2.7.2.2-26　腎移植後安定期の患者における TAK-620 を 400 mg の用量で反復経口投与したときの TAK-620 の薬物動態パラメータ（1263-105 試験）

パラメータ（単位）	TAK-620 400 mg BID Day 7 (N=20)
AUC_{last} (h*μg/mL)	117 (34.9)
C_{max} (μg/mL)	20.4 (33.6)
t_{max} (h)	1.5 (0.0, 4.0)
$t_{1/2z}$ (h)	4.61 (23.9)
CL/F (L/h)	3.81 (32.3)

平均値（%CV）、ただし t_{max} は中央値（最小値、最大値）
%CV：変動係数、AUC_{last}：投与後 0 時間から最終定量可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積、BID：1 日 2 回、CL/F：見かけの全身クリアランス、C_{max}：最高血漿中濃度、$t_{1/2z}$：終末相における消失半減期、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間
総括報告書 Table 10.2.12.1（5.3.3.4-3）から引用

2.7.2.2.1.6 薬力学試験

（1）海外第 1 相 QT/QTc 評価試験（1263-108 試験）

：添付資料番号 5.3.4.1-1（参考）

1263-108 試験は、健康成人男性及び女性被験者を対象として、心電図パラメータ〔特に、補正した QT 間隔（QTc）延長〕に対する TAK-620 の影響を検討する、単回投与、無作為化、第 1 相、プラセボ及び陽性対照、4 期クロスオーバー試験である。

被験者を投与順序 1～4 のうちの 1 つに無作為に割り付け、4 つの各投与期で、一晩絶食後、プラセボ（投与 A）、TAK-620 100 mg（投与 B）、TAK-620 1,200 mg（投与 C）、又はモキシフロキサシン 400 mg（投与 D、陽性対照）を経口投与した。モキシフロキサシンの投与は単盲検下、TAK-620 及びプラセボの投与は二重盲検下で実施した。各投与期の間に、4 日間以上 14 日間以下の休薬期間を設けた。

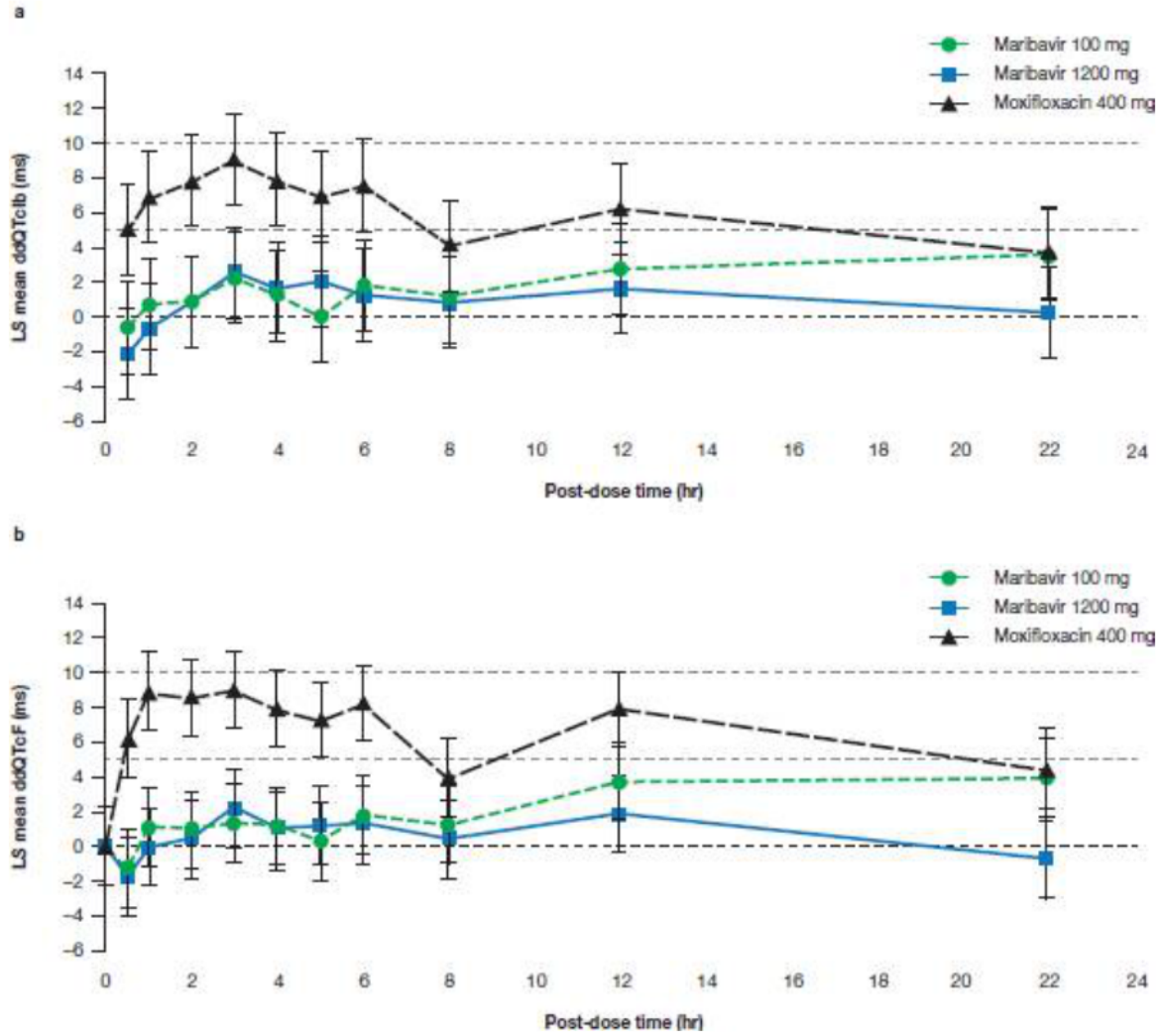
52 例が試験に組み入れられ、50 例が試験を完了した。各治験薬投与後 22 時間にわたり、TAK-620 及び VP 44469 の薬物動態評価を実施し、デジタル 12 誘導ホルター心電図をモニタリングした。

TAK-620 が QTc に及ぼす作用を検討するため、時間を一致させたベースライン値で補正した被験者ごとの QTc のプラセボとの差（ddQTcIb）又は時間を一致させたベースライン値で補正した Fridericia 補正法 QTc のプラセボとの差（ddQTcF）を従属変数、TAK-620 の濃度を固定効果、被験者を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて、濃度－QTc 解析を実施した。そして、濃度－QTc 解析で構築したモデルから得られた傾き及び切片の平均値の推定値を用いて、TAK-620 を推奨用量である 400 mg BID で経口投与したときの C_{max} の実測値の幾何平均値に対する ddQTcIb 及び ddQTcF の予測値及び 90%信頼区間を算出した。

1）デジタル 12 誘導心電図

時間を一致させた心電図解析ではいずれの時点でも、TAK-620 を 100 及び 1,200 mg の用量で経口投与したときの ddQTcIb の平均値の両側 90%信頼区間の上限値は 10 msec 未満であり（ICH E14 ガイドライン）[7][8]、心室再分極に臨床的に意味のある影響がないことが示された（図 2.7.2.2-10、パート a）。モキシフロキサシンを経口投与したときの ddQTcIb については、モキシフロキサシンの t_{max} 付近と思われる複数の時点で ddQTcIb の信頼区間の下限値が 5 msec を超え、試験の感度が実証された。

また、TAK-620 1,200 mg を経口投与したきの ddQTcF の平均値について、ddQTcIb と同様の結果が得られた（図 2.7.2.2-10、パート b）。



Error bars represent 2-sided 90% confidence intervals. Dashed horizontal lines are reference lines depicting 0, 5, and 10 msec.
ddQTcF：時間を一致させたベースライン値で補正した Fridericia 補正法 QTc のプラセボとの差、ddQTcIb：時間を一致させたベースライン値で補正した被験者ごとの QTc のプラセボとの差、ECG：心電図、LS：最小二乗、QTc：補正した QT 間隔
総括報告書 Addendum 1　Figure 2（5.3.4.1-1）から引用

図 2.7.2.2-10　TAK-620 100 若しくは 1,200 mg 又はモキシフロキサシン 400 mg を経口投与したときの ddQTcIb（パート a）又は ddQTcF（パート b）の推移の比較（1263-108 試験）

濃度－QTc 解析の結果、TAK-620 の血漿中濃度の上昇に伴う QTc の延長は認められなかった（1263-108 試験総括報告書 Addendum 1　Figure 1）。TAK-620 の推奨用量である 400 mg BID で経口投与したときの TAK-620 の C_{max} の幾何平均値 16.5 µg/mL（SHP620-202 試験総括報告書　Table 18）において、ddQTcIb 及び ddQTcF のモデルからの予測値（90%信頼区間）はそれぞれ 1.1255 msec（[-0.1612, 2.4122] msec）及び 0.9308 msec（[-0.4889, 2.3504] msec）であり、ddQTcIb 及び ddQTcF の 90%信頼区間の上限値は 10 msec 未満であったことから、TAK-620 は QTc に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示された。

2）TAK-620 及び VP 44469 の薬物動態評価

TAK-620 の用量を 100 mg から 1,200 mg へ増加したとき、TAK-620 の C_{max} の平均値は約 8.8 倍上昇し、AUC_{last} 及び AUC_{∞} の平均値は約 18 倍増加した（表 2.7.2.2-27）。同様に、TAK-620 の用量を 100 mg から 1,200 mg へ増加したとき、VP 44469 の C_{max} の平均値は約 7.3 倍上昇し、AUC_{last} 及び AUC_{∞} の平均値はそれぞれ約 19 倍及び 10 倍増加した。本試験で得られた薬物動態パラメータは、健康被験者を対象とした過去の試験での結果と同様であった。本試験で、推奨用量を超える用量である 1,200 mg で TAK-620 を経口投与したときの TAK-620 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（表 2.7.2.2-28）。

表 2.7.2.2-27　TAK-620 及び VP 44469 の薬物動態パラメータ（1263-108 試験）

	TAK-620		VP 44469	
パラメータ（単位）	TAK-620 100 mg (N=50)	TAK-620 1,200 mg (N=50)	TAK-620 100 mg (N=50)	TAK-620 1,200 mg (N=50)
AUC_{last} (h*μg/mL)	16.8 (45.7)	307 (34.2)	2.12 (41.8)	40.9 (23.8)
AUC_{∞} (h*μg/mL)	18.4 (46.0)	335 (39.1)	4.80 (16.2) (a)	49.8 (22.0) (b)
C_{max} (μg/mL)	4.18 (33.8)	36.9 (29.3)	0.425 (29.4)	3.12 (31.9)
t_{max} (h)	1.00 (0.500, 4.03)	3.00 (1.00, 6.00)	2.02 (1.00, 6.00)	4.00 (2.00, 12.0)
$t_{1/2z}$ (h)	2.95 (43.0)	5.66 (34.8)	3.71 (13.5) (c)	8.83 (26.2) (d)

平均値（%CV）、ただし t_{max} は中央値（最小値、最大値）
被験者番号 [redacted] 及び [redacted] は、それぞれ TAK-620 100 及び 1,200 mg 群の記述統計量から除外した。
%CV：変動係数、AUC_{last}：投与後 0 時間から最終定量可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積、AUC_{∞}：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、C_{max}：最高血漿中濃度、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、$t_{1/2z}$：終末相における消失半減期
(a) n=3
(b) n=31
(c) n=8
(d) n=38
総括報告書 Table 10.2.3a-3、Table 10.2.3a-4、Table 10.2.3b-3 及び Table 10.2.3b-4（5.3.4.1-1）から引用

2.7.2.2.1.7 造血幹細胞移植及び固形臓器移植における CMV 感染／感染症患者を対象とした試験

（1）海外第 2 相造血幹細胞移植又は固形臓器移植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）

：添付資料番号 5.3.5.2-1（評価）

SHP620-202 試験は、12 歳以上の造血幹細胞移植（HSCT）又は固形臓器移植（SOT）レシピエントを対象に、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／感染症の治療薬として TAK-620 を投与する、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。

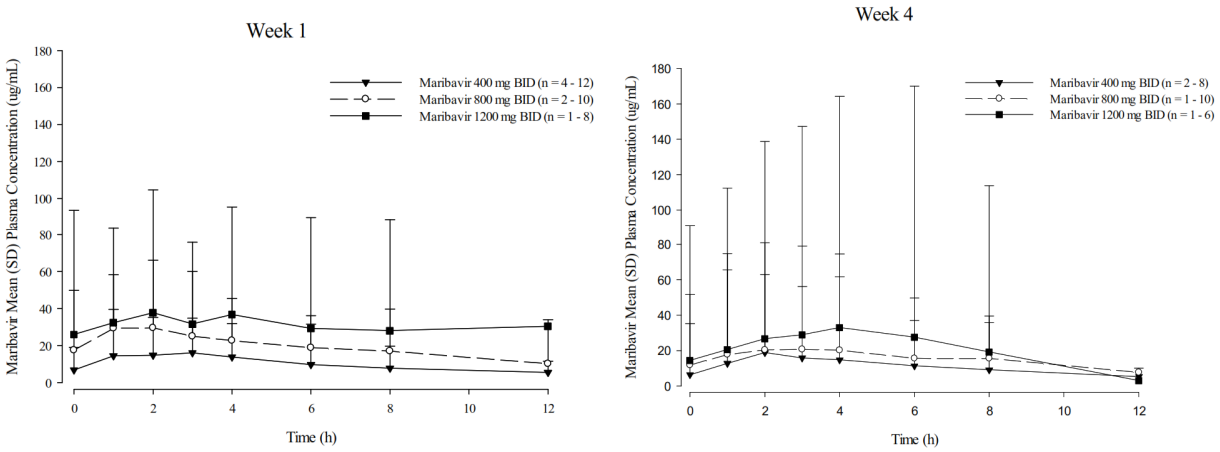
被験者を移植の種類（HSCT 又は SOT）により層別し、TAK-620 を 400、800 又は 1,200 mg BID の 3 用量のいずれかに 1：1：1 の比で無作為に割り付け、最長 24 週間経口投与した。少なくとも Week 3 及び Week 6 にウイルス学的効果が得られている被験者のみ、それぞれ Week 3 及び Week 6 以降も治験薬投与を継続した。Week 6 以降も投与を継続した被験者については、CMV DNA 量を定量下限未満まで減少させるため及び／又は CMV 感染

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。

120 例が無作為化され、27 例が投与を完了した。TAK-620 の薬物動態解析のため、Day 8（Week 1）、Day 15（Week 2）、Week 4、Week 6、Week 12 及び Week 24 の投与前及び投与後 2～4 時間に血液検体を採取した。特定の実施医療機関では、Week 1 及び Week 4 に、投与後 8 時間まで及び任意で投与後 12 時間に、追加の血液検体を採取した。

ノンコンパートメント解析に基づく薬物動態評価の結果を以下に示した。なお、第 2 相母集団薬物動態及び曝露－有効性解析は、それぞれ 2.7.2.3.3.1 及び 2.7.2.3.4.1（1）に示した。

多数回採血により薬物動態プロファイルを評価した幹細胞移植（SCT）又は SOT 患者における Week 1 及び Week 4 の TAK-620 の投与群別の平均血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-11 に、薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-28 に示した。



Error bars indicate standard deviations.
BID：1 日 2 回、SCT：幹細胞移植、SD：標準偏差、SOT：固形臓器移植
総括報告書 Figure 2（5.3.5.2-1）から引用

図 2.7.2.2-11　多数回採血により薬物動態プロファイルを評価した SCT 又は SOT 患者における Week 1 及び Week 4 の TAK-620 の平均血漿中濃度推移（SHP620-202 試験）

TAK-620 を 400、800 又は 1,200 mg BID で経口投与したとき、TAK-620 は t_{max} の中央値 1.52～3.48 時間で C_{max} に達し、Day 8（Week 1）までに定常状態に達すると考えられた（表 2.7.2.2-28）。Week 1 及び Week 4 のいずれにおいても、TAK-620 の C_{max} 及び AUC_{last} の平均値は用量比を下回る増加を示した。400 mg BID から 1,200 mg BID の用量比 3 倍の増加に対して、TAK-620 の C_{max} 及び AUC_{last} はそれぞれ 2.4 倍及び 2.6 倍（Week 1）、2.0 倍及び 2.3 倍（Week 4）の増加であった。すべての用量範囲並びに Week 1 及び Week 4 のいずれの検体採取期間においても、TAK-620 の $t_{1/2z}$ の平均値は 4.32～7.77 時間の範囲であった。

表 2.7.2.2-28　TAK-620 400、800 又は 1,200 mg BID を経口投与したときの TAK-620 の薬物動態パラメータ（SHP620-202 試験）

Week 1	TAK-620		
パラメータ（単位）	400 mg BID (N=12)	800 mg BID (N=10)	1,200 mg BID (N=8)
AUC_{last} (h*μg/mL)	100 (50.2)	179 (38.9)	264 (55.7)
t_{last} (h)	8.00 (4.00, 12.7)	7.99 (2.92, 12.0)	8.00 (7.87, 12.0)
C_{max} (μg/mL)	18.5 (39.9)	35.1 (34.2)	45.1 (47.1)
t_{max} (h)	2.98 (0.92, 11.8)	1.54 (0.00, 7.98)	2.98 (0.00, 6.00)
C_{trough} (μg/mL)	5.54 (40.3) (a)	9.79 (89.1) (b)	30.5 (c)
$t_{1/2z}$ (h)	5.56 (69.2) (d)	6.08 (57.8) (e)	7.77 (46.2) (f)
Week 4	TAK-620		
パラメータ（単位）	400 mg BID (N=8)	800 mg BID (N=10)	1,200 mg BID (N=6)
AUC_{last} (h*μg/mL)	90.9 (70.8)	139 (44.1)	207 (78.1)
t_{last} (h)	7.90 (1.08, 12.0)	8.00 (5.92, 12.0)	8.00 (7.75, 12.0)
C_{max} (μg/mL)	17.8 (46.9)	25.0 (38.8)	35.6 (72.4)
t_{max} (h)	1.52 (1.02, 3.17)	3.01 (1.00, 8.00)	3.48 (1.75, 4.05)
C_{trough} (μg/mL)	5.33 (16.4) (b)	7.64 (c)	3.07 (c)
$t_{1/2z}$ (h)	4.32 (28.9) (g)	6.34 (22.3) (g)	5.33 (47.8) (f)

平均値（%CV）（t_{max} 及び t_{last} を除く）、ただし t_{max} 及び t_{last} は中央値（最小値、最大値）
%CV：変動係数、AUC_{last}：投与後 0 時間から最終定量可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積、BID：1 日 2 回、C_{max}：最高血漿中濃度、C_{trough}：血漿中トラフ濃度、$t_{1/2z}$：終末相における消失半減期、t_{last}：最終定量可能時点、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間
(a) n=4
(b) n=2
(c) n=1
(d) n=6
(e) n=7
(f) n=3
(g) n=5
総括報告書 Table 18 及び Listing 12.3.11.2（5.3.5.2-1）から引用

（2）海外第 2 相 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）

：添付資料番号 5.3.5.1-1（参考）

SHP620-203 試験は、HSCT 又は SOT レシピエントにおける臓器障害を伴わない CMV 感染患者を対象に、CMV 感染の治療薬として TAK-620 又はバルガンシクロビルを投与する、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。

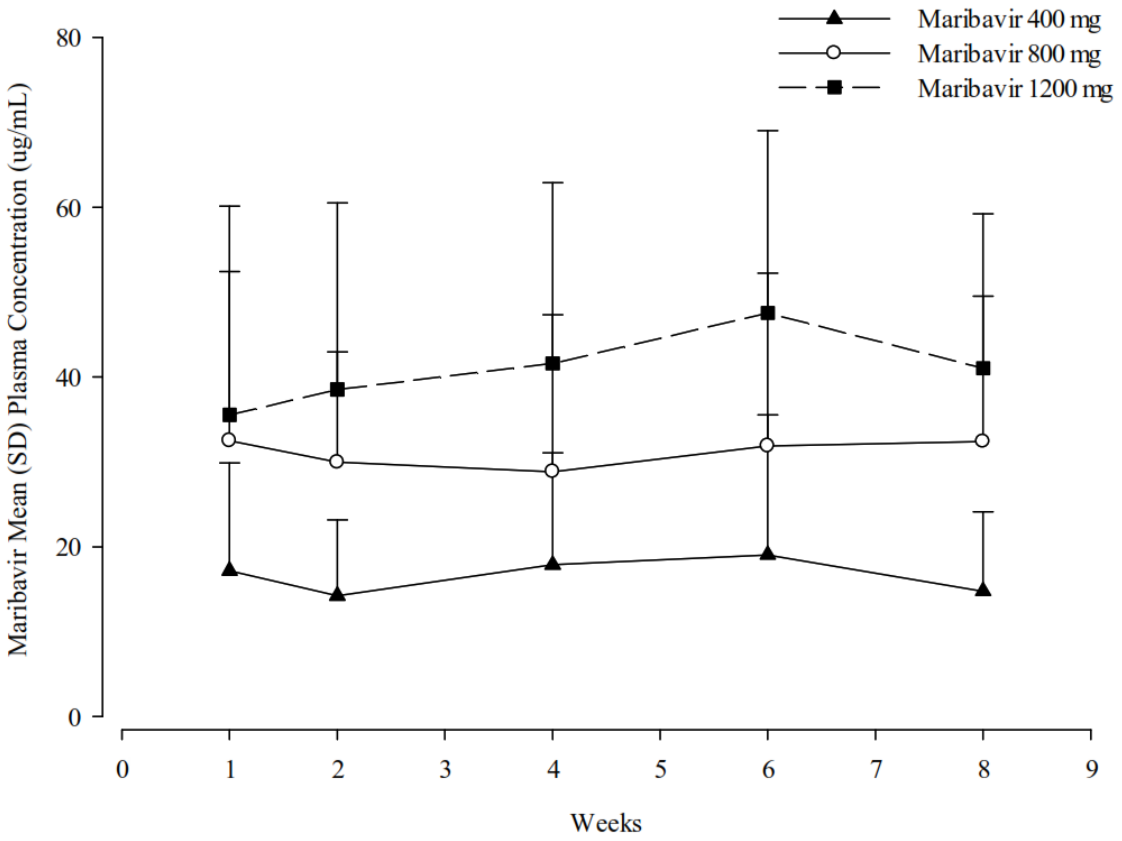
被験者を移植の種類（HSCT 又は SOT）により層別し、TAK-620 の 400、800 若しくは 1,200 mg BID のうち 1 用量又はバルガンシクロビル〔Week 1～3：900 mg BID、Week 3～：900 mg QD（腎機能に応じて投与量を調整）〕のいずれかに 1：1：1：1 の比で無作為に割り付け、最長 12 週間、経口投与した。

161 例が試験に組み入れられ、47 例が投与を完了した。TAK-620 の薬物動態解析のため、Day 8（Week 1）、Day 15（Week 2）、Week 4、Week 6、及び Week 12 の投与後 2～4 時間に血液検体を採取した。特定の実施医療機関では、Week 1 及び Week 4 に、投与後 8 時間まで及び任意で投与後 11 時間に、追加の血液検体を採取した。

投与後約 2 時間の TAK-620 の平均血漿中濃度推移及びノンコンパートメント解析に基づく薬物動態評価の結果を以下に示した。なお、第 2 相試験成績に基づく母集団薬物動態及び曝露－有効性解析は、それぞれ 2.7.2.3.3.1 及び 2.7.2.3.4.1（1）に示した。

Week 1、2、4、6 及び 8 の投与後約 2 時間の TAK-620 の平均血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-12 に示した。

TAK-620 400、800 及び 1,200 mg BID を経口投与したとき、Day 8 までに定常状態に達すると考えられた。400 mg BID から 1,200 mg BID の用量比 3 倍の増加に対して、Week 1、2、4、6 及び 8 の投与後 2 時間の TAK-620 の血漿中濃度は 2.1～2.8 倍増加した。



Error bars indicate standard deviations.
SD：標準偏差
総括報告書 Figure 3（5.3.5.1-1）から引用

図 2.7.2.2-12　Week 1、2、4、6 及び 8 の投与後約 2 時間の TAK-620 の平均血漿中濃度推移（SHP620-203 試験）

Day 8、10、28 又は 29 に多数回採血により薬物動態プロファイルを評価し、被験者ごとの TAK-620 の薬物動態パラメータを少数の被験者（400 mg BID 群：3 例、800 及び 1,200 mg BID 群：各 1 例）から算出した（SHP620-203 試験総括報告書　Table 18）。これらのパラメータは SHP620-202 試験で得られた結果（表 2.7.2.2-28）と概ね一致していた。

（3）国内第 3 相 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）

：添付資料番号 5.3.5.2-2（評価）

TAK-620-3001 試験は、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第 3 相、多施設共同、非盲検試験である。

HSCT 又は SOT 患者における無症候性 CMV 感染患者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／感染症を有する患者を対象とした。

本試験は、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。

適格性が確認された被験者に TAK-620 400 mg BID を 8 週間投与した。

本試験では 61 例が試験に組み入れられ、41 例に治験薬が投与された。薬物動態解析対象集団には、TAK-620 を投与した被験者で、薬物動態評価用検体を採取した 41 例を含めた。TAK-620 の薬物動態解析のため、Visit 3（Week 1）、Visit 6（Week 4）及び Visit 10（Week 8）の朝の投与前、並びに Visit 3 及び Visit 10 のみ朝の投与後 2～4 時間に血液検体を採取した。少数回採血に基づき、各被験者における薬物動態評価のための各来院時の朝の投与前の C_{trough} を評価し、各被験者の C_{trough} の平均値を算出した。C_{trough} の平均値と CMV 血症消失の関係をグラフにより検討した。

これらの血漿中濃度データを用いて、母集団薬物動態解析を行った（2.7.2.3.3.3）。

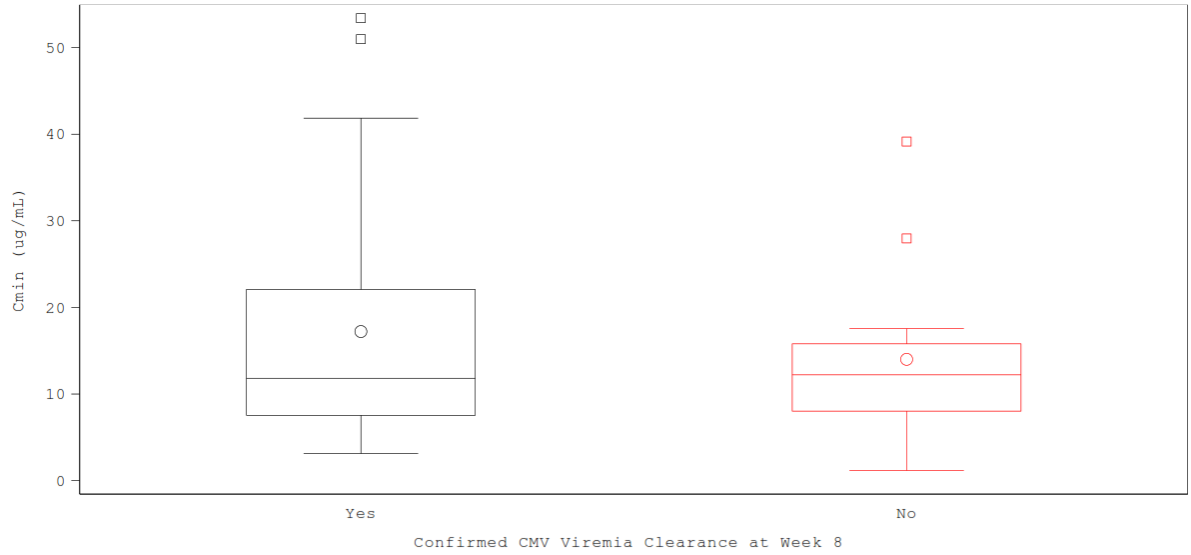
各来院時の C_{trough} の推移を表 2.7.2.2-29 に示す。TAK-620 を 400 mg BID で経口投与したとき、TAK-620 の Week 1、Week 4 及び Week 8 の C_{trough} の平均値は、それぞれ 14.278、18.073 及び 16.659 µg/mL とほぼ一定で推移した。TAK-620 の C_{trough} の個体間変動は大きく、%CV は 84.99%～100.65%であった。

また、Week 8 の CMV 血症消失別の C_{trough} に明らかな差は認められなかった（図 2.7.2.2-13）。

表 2.7.2.2-29　TAK-620 400 mg BID を経口投与したときの TAK-620 の薬物動態パラメータ（TAK-620-3001 試験）（薬物動態解析対象集団）

	TAK-620 (N=41)		
パラメータ（単位）	Week 1 (n=36)	Week 4 (n=31)	Week 8 (n=29)
C_{trough} (µg/mL)	14.278 (88.26)	18.073 (100.65)	16.659 (84.99)

平均値（%CV）
%CV：変動係数、BID：1 日 2 回、C_{trough}：血漿中トラフ濃度
総括報告書 Table 14.2.2.7（5.3.5.2-2）から引用



C_{min} values from Week 1 to Week 8 were averaged. C_{min} values that were below the LLOQ were imputed with ½ LLOQ.
The bottom and top box lines represent the lower and upper quantiles, Q1 and Q3, respectively with the median represented by the middle boxline. Bottom whisker presents the smallest value inside Q1 – 1.5 x IQR. Top whisker presents the largest value inside Q3 + 1.5 x IQR. The means are presented by circle markers and the outliers are presented by square markers.
C_{min}：血漿中トラフ濃度、CMV：サイトメガロウイルス、C_{trough}：血漿中トラフ濃度、IQR：四分位範囲、LLOQ：定量下限、Q1：第 1 四分位数、Q3：第 3 四分位数
総括報告書 Figure 14.2.4.1（5.3.5.2-2）から引用

図 2.7.2.2-13　Week 8 の CMV 血症消失別の C_{trough}（TAK-620-3001 試験）

（4）海外第 3 相 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）

：添付資料番号 5.3.5.1-2（評価）

SHP620-303 試験は、HSCT 及び SOT レシピエントにおける既存の抗 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／感染症の患者を対象として、治験担当医師が選択する他の抗 CMV 薬（以下、IAT）と比較して TAK-620 の有効性及び安全性を検討する、第 3 相、多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照試験である。

本試験は、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。

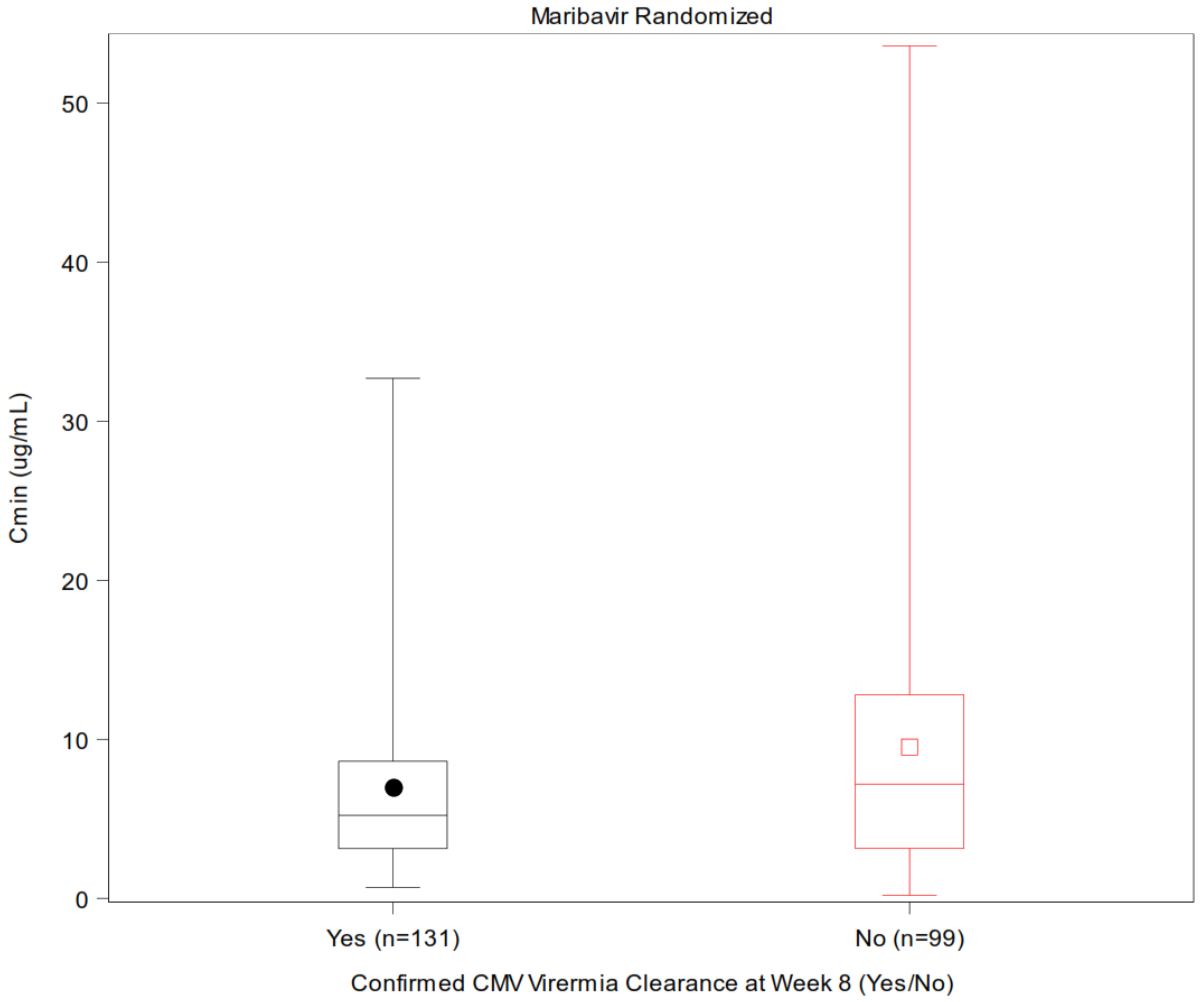
117 例及び 235 例を、それぞれ IAT 及び TAK-620（以下、試験治療）に無作為に割り付けた。TAK-620 の薬物動態解析対象集団には、TAK-620 又はレスキュー療法として TAK-620 を投与した被験者で、TAK-620 の薬物動態評価用検体を採取した 254 例（TAK-620 群：232 例、IAT 群：22 例）（72.2%）を含めた。TAK-620 の薬物動態解析のため、Visit 3（Week 1）、Visit 6（Week 4）及び Visit 10（Week 8）の朝の投与前、並びに Visit 3 及び Visit 10 のみ朝の投与後 2～4 時間に血液検体を採取した。少数回採血に基づき、各被験者における薬物動態評価のための各来院時の朝の投与前の C_{trough} を評価し、各被験者の C_{trough} の平均値を算出した。C_{trough} の平均値と主要評価項目及び主要な副次評価項目の関係をグラフにより検討し、ロジスティック回帰を用いて評価した。

少数回採血による血漿中濃度の実測値に基づく薬物動態及び曝露－反応関係の評価の結果を以下に示した。なお、SHP620-303 試験のデータを含む海外第 3 相試験の母集団薬物動態解析は 2.7.2.3.3.2 に示し、母集団薬物動態モデルから得られた post-hoc 推定値に基づく薬物動態の曝露量を用いた有効性及び安全性の曝露－反応解析は、それぞれ 2.7.2.3.4.1（2）及び 2.7.2.3.4.2（3）に示した。

試験治療又はレスキュー療法として TAK-620 400 mg BID を 8 週間経口投与したとき、投与後 2～4 時間の TAK-620 の血漿中濃度はすべての期間を通じて同程度であり、平均値は 16.4～21.1 µg/mL であった。

TAK-620 400 mg BID を 8 週間経口投与したときの TAK-620 の C_{trough} の平均値は、試験治療として TAK-620 を投与した被験者（TAK-620 群）において Week 1、Week 4 及び Week 8 でそれぞれ 8.77、7.59 及び 7.19 µg/mL、レスキュー療法として TAK-620 を投与した被験者（TAK-620 レスキュー群）においてレスキュー療法として TAK-620 を投与開始後 1、4 及び 8 週でそれぞれ 8.57、5.75、5.64 µg/mL であった。TAK-620 の C_{trough} の個体間変動は大きく、%CV は 69.4%～93.0%であった（SHP620-303 試験総括報告書　Table 14.2.5.1）。

Week 8 の CMV 血症消失別の C_{trough} に明らかな差は認められず（図 2.7.2.2-14）、C_{trough} は主要評価項目を達成する確率と相関しないことが示唆された。また、有効性の主要評価項目（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）のロジスティック回帰分析において、C_{trough} と有効性評価項目との間に負の関係（オッズ比が 1 未満）が認められたが、オッズ比はすべて 1 に近く（0.889～0.949）（SHP620-303 試験総括報告書 Table 14.2.5.3.1 及び Table 14.2.5.5.1）、臨床的に意味のあるものではないと考えられた。層別因子（移植の種類及びベースラインの血漿中 CMV DNA 量）で調整した後にロジスティック回帰分析を再度実施したときも同様の結果が認められた。これらの結果は、母集団薬物動態に基づく TAK-620 の曝露量を用いた SHP620-303 試験の曝露－有効性解析の結果と一致していた（2.7.2.3.4.1（2））。



C_{min} values at Week 1, Week 4, and Week 8 were averaged for use in the PK/PD analysis model. C_{min} values that were below the LLOQ were imputed with ½ LLOQ.
The bottom and top box lines represent the lower and upper quartiles, Q1 and Q3, respectively with the median represented by the middle box line. Top and bottom whiskers present the minimum and maximum values, respectively. The mean is presented by circle and square markers. Analysis is based on the primary concentration dataset. The primary plasma maribavir concentration dataset includes all plasma maribavir concentrations. Missing PK sampling times are imputed according to the sparse sampling schedule (primary concentration dataset).
C_{min}：血漿中トラフ濃度、CMV：サイトメガロウイルス、C_{trough}：血漿中トラフ濃度、LLOQ：定量下限、PD：薬力学、PK：薬物動態、Q1：第 1 四分位数、Q3：第 3 四分位数
総括報告書 Figure 14.2.4.5（5.3.5.1-2）から引用

図 2.7.2.2-14　Week 8 の CMV 血症消失別の C_{trough}（SHP620-303 試験）

（5）海外第 3 相 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）

：添付資料番号 5.3.5.1-3（参考）

SHP620-302 試験は、HSCT レシピエントにおける無症候性 CMV 感染患者を対象として、バルガンシクロビルと比較して TAK-620 の有効性及び安全性を検討する、第 3 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、実薬対照試験である。

本試験は、最長 2 週間のスクリーニング期、8 週間の二重盲検ダブルダミー投与期、及び 12 週間の追跡調査期で構成された。

被験者を以下の基準で層別し、TAK-620 400 mg BID 又はバルガンシクロビル（適格性判定時の CLcr に基づき、900 mg BID、450 mg BID 又は 450 mg QD）に 1：1 の比で無作為に割り付けた。バルガンシクロビルの投与量は腎機能障害又は好中球減少症により調整することを可能とした。

・治験実施医療機関又は中央検査機関の定量的ポリメラーゼ連鎖反応検査によるベースライン前の CMV DNA 量〔高値：全血で 27,300 IU/mL 以上又は血漿で 9,100 IU/mL 以上、低値：全血で 2,730 IU/mL 以上 27,300 IU/mL 未満又は血漿で 910 IU/mL 以上 9,100 IU/mL 未満、非常に低値：全血で 2,730 IU/mL 未満又は血漿で 910 IU/mL 未満（高リスクの感染を有する被験者）〕

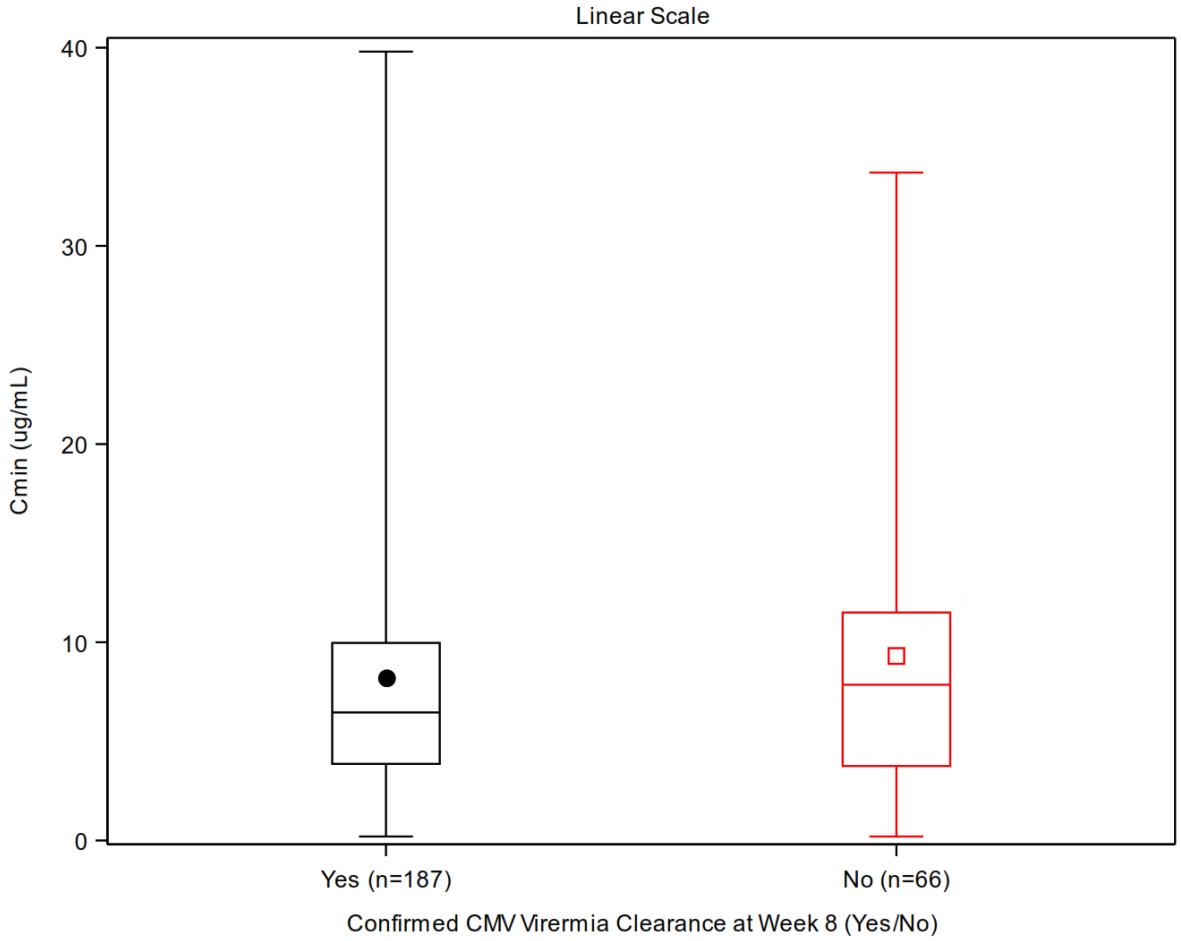
・ベースライン時の急性移植片対宿主病の有無

本試験では 553 例（TAK-620 群：276 例及びバルガンシクロビル群：277 例）が無作為化され、547 例（TAK-620 群 273 例及びバルガンシクロビル群 274 例）に治験薬が投与された。薬物動態解析対象集団には、TAK-620 を投与した被験者で、薬物動態評価用検体を採取した 258 例を含めた（SHP620-302 試験総括報告書　Table 14.1.1.1）。また、TAK-620 を投与した被験者で、多数回採血により Visit 3/Week 1 に薬物動態評価用検体を採取した 16 歳以上 18 歳未満の青年期の被験者（以下、青年被験者）1 例を薬物動態解析対象集団に含めた。TAK-620 の薬物動態解析のため、Visit 3（Week 1）、Visit 6（Week 4）及び Visit 10（Week 8）の朝の投与前、並びに Visit 3 及び Visit 10 のみ朝の投与後 2～4 時間に血液検体を採取した。また、青年被験者においては、Visit 3（Week 1）、Visit 6（Week 4）及び Visit 10（Week 8）の朝の投与前、Visit 3 の朝の投与後 1、2、3、4、6、8 及び 12 時間並びに Visit 10 の朝の投与後 2～4 時間に血液検体を採取した。少数回採血に基づき、各被験者における薬物動態評価のための各来院時の朝の投与前の C_{trough} を評価し、各被験者の C_{trough} の平均値を算出した。C_{trough} の平均値と CMV 血症消失の関係をグラフにより検討した。

少数回採血による血漿中濃度の実測値に基づく薬物動態及び曝露－反応解析の結果並びに多数回採血により算出した薬物動態パラメータを以下に示した。なお、SHP620-302 試験のデータを含む海外第 3 相試験の母集団薬物動態解析は 2.7.2.3.3.2 に示した。

TAK-620 を 400 mg BID で経口投与したとき、TAK-620 の Week 1、Week 4 及び Week 8 の C_{trough} の平均値は、それぞれ 9.17、8.71 及び 7.02 µg/mL であった。TAK-620 の C_{trough} の個体間変動は大きく、%CV は 83.9%～105.6%であった（SHP620-302 試験総括報告書 Table 14.2.5.4）。

Week 8 の CMV 血症消失別の C_{trough} に明らかな差は認められず（図 2.7.2.2-15）、C_{trough} は主要評価項目を達成する確率と相関しないことが示唆された。



C_{min} values at Week 1, Week 4, and Week 8 were averaged for use in the analysis model. C_{min} values that were below the LLOQ were imputed with ½ LLOQ. The lower limit of quantification for maribavir is <0.200 µg/mL.
The bottom and top box lines represent the lower and upper quartiles, Q1 and Q3, respectively with the median represented by the middle box line. Top and bottom whiskers present the minimum and maximum values, respectively. The mean is presented by circle and square markers.
Analysis is based on the primary concentration dataset. The primary plasma maribavir concentration dataset includes all plasma maribavir concentrations. Missing PK sampling times are imputed according to the sparse sampling schedule (primary concentration dataset).
C_{min}：血漿中トラフ濃度、CMV：サイトメガロウイルス、C_{trough}：血漿中トラフ濃度、LLOQ：定量下限、PK：薬物動態、Q1：第 1 四分位数、Q3：第 3 四分位数
総括報告書 Figure 14.2.4.6（5.3.5.1-3）から引用

図 2.7.2.2-15　Week 8 の CMV 血症消失別の C_{trough}（SHP620-302 試験）

なお、多数回採血を実施した青年被験者 1 例において、TAK-620 400 mg BID 経口投与後の Week 1 の AUC_{τ} 及び C_{max} はそれぞれ 161 h*µg/mL 及び 22.0 µg/mL、t_{max} は投与後 0.92 時間、CL/F 及び V_z/F はそれぞれ 2.49 L/h 及び 18.3 L であった（SHP620-302 試験総括報告書 Table 14.2.5.7）。青年被験者 1 例におけるこれらの薬物動態パラメータの値は、他の試験での成人における実測値の範囲内であった。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 概要

TAK-620 の臨床薬理試験として、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、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。また、TAK-620 の薬物動態特性及び TAK-620 の薬物動態に影響を及ぼす要因を明らかにするために、母集団薬物動態解析を実施した（2.7.2.3.3）。母集団薬物動態解析で得られた推定値を用いて曝露－反応解析を行い、CMV 感染を有する移植患者における曝露－有効性及び曝露－安全性の関係を評価した（2.7.2.3.4）。さらに、CYP3A4 を介した薬物相互作用及び BCRP を介した薬物相互作用について、PBPK モデルを用いて検討した（2.7.2.3.5）。

本項では、母集団薬物動態、曝露－反応解析及び PBPK 解析についての結果を示し、非臨床薬物動態試験及び臨床薬理試験結果も併せて、TAK-620 の薬物動態特性及び薬物動態に影響を与える要因について記載する。また、心室再分極に対する TAK-620 の影響についても本項に記載する。

2.7.2.3.2 薬物動態特性

2.7.2.3.2.1 吸収

TAK-620 を経口投与したときの曝露量が単回投与では 1,600 mg まで、反復投与では 1 日最大 2,400 mg までほぼ用量に比例して増加した（2.7.2.3.2.6）。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（表 2.7.2.2-1）。マスバランス試験（1263-106 試験）において、尿中（約 61%）に回収された総放射能及び未変化体として糞便中（5.7%）に回収された放射能の割合に基づくと、経口投与した TAK-620 のうち吸収された割合は 61%以上 94%以下（100%-5.7%により計算）と推定された。TAK-620 は Biopharmaceutics Classification System（BCS）クラス 2 の薬剤である。

TAK-620 の吸収速度は、用量の増加に伴って低下した（Final population PK Report　9.3.3 項）。

2.7.2.3.2.2 分布

（1）分布容積

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、ノンコンパートメント解析に基づく TAK-620 の V_z/F は 33.3 L であった（TAK-620-1020 試験総括報告書 Table 14.2.2.1）。海外第 3 相試験の母集団薬物動態解析で得られた中心コンパートメントの見かけの分布容積（V_c/F）及び末梢コンパートメントの見かけの分布容積（V_p/F）の合計は 24.9 L であり（表 2.7.2.3-6）、大きな差はなかった。

（2）血漿タンパク結合

In vitro での TAK-620 のヒト血漿タンパク質への結合率の平均値は 0.05～200 µg/mL の濃度範囲で 98.0%であった〔　　*CTD 4.2.2.3-6　　〕。TAK-620 のヒト血清アルブミンへの結合率は中程度（84.3%～90.6%）であったが、TAK-620 のヒト血漿タンパク質へ

*新薬承認情報提供時に置き換え

の結合率は、ヒト血清アルブミンへの結合率よりもはるかに高く、他のタンパク質（リポタンパク質など）が TAK-620 のヒト血漿タンパク結合に寄与している可能性が示唆された。TAK-620 の α1-酸性糖タンパク質への結合率は、TAK-620 のヒト血清アルブミン結合率よりもはるかに低かった（0%未満～61.6%）（2.6.4.4.2.1）。

CMAB1001 試験、1263-101 試験、及び 1263-103 試験（2.7.2.2.1.1（1）2）、2.7.2.2.1.4（1）、及び 2.7.2.2.1.4（2））では、健康被験者又は腎機能障害若しくは肝機能障害を有する被験者を対象として、限外ろ過法又は平衡透析法のいずれかを用いて、ex vivo で TAK-620 のヒト血漿タンパク結合率を評価した。CMAB1002 試験（2.7.2.2.1.1（1）3））においても、HIV 感染者を対象として、限外ろ過法を用いて TAK-620 のヒト血漿タンパク結合率を評価した。これらの試験で得られた TAK-620 の血漿中非結合型分率を表 2.7.2.3-1 に示した。

TAK-620 のヒト血漿タンパク結合率は、ex vivo でも高く（98.4%～98.9%）、in vitro での結果（98.0%）と概ね一致していた。健康被験者、中等度の肝機能障害を有する被験者、軽度／中等度若しくは高度の腎機能障害を有する被験者、又は HIV 感染者において、TAK-620 のヒト血漿タンパク結合率に明らかな差は認められなかった。

表 2.7.2.3-1　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及び HIV 感染者における TAK-620 のヒト血漿中非結合型分率（CMAB1001 試験、CMAB1002 試験、1263-101 試験及び 1263-103 試験）

試験番号	対象集団	N	TAK-620 の血漿中非結合型分率の平均値（%）（標準偏差）	TAK-620 の血漿中非結合型分率の範囲
CMAB1001	健康被験者	10	1.3 (0.5)/1.4 (0.4) (a)	0.9～2.3
1263-101	健康被験者	10	1.1 (0.2) (b)	0.8～1.4
1263-101	軽度／中等度の腎機能障害を有する被験者	9	1.2 (0.5) (b)	0.6～2.3
1263-101	高度の腎機能障害を有する被験者	8	1.5 (0.6) (b)	1.0～3.0
1263-103	健康被験者	10	1.5 (0.4) (b)	1.0～2.2
1263-103	中等度の肝機能障害を有する被験者	10	1.3 (0.4) (b)	0.8～2.0
CMAB1002	HIV 感染者	12	1.56 (0.45)/1.46 (0.33) (c)	0.94～2.47

HIV：ヒト免疫不全ウイルス、N：被験者数
(a) TAK-620 のヒト血漿タンパク結合率は、ex vivo で、200 及び 800 mg 群で投与前から投与後 24 時間まで採取した検体を用いて限外ろ過法により評価した。
(b) TAK-620 のヒト血漿タンパク結合率は、ex vivo で、投与前（TAK-620 5 µg/mL を添加）並びに投与後 2 及び 12 時間の検体を用いて平衡透析法により評価した。
(c) TAK-620 のヒト血漿タンパク結合率は、ex vivo で、800 及び 1,600 mg コホートで投与前から投与後 24 時間まで採取した検体を用いて限外ろ過法により評価した。
総括報告書 Addendum 1　Table 14.A.1 及び Table 14.A.2（5.3.3.1-1）、総括報告書 Amendment 1　Table 10.2.5.1、Table 10.2.5.2 及び Table 10.2.5.3（5.3.3.3-2）、総括報告書 Table 10.2.5.1 及び Table 10.2.5.2（5.3.3.3-3）並びに総括報告書 Table 10.2.4.1 及び Table 10.2.4.2（5.3.3.2-1）から引用

また、CMAB1001 試験及び CMAB1002 試験において、ex vivo で TAK-620 の代謝物である VP 44469 のヒト血漿タンパク結合率も評価した（表 2.7.2.3-2）。

表 2.7.2.3-2　健康被験者及び HIV 感染者における VP 44469 のヒト血漿中非結合型分率（CMAB1001 試験及び CMAB1002 試験）

試験番号	対象集団	N	VP 44469 の血漿中非結合型分率の平均値（%）（標準偏差）	VP 44469 の血漿中非結合型分率の範囲
CMAB1001	健康被験者	10	10.3 (2.1)/7.6 (1.2) (a)	5.8～13.7
CMAB1002	HIV 感染者	11（800 mg）/12（1,600 mg）	10.02 (2.17)/8.50 (1.31) (b)	6.14～12.85

HIV：ヒト免疫不全ウイルス、N：被験者数
(a) VP 44469 のヒト血漿タンパク結合率は、ex vivo で、200 及び 800 mg コホートで投与前から投与後 24 時間まで採取した検体を用いて限外ろ過法により評価した。
(b) VP 44469 のヒト血漿タンパク結合率は、ex vivo で、800 及び 1,600 mg コホートで投与前から投与後 24 時間まで採取した検体を用いて限外ろ過法により評価した。
総括報告書 Addendum 1　Table 14.A.3 及び Table 14.A.4（5.3.3.1-1）並びに総括報告書 Table 10.2.8.1 及び Table 10.2.8.2（5.3.3.2-1）から引用

TAK-620 のヒト血漿タンパク結合率は高いため、高い血漿タンパク結合率を示す別の薬剤と TAK-620 を併用した場合に、他の薬剤の遊離型血漿中濃度を上昇させる可能性があり、その逆も同様である。しかし、TAK-620 400 mg BID と高い血漿タンパク結合率を示すワルファリン 10 mg を単回で併用投与した臨床試験では、S-ワルファリン又は TAK-620 の曝露量に意味のある変化は認められなかった（2.7.2.3.7.4）。

（3）肝ミクロソーム結合

ヒト肝ミクロソームを用いて、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸（NADPH）の存在下及び非存在下で、TAK-620 のタンパク質への共有結合を評価した（*CTD 4.2.2.3-12　及び表 2.6.5.8-6）。NADPH の存在下及び非存在下で 60 分間インキュベーション後、タンパク質に結合した[^{14}C]-TAK-620 関連物質の濃度は、それぞれ 48.2 及び 7.07 pmol-equiv/mg protein であり、生体活性化によりタンパク質に共有結合した TAK-620 関連物質の濃度は、約 43.6 pmol-equiv/mg protein であった。

（4）赤血球分配

ヒトにおける TAK-620 の血液と血漿への分配を、0.005～10 μg/mL の濃度範囲で評価した。血液中濃度／血漿中濃度比の平均値（標準偏差）は 1.37（±0.13）であり、TAK-620 がヒト赤血球に分配されることが示唆された（　*CTD 4.2.2.3-13　）。

（5）他の臓器／組織への分布（脳、硝子体液及び精液）

ラットを用いた全身オートラジオグラフィー試験で、すべての動物の脳及び脊髄に TAK-620 由来の放射能が認められなかったため、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〔　　*CTD 4.2.2.3-3　　〕。

CMAA1004 試験で、CMV 網膜炎を有する HIV 感染男性 7 例を対象としてガンシクロビル硝子体内埋込み手術前に TAK-620 800 mg TID 又は 1,200 mg BID を経口投与したときの TAK-620 の硝子体液中濃度／血漿中濃度比は 0.03～0.28 であり、TAK-620 は血液網膜関門を通過できることが示唆された（2.7.2.2.1.2）。

*新薬承認情報提供時に置き換え

CMAA1003 試験で、無症候性の CMV 排出を伴う HIV 感染者を対象として、TAK-620 を最大 1,200 mg BID で反復経口投与したときの TAK-620 の精液中濃度を評価した。TAK-620 の精液中濃度は投与量の増加に伴い上昇した（2.7.2.2.1.1（1）4））。

2.7.2.3.2.3 代謝

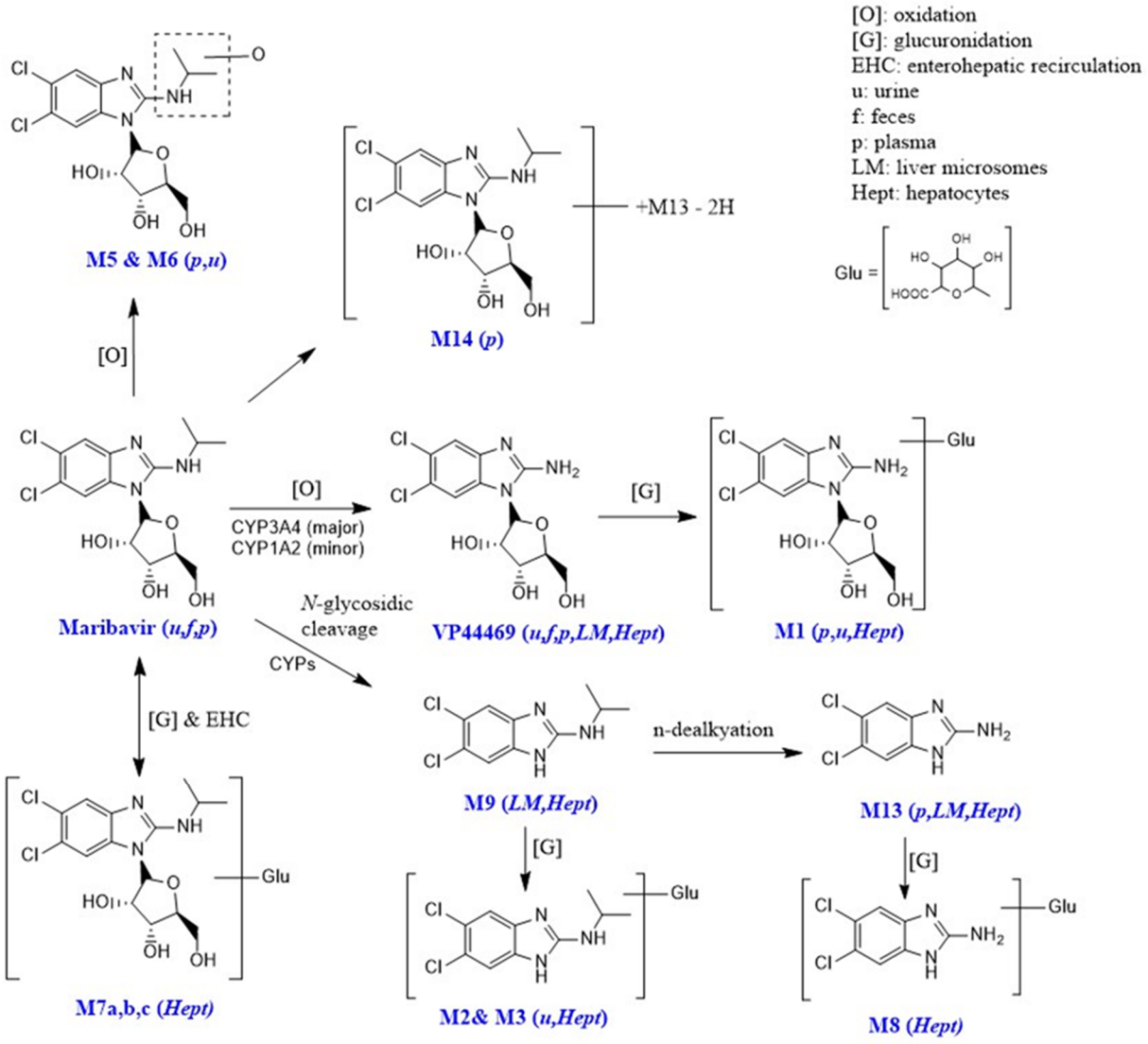
TAK-620 を経口投与したとき、TAK-620 は主に肝代謝により消失し、その後、代謝物が尿中及び糞便中に排泄される。TAK-620 の主な代謝経路は、肝臓中の CYP3A4 を介した酸化的脱アルキル化であり、これにより主要代謝物である VP 44469 が生成される。また、CYP1A2 も VP 44469 の生成に関与している可能性がある（ *CTD 4.2.2.4-11 ）。マスバランス試験（1263-106 試験）で、[^{14}C]-TAK-620 を経鼻胃管を用いて単回経口投与したとき、血漿中総放射能は投与後 24 時間までに血漿中総放射能の C_{max} の約 30 分の 1 に低下し、投与後 24 時間の血漿中総放射能濃度の 88%が未変化体由来、残りの 12%が VP 44469 由来であった。

非放射性化合物を用いた代謝物解析は、相対的バイオアベイラビリティ試験（小児用製剤候補、錠剤 IV）〔TAK-620-1019 試験（2.7.1.2.6.3）、 *CTD 4.2.2.4-9 〕において、TAK-620 を被験者ごとに異なる製剤で単回経口投与し、投与後 72 時間のヒト血漿検体を用いて行った。VP 44469 は、初回投与及び 2 回目の投与後 72 時間にヒト血漿中で同定された主要代謝物であった。

ヒトにおける TAK-620 のグルクロン酸抱合には複数の UGT が関与しており、UGT1A1、UGT1A3 及び UGT2B7 の他、UGT1A9 も関与する可能性も示された（ *CTD 4.2.2.6-5 ）。In vitro 試験に基づくと、TAK-620 のグルクロン酸抱合体の生成は、ラット及びサルで主要な代謝経路であるのに対して、ヒトではマイナーな代謝経路と考えられた（ *CTD 4.2.2.4-3 ）。

ヒトにおける TAK-620 の代謝経路を図 2.7.2.3-1 に示した。

*新薬承認情報提供時に置き換え



*CTD 4.2.2.4-3 、 *CTD 4.2.2.4-11 、 *CTD 4.2.2.4-9 及び総括報告書 Figure 7（5.3.3.1-2）から引用

図 2.7.2.3-1　ヒトにおける TAK-620 の代謝経路

TAK-620 の代謝経路には、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り生成する 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 つの追加の代謝物 M5 及び M6 の生成が含まれた。主要代謝物 VP 44469 が尿中に同定され、尿中の総放射能の 56.3%（投与量の 34.0%）を占めた。TAK-620 は尿中総放射能のわずか 3.0%（投与量の 1.8%）を占めた。その他の 4 つの代謝物（M5、M1、M2 及び M6）の投与量に対する尿中排泄量は 10.6%と計算され、その中で M5 は VP 44469 に次いで 2 番目に多い尿中代謝物として同定された。TAK-620 及び VP 44469 は糞便中の総放射能の 90%以上を占めた。

尿と同様に、主要代謝物 VP 44469 が糞便中に同定され、投与量の 7.2%を占めた。糞便中で TAK-620 は投与量の 5.7%を占め、その一部は経口投与後に吸収されなかった TAK-620 である可能性が考えられる。糞便中に VP 44469 以外の代謝物は認められなかった。

*新薬承認情報提供時に置き換え

以上、マスバランス試験（1263-106 試験）の結果から CYP 代謝の fm を推察した。VP 44469 を含む定量されたすべての代謝物は CYP を介して生成することから、CYP 代謝の fm は、投与量に対する代謝物の割合〔34.0%（尿中 VP 44469）、10.6%（その他の 4 つの代謝物）及び 7.2%（糞便中 VP 44469）〕により 51.8%と見積もられた。また、in vitro の試験結果において、ヒトにおける TAK-620 の CYP 代謝に CYP3A4（約 70%～85%）及び CYP1A2（約 15%～30%）が寄与することが明らかにされている（2.6.4.5.2）。この CYP3A4 及び CYP1A2 の in vitro の寄与度から、CYP3A4 は総クリアランスの 36.3%～44.0%、CYP1A2 は総クリアランスの 7.8%～15.5%に寄与していると推察された。

主要代謝物 VP 44469 の血漿中濃度は、用量漸増単回投与又は反復投与試験、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を対象とした試験、及び他の化合物が TAK-620 の薬物動態に及ぼす影響に関する薬物相互作用試験において評価した。TAK-620 を単回経口投与したときの VP 44469 の TAK-620 に対する血漿中濃度比は 0.15～0.24 であった（2.7.2.2.1.1（1））。また、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）。以上より、VP 44469 は薬理学的に不活性な代謝物であり、TAK-620 の薬理作用は未変化体によるものであると考えられた。

2.7.2.3.2.4 排泄

TAK-620 の尿中排泄はわずかであり、未変化体として尿中に排泄されたのは投与量の 2%未満であった。TAK-620 は主に肝代謝により消失し、その後、代謝物が尿中及び糞便中に排泄される。マスバランス試験で、[^{14}C]-TAK-620 を経鼻胃管を用いて単回経口投与したとき、回収された総放射能約 75%（59%～88%）のうち、尿中は約 61%（52%～70%）、糞便中は約 14%（6%～23%）であった（2.7.2.2.1.3）。

日本人の健康被験者に TAK-620 400 mg を単回経口投与したとき、ノンコンパートメント解析に基づく TAK-620 の CL/F は 4.39 L/h、TAK-620 の $t_{1/2z}$ は 5.48 時間であった（表 2.7.2.2-1）。一方、CMV 感染を有する移植患者に TAK-620 400 mg BID を経口投与したとき、ノンコンパートメント解析に基づく TAK-620 の $t_{1/2z}$ は 4.32 時間であった（表 2.7.2.2-28）。海外第 3 相試験の母集団薬物動態解析に基づく CL/F の推定値は、健康被験者で 3.94 L/h、CMV 感染を有する移植患者では 2.67 L/h であった（Final population PK Report Table 5 及び 2.7.2.3.3.2）。

2.7.2.3.2.5 時間依存性

TAK-620 400 mg を単回経口投与したときと TAK-620 400 mg を BID 経口投与したときで、CL/F は同程度であった（2.7.2.3.2.4）。

CMAA1003 試験では、HIV 感染者を対象として、TAK-620 を 100、200、400、600、900 及び 1,200 mg の用量で単回経口投与したときの薬物動態（Day 1）並びに 100、200 及び 400 mg を TID 経口投与及び 600、900 及び 1,200 mg を BID 経口投与したときの定常状態における薬物動態を評価した（Day 28）。TAK-620 BID を経口投与したとき、Day 28 の AUC_{τ} の Day 1 の AUC_{∞}に対する比の平均値は 1（1.06～1.13）に非常に近かった（2.7.2.2.1.1（1）4）、表 2.7.2.2-8）。したがって、TAK-620 の薬物動態は反復投与による影響を受けないことが示された。

2.7.2.3.2.6 用量比例性

パワーモデルを用いて曝露量（AUC 及び／又は C_{max}）における用量比例性を評価した。

CMAB1001 試験、CMAB1002 試験及び CMAA1003 試験で、対数変換後の用量と対数変換後の AUC 及び C_{max} の関係の傾きは 1 に近かった（2.7.2.2.1.1（1）2）、2.7.2.2.1.1（1）3）及び 2.7.2.2.1.1（1）4））。

したがって、健康被験者又は HIV 感染者に 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 の曝露量は用量にほぼ比例して増加することが示された。

2.7.2.3.3 母集団薬物動態解析

3 つの母集団薬物動態モデルを構築した。1 つ目は第 2 相試験（SHP620-202 試験及び SHP620-203 試験）のデータを用いて構築したモデル（2.7.2.3.3.1、海外第 2 相試験の母集団薬物動態モデル）、2 つ目は第 1 相試験、第 2 相試験（SHP620-202 試験及び SHP620-203 試験）及び第 3 相試験（SHP620-303 試験及び SHP620-302 試験）のデータを用いて構築したモデル（2.7.2.3.3.2、海外第 3 相試験の母集団薬物動態モデル）であった。3 つ目は 2 つ目のモデル構築に用いたデータセットに TAK-620-3001 試験で得られたデータを含め、2 つ目のモデルを更新したモデル（2.7.2.3.3.3、国内第 3 相試験の母集団薬物動態モデル）であった。1 つ目のモデルを用いて第 3 相試験の用量設定を行い、また、2 つ目及び 3 つ目のモデルを用いて、共変量探索及び曝露量の推定を行った。

2.7.2.3.3.1 海外第 2 相試験（SHP620-202 試験及び SHP620-203 試験）の母集団薬物動態解析

：添付資料番号 5.3.3.5-1（参考）

第 2 相試験 2 試験（SHP620-202 試験及び SHP620-203 試験）から得られたデータに基づき、CMV 感染を有する SCT 及び SOT 患者における TAK-620 の母集団薬物動態解析を実施した。母集団薬物動態解析には、NONMEM（version 7.3）を用いた。母集団薬物動態解析のデータセットには、TAK-620 400、800 又は 1,200 mg を BID 経口投与した被験者 232 例から得られた合計 1,286 点の TAK-620 の血漿中濃度データが含まれた。

本母集団薬物動態解析に用いたデータセットにおける被験者背景を表 2.7.2.3-3 に示した。

表 2.7.2.3-3　第 2 相試験のデータを用いた母集団薬物動態解析における被験者背景

変数	SHP620-202 試験 (n=119)	SHP620-203 試験 (n=113)	全体 (n=232)
年齢（歳）(a)	52.5 (13.9) 55.0 (18.0, 74.0)	54.5 (12.7) 58.0 (18.0, 76.0)	53.5 (13.3) 57.0 (18.0, 76.0)
体重（kg）(a)	73.1 (20.1) 72.1 (37.9, 131)	70.7 (14.8) 70.0 (39.1, 117)	71.9 (17.7) 71.0 (37.9, 131)
性別			
男性	68 (57.1%)	69 (61.1%)	137 (59.1%)
女性	51 (42.9%)	44 (38.9%)	95 (40.9%)
人種			
白人	94 (79.0%)	107 (94.7%)	201 (86.6%)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	18 (15.1%)	3 (2.7%)	21 (9.1%)
アジア人	4 (3.4%)	3 (2.7%)	7 (3.0%)
ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島民	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
移植の種類			
SOT	72 (60.5%)	57 (50.4%)	129 (55.6%)
HSCT	47 (39.5%)	56 (49.6%)	103 (44.4%)

例数（%）
HSCT：造血幹細胞移植、SOT：固形臓器移植
(a) 平均値（標準偏差）、中央値（最小値、最大値）
Phase 2 Population PK Report　Table 1（5.3.3.5-1）から引用

構造モデルとして、1 次吸収過程を伴う 1-コンパートメントモデルを用いた。誤差モデルは、等誤差モデルと比例誤差モデルの混合誤差モデルを用いた。

小児患者の薬物動態予測を目的として、CL/F 及び V_c/F の共変量として体重を組み込んだ。なお、この時のアロメトリック係数を CL/F については 0.75 に、V_c/F については 1 に固定した。また、TAK-620 の薬物動態パラメータに対する影響を、年齢、性別、人種、投与量、試験、疾患特性（移植の種類、ベースラインの血漿中 CMV DNA 量、CMV カテゴリー、肝障害、CMV の変異、抗リンパ球血清・抗体の使用、CMV 感染エピソード及び抗 CMV 治療の使用歴）、並びに強い CYP3A 阻害剤及び CYP3A 誘導剤を共変量として評価した。これらの共変量による影響は統計学的に有意ではなかったため、いずれも最終モデルには含まれなかった。本解析における最終的な母集団薬物動態パラメータを表 2.7.2.3-4 に示した。

表 2.7.2.3-4　第 2 相試験のデータを用いた母集団薬物動態解析における母集団薬物動態パラメータ（最終モデル）

パラメータ（単位）	Typical value	RSE (%)	BSV (%)
K_a (h^{-1})	1.23	134	NA
CL/F (L/h)	2.94×（体重/70）$^{0.75}$	4.69	60.3
V_c/F (L)	56.3×（体重/70）^{1}	3.12	92.6
Error Model			
Additive Error（μg/mL）	0.315	NA	NA
Proportional Error（%）	33.7	NA	NA

CL/F 及び V_c/F の BSV の相関係数は 0.182 であった。
RSE：相対標準誤差、BSV：個体間変動、CL/F：見かけの全身クリアランス、K_a：吸収速度定数、NA：該当なし、V_c/F：中心コンパートメントの見かけの分布容積
Phase 2 Population PK Report　Table 3（5.3.3.5-1）から引用

構築した母集団薬物動態モデルにおいて、TAK-620 の血漿中濃度の実測値との当てはまりは良好であった。本モデルの適格性を視覚的事後予測性評価により評価した結果、モデルに基づく 95%予測区間に実測値が概ね包含され、本モデルは TAK-620 の薬物動態を適切に記述できていることが確認された。したがって、本母集団薬物動態モデルを用いて、第 2 相試験 2 試験（SHP620-202 試験及び SHP620-203 試験）における HSCT 及び SOT 患者の被験者ごとの曝露量パラメータ（$C_{trough,ss}$、$C_{max,ss}$及び $AUC_{\tau,ss}$）を推定し、曝露－反応解析に用いた（2.7.2.3.4）。

2.7.2.3.3.2 海外第 3 相試験（SHP620-303 試験及び SHP620-302 試験）の母集団薬物動態解析

：添付資料番号 5.3.3.5-2（参考）

（1）母集団薬物動態モデル

第 1 相試験（1263-101 試験、1263-102 試験、1263-103 試験、1263-104 試験、1263-109 試験、1263-100 試験、1263-105 試験、1263-110 試験、SHP620-115 試験及び TAK-620-1020 試験）、第 2 相試験（SHP620-202 試験及び SHP620-203 試験）及び第 3 相試験（SHP620-303 試験及び SHP620-302 試験）から得られたデータに基づき、TAK-620 の母集団薬物動態解析を実施した。母集団薬物動態解析には、NONMEM version 7.5.1 を用いた。

母集団薬物動態解析のデータセットには、被験者 930 例から得られた合計 7,431 点の TAK-620 の血漿中濃度データが含まれた。7,431 点の TAK-620 濃度のうち、3,200 点は CMV 移植患者 724 例、3,611 点は健康被験者 157 例、148 点は中等度の肝機能障害を有する被験者 10 例、220 点は腎移植患者 20 例、残りの 252 点は様々な程度（軽度、中等度又は高度）の腎機能障害を有する被験者 19 例から得られた。

本母集団薬物動態解析に用いたデータセットの被験者背景を表 2.7.2.3-5 に示した。各被験者背景を用いて、TAK-620 の薬物動態パラメータに対する共変量探索を実施した。

表 2.7.2.3-5　TAK-620 の母集団薬物動態解析における被験者背景

解析対象試験 N		第 1 相試験 N=206	第 2 相及び 第 3 相試験 N=724	全体 N=930
共変量	統計			
年齢（歳）	平均（標準偏差）	40.2 (13.4)	53.5 (13.5)	50.5 (14.5)
	中央値（最小値、最大値）	40.0 (18.0, 77.0)	56.0 (17.0, 79.0)	53.0 (17.0, 79.0)
体重（kg）	平均（標準偏差）	78.1 (15.1)	73.1 (17.8)	74.2 (17.4)
	中央値（最小値、最大値）	75.6 (49.0, 141)	71.3 (36.1, 141)	73.0 (36.1, 141)
BMI（kg/m^2）	平均（標準偏差）	26.8 (4.12)	25.2 (5.25)	25.6 (5.06)
	中央値（最小値、最大値）	26.8 (18.5, 41.4)	24.4 (13.2, 49.9)	25.0 (13.2, 49.9)
性別 n（%）	女性	120 (58.3)	425 (58.7)	545 (58.6)
	男性	86 (41.7)	299 (41.3)	385 (41.4)
人種 n（%）	アジア人	13 (6.3)	47 (6.5)	60 (6.5)
	黒人	59 (28.6)	61 (8.4)	120 (12.9)
	白人	132 (64.1)	585 (80.8)	717 (77.1)
	その他	2 (1.0)	29 (4.0)	31 (3.3)
	欠損	0 (0)	2 (0.3)	2 (0.2)

表 2.7.2.3-5 TAK-620 の母集団薬物動態解析における被験者背景（続き）

解析対象試験 N		第 1 相試験 N=206	第 2 相及び 第 3 相試験 N=724	全体 N=930
共変量	統計			
健康状態	CMV 感染を有する移植患者	0 (0)	724 (100)	724 (77.8)
n（%）	健康被験者	157 (76.2)	0 (0)	157 (16.9)
	肝機能障害を有する被験者	10 (4.9)	0 (0)	10 (1.1)
	腎機能障害を有する被験者	19 (9.2)	0 (0)	19 (2.0)
	腎移植後安定期の患者	20 (9.7)	0 (0)	20 (2.2)
年齢区分	18 歳未満	0 (0)	1 (0.1)	1 (0.1)
n（%）	18 歳以上 65 歳未満	198 (96.1)	563 (77.8)	761 (81.8)
	65 歳以上 80 歳未満	8 (3.9)	160 (22.1)	168 (18.1)
肝機能障害	Child-Pugh 分類 A	0 (0)	28 (3.9)	28 (3.0)
n（%）	Child-Pugh 分類 B	10 (4.9)	8 (1.1)	18 (1.9)
	欠損 (a)	0 (0)	121 (16.7)	121 (13.0)
	慢性肝機能障害なし	196 (95.1)	567 (78.3)	763 (82.0)
移植の種類	移植なし	186 (90.3)	0 (0)	186 (20.0)
n（%）	固形臓器移植（心臓）	0 (0)	27 (3.7)	27 (2.9)
	固形臓器移植（小腸）	0 (0)	2 (0.3)	2 (0.2)
	固形臓器移植（腎）	20 (9.7)	129 (17.8)	149 (16.0)
	固形臓器移植（肝臓）	0 (0)	31 (4.3)	31 (3.3)
	固形臓器移植（肺）	0 (0)	70 (9.7)	70 (7.5)
	固形臓器移植（複数臓器）	0 (0)	19 (2.6)	19 (2.0)
	固形臓器移植（膵臓）	0 (0)	6 (0.8)	6 (0.6)
	固形臓器移植	20 (9.7)	284 (39.2)	304 (32.7)
	幹細胞移植	0 (0)	440 (60.8)	440 (47.3)
CMV 適応	耐性変異有無を問わない難	0 (0)	373 (51.5)	373 (40.1)
n（%）	治性			
	第一選択療法	0 (0)	351 (48.5)	351 (37.7)
	該当なし	206 (100)	0 (0)	206 (22.1)
ベースラインの血漿中 CMV	中／高値	0 (0)	240 (33.1)	240 (25.8)
DNA 量	低値	0 (0)	473 (65.3)	473 (50.9)
n（%）	非常に低値	0 (0)	9 (1.2)	9 (1.0)
	定量下限未満	206 (100)	0 (0)	206 (22.2)
	欠損	0 (0)	2 (0.3)	2 (0.2)
CMV カテゴリー	感染なし	206 (100)	0 (0)	206 (22.2)
n（%）	無症候性 CMV 感染	0 (0)	644 (89.0)	644 (69.2)
	CMV 臓器疾患	0 (0)	36 (5.0)	36 (3.9)
	症候性 CMV 感染	0 (0)	44 (6.1)	44 (4.7)
ベースラインの抗リンパ球	なし	206 (100)	438 (60.5)	644 (69.2)
血清・抗体の使用	あり	0 (0)	286 (39.5)	286 (30.8)
n（%）				
CMV 予防薬の使用歴	なし	206 (100)	529 (73.1)	735 (79.0)
n（%）	あり	0 (0)	195 (26.9)	195 (21.0)
下痢	なし	205 (98.6)	711 (90.7)	916 (92.3)
n（%）(b)	あり	3 (1.4)	73 (9.3)	76 (7.7)
嘔吐	なし	206 (100)	708 (91.9)	914 (93.6)
n（%）(b)	あり	0 (0)	62 (8.1)	62 (6.4)
消化管移植片対宿主病	なし	206 (100)	718 (97.7)	924 (98.2)
n（%）(b)	軽度	0 (0)	8 (1.1)	8 (0.9)
	中等度	0 (0)	5 (0.7)	5 (0.5)
	高度	0 (0)	4 (0.5)	4 (0.4)
強い CYP3A4 阻害剤の併用	なし	206 (91.6)	645 (85.4)	851 (86.8)
n（%）(b)	あり	19 (8.4)	110 (14.6)	129 (13.2)

表 2.7.2.3-5　TAK-620 の母集団薬物動態解析における被験者背景（続き）

解析対象試験 N		第 1 相試験 N=206	第 2 相及び 第 3 相試験 N=724	全体 N=930
共変量	統計			
中程度の CYP3A4 阻害剤の併用 n（%）(b)	なし	206 (100)	668 (86.6)	874 (89.5)
	あり	0 (0)	103 (13.4)	103 (10.5)
弱い CYP3A4 阻害剤の併用 n（%）(b)	なし	204 (99.0)	678 (92.2)	882 (93.7)
	あり	2 (1.0)	57 (7.8)	59 (6.3)
強い CYP3A4 誘導剤の併用 n（%）(b)	なし	206 (93.2)	721 (99.6)	927 (98.1)
	あり	15 (6.8)	3 (0.4)	18 (1.9)
プロトンポンプ阻害薬の併用 n（%）(b)	なし	202 (98.1)	242 (31.6)	444 (45.6)
	あり	4 (1.9)	525 (68.4)	529 (54.4)
H2 ブロッカーの併用 n（%）(b)	なし	203 (98.5)	652 (88.0)	855 (90.3)
	あり	3 (1.5)	89 (12.0)	92 (9.7)
制酸剤の併用 n（%）(b)	なし	205 (92.8)	685 (91.9)	890 (92.1)
	あり	16 (7.2)	60 (8.1)	76 (7.9)

例数（%）

BMI：体格指数、CMV：サイトメガロウイルス、CYP：チトクローム P450、DNA：デオキシリボ核酸、N 及び n：被験者数

(a) SHP620-203 試験では収集していない。

(b) 評価時期に依存する共変量であるため、同じ被験者でなし及びありの両方である可能性がある。

Final Population PK Report　Table 1 及び Table 2（5.3.3.5-2）から引用

構造モデルとして、ラグタイムありの 1 次吸収を伴う 2-コンパートメントモデルを用いた。誤差モデルは、等誤差モデルと比例誤差モデルの混合誤差モデルを用いた。最終モデルには、プロトンポンプ阻害薬（PPI）が相対的バイオアベイラビリティ及び K_a に、用量が K_a に、並びに CMV 感染患者及び強い CYP3A4 阻害剤及び誘導剤が CL/F に影響を及ぼす共変量として含まれた。さらに、体重は CL/F、V_c/F、中心コンパートメントと末梢コンパートメント間の見かけのコンパートメント間クリアランス（Q/F）、及び V_p/F に影響を及ぼす共変量であり、これらのパラメータは体重の増加とともに増加した。

母集団薬物動態モデルのパラメータ推定値を表 2.7.2.3-6 に示した。

表 2.7.2.3-6　海外第 3 相試験の母集団薬物動態モデルのパラメータ推定値

パラメータ	Estimates	IIV(%)	%RSE	95%信頼区間	Shrinkage (%)
F	1				
Effect of PPI on F	× 0.905		32.2	0.849, 0.964	
Lag (h)	0.212	48.8	5.16	0.192, 0.235	53.6
K_a (1/h)	0.697	72.0	8.21	0.594, 0.819	46.8
Effect of Dose on K_a	× $(DOSE[mg]/800)^{-1.02}$		7.3	-1.17, -0.875	
Effect of PPI on K_a	× 0.457		11.1	0.367, 0.568	
CL/F (L/h)	3.94	49.5	3.3	3.69, 4.20	6.9
Effect of WT on CL/F	× $(WT[kg]/70)^{0.301}$		24.1	0.159, 0.443	
Effect of CYP3AINH on CL/F	× 0.709		2.0	0.681, 0.737	
Effect of CYP3AIND on CL/F	× 2.27		2.6	2.15, 2.38	
Effect of CMV on CL/F	× 0.678		4.04	0.626, 0.733	
V_c/F (L)	17.8	25.3	2.81	16.9, 18.9	30.8
Effect of WT on Vc/F	× $(WT[kg]/70)^{0.536}$		15.1	0.378, 0.694	
Q/F (L/h)	1.24	145	12.9	0.962, 1.60	55.8
Effect of WT on Q/F	× $(WT[kg]/70)^{0.301}$		24.1	0.159, 0.443	
V_p/F (L)	7.10	110	4.2	6.04, 8.35	55.4
Effect of WT on V_p/F	× $(WT[kg]/70)^{0.536}$		15.1	0.378, 0.694	
Residual Error	Estimates		%RSE		
σ^2_{add}	0.000112		33.8		
$\sigma^2_{prop\ Phase\ 1}$	0.0705		2.5		
$\sigma^2_{prop\ Phase\ 2\ \&\ 3}$	0.158		3.2		

CL/F：見かけの全身クリアランス、CMV：サイトメガロウイルス、CYP3AIND：チトクローム P450 3A4 誘導剤、CYP3AINH：チトクローム P450 3A4 阻害剤、F：相対的バイオアベイラビリティ、IIV：個体間変動、K_a：吸収速度定数、PPI：プロトンポンプ阻害薬、Q/F：中心コンパートメントと末梢コンパートメント間の見かけのコンパートメント間クリアランス、RSE：相対標準誤差、V_c/F：中心コンパートメントの見かけの分布容積、V_p/F：末梢コンパートメントの見かけの分布容積、WT：体重

CL/F (L/h) = $3.94 \times (WT[kg]/70)^{0.301} \times 0.709^{CYP3A4\ inhibitors} \times 2.27^{CYP3A4\ inducers} \times 0.678^{patients\ with\ CMV}$、Q/F (L/h) = $1.24 \times (WT[kg]/70)^{0.301}$、$V_c$/F (L) = $17.8 \times (WT[kg]/70)^{0.536}$、$V_p$/F (L) = $7.10 \times (WT[kg]/70)^{0.536}$、$K_a$ (h^{-1}) = $0.697 \times (DOSE[mg]/800)^{-1.02} \times 0.457^{PPI}$、Lag-time (h) = 0.212、F = 1×0.905^{PPI}

Final Population PK Report　Table 5（5.3.3.5-2）から引用

（2）定常状態における TAK-620 の曝露量推定

構築した TAK-620 の海外第 3 相試験の母集団薬物動態モデルを用いて、定常状態における個々の TAK-620 の曝露量を推定した。

母集団薬物動態解析の全被験者について、TAK-620 400 又は 1,200 mg を経口投与したときの定常状態における TAK-620 の薬物動態パラメータの推定値を、全被験者及び健康被験者・CMV 感染を有する移植患者別に要約し、表 2.7.2.3-7 に示した。

表 2.7.2.3-7　TAK-620 400 又は 1,200 mg BID を経口投与したときの定常状態における TAK-620 の薬物動態パラメータ（全体及び健康状態別）

母集団	統計	$AUC_{\tau,ss}$ (h*μg/mL)	$C_{max,ss}$ (μg/mL)	$C_{trough,ss}$ (μg/mL)	$t_{1/2z}$ (h)
全被験者(a)	n	930	930	930	930
400 mg BID	幾何平均値（%CV）	132 (48.9)	19.4 (35.0)	4.69 (91.9)	6.25 (40.4)
健康被験者	n	157	157	157	157
400 mg BID	幾何平均値（%CV）	97.0 (37.2)	16.7 (28.5)	2.57 (76.0)	4.84 (29.4)
CMV 感染を有する移植患者	n	724	724	724	724
400 mg BID	幾何平均値（%CV）	142 (48.5)	20.1 (35.5)	5.43 (85.9)	6.68 (40.0)
CMV 感染を有する移植患者	n	232	232	232	232
第 2 相試験、1,200 mg BID	幾何平均値（%CV）	406 (47.8)	46.5 (40.0)	19.1 (72.9)	8.40 (39.3)

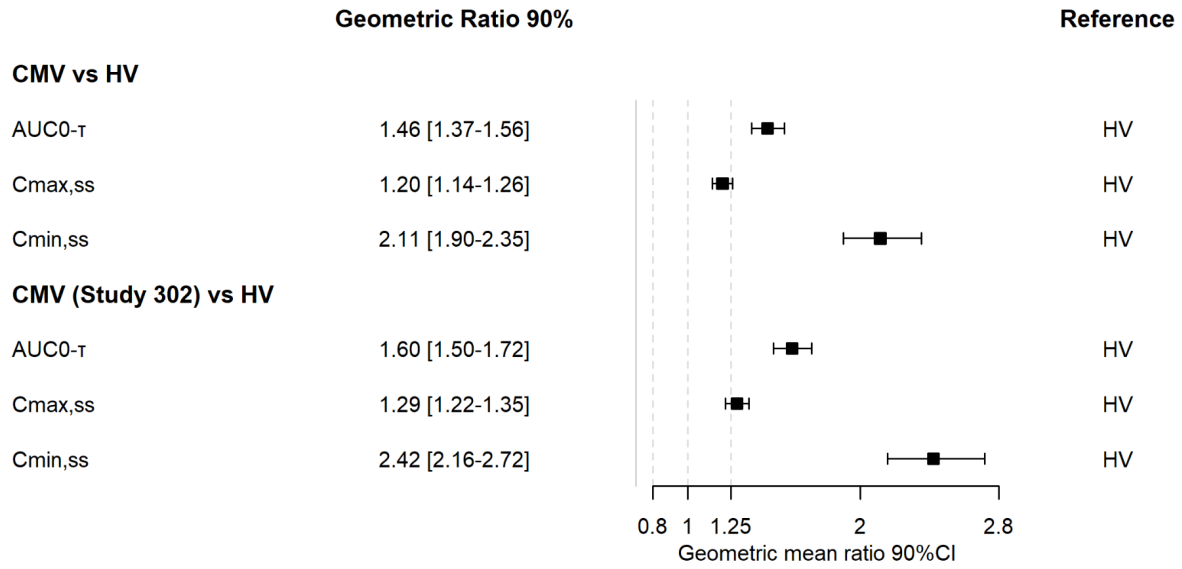
%CV：変動係数、$AUC_{\tau,ss}$：定常状態における 1 投与間隔内の血漿中濃度－時間曲線下面積、BID：1 日 2 回、$C_{max,ss}$：定常状態における最高血漿中濃度、$C_{trough,ss}$：定常状態における血漿中トラフ濃度、CMV：サイトメガロウイルス、n：被験者数、$t_{1/2z}$：終末相における消失半減期

(a) その他の点では健康である臓器機能障害を有する被験者（軽度、中等度又は高度の腎機能障害を有する被験者及び肝機能障害を有する被験者）を含む。

Final Population PK Report　Table 6 及び Table 7（5.3.3.5-2）から引用

健康被験者及び CMV 感染を有する移植患者における定常状態での TAK-620 の曝露量推定値を比較した。$AUC_{\tau,ss}$、$C_{max,ss}$、$C_{trough,ss}$の最小二乗幾何平均値の比及びその 90%信頼区間を図 2.7.2.3-2 に示した。CMV 感染を有する移植患者の $AUC_{\tau,ss}$、$C_{max,ss}$及び $C_{trough,ss}$は健康被験者と比較してそれぞれ 46%、20%及び 111%高く、これは CMV 感染を有する移植患者の肝／腎機能低下と、TAK-620 の薬物動態に影響を及ぼす可能性のある複数の薬物の併用による可能性が高いと考えられた。

SHP620-302 試験の CMV 感染を有する移植患者においても、CMV 感染を有する移植患者全体の結果と同様であった。



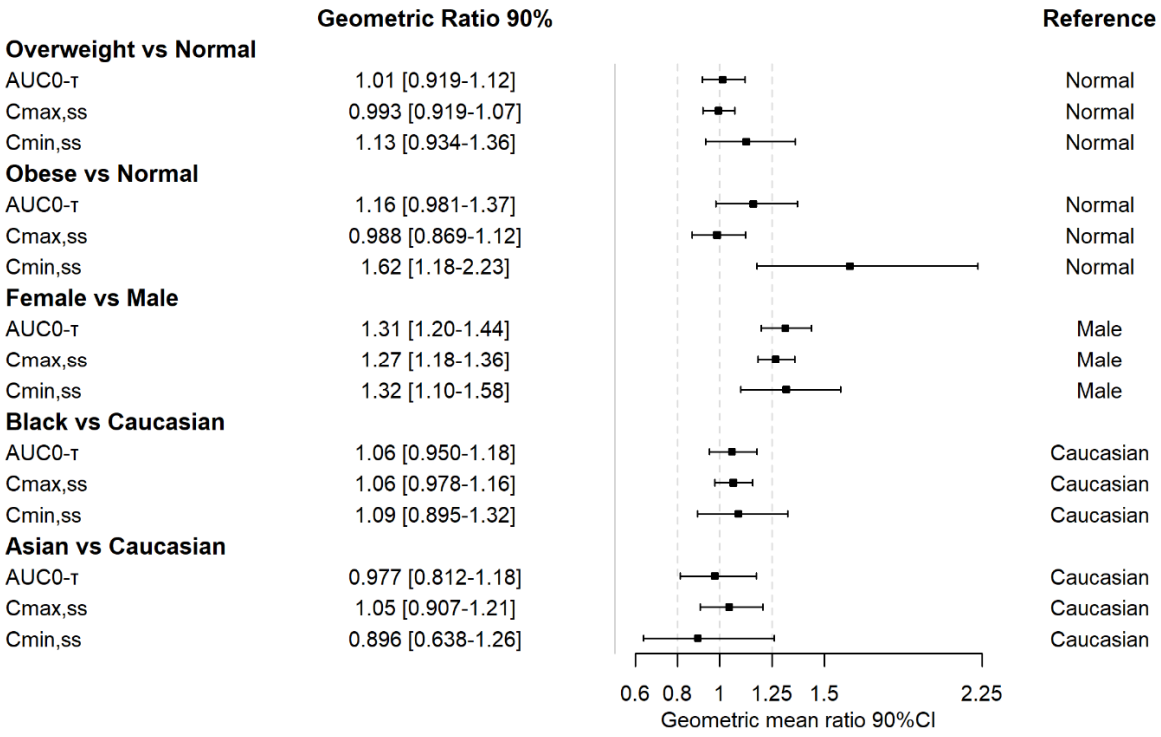
$AUC_{0-\tau}$：定常状態における 1 投与間隔内の血漿中濃度－時間曲線下面積、CI：信頼区間、$C_{max,ss}$：定常状態における最高血漿中濃度、$C_{min,ss}$：定常状態における血漿中トラフ濃度、CMV：サイトメガロウイルス感染を有する移植患者、HV：健康被験者

Final Population PK Report　Figure 5（5.3.3.5-2）から引用

図 2.7.2.3-2　健康被験者及びサイトメガロウイルス感染を有する移植患者における定常状態での TAK-620 の曝露量比較

（3）健康被験者における性別、BMI 及び人種に基づく定常状態での薬物動態パラメータ

健康被験者における BMI 群、性別及び人種別の定常状態における TAK-620 の曝露量の推定値を比較し、最小二乗幾何平均値の比及びその 90%信頼区間を図 2.7.2.3-3 に示した。TAK-620 の曝露量について、BMI 群、性別及び人種に関わらず大きな差は認められなかった。



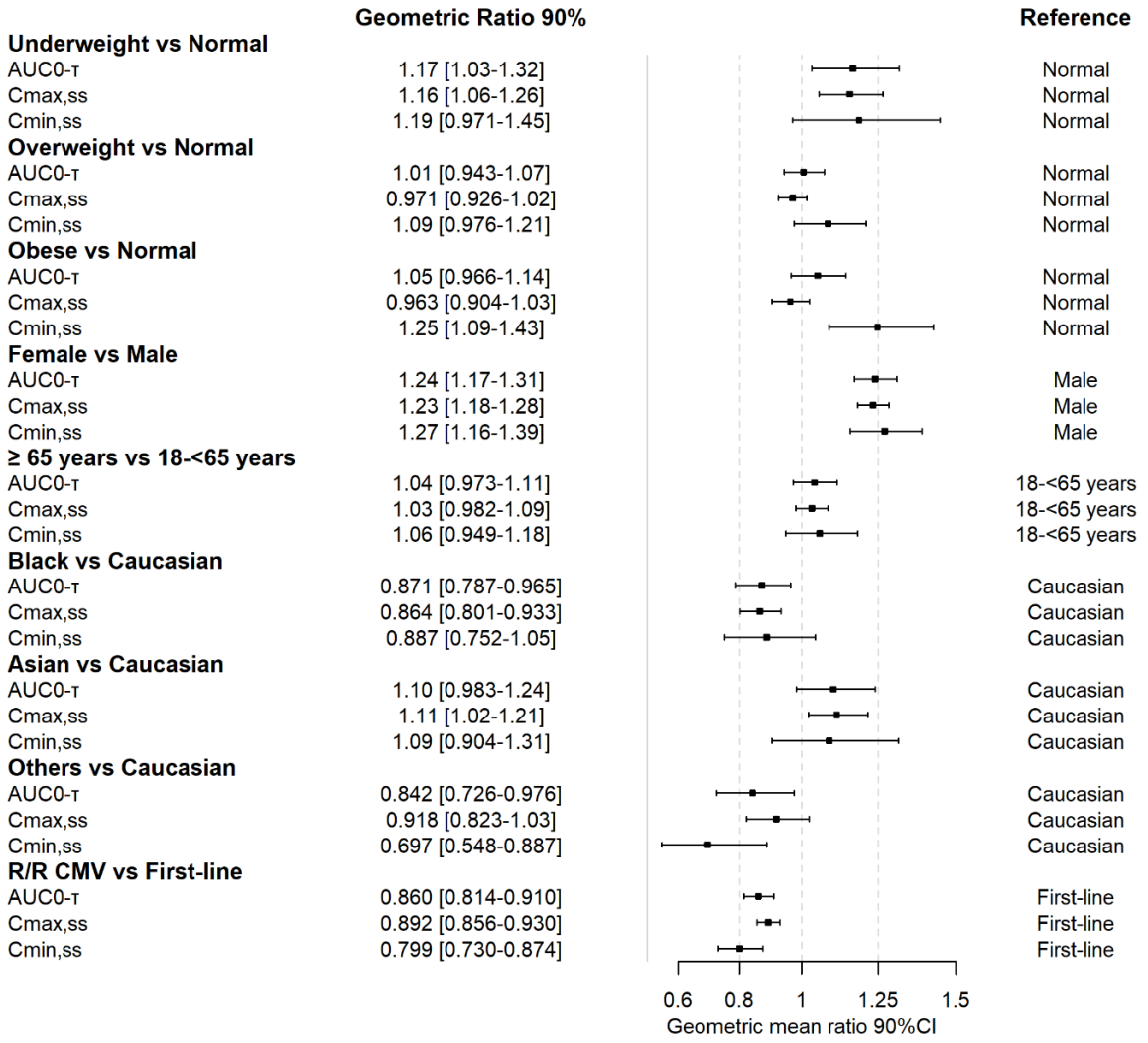
Normal weight=18.5≤BMI<25 kg/m^2, overweight=25≤BMI<30 kg/m^2, obese=BMI≥30 kg/m^2
$AUC_{0-\tau}$：定常状態における 1 投与間隔内の血漿中濃度－時間曲線下面積、BMI：体格指数、CI：信頼区間、$C_{max,ss}$：定常状態における最高血漿中濃度、$C_{min,ss}$：定常状態における血漿中トラフ濃度
Final Population PK Report　Figure 6（5.3.3.5-2）から引用

図 2.7.2.3-3　健康被験者における BMI、性別及び人種別の定常状態での TAK-620 の曝露量比較

（4）CMV 感染を有する移植患者における BMI、性別、年齢、人種、CMV 適応及び移植の種類別に基づく定常状態での薬物動態パラメータ

CMV 感染を有する移植患者における BMI 群、性別、年齢群（18 歳以上 65 歳未満対 65 歳以上）、人種及び CMV 適応別の定常状態での TAK-620 の曝露量推定値を比較し、最小二乗幾何平均値の比及びその 90%信頼区間を図 2.7.2.3-4 に示した。

TAK-620 の曝露量について、BMI 群、性別、年齢群（18 歳以上 65 歳未満対 65 歳以上）、人種に関わらず大きな差は認められなかった。同様に、耐性変異有無を問わない難治性 CMV 感染症の治療として TAK-620 を経口投与した CMV 感染を有する移植患者の TAK-620 の曝露量は、第一選択療法として TAK-620 を経口投与した CMV 感染を有する移植患者の曝露量と同程度であった。

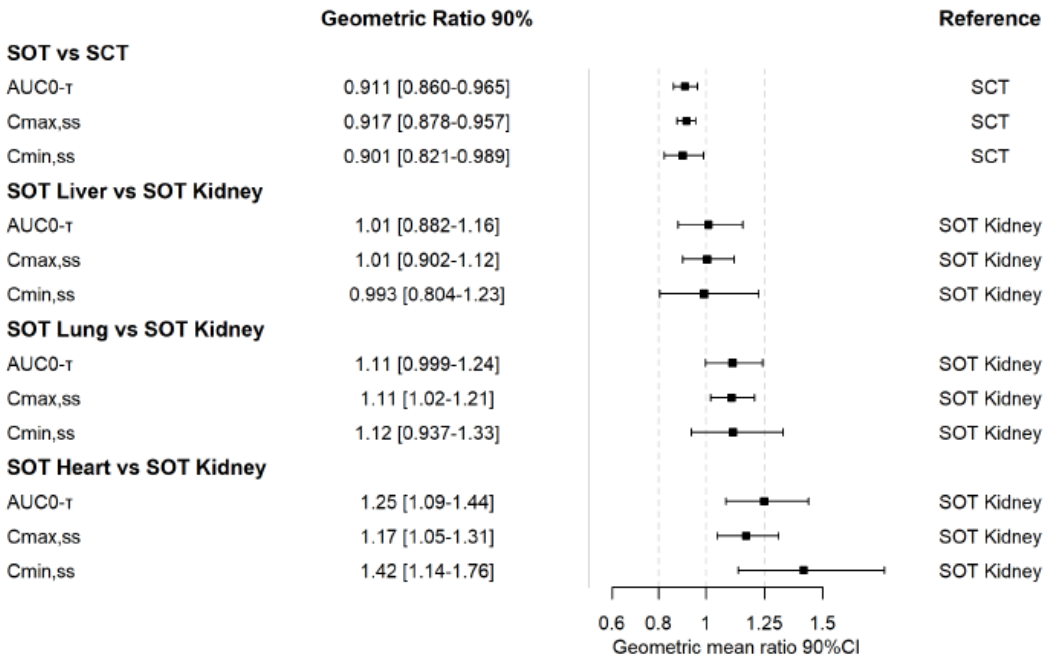


Underweight=BMI<18.5 kg/m^2, normal weight=18.5≤BMI<25 kg/m^2, overweight=25≤BMI<30 kg/m^2, obese=BMI≥30 kg/m^2
$AUC_{0-\tau}$：定常状態における 1 投与間隔内の血漿中濃度－時間曲線下面積、BMI：体格指数、CI：信頼区間、$C_{max,ss}$：定常状態における最高血漿中濃度、$C_{min,ss}$：定常状態における血漿中トラフ濃度、CMV：サイトメガロウイルス、R/R CMV：耐性変異有無を問わない難治性
Final Population PK Report　Figure 7（5.3.3.5-2）から引用

図 2.7.2.3-4　CMV 感染を有する移植患者における BMI、性別、年齢（18 歳以上 65 歳未満対 65 歳以上）、人種及び CMV 適応別の定常状態での TAK-620 の曝露量比較

CMV 感染を有する移植患者における移植の種類又は SOT の種類別の定常状態における TAK-620 の曝露量推定値を比較し、最小二乗幾何平均値の比及びその 90%信頼区間を図 2.7.2.3-5 に示した。TAK-620 の曝露量は、移植の種類（HSCT 又は SOT）又は SOT の種類（腎臓、肺、肝臓又は心臓）に関わらず大きな差は認められなかった。

また、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。



$AUC_{0-\tau}$：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、CI：信頼区間、$C_{max,ss}$：定常状態における最高血漿中濃度、$C_{min,ss}$：定常状態における血漿中トラフ濃度、CMV：サイトメガロウイルス、SCT：幹細胞移植、SOT：固形臓器移植

Final Population PK Report　Figure 8（5.3.3.5-2）から引用

図 2.7.2.3-5　CMV 感染を有する移植患者における移植の種類又は SOT の種類別の定常状態での TAK-620 の曝露量比較

2.7.2.3.3.3 国内第 3 相試験（TAK-620-3001 試験）の母集団薬物動態解析

：添付資料番号 5.3.3.5-5（参考）

海外第 3 相試験の母集団薬物動態解析で用いたデータセットに国内第 3 相試験である TAK-620-3001 試験で得られたデータを含め、海外第 3 相試験の母集団薬物動態解析（2.7.2.3.3.2）で構築した母集団薬物動態モデルを更新することで、国内第 3 相試験の母集団薬物動態モデルを構築した。この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。

TAK-620-3001 試験での日本人集団の内訳は、女性 21 例（51.2%）、男性 20 例（48.8%）、年齢及び体重の中央値（範囲）は、それぞれ 57.0 歳（23.0～69.0 歳）及び 55.8 kg（40.4～87.6 kg）であった。母集団薬物動態解析のデータセットには、971 例から得られた 7,607 点の TAK-620 の血漿中濃度データ〔TAK-620-3001 試験の 41 例から得られた 176 点（データセット全体の 2.3%）の追加分を含む〕が含まれた。

共変量探索（日本人の影響）を行った結果、CL/F に影響を及ぼす共変量として日本人が含まれ、非日本人に対する日本人の CL/F 比（95%信頼区間）は 0.803（[0.541, 1.20]）となった。国内第 3 相試験の母集団薬物動態モデルのパラメータ推定値を表 2.7.2.3-8 に示した。

表 2.7.2.3-8　国内第 3 相試験の母集団薬物動態モデルのパラメータ推定値

パラメータ	Estimates	IIV(%)	%RSE	95%信頼区間	Shrinkage (%)
F	1				
Effect of PPI on F	× 0.894		3.26	0.830, 0.953	
Lag (h)	0.212	48.8	5.03	0.192, 0.234	55.1
K_a (1/h)	0.699	69.9	7.20	0.607, 0.805	48.3
Effect of Dose on K_a	× $(DOSE[mg]/800)^{-1.02}$		-6.97	-0.882, -1.16	
Effect of PPI on K_a	× 0.480		9.81	0.396, 0.581	
CL/F (L/h)	3.97	50.4	3.62	3.70, 4.27	6.8
Effect of WT on CL/F	× $(WT[kg]/70)^{0.304}$		26.2	0.148, 0.460	
Effect of CYP3AINH on CL/F	× 0.714		2.00	0.686, 0.742	
Effect of CYP3AIND on CL/F	× 2.27		2.80	2.15, 2.40	
Effect of CMV on CL/F	× 0.661		4.18	0.609, 0.717	
Effect of Japanese on CL/F	× 0.803		20.1	0.541, 1.20	
V_c/F (L)	17.6	24.7	2.69	16.7, 18.6	31.8
Effect of WT on V_c/F	× $(WT[kg]/70)^{0.572}$		14.1	0.414, 0.730	
Q/F (L/h)	1.29	152	13.0	0.996, 1.66	55.5
Effect of WT on Q/F	× $(WT[kg]/70)^{0.304}$		26.2	0.148, 0.460	
V_p/F (L)	7.26	115	8.36	7.10, 7.43	55.1
Effect of WT on V_p/F	× $(WT[kg]/70)^{0.572}$		14.1	0.414, 0.730	
Residual Error	Estimates				
σ^2_{add}	0.000113		34.5	-0.676, 0.677	
$\sigma^2_{prop\ Phase\ 1}$	0.0706		2.55	0.0206, 0.121	
$\sigma^2_{prop\ Phase\ 2\ \&\ 3}$	0.156		3.15	0.0942, 0.218	

CL/F：見かけの全身クリアランス、CMV：サイトメガロウイルス、CYP3AIND：チトクローム P450 3A4 誘導剤、CYP3AINH：チトクローム P450 3A4 阻害剤、F：相対的バイオアベイラビリティ、IIV：個体間変動、K_a：吸収速度定数、PPI：プロトンポンプ阻害薬、Q/F：中心コンパートメントと末梢コンパートメント間の見かけのコンパートメント間クリアランス、RSE：相対標準誤差、V_c/F：中心コンパートメントの見かけの分布容積、V_p/F：末梢コンパートメントの見かけの分布容積、WT：体重

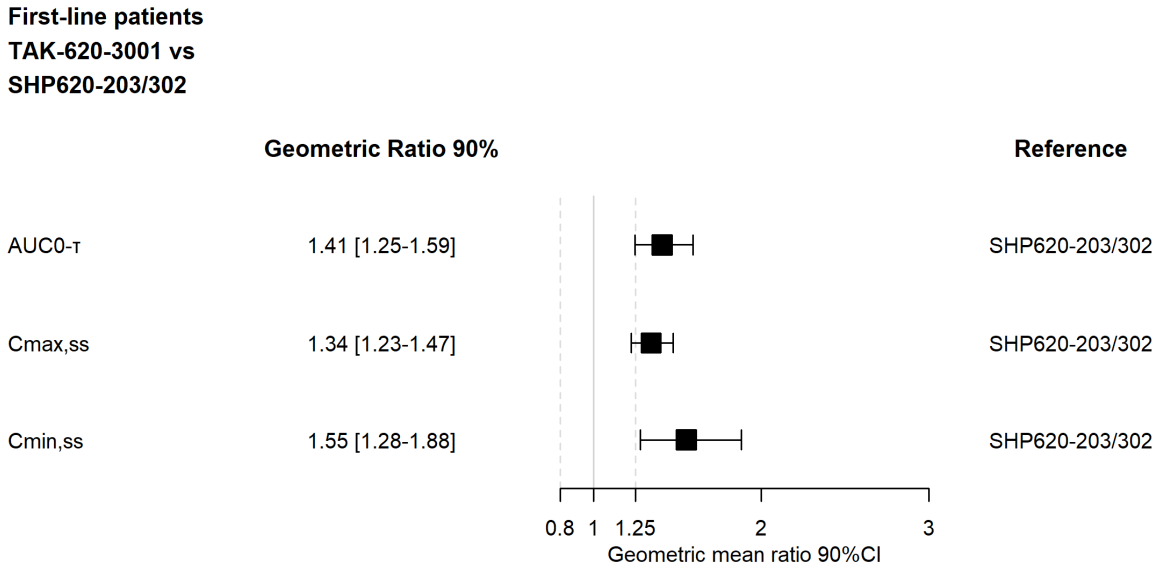
CL/F (L/h)= $3.97 \times (WT[kg]/70)^{0.304} \times 0.714^{CYP3A4\ inhibitors} \times 2.27^{CYP3A4\ inducers} \times 0.661^{CMV\ patients} \times 0.803^{Japanese}$、Q/F (L/h)= $1.29 \times (WT[kg]/70)^{0.304}$、$V_c$/F (L)= $17.6 \times (WT[kg]/70)^{0.572}$、$V_p$/F (L)= $7.26 \times (WT[kg]/70)^{0.572}$、$K_a$ (h^{-1})= $0.699 \times (DOSE[mg]/800)^{-1.02} \times 0.480^{PPI}$、Lag-time (h) = 0.212、$F = 1 \times 0.894^{PPI}$

Study 3001 Population PK Report　Table 6（5.3.3.5-5）から引用

国内第 3 相試験の母集団薬物動態モデルを用いて、定常状態における個々の TAK-620 の曝露量を推定し、日本人と非日本人での曝露量の比較を行った。無症候性 CMV 感染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及びその 90%信頼区間を図 2.7.2.3-6 に示した。その結果、無症候性 CMV 感染患者での非日本人の曝露量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（$C_{trough,ss}$、$C_{max,ss}$及び $AUC_{\tau,ss}$）の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ 2.83、1.71 及び 2.05 と同様の傾向であった（Study 3001 Population PK Report　Figure 9）。ただし、対象となった日本人患者は 3 例であったことに留意が必要である。

以上より、母集団薬物動態解析の結果からは日本人患者での曝露量が非日本人患者に比し高くなることが示唆されたが、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）を超えるものではなく、臨床的に問題となるものではないと考えた。



$AUC_{0-\tau}$：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、CI：信頼区間、$C_{max,ss}$：定常状態における最高血漿中濃度、$C_{min,ss}$：定常状態における血漿中トラフ濃度、CMV：サイトメガロウイルス
Study 3001 Population PK Report　Figure 11（5.3.3.5-5）から引用

図 2.7.2.3-6　無症候性 CMV 感染患者における日本人と非日本人の定常状態での TAK-620 の曝露量比較

2.7.2.3.4 曝露－反応解析

：添付資料番号 5.3.3.5-3（参考）、5.3.3.5-4（参考）

2.7.2.3.4.1 曝露－有効性解析

（1）海外第 2 相試験（SHP620-202 試験及び SHP620-203 試験）の曝露－有効性解析

第 2 相試験 2 試験（SHP620-202 試験及び SHP620-203 試験）における抗 CMV 活性の曝露－有効性関係を評価した。

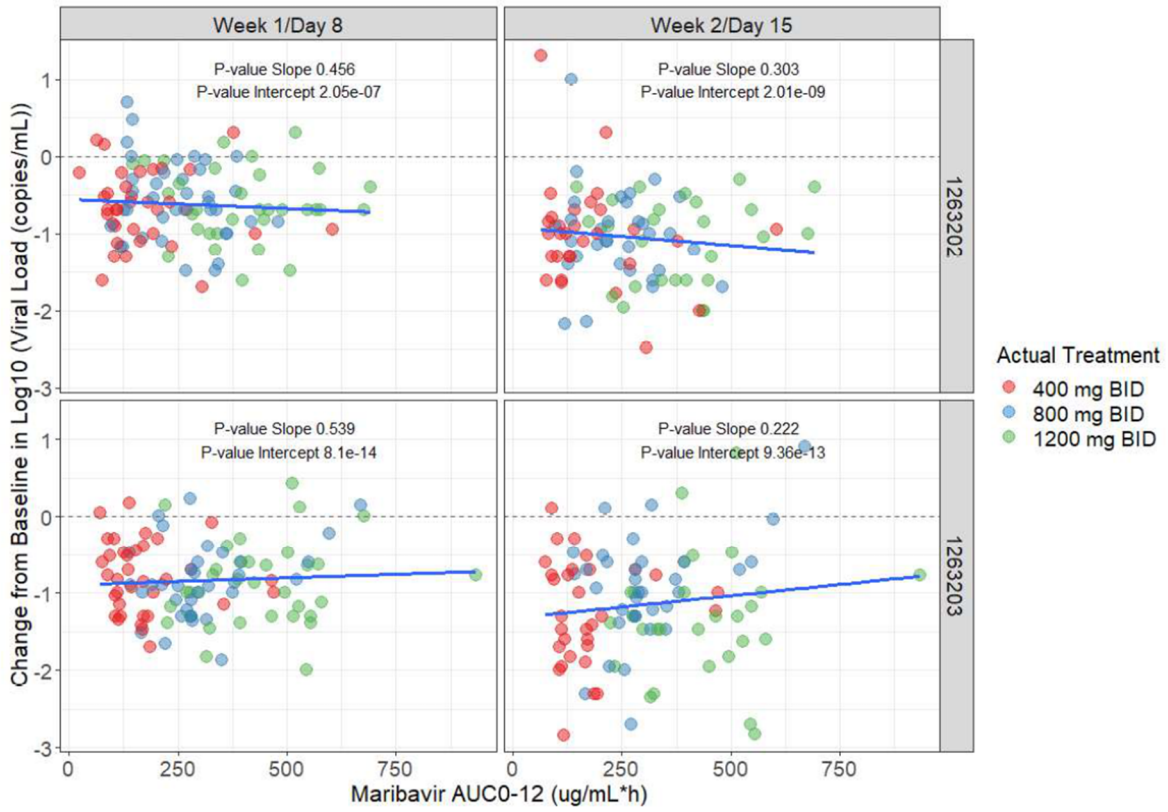
第 2 相試験 2 試験の HSCT 及び SOT 患者の被験者ごとの曝露量（$C_{trough,ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$）は、2.7.2.3.3.1 に記載した母集団薬物動態モデルを用いて推定した。次に、これらの被験者ごとの曝露量データを用いて、以下の有効性評価項目について曝露－有効性関係を検討した。

（1）Week 1 及び Week 2 のウイルス量のベースラインからの変化
（2）血漿中 CMV DNA 量が定量下限未満の被験者の割合及び血漿中 CMV DNA 量が定量下限未満となるまでの期間
（3）CMV 再発率及び CMV 再発までの期間

（1）については線形回帰モデルを用いて（2）及び（3）についてはロジスティック回帰モデルを用いて、曝露－有効性関係を解析した。イベント発生までの期間の解析は、Kaplan-Meier プロットを用いて実施した。

1）Week 1 及び Week 2 のウイルス量のベースラインからの変化

SHP620-202 試験及び SHP620-203 試験において、TAK-620 の $AUC_{\tau,ss}$ と Week 1 及び Week 2 のウイルス量のベースラインからの変化の関係を図 2.7.2.3-7 に示した。



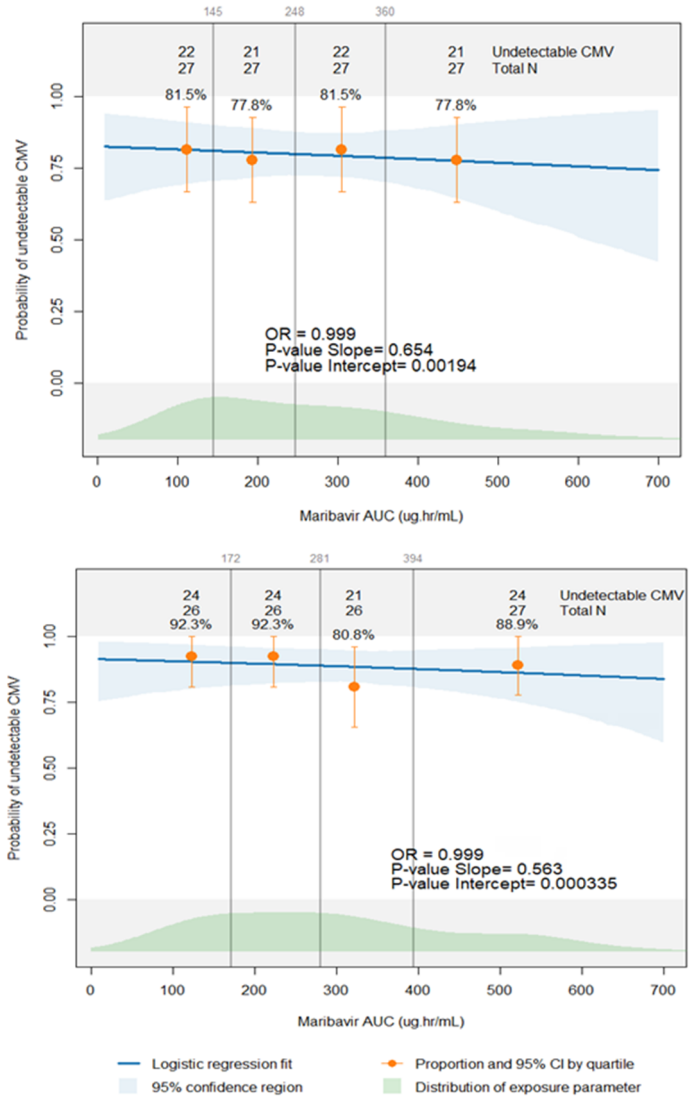
BID：1 日 2 回、$AUC_{0\text{-}12}$：投与後 0 から 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
Phase 2 Exposure-Response Analysis　Figure 8（5.3.3.5-3）から引用

図 2.7.2.3-7　SHP620-202 試験（上段）及び SHP620-203 試験（下段）における TAK-620 の $AUC_{\tau,ss}$ と Week 1 及び Week 2 のウイルス量のベースラインからの変化の関係

TAK-620 の $AUC_{\tau,ss}$ と Week 1 及び Week 2 のウイルス量のベースラインからの変化に対して、統計学的に有意な曝露－反応関係は認められなかった。TAK-620 の $C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$ についても同様の結果であった。

2）血漿中 CMV DNA 量が定量下限未満の被験者の割合及び血漿中 CMV DNA 量が定量下限未満となるまでの期間

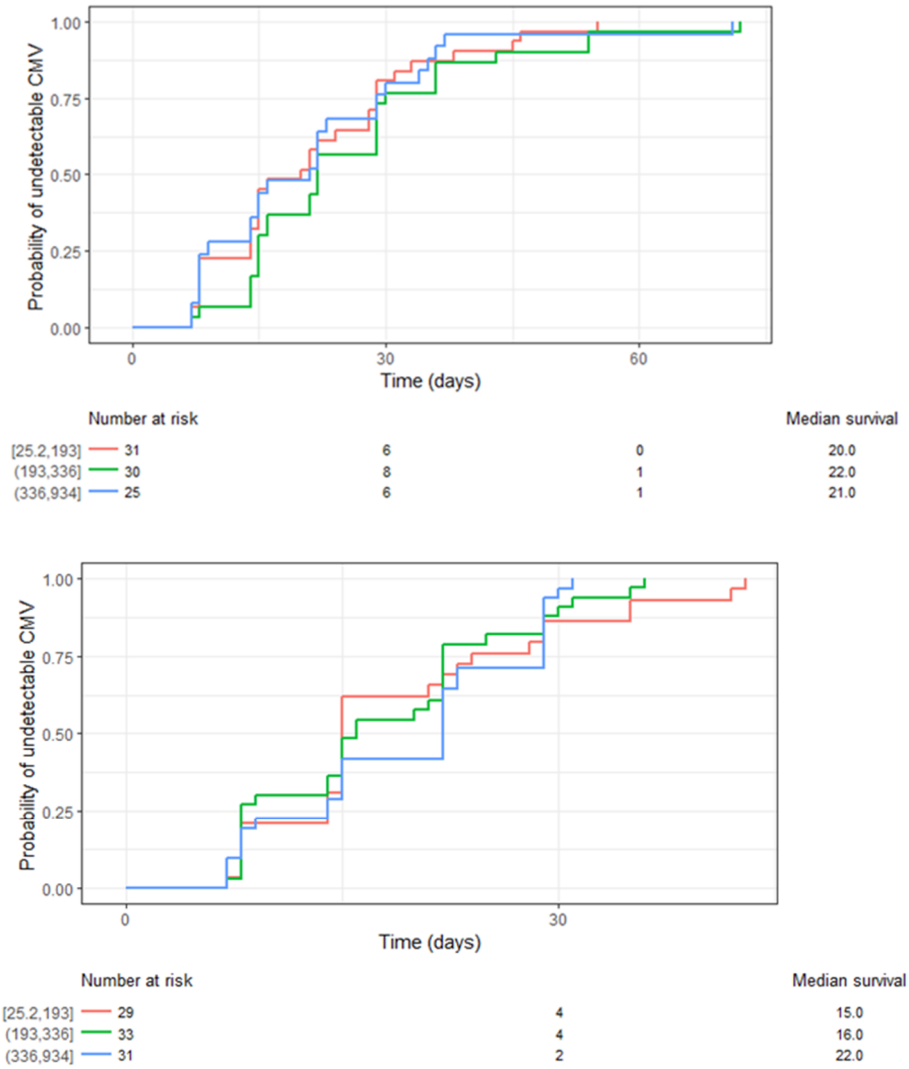
SHP620-202 試験及び SHP620-203 試験における、TAK-620 の $AUC_{\tau,ss}$ と血漿中 CMV DNA 定量下限未満の被験者の割合（時点を問わない）の関係を図 2.7.2.3-8 に（上段：SHP620-202 試験、下段：SHP620-203 試験）、TAK-620 の $AUC_{\tau,ss}$ の三分位群と血漿中 CMV DNA 定量下限未満（1 回目）までの期間の関係を図 2.7.2.3-9 に示した（上段：SHP620-202 試験、下段：SHP620-203 試験）。



AUC 及び $AUC_{\tau,ss}$：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、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、OR：オッズ比
Phase 2 Exposure-Response Analysis　Figure 9（5.3.3.5-3）から引用

図 2.7.2.3-8　SHP620-202 試験（上段）及び SHP620-203 試験（下段）における TAK-620 の $AUC_{\tau,ss}$ と血漿中 CMV DNA 定量下限未満の被験者の割合の関係

SHP620-202 試験及び SHP620-203 試験では、血漿中 CMV DNA 定量下限未満の被験者の割合又は血漿中 CMV DNA 定量下限未満までの期間のいずれに対しても、TAK-620 の曝露量との間に明らかな相関は認められなかった。TAK-620 の $C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$ についても同様の結果であった。



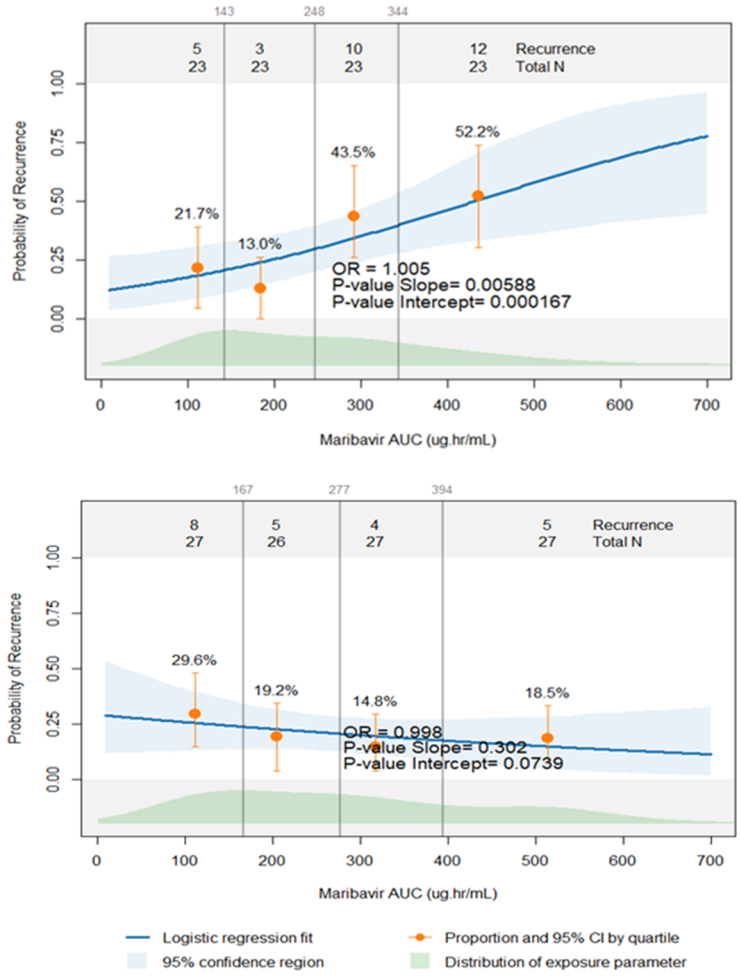
$AUC_{\tau,ss}$：定常状態における 1 投与間隔内の血漿中濃度－時間曲線下面積、CMV：サイトメガロウイルス、DNA：デオキシリボ核酸

Phase 2 Exposure-Response Analysis　Figure 10（5.3.3.5-3）から引用

図 2.7.2.3-9　SHP620-202 試験（上段）及び SHP620-203 試験（下段）における $AUC_{\tau,ss}$ の三分位群ごとの血漿中 CMV DNA 定量下限未満までの期間

3）CMV 再発率及び CMV 再発までの期間

SHP620-202 試験及び SHP620-203 試験における、TAK-620 の $AUC_{\tau,ss}$ と CMV 再発率の関係を図 2.7.2.3-10 に示した（上段：SHP620-202 試験、下段：SHP620-203 試験）。

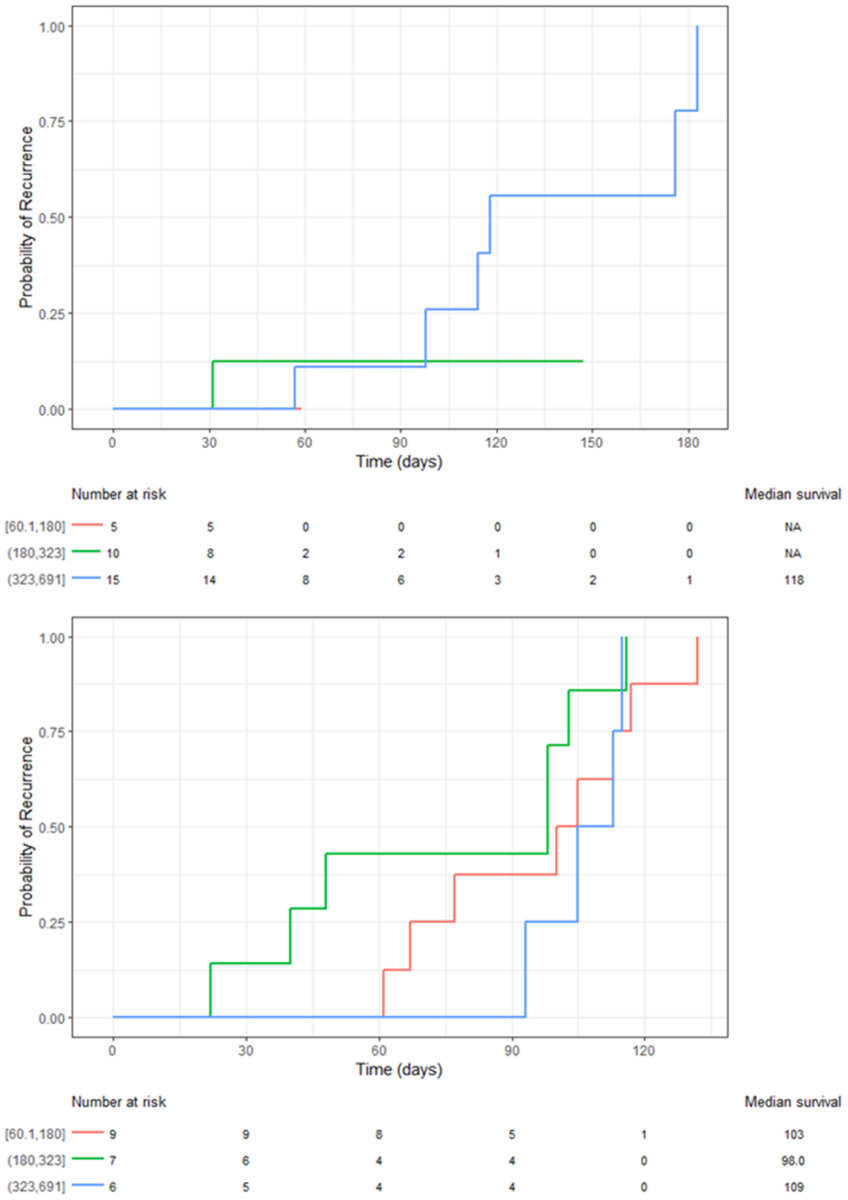


AUC 及び $AUC_{\tau,ss}$：定常状態における 1 投与間隔内の血漿中濃度－時間曲線下面積、CI：信頼区間、CMV：サイトメガロウイルス、OR：オッズ比
Phase 2 Exposure-Response Analysis　Figure 11（5.3.3.5-3）から引用

図 2.7.2.3-10　SHP620-202 試験（上段）及び SHP620-203 試験（下段）における TAK-620 の $AUC_{\tau,ss}$ と CMV 再発率の関係

SHP620-202 試験では、TAK-620 の $AUC_{\tau,ss}$ と CMV 再発率との間に弱い正の相関が認められ、TAK-620 の $AUC_{\tau,ss}$ が低値の場合、CMV 再発率は低下した。しかし、オッズ比は 1 に近く、この関係は臨床的に意味のあるものではないと考えられた。一方で、SHP620-203 試験では、TAK-620 の $AUC_{\tau,ss}$ と CMV 再発率との間に明らかな相関は認められなかった。TAK-620 の $C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$ についても同様の結果が認められた。

SHP620-202 試験及び SHP620-203 試験における TAK-620 の $AUC_{\tau,ss}$ の三分位群と CMV 再発までの期間の関係を図 2.7.2.3-11 に示した（上段：SHP620-202 試験、下段：SHP620-203 試験）。



$AUC_{\tau,ss}$：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、CMV：サイトメガロウイルス、NA：該当なし
Phase 2 Exposure-Response Analysis　Figure 12（5.3.3.5-3）から引用

図 2.7.2.3-11　SHP620-202 試験（上段）及び SHP620-203 試験（下段）における $AUC_{\tau,ss}$ の三分位群ごとの CMV 再発までの期間

SHP620-202 試験及び SHP620-203 試験では、TAK-620 の $AUC_{\tau,ss}$ と CMV 再発までの期間に明らかな関係は認められなかった。TAK-620 の $C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$ についても同様の結果が認められた。

以上より、TAK-620 の曝露量（$AUC_{\tau,ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$）と有効性評価項目（Week 1 及び Week 2 のウイルス量のベースラインからの変化、血漿中 CMV DNA 定量下限未満の被験者の割合及び血漿中 CMV DNA 定量下限未満までの期間、並びに再発率及び再発までの時間）との間に明らかな相関は認められず、400 mg BID 以上の用量を経口投与したときの曝露量において、有効性がプラトーに達していることが示唆された。

（2）海外第 3 相試験（SHP620-303 試験）の曝露－有効性解析

SHP620-303 試験で得られたデータに基づき、移植レシピエントにおけるガンシクロビル、バルガンシクロビル、ホスカルネット及び cidofovir による治療に難治性又は抵抗性の CMV 感染／感染症に対する TAK-620 の推奨用量を裏付けることを目的とし、有効性評価項目の曝露―反応解析を実施した。

母集団薬物動態モデルから得られた TAK-620 の曝露量パラメータ〔最終投与日における投与後 0 から 24 時間までの AUC（AUC_{ss}）、$C_{max,ss}$、及び $C_{trough,ss}$〕を、有効性の曝露－反応解析に使用した。

以下の SHP620-303 試験の有効性の主要評価項目及び主要な副次評価項目について、ロジスティック回帰モデルを用いて曝露－反応解析を実施した。

・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

また、曝露量を考慮したうえで、有効性に与えるその他の潜在的な因子を評価するため、共変量探索についても実施した。以下に示した各被験者背景、並びにベースラインの CD4+及び CD69+の細胞数、ベースラインの CD8+及び CD69+の細胞数、CMV 予防薬の使用歴などを共変量として評価した。共変量探索は以下の式を用いて行った。

$$\mathrm{Ln}\,(\mathrm{odds}) = \mathrm{Ln}\left(\frac{P_i}{1-P_i}\right) = \alpha + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \ldots \beta_n X_n$$

P_i：患者 i でイベントが生じる確率、α：定数項、X_i：患者 i の共変量、β_i：共変量に対する係数

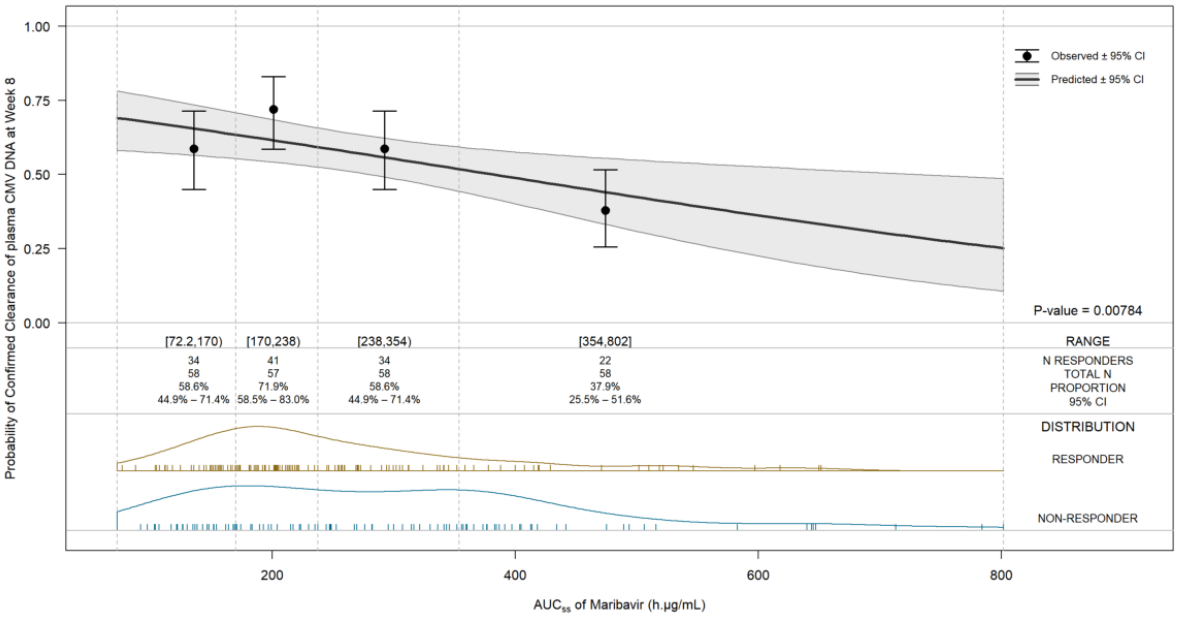
曝露－有効性解析のデータセットには、TAK-620 群で TAK-620 をいずれかの用量で投与され、TAK-620 の血漿中濃度が定量可能であった被験者 231 例が含まれた。被験者背景についてはそれぞれ、年齢の内訳が、18～64 歳が 178 例（77.1%）及び 65 歳以上が 53 例（22.9%）、性別の内訳が、男性が 144 例（62.3%）及び女性が 87 例（37.7%）、人種は白人（75.8%）が大半を占めた。また、移植の種類の内訳は、SOT 患者が 140 例（60.6%）及び HSCT 患者が 91 例（39.4%）であり、患者の大半は無症候性 CMV 感染（86.1%）を有していた。ベースラインの血漿中 CMV DNA 量の内訳は、低値、中間値及び高値がそれぞれ 151 例（65.4%）、66 例（28.6%）、14 例（6.1%）であった。年齢及び体重の平均値（範囲）は、それぞれ 53.7（19.0～79.0）歳及び 75.7（36.1～124）kg であった。

曝露－有効性解析のデータセットに含まれた 231 例のうち、131 例（56.7%）で Week 8 終了時の CMV 血症消失が認められ（有効性の主要評価項目）、44 例（19.0%）で 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が認められた（主要な副次評価項目）。

1）曝露－有効性解析〔Week 8 終了時の CMV 血症消失（主要評価項目）〕

SHP620-303 試験の有効性の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割合に対する TAK-620 の曝露の影響を評価するため、曝露－反応モデルを構築した。共変量探索の結果、試験治療下で発現した TAK-620 に対する耐性を付与する CMV 変異並び

にベースラインの CD4+及び CD69+の細胞数と主要評価項目との間に、統計学的に有意な関係が認められた。TAK-620 の AUC_{ss} と Week 8 終了時の CMV 血症消失を達成した割合の関係及びロジスティック回帰分析結果を、それぞれ図 2.7.2.3-12 及び表 2.7.2.3-9 に示した。



AUC_{ss}：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、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、N：被験者数
SHP620-303 PK/PD report　Figure 2（5.3.3.5-4）から引用

図 2.7.2.3-12　ロジスティック回帰：TAK-620 の AUC_{ss} と Week 8 終了時の CMV 血症消失を達成した割合の関係（SHP620-303 試験）

表 2.7.2.3-9　Week 8 終了時の CMV 血症消失に関するロジスティック回帰のパラメータ（SHP620-303 試験）

パラメータ	推定値	SE	オッズ比	オッズ比の 95%信頼区間	p 値
切片	0.674	0.513	-	-	0.189
傾き（TAK-620 の AUC_{ss} 10 h*µg/mL 当たり）	-0.0254	0.0114	0.975	(0.953, 0.997)	0.0267
試験治療下で発現した TAK-620 に対する耐性を付与する CMV 変異（N=44）	-4.60	1.03	0.0101	(0.00133, 0.0766)	<0.001
ベースラインの CD4+及び CD69+の細胞数					
0.5 以上 2 未満（N=42）	1.92	0.648	6.85	(1.92, 24.4)	0.00298
2 以上（N=12）	1.27	0.887	3.57	(0.628, 20.3)	0.151
未報告（N=151）	0.718	0.484	2.05	(0.7194, 5.30)	0.138

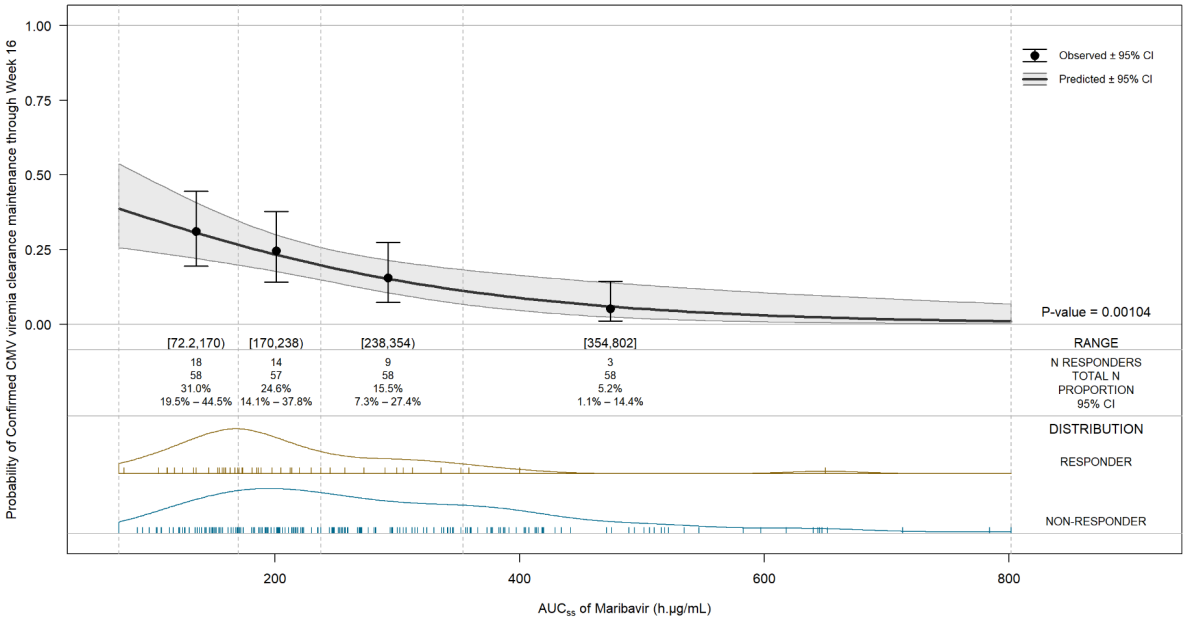
注：対照被験者は、試験治療下で発現した TAK-620 に対する耐性を付与する CMV 変異を発現せず、ベースラインの CD4+及び CD69+細胞数が 0.5 未満であった。
AUC_{ss}：最終投与日における投与後 0 から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、CMV：サイトメガロウイルス、N：被験者数、SE：標準誤差
SHP620-303 PK/PD report　Table 1（5.3.3.5-4）から引用

TAK-620 の曝露量（AUC_{ss}）と主要評価項目を達成した割合との間には、負の相関が認められた。TAK-620 の $C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$ と Week 8 終了時の CMV 血症消失を達成した割合の関係においても同様の傾向が認められた。この結果は、試験治療下で発現した TAK-620

に対する耐性を付与する CMV 変異を有する被験者において主要評価項目を達成した割合が低く（オッズ比 0.01）、これらの被験者の第 3 四分位群及び第 4 四分位群の TAK-620 の曝露量は CMV 変異がなかった被験者に比べ高かったことを考慮すると、慎重に解釈する必要があると考えられる。一方で、オッズ比は 1 に近かったため、TAK-620 の AUC と主要評価項目を達成した割合との間にみられた負の関係は、臨床的に意味のあるものではないと考えられた。

2）曝露－有効性解析〔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（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に対する TAK-620 の曝露の影響を評価するため、曝露－反応モデルを構築した。検討したすべてのモデルのうち、ロジスティック回帰モデルにおいて TAK-620 の AUC_{ss} の当てはまりは最も良好であった。共変量探索の結果、ベースラインの CD8+及び CD69+の細胞数、ベースラインの CMV DNA 量並びに SOT と主要な副次評価項目との間に、統計学的に有意な関係が認められた。TAK-620 の AUC_{ss} と 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達成した割合の関係及びロジスティック回帰分析結果を、それぞれ図 2.7.2.3-13 及び表 2.7.2.3-10 に示した。



AUC_{ss}：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、CI：信頼区間、CMV：サイトメガロウイルス、N：被験者数

SHP620-303 PK/PD report　Figure 3（5.3.3.5-4）から引用

図 2.7.2.3-13　ロジスティック回帰：TAK-620 の AUC_{ss} と 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達成した割合の関係（SHP620-303 試験）

表 2.7.2.3-10　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に関するロジスティック回帰のパラメータ（SHP620-303 試験）

パラメータ	推定値	標準誤差	オッズ比	オッズ比の95%信頼区間	p 値
切片	0.222	0.767	-	-	0.772
傾き（TAK-620 の AUC_{ss} 10 h*μg/mL 当たり）	-0.0695	0.0184	0.933	(0.900, 0.967)	<0.001
ベースラインの CD8+及び CD69+の細胞数					
0.5 以上 2 未満（N=28）	0.232	0.899	1.26	(0.216, 7.34)	0.797
2 以上（N=29）	2.54	0.841	12.7	(2.44, 66.0)	0.00253
未報告（N=151）	0.687	0.727	1.99	(0.478, 8.26)	0.345
ベースラインの CMV DNA 量					
中間値／高値（N=80）	-1.26	0.499	0.282	(0.106, 0.752)	0.0114
SOT（N=140）	-0.945	0.404	0.389	(0.176, 0.857)	0.0192

注：対照被験者はベースラインの CD8+及び CD69+の細胞数が 0.5 未満であり、ベースラインの CMV DNA 量は低値であり、HSCT を受けていた。
AUC_{ss}：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、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、N：被験者数、SOT：固形臓器移植
SHP620-303 PK/PD report　Table 2（5.3.3.5-4）から引用

TAK-620 の曝露量（AUC_{ss}）と主要な副次評価項目を達成した割合との間には負の相関が認められた。TAK-620 の $C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$ と主要な副次評価項目を達成した割合の関係においても同様の傾向が認められた。TAK-620 の曝露量の第 3 四分位群及び第 4 四分位群でレスポンダーの例数が少ないことから（それぞれ 9 例及び 3 例）解釈には注意を要するものの、オッズ比が 1 に近かったため、TAK-620 の AUC_{ss} と主要な副次評価項目を達成した割合との間にみられた負の相関は、臨床的に意味のあるものではないと考えられた。

2.7.2.3.4.2 曝露－安全性解析

（1）海外第 1 相試験（CMAB1001 試験及び CMAB1002 試験）の曝露－安全性解析

CMAB1001 試験で最もよくみられた有害事象は味覚障害であった。味覚障害の多くは軽度又は中等度であり、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。味覚障害のため投与を中止した被験者はいなかった。味覚障害は、TAK-620 の投与後数分～4 時間以内にみられ、約 1 時間～数時間（最大 22 時間 30 分）継続した。

CMAB1002 試験で最もよくみられた試験治療下で発現した有害事象（TEAE）は味覚異常であった。味覚異常はすべて軽度又は中等度であり、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。味覚異常のため投与を中止した被験者はいなかった。味覚異常は、発現後 30 分～12 時間（中央値：2.5 時間）で回復した。

CMAB1001 試験では曝露量と味覚障害の関係を検討した。TAK-620 の C_{max} 及び AUC_{∞}、並びに VP 44469 の C_{max} 及び AUC_{∞}は、単変量の結果においてもいずれも味覚障害と関連していたが、多変量での条件付きロジスティック回帰分析から VP 44469 の C_{max} が味覚障害の唯一の説明変数であることが示唆された。味覚障害がみられた被験者の割合は、VP 44469 の C_{max} が 1.0 μg/mL 以上でプラトーに達した。これは TAK-620 の用量が 400～800 mg、TAK-620 の C_{max} が約 15 μg/mL 以上に対応していた（CMAB1001 試験総括報告書　8.3 項）。

（2）海外第 2 相試験（SHP620-202 試験及び SHP620-203 試験）の曝露－安全性解析

SHP620-202 試験及び SHP620-203 試験において、TAK-620 の忍容性は良好であり、1,200 mg BID までの用量で特段の注意を要する安全性の懸念はなかった。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。これらの試験で、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%）よりも TAK-620 1,200 mg BID を経口投与したときで高く（約 15%）、これらの TEAE の多くは軽度から中等度であった。味覚異常の発現頻度は TAK-620 400、800、及び 1,200 mg BID を経口投与したとき、それぞれ 45.0%～60.0%、40.0%～62.5%、35.9%～72.5%であったが、投与中止に至ったのは 1 例のみ（SHP620-202 試験の TAK-620 1,200 mg BID 群）であった（表 2.7.4.2-18）。

以上より、400 mg BID、800 mg BID 及び 1,200 mg BID で、TAK-620 の安全性プロファイルは概ね同様であった。したがって、用量制限毒性に関連する曝露量の上限は特定されていない。TAK-620 1,200 mg BID を経口投与したときの $AUC_{\tau,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ の幾何平均値は、母集団薬物動態解析に基づき、それぞれ 406 h*μg/mL 及び 46.5 μg/mL と推定された（2.7.2.3.3.2）。

（3）海外第 3 相試験（SHP620-303 試験）の曝露－安全性解析

SHP620-303 試験において、TAK-620 の母集団薬物動態モデルから得られた曝露量〔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} 及び $C_{max,ss}$〕と 8 週間の投与期における有害事象がみられた被験者の割合を検討した。検討した事象は、発現頻度の高さ（10%超）又は事象の程度等に基づき以下の事象とした：味覚障害、悪心、好中球減少症、下痢、嘔吐、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及び血小板減少症（各事象の定義は SHP620-303 PK/PD report　13.5 項参照）。さらに、TAK-620 の母集団薬物動態モデルから得られた曝露量と重篤な有害事象の関係も検討した。曝露－安全性解析では、TAK-620 群の安全性解析対象集団で、免疫抑制剤濃度増加の TEAE 及び TAK-620 とスタチン系薬剤を併用したときのスタチン系薬剤関連有害事象（筋骨格障害、血小板数減少及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加）がみられた被験者の割合についても検討した。これらの探索的解析の結果は、免疫抑制剤及びスタチン系薬剤を併用したときの薬物相互作用として 2.7.2.3.7.4 に示した。

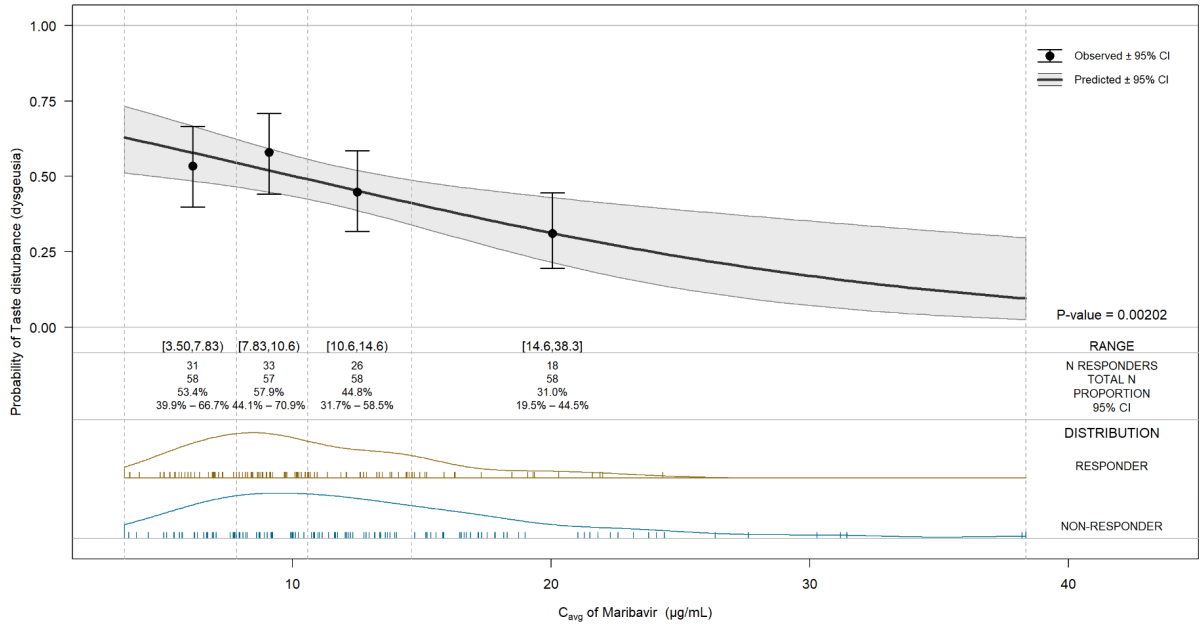
TAK-620 の曝露量と検討した事象（味覚障害、悪心、好中球減少症、下痢、嘔吐、ウイルス感染症、貧血、疲労、発熱、腎障害、免疫抑制剤濃度増加、血小板減少症又は重篤な有害事象）の関係を、ロジスティック回帰モデルを用いて別々に評価した。その結果、TAK-620 の曝露量と味覚障害[1]、疲労[2]又は重篤な有害事象がみられた被験者の割合において

[1] ICH 国際医薬用語集（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 TEAE とした。

[2] MedDRA 基本語で疲労に該当する TEAE とした。

有意な関係が認められた。したがって、TAK-620 の曝露量とこれらの事象がみられた被験者の割合の関係を、図 2.7.2.3-14 及び表 2.7.2.3-11 に示した。

A



B

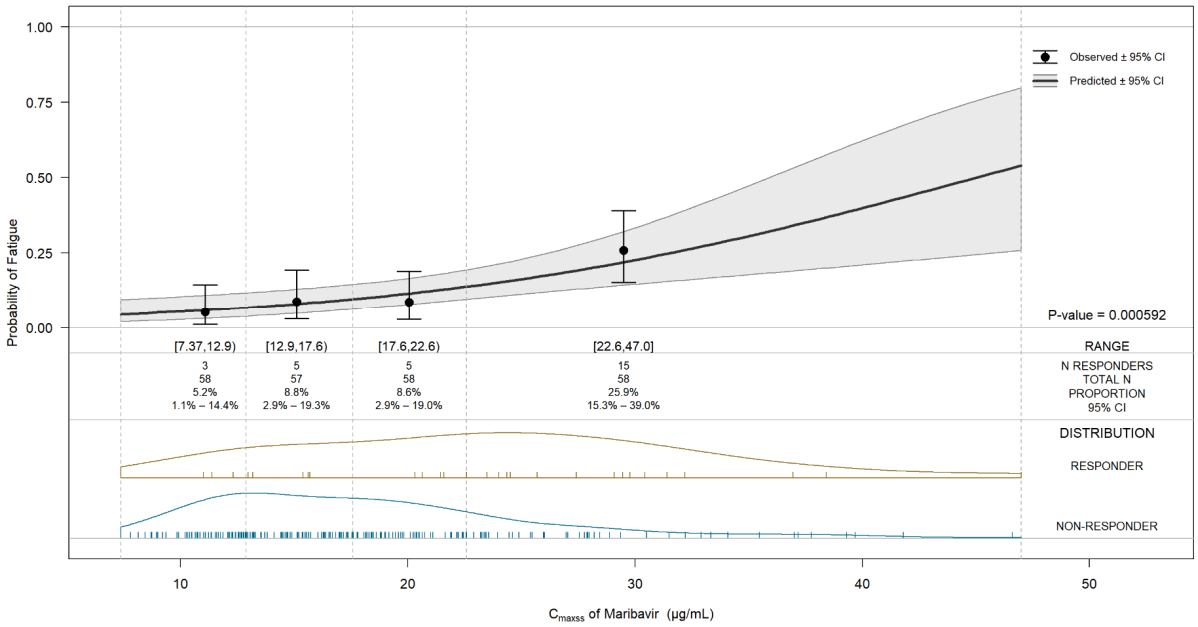
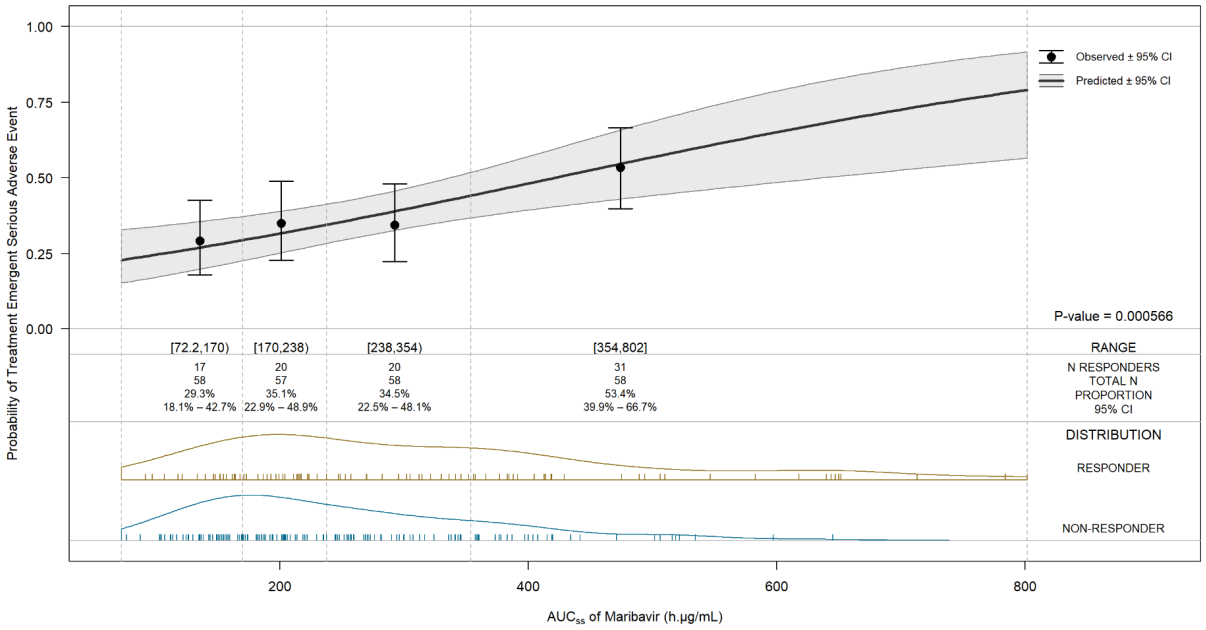


図 2.7.2.3-14　ロジスティック回帰：TAK-620 の曝露量と味覚障害、疲労又は重篤な有害事象がみられた被験者の割合の関係（SHP620-303 試験）

C



Panel A, taste disturbance vs. C_{avg}; Panel B, fatigue vs. $C_{max,ss}$; and Panel C, SAE vs. AUC_{ss}.
AUC_{ss}：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、C_{avg}：各試験日の平均血漿中濃度、$C_{max,ss}$：定常状態における最高血漿中濃度、CI：信頼区間、N：被験者数、SAE：重篤な有害事象
SHP620-303 PK/PD report　Figure 4、Figure 5 及び Figure 6（5.3.3.5-4）から引用

図 2.7.2.3-14　ロジスティック回帰：TAK-620 の曝露量と味覚障害、疲労又は重篤な有害事象がみられた被験者の割合の関係（SHP620-303 試験）（続き）

表 2.7.2.3-11　曝露－安全性解析における味覚障害、疲労又は重篤な有害事象がみられた被験者の割合のロジスティック回帰のパラメータ（SHP620-303 試験）

パラメータ	推定値	標準誤差	オッズ比	オッズ比の95%信頼区間	p 値
味覚障害					
切片	0.480	0.415	-	-	0.248
傾き（TAK-620 の C_{avg} 1 µg/mL 当たり）	-0.0666	0.0262	0.936	(0.889, 0.985)	0.0111
疲労					
切片	-3.36	0.584	-	-	<0.001
傾き（TAK-620 の $C_{max,ss}$ 1 µg/mL 当たり）	0.0863	0.0245	1.09	(1.04, 1.14)	<0.001
重篤な有害事象					
切片	-1.16	0.357	-	-	0.00115
傾き（TAK-620 の AUC_{ss} 10 µg/mL 当たり）	0.0326	0.0103	1.03	(1.01, 1.05)	0.00163

AUC_{ss}：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、C_{avg}：各試験日の平均血漿中濃度、$C_{max,ss}$：定常状態における最高血漿中濃度
SHP620-303 PK/PD report　Table 4、Table 5 及び Table 6（5.3.3.5-4）から引用

これらの回帰分析に基づき、TAK-620 の C_{avg} と味覚障害がみられた被験者の割合との間には負の相関が認められたのに対し、TAK-620 の $C_{max,ss}$ と疲労がみられた被験者の割合及び TAK-620 の AUC_{ss} と重篤な有害事象がみられた被験者の割合との間には正の相関が認め

られた。しかし、オッズ比（範囲：0.936～1.09）はすべてほぼ 1 であり、これらの TAK-620 の曝露量とこれらの事象／重篤な有害事象との間にみられた関係は、臨床的に意味のあるものではないと考えられた。

2.7.2.3.4.3 「No Effect Boundary」の定義

TAK-620 の有効性及び安全性に関する曝露－反応関係に基づき、CMV 感染を有する移植患者における TAK-620 の推奨用量（400 mg BID）が裏付けられるだけでなく、TAK-620 の曝露量の「No Effect Boundary」と呼ばれる治療域を設定し、複数の内因性又は外因性要因（薬物相互作用、特別な集団、年齢、性別、人種又は体重など）が臨床的に意味のある影響を与えうるか否かの判断及び用量調節の必要性の指針として使用した。有効性に関する曝露－反応関係から「No Effect Boundary」の下限を設定し、安全性に関する曝露－反応関係から上限を設定した。この「No Effect Boundary」を設定した根拠を本項に示した。

（1）有効性に基づく曝露量の下限

CMV 治療の第 2 相用量設定試験である SHP620-202 試験及び SHP620-203 試験の曝露－有効性解析において、TAK-620 400 mg BID、800 mg BID 及び 1,200 mg BID を経口投与したときに同程度の有効性が示され、400 mg BID 以上の用量で有効性がプラトーに達することが示唆された（2.7.2.3.4.1）。用量反応曲線が平坦であることと一致して、TAK-620 の曝露量（$AUC_{\tau,ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$）と有効性評価項目（Week 1 及び Week 2 のウイルス量のベースラインからの変化、血漿中 CMV DNA 定量下限未満の被験者の割合及び血漿中 CMV DNA 定量下限未満までの期間、並びに CMV 再発率及び CMV 再発までの期間）との間に明らかな相関は認められなかった（2.7.2.3.4.1（1））。また、第 3 相試験である SHP620-303 試験の曝露－有効性解析から、AUC_{ss} と有効性評価項目〔Week 8 終了時の CMV 血症消失及び 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〕が関連していることが示唆されたが、これらの有効性評価項目に対する AUC_{ss} の影響の程度は臨床的に意味のあるものではないと考えられた（2.7.2.3.4.1（2））。TAK-620 400 mg BID 以上の用量において、第 2 相及び第 3 相試験での TAK-620 の曝露－有効性関係に明らかな相関が見られなかったことに基づき、「No Effect Boundary」の下限として、TAK-620 400 mg BID を経口投与したときの $AUC_{\tau,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$ の 80%（それぞれ 114 h*μg/mL 及び 4.34 μg/mL）を定義した（表 2.7.2.3-12）。

なお、CMV に対する 50%有効濃度（EC_{50}）の平均値は、TAK-620 で 0.11 μM（0.041 μg/mL）であった（2.6.2）。TAK-620 の血漿中の非結合型分率（約 1～1.5%、2.7.2.3.2.2（2））を考慮すると、タンパク結合率で補正した血漿中濃度に相当する EC_{50} は約 3～4 μg/mL と推定された。海外第 3 相試験の母集団薬物動態解析からの post-hoc 推定値に基づくと、CMV 感染を有する移植患者における TAK-620 400 mg BID を経口投与したときの $C_{trough,ss}$ の幾何平均値は 5.43 μg/mL であった（2.7.2.3.3.2）。この $C_{trough,ss}$ は、in vitro で補正した TAK-620 の EC_{50} の平均値（約 3～4 μg/mL）に非常に近いことから、CMV 治療に最適な TAK-620 の推奨用量として 400 mg BID を選択することがさらに裏付けられた。

（2）安全性に基づく曝露量の上限

第 2 相用量設定試験（SHP620-202 試験及び SHP620-203 試験）で検討したすべての用量（400、800 及び 1,200 mg BID）において、TAK-620 の忍容性は良好であり、特段の注意を要する安全性の懸念は認められず、用量制限毒性は認められなかった。したがって、第 3 相試験の用量である 400 mg BID の 3 倍の用量（1,200 mg BID）まで安全性評価項目に対する臨床的に問題となる明らかな用量依存性が認められていないことから、用量制限毒性に関連する曝露量の上限は確立されていない。第 3 相試験（SHP620-303 試験及び SHP620-302 試験）の曝露－安全性解析では、発現頻度、程度及び特に注目すべき有害事象と血漿中曝露量との間に臨床的に意味のある関係は認められなかった。海外第 3 相試験の母集団薬物動態解析に基づき、TAK-620 1,200 mg BID を経口投与したときの $AUC_{\tau,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ の幾何平均値は、それぞれ 406 h*μg/mL 及び 46.5 μg/mL と推定されたこと（2.7.2.3.3.2 及び 2.7.2.3.4.2）から、「No Effect Boundary」の上限としてこれらの値を定義した。

（3）結論

「No Effect Boundary」の下限及び上限を表 2.7.2.3-12 に示した。

「No Effect Boundary」の下限は AUC 及び C_{trough} の比が 0.8、「No Effect Boundary」の上限は AUC_{τ} の比が 2.86、C_{max} の比が 2.31 と定義した。

表 2.7.2.3-12　No Effect Boundary の下限及び上限

パラメータ（単位）	TAK-620 400 mg BID を経口投与したときの曝露量 (a)	「No Effect Boundary」の下限（TAK-620 400 mg BID を経口投与したときの曝露量の 80%）	「No Effect Boundary」の上限 曝露量 (b)	「No Effect Boundary」の上限 曝露量比 (c)
C_{max} (μg/mL)	20.1	NA	46.5	2.31
AUC_{τ} (h*μg/mL)	142	114	406	2.86
C_{trough} (μg/mL)	5.43	4.34	NA	NA

AUC_{τ}：1 投与間隔内の血漿中濃度－時間曲線下面積、BID：1 日 2 回、C_{max}：最高血漿中濃度、CMV：サイトメガロウイルス、C_{trough}：血漿中トラフ濃度、NA：該当なし

(a) 海外第 3 相試験の母集団薬物動態解析で得られた、TAK-620 400 mg BID を経口投与したすべての移植患者（724 例）の post-hoc 推定値の幾何平均値に基づく。

(b) 海外第 3 相試験の母集団薬物動態解析で得られた、第 2 相試験で TAK-620 1,200 mg BID を経口投与した CMV 感染を有する移植患者（232 例）の post-hoc 推定値の幾何平均値に基づく。

(c) CMV 感染を有する移植患者に TAK-620 400 mg BID を経口投与したときの定常状態における曝露量に対する TAK-620 1,200 mg BID を経口投与したときの定常状態における曝露量比。

Final Population PK Report　Table 6 及び Table 7（5.3.3.5-2）から引用

2.7.2.3.5 PBPK モデルによる解析

2.7.2.3.5.1 CYP3A4 を介した薬物相互作用

：添付資料番号 5.3.5.3-1（参考）

ヒト肝ミクロソームを用いた in vitro 試験において、TAK-620 は主に CYP3A4 を介して代謝され、CYP1A2 のわずかな寄与も認められた（2.6.4.5.2）。一方、臨床試験において TAK-620 を強い CYP3A 誘導剤であるリファンピシンと併用したとき、TAK-620 の AUC、C_{max} 及び C_{trough} はそれぞれ約 60%、39%及び 82%減少した（1263-110 試験、2.7.2.2.1.5（1）2））。また、TAK-620 を強い CYP3A/P-gp 阻害剤であるケトコナゾールと併用したとき、TAK-620 の AUC は約 53%増加し、C_{max} は約 10%上昇した（1263-102 試験、2.7.2.2.1.5（1）

1））。そこで、TAK-620 と CYP3A4 阻害剤又は誘導剤の併用が TAK-620 の薬物動態に及ぼす影響を予測するため、PBPK モデルを構築した。PBPK 解析には、Simcyp Population-based Simulator（Version 17）を用いた。

（1）PBPK モデルの構築

TAK-620 の物理化学的特性、in vitro 試験データ及び臨床試験で TAK-620 400 mg を単回経口投与したときの薬物動態データに基づき PBPK モデルを構築した。

PBPK モデルの分布モデルとしては、Simcyp に組み込まれている肝臓と小腸での代謝を考慮した full PBPK model を用いた。吸収に関するモデルにおいては TAK-620 が 400 mg から 1,600 mg の用量範囲で比較的線形性がみられたことから、簡易な 1 次吸収モデルを用いた。マスバランス試験（1263-106 試験）の結果から、TAK-620 400 mg を経口投与したときの TAK-620 の吸収率は 0.83 以上であることが示されたことから、吸収率を 0.9 と設定した。In vitro で評価したヒト肝ミクロソーム、ヒト肝細胞、組換え CYP 及び組換え UGT のデータ並びに 1263-106 試験で Day 1 に TAK-620 400 mg を単回経口投与したときの CL/F の平均値を組み合わせ、TAK-620 の消失全体に対する CYP3A4、CYP1A2 及び未確認の消失経路（UGT を含む）の相対的寄与を割り当てた。CYP3A4 及び CYP1A2 の fm を 0.35 及び 0.04 とした。また、CMAB1001 試験（2.7.2.2.1.1（1）2））において、TAK-620 50～1,600 mg を単回経口投与したときに認められたわずかな腎クリアランス（0.051 L/h）もモデルに含めた。

TAK-620 の PBPK モデルに用いた最終パラメータを表 2.7.2.3-13 に示した。

表 2.7.2.3-13　TAK-620 の PBPK モデルに用いた最終パラメータ

Parameter	Value
Molecular weight (g/mol)	376.24
log P	2.86
Compound type	Ampholyte
pKa	11.68 (acidic); 5.2 (basic)
B/P	1.37
fu	0.0129
Main plasma binding protein	Human serum albumin
ABSORPTION	
Absorption Model	First-order
fu_{gut}	1
fa	0.9
ka (h^{-1})	1.2
DISTRIBUTION	
Distribution Model	Full PBPK Model
V_{ss} (L/kg)	0.265
Kp Scalar	0.55
ELIMINATION	
CYP3A4 CL_{int} (µL/min/mg mic protein)	28.27
CYP1A2 CL_{int} (µL/min/mg mic protein)	3.14
Additional CL_{int} (µL/min/mg mic protein)	48.59
CL_R (L/h)	0.051

B/P：血液／血漿中濃度比、CL_{int}：固有クリアランス、CL_R：腎クリアランス、CYP：チトクロム P450、fa：吸収率、fu：非結合型分率、fu_{gut}：消化管上皮細胞での非結合型分率、log P：分配係数、ka：吸収速度定数、Kp：組織－血漿間分配係数、PBPK：生理学的薬物速度論、pKa：酸解離定数、V_{ss}：定常状態における分布容積
Report N10325M-SHP620 Amendment 1.1　Table 1（5.3.5.3-1）から引用

（2）PBPK モデルの妥当性の検証

TAK-620 400、800 及び 1,600 mg を単回経口投与（CMAB1001 試験、2.7.2.2.1.1（1）2））、TAK-620 400 mg BID を反復経口投与（1263-110 試験、2.7.2.2.1.5（1）2））、TAK-620 400 mg を単独で若しくはケトコナゾールと併用して単回経口投与（1263-102 試験）、又は TAK-620 400 mg BID を単独で若しくはリファンピシン（600 mg QD）と併用して反復経口投与（1263-110 試験）で得られた結果と比較し、モデルの検証を実施した。

シミュレーション条件（年齢、性別及び投与条件）は各試験デザイン及び被験者背景情報に基づき設定し、仮想患者 10 例～15 例を対象にシミュレーションを 10 回実施した。

健康被験者に TAK-620 800 及び 1,600 mg を単回経口投与並びに TAK-620 400 mg BID を経口投与したときの TAK-620 の血漿中濃度の予測値は実測値をよく記述できていた。TAK-620 400 mg を単回経口投与したときの C_{max} の予測値が実測値の 72%であったことを除き、TAK-620 の AUC、C_{max} 及び C_{trough} の予測値はすべて、実測値の 0.80～1.25 倍以内であった（表 2.7.2.3-14）。

表 2.7.2.3-14　健康被験者に TAK-620 400、800 若しくは 1,600 mg を単回経口投与（CMAB1001 試験）又は TAK-620 400 mg BID を経口投与（1263-110 試験）したときの薬物動態パラメータの予測値及び実測値の比較

試験番号	用量	N	薬物動態パラメータ	予測値	実測値	予測値／実測値
CMAB1001	400 mg	10	AUC_{∞} (h*μg/mL)	97.98	97.8	1.00
			C_{max} (μg/mL)	11.98	16.7	0.72
CMAB1001	800 mg	10	AUC_{∞} (h*μg/mL)	195.71	183	1.07
			C_{max} (μg/mL)	24.05	26.4	0.91
CMAB1001	1,600 mg	10	AUC_{∞} (h*μg/mL)	391.43	437	0.90
			C_{max} (μg/mL)	48.10	48.8	0.99
1263-110	400 mg BID	15	AUC_{τ} (h*μg/mL)	96.49	89.9	1.07
			C_{max} (μg/mL)	14.31	16.9	0.85
			C_{trough} (μg/mL)	2.99	2.54	1.18

算術平均値
AUC_{∞}：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_{τ}：1 投与間隔内の血漿中濃度－時間曲線下面積、BID：1 日 2 回、C_{max}：最高血漿中濃度、C_{trough}：血漿中トラフ濃度、N：被験者数
Report N10325M-SHP620 Amendment 1.1　Table 2、Table 3、Table 4 及び Table 5（5.3.5.3-1）から引用

TAK-620 とケトコナゾール又はリファンピシンを併用したときの薬物相互作用を予測した結果を表 2.7.2.3-15 に示した。なお、ケトコナゾール及びリファンピシンに関する情報については、Simcyp に組み込まれている検証済みの化合物ライブラリにある化合物ファイルを使用した。TAK-620 を単独投与時に対する TAK-620 とケトコナゾール又はリファンピシンを併用投与したときの AUC 及び C_{max} の比の予測値は、実測値と同程度であった。一方で、リファンピシンと併用したときの TAK-620 の C_{trough} に対する影響は過大評価された。TAK-620 の C_{trough} の実測値は定量下限により 0.2 μg/mL でカットオフされたが、予測値では定量下限を下回る多くの C_{trough} が得られたことが一因と考えられた。

表 2.7.2.3-15　健康被験者に TAK-620 を相互作用薬と併用したときの TAK-620 の薬物動態パラメータの比の予測値及び実測値の比較

相互作用薬及び投与レジメン	薬物相互作用メカニズム	TAK-620 の曝露量	予測値	実測値	予測値／実測値
ケトコナゾール 400 mg 単回投与	強い CYP3A／P-gp 阻害剤	AUC 比 (a)	1.54	1.55	0.99
		C_{max} 比 (a)	1.17	1.12	1.05
リファンピシン 600 mg QD	強い CYP3A 誘導剤	AUC 比 (a)	0.37	0.41	0.91
		C_{max} 比 (a)	0.56	0.65	0.87
		C_{trough} 比 (a)	0.09	0.17	0.56

AUC：血漿中濃度－時間曲線下面積、C_{trough}：血漿中トラフ濃度、C_{max}：最高血漿中濃度、CYP：チトクローム P450、QD：1 日 1 回、P-gp：P 糖タンパク質
(a) 比の算術平均値
Report N10325M-SHP620 Amendment 1.1　Table 6 及び Table 7（5.3.5.3-1）から引用

以上より、構築した本 PBPK モデルを用いて、TAK-620 400～1,600 mg 単回投与後及び 400 mg BID 投与後の TAK-620 の薬物動態を適切に記述し、また、ケトコナゾール又はリファンピシンによる薬物相互作用についても再現することができたことから、本 PBPK モデルの妥当性が示された。

（3）PBPK モデルの適用

その後、本 PBPK モデルを用いて、TAK-620 と他の CYP3A 阻害剤及び誘導剤との相互作用を予測した。20～50 歳の仮想患者（女性の割合 50%）20 例を対象に、10 回シミュレーションを実施した。各併用薬に関する情報については、Simcyp に組み込まれている検証済みの化合物ライブラリにある化合物ファイルを使用した。

1）CYP3A 阻害剤

ケトコナゾール、リトナビル、エリスロマイシン及びジルチアゼムなどの強い又は中程度の CYP3A 阻害剤は、TAK-620 の曝露量を増加させる可能性がある。本 PBPK モデルを用いて、TAK-620 とケトコナゾール（400 mg QD）、リトナビル（100 mg BID）、ジルチアゼム（60 mg TID）又はエリスロマイシン（500 mg TID）を反復投与で併用したときの、TAK-620 の薬物動態に及ぼす影響を予測した結果を表 2.7.2.3-16 に示した。

いずれの薬剤との併用時でも TAK-620 の AUC_{τ} 及び C_{max} は、2.7.2.3.4.3 で定義した「No Effect Boundary」の上限以下であった。

表 2.7.2.3-16　TAK-620 400 mg BID を単独投与又は強い若しくは中程度の CYP3A 阻害剤と併用投与したときの TAK-620 の曝露量の比の予測値

CYP3A 阻害剤及び投与レジメン	阻害の程度	TAK-620 の曝露量比 (a)（TAK-620 400 mg BID を単独投与に対する TAK-620 400 mg BID を阻害剤と併用投与）			AUC_{τ} 及び C_{max} が「No Effect Boundary」の上限以下 (b)
		AUC_{τ}	C_{max}	C_{trough}	
ケトコナゾール 400 mg QD	強い	1.46	1.29	1.75	Yes
リトナビル 100 mg BID	強い	1.61	1.36	2.48	Yes
ジルチアゼム 60 mg TID	中程度	1.09	1.06	1.17	Yes
エリスロマイシン 500 mg TID	中程度	1.43	1.26	1.97	Yes

AUC_{τ}：1 投与間隔内の血漿中濃度－時間曲線下面積、BID：1 日 2 回、C_{max}：最高血漿中濃度、C_{trough}：血漿中トラフ濃度、CYP：チトクローム P450、QD：1 日 1 回、TID：1 日 3 回
(a) 幾何平均比
(b)「No Effect Boundary」の下限は AUC_{τ} 及び C_{trough} の比が 0.8、「No Effect Boundary」の上限は AUC_{τ} の比が 2.86、C_{max} の比が 2.31 と定義した（2.7.2.3.4.3）。
Report N10325M-SHP620 Amendment 1.1　Table 33、Table 36、Table 38 及び Table 40（5.3.5.3-1）から引用

2）CYP3A 誘導剤

TAK-620 と強い又は中程度の CYP3A 誘導剤との併用は、TAK-620 の曝露量を減少させる可能性がある。本 PBPK モデルを用いて、健康被験者における TAK-620 とリファンピシン 600 mg QD、フェノバルビタール 100 mg QD、フェニトイン 300 mg QD、カルバマゼピン 400 mg QD、又はエファビレンツ 600 mg QD との相互作用を予測した結果を表 2.7.2.3-17 に示した。

TAK-620 400 mg BID ではいずれの薬剤との併用時でも TAK-620 の AUC_{τ} 及び C_{trough} は、2.7.2.3.4.3 で定義した「No Effect Boundary」の下限未満であった。一方で、カルバマゼピン 400 mg QD 併用時に TAK-620 800 mg BID 投与とした場合「No Effect Boundary」の範囲内となり、フェニトイン 300 mg QD 又はフェノバルビタール 100 mg QD 併用時に TAK-620 1,200 mg BID 投与とした場合「No Effect Boundary」の範囲内となった。また、エファビレ

ンツ 600 mg QD 併用時に TAK-620 1,200 mg BID 投与とした場合、TAK-620 400 mg BID 単独投与に対する TAK-620 の C_{trough} 比が 0.62 となり「No Effect Boundary」の下限に近づいた。

表 2.7.2.3-17　TAK-620 400、800、1,200 mg BID を強い又は中程度の CYP3A 誘導剤と併用投与したときの TAK-620 の曝露量と TAK-620 400 mg BID 単独投与時の曝露量の比の予測値

CYP3A 誘導剤及び投与レジメン	誘導の程度	TAK-620 曝露量の比 (a)（TAK-620 400 mg BID を単独投与に対する TAK-620 を誘導剤と併用投与）			C_{trough} 及び AUC_{τ} が「No Effect Boundary」の下限以上並びに AUC_{τ} 及び C_{max} が「No Effect Boundary」の上限以下 (b)
		AUC_{τ}	C_{max}	C_{trough}	
TAK-620 400 mg BID 単独投与に対する TAK-620 400 mg BID を CYP3A 誘導剤と併用投与					
リファンピシン 600 mg QD	強い	0.34	0.54	0.04	No
カルバマゼピン 400 mg QD	強い	0.70	0.77	0.53	No
フェニトイン 300 mg QD	強い	0.57	0.68	0.30	No
フェノバルビタール 100 mg QD	中程度	0.60	0.72	0.31	No
エファビレンツ 600 mg QD	中程度	0.56	0.74	0.21	No
TAK-620 400 mg BID 単独投与に対する TAK-620 800 mg BID を CYP3A 誘導剤と併用投与					
リファンピシン 600 mg QD	強い	0.70	1.09	0.09	No
カルバマゼピン 400 mg QD	強い	1.40	1.53	1.05	**Yes**
フェニトイン 300 mg QD	強い	1.13	1.37	0.60	No
フェノバルビタール 100 mg QD	中程度	1.20	1.45	0.62	No
エファビレンツ 600 mg QD	中程度	1.12	1.48	0.41	No
TAK-620 400 mg BID 単独投与に対する TAK-620 1,200 mg BID を CYP3A 誘導剤と併用投与					
リファンピシン 600 mg QD	強い	1.04	1.63	0.13	No
カルバマゼピン 400 mg QD	強い	2.10	2.30	1.58	**Yes**
フェニトイン 300 mg QD	強い	1.70	2.05	0.89	**Yes**
フェノバルビタール 100 mg QD	中程度	1.80	2.17	0.94	**Yes**
エファビレンツ 600 mg QD	中程度	1.68	2.22	0.62	No

AUC_{τ}：1 投与間隔内の血漿中濃度－時間曲線下面積、BID：1 日 2 回、C_{trough}：血漿中トラフ濃度、C_{max}：最高血漿中濃度、CYP：チトクローム P450、QD：1 日 1 回

(a) 幾何平均比

(b)「No Effect Boundary」の下限は AUC_{τ} 及び C_{trough} の比が 0.8、「No Effect Boundary」の上限は AUC_{τ} の比が 2.86、C_{max} の比が 2.31 と定義した（2.7.2.3.4.3）。

Report N10325M-SHP620 Amendment 1.1　Table 7、Table 9、Table 11、Table 12、Table 14、Table 16、Table 17、Table 19、Table 21、Table 22、Table 24、Table 26、Table 27、Table 29 及び Table 31（5.3.5.3-1）から引用

2.7.2.3.5.2 BCRP を介した薬物相互作用

：添付資料番号 5.3.5.3-2（参考）

In vitro でのトランスポーター試験である　*CTD 4.2.2.6-9　において、BCRP を発現させた MDCK 細胞における TAK-620 の 25 µM の濃度での排出比は、BCRP の阻害剤である Ko143 0.5 µM の非存在下又は存在下でそれぞれ 64 又は 5.55 であり、TAK-620 が BCRP の基質であることが示唆された（　*CTD 4.2.2.6-9　）。TAK-620 の BCRP 阻害能の評価では、Caco-2 細胞におけるクラドリビン 10 µM の排出に対して TAK-620 は 426 µM の濃度で顕著な阻害作用を示し（93%）、見かけの IC_{50} は、基底膜側から管腔側への排出にのみ基づき 7.05 µM と推定された（　*CTD 4.2.2.6-9　）。I_{gut}/IC_{50} として算出された R 値は 603 であり、カットオフ値である 10 よりも顕著に高いことから、TAK-620 は in vivo で BCRP を介した輸送を阻害する可能性があることが示唆された（2.6.4.7.4）。BCRP を介した輸送に対する TAK-620 の薬物相互作用を評価するために、既存の PBPK モデル（2.7.2.3.5.1）を更新した。TAK-620 400、800 若しくは 1,600 mg を単回投与又は 400 mg BID を経口投与し

*新薬承認情報提供時に置き換え

たときの薬物動態パラメータをフィッティングすることにより最適化し、阻害定数（K_i）の推定値を用いて感受性の高い P-gp 基質であるジゴキシンの薬物動態データの予測値と実測値の比較により検証した。その後、本 PBPK モデルを用いて TAK-620 400 mg BID を経口投与したときの 2 つの感受性の高い BCRP 基質であるサラゾスルファピリジン及びロスバスタチンの薬物動態に及ぼす影響を評価した。本 PBPK 解析には、Simcyp simulator（Version 19 Release 1）を用いた。

（1）PBPK モデルの構築・更新

既存の PBPK モデル（2.7.2.3.5.1）の吸収に関するモデルを Advanced Dissolution, Absorption and Metabolism（ADAM）モデルに変更し、PBPK モデルを更新した。更新した部分である ADAM モデル及びトランスポーターにおける薬物相互作用に固有のパラメータを表 2.7.2.3-18 に示した。それ以外のパラメータについては変更しなかった。

P-gp 阻害については、P-gp に対する 2 つの異なる TAK-620 の K_i 値〔in vitro 試験である *CTD 4.2.2.6-8 から得られた IC_{50} である 33.8 µM 及び Simcyp In Vitro Analysis ツールキット（SIVA）4.0 を用いた 3 コンパートメントモデル（以下、SIVA 4.0 モデル）で推定した K_i 値である 1.2 µM〕を検討した。また、BCRP 阻害については、P-gp の K_i 値と同様に、BCRP に対する 2 つの異なる TAK-620 の K_i 値〔in vitro IC_{50} の推定値である 0.23 µM 及び SIVA 4.0 モデルで推定した K_i 値である 0.062 µM〕を検討した。Organic anion transporting polypeptide（OATP）阻害については、ワーストケースシナリオを想定し[9]、*CTD 4.2.2.6-9 での OATP1B1 及び OATP1B3 の IC_{50} を 15 で割った値（それぞれ 3.03 及び 3.29 µM）を用いた。

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.2.3-18　TAK-620 の PBPK モデルに用いた最終パラメータ（ADAM モデル及びトランスポーターにおける薬物相互作用関連パラメータ）

パラメータ	TAK-620	参照情報
$P_{eff,man}$ (x10^{-4} cm/s)	7.44	空腸 I セグメントについて、吸収メカニズムを反映した予測値
局所透過性の適用	あり	
Q_{gut} (L/h)	17.15	予測値
fu_{gut}	1	デフォルト
剤型	即放性	
崩壊プロファイル	1 次	
F_{max} (%)	100	
Lag time (min)	0	SIVA 4.0 での予測値
K_d (h^{-1})	0.32	
固有溶解度（mg/mL）	0.605	Report BB1719 のデータに基づく SIVA 4.0 での予測値
粒子径（μM）	10.0	デフォルト
胆汁中ミセルを介した可溶化	あり	
Log K_m:w Neutral	4.4064	Simcyp での予測値
Log K_m:w Ion	2.4064	Simcyp での予測値
臨界過飽和比	10	デフォルト
沈殿速度定数(1/h)	4	デフォルト
相互作用		
P-gp K_i (μM)	33.8	IC_{50} (*CTD 4.2.2.6-8)
	1.2	*CTD 4.2.2.6-8　のトランスポーターデータの SIVA 4.0 による解析
BCRP K_i (μM)	0.23	$IC_{50}=IC_{50,app}/ER_{max}$（ただし、$IC_{50,app}$=7.05 μM とした。）
	0.062	*CTD 4.2.2.6-9　のトランスポーターデータの SIVA 4.0 による解析
OATP1B1 Ki (μM)	3.03	IC_{50}/15 (*CTD 4.2.2.6-9)
OATP1B3 K_i (μM)	3.29	IC_{50}/15 (*CTD 4.2.2.6-9)

ADAM：Advanced Dissolution, Absorption and Metabolism、BCRP：breast cancer resistance protein、ER_{max}：最大排出比、F_{max}：最大崩壊、fu_{gut}：消化管上皮細胞での非結合型分率、IC_{50}：50%阻害濃度、$IC_{50,App}$：見かけの IC_{50}、K_d：解離定数、K_i：阻害定数、K_m：ミカエリス・メンテン定数、OATP：organic anion transporting polypeptide、PBPK：生理学的薬物速度論、P_{eff}：有効透過性、$P_{eff,man}$：ヒトにおける有効空腸透過性、P-gp：P 糖タンパク質、Q_{gut}：消化管への薬物の送達全体の流量（薬物に依存的なパラメータ）、SIVA：Simcyp In Vitro Analysis ツールキット
PBPK report – BCRP mediated DDI　Table 4（5.3.5.3-2）から引用

（2）PBPK モデルの妥当性の検証

TAK-620 400、800、1,600 mg を単回経口又は 400 mg BID を経口投与したときの TAK-620 の血漿中濃度推移をシミュレーションし、健康被験者を対象とした CMAB1001 試験及び 1263-110 試験（2.7.2.2.1.1（1）2）及び 2.7.2.2.1.5（1）2））で得られた結果と比較し、モデルの検証を実施した。

シミュレーション条件（年齢、性別及び投与条件）は各試験デザイン及び被験者背景情報に基づき設定し、仮想患者 10 例～15 例を対象にシミュレーションを 10 回実施した。

健康被験者に TAK-620 800 及び 1,600 mg を単回経口投与並びに TAK-620 400 mg BID を経口投与したときの TAK-620 の血漿中濃度の予測値は実測値をよく記述できていた。健康被験者に TAK-620 400、800 又は 1,600 mg を単回経口投与したときの TAK-620 の C_{max} の予測値は実測値の 0.69～0.84 で若干下回ったものの、AUC の予測値は実測値の 0.77～1.02 であり、また、健康被験者に TAK-620 400 mg BID を経口投与したときの TAK-620 の曝露量の予測値は実測値の 0.8～1.25 倍以内であった（表 2.7.2.3-19）。

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.2.3-19　健康被験者に TAK-620 400、800 若しくは 1,600 mg を単回経口投与（CMAB1001 試験）又は 400 mg BID を経口投与（1263-110 試験）したときの TAK-620 の薬物動態パラメータの予測値及び実測値の比較

試験番号	用量	N	薬物動態パラメータ	予測値	実測値	予測値／実測値
CMAB1001	400 mg	10	AUC_{∞} (h*μg/mL)	91.9	94.3	0.97
			C_{max} (μg/mL)	10.9	15.9	0.69
CMAB1001	800 mg	10	AUC_{∞} (h*μg/mL)	177	173	1.02
			C_{max} (μg/mL)	21.4	25.5	0.84
CMAB1001	1,600 mg	10	AUC_{∞} (h*μg/mL)	316	412	0.77
			C_{max} (μg/mL)	38.0	48.2	0.79
1263-110	400 mg BID	15	AUC_{τ} (h*μg/mL)	94.2	89.9	1.05
			C_{max} (μg/mL)	13.8	16.9	0.82
			C_{trough} (μg/mL)	2.84	2.54	1.12

幾何平均値
AUC_{∞}：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_{τ}：1 投与間隔内の血漿中濃度－時間曲線下面積、BID：1 日 2 回、C_{max}：最高血漿中濃度、C_{trough}：血漿中トラフ濃度、N：被験者数
PBPK report – BCRP mediated DDI　Table 6、Table 7、Table 8 及び Table 9（5.3.5.3-2）から引用

健康被験者にジゴキシン 0.5 mg を単独で又は TAK-620 400 mg BID を併用して単回経口投与したときジゴキシンの血漿中濃度を、2 つの異なる K_i 値（in vitro IC_{50}=33.8 μM と同一とした K_i 値及び SIVA 4.0 モデルで推定した K_i 値）を用いてシミュレーションにより予測した。ジゴキシンを単独投与及び TAK-620 と併用投与したときにおけるジゴキシンの C_{max} 及び AUC の比の予測値及び実測値を表 2.7.2.3-20 に示した。

K_i 値を 33.8 μM とした場合、C_{max} 及び AUC 比が若干過小評価されたのに対し、K_i 値を 1.2 μM とした場合、C_{max} はわずかに過大評価されたが、AUC の推定は良好であった。いずれの K_i 値を用いた場合でも、ジゴキシンの曝露量の予測値は実測値の 0.8～1.25 倍以内であった。したがって、BCRP に対する TAK-620 の薬物相互作用を評価するにあたって、BCRP に対する両方の K_i 値を用いてシミュレーションを実施することとした。

表 2.7.2.3-20　健康被験者にジゴキシンを単独投与又は TAK-620 400 mg BID と併用投与したときのジゴキシンの薬物動態パラメータの比の予測値及び実測値の比較

基質及び投与レジメン	薬物相互作用メカニズム	K_i (μM)	K_i 推定アプローチ	ジゴキシンの曝露量	予測値	実測値	予測値／実測値
ジゴキシン 0.5 mg	P-gp 基質	33.8	In vitro IC_{50}	AUC_{72} 比	1.05	1.18	0.89
				C_{max} 比	1.15	1.25	0.92
		1.2	SIVA モデル	AUC_{72} 比	1.23	1.18	1.05
				C_{max} 比	1.53	1.25	1.23

幾何平均値
AUC_{72}：投与後 0 から 72 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、BID：1 日 2 回、C_{max}：最高血漿中濃度、IC_{50}：50%阻害濃度、K_i：阻害定数、P-gp：P 糖タンパク質、SIVA：Simcyp In Vitro Analysis ツールキット
PBPK report – BCRP mediated DDI　Table 10 及び Table 11（5.3.5.3-2）から引用

（3）PBPK モデルの適用

BCRP に対する TAK-620 の薬物相互作用を評価するため、P-gp の K_i 値と同様に、BCRP に対する 2 つの異なる K_i 値を用いてシミュレーションを実施した。BCRP に対する評価では 2 つの異なる基質であるサラゾスルファピリジン及びロスバスタチンを評価した。それぞれ 20～50 歳の仮想患者（女性の割合 50%）10 例を対象に、10 回シミュレーションを実施

した。各併用薬の化合物ファイルは、Simcyp に組み込まれている検証済みの化合物ライブラリを使用した。

TAK-620 を併用したとき、サラゾスルファピリジンの C_{max} は 3.33～3.74 倍、AUC は 3.15～3.60 倍増加し、ロスバスタチンの C_{max} は 3.40～4.97 倍、AUC は 2.15～2.94 倍増加することが予測された（表 2.7.2.3-21）。

表 2.7.2.3-21　健康被験者にサラゾスルファピリジン若しくはロスバスタチンを単独投与又は TAK-620 400 mg BID と併用投与したときのサラゾスルファピリジン及びロスバスタチンの曝露量の予測値の要約

基質及び投与レジメン	薬物相互作用メカニズム	K_i (μM)	K_i 推定アプローチ	曝露量の比（BCRP 基質を単独投与時に対する BCRP 基質を TAK-620 と併用投与時の比）	
				AUC_∞	C_{max}
サラゾスルファピリジン 2,000 mg	BCRP 基質	0.23	In vitro IC_{50} からの推定	3.15	3.33
		0.062	SIVA モデル	3.60	3.74
ロスバスタチン 20 mg	BCRP 又は OATP1B1 若しくは OATP1B3 基質	0.23	In vitro IC_{50} からの推定	2.15	3.40
		0.062	SIVA モデル	2.94	4.97

AUC_∞：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、BID：1 日 2 回、C_{max}：最高血漿中濃度、BCRP：breast cancer resistance protein、IC_{50}：50%阻害濃度、K_i：阻害定数、OATP：organic anion transporting polypeptide、SIVA：Simcyp In Vitro Analysis ツールキット
PBPK report – BCRP mediated DDI　Table 13、Table 14、Table 15 及び Table 16（5.3.5.3-2）から引用

BCRP 基質を単独投与時に対する TAK-620 と併用投与時の BCRP 基質の曝露量の比は 2～5 倍であったことから、TAK-620 は中程度の BCRP 阻害剤であることが示唆された。

なお、本 PBPK モデルには TAK-620 自体の P-gp 又は BCRP 輸送が含まれておらず、消化管上皮細胞又は肝臓内での TAK-620 の濃度が過大評価される可能性がある。また、SIVA モデルから推定した K_i 値は In vitro IC_{50} からの推定値よりも小さいことを踏まえ、SIVA モデルから推定した K_i 値を用いた予測は P-gp 又は BCRP を介した薬物相互作用の可能性のワーストケースシナリオを表していると考えられた。

2.7.2.3.6 内因性要因の検討

2.7.2.3.6.1 概要

海外第 3 相試験の母集団薬物動態解析で評価した内因性要因のうち、TAK-620 の曝露量に対する最も臨床的に意味のある共変量は体重であり、BMI 分類ごとの AUC は、過体重及び肥満の被験者で、正常体重の被験者よりも高かったが、その差は 25%以内であった（2.7.2.3.3.2）。他の内因性要因による曝露量に対する影響も 25%以下であり、第 2 相試験である SHP620-202 試験及び SHP620-203 試験で認められた 400～1,200 mg BID の用量範囲における曝露－有効性関係の反応曲線が概ね平坦であること及び良好な安全性及び忍容性プロファイルに基づき、臨床的に意味があるものではないと考えられた（2.7.4）。