2.7.2.3.6.2 年齢、性別及び人種の影響

（1）年齢の影響

海外第 3 相試験の母集団薬物動態解析で、年齢（18～79 歳）の影響を評価した。最終モデルで、年齢は薬物動態パラメータに対する臨床的に意味のある共変量ではなかった。曝露量の post-hoc 推定値の比較に基づくと、CMV 感染を有する移植患者において、TAK-620 の $AUC_{\tau,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ は、65 歳以上の被験者で 18 歳以上 65 歳未満の被験者と比較して、それぞれ 4%及び 3%高かった（2.7.2.3.3.2）。年齢は TAK-620 の薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさないことより、高齢者に対する TAK-620 の用量調節は不要であると考えられた。

（2）性別の影響

性別が TAK-620 の薬物動態に及ぼす影響は、1263-104 試験におけるノンコンパートメント解析及び海外第 3 相試験の母集団薬物動態解析を用いて評価した。

1263-104 試験において、TAK-620 400 mg を単回経口投与したとき、C_{max} 及び AUC_{∞}の幾何平均値は女性被験者で男性被験者よりもそれぞれ 21%及び 15%高値であった。しかし、体重で補正した C_{max} 及び AUC_{∞}に男女間で統計学的に有意な差は認められず、TAK-620 の薬物動態に性差がないことが示唆された（1263-104 試験総括報告書　Table 10.2.3.2）。

海外第 3 相試験の母集団薬物動態解析の結果、性別は TAK-620 の薬物動態パラメータに対する臨床的に意味のある共変量ではなかった。曝露量の post-hoc 推定値の比較に基づくと、健康被験者において、$C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$ は女性で男性よりもそれぞれ 27%及び 31%高値であった（2.7.2.3.3.2、図 2.7.2.3-3）。また、CMV 感染を有する移植患者において、$C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$ は女性で男性よりもそれぞれ 23%及び 24%高値であった（2.7.2.3.3.2、図 2.7.2.3-4）。

以上、女性は男性と比べて TAK-620 の曝露量がわずかに高くなる傾向が認められたものの、臨床的に意味のあるものではないと考えられた。

（3）人種の影響

海外第 3 相試験の母集団薬物動態解析の結果、人種（白人、黒人、アジア人、又はその他）は、TAK-620 の薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示唆された（2.7.2.3.3.2 及び 2.7.2.3.3.3、図 2.7.2.3-4）。

一方で、TAK-620-3001 試験で得られたデータを含めた国内第 3 相試験の母集団薬物動態解析の結果、無症候性 CMV 感染患者での日本人の曝露量は非日本人に比べて高くなることが示唆された。なお、難治性又は抵抗性の CMV 感染／感染症の患者での非日本人の曝露量に対する日本人の曝露量の最小二乗幾何平均値の比は同様の傾向であった（2.7.2.3.3.3）。しかし、非日本人患者に対する日本人患者の曝露量比の 90%信頼区間の上限はいずれも、特段の注意を要する安全性の懸念がないことが確認されている第 2 相試験の最大用量（1,200 mg BID）での曝露量比（「No Effect Boundary」の上限、2.7.2.3.4.3）を超えないため、臨床的に問題となるものではないと考えた。さらに、日本人及び白人健康被験者における TAK-620 及び VP 44469 の薬物動態を直接比較した臨床試験（TAK-620-1020 試験）にお

いても、TAK-620 及び VP 44469 の薬物動態に臨床的に意味のある差は認められなかった（2.7.2.2.1.1（1）1））。

以上のことから、人種差は TAK-620 の曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた。

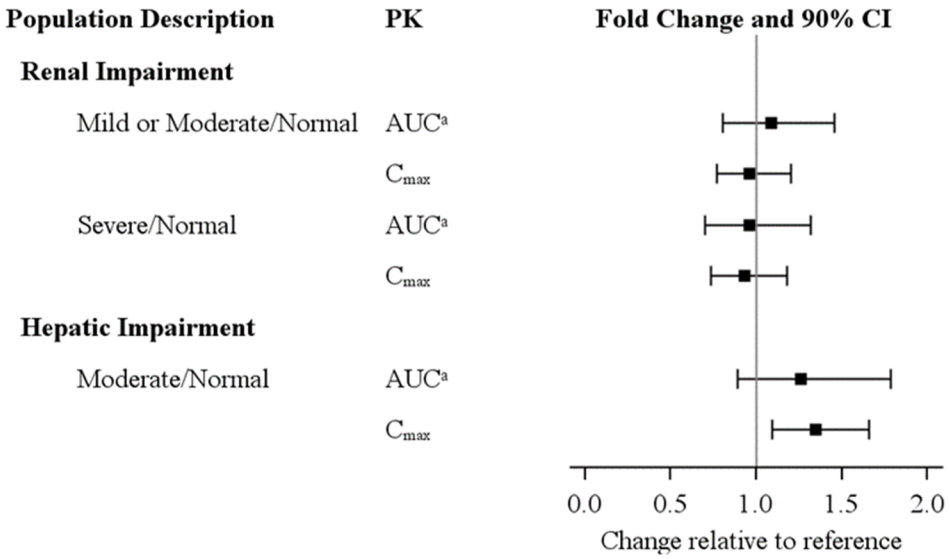
2.7.2.3.6.3 体重の影響

海外第 3 相試験の母集団薬物動態モデルで、CL/F、Q/F、V_c/F 及び V_p/F の薬物動態パラメータに対して体重の影響をアロメトリックモデルで組み込んだ。CMV 感染を有する移植患者の各 BMI 分類〔低体重（18.5 kg/m^2 未満）、正常体重（18.5 kg/m^2 以上 25 kg/m^2 未満）、過体重（25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満）又は肥満（30 kg/m^2 超）〕における曝露量の post-hoc 推定値の比較に基づくと、$AUC_{\tau,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ は、低体重の被験者では正常体重の被験者よりもそれぞれ 17%及び 16%増加していたが、過体重の被験者及び肥満の被験者では正常体重の被験者と同程度の曝露量を示した（2.7.2.3.3.2）。

低体重では曝露量がわずかに増加する傾向が認められたものの、体重は TAK-620 の曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。

2.7.2.3.6.4 腎機能障害及び肝機能障害の影響

1263-101 試験及び 1263-103 試験で、腎機能障害又は肝機能障害が TAK-620 の薬物動態に及ぼす影響を図 2.7.2.3-15 に示した。



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、CI：信頼区間 C_{max}：最高血漿中濃度
a AUC_∞
総括報告書 Table 10.2.5.6（5.3.3.3-2）及び総括報告書 Table 10.2.5.4（5.3.3.3-3）から作図

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）

（1）腎機能障害の影響

TAK-620 の尿中排泄がわずかであること（2.7.2.3.2.4）から予測されたとおり、1263-101 試験において TAK-620 400 mg を単回経口投与したとき、軽度／中等度（CLcr が 30～80 mL/分）又は高度（CLcr が 30 mL/分未満）の腎機能障害を有する被験者で、TAK-620 の総血漿中濃度に基づく薬物動態パラメータに臨床的に意味のある差は認められなかった。正常な腎機能を有する被験者に対して軽度／中等度の腎機能障害を有する被験者で AUC_{∞}は 8.4%増加し、これが認められた最大の差であった（2.7.2.2.1.4（1））。また、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との間で、TAK-620 の非結合型血漿中濃度に基づく薬物動態パラメータにも臨床的に意味のある差は認められなかった。さらに、線形回帰モデルを用いて腎機能（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）の関係を評価した結果、回帰直線の傾きはほぼ 0 であり、高度を含む腎機能障害が TAK-620 の薬物動態へ及ぼす影響が統計学的に有意でないことが確認された。VP 44469 の AUC は、腎機能障害を有する被験者において正常な腎機能を有する被験者と比較して約 2 倍であったが、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 TAK-620 の安全性プロファイルが概ね同様であることが示されたため、VP 44469 の曝露量の増加は臨床的に意味のあるものではなく、安全性上の懸念はないと考えられた（2.7.2.3.4.2）。

以上、腎障害（軽度、中等度又は高度）が TAK-620 の薬物動態に及ぼす影響は臨床的に意味のあるものではないと考えられたため、腎機能障害を有する被験者（軽度、中等度又は高度）に対する TAK-620 の用量調節は不要であると考えられた。ただし、透析患者を含む末期腎不全患者（CLcr が 10 mL/分未満）における TAK-620 の薬物動態は評価していない。

（2）肝機能障害の影響

TAK-620 は主に肝代謝により消失するが、1263-103 試験において TAK-620 を 200 mg の用量で単回経口投与したときの 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）に、中等度の肝機能障害〔Child-Pugh 分類 B（7～9 点）〕は臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。中等度の肝機能障害を有する被験者では、正常な肝機能を有する被験者と比較して、総血漿中濃度に基づき、TAK-620 の C_{max} 及び AUC_{∞}はそれぞれ約 35%及び 26%高く、VP 44469 の C_{max} 及び AUC_{∞}はそれぞれ 19%及び約 31%高かった（2.7.2.2.1.4（2））。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。

中等度の肝機能障害を有する被験者における TAK-620 の曝露量のわずかな増加は、臨床的に意味のあるものではないと考えられた。したがって、軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者に対する TAK-620 の用量調節は不要であると考えられた。ただし、高度の肝機能障害を有する被験者では、TAK-620 の薬物動態は評価していない。

2.7.2.3.6.5 移植の種類の影響

（1）HSCT 患者における曝露量と SOT 患者における曝露量の比較

海外第 3 相試験の母集団薬物動態解析での post-hoc 推定値に基づき、移植の種類が TAK-620 の曝露量に及ぼす影響を評価した。SOT 患者における TAK-620 の $AUC_{\tau,ss}$ 及び

$C_{max,ss}$の幾何平均値は、HSCT 患者と比較してそれぞれ 8.9%及び 8.3%低い程度であり、大きな差は認められなかった（2.7.2.3.3.2（4））。

（2）移植した臓器が異なる SOT 患者における曝露量の比較

海外第 3 相試験の母集団薬物動態解析での post-hoc 推定値に基づき、SOT 患者において移植した臓器の種類（腎臓、肺、肝臓又は心臓）が TAK-620 の曝露量に及ぼす影響を評価した。移植した臓器（腎臓、肺、肝臓又は心臓）が異なる CMV 感染を有する SOT 患者において、TAK-620 を 400 mg BID で経口投与したときの $AUC_{\tau,ss}$及び $C_{max,ss}$に大きな差は認められなかった（2.7.2.3.3.2（4））。

（3）消化管移植片対宿主病の有無による移植患者における曝露量の比較

CMV 感染を有する患者において、消化管移植片対宿主病の全体的な頻度は非常に低かった（2.3%）。海外第 3 相試験の母集団薬物動態解析の対象とした CMV 感染を有する患者 724 例のうち、軽度、中等度又は高度の消化管移植片対宿主病を報告した患者数は、それぞれ 8 例、5 例及び 4 例であった。海外第 3 相試験の母集団薬物動態解析の結果、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いと考えられた（2.7.2.3.3.2）。

2.7.2.3.6.6 CMV 適応（耐性変異有無を問わない難治性又は第一選択療法）の影響

海外第 3 相試験の母集団薬物動態解析で、CMV 適応（耐性変異有無を問わない難治性又は第一選択療法）は TAK-620 の曝露量に対する統計学的に有意な共変量ではなかった。また、海外第 3 相試験の母集団薬物動態解を用いた post-hoc 推定値に基づき、CMV 適応が TAK-620 の曝露量に及ぼす影響を評価した。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における TAK-620 の $AUC_{\tau,ss}$及び $C_{max,ss}$の幾何平均値は、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と比較して、それぞれ 0.860 及び 0.892 倍であり、大きな差は認められなかった（2.7.2.3.3.2（4））。

2.7.2.3.6.7 HIV 同時感染の影響

HIV 感染は第 3 相試験の除外基準に含まれていたため、HIV に同時感染した CMV 感染を有する移植患者の有効性及び安全性データは評価していない。HIV 治療薬の中には CYP3A 活性に影響を与える可能性が示唆されている薬剤もあるため、TAK-620 と HIV 治療薬を併用する場合には、薬物相互作用の可能性を考慮する必要がある（2.7.2.3.7.3）。TAK-620 は、CYP3A 活性に影響しない HIV 治療薬や CYP3A 阻害剤である HIV 治療薬とは併用可能である（2.7.2.3.7.3（1））。一方で、TAK-620 と CYP3A 誘導剤である HIV 治療薬を併用する際は注意が必要である（2.7.2.3.7.3（3））。

2.7.2.3.7 外因性要因の影響

2.7.2.3.7.1 概要

TAK-620 と CYP 及び／又はトランスポーターを介した薬物相互作用を引き起こす可能性がある複数の薬剤との薬物相互作用試験（健康被験者を対象とした試験及び移植患者を対象とした試験）を実施した。

2.7.2.3.7.2 In vitro 薬物間相互作用（代謝、輸送、阻害及び誘導）

In vitro 試験に基づき、TAK-620 が薬物代謝酵素又はトランスポーターの基質、阻害剤及び誘導剤となる可能性を評価した。TAK-620 は in vitro 試験の結果から、CYP3A4、CYP1A2、UGT1A1、UGT1A3 及び UGT2B7 の基質であることが示された。また、UGT1A9 の基質である可能性があり、P-gp、organic cation transporter（OCT）1 及び BCRP の基質である。TAK-620 は in vitro 試験の結果から、CYP3A4 に対する弱い時間依存的阻害作用（ニフェジピンでみられたがミダゾラム及びテストステロンではみられなかった）、CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、P-gp、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、organic anion transporter 3（OAT3）、multidrug and toxin extrusion（MATE）1 及び bile salt export pump（BSEP）に対して弱い阻害作用、BCRP に対して阻害作用が示された。TAK-620 は CYP3A4 及び CYP1A2 に対して弱い誘導作用を示すが、CYP2B6 に対する誘導作用は示さなかった。VP 44469 は in vitro で CYP3A4 に対して（時間非依存的）阻害作用を示すが、評価したその他の CYP 及び取込みトランスポーターのいずれにも阻害作用を示さなかった。詳細は 2.6.4.7 に示した。

2.7.2.3.7.3 他の薬剤が TAK-620 の薬物動態に及ぼす影響

他の薬剤が TAK-620 の薬物動態に及ぼす影響を検討した試験の結果を表 2.7.2.3-22 及び図 2.7.2.3-16 に示した。

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

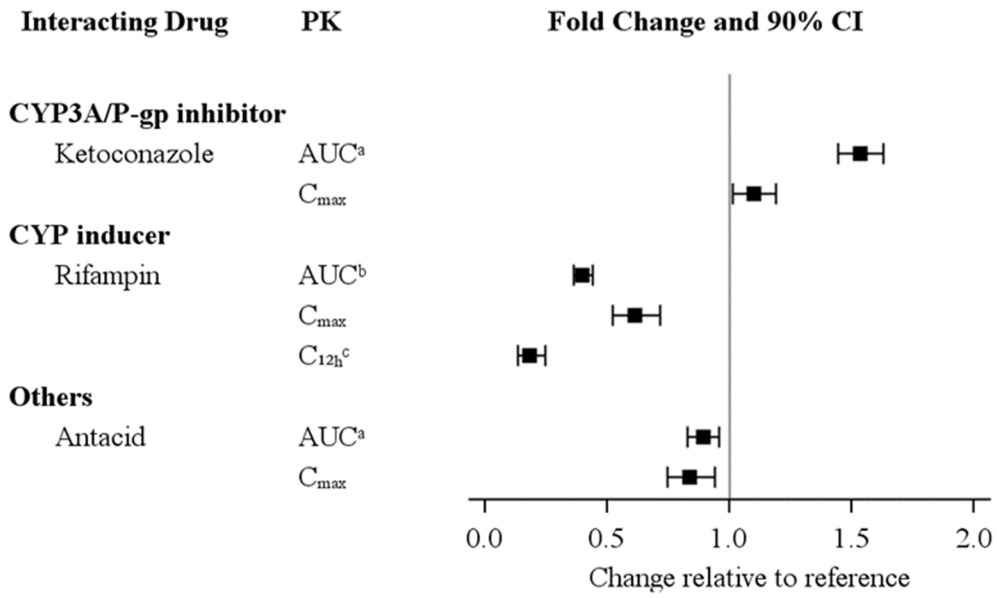
併用薬			TAK-620 用量及び投与頻度		併用薬を併用／TAK-620 を単独投与したときの TAK-620 の最小二乗幾何平均値の比（90%信頼区間）		
治療薬分類	薬物相互作用メカニズム	薬剤名	用量及び投与頻度	N	AUC	C_{max}	C_{trough}
抗真菌薬	CYP3A/ P-gp 阻害剤	ケトコナゾール	400 mg SD	400 mg SD	19	1.533 (1.444, 1.628) (a)	1.097 (1.013, 1.188)	NA
抗酸菌薬	CYP 誘導剤	リファンピシン	600 mg QD	400 mg BID	14	0.398 (0.361, 0.440) (b)	0.612 (0.523, 0.717)	0.183 (0.135, 0.247)
制酸剤	キレート化、消化管 pH 又は運動性の変化	水酸化アルミニウム及び水酸化マグネシウム制酸剤	20 mL SD	100 mg SD	15	0.891 (0.828, 0.958) (a)	0.837 (0.747, 0.939)	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_{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、CYP：チトクローム P450、N：被験者数、NA：該当なし、P-gp：P 糖タンパク質、QD：1 日 1 回、SD：単回投与

(a) AUC_{∞}

(b) AUC_{last}

総括報告書 Table 10.2.8.3（5.3.3.4-2）、総括報告書 Table 10.2.5.4、総括報告書 Addendum 1　Table 10.A.5（5.3.3.4-5）並びに総括報告書 Table 10.2.5.4（5.3.1.1-3）から引用



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、CI：信頼区間、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、P-gp：P 糖タンパク質

a AUC_{∞}.

b AUC_{last}.

c C_{trough} at 12 hours post dose.

総括報告書 Table 10.2.8.3（5.3.3.4-2）、総括報告書 Table 10.2.5.4 及び Table 10.A.5（5.3.3.4-5）並びに総括報告書 Table 10.2.5.4（5.3.1.1-3）から作図

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）

（1）CYP3A/P-gp 阻害剤

ケトコナゾールは強い CYP3A/P-gp 阻害剤である。ケトコナゾールを用いた臨床薬物相互作用試験（1263-102 試験）（2.7.2.2.1.5（1）1））で、TAK-620 を単独投与したときに対する、TAK-620 をケトコナゾールと併用投与したときの TAK-620 の AUC の比の 90%信頼区間は 0.80～1.25 の範囲外であったが、2.7.2.3.4.3 に定義した根拠に基づき、TAK-620 の AUC_{∞}（約 53%）及び C_{max}（約 10%）の増加は臨床的に意味のあるものではないと考えた。ケトコナゾールを反復経口投与したときの、TAK-620 の定常状態の曝露量に与える影響を、PBPK モデルを用いて評価した。ケトコナゾール（400 mg QD）の投与後 1 時間に TAK-620 400 mg を BID 経口投与したときの TAK-620 の AUC_{τ}、C_{max} 及び C_{trough} は、TAK-620 を単独投与時のそれらに対して、最小二乗幾何平均値の比の予測値で、それぞれ 1.46、1.29 及び 1.75 であった（表 2.7.2.3-16）。これらの曝露量の増加も臨床的に意味のあるものではないと考えられた。

TAK-620 の曝露量に対する他の強い CYP3A 阻害剤（リトナビル）又は中程度の CYP3A 阻害剤（エリスロマイシン及びジルチアゼム）が及ぼす影響を、PBPK モデルを用いて評価した（2.7.2.3.5.1）。

PBPK モデルに基づくシミュレーションの結果、TAK-620 を単独投与したときに対する、リトナビル 100 mg BID を投与中の Day 2 のリトナビル投与後 1 時間に TAK-620 400 mg

BID 5 回投与を開始したときにおける TAK-620 の C_{max} 及び AUC の最小二乗幾何平均値の比の予測値はそれぞれ 1.36 及び 1.61 であった。

PBPK モデルに基づくシミュレーションの結果、TAK-620 を単独投与したときに対する、ジルチアゼム 60 mg TID 5 日間の投与を午後 5 時から開始し、Day 3（午前 10 時）から TAK-620 400 mg BID 5 回投与を開始したときにおける TAK-620 の C_{max} 及び AUC の最小二乗幾何平均値の比の予測値はそれぞれ 1.06 及び 1.09 であった。

PBPK モデルに基づくシミュレーションの結果、TAK-620 を単独投与したときに対する、エリスロマイシン 500 mg TID 5 日間の投与を午前 9 時から開始し、Day 2（午前 10 時）から TAK-620 400 mg BID 5 回投与を開始したときにおける TAK-620 の C_{max} 及び AUC の最小二乗幾何平均値の比の予測値はそれぞれ 1.26 及び 1.43 であった。

海外第 3 相試験の母集団薬物動態モデルでは、強い CYP3A4 阻害剤は CL/F の共変量として選択されたものの、中程度又は弱い CYP3A4 阻害剤は共変量として含まれなかった。海外第 3 相試験の母集団薬物動態解析の対象とした CMV 感染を有する患者 724 例のうち、薬物動態評価用検体採取期間中にケトコナゾール、イトラコナゾール、ポサコナゾール、ボリコナゾール及びクラリスロマイシンなどの強い CYP3A 阻害剤を併用した被験者は 14.6%であり、これらの被験者における TAK-620 の CL/F は CYP3A 阻害剤を併用しなかった被験者と比較して 0.709 倍に低下したのみであった（表 2.7.2.3-5 及び表 2.7.2.3-6）。したがって、中程度及び弱い CYP3A 阻害剤は、TAK-620 の薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった（2.7.2.3.3.2）。

以上のことから、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 阻害剤を TAK-620 と併用投与したとき、TAK-620 の曝露量が増加する可能性があるが、TAK-620 の曝露量の増加の程度はすべて 3 倍未満であり、2.7.2.3.4.3 で定義した「No Effect Boundary」の上限以下であった。TAK-620 は、標的患者集団で一般的に使用される強い CYP3A 阻害剤（ケトコナゾール、イトラコナゾール、ポサコナゾール、ボリコナゾール及びクラリスロマイシンなど）と併用可能である。また、TAK-620 は、HIV 治療薬のうち中程度及び強い CYP3A 阻害薬とは併用可能であると判断した。

（2）CYP1A2 阻害剤

CYP1A2 が TAK-620 代謝全体に及ぼす影響は CYP3A と比較して小さいと考えられる（2.7.2.3.5.1）。強い CYP3A 阻害剤は、臨床的に意味のある程度で TAK-620 の血漿中曝露量を増加させなかったという所見に基づくと、CYP1A2 阻害剤が TAK-620 の薬物動態に及ぼす影響は小さく、「No Effect Boundary」の上限以下であると予想される。したがって、TAK-620 は、CYP1A2 阻害剤と併用することができる。

（3）CYP 誘導剤

リファンピシンは CYP3A の強い誘導剤であり、CYP1A2 の中程度の誘導剤である。リファンピシンを用いた臨床薬物相互作用試験（1263-110 試験）（2.7.2.2.1.5（1）2））において、リファンピシン 600 mg QD を併用投与したとき、TAK-620 の AUC_{last}、C_{max}、及び C_{trough} がそれぞれ約 60%、39%、及び 82%減少した。この結果は、TAK-620 の主要な代謝酵

素が CYP3A4 であるという in vitro の所見と一致していた。リファンピシンが TAK-620 の曝露量に及ぼす影響は、CYP 誘導剤による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。

リファンピシン並びにその他の CYP3A の強い誘導剤及び中程度の誘導剤（フェノバルビタール、フェニトイン、カルバマゼピン及びエファビレンツ）が TAK-620 の曝露量に及ぼす影響を、PBPK モデル（2.7.2.3.5.1）で評価した。PBPK モデルを用いて、リファンピシン、フェノバルビタール、フェニトイン、カルバマゼピン及びエファビレンツにより引き起こされる可能性がある薬物相互作用を予測したところ、TAK-620 単剤投与に対する、それらの薬剤を併用投与した場合の AUC_{τ} の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ 0.34、0.60、0.57、0.70 及び 0.56、C_{max} の最小二乗幾何平均値の比はそれぞれ 0.54、0.72、0.68、0.77 及び 0.74 であり、C_{trough} の最小二乗幾何平均値の比はそれぞれ 0.04、0.31、0.30、0.53 及び 0.21 であった（表 2.7.2.3-17）。以上より、CYP3A 誘導剤と TAK-620 との間の薬物相互作用の影響の大きさは、リファンピシン>エファビレンツ>フェノバルビタール=フェニトイン>カルバマゼピンであった。さらに、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「No Effect Boundary」（2.7.2.3.4.3）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。

セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）については、セイヨウオトギリソウ含有食品に含まれるハイパフォリンの含有量は幅広く[10]、CYP3A 誘導作用の程度に高い不確実性があること、及び高い含有量のハイパフォリンの試験成績での臨床的エビデンスに基づくと、強い CYP3A 誘導剤とみなされるべきであり[11][12][13][14]、セイヨウオトギリソウと併用した場合の TAK-620 の用量調節を定量的に設定することは困難であると考えられた。

海外第 3 相試験の母集団薬物動態モデルでは、強い CYP3A 誘導剤が CL/F の共変量として含まれた。なお、中程度又は弱い CYP3A 誘導剤が TAK-620 の薬物動態に及ぼす影響は、入手可能なデータが限られているため、海外第 3 相試験の母集団薬物動態解析で評価できなかった（表 2.7.2.3-5）。強い CYP3A 誘導剤（avasimibe、カルバマゼピン、フェニトイン、リファンピシン、リファブチン及びセント・ジョーンズ・ワート）は SHP620-202 試験及び SHP620-303 試験で併用禁止薬として指定されていた。海外第 3 相試験の母集団薬物動態解析の対象とした CMV 感染を有する患者 724 例のうち、薬物動態評価用検体採取期間中に強い CYP3A 誘導剤を併用した被験者はわずか 0.4%であり（表 2.7.2.3-5）、これらの被験者における TAK-620 の CL/F は CYP3A 誘導剤を併用しなかった被験者と比較して 2.27 倍に上昇した（表 2.7.2.3-6）。

HIV 治療薬のうち中程度の CYP3A 誘導剤（エファビレンツ及びエトラビリン）との併用については、PBPK モデルに基づくシミュレーションの結果、エファビレンツとの併用時に

TAK-620 の AUC 及び C_{max} はそれぞれ 0.56 及び 0.74 倍に減少することが示された（2.7.2.3.5.1）。

以上のことから、強い CYP3A 誘導剤であるリファンピシンとの併用は、TAK-620 の血漿中濃度が大きく減少し、TAK-620 の有効性が減弱するおそれがあるため推奨されず、CYP3A 誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮する。また、セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）については、強い CYP3A 誘導剤とみなされることから、TAK-620 と併用した際に TAK-620 の血漿中濃度が大きく減少し、TAK-620 の有効性が減弱するおそれがあり、さらに併用した際の TAK-620 の用量調節を定量的に設定することは困難であると考えられるため、併用は推奨されず、CYP3A 誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮する。その他の強い又は中程度の CYP3A 誘導剤については、併用時に TAK-620 の血漿中濃度が減少し、TAK-620 の有効性が減弱する可能性があるため、TAK-620 とカルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール、エファビレンツ又はリファブチンとの併用は避け、代替薬への変更を考慮することを推奨し、併用が避けられない場合は、TAK-620 の用量を 1,200 mg BID まで増量することを考慮する。

（4）胃酸産生抑制薬

TAK-620 は BCS クラス 2 の薬剤であり、酸解離定数（pKa）は 5.2 及び 11.68 である（2.7.1.2.2）。TAK-620 の溶解度は pH に依存し、pH6.5 での TAK-620 の溶解度は、提案された推奨用量である 400 mg BID で用量/250 mL 未満であり、胃酸産生抑制薬による胃内 pH の上昇が TAK-620 の吸収に影響を及ぼし、全身曝露量の変化につながる可能性が示唆される。しかし、以下に示すように、胃酸産生抑制薬との臨床的に意味のある薬物相互作用は想定されなかったことから、胃酸産生抑制薬は TAK-620 と併用できると判断した。

1）制酸剤

水酸化アルミニウム及び水酸化マグネシウムの制酸剤が TAK-620 の曝露量に及ぼす影響を 1263-109 試験で評価した（2.7.1.2.6.2）。その結果、TAK-620 単独投与に対する TAK-620 と制酸剤を併用投与したときの TAK-620 の AUC 比の 90%信頼区間は 0.80～1.25 の範囲内であったが、TAK-620 の C_{max} はわずかに低下した（表 2.7.2.3-22、図 2.7.2.3-16）（約 16%）。TAK-620 の t_{max} に統計学的有意差は認められなかった。これらの結果から、TAK-620 の吸収の程度又は速度は、金属カチオン含有制酸剤の併用投与による影響を受けないことが示され、TAK-620 は制酸剤と併用することができ、また、TAK-620 の投与時間をずらす必要はないと考えられた。

海外第 3 相試験の母集団薬物動態解析の結果、制酸剤は有意な共変量ではなかった。この結果は、1263-109 試験（2.7.1.2.6.2）の結果と一致していた。

2）ヒスタミン H2 受容体拮抗薬

ヒスタミン H2 受容体拮抗薬（以下、H2 ブロッカー）は、胃壁細胞中の H2 受容体においてヒスタミンと可逆的に競合し、胃酸の産生を抑制する。H2 ブロッカーによる胃酸の産生抑制は概して 60 分後に始まり、4～10 時間継続する[15]。H2 ブロッカーの一般的な市販薬は、シメチジン、ラニチジン、ニザチジン及びファモチジンを含む。H2 ブロッカーによる

胃酸の産生抑制作用の持続は制酸剤と比較して長いが、TAK-620 の経口吸収は速やかであり、t_{max} が投与後 1～3 時間でみられるため、胃内 pH 上昇による TAK-620 の吸収に及ぼす H2 受容体拮抗薬の影響は制酸剤と異なるとは考えにくい。

一方で、特定の H2 ブロッカーは，複数の CYP 及びトランスポーターを阻害する。第一世代の H2 ブロッカーであるシメチジンは、in vitro で CYP1A2、CYP2D6 及び CYP3A4 の弱い阻害剤であり、OCT2 の阻害剤である。強い CYP3A 阻害剤（ケトコナゾール）が TAK-620 の薬物動態に及ぼす影響は臨床的に意味のあるものではなく、また、腎排泄が TAK-620 の主要な消失経路ではないため、CYP 及び OCT2 に対する阻害活性を有するシメチジンの併用は、TAK-620 の曝露量に影響を与えないと考えられた。より新しい世代の H2 ブロッカーは、第一世代の H2 ブロッカーと比較して、CYP による代謝に対する影響は小さい。例えば、ラニチジンはシメチジンほど強い CYP 阻害剤ではなく、ファモチジンの CYP に対する作用はわずかである[16]。

海外第 3 相試験の母集団薬物動態解析の結果、H2 ブロッカーは有意な共変量ではなかった。したがって、H2 ブロッカーと TAK-620 の薬物相互作用の可能性がないことが裏付けられた。

3）PPI

PPI は、プロトンポンプ（すなわち、水素／カリウムアデノシントリホスファターゼ系）を胃壁細胞の胃酸分泌表面に不可逆的に結合することにより不活化し、投与後 24 時間超にわたり胃酸の産生を抑制する。PPI によるこの胃内 pH 上昇作用は、反復投与により増強され、約 4 日後にプラトーに達する[17]。PPI による胃酸産生抑制作用の持続は制酸剤又は H2 ブロッカーに比べるとかなり長いが、TAK-620 の経口吸収は速やかであり、t_{max} が投与後 1～3 時間でみられるため、胃内 pH 上昇による TAK-620 の吸収に及ぼす PPI の影響が、制酸剤又は H2 ブロッカーと異なるとは考えにくい。

胃内 pH を変化させることによる薬物吸収への影響に加え，PPI は薬物代謝酵素活性に影響を与える可能性がある。PPI のうち、エソメプラゾール及びオメプラゾールは CYP2C19 の時間依存的な阻害剤であり、その他の PPI は CYP2C19 の競合的阻害剤との報告がある[18][19]。Pantoprazole、ラベプラゾール及び dexlansoprazole などの新世代の PPI は、代謝を介した薬物相互作用が少ないことが示された[20][21][22]。In vitro データに基づくと、TAK-620 の代謝は CYP2C19 を介さないため、PPI による CYP2C19 阻害により TAK-620 の曝露量における臨床的に意味のある増加はないと考えられた。

海外第 3 相試験の母集団薬物動態解析のデータセットにおいて、解析対象とした CMV 感染を有する移植患者のうち PPI（オメプラゾール、エソメプラゾール、ランソプラゾール、dexlansoprazole、pantoprazole 及びラベプラゾール）を併用していた被験者は 68.4%であった。CMV 感染を有する移植患者で、PPI を併用している被験者における相対的バイオアベイラビリティ及び吸収速度は、PPI を併用していない被験者と比較して、それぞれ 10%及び 54%低かった。一方で、PPI を併用している被験者における $AUC_{\tau,ss}$ は、PPI を併用していない被験者の 90.5%であり、「No effect boundary」（2.7.2.3.4.3）の範囲内であったことから、PPI が TAK-620 の曝露量に及ぼす影響は臨床的に意味のあるものではないと考えられた。また、TAK-620 の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）、PPI の併用による吸収速度の低下による C_{max} の変化も、臨床的に意味のあるものではないと考えられた。したがって、PPI と TAK-620 の薬物相互作用の可能性がないことが裏付けられた。

4）まとめ

制酸剤を用いた臨床試験及び母集団薬物動態解析の結果に基づき、TAK-620 と胃酸産生抑制薬との間に臨床的に意味のある薬物相互作用は想定されなかった。胃酸産生抑制薬は、用量を変更することなく、TAK-620 と併用することができる。

2.7.2.3.7.4 TAK-620 がその他の併用薬の薬物動態に及ぼす影響

CYP アイソザイム及び P-gp トランスポーターに対して TAK-620 が阻害作用を引き起こす可能性を検討するため、4 つの臨床薬物相互作用試験を実施した。CYP1A2（カフェイン）、CYP2C9（S-ワルファリン）、CYP2C19（オメプラゾール、ボリコナゾール）、CYP2D6（デキストロメトルファン）、CYP3A（ミダゾラム）、CYP3A/P-gp（タクロリムス）、P-gp（ジゴキシン）について評価した（1263-100 試験、1263-105 試験、1263-107 試験、SHP620-115 試験）。これらの試験の結果を表 2.7.2.3-23 及び図 2.7.2.3-17 に示した。

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

併用薬					TAK-620 を併用／併用薬を単独投与したときの併用薬の最小二乗幾何平均値の比（90%信頼区間）			
Therapeutic Class	薬物相互作用メカニズム	薬剤名	用量及び投与頻度	N	AUC	C_{max}	C_{trough}	その他のパラメータ
CNS Stimulants	CYP1A2 基質	カフェイン	2 mg/kg SD	15	NA	NA	NA	0.86 (0.80, 0.92) (a)
Oral Anticoagulants	CYP2C9 基質	ワルファリン	10 mg SD	16	1.01 (0.95, 1.07) (b)	NA	NA	NA
Proton Pump Inhibitors	CPY2C19 基質	オメプラゾール	40 mg SD	16	NA	NA	NA	1.71 (1.51, 1.92) (c)
Antifungals	CPY2C19 基質	ボリコナゾール	200 mg BID	19	0.93 (0.83, 1.05) (h)	1.00 (0.87, 1.15)	NA	1.12 (1.02, 1.23) (d)
Antitussives	CYP2D6 基質	デキストロメトルファン	30 mg SD	18	0.97 (0.94, 1.00) (e)	0.94 (0.88, 1.01) (f)	NA	NA
Sedatives	CYP3A 基質	ミダゾラム	0.075 mg/kg SD	16	NA	NA	NA	1.13 (1.01, 1.24) (g)
Immunosuppressants	CYP3A/P-gp 基質	タクロリムス	安定用量、BID（1 日投与量範囲：1.5～16 mg）	20	1.51 (1.39, 1.65) (i)	1.38 (1.20, 1.57)	1.57 (1.41, 1.74)	NA
Antiarrhythmics	P-gp 基質	ジゴキシン	0.5 mg SD	18	1.21 (1.10, 1.32) (j)	1.25 (1.13, 1.38)	NA	NA

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、AUC：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、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、CYP：チトクロム P450、N：被験者数、NA：該当なし、P-gp：P 糖タンパク質、SD：単回投与、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

(a) 投与後 0～12 時間の(1X+1U+AFMU)/17U の尿中濃度比

(b) S-ワルファリンの AUC_{∞}比

(c) 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血漿中濃度比

(d) ボリコナゾール-N-オキシド／ボリコナゾールの AUC_{last}比

(e) デキストロルファンの AUC_{∞}比

(f) デキストロルファンの C_{max}比

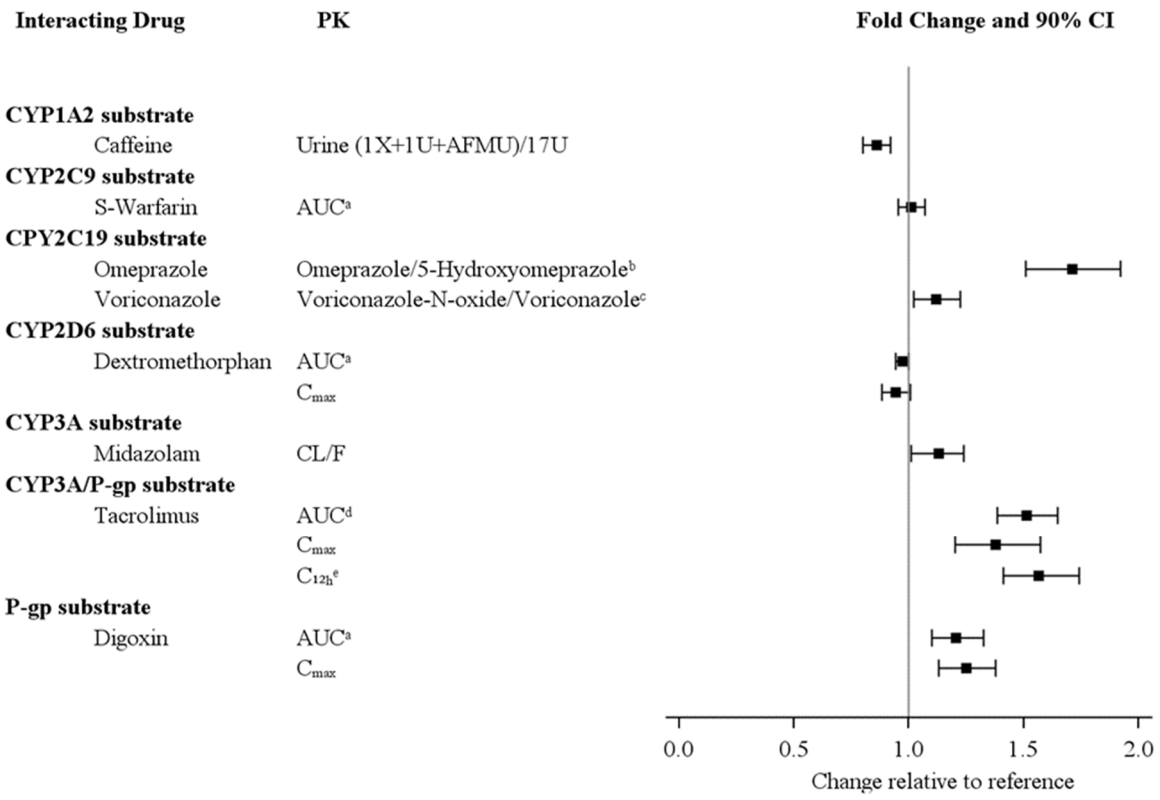
(g) ミダゾラムの CL/F

(h) ボリコナゾールの AUC_{last}比

(i) タクロリムスの AUC_{last}比

(j) ジゴキシンの AUC_{∞}比

総括報告書 Appendix 12.1.9.1.2、Appendix 12.1.9.2.2、Appendix 12.1.9.3.2 及び Appendix 12.1.9.5.2（5.3.3.4-1）、総括報告書 Table 10.2.5.4 及び Table 10.2.7.3（5.3.3.4-4）、総括報告書 Table 2.3.1 及び Table 2.3.2（5.3.3.4-6）並びに総括報告書 Table 10.2.8.1 及び Table 10.2.11.2（5.3.3.4-3）から引用



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、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、CI：信頼区間、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、P-gp：P 糖タンパク質、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

a AUC_{∞}.

b Plasma Omeprazole/5-Hydroxyomeprazole ratio at 2 hours post dose.

c Voriconazole-N-Oxide/Voriconazole AUC_{last} ratio.

d AUC_{last}.

e C_{trough} at 12 hours post dose.

総括報告書 Appendix 12.1.9.1.2、Appendix 12.1.9.2.2、Appendix 12.1.9.3.2 及び Appendix 12.1.9.5.2（5.3.3.4-1）、総括報告書 Table 10.2.7.3（5.3.3.4-4）、総括報告書 Table 2.3.1 及び Table 2.3.2（5.3.3.4-6）並びに総括報告書 Table 10.2.8.1 及び Table 10.2.11.2（5.3.3.4-3）から作図

図 2.7.2.3-17　TAK-620 が併用薬の薬物動態に及ぼす影響

（1）CYP 及び P-gp の基質

併用薬の曝露量（AUC、C_{max}、CL/F 又は尿中濃度比）の比の 90%信頼区間に基づくと、TAK-620 はカフェイン、S-ワルファリン、ボリコナゾール、デキストロメトルファン又はミダゾラムの薬物動態に影響を及ぼさなかった。また、オメプラゾール、ジゴキシン又はタクロリムスを単独投与したときに対する、TAK-620 をそれらの薬剤と併用投与したときのそれらの薬剤の曝露量（投与後 2 時間の血漿中濃度、AUC、C_{max}、C_{trough}）の比の 90%信頼区間は 0.80～1.25 の範囲外であった。

CYP2C19 の基質であるオメプラゾールについて、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の平均値（90%信頼区間）は 1.71（[1.51, 1.92]）であった。本結果は単一の時点で評価され、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は広範囲かつ個体間変動が大きかったこと（2.7.2.2.1.5（2）1））から、CYP2C19 基質であるボリコナゾールを用いた臨床薬物相互作用試験（1263-107 試験）

（2.7.2.2.1.5（2）2））を実施した。その結果、TAK-620 とボリコナゾールとの間に薬物相互作用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 並びにボリコナゾール-N-オキシド／ボリコナゾールの AUC 比の 90%信頼区間は 0.80～1.25 の範囲内であった）。ボリコナゾールは CYP2C9 及び CYP3A の基質でもあるが、CYP3A 基質であるミダゾラム又は CYP2C9 基質である S-ワルファリンに対する TAK-620 の併用による影響がないことを考えると、TAK-620 による CYP2C19 阻害の程度は臨床的に意味のあるものではないことが示唆された。SHP620-303 試験では、IAT 群又は TAK-620 群の患者の 20%以上が服用した個々の併用薬のうち、感受性が高い又は中程度の CYP2C19 基質であるものはなかった（表 2.7.2.3-24）。以上のことから、CYP2C19 基質と TAK-620 の薬物相互作用の更なる検討は不要と考えた。

P-gp 基質であるジゴキシンについて、AUC 及び C_{max} の比の 90%信頼区間の上限はそれぞれ 1.32 及び 1.38 と 1.25 をわずかに上回り、TAK-620 併用時のジゴキシンの AUC 及び C_{max} の平均値は、ジゴキシンを単独投与時と比較してそれぞれ約 21%及び 25%増加した。したがって、TAK-620 をジゴキシンと併用する際には、ジゴキシンの血中濃度をモニタリングする必要があると考えた。

タクロリムスは治療域が狭く、CYP3A/P-gp 基質である。タクロリムスについて、TAK-620 との併用時のタクロリムスの全血濃度に基づく AUC、C_{max} 及び C_{trough} はタクロリムスを単独投与時と比較してそれぞれ約 51%、38%及び 57%増加した。これらの増加は CYP3A、P-gp、又はその両方が阻害されたことに起因すると考えられた。また、タクロリムスの絶対的バイオアベイラビリティは低いため（腎移植患者において 17%）、TAK-620 と併用したときのタクロリムスの曝露量の増加がより顕著になったと考えられた。

シクロスポリン、シロリムス又はエベロリムスを含む他の免疫抑制剤を用いた臨床薬物相互作用試験は実施されていないが、タクロリムス及びこれらの薬剤の併用投与については、SHP620-303 試験で保守的なアプローチが取られた。これらの免疫抑制剤の血中濃度は、TAK-620 の投与前、投与中、及び追跡調査期間中にモニタリングした。投与中の観察期間中において、TAK-620 群では 1 種類以上の免疫抑制剤が 234 例中 216 例（92.3%）に併用投与され、タクロリムスは 171 例（73.1%）に併用投与された。投与中の観察期間中において、TAK-620 群で免疫抑制剤濃度増加の TEAE を発現した被験者は 21 例であり、そのうちタクロリムスを併用投与されていたのは 21 例中 19 例であった。これらの免疫抑制剤濃度増加の TEAE の程度の内訳は、軽度、中等度又は高度がそれぞれ 13 例、6 例及び 2 例であり、中等度及び高度の免疫抑制剤濃度増加の TEAE がみられた 6 例及び 2 例はすべてタクロリムスを併用投与されていた。上記の薬物動態及び安全性データに基づくと、他の免疫抑制剤に対する TAK-620 の併用投与の影響は、タクロリムスに対して認められたものよりも小さいと予想される。ただし、免疫抑制剤であるタクロリムス、シクロスポリン、シロリムス又はエベロリムスを TAK-620 と併用する場合、TAK-620 の投与中及び投与中止後には、その血中濃度を頻回にモニタリングすることが推奨される。

以上、TAK-620 を 400 mg BID で経口投与したとき、CYP1A2 基質であるカフェイン、CYP2C9 基質である S-ワルファリン、CYP2C19 基質であるボリコナゾール、CYP2D6 基質であるデキストロメトルファン及び CYP3A 基質であるミダゾラムの薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。一方で、P-gp 基質であるジゴキシンの曝露量はわずかに

増加した。P-gp 基質であるジゴキシンの曝露量はわずかであるが増加したことから、TAK-620 をジゴキシンと併用する際には、ジゴキシンの血中濃度をモニタリングする必要があると考えた。また、タクロリムスについては、TAK-620 とタクロリムスの併用中、及び TAK-620 を投与中止後に、タクロリムスの全血濃度を頻回にモニタリングすることが推奨される。

（2）BCRP 基質

PBPK モデルによるシミュレーションの結果から、TAK-620 は in vivo において中程度の BCRP 阻害剤であった。In vitro IC_{50} からの推定した K_i 値（0.23μM）又は SIVA モデルから推定した K_i 値（0.062μM）の 2 つの K_i 値を使用したとき、サラゾスルファピリジン（BCRP 基質）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）。

1）サラゾスルファピリジン

サラゾスルファピリジンは、潰瘍性大腸炎及びクローン病並びにリウマチ性疾患などの炎症性腸疾患の治療に使用されている疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）の一つである。サラゾスルファピリジンは感受性の高い BCRP 基質であり、in vitro で BCRP 阻害剤である。サラゾスルファピリジンを経口投与したとき、投与量の大部分が結腸に到達し、そのほとんどが細菌のアゾレダクターゼによりスルファピリジン及び 5-アミノサリチル酸（5-ASA）に代謝される[23][24]。

PBPK モデルによるシミュレーションに基づくと、TAK-620 400 mg BID を経口投与したとき、$AUC_{\tau,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ はそれぞれ 3.15～3.60 倍及び 3.33～3.74 倍増加すると予測された。ただし、サラゾスルファピリジンは広範な推奨用量を有し実臨床における被験者の反応及び忍容性に基づく用量調節が可能なこと、並びに、全身性ではなく局所的な薬理作用が想定されること等を考慮し、サラゾスルファピリジンの用量調節は必要ないと考えた。

2）ロスバスタチン

TAK-620 の併用がスタチン系薬剤関連有害事象のリスク増加を引き起こす可能性は低いと考えられた（2.7.2.3.7.4（3）2））が、ロスバスタチンについては、TAK-620 と併用する場合は、ロスバスタチン関連事象（特にミオパチー及び横紋筋融解症）の発現を注意深く観察する必要があると考えた。

（3）対象患者集団（CMV 感染／感染症を有する成人の移植患者）で一般的に使用されるその他の薬剤

SHP620-303 試験の IAT 群又は TAK-620 群の被験者の 20%以上が服用した併用薬の一覧及び薬物動態に基づく予測される薬物相互作用を表 2.7.2.3-24 に示した。蓄積された in vitro 及び in vivo データに基づくと、2.7.2.3.7.4（1）で考察したタクロリムスによる薬物相互作用以外に、これら併用薬による薬物相互作用のリスクは想定されていない。個々の経口避妊薬又はスタチン系薬剤は表 2.7.2.3-24 に含まれていないが、対象患者集団で想定される併用

薬の使用に基づき、TAK-620 と経口避妊薬又はスタチン系薬剤との薬物相互作用の可能性を以下に示した。

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

WHO Drug name	IAT 群及び TAK-620 群 (N=350) n (%)	蓄積されたデータに基づく薬物相互作用の可能性
タクロリムス	248 (70.9)	TAK-620 はタクロリムスの曝露量を増加させる
スルファメトキサゾール／トリメトプリム	197 (56.3)	想定されていない
プレドニゾン	179 (51.1)	想定されていない
パラセタモール	138 (39.4)	想定されていない
ミコフェノール酸モフェチル	127 (36.3)	想定されていない
パントプラゾール	121 (34.6)	想定されていない
酸化マグネシウム	103 (29.4)	想定されていない
アセチルサリチル酸	90 (25.7)	想定されていない
コレカルシフェロール	90 (25.7)	想定されていない
オンダンセトロン	90 (25.7)	想定されていない
アムロジピン	85 (24.3)	想定されていない
フロセミド	78 (22.3)	想定されていない
アシクロビル	77 (22.0)	想定されていない
塩化カリウム	71 (20.3)	想定されていない
マルチビタミン剤、プレーン	70 (20.0)	想定されていない

割合は安全性解析対象集団の被験者数に基づき、併用薬は WHO Drug Dictionary 2019 年 3 月版を用いてコード化した。被験者を基本語ごとに 1 回計上した。
投与中の観察期間は、試験治療開始時から試験治療の最終投与後 7 日（cidofovir の場合は 21 日）までとした。試験治療から TAK-620 レスキュー療法又は抗 CMV 薬の代替治療に移行した被験者については、試験治療開始時から試験治療の最終投与後 7 日（cidofovir の場合は 21 日）又は TAK-620 レスキュー療法若しくは抗 CMV 薬の代替治療の開始のいずれか早い日までとした。
投与期の併用薬は、併用薬開始日から試験治療の初回投与後まで、又は試験治療の初回投与後から投与中の観察期間終了までに継続したあらゆる薬剤と定義した。
投与中の観察期間中の抗 CMV 薬の代替治療は、(1)試験治療が開始された日又は終了した日と同日に抗 CMV 薬の代替治療を実施した場合、又は、(2)意図しない使用が 1 日あった場合に実施する。
BID：1 日 2 回、CMV：サイトメガロウイルス、IAT：治験担当医師が選択する他の抗 CMV 薬、N：IAT 群と TAK-620 群を合計した被験者数、n：薬剤を服用した被験者数、WHO：世界保健機関、試験治療：TAK-620 又は IAT
総括報告書 Table 21（5.3.5.1-2）から引用

1）経口避妊薬

American Society of Transplantation は、妊娠高血圧腎症、早産及び低出生体重などの合併症の可能性があるため、SOT 後少なくとも 1 年間は妊娠を避けることを推奨している[25]。移植前に避妊に関するカウンセリングを受けた 13 歳以上の女性 SOT レシピエントでは、経口避妊薬が最も一般的に推奨される方法であった[26]。経口避妊薬は、プロゲスチン・エストロゲン配合剤又はプロゲスチン単剤として使用される。より新しいエストロゲン・プロゲスチン配合剤では，標準的なエストロゲン成分は、エストラジオールの強い合成誘導体である 17-α-エチニルエストラジオールであり、十分なサイクルコントロールを確保するためにメストラノールの代わりに使用されている。これに加えて、排卵を抑制し、子宮内膜増殖を

防ぐために、バイオアベイラビリティが改善された合成プロゲストーゲンであるプロゲスチンが添加される。経口吸収後、17-α-エチニルエストラジオール及びプロゲスチンは主にCYP3A4 を介して消化管及び肝臓で著しく代謝され、その後 UGT1A1 によるグルクロン酸抱合及びスルホトランスフェラーゼ（SULT）による硫酸抱合を受ける。したがって、エストロゲン・プロゲスチン配合剤は CYP3A4、UGT1A1 及び SULT の基質である[27][28]。

TAK-620 は in vitro で CYP3A4 の弱い時間依存的な阻害剤であるが、CYP プローブ基質との薬物相互作用試験（1263-100 試験）では、感受性の高い CYP3A 基質であるミダゾラムの薬物動態に臨床的に意味のある影響はみられず（表 2.7.2.3-23 及び図 2.7.2.3-17）、in vivo では TAK-620 が CYP3A 阻害作用を示さないことが示された。また、TAK-620 は in vitro で UGT1A1 の弱い阻害剤でもあるが、第 1 相試験で血清ビリルビン濃度に問題となる変動がみられず、第 2 相及び第 3 相試験でも臨床的に問題となる薬剤誘発性高ビリルビン血症がみられなかったことから、TAK-620 を併用したときに臨床的に問題となる UGT1A1 の阻害はみられなかったことが示唆された。したがって、エストロゲン・プロゲスチン配合剤を TAK-620 と併用したとき、UGT1A1 の阻害により 17-α-エチニルエストラジオール又はプロゲスチンの曝露量が増加する可能性は低いと考えられる。

17-α-エチニルエストラジオールがラモトリギンの主要代謝酵素である UGT を誘導することにより、エストロゲンを含有する経口避妊薬はラモトリギンの消失を最大で 2 倍増加させ、AUC を 52%低下させることが示されている。対照的に、プロゲスチン単剤はラモトリギンの血漿中濃度に影響を及ぼさなかった[29]。TAK-620 は UGT1A1、UGT1A3 及び UGT2B7 の基質であり、UGT1A9 の基質である可能性があるが、TAK-620 の消失全体に対するグルクロン酸抱合の寄与は小さいと考えられる。したがって、エストロゲン・プロゲスチン配合剤は UGT 誘導を介して臨床的に意味のある程度で TAK-620 の曝露量を減少させないと考えられる。

また、17-α-エチニルエストラジオールを含有する経口避妊薬は CYP1A2 の中程度の阻害剤としても報告されている[30]。TAK-620 は CYP1A2 の基質であるが、非臨床データ（2.6.4.5.2.1）に基づくと、CYP1A2 が TAK-620 の代謝全体に及ぼす影響は CYP3A4 よりもはるかに低く、CYP 媒介性薬物相互作用の PBPK モデル解析における CYP1A2 の fm は、CYP3A4 の fm の 0.35 と比較して 0.04 であった（2.7.2.3.5.1）。したがって、エストロゲン・プロゲスチン配合剤は CYP1A2 阻害を介して臨床的に意味のある程度で TAK-620 の曝露量を増加させないと考えられる。

以上、経口避妊薬と TAK-620 との間に臨床的に意味のある相互作用は想定されない。

2）スタチン系薬剤

脂質異常症は、SOT 後の患者の 80%以上に認められており、その存在は慢性拒絶反応及び加速性アテローム性動脈硬化症と関連しており、心血管疾患の有病率増加につながっている[31][32]。HSCT のレシピエントでは、心血管疾患の有病率の増加も報告されている。HSCT 移植後最初の 2 年間の高コレステロール血症及び高トリグリセリド血症の罹患率は、それぞれ 73.4%及び 72.5%であった[33]。心血管疾患は移植レシピエントの罹患及び死亡の主な原因であるため，低比重リポタンパクコレステロールの血中濃度を低下させ、心血管疾患のリスク低下に対する効果があるスタチン系薬剤による治療が必要である。一般的に使用

されているスタチン系薬剤には、アトルバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、ロバスタチン、フルバスタチン及びピタバスタチンがある。

スタチン系薬剤の代謝・消失プロファイルは、その薬剤の水溶性・脂溶性によって異なる。例えば、シンバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン及びピタバスタチンなどの脂溶性スタチン系薬剤は著しく代謝されるが、プラバスタチン及びロスバスタチンなどの水溶性スタチン系薬剤はわずかに代謝され、主に胆汁中排泄及び尿中排泄を介して消失する。多くのスタチン系薬剤は異なる程度の OATP1B1 の基質であり、BCRP の基質である[35]。

SOT 又は HSCT 患者では、TAK-620 をスタチン系薬剤と併用する可能性が高い。したがって、スタチン系薬剤と TAK-620 との間の薬物相互作用の可能性を評価することが重要である。SHP620-202 試験及び SHP620-203 試験並びに SHP620-303 試験の TAK-620 群で、それぞれ、239 例中 55 例（23%）及び 234 例中 75 例（32%）がスタチン系薬剤を併用投与した。

① CYP3A4 及び CYP2C9 を介した薬物相互作用

シンバスタチン及びロバスタチンは感受性の高い CYP3A4 の基質であり、アトルバスタチンは中程度の CYP3A 基質である。TAK-620 は in vitro で CYP3A4 の弱い時間依存的な阻害剤及び弱い誘導剤であるが（2.7.2.3.7.2）、臨床プローブ／カクテルを用いた臨床薬物相互作用試験（1263-100 試験）で、TAK-620 400 mg BID と併用投与したとき、TAK-620 は感受性の高い CYP3A の基質であるミダゾラムの CL/F に影響を及ぼさなかった。したがって、TAK-620 は CYP3A 媒介性薬物相互作用によりシンバスタチン、ロバスタチン又はアトルバスタチンの曝露量に影響を及ぼさないと考えられた。

フルバスタチンは CYP2C9 の基質であり、弱い阻害剤である。TAK-620 は in vitro で CYP2C9 の弱い阻害剤である。臨床プローブ／カクテルを用いた臨床薬物相互作用試験（1263-100 試験）で、TAK-620 400 mg BID と併用投与したとき、TAK-620 は感受性の高い CYP2C9 基質である S-ワルファリンの AUC に影響を及ぼさなかった。これらの結果から TAK-620 は in vivo で CYP2C9 を阻害しないことが示され、したがって、TAK-620 はフルバスタチンの曝露量に影響を及ぼさないと考えられた。

② トランスポーターを介した薬物相互作用（P-gp、BCRP、及び OATP1A1/3）

アトルバスタチン、ロバスタチン及びシンバスタチンは P-gp の基質である。TAK-620 は in vitro で P-gp の弱い阻害剤である。TAK-620 の提案された推奨用量である 400 mg BID で経口投与したときの P-gp の I_{gut}/IC_{50} の推定値は 126 であり（表 2.6.4.9-9）、TAK-620 が小腸での P-gp を介した排出を阻害する可能性が示唆された。P-gp 基質であるジゴキシンを用いた臨床薬物相互作用試験（SHP620-115 試験）では、TAK-620 400 mg を BID で併用投与したとき、ジゴキシンの曝露量増加はわずかであった。In vivo データに基づくと、TAK-620 は P-gp 阻害によりアトルバスタチン、ロバスタチン及びシンバスタチンの曝露量に影響を及ぼさないと考えられた。

上述した 7 種類のスタチン系薬剤はすべて BCRP の基質であり、そのうちロスバスタチンが最も感受性の高い BCRP 基質である[35]。TAK-620 を提案された推奨用量である 400 mg BID で経口投与したときの BCRP の I_{gut}/IC_{50} の推定値は 603 である（表 2.6.4.9-9）。PBPK

モデルを構築し、TAK-620 が BCRP 及び OATP 阻害を介したロスバスタチンの曝露量に及ぼす影響を評価した。PBPK モデルを用いたシミュレーションの結果に基づくと、TAK-620 400 mg を BID 経口投与したとき、ロスバスタチンの AUC は 2.15～2.94 倍、C_{max} は 3.40～4.97 倍増加することが予測されたことから、TAK-620 は in vivo で中程度の BCRP 阻害剤と考えられた。これらのロスバスタチンの曝露量の増加のうち、OATP1B1 及び 1B3 を介した取込み阻害の寄与は 6%のみであったため、TAK-620 を併用投与時に予測されたロスバスタチンの曝露量の増加の主な原因は TAK-620 による BCRP 阻害であると考えられた（2.7.2.3.5.2）。TAK-620 とロスバスタチンを併用する場合は、ロスバスタチン関連事象（特にミオパチー及び横紋筋融解症）の発現を注意深く観察することが推奨される。ロスバスタチンは一般的に使用されるスタチン系薬剤の中で最も感受性の高い BCRP 基質であり[35]、他のスタチン系薬剤では全体的な曝露量に対する BCRP 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。

SHP620-202 試験及び SHP620-203 試験のデータを用いて post-hoc 解析を実施し、TAK-620 をスタチン系薬剤と併用した場合又はロスバスタチンと併用した場合の筋毒性又はクレアチンキナーゼ増加を発現するリスク増加に関するエビデンスを検索した。治験薬の初回投与から最終投与後 7 日までに発現し、筋毒性（すなわち、筋肉痛、ミオパチー、筋炎、クレアチンキナーゼ増加及び横紋筋融解症）を示唆する有害事象を検索した。同様に、初回投与から最終投与後 7 日までに発現し、基準値上限及び被験者のベースラインを超えるクレアチンキナーゼ増加も特定した。その結果、TAK-620 を経口投与したとき、筋毒性又はクレアチンキナーゼ増加を示唆する有害事象を発現するリスク増加のエビデンスは認められなかった（表 2.7.2.3-25）。

また、SHP620-303 試験の TAK-620 群の安全性解析対象集団（234 例）における曝露－反応解析において、筋骨格障害、血小板数減少、血中クレアチンホスホキナーゼ増加などのスタチン系薬剤関連有害事象を検索した（2.7.2.3.4.2（3））。全体として、TAK-620 群でスタチン系薬剤を併用投与された被験者は 32%（234 例中 75 例）であり、そのうちロスバスタチンを併用投与された被験者は 9 例であった。スタチン系薬剤関連有害事象の発現頻度はいずれも低く、スタチン系薬剤を併用した被験者とスタチン系薬剤を併用していない被験者の間に、これらの有害事象の発現頻度に明らかな差は認められなかった。

これらのデータに基づくと、TAK-620 の併用がスタチン系薬剤関連有害事象のリスク増加を引き起こす可能性は低いと考えられた。

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）

	ロスバスタチンのみを併用した被験者 (N=4) n (%)	スタチン系薬剤を併用したすべての被験者 (N=55) n (%)	スタチン系薬剤を併用していない被験者 (N=184) n (%)
筋毒性を示唆する有害事象			
あり	0	2 (3.6)	6 (3.3)
なし	4 (100.0)	53 (96.4)	178 (96.7)
毒性の可能性（筋毒性の有害事象及び発現頻度の低い有害事象）			
あり	0	3 (5.5%)	14 (7.6%)
なし	4 (100.0%)	52 (94.5%)	170 (92.4%)
ベースラインを超えるクレアチンキナーゼ異常			
あり	0	4 (7.3)	6 (3.3)
なし	4 (100.0)	51 (92.7)	178 (96.7)
ベースラインを超えるクレアチンキナーゼ異常及び ULN の 5 倍超のクレアチンキナーゼ	0	1 (1.8)	0
筋毒性を示唆する有害事象、又はベースラインを超えるクレアチンキナーゼ異常及び ULN の 5 倍超のクレアチンキナーゼ	0	3 (5.5)	6 (3.3)
毒性の可能性あり及びベースラインを超えるクレアチンキナーゼ異常あり	0	1 (1.8)	1 (0.5)
毒性の可能性なし及びベースラインを超えるクレアチンキナーゼ異常なし	4 (100.0)	49 (89.1)	165 (89.7)

例数（%）
注：TAK-620 群の ITT-S を本解析に使用した。ITT-S は SHP620-202 試験及び SHP620-203 試験で無作為化され、TAK-620 を少なくとも 1 回投与されたすべての被験者と定義した。
TAK-620 の投与に関連ありの有害事象／クレアチンキナーゼ増加（Day 1 以降に発現し、TAK-620 の最終投与後 7 日まで持続）並びにスタチン系薬剤の投与開始日以降及びスタチン系薬剤の最終投与から 7 日以内に発現した有害事象／クレアチンキナーゼ増加とした。
筋毒性の有害事象については、MedDRA ver.23.1 を用いて読み替えた以下の基本語又は下層語を含めた：筋肉痛、ミオパチー、筋炎、クレアチンキナーゼ増加、横紋筋融解症。
ICH：医薬品規制調和国際会議、ITT-S：Intent-to-treat 安全性解析対象集団、MedDRA：ICH 国際医薬用語集、ULN：基準値上限
Maribavir Phase 2 Statin-related AE Post Hoc Analysis　Table st00210_1（5.3.5.3-3）から引用

一般的にスタチン系薬剤の肝取込みを媒介するのは OATP1B1 及び 1B3 であり[34][35]、一般的に使用される多くのスタチン系薬剤はすべて OATP1B1 及び 1B3 の基質である。TAK-620 は in vitro でアトルバスタチンを基質として用いたとき、OATP1B1 及び OATP1B3 の弱い阻害剤であった。TAK-620 を提案された推奨用量である 400 mg BID で経口投与したときの OATP1B1 及び OATP1B3 に対する R 値の推定値は、カットオフ値である 1.1 を下回っており、TAK-620 が OATP1B1 及び 1B3 阻害によりスタチン系薬剤との間に薬物相互作用を引き起こす可能性は低く、追加の臨床薬物相互作用試験は不要とした（表 2.6.4.9-7）。

以上、ロスバスタチンを併用している被験者を除き、P-gp、BCRP、又は OATP1B1 及び 1B3 媒介性薬物相互作用により、スタチン系薬剤と TAK-620 との間に臨床的に意味のある相互作用は想定されなかった。TAK-620 とロスバスタチンを併用する場合は、ロスバスタ

チン関連事象（特にミオパチー及び横紋筋融解症）の発現を注意深く観察する必要があると考えた。

2.7.2.3.8 薬力学

2.7.2.3.8.1 心室再分極に対する影響

健康被験者を対象とした、単回投与、プラセボ及び陽性対照、4 期クロスオーバー、thorough QT 試験である 1263-108 試験では、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（2.7.2.2.1.6（1））。健康被験者に推奨用量を超える用量である 1,200 mg の TAK-620 を単回経口投与したときの C_{max} は、SHP620-202 試験で移植患者に TAK-620 400 mg BID を経口投与したときの約 2 倍であったが、ddQTcIb の両側 90%信頼区間の上限値は、いずれの時点でも 10 msec 未満であった。血漿中濃度と ddQTcIb 又は ddQTcF の関係を示す濃度－QTc 解析に基づくと、TAK-620 又は VP 44469 の濃度上昇に伴う QTc の延長は認められなかった。

2.7.2.4 特別な試験

2.7.2.4.1 耐性解析

海外第 2 相試験（SHP620-202 試験及び SHP620-203 試験）、国内第 3 相試験（TAK-620-3001 試験）及び海外第 3 相試験（SHP620-303 試験及び SHP620-302 試験）の被験者を対象として CMV の遺伝子型解析を実施した。海外第 2 相試験では、TAK-620 の耐性変異として知られている UL97 遺伝子及び UL27 遺伝子の変異に着目した。TAK-620-3001 試験では TAK-620 の耐性変異として知られている UL97 遺伝子及び UL27 遺伝子の変異、並びに他の抗 CMV 薬（TAK-620-3001 試験では、以下、OAT）耐性変異として知られている UL97 遺伝子及び UL54 遺伝子の変異に着目した。SHP620-303 試験では TAK-620 の耐性変異として知られている UL97 遺伝子及び UL27 遺伝子の変異、並びに IAT 耐性変異として知られている UL97 遺伝子及び UL54 遺伝子の変異に着目した。SHP620-302 試験では TAK-620 の耐性変異として知られている UL97 遺伝子及び UL27 遺伝子の変異、並びにガンシクロビル、バルガンシクロビル、ホスカルネット、及び cidofovir の従来の抗 CMV 薬（SHP620-302 試験では、以下、CAT）耐性変異として知られている UL97 遺伝子及び UL54 遺伝子の変異に着目した。

2.7.2.4.1.1 要約

SHP620-202 試験及び SHP620-203 試験の TAK-620 を投与後の UL97 遺伝子型解析で、CMV 血症消失を達成し、その後、TAK-620 の投与中に CMV が再発した 23 例のうち、T409M 又は H411Y 変異を有する被験者は 17 例、C480F 変異を有する被験者は 6 例であった。TAK-620 を 14 日間超経口投与したノンレスポンダー25 例のうち、T409M 又は H411Y 変異を有する被験者は 9 例、C480F 変異を有する被験者は 5 例であった。SHP620-202 試験では 39 例、SHP620-203 試験では 43 例を対象として UL27 遺伝子型解析も実施した。UL27 遺伝子において、TAK-620 に対する耐性を付与する可能性のあるアミノ酸置換のうち、ベースライン時に認められなかった変異は G344D のみであった。UL97 遺伝子の T409M、H411Y 及び C480F 変異により野生型株と比較して TAK-620 の EC_{50} がそれぞれ 78 倍、15 倍

及び 224 倍上昇した。UL27 遺伝子の G344D 変異により TAK-620 に対する耐性は付与されなかった。本解析の詳細な結果は公表文献で報告されている[36]。

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

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

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

2.7.2.4.1.2 海外第 2 相試験（SHP620-202 試験及び SHP620-203 試験）

（1）耐性解析

SHP620-202 試験及び SHP620-203 試験の試験デザインは、それぞれ 2.7.2.2.1.7（1）及び 2.7.2.2.1.7（2）に示した。

TAK-620 を投与された被験者は合計 239 例であった（SHP620-202 試験：120 例、SHP620-203 試験：119 例）。

SHP620-202 試験及び SHP620-203 試験において、TAK-620 の投与中に CMV 血症消失を達成し、その後、TAK-620 の投与中に CMV が再発した被験者及び 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を実施した。CMV 血症消失を達成し、その後、TAK-620 の投与中に CMV が再発した被験者のうち遺伝子型解析データを有する 23 例で、既知の変異である T409M 変異又は H411Y 変異を有する被験者は合計 17 例、さらに、TAK-620 に対する高度の耐性を示し、新たな表現型を示す変異である C480F 変異を有する被験者は 6 例であった（表 2.7.2.4-1）。また、TAK-620 を 14 日間超投与されたノンレスポンダーのうち遺伝子型解析データを有する 25 例で、T409M 変異又は H411Y 変異を有する被験者は 9 例、C480F 変異のみを有する被験者は 4 例であった（表 2.7.2.4-2）。TAK-620 の投与中に CMV 血症消失を達成し、その後、TAK-620 の投与中に CMV が再発した被験者又は TAK-620 を 14 日間超投与されたノンレスポンダーにおいて、データは限られているものの、用量と耐性出現との間には明確な関連はないと考えられた（表 2.7.2.4-3 及び表 2.7.2.4-4）。

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

	SHP620-202 及び SHP620-203 試験のすべての用量の併合データ
CMV 血症消失を達成し、その後、TAK-620 の投与中に CMV が再発した被験者数	29
UL97 遺伝子型解析の追跡調査データを有する被験者数	23
投与期間の中央値（日）	95
投与開始時の CMV DNA 量の中央値（コピー/mL）	10,000
遺伝子型解析の追跡調査を実施した試験日数の中央値	84
遺伝子型解析の追跡調査を実施した試験日数の範囲	52～169
UL97 遺伝子変異が認められた被験者数(a)	
T409M のみ	13 (57%)
H411Y のみ	3 (13%)
C480F のみ	5 (22%)
T409M+C480F	1 (4%)
T409M、H411Y 又は C480F	22 (96%)

CMV：サイトメガロウイルス、DNA：デオキシリボ核酸

(a) UL97 遺伝子型解析の追跡調査データを有する被験者数に基づく割合

[36]　Table 2 から引用

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

	SHP620-202 及び SHP620-203 試験のすべての用量の併合データ
TAK-620 を 14 日間超投与されたノンレスポンダー数	39
UL97 遺伝子型解析の追跡調査データを有するノンレスポンダー数	25
投与期間の中央値（日）	55
投与開始時の CMV DNA 量の中央値（コピー/mL）	40,000
遺伝子型解析の追跡調査を実施した試験日数の中央値	58
遺伝子型解析の追跡調査を実施した試験日数の範囲	15～140
UL97 遺伝子変異が認められたノンレスポンダー数(a)	
T409M のみ	6 (24%)
H411Y のみ	1 (4%)
C480F のみ	4 (16%)
T409M+C480F	1 (4%)
H411Y+F342Y (b)	1 (4%)
T409M、H411Y 又は C480F	13 (52%)

CMV：サイトメガロウイルス、DNA：デオキシリボ核酸

(a) UL97 遺伝子型解析の追跡調査データを有するノンレスポンダー数に基づく割合

(b) F342Y はベースライン時にも認められた。

[36]　Table 3 から引用

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）

	両試験	SHP620-202 試験				SHP620-203 試験		
	全用量	全用量	400 mg	800 mg	1,200 mg	全用量	400 mg	800 mg
CMV 血症消失を達成し、その後、TAK-620 の投与中に CMV が再発した被験者数	29	25	6	9	10	4	2	2
UL97 遺伝子型解析の追跡調査データを有する被験者数	23	19	5	9	5	4	2	2
UL97 遺伝子変異が認められた被験者数(a)								
T409M	14 (61%)	10	2	5	3 (b)	4	2	2
H411Y	3 (13%)	3	2	1	0	0	0	0
C480F	6 (26%)	6	0	3	3 (b)	0	0	0
T409M、H411Y 又は C480F	22 (96%)	18	4	9	5	4	2	2

CMV：サイトメガロウイルス
(a) UL97 遺伝子型解析の追跡調査データを有する被験者数に基づく割合
(b) 1 例で UL97 C480F 及び T409M の両方が認められた。
[36]　Table 2 から引用

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）

	両試験	SHP620-202 試験				SHP620-203 試験			
	全用量	全用量	400 mg	800 mg	1,200 mg	全用量	400 mg	800 mg	1,200 mg
TAK-620 を 14 日間超投与されたノンレスポンダー数	39	26	11	11	4	13	5	5	3
UL97 遺伝子型解析の追跡調査データを有するノンレスポンダー数	25	16	7	6	3	9	3	4	2
UL97 遺伝子変異が認められたノンレスポンダー数(a)									
T409M	7 (28%)	5	1	3 (b)	1	2	0	2	0
H411Y	2 (8.3%)	2	1	1	0	0	0	0	0
C480F	5 (21%)	3	0	3 (a)	0	2	1	0	1
T409M、H411Y 又は C480F	13 (52%)	9	2	6	1	4	1	2	1
F342Y	1			1 (c)					

(a) UL97 遺伝子型解析の追跡調査データを有するノンレスポンダー数に基づく割合
(b) 1 例で UL97 C480F 及び T409M の両方が認められた。
(c) F342Y はベースライン時にも認められ、その後、H411Y と共に認められた。
[36]　Table 3 から引用

SHP620-202 試験の 39 例及び SHP620-203 試験の 43 例について、UL27 遺伝子型解析の追跡調査を実施した。ベースライン時に認められていない唯一の UL27 遺伝子変異は G344D であった。その後、中央検査機関から他の新規の UL27 遺伝子変異がいくつか報告されたが、一次配列データのクロマトグラムからのエビデンスが認められず、異なる検査機関での再現性もなかったため、偽陽性と判定された。

これらの遺伝子変異の TAK-620 に対する耐性への影響を評価するため、UL27 及び UL97 遺伝子組換えウイルスを用いて表現型解析を実施した（表 2.7.2.4-5）。その結果、過去に評価済みの UL97 遺伝子の T409M 変異及び H411Y 変異により、野生型株と比較してそれぞれ TAK-620 の EC_{50} が 78 倍及び 15 倍上昇したのに対し、これまで未評価であった C480F 変異

により、TAK-620 の EC_{50} が 224 倍上昇することが確認された。一方で、これまで未評価であった UL27 遺伝子の G344D 変異は、TAK-620 に対する耐性を付与しないことが示された。

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

		TAK-620 EC_{50}、μM			
Strain (a)	遺伝子型 (b)	平均値	標準偏差	N	比
対照株					
4200	UL97 WT	0.12	0.029	16	NA
4344	UL27 WT	0.12	0.033	13	NA
4352	UL97 T409M	10	1.9	10	78
4353	UL97 H411Y	1.9	0.40	6	15
新規遺伝子組換え株					
4375	UL27 G344D	0.11	0.03	13	0.9
4459	UL97 C480F	28	3.6	10	224

CMV：サイトメガロウイルス、EC_{50}：50%有効濃度、N：複製数、NA：該当なし、WT：野生型対照株、すべての株で示された遺伝子の上流のサイレント Frt モチーフを含む。
比：変異型ウイルスの EC_{50}／野生型対照株の EC_{50}
(a) 組換え CMV 株のシリアル番号
(b) アミノ酸置換で示す。
[36]　Table 4 から引用

（2）結論

SHP620-202 試験及び SHP620-203 試験における耐性解析では、TAK-620 の投与中に CMV 血症消失を達成し、その後、TAK-620 の投与中に CMV が再発した被験者又は TAK-620 を 14 日間超投与されたノンレスポンダーにおいて、TAK-620 400 mg BID～1,200 mg BID を投与後、UL97 遺伝子変異である T409M、H411Y 又は C480F が発現し、TAK-620 に対する耐性を付与すると結論付けられた。TAK-620 の投与中に CMV 血症消失を達成し、その後、TAK-620 の投与中に CMV が再発した被験者又は TAK-620 を 14 日間超投与されたノンレスポンダーにおいて、データは限られているものの、用量と耐性出現との間には明確な関連はないと考えられた。

2.7.2.4.1.3 国内第 3 相試験（TAK-620-3001 試験）

：**添付資料番号 5.3.5.4-3（参考）**

（1）耐性解析の対象集団

TAK-620-3001 試験の試験デザインは、2.7.2.2.1.7（3）に示した。

CMV DNA 量にかかわらずベースライン及び早期中止前の最終来院時（Week 4、8、16 及び 20 以外）に、並びに事前に規定したカットオフ値である 500 コピー/mL（455 IU/mL）以上の CMV DNA 量が認められた場合に、すべての検体について UL97、UL27 及び UL54 遺伝子の遺伝子型解析を実施した。なお、ここで報告する耐性解析は、治験薬を少なくとも 1 回以上投与されたすべての被験者、すなわち、最大の解析対象集団を対象として実施した。

（2）解析群

最大の解析対象集団 41 例を解析の対象とした。最大の解析対象集団の内訳は以下の通りであった。

・無症候性の被験者（38 例）

・難治性又は抵抗性の被験者（3 例）

（3）耐性評価

被験者群（無症候性の被験者及び難治性又は抵抗性の被験者）ごと及び全体で、ベースライン時での UL97 及び／又は UL54 遺伝子の既知の OAT に対する耐性関連アミノ酸置換（RAS）（以下、OAT RAS）の有無、UL97 及び／又は UL27 遺伝子の既知の TAK-620 に対する RAS（以下、TAK-620 RAS）の有無、並びに試験治療下で発現した OAT RAS 及び TAK-620 RAS の有無を要約した。

（4）被験者の内訳

ベースライン時の UL97 及び／又は UL54 遺伝子について、41 例中 36 例（87.8%）が遺伝子型解析データを有していた。ベースライン時に UL97 及び／又は UL54 遺伝子の遺伝子型解析データが欠測している被験者は、ベースライン時に OAT RAS が認められないと仮定した。

一方で、ベースライン時の UL97 及び／又は UL27 遺伝子について、41 例中 35 例（85.4%）が遺伝子型解析データを有していた。ベースライン時に UL97 及び／又は UL27 遺伝子の遺伝子型解析データが欠測している被験者は、ベースライン時に TAK-620 RAS が認められないと仮定した。

（5）ベースライン時の既知の OAT RAS 及び TAK-620 RAS の保有率

ベースライン時に既知の OAT RAS 及び TAK-620 RAS は認められなかった。

（6）試験治療下で発現した OAT RAS 及び TAK-620 RAS

最大の解析対象集団における試験治療下で発現した OAT RAS 及び TAK-620 RAS の数及び遺伝子を表 2.7.2.4-6 に要約した。

最大の解析対象集団の 41 例中 3 例（7.3%）で、試験治療下で発現した既知の OAT RAS が認められ、その内訳は無症候性の被験者 1 例、難治性又は抵抗性の被験者 2 例であった。これらの 3 例に認められた OAT RAS はいずれも、TAK-620 の投与と関連し、ガンシクロビルに対する交差耐性を示すことが知られている UL97 遺伝子における既知の RAS（C480F）[36]であった。試験治療下で発現した OAT RAS が認められたすべての被験者で、ガンシクロビル／バルガンシクロビルの投与歴があった。

最大の解析対象集団の 41 例中 5 例（12.2%）で、試験治療下で発現した TAK-620 RAS が認められ、その内訳は無症候性の被験者 3 例、難治性又は抵抗性の被験者 2 例であった。これらの TAK-620 RAS は UL97 遺伝子のみに認められた。試験治療下で発現した UL97 遺伝子の TAK-620 RAS は C480F、H411Y 及び T409M であり、いずれも TAK-620 の投与との関連が知られている既知の RAS であった。また、これらの 5 例中 3 例（60.0%）が抗 CMV 薬の代替治療に移行し、3 例中 2 例（66.6%）が抗 CMV 薬の代替治療に移行した後に CMV 血症消失を達成した。これらの結果から、TAK-620 RAS は、UL27 遺伝子ではなく主に UL97 遺伝子においてみられることが示唆された。

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

	無症候性の被験者 (N=38) n (%)	難治性又は抵抗性の被験者 (N=3) n (%)	全体 (N=41) n (%)
UL97 又は UL54 遺伝子における試験治療下で発現した OAT RAS (a)	1 (2.6)	2 (66.7)	3 (7.3)
UL97 遺伝子のみ	1 (2.6)	2 (66.7)	3 (7.3)
UL54 遺伝子のみ	0	0	0
UL97 及び UL54 遺伝子	0	0	0
UL97 又は UL27 遺伝子における試験治療下で発現した TAK-620 RAS	3 (7.9)	2 (66.7)	5 (12.2)
UL97 遺伝子のみ	3 (7.9)	2 (66.7)	5 (12.2)
UL27 遺伝子のみ	0	0	0
UL97 及び UL27 遺伝子	0	0	0

例数（%）
CMV：サイトメガロウイルス、OAT：他の抗 CMV 薬、RAS：耐性関連アミノ酸置換
(a) OAT に対する交差耐性を示す TAK-620 RAS を含む。
総括報告書 Section 14.4　Table 3.1、Table 3.1.1、Table 3.1.2、Table 3.2、Table 3.2.1 及び Table 3.2.2（5.3.5.2-2）から引用

（7）TAK-620 RAS が認められた被験者における治療効果

主要評価項目を達成しなかった被験者は、試験治療下で発現した TAK-620 RAS が認められた 5 例中 4 例（80.0%）であり、その内訳は無症候性の被験者 2 例、難治性又は抵抗性の被験者 2 例であった。抗 CMV 薬の代替治療に移行する前の試験期間中のいずれかの時点に CMV 血症消失を達成した被験者（レスポンダー）は、試験治療下で発現した TAK-620 RAS が認められた被験者の 5 例中 3 例（60.0%）であり、その内訳は無症候性の被験者 2 例、難治性又は抵抗性の被験者 1 例であった。この 3 例のレスポンダーのうち、3 例（100.0%）で TAK-620 を投与中又は投与終了後に CMV 血症が再発した。

試験治療下で発現した TAK-620 RAS が認められた 5 例のうち、抗 CMV 薬の代替治療に移行したのは 3 例（無症候性の被験者 2 例、難治性又は抵抗性の被験者 1 例）（60.0%）であり、3 例中 2 例（2 例はいずれも無症候性の被験者）（66.6%）が抗 CMV 薬の代替治療に移行した後に CMV 血症消失を達成した。

（8）結論

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／感染症を有する移植レシピエントでは、ベースライン時の TAK-620 RAS 及び OAT RAS は認められなかった。

最大の解析対象集団で、試験治療下で発現した UL97 遺伝子の既知の TAK-620 RAS は 41 例中 5 例（12.2%）に認められた。試験治療下で発現した UL97 遺伝子の TAK-620 RAS は C480F、H411Y 及び T409M であり、いずれも TAK-620 の投与との関連が知られている既知の RAS であった。これらの結果から、TAK-620 RAS は、UL27 遺伝子ではなく主に UL97 遺伝子においてみられることが示唆された。また、試験治療下で発現した TAK-620 RAS が認められた被験者のうち、抗 CMV 薬の代替治療に移行した 3 例中 2 例（66.6%）が抗 CMV 薬の代替治療に移行した後に CMV 血症消失を達成した。

2.7.2.4.1.4 海外第 3 相試験（SHP620-303 試験）

：添付資料番号 5.3.5.4-1（参考）

（1）耐性解析の対象集団

SHP620-303 試験の試験デザインは、2.7.2.2.1.7（4）に示した。

事前に規定したカットオフ値である 500 コピー/mL（455 IU/mL）以上の CMV DNA 量が認められた場合に、治験実施計画書に規定された時点〔ベースライン、Week 4、8、Week 4 又は 8 とは異なる投与中の最終評価時（早期中止した被験者）、Week 16、20 及び Week 16 又は 20 とは異なる投与終了後の最終来院時）で、すべての検体について IAT 群の UL97 及び UL54 遺伝子及び TAK-620 群の UL97 及び UL27 遺伝子の遺伝子型解析を実施した。なお、TAK-620 レスキュー群に移行した被験者では、TAK-620 の投与を開始する前に、CMV DNA 量にかかわらず、新たに「ベースライン」を評価した。また、TAK-620 を投与中又は投与終了後に CMV 血症が再発した被験者及び TAK-620 を投与中に最低値より CMV DNA 量が 1 $\log_{10}$超高くなった被験者では、事前に規定したカットオフ値である 500 コピー/mL（455 IU/mL）以上の CMV DNA 量が認められた検体についても遺伝子型解析を実施した。なお、ここで報告する耐性解析は、無作為化され、試験治療を少なくとも 1 回投与された被験者（修正無作為化集団）に限定して実施した。

（2）耐性集団

薬物耐性と関連することが知られている CMV 遺伝子における IAT 及び TAK-620 に対する変異の有無に基づき、被験者を耐性集団に割り付けた。各耐性集団は以下の定義とした。

- 一次耐性集団（PRS）：ベースライン時に UL97 及び／又は UL54 遺伝子で少なくとも 1 つの既知の IAT に対する RAS が認められた全被験者
- PRS から除外された被験者集団（すなわち、non-PRS）：ベースライン時に UL97 及び／又は UL54 遺伝子で IAT に対する RAS（以下、IAT RAS）が認められない被験者
- TAK-620 耐性集団（MRS）：ベースライン時に UL97 及び／又は UL27 遺伝子で少なくとも 1 つの既知の TAK-620 RAS が認められた全被験者
- MRS から除外された被験者集団（すなわち、non-MRS）：ベースライン時に UL97 及び／又は UL27 遺伝子で TAK-620 RAS が認められない被験者

（3）解析群

試験治療に基づき、修正無作為化集団の中での解析群の内訳は以下の通りであった。

- IAT 群（116 例）
- TAK-620 群（234 例）

さらに、IAT 群のうちレスキュー療法として TAK-620 を投与された被験者（TAK-620 レスキュー集団）が 22 例であったことから、TAK-620 を投与された被験者（TAK-620 解析群全体）は合計 256 例であった。

TAK-620 レスキュー集団のデータは表に含めたが、例数が少ないことを考慮し、全般的にはこれ以上考察しなかった。さらに、TAK-620 解析群全体のデータは表に含めたが、これ以上の考察は実施していない。

（4）耐性評価

耐性集団及び解析群別に、ベースライン時での UL97 及び／又は UL54 遺伝子の既知の IAT RAS の有無、UL97 及び／又は UL27 遺伝子の既知の TAK-620 RAS の有無、並びに試験治療下で発現した IAT RAS 及び TAK-620 RAS の有無を要約した。さらに、耐性集団及び解析群別に、治療効果を要約した。

（5）被験者の内訳

ベースライン時の UL97 及び／又は UL54 遺伝子について、IAT 群では 116 例中 103 例（88.8%）が、TAK-620 群では 234 例中 217 例（92.7%）が遺伝子型解析データを有していた。ベースライン時に UL97 及び／又は UL54 遺伝子の遺伝子型解析データが欠測している被験者は、ベースライン時に IAT RAS が認められないと仮定した。

一方で、ベースライン時の UL97 及び／又は UL27 遺伝子について、IAT 群では 116 例中 100 例（86.2%）が、TAK-620 群では 234 例中 214 例（91.5%）が遺伝子型解析データを有していた。ベースライン時に UL97 及び／又は UL27 遺伝子の遺伝子型解析データが欠測している被験者は、ベースライン時に TAK-620 RAS が認められないと仮定した。

（6）ベースライン時の既知の IAT RAS 及び TAK-620 RAS の保有率

PRS+non-PRS 及び MRS+non-MRS におけるベースライン時の既知の IAT RAS 及び TAK-620 RAS の保有率を遺伝子別に表 2.7.2.4-7 に示した。全体として、ベースライン時の既知の IAT RAS は、IAT 群で 116 例中 70 例（60.3%）に、TAK-620 群で 234 例中 121 例（51.7%）に認められた。最も多く認められたベースライン時の既知の IAT RAS は UL97 遺伝子の変異で、ガンシクロビルに対する耐性であった。UL97 及び UL54 遺伝子の既知の IAT RAS の相対的割合は、TAK-620 レスキュー集団で高かった。MRS+non-MRS におけるベースライン時の既知の TAK-620 RAS は、IAT 群及び TAK-620 群を併合した 350 例中 4 例（1.1%）のみに認められた。IAT 群ではベースライン時に、ガンシクロビルに対する耐性を示し、TAK-620 との交差耐性を示すことが知られている UL97 遺伝子の RAS である F342Y が 116 例中 3 例（2.6%）で認められ、TAK-620 群ではベースライン時に UL27 遺伝子の既知の TAK-620 RAS である L193F が 234 例中 1 例（0.4%）に認められた。

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

	IAT 群 (N=116) n (%)	TAK-620 群 (N=234) n (%)	TAK-620 レスキュー集団 (N=22) n (%)	TAK-620 解析群全体 (N=256) n (%)
PRS+non-PRS	116	234	22	256
UL97 又は UL54 遺伝子の既知の IAT RAS	70 (60.3)	121 (51.7)	17 (77.3)	138 (53.9)
UL97 遺伝子のみ	48 (41.4)	86 (36.8)	9 (40.9)	95 (37.1)
UL54 遺伝子のみ	4 (3.4)	8 (3.4)	1 (4.5)	9 (3.5)
UL97 及び UL54 遺伝子	18 (15.5)	27 (11.5)	7 (31.8)	34 (13.3)
MRS+non-MRS	116	234	22	256
UL97 又は UL27 遺伝子の既知の TAK-620 RAS	3 (2.6)	1 (0.4)	1 (4.5)	2 (0.8)
UL97 遺伝子のみ	3 (2.6)	0	1 (4.5)	1 (0.4)
UL27 遺伝子のみ	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
UL97 及び UL27 遺伝子	0	0	0	0

例数（%）
プライマー結合部位の 1 つの中に多型（複数可）が存在する可能性、不十分なウイルス量、又は検体中の PCR 阻害剤のため、少数の被験者で標的遺伝子の遺伝子型解析は成功しなかった。
IAT：治験担当医師が選択する他の抗 CMV 薬、MRS：TAK-620 耐性集団、PCR：ポリメラーゼ連鎖反応、PRS：一次耐性集団、RAS：耐性関連アミノ酸置換
Study 303 Resistance Report Amendment 1　Table 9 及び Table 14（5.3.5.4-1）から引用

（7）ベースライン時に既知の IAT RAS 又は TAK-620 RAS が認められた被験者における治療効果

ベースライン時に既知の IAT RAS が認められた被験者及び認められなかった被験者における治療効果を表 2.7.2.4-8 に要約した。なお、ベースライン時に既知の TAK-620 RAS が認められた被験者のうち、Week 8 終了時に CMV 血症消失を達成した被験者はいなかった。PRS で Week 8 終了時に CMV 血症消失を達成した被験者の割合は、IAT 群（21.4%）と比較して TAK-620 群（62.8%）で高く、ベースライン時に既知の IAT RAS が認められた被験者で TAK-620 の有効性が確認された。同様に、non-PRS でも、Week 8 終了時に CMV 血症消失を達成した被験者の割合は、IAT 群（28.3%）と比較して TAK-620 群（48.7%）で高かった。

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

	IAT 群 (N=116) m/n (%)	TAK-620 群 (N=234) m/n (%)	TAK-620 レスキュー集団 (N=22) m/n (%)	TAK-620 解析群全体 (N=256) m/n (%)
PRS	15/70 (21.4)	76/121 (62.8)	8/17 (47.1)	84/138 (60.9)
Non-PRS	13/46 (28.3)	55/113 (48.7)	3/5 (60.0)	58/118 (49.2)
PRS+non-PRS	28/116 (24.1)	131/234 (56.0)	11/22 (50.0)	142/256 (55.5)
PRS	70	121	17	138
UL97 又は UL54 遺伝子における既知の IAT RAS	15/70 (21.4)	76/121 (62.8)	8/17 (47.1)	84/138 (60.9)
UL97 遺伝子のみ	10/48 (20.8)	52/86 (60.5)	5/9 (55.6)	57/95 (60.0)
UL54 遺伝子のみ	3/4 (75.0)	5/8 (62.5)	0/1 (0)	5/9 (55.6)
UL97 及び UL54 遺伝子	2/18 (11.1)	19/27 (70.4)	3/7 (42.9)	22/34 (64.7)

N：各解析対象集団内の、無作為化され、試験治療を少なくとも 1 回投与された被験者（修正無作為化集団）の被験者数
n：各カテゴリーのベースライン時の遺伝子型解析データを有する被験者数
m：各カテゴリーのベースライン時の遺伝子型解析データを有する被験者のうち、主要有効性評価項目を達成した被験者数
CMV：サイトメガロウイルス、IAT：治験担当医師が選択する他の抗 CMV 薬、PRS：一次耐性集団、RAS：耐性関連アミノ酸置換
Study 303 Resistance Report Amendment 1　Table 10 及び Table 11（5.3.5.4-1）から引用

（8）試験治療下で発現した IAT RAS 及び TAK-620 RAS

PRS+non-PRS 及び MRS+non-MRS における試験治療下で発現した IAT RAS 及び TAK-620 RAS の数及び遺伝子を表 2.7.2.4-9 に要約した。

PRS+non-PRS では、IAT 群の 116 例中 14 例（12.1%）で、試験治療下で発現した既知の IAT RAS が認められた。試験治療下で発現した単一の IAT RAS はガンシクロビルに対する既知の RAS であった。TAK-620 群では、試験治療下で発現した既知の IAT RAS が 234 例中 46 例（19.7%）に認められた。これらの 46 例中 24 例で、TAK-620 の投与と関連し、ガンシクロビルに対する交差耐性を示すことが知られている UL97 遺伝子における既知の RAS（C480F 及び F342Y）[36]が認められた。試験治療下で発現した IAT RAS が認められた TAK-620 群のすべての被験者で、ガンシクロビル／バルガンシクロビルの投与歴があった。

MRS+non-MRS では、IAT 群で、試験治療下で発現した TAK-620 RAS は認められなかった。TAK-620 群では、試験治療下で発現した TAK-620 RAS が 234 例中 60 例（25.6%）に認められた。これらの TAK-620 RAS は UL97 遺伝子のみに認められた。最も多く認められた試験治療下で発現した UL97 遺伝子の TAK-620 RAS は C480F、H411Y 及び T409M であり、いずれも TAK-620 の投与との関連が知られている既知の RAS であった。また、これらの 60 例中 50 例（83.3%）が抗 CMV 薬の代替治療に移行し、50 例中 31 例（62.0%）が抗 CMV 薬の代替治療に移行した後に CMV 血症消失を達成した。これらの結果から、TAK-620 RAS は、UL27 遺伝子ではなく主に UL97 遺伝子においてみられることが示唆された。

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

	IAT 群 (N=116) n (%)	TAK-620 群 (N=234) n (%)	TAK-620 レスキュー集団 (N=22) n (%)	TAK-620 解析群全体 (N=256) n (%)
PRS+non-PRS	116	234	22	256
ベースライン後の UL97 又は UL54 遺伝子型解析データを有する PRS+non-PRS	69 (59.5)	139 (59.4)	12 (54.5)	151 (59.0)
UL97 又は UL54 遺伝子における試験治療下で発現した IAT RAS (a)	14 (12.1)	46 (19.7)	2 (9.1)	48 (18.8)
UL97 遺伝子のみ	6 (5.2)	33 (14.1)	1 (4.5)	34 (13.3)
UL54 遺伝子のみ	6 (5.2)	12 (5.1)	1 (4.5)	13 (5.1)
UL97 及び UL54 遺伝子	2 (1.7)	1 (0.4)	0	1 (0.4)
MRS+non-MRS	116	234	22	256
ベースライン後の UL97 又は UL27 遺伝子型解析データを有する MRS+non-MRS	69 (59.5)	139 (59.4)	12 (54.5)	151 (59.0)
UL97 又は UL27 遺伝子におけるにおける試験治療下で発現した TAK-620 RAS	0	60 (25.6)	5 (22.7)	65 (25.4)
UL97 遺伝子のみ	0	60 (25.6)	5 (22.7)	65 (25.4)
UL27 遺伝子のみ	0	0	0	0
UL97 及び UL27 遺伝子	0	0	0	0

例数（%）
CMV：サイトメガロウイルス、IAT：治験担当医師が選択する他の抗 CMV 薬、MRS：TAK-620 耐性集団、PRS：一次耐性集団、RAS：耐性関連アミノ酸置換
(a)　IAT に対する交差耐性を示す TAK-620 RAS を含む。
Study 303 Resistance Report Amendment 1　Table 12 及び Table 17（5.3.5.4-1）から引用

（9）TAK-620 RAS が認められた被験者における治療効果

主要評価項目を達成しなかった被験者は、試験治療下で発現した TAK-620 RAS が認められた TAK-620 群の 60 例中 49 例（81.7%）であった。抗 CMV 薬の代替治療に移行する前の試験期間中のいずれかの時点に CMV 血症消失を達成した被験者（レスポンダー）は、試験治療下で発現した TAK-620 RAS が認められた TAK-620 群の 60 例中 42 例（70.0%）であった。この 42 例のレスポンダーのうち、39 例（92.9%）で TAK-620 を投与中又は投与終了後に CMV 血症が再発した。

試験治療下で発現した TAK-620 RAS が認められた TAK-620 群の 60 例のうち、抗 CMV 薬の代替治療に移行したのは 50 例（83.3%）であり、50 例中 31 例（62.0%）が抗 CMV 薬の代替治療に移行した後に CMV 血症消失を達成した。

（10）注目すべき TAK-620 RAS が CMV 血症消失に及ぼす影響

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を表 2.7.2.4-10 に示した。注目すべき RAS には、UL97 遺伝子の RAS である T409M、H411Y/N/L 及び C480F が含まれた。H411Y/N/L が認められ、他の 2 つの RAS が認められなかった 14 例のうち、Week 8 終了時に CMV 血症消失を達成できなかったのは 14 例中 7 例（50.0%）であった。この結果を、T409M が認められ、他の 2 つの RAS が認められなかった 14 例中 11 例（78.6%）、及び C480F が認められ、他の 2 つの RAS が認められなかった 11 例中 10 例

（90.9%）と比較すると、C480F が TAK-620 による CMV 血症消失を最も強く抑制し、次いで T409M、その次に H411Y/N/L が抑制することが示唆された。Week 8 終了時に CMV 血症消失を達成できなかった被験者は、これらの注目すべき RAS がいずれも認められなかった被験者で 74 例中 32 例（43.2%）であったのに対し、T409M、H411Y/N/L 及び C480F のいずれか 1 つの RAS が認められた被験者で 39 例中 28 例（71.8%）、T409M、H411Y/N/L 及び C480F のうちいずれか 2 つの RAS が認められた被験者では 18 例中 18 例（100%）であり、Week 8 終了時に CMV 血症消失を達成できなかった被験者の割合が上昇した。注目すべき 3 つのすべての TAK-620 RAS が認められた被験者はいなかった。

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

注目すべき RAS	分類	CMV 血症消失を達成できなかった被験者の割合 n/N（%）（95% CI）
T409M	T409M のみ検出、H411Y/N/L 又は C480F が検出されない	11/14 (78.6) (49.2, 95.3)
H411Y/N/L	H411Y/N/L のみ検出、T409M 又は C480F が検出されない	7/14 (50.0) (23.0, 77.0)
C480F	C480F のみ検出、H411Y/N/L 又は T409M が検出されない	10/11 (90.9) (58.7, 99.8)
T409M、H411Y/N/L、C480F	T409M、H411Y/N/L 又は C480F のいずれも検出されない	32/74 (43.2) (32.0, 54.5)
	T409M、H411Y/N/L 又は C480F のいずれか 1 つが検出	28/39 (71.8) (57.7, 85.9)
	T409M、H411Y/N/L 又は C480F のいずれか 2 つが検出	18/18 (100) (81.5, 100)

N：ベースライン時に UL97 遺伝子の RAS である T409M、H411Y/N/L 又は C480F が認められず、試験治療下で発現した TAK-620 RAS の有無について 1 回以上評価可能であった被験者数
n：Week 8 終了時に CMV 血症消失を達成できなかった被験者数
CI：信頼区間、CMV：サイトメガロウイルス、N：分類に該当する被験者数、n：分類に該当する被験者のうち、CMV 血症消失を達成できなかった被験者数、RAS：耐性関連アミノ酸置換
Study 303 Resistance Report Amendment 1　Table 20（5.3.5.4-1）から引用

（11）結論

ガンシクロビル／バルガンシクロビル、ホスカルネット、又は cidofovir に難治性又は抵抗性の CMV 感染／感染症を有する移植レシピエントでは、ベースライン時の TAK-620 RAS は 350 例中 4 例（1.1%）のみに認められた。ベースライン時の IAT RAS は、IAT 群で 116 例中 70 例（60.3%）に、TAK-620 群で 234 例中 121 例（51.7%）に認められた。

ベースライン時の IAT RAS の有無を問わず、Week 8 終了時に CMV 血症消失を達成した被験者の割合は、TAK-620 群で IAT 群よりも高かった。その差は、ベースライン時に IAT RAS が認められた被験者でより大きかった。

IAT 群で、試験治療下で発現した IAT RAS は 116 例中 14 例（12.1%）に認められたが、TAK-620 RAS は認められなかった。

TAK-620 群で、試験治療下で発現した UL97 遺伝子の既知の TAK-620 RAS は 234 例中 60 例（25.6%）に認められた。最も多く認められた試験治療下で発現した UL97 遺伝子の TAK-620 RAS は C480F、H411Y 及び T409M であり、いずれも TAK-620 の投与との関連が知られている既知の RAS であった。これらの結果から、TAK-620 RAS は、UL27 遺伝子ではなく主に UL97 遺伝子においてみられることが示唆された。また、試験治療下で発現した TAK-620 RAS が認められた被験者のうち、主要評価項目を達成できず抗 CMV 薬の代替治療に移行した大多数の被験者が、CMV 血症消失を達成した。

ガンシクロビル／バルガンシクロビル、ホスカルネット、又は cidofovir に難治性又は抵抗性の CMV 感染／感染症を有する移植レシピエントでは、耐性遺伝子の位置にかかわらず、TAK-620 は従来の抗 CMV 薬に対する RAS の存在に影響されない非常に有効な治療選択肢となると考えられた。試験治療下で発現した TAK-620 に対する耐性に関連する変異及び頻度は、第 2 相試験での結果と一致していた。

2.7.2.4.1.5 海外第 3 相試験（SHP620-302 試験）

：**添付資料番号 5.3.5.4-2（参考）**

（1）耐性解析の対象集団

SHP620-302 試験の試験デザインは 2.7.2.2.1.7（5）に示した。

SHP620-302 試験の耐性解析では、TAK-620 又はバルガンシクロビルのいずれかを投与された被験者について、試験治療下で発現した TAK-620、ガンシクロビル、ホスカルネット及び cidofovir に対する既知の RAS 又は未知の RAS を特定した。CMV DNA 量にかかわらず、ベースライン時に無作為化されたすべての被験者について、CMV の UL27、UL54、及び UL97 遺伝子に対する遺伝子型解析を実施した。また、TAK-620 を投与中又は投与終了後に CMV 血症が再発した被験者、及び TAK-620 を投与中に最低値より CMV DNA 量が 1 $\log_{10}$超高くなった被験者では、事前に規定したカットオフ値である 500 コピー/mL（455 IU/mL）以上の CMV DNA 量が認められた検体についても治験実施計画書で規定されたベースライン後時点及び早期中止時（TAK-620 を投与中の最後の検体）に遺伝子型解析を実施した。SHP620-302 試験の修正無作為化集団には、547 例（バルガンシクロビル群 274 例、TAK-620 群 273 例）が含まれ、遺伝子型解析の対象となった。

（2）耐性集団

薬剤耐性に関連することが知られている CMV 遺伝子におけるガンシクロビル、ホスカルネット、cidofovir 及び TAK-620 に対する変異の有無に基づき、被験者を耐性集団に割り付けた。各耐性集団は以下の定義とした。

- PRS：ベースライン時に UL97 及び／又は UL54 遺伝子で少なくとも 1 つの既知／未知の CAT に対する RAS（以下、CAT RAS）が認められた全被験者
- Non-PRS：ベースライン時に UL97 及び／又は UL54 遺伝子で既知／未知の CAT RAS が認められない全被験者、並びにベースライン時に UL97 及び／又は UL54 遺伝子型解析データがない全被験者
- MRS：ベースライン時に UL97 及び／又は UL27 遺伝子で少なくとも 1 つの既知の／未知の TAK-620 RAS が認められた全被験者
- Non-MRS：ベースライン時に UL97 及び／又は UL27 遺伝子で既知の TAK-620 RAS が認められない全被験者、並びにベースライン時に UL97 及び／又は UL27 遺伝子型解析データがない全被験者

（3）耐性評価

ベースライン時（試験治療前と定義）及びベースライン後（試験治療下と定義）に遺伝子型解析を実施した。ベースライン後に認められた RAS は、ベースライン時に存在していな

い場合、試験治療下で発現した RAS とみなした。ベースライン後に認められた RAS のうち、ベースライン時に対象となる遺伝子変異（UL27、UL54、及び／又は UL97 遺伝子における既知の耐性変異）が存在しなかった被験者についても、ベースライン後に認められた RAS は試験治療下で発現した RAS とみなした。

被験者は、ベースライン時のガンシクロビル、ホスカルネット及び cidofovir（UL97 及び／又は UL54 遺伝子）及び TAK-620（UL97 及び／又は UL27 遺伝子）に対する既知の RAS の有無、並びにガンシクロビル、ホスカルネット、cidofovir 及び TAK-620 に対する試験治療下で発現した RAS の有無に応じて、耐性集団及び解析群別に要約した。さらに、耐性集団及び解析群別に治療効果を要約した。

（4）被験者の内訳

CAT 及び TAK-620 の遺伝子型解析データの有無にかかわらず、両群の修正無作為化集団における被験者の内訳を表 2.7.2.4-11 に示した。

ベースライン時の UL97 及び／又は UL54 遺伝子について、バルガンシクロビル群では 274 例中 253 例（92.3%）が、TAK-620 群では 273 例中 255 例（93.4%）が遺伝子型解析データを有していた。ベースライン時に UL97 及び／又は UL54 遺伝子の遺伝子型解析データが欠測している被験者は、ベースライン時に CAT RAS が認められないと仮定した。

一方で、ベースライン時の UL97 及び／又は UL27 遺伝子について、バルガンシクロビル群では 274 例中 252 例（92.0%）が、TAK-620 群では 273 例中 255 例（93.4%）が遺伝子型解析データを有していた。ベースライン時に UL97 及び／又は UL27 遺伝子の遺伝子型解析データが欠測している被験者は、ベースライン時に TAK-620 RAS が認められないと仮定した。

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

	バルガンシクロビル（N=274）n（%）	TAK-620（N=273）n（%）
ベースライン時の UL54 及び／又は UL97 遺伝子における CAT RAS の遺伝子型解析データを有する被験者	253 (92.3)	255 (93.4)
ベースライン時の UL54 又は UL97 遺伝子における CAT RAS の遺伝子型解析データがない被験者	21 (7.7)	18 (6.6)
PRS+non-PRS	274	273
PRS	2	0
Non-PRS	272	273
ベースライン時の UL27 及び／又は UL97 遺伝子における TAK-620 RAS の遺伝子型解析データを有する被験者	252 (92.0)	255 (93.4)
ベースライン時の UL27 又は UL97 遺伝子における TAK-620 RAS の遺伝子型解析データがない被験者	22 (8.0)	18 (6.6)
MRS+nonMRS	274	273
MRS	0	0
Non-MRS	274	273

例数（%）
CAT：従来の抗 CMV 薬、CMV：サイトメガロウイルス、MRS：TAK-620 耐性集団、PRS：一次耐性集団、RAS：耐性関連アミノ酸置換
注：
· 割合は、無作為化され、試験治療を少なくとも 1 回投与された被験者（修正無作為化集団）における CMV 感染被験者数に基づく。
· 少数の被験者では、標的遺伝子の遺伝子型解析は、サンプル中のプライマー結合部位のうちの 1 つに存在する多型（複数可）の可能性、不十分なウイルス量、及び/又はポリメラーゼ連鎖反応阻害剤のために成功しなかった。
Study 302 Resistance Report data listings　Appendix 4　Table 1.1.1 and Table 2.1.1（5.3.5.4-2）から引用

全体として、PRS に分類された被験者は 547 例中 2 例（0.4%）のみ（いずれもバルガンシクロビル群）であり，いずれの投与群においても MRS に分類された被験者はいなかった。したがって、本結果は、遺伝子型耐性（CAT RAS 又は TAK-620 RAS）を投与群ごとに説明することとし、PRS／non-PRS 又は MRS／non-MRS ごとに説明しないこととした。

（5）ベースライン時の CAT RAS 及び TAK-620 RAS

全体として、ベースライン時の CAT RAS はバルガンシクロビル群の 274 例中 2 例（0.7%）に認められた。その内訳は、ガンシクロビル／バルガンシクロビルに対する耐性を付与することが知られている UL97 遺伝子の単一の C592G RAS が 1 例、ガンシクロビル／バルガンシクロビル及び cidofovir に対する耐性を付与することが知られている UL54 遺伝子の単一の K513T RAS が 1 例であった。

TAK-620 群では、ベースライン時の CAT RAS は認められなかった。いずれの投与群でも、ベースライン時の TAK-620 RAS は認められなかった。

（6）試験治療下で発現した CAT RAS

試験治療下で発現した既知の CAT RAS の数及び遺伝子を投与群別に表 2.7.2.4-12 に示した。バルガンシクロビル群では、試験治療下で発現した既知の CAT RAS が 274 例中 8 例（2.9%）に認められた。すべての CAT RAS は UL97 遺伝子のみに認められた。

TAK-620 群では、試験治療下で発現した既知の CAT RAS が 273 例中 2 例（0.7%）に認められ、いずれも UL97 遺伝子に認められた。いずれの投与群でも、CAT RAS は UL54 遺伝子に認められなかった。

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

	バルガンシクロビル（N=274）n（%）	TAK-620（N=273）n（%）
ベースライン後の UL54 及び／又は UL97 遺伝子の遺伝子型解析データを有する被験者	82 (29.9)	81 (29.7)
UL54 又は UL97 遺伝子 (a)における試験治療下で発現した CAT RAS	8 (2.9)	2 (0.7)
UL97 遺伝子のみ	8 (2.9)	2 (0.7)
UL54 遺伝子のみ	0	0
UL97 及び UL54 遺伝子	0	0

例数（%）
CAT：従来の抗 CMV 療法、CMV：サイトメガロウイルス、RAS：耐性関連アミノ酸置換
(a) CAT に対する交差耐性を付与する TAK-620 RAS を含む。
Study 302 Resistance Report data listings　Appendix 4　Table 1.3.1.1（5.3.5.4-2）から引用

投与群別の試験治療下で発現した CAT RAS、各試験治療下で発現した CAT RAS が認められた被験者数、及びその薬剤の投与と RAS との関連が知られている CAT の薬剤名を（複数可）を表 2.7.2.4-13 に示した。すべての CAT RAS は UL97 遺伝子のみに認められたため、ガンシクロビル／バルガンシクロビル及び TAK-620 の投与のみと関連する耐性であった。バルガンシクロビル群で、TAK-620 に対して既知の交差耐性を付与する唯一の交差耐性 RAS である UL97 遺伝子の C480R RAS が 1 例に認められた。なお、UL97 遺伝子の C480R RAS と併せて認められた UL97 遺伝子の T409M RAS は、TAK-620 の投与との関連が知られているが、ガンシクロビル／バルガンシクロビルの投与との関連は報告されていない。

TAK-620 群では、試験治療下で発現した UL97 遺伝子の CAT RAS が 2 例のみに認められた（表 2.7.2.4-13）。その内訳は、TAK-620 の活性を 224 倍低下させ、ガンシクロビル／バルガンシクロビルの活性を 2.3 倍低下させることが知られている UL97 遺伝子の C480F RAS[36]が 1 例、TAK-620 の投与（又は TAK-620 に対する耐性の付与）と関連があるとは報告されていない UL97 遺伝子のガンシクロビルに対する標準的な C592G RAS が 1 例であった。C592G RAS が認められた被験者は、Week 2 の来院で TAK-620 からバルガンシクロビルの代替治療に移行し、Week 14 の来院で初めて C592G RAS が認められたため、初期の TAK-620 の投与との関連がある可能性は低いと考えられた。

表 2.7.2.4-13　試験治療下で発現した既知の CAT RAS

	耐性と関連がある薬剤	バルガンシクロビル (N=274) n（%）	TAK-620 (N=273) n（%）
UL97 遺伝子のみのガンシクロビル／ホスカルネット／cidofovir に対する単一の RAS			
M460I	ガンシクロビル	1 (0.4)	0
M460V	ガンシクロビル	1 (0.4)	0
C480F	ガンシクロビル（及び TAK-620）	0	1 (0.4)
C480R	ガンシクロビル（及び TAK-620）	1 (0.4)	0
H520Q	ガンシクロビル	1 (0.4)	0
C592G	ガンシクロビル	0	1 (0.4)
A594V	ガンシクロビル	2 (0.7)	0
L595S	ガンシクロビル	1 (0.4)	0
UL97 遺伝子のみのガンシクロビル／ホスカルネット／cidofovir に対する複数の RAS			
A594P+**C603W**	ガンシクロビル	1 (0.4)	0

例数（%）
注：**太字**の RAS は、UL97 遺伝子のガンシクロビルに対する標準的な RAS と考えられている。
CAT：従来の抗 CMV 薬、CMV：サイトメガロウイルス、RAS：耐性関連アミノ酸置換
Study 302 Resistance Report data listings　Appendix 4　Table 1.3.1.1（5.3.5.4-2）から引用

（7）試験治療下で発現した TAK-620 RAS

試験治療下で発現した既知の TAK-620 RAS の数及び遺伝子を投与群別に表 2.7.2.4-14 に示した。バルガンシクロビル群では、試験治療下で発現した既知の TAK-620 RAS が 274 例中 1 例（0.4%）に認められた。この TAK-620 RAS は UL97 遺伝子に認められた。TAK-620 群では、試験治療下で発現した既知の TAK-620 RAS が 273 例中 24 例（8.8%）に認められた。いずれの投与群でも、TAK-620 RAS は UL27 遺伝子に認められなかった。

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

	バルガンシクロビル (N=274) n（%）	TAK-620 (N=273) n（%）
ベースライン後の UL27 及び／又は UL97 遺伝子型解析データを有する被験者	82 (29.9)	80 (29.3)
UL97 又は UL27 遺伝子における試験治療下で発現した TAK-620 RAS (a)	1 (0.4)	24 (8.8)
UL97 遺伝子のみ	1 (0.4)	24 (8.8)
UL27 遺伝子のみ	0	0
UL97 及び UL27 遺伝子	0	0

例数（%）
RAS：耐性関連アミノ酸置換
(a) TAK-620 に対する交差耐性を付与するバルガンシクロビル群の CAT RAS を含む。
Study 302 Resistance Report data listings　Appendix 4　Table 2.3.1.1（5.3.5.4-2）から引用

全体として、TAK-620 群では、UL97 遺伝子の単一の TAK-620 RAS が 18 例で、UL97 遺伝子の複数の TAK-620 RAS が 6 例に認められた。UL97 遺伝子の単一の TAK-620 RAS の内訳は、TAK-620 の活性を 78 倍低下させることが知られている UL97 遺伝子の TAK-620 RAS である T409M が 12 例、TAK-620 の活性を 15 倍低下させることが知られている UL97 遺伝

子の TAK-620 RAS である H411Y が 6 例であった。UL97 遺伝子の複数の TAK-620 RAS の内訳は、UL97 遺伝子の TAK-620 RAS である T409M+H411Y が 5 例、UL97 遺伝子の TAK-620 RAS である T409M+C480F が 1 例であった。TAK-620 の活性を 224 倍低下させることが知られている単一の TAK-620 RAS である C480F は認められなかった。すべての TAK-620 RAS は、UL97 遺伝子のみに認められた（表 2.7.2.4-15）。

バルガンシクロビル群では、UL97 遺伝子の TAK-620 RAS である T409M と UL97 遺伝子の RAS である C480R の組合せが、1 例に認められた（表 2.7.2.4-15）。バルガンシクロビル群で、UL97 遺伝子の単一の TAK-620 RAS が認められた被験者はいなかった。

表 2.7.2.4-15　試験治療下で発現した既知の TAK-620 RAS

	変異 EC_{50}／WT EC_{50}	バルガンシクロビル（N=274）n（%）	TAK-620（N=273）n（%）
UL97 遺伝子のみの単一の TAK-620 RAS			
T409M	78	0	12 (4.4)
H411Y	15	0	6 (2.2)
UL97 遺伝子のみの複数の TAK-620 RAS			
T409M＋H411Y	–	0	5 (1.8)
T409M＋C480F	–	0	1 (0.4)
T409M+C480R	–	1 (0.4)	0

例数（%）
太字の RAS は、SHP620-202 試験、SHP620-203 試験及び SHP620-303 試験で最も多く報告された。
EC_{50}：50%有効濃度、RAS：耐性関連アミノ酸置換、WT：野生型
Study 302 Resistance Report data listings　Appendix 4　Table 2.3.1.1（5.3.5.4-2）から引用

（8）試験治療下で発現した TAK-620 RAS と試験週及び投与の関係

試験治療下で発現した TAK-620 RAS が認められた時点について、Week 8 の前又は Week 8 及び Week 8 の後の試験週別に解析した。試験治療下で発現した既知の TAK-620 RAS は、Week 8 の前又は Week 8 に 273 例中 18 例（6.6%）で 1 件以上、Week 8 の後に 273 例中 7 例（2.6%）で 1 件以上認められた。Week 8 の後に試験治療下で発現した既知の TAK-620 RAS が 1 件以上認められた 7 例のうち、Week 8 の前又は Week 8 にも試験治療下で発現した既知の TAK-620 RAS が 1 件以上認められていたのは 1 例のみであった。

追加解析では、予定された投与を完了し、試験治療下で発現した TAK-620 RAS が認められた 17 例を対象に、試験週別に試験治療下で発現した TAK-620 RAS が認められる可能性を推定した。TAK-620 RAS は Week 6 以降に 17 例全例（100%）に認められた。

試験治療下で発現した TAK-620 RAS が認められた時点について、投与中又は投与中止の期間別に解析した。試験治療下で発現した既知の TAK-620 RAS は、投与中の期間に 273 例中 18 例（6.6%）で 1 件以上、投与中止の期間に 273 例中 7 例（2.6%）で 1 件以上認められた。投与中止の期間に試験治療下で発現した既知の TAK-620 RAS が 1 件以上認められた 7 例のうち、投与中の期間にも試験治療下で発現した既知の TAK-620 RAS が 1 件以上認められたのは 1 例のみであった。

また、追加解析では、予定された投与を完了し、試験治療下で発現した TAK-620 RAS が認められた 17 例を対象に、投与中又は投与中止の期間に試験治療下で発現した TAK-620

RAS が認められる可能性を推定した。TAK-620 RAS は、投与中の期間に 17 例中 12 例（70.6%）で、投与中止の期間に 17 例中 5 例（29.4%）で初めて認められた。

（9）TAK-620 RAS が認められた被験者における治療効果

主要評価項目を達成しなかった被験者は、試験治療下で発現した TAK-620 RAS が認められた TAK-620 群の 24 例中 20 例（83.3%）であった。一方、主要評価項目を達成した被験者は、試験治療下で発現した TAK-620 RAS が認められた TAK-620 群の 24 例中 4 例（16.7%）であった。これら 24 例の内訳は、抗 CMV 薬の代替治療に移行する前の試験期間中のいずれかの時点に CMV 血症消失を達成した被験者が 16 例（66.7%）、抗 CMV 薬の代替治療に移行する前の試験期間中に CMV 血症消失を達成しなかった被験者が 8 例（33.3%）であった。

試験治療下で発現した TAK-620 RAS が認められた TAK-620 群の 24 例のうち、抗 CMV 薬の代替治療に移行したのは 23 例（95.8%）であった。その内訳は、抗 CMV 薬の代替治療に移行した後に CMV 血症消失を達成した被験者が 17 例（73.9%）、抗 CMV 薬の代替治療に移行した後に CMV 血症消失を達成しなかった被験者が 6 例（26.1%）であった。

TAK-620 群で、試験治療下で発現した TAK-620 RAS が認められ、かつ、抗 CMV 薬の代替治療に移行した 23 例が投与された最初の抗 CMV 薬の代替治療の内訳は、ガンシクロビル／バルガンシクロビルが 17 例（73.9%）、ホスカルネットが 5 例（21.7%）、レテルモビルは 1 例（4.3%）であった。

（10）注目すべき TAK-620 RAS が CMV 血症消失に及ぼす影響

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を表 2.7.2.4-16 に示した。注目すべき RAS には、UL97 遺伝子の RAS である T409M、H411Y/N/L 及び C480F が含まれた。全体として、これらの注目すべき RAS がいずれも認められなかった 52 例のうち、Week 8 終了時に CMV 血症消失を達成できなかったのは 52 例中 30 例（57.7%）であった。この結果は、T409M が認められ、他の 2 つの RAS が認められなかった 12 例中 10 例（83.3%）、及び H411Y/N/L が認められ、他の 2 つの RAS が認められなかった 6 例中 4 例（66.7%）と大きく変わらなかった。なお、TAK-620 RAS である C480F のみが認められた被験者はいなかった。Week 8 終了時に CMV 血症消失を達成できなかった被験者は、T409M、H411Y/N/L 及び C480F のいずれか 1 つの RAS が認められた被験者では 18 例中 14 例（77.8%）であったのに対し、T409M、H411Y/N/L 及び C480F のうちいずれか 2 つの RAS が認められた被験者では 6 例中 6 例（100%）であり、Week 8 終了時に CMV 血症消失を達成できなかった被験者の割合が上昇した。注目すべき 3 つのすべての TAK-620 RAS が認められた被験者はいなかった。

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

注目すべき RAS	分類	CMV 血症消失を達成できなかった被験者の割合 n/N（%）（95% CI）
T409M	T409M のみ検出、H411Y/N/L 又は C480F が検出されない	10/12 (83.3) (51.6, 97.9)
H411Y/N/L	H411Y/N/L のみ検出、T409M 又は C480F が検出されない	4/6 (66.7) (22.3, 95.7)
C480F	C480F のみ検出、H411Y/N/L 又は T409M が検出されない	N/A
T409M、H411Y/N/L、C480F	T409M、H411Y/N/L 又は C480F のいずれも検出されない	30/52 (57.7) (44.3, 71.1)
	T409M、H411Y/N/L 又は C480F のいずれか 1 つが検出	14/18 (77.8) (52.4, 93.6)
	T409M、H411Y/N/L 又は C480F のいずれか 2 つが検出	6/6 (100) (54.1, 100)

N：ベースライン時に UL97 遺伝子の RAS である T409M、H411Y/N/L 又は C480F が認められず、試験治療下で発現した TAK-620 RAS の有無について 1 回以上評価可能であった被験者数
n：Week 8 終了時に CMV 血症消失を達成できなかった被験者数
CI：信頼区間、CMV：サイトメガロウイルス、N：分類に該当する被験者数、n：分類に該当する被験者のうち、CMV 血症消失を達成できなかった被験者数、N/A：該当せず、RAS：耐性関連アミノ酸置換
Study 302 Resistance Report data listings　Appendix 4　Table 4.3（5.3.5.4-2）から引用

（11）結論

いずれの投与群でも、ベースライン時の TAK-620 RAS は認められなかった。TAK-620 群で、試験治療下で発現した UL97 遺伝子の CAT RAS が 2 例（0.7%）のみに認められた。その内訳は、TAK-620 の投与及びガンシクロビル／バルガンシクロビルに対する交差耐性との関連が知られている C480F RAS が 1 例、C592G RAS が 1 例であった。C592G RAS は Week 2 でバルガンシクロビルに切り替えた後、Week 14 で初めて認められたため、初期の TAK-620 の投与と関連がある可能性は低いと考えられた。TAK-620 群で、TAK-620 の投与との関連が知られている試験治療下で発現した TAK-620 RAS が認められたが、その発現頻度は低かった（8.8%）。これらのすべての RAS は、既に文献で報告されており、CMV の治療を目的とした過去の TAK-620 の試験で認められているよく知られた RAS であった。また、試験治療下で発現したすべての TAK-620 RAS は UL97 遺伝子のみに認められ、TAK-620 に対する遺伝子型耐性は UL27 遺伝子ではなく UL97 の遺伝子変異に関連する可能性が最も高いことが確認された。本試験で、TAK-620 群では CAT RAS がほとんど認められず、逆に、バルガンシクロビル群では、TAK-620 RAS はほとんど認められなかった。TAK-620 に対する遺伝子型耐性は、主に TAK-620 を投与中に認められた。試験治療下で発現した TAK-620 RAS が認められる可能性を試験週別に推定する探索的解析では、TAK-620 を 6 週間以上経口投与した後に RAS が認められる可能性が高かった。試験治療下で発現した TAK-620 RAS が認められ、かつ、抗 CMV 薬の代替治療に移行した 23 例のうち、抗 CMV 薬の代替治療に移行した後に CMV 血症消失を達成したのは 17 例（73.9%）であった。

以上より、本試験ではベースライン時の TAK-620 RAS は認められなかった。TAK-620 の投与との関連が知られている試験治療下で発現した RAS の発現頻度は低かった。これらの RAS は UL97 遺伝子のみに認められ、その多くは TAK-620 に対する耐性の付与と関連する RAS であり、他の抗 CMV 薬に対する耐性の付与と関連する RAS はほとんど認められなかった。試験治療下で発現した TAK-620 RAS が認められた被験者のうち、抗 CMV 薬の代替治療に移行した大多数の被験者が、CMV 血症消失を達成した。

2.7.2.5 参考文献

[1] Huang YC, Colaizzi JL, Bierman RH, Woestenborghs R, Heykants J. Pharmacokinetics and dose proportionality of ketoconazole in normal volunteers. Antimicrob Agents Chemother. 1986;30(2):206-10.（添付なし）

[2] Liu Y, She M, Wu Z, Dai R. The inhibition study of human UDP-glucuronosyltransferases with cytochrome P450 selective substrates and inhibitors. J Enzyme Inhib Med Chem. 2011;26(3):386-93.（添付なし）

[3] Yong WP, Ramirez J, Innocenti F, Ratain MJ. Effects of ketoconazole on glucuronidation by UDP-glucuronosyltransferase enzymes. Clin Cancer Res. 2005;11(18):6699-704.（添付なし）

[4] Chen J, Raymond K. Roles of rifampicin in drug-drug interactions: underlying molecular mechanisms involving the nuclear pregnane X receptor. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2006. doi: 10.1186/1476-0711-5-3.（添付なし）

[5] Gufford BT, Robarge JD, Eadon MT, Gao H, Lin H, Liu Y, et al. Rifampin modulation of xeno- and endobiotic conjugating enzyme mRNA expression and associated microRNAs in human hepatocytes. Pharmacol Res Perspect. 2018;6(2):e00386. doi: 10.1002/prp2.386.（添付なし）

[6] Wenning LA, Hanley WD, Brainard DM, Petry AS, Ghosh K, Jin B, et al. Effect of rifampin, a potent inducer of drug-metabolizing enzymes, on the pharmacokinetics of raltegravir. Antimicrob Agents Chemother. 2009;53(7):2852-6.（添付なし）

[7] Darpo B, Sarapa N, Garnett C, Benson C, Dota C, Ferber G, et al. The IQ-CSRC prospective clinical Phase 1 study: "Can early QT assessment using exposure response analysis replace the thorough QT study?". Ann Noninvasive Electrocardiol. 2014;19(1):70-81.（添付なし）

[8] Darpo B, Benson C, Dota C, Ferber G, Garnett C, Green CL, et al. Results from the IQ-CSRC prospective study support replacement of the thorough QT study by QT assessment in the early clinical phase. Clin Pharmacol Ther. 2015;97(4):326-35.（添付なし）

[9] Howgate EM, Neuhoff S, Rowland-yeo K. Sensitivity analysis of P-glycoprotein Ki values in dynamic DDI predictions. PAGE meeting; 2017:Poster#III-32.（添付なし）

[10] Nicolussi S, Drewe J, Butterweck V, Meyer Zu Schwabedissen HE. Clinical relevance of St. John’s wort drug interactions revisited. Br J Pharmacol. 2020;177(6):1212-26.（添付なし）

[11] Mueller SC, Majcher-Peszynska J, Uehleke B, Klammt S, Mundkowski RG, Miekisch W, et al. The extent of induction of CYP3A by St. John’s wort varies among products and is linked to hyperforin dose. Eur J Clin Pharmacol. 2006;62(1):29-36.（添付なし）

[12] Fuchs I, Hafner-Blumenstiel V, Markert C, Burhenne J, Weiss J, Haefeli WE, et al. Effect of the CYP3A inhibitor ketoconazole on the PXR-mediated induction of CYP3A activity. Eur J Clin Pharmacol. 2013;69(3):507-13.（添付なし）

[13] Gibbons JA, de Vries M, Krauwinkel W, Ohtsu Y, Noukens J, van der Walt JS, et al. Pharmacokinetic drug interaction studies with enzalutamide. Clin Pharmacokinet. 2015;54(10):1057-69.（添付なし）

[14] Ramsden D, Fung C, Hariparsad N, Kenny JR, Mohutsky M, Parrott NJ, et al. Perspectives from the innovation and quality consortium induction working group on factors impacting

clinical drug-drug interactions resulting from induction: focus on cytochrome 3A substrates. Drug Metab Dispos. 2019;47(10):1206-21.（添付なし）

[15] Nugent CC, Falkson SR, Terrell JM. H2 Blockers. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.（添付なし）

[16] Humphries TJ, Merritt GJ. Review article: drug interactions with agents used to treat acid-related diseases. Aliment Pharmacol Ther. 1999;13 Suppl 3:18-26.（添付なし）

[17] PRILOSEC (omeprazole) Delayed-Release Capsules and PRILOSEC (omeprazole magnesium) For Delayed-Release Oral Suspension [prescribing information]. Wilmington, DE, USA: AstraZeneca Pharmaceuticals LP., 2012 Sep.（添付なし）

[18] Li XQ, Andersson TB, Ahlström M, Weidolf L. Comparison of inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome P450 activities. Drug Metab Dispos. 2004;32(8):821-7.（添付なし）

[19] Ogilvie BW, Yerino P, Kazmi F, Buckley DB, Rostami-Hodjegan A, Paris BL, et al. The proton pump inhibitor, omeprazole, but not lansoprazole or pantoprazole, is a metabolism-dependent inhibitor of CYP2C19: implications for coadministration with clopidogrel. Drug Metab Dispos. 2011;39(11):2020-33.（添付なし）

[20] Meyer UA. Metabolic interactions of the proton-pump inhibitors lansoprazole, omeprazole and pantoprazole with other drugs. Eur J Gastroenterol Hepatol. 1996;8 Suppl 1:S21-5.（添付なし）

[21] Ogawa R, Echizen H. Drug-drug interaction profiles of proton pump inhibitors. Clin Pharmacokinet. 2010;49(8):509-33.（添付なし）

[22] Vanderhoff BT, Tahboub RM. Proton pump inhibitors: an update. Am Fam Physician. 2002;66(2):273-80.（添付なし）

[23] Houston JB, Day J, Walker J. Azo reduction of sulphasalazine in healthy volunteers. Br J Clin Pharmacol. 1982;14(3):395-8.（添付なし）

[24] Peppercorn MA, Goldman P. The role of intestinal bacteria in the metabolism of salicylazosulfapyridine. J Pharmacol Exp Ther. 1972;181(3):555-62.（添付なし）

[25] Rafie S, Lai S, Garcia JE, Mody SK. Contraceptive use in female recipients of a solid-organ transplant. Prog Transplant. 2014;24(4):344-8.（添付なし）

[26] French VA, Davis JS, Sayles HS, Wu SS. Contraception and fertility awareness among women with solid organ transplants. Obstet Gynecol. 2013;122(4):809-14.（添付なし）

[27] Reimers A, Brodtkorb E, Sabers A. Interactions between hormonal contraception and antiepileptic drugs: Clinical and mechanistic considerations. Seizure. 2015;28:66-70.（添付なし）

[28] Zhang H, Cui D, Wang B, Han YH, Balimane P, Yang Z, et al. Pharmacokinetic drug interactions involving 17alpha-ethinylestradiol: a new look at an old drug. Clin Pharmacokinet. 2007;46(2):133-57.（添付なし）

[29] LAMICTAL (lamotrigine) tablets, for oral use, LAMICTAL (lamotrigine) chewable dispersible tablets, for oral use, LAMICTAL ODT (lamotrigine) orally disintegrating tablets,

for oral use [prescribing information]. Research Triangle Park, NC, USA: GlaxoSmithKline, 2015 Mar.（添付なし）

[30] Granfors MT, Backman JT, Laitila J, Neuvonen PJ. Oral contraceptives containing ethinyl estradiol and gestodene markedly increase plasma concentrations and effects of tizanidine by inhibiting cytochrome P450 1A2. Clin Pharmacol Ther. 2005;78(4):400-11.（添付なし）

[31] Gazi IF, Liberopoulos EN, Athyros VG, Elisaf M, Mikhailidis DP. Statins and solid organ transplantation. Curr Pharm Des. 2006;12(36):4771-83.（添付なし）

[32] Warden BA, Duell PB. Management of dyslipidemia in adult solid organ transplant recipients. J Clin Lipidol. 2019;13(2):231-45.（添付なし）

[33] Blaser BW, Kim HT, Alyea EP 3rd, Ho VT, Cutler C, Armand P, et al. Hyperlipidemia and statin use after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2012;18(4):575-83.（添付なし）

[34] Elsby R, Hilgendorf C, Fenner K. Understanding the critical disposition pathways of statins to assess drug-drug interaction risk during drug development: it's not just about OATP1B1. Clin Pharmacol Ther. 2012;92(5):584-98.（添付なし）

[35] Niemi M. Transporter pharmacogenetics and statin toxicity. Clin Pharmacol Ther. 2010;87(1):130-3.（添付なし）

[36] Chou S, Song K, Wu J, Bo T, Crumpacker C. Drug Resistance Mutations and Associated Phenotypes Detected in Clinical Trials of Maribavir for Treatment of Cytomegalovirus Infection. J Infect Dis. 2022;226(4):576-84.（添付なし）

目次

略号一覧表 3
2.7.3 臨床的有効性 5
2.7.3.1 背景及び概観 5
2.7.3.1.1 有効性の評価計画 5
2.7.3.1.2 試験デザイン 9
2.7.3.1.3 有効性の解析計画 12
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 17
2.7.3.2.1 TAK-620-3001 試験 17
2.7.3.2.2 SHP620-202 試験 21
2.7.3.2.3 SHP620-303 試験 24
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 31
2.7.3.3.1 試験対象集団 31
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 53
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 53
2.7.3.4 推奨用法及び用量に関する臨床情報の解析 60
2.7.3.4.1 用法及び用量 60
2.7.3.4.2 用法及び用量の設定根拠 60
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 61
2.7.3.6 参考文献 62
2.7.3.7 付録 62

表

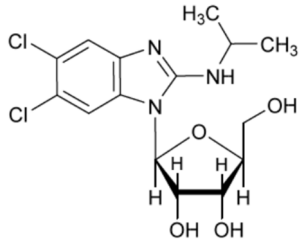
表 2.7.3.1-1 有効性評価に用いた主な臨床試験一覧 6
表 2.7.3.1-2 有効性の解析に用いた解析対象集団（TAK-620-3001 試験） 12
表 2.7.3.1-3 有効性の解析に用いた解析対象集団（SHP620-202 試験） 13
表 2.7.3.1-4 有効性の解析に用いた解析対象集団（SHP620-303 試験） 14
表 2.7.3.2-1 Week 8 終了時の CMV 血症消失（8 週間の投与完了の有無を問わない）（TAK-620-3001 試験：最大の解析対象集団） 18
表 2.7.3.2-2 Week 8 終了時の CMV 血症消失及び感染症状コントロール並びに Week 12、16 及び 20 までの治療効果の維持（8 週間の投与完了の有無を問わない）（TAK-620-3001 試験：最大の解析対象集団） 18
表 2.7.3.2-3 CMV 血症消失までの期間（TAK-620-3001 試験：最大の解析対象集団） 19
表 2.7.3.2-4 Week 8 終了時の血漿中 CMV DNA 量が 137 IU/mL 未満（TAK-620-3001 試験：最大の解析対象集団） 21
表 2.7.3.2-5 投与開始後 6 週以内の CMV 血症消失（SHP620-202 試験：ITT-S 解析対象集団） 21

表 2.7.3.2-6 規定時点における血漿中 CMV DNA 定量下限未満（SHP620-202 試験：ITT-S 解析対象集団） 22
表 2.7.3.2-7 試験期間中の CMV 再発（SHP620-202 試験：ITT-S 解析対象集団） 24
表 2.7.3.2-8 Week 8 終了時の CMV 血症消失（8 週間の投与完了の有無を問わない）（SHP620-303 試験：無作為化集団） 25
表 2.7.3.2-9 主要評価項目の感度分析（SHP620-303 試験：無作為化集団） 26
表 2.7.3.2-10 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 までの治療効果の維持（8 週間の投与完了の有無を問わない）（SHP620-303 試験：無作為化集団） 29
表 2.7.3.2-11 ベースライン後の症候性 CMV 感染の新規発現（SHP620-303 試験：無作為化集団） 30
表 2.7.3.3-1 有効性評価に用いた主な臨床試験の選択基準・除外基準 33
表 2.7.3.3-2 被験者の内訳（TAK-620-3001 試験） 38
表 2.7.3.3-3 被験者の内訳（SHP620-202 試験：ITT 解析対象集団） 39
表 2.7.3.3-4 人口統計学的特性（TAK-620-3001 試験：最大の解析対象集団） 42
表 2.7.3.3-5 他の基準値特性（TAK-620-3001 試験：最大の解析対象集団） 42
表 2.7.3.3-6 現在の CMV 感染のベースライン特性（TAK-620-3001 試験：最大の解析対象集団） 44
表 2.7.3.3-7 人口統計学的特性（SHP620-202 試験：ITT-S 解析対象集団） 45
表 2.7.3.3-8 他の基準値特性（SHP620-202 試験：ITT-S 解析対象集団） 46
表 2.7.3.3-9 人口統計学的特性（SHP620-303 試験：無作為化集団） 48
表 2.7.3.3-10 他の基準値特性（SHP620-303 試験：無作為化集団） 48
表 2.7.3.3-11 現在の CMV 感染のベースライン特性（SHP620-303 試験：無作為化集団） 51
表 2.7.3.3-12 ベースラインのジェノタイピング結果（SHP620-303 試験：修正無作為化集団） 52

図

図 2.7.3.1-1 試験デザイン（SHP620-303 試験） 12
図 2.7.3.3-1 被験者の内訳（SHP620-303 試験） 41
図 2.7.3.3-2 Week 8 終了時の CMV 血症消失の部分集団解析結果（TAK-620-3001 試験：最大の解析対象集団） 54
図 2.7.3.3-3 Week 8 終了時の CMV 血症消失の部分集団解析結果（SHP620-303 試験：無作為化集団） 56
図 2.7.3.3-4 SOT の種類別の Week 8 終了時の CMV 血症消失（SHP620-303 試験：無作為化集団） 57
図 2.7.3.3-5 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部分集団解析結果（SHP620-303 試験：無作為化集団） 59

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

略号一覧表（続き）

略号	略していない表現又は説明
AUC_{ss}	area under the plasma concentration-time curve at steady state（定常状態における血漿中濃度－時間曲線下面積）
BID	twice daily（1 日 2 回）
BMI	body mass index（体格指数）
C_{trough}	observed plasma concentration at the end of a dosing interval（血漿中トラフ濃度）
CMV	cytomegalovirus（サイトメガロウイルス）
D-	seronegative donor（ドナー陰性）
D+	seropositive donor（ドナー陽性）
DNA	deoxyribonucleic acid（デオキシリボ核酸）
EC_{50}	50% effective concentration（50%有効濃度）
FDA	Food and Drug Administration（－）
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）
ITT-S	intent-to-treat safety（－）
PCR	polymerase chain reaction（ポリメラーゼ連鎖反応）
qPCR	quantitative polymerase chain reaction（定量的ポリメラーゼ連鎖反応）
R-	recipient seronegative（レシピエント陰性）
R+	recipient seropositive（レシピエント陽性）
RAS	resistance-associated amino acid substitution（耐性関連アミノ酸置換）
SOT	solid organ transplant（固形臓器移植）
TEAE	treatment-emergent adverse event（試験治療下で発現した有害事象）

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 有効性の評価計画

TAK-620 の有効性評価に用いた主な臨床試験の一覧を表 2.7.3.1-1 に示した。

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

表 2.7.3.1-1　有効性評価に用いた主な臨床試験一覧

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

表 2.7.3.1-1　有効性評価に用いた主な臨床試験一覧（続き）

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

表 2.7.3.1-1　有効性評価に用いた主な臨床試験一覧（続き）

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

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

2.7.3.1.2 試験デザイン

2.7.3.1.2.1 TAK-620-3001 試験

：**添付資料番号 5.3.5.2-2（評価）**

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

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

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。

CMV 感染（1 日以上の間隔をあけて 2 回連続した評価で CMV DNA スクリーニング値が血漿で 455 IU/mL 超）が、中央検査機関の定量的ポリメラーゼ連鎖反応（qPCR）又は同等の定量的 CMV DNA 検査結果により確認された 16 歳以上の日本人被験者を適格とした。適格となった被験者に、TAK-620 400 mg 1 日 2 回（BID）を 8 週間投与した。治験薬の初回投与日（Day 1）から Week 8 まで毎週評価を実施した。追跡調査は、最初の 4 週間は 1 週間に 1 回、最後の 8 週間は 2 週間に 1 回の頻度で実施した。

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

2.7.3.1.2.2 SHP620-202 試験

：**添付資料番号 5.3.5.2-1（評価）**

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

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

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

少なくとも Week 3 及び 6 にウイルス学的効果が得られている被験者のみ、それぞれ Week 3 及び 6 以降の治験薬投与を継続することとした。ベースライン（Day 1 の投与前）の CMV DNA 量と比較して、Week 3 来院時に Week 2 の CMV DNA 量が減少した被験者は、治験担当医師の判断で治験薬の投与を継続した。ベースラインと比較して、Week 6 来院時に Week 5 の CMV DNA 量が 2 log 以上減少した被験者、又は CMV DNA 量が定量下限未満であった被験者は、

治験担当医師の判断で治験薬の投与を継続した。Week 6 以降も投与を継続する被験者については、CMV DNA 量を定量下限未満まで減少させるため及び／又は CMV 感染の再発予防を目的として CMV DNA 量を定量下限未満に維持するため、治験担当医師の判断により最長 24 週間まで投与を継続することを可能とした。試験期間中、被験者の状態に応じて、入院又は外来で追跡調査を実施した。

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

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

2.7.3.1.2.3 SHP620-303 試験

：**添付資料番号 5.3.5.1-2（評価）**

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

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

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

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

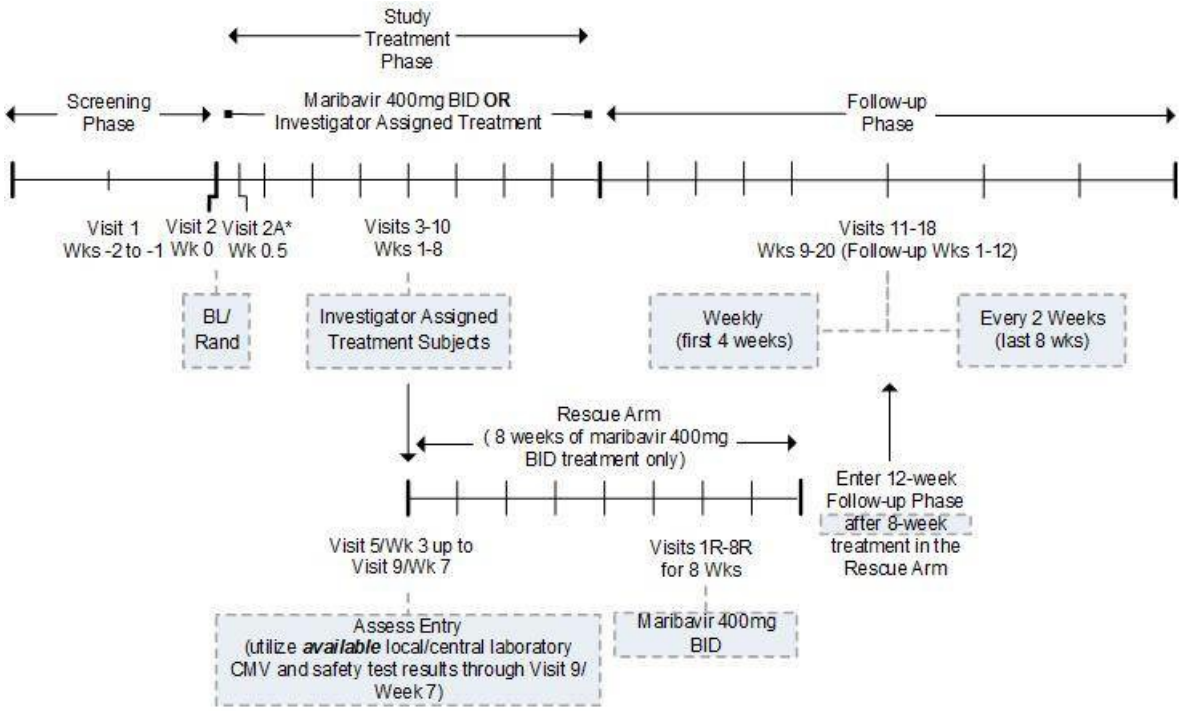
試験デザインを図 2.7.3.1-1 に示した。

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

IAT 群では、4 種類の抗 CMV 薬（ガンシクロビル、バルガンシクロビル、ホスカルネット及び cidofovir）のうち 1 又は 2 種類を治験担当医師が被験者ごとに選択して投与した。治験担当医師の判断により、直近に投与していた抗 CMV 薬を継続することも、別の IAT に切り替えることも可能であった。したがって、IAT 群の被験者は、試験治療として投与された IAT に対して、必ずしも難治性又は抵抗性を示したわけではなかった。無作為化後に 2 種類の抗 CMV 薬を投与された被験者について、1 種類の薬剤を中止し、もう 1 種類の薬剤の投与を継続する場合は、試験を継続することが可能であった。IAT 群では投与量及び／又は投与レジメンの変更は可能であったが、別の抗 CMV 薬の追加又は切り替えは許容しなかった。静注ガンシクロビルと経口バルガンシクロビルの変更は可能であったが、cidofovir とホスカルネットの併用投与は禁止した。

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

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



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

図 2.7.3.1-1　試験デザイン（SHP620-303 試験）

2.7.3.1.3 有効性の解析計画

2.7.3.1.3.1 TAK-620-3001 試験

（1）解析対象集団

有効性の解析に用いた解析対象集団を表 2.7.3.1-2 に示した。

表 2.7.3.1-2　有効性の解析に用いた解析対象集団（TAK-620-3001 試験）

解析対象集団	定義	例数
最大の解析対象集団	治験薬を少なくとも 1 回以上投与されたすべての被験者	41 例
治験実施計画書に適合した対象集団	最大の解析対象集団のうち、主要な有効性評価に影響を及ぼす可能性のある治験実施計画書からの重大な逸脱がないすべての被験者	40 例

（2）有効性の評価項目及び統計手法

すべての有効性解析は、中央検査機関で測定した結果に基づき実施した。

1）主要評価項目

主要評価項目は、Week 8 終了時の CMV 血症消失であった。CMV 血症消失は、ベースライン後 5 日以上の間隔をあけて 2 回連続して血漿中 CMV DNA 量（中央検査機関で測定）が定量下限（34.5 IU/mL）未満であった場合と定義した。

8 週間の投与完了の有無を問わず、Week 8 終了時に CMV 血症消失が確認された被験者をレスポンダーとした。Week 8 以前に抗 CMV 薬の代替治療を開始した被験者、及び有効性のデータがない被験者はノンレスポンダーとした。

Week 8 終了時の CMV 血症消失を達成した割合及びその 95%信頼区間を算出した。

2）副次評価項目

副次評価項目を以下に示した。

- Week 8 終了時に達成した CMV 血症消失及び感染症状コントロールの Week 12、16 及び 20 までの治療効果の維持。感染症状コントロールは、ベースラインで症候性の被験者では組織侵襲性 CMV 感染症又は CMV 症候群の消失又は改善、無症候性の被験者では無症候性状態の維持と定義した。8 週間の投与完了の有無を問わず、Week 8 終了時に CMV 血症消失及び感染症状コントロールを達成し、各評価時点まで治療効果を維持した被験者をレスポンダーとした。各評価時点までに抗 CMV 薬の代替治療を開始した被験者はノンレスポンダーとした。
- CMV 血症消失までの期間
- CMV 再発。CMV 再発は CMV 血症消失が確認された後、5 日以上の間隔をあけて 2 回連続して、血漿中 CMV DNA 量（中央検査機関で測定）が定量下限以上と定義した。
- 規定時点における血漿中 CMV DNA 量のベースラインからの変化量
- TAK-620 に対する CMV 耐性プロファイル
- Week 8 終了時の血漿中 CMV DNA 量が 137 IU/mL 未満

2.7.3.1.3.2 SHP620-202 試験

（1）解析対象集団

有効性の解析に用いた解析対象集団を表 2.7.3.1-3 に示した。

表 2.7.3.1-3　有効性の解析に用いた解析対象集団（SHP620-202 試験）

解析対象集団	定義	例数
ITT-S 解析対象集団	無作為化され、治験薬を少なくとも 1 回以上投与されたすべての被験者	120 例
治験実施計画書に適合した対象集団	ITT-S 解析対象集団のうち、以下の基準をすべて満たした被験者 ・ 組入れ基準を満たした（違反がない） ・ Day 1 の中央検査機関による検査で、血漿中 CMV DNA 量が定量下限以上であることが確認された ・ 少なくとも Week 2 まで治験薬を投与した（治験薬を中止していなかった）	91 例

CMV：サイトメガロウイルス、DNA：デオキシリボ核酸、ITT-S：intent-to-treat safety

（2）有効性の評価項目及び統計手法

1）主要評価項目

主要評価項目は、投与開始後 6 週以内の CMV 血症消失であった。

CMV 血症消失は、ベースライン後 5 日以上の間隔をあけて 2 回連続して血漿中 CMV DNA 量（中央検査機関で測定）が 200 コピー/mL 未満であった場合と定義した。

Intent-to-treat safety（ITT-S）解析対象集団及び治験実施計画書に適合した対象集団を対象として、有効性の主要解析及び副次解析を実施した。

全体及び投与群別の要約統計量を算出した。TAK-620 の投与群間の差に関する統計学的な比較は実施しなかった。治療効果の点推定値（全体及び投与群別）及びその 95%信頼区間を算出した。

2）副次評価項目

副次評価項目を以下に示した。

- 規定時点における血漿中 CMV DNA 定量下限未満（中央検査機関で測定）
- 規定時点における全血／血漿中 CMV DNA 定量下限未満（中央検査機関又は治験実施医療機関で測定）
- 試験期間中の CMV 再発。CMV 再発は Day 1 以降、5 日以上の間隔をあけて 2 回以上連続して血漿中 CMV DNA 量（中央検査機関で測定）が定量下限未満（CMV 血症消失）となり、その後、5 日以上の間隔をあけて 2 回以上連続して血漿中 CMV DNA 量が定量下限以上（中央検査機関での血漿中 CMV DNA PCR 値が 200 コピー/mL 以上）となった場合と定義した。
- 投与開始後 6 週以内及び試験期間中の全身性抗 CMV 薬の使用
- 投与開始後 6 週以内及び試験期間中の CMV 血症消失までの期間（中央検査機関で測定）
- 試験期間中の CMV 再発までの期間
- 規定時点における血漿中 CMV DNA 量のベースラインからの変化（中央検査機関で測定）
- Week 3 及び 6 における血漿中 CMV DNA 量の変化率（中央検査機関で測定）
- 投与開始後 6 週以内及び試験期間中の全身性抗 CMV 治療を受けた日数

2.7.3.1.3.3 SHP620-303 試験

（1）解析対象集団

有効性の解析に用いた解析対象集団を表 2.7.3.1-4 に示した。

表 2.7.3.1-4　有効性の解析に用いた解析対象集団（SHP620-303 試験）

解析対象集団	定義	例数	
		IAT 群	TAK-620 群
無作為化集団	無作為化されたすべての被験者。無作為化された投与群で解析した。	117 例	235 例
修正無作為化集団	無作為化され、試験治療を投与されたすべての被験者。無作為化された投与群で解析した。	116 例	234 例
治験実施計画書に適合した対象集団	無作為化された被験者のうち、主要な有効性評価に影響を及ぼす可能性のある治験実施計画書からの逸脱がない被験者	105 例	220 例

CMV：サイトメガロウイルス、IAT：治験担当医師が選択する他の抗 CMV 薬

（2）有効性の評価項目及び統計手法

有効性の解析は、いずれも中央検査機関で測定した結果に基づき実施した。症候性 CMV 感染（組織侵襲性 CMV 感染症／CMV 症候群）の評価では、エンドポイント判定委員会の判定結果を用いて解析した。

1）主要評価項目

主要評価項目は、Week 8 終了時の CMV 血症消失であった。CMV 血症消失は、ベースライン後 5 日以上の間隔をあけて 2 回連続して血漿中 CMV DNA 量（中央検査機関で測定）が定量下限（137 IU/mL）未満であった場合と定義した。

8 週間の投与完了の有無を問わず、Week 8 終了時に CMV 血症消失が確認された被験者をレスポンダーとした。Week 8 以前に抗 CMV 薬の代替治療又は TAK-620 レスキュー療法を開始した被験者、及び無作為化された被験者のうち有効性データのない被験者はノンレスポンダーとした。

レスポンダーの割合を投与群ごとに算出した。Cochran-Mantel Haenszel 法を用いて、投与群間のレスポンダーの割合の差を算出し、移植の種類（HSCT 及び SOT）及びベースラインの血漿中 CMV DNA 量（高値、中間値及び低値）を層別因子とし、Cochran-Mantel Haenszel 検定を実施した。Cochran-Mantel Haenszel 法に基づく加重平均値の 95%信頼区間を、正規近似法により算出した。

Cochran-Mantel Haenszel 検定の p 値が 0.05 以下であれば、TAK-620 群は IAT 群と比較して有効であると結論づけられる。正規近似により、未調整の割合の差（TAK-620 群-IAT 群）及び 95%信頼区間も算出した。

2）主要な副次評価項目

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

感染症状コントロールは、ベースラインで症候性の被験者では組織侵襲性 CMV 感染症又は CMV 症候群の消失又は改善、無症候性の被験者では無症候性状態の維持と定義した。

8 週間の投与完了の有無を問わず、Week 8 終了時に CMV 血症消失及び感染症状コントロールを達成し、Week 16 まで治療効果を維持した被験者をレスポンダーとした。Week 16 以前に抗 CMV 薬の代替治療又は TAK-620 レスキュー療法を開始した被験者及び有効性データのない被験者はノンレスポンダーとした

主要評価項目及び主要な副次評価項目の仮説検定は、固定順序手順を用いて多重性の調整を行い、family-wise Type 1 error rate を有意水準 5%で調整した。主要評価項目におけるレスポンダーの割合が TAK-620 群で高く、投与群間の調整済みの差の検定が統計学的に有意であり、主要な副次評価項目におけるレスポンダーの割合が TAK-620 群で高く統計学的に有意な場合に、IAT 群と比較して TAK-620 群で治療効果の持続性が高いと判断した。

3）その他の副次評価項目

その他の副次評価項目を以下に示した。その他の副次評価項目では、多重性の調整は行わなかった。

・Week 8 終了時に達成した CMV 血症消失及び感染症状コントロールの Week 12 及び 20 までの治療効果の維持。8 週間の投与完了の有無を問わず、Week 8 終了時に CMV 血症消失及び感染症状コントロールを達成し、Week 12 及び 20 まで治療効果を維持した被験者をレスポンダーとした。

・8 週間の投与完了後（以下、試験治療 8 週後）の CMV 血症消失の達成。8 週間の投与を完了し、Week 8 終了時に CMV 血症消失が確認された被験者をレスポンダーとした。
・試験治療 8 週後の CMV 血症消失及び感染症状コントロールの達成。8 週間の投与を完了し、Week 8 終了時に CMV 血症消失及び感染症状コントロールを達成した後、Week 12、16 及び 20 まで治療効果を維持した被験者をレスポンダーとした。

上記の評価項目は、いずれも各評価時点までに抗 CMV 薬の代替治療又は TAK-620 レスキュー療法を開始した被験者はノンレスポンダーとした。

・CMV 再発。CMV 再発は CMV 血症消失が確認された後、5 日以上の間隔をあけて 2 回連続して、血漿中 CMV DNA 量（中央検査機関で測定）が定量下限以上と定義した。
・全死亡率（死因を問わない）
・レスキュー療法として TAK-620 を投与された被験者のレスキュー療法開始後 8 週の CMV 血症消失
・TAK-620 に対する CMV 耐性プロファイル

4）主要評価項目の感度分析

主要評価項目について、以下の感度分析を実施した。

・試験を早期に中止し、中止時に CMV 血症消失の基準を満たした被験者も含めてレスポンダーとした解析
・投与開始後 72 時間以内又は 7、14、21 若しくは 28 日以内に投与を中止した被験者を除外した解析
・試験開始後 8 週間までのいずれかの時点で CMV 血症消失を達成した被験者をレスポンダーとした解析
・IAT 群のうち Week 8 以前に抗 CMV 薬の代替治療を開始し、Week 8 終了時に CMV 血症消失を達成した被験者も含めてレスポンダーとした解析
・無作為化に用いた層別因子を用いた解析
・8 週間の投与を完了した被験者を対象としたサブセット解析
・ベースラインの CMV DNA 量（中央検査機関で測定）が定量下限超の被験者を対象とした解析
・ベースラインの CMV DNA 量（中央検査機関で測定）が 910 IU/mL 以上の被験者を対象とした解析

5）主要評価項目の部分集団解析

以下の部分集団について、Week 8 終了時のレスポンダーの割合の差及びその 95%信頼区間を投与群別に要約した。

・移植の種類（SOT、HSCT 及び腎移植）
・CMV DNA 量（低値及び中間値／高値）
・エンドポイント判定委員会の判定によるベースライン時の症状の有無（症候性及び無症候性）
・他の抗 CMV 薬（ガンシクロビル、ホスカルネット、cidofovir）に対する耐性に関連する RAS の有無

・年齢（18 歳以上 45 歳未満、45 歳以上 65 歳未満及び 65 歳以上）
・登録地域（北米、欧州及びアジア）
・性別（男性及び女性）
・抗リンパ球血清・抗体使用の有無
・TAK-620 及び IAT の種類別

6）CMV DNA 量

試験実施中のデータレビューで、治験実施医療機関で測定したスクリーニング時の CMV DNA 量と中央検査機関の検査結果に不一致があることが示唆されたため、測定法を調査した。選択基準は、1 日以上の間隔をあけて 2 回連続した評価で CMV DNA スクリーニング値が全血で 2,730 IU/mL 以上又は血漿で 910 IU/mL 以上と設定した。23%（82/352 例）の被験者では、中央検査機関の COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan, Roche（CAP/CTM）の測定法でベースラインの CMV DNA 量が 910 IU/mL 未満であった。このうち 62 例は、[redacted]社製の [redacted] 及び FDA 承認の代替測定法を使用して再検査を実施した。62 例中 47 例は再検査によりベースラインの CMV DNA 量が 910 IU/mL 以上であることが確認された。62 例中 15 例が[redacted]社製の測定法で 910 IU/mL 未満（10 例が 455 IU/mL 以上 900 IU/mL 未満及び 5 例が 455 IU/mL 未満）であったが、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）の選択基準ではスクリーニング値を 455 IU/mL 以上としていたことから、910 IU/mL 未満であった被験者の多くが、臨床的に意味のある CMV 血症を有していたことが確認された。[redacted]社製の測定法を用いた再検査の結果、不一致のあった被験者の多くが、治験実施医療機関の検査結果に基づき適切に登録されたことが確認された。有効性の主要評価項目である Week 8 の CMV DNA 量を含め、ベースライン及びその後のすべての評価時点において、治験実施計画書で規定した中央検査機関の測定法（CAP/CTM）に変更はなかった。

主要な解析集団は、CAP/CTM 測定法で測定された CMV DNA 量の結果を利用する無作為化集団で構成された。無作為化に用いた層別因子（治験実施医療機関の検査結果）を用いた解析、ベースラインの CMV DNA 量が定量下限超及び 910 IU/mL 以上の被験者を含めた解析を実施することで有効性の主要評価項目の結果の頑健性を評価した。これらの解析結果は、いずれも有効性の主要評価項目の結果と一致しており、被験者の適格性が治験実施医療機関の検査結果を用いて適切に判定されたことが裏付けられた。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 TAK-620-3001 試験

（1）主要評価項目

主要評価項目は、Week 8 終了時の CMV 血症消失であった。

最大の解析対象集団における Week 8 終了時の CMV 血症消失（8 週間の投与完了の有無を問わない）を表 2.7.3.2-1 に示した。

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

表 2.7.3.2-1 Week 8 終了時の CMV 血症消失（8 週間の投与完了の有無を問わない）（TAK-620-3001 試験：最大の解析対象集団）

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

CMV：サイトメガロウイルス
総括報告書 Table 14.2.1.1.1、Table 14.2.1.1.1.1、Table 14.2.1.1.1.2（5.3.5.2-2）から引用

（2）副次評価項目

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

最大の解析対象集団における Week 8 終了時の CMV 血症消失及び感染症状コントロール並びに Week 12、16 及び 20 までの治療効果の維持（8 週間の投与完了の有無を問わない）を表 2.7.3.2-2 に示した。

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

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

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

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

表 2.7.3.2-2 Week 8 終了時の CMV 血症消失及び感染症状コントロール並びに Week 12、16 及び 20 までの治療効果の維持（8 週間の投与完了の有無を問わない）（TAK-620-3001 試験：最大の解析対象集団）

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

表 2.7.3.2-2 Week 8 終了時の CMV 血症消失及び感染症状コントロール並びに Week 12、16 及び 20 までの治療効果の維持（8 週間の投与完了の有無を問わない）（TAK-620-3001 試験：最大の解析対象集団）（続き）

	難治性又は抵抗性 (N=3)	無症候性 (N=38)	全体 (N=41)
Week 20			
レスポンダーn (%)	1 (33.3)	10 (26.3)	11 (26.8)
ノンレスポンダーn (%)	2 (66.7)	28 (73.7)	30 (73.2)
レスポンダーの割合（95%信頼区間）	33.3 (0.8, 90.6)	26.3 (13.4, 43.1)	26.8 (14.2, 42.9)

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

2）CMV 血症消失までの期間

最大の解析対象集団における CMV 血症消失までの期間を表 2.7.3.2-3 に示した。

Week 8 まで及び試験期間中に CMV 血症消失を達成した被験者の割合は、いずれも難治性又は抵抗性の被験者で 66.7%であり、無症候性の被験者で 89.5%及び全体で 87.8%であった。

CMV 血症消失までの期間の中央値は難治性又は抵抗性の被験者で 22.0 日であり、無症候性の被験者で 19.5 日及び全体で 19.5 日であった。

Kaplan-Meier 推定値に基づく CMV 血症消失までの期間の中央値（95%信頼区間）は難治性又は抵抗性の被験者で 29.0 日（[15.0, -]日）であり、無症候性の被験者で 22.0 日（[15.0, 23.0]日）及び全体で 22.0 日（[15.0, 23.0]日）であった。

表 2.7.3.2-3 CMV 血症消失までの期間（TAK-620-3001 試験：最大の解析対象集団）

	難治性又は抵抗性 (N=3)	無症候性 (N=38)	全体 (N=41)
Week 8 までに CMV 血症消失を達成した被験者 n (%)	2 (66.7)	34 (89.5)	36 (87.8)
試験期間中に CMV 血症消失を達成した被験者 n (%)	2 (66.7)	34 (89.5)	36 (87.8)
打ち切り例数 n (%)	1 (33.3)	4 (10.5)	5 (12.2)
CMV 血症消失までの期間（日）			
中央値	22.0	19.5	19.5
最小値, 最大値	15, 29	8, 38	8, 38
CMV 血症消失までの期間の Kaplan-Meier 推定値（日）（95%信頼区間）			
25th パーセンタイル	15.0 (15.0, -)	15.0 (8.0, 15.0)	15.0 (10.0, 15.0)
50th パーセンタイル（中央値）	29.0 (15.0, -))	22.0 (15.0, 23.0)	22.0 (15.0, 23.0)
75th パーセンタイル	- (15.0, -)	24.0 (22.0, 31.0)	28.0 (22.0, 31.0)

CMV：サイトメガロウイルス
総括報告書 Table 14.2.2.2、Table 14.2.2.2.1、Table 14.2.2.2.2（5.3.5.2-2）から引用

3）CMV 再発

試験期間中に CMV 血症消失を達成した被験者は、難治性又は抵抗性の被験者で 2 例、無症候性の被験者で 34 例及び全体で 36 例であった。

① 最初の 8 週間の CMV 再発

8 週間の投与完了の有無を問わず、CMV 血症消失を達成した被験者について評価した。

本試験の最初の 8 週間の再発率は難治性又は抵抗性の被験者で 50.0%（1/2 例）であり、無症候性の被験者で 11.8%（4/34 例）及び全体で 13.9%（5/36 例）であった。

② 追跡調査期の CMV 再発

試験期間中のいずれかの時点で CMV 血症消失を達成し、追跡調査期中に再発の基準を満たした被験者を対象として、Week 8 以降の再発を評価した。

追跡調査期の再発は難治性又は抵抗性の被験者では認められなかった。無症候性の被験者及び全体の追跡調査期の再発率は、それぞれ 47.1%（16/34 例）及び 44.4%（16/36 例）であった。

③ 抗 CMV 薬の代替治療を必要とする追跡調査期中の CMV 再発

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

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

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

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

4）規定時点における血漿中 CMV DNA 量のベースラインからの変化量

難治性又は抵抗性の被験者では、ベースラインの $\log_{10}$（血漿中 CMV DNA 量）の平均値（標準偏差）は 3.45（0.36）IU/mL であった。$\log_{10}$（血漿中 CMV DNA 量）のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は Week 8 で-0.19（1.96）IU/mL 及び Week 16 で-1.86（-）IU/mL であった。

無症候性の被験者では、ベースラインの $\log_{10}$（血漿中 CMV DNA 量）の平均値（標準偏差）は 3.38（0.94）IU/mL であった。$\log_{10}$（血漿中 CMV DNA 量）のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は Week 8 で-1.95（1.13）IU/mL 及び Week 16 で-1.70（1.09）IU/mL であった。

全体におけるベースラインの $\log_{10}$（血漿中 CMV DNA 量）の平均値（標準偏差）は 3.39（0.91）IU/mL であった。$\log_{10}$（血漿中 CMV DNA 量）のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は Week 8 で-1.80（1.28）IU/mL 及び Week 16 で-1.70（1.06）IU/mL であった。

5）TAK-620 に対する CMV 耐性プロファイル

ベースラインの耐性プロファイルを 2.7.3.3.1.3（1）2）に示した。

6）Week 8 終了時の血漿中 CMV DNA 量が 137 IU/mL 未満

最大の解析対象集団における Week 8 終了時の血漿中 CMV DNA 量が 137 IU/mL 未満を表 2.7.3.2-4 に示した。

8 週間の投与完了の有無を問わず、Week 8 終了時に血漿中 CMV DNA 量が 137 IU/mL 未満を達成した割合は難治性又は抵抗性の被験者で 33.3%であり、無症候性の被験者で 76.3%及び全体で 73.2%であった。

表 2.7.3.2-4　Week 8 終了時の血漿中 CMV DNA 量が 137 IU/mL 未満（TAK-620-3001 試験：最大の解析対象集団）

	難治性又は抵抗性 （N=3）	無症候性 （N=38）	全体 （N=41）
レスポンダーn (%)	1 (33.3)	29 (76.3)	30 (73.2)
ノンレスポンダーn (%)	2 (66.7)	9 (23.7)	11 (26.8)
レスポンダーの割合（95%信頼区間）	33.3 (0.8, 90.6)	76.3 (59.8, 88.6)	73.2 (57.1, 85.8)

CMV：サイトメガロウイルス、DNA：デオキシリボ核酸
総括報告書 Table 14.2.2.6、Table 14.2.2.6.1、Table 14.2.2.6.2（5.3.5.2-2）から引用

2.7.3.2.2 SHP620-202 試験

（1）主要評価項目

主要評価項目は、投与開始後 6 週以内の CMV 血症消失であった。

ITT-S 解析対象集団における投与開始後 6 週以内の CMV 血症消失を表 2.7.3.2-5 に示した。

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

全体で 70%の被験者が、Week 12 及び 24 に血漿中 CMV DNA 量が定量下限未満であった（SHP620-202 試験総括報告書　Table 11.2.1.1）。

表 2.7.3.2-5　投与開始後 6 週以内の CMV 血症消失（SHP620-202 試験：ITT-S 解析対象集団）

	TAK-620			
	400 mg BID 群 （N=40）	800 mg BID 群 （N=40）	1,200 mg BID 群 （N=40）	全体 （N=120）
欠測(a)	0	0	2 (5.0)	2 (1.7)
CMV 血症消失を達成した被験者 n (%)				
はい	28 (70.0)	25 (62.5)	27 (67.5)	80 (66.7)
いいえ	12 (30.0)	15 (37.5)	11 (27.5)	38 (31.7)
投与群別治療効果推定値				
割合の推定値(b)	0.70	0.63	0.68	0.67
95%信頼区間(c)	0.53, 0.83	0.46, 0.77	0.51, 0.81	0.57, 0.75

BID：1 日 2 回、CMV：サイトメガロウイルス、DNA：デオキシリボ核酸、ITT-S：intent-to-treat safety
(a)　評価期間（6 週間）内にベースライン後の血漿中 CMV DNA 量を測定していない被験者
(b)　分子は「はい」の被験者数、分母は ITT-S 解析対象集団の被験者数
(c)　Clopper-Pearson 信頼限界を用いて算出した。
総括報告書 Table 11.2.1.1（5.3.5.2-1）から引用

（2）主な副次評価項目

1）規定時点における血漿中 CMV DNA 定量下限未満（中央検査機関で測定）

ITT-S 解析対象集団の規定時点における血漿中 CMV DNA 定量下限未満を表 2.7.3.2-6 に示した。

ベースラインで CMV DNA 量（中央検査機関で測定）が定量下限未満の被験者の割合の推定値（95%信頼区間）は、TAK-620 400、800 及び 1,200 mg BID 群でそれぞれ 0.10（[0.03, 0.24]）、0.05（[0.01, 0.17]）及び 0.08（[0.02, 0.20]）であり、投与群間で同程度であった。

血漿中 CMV DNA 量が定量下限未満の被験者の割合は、Week 1 から Week 24 まで投与群間で概ね同程度であり、追跡調査期中（投与後の Week 1～12）も同様であった。

血漿中 CMV DNA 量が定量下限未満の被験者の割合は、400 mg BID 群では週ごとに増加し、Week 6 でプラトーに達した。6 週間を超える投与では、血漿中 CMV DNA 量が定量下限未満の割合は増加しないと考えられた。

曝露期間の平均値（標準偏差）は、TAK-620 400 mg、800 及び 1,200 mg BID 群でそれぞれ 86.4（55.97）日、87.1（53.46）日及び 89.9（62.15）日であり、投与群間で同程度であった（表 2.7.4.1-4）。治験薬の服薬遵守率が 80%以上であった割合は全体で 97.5%であり、服薬遵守率は高かった。

表 2.7.3.2-6　規定時点における血漿中 CMV DNA 定量下限未満（SHP620-202 試験：ITT-S 解析対象集団）

	TAK-620			
	400 mg BID 群 (N=40)	800 mg BID 群 (N=40)	1,200 mg BID 群 (N=40)	全体 (N=120)
ベースライン（Day 1）				
いいえ（実測値）	35	38	36	109
はい（実測値）	4	2	3	9
割合の推定値(a)	0.10	0.05	0.08	0.08
95%信頼区間	(0.03, 0.24)	(0.01, 0.17)	(0.02, 0.20)	(0.03, 0.14)
Week 3				
いいえ（実測値）	15	18	12	45
LOCF	4	3	7	14
はい（実測値）	20	18	20	58
LOCF	1	1	1	3
割合の推定値(a)	0.53	0.48	0.53	0.51
95%信頼区間	(0.36, 0.68)	(0.32, 0.64)	(0.36, 0.68)	(0.42, 0.60)
Week 6				
いいえ（実測値）	6	13	6	25
LOCF	4	3	8	15
はい（実測値）	21	17	22	60
LOCF	9	7	4	20
割合の推定値(a)	0.75	0.60	0.65	0.67
95%信頼区間	(0.59, 0.87)	(0.43, 0.75)	(0.48, 0.79)	(0.57, 0.75)
Week 8				
いいえ（実測値）	7	11	9	27
LOCF	5	5	10	20
はい（実測値）	17	14	15	46
LOCF	11	10	6	27
割合の推定値(a)	0.70	0.60	0.53	0.61
95%信頼区間	(0.53, 0.83)	(0.43, 0.75)	(0.36, 0.68)	(0.52, 0.70)

表 2.7.3.2-6　規定時点における血漿中 CMV DNA 定量下限未満（SHP620-202 試験：ITT-S 解析対象集団）（続き）

	TAK-620			
	400 mg BID 群 (N=40)	800 mg BID 群 (N=40)	1,200 mg BID 群 (N=40)	全体 (N=120)
Week 10				
いいえ（実測値）	10	13	6	29
LOCF	7	7	11	25
はい（実測値）	9	7	16	32
LOCF	14	13	7	34
割合の推定値(a)	0.58	0.50	0.58	0.55
95%信頼区間	(0.41, 0.73)	(0.34, 0.66)	(0.41, 0.73)	(0.46, 0.64)
Week 12				
いいえ（実測値）	7	11	2	20
LOCF	8	9	16	33
はい（実測値）	11	9	14	34
LOCF	14	11	8	33
割合の推定値(a)	0.63	0.50	0.55	0.56
95%信頼区間	(0.46, 0.77)	(0.34, 0.66)	(0.38, 0.71)	(0.46, 0.65)
Week 16				
いいえ（実測値）	4	6	3	13
LOCF	11	12	16	39
はい（実測値）	8	8	12	28
LOCF	17	14	9	40
割合の推定値(a)	0.63	0.55	0.53	0.57
95%信頼区間	(0.46, 0.77)	(0.38, 0.71)	(0.36, 0.68)	(0.47, 0.66)
Week 20				
いいえ（実測値）	1	1	4	6
LOCF	14	15	16	45
はい（実測値）	10	6	9	25
LOCF	15	18	11	44
割合の推定値(a)	0.63	0.60	0.50	0.58
95%信頼区間	(0.46, 0.77)	(0.43, 0.75)	(0.34, 0.66)	(0.48, 0.66)

BID：1 日 2 回、CMV：サイトメガロウイルス、DNA：デオキシリボ核酸、ITT-S：intent-to-treat safety、LOCF：last observation carried forward

TAK-620 400 mg BID 群 1 例及び 1,200 mg BID 群 1 例は、ベースラインの血漿中 CMV DNA 量が欠測であった。

(a)　分子は LOCF 及び「はい」（実測値）の被験者数、分母は ITT-S 解析対象集団の被験者数

総括報告書 Table 11.2.3.1（5.3.5.2-1）から引用

2）CMV 再発

ITT-S 解析対象集団における試験期間中の CMV 再発を表 2.7.3.2-7 に示した。

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

表 2.7.3.2-7　試験期間中の CMV 再発（SHP620-202 試験：ITT-S 解析対象集団）

	TAK-620			
	400 mg BID 群 (N=40)	800 mg BID 群 (N=40)	1,200 mg BID 群 (N=40)	全体 (N=120)
CMV 血症消失を達成した被験者(a)	29	27	30	86
CMV が再発した被験者				
はい(b)	7	11	12	30
いいえ(c)	22	14	17	53
投与群別治療効果推定値				
再発率の推定値(d)	0.24	0.41	0.40	0.35
95%信頼区間(e)	0.10, 0.44	0.22, 0.61	0.23, 0.59	0.25, 0.46

BID：1 日 2 回、CMV：サイトメガロウイルス、ITT-S：intent-to-treat safety
(a)　5 日以上の間隔をあけて 2 回以上連続して定量下限未満となった被験者（中止例を含む）
(b)　試験期間中に再発した被験者（中止例のうち、中止前に再発した被験者を含む）
(c)　試験期間中に再発しなかった被験者（中止例のうち、中止前に再発しなかった被験者を含む）
(d)　分子は再発した被験者数、分母は CMV 血症消失を達成した被験者数
(e)　Clopper-Pearson 信頼限界を用いて算出した。
総括報告書 Table 11.2.9.1（5.3.5.2-1）から引用

2.7.3.2.3 SHP620-303 試験

（1）主要評価項目

主要評価項目は、Week 8 終了時の CMV 血症消失であった。

無作為化集団における Week 8 終了時の CMV 血症消失（8 週間の投与完了の有無を問わない）を表 2.7.3.2-8 に示した。

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

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

治験実施計画書に適合した対象集団及び修正無作為化集団においても、同様の結果であった。

表 2.7.3.2-8　Week 8 終了時の CMV 血症消失（8 週間の投与完了の有無を問わない）
（SHP620-303 試験：無作為化集団）

	IAT 群 （N=117）	TAK-620 群 （N=235）
レスポンダーn (%)	28 (23.9)	131 (55.7)
ノンレスポンダーn (%)	89 (76.1)	104 (44.3)
レスポンダーの割合の差（未調整）（95%信頼区間）(a)		31.8 (21.81, 41.82)
レスポンダーの割合の差（調整済み）（95%信頼区間）(b)		32.8 (22.80, 42.74)
p 値：調整済み(b)		<0.001
p 値：階層間の均一性(c)		0.598

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

1）主要評価項目の感度分析

主要評価項目の感度分析の結果を表 2.7.3.2-9 に示した。

以下の複数の感度分析の結果から、主要評価項目の結果が裏付けられた。

- 試験を早期に中止し、中止時に CMV 血症消失の基準を満たした被験者も含めてレスポンダーとして解析した結果、CMV 血症消失を達成した割合は TAK-620 群で 58.3%及び IAT 群で 33.3%であり、TAK-620 群で高かった。中止時に CMV 血症消失の基準を満たした IAT 群の被験者のみをレスポンダーに含めた事後感度分析の結果も同様であった（TAK-620 群：55.7%及び IAT 群：33.3%）（SHP620-303 試験総括報告書　Auxiliary Table 14.2.1.3a）。
- 試験開始後 8 週間までのいずれかの時点で CMV 血症消失を達成した被験者をレスポンダーとして解析した結果、CMV 血症消失を達成した割合は TAK-620 群で 74.0%及び IAT 群で 52.1%であり、TAK-620 群で高かった。
- IAT 群のうち Week 8 以前に抗 CMV 薬の代替治療を開始し、Week 8 終了時に CMV 血症消失を達成した被験者も含めてレスポンダーとして解析した結果、CMV 血症消失を達成した割合は TAK-620 群で 55.7%及び IAT 群で 35.0%であり、TAK-620 群で高かった。
- 8 週間の投与を完了した被験者を対象とし、Week 8 以前に抗 CMV 薬の代替治療を開始した被験者及び IAT による 3 週間以上の治療にもかかわらず CMV 感染が悪化したためレスキュー群に移行した被験者を除外して解析した結果（TAK-620 群：183/235 例及び IAT 群：37/117 例）、CMV 血症消失を達成した割合は TAK-620 群で 70.5%及び IAT 群で 59.5%であり、調整済みのレスポンダーの割合の差（95%信頼区間）は、10.2（[-7.01, 27.41]）であった。IAT 群で 8 週間の投与を継続した被験者は、IAT が奏効し、耐容性のある被験者と考えられ、この解析では、既存の抗 CMV 薬でよくみられる治療制限毒性がみられなかった少数の被験者が IAT 群に含まれ、IAT が CMV 血症消失に無効であった高リスクの被験者を除外している。
- TAK-620 群と比較して IAT 群の投与中止例の割合が高いことによる影響を検討するため、投与開始後 72 時間以内又は 7、14、21 若しくは 28 日以内に投与を中止した被験者を除

外して解析した結果、投与期間が長いほどCMV血症消失を達成した割合は増加した。72時間超投与した被験者を対象とした解析では、CMV血症消失を達成した割合はTAK-620群で56.2%及びIAT群で24.1%であり、28日超投与した被験者では、それぞれ61.2%及び38.5%であった。

・中央検査機関の測定結果ではなく、無作為化の層別因子に用いたベースラインの血漿中CMV DNA量及び移植の種類を用いて解析した結果、CMV血症消失を達成した割合はTAK-620群で55.7%及びIAT群で23.9%であり、TAK-620群で高かった。調整済みのレスポンダーの割合の差（95%信頼区間）は、31.8（[21.86, 41.76]）であった。

・ベースラインのCMV DNA量が定量下限超の被験者を対象とした解析では、CMV血症消失を達成した割合はTAK-620群で55.1%及びIAT群で24.8%、ベースラインのCMV DNA量が910 IU/mL以上の被験者を対象とした解析では、それぞれ51.6%及び25.0%であり、いずれもTAK-620群で高かった。

表2.7.3.2-9　主要評価項目の感度分析（SHP620-303試験：無作為化集団）

	IAT群 （N=117）	TAK-620群 （N=235）
中止時にCMV血症消失の基準を満たした被験者も含めてレスポンダーとした解析(a)(b)		
n	117	235
レスポンダー	39 (33.3)	137 (58.3)
ノンレスポンダー	78 (66.7)	98 (41.7)
レスポンダーの割合の差（調整済み）（95%信頼区間）(c)		26.1 (15.61, 36.67)
p値：調整済み(c)		<0.001
試験開始後8週間までのいずれかの時点でCMV血症消失を達成した被験者をレスポンダーとした解析(a)(b)		
n	117	235
レスポンダー	61 (52.1)	174 (74.0)
ノンレスポンダー	56 (47.9)	61 (26.0)
レスポンダーの割合の差（調整済み）（95%信頼区間）(c)		23.6 (13.18, 33.93)
p値：調整済み(c)		<0.001
IAT群のうちWeek 8以前に抗CMV薬の代替治療を開始し、Week 8終了時にCMV血症消失を達成した被験者も含めてレスポンダーとした解析(a)		
n	117	235
レスポンダー	41 (35.0)	131 (55.7)
ノンレスポンダー	76 (65.0)	104 (44.3)
レスポンダーの割合の差（調整済み）（95%信頼区間）(c)		21.7 (11.02, 32.48)
p値：調整済み(c)		<0.001
8週間の投与を完了した被験者を対象としたサブセット解析(b)		
n	37	183
レスポンダー	22 (59.5)	129 (70.5)
ノンレスポンダー	15 (40.5)	54 (29.5)
レスポンダーの割合の差（調整済み）（95%信頼区間）(c)		10.2 (-7.01, 27.41)
p値：調整済み(c)		0.245

表 2.7.3.2-9 主要評価項目の感度分析（SHP620-303 試験：無作為化集団）（続き）

	IAT 群 (N=117)	TAK-620 群 (N=235)
早期中止例を除いた解析(a)(b)		
投与開始後 72 時間後に投与継続中の被験者		
n	116	233
レスポンダー	28 (24.1)	131 (56.2)
ノンレスポンダー	88 (75.9)	102 (43.8)
レスポンダーの割合の差（調整済み）（95%信頼区間）(c)		33.1 (23.08, 43.12)
p 値：調整済み(c)		<0.001
投与開始後 7 日に投与継続中の被験者		
n	113	232
レスポンダー	28 (24.8)	131 (56.5)
ノンレスポンダー	85 (75.2)	101 (43.5)
レスポンダーの割合の差（調整済み）（95%信頼区間）(c)		32.6 (22.47, 42.79)
p 値：調整済み(c)		<0.001
投与開始後 14 日に投与継続中の被験者		
n	98	224
レスポンダー	28 (28.6)	131 (58.5)
ノンレスポンダー	70 (71.4)	93 (41.5)
レスポンダーの割合の差（調整済み）（95%信頼区間）(c)		30.8 (19.87, 41.81)
p 値：調整済み(c)		<0.001
投与開始後 21 日に投与継続中の被験者		
n	80	217
レスポンダー	27 (33.8)	131 (60.4)
ノンレスポンダー	53 (66.3)	86 (39.6)
レスポンダーの割合の差（調整済み）（95%信頼区間）(c)		27.5 (15.34, 39.75)
p 値：調整済み(c)		<0.001
投与開始後 28 日に投与継続中の被験者		
n	65	214
レスポンダー	25 (38.5)	131 (61.2)
ノンレスポンダー	40 (61.5)	83 (38.8)
レスポンダーの割合の差（調整済み）（95%信頼区間）(c)		23.4 (9.90, 36.94)
p 値：調整済み(c)		<0.001
無作為化に用いた層別因子を用いた解析(a)(b)		
n	117	235
レスポンダー	28 (23.9)	131 (55.7)
ノンレスポンダー	89 (76.1)	104 (44.3)
レスポンダーの割合の差（調整済み）（95%信頼区間）(c)		31.8 (21.86, 41.76)
p 値：調整済み(c)		<0.001
ベースラインの CMV DNA 量（中央検査機関で測定）が定量下限超の被験者を対象とした解析(a)(b)		
n	109	225
レスポンダー	27 (24.8)	124 (55.1)
ノンレスポンダー	82 (75.2)	101 (44.9)
レスポンダーの割合の差（調整済み）（95%信頼区間）(c)		31.2 (20.85, 41.54)
p 値：調整済み(c)		<0.001

表 2.7.3.2-9 主要評価項目の感度分析（SHP620-303 試験：無作為化集団）（続き）

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

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

多変量回帰分析の結果、統計学的に有意な差がみられ、主解析の結果を裏付けた。ベースラインで抵抗性を有する被験者において、統計学的に有意な差がみられた（調整済みオッズ比：7.97、95%信頼区間：[3.850, 16.493]。ベースラインで抵抗性を有しない被験者は、IAT 群では 34 例と少数例であったが、IAT 群と比較して TAK-620 群で高い傾向がみられた（調整済みオッズ比：1.72、95%信頼区間：[0.745、3.986]）。

最終モデルでは、治療、移植の種類（HSCT 及び SOT）及びベースラインの CMV DNA 量（低値及び中間値／高値）の固定変数に加え、ベースラインの耐性の有無、登録地域（北米、欧州及びアジア）、治療とベースラインの耐性の有無の交互作用、移植の種類と登録地域の交互作用を含めることとした。

（2）主要な副次評価項目

無作為化集団における Week 8 終了時に達成した CMV 血症消失及び感染症状コントロールの Week 16 までの治療効果の維持（8 週間の投与完了の有無を問わない）を表 2.7.3.2-10 に示した。

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

主要評価項目で統計学的に有意な差がみられ、主要な副次評価項目におけるレスポンダーの割合が TAK-620 群で高く統計学的に有意であったことから、IAT 群と比較して TAK-620 群で治療効果の持続性が高いと結論付けられた。

主要評価項目の Week 8 終了時と比較して、Week 16（投与中止後 8 週間）の奏効率はいずれの投与群でも低かった。CMV は潜伏性のウイルスであり、免疫抑制下で有効であった抗ウイルス療法を中止したことにより、被験者の多くは CMV 血症が再発した。

治験実施計画書に適合した対象集団及び修正無作為化集団においても、同様の結果であった。

表 2.7.3.2-10 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 までの治療効果の維持（8 週間の投与完了の有無を問わない）（SHP620-303 試験：無作為化集団）

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

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

1）主要な副次評価項目の感度分析

試験を早期に中止し、中止時に CMV 血症消失及び感染症状コントロールを達成した被験者も含めてレスポンダーとした感度分析の結果、Week 8 終了時に CMV 血症消失及び感染症状コントロールを達成し、Week 16 まで治療効果を維持した割合について、調整済みのレスポンダーの割合の差（95%信頼区間）は 9.0（[1.43, 16.57]）であり、同様の結果が得られた。また、IAT 群のうち Week 8 以前に抗 CMV 薬の代替治療を開始し、Week 8 終了時に CMV 血症消失及び感染症状コントロールを達成し、Week 16 まで治療効果を維持した被験者をレスポンダーに含めて解析した結果、IAT 群のレスポンダーの割合は主要な副次評価項目解析の 10.3%から 12.8%に増加したが、抗 CMV 薬の代替治療の使用による調整を行わなかった TAK-620 群のレスポンダーの割合と比較して低かった（TAK-620 群：18.7%及び IAT 群：12.8%）。

2）エンドポイント判定委員会の評価による感染症状コントロールの経時的変化

症候性の被験者におけるベースラインからの症状の状態（消失、改善、変化なし、悪化）、及び試験期間中の新規の CMV 感染症の発現について、独立したエンドポイント判定委員会により盲検下で確認された。

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

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

ベースライン後の症候性 CMV 感染の新規発現を表 2.7.3.2-11 に示した。

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

表 2.7.3.2-11　ベースライン後の症候性 CMV 感染の新規発現（SHP620-303 試験：無作為化集団）

	IAT 群 （N=117）	TAK-620 群 （N=235）
ベースライン後の症候性 CMV 感染の新規発現	7 (6.0)(a)	14 (6.0)
Week 8	5 (4.3)	7 (3.0)
Week 12	1 (0.9)	5 (2.1)
Week 16	2 (1.7)	1 (0.4)
Week 20	0	1 (0.4)

CMV：サイトメガロウイルス、IAT：治験担当医師が選択する他の抗 CMV 薬
例数（%）
(a)　Week 12 及び Week 16 に新規発現した。
総括報告書 Auxiliary Table 14.4.1.2a（5.3.5.1-2）から引用

（3）その他の主な副次評価項目

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

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

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

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

これらの結果から、抗ウイルス薬の中止後に再発率が高いことが示唆された。

2）CMV 再発

① 最初の 8 週間の CMV 再発

8 週間の投与完了の有無を問わず、CMV 血症消失を達成した被験者について評価した。また、抗 CMV 薬の代替治療又はレスキュー療法の開始の有無を問わず、CMV 血症消失が確認された後の CMV DNA 測定結果をすべて評価に含めたため、CMV 血症消失後に再発しなか

った被験者については、試験治療による CMV 血症コントロールが持続した結果である可能性と、代替治療により二次予防又は二次治療が行われた結果である可能性がある。

本試験の最初の 8 週間の CMV 再発は、TAK-620 群で 17.9%（33/184 例）及び IAT 群で 12.3%（8/65 例）に認められた。

② 追跡調査期の CMV 再発

試験期間中のいずれかの時点で CMV 血症消失を達成し、追跡調査期中に再発の基準を満たした被験者を対象として、Week 8 以降の再発を評価した。

Week 8 以降の追跡調査期の CMV 再発率は TAK-620 群で 38.6%（71/184 例）及び IAT 群で 21.5%（14/65 例）であり、TAK-620 群で高かったが、試験期間中に CMV 血症消失を達成した割合が TAK-620 群で高い（TAK-620 群：78.3%及び IAT 群：55.6%）ことも一因と考えられた。再発率は、免疫抑制期間中に潜伏ウイルスが再活性化する CMV 感染の性質を反映している。有効な抗ウイルス療法によりウイルスはコントロールされるが、免疫抑制下で抗ウイルス療法を早期に中止するとリバウンドする。この評価では、主要評価項目である Week 8 終了時の CMV 血症消失を考慮していないため、真の再発を評価しているとは言えない。

③ 抗 CMV 薬の代替治療を必要とした追跡調査期中の CMV 再発

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

3）TAK-620 に対する CMV 耐性プロファイル

ベースラインの耐性プロファイルを 2.7.3.3.1.3（3）2）に示した。ベースライン後の耐性プロファイルを SHP620-303 試験 Resistance Report Amendment 1:（5.3.5.4-1）に示した。

4）レスキュー療法としての TAK-620 の有効性

レスキュー療法として TAK-620 が投与された 22 例のうち、11 例（50.0%）はレスキュー療法開始後 8 週に CMV 血症消失を達成し、11 例はノンレスポンダーであった。

22 例のうち 8 例（36.4%）がレスキュー療法終了時（Week 8R）に CMV 血症消失及び感染症状コントロールを達成し、Week 12R まで治療効果を維持した。Week 16R まで治療効果を維持した被験者は 6 例（27.3%）、Week 20R まで維持した被験者は 5 例（22.7%）であった。

無作為化集団の結果と同様に、免疫抑制下で有効な治療を中止すると、CMV 血症消失に対する効果は消失し、Week 8R から Week 12R に治療効果が最も低下した。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

有効性評価に用いた主な臨床試験の「選択基準・除外基準」、「被験者の内訳」及び「人口統計学的及び他の基準値の特性」について検討した。

2.7.3.3.1.1 選択基準・除外基準の比較

有効性評価に用いた主な臨床試験（TAK-620-3001 試験、SHP620-202 試験及び SHP620-303 試験）の選択基準・除外基準を表 2.7.3.3-1 に示した。

いずれの試験も CMV 感染を有する HSCT 又は SOT レシピエントを対象とした。CMV 感染の基準となる CMV DNA 量は、TAK-620-3001 試験では 455 IU/mL 超（血漿）、SHP620-202 試験では 1,000 コピー/mL 以上（全血又は血漿）及び SHP620-303 試験で 2,730 IU/mL（全血）以上又は 910 IU/mL 以上（血漿）であり、試験間で多少異なっていたものの、試験の相及び主要な対象集団並びに試験計画時点で適当と考えられた検査方法を反映したものであり、いずれの試験においても治療を要する CMV DNA 量を有する被験者を対象とした。

TAK-620-3001 試験は無症候性の CMV 感染を有する被験者及び既存の抗 CMV 治療に難治性又は抵抗性の CMV 感染／感染症を有する被験者を対象としたが、SHP620-202 試験では難治性又は抵抗性の被験者及び SHP620-303 試験では難治性（抵抗性の有無は問わない）の被験者を対象とした。また、TAK-620-3001 試験は 16 歳以上を対象としたが、SHP620-202 試験及び SHP620-303 試験は 12 歳以上を対象とした。

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

表 2.7.3.3-1　有効性評価に用いた主な臨床試験の選択基準・除外基準

試験番号	TAK-620-3001 試験	SHP620-202 試験	SHP620-303 試験
選択基準	試験に関連する手順を実施する前に、試験への参加について同意説明文書（及び該当する場合はアセント文書）に署名し、日付を記入できる者。20 歳未満の場合は、片親／両親又は法定代理人から同意書を用いて自由意思による同意を得る。	成人（18 歳以上）の場合、試験に関連する手順を実施する前に、試験の内容の説明を受け、同意説明文書を提供する者。小児（18 歳未満）の場合、子供が試験に参加することについて書面による同意説明文書を提供する意思及び能力を有する親又は法定代理人を有する者（適切な場合は子供の同意を得る）。	試験に関連する手順を実施する前に、試験への参加について同意説明文書に署名し、日付を記入できる者。該当する場合、片親／両親又は法定代理人が同意書に署名し、被験者が同意したことを示す必要がある。
	日本の国籍を有する日本人で、同意取得時の年齢が 16 歳以上である者	年齢が 12 歳以上である者	同意取得時の年齢が 12 歳以上である者
	HSCT 又は SOT レシピエント	HSCT 又は SOT レシピエント	HSCT 又は SOT レシピエント
	CMV 感染(1 日以上間隔をあけ 2 回連続した評価で CMV DNA スクリーニング値が血漿で 455 IU/mL 超）が、中央専門検査機関の qPCR 又は同等の定量的 CMV DNA 検査結果により確認されている。いずれも治験薬の初回投与前 14 日以内の検体で、そのうち 1 つは 5 日以内の検体である必要がある。	血液又は血漿中に CMV 感染が認められており、中央検査機関又は治験実施医療機関での qPCR 又は同等の定量的 CMV 測定法によるスクリーニング値が、1,000 コピー/mL 以上である者	CMV 感染（1 日以上の間隔をあけて 2 回連続した評価で CMV DNA スクリーニング値が全血で 2,730 IU/mL 以上又は血漿で 910 IU/mL 以上）が治験実施医療機関又は中央検査機関の qPCR 又は同等の定量的 CMV DNA 検査結果により確認されている者。いずれも無作為化前 14 日以内の検体で、そのうち 1 つは 5 日以内の検体である必要があり、2 回の検査は同じ検査室及び同じ試料（全血又は血漿）で実施する。
	治験担当医師により治療が必要と判断された、HSCT 又は SOT 後の初感染又は再活性化のいずれかの CMV 感染／感染症が現在あり、以下のいずれかがある者。 無症候性の被験者： Ljungman らの基準[1]に従った治験担当医師の判定により、ベースラインで組織侵襲性 CMV 感染症又は CMV 症候群（SOT 被験者のみ）が認められない者 難治性又は抵抗性の被験者：直近に投与された抗 CMV 薬に難治性を示す CMV 感染／感染症が現在ある者。難治性は、静注ガンシクロビル／経口バルガンシクロビル、又は静注ホスカルネットによる 14 日間以上の治療後に、血漿中 CMV DNA 量の 1 $\log_{10}$ を超える減少が未達成であると確認された状態と定義する。抵抗性は、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対する耐性に関連する CMV 遺伝子変異が 1 つ以上確認された状態と定義する。	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 感染である者。難治性は、静注ガンシクロビル、経口バルガンシクロビル又は静注ホスカルネット（又はこれらの併用）による 2 週間以上の治療後に、血液又は血漿中 CMV DNA 量の 1 $\log_{10}$ を超える減少が未達成であると確認された状態と定義する。抵抗性は、ガンシクロビル／バルガンシクロビル及び／又はホスカルネットに対する耐性に関連する CMV 遺伝子変異が 1 つ以上確認されており、静注ガンシクロビル、経口バルガンシクロビル又は静注ホスカルネット（又はこれらの併用）による 2 週間以上の治療後に、血液又は血漿中 CMV DNA 量の 1 $\log_{10}$ を超える減少が未達成であると確認された状態と定義する。	直近に投与された 4 種類の抗 CMV 薬に難治性を示す CMV 感染が現在ある者。難治性は、静注ガンシクロビル／経口バルガンシクロビル、静注ホスカルネット又は静注 cidofovir による 14 日間以上の治療後に、全血又は血漿中 CMV DNA 量の 1 $\log_{10}$ を超える減少が未達成であると確認された状態と定義する。 · 抵抗性はガンシクロビル／バルガンシクロビル、ホスカルネット及び／又は cidofovir に対する耐性に関連する CMV 遺伝子変異が 1 つ以上確認された状態と定義した。抵抗性の被験者は、難治性の CMV 感染の定義も満たす必要がある。

表 2.7.3.3-1　有効性評価に用いた主な臨床試験の選択基準・除外基準（続き）

試験番号	TAK-620-3001 試験	SHP620-202 試験	SHP620-303 試験
選択基準(続き)	－	－	治験担当医師が、他の抗 CMV 薬（ガンシクロビル、バルガンシクロビル、ホスカルネット又は cidofovir）のうち 1 種類以上で被験者を治療する意思を有する。
	スクリーニング検査で、以下の検査結果（中央検査機関又は治験実施医療機関）を有する者 · 好中球絶対数が 1,000/mm³（1.0×10⁹/L）以上 · 血小板数が 25,000/mm³（25×10⁹/L）以上 · ヘモグロビンが 8 g/dL 以上 · 推定クレアチニンクリアランスが 30 mL/分以上（Modification of Diet in Renal Disease による推算糸球体濾過率）	－	スクリーニング検査で、以下の検査結果（中央検査機関又は治験実施医療機関）を有する者 · 好中球絶対数が 1,000/mm³（1.0×10⁹/L）以上 · 血小板数が 25,000/mm³（25×10⁹/L）以上 · ヘモグロビンが 8 g/dL 以上 · eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 超（18 歳以上は Modification of Diet in Renal Disease の推算式、18 歳未満は Schwartz の推算式）
	妊娠可能な女性の場合、スクリーニング時の血清 hCG 妊娠検査が陰性である者。実施医療機関の要件に従って追加で尿検査を実施してもよいが、適格性の判定には不十分である。性的にアクティブで妊娠可能な女性は、治験実施計画書に規定した避妊要件を遵守することに同意しなければならない。男性の場合、治験薬の投与中及び治験薬の最終投与後 90 日間、治験実施計画書に規定した許容可能な避妊法を使用することに同意しなければならない。	女性の場合、閉経後、外科的に不妊又は無作為化前の β-hCG 妊娠検査が陰性である者。妊娠可能な女性の場合、治験薬の投与中及び治験薬の最終投与後 3 ヵ月間、治験担当医師が許容する避妊法を用いることに同意しなければならない。ホルモン剤による避妊を唯一の避妊法としてはならない。男性の場合、治験薬の投与中及び治験薬の最終投与後 3 ヵ月間、治験担当医師が許容する避妊法を用いることに同意しなければならない。	妊娠可能な女性の場合、スクリーニング時の血清 β-hCG 妊娠検査が陰性である者。実施医療機関の要件に従って追加で尿検査を実施してもよい。性的にアクティブで妊娠可能な女性は、治験実施計画書に規定した避妊要件を遵守することに同意しなければならない。男性の場合、試験治療の投与中及び試験治療の最終投与後 90 日間（ホスカルネットを投与された場合は 180 日間）、治験実施計画書に規定した許容可能な避妊法を用いることに同意しなければならない。
	錠剤を飲み込むことができる者	錠剤を飲み込むことができる又は錠剤を粉砕して経鼻胃管又は経口胃管により投与することができる者	錠剤を飲み込むことができる又は錠剤を粉砕及び／又は水分散して経鼻胃管又は経口胃管により投与することができる者
	8 週間以上の生存が見込まれる者	－	8 週間以上の生存が見込まれる者
	体重が 40 kg 以上である者	体重が 40 kg 以上である者	体重が 35 kg 以上である者
	治験実施計画書に規定された試験の手順及び制限事項を完全に遵守する意思及び能力がある者	－	治験実施計画書に規定された試験の手順及び制限事項を完全に遵守する意思及び能力がある者
	－	－	ベースライン時に組織侵襲性 CMV 感染症の診断に必要な検体（生検等）を提供する意思があると治験担当医師が判断する者

表 2.7.3.3-1　有効性評価に用いた主な臨床試験の選択基準・除外基準（続き）

試験番号	TAK-620-3001 試験	SHP620-202 試験	SHP620-303 試験
選択基準(続き)	－	治験担当医師により、TAK-620 が CMV 以外のヘルペスウイルス感染症(単純ヘルペスウイルス(1 型又は 2 型)、水痘帯状疱疹ウイルス等）に対して in vitro で活性がないことを念頭に置き、これらの予防が、治験実施医療機関のガイドライン又は標準的な方法に従って適切か評価された者	－
除外基準	スクリーニング時及び Visit 2/Day 0 の投与前に、治験担当医師の評価により、中枢神経系組織侵襲性 CMV 感染症又は CMV 網膜炎を有する者	－	網膜（CMV 網膜炎等）を含む中枢神経系組織侵襲性 CMV 感染症を有する者
	治験薬の投与開始時にバルガンシクロビル、ガンシクロビル、ホスカルネット、又はレテルモビルの投与を受けているか、8 週間の投与期間中にこれらの薬剤のうち 1 剤が必要である者。レテルモビル投与中の被験者は、治験薬の初回投与の 3 日前に中止する。ガンシクロビル、バルガンシクロビル及びホスカルネットは、治験薬の初回投与前に中止する。	治験薬の投与開始時にガンシクロビル、バルガンシクロビル、ホスカルネット、cidofovir、CMV 免疫グロブリン、レフルノミド、artesunate 又は抗 CMV 活性を有する治験薬（未承認薬）を投与中の者。cidofovir、CMV 免疫グロブリン、レフルノミドは治験薬の投与開始 14 日前までに中止する。	・試験治療開始時に CMV 以外の疾患に対してガンシクロビル、バルガンシクロビル、ホスカルネット又は cidofovir の投与が必要又は CMV 感染に対して TAK-620 の併用が必要である者。試験治療で同じ抗ウイルス薬（ガンシクロビル、バルガンシクロビル又はホスカルネット）を継続しない場合、試験治療の初回投与前に中止する。cidofovir が投与されており、治験担当医師により他の抗 CMV 薬が割り当てられた場合、Visit 2/ Day 0 の無作為化及び試験治療の初回投与の少なくとも 14 日前までに中止する。 ・試験治療開始時にレフルノミド、レテルモビル、artesunate を投与中の者。レフルノミドを投与中の被験者は Visit 2/ Day 0 の無作為化及び試験治療の初回投与の少なくとも 14 日前、レテルモビルを投与中の被験者は試験治療の初回投与の少なくとも 3 日前、artesunate を投与中の被験者は試験治療の初回投与前までに中止する。
	－	過去の CMV 治療への不十分なアドヒアランスによる難治性又は抵抗性の CMV 感染と治験担当医師が把握している者	
	治験薬の有効成分又は添加剤に対する既知の過敏症を有する者	－	試験治療の有効成分又は添加剤に対する既知の過敏症を有する者
	治験薬の初回投与前 24 時間以内に、経口投与を妨げる高度の嘔吐、下痢又はその他の高度の胃腸疾患を有する者	登録前 24 時間以内に経口若しくは経腸投与を妨げる高度の嘔吐、下痢又はその他の高度の胃腸疾患を有する者	試験治療の初回投与前 24 時間以内に、経口若しくは経腸投与を妨げる高度の嘔吐、下痢又はその他の高度の胃腸疾患を有する者

表 2.7.3.3-1　有効性評価に用いた主な臨床試験の選択基準・除外基準（続き）

試験番号	TAK-620-3001 試験	SHP620-202 試験	SHP620-303 試験
除外基準(続き)	ベースライン時に血行動態補助のため人工呼吸又は昇圧剤が必要である者	登録時に血行動態補助のため人工呼吸又は昇圧剤が必要である者	
	妊娠中又は授乳中の女性		
	過去に本試験を完了、中止又は脱落した者	－	－
	治験薬の投与開始前 30 日以内に抗 CMV 活性が既知の治験薬（CMV 特異的 T 細胞を含む）を投与された者	－	試験治療開始前 30 日以内に抗 CMV 活性が既知の治験薬を投与された又は治験用 CMV ワクチンを接種した者
	治験薬の投与開始前 30 日以内に未承認薬又は未承認医療機器を使用した者	－	試験治療開始前 30 日以内に未承認薬又は未承認医療機器を使用した者
	試験結果の解釈を妨げる可能性がある、TAK-620 の投与が禁忌となる、又は被験者の安全性や健康を損なう可能性がある、臨床的に問題となる内科的若しくは外科的状態を有すると治験担当医師が判断する者	試験結果の解釈を妨げる可能性がある、TAK-620 の投与が禁忌となる、又は被験者の安全性や健康を損なう可能性がある、臨床的に問題となる内科的若しくは外科的状態を有すると治験担当医師又は治験依頼者が判断する者	試験結果の解釈を妨げる可能性がある、試験治療の投与が禁忌となる、又は被験者の安全性や健康を損なう可能性がある、臨床的に問題となる内科的若しくは外科的状態を有すると治験担当医師が判断する者
	TAK-620 の投与を受けた者	－	TAK-620 の投与を受けた者
	治験実施医療機関又は中央検査機関での検査結果で、スクリーニング時に血清 AST 若しくは ALT が ULN の 5 倍超又は総ビリルビンが ULN の 3.0 倍以上である者（ジルベール症候群が確認されている場合を除く）。	－	治験実施医療機関又は中央検査機関での検査結果で、スクリーニング時に血清 AST 若しくは ALT が ULN の 5 倍超又は総ビリルビンが ULN の 3.0 倍以上である者（ジルベール症候群が確認されている場合を除く）。ただし、生検で CMV 肝炎が確認された被験者は AST 又は ALT が ULN の 5 倍超でも許容する。
	HIV 陽性である者。試験開始前 3 ヵ月以内に HIV 検査の結果が陰性であることが確認されていなければならない。HIV 検査の結果が得られていない場合は、スクリーニング期間中に治験実施医療機関又は中央検査機関で検査する。	－	HIV 陽性である者。試験開始前 3 ヵ月以内に HIV 検査の結果が陰性であることが確認されていなければならない。HIV 検査の結果が得られていない場合は、スクリーニング期間中に治験実施医療機関で検査する。
	活動性の悪性腫瘍を有する者。ただし、黒色腫以外の皮膚癌は除く。治験担当医師の判断により悪性腫瘍（HSCT 又は SOT 施行の原疾患）の再発又は進行の経験が認められる被験者は登録しない。	－	活動性の悪性腫瘍を有する者。ただし、黒色腫以外の皮膚癌は除く。HSCT 被験者は、治験担当医師の判断により悪性腫瘍の再発又は進行が認められる被験者は登録しない。
	急性又は慢性 C 型肝炎を治療中の者	－	急性又は慢性 C 型肝炎を治療中の者
	－	スクリーニング時に Child-Pugh 分類 C の高度の肝機能障害を有する者	－

表 2.7.3.3-1　有効性評価に用いた主な臨床試験の選択基準・除外基準（続き）

試験番号	TAK-620-3001 試験	SHP620-202 試験	SHP620-303 試験
除外基準(続き)	－	予期される生存期間が 6 週間未満の者	－

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、CMV：サイトメガロウイルス、DNA：デオキシリボ核酸、eGFR：推算糸球体濾過量、hCG：ヒト絨毛性ゴナドトロピン、HIV：ヒト免疫不全ウイルス、HSCT：造血幹細胞移植、qPCR：定量的ポリメラーゼ連鎖反応、SOT：固形臓器移植、ULN：基準値上限

2.7.3.3.1.2 被験者の内訳

（1）TAK-620-3001 試験

被験者の内訳を表 2.7.3.3-2 に示した。

41 例に治験薬が投与された。

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

33 例（80.5%）が試験を完了（投与完了の有無を問わず、追跡調査期を完了）し、8 例（19.5%）が試験を中止した。主な試験中止理由は同意撤回（14.6%）であった。

表 2.7.3.3-2　被験者の内訳（TAK-620-3001 試験）

	全体
投与完了例	29 (70.7)
投与中止例	12 (29.3)
中止理由	
有害事象	7 (17.1)
治験依頼者の決定	0
中枢神経系 CMV 感染	0
有効性の欠如	1 (2.4)
追跡不能	0
妊娠	0
同意撤回	1 (2.4)
治験実施計画書からの逸脱	0
治験依頼者による試験中止	0
死亡	0
自発的な中止	0
その他	3 (7.3)
試験完了例	33 (80.5)
試験中止例	8 (19.5)
中止理由	
有害事象	0
治験依頼者の決定	0
中枢神経系 CMV 感染	0
有効性の欠如	0
追跡不能	0
妊娠	0
同意撤回	6 (14.6)
治験実施計画書からの逸脱	0
治験依頼者による試験中止	0
死亡	2 (4.9)
自発的な中止	0
その他	0

例数（%）
総括報告書 Table 14.1.1.2（5.3.5.2-2）から引用

（2）SHP620-202 試験

被験者の内訳を表 2.7.3.3-3 に示した。

120 例が無作為化された。

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

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

試験完了例の割合は、TAK-620 400、800 及び 1,200 mg BID 群でそれぞれ 62.5%、62.5%及び 60.0%であった。主な試験中止理由は死亡であった（TAK-620 400、800 及び 1,200 mg BID 群：それぞれ 25.0%、30.0%及び 25.0%）。次いで医師判断（TAK-620 400、800 及び 1,200 mg BID 群：それぞれ 12.5%、2.5%及び 5.0%）及び自発的な中止（TAK-620 400、800 及び 1,200 mg BID 群：それぞれ 0%、2.5%及び 10.0%）であった。

表 2.7.3.3-3　被験者の内訳（SHP620-202 試験：ITT 解析対象集団）

	TAK-620			
	400 mg BID 群 (N=40)	800 mg BID 群 (N=40)	1,200 mg BID 群 (N=40)	全体 (N=120)
投与完了例	9 (22.5)	7 (17.5)	11 (27.5)	27 (22.5)
投与中止例	31 (77.5)	33 (82.5)	29 (72.5)	93 (77.5)
中止理由				
有害事象	10 (25.0)	15 (37.5)	14 (35.0)	39 (32.5)
有効性の欠如	8 (20.0)	7 (17.5)	6 (15.0)	21 (17.5)
医師判断	4 (10.0)	2 (5.0)	2 (5.0)	8 (6.7)
CMV 感染からの回復	8 (20.0)	9 (22.5)	7 (17.5)	24 (20.0)
自発的な中止	1 (2.5)	0	0	1 (0.8)
試験完了例	25 (62.5)	25 (62.5)	24 (60.0)	74 (61.7)
試験中止例	15 (37.5)	15 (37.5)	16 (40.0)	46 (38.3)
中止理由				
死亡	10 (25.0)	12 (30.0)	10 (25.0)	32 (26.7)
追跡不能	0	1 (2.5)	0	1 (0.8)
医師判断	5 (12.5)	1 (2.5)	2 (5.0)	8 (6.7)
自発的な中止	0	1 (2.5)	4 (10.0)	5 (4.2)

BID：1 日 2 回、CMV：サイトメガロウイルス、ITT：intent-to-treat
例数（%）
総括報告書 Table 11.1.2.1、Table 11.1.2.2（5.3.5.2-1）から引用

（3）SHP620-303 試験

被験者の内訳を図 2.7.3.3-1 に示した。

352 例（TAK-620 群：235 例及び IAT 群：117 例）が無作為化され、350 例（TAK-620 群：234 例及び IAT 群：116 例）に試験治療が投与された。2 例（TAK-620 群及び IAT 群各 1 例）は投与に至らなかった。

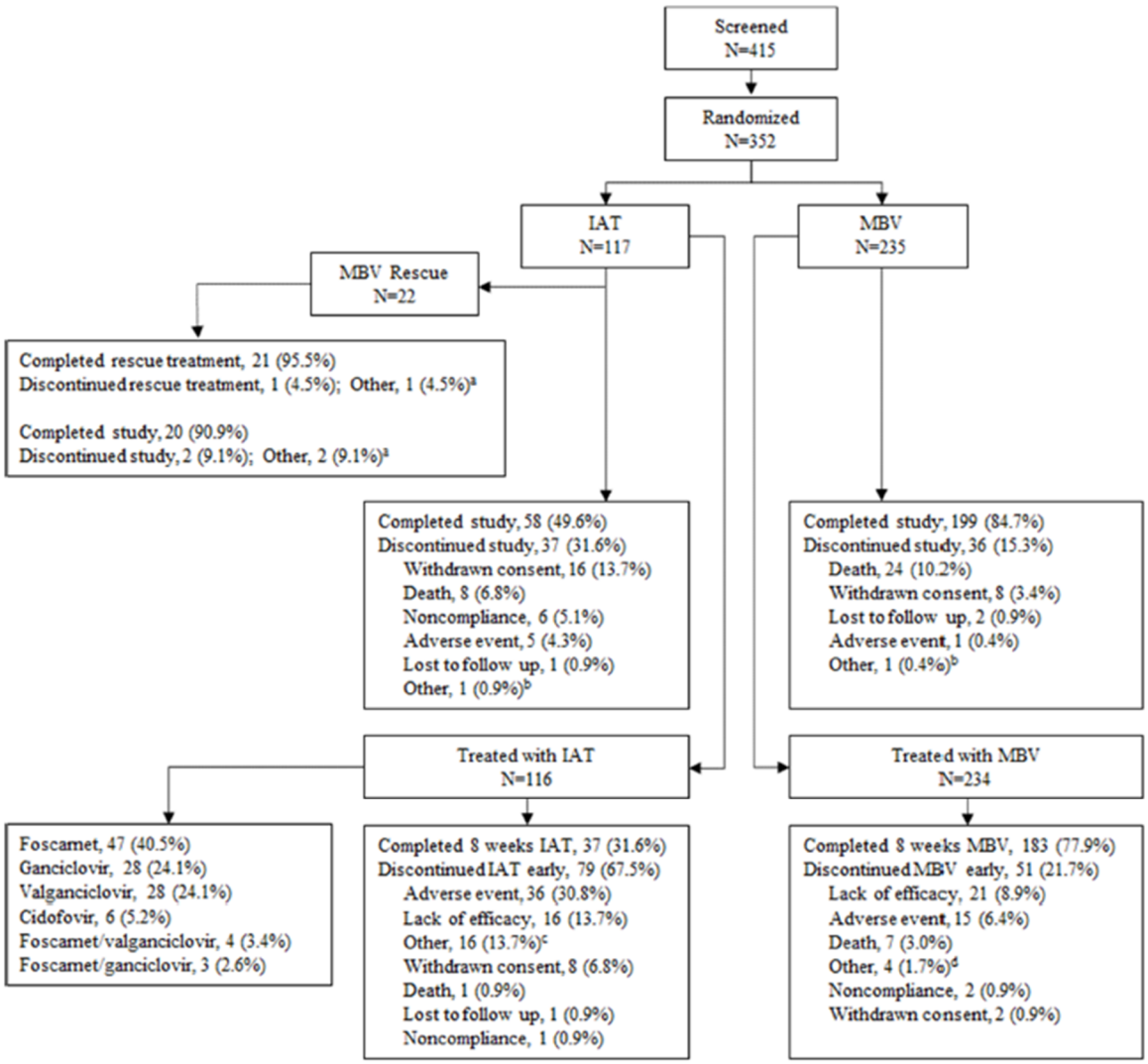
220 例が 8 週間の投与を完了し、130 例が投与を中止した。投与完了例の割合は、TAK-620 群で 77.9%及び IAT 群で 31.6%であり、TAK-620 群が 2 倍以上高かった。主な投与中止理由は有害事象（TAK-620 群：6.4%及び IAT 群：30.8%）であり、IAT 群で約 5 倍高かった。有効性の欠如（TAK-620 群：8.9%及び IAT 群：13.7%）及びその他（TAK-620 群：1.7%及び IAT 群：13.7%）についても IAT 群で高かった。死亡による投与中止は、TAK-620 群で 3.0%及び IAT 群で 0.9%であった。この差は TAK-620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

TAK-620 群では、199 例（84.7%）が試験を完了（投与完了の有無を問わず、追跡調査期を完了）した。TAK-620 群の主な試験中止理由は死亡〔24 例（10.2%）〕であった。

IAT 群では、58 例（49.6%）が試験を完了した。IAT 群の主な試験中止理由は、同意撤回〔16 例（13.7%）〕、死亡〔8 例（6.8%）〕、試験手順／来院又は服薬不遵守〔6 例（5.1%）〕であった。

また、IAT 群の被験者に対しレスキュー療法として 22 例に TAK-620 が投与され、このうち 21 例（95.5%）が 8 週間のレスキュー療法を完了し、20 例（90.9%）が試験を完了した。

試験期間の中央値は、いずれの投与群においても 141 日であった。



CMV：サイトメガロウイルス、IAT：治験担当医師が選択する他の抗 CMV 薬、MBV：TAK-620
a 1 例は治験依頼者の判断により投与及び試験を中止した。1 例は他の都市での入院により試験を中止した。
b 1 例は TAK-620 の投与前に治験担当医師の判断により中止した。1 例は IAT で有効性がみられずレスキュー療法に不適格のため中止した。
c ウイルス量／CMV 消失の低下（及び IAT 継続投与による毒性懸念）9 例、被験者の安全性 3 例、被験者／治験担当医師の要望 2 例、有効性がみられずレスキュー療法に不適格及び末梢部位のカテーテルの問題各 1 例
d TAK-620 群のその他の投与中止理由は、治験担当医師の判断によるレテルモビルへの変更、脳脊髄液からの CMV 検出、誤嚥のリスクがある精神状態の変化を伴う絶食状態及び病勢進行各 1 例
例数（%）
総括報告書 Figure 2（5.3.5.1-2）から引用

図 2.7.3.3-1　被験者の内訳（SHP620-303 試験）

2.7.3.3.1.3 治験対象集団の人口統計学的及びその他の特性

（1）TAK-620-3001 試験

最大の解析対象集団の人口統計学的特性を表 2.7.3.3-4 に示した。

年齢の中央値は、全体で 56.0 歳（範囲：22～68 歳）であった。性別は、男性 48.8%及び女性 51.2%であった。

表 2.7.3.3-4　人口統計学的特性（TAK-620-3001 試験：最大の解析対象集団）

	難治性又は抵抗性 (N=3)	無症候性 (N=38)	全体 (N=41)
年齢（歳）			
平均値（標準偏差）	39.7 (10.69)	55.0 (10.53)	53.9 (11.16)
中央値	3[redacted].0 (3[redacted], 5[redacted])	57.5 (22, 68)	56.0 (22, 68)
（最小値, 最大値）			
性別			
女性	2 (66.7)	19 (50.0)	21 (51.2)
男性	1 (33.3)	19 (50.0)	20 (48.8)
人種			
アメリカインディアン／アラスカ先住民	0	0	0
アジア人	3 (100.0)	38 (100.0)	41 (100.0)
黒人／アフリカ系アメリカ人	0	0	0
ハワイ先住民／その他の太平洋諸島民	0	0	0
白人	0	0	0
人種（アジア人）			
日本人	3 (100.0)	38 (100.0)	41 (100.0)

性別、人種及び人種（アジア人）は例数（%）
総括報告書 Table 14.1.4.1.1、Table 14.1.4.1.1.1、Table 14.1.4.1.1.2（5.3.5.2-2）から引用

最大の解析対象集団の他の基準値特性を表 2.7.3.3-5 に示した。

移植の種類は、全体で HSCT が 87.8%及び SOT が 12.2%であった。

SOT（5 例）の被験者では、直近の移植の種類は腎移植 4 例及び肝移植 1 例であった。いずれの被験者も直近の移植が最初の移植であった。

HSCT（36 例）では、70.7%の被験者は基礎疾患の再発ではなく、初発と関連していた。基礎疾患の 41.5%が急性骨髄性白血病であった。HSCT 前に骨髄破壊的前処置レジメンを受けた被験者は 39.0%であった。63.4%の被験者が、直近の移植が最初の移植であった。

表 2.7.3.3-5　他の基準値特性（TAK-620-3001 試験：最大の解析対象集団）

	難治性又は抵抗性 (N=3)	無症候性 (N=38)	全体 (N=41)
直近の移植の種類			
SOT	1 (33.3)	4 (10.5)	5 (12.2)
心臓	0	0	0
肺	0	0	0
肝臓	0	1 (2.6)	1 (2.4)
膵臓	0	0	0
小腸	0	0	0
腎臓	1 (33.3)	3 (7.9)	4 (9.8)
その他	0	0	0
直近の移植の前の移植歴			
いいえ	1 (33.3)	4 (10.5)	5 (12.2)
はい	0	0	0

表 2.7.3.3-5 他の基準値特性（TAK-620-3001 試験：最大の解析対象集団）（続き）

	難治性又は抵抗性 (N=3)	無症候性 (N=38)	全体 (N=41)
HSCT	2 (66.7)	34 (89.5)	36 (87.8)
基礎疾患			
急性骨髄性白血病	1 (33.3)	16 (42.1)	17 (41.5)
慢性骨髄性白血病	0	1 (2.6)	1 (2.4)
急性リンパ性白血病	0	3 (7.9)	3 (7.3)
非ホジキンリンパ腫	0	4 (10.5)	4 (9.8)
骨髄異形成症候群	1 (33.3)	7 (18.4)	8 (19.5)
その他の骨髄性悪性腫瘍	0	3 (7.9)	3 (7.3)
その他	0	0	0
基礎疾患の再発			
いいえ	2 (66.7)	27 (71.1)	29 (70.7)
はい	0	7 (18.4)	7 (17.1)
自家移植	0	2 (5.3)	2 (4.9)
同種移植	2 (66.7)	32 (84.2)	34 (82.9)
幹細胞源			
骨髄	1 (33.3)	6 (15.8)	7 (17.1)
末梢血幹細胞	1 (33.3)	11 (28.9)	12 (29.3)
臍帯血	0	14 (36.8)	14 (34.1)
その他	0	1 (2.6)	1 (2.4)
ベースラインの移植片の状態			
一部生着化した移植片機能	0	1 (2.6)	1 (2.4)
合併症を伴う移植片機能	0	0	0
移植片機能	2 (66.7)	31 (81.6)	33 (80.5)
前処置の種類			
骨髄破壊的	2 (66.7)	14 (36.8)	16 (39.0)
骨髄非破壊的	0	6 (15.8)	6 (14.6)
強度減弱	0	11 (28.9)	11 (26.8)
該当せず	0	1 (2.6)	1 (2.4)
直近の移植の前の移植歴			
いいえ	2 (66.7)	24 (63.2)	26 (63.4)
はい	0	10 (26.3)	10 (24.4)
急性移植片対宿主病の有無			
有り	1 (33.3)	7 (18.4)	8 (19.5)
無し	2 (66.7)	31 (81.6)	33 (80.5)
慢性移植片対宿主病の有無			
有り	0	4 (10.5)	4 (9.8)
無し	3 (100.0)	34 (89.5)	37 (90.2)

HSCT：造血幹細胞移植、SOT：固形臓器移植
例数（%）
総括報告書 Table 14.1.4.2.1、Table 14.1.4.2.1.1、Table 14.1.4.2.1.2（5.3.5.2-2）から引用

1）現在の CMV 感染

最大の解析対象集団の現在の CMV 感染のベースライン特性を表 2.7.3.3-6 に示した。

移植時の CMV 血清学的状態は、SOT では多くがドナー陽性（D+）/レシピエント陰性（R-）（60.0%）であり、HSCT では多くが D+/レシピエント陽性（R+）（38.9%）又はドナー陰性（D-）/R+（33.3%）であった。被験者の多く（68.3%）は、現在の CMV 感染が初発であった。

ほとんどの被験者（95.1%）は、無症候性 CMV 感染であった。

表 2.7.3.3-6　現在の CMV 感染のベースライン特性（TAK-620-3001 試験：最大の解析対象集団）

	難治性又は抵抗性 (N=3)	無症候性 (N=38)	全体 (N=41)
ベースラインの血漿中 CMV DNA 量（中央検査機関）（IU/mL）			
平均値（標準偏差）	3530.000 (2843.8882)	10874.874 (16436.6584)	10337.444 (15939.1289)
中央値	2610.000	2070.000	2200.000
最小値, 最大値	1260.00, 6720.00	17.25, 72700.00	17.25, 72700.00
カテゴリ別の血漿中 CMV DNA 量（中央検査機関）			
高値（91,000 IU/mL 以上）	0	0	0
中間値（9,100 IU/mL 以上 91,000 IU/mL 未満）	0	13 (34.2)	13 (31.7)
低値（9,100 IU/mL 未満）	3 (100.0)	25 (65 .8)	28 (68.3)
現在の CMV 感染は移植後初発である			
いいえ	0	13 (34.2)	13 (31.7)
はい	3 (100.0)	25 (65.8)	28 (68.3)
現在の CMV 感染			
CMV 症候群（SOT 被験者）	0	0	0
組織侵襲性 CMV 感染症	2 (66.7)	0	2 (4.9)
無症候性 CMV 感染	1 (33.3)	38 (100.0)	39 (95.1)
SOT の CMV 血清学的状態			
ドナー陽性／レシピエント陽性	0	1 (25.0)	1 (20.0)
ドナー陰性／レシピエント陽性	0	0	0
ドナー陽性／レシピエント陰性	1 (100.0)	2 (50.0)	3 (60.0)
ドナー陰性／レシピエント陰性	0	1 (25.0)	1 (20.0)
HSCT の CMV 血清学的状態			
ドナー陽性／レシピエント陽性	2 (100.0)	12 (35.3)	14 (38.9)
ドナー陰性／レシピエント陽性	0	12 (35.3)	12 (33.3)
ドナー陽性／レシピエント陰性	0	4 (11.8)	4 (11.1)
ドナー陰性／レシピエント陰性	0	3 (8.8)	3 (8.3)
欠測	-	3 (8.8)	3 (8.3)
現在の CMV 感染発症から治験薬の初回投与までの日数			
平均値（標準偏差）	43.3 (8, 50)	18.1 (13.75)	19.9 (14.92)
中央値	40.0	15.0	15.0
最小値, 最大値	37, 53	4, 71	4, 71

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、SOT：固形臓器移植
ベースラインの血漿中 CMV DNA 量及び現在の CMV 感染発症から治験薬の初回投与までの日数以外は例数（%）
総括報告書 Table 14.1.4.2.1、Table 14.1.4.2.1.1、Table 14.1.4.2.1.2（5.3.5.2-2）から引用

2）ベースラインの耐性プロファイル

TAK-620 に対する RAS は、UL97 及び UL27 遺伝子であることが知られている。一方、その他の抗 CMV 薬に対する RAS は、一般的に UL97（ガンシクロビル／バルガンシクロビル）及び UL54（ガンシクロビル／バルガンシクロビル及びホスカルネット）遺伝子である。UL97、UL27 及び UL54 遺伝子にマッピングされる RAS を特定するために、ジェノタイピングを実施した。

ベースラインで TAK-620 及び他の抗 CMV 薬に対する耐性を有する被験者はみられなかった（TAK-620-3001 試験総括報告書　Section 14.4 Table 1.1、Table 1.2）。

（2）SHP620-202 試験

ITT-S 解析対象集団の人口統計学的特性及び他の基準値特性を、それぞれ表 2.7.3.3-7 及び表 2.7.3.3-8 に示した。

いずれの投与群も、被験者の多くは男性（約 52%～60%）及び白人（約 77%～80%）であった。年齢の中央値は 55.0 歳（範囲：18～74 歳）であった。ほとんどの被験者（90%）は慢性肝疾患を有していなかった。

移植の種類で層別したため､HSCT 及び SOT の割合は投与群間で同程度であった（TAK-620 群全体でそれぞれ 39%及び 61%）。

最も多く報告された基礎疾患は急性骨髄性白血病（13%）であり、次いで非ホジキンリンパ腫（8%）、糖尿病（8%）、特発性肺線維症（7%）及び急性リンパ性白血病（5%）であった。

移植から治験薬の初回投与までの日数の中央値は、TAK-620 群全体で 230 日（範囲：16 日～29 年）であった。

93%（112/120 例）の被験者が D+及び／又は R+であり、8 例は D-/R-であった。この 8 例の移植から治験薬の初回投与までの日数の中央値は 285 日（範囲：99 日～4 年）であった。

現在の CMV 感染発症から治験薬の初回投与までの日数の中央値は、TAK-620 群全体で 74 日（範囲：13～540 日）であった。

HSCT（47 例）では、62%が末梢血幹細胞移植であった。移植の種類は 40%が骨髄破壊的移植、26%が骨髄非破壊的移植、34%が強度減弱移植であった。

SOT（73 例）の主な移植の種類は、腎移植（41%）、肺移植（27%）、膵移植（15%）及び肝移植（14%）であった。

表 2.7.3.3-7　人口統計学的特性（SHP620-202 試験：ITT-S 解析対象集団）

	TAK-620			
	400 mg BID 群 (N=40)	800 mg BID 群 (N=40)	1,200 mg BID 群 (N=40)	全体 (N=120)
年齢（歳）				
平均値（標準偏差）	52.1 (14.25)	55.4 (14.13)	50.0 (12.96)	52.5 (13.86)
中央値	54.5 (18, 74)	61.0 (19, 74)	50.5 (20, 70)	55.0 (18, 74)
（最小値, 最大値）				
性別				
男性	21 (52.5)	24 (60.0)	24 (60.0)	69 (57.5)
女性	19 (47.5)	16 (40.0)	16 (40.0)	51 (42.5)
人種				
アジア人	2 (5.0)	1 (2.5)	1 (2.5)	4 (3.3)
黒人／アフリカ系アメリカ人	6 (15.0)	8 (20.0)	4 (10.0)	18 (15.0)
ハワイ先住民／その他の太平洋諸島民	0	0	1 (2.5)	1 (0.8)
白人	32 (80.0)	31 (77.5)	32 (80.0)	95 (79.2)
その他	0	0	2 (5.0)	2 (1.7)

BID：1 日 2 回、ITT-S：intent-to-treat safety
性別及び人種は例数（%）
総括報告書 Table 11.1.4.1.1（5.3.5.2-1）から引用

表 2.7.3.3-8 他の基準値特性（SHP620-202 試験：ITT-S 解析対象集団）

	TAK-620			
	400 mg BID 群 (N=40)	800 mg BID 群 (N=40)	1,200 mg BID 群 (N=40)	全体 (N=120)
直近の移植の種類				
HSCT	16 (40.0)	16 (40.0)	15 (37.5)	47 (39.2)
SOT	24 (60.0)	24 (60.0)	25 (62.5)	73 (60.8)
主な基礎疾患（全被験者の 5%以上）				
急性骨髄性白血病	4 (10.0)	6 (15.0)	5 (12.5)	15 (12.5)
非ホジキンリンパ腫	4 (10.0)	2 (5.0)	4 (10.0)	10 (8.3)
糖尿病	3 (7.5)	2 (5.0)	4 (10.0)	9 (7.5)
特発性肺線維症	3 (7.5)	2 (5.0)	3 (7.5)	8 (6.7)
急性リンパ性白血病	2 (5.0)	2 (5.0)	2 (5.0)	6 (5.0)
CMV 血清学的状態				
ドナー陽性／レシピエント陽性	11 (27.5)	7 (17.5)	8 (20.0)	26 (21.7)
ドナー陰性／レシピエント陽性	4 (10.0)	11 (27.5)	9 (22.5)	24 (20.0)
ドナー陽性／レシピエント陰性	20 (50.0)	20 (50.0)	22 (55.0)	62 (51.7)
ドナー陰性／レシピエント陰性	5 (12.5)	2 (5.0)	1 (2.5)	8 (6.7)
移植から治験薬の初回投与までの日数				
平均値（標準偏差）	429.7 (706.95)	420.2 (643.83)	583.2 (1743.78)	477.7 (1140.97)
中央値	244.0	214.0	223.0	230.0
最小値、最大値	16, 4340	46, 3968	27, 10615	16, 10615
現在の CMV 感染発症から治験薬の初回投与までの日数				
平均値（標準偏差）	119.7 (111.22)	113.7 (112.08)	90.8 (79.95)	108.0 (102.09)
中央値（最小値、最大値）	93.5 (16, 540)	73.5 (13, 530)	66.5 (19, 413)	73.5 (13, 540)
カテゴリ別				
1～14 日	0	1 (2.5)	0	1 (0.8)
15～21 日	4 (10.0)	2 (5.0)	3 (7.5)	9 (7.5)
22～28 日	3 (7.5)	6 (15.0)	6 (15.0)	15 (12.5)
29～56 日	4 (10.0)	7 (17.5)	7 (17.5)	18 (15.0)
57～84 日	7 (17.5)	5 (12.5)	9 (22.5)	21 (17.5)
85～182 日	13 (32.5)	12 (30.0)	10 (25.0)	35 (29.2)
183～365 日	7 (17.5)	6 (15.0)	4 (10.0)	17 (14.2)
365 日超	2 (5.0)	1 (2.5)	1 (2.5)	4 (3.3)
治験担当医師によるガンシクロ／バルガンシクロビル又はホスカルネットに対する耐性に関連する CMV 遺伝子変異の報告の有無（登録時）				
はい	22 (55.0)	25 (62.5)	24 (60.0)	71 (59.2)
いいえ	18 (45.0)	15 (37.5)	16 (40.0)	49 (40.8)
治験薬の投与開始時の CMV 感染				
無症候性 CMV 感染	24 (60.0)	26 (65.0)	27 (67.5)	77 (64.2)
症候性 CMV 感染	10 (25.0)	7 (17.5)	10 (25.0)	27 (22.5)
臓器障害を伴う CMV 感染症	6 (15.0)	7 (17.5)	3 (7.5)	16 (13.3)
CMV 肺炎	1 (16.7)	2 (28.6)	0	3 (18.8)
CMV 胃腸炎	5 (83.3)	4 (57.1)	3 (100.0)	12 (75.0)
CMV 肝炎	1 (16.7)	0	0	1 (6.3)
CMV 網膜炎	1 (16.7)	1 (14.3)	0	2 (12.5)

表 2.7.3.3-8 他の基準値特性（SHP620-202 試験：ITT-S 解析対象集団）（続き）

	TAK-620			
	400 mg BID 群 (N=40)	800 mg BID 群 (N=40)	1,200 mg BID 群 (N=40)	全体 (N=120)
HSCT				
幹細胞源				
骨髄	4 (25.0)	3 (18.8)	3 (20.0)	10 (21.3)
末梢血幹細胞	10 (62.5)	12 (75.0)	7 (46.7)	29 (61.7)
臍帯血	2 (12.5)	1 (6.3)	5 (33.3)	8 (17.0)
移植の種類				
骨髄破壊的	8 (50.0)	7 (43.8)	4 (26.7)	19 (40.4)
骨髄非破壊的	4 (25.0)	3 (18.8)	5 (33.3)	12 (25.5)
強度減弱	4 (25.0)	6 (37.5)	6 (40.0)	16 (34.0)
SOT				
移植の種類				
腎臓	9 (37.5)	11 (45.8)	10 (40.0)	30 (41.1)
肺	6 (25.0)	7 (29.2)	7 (28.0)	20 (27.4)
膵臓	5 (20.8)	1 (4.2)	5 (20.0)	11 (15.1)
肝臓	5 (20.8)	2 (8.3)	3 (12.0)	10 (13.7)
心臓	2 (8.3)	2 (8.3)	2 (8.0)	6 (8.2)
小腸	3 (12.5)	1 (4.2)	0	4 (5.5)
その他	2 (8.3)	0	1 (4.0)	3 (4.1)

BID：1 日 2 回、CMV：サイトメガロウイルス、HSCT：造血幹細胞移植、ITT-S：intent-to-treat safety、SOT：固形臓器移植
移植から治験薬の初回投与までの日数及び現在の CMV 感染発症から治験薬の初回投与までの日数（カテゴリ別を除く）以外は例数（%）
総括報告書 Table 11.1.4.2.1.1（5.3.5.2-1）から引用

（3）SHP620-303 試験

無作為化集団の人口統計学的特性を表 2.7.3.3-9 に示した。

人種、民族、身長、体重及び体格指数（BMI）は、投与群間で大きな違いはみられなかった。被験者の多くは白人（75.6%）及び非ヒスパニック／ラテン系（83.2%）であった。年齢の中央値は、TAK-620 群で 57 歳（範囲：19～79 歳）及び IAT 群で 54 歳（範囲：19～77 歳）であり、投与群間で同程度であった。65 歳以上の被験者の割合は、IAT 群と比較して TAK-620 群でやや高かった（TAK-620 群：23.0%及び IAT 群：13.7%）。なお、12 歳以上の被験者を対象としていたが、18 歳未満の被験者はいなかった。TAK-620 群は、IAT 群と比較して男性の割合が高かった（TAK-620 群：63.0%及び IAT 群：55.6%）。

北米、欧州及びアジア太平洋地域の 12 ヵ国 94 施設の被験者が無作為化された。国（治験実施医療機関数）は、米国（34）、フランス（19）、ベルギー（9）、スペイン（8）、ドイツ（6）、オーストラリア（5）、英国（5）、カナダ（4）、クロアチア（1）、デンマーク（1）、イタリア（1）及びシンガポール（1）であった。17 例超が無作為化された治験実施医療機関はなく、被験者の多様性が確保され、特定の治験実施医療機関が結果に影響を及ぼすことはなかった。

地域別では、無作為化された被験者の半数以上（58.2%）が北米の治験実施医療機関であり、各投与群に同程度に割り付けられた。欧州の治験実施医療機関は 38.6%（TAK-620 群：41.3%及び IAT 群：33.3%）、アジアの治験実施医療機関は 3.1%（TAK-620 群：1.7%及び IAT 群：6.0%）であった。

表 2.7.3.3-9　人口統計学的特性（SHP620-303 試験：無作為化集団）

	IAT 群 (N=117)	TAK-620 群 (N=235)	全体 (N=352)
年齢（歳）			
平均値（標準偏差）	51.5 (12.80)	53.8 (13.39)	53.0 (13.22)
中央値	54.0 (19, 77)	57.0 (19, 79)	55.0 (19, 79)
（最小値, 最大値）			
性別			
男性	65 (55.6)	148 (63.0)	213 (60.5)
女性	52 (44.4)	87 (37.0)	139 (39.5)
人種			
白人	87 (74.4)	179 (76.2)	266 (75.6)
黒人／アフリカ系アメリカ人	18 (15.4)	29 (12.3)	47 (13.4)
アジア人	7 (6.0)	9 (3.8)	16 (4.5)
その他	5 (4.3)	16 (6.8)	21 (6.0)
データなし	0	2 (0.9)	2 (0.6)

CMV：サイトメガロウイルス、IAT：治験担当医師が選択する他の抗 CMV 薬
性別、人種は例数（%）
総括報告書 Table 14.1.4.1.1（5.3.5.1-2）から引用

他の基準値特性を表 2.7.3.3-10 に示した。

本試験の対象集団は、CMV 感染／感染症を有する SOT 及び HSCT 患者の疫学を代表するものであり、対象集団に対する結果の一般化が可能であった。本試験では、1 種類以上の抗 CMV 薬に難治性（抵抗性の有無は問わない）である被験者を対象とした。移植の種類別に有効性を評価するに十分な被験者数が含まれていた（HSCT：40.1%及び SOT：59.9%）。ほとんどの被験者は、直近の移植が最初の移植であった（TAK-620 群：87.2%及び IAT 群：83.8%）。移植歴を有する被験者 49 例のうち、55.1%が SOT 歴及び 42.9%が HSCT 歴を有していた。

SOT では、最も多かった直近の移植は腎移植（50.2%）であり、次いで肺移植（29.4%）及び心移植（10.9%）であった。約 90%（TAK-620 群：89.4%及び IAT：88.4%）がベースラインで移植片機能を有しており、約 10%（TAK-620 群：8.5%及び IAT 群：11.6%）が合併症を伴う移植片機能を有していた。

HSCT では、被験者の多く（TAK-620 群：73.1%及び IAT 群：77.1%）は、基礎疾患の再発ではなく、初発と関連していた。基礎疾患の 38.3%が急性骨髄性白血病であり、投与群間で同程度であった。HSCT 前に骨髄破壊的前処置レジメンを受けた被験者の割合は、IAT 群と比較して TAK-620 群で高かった（TAK-620 群：51.5%及び IAT 群：33.3%）。

表 2.7.3.3-10　他の基準値特性（SHP620-303 試験：無作為化集団）

	IAT 群 (N＝117)	TAK-620 群 (N=235)	全体 (N=352)
直近の移植の種類			
SOT	69 (59.0)	142 (60.4)	211 (59.9)
心臓	9 (13.0)	14 (9.9)	23 (10.9)
肺	22 (31.9)	40 (28.2)	62 (29.4)
肝臓	1 (1.4)	6 (4.2)	7 (3.3)
膵臓	0	2 (1.4)	2 (0.9)
小腸	0	1 (0.7)	1 (0.5)
腎臓	32 (46.4)	74 (52.1)	106 (50.2)
多臓器	5 (7.2)	5 (3.5)	10 (4.7)

表 2.7.3.3-10 他の基準値特性（SHP620-303 試験：無作為化集団）（続き）

	IAT 群 (N＝117)	TAK-620 群 (N=235)	全体 (N=352)
HSCT	48 (41.0)	93 (39.6)	141 (40.1)
自家移植	0	1 (1.1)	1 (0.7)
同種移植	48 (100.0)	92 (98.9)	140 (99.3)
基礎疾患			
急性骨髄性白血病	18 (37.5)	36 (38.7)	54 (38.3)
慢性骨髄性白血病	0	2 (2.2)	2 (1.4)
急性リンパ性白血病	7 (14.6)	12 (12.9)	19 (13.5)
非ホジキンリンパ腫	4 (8.3)	9 (9.7)	13 (9.2)
骨髄異形成症候群	8 (16.7)	11 (11.8)	19 (13.5)
その他の骨髄性悪性腫瘍	1 (2.1)	2 (2.2)	3 (2.1)
その他	10 (20.8)	21 (22.6)	31 (22.0)
ベースラインの移植片の状態			
SOT			
合併症を伴う移植片機能	8 (11.6)	12 (8.5)	20 (9.5)
移植片機能	61 (88.4)	127 (89.4)	188 (89.1)
その他(a)	0	3 (2.1)	3 (1.4)
HSCT			
一部生着化した移植片機能	1 (2.1)	4 (4.3)	5 (3.5)
合併症を伴う移植片機能	5 (10.4)	11 (11.8)	16 (11.3)
移植片機能	42 (87.5)	78 (83.9)	120 (85.1)
急性移植片対宿主病の有無			
いいえ	109 (93.2)	212 (90.2)	321 (91.2)
はい	8 (6.8)	23 (9.8)	31 (8.8)
慢性移植片対宿主病の有無			
いいえ	112 (95.7)	229 (97.4)	341 (96.9)
はい	5 (4.3)	6 (2.6)	11 (3.1)
腎機能障害			
無し	39 (33.3)	81 (34.5)	120 (34.1)
軽度	42 (35.9)	71 (30.2)	113 (32.1)
中等度	22 (18.8)	60 (25.5)	82 (23.3)
高度	3 (2.6)	8 (3.4)	11 (3.1)
欠測	11 (9.4)	15 (6.4)	26 (7.4)
肝機能障害	107 (91.5)	218 (92.8)	325 (92.3)
無し	3 (2.6)	9 (3.8)	12 (3.4)
Grade 1	3 (2.6)	4 (1.7)	7 (2.0)
Grade 2	0	0	0
Grade 3 又は 4	4 (3.4)	4 (1.7)	8 (2.3)
欠測	107 (91.5)	218 (92.8)	325 (92.3)

表 2.7.3.3-10　他の基準値特性（SHP620-303 試験：無作為化集団）（続き）

	IAT 群 (N＝117)	TAK-620 群 (N=235)	全体 (N=352)
Karnofsky Scale Performance Status	(n=108)	(n=213)	(n=321)
100	22 (18.8)	37 (15.7)	59 (16.8)
90	20 (17.1)	65 (27.7)	85 (24.1)
80	29 (24.8)	39 (16.6)	68 (19.3)
70	26 (22.2)	43 (18.3)	69 (19.6)
60	5 (4.3)	15 (6.4)	20 (5.7)
50	1 (0.9)	5 (2.1)	6 (1.7)
40	3 (2.6)	6 (2.6)	9 (2.6)
30	2 (1.7)	1 (0.4)	3 (0.9)
20	0	2 (0.9)	2 (0.6)
10	0	0	0
0	0	0	0
欠測	9 (7.7)	22 (9.4)	31 (8.8)

CMV：サイトメガロウイルス、HSCT：造血幹細胞移植、IAT：治験担当医師が選択する他の抗 CMV 薬、SOT：固形臓器移植
例数（%）
(a)　移植失敗 5 例及び腎機能安定 1 例を含む
総括報告書 Table 14.1.4.2.1（5.3.5.1-2）から引用

1）現在の CMV 感染

無作為化集団の現在の CMV 感染のベースライン特性を表 2.7.3.3-11 に示した。

層別因子に用いた全血又は血漿の治験実施医療機関又は中央検査機関の CMV DNA 量に加え、ベースラインの CMV DNA 量を中央検査機関で測定した。被験者の多く（67.6%）は、ベースラインの血漿中 CMV DNA 量が低値（9,100 IU/mL 未満）であり、中間値（9,100 IU/dL 以上 91,000 IU/mL 未満）は 26.4%及び高値（91,000 IU/mL 以上）は少数（6.0%）であった。ベースラインの血漿中 CMV DNA 量の中央値は、投与群間で同程度であった（TAK-620 群：3,377 IU/mL 及び IAT 群：2,869 IU/mL）。

SOT ではいずれの投与群においても多くが D+/R-であり（TAK-620 群：84.5%及び IAT 群：81.2%）、HSCT では D-/R+又は D+/R+であった。被験者の多くは、現在の CMV 感染が移植後初発であった。

ほとんどの被験者（TAK-620 群：91.1%及び IAT 群：93.2%）は、ベースラインで組織侵襲性 CMV 感染症又は CMV 症候群を有していなかった（エンドポイント判定委員会の評価）。症候性 CMV 感染の被験者 29 例のうち、17 例（58.6%）は CMV 症候群（SOT 被験者）であった〔TAK-620 群：47.6%（10/21 例）及び IAT 群：87.5%（7/8 例）〕。組織侵襲性 CMV 感染症は TAK-620 群で 57.1%（12/21 例）及び IAT 群で 12.5%（1/8 例）であった。TAK-620 群 1 例は組織侵襲性 CMV 感染症及び CMV 症候群を併発していた。

表 2.7.3.3-11 現在の CMV 感染のベースライン特性（SHP620-303 試験：無作為化集団）

	IAT 群 (N=117)	TAK-620 群 (N=235)	全体 (N=352)
ベースラインの血漿中 CMV DNA 量（中央検査機関）（IU/mL）			
平均値（標準偏差）	88171.8 (595022.17)	52921.6 (335894.69)	64638.3 (438750.25)
中央値	2869.0	3377.0	3237.5
最小値, 最大値	69, 6191784	69, 4730375	69, 6191784
カテゴリ別の血漿中 CMV DNA 量（中央検査機関）			
低値	85 (72.6)	153 (65.1)	238 (67.6)
中間値	25 (21.4)	68 (28.9)	93 (26.4)
高値	7 (6.0)	14 (6.0)	21 (6.0)
現在の CMV 感染（治験担当医師の評価）			
CMV 症候群（SOT 被験者）	10 (8.5)	16 (6.8)	26 (7.4)
組織侵襲性 CMV 感染症	4 (3.4)	18 (7.7)	22 (6.3)
無症候性 CMV 感染	103 (88.0)	201 (85.5)	304 (86.4)
ベースラインの症候性 CMV 感染（エンドポイント判定委員会）			
いいえ	109 (93.2)	214 (91.1)	323 (91.8)
はい	8 (6.8)	21 (8.9)	29 (8.2)
CMV 症候群（SOT 被験者）	7 (87.5)	10 (47.6)	17 (58.6)
組織侵襲性 CMV 感染症	1 (12.5)	12 (57.1)	13 (44.8)
SOT の CMV 血清学的状態			
ドナー陽性／レシピエント陽性	8 (11.6)	11 (7.7)	19 (9.0)
ドナー陰性／レシピエント陽性	1 (1.4)	3 (2.1)	4 (1.9)
ドナー陽性／レシピエント陰性	56 (81.2)	120 (84.5)	176 (83.4)
ドナー陰性／レシピエント陰性	3 (4.3)	7 (4.9)	10 (4.7)
欠測	1 (1.4)	1 (0.7)	2 (0.9)
HSCT の CMV 血清学的状態			
ドナー陽性／レシピエント陽性	17 (35.4)	42 (45.2)	59 (41.8)
ドナー陰性／レシピエント陽性	26 (54.2)	39 (41.9)	65 (46.1)
ドナー陽性／レシピエント陰性	3 (6.3)	6 (6.5)	9 (6.4)
ドナー陰性／レシピエント陰性	1 (2.1)	5 (5.4)	6 (4.3)
欠測	1 (2.1)	1 (1.1)	2 (1.4)
CMV 予防薬の使用歴の有無			
いいえ	72 (61.5)	135 (57.4)	207 (58.8)
はい	45 (38.5)	100 (42.6)	145 (41.2)
現在の CMV 感染が移植後初発である			
いいえ	39 (33.3)	73 (31.1)	112 (31.8)
はい	78 (66.7)	162 (68.9)	240 (68.2)
ウイルス学的検査に基づく現在の CMV 感染発症から初回投与までの日数			
平均値（標準偏差）	63.4 (58.16)	70.5 (85.53)	68.2 (77.50)
中央値	40.0	38.0	39.0
最小値, 最大値	3, 312	3, 716	3, 716

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

ベースラインの血漿中 CMV DNA 量及びウイルス学的検査に基づく現在の CMV 感染発症から初回投与までの日数以外は例数（%）

総括報告書 Table 14.1.4.2.1（5.3.5.1-2）から引用

2）ベースラインの耐性プロファイル

IAT に対する RAS は、一般的に UL97（ガンシクロビル／バルガンシクロビル）及び UL54（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）遺伝子であることが知られている。一方、TAK-620 に対する RAS は、UL97 及び UL27 遺伝子である。UL97、UL54 及び UL27 遺伝子にマッピングされる RAS を特定するために、ジェノタイピングを実施した。その結果、ベースラインでは、被験者の半数以上がガンシクロビル、ホスカルネット及び／又は cidofovir の 1 種類以上に耐性を有することが知られている RAS を 1 つ以上有していた（TAK-620 群：51.7%及び IAT 群：60.3%）（SHP620-303 試験 Resistance Report Amendment 1 Appendix 6、Table 1.1.1）。TAK-620 に対する耐性を有することが知られている RAS を有していた被験者は 4 例であった〔TAK-620 群：1 例（0.4%）及び IAT 群：3 例（2.6%）〕（SHP620-303 試験 Resistance Report Amendment 1 Appendix 6、Table 2.1.1）。

IAT 群の被験者に対して IAT を選択する際、治験担当医師は、利用可能なすべての情報を用いて最善の薬剤又は併用療法を選択した。したがって、無作為化時にはすべての被験者が直近に使用した抗 CMV 薬に対して難治性であったものの、IAT 群の被験者には、現在のウイルスが耐性を示す IAT 治療に割り当てられた被験者と、現在のウイルスが感受性を示す IAT 治療に割り当てられた被験者の両方が含まれた。

修正無作為化集団のベースラインのジェノタイピング結果を表 2.7.3.3-12 に示した。

ガンシクロビル／バルガンシクロビルに対する耐性を有することが知られている RAS を 1 つ以上有する被験者の約半数が、ガンシクロビル／バルガンシクロビルを投与されたため、試験期間中のガンシクロビル／バルガンシクロビル投与に対する反応は、ベースラインの耐性プロファイルに影響された可能性がある。ベースラインでホスカルネット又は cidofovir に耐性を示した被験者はガンシクロビル／バルガンシクロビルと比較して少なかった。ガンシクロビル／バルガンシクロビルとは異なり、ホスカルネット又は cidofovir に対する耐性を有することが知られている RAS を有する被験者に対しては、通常、治験担当医師は IAT として異なる抗 CMV 薬を処方した。

表 2.7.3.3-12　ベースラインのジェノタイピング結果（SHP620-303 試験：修正無作為化集団）

耐性	TAK-620 群	IAT 群	IAT の種類			
			ガンシクロビル／バルガンシクロビル	ホスカルネット	cidofovir	ガンシクロビル／バルガンシクロビル／ホスカルネット
	（N=234）	（N=116）	（N=56）	（N=47）	（N=6）	（N=7）
ガンシクロビル／バルガンシクロビル	121 (51.7)	68 (58.6)	31 (55.4)	30 (63.8)	4 (66.7)	3 (42.9)
ホスカルネット	10 (4.3)	8 (6.9)	6 (10.7)	0	1 (16.7)	1 (14.3)
cidofovir	34 (14.5)	17 (14.7)	11 (19.6)	4 (8.5)	1 (16.7)	1 (14.3)

CMV：サイトメガロウイルス、IAT：治験担当医師が選択する他の抗 CMV 薬
例数（%）
Resistance Report Amendment 1 Appendix 6、Table 1.1.4（5.3.5.4-1）から引用

（4）試験間の比較

有効性評価に用いた主な臨床試験（TAK-620-3001 試験、SHP620-202 試験及び SHP620-303 試験）について、人種を除き主な人口統計学的特性に大きな違いはなかった。移植の種類

（HSCT、SOT）は、TAK-620-3001 試験ではほとんどが HSCT であったのに対し、SHP620-202 試験及び SHP620-303 試験では SOT の割合が高かった。SOT の被験者では、いずれの試験においても腎移植が最も多かった。SHP620-202 試験では既存の抗 CMV 治療に難治性又は抵抗性の被験者及び SHP620-303 試験では難治性（抵抗性の有無は問わない）の被験者を対象としたが、TAK-620-3001 試験は無症候性の被験者及び難治性又は抵抗性の被験者を対象とし、無症候性の被験者は 38 例及び難治性又は抵抗性の被験者は 3 例であった。

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 CMV 血症消失

SHP620-202 試験では投与開始後 6 週以内の CMV 血症消失を評価したが、TAK-620-3001 試験及び SHP620-303 試験では投与完了の有無を問わず、Week 8 終了時の CMV 血症消失を評価した。

Week 8 終了時に CMV 血症消失を達成した割合は、TAK-620-3001 試験の難治性又は抵抗性の被験者では 33.3%（表 2.7.3.2-1）及び SHP620-303 試験の TAK-620 群では 55.7%（表 2.7.3.2-8）であった。

また、Week 8 までに CMV 血症消失を達成した割合は、TAK-620-3001 試験の難治性又は抵抗性の被験者では 66.7%（表 2.7.3.2-3）及び SHP620-303 試験の TAK-620 群では 74.0%（表 2.7.3.2-9）であった。なお、SHP620-202 試験の 6 週以内の CMV 血症消失を達成した割合は、400 mg BID 群では 70.0%（表 2.7.3.2-5）であった。

2.7.3.3.2.2 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

Week 8 終了時に達成した CMV 血症消失及び感染症状コントロールの Week 16 までの治療効果の維持について、奏効率は TAK-620-3001 試験の難治性又は抵抗性の被験者では 33.3%（表 2.7.3.2-2）及び SHP620-303 試験の TAK-620 群では 18.7%（表 2.7.3.2-10）であった。

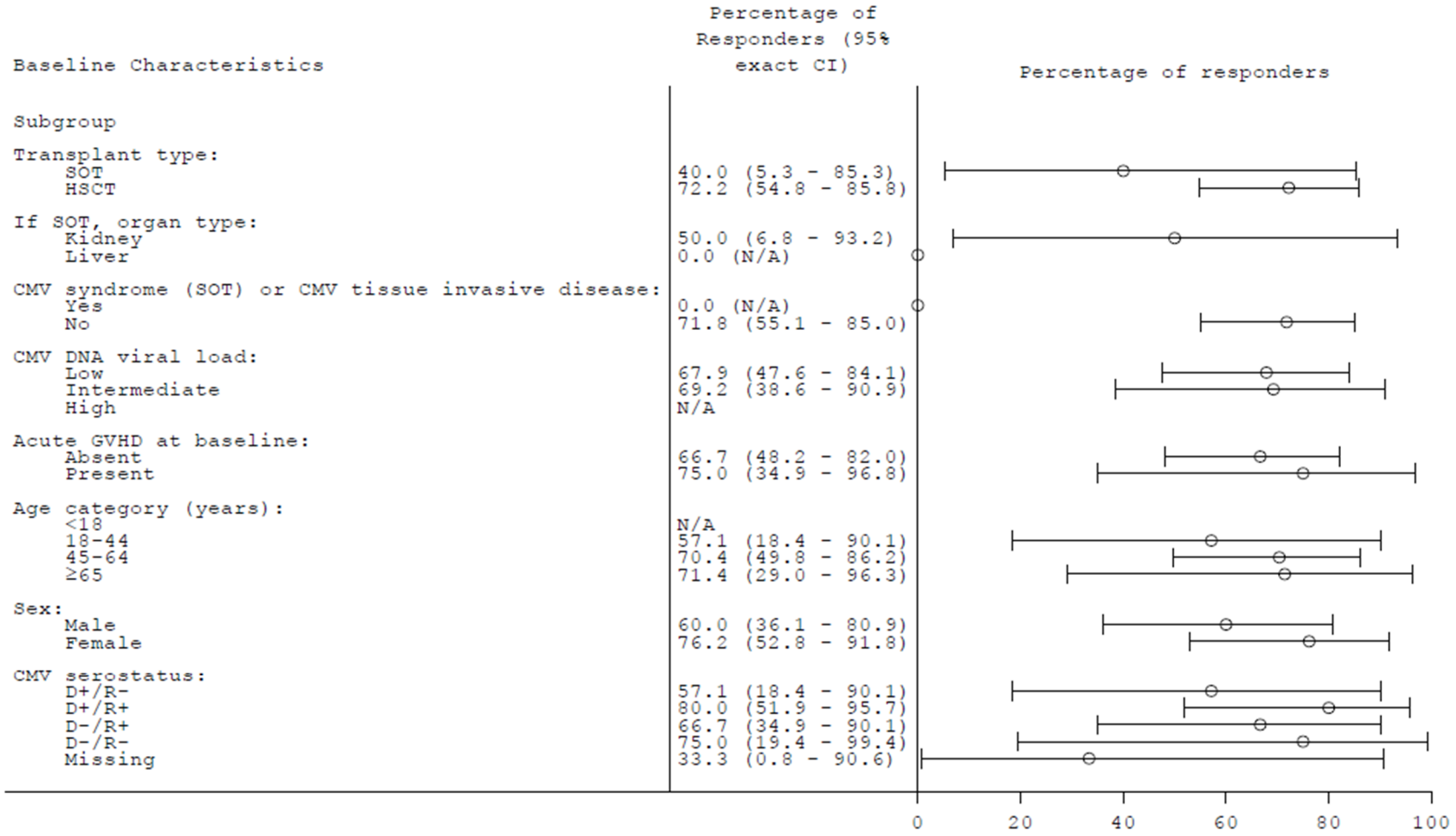
TAK-620-3001 試験の難治性又は抵抗性の被験者は 3 例と限られることから、結果の比較には限界があるものの、Week 8 終了時の CMV 血症消失並びに Week 8 終了時に達成した CMV 血症消失及び感染症状コントロールの Week 16 までの治療効果の維持において、SHP620-303 試験及び SHP620-202 試験と SHP620-3001 試験で大きく異なる結果ではなかったことから、日本人においても同様の有効性が期待されると考えられた。

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

2.7.3.3.3.1 TAK-620-3001 試験

主要評価項目である Week 8 終了時の CMV 血症消失の部分集団解析結果を図 2.7.3.3-2 に示した。

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



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

総括報告書 Figure 14.2.1（5.3.5.2-2）から引用

図 2.7.3.3-2　Week 8 終了時の CMV 血症消失の部分集団解析結果（TAK-620-3001 試験：最大の解析対象集団）

2.7.3.3.3.2 SHP620-303 試験

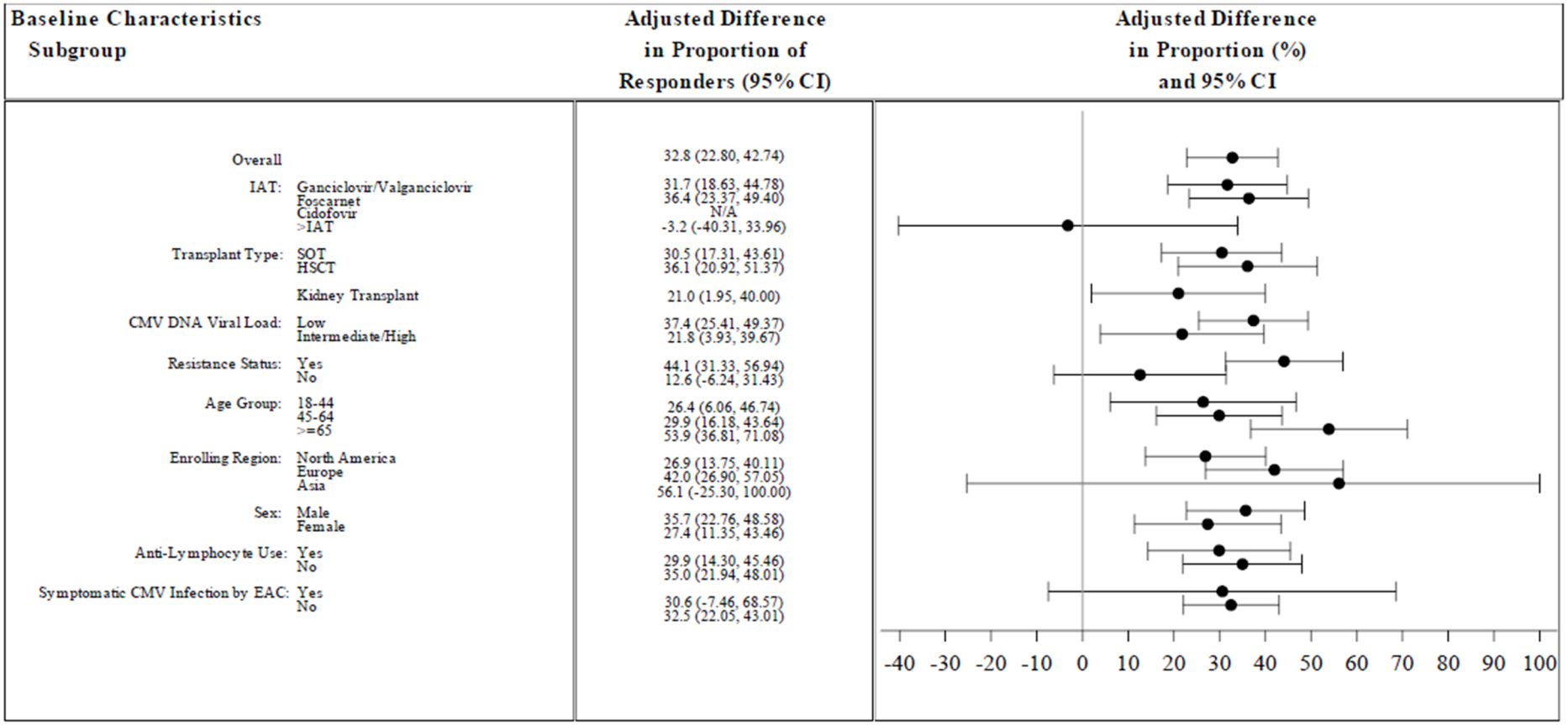
（1）Week 8 終了時の CMV 血症消失

主要評価項目である Week 8 終了時の CMV 血症消失の部分集団解析結果及び SOT の種類別の Week 8 終了時の CMV 血症消失を、それぞれ図 2.7.3.3-3 及び図 2.7.3.3-4 に示した。

部分集団解析の結果は、主要評価項目の結果と概ね一致していた。

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

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



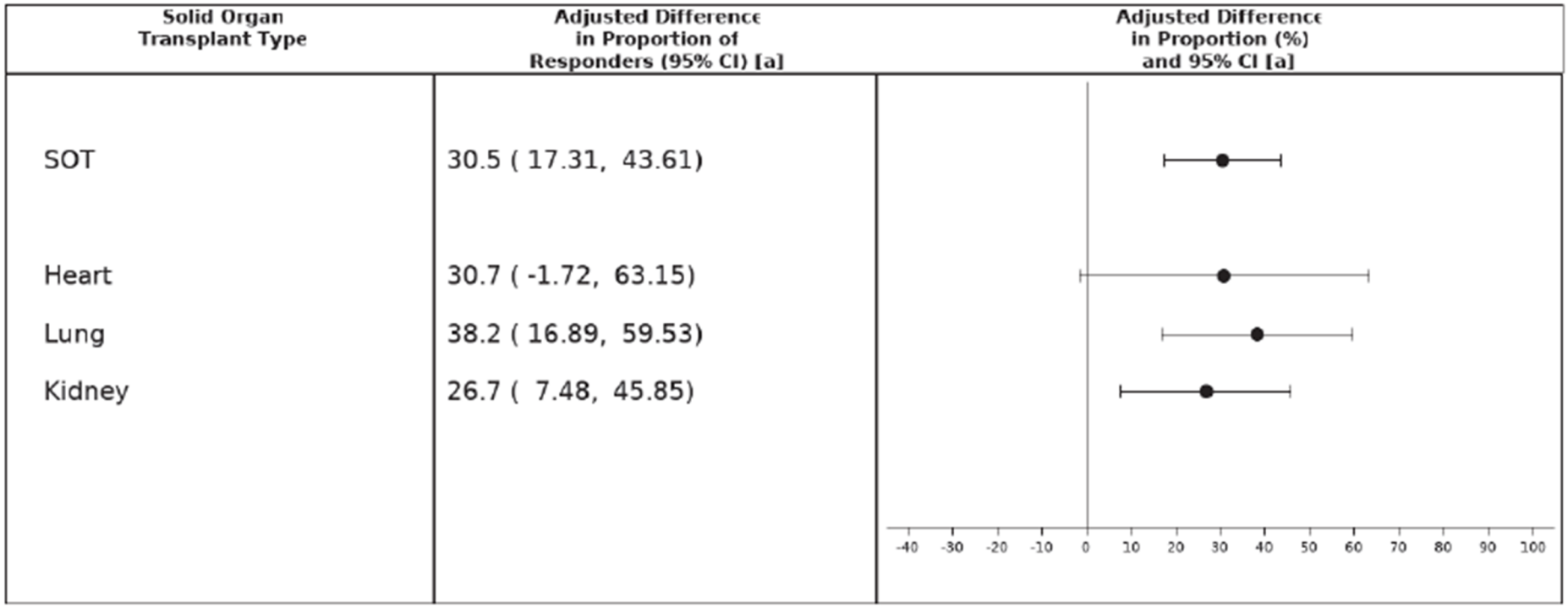
CI：信頼区間、CMV：サイトメガロウイルス、DNA：デオキシリボ核酸、EAC：エンドポイント判定委員会、HSCT：造血幹細胞移植、IAT：治験担当医師が選択する他の抗 CMV 薬、N/A：該当せず、SOT：固形臓器移植

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

腎移植は、直近の移植の種類が腎移植又は腎臓及び他の臓器の移植を含む。

総括報告書 Figure 14.2.1.1（5.3.5.1-2）

図 2.7.3.3-3　Week 8 終了時の CMV 血症消失の部分集団解析結果（SHP620-303 試験：無作為化集団）



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、IAT：治験担当医師が選択する他の抗 CMV 薬、SOT：固形臓器移植

(a) Cochran-Mantel-Haenszel 法を用いて、ベースラインの血漿中 CMV DNA 量を調整した後の調整済みの割合の差（TAK-620 群-IAT 群）及び 95%信頼区間を算出し、均一性が満たされている場合に使用した。均一性が満たされない場合は、最小リスクウェイト法を用いた。

例数が 20 例超の臓器のみ示した。

移植の種類は直近の移植臓器を示した。

総括報告書 Auxiliary Figure 14.2.1.1a（5.3.5.1-2）から引用

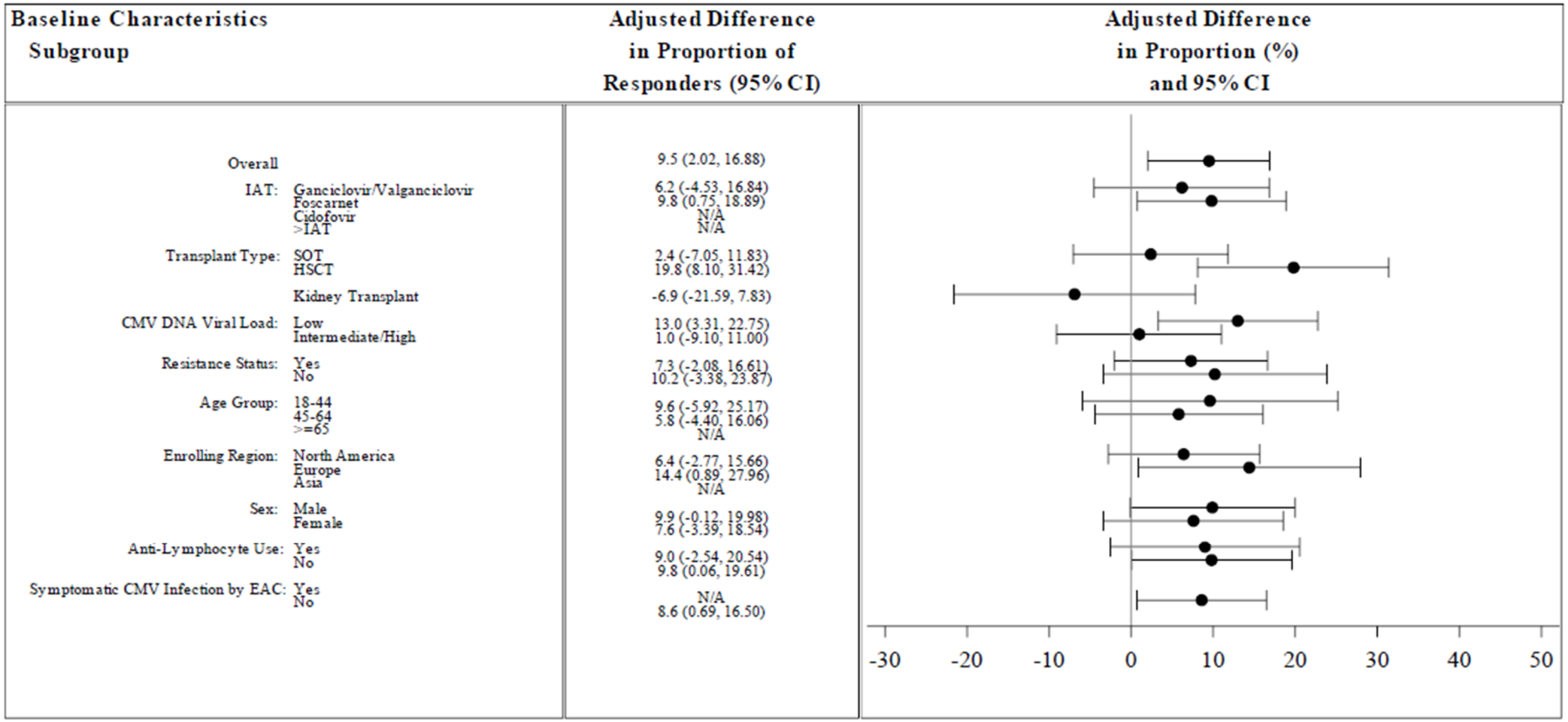
図 2.7.3.3-4　SOT の種類別の Week 8 終了時の CMV 血症消失（SHP620-303 試験：無作為化集団）

（2）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

主要な副次評価項目である Week 8 終了時に達成した CMV 血症消失及び感染症状コントロールの Week 16 までの治療効果の維持の部分集団解析結果を図 2.7.3.3-5 に示した。

主要な副次評価項目では、いずれの投与群においてもレスポンダーの割合が少なかったため、部分集団解析結果の解釈には限界があったが、TAK-620 が IAT よりも有益である傾向がみられた。

これらの結果は、SHP620-303 試験の結果の頑健性及び内部一貫性をさらに裏付けるものであった。



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

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

総括報告書 Figure 14.2.2.1（5.3.5.1-2）から引用

図 2.7.3.3-5　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部分集団解析結果
（SHP620-303 試験：無作為化集団）

2.7.3.4 推奨用法及び用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1 用法及び用量

TAK-620 の用法及び用量（案）を以下のとおり設定した。

通常、成人にはマリバビルとして 1 回 400 mg を 1 日 2 回経口投与する。

2.7.3.4.2 用法及び用量の設定根拠

（1）有効性及び安全性

CMV 臨床分離株に対するプラーク減少試験で得られた in vitro の 50%有効濃度（EC_{50}）の平均値は、in vitro と血漿中のタンパク結合率を考慮しており、CMV 治療の初期目標としての TAK-620 の C_{trough} は 6 µg/mL 以上と推定された。海外第 2 相予防投与試験（1263-200 試験）において、HSCT 患者に TAK-620 400 mg BID を投与したとき、目標とする C_{trough}（6 µg/mL）を概ね達成し、400 mg BID は最小有効用量に近いと考えられたことから、SHP620-202 試験及び SHP620-203 試験では、400、800 及び 1,200 mg BID の 3 用量を選択した。

有効性について、SHP620-202 試験では、投与開始後 6 週以内に CMV 血症消失を達成した割合は、TAK-620 400、800 及び 1,200 mg BID 群でそれぞれ 70.0%、62.5%及び 67.5%で、投与群間で同程度であり、400 mg BID を超える用量でより高い有効性を示さなかった（2.7.3.2.2（1））。無症候性 CMV 感染を対象とした SHP620-203 試験でも同様に、投与開始後 6 週以内に CMV 血症消失を達成した割合は TAK-620 400、800 及び 1,200 mg BID 群でそれぞれ 77.5%、82.5%及び 71.8%であり、投与群間で同程度であった（2.7.6.20）。

安全性について、SHP620-202 試験及び SHP620-203 試験のいずれでもよくみられた TEAE は、味覚異常、悪心、嘔吐、下痢及び免疫抑制剤濃度増加等であった。SHP620-202 試験では、味覚異常の発現頻度は、TAK-620 400、800 及び 1,200 mg BID 群でそれぞれ 60.0%（24/40 例）、62.5%（25/40 例）及び 72.5%（29/40 例）であった（2.7.4.2.1.2（2））。免疫抑制剤濃度増加の発現頻度は、SHP620-202 試験では TAK-620 400、800 及び 1,200 mg BID 群でそれぞれ 10.0%（4/40 例）、5.0%（2/40 例）及び 15.0%（6/40 例）（2.7.4.2.1.2（2））、SHP620-203 試験ではそれぞれ 5.0%（2/40 例）、5.0%（2/40 例）及び 15.4%（6/39 例）であり（2.7.6.20）、いずれの試験においても最高用量で最も多くみられた。

以上のことから、第 3 相試験の用量として 400 mg BID が適切であると考えられた。

SHP620-303 試験及び TAK-620-3001 試験は 400 mg BID の用量で実施し、SHP620-303 試験では有効性及び良好な安全性プロファイルが確認され、TAK-620-3001 試験の結果はそれらと大きく異なるものではなかった（2.7.3.2、2.7.4.2）。

（2）薬物動態

母集団薬物動態／薬力学的アプローチを用いて曝露－有効性を評価した（2.7.2.3.4.1）。

SHP620-202 試験及び SHP620-203 試験の有効性評価項目である、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 量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 再発までの期間において、統計学的に有意な曝露－反応関係は認められず、400～1,200 mg BID を投与したときの定常状態における TAK-620 の曝露量と有効性評価項目の間に明らかな相関は認められなかった。第 2 相試験において、TAK-620 400 mg BID は 800 及び 1,200 mg BID と同様の効

果が期待され、1,200 mg BID まで用量制限毒性がみられなかったことから、第 3 相試験は 400 mg BID で有効性及び安全性を評価することとした。

SHP620-303 試験の曝露－有効性解析の結果、TAK-620 の AUC_{ss} と主要評価項目及び主要な副次評価項目との間に負の相関が認められたが、ロジスティック回帰によるオッズ比が 1 に近いことから、TAK-620 の AUC_{ss} と主要評価項目及び主要な副次評価項目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。

母集団薬物解析において、移植患者に 400 mg BID を投与したときの C_{trough} が EC_{50} の平均値（約 3～4 μg/mL）に近かったことから、CMV 治療の用量として 400 mg BID が適切であることがさらに裏付けられた（2.7.2.3.4.3（1））。

日本人の薬物動態について、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）の結果、日本人及び白人被験者の薬物動態に臨床的に意味のある差は認められなかった（2.7.2.2.1.1）。

食事の影響について、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）の結果、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（2.7.1.3.4）。

以上より、用法及び用量は「1 回 400 mg を 1 日 2 回」とし、投与時期（食事の有無）について設定しなかった。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

SHP620-303 試験では、免疫抑制状態にある患者集団において長期間のウイルス抑制が必要であることを考慮し、投与期間を 8 週間とした。第 2 相試験では 8 週間を超える投与期間及びより高用量での安全性を評価したが、持続的なウイルス抑制を評価するために 8 週間の投与期間は十分であり、また、第 3 相試験では血液毒性及び腎毒性を有する既存の抗 CMV 薬を対照薬として用いるため、8 週間の投与期間が妥当であると考えられた。

SHP620-303 試験では、Week 8 終了時に CMV 血症消失及び感染症状コントロールを達成し、Week 12 及び 20 まで治療効果を維持した割合は、追跡調査期間の長さにかかわらず、TAK-620 群は IAT 群の約 2 倍高かった。奏効率は Week 8 の試験治療終了時から Week 12 までに TAK-620 群で 55.7%から 22.6%、IAT 群で 23.9%から 10.3%に減少し、いずれの投与群においてもこの期間に治療効果が最も低下した。Week 12 から Week 20 までの治療効果の低下はわずかであった（2.7.3.2.3（3）1））。

第 2 相試験では、血漿中 CMV DNA 量が定量下限未満の割合について、追跡調査期間も含めて評価した。SHP620-202 試験では、血漿中 CMV DNA 量が定量下限未満の割合は、TAK-620 400 mg BID 群では Week 6 でプラトーに達し、6 週間を超える投与では、血漿中 CMV DNA 量が定量下限未満の割合は増加しないと考えられた（2.7.3.2.3（3）2））。SHP620-203 試験では、血漿中 CMV DNA 量が定量下限未満の割合は、Week 3～12 まで TAK-620 群とバルガンシクロビル群で同程度であった。追跡調査期間（投与後 Week 1～12）では、バルガンシクロビル群と比較して TAK-620 群で数値的に高かったが、追跡調査期中に他の抗ウイルス療法を受けた被験者も含まれるため、結果の解釈が困難であった（SHP620-203 試験総括報告書 9.2.2.2 項）。

TAK-620 の有効性の持続は、主要評価項目で Week 8 終了時の CMV 血症消失を達成した被験者の治療を要する再発の結果からも裏付けられた。この解析では、Week 8 に投与を完了した被験者、及び Week 8 より前に投与を中止し、Week 8 終了時の評価の前に抗 CMV 薬の代替治療を開始しなかった被験者を対象とした。SHP620-303 試験における追跡調査期の CMV 再発率は TAK-620 群で 38.6%（71/184 例）及び IAT 群で 21.5%（14/65 例）であり、TAK-620 群で高かったが、臨床的に意味のある再発率（Week 8 以降に再発し、抗 CMV 薬の代替治療を必要とした被験者の割合と定義）は、IAT 群と比較して TAK-620 群で低かった〔TAK-620 群：26.0%（34/131 例）及び IAT 群：35.7%（10/28 例）〕（2.7.3.2.1（2）3））。臨床的に意味のある再発までの期間は、TAK-620 群で約 2 週間～約 11.5 週間（中央値：20.5 日、範囲：13.0 日～80.0 日）及び IAT 群で 2 週間～約 5 週間（中央値：22.0 日、範囲：14.0 日～36.0 日）であった（SHP620-303 試験総括報告書　Table 14.2.3.17）。TAK-620-3001 試験の難治性又は抵抗性の被験者では臨床的に意味のある再発は認められなかった。

2.7.3.6 参考文献

[1] Ljungman P, Boeckh M, Hirsch HH, Josephson F, Lundgren J, Nichols G, et al. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant patients for use in clinical trials. Clin Infect Dis. 2017;64:87-91.

2.7.3.7 付録

該当なし。

目次

略号一覧表 4
2.7.4 臨床的安全性 6
2.7.4.1 医薬品への曝露 6
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 6
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 10
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 13
2.7.4.2 有害事象 18
2.7.4.2.1 有害事象の解析 18
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 52
2.7.4.3 臨床検査値の評価 52
2.7.4.3.1 TAK-620-3001 試験 52
2.7.4.3.2 SHP620-202 試験 54
2.7.4.3.3 SHP620-303 試験 54
2.7.4.3.4 尿検査 58
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 58
2.7.4.4.1 バイタルサイン 58
2.7.4.4.2 心電図 61
2.7.4.4.3 造血成長因子、血液、血液製剤による治療 64
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 65
2.7.4.5.1 内因性要因 65
2.7.4.5.2 外因性要因 69
2.7.4.5.3 薬物相互作用 70
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 70
2.7.4.5.5 過量投与 70
2.7.4.5.6 薬物乱用 71
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 71
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 71
2.7.4.6 市販後データ 71
2.7.4.7 参考文献 71

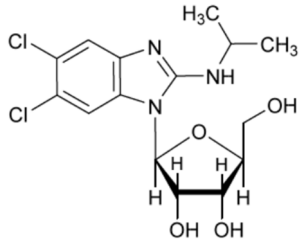
表

表 2.7.4.1-1 安全性評価に用いた主な臨床試験一覧 7
表 2.7.4.1-2 安全性の観察期間及び解析に用いた対象集団（SHP620-303 試験） 10
表 2.7.4.1-3 治験薬の曝露状況（TAK-620-3001 試験：安全性データの解析対象集団） 11
表 2.7.4.1-4 治験薬の曝露状況（SHP620-202 試験：ITT-S 解析対象集団） 12
表 2.7.4.1-5 試験治療の曝露状況（SHP620-303 試験：安全性データの解析対象集団） 13

表 2.7.4.2-1 投与中の観察期間における TEAE の概略（TAK-620-3001 試験：安全性データの解析対象集団） 18
表 2.7.4.2-2 有害事象の概略（SHP620-202 試験：ITT-S 解析対象集団） 19
表 2.7.4.2-3 投与中の観察期間における TEAE の概略（SHP620-303 試験：安全性データの解析対象集団） 21
表 2.7.4.2-4 投与中の観察期間における全体で 5%以上にみられた TEAE（TAK-620-3001 試験：安全性データの解析対象集団） 22
表 2.7.4.2-5 投与中の観察期間における治験薬との因果関係が否定できない TEAE（TAK-620-3001 試験：安全性データの解析対象集団） 23
表 2.7.4.2-6 投与中の観察期間における程度別の TEAE の発現頻度（TAK-620-3001 試験：安全性データの解析対象集団） 24
表 2.7.4.2-7 TAK-620 群全体で 7.5%以上にみられた TEAE（SHP620-202 試験：ITT-S 解析対象集団） 25
表 2.7.4.2-8 TAK-620 群全体で 2 例以上にみられた治験薬との因果関係が否定できない TEAE（SHP620-202 試験：ITT-S 解析対象集団） 26
表 2.7.4.2-9 程度別の TEAE の発現頻度（SHP620-202 試験：ITT-S 解析対象集団） 27
表 2.7.4.2-10 TAK-620 群全体で 2 例以上にみられた程度が最大の TEAE（SHP620-202 試験：ITT-S 解析対象集団） 27
表 2.7.4.2-11 投与中の観察期間におけるいずれかの投与群で 5%以上にみられた TEAE（SHP620-303 試験：安全性データの解析対象集団） 30
表 2.7.4.2-12 投与中の観察期間におけるいずれかの投与群又は IAT の種類で 5%以上にみられた試験治療との因果関係が否定できない TEAE（SHP620-303 試験：安全性データの解析対象集団） 32
表 2.7.4.2-13 死亡に至った有害事象（SHP620-202 試験：ITT-S 解析対象集団） 34
表 2.7.4.2-14 投与中の観察期間における重篤な TEAE（TAK-620-3001 試験：安全性データの解析対象集団） 36
表 2.7.4.2-15 TAK-620 群全体で 2 例以上にみられた重篤な TEAE（SHP620-202 試験：ITT-S 解析対象集団） 37
表 2.7.4.2-16 投与中の観察期間におけるいずれかの投与群で 2 例以上にみられた重篤な TEAE（SHP620-303 試験：安全性データの解析対象集団） 40
表 2.7.4.2-17 投与中の観察期間における治験薬の投与中止に至った TEAE（TAK-620-3001 試験：安全性データの解析対象集団） 42
表 2.7.4.2-18 治験薬の投与中止に至った有害事象（SHP620-202 試験：ITT-S 解析対象集団） 43
表 2.7.4.2-19 治験薬の投与中断に至った有害事象（SHP620-202 試験：ITT-S 解析対象集団） 44
表 2.7.4.2-20 投与中の観察期間におけるいずれかの投与群で 2 例以上にみられた試験治療の投与中止に至った TEAE（SHP620-303 試験：安全性データの解析対象集団） 46

表 2.7.4.3-1 臨床的に意味のある可能性がある検査値異常（血液学的検査、TAK-620-3001 試験：安全性データの解析対象集団） 53
表 2.7.4.3-2 臨床的に意味のある可能性がある選択された検査値異常（治験担当医師による評価）（血液学的検査、SHP620-303 試験：安全性データの解析対象集団） 56
表 2.7.4.3-3 臨床的に意味のある可能性がある検査値異常（治験担当医師による評価）（クレアチニン、SHP620-303 試験：安全性データの解析対象集団） 57
表 2.7.4.4-1 臨床的に意味のある可能性があるバイタルサイン異常値（TAK-620-3001 試験：安全性データの解析対象集団） 59
表 2.7.4.4-2 臨床的に意味のある可能性があるバイタルサイン異常値（SHP620-202 試験：ITT-S 解析対象集団） 60
表 2.7.4.4-3 臨床的に意味のある可能性があるバイタルサイン異常値（SHP620-303 試験：安全性データの解析対象集団） 61
表 2.7.4.4-4 投与中の最終評価時における臨床的に意味のある可能性がある心電図異常（TAK-620-3001 試験：安全性データの解析対象集団） 62
表 2.7.4.4-5 治療下で発現した心電図異常（SHP620-202 試験：ITT-S 解析対象集団） 63
表 2.7.4.4-6 投与中の最終評価時における臨床的に意味のある可能性がある心電図異常（SHP620-303 試験：安全性データの解析対象集団） 64
表 2.7.4.5-1 難治性又は抵抗性の被験者でみられた投与中の観察期間における TEAE（TAK-620-3001 試験：安全性データの解析対象集団） 68

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

略号一覧表（続き）

略号	略していない表現又は説明
ALT	alanine aminotransferase（アラニンアミノトランスフェラーゼ）
AST	aspartate aminotransferase（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）
AUC	area under the plasma concentration-time curve（血漿中濃度－時間曲線下面積）
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）
BID	twice-daily（1 日 2 回）
BMI	body mass index（体格指数）
C_{12}	plasma concentration at nominally 12 hours postdose（投与後 12 時間の血漿中濃度）
C_{max}	maximum observed plasma concentration（最高血漿中濃度）
C_{τ}	concentration at the end of the dosing interval（定常状態における投与前血漿中濃度）
C_{trough}	observed plasma concentration at the end of a dosing interval（血漿中トラフ濃度）
CMV	cytomegalovirus（サイトメガロウイルス）
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events（有害事象共通用語規準）
CYP	cytochrome P450（チトクローム P450）
D-	donor seronegative（ドナー陰性）
D+	donor seropositive（ドナー陽性）
DNA	deoxyribonucleic acid（デオキシリボ核酸）
GGT	γ-glutamyl transferase（γ-グルタミルトランスフェラーゼ）
HSCT	hematopoietic stem cell transplant（造血幹細胞移植）
ITT-S	intent-to-treat safety（－）
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities（ICH 国際医薬用語集）
PBRER	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report（定期的ベネフィット・リスク評価報告）
qPCR	quantitative polymerase chain reaction（定量的ポリメラーゼ連鎖反応）
QTc	corrected QT interval（補正した QT 間隔）
QTcB	QTc calculated using the Bazett correction（Bazett 法で補正した QT 間隔）
QTcF	QTc calculated using the Fridericia correction（Fridericia 法で補正した QT 間隔）
R-	recipient seronegative（レシピエント陰性）
R+	recipient seropositive（レシピエント陽性）
RAS	resistance-associated amino acid substitution（耐性関連アミノ酸置換）
SOT	solid organ transplant（固形臓器移植）
TEAE	treatment-emergent adverse event（試験治療下で発現した有害事象）
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）

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

TAK-620 の安全性評価に用いた主な臨床試験の一覧を表 2.7.4.1-1 に示した。

TAK-620 の安全性は、主に評価資料である日本人の造血幹細胞移植（HSCT）又は固形臓器移植（SOT）患者におけるサイトメガロウイルス（CMV）感染／感染症を対象とした国内第 3 相非盲検試験（TAK-620-3001 試験）、HSCT 又は SOT 患者における既存の抗 CMV 治療に難治性又は抵抗性の CMV 感染／感染症を対象とした海外第 2 相用量設定試験（SHP620-202 試験）及び海外第 3 相非盲検試験（SHP620-303 試験）の試験成績により評価した。

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

表 2.7.4.1-1　安全性評価に用いた主な臨床試験一覧

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

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

2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた主な臨床試験

（1）TAK-620-3001 試験

：**添付資料番号 5.3.5.2-2（評価）**

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

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

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

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

安全性は、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図及び身体所見を評価した。

安全性の観察期間として、投与中の観察期間及び試験全体の観察期間を設定した。投与中の観察期間は治験薬の投与開始時から治験薬の最終投与後 7 日までとし、抗 CMV 薬の代替治療に移行した被験者については、治験薬の投与開始時から治験薬の最終投与後 7 日まで又は抗 CMV 薬の代替治療の開始までのいずれか早い日までとした。試験全体の観察期間は治験薬の投与開始時から試験終了時までとした。

（2）SHP620-202 試験

：**添付資料番号 5.3.5.2-1（評価）**

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

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

少なくとも Week 3 及び 6 にウイルス学的効果が得られている被験者のみ、それぞれ Week 3 及び 6 以降の治験薬投与を継続することとした。Week 6 以降も投与を継続する被験者については、CMV DNA 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 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。

スクリーニング期、最長 24 週間の治験薬投与期及び 12 週間の追跡調査期で構成された。

治験薬の初回投与日（Day 1）から Week 6 まで毎週評価を実施した。Week 6 以降も治験薬投与を継続した被験者は、Week 12 までは 2 週間ごとに評価を実施し、Week 16、20 及び 24 にも評価を実施した。追跡調査は、治験薬の最終投与後の Week 1、4、8 及び 12 に実施した。

安全性は、有害事象、臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）、バイタルサイン、12 誘導心電図及び身体所見を評価した。

（3）SHP620-303 試験

：添付資料番号 5.3.5.1-2（評価）

HSCT 又は SOT 患者における既存の抗 CMV 治療（ガンシクロビル、バルガンシクロビル、ホスカルネット又は cidofovir）に難治性又は抵抗性の CMV 感染／感染症を対象とした、TAK-620 と治験担当医師が選択する他の抗 CMV 薬（以下、IAT）の有効性及び安全性を比較する第 3 相、多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照試験である。

1 種類以上の抗 CMV 薬に対して難治性の被験者（抵抗性の有無は問わない）が本試験への参加の条件であったが、IAT 群に割り付けられた被験者の IAT は、被験者の既往歴及び現在の CMV 感染の治療に対する臨床経過に基づき、治療選択肢についてリスク／ベネフィットを考慮したうえで、4 種類の抗 CMV 薬（ガンシクロビル、バルガンシクロビル、ホスカルネット及び cidofovir）のうち 1 又は 2 種類を治験担当医師が被験者ごとに選択した。したがって、IAT 群には IAT に難治性／抵抗性を示す被験者及び難治性／抵抗性を示さない被験者が含まれ、不均一な集団であった。

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

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。

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

IAT 群ではウイルス血症消失が確認されない及び／又は選択した治療に対する忍容性が低い場合には、治験担当医師の判断により治療を中止することを可能とした。3 週間以上の投与後、臨床的に不耐容の有無にかかわらず、ウイルス学的治療の不成功が明らかになった被験者のみを対象としてメディカルモニターがレスキュー群への移行を評価し、Visit 5/Week 3 からレスキュー群に移行することとした。レスキュー療法では、TAK-620 400 mg BID を 8 週間投与し、12 週間の追跡調査を実施した。TAK-620 レスキュー群に組み入れられた被験者の

試験期間は、最長 2 週間のスクリーニング期、最長 7 週間の IAT 投与期、8 週間の TAK-620 投与期及び 12 週間の追跡調査期の最長 29 週間であった。

安全性は、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図及び身体所見を評価した。

安全性の観察期間及び解析に用いた対象集団を表 2.7.4.1-2 に示した。安全性の解析では、投与中の観察期間を主要な観察期間とした。

表 2.7.4.1-2　安全性の観察期間及び解析に用いた対象集団（SHP620-303 試験）

観察期間	解析に用いた対象集団	観察期間の定義
投与中の観察期間	安全性データの解析対象集団	試験治療開始時から試験治療の最終投与後 7 日まで（cidofovir の場合は 21 日）とした。試験治療から TAK-620 レスキュー療法又は抗 CMV 薬の代替治療に移行した被験者については、試験治療開始時から試験治療の最終投与後 7 日（cidofovir の場合は 21 日）又は TAK-620 レスキュー療法若しくは抗 CMV 薬の代替治療の開始のいずれか早い日までとした。
試験全体の観察期間	安全性データの解析対象集団	試験治療開始時から追跡調査期終了時までとした。TAK-620 レスキュー療法に移行した被験者については、試験治療開始時から TAK-620 レスキュー療法の開始までとした。
レスキュー療法中の観察期間	レスキュー集団	レスキュー療法開始時からレスキュー療法の最終投与後 7 日又は抗 CMV 薬の代替治療開始までのいずれか早い日までとした。
レスキュー期全体の観察期間	レスキュー集団	レスキュー療法開始時から追跡調査期終了時までとした。

CMV：サイトメガロウイルス

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1 TAK-620-3001 試験

（1）被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.3.3-2 に示した。

41 例に治験薬が投与された。治験薬を 1 回以上投与された 41 例を安全性データの解析対象集団に採用した。

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

33 例（80.5%）が試験を完了（投与完了の有無を問わず、追跡調査期を完了）し、8 例（19.5%）が試験を中止した。主な試験中止理由は同意撤回（14.6%）であった。

（2）曝露状況

治験薬の曝露状況を表 2.7.4.1-3 に示した。

治験薬の初回投与日から最終投与日までの日数に基づく曝露期間の平均値（標準偏差）は、49.7（13.37）日であった。治験薬を 1 回以上投与された日数に基づく実際の曝露期間の平均値（標準偏差）は、49.7（13.37）日であった。

表 2.7.4.1-3　治験薬の曝露状況（TAK-620-3001 試験：安全性データの解析対象集団）

	全体 （N=41）
曝露期間（日）(a)	
n	41
平均値（標準偏差）	49.7 (13.37)
中央値	56.0
最小値, 最大値	2, 59
実際の曝露期間（日）(b)	
n	41
平均値（標準偏差）	49.7 (13.37)
中央値	56.0
最小値, 最大値	2, 59

(a) 治験薬の初回投与日から最終投与日までの日数
(b) 治験薬を 1 回以上投与された日数
総括報告書 Table 14.3.7（5.3.5.2-2）から引用

2.7.4.1.2.2 SHP620-202 試験

（1）被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.3.3-3 に示した。

120 例が無作為化され、全例に治験薬が投与された。治験薬を 1 回以上投与された 120 例（各群 40 例）を intent-to-treat safety（ITT-S）解析対象集団に採用した。

被験者は最長 24 週間の治験薬投与が可能であったが、Week 3 及び Week 6 以降の治験薬投与を継続するために、それぞれ Week 3 及び Week 6 にウイルス学的効果が得られている必要があったことを考慮して評価する必要がある。

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

試験完了例の割合は、TAK-620 400、800 及び 1,200 mg BID 群でそれぞれ 62.5%、62.5%及び 60.0%であった。主な試験中止理由は死亡であった（TAK-620 400、800 及び 1,200 mg BID 群：それぞれ 25.0%、30.0%及び 25.0%）。次いで医師判断（TAK-620 400、800 及び 1,200 mg BID 群：それぞれ 12.5%、2.5%及び 5.0%）及び自発的な中止（TAK-620 400、800 及び 1,200 mg BID 群：それぞれ 0%、2.5%及び 10.0%）であった。

（2）曝露状況

治験薬の曝露状況を表 2.7.4.1-4 に示した。

治験薬の初回投与日から最終投与日までの日数に基づく曝露期間の平均値（標準偏差）は、TAK-620 400 mg、800 及び 1,200 mg BID 群でそれぞれ 86.4（55.97）日、87.1（53.46）日及び 89.9（62.15）日あり、投与群間で同程度であった。治験薬の服薬遵守率が 80%以上であった割合は、全体で 97.5%であった。いずれの群においても被験者の多く（全体で 75%以上）は治験薬の投与を中断していなかった。中断した被験者の割合は投与群間で同程度であった。用量調節を行った被験者の割合に用量依存的な傾向はみられなかった。

表 2.7.4.1-4　治験薬の曝露状況（SHP620-202 試験：ITT-S 解析対象集団）

	TAK-620			
	400 mg BID 群 (N=40)	800 mg BID 群 (N=40)	1200 mg BID 群 (N=40)	全体 (N=120)
曝露期間（日）(a)				
平均値（標準偏差）	86.4 (55.97)	87.1 (53.46)	89.9 (62.15)	87.8 (56.84)
中央値	72.0	80.5	72.5	75.0
最小値、最大値	9, 177	7, 174	5, 176	5, 177
実際の曝露期間（日）(b)				
平均値（標準偏差）	85.2 (55.35)	86.0 (53.25)	89.1 (61.96)	86.7 (56.52)
中央値	72.0	80.5	72.5	75.0
最小値、最大値	9, 177	7, 173	5, 176	5, 177
総服薬回数				
平均値（標準偏差）	169.1 (110.45)	170.7 (106.56)	176.7 (123.03)	172.1 (112.65)
中央値	143.0	160.0	144.0	150.0
最小値、最大値	18, 353	12, 345	10, 352	10, 353
治験薬の中断回数 n（%）(c)				
0 回	30 (75.0)	30 (75.0)	31 (77.5)	91 (75.8)
1 回	7 (17.5)	7 (17.5)	6 (15.0)	20 (16.7)
2 回	2 (5.0)	1 (2.5)	3 (7.5)	6 (5.0)
3 回	1 (2.5)	2 (5.0)	0	3 (2.5)
試験期間中に用量調節を行った被験者数 n（%）	5 (12.5)	4 (10.0)	6 (15.0)	15 (12.5)
治験薬の服薬遵守率が 80%以上 n（%）(d)	40 (100.0)	38 (95.0)	39 (97.5)	117 (97.5)

BID：1 日 2 回、ITT-S：intent-to-treat safety
(a) 最終投与日－初回投与日＋1 日
(b) 治験薬を 1 回以上投与された日数
(c) 電子症例報告書の服薬忘れデータに基づく被験者の服薬忘れ又は調節／中断データに基づく医師の指示による中断のいずれかが、1 日以上連続してあった場合
(d) 投与回数を、投与期間の予定投与回数で割った。
総括報告書 Table 53（5.3.5.2-1）から引用

2.7.4.1.2.3 SHP620-303 試験

（1）被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.3.3-1 に示した。

352 例（TAK-620 群：235 例及び IAT 群：117 例）が無作為化され、350 例（TAK-620 群：234 例及び IAT 群：116 例）に試験治療が投与された。2 例（TAK-620 群及び IAT 群各 1 例）が投与に至らなかった。試験治療が投与された 350 例（TAK-620 群：234 例及び IAT 群：116 例）を安全性データの解析対象集団に採用した。

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

TAK-620 群では、199 例（84.7%）が試験を完了（投与完了の有無を問わず、追跡調査期を完了）した。TAK-620 群の主な試験中止理由は死亡〔24 例（10.2%）〕であった。

IAT 群では、58 例（49.6%）が試験を完了した。IAT 群の主な試験中止理由は、同意撤回〔16 例（13.7%）〕、死亡〔8 例（6.8%）〕、試験手順／来院又は服薬不遵守〔6 例（5.1%）〕であった。

また、IAT 群の被験者に対しレスキュー療法として 22 例に TAK-620 が投与され、このうち 21 例（95.5%）が 8 週間のレスキュー療法を完了し、20 例（90.9%）が試験を完了した。

（2）曝露状況

試験治療の曝露状況を表 2.7.4.1-5 に示した。

試験治療の初回投与日から最終投与日までの日数に基づく曝露期間の平均値（標準偏差）は、TAK-620 群で 52.5（11.81）日及び IAT 群で 36.0（18.06）日、試験治療を実際に投与された日数に基づく実際の曝露期間の平均値（標準偏差）は、TAK-620 群で 48.6（13.82）日及び IAT 群で 31.2（16.91）日であり、いずれも TAK-620 群で約 50%長かった。

レスキュー療法として TAK-620 を投与した 22 例のうち eDiary データがあった 21 例の曝露期間の平均値（標準偏差）は 56.0（7.86）日であった。

表 2.7.4.1-5　試験治療の曝露状況（SHP620-303 試験：安全性データの解析対象集団）

	IAT 群 (N=116)	TAK-620 群 (N=234)
曝露期間（日）(a)		
n(b)	114	230
平均値（標準偏差）	36.0 (18.06)	52.5 (11.81)
中央値	34.0	57.0
最小値, 最大値	4, 64	2, 64
実際の曝露期間（日）(c)		
n(b)	114	230
平均値（標準偏差）	31.2 (16.91)	48.6 (13.82)
中央値	28.0	55.0
最小値, 最大値	3, 59	1, 60

CMV：サイトメガロウイルス、IAT：治験担当医師が選択する他の抗 CMV 薬
(a) 試験治療の初回投与日から最終投与日までの日数
(b) IAT 群（バルガンシクロビル）2 例及び TAK-620 群 4 例は、試験治療の投与に関する eDiary データがなかったため含まれていない。
(c) 割り付けられた薬剤を 1 回以上投与された日数
総括報告書 Table 14.3.7.1.1.1（5.3.5.1-2）から引用

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1 TAK-620-3001 試験

（1）人口統計学的特性

最大の解析対象集団の人口統計学的特性を表 2.7.3.3-4 に示した。

年齢の中央値は、全体で 56.0 歳（範囲：22～68 歳）であった。性別は、男性 48.8%及び女性 51.2%であった。

（2）移植歴及び CMV の病歴

1）移植歴

最大の解析対象集団の他の基準値特性を表 2.7.3.3-5 に示した。

移植の種類は、全体で HSCT が 87.8%及び SOT が 12.2%であった。

SOT（5 例）では、直近の移植の種類は腎移植 4 例及び肝移植 1 例であった。いずれの被験者も直近の移植が最初の移植であった。

HSCT（36 例）では、70.7%の被験者は基礎疾患の再発ではなく、初発と関連していた。基礎疾患の 41.5%が急性骨髄性白血病であった。HSCT 前に骨髄破壊的前処置レジメンを受けた被験者は 39.0%であった。63.4%の被験者が、直近の移植が最初の移植であった。

2）現在の CMV 感染

最大の解析対象集団の現在の CMV 感染のベースライン特性を表 2.7.3.3-6 に示した。

移植時の CMV 血清学的状態は、SOT では多くがドナー陽性（D+）/レシピエント陰性（R-）（60.0%）であり、HSCT では多くが D+/レシピエント陽性（R+）（38.9%）又はドナー陰性（D-）/R+（33.3%）であった。被験者の多くは、現在の CMV 感染が初発であった。

ほとんどの被験者（95.1%）は、無症候性であった。

（3）併用薬

被験者の 90.2%が併用薬として drug class の antimycotics for systemic use を使用した。これらの薬剤は、HSCT 及び SOT 後の一般的な標準治療である。

また、その他の主な併用薬は drugs for peptic ulcer and gastro-oesophageal reflux disease (GORD)（90.2%）、direct acting antivirals（85.4%）、immunosuppressants（85.4%）、corticosteroids for systemic use, plain（75.6%）、emollients and protectives（70.7%）、other analgesics and antipyretics（58.5%）、sulfonamides and trimethoprim（56.1%）であった。

これらの drug class で多く報告された併用薬は、drugs for peptic ulcer and gastro-oesophageal reflux disease (GORD)のランソプラゾール（29.3%）及びボノプラザン（29.3%）、immunosuppressants のタクロリムス（65.9%）、corticosteroids for systemic use, plain のプレドニゾロン（61.0%）、emollients and protectives のヘパリン類似物質（63.4%）、other analgesics and antipyretics のパラセタモール（56.1%）、sulfonamides and trimethoprim のスルファメトキサゾール・トリメトプリム（51.2%）であった。

試験期間中は、試験で割り付けられた抗 CMV 薬以外の CMV 活性を有する抗ウイルス薬は使用が禁止された。全体の 85.4%が直接作用型抗ウイルス薬を併用した。単純ヘルペス及び帯状疱疹感染の治療又は予防に許容されたアシクロビルは、最も高い頻度（78.0%）で併用された抗ウイルス薬であった。

2.7.4.1.3.2 SHP620-202 試験

（1）人口統計学的特性

ITT-S 解析対象集団の人口統計学的特性を表 2.7.3.3-7 に示した。

年齢の中央値は 55.0 歳（範囲：18～74 歳）で、被験者の多くは白人（79.2%）であった。性別は男性 57.5%及び女性 42.5%であった。

全体として、人口統計学的特性は投与群間で類似していた。

（2）移植歴及び CMV の病歴

ITT-S 解析対象集団の他の基準値特性を表 2.7.3.3-8 に示した。

移植の種類で層別したため、HSCT 及び SOT 患者の割合は投与群間で同程度であった（TAK-620 群全体でそれぞれ 39%及び 61%）。

最も多く報告された基礎疾患は急性骨髄性白血病（13%）であり、次いで非ホジキンリンパ腫（8%）、糖尿病（8%）、特発性肺線維症（7%）及び急性リンパ性白血病（5%）であった。2%以上にみられたその他の基礎疾患は、骨髄異形成症候群（4%）、腎硬化症（4%）、慢性腎不全（3%）、先天性嚢胞性腎疾患（3%）、巣状分節性糸球体硬化症（3%）、うっ血性心不全（3%）、間質性肺疾患（3%）、短腸症候群（3%）、慢性閉塞性肺疾患（3%）であった。

移植から治験薬の初回投与までの日数の中央値は、TAK-620 群全体で 230 日（範囲：16 日～29 年）であった。

93%（112/120 例）の被験者が D+及び／又は R+であり、8 例は D-/R-であった。この 8 例の移植から治験薬の初回投与までの日数の中央値は 285 日（範囲：99 日～4 年）であり、全体と比較して約 2 ヵ月長かった。

現在の CMV 感染発症から治験薬の初回投与までの日数の中央値は、TAK-620 群全体で 74 日（範囲：13～540 日）であった。

移植から治験薬の初回投与までに抗リンパ球抗体が投与された被験者の割合は、TAK-620 400 mg BID 群（38%）及び 1,200 mg BID 群（40%）と比較して、800 mg BID 群（55%）で高かった。抗リンパ球抗体の最終投与から治験薬の初回投与までの期間の中央値は、TAK-620 群全体で 201 日（範囲：14 日～3 年）であった。

HSCT（47 例）では、62%が末梢血幹細胞移植であった。移植の種類は 40%が骨髄破壊的移植、26%が骨髄非破壊的移植及び 34%が強度減弱移植であった。Day 1 に被験者の 34%が急性移植片対宿主病及び 15%が慢性移植片対宿主病を有していた。

SOT（73 例）での主な移植の種類は、腎移植（41%）、肺移植（27%）、膵移植（15%）及び肝移植（14%）であった。

（3）併用薬

すべての被験者が治験薬投与中に 1 種類以上の薬剤を併用した（SHP620-202 試験総括報告書　Table 13）。

主な drug class（WHO Drug）は、immunosuppressants（97%）、drugs for peptic ulcer and gastro-oesophageal reflux disease (GORD)（88%）及び corticosteroids for systemic use, plain（83%）であった。40%以上が併用したその他の drug class は、direct-acting antivirals（68%）、antiemetics and antinauseants（58%）、antimycotics for systemic use（57%）、other analgesics and antipyretics（57%）、opioids（56%）、antithrombotic agents（50%）、beta blocking agents（49%）、sulfonamides and trimethoprim（48%）、antihistamines for systemic use（48%）、other antibacterials（42%）及び drugs for constipation（40%）であった。これらの薬剤は、HSCT 及び SOT 後の一般的な標準治療である。Immunostimulants の薬剤を使用した割合は、投与群間で同程度であった（25～30%）。

Drug name 別では、40%以上が使用した併用薬は、プレドニゾン（68%）、タクロリムス（63%）、オンダンセトロン（54%）、パラセタモール（50%）、bactrim（48%）、ミコフェノール酸モフェチル（42%）及び pantoprazole（41%）であった（SHP620-202 試験総括報告書　Table 14）。

2.7.4.1.3.3 SHP620-303 試験

（1）人口統計学的特性

無作為化集団の人口統計学的特性を表 2.7.3.3-9 に示した。

人種、民族、身長、体重及び体格指数（BMI）は、投与群間で大きな違いはなかった。被験者の多くは白人（75.6%）であり、非ヒスパニック／ラテン系（83.2%）であった。年齢の中央値は、TAK-620 群で 57 歳（範囲：19～79 歳）及び IAT 群で 54 歳（範囲：19～77 歳）であり、投与群間で同程度であった。なお、12 歳以上の被験者を対象としたが、18 歳未満の被験者はいなかった。TAK-620 群は、IAT 群と比較して男性の割合が高かった（TAK-620 群：63.0%及び IAT 群：55.6%）。

北米、欧州及びアジア太平洋地域の 12 ヵ国 94 施設で被験者が無作為化された。国（治験実施医療機関数）は、米国（34）、フランス（19）、ベルギー（9）、スペイン（8）、ドイツ（6）、オーストラリア（5）、英国（5）、カナダ（4）、クロアチア（1）、デンマーク（1）、イタリア（1）及びシンガポール（1）であった。17 例超が無作為化された治験実施医療機関はなく、被験者の多様性が確保され、特定の治験実施医療機関が結果に影響を及ぼすことはなかった。

地域別では、無作為化された被験者の半数以上（58.2%）が北米の治験実施医療機関であり、各投与群に同程度に割り付けられた。欧州の治験実施医療機関は 38.6%（TAK-620 群：41.3%及び IAT 群：33.3%）、アジアの治験実施医療機関は 3.1%（TAK-620 群：1.7%及び IAT 群：6.0%）であった。

（2）移植歴及び CMV の病歴

1）移植歴

無作為化集団の他の基準値特性を表 2.7.3.3-10 に示した。

移植の種類で層別したため、HSCT 及び SOT 患者の割合は投与群間で同程度であった。本試験の対象集団は、CMV 感染／感染症を有する SOT 及び HSCT 患者の疫学を代表するものであり、対象集団に対する結果の一般化が可能であった。本試験では、1 種類以上の抗 CMV 薬に対して難治性（抵抗性の有無は問わない）の被験者を対象とした。移植の種類別に安全性を評価するに十分な被験者数が含まれていた（HSCT：40.1%及び SOT：59.9%）。

ほとんどの被験者は、直近の移植が最初の移植であった（TAK-620 群：87.2%及び IAT 群：83.8%）。移植歴を有する被験者 49 例のうち、55.1%が SOT 歴及び 42.9%が HSCT 歴を有していた。

SOT では、最も多かった直近の移植は腎移植（50.2%）であり、次いで肺移植（29.4%）及び心移植（10.9%）であった。約 90%（TAK-620 群：89.4%及び IAT 群：88.4%）がベースラインで移植片機能を有しており、約 10%（TAK-620 群：8.5%及び IAT 群：11.6%）が合併症を伴う移植片機能を有していた。

HSCT では、被験者の多く（TAK-620 群：73.1%及び IAT 群：77.1%）が基礎疾患の再発ではなく、初発と関連していた。基礎疾患の 38.3%が急性骨髄性白血病であり、投与群間で同程度であった。HSCT 前に骨髄破壊的前処置レジメンを受けた被験者の割合は、IAT 群と比較して TAK-620 群で高かった（TAK-620 群：51.5%及び IAT 群：33.3%）。

2）現在の CMV 感染

無作為化集団の現在の CMV 感染のベースライン特性を表 2.7.3.3-11 に示した。

被験者の多くは、SOT では D+/R-、HSCT ではドナーの状態にかかわらず R+であり、現在の CMV 感染が移植後初発であった。

被験者の多く（67.6%）は、ベースラインの CMV DNA 量が低値（中央検査機関で測定した血漿中 CMV DNA 量が 9100 IU/mL 未満）であった。ほとんどの被験者（91.8%）は、組織侵襲性 CMV 感染症又は CMV 症候群ではなかった（エンドポイント判定委員会の評価）。

被験者の半数以上が、ガンシクロビル、ホスカルネット及び／又は cidofovir の 1 種類以上に耐性を有することが知られている RAS 遺伝子を少なくとも 1 つ有していた（SHP620-303 試験総括報告書　Table 17）。

（3）併用薬

WHO Drug の drug class 別及び薬剤別の併用状況について、アシクロビル以外は投与群間で臨床的に意味のある違いはみられなかった。アシクロビルは、治験実施計画書で単純ヘルペス及び帯状疱疹感染に対して許容された薬剤であった。

併用薬として報告された drug class の多くは前治療と同様であり、主な併用薬は immunosuppressants（TAK-620 群：92.3%及び IAT 群：94.0%）、drugs for peptic ulcer and gastro-oesophageal reflux disease (GORD)（TAK-620 群：81.2%及び IAT 群：79.3%）、corticosteroids for systemic use, plain（TAK-620 群：75.6%及び IAT 群：72.4%）及び sulfonamides and trimethoprim（TAK-620 群：54.3%及び IAT 群：65.5%）であった。被験者の 42.0%（TAK-620 群：41.0%及び IAT 群：44.0%）が antimycotics for systemic use を併用していた。これらの薬剤は、HSCT 及び SOT 後の一般的な標準治療である。

これらの drug class で多く報告された併用薬は、免疫抑制剤のタクロリムス（TAK-620 群：73.1%及び IAT 群：66.4%）及びミコフェノール酸モフェチル（TAK-620 群：38.5%及び IAT 群：31.9%）、副腎皮質ステロイドのプレドニゾン（TAK-620 群：52.6%及び IAT 群：48.3%）、スルホンアミド系薬剤のスルファメトキサゾール・トリメトプリム（ST 合剤）（TAK-620 群：53.4%及び IAT 群：62.1%）、胃食道逆流症に対する薬剤であるパントプラゾール（TAK-620：33.3%及び IAT 群： 37.1%）並びに抗真菌薬であるポサコナゾール（TAK-620 群：17.9%及び IAT 群：14.7%）であった。

試験期間中は、試験で割り付けられた抗 CMV 薬以外の CMV 活性を有する抗ウイルス薬は使用が禁止されたが、CMV 活性を有しない抗ウイルス薬は許容された〔ガンシクロビル／バルガンシクロビル、ホスカルネット、cidofovir は、TAK-620 が無効な一部のウイルス感染症（単純ヘルペス及び帯状疱疹等）に有効であることが知られている〕。全体の 53.7%が直接作用型抗ウイルス薬を併用した（TAK-620 群：55.6%及び IAT 群：50.0%）。単純ヘルペス及

び帯状疱疹感染の治療又は予防に許容されたアシクロビルは、最も高い頻度で併用された抗ウイルス薬であった（TAK-620 群：26.1%及び IAT 群：13.8%）。

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

2.7.4.2.1.1 有害事象の概略

（1）TAK-620-3001 試験

投与中の観察期間における TEAE の概略を表 2.7.4.2-1 に示した。

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

投与中の観察期間における TEAE の発現頻度は 87.8%（36/41 例）、治験薬との因果関係が否定できない TEAE は 36.6%（15/41 例）であった。重篤な TEAE の発現頻度は 19.5%（8/41 例）、治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE は 4.9%（2/41 例）であった。死亡に至った TEAE の発現頻度は 2.4%（1/41 例）であり、治験薬との因果関係が否定できない死亡に至った TEAE はみられなかった。

治験薬の投与中止に至った TEAE の発現頻度は 22.0%（9/41 例）、治験薬との因果関係が否定できない治験薬の投与中止に至った TEAE は 9.8%（4/41 例）であった。治験薬の投与中止に至った重篤な TEAE の発現頻度は 7.3%（3/41 例）、治験薬との因果関係が否定できない治験薬の投与中止に至った重篤な TEAE の発現頻度は 2.4%（1/41 例）であった。

試験全体の観察期間の有害事象は、投与中の観察期間と大きな違いはなかった。

表 2.7.4.2-1　投与中の観察期間における TEAE の概略（TAK-620-3001 試験：安全性データの解析対象集団）

	全体 （N=41）
TEAE	36 (87.8)
治験薬との因果関係が否定できない TEAE	15 (36.6)
重篤な TEAE	8 (19.5)
治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE	2 (4.9)
高度の TEAE	3 (7.3)
治験薬との因果関係が否定できない高度の TEAE	1 (2.4)
治験薬の投与中止に至った TEAE	9 (22.0) (a)
治験薬との因果関係が否定できない治験薬の投与中止に至った TEAE	4 (9.8)
試験中止に至った TEAE	0
治験薬との因果関係が否定できない試験中止に至った TEAE	0
死亡に至った TEAE	1 (2.4)
試験治療との因果関係が否定できない死亡に至った TEAE	0
治験薬の投与中止に至った重篤な TEAE	3 (7.3)
治験薬との因果関係が否定できない治験薬の投与中止に至った重篤な TEAE	1 (2.4)
試験中止に至った重篤な TEAE	0
治験薬との因果関係が否定できない試験中止に至った重篤な TEAE	0

TEAE：試験治療下で発現した有害事象
例数（%）
(a) 2 例が TEAE 以外の主な投与中止理由によって治験薬の投与を中止した。主な投与中止理由は「その他（気管挿管が必要となり、治験薬の経口投与が困難となったため）」及び「同意の撤回」が各 1 例であった。
総括報告書 Table 14.3.1.1.1（5.3.5.2-2）から引用

（2）SHP620-202 試験

有害事象の概略を表 2.7.4.2-2 に示した。

TEAE は、治験薬の投与開始から治験薬の最終投与後 7 日までに発現した有害事象、又は治験薬投与前に発現し、治験薬の投与開始から治験薬の最終投与後 7 日までに悪化した事象と定義した。治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」、「多分関連あり」又は「関連あるかもしれない」と判定された場合に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象とした。

本試験では、TAK-620 を 24 週間超及び 16 週間超投与された被験者を対象として、発現時期別（8 週間以下、8 週間超 16 週間以下及び 16 週間超）の TEAE 及び重篤な有害事象についても評価した（2.7.4.2.1.2（2）4）及び 2.7.4.2.1.4（2）3））。

TEAE の発現頻度は、TAK-620 400、800 及び 1,200 mg BID 群のいずれにおいても 100.0%（40/40 例）であり、全例で TEAE がみられた。重篤な TEAE の発現頻度は、それぞれ 70.0%（28/40 例）、67.5%（27/40 例）及び 65.0%（26/40 例）であった。

試験期間中に 32 例の死亡が報告された。死亡に至った有害事象の発現頻度は、TAK-620 400、800 及び 1,200 mg BID 群でそれぞれ 25.0%（10/40 例）、30.0%（12/40 例）及び 25.0%（10/40 例）であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は、TAK-620 400、800 及び 1,200 mg BID 群でそれぞれ 27.5%（11/40 例）、42.5%（17/40 例）及び 32.5%（13/40 例）であった。治験薬の投与中断に至った有害事象の発現頻度は、それぞれ 15.0%（6/40 例）、12.5%（5/40 例）及び 22.5%（9/40 例）であった。

表 2.7.4.2-2　有害事象の概略（SHP620-202 試験：ITT-S 解析対象集団）

	TAK-620			
	400 mg BID 群 (N=40)	800 mg BID 群 (N=40)	1,200 mg BID 群 (N=40)	全体 (N=120)
有害事象	40 (100.0)	40 (100.0)	40 (100.0)	120 (100.0)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	31 (77.5)	32 (80.0)	30 (75.0)	93 (77.5)
TEAE	40 (100.0)	40 (100.0)	40 (100.0)	120 (100.0)
治験薬との因果関係が否定できない TEAE	31 (77.5)	32 (80.0)	30 (75.0)	93 (77.5)
死亡に至った有害事象	10 (25.0)	12 (30.0)	10 (25.0)	32 (26.7)
治験薬との因果関係が否定できない死亡に至った有害事象	0	1 (2.5)	0	1 (0.8)
重篤な有害事象	29 (72.5)	30 (75.0)	26 (65.0)	85 (70.8)
治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象	8 (20.0)	7 (17.5)	5 (12.5)	20 (16.7)
重篤な TEAE	28 (70.0)	27 (67.5)	26 (65.0)	81 (67.5)
治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE	8 (20.0)	7 (17.5)	5 (12.5)	20 (16.7)
治験薬の投与中止に至った有害事象	11 (27.5)	17 (42.5)	13 (32.5)	41 (34.2)
治験薬との因果関係が否定できない治験薬の投与中止に至った有害事象	3 (7.5)	8 (20.0)	4 (10.0)	15 (12.5)
治験薬の投与中断に至った有害事象	6 (15.0)	5 (12.5)	9 (22.5)	20 (16.7)
治験薬との因果関係が否定できない治験薬の投与中断に至った有害事象	2 (5.0)	3 (7.5)	5 (12.5)	10 (8.3)

BID：1 日 2 回、ITT-S：intent-to-treat safety、TEAE：試験治療下で発現した有害事象
例数（%）
総括報告書 Table 11.3.2.1.1、Table 11.3.2.1.2（5.3.5.2-1）から引用

（3）SHP620-303 試験

投与中の観察期間における TEAE の概略を表 2.7.4.2-3 に示した。

TEAE は投与中の観察期間及びレスキュー療法中の観察期間にみられた有害事象と定義した（表 2.7.4.1-2）。試験治療との因果関係が「関連あり」と判定された場合に、試験治療との因果関係が否定できない有害事象とした。

投与中の観察期間における TEAE の発現頻度は、TAK-620 群で 97.4%（228/234 例）及び IAT 群で 91.4%（106/116 例）であった。重篤な TEAE の発現頻度は TAK-620 群で 38.5%（90/234 例）及び IAT 群で 37.1%（43/116 例）、試験治療との因果関係が否定できない重篤な TEAE はそれぞれ 5.1%（12/234 例）及び 14.7%（17/116 例）であった。TAK-620 群の曝露期間が IAT 群より長期であったにもかかわらず、重篤な TEAE 発現頻度は投与群間で同程度であり、試験治療との因果関係が否定できない重篤な TEAE の発現頻度は IAT 群と比較して TAK-620 群で低かった。死亡に至った TEAE の発現頻度は、TAK-620 群で 6.8%（16/234 例）及び IAT 群で 5.2%（6/116 例）、試験治療との因果関係が否定できない死亡に至った TEAE はそれぞれ 0.4%（1/234 例）及び 0.9%（1/116 例）であった。

投与中止に至った TEAE の発現頻度は、TAK-620 群で 13.2%（31/234 例）及び IAT 群で 31.9%（37/116 例）、試験治療との因果関係が否定できない投与中止に至った TEAE はそれぞれ 4.7%（11/234 例）及び 23.3%（27/116 例）であり、IAT 群で高かった。また、投与中止に至った重篤な TEAE の発現頻度は、TAK-620 群で 8.5%（20/234 例）及び IAT 群で 14.7%（17/116 例）、試験治療との因果関係が否定できない投与中止に至った重篤な TEAE はそれぞれ 2.1%（5/234 例）及び 7.8%（9/116 例）であり、同様に IAT 群において高い傾向がみられた。

試験治療との因果関係が否定できない TEAE の発現頻度は、TAK-620 群で 60.3%（141/234 例）及び IAT 群で 49.1%（57/116 例）であり、TAK-620 群で高かった。これは特に注目すべき事象として収集していた味覚不全によるものと考えられた。試験治療との因果関係が否定できない味覚不全の発現頻度は TAK-620 群で 35.9%（84/234 例）及び IAT 群で 0.9%（1/116 例）であり、ほとんどが程度は軽度で、投与中止に至った味覚不全は TAK-620 群の 2 例（0.9%）のみであった。

試験全体の観察期間の有害事象は、投与中の観察期間と大きな違いはなかったが、追跡調査期中の基礎疾患の進行の可能性に影響されることに留意する必要がある。

表 2.7.4.2-3　投与中の観察期間における TEAE の概略（SHP620-303 試験：安全性データの解析対象集団）

	TAK-620 群	IAT 群	IAT の種類			
			ガンシクロビル／バルガンシクロビル	ホスカルネット	Cidofovir	2 種類
	(N=234)	(N=116)	(N=56)	(N=47)	(N=6)	(N=7)
TEAE	228 (97.4)	106 (91.4)	51 (91.1)	43 (91.5)	5 (83.3)	7 (100.0)
試験治療との因果関係が否定できない TEAE	141 (60.3)	57 (49.1)	23 (41.1)	29 (61.7)	2 (33.3)	3 (42.9)
重篤な TEAE	90 (38.5)	43 (37.1)	21 (37.5)	20 (42.6)	2 (33.3)	0
試験治療との因果関係が否定できない重篤な TEAE	12 (5.1)	17 (14.7)	7 (12.5)	9 (19.1)	1 (16.7)	0
高度の TEAE	75 (32.1)	44 (37.9)	22 (39.3)	19 (40.4)	2 (33.3)	1 (14.3)
試験治療との因果関係が否定できない高度の TEAE	9 (3.8)	24 (20.7)	15 (26.8)	8 (17.0)	1 (16.7)	0
投与中止に至った TEAE	31 (13.2)	37 (31.9)	18 (32.1)	17 (36.2)	2 (33.3)	0
試験治療との因果関係が否定できない投与中止に至った TEAE	11 (4.7)	27 (23.3)	15 (26.8)	11 (23.4)	1 (16.7)	0
投与中止に至った重篤な TEAE	20 (8.5)	17 (14.7)	6 (10.7)	10 (21.3)	1 (16.7)	0
試験治療との因果関係が否定できない投与中止に至った重篤な TEAE	5 (2.1)	9 (7.8)	3 (5.4)	6 (12.8)	0	0
試験中止に至った TEAE	17 (7.3)	9 (7.8)	4 (7.1)	5 (10.6)	0	0
試験治療との因果関係が否定できない試験中止に至った TEAE	3 (1.3)	2 (1.7)	2 (3.6)	0	0	0
死亡に至った TEAE	16 (6.8)	6 (5.2)	2 (3.6)	4 (8.5)	0	0
試験治療との因果関係が否定できない死亡に至った TEAE	1 (0.4)	1 (0.9)	1 (1.8)	0	0	0

CMV：サイトメガロウイルス、IAT：治験担当医師が選択した他の抗 CMV 薬、TEAE：試験治療下で発現した有害事象
例数（%）
総括報告書 Table 14.3.1.1.1（5.3.5.1-2）から引用

2.7.4.2.1.2 比較的よくみられる有害事象

（1）TAK-620-3001 試験

有害事象は MedDRA Ver.26.0 を用いて読み替えた。

1）TEAE

投与中の観察期間における全体で 5%以上にみられた TEAE を表 2.7.4.2-4 に示した。

10%以上にみられた TEAE は悪心〔24.4%（10/41 例）〕、貧血〔17.1%（7/41 例）〕、発熱〔14.6%（6/41 例）〕、頭痛〔14.6%（6/41 例）〕及び食欲減退〔12.2%（5/41 例）〕であった。

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

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

試験全体の観察期間の有害事象プロファイルは、投与中の観察期間と大きな違いはなかった。

表 2.7.4.2-4　投与中の観察期間における全体で 5%以上にみられた TEAE（TAK-620-3001 試験：安全性データの解析対象集団）

基本語	全体 （N=41）
全体	36 (87.8)
悪心	10 (24.4)
貧血	7 (17.1)
発熱	6 (14.6)
頭痛	6 (14.6)
食欲減退	5 (12.2)
全身性浮腫	4 (9.8)
味覚障害	4 (9.8)
高血圧	3 (7.3)
末梢性浮腫	3 (7.3)

TEAE：試験治療下で発現した有害事象
例数（%）
同一の被験者において、同一の基本語の有害事象が複数回発現した場合は、1 回のみカウントした。
MedDRA/J Ver.26.0
総括報告書 Table 14.3.1.2.1（5.3.5.2-2）から引用

2）治験薬との因果関係が否定できない TEAE

投与中の観察期間における治験薬との因果関係が否定できない TEAE を表 2.7.4.2-5 に示した。

投与中の観察期間における治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現頻度は 36.6%（15/41 例）であった。

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

表 2.7.4.2-5　投与中の観察期間における治験薬との因果関係が否定できない TEAE
（TAK-620-3001 試験：安全性データの解析対象集団）

器官別大分類 基本語	TAK-620 (N=41)
全体	15 (36.6)
血液およびリンパ系障害	4 (9.8)
貧血	1 (2.4)
血球減少症	1 (2.4)
発熱性好中球減少症	1 (2.4)
血栓性微小血管症	1 (2.4)
胃腸障害	6 (14.6)
腹痛	1 (2.4)
悪心	6 (14.6)
嘔吐	1 (2.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (7.3)
顔面浮腫	1 (2.4)
末梢性浮腫	1 (2.4)
発熱	1 (2.4)
肝胆道系障害	2 (4.9)
肝不全	1 (2.4)
高ビリルビン血症	1 (2.4)
臨床検査	2 (4.9)
肝酵素上昇	1 (2.4)
免疫抑制剤濃度増加	1 (2.4)
好中球数減少	1 (2.4)
代謝および栄養障害	2 (4.9)
食欲減退	1 (2.4)
低マグネシウム血症	1 (2.4)
神経系障害	5 (12.2)
味覚不全	2 (4.9)
頭痛	2 (4.9)
味覚障害	1 (2.4)
血管障害	1 (2.4)
高血圧	1 (2.4)

TEAE：試験治療下で発現した有害事象
例数（%）
同一の被験者において、同一の有害事象が複数回発現した場合は、器官別大分類ごと及び基本語ごとに 1 回のみカウントした。同一の基本語の TEAE を 2 件以上発現した場合は、最も試験治療との因果関係が高いものを集計した。
MedDRA/J Ver.26.0
総括報告書 Table 14.3.1.4.1（5.3.5.2-2）から引用

3）程度別の TEAE

有害事象の程度は 3 段階（軽度、中等度及び高度）で判定した。また、Common Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE）に従って有害事象を評価した。

投与中の観察期間における程度別の TEAE の発現頻度を表 2.7.4.2-6 に示した。

多くの TEAE の程度は、軽度又は中等度であった。

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

表 2.7.4.2-6　投与中の観察期間における程度別の TEAE の発現頻度（TAK-620-3001 試験：安全性データの解析対象集団）

程度	全体 (N=41)
全体	36 (87.8)
軽度	17 (41.5)
中等度	16 (39.0)
高度	3 (7.3)

TEAE：試験治療下で発現した有害事象
例数（%）
同一の被験者において、同一の基本語の有害事象が複数回発現した場合は、最も高い程度を採用した。
総括報告書 Table 14.3.1.6（5.3.5.2-2）から引用

（2）SHP620-202 試験

有害事象は MedDRA Ver.17.0 を用いて読み替えた。

1）TEAE

TAK-620 群全体で 7.5%以上にみられた TEAE を表 2.7.4.2-7 に示した。

最もよくみられた TEAE は味覚異常であり、TAK-620 400、800 及び 1,200 mg BID 群でそれぞれ 60.0%（24/40 例）、62.5%（25/40 例）及び 72.5%（29/40 例）であった。治験薬の投与中止に至った味覚異常は 1 例であった。

胃腸障害（悪心、嘔吐及び下痢）の TEAE の発現頻度は、悪心が 34.2%（41/120 例）、嘔吐が 29.2%（35/120 例）及び下痢が 23.3%（28/120 例）であったが、用量依存的な傾向はみられなかった。

サイトメガロウイルス感染は TAK-620 群全体の 23.3%（28/120 例）にみられ、投与群別では、TAK-620 400、800 及び 1,200 mg BID 群でそれぞれ 15.0%（6/40 例）、30.0%（12/40 例）及び 25.0%（10/40 例）であった。

腎機能障害は TAK-620 群全体の 15.8%（19/120 例）にみられ、投与群別では、TAK-620 400、800 及び 1,200 mg BID 群でそれぞれ 7.5%（3/40 例）、17.5%（7/40 例）及び 22.5%（9/40 例）であった。400 mg BID 群 1 例及び 1,200 mg BID 群 2 例を除き、治験薬との因果関係は否定された。また、1,200 mg BID 群 3 例を除き、腎機能障害の TEAE がみられた被験者はいずれも基礎疾患を有していた。これらの事象のほとんどは TAK-620 の投与を継続している中で、治療を要することなく回復した。

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

発疹は TAK-620 群全体の 13.3%（16/120 例）にみられ、投与群別では、TAK-620 400、800 及び 1,200 mg BID 群でそれぞれ 17.5%（7/40 例）、15.0%（6/40 例）及び 7.5%（3/40 例）であった。

表 2.7.4.2-7　TAK-620 群全体で 7.5%以上にみられた TEAE（SHP620-202 試験 : ITT-S 解析対象集団）

	TAK-620			
基本語	400 mg BID 群 (N=40)	800 mg BID 群 (N=40)	1,200 mg BID 群 (N=40)	全体 (N=120)
全体	40 (100.0)	40 (100.0)	40 (100.0)	120 (100.0)
味覚異常	24 (60.0)	25 (62.5)	29 (72.5)	78 (65.0)
悪心	15 (37.5)	12 (30.0)	14 (35.0)	41 (34.2)
嘔吐	11 (27.5)	13 (32.5)	11 (27.5)	35 (29.2)
サイトメガロウイルス感染	6 (15.0)	12 (30.0)	10 (25.0)	28 (23.3)
下痢	5 (12.5)	13 (32.5)	10 (25.0)	28 (23.3)
疲労	8 (20.0)	10 (25.0)	7 (17.5)	25 (20.8)
貧血	7 (17.5)	7 (17.5)	10 (25.0)	24 (20.0)
末梢性浮腫	11 (27.5)	6 (15.0)	6 (15.0)	23 (19.2)
頭痛	9 (22.5)	4 (10.0)	6 (15.0)	19 (15.8)
腎機能障害	3 (7.5)	7 (17.5)	9 (22.5)	19 (15.8)
発疹	7 (17.5)	6 (15.0)	3 (7.5)	16 (13.3)
便秘	5 (12.5)	5 (12.5)	5 (12.5)	15 (12.5)
肺炎	6 (15.0)	4 (10.0)	5 (12.5)	15 (12.5)
発熱	6 (15.0)	6 (15.0)	3 (7.5)	15 (12.5)
咳嗽	5 (12.5)	6 (15.0)	2 (5.0)	13 (10.8)
食欲減退	3 (7.5)	5 (12.5)	4 (10.0)	12 (10.0)
脱水	5 (12.5)	4 (10.0)	3 (7.5)	12 (10.0)
低カリウム血症	2 (5.0)	4 (10.0)	6 (15.0)	12 (10.0)
免疫抑制剤濃度増加	4 (10.0)	2 (5.0)	6 (15.0)	12 (10.0)
尿路感染	6 (15.0)	3 (7.5)	3 (7.5)	12 (10.0)
うつ病	2 (5.0)	8 (20.0)	1 (2.5)	11 (9.2)
呼吸困難	4 (10.0)	2 (5.0)	5 (12.5)	11 (9.2)
低血圧	5 (12.5)	5 (12.5)	1 (2.5)	11 (9.2)
そう痒症	5 (12.5)	1 (2.5)	5 (12.5)	11 (9.2)
腹痛	3 (7.5)	4 (10.0)	3 (7.5)	10 (8.3)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	4 (10.0)	2 (5.0)	4 (10.0)	10 (8.3)
高カリウム血症	2 (5.0)	3 (7.5)	5 (12.5)	10 (8.3)
急性移植片対宿主病	2 (5.0)	4 (10.0)	3 (7.5)	9 (7.5)
背部痛	4 (10.0)	1 (2.5)	4 (10.0)	9 (7.5)
浮動性めまい	1 (2.5)	5 (12.5)	3 (7.5)	9 (7.5)
体重減少	2 (5.0)	3 (7.5)	4 (10.0)	9 (7.5)

BID：1 日 2 回、ITT-S：intent-to-treat safety、TEAE：試験治療下で発現した有害事象
例数（%）
同一の被験者において、同一の基本語の有害事象が複数回発現した場合は、1 回のみカウントした。
MedDRA/J Ver.17.0
総括報告書 Table 56（5.3.5.2-1）から引用

2）治験薬との因果関係が否定できない TEAE

TAK-620 群全体で 2 例以上にみられた治験薬との因果関係が否定できない TEAE を表 2.7.4.2-8 に示した。

TAK-620 群全体で 7.5%以上にみられた治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、味覚異常、悪心、サイトメガロウイルス感染、免疫抑制剤濃度増加及び下痢であった。本試験でみられた味覚異常はいずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。治験薬との因果関係が否定できない味覚異常の発現頻度は、TAK-620 400、800 及び 1,200 mg BID 群で 60.0%（24/40 例）、62.5%（25/40 例）及び 72.5%（29/40 例）であった。悪心、サイトメガロウイルス感染及び免疫抑制剤濃度増加の多くは、治験薬との因果関係が否定されなかった。

表 2.7.4.2-8　TAK-620 群全体で 2 例以上にみられた治験薬との因果関係が否定できない TEAE
（SHP620-202 試験：ITT-S 解析対象集団）

	TAK-620			
基本語	400 mg BID 群 (N=40)	800 mg BID 群 (N=40)	1,200 mg BID 群 (N=40)	全体 (N=120)
全体	31 (77.5)	32 (80.0)	30 (75.0)	93 (77.5)
味覚異常	24 (60.0)	25 (62.5)	29 (72.5)	78 (65.0)
悪心	7 (17.5)	8 (20.0)	10 (25.0)	25 (20.8)
サイトメガロウイルス感染	2 (5.0)	7 (17.5)	2 (5.0)	11 (9.2)
免疫抑制剤濃度増加	3 (7.5)	2 (5.0)	6 (15.0)	11 (9.2)
下痢	0	3 (7.5)	6 (15.0)	9 (7.5)
発疹	3 (7.5)	2 (5.0)	3 (7.5)	8 (6.7)
嘔吐	1 (2.5)	2 (5.0)	5 (12.5)	8 (6.7)
貧血	3 (7.5)	2 (5.0)	2 (5.0)	7 (5.8)
そう痒症	3 (7.5)	0	3 (7.5)	6 (5.0)
食欲減退	1 (2.5)	2 (5.0)	2 (5.0)	5 (4.2)
疲労	1 (2.5)	1 (2.5)	2 (5.0)	4 (3.3)
頭痛	0	1 (2.5)	3 (7.5)	4 (3.3)
消化不良	2 (5.0)	1 (2.5)	0	3 (2.5)
腎機能障害	1 (2.5)	0	2 (5.0)	3 (2.5)
血中クレアチニン増加	0	1 (2.5)	1 (2.5)	2 (1.7)
浮動性めまい	0	2 (5.0)	0	2 (1.7)
潮紅	0	0	2 (5.0)	2 (1.7)
不眠症	0	1 (2.5)	1 (2.5)	2 (1.7)
局所腫脹	0	1 (2.5)	1 (2.5)	2 (1.7)
倦怠感	0	0	2 (5.0)	2 (1.7)
血小板減少症	1 (2.5)	1 (2.5)	0	2 (1.7)
回転性めまい	1 (2.5)	1 (2.5)	0	2 (1.7)
体重減少	0	0	2 (5.0)	2 (1.7)

BID：1 日 2 回、ITT-S：intent-to-treat safety、TEAE：試験治療下で発現した有害事象
例数（%）
同一の被験者において、同一の基本語の有害事象が複数回発現した場合は、1 回のみカウントした。
MedDRA/J Ver.17.0
総括報告書 Table 57（5.3.5.2-1）から引用

3）程度別の TEAE

有害事象の程度は 4 段階（軽度、中等度、高度及び最大）で判定した。程度は可能な限り CTCAE に従って評価し、Grade 1 は軽度、Grade 2 は中等度、Grade 3 は高度、Grade 4 は最大とした。

程度別の TEAE の発現頻度を表 2.7.4.2-9 に示した。

程度が最大の TEAE の発現頻度は、TAK-620 群全体で 22.5%（27/120 例）であった。投与群別では TAK-620 400、800 及び 1,200 mg BID 群でそれぞれ 20.0%（8/40 例）、20.0%（8/40 例）及び 27.5%（11/40 例）であった。

程度が高度の TEAE の発現頻度は、TAK-620 群全体で 40.0%（48/120 例）であった。投与群別では TAK-620 400、800 及び 1,200 mg BID 群でそれぞれ 40.0%（16/40 例）、45.0%（18/40 例）及び 35.0%（14/40 例）であった。

軽度／中等度の TEAE の発現頻度は TAK-620 群全体で 37.5%であり、投与群間で同程度であった。

表 2.7.4.2-9　程度別の TEAE の発現頻度（SHP620-202 試験：ITT-S 解析対象集団）

	TAK-620			
程度	400 mg BID 群 (N=40)	800 mg BID 群 (N=40)	1,200 mg BID 群 (N=40)	全体 (N=120)
全体	40 (100.0)	40 (100.0)	40 (100.0)	120 (100.0)
軽度／中等度	16 (40.0)	14 (35.0)	15 (37.5)	45 (37.5)
高度	16 (40.0)	18 (45.0)	14 (35.0)	48 (40.0)
最大	8 (20.0)	8 (20.0)	11 (27.5)	27 (22.5)

BID：1 日 2 回、ITT-S：intent-to-treat safety、TEAE：試験治療下で発現した有害事象
例数（%）
同一の被験者において、同一の基本語の有害事象が複数回発現した場合は、最も高い程度を採用した。程度が不明又は記録されていない事象は高度に含めた。
総括報告書 Table 58（5.3.5.2-1）から引用

TAK-620 群全体で 2 例以上にみられた程度が最大の TEAE を表 2.7.4.2-10 に示した。なお、3 例以上にみられた程度が最大の TEAE は、いずれの投与群でもなかった。

治験薬との因果関係が否定できない程度が最大の TEAE は 2 例（1.7%）であり、TAK-620 400 mg BID 群でみられた血液幹細胞移植不全 1 例及び 800 mg BID 群でみられた多臓器不全 1 例であった（SHP620-202 試験総括報告書　Table 11.3.2.3.2）。

表 2.7.4.2-10　TAK-620 群全体で 2 例以上にみられた程度が最大の TEAE（SHP620-202 試験：ITT-S 解析対象集団）

	TAK-620			
基本語	400 mg BID 群 (N=40)	800 mg BID 群 (N=40)	1,200 mg BID 群 (N=40)	全体 (N=120)
全体	8 (20.0)	8 (20.0)	11 (27.5)	27 (22.5)
敗血症	2 (5.0) (a)	2 (5.0) (b)	1 (2.5) (a)	5 (4.2)
多臓器不全	1 (2.5) (a)	1 (2.5) (a)	2 (5.0) (a)	4 (3.3)
白血病再発	2 (5.0) (b)	0	1 (2.5) (a)	3 (2.5)
腎機能障害	1 (2.5) (a)	1 (2.5) (a)	1 (2.5) (a)	3 (2.5)
肺炎	0	2 (5.0) (a)	0	2 (1.7)
サイトメガロウイルス性肺炎	0	0	2 (5.0) (a)	2 (1.7)
血小板減少症	1 (2.5)	0	1 (2.5)	2 (1.7)
急性呼吸窮迫症候群	0	0	2 (5.0) (b)	2 (1.7)
呼吸不全	0	0	2 (5.0) (b)	2 (1.7)

BID：1 日 2 回、ITT-S：intent-to-treat safety、TEAE：試験治療下で発現した有害事象
例数（%）
同一の被験者において、同一の基本語の有害事象が複数回発現した場合は、1 回のみカウントした。同一の被験者において、同一の基本語の有害事象が複数回発現した場合は、最も高い程度を採用した。
(a) いずれも転帰は死亡
(b) 1 例の転帰は死亡
MedDRA/J Ver.17.0
総括報告書 Table 59（5.3.5.2-1）から引用

4）TAK-620 の長期投与を受けた被験者における TEAE

治験薬を 24 週間超及び 16 週間超投与された被験者の発現時期別（8 週間以下、8 週間超 16 週間以下及び 16 週間超）の TEAE の発現頻度を、SHP620-202 試験総括報告書 Addendum Table 1 及び Table 4 に示した。

24 週間超及び 16 週間超投与された被験者は、それぞれ 18 例及び 41 例であった。

24 週間超投与された被験者における発現時期別の TEAE の発現頻度は、8 週間以下、8 週間超 16 週間以下及び 16 週間超で、それぞれ 100.0%（18/18 例）、83.3%（15/18 例）及び、83.3%（15/18 例）であり、8 週間以下の発現頻度が高かった。

16 週間超投与された被験者における発現時期別の TEAE の発現頻度は、8 週間以下及び 8 週間超 16 週間以下で、それぞれ 100.0%（41/41 例）及び 90.2%（37/41 例）であった。

以上より、8 週間超の投与により TEAE の発現頻度が高くなる傾向はみられなかった。

（3）SHP620-303 試験

有害事象は MedDRA Ver.23.0 を用いて読み替えた。

1）TEAE

① 投与中の観察期間

投与中の観察期間におけるいずれかの投与群で 5%以上にみられた TEAE を表 2.7.4.2-11 に示した。

TAK-620 群は IAT 群と比較して曝露期間がより長期にもかかわらず、いずれの投与群でも 10%以上にみられた TEAE の発現頻度は、投与群間で同程度であった。いずれの投与群でも 10%以上にみられた TEAE は悪心〔TAK-620 群：21.4%（50/234 例）及び IAT 群：21.6%（25/116 例）〕、下痢〔それぞれ 18.8%（44/234 例）及び 20.7%（24/116 例）〕、嘔吐〔それぞれ 14.1%（33/234 例）及び 16.4%（19/116 例）〕、貧血〔それぞれ 12.4%（29/234 例）及び 12.1%（14/116 例）〕及び発熱〔それぞれ 10.3%（24/234 例）及び 14.7%（17/116 例）〕であった。

TAK-620 群で最もよくみられた TEAE は味覚不全であり、その発現頻度は TAK-620 群で 37.2%（87/234 例）及び IAT 群で 3.4%（4/116 例）であり、TAK-620 群で高かった。

器官別大分類「胃腸障害」の TEAE の発現頻度は、TAK-620 群で 50.4%（118/234 例）及び IAT 群で 49.1%（57/116 例）であり、投与群間で同程度であった。

免疫抑制剤濃度増加の発現頻度は、TAK-620 群で 9.0%（21/234 例）及び IAT 群で 0.9%（1/116 例）であり、TAK-620 群で高かった。

IAT 群で最もよくみられた TEAE は好中球減少症であり、その発現頻度は TAK-620 群で 9.4%（22/234 例）及び IAT 群で 22.4%（26/116 例）であり、TAK-620 群でより低かった。IAT 群では主にガンシクロビル／バルガンシクロビル投与でみられおり、ガンシクロビル／バルガンシクロビルの既知の副作用プロファイルと一致していた。TAK-620 群の好中球減少症の発現頻度は、ガンシクロビル／バルガンシクロビル投与〔33.9%（19/56 例）〕の約 1/4 であった。試験治療との因果関係が否定できない好中球減少症の発現頻度は、TAK-620 群で 1.7%（4/234 例）及びガンシクロビル／バルガンシクロビル投与で 25.0%（14/56 例）であり、TAK-620 群で大幅に低かった。また、発熱性好中球減少症（TAK-620 群：0.9%及びガンシクロビル／バルガンシクロビル投与：7.1%）、白血球減少症（それぞれ 3.0%及び 12.5%）及び血小板減少症（それぞれ 4.7%及び 8.9%）の発現頻度も、ガンシクロビル／バルガンシクロビル投与と比較して TAK-620 群で低かった。貧血の発現頻度は、TAK-620 群で 12.4%（29/234 例）及びガンシクロビル／バルガンシクロビル投与で 7.1%（4/56 例）〔IAT 群で 12.1%（14/116 例）〕であった。

ホスカルネット投与の 10%超にみられた TEAE のうち急性腎障害（TAK-620 群：8.5%及びホスカルネット投与：21.3%）、低カリウム血症（それぞれ 3.4%及び 19.1%）、頭痛（それぞれ 8.1%及び 17.0%）、低マグネシウム血症（それぞれ 3.8%及び 14.9%）、高血圧（それぞれ 3.8%及び 12.8%）、末梢性浮腫（それぞれ 7.3%及び 10.6%）、低リン酸血症（それぞれ 1.7%及び 10.6%）及び錯感覚（それぞれ 1.7%及び 10.6%）については、TAK-620 群で発現頻度が低かった。

ホスカルネットの既知の副作用である腎障害に関連する TEAE（MedDRA 高位語：腎不全および腎機能障害、腎不全合併症、腎機能検査、及び基本語：蛋白尿）の発現頻度は、IAT 群のホスカルネット投与 31.9%（15/47 例）に対し、TAK-620 群では 15.8%（37/234 例）であり、ホスカルネット投与で高かった。試験治療との因果関係が否定できない腎障害に関連する TEAE の発現頻度は、TAK-620 群で 2.1%（5/234 例）及びホスカルネット投与で 27.7%（13/47 例）であり、より顕著な差がみられた。

試験全体の観察期間の有害事象プロファイルは、投与中の観察期間と大きな違いはなかったが、追跡調査期中の基礎疾患の進行の可能性に影響されることに留意する必要がある。

表 2.7.4.2-11　投与中の観察期間におけるいずれかの投与群で 5%以上にみられた TEAE
（SHP620-303 試験：安全性データの解析対象集団）

	TAK-620 群	IAT 群	IAT の種類	
			ガンシクロビル／バルガンシクロビル	ホスカルネット
基本語	(N=234)	(N=116)	(N=56)	(N=47)
全体	228 (97.4)	106 (91.4)	51 (91.1)	43 (91.5)
味覚不全	87 (37.2)	4 (3.4)	2 (3.6)	0
悪心	50 (21.4)	25 (21.6)	8 (14.3)	14 (29.8)
下痢	44 (18.8)	24 (20.7)	13 (23.2)	9 (19.1)
嘔吐	33 (14.1)	19 (16.4)	7 (12.5)	8 (17.0)
貧血	29 (12.4)	14 (12.1)	4 (7.1)	9 (19.1)
疲労	28 (12.0)	10 (8.6)	7 (12.5)	3 (6.4)
発熱	24 (10.3)	17 (14.7)	6 (10.7)	9 (19.1)
サイトメガロウイルス血症	24 (10.3)	6 (5.2)	4 (7.1)	1 (2.1)
好中球減少症	22 (9.4)	26 (22.4)	19 (33.9)	7 (14.9)
免疫抑制剤濃度増加	21 (9.0)	1 (0.9)	1 (1.8)	0
味覚障害	21 (9.0)	1 (0.9)	0	1 (2.1)
急性腎障害	20 (8.5)	11 (9.5)	1 (1.8)	10 (21.3)
頭痛	19 (8.1)	15 (12.9)	6 (10.7)	8 (17.0)
腹痛	18 (7.7)	3 (2.6)	2 (3.6)	1 (2.1)
食欲減退	18 (7.7)	9 (7.8)	4 (7.1)	4 (8.5)
浮動性めまい	17 (7.3)	5 (4.3)	1 (1.8)	2 (4.3)
末梢性浮腫	17 (7.3)	9 (7.8)	3 (5.4)	5 (10.6)
血中クレアチニン増加	13 (5.6)	5 (4.3)	1 (1.8)	3 (6.4)
呼吸困難	13 (5.6)	8 (6.9)	5 (8.9)	3 (6.4)
関節痛	13 (5.6)	3 (2.6)	1 (1.8)	2 (4.3)
咳嗽	13 (5.6)	7 (6.0)	3 (5.4)	3 (6.4)
サイトメガロウイルス感染再燃	12 (5.1)	3 (2.6)	3 (5.4)	0
血小板減少症	11 (4.7)	7 (6.0)	5 (8.9)	2 (4.3)
低マグネシウム血症	9 (3.8)	10 (8.6)	2 (3.6)	7 (14.9)
便秘	9 (3.8)	7 (6.0)	4 (7.1)	2 (4.3)
高血圧	9 (3.8)	8 (6.9)	1 (1.8)	6 (12.8)
低カリウム血症	8 (3.4)	11 (9.5)	1 (1.8)	9 (19.1)
上腹部痛	8 (3.4)	6 (5.2)	5 (8.9)	0
白血球減少症	7 (3.0)	8 (6.9)	7 (12.5)	1 (2.1)
四肢痛	5 (2.1)	6 (5.2)	5 (8.9)	1 (2.1)

CMV：サイトメガロウイルス、IAT：治験担当医師が選択する他の抗 CMV 薬、TEAE：試験治療下で発現した有害事象
例数（%）
静注ガンシクロビル及び経口バルガンシクロビルは、2 剤間での変更が許可されたため合算した。
同一の被験者において、同一の基本語の有害事象が複数回発現した場合は、1 回のみカウントした。
MedDRA/J Ver.23.0
総括報告書 Table 14.3.1.3.1（5.3.5.1-2）から引用

② レスキュー群

レスキュー群（IAT 群の被験者でレスキュー療法に移行した被験者）の TAK-620 の安全性プロファイルは、TAK-620 群の安全性プロファイルと同様であった。

レスキュー療法中の観察期間におけるレスキュー群の 10%以上（3 例以上）にみられた TEAE は、味覚不全（36.4%）、下痢（36.4%）、悪心（27.3%）、嘔吐（22.7%）、咳嗽（22.7%）、低カリウム血症（18.2%）、貧血（13.6%）、末梢性浮腫（13.6%）、サイトメガロウイルス感染（13.6%）及び急性腎障害（13.6%）であった。レスキュー療法中の観察期間に、好中球減少症はみられなかった。

レスキュー期全体の観察期間における TAK-620 の安全性プロファイルは、レスキュー療法中の観察期間と同様であった。レスキュー期全体の観察期間における 3 例以上にみられた有害事象は、下痢（45.5%）、味覚不全（36.4%）、悪心（36.4%）、嘔吐（27.3%）、咳嗽（27.3%）、急性腎障害（18.2%）、サイトメガロウイルス血症（18.2%）、頭痛（18.2%）、低カリウム血症（18.2%）、末梢性浮腫（18.2%）、上気道感染（18.2%）、貧血（13.6%）、サイトメガロウイルス感染（13.6%）、好中球減少症（13.6%）、発熱（13.6%）、便秘（13.6%）及び霧視（13.6%）であった。

2）試験治療との因果関係が否定できない TEAE

投与中の観察期間におけるいずれかの投与群又は IAT の種類で 5%以上にみられた試験治療との因果関係が否定できない TEAE を表 2.7.4.2-12 に示した。

投与中の観察期間における試験治療との因果関係が否定できない TEAE の発現頻度は TAK-620 群で 60.3%（141/234 例）及び IAT 群で 49.1%（57/116 例）であった。

TAK-620 群で最もよくみられた試験治療との因果関係が否定できない TEAE は味覚不全であり、その発現頻度は TAK-620 群で 35.9%（84/234 例）及び IAT 群で 0.9%（1/116 例）であった。味覚不全は、特に注目すべき有害事象である味覚障害に含まれており、2.7.4.2.1.6（1）に詳細を示した。

免疫抑制剤濃度増加は、TAK-620 群の 14 例（6.0%）で試験治療との因果関係が否定されなかったが、IAT 群ではいずれも否定された。特に注目すべき有害事象である免疫抑制剤濃度増加は 2.7.4.2.1.6（3）に詳細を示した。

表 2.7.4.2-12　投与中の観察期間におけるいずれかの投与群又は IAT の種類で 5%以上にみられた試験治療との因果関係が否定できない TEAE（SHP620-303 試験：安全性データの解析対象集団）

	TAK-620 群	IAT 群	IAT の種類	
			ガンシクロビル／バルガンシクロビル	ホスカルネット
器官別大分類 基本語	(N=234)	(N=116)	(N=56)	(N=47)
全体	141 (60.3)	57 (49.1)	23 (41.1)	29 (61.7)
血液およびリンパ系障害	7 (3.0)	25 (21.6)	17 (30.4)	8 (17.0)
貧血	3 (1.3)	9 (7.8)	3 (5.4)	6 (12.8)
発熱性好中球減少症	0	4 (3.4)	4 (7.1)	0
白血球減少症	0	5 (4.3)	4 (7.1)	1 (2.1)
好中球減少症	4 (1.7)	16 (13.8)	14 (25.0)	2 (4.3)
血小板減少症	0	6 (5.2)	4 (7.1)	2 (4.3)
胃腸障害	37 (15.8)	15 (12.9)	2 (3.6)	11 (23.4)
下痢	9 (3.8)	6 (5.2)	1 (1.8)	4 (8.5)
悪心	20 (8.5)	11 (9.5)	1 (1.8)	8 (17.0)
嘔吐	18 (7.7)	5 (4.3)	0	4 (8.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (3.0)	9 (7.8)	0	9 (19.1)
末梢性浮腫	0	4 (3.4)	0	4 (8.5)
臨床検査	20 (8.5)	9 (7.8)	2 (3.6)	6 (12.8)
免疫抑制剤濃度増加	14 (6.0)	0	0	0
代謝および栄養障害	6 (2.6)	11 (9.5)	2 (3.6)	8 (17.0)
低カルシウム血症	0	5 (4.3)	1 (1.8)	4 (8.5)
低カリウム血症	1 (0.4)	5 (4.3)	0	4 (8.5)
低マグネシウム血症	0	5 (4.3)	1 (1.8)	4 (8.5)
神経系障害	104 (44.4)	9 (7.8)	1 (1.8)	8 (17.0)
味覚不全	84 (35.9)	1 (0.9)	1 (1.8)	0
頭痛	2 (0.9)	4 (3.4)	0	4 (8.5)
味覚障害	20 (8.5)	1 (0.9)	0	1 (2.1)
腎および尿路障害	4 (1.7)	15 (12.9)	0	13 (27.7)
急性腎障害	4 (1.7)	9 (7.8)	0	9 (19.1)
腎機能障害	0	3 (2.6)	0	3 (6.4)

CMV：サイトメガロウイルス、IAT：治験担当医師が選択する他の抗 CMV 薬、TEAE：試験治療下で発現した有害事象
例数（%）
静注ガンシクロビル及び経口バルガンシクロビルは、2 剤間での変更が許可されたため合算した。
同一の被験者において、同一の有害事象が複数回発現した場合は、器官別大分類ごと及び基本語ごとに 1 回のみカウントした。同一の基本語の TEAE を 2 件以上発現した場合は、最も試験治療との因果関係が高いものを集計した。
MedDRA/J Ver.23.0
総括報告書 Table 14.3.1.5.1（5.3.5.1-2）から引用

3）程度別の TEAE

有害事象の程度は 3 段階（軽度、中等度及び高度）で判定した。さらに、特に注目すべき有害事象については、CTCAE Ver.4.03 を用いて評価した。

投与中の観察期間における高度の TEAE の発現頻度は、TAK-620 群で 32.1%（75/234 例）及び IAT 群で 37.9%（44/116 例）であった。IAT の種類別では、ガンシクロビル／バルガンシクロビル投与で 39.3%（22/56 例）及びホスカルネットで 40.4%（19/47 例）で同程度であった（SHP620-303 試験総括報告書　Table 14.3.1.4.1）。

移植後の集団で予想されるように、高度の TEAE は器官別大分類「感染症および寄生虫症」で最も多く報告され、その発現頻度は TAK-620 群で 12.8%（30/234 例）及び IAT 群で 9.5%

（11/116 例）であった。このうち、対象疾患であるサイトメガロウイルス血症及びサイトメガロウイルス感染が最も多く報告されたが、いずれの投与群でも程度が高度の発現頻度は低かった（高度のサイトメガロウイルス血症：いずれの投与群も 2.6%、高度のサイトメガロウイルス感染：いずれの投与群も 0.9%）。

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

器官別大分類「腎および尿路障害」の高度の TEAE の発現頻度は、IAT 群と比較して TAK-620 群で低かった（TAK-620 群：0.9%及び IAT 群：4.3%）。この発現頻度の違いは、ホスカルネットの腎毒性によるものと考えられた。IAT 群の「腎および尿路障害」の高度の TEAE の発現頻度は、ホスカルネット投与で 8.5%（4/47 例）及び cidofovir 投与で 16.7%（1/6 例）であり、ガンシクロビル／バルガンシクロビル投与ではみられなかった。

2.7.4.2.1.3 死亡

（1）TAK-620-3001 試験

試験全体の観察期間における死亡に至った有害事象の発現症例一覧を表 2.7.6.24-8 に示した。

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

（2）SHP620-202 試験

死亡に至った有害事象を表 2.7.4.2-13 に、死亡に至った有害事象の発現症例一覧を表 2.7.6.23-7 に示した。

試験期間中に 32 例の死亡が報告された。死亡に至った有害事象の発現頻度は、TAK-620 400、800 及び 1,200 mg BID 群でそれぞれ 25.0%（10/40 例）、30.0%（12/40 例）及び 25.0%（10/40 例）であった。いずれの投与群でも、3 例以上みられた死亡に至った有害事象はなかった。

TAK-620 800 mg BID 群でみられた多臓器不全 1 例は、治験担当医師により治験薬と関連あるかもしれないと判断された。この被験者の詳細を 2.7.6 補遺に示した。

表 2.7.4.2-13　死亡に至った有害事象（SHP620-202 試験：ITT-S 解析対象集団）

	TAK-620			
基本語	400 mg BID 群 (N=40)	800 mg BID 群 (N=40)	1,200 mg BID 群 (N=40)	全体 (N=120)
全体	10 (25.0)	12 (30.0)	10 (25.0)	32 (26.7)
敗血症	2 (5.0)	1 (2.5)	2 (5.0)	5 (4.2)
多臓器不全	1 (2.5)	1 (2.5)	2 (5.0)	4 (3.3)
腎機能障害	1 (2.5)	1 (2.5)	2 (5.0)	4 (3.3)
急性移植片対宿主病	0	1 (2.5)	1 (2.5)	2 (1.7)
急性呼吸窮迫症候群	1 (2.5)	0	1 (2.5)	2 (1.7)
白血病再発	1 (2.5)	0	1 (2.5)	2 (1.7)
肺炎	0	2 (5.0)	0	2 (1.7)
サイトメガロウイルス性肺炎	0	0	2 (5.0)	2 (1.7)
菌血症	0	1 (2.5)	0	1 (0.8)
心肺停止	1 (2.5)	0	0	1 (0.8)
脳出血	0	1 (2.5)	0	1 (0.8)
中枢神経系出血	1 (2.5)	0	0	1 (0.8)
サイトメガロウイルス感染	1 (2.5)	0	0	1 (0.8)
サイトメガロウイルス性脳炎	0	1 (2.5)	0	1 (0.8)
脳症	1 (2.5)	0	0	1 (0.8)
単純ヘルペス性髄膜脳炎	0	1 (2.5)	0	1 (0.8)
骨髄異形成症候群	0	1 (2.5)	0	1 (0.8)
ノカルジア症	0	0	1 (2.5)	1 (0.8)
食道癌	1 (2.5)	0	0	1 (0.8)
移植後リンパ増殖性障害	0	1 (2.5)	0	1 (0.8)
呼吸不全	0	0	1 (2.5)	1 (0.8)

BID：1 日 2 回、ITT-S：intent-to-treat safety
例数（%）
MedDRA/J Ver.17.0
総括報告書 Table 60（5.3.5.2-1）から引用

（3）SHP620-303 試験

死亡に至った有害事象の発現症例一覧を表 2.7.6.21-9 に示した。

試験期間中に 40 例の死亡が報告された〔試験治療開始後 1 週間以内に死亡した TAK-620 群 2 例及び試験治療開始から 20 週間以上経過後に死亡した 4 例（各投与群 2 例）を含む〕。

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

投与中の観察期間における死亡に至った TEAE の発現頻度は、全体で 6.3%（22/350 例）であり、TAK-620 群で 6.8%（16/234 例）及び IAT 群で 5.2%（6/116 例）であった。投与群間で大きな違いはみられなかった。2 例以上にみられた死亡に至った TEAE は、呼吸不全〔TAK-620 群：2 例及び IAT 群：1 例（ホスカルネット投与）〕、再発急性骨髄性白血病〔TAK-620 群：1 例及び IAT 群：1 例（ホスカルネット投与）〕及び白血病再発〔TAK-620 群：1 例及び IAT 群：1 例（ガンシクロビル／バルガンシクロビル投与）〕であった。CMV 感染に関連する死亡に至った TEAE は、TAK-620 群 2 例（0.9%）（サイトメガロウイルス性大腸炎及びサイトメガロウイルス症候群各 1 例）及び IAT 群のホスカルネット投与 1 例（0.9%）（サイトメガロウイルス性脳炎）であった。

試験治療との因果関係が否定できない死亡に至った TEAE は、TAK-620 群 1 例（0.4%）（薬物相互作用）及び IAT 群 1 例（0.9%）（発熱性好中球減少症）であった。TAK-620 との因果関係が否定できない死亡に至った有害事象の詳細を 2.7.6 補遺に示した。

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

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

なお、TAK-620 群 1 例（0.4%）は TAK-620 の投与後に死亡したが、死亡に至った有害事象は初回投与前に発現していた（程度が高度の再発ホジキン病であり、初回投与 3 日前に発現した）。この被験者は、TAK-620 の投与開始から約 3 ヵ月後に死亡（死因：再発ホジキン病）した。

2.7.4.2.1.4 その他の重篤な有害事象

（1）TAK-620-3001 試験

1）重篤な TEAE

投与中の観察期間における重篤な TEAE を表 2.7.4.2-14 に示した。

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

表 2.7.4.2-14　投与中の観察期間における重篤な TEAE（TAK-620-3001 試験：安全性データの解析対象集団）

器官別大分類 　基本語	全体 （N=41）
全体	8 (19.5)
血液およびリンパ系障害	2 (4.9)
発熱性好中球減少症	1 (2.4)
好中球減少症	1 (2.4)
胃腸障害	2 (4.9)
下痢	1 (2.4)
メレナ	1 (2.4)
肝胆道系障害	1 (2.4)
高ビリルビン血症	1 (2.4)
免疫系障害	2 (4.9)
移植片対宿主病	1 (2.4)
消化管移植片対宿主病	1 (2.4)
感染症および寄生虫症	1 (2.4)
サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎	1 (2.4)
代謝および栄養障害	1 (2.4)
食欲減退	1 (2.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2.4)
慢性気管支炎	1 (2.4)

TEAE：試験治療下で発現した有害事象
例数（%）
同一の被験者において、同一の有害事象が複数回発現した場合は、器官別大分類ごと及び基本語ごとに 1 回のみカウントした。
MedDRA/J Ver.26.0
総括報告書 Table 14.3.1.8.1（5.3.5.2-2）から引用

2）治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE

投与中の観察期間における治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE を表 2.7.6.24-9 に示した。

投与中の観察期間における治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE の発現頻度は、4.9%（2/41 例）であり、発熱性好中球減少症及び高ビリルビン血症が各 1 例であった。発熱性好中球減少症は臓器移植に関連して発現した可能性も考えられた。高ビリルビン血症は、併用薬（タクロリムス）及び合併症の影響で発現した可能性も考えられた。

TAK-620 との因果関係が否定できない重篤な TEAE の詳細を 2.7.6 補遺に示した。

（2）SHP620-202 試験

1）重篤な TEAE

TAK-620 群全体で 2 例以上にみられた重篤な TEAE を表 2.7.4.2-15 に示した。

重篤な TEAE の発現頻度は、TAK-620 400、800 及び 1,200 mg BID 群でそれぞれ 70.0%（28/40 例）、67.5%（27/40 例）及び 65.0%（26/40 例）であり、投与群間で同程度であった。

TAK-620 400 mg BID 群で最もよくみられた重篤な TEAE は貧血であった。その発現頻度は TAK-620 400 mg BID 群で 10%（4/40 例）であり、800 及び 1,200 mg BID 群ではみられなかった。

次いで TAK-620 400 mg BID 群でよくみられた重篤な TEAE はサイトメガロウイルス感染であり、その発現頻度は TAK-620 400、800 及び 1,200 mg BID 群でそれぞれ 7.5%（3/40 例）、

12.5%（5/40 例）及び 15.0%（6/40 例）であった。TAK-620 400 mg BID 群でみられたその他の重篤な TEAE は 2 例以下であった。TAK-620 800 及び 1,200 mg BID 群でみられた重篤な TEAE は 400 mg BID 群と同様であり、その発現頻度は TAK-620 400 mg BID 群と同程度であった。

表 2.7.4.2-15　TAK-620 群全体で 2 例以上にみられた重篤な TEAE（SHP620-202 試験：ITT-S 解析対象集団）

	TAK-620			
基本語	400 mg BID 群 (N=40)	800 mg BID 群 (N=40)	1,200 mg BID 群 (N=40)	全体 (N=120)
全体	28 (70.0)	27 (67.5)	26 (65.0)	81 (67.5)
サイトメガロウイルス感染	3 (7.5)	5 (12.5)	6 (15.0)	14 (11.7)
悪心	1 (2.5)	3 (7.5)	3 (7.5)	7 (5.8)
腎機能障害	2 (5.0)	3 (7.5)	2 (5.0)	7 (5.8)
敗血症	2 (5.0)	3 (7.5)	1 (2.5)	6 (5.0)
貧血	4 (10.0)	0	0	4 (3.3)
脱水	1 (2.5)	1 (2.5)	2 (5.0)	4 (3.3)
肺移植拒絶反応	2 (5.0)	1 (2.5)	1 (2.5)	4 (3.3)
多臓器不全	1 (2.5)	1 (2.5)	2 (5.0)	4 (3.3)
肺炎	1 (2.5)	2 (5.0)	1 (2.5)	4 (3.3)
菌血症	1 (2.5)	2 (5.0)	0	3 (2.5)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	2 (5.0)	0	1 (2.5)	3 (2.5)
下痢	0	2 (5.0)	1 (2.5)	3 (2.5)
成長障害	1 (2.5)	1 (2.5)	1 (2.5)	3 (2.5)
白血病再発	2 (5.0)	0	1 (2.5)	3 (2.5)
サイトメガロウイルス性肺炎	1 (2.5)	0	2 (5.0)	3 (2.5)
発熱	2 (5.0)	1 (2.5)	0	3 (2.5)
呼吸不全	0	0	3 (7.5)	3 (2.5)
急性移植片対宿主病	1 (2.5)	0	1 (2.5)	2 (1.7)
急性呼吸窮迫症候群	0	0	2 (5.0)	2 (1.7)
サイトメガロウイルス性胃腸炎	2 (5.0)	0	0	2 (1.7)
脳症	1 (2.5)	1 (2.5)	0	2 (1.7)
大腸菌性菌血症	1 (2.5)	0	1 (2.5)	2 (1.7)
膵炎	0	1 (2.5)	1 (2.5)	2 (1.7)
尿路感染	0	1 (2.5)	1 (2.5)	2 (1.7)

BID：1 日 2 回、ITT-S：intent-to-treat safety、TEAE：試験治療下で発現した有害事象
例数（%）
同一の被験者において、同一の基本語の有害事象が複数回発現した場合は、1 回のみカウントした。
MedDRA/J Ver.17.0
総括報告書 Table 62（5.3.5.2-1）から引用

2）治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE

治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE の発現症例一覧を表 2.7.6.23-8 に示した。

治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE の発現頻度は、TAK-620 400、800 及び 1,200 mg BID 群でそれぞれ 20.0%（8/40 例）、17.5%（7/40 例）及び 12.5%（5/40 例）であった。

治験実施計画書に従い、新たな CMV 感染又は再活性化の事象は、必要に応じて有害事象又は重篤な有害事象として記録した。治験薬との因果関係が否定できない重篤なサイトメガロウイルス感染（CMV 血症の新規発現又は悪化）は、TAK-620 400 mg BID 群 2 例及び 800 mg

BID 群 3 例にみられた。その他に、TAK-620 400 mg BID 群で 2 例以上にみられた治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE は、貧血（2 例）であった。TAK-620 800 及び 1,200 mg BID 群の治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE の発現頻度は、400 mg BID 群と同程度であった。

TAK-620 との因果関係が否定できない重篤な TEAE の詳細を 2.7.6 補遺に示した。

3）TAK-620 の長期投与を受けた被験者における重篤な TEAE

治験薬を 24 週間超及び 16 週間超投与された被験者の発現時期別（8 週間以下、8 週間超 16 週間以下及び 16 週間超）の重篤な TEAE の発現頻度を、SHP620-202 試験総括報告書 Addendum　Table 1 及び Table 4 に示した。

24 週間超投与された被験者における発現時期別の重篤な TEAE の発現頻度は、8 週間以下、8 週間超 16 週間以下及び 16 週間超で、それぞれ 22.2%（4/18 例）、11.1%（2/18 例）及び 22.2%（4/18 例）であった。2 例以上にみられた重篤な TEAE はなかった。

16 週間超投与された被験者における発現時期別の重篤な TEAE の発現頻度は、8 週間以下及び 8 週間超 16 週間以下で、それぞれ 43.9%（18/41 例）及び 24.4%（10/41 例）であった。8 週間以下で 2 例以上にみられた重篤な TEAE は悪心〔9.8%（4/41 例）〕及び肺移植拒絶反応〔7.3%（3/41 例）〕であった。8 週間超 16 週間以下では、2 例以上にみられた重篤な TEAE はなかった。

以上より、投与期間が長くなることにより、重篤な有害事象の発現頻度、傾向及び程度に変化はみられなかった。

（3）SHP620-303 試験

1）重篤な TEAE

投与中の観察期間におけるいずれかの投与群で 2 例以上にみられた重篤な TEAE を表 2.7.4.2-16 に示した。

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

移植後の集団で予想されるように、いずれの投与群でも器官別大分類「感染症および寄生虫症」の重篤な TEAE の発現頻度が高かった〔TAK-620 群：22.6%（53/234 例）及び IAT 群：14.7%（17/116 例）〕。IAT 群と比較して、TAK-620 群で発現頻度が高かった要因として、有害事象の収集期間が TAK-620 群で約 50%長かったためと考えられた。投与開始後 28 日以内における器官別大分類「感染症および寄生虫症」の重篤な有害事象の発現頻度は、投与群間で同程度であった〔TAK-620 群：11.1%（26/234 例）及び IAT 群：9.5%（11/116 例）〕（SHP620-303 試験総括報告書　Auxiliary Table 14.4.1.1a）。

器官別大分類「血液およびリンパ系障害」の重篤な TEAE の発現頻度は、TAK-620 群で 3.8%（9/234 例）及び IAT 群で 6.0%（7/116 例）であり、IAT 群ではいずれもガンシクロビル／バルガンシクロビル投与〔12.5%（7/56 例）〕でみられた。

器官別大分類「腎および尿路障害」の重篤な TEAE の発現頻度は、TAK-620 群で 3.8%（9/234 例）及び IAT 群で 5.2%（6/116 例）であり、IAT 群ではいずれもホスカルネット投与〔12.8%（6/47 例）〕でみられた。

表 2.7.4.2-16　投与中の観察期間におけるいずれかの投与群で 2 例以上にみられた重篤な TEAE（SHP620-303 試験：安全性データの解析対象集団）

	TAK-620 群	IAT 群	IAT の種類	
器官別大分類 基本語	(N=234)	(N=116)	ガンシクロビル／バルガンシクロビル (N=56)	ホスカルネット (N=47)
全体	90 (38.5)	43 (37.1)	21 (37.5)	20 (42.6)
血液およびリンパ系障害	9 (3.8)	7 (6.0)	7 (12.5)	0
貧血	3 (1.3)	0	0	0
発熱性好中球減少症	2 (0.9)	4 (3.4)	4 (7.1)	0
好中球減少症	0	3 (2.6)	3 (5.4)	0
血小板減少症	2 (0.9)	0	0	0
胃腸障害	13 (5.6)	6 (5.2)	2 (3.6)	3 (6.4)
腹痛	3 (1.3)	0	0	0
下痢	4 (1.7)	0	0	0
胃腸出血	3 (1.3)	1 (0.9)	0	1 (2.1)
悪心	2 (0.9)	2 (1.7)	0	2 (4.3)
嘔吐	1 (0.4)	2 (1.7)	0	1 (2.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	12 (5.1)	3 (2.6)	0	3 (6.4)
全身健康状態悪化	2 (0.9)	0	0	0
発熱	3 (1.3)	2 (1.7)	0	2 (4.3)
免疫系障害	5 (2.1)	0	0	0
消化管移植片対宿主病	2 (0.9)	0	0	0
感染症および寄生虫症	53 (22.6)	17 (14.7)	12 (21.4)	4 (8.5)
菌血症	2 (0.9)	1 (0.9)	1 (1.8)	0
サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎	2 (0.9)	1 (0.9)	1 (1.8)	0
サイトメガロウイルス感染	6 (2.6)	4 (3.4)	3 (5.4)	0
サイトメガロウイルス感染再燃	2 (0.9)	0	0	0
サイトメガロウイルス症候群	2 (0.9)	0	0	0
サイトメガロウイルス血症	7 (3.0)	3 (2.6)	3 (5.4)	0
サイトメガロウイルス性脳炎	3 (1.3)	1 (0.9)	0	1 (2.1)
大腸菌性敗血症	2 (0.9)	0	0	0
帯状疱疹	2 (0.9)	0	0	0
肺炎	2 (0.9)	1 (0.9)	0	1 (2.1)
サイトメガロウイルス性肺炎	2 (0.9)	1 (0.9)	1 (1.8)	0
敗血症性ショック	2 (0.9)	0	0	0
ブドウ球菌性菌血症	2 (0.9)	0	0	0
臨床検査	6 (2.6)	1 (0.9)	0	1 (2.1)
体重減少	2 (0.9)	0	0	0
代謝および栄養障害	4 (1.7)	2 (1.7)	0	1 (2.1)
発育不全	2 (0.9)	0	0	0
低カリウム血症	0	2 (1.7)	0	1 (2.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	4 (1.7)	3 (2.6)	1 (1.8)	2 (4.3)
白血病再発	1 (0.4)	2 (1.7)	1 (1.8)	1 (2.1)
精神障害	2 (0.9)	1 (0.9)	0	1 (2.1)
精神状態変化	2 (0.9)	0	0	0
腎および尿路障害	9 (3.8)	6 (5.2)	0	6 (12.8)
急性腎障害	8 (3.4)	4 (3.4)	0	4 (8.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11 (4.7)	5 (4.3)	2 (3.6)	3 (6.4)
呼吸困難	2 (0.9)	1 (0.9)	1 (1.8)	0
低酸素症	2 (0.9)	1 (0.9)	0	1 (2.1)
呼吸不全	3 (1.3)	1 (0.9)	0	1 (2.1)
血管障害	3 (1.3)	1 (0.9)	0	1 (2.1)
深部静脈血栓症	2 (0.9)	0	0	0

CMV：サイトメガロウイルス、IAT：治験担当医師が選択する他の抗 CMV 薬、TEAE：試験治療下で発現した有害事象
例数（%）
静注ガンシクロビル及び経口バルガンシクロビルは、2 剤間での変更が許可されたため合算した。
同一の被験者において、同一の有害事象が複数回発現した場合は、器官別大分類ごと及び基本語ごとに 1 回のみカウントした。
MedDRA/J Ver.23.0
総括報告書 Table 14.3.1.6.1（5.3.5.1-2）から引用

2）試験治療との因果関係が否定できない重篤な TEAE

投与中の観察期間における試験治療との因果関係が否定できない重篤な TEAE を表 2.7.6.21-10 に示した。

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

TAK-620 との因果関係が否定できない重篤な TEAE の詳細を 2.7.6 補遺に示した。

2.7.4.2.1.5 その他の重要な有害事象

（1）TAK-620-3001 試験

1）治験薬の投与中止に至った有害事象

投与中の観察期間における治験薬の投与中止に至った TEAE を表 2.7.4.2-17 に示した。

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

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

表 2.7.4.2-17　投与中の観察期間における治験薬の投与中止に至った TEAE（TAK-620-3001 試験：安全性データの解析対象集団）

器官別大分類 基本語	全体 （N=41）
全体	9 (22.0)
血液およびリンパ系障害	2 (4.9)
発熱性好中球減少症	1 (2.4)
血栓性微小血管症	1 (2.4)
免疫系障害	1 (2.4)
移植片対宿主病	1 (2.4)
感染症および寄生虫症	1 (2.4)
サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎	1 (2.4)
代謝および栄養障害	1 (2.4)
食欲減退	1 (2.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (2.4)
移植後リンパ増殖性障害	1 (2.4)
神経系障害	3 (7.3)
意識レベルの低下	1 (2.4)
頭痛	1 (2.4)
味覚障害	1 (2.4)

TEAE：試験治療下で発現した有害事象
例数（%）
同一の被験者において、同一の有害事象が複数回発現した場合は、器官別大分類ごと及び基本語ごとに 1 回のみカウントした。
MedDRA/J Ver.26.0
総括報告書 Table 14.3.1.11.1（5.3.5.2-2）から引用

（2）SHP620-202 試験

1）治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象を表 2.7.4.2-18 に示した。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は、全体で 34.2%（41/120 例）であった。投与群別では、TAK-620 400、800 及び 1,200 mg BID 群でそれぞれ 27.5%（11/40 例）、42.5%（17/40 例）及び 32.5%（13/40 例）であった。

最もよくみられた治験薬の投与中止に至った有害事象は、いずれの投与群でもサイトメガロウイルス感染であった。なお、試験デザイン上、症候性又は治療を要する CMV 感染症のため、治験薬の投与を早期に中止した可能性がある。いずれかの投与群で 2 例以上にみられた治験薬の投与中止に至った有害事象はサイトメガロウイルス感染のみであった。

治験薬との因果関係が否定できない治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は、TAK-620 400、800 及び 1,200 mg BID 群でそれぞれ 7.5%（3/40 例）、20.0%（8/40 例）及び 10.0%（4/40 例）であった（SHP620-202 試験総括報告書　Table 66）。いずれかの投与群で 2 例以上にみられた治験薬との因果関係が否定できない治験薬の投与中止に至った有害事象はサイトメガロウイルス感染のみであった。

表 2.7.4.2-18　治験薬の投与中止に至った有害事象（SHP620-202 試験：ITT-S 解析対象集団）

	TAK-620			
基本語	400 mg BID 群 (N=40)	800 mg BID 群 (N=40)	1,200 mg BID 群 (N=40)	全体 (N=120)
全体	11 (27.5)	17 (42.5)	13 (32.5)	41 (34.2)
サイトメガロウイルス感染	4 (10.0)	8 (20.0)	5 (12.5)	17 (14.2)
悪心	1 (2.5)	1 (2.5)	1 (2.5)	3 (2.5)
脳症	1 (2.5)	1 (2.5)	0	2 (1.7)
多臓器不全	1 (2.5)	0	1 (2.5)	2 (1.7)
腎機能障害	1 (2.5)	1 (2.5)	0	2 (1.7)
貧血	0	0	1 (2.5)	1 (0.8)
菌血症	0	1 (2.5)	0	1 (0.8)
血中クレアチニン増加	0	1 (2.5)	0	1 (0.8)
間代	0	0	1 (2.5)	1 (0.8)
サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎	0	1 (2.5)	0	1 (0.8)
サイトメガロウイルス性胃腸炎	1 (2.5)	0	0	1 (0.8)
下痢	0	1 (2.5)	0	1 (0.8)
味覚異常	0	0	1 (2.5)	1 (0.8)
嚥下障害	0	1 (2.5)	0	1 (0.8)
サイトメガロウイルス性脳炎	0	1 (2.5)	0	1 (0.8)
免疫抑制剤濃度増加	0	0	1 (2.5)	1 (0.8)
肝移植拒絶反応	0	0	1 (2.5)	1 (0.8)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	0	1 (2.5)	1 (0.8)
サイトメガロウイルス性肺炎	1 (2.5)	0	0	1 (0.8)
移植後リンパ増殖性障害	0	1 (2.5)	0	1 (0.8)
敗血症	1 (2.5)	0	0	1 (0.8)
嘔吐	0	1 (2.5)	0	1 (0.8)

BID：1 日 2 回、ITT-S：intent-to-treat safety
例数（%）
同一の被験者において、同一の基本語の有害事象が複数回発現した場合は、1 回のみカウントした。
MedDRA/J Ver.17.0
総括報告書 Table 65（5.3.5.2-1）から引用

2）治験薬の投与中断に至った有害事象

治験薬の投与中断に至った有害事象を表 2.7.4.2-19 に示した。

治験薬の投与中断に至った有害事象の発現頻度は、TAK-620 400、800 及び 1,200 mg BID 群でそれぞれ 15.0%（6/40 例）、12.5%（5/40 例）及び 22.5%（9/40 例）であった。

いずれかの投与群で 2 例上にみられた投与中断に至った有害事象は、TAK-620 800 mg BID 群の味覚異常（2 例）のみであった。

表 2.7.4.2-19　治験薬の投与中断に至った有害事象（SHP620-202 試験：ITT-S 解析対象集団）

	TAK-620			
基本語	400 mg BID 群 (N=40)	800 mg BID 群 (N=40)	1,200 mg BID 群 (N=40)	全体 (N=120)
全体	6 (15.0)	5 (12.5)	9 (22.5)	20 (16.7)
悪心	1 (2.5)	0	3 (7.5)	4 (3.3)
味覚異常	0	2 (5.0)	1 (2.5)	3 (2.5)
発疹	1 (2.5)	0	1 (2.5)	2 (1.7)
貧血	1 (2.5)	1 (2.5)	0	2 (1.7)
腹痛	1 (2.5)	0	0	1 (0.8)
細菌性敗血症	1 (2.5)	0	0	1 (0.8)
脱水	0	1 (2.5)	0	1 (0.8)
嚥下障害	1 (2.5)	0	0	1 (0.8)
肝酵素上昇	1 (2.5)	0	0	1 (0.8)
高アンモニア血症	0	0	1 (2.5)	1 (0.8)
頚静脈血栓症	1 (2.5)	0	0	1 (0.8)
膵炎	0	0	1 (2.5)	1 (0.8)
肺炎	0	1 (2.5)	0	1 (0.8)
腎機能障害	0	1 (2.5)	0	1 (0.8)
呼吸不全	0	0	1 (2.5)	1 (0.8)
敗血症	0	0	1 (2.5)	1 (0.8)
嘔吐	0	0	1 (2.5)	1 (0.8)

BID：1 日 2 回、ITT-S：intent-to-treat safety
例数（%）
同一の被験者において、同一の基本語の有害事象が複数回発現した場合は、1 回のみカウントした。
MedDRA/J Ver.17.0
総括報告書 Table 68（5.3.5.2-1）から引用

3）治療毒性を管理するための用量調節

治験実施計画書では、治療毒性（胃腸毒性、味覚障害等）を管理するために、TAK-620 の用量調節を可能とした。用量調節を行った被験者の割合は、TAK-620 400、800 及び 1,200 mg BID 群でそれぞれ 12.5%（5/40 例）、10.0%（4/40 例）及び 15.0%（6/40 例）であった（表 2.7.4.1-4）。用量調節の主な理由は、胃腸毒性（悪心及び嘔吐等）であり、全体の 53.3%（8/15 例）であった。用量調節の理由が味覚障害であったのは TAK-620 1,200 mg BID 群 1 例のみであった。

（3）SHP620-303 試験

1）投与中止に至った有害事象

投与中の観察期間におけるいずれかの投与群で 2 例以上にみられた投与中止に至った TEAE を表 2.7.4.2-20 に示した。

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

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

ル／バルガンシクロビル投与では、好中球減少症により 19.6%（11/56 例）が投与中止に至った。

器官別大分類「腎および尿路障害」の投与中止に至った TEAE は、TAK-620 群ではみられなかったが、IAT 群では 9.5%（11/116 例）にみられた。このうち、2 例以上にみられた投与中止に至った TEAE は、急性腎障害（ホスカルネット投与 6 例）、腎機能障害（ホスカルネット投与 2 例）、腎不全（ホスカルネット投与 1 例及び cidofovir 投与 1 例）であった。また、器官別大分類「腎および尿路障害」の試験治療との因果関係が否定できない投与中止に至った TEAE の IAT 群での発現頻度は、8.6%（10/116 例）であった（ホスカルネット投与 9 例及び cidofovir 投与 1 例）。

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

投与中止に至った味覚不全は TAK-620 群 2 例（0.9%）のみであった。

表 2.7.4.2-20　投与中の観察期間におけるいずれかの投与群で 2 例以上にみられた試験治療の投与中止に至った TEAE（SHP620-303 試験：安全性データの解析対象集団）

	TAK-620 群	IAT 群	IAT の種類	
			ガンシクロビル／バルガンシクロビル	ホスカルネット
器官別大分類 基本語	(N=234)	(N=116)	(N=56)	(N=47)
全体	31 (13.2)	37 (31.9)	18 (32.1)	17 (36.2)
血液およびリンパ系障害	0	13 (11.2)	13 (23.2)	0
貧血	0	2 (1.7)	2 (3.6)	0
白血球減少症	0	3 (2.6)	3 (5.4)	0
好中球減少症	0	11 (9.5)	11 (19.6)	0
血小板減少症	0	4 (3.4)	4 (7.1)	0
胃腸障害	4 (1.7)	3 (2.6)	1 (1.8)	2 (4.3)
下痢	2 (0.9)	1 (0.9)	1 (1.8)	0
悪心	2 (0.9)	1 (0.9)	0	1 (2.1)
感染症および寄生虫症	17 (7.3)	8 (6.9)	4 (7.1)	3 (6.4)
サイトメガロウイルス感染	7 (3.0)	1 (0.9)	0	1 (16.7)
サイトメガロウイルス感染再燃	2 (0.9)	0	0	0
サイトメガロウイルス血症	4 (1.7)	2 (1.7)	2 (3.6)	0
サイトメガロウイルス性脳炎	2 (0.9)	1 (0.9)	0	1 (2.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (0.9)	2 (1.7)	1 (1.8)	1 (2.1)
再発急性リンパ性白血病	2 (0.9)	0	0	0
神経系障害	3 (1.3)	0	0	0
味覚不全	2 (0.9)	0	0	0
腎および尿路障害	0	11 (9.5)	0	10 (21.3)
急性腎障害	0	6 (5.2)	0	6 (12.8)
腎不全	0	2 (1.7)	0	1 (2.1)
腎機能障害	0	2 (1.7)	0	2 (4.3)

CMV：サイトメガロウイルス、IAT：治験担当医師が選択する他の抗 CMV 薬、TEAE：試験治療下で発現した有害事象
例数（%）
静注ガンシクロビル及び経口バルガンシクロビルは、2 剤間での変更が許可されたため合算した。
同一の被験者において、同一の有害事象が複数回発現した場合は、器官別大分類ごと及び基本語ごとに 1 回のみカウントした。
MedDRA/J Ver.23.0
総括報告書 Table 45（5.3.5.1-2）から引用

2.7.4.2.1.6 特に注目すべき有害事象

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

免疫抑制剤濃度増加については、海外第 1 相タクロリムスとの薬物相互作用試験（1263-105 試験）の結果に基づくと、TAK-620 との併用により、タクロリムス及び治療域が狭いその他の免疫抑制剤（シクロスポリン、エベロリムス、シロリムス）の濃度が上昇する可能性があるため評価した。

（1）味覚障害

1）TAK-620-3001 試験

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

投与中の観察期間における味覚障害の TEAE の発現頻度は 14.6%（6/41 例）、治験薬との因果関係が否定できない味覚障害の TEAE 発現頻度は 7.3%（3/41 例）であった。味覚障害の重篤な TEAE はみられなかった。治験薬の投与中止に至った味覚障害は 1 例（2.4%）であった。

2）SHP620-202 試験

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

最もよくみられた TEAE である味覚異常の発現頻度は、TAK-620 400、800 及び 1,200 mg BID 群でそれぞれ 60.0%（24/40 例）、62.5%（25/40 例）及び 72.5%（29/40 例）であった（表 2.7.4.2-7）。このうち 2 例は味覚異常に加え、味覚消失又は味覚減退がみられた。程度が高度の味覚異常は 1 例であり、その他はいずれも軽度又は中等度であった。

被験者から味覚障害の詳細が報告された場合には、治験担当医師は可能な限り記録することを治験実施計画書に規定した。味覚異常の TEAE の多くは、金属味又は苦味と報告された。味覚異常は、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。治験薬の投与中止に至った味覚異常は 1 例であった（表 2.7.4.2-18）。投与中断に至った味覚異常は 3 例であり（表 2.7.4.2-19）、このうち 1 例（TAK-620 1,200 mg BID 群）は、その後に TAK-620 の用量調節を行った。

3）SHP620-303 試験

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

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

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

（2）胃腸障害（悪心、嘔吐及び下痢）

1）TAK-620-3001 試験

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

投与中の観察期間における胃腸障害の TEAE の発現頻度は 26.8%（11/41 例）、治験薬との因果関係が否定できない胃腸障害の TEAE の発現頻度は 14.6%（6/41 例）、重篤な TEAE の発現頻度は 2.4%（1/41 例）であった。胃腸障害の TEAE はすべて、程度が軽度又は中等度であった。

2）SHP620-202 試験

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

悪心、嘔吐及び下痢の発現頻度は TAK-620 400 mg BID 群でそれぞれ 37.5%（15/40 例）、27.5%（11/40 例）及び 12.5%（5/40 例）であった（表 2.7.4.2-7）。下痢は、TAK-620 800 及び 1,200 mg BID 群でそれぞれ 32.5%（13/40 例）及び 25.0%（10/40 例）であり、TAK-620 400 mg BID 群と比較して高かったが、悪心及び嘔吐は投与群間で大きな違いはなかった。

胃腸障害の TEAE の多くは、程度は軽度又は中等度であった。9 例の被験者では、胃腸障害の TEAE のうち 1 つ以上が高度であった（TAK-400 mg BID 群 2 例、800 mg BID 群 2 例及び 1,200 mg BID 群 5 例）。

治験薬の投与中止に至った胃腸障害の TEAE は 3 例であり、このうち 1 例は試験開始時に悪心がみられていた。悪心により 3.3%（4/120 例）が治験薬の投与中断に至り、このうち 3 例は TAK-620 1,200 mg BID 群であった。嘔吐により 1,200 mg BID 群 1 例が投与を中断した（表 2.7.4.2-19）。

用量調節の主な理由は胃腸毒性（悪心及び嘔吐等）であり、全体の 53.3%（8/15 例）であった。

3）SHP620-303 試験

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

投与中の観察期間における胃腸障害（悪心、嘔吐及び下痢）の TEAE の発現頻度は TAK-620 群で 33.3%（78/234 例）及び IAT 群で 37.9%（44/116 例）であり、TAK-620 群の曝露期間がより長期にもかかわらず、発現頻度は投与群間で同程度であった。試験治療との因果関係が否定できない胃腸障害の TEAE はそれぞれ 12.8%（30/234 例）及び 11.2%（13/116 例）であり、重篤な TEAE はそれぞれ 2.6%（6/234 例）及び 2.6%（3/116 例）であった。

胃腸障害の TEAE のほとんどは程度が Grade 1 又は 2 であり、Grade 3 の発現頻度は TAK-620 群で 2.1%（5/234 例）及び IAT 群で 3.4%（4/116 例）であった。TAK-620 群 1 例（0.4%）に Grade 4 の下痢がみられ、この事象が報告された最大の程度であった。IAT の種類別では、ガンシクロビル／バルガンシクロビル投与で 33.9%（19/56 例）、ホスカルネットで 40.4%（19/47 例）、cidofovir 投与で 33.3%（2/6 例）及び 2 種類の投与で 57.1%（4/7 例）であった。

基本語別では、悪心の発現頻度は TAK-620 群で 21.4%（50/234 例）及び IAT 群で 21.6%（25/116 例）、嘔吐はそれぞれ 14.1%（33/234 例）及び 16.4%（19/116 例）。下痢はそれぞれ 18.8%（44/234 例）及び 20.7%（24/116 例）であり、いずれも投与群間で同程度であった。

（3）免疫抑制剤濃度増加

1）TAK-620-3001 試験

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

投与中の観察期間における免疫抑制剤濃度増加の TEAE の発現頻度は 2.4%（1/41 例）、治験薬との因果関係が否定できない免疫抑制剤濃度増加の TEAE は 2.4%（1/41 例）であった。免疫抑制剤濃度増加の重篤な TEAE はみられなかった。

投与中の観察期間における治験薬の投与中止に至った免疫抑制剤濃度増加はみられなかった。

2）SHP620-202 試験

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

免疫抑制剤濃度増加の TEAE は、TAK-620 群全体の 10.0%（12/120 例）にみられ、このうち 11 例はタクロリムス濃度が高濃度又は毒性レベルであり、1 例（TAK-620 400 mg BID 群）はシロリムス濃度上昇がみられた。投与群別では、免疫抑制剤濃度増加の発現頻度は、TAK-620 400、800 及び 1,200 mg BID 群でそれぞれ 10.0%（4/40 例）、5.0%（2/40 例）及び 15.0%（6/40 例）であった。多くの免疫抑制剤濃度増加の程度は、軽度又は中等度であり、高度は 3 例であった。TAK-620 1,200 mg BID 群 1 例が、タクロリムス濃度上昇による急性腎障害により、治験薬の投与を中止した。治験薬の投与中断に至った免疫抑制剤濃度増加はみられなかった（表 2.7.4.2-19）。

3）SHP620-303 試験

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

投与中の観察期間における免疫抑制剤濃度増加の TEAE の発現頻度は、TAK-620 群で 9.0%（21/234 例）及び IAT 群で 0.9%（1/116 例）であり、TAK-620 群で高かった。試験治療との因果関係が否定できない免疫抑制剤濃度増加の TEAE の発現頻度は、TAK-620 群で 6.0%（14/234 例）であり、IAT 群ではみられなかった。重篤な TEAE は TAK-620 群 1 例（0.4%）であった。

（4）好中球減少症

1）TAK-620-3001 試験

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

投与中の観察期間における好中球減少症の TEAE の発現頻度は 9.8%（4/41 例）、治験薬との因果関係が否定できない好中球減少症の TEAE の発現頻度は 4.9%（2/41 例）、好中球減少症の重篤な TEAE の発現頻度は 4.9%（2/41 例）であった。

2）SHP620-303 試験

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

投与中の観察期間における好中球減少症の TEAE の発現頻度は、TAK-620 群で 10.3%（24/234 例）及び IAT 群で 25.9%（30/116 例）であり、TAK-620 群で低かった。試験治療との因果関係が否定できない好中球減少症の TEAE の発現頻度は、TAK-620 群で 1.7%（4/234 例）及び IAT 群で 17.2%（20/116 例）であった。IAT の種類別では、好中球減少症の TEAE の発現頻度はガンシクロビル／バルガンシクロビル投与で 39.3%（22/56 例）及びホスカルネット投与で 17.0%（8/47 例）、試験治療との因果関係が否定できない好中球減少症の TEAE は、それぞれ 32.1%（18/56 例）及び 4.3%（2/47 例）であった。

重篤な TEAE の発現頻度は、TAK-620 群で 0.9%（2/234 例）及び IAT 群で 6.0%（7/116 例）であり、IAT 群ではいずれもガンシクロビル／バルガンシクロビル投与〔12.5%（7/56 例）〕でみられた。TAK-620 群ではいずれも試験治療との因果関係は否定されたが、ガンシクロビル／バルガンシクロビル投与では 6 例（10.7%）が試験治療との因果関係は否定されなかった。

（5）組織侵襲性 CMV 感染症／CMV 症候群

1）TAK-620-3001 試験

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

投与中の観察期間における組織侵襲性 CMV 感染症／CMV 症候群の TEAE の発現頻度は 2.4%（1/41 例）、治験薬との因果関係が否定できない組織侵襲性 CMV 感染症／CMV 症候群の TEAE はみられなかった。組織侵襲性 CMV 感染症／CMV 症候群の重篤な TEAE の発現頻度は 2.4%（1/41 例）であった。

2）SHP620-303 試験

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

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

係が否定できない組織侵襲性 CMV 感染症／CMV 症候群は、TAK-620 群のサイトメガロウイルス症候群 1 例であった。

（6）移植片対宿主病

1）TAK-620-3001 試験

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

ベースライン時に 19.5%（8/41 例）の被験者が急性移植片対宿主病を、9.8%（4/41 例）の被験者が慢性移植片対宿主病を有していたにもかかわらず、投与中の観察期間における移植片対宿主病の TEAE の発現頻度は 4.9%（2/41 例）であり、治験薬との因果関係が否定できない移植片対宿主病の TEAE はみられなかった。移植片対宿主病の重篤な TEAE の発現頻度は 4.9%（2/41 例）であった。

2）SHP620-303 試験

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

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

TAK-620 群 2 例（移植片対宿主病及び急性腸管移植片対宿主病各 1 例）の試験治療との因果関係は否定されなかったが、IAT 群ではいずれも否定された。急性腸管移植片対宿主病 1 例は、ベースライン時に Grade 3 の移植片対宿主病を有していた。

（7）移植片拒絶反応

1）TAK-620-3001 試験

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

投与中の観察期間に移植片拒絶反応の TEAE はみられなかった。

2）SHP620-303 試験

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

投与中の観察期間における移植片拒絶反応の TEAE の発現頻度は、TAK-620 群で 3.4%（8/234 例）及び IAT 群で 2.6%（3/116 例）であった。いずれも試験治療との因果関係は否定された。

2.7.4.2.1.7 安全性評価項目の曝露－安全性解析

安全性評価項目の曝露－安全性解析は 2.7.2.3.4.2 に示した。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

死亡、重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象の個別報告は、2.7.6 補遺（TAK-620 との因果関係が否定できない死亡及び重篤な TEAE）及び第 5 部の各試験の総括報告書に記載した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 TAK-620-3001 試験

骨髄に対する潜在的影響を評価するため、ヘモグロビン、白血球数、リンパ球数、好中球数、血小板数及び網状赤血球数を評価した。腎機能障害を評価するため、血清クレアチニン及び尿素窒素を評価した。

（1）骨髄に対する潜在的影響を評価するための血液学的検査

1）臨床検査値の経時的変化

血液学的検査について、8 週間の治験薬投与期間中及び追跡調査期間中を通じて、ベースラインからの変化量に特定の傾向はみられなかった。

2）被験者ごとの変化

ベースラインで CTCAE Grade 0～2 であった検査値が投与後に Grade 3 又は 4 へ移行した被験者の割合は、ヘモグロビンで高く、投与中の観察期間で 41.5%、試験全体の観察期間で 43.9%であった。

3）臨床的に意味のある可能性がある検査値異常

血液学的検査について、臨床的に意味のある可能性がある検査値異常を表 2.7.4.3-1 に示した。

ベースラインでは、血小板数で臨床的に意味のある可能性がある検査値異常の発現頻度が高かった。投与中の最終評価時では、リンパ球数及び血小板数を除いて、臨床的に意味のある可能性がある検査値異常の発現頻度がベースラインから増加した。

表 2.7.4.3-1　臨床的に意味のある可能性がある検査値異常（血液学的検査、TAK-620-3001 試験：安全性データの解析対象集団）

パラメータ 評価時点	TAK-620 （N=41）
ヘモグロビン（g/L）	
ベースライン	0
投与中の最終評価	6 (14.6)
試験全体の最終評価	2 (4.9)
白血球数（×10^9/L）	
ベースライン	4 (9.8)
投与中の最終評価	5 (12.2)
試験全体の最終評価	5 (12.2)
リンパ球数（×10^9/L）	
ベースライン	14 (34.1)
投与中の最終評価	14 (34.1)
試験全体の最終評価	11 (26.8)
好中球数（×10^9/L）	
ベースライン	9 (22.0)
投与中の最終評価	17 (41.5)
試験全体の最終評価	14 (34.1)
血小板数（×10^9/L）	
ベースライン	29 (70.7)
投与中の最終評価	11 (26.8)
試験全体の最終評価	13 (31.7)

例数（%）
総括報告書 Table 14.3.4.1.2（5.3.5.2-2）から引用

（2）腎機能障害を評価するための血液生化学検査

1）臨床検査値の経時的変化

投与中の最終評価時のクレアチニン及び尿素窒素の中央値は、ベースラインから大きな変化はみられなかった。

2）被験者ごとの変化

投与中の最終評価時及び試験全体の最終評価時では、クレアチニンで、2.4%（1/41 例）に Grade 3 又は 4 へ移行する増加がみられ、Grade 3 又は 4 へ移行する減少がみられた被験者はいなかった。

3）臨床的に意味のある可能性がある検査値異常

クレアチニンについて、ベースライン及び投与中の最終評価時に、臨床的に意味のある可能性がある検査値異常はみられなかった。尿素窒素について、ベースラインで臨床的に意味のある可能性がある検査値異常が 9.8%（4/41 例）にみられ、投与中の最終評価時に変化はみられなかった。

（3）その他の血液生化学検査

投与中の最終評価時及び試験全体の最終評価時における肝機能パラメータ〔アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アル

カリホスファターゼ、γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）、ビリルビン〕、コレステロール、トリグリセリド、アルブミン、グルコース及びクレアチンキナーゼについて、ベースラインから大きな変化はみられなかった（TAK-620-3001 試験総括報告書　Table 14.3.4.2.1）。

投与中の最終評価時では、コレステロール、トリグリセリド、ビリルビン及び GGT で、2%超に Grade 3 又は 4 へ移行する増加がみられた。Grade 3 又は 4 へ移行する増加がみられた被験者の割合は、コレステロール及びトリグリセリドでそれぞれ 4.9%、ビリルビン及び GGT でそれぞれ 2.4%であった（TAK-620-3001 試験総括報告書　Table 14.3.4.2.5.1）。投与中の最終評価時では、カリウム、マグネシウム、ナトリウム及び補正カルシウム濃度で、2%超に Grade 3 又は 4 へ移行する減少がみられた。Grade 3 又は 4 へ移行する減少がみられた被験者の割合は、カリウムで 14.6%、マグネシウムで 4.9%、ナトリウム及び補正カルシウム濃度でそれぞれ 2.4%であった（TAK-620-3001 試験総括報告書　Table 14.3.4.2.5.2）。投与中の最終評価時及び試験全体の最終評価時における臨床的に意味のある可能性がある検査値異常の発現頻度は、ナトリウム（0%）を除いて、グルコース及びカリウムで 5%超であった。ナトリウムのベースラインにおける臨床的に意味のある可能性がある検査値異常の発現頻度は 2.4%であった（TAK-620-3001 試験総括報告書　Table 14.3.4.2.2）。

2.7.4.3.2 SHP620-202 試験

血液学的検査について、ベースラインからの変化量の中央値は投与群間で特定の傾向はみられなかった。血液生化学検査も同様に、ベースラインからの顕著な変化はみられなかった（SHP620-202 試験総括報告書　Table 71）。TAK-620 の投与群間で差がみられた項目（GGT、クレアチニン等）は、各投与群のベースライン値の差が一因であると考えられた。

ベースラインで Grade 0～2 であった検査値が、ベースライン後に Grade 3 又は 4 へ移行した被験者の割合に用量依存的な傾向はみられなかった。

治療下で発現した好中球減少症は、対象集団における従来の CMV 治療と関連しているため、特に注目した。ベースラインで好中球絶対数が 1,000 /mm^3 未満の被験者の割合は、各投与群で 10.8%～20.0%であり、500 /mm^3 未満は 2.9%～8.1%であった。試験期間中の好中球絶対数が 1,000 /mm^3 未満の被験者の割合は、いずれの投与群も 10.8%～11.8%の範囲でベースラインと同程度であり、TAK-620 の投与は好中球絶対数に影響を及ぼさないと考えられた。試験期間中の好中球絶対数が 500 /mm^3 未満の被験者は 2 例（800 及び 1,200 mg BID 群各 1 例）であった。

2.7.4.3.3 SHP620-303 試験

骨髄に対する潜在的影響を評価するため、ヘモグロビン、白血球数、リンパ球数、好中球数、血小板数及び網状赤血球数を評価した。腎機能障害を評価するため、血清クレアチニンを評価した。

（1）骨髄に対する潜在的影響を評価するための血液学的検査

1）臨床検査値の経時的変化

血液学的検査について、ベースライン値は投与群間で同程度であった。TAK-620 投与中にベースラインから大きな変化はなく、8 週間の投与期及び追跡調査期中に IAT 群と比較して

特定の傾向はみられなかった（SHP620-303 試験総括報告書　Table 14.3.4.1.1）。投与中の最終評価時における好中球数のベースラインからの変化量の中央値は、TAK-620 群では 0.80×10^9/L（増加）、ガンシクロビル／バルガンシクロビル投与では-0.95×10^9/L（減少）であった（SHP620-303 試験総括報告書　Table 14.3.8.1）。

2）被験者ごとの変化

投与中の観察期間及び試験全体の観察期間において、ベースラインで CTCAE Grade 0～2 であった検査値に、投与後に Grade 3 又は 4 へ移行する減少がみられた被験者の割合は、ヘモグロビン、白血球数、リンパ球数及び好中球数では IAT 群と比較して TAK-620 群で低く、血小板数では投与群間で同程度であった（SHP620-303 試験総括報告書　Table 14.3.8.4.1）。投与中の観察期間では、IAT 群のガンシクロビル／バルガンシクロビル投与の白血球数、リンパ球数及び好中球数が Grade 3 又は 4 へ移行した被験者の割合は、TAK-620 群の 3 倍以上高かった。

投与中の観察期間及び試験全体の観察期間における、ヘモグロビン、リンパ球数、好中球数及び血小板数が Grade 3 又は 4 へ移行する減少がみられるまでの期間の中央値は、いずれも IAT 群と比較して TAK-620 群で長かった。投与中の観察期間において、白血球数が Grade 3 又は 4 に移行する減少がみられるまでの期間は中央値では IAT 群と比較して TAK-620 群で短かったものの、平均値では差がなかった。試験全体の観察期間において、白血球数が Grade 3 又は 4 に移行するまでの期間の中央値は IAT 群と比較して TAK-620 群で長かった。投与中の観察期間における、好中球数が Grade 3 又は 4 へ移行するまでの期間の中央値は、TAK-620 群で 43.0 日（範囲：14～58 日）、IAT 群で 28.0 日（範囲：15～55 日）であった（SHP620-303 試験総括報告書　Table 14.3.4.1.6.2）。

3）臨床的に意味のある可能性がある検査値異常

血液学的検査について、臨床的に意味のある可能性がある選択された検査値異常（治験担当医師による評価）を表 2.7.4.3-2 に示した。

ベースラインでは、臨床的に意味のある可能性がある検査値異常の発現頻度は、投与群間で同程度であった。投与中の最終評価時では、白血球数、リンパ球数、好中球数及び血小板数の検査値異常の発現頻度は IAT 群と比較して TAK-620 群で低く、ヘモグロビンは投与群間で同程度であった。

表 2.7.4.3-2　臨床的に意味のある可能性がある選択された検査値異常（治験担当医師による評価）（血液学的検査、SHP620-303 試験：安全性データの解析対象集団）

パラメータ 評価時点	IAT 群 (N=116)	TAK-620 群 (N=234)
ヘモグロビン（g/L）		
ベースライン	11 (9.5)	20 (8.5)
投与中の最終評価	18 (15.5)	30 (12.8)
試験全体の最終評価	13 (11.2)	19 (8.1)
白血球数（$\times10^9$/L）		
ベースライン	9 (7.8)	22 (9.4)
投与中の最終評価	14 (12.1)	8 (3.4)
試験全体の最終評価	10 (8.6)	17 (7.3)
リンパ球数（$\times10^9$/L）		
ベースライン	8 (6.9)	16 (6.8)
投与中の最終評価	7 (6.0)	4 (1.7)
試験全体の最終評価	8 (6.9)	6 (2.6)
好中球数（$\times10^9$/L）		
ベースライン	1 (0.9)	5 (2.1)
投与中の最終評価	13 (11.2)	5 (2.1)
試験全体の最終評価	11 (9.5)	11 (4.7)
血小板数（$\times10^9$/L）		
ベースライン	9 (7.8)	11 (4.7)
投与中の最終評価	13 (11.2)	13 (5.6)
試験全体の最終評価	10 (8.6)	11 (4.7)
網状赤血球数（$\times10^9$/L）		
ベースライン	1 (0.9)	4 (1.7)
投与中の最終評価	3 (2.6)	5 (2.1)
試験全体の最終評価	2 (1.7)	4 (1.7)

CMV：サイトメガロウイルス、IAT：治験担当医師が選択する他の抗 CMV 薬
例数（%）
総括報告書 Table 14.3.4.1.2.1（5.3.5.1-2）から引用

（2）腎機能障害を評価するための血液生化学検査

1）臨床検査値の経時的変化

ベースラインのクレアチニン値は、投与群間で同程度であった。TAK-620 群で曝露期間が約 50%長いにもかかわらず、TAK-620 群の投与中の最終評価時のクレアチニンの中央値は、ベースラインから変化はみられなかった。ベースラインの腎機能障害の有無にかかわらず、また、腎移植患者においても同様であった。

一方、ホスカルネット投与では、投与中の最終評価時におけるベースラインからの変化量の中央値は全体で 18.0 µmol/L であり、ベースラインで腎機能障害のない被験者では 9.0 µmol/L、軽度の腎機能障害を有する被験者では 18.0 µmol/L 及び中等度／高度の腎機能障害を有する被験者では 35.5 µmol/L であり、ベースラインの腎機能低下に伴い増加した（SHP620-303 試験総括報告書　Table 54）。

2）被験者ごとの変化

投与中の最終評価時及び試験中の最終評価時に、クレアチニンが Grade 3 又は 4 へ移行した被験者の割合は、TAK-620 群及び IAT 群で同程度であり、IAT 群ではホスカルネット投与のみにみられた（SHP620-303 試験総括報告書　Table 55）。

投与中の観察期間において、ベースライン後に Grade 3 又は 4 の最大値となるまでの期間の中央値は、TAK-620 群で 20.5 日（範囲：14～58 日）及び IAT 群で 22.5 日（範囲：14～31 日）であり、投与群間で同程度であった（SHP620-303 試験総括報告書　Table 14.3.4.2.6.1）。

3）臨床的に意味のある可能性がある検査値異常

クレアチニンについて、臨床的に意味のある可能性がある検査値異常（治験担当医師による評価）を表 2.7.4.3-3 に示した。

ベースラインでは、臨床的に意味のある可能性がある検査値異常の発現頻度は、投与群間で同程度であった。投与中の最終評価時の臨床的に意味のある可能性がある検査値異常の発現頻度は、いずれの投与群もベースラインと比較して増加したが、試験全体の最終評価時まで安定していた。

表 2.7.4.3-3　臨床的に意味のある可能性がある検査値異常（治験担当医師による評価）（クレアチニン、SHP620-303 試験：安全性データの解析対象集団）

パラメータ 評価時点	IAT 群 (N=116)	TAK-620 群 (N=234)
クレアチニン(µmol/L)		
ベースライン	8 (6.9)	15 (6.4)
投与中の最終評価	14 (12.1)	23 (9.8)
試験全体の最終評価	13 (11.2)	21 (9.0)

CMV：サイトメガロウイルス、IAT：治験担当医師が選択する他の抗 CMV 薬
例数（%）
総括報告書 Table 14.3.4.2.2.1（5.3.5.1-2）から引用

（3）その他の血液生化学検査

投与中の最終評価時及び試験全体の最終評価時における肝機能パラメータ（ALT、AST、アルカリホスファターゼ、GGT、ビリルビン）、コレステロール、トリグリセリド、アルブミン、グルコース及びクレアチンキナーゼについて、ベースラインから大きな変化はみられなかった（SHP620-303 試験総括報告書　Table 14.3.4.2.1）。

投与中の最終評価時では、GGT、グルコース、ALT、トリグリセリド及びビリルビンで、TAK-620 群の 2%超に Grade 3 又は 4 へ移行する増加がみられた。Grade 3 又は 4 へ移行する増加がみられた被験者の割合は、GGT では TAK-620 群で 10.4%及び IAT 群で 8.8%、グルコースでは TAK-620 群で 4.4%及び IAT 群で 0%、ALT では TAK-620 群で 3.2%及び IAT 群で 0%、トリグリセリドでは TAK-620 群 4.1%及び IAT 群で 1.0%、ビリルビンでは TAK-620 群で 2.3%及び IAT 群で 1.0%であった。投与中の観察期間及び試験期間全体において、その他の肝機能パラメータ、コレステロール、アルブミン及びクレアチンキナーゼで Grade 3 又は 4 へ移行した被験者の割合は低かった（SHP620-303 試験総括報告書　Table 14.3.4.2.5.1）。

投与中の最終評価時及び試験全体の最終評価時における臨床的に意味のある可能性がある検査値異常（治験担当医師の評価による）の発現頻度は、試験全体の最終評価時の GGT 以外ではいずれの投与群も 5%未満であった。GGT は、試験全体の最終評価時では TAK-620 群で 6.4%及び IAT 群で 5.2%（ベースラインでは TAK-620 群で 4.7%及び IAT 群で 6.9%）であった（SHP620-303 試験総括報告書　Table 14.3.4.2.2.1）。

2.7.4.3.4 尿検査

（1）TAK-620-3001 試験

尿検査について、臨床的に意味のあるベースラインからの変化はみられなかった（TAK-620-3001 試験総括報告書　Table 14.3.4.3.1）。

（2）SHP620-202 試験

治療下で発現した異常値は尿グルコース及び尿タンパクであり、尿グルコースの治療下で発現した異常値の発現頻度は、TAK-620 400、800 及び 1,200 mg BID 群でそれぞれ 3.2%、15.2%及び 16.7%、尿タンパクはそれぞれ 29.0%、39.4%及び 43.3%であった（SHP620-202 試験総括報告書　Table 74）。

（3）SHP620-303 試験

尿検査について、いずれの投与群でも臨床的に意味のあるベースラインからの変化はみられなかった（SHP620-303 試験総括報告書　Table 14.3.4.3.1）。全体として、臨床的に意味のある可能性がある検査値異常に一定の傾向はみられなかった（SHP620-303 試験総括報告書 Table 14.3.4.3.3.1）。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 バイタルサイン

（1）TAK-620-3001 試験

臨床的に意味のある可能性があるバイタルサイン異常値を表 2.7.4.4-1 に示した。

試験期間中、臨床的に意味のある可能性があるバイタルサイン異常値の発現頻度に、臨床的に意味のある変化はみられなかった。

表 2.7.4.4-1　臨床的に意味のある可能性があるバイタルサイン異常値（TAK-620-3001 試験：安全性データの解析対象集団）

パラメータ 評価時点 基準	TAK-620 （N=41）
脈拍数	
ベースライン	41
50 bpm 以下	0
100 bpm 以上	9 (22.0)
120 bpm 以上	1 (2.4)
投与中の最終評価	41
50 bpm 以下	0
100 bpm 以上	14 (34.1)
120 bpm 以上	4 (9.8)
収縮期血圧	
ベースライン	41
90 mmHg 未満	2 (4.9)
140 mmHg 以上	7 (17.1)
160 mmHg 以上	0
投与中の最終評価	41
90 mmHg 未満	2 (4.9)
140 mmHg 以上	5 (12.2)
160 mmHg 以上	0
拡張期血圧	
ベースライン	41
60 mmHg 未満	5 (12.2)
90 mmHg 以上	3 (7.3)
100 mmHg 以上	1 (2.4)
投与中の最終評価	41
60 mmHg 未満	0
90 mmHg 以上	2 (4.9)
100 mmHg 以上	1 (2.4)
体重	
投与中の最終評価	41
ベースラインから 7%以上減少	1 (2.5)
ベースラインから 7%以上増加	7 (17.5)

例数（%）
総括報告書 Table 14.3.5.2（5.3.5.2-2）から引用

（2）SHP620-202 試験

バイタルサインについて、ベースラインからの変化量の中央値は小さく、投与群間で同程度であり、用量依存的な傾向はみられなかった（SHP620-202 試験総括報告書　Table 11.3.5.3.1）。

臨床的に意味のある可能性があるバイタルサイン異常値を表 2.7.4.4-2 に示した。

拡張期血圧低値を除き、臨床的に意味のある可能性があるバイタルサイン異常値の発現頻度は低かった（TAK-620 群全体で 2.5%～8.3%）。臨床的に意味のある可能性がある拡張期血圧低値は、TAK-620 群全体で 20.0%にみられたが、用量依存的な傾向はみられなかった。

表 2.7.4.4-2　臨床的に意味のある可能性があるバイタルサイン異常値（SHP620-202 試験：ITT-S 解析対象集団）

	TAK-620			
パラメータ	400 mg BID 群 (N=40)	800 mg BID 群 (N=40)	1,200 mg BID 群 (N=40)	全体 (N=120)
収縮期血圧				
低値（90 mmHg 以下かつベースラインから 20 mmHg 以上減少）	3 (7.5)	2 (5.0)	1 (2.5)	6 (5.0)
高値（180 mmHg 以上かつベースラインから 20 mmHg 以上増加）	1 (2.5)	1 (2.5)	1 (2.5)	3 (2.5)
拡張期血圧				
低値（65 mmHg 以下かつベースラインからの 15 mmHg 以上減少）	8 (20.0)	9 (22.5)	7 (17.5)	24 (20.0)
高値（105 mmHg 以上かつベースラインから 15 mmHg 以上増加）	1 (2.5)	0	2 (5.0)	3 (2.5)
心拍数				
低値（50 bpm 以下かつベースラインから 15 bpm 以上減少）	1 (2.5)	1 (2.5)	1 (2.5)	3 (2.5)
高値（120 bpm 以上かつベースラインから 15 bpm 以上増加）	5 (12.5)	3 (7.5)	2 (5.0)	10 (8.3)

BID：1 日 2 回、ITT-S：intent-to-treat safety
例数（%）
総括報告書 Table 75（5.3.5.2-1）から引用

（3）SHP620-303 試験

臨床的に意味のある可能性があるバイタルサイン異常値を表 2.7.4.4-3 に示した。

臨床的に意味のある可能性があるバイタルサイン異常値について、投与群間で意味のある違いはみられなかった。

表 2.7.4.4-3　臨床的に意味のある可能性があるバイタルサイン異常値（SHP620-303 試験：安全性データの解析対象集団）

パラメータ 評価時点 基準	IAT 群 （N=116）	TAK-620 群 （N=234）
脈拍数		
ベースライン	115	229
50 bpm 以下	0	1 (0.4)
100 bpm 以上	24 (20.9)	38 (16.6)
120 bpm 以上	3 (2.6)	3 (1.3)
投与中の最終評価	106	225
50 bpm 以下	2 (1.9)	1 (0.4)
100 bpm 以上	23 (21.7)	25 (11.1)
120 bpm 以上	1 (0.9)	4 (1.8)
収縮期血圧		
ベースライン	115	233
90 mmHg 未満	0	1 (0.4)
140 mmHg 以上	32 (27.8)	53 (22.7)
160 mmHg 以上	2 (1.7)	10 (4.3)
投与中の最終評価	106	226
90 mmHg 未満	0	1 (0.4)
140 mmHg 以上	26 (24.5)	59 (26.1)
160 mmHg 以上	8 (7.5)	8 (3.5)
拡張期血圧		
ベースライン	115	233
60 mmHg 未満	7 (6.1)	13 (5.6)
90 mmHg 以上	17 (14.8)	26 (11.2)
100 mmHg 以上	2 (1.7)	7 (3.0)
投与中の最終評価	106	226
60 mmHg 未満	7 (6.6)	16 (7.1)
90 mmHg 以上	17 (16.0)	22 (9.7)
100 mmHg 以上	2 (1.9)	3 (1.3)
体重		
投与中の最終評価	103	224
ベースラインから 7%以上減少	14 (13.6)	26 (11.6)
ベースラインから 7%以上増加	8 (7.8)	12 (5.4)

CMV：サイトメガロウイルス、IAT：治験担当医師が選択する他の抗 CMV 薬
例数（%）
総括報告書 Table 14.3.5.1.1（5.3.5.1-2）から引用

2.7.4.4.2 心電図

（1）TAK-620-3001 試験

投与中の最終評価時における臨床的に意味のある可能性がある心電図異常を表 2.7.4.4-4 に示した。

臨床的に意味のある可能性がある心電図〔心拍数、PR 間隔、QRS 時間及び Fridericia 法で補正した QT 間隔（QTcF）〕異常の発現頻度は、ベースラインと投与中の最終評価で同程度であり、ベースラインと試験全体の最終観察時も同程度であった。（TAK-620-3001 試験総括報告書　Table 14.3.6.2）。

表 2.7.4.4-4　投与中の最終評価時における臨床的に意味のある可能性がある心電図異常
（TAK-620-3001 試験：安全性データの解析対象集団）

パラメータ 評価時点 基準	TAK-620 （N=41）
心拍数	
ベースライン	41
50 bpm 以下	0
100 bpm 以上	9 (22.0)
投与中の最終評価	32
50 bpm 以下	0
100 bpm 以上	5 (15.6)
PR 間隔	
ベースライン	41
200 msec 超	0
投与中の最終評価	32
200 msec 超	0
QRS 時間	
ベースライン	41
120 msec 以上	1 (2.4)
投与中の最終評価	32
120 msec 以上	1 (3.1)
QTcF	
ベースライン	41
450 msec 以上及び 480 msec 未満	9 (22.0)
480 msec 以上及び 500 msec 未満	4 (9.8)
500 msec 以上	0
投与中の最終評価	32
450 msec 以上及び 480 msec 未満	7 (21.9)
480 msec 以上及び 500 msec 未満	3 (9.4)
500 msec 以上	1 (3.1)
ベースラインから変化した例数	32
30 msec 以上及び 60 msec 未満	2 (6.3)
60 msec 以上	2 (6.3)

QTcF：Fridericia 法で補正した QT 間隔
例数（%）
総括報告書 Table 14.3.6.2（5.3.5.1-2）から引用

（2）SHP620-202 試験

心電図パラメータについて、いずれの投与群においても臨床的に意味のある変化はみられず、用量依存的な傾向もみられなかった。

治療下で発現した心電図異常を表 2.7.4.4-5 に示した。

治療下で発現した心電図異常の発現頻度は、投与群間で大きな違いはみられなかった。

表 2.7.4.4-5　治療下で発現した心電図異常（SHP620-202 試験：ITT-S 解析対象集団）

	TAK-620			
パラメータ 基準	400 mg BID 群 (N=40)	800 mg BID 群 (N=40)	1,200 mg BID 群 (N=40)	全体 (N=120)
PR 間隔	(n=38)	(n=36)	(n=34)	(n=108)
120 msec 未満	2 (5.3)	4 (11.1)	1 (2.9)	7 (6.5)
200 msec 超	0	0	0	0
220 msec 超	0	0	0	0
QRS 間隔	(n=38)	(n=36)	(n=34)	(n=108)
120 msec 超	0	0	1 (2.9)	1 (0.9)
QTcB	(n=38)	(n=36)	(n=34)	(n=108)
450 msec 超	6 (15.8)	9 (25.0)	8 (23.5)	23 (21.3)
480 msec 超	1 (2.6)	1 (2.8)	1 (2.9)	3 (2.8)
500 msec 超	0	1 (2.8)	0	1 (0.9)
QTcF	(n=38)	(n=36)	(n=34)	(n=108)
450 msec 超	4 (10.5)	2 (5.6)	3 (8.8)	9 (8.3)
480 msec 超	1 (2.6)	1 (2.8)	2 (5.9)	4 (3.7)
500 msec 超	2 (5.3)	1 (2.8)	0	3 (2.8)
ベースラインからの QTcB 増加	(n=38)	(n=36)	(n=34)	(n=108)
30 msec 超	12 (31.6)	15 (41.7)	16 (47.1)	43 (39.8)
60 msec 超	5 (13.2)	3 (8.3)	4 (11.8)	12 (11.1)
ベースラインからの QTcF 増加	(n=38)	(n=36)	(n=34)	(n=108)
30 msec 超	11 (28.9)	11 (30.6)	12 (35.3)	34 (31.5)
60 msec 超	5 (13.2)	2 (5.6)	4 (11.8)	11 (10.2)

BID：1 日 2 回、ITT-S：intent-to-treat safety、QTcB：Bazett 法で補正した QT 間隔、QTcF：Fridericia 法で補正した QT 間隔
例数（%）
総括報告書 Table 77（5.3.5.2-1）から引用

試験期間中、3 例（2.8%）に治療下で発現した臨床的に問題となる 12 誘導心電図異常が 1 回以上みられた〔TAK-620 800 mg BID 群 1 例（2.8%）及び 1,200 mg BID 群 2 例（5.9%）〕（SHP620-202 試験総括報告書　Table 78）。

（3）SHP620-303 試験

ベースラインで心電図異常がみられた割合は、投与群間で同程度であった〔TAK-620 群：35.4%（79/234 例）及び IAT 群：32.7%（37/116 例）〕。臨床的に問題となる心電図異常がみられた被験者は少数例であった〔TAK-620 群：4.0%（9/234 例）及び IAT 群：3.5%（4/116 例）〕。試験期間中の心電図に大きな変化はみられなかった。臨床的に問題となる心電図異常は、投与中の最終評価時及び試験全体の最終評価時のいずれにおいても、TAK-620 群 7 例及び IAT 群 1 例でみられた（SHP620-303 試験総括報告書　Table 14.3.6.1）。

臨床的に意味のある可能性がある心電図（心拍数、PR 間隔、QRS 時間及び QTcF）異常の発現頻度は、ベースラインと投与中の最終評価で同程度であり（表 2.7.4.4-6）、ベースラインと試験全体の最終評価時も同程度であった。（SHP620-303 試験総括報告書 Table 14.3.6.2.1）。臨床的に意味のある可能性がある心電図異常の発現頻度の投与群間の違いは、臨床的に意味のあるものではないと考えられた。

表 2.7.4.4-6　投与中の最終評価時における臨床的に意味のある可能性がある心電図異常
（SHP620-303 試験：安全性データの解析対象集団）

パラメータ 評価時点 基準	IAT 群 (N=116)	TAK-620 群 (N=234)
心拍数		
ベースライン	113	223
50 bpm 以下	0	1 (0.4)
100 bpm 以上	14 (12.4)	22 (9.9)
投与中の最終評価	65	186
50 bpm 以下	1 (1.5)	0
100 bpm 以上	8 (12.3)	14 (7.5)
PR 間隔		
ベースライン	107	204
200 msec 超	1 (0.9)	8 (3.9)
投与中の最終評価	62	172
200 msec 超	1 (1.6)	7 (4.1)
QRS 時間		
ベースライン	112	219
120 msec 以上	5 (4.5)	14 (6.4)
投与中の最終評価	64	183
120 msec 以上	3 (4.7)	9 (4.9)
QTcF		
ベースライン	102	209
450 msec 以上及び 480 msec 未満	7 (6.9)	17 (8.1)
480 msec 以上及び 500 msec 未満	3 (2.9)	2 (1.0)
500 msec 以上	1 (1.0)	1 (0.5)
投与中の最終評価	60	170
450 msec 以上及び 480 msec 未満	8 (13.3)	14 (8.2)
480 msec 以上及び 500 msec 未満	0	3 (1.8)
500 msec 以上	0	4 (2.4)
ベースラインから変化した例数	58	158
30 msec 以上及び 60 msec 未満	4 (6.9)	9 (5.7)
60 msec 以上	1 (1.7)	9 (5.7)

CMV：サイトメガロウイルス、IAT：治験担当医師が選択する他の抗 CMV 薬、QTcF：Fridericia 法で補正した QT 間隔
例数（%）
総括報告書 Table 14.3.6.2.1（5.3.5.1-2）から引用

（4）QT/QTc 評価試験（1263-108 試験）

海外第 1 相 QT/QTc 評価試験（1263-108 試験）では、モキシフロキサシンを陽性対照とした。健康成人に TAK-620 100 mg 及び 1,200 mg を単回経口投与したとき、心室再分極に臨床的に意味のある影響はみられなかった。本試験は、CMV 感染の予防薬として開発中に実施したため、100 mg BID の用量を採用したが、CMV 感染／感染症の治療の用量は、400 mg BID であることを踏まえて濃度－QTc 解析を実施した結果、QTc に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。なお、モキシフロキサシン（陽性対照）の QTc 延長に対する期待された効果が認められ、試験の感度が実証された（2.7.2.2.1.6）。

2.7.4.4.3 造血成長因子、血液、血液製剤による治療

（1）TAK-620-3001 試験

投与中の観察期間における増殖因子製剤を併用した被験者の割合は 9.8%（すべて、免疫増強薬の併用）と少なかった。

血液製剤を投与した被験者の割合は 39.0%であり、赤血球輸血が最も高頻度で報告された（34.1%）。

（2）SHP620-303 試験

投与中の観察期間における増殖因子製剤を併用した被験者の割合は、全体で 35.4%であり、TAK-620 群で 35.0%及び IAT 群で 36.2%であった。免疫増強薬を併用した被験者の割合は TAK-620 群で 18.4%及び IAT 群で 27.6%であり、フィルグラスチムが最も高頻度で報告された（TAK-620 群：15.4%及び IAT 群：23.3%）。その他の抗貧血製剤を併用した被験者の割合は、TAK-620 群で 18.8%及び IAT 群で 10.3%であり、ダルベポエチンアルファが最も高頻度に報告された。

血液製剤を投与した被験者の割合は、TAK-620 群で 34.6%及び IAT 群で 31.0%であり、赤血球輸血が最も高頻度で報告された（TAK-620 群：28.2%及び IAT 群：27.6%）。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

（1）年齢、性別及び人種

母集団薬物動態解析では、年齢（18～79 歳）、性別、人種（白人、黒人、アジア人又はその他）は、TAK-620 の曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった（2.7.2.3.6.2）。

年齢、性別及び人種に関する個別の解析を以下に記載する。

1）年齢

TAK-620-3001 試験では、投与中の観察期間における年齢別の TEAE の発現頻度は 18～44 歳、45～64 歳及び 65 歳以上で、それぞれ 85.7%（6/7 例）、85.2%（23/27 例）及び 100.0%（7/7 例）であった。よくみられた TEAE は、18～44 歳では貧血 42.9%（3/7 例）、悪心 28.6%（2/7 例）、下痢 28.6%（2/7 例）及び発熱 28.6%（2/7 例）、45～64 歳では悪心 22.2%（6/27 例）、65 歳以上では貧血 28.6%（2/7 例）、発熱 28.6%（2/7 例）及び悪心 28.6%（2/7 例）であった。（TAK-620-3001 試験総括報告書　Table 14.3.1.2.1.6、Table 14.3.1.2.1.7 及び Table 14.3.1.2.1.8）。

SHP620-303 試験では、投与中の観察期間における TAK-620 群の年齢別の TEAE の発現頻度は 18～44 歳、45～64 歳及び 65 歳以上で、それぞれ 96.4%（53/55 例）、96.8%（121/125 例）及び 100%（54/54 例）であった。最もよくみられた TEAE は、いずれの年齢層においても味覚不全であり、その発現頻度はそれぞれ 34.5%（19/55 例）、39.2%（49/125 例）及び 35.2%（19/54 例）であり、層間で同程度であった（SHP620-303 試験総括報告書　Table 14.3.1.3.1.2）。

以上より、TEAE の発現頻度と年齢との間に特定の傾向は認められなかった。

2）性別

TAK-620-3001 試験では、投与中の観察期間における性別の TEAE の発現頻度は、男性及び女性でそれぞれ 90.0%（18/20 例）及び 85.7%（18/21 例）であった。よくみられた TEAE は、男性では発熱 25.0%（5/20 例）、悪心 20.0%（4/20 例）、貧血 15.0%（3/20 例）及び抹消浮腫 15.0%（3/20 例）、女性では悪心 28.6%（6/21 例）、頭痛 19.0%（4/21 例）及び貧血 19.0%

（4/21 例）であった。（TAK-620-3001 試験総括報告書　Table 14.3.1.2.1.9 及び Table 14.3.1.2.1.10）。

SHP620-303 試験では、投与中の観察期間における TAK-620 群の性別の TEAE の発現頻度は、男性及び女性でそれぞれ 96.6%（142/147 例）及び 98.9%（86/87 例）であった。最もよくみられた TEAE は、いずれにおいても味覚不全であった。味覚不全の発現頻度はそれぞれ 40.8%（60/147 例）及び 31.0%（27/87 例）であった（SHP620-303 試験総括報告書 Table 14.3.1.3.1.1）。

以上より、TEAE の発現状況と性別との間に特定の傾向は認められなかった。

3）人種

TAK-620-3001 試験でみられた TEAE の種類及び発現頻度は SHP620-303 試験及び SHP620-302 試験でみられた TEAE の種類及び発現頻度と大きな差異がなく、日本人における新たな安全性上の懸念は認められなかった（2.7.4.2.1.2、SHP620-302 試験総括報告書　Table 14.3.1.2.1）。

SHP620-303 試験では、投与中の観察期間における TAK-620 群の人種別の TEAE の発現頻度は、白人、黒人／アフリカ系アメリカ人、アジア人及びその他でそれぞれ 98.3%（175/178 例）、93.1%（27/29 例）、88.9%（8/9 例）及び 100.0%（16/16 例）であった。アジア人及びその他の例数が少なく、結果の解釈に限界があるものの、発現頻度は同程度であった（SHP620-303 試験総括報告書　Table 14.3.1.3.1.7）。

（2）移植の種類

TAK-620-3001 試験では、投与中の観察期間における移植の種類別の TEAE の発現頻度は、HSCT 及び SOT でそれぞれ 88.9%（32/36 例）及び 80.0%（4/5 例）であった。最もよくみられた TEAE は、HSCT では悪心、SOT では悪心及び頭痛であった。悪心の発現頻度は HSCT では 22.2%（8/36 例）、SOT では 40.0%（2/5 例）、頭痛の発現頻度は HSCT では 11.1%（4/36 例）、SOT では 40.0%（2/5 例）であった（TAK-620-3001 試験総括報告書　Table 14.3.1.2.1.3 及び Table 14.3.1.2.1.4）。

SHP620-303 試験では、投与中の観察期間における TAK-620 群の移植の種類別の TEAE の発現頻度は、HSCT 及び SOT でそれぞれ 98.9%（91/92 例）及び 96.5%（137/142 例）であった。よくみられた TEAE は味覚不全及び悪心であり、味覚不全の発現頻度は HSCT 及び SOT でそれぞれ 27.2%（25/92 例）及び 43.7%（62/142 例）、悪心の発現頻度はそれぞれ 28.3%（26/92 例）及び 16.9%（24/142 例）であった（SHP620-303 試験総括報告書　Table　14.3.1.3.1.4）。

母集団薬物動態解析では、移植の種類（HSCT 及び SOT）、SOT の種類（腎臓、肺、肝臓又は心臓）及び消化管移植片対宿主病の有無は、TAK-620 の曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった（2.7.2.3.6.5）。

以上より、TEAE の発現状況と移植の種類との間に、特定の傾向は認められなかった。

（3）症候性 CMV 感染の有無

SHP620-303 試験では、投与中の観察期間における TAK-620 群の症候性 CMV 感染の有無別の TEAE の発現頻度は、症候性 CMV 感染及び無症候性 CMV 感染でそれぞれ 95.2%（20/21

例）及び 97.7%（208/213 例）であった。最もよくみられた TEAE は、いずれにおいても味覚不全であり、その発現頻度はそれぞれ 42.9%（9/21 例）及び 36.6%（78/213 例）であった（SHP620-303 試験総括報告書　Table 14.3.1.3.1.8）。

以上より、TEAE の発現状況と症候性 CMV 感染の有無との間に、特定の傾向は認められなかった。

（4）難治性又は抵抗性の CMV 感染／感染症

TAK-620-3001 試験の難治性又は抵抗性の CMV 感染／感染症被験者でみられた投与中の観察期間における TEAE を表 2.7.4.5-1 に示した。

例数が少なく比較は困難であるものの、難治性又は抵抗性の CMV 感染／感染症被験者でみられた TEAE の種類は無症候性の被験者でみられた TEAE（TAK-620-3001 試験総括報告書 Table 14.3.1.2.1.1）と同様であり、難治性又は抵抗性の CMV 感染／感染症被験者のみにみられる新たな安全性の懸念はなかった。

また、難治性又は抵抗性の CMV 感染／感染症を対象とした海外試験（SHP620-303 試験及び SHP620-202 試験）でみられた安全性プロファイルは、無症候性 CMV 感染を対象とした海外試験（SHP620-302 試験及び SHP620-203 試験）と大きな差異はなかった。

表 2.7.4.5-1　難治性又は抵抗性の被験者でみられた投与中の観察期間における TEAE
（TAK-620-3001 試験：安全性データの解析対象集団）

器官別大分類 基本語	難治性又は抵抗性 （N=3）
全体	3 (100.0)
血液およびリンパ系障害	3 (100.0)
貧血	2 (66.7)
血球減少症	1 (33.3)
胃腸障害	2 (66.7)
下痢	1 (33.3)
悪心	2 (66.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (33.3)
顔面浮腫	1 (33.3)
肝胆道系障害	1 (33.3)
肝不全	1 (33.3)
免疫系障害	1 (33.3)
消化管移植片対宿主病	1 (33.3)
感染症および寄生虫症	1 (33.3)
感染性腸炎	1 (33.3)
傷害、中毒および処置合併症	1 (33.3)
手骨折	1 (33.3)
臨床検査	2 (66.7)
免疫抑制剤濃度増加	1 (33.3)
体重減少	1 (33.3)
代謝および栄養障害	2 (66.7)
食欲減退	2 (66.7)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (33.3)
再発急性骨髄性白血病	1 (33.3)
神経系障害	1 (33.3)
頭痛	1 (33.3)
皮膚および皮下組織障害	1 (33.3)
そう痒症	1 (33.3)
血管障害	1 (33.3)
起立性低血圧	1 (33.3)

TEAE：試験治療下で発現した有害事象
例数（%）
同一の被験者において、同一の有害事象が複数回発現した場合は、器官別大分類ごと及び基本語ごとに 1 回のみカウントした。
MedDRA/J Ver.26.0
総括報告書 Table 14.3.1.2.1.2（5.3.5.2-2）から引用

（5）ベースラインの抗 CMV 薬に対する耐性に関連する遺伝子変異の有無

SHP620-303 試験では、投与中の観察期間における TAK-620 群のベースラインの抗 CMV 薬に対する耐性に関連する遺伝子変異の有無別の TEAE の発現頻度は、抗 CMV 薬に対する耐性に関連する遺伝子変異の有り及び無しでそれぞれ 96.7%（117/121 例）及び 97.9%（94/96 例）であった。最もよくみられた TEAE は、いずれにおいても味覚不全であり、その発現頻度はそれぞれ 43.8%（53/121 例）及び 27.1%（26/96 例）であった（SHP620-303 試験総括報告書　Table 14.3.1.3.1.5）。

以上より、有害事象の発現状況とベースラインの抗 CMV 薬に対する耐性に関連する遺伝子変異の有無との間に、特定の傾向は認められなかった。

（6）腎機能障害者

海外第 1 相腎機能障害者対象試験（1263-101 試験）では、腎機能障害の程度が異なる被験者(軽度:クレアチニンクリアランス 50 mL/分以上 80 mL/分以下、中等度:30 mL/分以上 50 mL/分未満及び高度：30 mL/分未満）並びに年齢、体重及び性別をほぼ一致させた腎機能が正常な被験者（クレアチニンクリアランス 80 mL/分超）に、TAK-620 400 mg を絶食下で単回経口投与した。その結果、TAK-620 の総血漿中濃度及び非結合型血漿中濃度に基づく薬物動態パラメータに臨床的に意味のある差は認められなかった（2.7.2.3.6.4（1））。

なお、透析中の患者を含む末期腎不全患者（クレアチニンクリアランス 10 mL/分未満）では検討していない。

（7）肝機能障害者

海外第 1 相中等度肝機能障害者対象試験（1263-103 試験）では、中等度の肝機能障害を有する被験者〔Child-Pugh 分類 B（7～9 点）〕及び年齢、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に、TAK-620 200 mg を絶食下で単回経口投与した。その結果、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、中等度の肝機能障害を有する被験者でそれぞれ約 26%及び 35%高かったが、臨床的に意味のあるものではないと考えられた。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。

中等度の肝機能障害を有する被験者における TAK-620 の曝露量のわずかな増加は、臨床的に意味のあるものではなく、軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者に対する TAK-620 の用量調節は不要であると考えられた（2.7.2.3.6.4（2））。

なお、高度の肝機能障害を有する被験者では検討していない。

2.7.4.5.2 外因性要因

（1）食事の影響

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）では、TAK-620 の市販予定製剤（錠剤 IV）400 mg を高脂肪／高カロリー食後及び低脂肪／低カロリー食後に単回経口投与したとき、絶食下で単回経口投与したときと比較して、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。これらの結果は、過去の食事の影響試験（1263-104 試験及び CMAB1002 試験）の結果と概ね一致していた。有効性に基づく曝露量の下限は C_{trough} 及び AUC を指標としていることから、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（2.7.1.3.4）。TAK-620 の市販予定製剤（錠剤 IV）400 mg を絶食下で投与並びに低脂肪／低カロリー食後及び高脂肪／高カロリー食後に投与したとき、安全性に問題はみられず、忍容性は良好であった。TEAE の発現頻度は、絶食下投与及び低脂肪／低カロリー食後投与で同程度であり、

高脂肪／高カロリー食後投与で低かった。最もよくみられた特に注目すべき有害事象は味覚不全であり、いずれの投与方法においてもみられた（2.7.6.1.3）。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

薬物相互作用を検討した 7 試験（1263-102 試験、1263-110 試験、1263-109 試験、1263-100 試験、1263-107 試験、1263-105 試験及び SHP620-115 試験）及び生理学的薬物速度論モデル解析の結果、強い又は中程度の CYP3A 誘導剤、一部の免疫抑制剤、ロスバスタチン及びジゴキシンを併用する場合に注意が必要である。また、CYP3A 阻害剤及びサラゾスルファピリジンとの併用により、TAK-620 及びサラゾスルファピリジンの血中濃度に影響を及ぼすおそれがあるが、用量調節は不要である。これらの薬剤を除き、TAK-620 は対象患者集団で一般的に使用される他の薬剤に影響を及ぼさず、また、他の薬剤は TAK-620 に影響を及ぼさないと考えられた（2.7.2.3.7）。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

ラットを用いた受胎能と胚・胎児発生毒性を組み合わせた試験では、TAK-620 100 mg/kg/日以上で精子直線速度の低下、生存胎児数の減少、早期吸収胚数の増加及び着床後胚死亡の増加が認められたが、受胎能及び生殖能に対する影響は認められなかった。ラットを用いた出生前及び出生後の発生毒性試験では、TAK-620 150 mg/kg/日以上の群で、母動物によるケア不良のために出生児の生存率の低下及び身体的発達指標の遅延を伴う体重増加抑制が認められたが、出生児のその後の受胎能及び交尾行動並びに妊娠維持能及び生存児出産能は、TAK-620 の影響を受けなかった。妊娠ラット又はウサギに TAK-620 を投与したとき、いずれの用量でも催奇形性は認められなかった（2.6.6.9.5）。

臨床試験では、妊娠被験者に対する TAK-620 の投与経験はない。妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。

TAK-620 が母乳に分泌されるかは不明である。授乳しないことが望ましい。

2.7.4.5.5 過量投与

TAK-620-3001 試験では過量投与はみられなかった。

SHP620-303 試験では、TAK-620 群 1 例で Day 13 に偶発的過量投与（1 日投与量 1,200 mg）がみられた。偶発的過量投与は非重篤な TEAE として報告され、程度は軽度であり、関連する TEAE はみられなかった。Day 15 に低カリウム血症の TEAE がみられたが、過量投与後 1 週間以内にその他の TEAE はみられなかった。

SHP620-202 試験では、800 mg BID の用量で 40 例に 87.1 日間（平均値）投与され、1,200 BID の用量で 40 例に 89.9 日間（平均値）投与された。SHP620-203 試験では、800 mg BID の用量で 40 例に 48.4 日（平均値）投与され、1,200 mg BID の用量で 39 例に 48.7 日間（平均値）投与された。いずれの試験においても、TAK-620 400 mg BID を 8 週間投与した SHP620-303 試験の安全性プロファイルと臨床上問題となる重大な差異はみられなかった。

TAK-620 の特異的解毒剤は知られていない。過量投与の場合、副作用の有無をモニタリングし、適切な対症療法を開始することが推奨される。TAK-620 は血漿蛋白結合率が高いため、血液透析は有用でないと考えられる。

2.7.4.5.6 薬物乱用

TAK-620 の作用機序、薬物動態、末梢及び中枢神経系への作用、化学構造、並びに臨床試験における有害事象等の発現状況から、TAK-620 に依存性の懸念はないと判断した（2.6.2.4.4）。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

離脱症状及び反跳現象に関する検討は実施していない。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

非臨床試験では、TAK-620 は中枢神経系における薬理学的プロファイルに関連する標的外活性が非常に低いことが示された（2.6.2.3）。

臨床試験では、運転や精神能力に影響を及ぼす可能性のある有害事象（眠気、認知機能障害等）はみられなかった。

2.7.4.6 市販後データ

TAK-620 は 2021 年 11 月 23 日に米国にて製造販売承認を取得し、2023 年 11 月 22 日時点で米国、欧州及びカナダを含む 11 の国及び地域で承認されている。最新の定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）（調査単位期間：2023 年 5 月 23 日～2023 年 11 月 22 日）（5.3.6-1）によると、各患者が 200 mg 錠を 1 日 4 錠 8 週間（56 日）服用したと仮定した場合の製造販売後の累積推定患者曝露は、約 16,166,000 投与人年[1]であった。調査単位期間中、CHMP の指示により、貧血、血小板減少症、好中球減少症、免疫抑制剤濃度及び腎機能障害のレビューを実施した結果、新たな安全性情報は同定されなかった。PBRER では免疫抑制剤濃度増加による重篤な副作用のリスク上昇が潜在的リスクとして、腹膜透析又は血液透析を含む末期腎疾患患者への投与が不足情報として設定されている。安全性情報を PBRER において評価及び分析した結果、TAK-620 のベネフィット・リスクプロファイルは良好に保たれていると結論付けられている。

2.7.4.7 参考文献

該当なし。

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

目次

2.7.5 参考文献.....2
2.7.5.1 「2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」で使用した参考文献.....2
2.7.5.2 「2.7.2 臨床薬理試験」で使用した参考文献.....2
2.7.5.3 「2.7.3 臨床的有効性」で使用した参考文献.....2
2.7.5.4 「2.7.4 臨床的安全性」で使用した参考文献.....2

2.7.5 参考文献

2.7.5.1 「2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」で使用した参考文献

2.7.1.4 参考文献に記載

2.7.5.2 「2.7.2 臨床薬理試験」で使用した参考文献

2.7.2.5 参考文献に記載

2.7.5.3 「2.7.3 臨床的有効性」で使用した参考文献

2.7.3.6 参考文献に記載

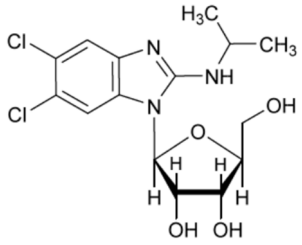
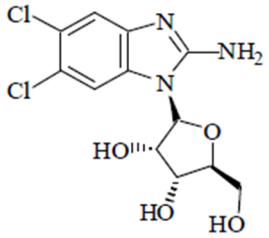
2.7.5.4 「2.7.4 臨床的安全性」で使用した参考文献

2.7.4.7 参考文献に記載

目次

略号一覧表 2
2.7.6 個々の試験のまとめ 6
2.7.6.1 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） 2.7.6.1-1
2.7.6.2 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） 2.7.6.2-1
2.7.6.3 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） 2.7.6.3-1
2.7.6.4 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） 2.7.6.4-1
2.7.6.5 海外第 1 相単回投与試験（CMAB1001 試験） 2.7.6.5-1
2.7.6.6 海外第 1 相マスバランス試験（1263-106 試験） 2.7.6.6-1
2.7.6.7 海外第 1 相 HIV 患者対象、単回投与、食事の影響試験（CMAB1002 試験） ...2.7.6.7-1
2.7.6.8 海外第 1 相 HIV 患者対象反復投与試験（CMAA1003 試験） 2.7.6.8-1
2.7.6.9 海外第 1 相 AIDS 患者を対象とした眼内への浸透性試験（CMAA1004 試験） 2.7.6.9-1
2.7.6.10 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） 2.7.6.10-1
2.7.6.11 海外第 1 相腎機能障害者対象試験（1263-101 試験） 2.7.6.11-1
2.7.6.12 海外第 1 相中等度肝機能障害者対象試験（1263-103 試験） 2.7.6.12-1
2.7.6.13 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） 2.7.6.13-1
2.7.6.14 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） 2.7.6.14-1
2.7.6.15 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） 2.7.6.15-1
2.7.6.16 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） 2.7.6.16-1
2.7.6.17 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） 2.7.6.17-1
2.7.6.18 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） 2.7.6.18-1
2.7.6.19 海外第 1 相 QT/QTc 評価試験（1263-108 試験） 2.7.6.19-1
2.7.6.20 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） 2.7.6.20-1
2.7.6.21 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） 2.7.6.21-1
2.7.6.22 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） 2.7.6.22-1
2.7.6.23 海外第 2 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用量設定試験（SHP620-202 試験） 2.7.6.23-1
2.7.6.24 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） 2.7.6.24-1
補遺：死亡／重篤な有害事象の詳細 2.7.6 補遺-1

略号一覧表

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

略号一覧表（続き）

略号	略していない表現又は説明
Ae	amount excreted in urine（尿中排泄量）
AIDS	acquired immunodeficiency syndrome（後天性免疫不全症候群）
ALP	alkaline phosphatase（アルカリホスファターゼ）
ALT	alanine aminotransferase（アラニンアミノトランスフェラーゼ）
AST	aspartate aminotransferase（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）
AUC	area under the plasma concentration-time curve（血漿中濃度－時間曲線下面積）
AUC_{extrap}%	the area under the curve from the last quantifiable concentration to infinity calculated using the observed value of the last quantifiable concentration, expressed as a percentage of AUC_{∞}（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_{∞}	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 plasma concentration - time curve from time 0 to infinity based on unbound concentrations（非結合型濃度に基づく投与後 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間までの血漿中濃度－時間曲線下面積）
AUC_t	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to time t（投与後 0 から t 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）
BID	twice daily（1 日 2 回）
BMI	body mass index（体格指数）
C_{12}	plasma concentration at nominally 12 hours postdose（投与後 12 時間の血漿中濃度）
C_{max}	maximum observed plasma concentration（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）
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）
CD4	cluster of differentiation 4（－）
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/F_{ss}	apparent clearance after extravascular administration, at steady state, calculated using AUC_{τ}（定常状態における見かけの全身クリアランス）
$CL/F_{,u}$	unbound oral clearance（非結合型経口クリアランス）
CL_R	renal clearance（腎クリアランス）
CMV	cytomegalovirus（サイトメガロウイルス）
COVID-19	coronavirus disease 2019（新型コロナウイルス感染症）
CRP	C-reactive protein（C－反応性タンパク）
CT	computed tomography（コンピュータ断層撮影）
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events（有害事象共通用語規準）
CV	coefficient of variation（変動係数）
CYP	cytochrome P450（チトクローム P450）
ddQTcB	time-matched, placebo-corrected, baseline-adjusted Bazett-corrected QT interval（時間を一致させたベースライン値で補正した Bazett 補正法 QTc のプラセボとの差）
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）

略号一覧表（続き）

略号	略していない表現又は説明
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）
dQTcIb	baseline adjusted change in QTcIb is the difference between the mean of the post-dose triplicate QTcIb values less the mean of the three QTcIb baseline values（投与後の 3 つの QTcIb の平均値とベースラインの 3 つの QTcIb の平均値の差）
eGFR	estimated glomerular filtration rate（推算糸球体濾過量）
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay（酵素結合免疫吸着検定法）
fe	fraction of dose excreted unchanged in urine（尿中排泄率）
f_u	unbound fraction of drug（非結合型分率）
GCP	Good Clinical Practice（医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令）
GGT	γ-glutamyl transferase（γ-グルタミルトランスフェラーゼ）
hCG	human chorionic gonadotropin（ヒト絨毛性ゴナドトロピン）
HIV	human immunodeficiency virus（ヒト免疫不全ウイルス）
HLA	human leukocyte antigen（ヒト白血球抗原）
HPLC	high performance liquid chromatography（高速液体クロマトグラフィー）
HRQoL	health-related quality of life（健康関連の生活の質）
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）
IC_{50}	50% inhibitory concentration（50%阻害濃度）
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use（医薬品規制調和国際会議）
INR	international normalized ratio（国際標準比）
ITT	intent-to-treat（－）
ITT-S	intent-to-treat safety（－）
Kel	elimination rate constant（消失速度定数）
λ_z	terminal disposition phase rate constant（終末相における消失速度定数）
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities（ICH 国際医薬用語集）
MRI	magnetic resonance imaging（磁気共鳴画像）
nCi	nanocurie（ナノキュリー）
PCR	polymerase chain reaction（ポリメラーゼ連鎖反応）
PFU	plaque forming unit（プラーク形成単位）
PT	prothrombin time（プロトロンビン時間）
QD	once daily（1 日 1 回）
qPCR	quantitative polymerase chain reaction（定量的ポリメラーゼ連鎖反応）
QTc	corrected QT interval（補正した QT 間隔）
QTcB	QTc calculated using the Bazett correction（Bazett 法で補正した QT 間隔）
QTcF	QTc calculated using the Fridericia correction（Fridericia 法で補正した QT 間隔）
QTcIb	QT rate-corrected individually with placebo QT-RR data（プラセボの QT-RR データで補正した被験者ごとの QTc）
R_{ac}	accumulation ratio（蓄積率）
SOT	solid organ transplant（固形臓器移植）
$t_{1/2z}$	terminal disposition phase half-life（終末相における消失半減期）
T4	thyroxine（サイロキシン）

略号一覧表（続き）

略号	略していない表現又は説明
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_{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_{last}	time of last observed quantifiable concentration（最終定量可能時点）
t_{max}	time of first occurrence of C_{max}（最高血漿中濃度到達時間）
TSH	thyroid-stimulating hormone（甲状腺刺激ホルモン）
ULN	upper limit of normal（基準値上限）
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）
$V_z/F_{,u}$	apparent distribution volume based on unbound concentrations（非結合型濃度に基づく見かけの分布容積）

2.7.6 個々の試験のまとめ

番号	実施地域	相	試験番号（評価・参考）	対象	試験デザイン	用法・用量及び投与期間	症例数(a)	施設数	試験期間（年･月）	添付資料番号
1	海外	1	TAK-620-1025（参考）	健康成人	非盲検、無作為化、3 期、6 投与順序、クロスオーバー	TAK-620 の市販予定製剤（錠剤 IV）400 mg を絶食下で単回経口投与又は低脂肪／低カロリー食後若しくは高脂肪／高カロリー食後に単回経口投与	31	1	2022 年 5 月～2022 年 7 月	5.3.1.1-1
2	海外	1	1263-104（参考）	健康成人	非盲検、無作為化、3 期クロスオーバー	TAK-620 の錠剤 I 400 mg を絶食下で、錠剤 II 400 mg を絶食下で、又は錠剤 II 400 mg を中程度の高脂肪食摂取後に単回経口投与	30	1	2005 年 9 月～2005 年 10 月	5.3.1.1-2
3	海外	1	1263-109（参考）	健康成人	非盲検、無作為化、3 期クロスオーバー	TAK-620 100 mg の錠剤（錠剤 III）又は粉砕した錠剤を絶食下で単回経口投与	15	1	2007 年 11 月～2007 年 12 月	5.3.1.1-3
4	海外	1	TAK-620-1019（参考）	健康成人	非盲検、無作為化、3 期、6 投与順序、クロスオーバー	TAK-620 の錠剤 IV 又は 2 種類の小児用経口懸濁液用散剤（32.5% w/w 及び 36.1% w/w）200 mg を絶食下で単回経口投与(b)	20	1	2019 年 10 月～2020 年 1 月	5.3.1.1-4
5	海外	1	CMAB1001（参考）	健康成人男性	二重盲検、無作為化、プラセボ対照、用量漸増	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絶食下で単回経口投与	13	1	1996 年 1 月～1996 年 4 月	5.3.3.1-1
6	海外	1	1263-106（参考）	健康成人	非盲検	[^{14}C]-TAK-620（200 nCi）400 mg を含むクエン酸溶液 10 mL（pH 2.10）を経鼻胃管で単回投与	6	1	20[redacted] 年 [redacted] 月～20[redacted] 年 [redacted] 月	5.3.3.1-2
7	海外	1	CMAB1002（参考）	HIV 感染成人男性	二重盲検、無作為化、プラセボ対照、用量漸増	第 1～4 期：各期に TAK-620 100、400、800 若しくは 1,600 mg 又はプラセボを絶食下で単回経口投与 第 5 期：TAK-620 400 mg を食後に単回経口投与	17	1	1996 年 3 月～1996 年 5 月	5.3.3.2-1
8	海外	1	CMAA1003（参考）	HIV 感染成人男性	無作為化、並行群間比較	Main 群：TAK-620 100 mg TID、200 mg TID、400 mg TID 又は 600 mg BID を 28 日間経口投与 Satellite 群：TAK-620 100 mg TID、200 mg TID、400 mg TID、900 mg BID、1,200 mg BID 又は対応するプラセボを 28 日間経口投与	78	2	1996 年 9 月～1998 年 12 月	5.3.3.2-2
9	海外	1	CMAA1004（参考）	HIV 感染成人男性	非盲検、並行群間比較	TAK-620 800 mg TID を 7 日間経口投与後 Day 8 に 800 mg を単回経口投与、又は 1,200 mg BID を 7 日間経口投与後 Day 8 に 1,200 mg を単回経口投与	8	2	19[redacted] 年 [redacted] 月～19[redacted] 年 [redacted] 月	5.3.3.2-3
10	海外	1	TAK-620-1020（評価）	日本人及び白人健康成人	非盲検、無作為化、クロスオーバー、一部固定投与順序	白人：TAK-620 400 mg を絶食下で単回経口投与 日本人：投与期 1 では TAK-620 400 mg を絶食下で単回経口投与、投与期 2 及び 3 では TAK-620 200 及び 800 mg を絶食下で単回経口投与	24	1	2020 年 8 月～2020 年 11 月	5.3.3.3-1
11	海外	1	1263-101（参考）	腎機能正常者及び腎機能障害者	非盲検	TAK-620 400 mg を絶食下で単回経口投与	31	3	2004 年 3 月～2004 年 11 月	5.3.3.3-2

番号	実施地域	相	試験番号（評価・参考）	対象	試験デザイン	用法・用量及び投与期間	症例数(a)	施設数	試験期間（年･月）	添付資料番号
12	海外	1	1263-103（参考）	肝機能正常者及び中等度肝機能障害者	非盲検	TAK-620 200 mg を絶食下で単回経口投与	20	1	2005 年 4 月～2005 年 6 月	5.3.3.3-3
13	海外	1	1263-100（参考）	健康成人	無作為化、二重盲検、プラセボ対照	TAK-620 400 mg 又はプラセボを BID で 10 日間経口投与 Day -4 及び Day 7 にミダゾラムシロップ 0.075 mg/kg を絶食下で経口投与（Day 7 は、TAK-620 又はプラセボの朝の投与後約 1 時間に投与）。Day -4 及び Day 7 のミダゾラムの投与後約 3 時間に以下のすべてを経口投与。 · カフェイン 2 mg/kg（50 mg 単位の最も近い値に丸める） · ワルファリン 10 mg 及びビタミン K 10 mg · オメプラゾール 40 mg · デキストロメトルファン 30 mg	20	1	2004 年 2 月～2004 年 3 月	5.3.3.4-1
14	海外	1	1263-102（参考）	健康成人	非盲検、無作為化、2 期クロスオーバー	各期に TAK-620 400 mg を単独で又はケトコナゾール 400 mg と併用して単回経口投与	20	1	2004 年 11 月～2005 年 1 月	5.3.3.4-2
15	海外	1	1263-105（参考）	腎移植後安定期の患者	無作為化、二重盲検、プラセボ対照	TAK-620 400 mg 又はプラセボ、及びタクロリムスを Day 1～Day 7 朝まで BID で経口投与	25	3	2006 年 4 月～2008 年 3 月	5.3.3.4-3
16	海外	1	1263-107（参考）	健康成人	無作為化、二重盲検、プラセボ対照	ボリコナゾールを Day -5 に 400 mg BID 及び Day -4～Day 7 朝まで 200 mg BID、TAK-620 400 mg 又はプラセボを Day 1～Day 7 朝まで BID で経口投与	23	1	2007 年 10 月～2007 年 11 月	5.3.3.4-4
17	海外	1	1263-110（参考）	健康成人	非盲検	Day 1～3 は TAK-620 400 mg BID、Day 4～12 はリファンピシン 600 mg QD、Day 13～15 は TAK-620 400 mg BID 及びリファンピシン 600 mg QD を併用投与	15	1	2007 年 11 月～2007 年 12 月	5.3.3.4-5
18	海外	1	SHP620-115（参考）	健康成人	非盲検、2 期固定投与順序	Day 1 はジゴキシン 0.5 mg 及びデキストロメトルファン 30 mg 絶食下で単回経口投与、Day 8～15 は TAK-620 400 mg を BID で経口投与、Day 13 の朝は TAK-620、ジゴキシン及びデキストロメトルファンを絶食下で併用投与	18	1	2016 年 7 月～2016 年 9 月	5.3.3.4-6
19	海外	1	1263-108（参考）	健康成人	無作為化、プラセボ対照、陽性対照、4 期クロスオーバー	各投与期にプラセボ、TAK-620 100 mg、TAK-620 1,200 mg 又はモキシフロキサシン 400 mg を絶食下で単回経口投与	52	1	2007 年 12 月～2008 年 2 月	5.3.4.1-1
20	海外	2	SHP620-203（参考）	HSCT 又は SOT 患者における無症候性 CMV 感染	多施設共同、無作為化、用量設定、並行群間比較	TAK-620 群 : TAK-620 400、800 又は 1,200 mg BID を最長 12 週間経口投与 バルガンシクロビル群 : バルガンシクロビル〔Week 1～3 : 900 mg BID、Week 3～900 mg QD（腎機能に応じて用量調節）〕を最長 12 週間経口投与	161	38	2012 年 5 月～2014 年 7 月	5.3.5.1-1

7

番号	実施地域	相	試験番号（評価・参考）	対象	試験デザイン	用法・用量及び投与期間	症例数(a)	施設数	試験期間（年･月）	添付資料番号
21	海外	3	SHP620-303（評価）	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	多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照	TAK-620 群：TAK-620 400 mg BID を 8 週間経口投与 IAT 群：静注ガンシクロビル／経口バルガンシクロビル、静注ホスカルネット又は静注 cidofovir のうち 1 又は 2 種類を 8 週間投与。IAT 群に割り付けられた被験者の一部は、レスキュー療法として TAK-620 400 mg BID を 8 週間経口投与。	352	94	2016 年 12 月～2020 年 8 月	5.3.5.1-2
22	海外	3	SHP620-302（参考）	HSCT 患者における無症候性 CMV 感染	多施設共同、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、実薬対照	TAK-620 群：プラセボ及び TAK-620 400 mg BID を 8 週間経口投与 バルガンシクロビル群:プラセボ及び腎機能に応じてバルガンシクロビル 900 mg、450 mg BID 又は 450 mg QD のいずれかを 8 週間経口投与（バルガンシクロビルの投与量は、腎機能障害及び好中球減少症により調整）	553	97	2017 年 4 月～2022 年 7 月	5.3.5.1-3
23	海外	2	SHP620-202（評価）	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	多施設共同、無作為化、用量設定、並行群間比較	TAK-620 400、800 又は 1,200 mg BID を最長 24 週間経口投与	120	27	2012 年 7 月～2014 年 12 月	5.3.5.2-1
24	国内	3	TAK-620-3001（評価）	HSCT 又は SOT 患者における無症候性、若しくは既存の抗 CMV 治療に難治性又は抵抗性の CMV 感染／感染症	多施設共同、非盲検	TAK-620 400 mg BID を 8 週間経口投与	41	22	2022 年 1 月～2023 年 6 月	5.3.5.2-2

(a) 無作為化例数、非無作為化試験は投与例数

(b) Part 1 の用法・用量及び投与期間。Part 2 は実施しなかった。

2.7.6.1 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）

2.7.6.1.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.1-1 に示した。

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
治験の課題	A phase 1, open-label, randomized, crossover study to evaluate the effect of food on maribavir (TAK-620) pharmacokinetics in healthy adult participants
試験の目的	〔主目的〕 · Maribavir（以下、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と絶食下投与したときの相対的バイオアベイラビリティを検討する。 · 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と絶食下投与したときの相対的バイオアベイラビリティを検討する。 〔副目的〕 · TAK-620 の市販予定製剤（錠剤 IV）400 mg を絶食下で単回経口投与並びに低脂肪／低カロリー食後及び高脂肪／高カロリー食後に単回経口投与したときの安全性及び忍容性を検討する。
試験デザイン	本試験は第 1 相、非盲検、無作為化、3 期、6 投与順序、クロスオーバー試験である。被験者は投与期 1 の Day -1 から投与期 3 の Day 2 まで入院し、3 種類の投与方法で単回投与した。投与 A では絶食下で単回投与、投与 B では低脂肪／低カロリー食後に単回投与及び投与 C では高脂肪／高カロリー食後に単回投与した。各投与間の休薬期間は少なくとも 72 時間とした。各期の治験薬投与後 36 時間まで薬物動態評価を実施した。治験薬の最終投与から 7 日後（±4 日）に電話又はその他の方法による追跡調査を実施した。
対象	1. 対象 健康成人 2. 主な選択基準 (1)　同意取得時の年齢が 19 歳以上 55 歳以下の者 (2)　治験実施計画書で許容される避妊条件を遵守することに同意する男性又は妊娠中若しくは授乳中でない女性、又は妊娠の可能性がない女性 (3)　スクリーニング評価及び既往歴に基づき治験担当医師が健康と判断した者。健康とは、既往歴及び手術歴、バイタルサイン、身体所見、12 誘導心電図、血液学的検査、生化学検査（スクリーニング時は TSH 及び遊離 T4 を含む）及び尿検査等の検査後に活動性及び慢性疾患が認められないことと定義した。 (4)　BMI が 18.0 kg/m^2 以上 30.0 kg/m^2 以下及び体重が 50 kg 超の者
計画被験者数	30 例
投与方法・投与量及び投与期間	割り付けられた投与順序に従い、各期に TAK-620 の市販予定製剤（錠剤 IV）400 mg（200 mg を 2 錠）を絶食下で単回経口投与又は低脂肪／低カロリー食後若しくは高脂肪／高カロリー食後に単回経口投与した。
評価項目及びその評価基準	主要評価項目 TAK-620 の薬物動態パラメータ（C_{max}、AUC_{last}、AUC_{∞}） 副次評価項目 TEAE（例数、程度、重篤度、因果関係）、バイタルサイン、臨床検査値及び心電図のベースラインからの変化 探索的評価項目 TAK-620 の薬物動態パラメータ（C_{12}、AUC_{12}、t_{max}、AUC_{extrap}%、λ_z、$t_{1/2z}$、V_z/F、CL/F C_τ、t_{lag}）

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
解析方法	解析対象集団 薬物動態解析対象集団：治験薬を少なくとも 1 回以上投与され、投与後 4 時間以内に嘔吐又は下痢がみられず、5 時点以上の評価可能な投与後の薬物濃度データを有するすべての被験者 安全性データの解析対象集団：治験薬を少なくとも 1 回以上投与されたすべての被験者 薬物動態 薬物動態解析対象集団を対象として以下の解析を行った。 血漿中濃度を投与及び採血時点ごとに記述統計量を要約した。薬物動態パラメータの記述統計量を投与ごとに要約した。 相対的バイオアベイラビリティを評価するため、C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{∞} を対数変換後、投与方法（投与 A、B 又は C）、投与期及び投与順序を固定効果、投与順序内の被験者をランダム効果とした線形混合効果モデルを用いて解析した。投与 B（低脂肪／低カロリー食後投与）-投与 A（絶食下投与）及び投与 C（高脂肪／高カロリー食後投与）-投与 A（絶食下投与）の差の点推定値及びその 90%信頼区間を算出した。点推定値及び 90%信頼区間を逆対数変換し、最小二乗平均値の比（投与 B/投与 A 及び投与 C/投与 A）の点推定値及びその 90%信頼区間を算出した。t_{max} 及び t_{lag} はノンパラメトリック検定を行った。t_{max} 及び t_{lag} の中央値の差及びその 90%信頼区間を推定した。 安全性 安全性データの解析対象集団を対象として以下の集計を行った。 TEAE、治験薬との因果関係が否定できない TEAE、重篤な TEAE、治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE、程度別の TEAE、中止に至った有害事象を集計した。有害事象は MedDRA Ver.25.0 を用いて読み替えた。TEAE は、治験薬の投与開始以降に発現した有害事象、又は投与前に発現し、投与後に悪化した事象と定義した。 治験薬との因果関係は以下のように分類・定義した。 関連あり 治験薬投与との合理的な時間的順序に従った事象である（投与中止後の経過を含む）、又は被験者の基礎疾患、合併症、併用薬及び併用治療等の他の要因も考えられるが、少なくとも因果関係が合理的な可能性があり、因果関係が否定できない 関連なし 治験薬投与との合理的な時間的順序に従っていない及び／又は被験者の基礎疾患、合併症、併用薬及び併用治療等の他の要因により合理的に説明可能である 臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図の記述統計量及び各時点におけるベースラインからの変化量を示した。
施設数	1 施設（米国）
試験期間	2022 年 5 月 25 日～2022 年 7 月 2 日

2.7.6.1.2 試験成績

2.7.6.1.2.1 被験者の構成及びデータの取扱い

（1）被験者の内訳とその取扱い

31 例が組み入れられ、治験薬が投与された。30 例が試験を完了し、1 例が中止した。中止理由は有害事象であり、第 2 期 Day 3 に中止した。

投与後の TAK-620 の血漿中濃度が定量限界未満であった 1 例を、薬物動態解析から除外した。また、中止した 1 例は第 1 期（投与 A）及び第 2 期（投与 C）の薬物動態解析及び安全性解析には含めたが、第 3 期（投与 B）からは除外した。補充した被験者 1 例はすべての投与期を完了し、薬物動態解析に含めた。

（2）人口統計学的及び他の基準値特性

被験者の多くは男性（68%）、黒人／アフリカ系アメリカ人（55%）及び非ヒスパニック／ラテン系（94%）であった。

年齢の平均値は 35.2 歳、BMI の平均値は 25.479 kg/m^2 であった。

2.7.6.1.2.2 薬物動態の結果

（1）TAK-620 の薬物動態パラメータ

TAK-620 400 mg を投与したときの TAK-620 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.1-2 に示した。

低脂肪／低カロリー食後投与及び高脂肪／高カロリー食後投与での t_{max} の中央値は約 3 時間で同程度であったが、絶食下投与での t_{max} の中央値（約 1 時間）と比較して遅延した。t_{max} 及び t_{lag} について、低脂肪／低カロリー食後投与と絶食下投与及び高脂肪／高カロリー食後投与と絶食下投与で、いずれも統計学的に有意な差がみられた（$p<0.0001$）。

C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{∞}は、低脂肪／低カロリー食後投与及び高脂肪／高カロリー食後投与で同程度であった。一方で、絶食下投与と比較した場合、低脂肪／低カロリー食後投与及び高脂肪／高カロリー食後投与では若干低い傾向がみられた。

C_{max} の幾何平均値は、絶食下投与、低脂肪／低カロリー食後投与及び高脂肪／高カロリー食後投与でそれぞれ 17.8、13.4 及び 12.7 µg/mL、AUC_{last} はそれぞれ 103、85.6 及び 90.0 h*µg/mL、AUC_{∞}はそれぞれ 106、88.7 及び 93.2 h*µg/mL であった。

$t_{1/2z}$ の平均値は、絶食下投与、低脂肪／低カロリー食後投与及び高脂肪／高カロリー食後投与でそれぞれ約 5.2、5.5 及び 5.4 時間であり、同程度であった。

C_{12} 及び C_{τ} についても、いずれの投与方法においても同程度であった。

表 2.7.6.1-2　TAK-620 400 mg を投与したときの TAK-620 の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

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)(a)	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)	2.68 (68.6)	2.76 (59.1) (a)	2.91 (65.7)

幾何平均値（幾何%CV）、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）

(a)　n=28

総括報告書 Table 15.2.1.4、Table 15.2.1.5、Table15.2.1.6（5.3.1.1-1）から引用

（2）食事の影響

TAK-620 400 mg を低脂肪／低カロリー食後及び高脂肪／高カロリー食後に投与したときの絶食下投与に対する食事の影響の評価を、それぞれ表 2.7.6.1-3 及び表 2.7.6.1-4 に示した。

（低脂肪／低カロリー食後投与）／（絶食下投与）の C_{max}、AUC_{∞}及び AUC_{last} の幾何平均値の比はそれぞれ 76.62%、84.74%及び 84.13%であった。AUC_{∞}及び AUC_{last} の幾何平均値の比の 90%信頼区間は同等性の基準（80.00%～125.00%）の範囲内であったが、C_{max} は基準の範囲外であった。

（高脂肪／高カロリー食後投与）／（絶食下投与）の C_{max}、AUC_{∞}及び AUC_{last} の幾何平均値の比はそれぞれ 71.61%、87.84%及び 87.35%であった。AUC_{∞}及び AUC_{last} の幾何平均値の比の 90%信頼区間は同等性の基準の範囲内であったが、C_{max} は基準の範囲外であった。

表 2.7.6.1-3　TAK-620 400 mg を低脂肪／低カロリー食後に投与したときの絶食下投与に対する食事の影響の評価（薬物動態解析対象集団）

パラメータ（単位）	投与 B（低脂肪／低カロリー食後） n	投与 B 最小二乗幾何平均値	投与 A（絶食下） n	投与 A 最小二乗幾何平均値	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

総括報告書 Table 15.2.1.10（5.3.1.1-1）から引用

表 2.7.6.1-4　TAK-620 400 mg を高脂肪／高カロリー食後に投与したときの絶食下投与に対する食事の影響の評価（薬物動態解析対象集団）

パラメータ（単位）	投与 C（高脂肪／高カロリー食後） n	投与 C 最小二乗幾何平均値	投与 A（絶食下） n	投与 A 最小二乗幾何平均値	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

総括報告書 Table 15.2.1.14（5.3.1.1-1）から引用

2.7.6.1.2.3 安全性の結果

（1）有害事象

TEAE[1]の発現頻度は 55%（17/31 例）であった。内訳は、絶食下投与で 35%（11/31 例）、低脂肪／低カロリー食後投与で 33%（10/30 例）、高脂肪／高カロリー食後投与で 23%（7/31 例）であった。TEAE の程度はいずれも軽度であった。

因果関係が否定できない TEAE の発現頻度は、絶食下投与で 26%（8/31 例）、低脂肪／低カロリー食後投与で 30%（9/30 例）、高脂肪／高カロリー食後投与で 23%（7/31 例）であった。

[1] 治験薬の投与開始以降に発現した有害事象、又は投与前に発現し、投与後に悪化した事象

最もよくみられた TEAE は味覚不全であり、味覚不全の TEAE の発現頻度は 35%（11/31 例）であった。

特に注目すべき有害事象（味覚不全、胃腸関連の事象）は、12 例（味覚不全 11 例及び悪心 2 例）にみられ、合計 21 件であった。

（2）死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

1）死亡

死亡はみられなかった。

2）重篤な有害事象

重篤な TEAE はみられなかった。

3）中止に至った有害事象

治験薬の投与中止及び試験中止に至った TEAE は、COVID-19 の 1 例であり、治験薬との因果関係は否定された。

（3）臨床検査値、バイタルサイン及び心電図

臨床検査、バイタルサイン及び 12 誘導心電図について、投与に関連する傾向はみられなかった。

2.7.6.1.3 結論

- TAK-620 の市販予定製剤（錠剤 IV）400 mg を低脂肪／低カロリー食後に投与したとき、絶食下投与と比較して AUC に対する影響はみられなかった。C_{max} は 23.38%低下し、吸収開始が遅延し、吸収速度が低下した。t_{max} 及び t_{lag} について、統計学的に有意な差がみられた（$p<0.0001$）。C_{12} 及び C_{τ} は、絶食下投与と同程度であった。AUC、C_{12} 及び C_{τ} に食事の影響はみられず、C_{max} の低下はわずかであったことから、低脂肪／低カロリー食による TAK-620 の薬物動態への臨床的に意味のある影響はないと考えられた。
- TAK-620 の市販予定製剤（錠剤 IV）400 mg を高脂肪／高カロリー食後に投与したとき、絶食下投与と比較して AUC に対する影響はみられなかった。C_{max} は 28.39%低下し、吸収開始が遅延し、吸収速度が低下した。t_{max} 及び t_{lag} について、統計学的に有意な差がみられた（$p<0.0001$）。C_{12} 及び C_{τ} は、絶食下投与と同程度であった。AUC、C_{12} 及び C_{τ} に食事の影響はみられず、C_{max} の低下はわずかであったことから、高脂肪／高カロリー食による TAK-620 の薬物動態への臨床的に意味のある影響はないと考えられた。
- 健康成人に TAK-620 の市販予定製剤（錠剤 IV）400 mg を絶食下で投与並びに低脂肪／低カロリー食後及び高脂肪／高カロリー食後に投与したとき、安全性に問題はみられず、忍容性は良好であった。TEAE の発現頻度は、絶食下投与及び低脂肪／低カロリー食後投与で同程度であり、高脂肪／高カロリー食後投与で低かった。最もよくみられた特に注目すべき有害事象は味覚不全であり、いずれの投与方法においてもみられた。

2.7.6.2 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）

2.7.6.2.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.2-1 に示した。

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
治験の課題	Open-label, single-dose, randomized, three-way crossover study in healthy adult subjects to evaluate the relative bioavailability of old maribavir tablets (formula code 41263TAB302) and new maribavir tablets (formula code 41263TAB304) and the effect of food on the bioavailability of the new maribavir tablet
試験の目的	· Maribavir（以下、TAK-620）の錠剤 I（100 mg 錠）と錠剤 II（200 mg 錠）の相対的アベイラビリティを検討する。 · TAK-620 の錠剤 II の薬物動態に対する食事の影響を検討する。 · TAK-620 の安全性及び忍容性を検討する。
試験デザイン	本試験は第 1 相、非盲検、無作為化、3 期クロスオーバー試験である。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）に無作為に割り付けた。投与 A では錠剤 I 400 mg（100 mg を 4 錠）を絶食下で、投与 B では錠剤 II 400 mg（200 mg を 2 錠）を絶食下で、投与 C では錠剤 II 400 mg（200 mg を 2 錠）を中程度の高脂肪食摂取後に投与した。休薬期間は 1 週間とした。被験者は各投与期の投与前日から投与後 24 時間まで入院した。薬物動態の評価は各治験薬投与後 24 時間まで実施した。
対象	1. 対象 健康成人 2. 主な選択基準 (1)　年齢が 18 歳以上 45 歳以下の者 (2)　喫煙していない者 (3)　妊娠可能な女性の場合、外科的手術により不妊である者又は Day -1 の少なくとも 30 日前から許容される避妊法を行う者。エストロゲン／黄体ホルモンを含有する製品は、Day -1 の少なくとも 30 日前から許可されない。 (4)　Day -1 の入院から治験薬の最終投与後 2 ヵ月まで、許容される避妊法を行うことに同意する者。エストロゲン／黄体ホルモンを含有する製品は、入院から入院最終日まで許可されない。 (5)　Day -1 の少なくとも 30 日前から入院最終日まで、処方薬、非処方薬（アスピリン、アセトアミノフェン、ビタミン剤、ミネラルサプリメントを除く）を服用しない及びワクチンを接種しないことに同意する者 (6)　スクリーニングから入院最終日まで、セヴィルオレンジ、グレープフルーツ、ブロッコリー、芽キャベツ、炭焼き肉、グレープフルーツジュース及びアルコール飲料を摂取しないことに同意する者 (7)　各投与期の投与前 24 時間から投与後 24 時間まで、カフェイン及びテオブロミン（茶など）を含む飲料又は食品を摂取しないことに同意する者 (8)　BMI が 18 以上 35 kg/m^2 以下の者 3. 主な除外基準 (1)　妊娠中又は授乳中の女性
計画被験者数	30 例（男性：15 例、女性：15 例）
投与方法・ 投与量及び 投与期間	割り付けられた投与順序に従い、各期に TAK-620 の錠剤 I 400 mg（100 mg を 4 錠）を絶食下で、錠剤 II 400 mg（200 mg を 2 錠）を絶食下で、又は錠剤 II 400 mg（200 mg を 2 錠）を中程度の高脂肪食摂取後に単回経口投与した。
評価項目及び その評価基準	<u>薬物動態</u> 薬物動態パラメータ〔AUC_{last}、AUC_{∞}、C_{max}、t_{max}、Kel（λ_z）、$t_{1/2z}$、CL/F、V_z/F〕 <u>安全性</u> 有害事象、バイタルサイン、臨床検査値、心電図、身体所見

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
解析方法	薬物動態 3 つの投与期のすべてにおいて薬物動態データが得られた被験者を対象として解析した。t_{max} 以外の薬物動態パラメータを対数変換した後、製剤、投与順序、投与期及び製剤と投与期の交互作用を固定効果とする 3 期クロスオーバーの分散分析を行った。t_{max} は順位に基づく分散分析を用いて解析した。検定は 5%有意水準で実施した。最小二乗平均値及びその標準誤差の差の推定値を算出した。その結果を逆対数変換し、各群（A/B 及び B/C）の幾何平均値の比を算出した。 安全性 有害事象、治験薬との因果関係が否定できない有害事象、TEAE、治験薬との因果関係が否定できない TEAE を集計した。有害事象は MedDRA を用いて読み替えた。MedDRA バージョンが不明のため、申請資料作成のための和訳に際しては MedDRA/J Ver.8.1 を参考とした。TEAE は、ベースラインではみられず、治験薬の投与開始から最終投与後 7 日までに発現した有害事象、又はベースラインでみられたが、治験薬の投与開始から最終投与後 7 日までに悪化した事象と定義した。 治験薬との因果関係は以下のように分類・定義した。 明らかに関連あり、多分関連あり、関連あるかもしれない 有害事象が治験薬によって発現した合理的な可能性がある ・有害事象の発現が治験薬投与から妥当な時間的順序に従っている ・治験薬に対する既知の反応パターンに従っている ・投与中止で事象が改善する及び／又は投与再開で再発する ・被験者の臨床状態又は他の治療では合理的に説明できない 多分関連なし、関連なし 有害事象が治験薬によって発現した合理的な可能性がない ・有害事象の発現が治験薬投与から妥当な時間的順序に従っていない ・事象の原因が治験薬と関連ないことを示す十分な情報が存在する（被験者の臨床状態又は他の治療によって容易に説明できる等） ・因果関係が生物学的にありそうにない 「明らかに関連あり」、「多分関連あり」又は「関連あるかもしれない」と判定された場合に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象とした。 バイタルサイン、臨床検査値及び心電図パラメータについて要約統計量を算出した。
施設数	1 施設（米国）
試験期間	2005 年 9 月 20 日～2005 年 10 月 26 日

2.7.6.2.2 試験成績

2.7.6.2.2.1 被験者の構成及びデータの取扱い

（1）被験者の内訳とその取扱い

30 例が組み入れられ、29 例が TAK-620 を少なくとも 1 回投与された。28 例が試験を完了した。TAK-620 を少なくとも 1 回投与された 29 例を安全性の解析対象とした。3 つの投与期すべての薬物動態データが得られた 28 例を薬物動態の解析対象とした。

（2）人口統計学的及び他の基準値特性

性別は、男性 50%及び女性 50%であった。人種は、黒人／アフリカ系アメリカ人 60%及び白人 40%であった。民族は、ヒスパニック／ラテン系 10%及び非ヒスパニック／ラテン系 90%であった。

年齢の平均値（標準偏差）は 29（6.1）歳であった。

2.7.6.2.2.2 薬物動態の結果

TAK-620 の錠剤 I 及び錠剤 II を絶食下で投与したときの TAK-620 の血漿中濃度は、錠剤間で大きな違いはみられなかった。TAK-620 の錠剤 II を食後に投与したときの TAK-620 の血漿中濃度は、絶食下で投与したときと比較して、やや低い傾向がみられた。

TAK-620 の錠剤 I 及び錠剤 II を絶食下で投与したときの TAK-620 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-2 に示した。

錠剤 I と錠剤 II は生物学的に同等であった。t_{max} は統計学的に有意な差はみられなかった（p=0.858）。

表 2.7.6.2-2　錠剤 I 及び錠剤 II を絶食下で投与したときの TAK-620 の薬物動態パラメータ

パラメータ（単位）	錠剤 I、絶食下 (N=28)	錠剤 II、絶食下 (N=29)	幾何平均値の比 (90%信頼区間)
t_{max} (h)	1.64 (0.9)	1.57 (0.68)	NA(a)
C_{max} (µg/mL)	17.2 (5.1)	16.7 (5.4)	0.964 (0.877, 1.059)
Kel (1/h)	0.1461 (0.0358)	0.1478 (0.0402)	1.004 (0.934, 1.078)
$t_{1/2z}$ (h)	5.07 (1.45)	5.04 (1.42)	0.996 (0.927, 1.070)
AUC_{last} (h*µg/mL)	98.9 (40.1)	100.7 (36.4)	1.038 (0.968, 1.114)
AUC_{∞} (h*µg/mL)	104.3 (46.6)	106.1 (42.0)	1.040 (0.968, 1.118)
V_z/F (L)	30.7 (9.1)	29.3 (7.5)	0.958 (0.873, 1.051)
CL/F (L/h)	4.54 (1.88)	4.30 (1.47)	0.961 (0.894, 1.033)

NA：該当せず
平均値（標準偏差）
(a) 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 6（5.3.1.1-2）から引用

TAK-620 の錠剤 II を絶食下及び中程度の高脂肪食後に投与したときの TAK-620 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-3 に示した。

絶食下投与及び食後投与の幾何平均値の比に基づくと、錠剤 II を絶食下で投与したときと比較して、食後投与したときの C_{max} は 28%低かった。AUC は 14%低かったものの、90%信頼区間は 0.80～1.25 の範囲内であり、同等であると考えられた。t_{max} は統計学的に有意な差がみられた（p<0.001）。

表 2.7.6.2-3　錠剤 II を絶食下及び食後に投与したときの TAK-620 の薬物動態パラメータ

パラメータ（単位）	錠剤 II、絶食下 (N=29)	錠剤 II、食後 (N=29)	幾何平均値の比 (90%信頼区間)
t_{max} (h)	1.57 (0.68)	2.47 (0.87)	NA(a)
C_{max} (µg/mL)	16.7 (5.4)	11.7 (2.4)	0.722 (0.656, 0.793)
Kel (1/h)	0.1478 (0.0402)	0.1424 (0.0356)	0.969 (0.902, 1.041)
$t_{1/2z}$ (h)	5.04 (1.42)	5.19 (1.38)	1.032 (0.961, 1.109)
AUC_{last} (h*µg/mL)	100.7 (36.4)	86.3 (29.1)	0.860 (0.802, 0.922)
AUC_{∞} (h*µg/mL)	106.1 (42.0)	91.5 (33.9)	0.864 (0.804, 0.929)
V_z/F (L)	29.3 (7.5)	34.8 (8.8)	1.194 (1.089, 1.310)
CL/F (L/h)	4.30 (1.47)	5.00 (1.90)	1.157 (1.076, 1.243)

NA：該当せず
平均値（標準偏差）
(a) 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 7（5.3.1.1-2）から引用

2.7.6.2.2.3 安全性の結果

（1）有害事象

TEAE[1]の発現頻度は、59%（17/29 例）であった。錠剤 I 絶食下投与で 36%（10/28 例）、錠剤 II 絶食下投与で 28%（8/29 例）及び錠剤 II 食後投与で 21%（6/29 例）であった。35 件の TEAE の程度はいずれも軽度であり、このうち 28 件（80%）は治験薬との因果関係が否定されなかった。

最もよくみられた TEAE は味覚異常であり、その発現頻度は 48%（14/29 例）であった。錠剤 I 絶食下投与で 29%（8/28 例）、錠剤 II 絶食下投与で 24%（7/29 例）及び錠剤 II 食後投与で 21%（6/29 例）であった。2 例以上でみられたその他の TEAE は頭痛及び悪心であり、いずれも錠剤 I 又は錠剤 II の絶食下投与でみられた。錠剤 II を食後投与したときの TEAE は味覚異常のみであった。

味覚異常の程度はいずれも軽度であり、治験薬との因果関係は否定されなかった。いずれの被験者も金属味又は苦味と報告した。投与後、味覚異常が発現するまでの時間の中央値は約 37 分であり（平均値：45 分）、錠剤 I 及び錠剤 II を絶食下で投与したときと比較して、錠剤 II を食後投与したときの方が長かった（絶食下投与：20～30 分、食後投与：80 分）。事象の持続時間の中央値は約 8 時間（平均値 : 7 時間）であり、錠剤 I 絶食下投与で 10 時間、錠剤 I の絶食下及び食後投与で 5～7 時間であった。

発疹はみられなかった。

死亡、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び試験中止に至った有害事象はみられなかった。

（2）臨床検査値、バイタルサイン及び心電図

臨床検査値及びバイタルサインの結果は概ね良好であった。心電図について、1 例（男性）に投与後の補正 QT 間隔の異常（Day 1 及び 15 の QTcB 間隔）がみられたが、ボーダーライン（男性：430～450 msec、女性：450～470 msec）であった。治験担当医師により臨床的に重要であると判断された心電図所見はみられなかった。

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図に関連する有害事象はみられなかった。

2.7.6.2.3 結論

- TAK-620 の錠剤 I と錠剤 II は生物学的に同等であった。
- TAK-620 の薬物動態に対する食事の影響はわずかであった。絶食下投与と中程度の高脂肪食後投与の幾何平均値の比に基づくと、錠剤 II を絶食下で投与したときと比較して、食後投与したときの C_{max} は 28%低かった。AUC の 90%信頼区間は 0.80～1.25 の範囲内であり、同等であると考えられた。C_{max} に対する影響はわずかであり、AUC に対する影響はないことから、食事摂取のタイミングをコントロールする必要はないと考えられる。

[1] ベースラインではみられず、治験薬の投与開始から最終投与後7日までに発現した有害事象、又はベースラインでみられたが、治験薬の投与開始から最終投与後7日までに悪化した事象

・TAK-620 400 mg 錠剤 I（100 mg 4 錠）又は錠剤 II（200 mg 2 錠）を絶食下又は食後に単回経口投与したときの忍容性は良好であった。最もよくみられた有害事象は、29 例のうち 14 例（48%）から報告された軽度の味覚異常であった。

2.7.6.3 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）

2.7.6.3.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.3-1 に示した。

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
治験の課題	Open-label, single-dose, randomized, three-way crossover study in healthy adult subjects to evaluate the relative bioavailability of crushed maribavir tablets and whole maribavir tablets and the effect of antacid on the bioavailability of the whole maribavir tablet
試験の目的	· Maribavir（以下、TAK-620）の錠剤（錠剤 III）と粉砕した錠剤（錠剤 III）の相対的バイオアベイラビリティを検討する。 · アルミニウム及びマグネシウムを含有する制酸剤による TAK-620 の錠剤の薬物動態への影響を検討する。 · TAK-620 の安全性及び忍容性を検討する。
試験デザイン	本試験は第 1 相、単回投与、非盲検、無作為化、3 期クロスオーバー試験である。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、投与 B では TAK-620 の錠剤及び投与 C では制酸剤を投与した 10 分後に TAK-620 の錠剤を投与した。休薬期間は 7 日間とした。各期の治験薬投与後 24 時間まで薬物動態評価を実施した。被験者は各投与期の投与前日から投与後 24 時間まで入院した。各期の Day 8 に電話による有害事象の評価を実施した。
対象	1. 対象 健康成人 2. 主な選択基準 (1)　年齢が 18 歳以上 55 歳以下の者 (2)　BMI が 18.5 kg/m^2 以上 35 kg/m^2 以下の者 (3)　喫煙していない者 (4)　既往歴、身体所見、臨床検査、バイタルサイン及び 12 誘導心電図の結果に基づき、治験担当医師が健康と判断した者 (5)　妊娠可能な女性の場合、外科的手術により不妊である者、又はスクリーニング前少なくとも 1 回の月経周期の間、許容される避妊法を行う者。エストロゲン／黄体ホルモンを含有する避妊用製品又はホルモン補充療法は、スクリーニング前 1 ヵ月から許容されない。 (6)　スクリーニングから治験薬の最終投与後 2 ヵ月まで、許容される避妊法を行うことに同意する者。エストロゲン／黄体ホルモンを含有する製品は、スクリーニングから投与期 3 のすべての試験手順が完了するまで許可されない。 (7)　試験期間中に処方薬（エストロゲン／黄体ホルモンを含有する製品及びホルモン補充療法等）、非処方薬（制酸剤、植物性生薬、プロゲステロンクリーム、ビタミン剤等）を使用しない及びワクチンを接種しないことに同意する者。ただし、アセトアミノフェンの服用は許容する。 (8)　試験期間中にセヴィルオレンジ、グレープフルーツ、ブロッコリー、芽キャベツ、炭焼き肉、グレープフルーツジュース及びアルコール飲料を摂取しないことに同意する者 (9)　試験期間中に激しい運動を行わないことに同意する者
計画被験者数	15 例
投与方法・投与量及び投与期間	割り付けられた投与順序に従い、各期に TAK-620 100 mg の錠剤（錠剤 III）又は粉砕した錠剤を絶食下で単回経口投与した。なお、粉砕投与は水 240 mL に希釈して投与した。
評価項目及びその評価基準	薬物動態 TAK-620 及びその代謝物（VP 44469）の薬物動態パラメータ〔C_{max}、t_{max}、AUC_{last}、AUC_{∞}、CL/F、Kel（又は λ_z）、$t_{1/2z}$、V_z/F〕 安全性 有害事象、バイタルサイン、臨床検査値、心電図及び身体所見

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
解析方法	薬物動態 薬物動態パラメータは、投与順序及び投与期別に要約した。t_{max} 以外の薬物動態パラメータを対数変換した後、治療、投与順序及び投与期を固定効果として分散分析を行った。t_{max} は順位に基づく分散分析を用いて解析した。検定は 5%有意水準で実施し、最小二乗平均値及びその標準誤差の差の推定値を算出した。その結果を逆対数変換し、投与 B に対する投与 A の幾何平均値の比、投与 B に対する投与 C の幾何平均値の比及びその 90%信頼区間を算出した。t_{max} を除くすべてのパラメータについて、90%信頼区間が 0.80～1.25 の範囲内の場合に生物学的に同等であると判定した。 安全性 有害事象、治験薬との因果関係が否定できない有害事象、TEAE、治験薬との因果関係が否定できない TEAE を集計した。有害事象は MedDRA Ver.10.0 を用いて読み替えた。TEAE は、ベースラインではみられず、治験薬の投与開始から最終投与後 7 日までに発現した有害事象、又はベースラインでみられたが、治験薬の投与開始から最終投与後 7 日までに悪化した事象と定義した。 治験薬との因果関係は以下のように分類・定義した。 明らかに関連あり、多分関連あり、関連あるかもしれない 有害事象が治験薬によって発現した合理的な可能性がある ・　有害事象の発現が治験薬投与から妥当な時間的順序に従っている ・　治験薬に対する既知の反応パターンに従っている ・　投与中止で事象が改善する及び／又は投与再開で再発する ・　被験者の臨床状態又は他の治療では合理的に説明できない 多分関連なし、関連なし 有害事象が治験薬によって発現した合理的な可能性がない ・　有害事象の発現が治験薬投与から妥当な時間的順序に従っていない ・　事象の原因が治験薬と関連ないことを示す十分な情報が存在する（被験者の臨床状態又は他の治療によって容易に説明できる等） ・　因果関係が生物学的にありそうにない 「明らかに関連あり」、「多分関連あり」又は「関連あるかもしれない」と判定された場合に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象とした。 バイタルサイン、臨床検査値及び心電図パラメータについて要約統計量を算出した。
施設数	1 施設（米国）
試験期間	2007 年 11 月 26 日～2007 年 12 月 28 日

2.7.6.3.2 試験成績

2.7.6.3.2.1 被験者の構成及びデータの取扱い

（1）被験者の内訳とその取扱い

15 例が組み入れられ、全例が試験を完了した。

全例を薬物動態及び安全性の解析対象とした。

（2）人口統計学的及び他の基準値特性

性別は、男性 53%及び女性 47%であった。人種は、白人 73%及び黒人／アフリカ系アメリカ人 27%であった。民族は、ヒスパニック／ラテン系 7%及び非ヒスパニック／ラテン系 93%であった。年齢の平均値（標準偏差）は 32（10.0）歳であった。

2.7.6.3.2.2 薬物動態の結果

（1）TAK-620 の薬物動態

絶食下で粉砕した錠剤及び錠剤を投与したときの TAK-620 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.3-2 に示した。

TAK-620 について、錠剤に対する粉砕した錠剤の幾何平均値の比の 90%信頼区間は 0.80～1.25 の範囲内であった。t_{max} において統計学的に有意な差はみられなかった（p=0.142）。投与順序及び投与期の効果の検定では、いずれのパラメータも統計学的に有意な差はみられなかった。

表 2.7.6.3-2　粉砕した錠剤及び錠剤を投与したときの TAK-620 の薬物動態パラメータ

パラメータ（単位）	投与 A （粉砕した錠剤、絶食下） （N=15）	投与 B （錠剤、絶食下） （N=15）	幾何平均値の比 （90%信頼区間）
t_{max} (h)	1.0 (0.3)	1.1 (0.3)	NA(a)
C_{max} (µg/mL)	5.78 (2.01)	5.83 (1.92)	0.983 (0.876, 1.102)
Kel (1/h)	0.2038 (0.0495)	0.1981 (0.0597)	1.043 (0.886, 1.227)
$t_{1/2z}$ (h)	3.66 (1.20)	3.86 (1.35)	0.959 (0.815, 1.129)
AUC_{last} (h*µg/mL)	22.7 (8.95)	23.7 (10.0)	0.971 (0.903, 1.043)
AUC_{∞} (h*µg/mL)	24.7 (9.63)	26.0 (10.7)	0.960 (0.892, 1.033)
V_z/F (L)	22.9 (8.62)	22.6 (6.54)	0.999 (0.878, 1.136)
CL/F (L/h)	4.49 (1.33)	4.36 (1.51)	1.042 (0.968, 1.121)

NA：該当せず
平均値（標準偏差）
(a) 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 8（5.3.1.1-3）から引用

絶食下で錠剤を単独投与及び錠剤と制酸剤を併用投与したときの TAK-620 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.3-3 に示した。

幾何平均値の比に基づくと、C_{max} は錠剤の単独投与と比較して錠剤と制酸剤の併用投与で約 16%低く、90%信頼区間は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。AUC_{∞}は錠剤の単独投与と比較して錠剤と制酸剤の併用投与で約 11%低かったものの、生物学的同等性の基準の範囲内であった。

$t_{1/2z}$ の平均値は約 4 時間であり、錠剤の単独投与、粉砕した錠剤の投与及び錠剤と制酸剤の併用投与で有意な差はみられなかった。また、t_{max} についても統計学的に有意な差はみられなかった（p=0.142）。投与順序及び投与期の効果の検定では、いずれのパラメータも統計学的に有意な差はみられなかった。

表 2.7.6.3-3　錠剤を単独投与及び錠剤と制酸剤を併用投与したときの TAK-620 の薬物動態パラメータ

パラメータ（単位）	投与 B （錠剤、絶食下） （N=15）	投与 C （錠剤+制酸剤、絶食下） （N=15）	幾何平均値の比 （90%信頼区間）
t_{max} (h)	1.1 (0.3)	1.6 (1.1)	NA(a)
C_{max} (μg/mL)	5.83 (1.92)	4.94 (1.78)	0.837 (0.747, 0.939)
Kel (1/h)	0.1981 (0.0597)	0.1865 (0.0680)	0.918 (0.780, 1.080)
$t_{1/2z}$ (h)	3.86 (1.35)	4.35 (2.01)	1.089 (0.926, 1.282)
AUC_{last} (h*μg/mL)	23.7 (10.0)	20.8 (9.47)	0.880 (0.818, 0.945)
AUC_{∞} (h*μg/mL)	26.0 (10.7)	23.1 (9.99)	0.891 (0.828, 0.958)
V_z/F (L)	22.6 (6.54)	29.0 (14.6)	1.223 (1.075, 1.391)
CL/F (L/h)	4.36 (1.51)	4.84 (1.37)	1.123 (1.044, 1.208)

NA：該当せず
平均値（標準偏差）
(a) 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（5.3.1.1-3）から引用

（2）VP44469 の薬物動態

VP 44469 の薬物動態パラメータについて、錠剤に対する粉砕した錠剤の幾何平均値の比の 90%信頼区間は、C_{max}、AUC_{last} 及び V_z/F で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。また錠剤の単独投与に対する錠剤と制酸剤の併用投与の幾何平均値の比の 90%信頼区間は、AUC_{∞}及び CL/F で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。

どの投与群においても t_{max} について、統計学的に有意な差はみられなかった（p=0.306）。投与順序及び投与期の効果の検定では、いずれのパラメータも統計学的に有意な差はみられなかった。

2.7.6.3.2.3 安全性の結果

（1）有害事象

有害事象の発現頻度は 80%（12/15 例）、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 40%（6/15 例）であった。有害事象の程度はいずれも軽度であった。

試験期間中の有害事象は、いずれも TEAE[1]であった。最もよくみられた TEAE は、味覚異常及び頭痛であり、発現頻度はいずれも 33%（5/15 例）であった。

頭痛の発現頻度は、錠剤の単独投与〔7%（1/15 例）〕及び粉砕した錠剤の投与〔7%（1/15 例）〕と比較して、錠剤と制酸剤の併用投与〔20%（3/15 例）〕でやや高かったが、いずれの頭痛も治験担当医師により治験薬との因果関係は否定された。

味覚異常は、いずれかの投与期に特異的に発現する傾向はみられなかったが、いずれの味覚異常も治験薬との因果関係は否定されなかった。

死亡、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び試験中止に至った有害事象はみられなかった。

[1] ベースラインではみられず、治験薬の投与開始から最終投与後7日までに発現した有害事象、又はベースラインでみられたが、治験薬の投与開始から最終投与後7日までに悪化した事象

（2）臨床検査値、バイタルサイン及び心電図

バイタルサインの結果は概ね良好であった。臨床検査値について、ベースラインからの変化量の中央値はいずれの項目も正常範囲内であり、錠剤の単独投与、粉砕した錠剤の投与及び錠剤と制酸剤の併用投与で特定の傾向や臨床的に有意な差はみられなかった。臨床検査値に関連する有害事象は 2 例でみられ、軽度の血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び軽度のアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加各 1 例（基準値上限の 2 倍未満）であった。いずれも一過性であり回復した。

心電図について、補正 QT 間隔（QTcB 間隔）のボーダーライン上の延長（男性：430 msec 以上 450 msec 以下、女性：450 msec 以上 470 msec 以下）が 5 例でみられたが、ボーダーラインを超える延長（男性：450 msec 超、女性：470 msec 超）はみられなかった。治験担当医師が臨床的に問題となる又は有害事象と判断した心電図所見はみられなかった。

2.7.6.3.3 結論

- TAK-620 の錠剤と粉砕した錠剤は生物学的に同等であった。
- TAK-620 とアルミニウム及びマグネシウムを含有する制酸剤の併用投与は、TAK-620 及び VP 44469 の薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。
- TAK-620 100 mg 錠の錠剤若しくは粉砕した錠剤を単回投与又は錠剤とアルミニウム及びマグネシウムを含有する制酸剤と併用単回投与したとき、安全性に問題はみられず忍容性は良好であった。
- 最もよくみられた TEAE は味覚異常及び頭痛であり、発現頻度はいずれも 33%（5/15 例）であった。

2.7.6.4 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）

2.7.6.4.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.4-1 に示した。

表 2.7.6.4-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
治験の課題	A phase 1, open-label, randomized, crossover, bioavailability, dose proportionality, and food effect study comparing the pharmacokinetics and palatability of two candidate pediatric powder-for-oral-suspension formulations of maribavir to the current maribavir tablet formulation administered in healthy adult subjects
試験の目的	Part 1 〔主目的〕 · 健康成人に maribavir（以下、TAK-620）の 2 種類の小児用製剤候補及び錠剤 IV 200 mg を単回経口投与したときのバイオアベイラビリティを比較して検討する。 · 小児用製剤候補の嗜好性についてアンケートを用いて検討する。 · 〔副目的〕 · 2 種類の小児用製剤候補及び錠剤 IV 200 mg を単回経口投与したときの安全性及び忍容性を検討する。 Part 2 〔主目的〕 · 小児用製剤 50、100 及び 200 mg の用量比例性を検討する。 · 小児用製剤 200 mg を絶食下及び食後投与したときの食事の影響を検討する。 · 食事を摂取したときの小児用製剤の各投与量の嗜好性を検討する。 〔副目的〕 · TAK-620 200 mg までの投与量で単回経口投与したときの、2 種類の小児用製剤候補及び錠剤 IV の安全性及び忍容性を検討する。
試験デザイン	本試験は第 1 相、非盲検、無作為化、クロスオーバー試験である。2 つの Part から構成された。スクリーニング期間は、いずれの Part でも 28 日間とした。Part 1 は 3 つの投与期及び Part 2 は 4 つの投与期から構成された。被験者は Day -1 に治験実施医療機関に入院した。 Part 1 では Day 1 に被験者を 6 つの投与順序（A/B/C、B/C/A、C/A/B、C/B/A、A/C/B、B/A/C）に 1：1：1：1：1：1 の比で無作為に割り付けた。投与 A では TAK-620 の錠剤 IV、投与 B では小児用経口懸濁液用散剤（32.5% w/w）及び投与 C では小児用経口懸濁液用散剤（36.1% w/w）を投与した。割り付けられた投与順序に基づき、各投与期の Day 1 に絶食下で単回投与した。各投与間の休薬期間は 3 日間とした。Day 8 に退院し、Day 14 に電話による追跡調査を実施した。 Part 2 では、Day 1 に被験者を 4 つの投与順序に 1：1：1：1 の比で無作為に割り付けることとした。割り付けられた投与順序に基づき Day 1 に単回投与することとした。各投与間の休薬期間は 3 日間とした。Day 11 に退院し、治験薬の最終投与後 7 日に電話による追跡調査を実施することとした。Part 2 で評価する小児用製剤は、Part 1 の薬物動態及び嗜好性の中間解析の結果に基づき選択することとした。 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、治験依頼者は Part 1 終了後の中間解析の結果に基づき、Part 2 を実施しないこととした。Part 1 の結果、いずれの小児用製剤も苦味を有し、総合的な味及び服用感の許容率は 80%未満であった。
対象	1. 対象 健康成人 2. 主な選択基準 (1)　同意取得時の年齢が 18 歳以上 50 歳以下の者 (2)　男性又は妊娠していない若しくは授乳していない女性で、治験実施計画書に規定する避妊法を遵守することに同意する者、又は妊娠の可能性のない女性 (3)　スクリーニング検査の結果に基づき、治験担当医師が健康と判断した者 3. 主な除外基準 (1)　Part 1 の Day 1 前 7 日以内に既知の CYP3A モジュレーターを摂取した者

表 2.7.6.4-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
計画被験者数	38 例（Part 1：18 例、Part 2：20 例）
投与方法・ 投与量及び 投与期間	Part 1： TAK-620 の錠剤 IV 又は 2 種類の小児用経口懸濁液用散剤（32.5% w/w 又は 36.1% w/w）200 mg を割り付けられた投与順序に従い、絶食下で単回経口投与した。 Part 2： Part 1 で決定した小児用製剤を用いて、割り付けられた投与順序に従い TAK-620 50、100 及び 200 mg を絶食下投与又は 200 mg を食後（高脂肪食）投与することとした。
評価項目及び その評価基準	薬物動態 薬物動態パラメータ（t_{max}、C_{max}、AUC_{last}、AUC_{∞}、$t_{1/2z}$、CL/F、t_{lag}） 安全性 TEAE、バイタルサイン、臨床検査値、心電図のベースラインからの変化 嗜好性 製剤の特性（味、服用感、口当たり等）
解析方法	解析対象集団 無作為化集団 1：Part 1 で投与順序を決定したすべての被験者 安全性データの解析対象集団 1：Part 1 で TAK-620 を少なくとも 1 回以上投与されたすべての被験者 薬物動態解析対象集団 1：Part 1 で TAK-620 を少なくとも 1 回以上投与され、投与後 4 時間以内に嘔吐せず、評価可能な TAK-620 濃度を少なくとも 1 つ以上を有する被験者 薬物動態 薬物動態解析対象集団 1 を対象として、以下の解析を行った。 TAK-620 の血漿中濃度を治療及び採血時点ごとに記述統計量を要約した。薬物動態パラメータの記述統計量を治療ごとに要約した。個々の血漿中濃度データ及び薬物動態パラメータを一覧表で示した。C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{∞}は幾何平均値、その 95%信頼区間及び%CV を算出した。 相対的バイオアベイラビリティを評価するため、C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{∞}を対数変換後、投与順序、投与期及び治療を固定効果、投与順序内の被験者をランダム効果とした線形混合効果モデルを用いて解析した。対数変換した薬物動態パラメータの差の点推定値及び 90%信頼区間を算出した。点推定値及びその 90%信頼区間を逆変換し、最小二乗平均値の比の点推定値及びその 90%信頼区間を算出した。C_{max} 及び AUC の幾何平均値の比の 90%信頼区間が 0.8～1.25 の範囲内の場合に生物学的に同等であると判定した。t_{max} 及び t_{lag} はノンパラメトリック検定を行った。 t_{max} 及び t_{lag} の治療間差の中央値及びその 90%信頼区間を算出し、Wilcoxon 符号付順位検定を用いて p 値を算出した。 安全性 安全性データの解析対象集団 1 を対象として以下の解析を行った。 TEAE、重篤な TEAE、治験薬との因果関係が否定できない TEAE 及び治験薬の投与中止に至った TEAE を集計した。有害事象は MedDRA Ver.22.1 を用いて読み替えた。TEAE は、治験薬の投与開始から最終投与後 7 日までに発現した有害事象、又は治験薬の投与開始から最終投与後 7 日までに悪化した事象と定義した。 治験薬との因果関係は以下のように分類・定義した。 関連あり 治験薬投与との時間的関係に説得力があり及び／又は既知又は疑わしい反応パターンに従っており、被験者の臨床症状、他の治療又は事故によって説明できない 関連なし 被験者の基礎疾患、併用療法又は事故等の他の要因により容易に説明可能であり、治験薬投与との時間的又は生物学的関係がない

表 2.7.6.4-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
解析方法（続き）	臨床検査値について、各評価時点の検査値及びベースラインからの変化量の記述統計量並びにベースラインから各評価時点までのシフト表を Part 1 の治療ごとに示した。バイタルサインについて、各評価時点の検査値及びベースラインからの変化量の記述統計量を Part 1 の治療ごとに示した。心電図パラメータについて、各評価時点の検査値及びベースラインからの変化量の記述統計量を Part 1 の治療ごとに示した。心電図の評価結果を評価時点ごとに要約し、ベースラインからのシフト表を示した。臨床検査値、バイタルサイン及び心電図の臨床的に重要な検査値について、被験者数及び割合を Part 1 の治療ごとに示した。 嗜好性 アンケートのデータは、安全性データの解析対象集団 1 を対象として集計した。
施設数	1 施設（米国）
試験期間	2019 年 10 月 25 日～2020 年 1 月 6 日

2.7.6.4.2 試験成績

2.7.6.4.2.1 被験者の構成及びデータの取扱い

（1）被験者の内訳とその取扱い

20 例が無作為化された。18 例が試験を完了し、2 例（10.0%）が中止した。中止理由は有害事象 1 例及び自発的な中止 1 例であった。20 例全例を安全性データの解析対象集団 1 及び薬物動態解析対象集団 1 とした。

（2）人口統計学的及び他の基準値特性

安全性データの解析対象集団 1 における同意取得時の年齢の平均値（標準偏差）は、33.7（8.90）歳であった。性別は、男性 40.0%及び女性 60.0%であった。多くの被験者は白人（80.0%）及びヒスパニック／ラテン系（85.0%）であった。

2.7.6.4.2.2 薬物動態の結果

Part 1 における TAK-620 の薬物動態パラメータ及び比較を、それぞれ表 2.7.6.4-2 及び表 2.7.6.4-3 に示した。

TAK-620 200 mg を 2 種類の小児用経口懸濁液用散剤として投与したときの C_{max} の幾何平均値は、錠剤 IV を投与したときと比較して、32.5% w/w 及び 36.1% w/w でそれぞれ 32%及び 38%低かった。AUC_{∞}はそれぞれ 16%及び 20%、AUC_{last} はそれぞれ 19%及び 22%低かった。

表 2.7.6.4-2　TAK-620 の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団 1）

パラメータ（単位）		投与 A 錠剤 IV （N=18）	投与 B 小児用製剤 32.5% w/w （N=19）	投与 C 小児用製剤 36.1% w/w （N=20）
C_{max} (µg/mL)	幾何平均値	10.7	7.35	6.84
	幾何%CV	31.4	46.9	56.7
t_{max} (h)	中央値	1.00	3.00	2.00
	最小値, 最大値	0.50, 2.00	1.00, 4.00	1.00, 4.00
AUC_{last} (h*µg/mL)	幾何平均値	50.1	41.2	39.1
	幾何%CV	49.2	55.1	60.6
AUC_{∞} (h*µg/mL)	幾何平均値	52.5	44.5	42.4
	幾何%CV	49.7	56.3	60.7
$t_{1/2z}$ (h)	平均値（標準偏差）	4.27 (1.89)	5.44 (2.61)	5.66 (2.62)
	%CV	44.2	48.0	46.4
CL/F (L/h)	平均値（標準偏差）	4.21 (1.99)	5.13 (2.82)	5.49 (3.29)
	%CV	47.3	55.0	59.9
t_{lag} (h)	平均値（標準偏差）	0.0833 (0.121)	0.224 (0.115)	0.225 (0.160)
	%CV	145.5	51.3	71.2

総括報告書 Table 8（5.3.1.1-4）から引用

表 2.7.6.4-3　TAK-620 の薬物動態パラメータの比較（薬物動態解析対象集団 1）

パラメータ（単位）	投与	N	最小二乗平均値	投与の比較	最小二乗平均値の比（%）	90%信頼区間
C_{max} (µg/mL)	A	18	10.6			
	B	19	7.19	B 対 A	67.76	(59.50, 77.16)
	C	20	6.61	C 対 A	62.29	(54.73, 70.90)
AUC_{∞} (h*µg/mL)	A	18	51.2			
	B	19	42.8	B 対 A	83.52	(76.12, 91.64)
	C	20	41.2	C 対 A	80.36	(73.26, 88.16)
AUC_{last} (h*µg/mL)	A	18	48.7			
	B	19	39.6	B 対 A	81.27	(73.88, 89.40)
	C	20	38.0	C 対 A	78.00	(70.92, 85.79)

投与 A：錠剤 IV、投与 B：小児用製剤 32.5% w/w、投与 C：小児用製剤 36.1% w/w
総括報告書 Table 9（5.3.1.1-4）から引用

2.7.6.4.2.3 安全性の結果

（1）有害事象

Part 1 全体で、TEAE[1]が 3 例（15.0%）3 件みられた（頭痛、肝機能検査値上昇及び鼓腸）。このうち、肝機能検査値上昇及び鼓腸は治験薬との因果関係は否定されなかった。

肝機能検査値上昇は、32.5% w/w の小児用製剤の投与後にみられ、程度は高度であった。肝機能検査値上昇により治験薬の投与及び試験を中止した。この被験者には、TEAE 発現前に 36.1% w/w の小児用製剤も投与されたが、試験の中止により錠剤 IV は投与されなかった。本被験者以外に治験薬の投与又は試験中止に至った TEAE はなかった。頭痛及び鼓腸の程度は軽度であった。頭痛は錠剤 IV 投与後、鼓腸は 36.1% w/w の小児用製剤投与後にみられた。

3 件の TEAE はいずれも回復した。

死亡及び重篤な TEAE はみられなかった。

[1] 治験薬の投与開始から最終投与後7日までに発現した有害事象、又は治験薬の投与開始から最終投与後7日までに悪化した事象

（2）臨床検査値、バイタルサイン及び心電図

肝機能検査値上昇がみられた 1 例を除き、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図について、ベースラインからの臨床的に意味のある変化や投与 A、B 及び C で明らかな違いはみられなかった。

2.7.6.4.2.4 嗜好性の評価

Part 1 では、小児用製剤の総合的な味及び服用感の許容率は、32.5% w/w 及び 36.1% w/w の小児用製剤でそれぞれ 52.6%（10/19 例）及び 65.0%（13/20 例）であったが、錠剤 IV では 100%（18/18 例）であった。味について、小児用製剤を投与した 70%以上が苦いと回答した。苦いと回答した被験者の割合は、32.5% w/w 及び 36.1% w/w の小児用製剤でそれぞれ 73.7%（14/19 例）及び 70.0%（14/20 例）であったが、錠剤 IV では 11.1%（2/18 例）であり、88.9%（16/18 例）の被験者が錠剤 IV は味がしないと回答した。

ざらつき感及び粒状感があると回答した被験者は、32.5% w/w 及び 36.1% w/w の小児用製剤でそれぞれ 78.9%（15/19 例）及び 80.0%（16/20 例）であった。錠剤 IV では 100%（18/18 例）がざらつき感及び粒状感がないと回答した。

3 つの投与のいずれにおいても、全例が治験薬は飲み込みやすいと回答した。

2.7.6.4.3 結論

- TAK-620 200 mg を 2 種類の小児用経口懸濁液用散剤（32.5% w/w 及び 36.1% w/w）として投与したときの C_{max} は、錠剤 IV を投与したときと比較してそれぞれ 32%及び 38%、AUC_{∞}はそれぞれ 16%及び 20%、AUC_{last} はそれぞれ 19%及び 22%低かった。
- 小児用製剤（32.5% w/w 及び 36.1% w/w）の総合的な味及び服用感の許容率は、錠剤 IV の許容率が 100%であったのに対し、52.6%～65.0%と低かった。これは主に苦味が報告されたためであった。小児用製剤を投与した 70%以上が苦いと回答した。2 つの小児用製剤間で嗜好性の明らかな違いはみられなかった。
- Part 1 で健康成人に 2 つの小児用製剤候補及び錠剤 IV を 200 mg まで投与したとき、安全性に問題はみられず、忍容性は良好であった。
- 小児用製剤候補はいずれも苦味を有し、総合的な味及び服用感の許容率が 80%未満であった。Part 1 終了後に予定していた中間解析の結果に基づき、Part 2 を実施しないこととした。

2.7.6.5 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）

2.7.6.5.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.5-1 に示した。

表 2.7.6.5-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
治験の課題	An evaluation of the tolerability and pharmacokinetics of 1263W94 following oral administration of single escalating doses in healthy normal volunteers
試験の目的	· 1263W94（以下、TAK-620）を健康成人男性に用量漸増単回経口投与したときの安全性及び忍容性を検討する。 · TAK-620 を健康成人男性に単回経口投与したときの薬物動態を検討する。
試験デザイン	本試験は第 1 相、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。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 週間の投与間隔をあけ絶食下で単回投与した。 各投与量には、TAK-620 群 10 例及びプラセボ群 2 例を割り付けた。各被験者の試験期間は、スクリーニングから試験終了までの約 9 週間であった。
対象	1. 対象 健康成人男性 2. 主な選択基準 (1)　年齢が 18 歳以上 45 歳以下の者 (2)　体重が 55 kg 以上 95 kg 以下で、理想体重の 15%以内の者 (3)　既往歴、身体所見及び臨床検査の結果に基づき、重大な心臓、肝臓、腎臓、肺、神経、胃腸、血液及び精神等の疾患がない健康な者 3. 主な除外基準 (1)　スクリーニング前 3 ヵ月以内に治験に参加した者 (2)　過去 3 か月以内に 1 単位（450 mL）の献血（全血又は血漿）をした者
計画被験者数	12 例
投与方法・ 投与量及び 投与期間	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絶食下で単回経口投与した。
評価項目及び その評価基準	薬物動態 薬物動態パラメータ 安全性 有害事象、臨床検査値、心電図、バイタルサイン
解析方法	薬物動態 用量比例性は、対数変換した C_{max}、AUC_{last}、AUC_{∞}、$t_{1/2z}$ と対数変換した投与量についてパワーモデルを用いて評価した。 血漿中の TAK-620 及びその代謝物 4469W94（以下、VP 44469）の薬物動態パラメータ（C_{max}、AUC_{last}、AUC_{∞}、$t_{1/2z}$、CL/F）は分散分析を用いて各用量と基準用量（100 mg）を比較した。血漿中の非結合型 TAK-620 及び VP 44469 の薬物動態パラメータ（C_{max}）についても同様の解析を行った。t_{max} はウィルコクソンの順位和検定を用いて各用量と基準用量（100 mg）を比較した。 安全性 有害事象、臨床検査値、心電図及びバイタルサインについて要約した。 有害事象の治験薬との因果関係は、「ほぼ確実に関連あり」、「多分関連あり」、「関連あるかもしれない」、「多分関連なし」、「関連なし」で判定した。「ほぼ確実に関連あり」、「多分関連あり」又は「関連あるかもしれない」と判定された場合に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象とした。 本試験総括報告書において、有害事象の事象名は MIDAS を用いてコーディングした。なお、申請資料作成のための和訳に際しては MedDRA/J Ver.2.1 を参考とした。
施設数	1 施設（英国）
試験期間	1996 年 1 月 22 日～1996 年 4 月 15 日

2.7.6.5.2 試験成績

2.7.6.5.2.1 被験者の構成及びデータの取扱い

（1）被験者の内訳とその取扱い

12 例が組み入れられたが、このうち 1 例が 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 mg～1,600 mg を投与する期を完了した。

（2）人口統計学的及び他の基準値特性

すべての被験者は男性であった。人種は、白人 11 例及び黒人 2 例であった。年齢は 19～43 歳の範囲であった。

2.7.6.5.2.2 薬物動態の結果

TAK-620 50～1,600 mg を投与したときの TAK-620 の t_{max} の中央値は、1.00～2.26 時間の範囲であった。TAK-620、VP 44469 及び VP 44469 の β-グルクロニドの尿中回収率（それぞれ 2%以下、30%～40%、約 5%）に基づくと、約 30%～45%が吸収されたと考えられた。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。VP 44469 の t_{max} は、TAK-620 の t_{max} より約 0.5～2 時間長かった。VP 44469 の $t_{1/2z}$ は TAK-620 の $t_{1/2z}$ の約 1.5 倍長かった。

TAK-620 及び VP 44469 の曝露量（AUC_{∞}及び C_{max}）は TAK-620 50～1,600 mg の範囲でほぼ用量に比例して増加した。パワーモデルによる解析の結果は、投与量間の薬物動態パラメータを比較した分散分析の結果と同様であった。

TAK-620 200 及び 800 mg を投与したときの 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、in vitro の結果と一致した。TAK-620 200 及び 800 mg を投与したときの 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。

2.7.6.5.2.3 安全性の結果

（1）有害事象

TAK-620 50～1,600 mg を投与したときの忍容性は良好であった。有害事象は 51 件であった。最もよくみられた有害事象は、味覚障害で 11 例 29 件であった。味覚障害の発現数は投与量の増加に伴い増加した。味覚障害の程度は軽度 11 件、中等度 14 件及び高度 4 件であった。発現したいずれの味覚障害についても治験薬との因果関係は否定されなかった。味覚障害は、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。多変量条件付きロジスティック回帰分析の結果、VP 44469 の C_{max} が味覚障害の独立予測因子であることが示された。VP 44469 の C_{max} が 0.5 μg/mL 増加すると、味覚障害の発現確率が約 2.2 倍増加した。味覚障害がみられた被験者のうち半数は、血漿中 VP 44469 の C_{max} が約 2 μg/mL 又は TAK-620 の C_{max} が 25 μg/mL（TAK-620 400～800 mg の用量に相当）に達するまでに、味覚障害が発現した。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（TAK-620 400～800 mg の用量及び TAK-620 の C_{max} が 15 μg/mL 以上に相当）。

味覚障害以外の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、頭痛 4 件、傾眠及び浮動性めまい各 2 件、傾眠状態、下痢及び嘔気各 1 件であった。程度は、TAK-620 800 mg までの用量でみられた中等度の頭痛 2 件を除き、いずれも軽度であった。治験薬との因果関係が否定された有害事象は、カニューレ部位に関連する事象 3 件（挫傷、熱感及び発疹）、頭痛、皮膚ウイルス感染及び鼻閉各 2 件、皮膚乾燥及び上気道感染各 1 件等であった。

死亡及び重篤な有害事象はみられなかった。

（2）臨床検査値、バイタルサイン及び心電図

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図について、臨床的に重要な結果はみられなかった。

2.7.6.5.3 結論

TAK-620 50～1,600 mg を投与したときの TAK-620 の t_{max} の中央値は、1.00～2.26 時間の範囲であった。TAK-620、VP 44469 及び VP 44469 の β-グルクロニドの尿中回収率（それぞれ 2%以下、30%～40%、約 5%）に基づくと、約 30%～45%が吸収されたと考えられた。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%及び 8%であった。TAK-620 200 及び 800 mg を投与したときの 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%であり高かった。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。TAK-620 及び VP 44469 の薬物動態は、ほぼ線形を示した。

TAK-620 50～1,600 mg を単回漸増投与したときの忍容性は良好であった。最もよくみられた有害事象である味覚障害は用量依存的にみられ、VP 44469 の C_{max} と関連があると考えられた。重篤な有害事象はみられなかった。

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図について、臨床的に重要な結果はみられなかった。

2.7.6.6 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）

2.7.6.6.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.6-1 に示した。

表 2.7.6.6-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
治験の課題	A phase 1, open-label mass balance and metabolite profiling study following enteric administration of 400 mg of a solution formulation of [^{14}C]-maribavir (200 nCi) in healthy subjects
試験の目的	健康成人に[^{14}C]-maribavir（以下、[^{14}C]-TAK-620）を単回経口投与したときの[^{14}C]-TAK-620 総放射能の血漿中薬物動態、尿中及び糞便中排泄（マスバランス）及び代謝物を検討する。
試験デザイン	本試験は第 1 相、非盲検試験である。治験薬投与前 21 日以内にスクリーニングを実施し、Day 1 に[^{14}C]-TAK-620（200 nCi）400 mg を含むクエン酸溶液 10 mL（pH 2.10）を経鼻胃管で投与した。投与前 15 分から投与後 144 時間まで薬物動態検討のために採血した。尿は Day 1 の起床時から投与後 144 時間まで採取した。糞便は Day -1 の入院時から投与後 144 時間まで採取した。被験者は Day -1 から Day 7 まで入院した。Day 8 に被験者に電話による有害事象の評価を実施した。
対象	1. 対象 健康成人 2. 主な選択基準 (1)　年齢が 18 歳以上 45 歳以下の者 (2)　喫煙していない者 (3)　体重が 65 kg 以上 75 kg 以下の者 (4)　BMI が 18 kg/m^2 以上 35 kg/m^2 以下の者 3. 主な除外基準 (1)　妊娠中又は授乳中の女性
計画被験者数	6 例（男性：3 例、女性：3 例）
投与方法・投与量及び投与期間	[^{14}C]-TAK-620（200 nCi）400 mg を含むクエン酸溶液 10 mL（pH 2.10）を経鼻胃管で単回投与した。
評価項目及びその評価基準	薬物動態 放射能の血漿、尿及び糞便中濃度、薬物動態パラメータ、尿中及び糞便中への放射能の累積排泄率 安全性 有害事象、バイタルサイン、臨床検査値、心電図及び身体所見
解析方法	薬物動態 総放射能、TAK-620 及びその代謝物（VP 44469）の血漿中濃度及び薬物動態パラメータの記述統計量を算出した。 安全性 有害事象、治験薬との因果関係が否定できない有害事象、TEAE、治験薬との因果関係が否定できない TEAE を集計した。有害事象は MedDRA Ver.[redacted] を用いて読み替えた。TEAE は、ベースラインではみられず、治験薬の投与開始から最終投与後 7 日までに発現した有害事象、又はベースラインでみられたが、治験薬の投与開始から最終投与後 7 日までに悪化した事象と定義した。

表 2.7.6.6-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
解析方法（続き）	治験薬との因果関係は以下のように分類・定義した。 明らかに関連あり、多分関連あり、関連あるかもしれない 有害事象が治験薬によって発現した合理的な可能性がある ・ 有害事象の発現が治験薬投与から妥当な時間的順序に従っている ・ 治験薬に対する既知の反応パターンに従っている ・ 投与中止で事象が改善する及び／又は投与再開で再発する ・ 被験者の臨床状態又は他の治療では合理的に説明できない 多分関連なし、関連なし 有害事象が治験薬によって発現した合理的な可能性がない ・ 有害事象の発現が治験薬投与から妥当な時間的順序に従っていない ・ 事象の原因が治験薬と関連ないことを示す十分な情報が存在する（被験者の臨床状態又は他の治療によって容易に説明できる等） ・ 因果関係が生物学的にありそうにない 「明らかに関連あり」、「多分関連あり」又は「関連あるかもしれない」と判定された場合に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象とした。 バイタルサイン、臨床検査値及び心電図パラメータについて要約統計量を算出した。
施設数	1 施設（米国）
試験期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.6.2 試験成績

2.7.6.6.2.1 被験者の構成及びデータの取扱い

（1）被験者の内訳とその取扱い

6 例が[^{14}C]-TAK-620 を投与され、全例が試験を完了した。6 例全例を薬物動態及び安全性の解析対象とした。

（2）人口統計学的及び他の基準値特性

性別は、男性 50%及び女性 50%であった。人種は、白人 67%及び黒人／アフリカ系アメリカ人 33%であった。民族は、ヒスパニック／ラテン系 17%及び非ヒスパニック／ラテン系 83%であった。

年齢の平均値（標準偏差）は 30（9.3）歳であった。

2.7.6.6.2.2 薬物動態の結果

血漿中総放射能、TAK-620、VP 44469 及び TAK-620+VP 44469 の血漿中濃度－時間データの解析結果を表 2.7.6.6-2 に示した。

[^{14}C]-TAK-620 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。血漿中総放射能の最高濃度は 15.7～30.7 µg-equivalents/mL であり、投与後 1～3 時間で認められた。投与後 24 時間までに、血漿中総放射能は最高濃度の約 1/30 に低下し、その後の消失は TAK-620 及び VP 44469 濃度よりも緩やかであった。

投与後 2、4.5、8 及び 24 時間の血漿を HPLC で分画後、加速器質量分析を行った結果、TAK-620 及び VP 44469 の保持時間のピークが認められた。その他に主要なピークは認められなかった。

$t_{1/2z}$ は血漿中総放射能で約 66 時間及び TAK-620 で 6.42 時間であった。投与後 24 時間は TAK-620 のみで血漿中総放射能の 88%を占め、投与後 0 時間から 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。投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中総放射能の約 79%が TAK-620 及び VP 44469 であった。

表 2.7.6.6-2　血漿中総放射能、TAK-620、VP 44469 及び TAK-620＋VP 44469 の血漿中濃度－時間データの解析結果（N=6）

		t_{max} (h)	C_{max} (μg/mL)	Kel (1/h)	$t_{1/2z}$ (h)	AUC_{24} (h*μg /mL)	AUC_{∞} (h*μg /mL)
総放射能（TAK-620 の μg-equivalents）	平均値	2	19.8	0.0233	65.79	95.9	130.0
	中央値	1.8	16.2	0.0247	28.13	105.1	140.1
	標準偏差	0.8	6.3	0.0165	66.89	27.2	29.3
	%CV	41.8	32.0	70.9	101.7	28.4	22.5
	幾何平均値	1.9	19.1	0.0165	41.89	91.8	126.9
TAK-620							
	平均値	1.7	16.3	0.1152	6.42	84.8	89.3
	中央値	1.5	16.1	0.1159	5.98	88.4	91.2
	標準偏差	0.8	3.8	0.0304	1.87	34.6	39.2
	%CV	45.2	23.6	26.4	29.2	40.8	43.9
	幾何平均値	1.5	15.9	0.1117	6.21	78.2	81.5
VP 44469							
	平均値	2.5	1.3	0.1028	6.96	11.6	12.8
	中央値	2.0	1.3	0.1071	6.49	11.7	12.6
	標準偏差	1.1	0.3	0.0185	1.52	1.3	1.0
	%CV	43.8	22.6	17.9	21.8	11.0	7.9
	幾何平均値	2.3	1.3	0.1013	6.84	11.6	12.8
TAK-620+VP 44469（TAK-620 の μg-equivalents）	平均値	1.7	17.7	NA	NA	97.7	103.5
	中央値	1.5	17.3	NA	NA	101.9	106.0
	標準偏差	0.8	3.8	NA	NA	33.5	38.7
	%CV	45.2	21.3	NA	NA	34.3	37.4
	幾何平均値	1.5	17.4	NA	NA	92.4	97.1

NA：該当せず
総括報告書 Table 10.2.3.1～10.2.3.4（5.3.3.1-2）から引用

尿中及び糞便中の投与量に対する累積排泄率の平均値は、それぞれ 61.2%及び 13.6%であった。投与後 144 時間の排泄物からの放射能の総回収率は 74.8%であった。ほとんどの放射能が、尿中では投与後 24 時間以内及び糞便中では投与後 48 時間以内に回収された。

尿を HPLC で分画後、加速器質量分析を行った結果、VP 44469 に相当する主要なピークが認められた。このピークの前後に、投与した放射能の 3.0%を占める小さなピークが検出され、TAK-620 に一致した。また、尿からは 6 種類の代謝物が検出された。代謝経路は、イソプロピル部分の N-脱アルキル化による VP 44469 の生成及びこれに続くグルクロン酸抱合、リボースの加水分解及びこれに続くによるグルクロン酸抱合による 2 種類の代謝物の生成並びにイソプロピルアミン部分の酸化による他の 2 種類の代謝物の生成であった。

投与後 0～96 時間の糞便を HPLC で分画後、加速器質量分析を行った結果、VP 44469 及び TAK-620 が主要な放射能物質として存在することが示された。

2.7.6.6.2.3 安全性の結果

（1）有害事象

TEAE[1]の発現頻度は 33%（2/6 例）であった。内訳は嘔吐及び頭痛 1 例並びに四肢痛 1 例であり、いずれも程度は軽度であった。頭痛及び四肢痛の治験薬との因果関係は否定されなかった。嘔吐は経鼻胃管の抜去前の投与 2 時間 12 分後に発現し、治験担当医師により経鼻胃管（咽頭刺激）によるものと判断され、治験薬との因果関係は否定された。

味覚障害（味覚異常）及び発疹はみられなかった。

死亡、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象はみられなかった。

（2）臨床検査値、バイタルサイン及び心電図

バイタルサイン及び臨床検査値に関連する有害事象はみられなかった。心電図の結果は概ね良好であった。

2.7.6.6.3 結論

- [^{14}C]-TAK-620（200 nCi）400 mg を含むクエン酸溶液 10 mL（pH 2.10）を経鼻胃管で単回投与した結果、TAK-620 及びその脱イソプロピル代謝物である VP 44469 は、投与後 0 時間から 24 時間までの血漿中総放射能のほぼすべてを占め、投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中総放射能の約 79%を占めた。
- [^{14}C]-TAK-620 投与後 144 時間において排泄物からの放射能の総回収率は約 75%であった。放射能の大部分は尿中に回収され（投与量の約 61%）、糞便からの排泄はわずかであった（投与量の約 14%）。
- 血漿、尿及び糞便中で観察された TAK-620 の主要代謝物は VP 44469 であった。
- ヒト尿中の TAK-620 の代謝プロファイルは、CD-1 マウスと同様であった。
- 健康成人に[^{14}C]-TAK-620（200 nCi）400 mg を経鼻胃管で単回投与したときの忍容性は良好であった。試験期間中に味覚障害（味覚異常）はみられなかった。

[1] ベースラインではみられず、治験薬の投与開始から最終投与後7日までに発現した有害事象、又はベースラインでみられたが、治験薬の投与開始から最終投与後7日までに悪化した事象

2.7.6.7 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）

2.7.6.7.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.7-1 に示した。

表 2.7.6.7-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
治験の課題	An evaluation of the tolerability and pharmacokinetics of maribavir following oral administration of single escalating doses in HIV-infected volunteers
試験の目的	· CD4 陽性リンパ球数が 150 cells/mm^3 未満の HIV 感染男性に maribavir（以下、TAK-620）を単回経口投与したときの安全性及び忍容性を検討する。 · CD4 陽性リンパ球数が 150 cells/mm^3 未満の HIV 感染男性に TAK-620 を用量漸増単回経口投与したときの薬物動態及び食事の影響を検討する。
試験デザイン	本試験は第 1 相、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 つの投与期に、割り付けられた以下の投与順序に基づき、TAK-620 又はプラセボを絶食下で単回投与した。休薬期間は少なくとも 5 日間とした。 投与順序 / 第 1 期 / 第 2 期 / 第 3 期 / 第 4 期 1 / プラセボ / 400 mg / 800 mg / 1,600 mg 2 / 100 mg / プラセボ / 800 mg / 1,600 mg 3 / 100 mg / 400 mg / プラセボ / 1,600 mg 4 / 100 mg / 400 mg / 800 mg / プラセボ 食事の影響を検討するため、第 2 期で TAK-620 400 mg を投与した被験者には、第 5 期に TAK-620 400 mg を食後に追加投与した。第 2 期でプラセボを投与した被験者には第 5 期は実施しなかった。 各投与期の治験薬投与前及び投与後 24 時間まで、薬物動態評価用の血液及び尿を採取した。被験者は最終の薬物動態評価のための検体採取が完了するまで入院した。
対象	1. 対象 HIV 感染成人男性 2. 主な選択基準 (1)　男性 (2)　年齢が 18 歳以上 55 歳以下の者 (3)　ELISA 法により HIV 感染と診断された者 (4)　初回投与前 30 日以内に少なくとも 3 日間の間隔をあけて 2 回、CD4 陽性リンパ球数が 150 cells/mm^3 未満である者 3. 主な除外基準 (1)　CMV 感染を含む活動性の日和見感染を有する者 (2)　HIV 感染及び関連する疾患又は治療により衰弱しており、治験担当医師により、これらの疾患が評価及び治験実施計画書に従った試験の完了に支障をきたす可能性があると判断された者 (3)　活動的な閉塞性肝胆道系疾患又は肝硬変を有する者 (4)　糖尿病又は低血糖等の慢性疾患、てんかん、進行中の Grade 2 の末梢神経障害、うっ血性心不全、心筋症、その他の臓器障害等を有する者で、治験担当医師により、これらの疾患が被験者の安全性又はコンプライアンスに支障をきたす可能性があると判断された者 (5)　登録前 14 日以内に以下の検査結果を有する者 · ヘモグロビンが 10 g/dL 未満 · 好中球数が 1,000 cells/mm^3 未満（治験実施計画書改訂版 1 以降は 700 cells/mm^3 未満） · 血小板数が 50,000 cells/mm^3 未満 · AST、ALT 又は ALP が基準値上限の 3 倍超 · 総ビリルビンが 1.75 mg/dL（30 μM）超 · 推定クリアチニンクリアランスが 50 mL/min 未満
計画被験者数	16 例

表 2.7.6.7-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
投与方法・ 投与量及び 投与期間	第 1～4 期：割り付けられた投与順序に従い、各期に TAK-620 100、400、800 若しくは 1,600 mg 又はプラセボを絶食下で単回経口投与した。 第 5 期：TAK-620 400 mg を食後に単回経口投与した。
評価項目及び その評価基準	薬物動態 TAK-620 及びその代謝物（VP 44469）の血漿中濃度及び薬物動態パラメータ（C_{max}、t_{max}、AUC_{last}、AUC_{∞}、λ_z、$t_{1/2z}$、CL/F、V_z/F、fe） 安全性 有害事象、バイタルサイン、臨床検査値、身体所見
解析方法	薬物動態 用量比例性は、分散分析及び回帰分析を用いて評価した。対数変換した C_{max} 及び AUC を投与量で補正して解析に用いた。t_{max} は順位に基づく分散分析を用いて解析した。C_{max} 及び AUC の回帰による傾きの推定値及び 95%信頼区間を算出した。食事の影響を検討するため、TAK-620 400 mg の食後投与と絶食下投与の結果を比較する分散分析を実施し、t_{max} 以外の薬物動態パラメータの推定値を算出した。最小二乗平均値の差を逆対数変換し、幾何平均値の比（食後／絶食下）及び 90%信頼区間を算出した。t_{max} は Wilcoxon 符号付順位検定を用いて解析した。Hodges-Lehmann 法を用いて食後と絶食下の差の中央値及び 90%信頼区間を算出した。 安全性 有害事象、治験薬との因果関係が否定できない有害事象、TEAE、治験薬との因果関係が否定できない TEAE を集計した。有害事象は MedDRA を用いて読み替えた。MedDRA バージョンが不明のため、申請資料作成のための和訳に際しては MedDRA/J Ver.8.0 を参考とした。TEAE は、治験薬の投与開始から最終投与後 7 日までに発現した有害事象、又は治験薬投与前に発現し、治験薬の投与開始から最終投与後 7 日までに悪化した事象と定義した。 治験薬との因果関係は、「ほぼ確実に関連あり」、「多分関連あり」、「関連あるかもしれない」、「多分関連なし」、「関連なし」で判定した。「ほぼ確実に関連あり」、「多分関連あり」又は「関連あるかもしれない」と判定された場合に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象とした。 臨床検査値及びバイタルサインのベースラインからの変化量の要約統計量を算出した。
施設数	1 施設（英国）
試験期間	1996 年 3 月 25 日～1996 年 5 月 30 日

2.7.6.7.2 試験成績

2.7.6.7.2.1 被験者の構成及びデータの取扱い

（1）被験者の内訳とその取扱い

17 例が組み入れられた。このうち 14 例が試験を完了し、3 例が中止した。中止理由は有害事象、途中脱落及びその他各 1 例であった。

17 例全例を薬物動態及び安全性の解析対象とした。

（2）人口統計学的及び他の基準値特性

すべての被験者は男性であり、人種は白人であった。年齢の平均値（標準偏差）は 39（6.6）歳であった。

2.7.6.7.2.2 薬物動態の結果

（1）血漿中濃度

TAK-620 100～1,600 mg を投与したとき、TAK-620 及び VP 44469 の総血漿中濃度又は非結合型血漿中濃度は、投与量の増加に伴い増加した。同じ投与量では、TAK-620 及び VP 44469

の非結合型血漿中濃度は、それぞれの総血漿中濃度（非結合型及び結合型）と比較して大幅に低かった。

（2）TAK-620 の薬物動態

TAK-620 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.7-2 に示した。

TAK-620 の C_{max} 及び AUC は、投与量の増加に伴い増加した。t_{max} は投与量の増加に伴い遅延し、CL/F は減少する傾向がみられた。回帰分析による C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{∞}の直線の傾きはそれぞれ 0.9591、1.1039 及び 1.1053 であり、用量にほぼ比例して増加することが示された。

TAK-620 の尿中排泄率はわずか（1.5%未満）であった。

表 2.7.6.7-2　TAK-620 の薬物動態パラメータ

	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)
t_{max} (h)	1.63 (0.93)	1.42 (0.45)	2.04 (0.75)	2.83 (1.32)
C_{max} (µg/mL)	3.39 (0.98)	17.64 (8.3)	26.97 (8.3)	48.48 (13.02)
λ_z (1/h)	0.223 (0.102)	0.1839 (0.0791)	0.1911 (0.0765)	0.1621 (0.0535)
$t_{1/2z}$ (h)	3.94 (2.13)	4.28 (1.45)	4.13 (1.67)	4.81 (1.9)
AUC_{last} (h*µg/mL)	15.25 (8.61)	79.72 (44.8)	143.01 (60.71)	315.34 (135.14)
AUC_{∞} (h*µg/mL)	16.00 (9.61)	82.11 (46.84)	148.36 (70.2)	334.05 (159.36)
V_z/F (L)	36.9 (13)	34.5 (11.6)	33.6 (7.5)	35 (6.7)
CL/F (L/h)	7.61 (2.84)	6.38 (3.82)	6.40 (2.63)	5.73 (2.29)
fe (%)	0.564 (0.357)	0.647 (0.286)	0.771 (0.498)	1.48 (0.421)

平均値（標準偏差）
総括報告書 Table 10.2.11.1～Table 10.2.11.4（5.3.3.2-1）から引用

（3）非結合型 TAK-620 の薬物動態

非結合型 TAK-620 の C_{max} 及び AUC は、投与量の増加に伴い増加した。非結合型 TAK-620 は組織へ広く分布し（V_z/F の平均値：1,858～1,884 L）、血漿中 CL/F は高かった（CL/F の平均値：419～489 L/h）。CL/F 値は肝血漿流量を大幅に超えていた。TAK-620 の血漿中非結合型分率の平均値は約 1.5%であった。

（4）VP 44469 の薬物動態

VP 44469 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.7-3 に示した。

VP 44469 の C_{max} 及び AUC は、投与量の増加に伴い増加した。回帰分析の結果、VP 44469 の C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{∞}の直線の傾きはそれぞれ 0.9175、1.1901 及び 1.1111 であり用量にほぼ比例して増加することが示された。

表 2.7.6.7-3　VP 44469 の薬物動態パラメータ

	TAK-620			
パラメータ（単位）	100 mg (N=12)	400 mg (N=13)	800 mg (N=11)	1,600 mg (N=12)
t_{max} (h)	3.25 (1.59)	3.67 (2.84)	4.18 (2.18)	5.08 (1.78)
C_{max} (µg/mL)	0.46 (0.20)	2.44 (1.06)	3.17 (0.80)	5.81 (2.36)
λ_z (1/h)	0.1801 (0.1108)	0.1231 (0.0545)	0.099 (0.0454)	0.0883 (0.0377)
$t_{1/2z}$ (h)	5.45 (3.50)	6.72 (3.08)	8.58 (4.46)	10.7 (8.74)
AUC_{last} (h*µg/mL)	3.31 (2.00)	23.94 (10.6)	34.87 (7.33)	73.66 (21.73)
AUC_{∞} (h*µg/mL)	4.52 (2.44)	27.58 (11.59)	42.29 (9.58)	100.76 (44.43)
V_z/F (L)	182.9 (87.8)	156.5 (89.3)	233.1 (106.8)	233.6 (83.2)
CL/F (L/h)	30.69 (24.67)	17.31 (8.06)	20.05 (5.72)	18.72 (7.58)
fe (%)	20.325 (8.58)	22.346 (8.327)	20.987 (4.268)	30.169 (9.9)

平均値（標準偏差）
総括報告書 Table 10.2.12.1～Table 10.2.12.4（5.3.3.2-1）から引用

（5）非結合型 VP 44469 の薬物動態

非結合型 VP 44469 の C_{max} 及び AUC は、投与量の増加に伴い増加した。非結合型 VP 44469 は組織へ広く分布し（V_z/F の平均値：2,106～2,859 L）、血漿中 CL/F は高かった（CL/F の平均値：231～245 L/h）。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。

（6）食事の影響

TAK-620 を食後投与したときの TAK-620 の C_{max} 及び AUC は、絶食下投与したときと比較して低下し、t_{max} は遅延した。幾何平均値の比（食後／絶食下）は、C_{max} が 0.715 及び AUC_{∞} が 0.729 であった。投与後 4 時間の血漿中濃度は、食後及び絶食下投与で同程度であった。fe を除き、VP 44469 の薬物動態パラメータは食後及び絶食下投与で、統計学的に有意な差がみられなかった。

2.7.6.7.2.3 安全性の結果

（1）有害事象

17 例全例に TEAE[1]がみられた。TEAE の発現頻度は投与量の増加に伴い増加した〔TAK 620 100 mg：42%（5/12 例）、TAK-620 1,600 mg：92%（11/12 例）〕。プラセボ投与における TEAE の発現頻度は、56%（9/16 例）であった。

最もよくみられた TEAE は味覚異常であった。味覚異常の発現頻度はプラセボ投与で 19%及び TAK-620 投与で 8%～42%にみられ、程度は軽度 12 例及び中等度 2 例であり、高度の味覚異常はなかった。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。味覚異常のいずれについても治験薬との因果関係は否定されなかった。

その他によくみられた TEAE は頭痛であり、その発現頻度はプラセボ投与で 13%及び TAK-620 投与で 10%～33%であった。

味覚異常及び頭痛は、TAK-620 800 及び 1,600 mg 投与において最も発現頻度が高かった。

[1] 治験薬の投与開始から最終投与後7日までに発現した有害事象、又は治験薬投与前に発現し、治験薬の投与開始から最終投与後7日までに悪化した事象

第 2 期の TAK-620 400 mg を絶食下で投与後 1 日目に、全身性の発疹 1 例が発現した。試験開始時に左肘、両膝及び右ふくらはぎに発疹（おそらく乾癬）がみられており、治験薬との因果関係は否定された。発疹はその後、試験期間中に再発しなかった。

死亡はみられなかった。重篤な有害事象は 2 例であり、いずれも TAK-620 1,600 mg 投与後に発現し、治験薬との因果関係は否定された。1 例は、TAK-620 1,600 mg 投与後 11 日目に重篤な有害事象である下腹部痛及び嘔吐がみられ、もう 1 例は、TAK-620 1,600 mg 投与後 1～17 日目に重篤な有害事象である好中球数減少、口腔内潰瘍形成、咳嗽、嚥下障害、四肢痛、発熱及びサイトメガロウイルス性脈絡網膜炎がみられた。口腔内潰瘍形成により治験薬を休薬し、その後、好中球数減少、咳嗽、嚥下障害、四肢痛及び発熱により治験薬の投与及び試験を中止した。その他に治験薬の投与中止に至った有害事象はみられなかった。

（2）臨床検査値及びバイタルサイン

臨床検査値及びバイタルサインについて、TAK-620 投与に関連する投与後の異常はみられなかった。臨床検査値（特に血液学的検査）異常は、HIV 感染者で予想された結果と概ね一致していた。臨床検査値に関連する有害事象として好中球数減少 1 例がみられたが、治験担当医師によりクリンダマイシン投与に関連する可能性があると報告された。

好中球数減少を除き、臨床検査値及びバイタルサインに関連する有害事象はみられなかった。

2.7.6.7.3 結論

- TAK-620 及び VP 44469 の C_{max} 及び AUC は、用量にほぼ比例して増加した。高用量でみられた t_{max} の遅延は、TAK-620 の吸収が投与量に増加して遅くなることと一致する。
- 腎排泄は TAK-620 の主要な消失経路ではなかった。
- 非結合型濃度の薬物動態解析の結果、TAK-620 及び VP 44469 は組織へ広く分布し、血漿中 CL/F が高いことが示された。血漿中非結合型分率の平均値は、TAK-620 で約 1.5% 及び VP 44469 で約 8.5%～10.0%であった。
- TAK-620 を標準的な高脂肪食摂取後に投与したとき、TAK-620 の t_{max} は約 2 時間遅延し、C_{max} 及び AUC は約 30%低下したが、投与後 4 時間の血漿中濃度は、食後及び絶食下投与で同程度であった。
- TAK-620 100～1,600 mg を HIV 感染男性に投与したときの忍容性は良好であった。最もよくみられた TEAE である味覚異常は用量依存的であり、TAK-620 800 及び 1,600 mg のいずれかを投与した被験者の 42%に発現した。

2.7.6.8 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）

2.7.6.8.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.8-1 に示した。

表 2.7.6.8-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
治験の課題	A phase 1/2 trial to evaluate the tolerability, anti-CMV activity and pharmacokinetics of maribavir following multiple oral administration of escalating doses in HIV-infected patients with asymptomatic CMV shedding
試験の目的	· 無症候性の CMV 排出を伴う HIV 感染患者に maribavir（以下、TAK-620）を 28 日間用量漸増反復経口投与したときの安全性及び忍容性を検討する。 · 精液及び可能であれば他の生体液（血液／血漿及び尿）中の CMV 負荷量の定量的減少を評価することにより、TAK-620 の異なる投与量における in vivo 抗 CMV 活性の予備的エビデンスを得る。TAK-620 の抗 CMV 活性の用量反応関係を検討する。 · 進行期 HIV 患者に TAK-620 を単回投与及び用量漸増投与したときの定常状態の薬物動態を検討する。 · TAK-620 の全身曝露量（薬物動態）と CMV 負荷軽減作用（薬力学）の相関を検討する。
試験デザイン	本試験は、第 1 相、無作為化、並行群間比較試験である。治験薬を BID 又は TID で 28 日間投与した。被験者を精液中の CMV 力価に基づき、Main 群又は Satellite 群に層別した。 Main 群では TAK-620 100 mg TID、200 mg TID、400 mg TID 又は 600 mg BID を非盲検下で投与した。Satellite 群では、TAK-620 の各群（100 mg TID、200 mg TID 又は 400 mg TID）若しくはプラセボに 1 : 1、又は TAK-620 の各群（900 mg BID 又は 1,200 mg BID）若しくはプラセボに約 5 : 1 の比で無作為に割り付け、二重盲検下で投与した。 被験者は Day 1 及び 28 の朝から 24 時間入院し、薬物動態の評価を実施した。Day 7、14 及び 21 に来院した。治験薬の最終投与から約 4 週間後に追跡調査を実施した。Main 群の被験者は、Day 4 及び最終投与から約 2 週間後に追加で来院した。
対象	1. 対象 HIV 感染成人男性 2. 主な選択基準 (1)　年齢が 18 歳以上の成人男性 (2)　ELISA 法及び／又はウェスタンブロット法により HIV 感染と診断された者 (3)　組入れ（Day 1）前 30 日以内に CMV 定量培養で測定した精液中 CMV 力価が 5×10^3 PFU/mL 以上である者（Main 群） (4)　組入れ（Day 1）前 30 日以内に尿の CMV 定性培養結果が陽性である者（Main 群） (5)　スクリーニング時の CD4 陽性リンパ球数が 150 cells/mm^3 未満（又はリンパ球数の 10%未満）である者（Satellite 群） 3. 主な除外基準 (1)　活動性の CMV 感染症又は CMV 感染症の既往歴を有する者
計画被験者数	最大 108 例（Main 群：24～60 例、Satellite 群：48 例）
投与方法・投与量及び投与期間	Main 群：TAK-620 100 mg TID、200 mg TID、400 mg TID 又は 600 mg BID を 28 日間経口投与した。 Satellite 群：TAK-620 100 mg TID、200 mg TID、400 mg TID、900 mg BID、1,200 mg BID 又は対応するプラセボを 28 日間経口投与した。
評価項目及びその評価基準	薬物動態 血漿及び尿中薬物濃度並びに薬物動態パラメータ（C_{max}、t_{max}、AUC_∞、AUC_τ、λ_z、$t_{1/2z}$、CL/F、V_z/F、R_{ac}、fe、CL_R） ウイルス学的評価（Main 群） 精液中 CMV 培養力価量、精液及び全血中 CMV DNA 量、尿培養による CMV の定性評価 安全性 有害事象、バイタルサイン、臨床検査値、身体所見

表 2.7.6.8-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
解析方法	薬物動態 対数変換した AUC、C_{max}、λ_z、$t_{1/2z}$、クリアランス、体積及び fe（必要に応じて投与量で補正）を単回投与後（Day 1）及び定常状態（Day 28）の投与量と比較する一元配置分散分析を用いて解析した。Day 28 は、BID と TID は別々に解析した。また、対数変換した C_{max}、AUC、$t_{1/2z}$、CL/F と対数変換した投与量を用いて単純線形回帰分析を行った。各投与量について、Day 28 の AUC_{τ} と AUC_{∞}の比を算出した。 安全性 有害事象、治験薬との因果関係が否定できない有害事象、TEAE、治験薬との因果関係が否定できない TEAE を集計した。有害事象は MedDRA を用いて読み替えた。MedDRA バージョンが不明のため、申請資料作成のための和訳に際しては MedDRA/J Ver.8.0 を参考とした。TEAE は治験薬の投与開始から最終投与後 7 日までに発現した有害事象、又は治験薬投与前に発現し、治験薬の投与開始から最終投与後 7 日までに悪化した事象と定義した。 治験薬との因果関係は、「ほぼ確実に関連あり」、「多分関連あり」、「関連あるかもしれない」、「多分関連なし」、「関連なし」で判定した。「ほぼ確実に関連あり」、「多分関連あり」又は「関連あるかもしれない」と判定された場合に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象とした。 程度は 4 段階（軽度、中等度、高度、最大）で判定した。Grade 1 は軽度、Grade 2 は中等度、Grade 3 は高度、Grade 4 は最大とした。 臨床検査値、バイタルサイン及び体重の要約統計量を算出した。
施設数	2 施設（米国）
試験期間	1996 年 9 月 25 日～1998 年 12 月 30 日

2.7.6.8.2 試験成績

2.7.6.8.2.1 被験者の構成及びデータの取扱い

（1）被験者の内訳とその取扱い

78 例が組み入れられ、62 例が TAK-620 及び 16 例がプラセボを投与された。Main 群では、28 例が TAK-620 を投与された。Satellite 群では、34 例が TAK-620 及び 16 例がプラセボを投与された。TAK-620 を投与された被験者の 87%（54/62 例）及びプラセボを投与された被験者の 94%（15/16 例）が試験を完了した。主な中止理由は有害事象であった。

治験薬を投与された 78 例全例を安全性の解析対象とした。単回投与（Day 1）及び定常状態（Day 28）の薬物動態は、それぞれ 59 例及び 48 例を解析対象とした。Main 群 28 例のうち 27 例をウイルス学的評価の解析対象とした。

（2）人口統計学的及び他の基準値特性

すべての被験者は男性であった。人種は白人 82%、黒人 8%、東洋人 1%及びその他 9%であった。年齢の平均値（標準偏差）は 41（7.3）歳であった。

2.7.6.8.2.2 薬物動態の結果

Day 1 及び Day 28（TID 投与又は BID 投与）における TAK-620 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.8-2～表 2.7.6.8-4 に示した。

TAK-620 を単回投与（Day 1）及び反復投与（Day 28）したとき、TAK-620 の曝露量は用量にほぼ比例して増加した。また、t_{max}、$t_{1/2z}$、CL/F 及び V_z/F は用量に依存せず、同程度の値を示した。

また、TAK-620 を反復投与したときの薬物動態は、単回投与したときと比較して大きな違いはみられなかった。

表 2.7.6.8-2　Day 1 における TAK-620 の薬物動態パラメータ

	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)	p 値
t_{max} (h)	1.75	1.92	1.75	1.7	1.71	2.3	0.4642
C_{max} (µg/mL)	3.783	8.154	18.102	30.551	35.366	34.005	0.0862
λ_z (1/h)	0.1567	0.1767	0.1452	0.1607	0.1457	0.1349	0.6390
$t_{1/2z}$ (h)	5.07	4.55	5.86	5.23	5.04	6.39	0.6389
AUC_{last} (h*µg/mL)	17.11	35.05	77.94	146.68	184.58	242.17	0.5584
AUC_{∞} (h*µg/mL)	18.24	36.18	85.25	164.66	196.78	309.86	0.5236
V_z/F (L)	46.5	46.8	41.5	27.3	37.5	44.4	0.3196
CL/F (L/h)	7.4	8.57	5.97	4.35	5.33	6.51	0.5224
fe (%)	1.43	1.21	1.49	2.98	1.90	2.47	0.0450

平均値

総括報告書 Table 10.2.2.4.1～Table 10.2.2.4.6、Table 10.2.2.5（5.3.3.2-2）から引用

表 2.7.6.8-3　Day 28（TID 投与）における TAK-620 の薬物動態パラメータ

	TAK-620			
パラメータ（単位）	100 mg TID (N=11)	200 mg TID (N=6)	400 mg TID (N=9)	p 値
t_{max} (h)	1.82	1.92	1.33	0.2514
C_{max} (µg/mL)	4.371	6.999	19.189	0.3224
λ_z (1/h)	0.1515	0.2167	0.1354	0.1571
$t_{1/2z}$ (h)	5.67	3.78	5.37	0.1572
CL/F (L/h)	7.34	9.81	5.63	0.2019
AUC_8 (h*µg/mL)	17.2	26.73	77.42	0.2013
Day 28 AUC_8/Day 1 AUC_{∞}	1.015	0.970	1.099	-
R_{ac}	1.407	1.198	1.523	0.4990
fe (%)	1.75	0.93	1.98	0.1164
CL_R (mL/h)	73.4	98.1	56.3	0.2019

平均値

-：評価せず

総括報告書 Table 10.2.2.4.7、Table 10.2.2.4.8、Table 10.2.2.4.9、Table 10.2.2.5（5.3.3.2-2）から引用

表 2.7.6.8-4　Day 28（BID 投与）における TAK-620 の薬物動態パラメータ

パラメータ（単位）	TAK-620 600 mg BID (N=5)	TAK-620 900 mg BID (N=8)	TAK-620 1,200 mg BID (N=9)	p 値
t_{max} (h)	1.8	1.5	2	0.6586
C_{max} (µg/mL)	33.499	43.532	43.905	0.1371
λ_z (1/h)	0.1396	0.1584	0.1239	0.3827
$t_{1/2z}$ (h)	6.10	4.73	5.83	0.6027
CL/F (L/h)	4.01	4.81	5.96	0.6394
AUC_8 (h*µg/mL)	126.76	229.92	249.01	0.6401
Day 28 AUC_{12}/Day 1 AUC_∞	1.117	1.057	1.129	-
R_{ac}	1.24	1.493	1.465	0.9164
fe (%)	4.24	2.97	2.67	0.9372
CL_R (mL/h)	50.2	48.1	59.6	0.6394

平均値
-：評価せず
総括報告書 Table 10.2.2.4.10、Table 10.2.2.4.11、Table 10.2.2.4.12、Table 10.2.2.5（5.3.3.2-2）から引用

2.7.6.8.2.3 ウイルス学的評価

Day 28 における精液中 CMV 培養力価及び CMV DNA 濃度を表 2.7.6.8-5 に示した。

ベースラインにおける精液中 CMV 培養力価の中央値は 4.5～5.3 log_{10} PFU/mL、精液中 CMV DNA 濃度（PCR で評価）の中央値は 7.5～9.3 log_{10} ゲノムコピー/mL であった。すべての TAK-620 群において精液中 CMV 培養力価及び精液中 CMV DNA 濃度はベースラインから減少し、抗 CMV 活性を示した。

表 2.7.6.8-5　Day 28 における精液中 CMV 培養力価及び CMV DNA 濃度

	TAK-620 100 mg TID (N=7)	TAK-620 200 mg TID (N=7)	TAK-620 400 mg TID (N=6)	TAK-620 600 mg BID (N=7)
精液中 CMV 培養力価				
ベースラインからの変化量（log_{10} PFU/mL）				
n	7	5	6	6
平均値	-2.9	-3.7	-3.7	-3.3
中央値	-2.8	-3.2	-3.1	-3.1
ベースラインから 2 log 以上減少した被験者の割合	6/7 (86%)	5/5 (100%)	6/6 (100%)	5/6 (83%)
精液中 CMV DNA 濃度				
ベースラインからの変化量（log_{10} ゲノムコピー/mL）				
n	7	4	4	2
平均値	-1.1	-1.5	-1.3	-1.3
中央値	-1.0	-1.1	-0.9	-1.3
ベースラインから 2 log 以上減少した被験者の割合	1/7 (14%)	1/4 (25%)	1/4 (25%)	1/2 (50%)

総括報告書 Table 11、Table 12、Table 13、Table 14（5.3.3.2-2）から引用

尿培養による CMV の定性評価では、ベースラインで陽性であった被験者が投与後に陰性となった割合は、TAK-620 100、200、400mg（いずれも TID）及び 600 mg BID で、それぞれ

50%（2/4 例）、100%（2/2 例）、80%（4/5 例）及び 100%（2/2 例）であり、TAK-620 の抗 CMV 活性が示された。

2.7.6.8.2.4 安全性の結果

（1）有害事象

TEAE[1]の発現頻度は、プラセボ投与で 63%（10/16 例）及び TAK-620 投与で 95%（59/62 例）であった。程度が最大の TEAE はみられなかった。高度の TEAE は 6 例であり、プラセボ投与 3 例（胸膜痛、肺塞栓症及び便秘 1 例、疲労 1 例並びに胆嚢炎 1 例）及び TAK-620 投与 3 例（味覚異常 2 例及び下痢 1 例）であった。

プラセボ投与と比較して TAK-620 投与で 10%以上発現頻度が高かった TEAE は、味覚異常、下痢、悪心、発疹及び発熱であった。味覚異常の発現頻度は TAK-620 投与 81%（50/62 例）及びプラセボ投与 19%（3/16 例）、下痢はそれぞれ 24%（15/62 例）及び 13%（2/16 例）、悪心は 21%（13/62 例）及び 6%（1/16 例）、発疹は 16%（10/62 例）及び 6%（1/16 例）、並びに発熱は 10%（6/62 例）及び 0%（0/16 例）であった。

味覚異常はいずれも非重篤であり、試験中止に至った事象はなく、治験薬を継続中又は治験薬の投与終了後に回復した。ほとんどの味覚異常は、治験薬投与開始後 3 日間（中央値：1 日、範囲：1～16 日）に発現した。2 例を除きいずれの程度も軽度又は中等度であった。高度の味覚異常 2 例は高用量でみられたが、TAK-620 の投与量と味覚異常に明確な関連は認められなかった。味覚異常の TEAE について、TAK-620 投与の 1 例を除き、TAK-620 投与及びプラセボ投与のいずれにおいても治験薬との因果関係は否定されなかった。

重篤な有害事象はプラセボ投与 2 例（肺塞栓症及び胆嚢炎各 1 例）にみられたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

試験中止に至った有害事象の発現頻度は、TAK-620 投与 10%（6/62 例）であり、プラセボ投与ではみられなかった。程度はいずれも軽度又は中等度であり、転帰は回復であった。試験中止に至った有害事象 6 例のうち 5 例は発疹であった。発疹 5 例はいずれも治験薬との因果関係は否定されなかったが、5 例中 4 例は他の薬剤に対するアレルギーの既往歴を有していた。

死亡はみられなかった。

（2）臨床検査値及びバイタルサイン

臨床検査及びバイタルサインの結果は概ね良好であった。TAK-620 投与に関連する投与後の異常はみられなかった。

2.7.6.8.3 結論

・検討した投与量（1 日投与量 100～2,400 mg）の範囲内及び投与方法では、血漿中の TAK-620 の C_{max} 及び AUC は、投与量にほぼ比例して増加した。また、t_{max}、$t_{1/2z}$、CL/F 及び V_z/F は用量に依存せず、同程度の値を示した。

[1] 治験薬の投与開始から最終投与後7日までに発現した有害事象、又は治験薬投与前に発現し、治験薬の投与開始から最終投与後7日までに悪化した事象

- 腎排泄は TAK-620 の主要な排泄経路ではなかった。
- TAK-620 を反復投与したときの薬物動態に変化はみられなかった。
- TAK-620 100、200、400 mg（いずれも TID）又は 600 mg BID を投与したとき、精液中 CMV 培養力価及び CMV DNA 濃度の定量評価並びに尿培養による CMV の定性評価において抗 CMV 活性を示した。
- TAK-620 200、400 mg（いずれも TID）又は 600 mg BID を投与したときの抗 CMV 活性は、TAK-620 100 mg TID を投与したときと比較して高い傾向がみられた。
- HIV 感染者に TAK-620 を 1 日投与量 300～2,400 mg で 28 日間 TID 又は BID 投与したときの忍容性は良好であった。主な有害事象は TAK-620 投与で 81%にみられた味覚異常及び TAK-620 投与の 8%で試験中止に至った発疹であった。

2.7.6.9 海外第 1 相 AIDS 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）

2.7.6.9.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.9-1 に示した。

表 2.7.6.9-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
治験の課題	A phase 1 trial to evaluate the ocular (intravitreal) penetration of maribavir after multiple-dose oral administration in AIDS patients with CMV retinitis
試験の目的	〔主目的〕 · AIDS 患者に maribavir（以下、TAK-620）を反復経口投与したときの TAK-620 の硝子体内濃度を測定し、血液網膜関門の通過の有無を検討する。 · TAK-620 800 mg TID 又は 1,200 mg BID を 7 日間投与した後、Day 8 に単回投与したときの in vitro IC_{50} 及び血漿中濃度に対する TAK-620 の硝子体内濃度を検討する。 〔副目的〕 · CMV 網膜炎を有する AIDS 患者に TAK-620 を 7 日間投与したときの血液及び尿中（測定可能な場合）の CMV 負荷の減少を検討する。
試験デザイン	本試験は、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（TAK-620 800 mg TID を 7 日間投与後 Day 8 に 800 mg を単回投与、又は 1,200 mg BID を 7 日間投与後 Day 8 に 1,200 mg を単回投与）に 1：1 の比で無作為に割り付けた。被験者はベースライン（Day -1）、投与終了時（Day 8）及び追跡調査（Day 22）に来院した。Day 8 にガンシクロビル硝子体内埋込み手術のために来院した。Day 8 に入院し、TAK-620 を単回投与し、投与後 24 時間まで薬物動態検討用の採血（血漿）をした。また、全血及び尿を投与後 24 時間まで採取し、ウイルス学的評価を実施した。ガンシクロビル硝子体内埋込み手術は投与後 1～8 時間に実施し、埋込み手術の際に薬物動態評価用の硝子体液検体を採取した。治験薬の最終投与から約 2 週間後（Day 22）に追跡調査のために来院した。
対象	1. 対象 HIV 感染成人男性 2. 主な選択基準 (1)　CMV 網膜炎の治療のために、ガンシクロビル硝子体内埋込みの初回設置又は予定された交換が必要な者 (2)　HIV 感染者 (3)　年齢が 18 歳以上の男性 3. 主な除外基準 (1)　CMV 感染症の治療又は予防のために、組入れ前 1 週間以内に静注若しくは経口ガンシクロビル、静注ホスカルネット、静注アシクロビル又は静注バラシクロビルを投与された者
計画被験者数	24 例
投与方法・ 投与量及び 投与期間	TAK-620 800 mg TID を 7 日間経口投与後 Day 8 に 800 mg を単回経口投与、又は 1,200 mg BID を 7 日間経口投与後 Day 8 に 1,200 mg を単回経口投与した。
評価項目及び その評価基準	薬物動態 TAK-620 の血漿中及び硝子体液中濃度並びに薬物動態パラメータ ウイルス学的評価 全血中及び尿中の CMV DNA 量 安全性 有害事象、バイタルサイン、臨床検査値、身体所見

表 2.7.6.9-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
解析方法	薬物動態 TAK-620 濃度及び薬物動態パラメータの記述統計量を算出した。 ウイルス学的評価 CMV 負荷データを投与群別に要約した。 安全性 有害事象、治験薬との因果関係が否定できない有害事象、TEAE、治験薬との因果関係が否定できない TEAE を集計した。有害事象は MedDRA を用いて読み替えた。MedDRA バージョンが不明のため、申請資料作成のための和訳に際しては MedDRA/J Ver.[redacted] を参考とした。TEAE は治験薬の投与開始から最終投与後 7 日までに発現した有害事象、又は治験薬投与前に発現し、治験薬の投与開始から最終投与後 7 日までに悪化した事象と定義した。 臨床検査値及びバイタルサインの要約統計量を算出した。
施設数	2 施設（米国）
試験期間	19[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～19[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

2.7.6.9.2 試験成績

2.7.6.9.2.1 被験者の構成及びデータの取扱い

（1）被験者の内訳とその取扱い

8 例が組み入れられ、治験薬が投与された（TAK-620 800 mg TID 群 4 例及び 1,200 mg BID 群 4 例）。このうち 7 例が試験を完了し、1 例が中止した。中止理由は同意撤回であった。

本試験は組入れが遅いため試験を早期終了した。

治験薬を投与された 8 例全例を安全性の解析対象とした。7 例を薬物動態及びウイルス学的評価の解析の対象とした。

（2）人口統計学的及び他の基準値特性

すべての被験者は男性であった。人種は白人 63%、黒人 13%及びその他 25%であった。年齢の平均値（標準偏差）は 38（8.8）歳であった。

2.7.6.9.2.2 薬物動態の結果

定常状態の薬物動態データ及び 1 時点の硝子体液中濃度が得られた 7 例（TAK-620 800 mg TID 群 4 例及び 1200 mg BID 群 3 例）の Day 8 における TAK-620 の薬物動態パラメータ及び手術中の TAK-620 の血漿及び硝子体液中濃度を表 2.7.6.9-2 及び表 2.7.6.9-3 に示した。

TAK-620 の血漿中総曝露量は、TAK-620 800 mg TID 群と比較して 1,200 mg BID 群で高く、$t_{1/2z}$ は長かった。TAK-620 800 mg TID 群の薬物動態は、過去に実施した臨床試験（CMAA1003 試験）でみられた範囲内であった。例数が少ないため、投与群間で違いがみられた理由は不明であった。

TAK-620 の硝子体液中濃度／血漿中濃度の比は、0.03～0.28 の範囲であった。TAK-620 の硝子体液中濃度が血漿中濃度と比較して低かったが、TAK-620 の血漿タンパク結合率が高いためと考えられた。

表 2.7.6.9-2　Day 8 における TAK-620 の薬物動態パラメータ

	TAK-620	
パラメータ（単位）	800 mg TID (N=4)	1,200 mg BID (N=3)
t_{max} (h)	2.1 (1.3)	3.2 (1.8)
C_{max} (μg/mL)	39.2 (12.7)	94.8 (52.4)
λ_z (1/h)	0.161 (0.035)	0.069 (0.023)
$t_{1/2z}$ (h)	4.44 (0.87)	11.12 (4.65)
AUC_τ (h*μg/L)	195 (45)	746 (424)
CL/F (L/h)	4.29 (1.07)	1.93 (0.87)

平均値（標準偏差）
総括報告書 Table 9（5.3.3.2-3）から引用

表 2.7.6.9-3　Day 8 における手術中の TAK-620 の血漿及び硝子体液中濃度

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

総括報告書 Table 8（5.3.3.2-3）から引用

2.7.6.9.2.3 ウイルス学的評価

試験を完了した 7 例のうち 3 例は、ベースラインの全血中の CMV DNA 濃度が定量可能であった。3 例のうち 2 例に抗 CMV 活性が認められ、いずれも Day 8 までに 1.3 log_{10} ゲノムコピー/mL 以上の減少がみられた。

2.7.6.9.2.4 安全性の結果

（1）有害事象

TEAE[1]の発現頻度は、TAK-620 800 mg TID 群及び 1200 mg BID 群でそれぞれ 100%（4/4 例）及び 75%（3/4 例）であった。

最もよくみられた器官別大分類別 TEAE は、胃腸障害及び眼障害であった。胃腸障害の発現頻度は TAK-620 800 mg TID 群及び 1200 mg BID 群でそれぞれ 100%（4/4 例）及び 50%（2/4 例）、眼障害はそれぞれ 50%（2/4 例）及び 75%（3/4 例）であった。

最もよくみられた有害事象は霧視であり、8 例中 5 例にみられた。すべての眼障害の治験薬との因果関係は否定された。味覚異常は 3 例でみられ、その発現頻度は TAK-620 800 mg TID 群及び 1200 mg BID 群でそれぞれ 25%（1/4 例）及び 50%（2/4 例）であった。いずれの味覚異常も程度は軽度であり、1～2 週間で回復し、治験薬との因果関係は否定されなかった。

重篤な有害事象は TAK-620 800 mg TID 群 1 例にみられた（MedDRA 基本語：眼緊張低下）が、治験薬との因果関係は否定された。

その他の TEAE の程度は、いずれも軽度又は中等度であった。

発疹はみられなかった。

[1] 治験薬の投与開始から最終投与後7日までに発現した有害事象、又は治験薬投与前に発現し、治験薬の投与開始から最終投与後7日までに悪化した事象

死亡、投与中止に至った有害事象及び試験中止に至った有害事象はみられなかった。

（2）臨床検査値及びバイタルサイン

臨床検査及びバイタルサインの結果は概ね良好であった。TAK-620 投与に関連する投与後の異常はみられなかった。

2.7.6.9.3 結論

- CMV 網膜炎を有する HIV 感染者 7 例での TAK-620 の硝子体液中／血漿中濃度の比は、0.03～0.28 の範囲であった。TAK-620 の硝子体液中濃度が血漿中濃度と比較して低かったが、TAK-620 の血漿タンパク結合率が高いためと考えられた。
- 評価可能であった 3 例のうち 2 例で、Day 8 の全血中の抗 CMV 活性が認められた。
- HIV 感染者に TAK-620 800 mg TID 又は TAK-620 1200 mg BID を 7 日間投与したときの忍容性は良好であった。最もよくみられた有害事象は霧視（5 例）であった。すべての眼障害の治験薬との因果関係は否定された。味覚異常は 3 例にみられ、程度はいずれも軽度であった。発疹はみられなかった。

2.7.6.10 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）

2.7.6.10.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.10-1 に示した。

表 2.7.6.10-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
治験の課題	A phase 1, open-label, randomized, cross-over study to evaluate the pharmacokinetics, safety, and tolerability of a single oral dose of maribavir administered in healthy Japanese subjects compared with matched, healthy, non-Hispanic, Caucasian subjects and to assess dose-proportionality of 3 doses of maribavir in the Japanese subjects
試験の目的	〔主目的〕 ・日本人健康成人に maribavir（以下、TAK-620）400 mg を単回経口投与したときの薬物動態について、性別、年齢及び BMI を対応させた非ヒスパニック系白人健康成人と比較する。 〔副目的〕 ・日本人健康成人に TAK-620 200、400 及び 800 mg を単回経口投与したときの薬物動態の用量比例性を検討する。 ・日本人健康成人に TAK-620 200、400 及び 800 mg を単回経口投与したときの安全性及び忍容性を検討する。 ・非ヒスパニック系白人健康成人に TAK-620 400 mg を単回経口投与したときの安全性及び忍容性を検討する。 〔探索的目的〕 ・日本人健康成人に TAK-620 400 mg を単回経口投与したときの主要代謝物（VP 44469）の薬物動態について、性別、年齢及び BMI を対応させた非ヒスパニック系白人健康成人と比較する。
試験デザイン	本試験は第 1 相、非盲検、無作為化、クロスオーバー、一部固定投与順序試験である。非ヒスパニック系白人健康成人被験者（以下、白人）と日本人健康成人被験者（以下、日本人）は、性別、年齢（±10 歳）及び BMI（±15%）を対応させた。治験薬の初回投与前 28 日以内にスクリーニングを実施し、被験者は Day -1 に入院した。 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 を単回投与し、投与期 2 及び 3 では Day 1 に TAK-620 200 mg を単回投与後 TAK-620 800 mg を単回投与する群又は TAK-620 800 mg を単回投与後 TAK-620 200 mg を単回投与する群に無作為に割り付けた。 すべての被験者（日本人及び白人）は試験開始前に通常の食事を摂取した。すべての投与期において Day 1（投与後 24 時間まで）は同一の食事を投与の約 4 時間後に摂取した。 すべての被験者に、治験薬の最終投与から 7 日後（±4 日）に電話による追跡調査を実施した。

表 2.7.6.10-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象	1. 対象 日本人及び白人健康成人 2. 主な選択基準 (1)　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者。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者。 (2)　同意取得時の年齢が 18 歳以上 55 歳以下の者 (3)　治験実施計画書で許容される避妊条件を遵守することに同意する男性又は妊娠中若しくは授乳中でない女性、又は妊娠の可能性がない女性 (4)　スクリーニング評価で治験担当医師が健康と判断した者。健康とは、既往歴及び手術歴並びにバイタルサイン、12 誘導心電図、血液学的検査、生化学検査（スクリーニング時は TSH 及び遊離 T4 を含む）及び尿検査等の検査後に活動性及び慢性疾患が認められないことと定義した。 3. 主な除外基準 (1)　投与期 1 の Day 1 前 7 日以内に既知の CYP3A モジュレーターを摂取した者
計画被験者数	24 例（日本人：12 例、白人：12 例）
投与方法・ 投与量及び 投与期間	白人は TAK-620 400 mg を絶食下で単回経口投与した。日本人は投与期 1 では TAK-620 400 mg を絶食下で単回経口投与、投与期 2 及び 3 では割り付けられた投与順序に従い、TAK-620 200 及び 800 mg を絶食下で単回経口投与した。
評価項目及び その評価基準	<u>薬物動態</u> TAK-620 及びその代謝物（VP 44469）の血漿中濃度及び薬物動態パラメータ〔C_{max}、t_{max}、AUC_{last}、AUC_{∞}、AUC_{extrap}%、λ_z、$t_{1/2z}$、CL/F、V_z/F 及び t_{lag}、投与量（TAK-620 400 mg）で補正した AUC_{last}、AUC_{∞}及び C_{max}（日本人のみ）〕 <u>安全性</u> TEAE（例数、程度、重篤度、因果関係）、バイタルサイン、臨床検査値及び心電図のベースラインからの変化
解析方法	<u>解析対象集団</u> 薬物動態解析対象集団：治験薬を少なくとも 1 回以上投与され、評価可能な投与後の TAK-620 の薬物動態データ（濃度推移）を有する被験者 安全性データの解析対象集団：治験薬を少なくとも 1 回以上投与され、投与後の安全性評価を少なくとも 1 回以上実施した被験者 <u>薬物動態</u> 薬物動態解析対象集団を対象として以下の解析を行った。 TAK-620 及び VP 44469 の血漿中薬物動態パラメータの記述統計量（例数、算術平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値及び%CV）を要約した。また、C_{max}、AUC_{last}及び AUC_{∞}並びに投与量で補正した C_{max}、AUC_{last}及び AUC_{∞}の幾何平均値、その 95%信頼区間及び幾何%CV を算出した。 C_{max}及び AUC の投与量に対する散布図を示した。TAK-620 400 mg で補正した C_{max}、AUC_{last}及び AUC_{∞}の箱ひげ図を示した。 日本人と性別、年齢及び BMI を対応させた白人の薬物動態パラメータを比較するため、分散分析モデルを用いて TAK-620 400 mg を投与したときの C_{max}、AUC_{last}及び AUC_{∞}を対数変換し、コホート間の差異を検討した。日本人と白人の薬物動態パラメータの幾何平均値の比及びその 90%信頼区間を算出した。また、対数変換した投与量で補正した C_{max}、AUC_{last}及び AUC_{∞}の以下の用量間の差異を検討した。 · 日本人コホートは TAK-620 200 mg 及び白人コホートは 400 mg で推定した。 · 日本人コホートは TAK-620 800 mg 及び白人コホートは 400 mg で推定した。 薬物動態パラメータの幾何平均値の比及びその 90%信頼区間を算出した。TAK-620 400 mg における幾何平均値の比のフォレストプロットを作成した。 VP 44469 についても同様の解析を実施した。 対数変換した薬物動態パラメータと対数変換した投与量に線形性があると仮定したパワーモデルを用いて、TAK-620 及び VP 44469 の C_{max}、AUC_{last}、AUC_{∞}について、日本人における用量比例性を評価した。 ln（薬物動態パラメータ）=α（切片）+β（傾き）×ln（投与量）+ランダムエラー 用量比例性は平均の傾きとそれに対応するパワーモデルから算出した両側 90%信頼区間を評価した。

表 2.7.6.10-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
解析方法（続き）	傾きの 90%信頼区間が 1+ln[0.8]/ln[r]～1+ln[1.25]/ln[r]の範囲内の場合に用量比例性があると判定した。r は用量範囲を表す比率であり、最高用量／最低用量と定義した。投与量を 2 倍にしたときの薬物動態パラメータの増加率とその 90%信頼区間を示した。 安全性 安全性データの解析対象集団を対象として以下の集計を行った。 各投与期の治験薬の初回投与前に収集した最後の値をベースラインとした。ベースライン後、治験薬の最終投与から 7 日後までのデータを対象とした。 TEAE、重篤な TEAE、治験薬との因果関係が否定できない TEAE、治験薬の投与中止に至った TEAE、死亡に至った TEAE を集計した。有害事象は MedDRA Ver.23.0 を用いて読み替えた。味覚不全、悪心、嘔吐、下痢及び好中球減少症の TEAE を要約した。 TEAE は、治験薬の投与開始から最終投与後 7 日までに発現した有害事象、又は治験薬投与前に発現し、治験薬の投与開始から最終投与後 7 日までに悪化した事象と定義した。 治験薬との因果関係は以下のように分類・定義した。 関連あり 治験薬投与との時間的関係に説得力があり及び／又は既知又は疑わしい反応パターンに従っており、被験者の臨床症状、他の治療又は事故によって説明できない 関連なし 被験者の基礎疾患、併用療法又は事故等の他の要因により容易に説明可能であり、治験薬投与との時間的又は生物学的関係がない 臨床検査値（血液学的検査、生化学検査、尿検査）及びバイタルサイン（収縮期及び拡張期血圧、脈拍数、体温、呼吸数、体重）の記述統計量並びに各時点におけるベースラインからの変化量を示した。また、定性的な臨床検査値について、シフト表を作成した。 心電図パラメータ（心拍数、PR 間隔、RR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔、QTc）の記述統計量及び各時点におけるベースラインからの変化量を示した。定性的な心電図結果について、シフト表を作成した。
施設数	1 施設（米国）
試験期間	2020 年 8 月 7 日～2020 年 11 月 12 日

2.7.6.10.2 試験成績

2.7.6.10.2.1 被験者の構成及びデータの取扱い

（1）被験者の内訳とその取扱い

24 例が組み入れられ、全例が試験を完了した。内訳は白人 12 例（コホート A）及び日本人 12 例（コホート B）であった。

24 例全例を薬物動態解析対象集団及び安全性データの解析対象集団とした。

（2）人口統計学的及び他の基準値特性

安全性データの解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値特性を表 2.7.6.10-2 に示した。

全体として、性別は男性 83.3%及び女性 16.7%であり、男性の割合が高かった。年齢の平均値（標準偏差）は 40.0（8.95）歳であった。BMI の平均値（標準偏差）は、白人 24.51（2.52）kg/m^2 及び日本人 23.60（2.05）kg/m^2 であった。

表 2.7.6.10-2　人口統計学的及び他の基準値特性（安全性データの解析対象集団）

		コホート A（白人）（N=12）	コホート B（日本人）（N=12）	全体（N=24）
年齢（歳）		39.3 (9.33)	40.8 (8.92)	40.0 (8.95)
性別	男性	10 (83.3)	10 (83.3)	20 (83.3)
	女性	2 (16.7)	2 (16.7)	4 (16.7)
人種	アジア人（日本人）	0	12 (100.0)	12 (50.0)
	白人	12 (100.0)	0	12 (50.0)
民族	非ヒスパニック／ラテン系	12 (100.0)	12 (100.0)	24 (100.0)
体重（kg）		75.32 (12.01)	67.82 (9.16)	71.57 (11.13)
身長（cm）		174.97 (10.02)	169.13 (6.17)	172.05 (8.67)
BMI（kg/m^2）		24.51 (2.52)	23.60 (2.05)	24.05 (2.29)

平均値（標準偏差）、性別、人種及び民族は例数（%）
総括報告書 Table 10（5.3.3.3-1）から引用

2.7.6.10.2.2 薬物動態の結果

（1）TAK-620 400 mg を投与したときの薬物動態パラメータ

TAK-620 400 mg を投与したときの TAK-620 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.10-3 に示した。

TAK-620 の C_{max} の幾何平均値は白人及び日本人でそれぞれ 15.8 及び 17.4 µg/mL、t_{max} の中央値はそれぞれ 1.75 及び 1.25 時間であった。AUC_{∞}はそれぞれ 77.3 及び 96.7 h*µg/mL であり、白人と比較して日本人で高かった。$t_{1/2z}$ の平均値はそれぞれ 4.81 及び 5.48 時間であった。

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%及び約 25%高かったが、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。VP 44469 の C_{max} 及び AUC_{∞}は白人と日本人で同程度であった。

また、日本人に TAK-620 400 mg を投与したときの VP 44469 の C_{max} 及び AUC_{∞}の幾何平均値は、それぞれ 1.38 µg/mL 及び 15.7 h*µg/mL であり、TAK-620 の C_{max} 及び AUC_{∞}のそれぞれ約 8%及び 16%であった。

表 2.7.6.10-3　TAK-620 400 mg を投与したときの TAK-620 の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

パラメータ（単位）		コホート A（白人）（N=12）	コホート B（日本人）（N=12）	最小二乗幾何平均値の比（90%信頼区間）
C_{max} (µg/mL)	幾何平均値	15.8	17.4	110.41 (91.70, 132.94)
	95%信頼区間	13.38, 18.64	14.70, 20.68	
	幾何%CV	26.55	27.35	
AUC_{last} (h*µg/mL)	幾何平均値	75.3	92.3	122.49 (96.83, 154.95)
	95%信頼区間	61.20, 92.77	74.22, 114.77	
	幾何%CV	33.63	35.34	
AUC_{∞} (h*µg/mL)	幾何平均値	77.3	96.7	125.08 (97.99, 159.64)
	95%信頼区間	62.42, 95.78	76.99, 121.48	
	幾何%CV	34.67	37.08	
t_{max} (h)	中央値	1.75	1.25	
	最小値, 最大値	0.500, 4.00	0.500, 4.00	
$t_{1/2z}$ (h)	平均値（標準偏差）	4.81 (1.39)	5.48 (1.80)	
	%CV	29.00	32.91	
CL/F (L/h)	平均値（標準偏差）	5.49 (2.30)	4.39 (1.61)	
	%CV	41.84	36.67	

総括報告書 Table 14.2.2.1、Table 14.2.3.1（5.3.3.3-1）から引用

（2）日本人における薬物動態パラメータ

日本人における TAK-620 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.10-4 に示した。

日本人における TAK-620 及び VP 44469 の AUC は、TAK-620 200～800 mg の範囲で用量比例的に増加したが、C_{max} はやや用量比を下回って増加した。

表 2.7.6.10-4　日本人における TAK-620 の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

		TAK-620		
パラメータ（単位）		200 mg (N=12)	400 mg (N=12)	800 mg (N=12)
C_{max} (µg/mL)	幾何平均値	9.03	17.4	26.3
	95%信頼区間	7.32, 11.14	14.70, 20.68	21.72, 31.80
	幾何%CV	33.99	27.35	30.70
AUC_{last} (h*µg/mL)	幾何平均値	41.3	92.3	183
	95%信頼区間	32.19, 53.02	74.22, 114.77	142.94, 234.84
	幾何%CV	40.83	35.34	40.61
AUC_{∞} (h*µg/mL)	幾何平均値	43.0	96.7	195
	95%信頼区間	33.24, 55.72	76.99, 121.48	149.67, 255.23
	幾何%CV	42.39	37.08	43.92
t_{max} (h)	中央値	1.00	1.25	2.50
	最小値, 最大値	0.500, 4.00	0.500, 4.00	1.00, 4.00
$t_{1/2z}$ (h)	平均値（標準偏差）	5.64 (1.66)	5.48 (1.80)	5.65 (1.16)
	%CV	29.37	32.91	20.44
CL/F (L/h)	平均値（標準偏差）	5.00 (1.94)	4.39 (1.61)	4.43 (1.86)
	%CV	38.85	36.67	42.03

総括報告書 Table 14.2.2.1（5.3.3.3-1）から引用

2.7.6.10.2.3 安全性の結果

（1）有害事象

TEAE[1]の概略を表 2.7.6.10-5 に示した。

TEAE の発現頻度は 29.2%（7/24 例）であり、合計 9 件の TEAE がみられた。

内訳は、味覚不全 7 件及び傾眠 2 件であり、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。いずれの TEAE も程度は軽度であり、転帰は回復であった。

9 件の TEAE のうち、TAK-620 400 mg 投与は 8 件であり、白人の 6 件（4 例）及び日本人の 2 件（2 例）であった。また、TAK-620 200 mg 投与（日本人）では 1 件（1 例）であった。TAK-620 800 mg 投与では TEAE はみられなかった。

味覚不全の発現頻度は、TAK-620 400 mg 投与では白人及び日本人でそれぞれ 33.3%（4/12 例）及び 16.7%（2/12 例）、200 mg 投与（日本人）では 8.3%（1/12 例）であった。

傾眠は、TAK-620 400 mg 投与の白人にみられ、その発現頻度は 16.7%（2/12 例）であった。

[1] 治験薬の投与開始から最終投与後7日までに発現した有害事象、又は治験薬投与前に発現し、治験薬の投与開始から最終投与後7日までに悪化した事象

表 2.7.6.10-5　TEAE の概略（安全性データの解析対象集団）

	コホート A（白人）	コホート B（日本人）			全体
	400 mg (N=12)	400 mg (N=12)	200 mg (N=12)	800 mg (N=12)	(N=24)
TEAE	4 (33.3)	2 (16.7)	1 (8.3)	0	7 (29.2)
重篤な TEAE	0	0	0	0	0
治験薬との因果関係が否定できない TEAE	4 (33.3)	2 (16.7)	1 (8.3)	0	7 (29.2)
治験薬の投与中止に至った TEAE	0	0	0	0	0

例数（%）
総括報告書 Table 14.3.1.1（5.3.3.3-1）から引用

（2）死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

1）死亡

死亡はみられなかった。

2）重篤な有害事象

重篤な TEAE はみられなかった。

3）中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った TEAE はみられなかった。

（3）臨床検査値、バイタルサイン及び心電図

臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図について、臨床的に意味のあるベースラインからの変化及び各投与で明らかな違いはみられなかった。

臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図に関連する TEAE はみられなかった。

2.7.6.10.3 結論

- TAK-620 400 mg を投与したときの 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%及び約 25%高かったものの、臨床的に意味のある違いはみられなかった。
- TAK-620 400 mg を投与したときの VP 44469 の C_{max} 及び AUC_{∞}は、白人と日本人で同程度であった。
- 日本人において TAK-620 及び VP 44469 の AUC は、TAK-620 200～800 mg の範囲で用量比例的に増加したが、C_{max} はやや用量比を下回って増加した。
- 日本人に TAK-620 200、400 及び 800 mg、白人に TAK-620 400 mg を単回経口投与したときの安全性に問題はみられず、忍容性は良好であった。
- 最もよくみられた TEAE は白人及び日本人のいずれにおいても味覚不全であった。傾眠は、TAK-620 400 mg 投与の白人にみられた。

2.7.6.11 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）

2.7.6.11.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.11-1 に示した。

表 2.7.6.11-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
治験の課題	Open-label, single-dose pharmacokinetic evaluation of oral maribavir in adult subjects with renal impairment as compared to subjects with normal renal function
試験の目的	・腎機能障害を有する被験者に maribavir（以下、TAK-620）400 mg を単回投与したときの薬物動態を年齢、体重及び性別をほぼ一致させた腎機能が正常な被験者と比較する。 ・腎機能障害を有する被験者及び腎機能が正常な被験者における TAK-620 の安全性及び忍容性を検討する。
試験デザイン	本試験は第 1 相、非盲検試験である。腎機能障害の程度が異なる被験者（軽度：クレアチニンクリアランス 50 mL/分以上 80 mL/分以下、中等度：30 mL/分以上 50 mL/分未満、高度：30 mL/分未満）並びに年齢、体重及び性別をほぼ一致させた腎機能が正常な被験者（クレアチニンクリアランス 80 mL/分超）に、TAK-620 400 mg を Day 1 に絶食下で単回投与した。投与前から投与後 36 時間まで採血し、薬物動態を評価した。被験者は Day -1 から Day 3 まで入院した。Day 8 に来院し、有害事象の評価を実施した。
対象	1. 対象 腎機能正常者及び腎機能障害者 2. 主な選択基準 (1)　年齢が 18 歳以上 70 歳以下の者 (2)　喫煙していない者 (3)　妊娠可能な女性の場合、外科的手術により不妊である者又は許容される避妊法を行う者。エストロゲン／黄体ホルモンを含有する避妊用製品は、スクリーニング前 3 ヵ月から許容されない。 (4)　試験期間中、腎機能が安定していることが治験担当医師により判断される者 (5)　スクリーニングから投与後 36 時間の薬物動態検討用の検体採取まで、セヴィルオレンジ、グレープフルーツ、ブロッコリー、芽キャベツ、炭焼き肉、グレープフルーツジュース、アルコール飲料を摂取しないことに同意する者 (6)　スクリーニングから投与後 36 時間の薬物動態検討用の検体採取まで、カフェイン又はテオブロミンを含有する飲料及び食品を摂取しないことに同意する者 (7)　BMI が 18 kg/m^2 以上 35 kg/m^2 以下の者 3. 主な除外基準 (1)　腹膜透析又は血液透析を受けている者
計画被験者数	32 例（各腎機能群：各 8 例）
投与方法・投与量及び投与期間	TAK-620 400 mg を絶食下で単回経口投与した。
評価項目及びその評価基準	薬物動態 TAK-620 及びその代謝物（VP 44469）の薬物動態パラメータ〔C_{max}、t_{max}、AUC_{last}、AUC_{∞}、CL/F、体重で補正した CL/F、Kel（又は λ_z）、$t_{1/2z}$、V_z/F〕、非結合型 TAK-620 の薬物動態パラメータ（fu） 安全性 有害事象、バイタルサイン、臨床検査値、心電図及び身体所見

表 2.7.6.11-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
解析方法	薬物動態 薬物動態パラメータ（TAK-620 及び非結合型 TAK-620）は、軽度／中等度腎機能障害群、高度腎機能障害群、腎機能正常群を比較する一元配置分散分析で解析した。腎機能群のペアワイズ比較を推定した。クレアチニンクリアランス実測値に対する薬物動態パラメータ推定値の単回帰による傾きの推定値を算出し、0.0 からの差について評価した。非結合型 TAK-620 薬物動態パラメータは TAK-620 の f_u を用いて算出した。 安全性 有害事象、治験薬との因果関係が否定できない有害事象、TEAE、治験薬との因果関係が否定できない TEAE を集計した。有害事象は MedDRA を用いて読み替えた。MedDRA バージョンが不明のため、申請資料作成のための和訳に際しては MedDRA/J Ver.7.1 を参考とした。TEAE は治験薬の投与開始から最終投与後 7 日までに発現した有害事象、又は治験薬投与前に発現し、治験薬の投与開始から最終投与後 7 日までに悪化した事象と定義した。 治験薬との因果関係は以下のように分類・定義した。 明らかに関連あり 治験薬投与との時間的順序に従い、既知の反応パターンに従っており、投与中止で事象が改善及び投与再開で再発し、被験者の臨床状態又は他の治療では合理的に説明できない 多分関連あり 治験薬投与との合理的な時間的順序に従い、既知の反応パターンに従っており、投与中止で事象が改善し、被験者の臨床状態又は他の治療では合理的に説明できない 関連あるかもしれない 治験薬投与との合理的な時間的順序に従い、既知の反応パターンに従っているが、被験者の臨床状態又は他の治療による可能性もある 多分関連なし 治験薬と関連する可能性が低いことを示す十分な情報がある 関連なし 治験薬との因果関係が否定できる十分な情報がある。次のうち 2 つ以上に該当する場合。 · 治験薬投与との合理的な時間的順序に従っていない · 被験者の臨床状態又は他の治療によって容易に説明できる · 減量又は投与中止により有害事象が改善しない 「明らかに関連あり」、「多分関連あり」又は「関連あるかもしれない」と判定された場合に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象とした。 バイタルサイン、臨床検査値及び心電図パラメータについて要約統計量を算出した。心電図所見は治験担当医師及び心電図ベンダーが評価した。
施設数	3 施設（米国）
試験期間	2004 年 3 月 6 日～2004 年 11 月 5 日

2.7.6.11.2 試験成績

2.7.6.11.2.1 被験者の構成及びデータの取扱い

（1）被験者の内訳とその取扱い

31 例が組み入れられ、TAK-620 を投与された。腎機能正常者 8 例、軽度腎機能障害者 8 例、中等度腎機能障害者 7 例及び高度腎機能障害者 8 例であった（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）。31 例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／中等度腎機能障害群 10 例及び高度腎機能障害群 9 例に分類した。

31 例全例を安全性の解析対象とした。血漿検体が不十分であった高度腎機能障害群 1 例を除く 30 例を薬物動態の解析対象とした。

（2）人口統計学的及び他の基準値特性

性別は、男性 48%及び女性 52%であった。人種は、黒人／アフリカ系アメリカ人 48%、白人 45%及びアメリカインディアン／アラスカ先住民 6%であった。民族は非ヒスパニック／ラテン系 100%であった。年齢の平均値（標準偏差）は 57（8.3）歳であった。Day 2 のクレアチニンクリアランス実測値に基づく群ごとのクレアチニンクリアランスの中央値（最小値、最大値）は、腎機能正常群で 112.0（82、127）mL/分、軽度／中等度腎機能障害群で 51.5（30、70）mL/分及び高度腎機能障害群で 23.0（12、28）mL/分であった。

2.7.6.11.2.2 薬物動態の結果

腎機能正常群、軽度／中等度腎機能障害群、高度腎機能障害群の TAK-620 の濃度推移は同様であった。腎機能障害群の VP 44469 濃度の平均値は、クレアチニンクリアランスの減少に伴い増加する傾向がみられた。

（1）TAK-620 及び非結合型 TAK-620 の薬物動態

TAK-620 及び非結合型 TAK-620 の薬物動態パラメータを、それぞれ表 2.7.6.11-2 及び表 2.7.6.11-3 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。

f_u を除き、TAK-620 及び非結合型 TAK-620 の薬物動態パラメータのクレアチニンクリアランス実測値に対する回帰直線の傾きは、ほぼ 0 に近い値を示した。f_u は、クレアチニンクリアランスの減少に伴い、遊離型がわずかに増加する傾向がみられた。

腎機能障害は TAK-620 の薬物動態に影響を及ぼさなかった。

表 2.7.6.11-2　TAK-620 の薬物動態パラメータ

パラメータ（単位）	腎機能正常群 （N＝12）	軽度／中等度腎機能障害群 （N＝10）	高度腎機能障害群 （N＝8）
t_{max} (h)	1.8 (0.7)	2.2 (1.1)	1.8 (0.8)
C_{max} (µg/mL)	22.56 (5.98)	21.97 (6.89)	21.5 (7.7)
Kel (1/h)	0.132 (0.03)	0.125 (0.015)	0.136 (0.029)
$t_{1/2z}$ (h)	5.51 (1.16)	5.61 (0.65)	5.28 (1.05)
AUC_{last} (h*µg/mL)	136.6 (59.5)	143.6 (44.5)	133.8 (70.6)
AUC_{∞} (h*µg/mL)	138.6 (61.9)	145.3 (45.4)	135.7 (72.6)
AUC_{extrap}% (%)	1.04 (0.98)	1.09 (0.57)	1.16 (0.99)
V_z/F (L)	25.5 (8.7)	24.7 (9.8)	26.8 (11.1)
CL/F (L/h)	3.38 (1.29)	3.05 (1.12)	3.56 (1.53)
体重で補正した V_z/F (L/kg)	0.327 (0.131)	0.297 (0.096)	0.336 (0.116)
体重で補正した CL/F (L/h/kg)	0.0434 (0.0185)	0.037 (0.0114)	0.0455 (0.0132)

平均値（標準偏差）

総括報告書 Amendment 1 Table 10.2.5.1、Table 10.2.5.2、Table 10.2.5.3（5.3.3.3-2）から引用

表 2.7.6.11-3　非結合型 TAK-620 の薬物動態パラメータ

パラメータ（単位）	腎機能正常群（N＝10）	軽度／中等度腎機能障害群（N＝9）	高度腎機能障害群（N＝8）
f_u (%)	1.1 (0.2)	1.2 (0.5)	1.5 (0.6)
$C_{max,u}$ (μg/mL)	0.248 (0.082)	0.269 (0.117)	0.308 (0.109)
$AUC_{\infty,u}$ (h*μg/mL)	1.52 (0.49)	1.68 (0.47)	1.96 (1.04)
$V_z/F_{,u}$ (L)	2230 (506)	2152 (913)	1916 (921)
$CL/F_{,u}$ (L/h)	288 (90)	260 (93)	259 (139)
体重で補正した $V_z/F_{,u}$ (L/kg)	28.1 (6.0)	25.7 (7.6)	23.5 (7.7)
体重で補正した $CL/F_{,u}$ (L/h/kg)	3.66 (1.21)	3.14 (0.76)	3.17 (1.09)

平均値（標準偏差）
総括報告書 Amendment 1 Table 10.2.5.1、Table 10.2.5.2、Table 10.2.5.3（5.3.3.3-2）から引用

（2）VP 44469 の薬物動態

VP 44469 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.11-4 に示した。

VP 44469 について、腎機能正常群と比較して、軽度／中等度腎機能障害群及び高度腎機能障害群では AUC は約 2 倍高く、CL/F は約 2 倍低かった。一方で、軽度／中等度腎機能障害群及び高度腎機能障害群の薬物動態パラメータは同程度であった。分散解析の結果、$t_{1/2z}$ を除く VP 44469 の薬物動態パラメータに腎機能による有意な差がみられた。薬物動態パラメータのクレアチニンクリアランス実測値に対する回帰直線の傾きは、0 から外れており、腎機能障害は VP 44469 の薬物動態に影響を及ぼすことが示された。

腎機能正常群と比較して、軽度／中等度腎機能障害群及び高度腎機能障害群で VP 44469 の C_{max} 及び AUC は高く、V_z/F 及び CL/F は低かったものの、軽度／中等度腎機能障害群及び高度腎機能障害群間では統計学的に有意な差はみられなかった。このことから、VP 44469 は胆汁や代謝など腎臓以外の排泄経路があることが示され、腎機能の低下に伴う AUC_{∞}の指数関数的な漸増のリスクは少ないと考えられた。

表 2.7.6.11-4　VP 44469 の薬物動態パラメータ

パラメータ（単位）	腎機能正常群（N＝12）	軽度／中等度腎機能障害群（N＝10）	高度腎機能障害群（N＝8）
t_{max} (h)	3.2 (1.4)	4.7 (1.2)	4.6 (2.0)
C_{max} (μg/mL)	1.85 (0.62)	2.45 (0.59)	2.44 (0.66)
Kel (1/h)	0.105 (0.03)	0.090 (0.019)	0.084 (0.029)
$t_{1/2z}$ (h)	7.28 (2.66)	8.08 (1.92)	9.74 (5.68)
AUC_{last} (h*μg /mL)	21.8 (7.40)	39.4 (10.2)	41.7 (10.3)
AUC_{∞} (h*μg /mL)	23.0 (8.2)	42.5 (11.4)	46.9 (13.1)
AUC_{extrap}% (%)	4.3 (4.61)	6.95 (3.85)	10.01 (8.80)
V_z/F (L)	194.1 (69.0)	114.2 (27.6)	120.5 (52.1)
CL/F (L/h)	19.24 (5.81)	10.14 (3.09)	9.08 (2.31)
体重で補正した V_z/F (L/kg)	2.437 (0.813)	1.399 (0.338)	1.563 (0.728)
体重で補正した CL/F (L/h/kg)	0.2425 (0.0712)	0.1255 (0.0421)	0.1193 (0.0408)

平均値（標準偏差）
総括報告書 Amendment 1 Table 10.2.6.1、Table 10.2.6.2、Table 10.2.6.3（5.3.3.3-2）から引用

2.7.6.11.2.3 安全性の結果

（1）有害事象

TEAE[1]の発現頻度は 55%（17/31 例）であった。腎機能正常群で 67%（8/12 例）、軽度／中等度腎機能障害群で 50%（5/10 例）及び高度腎機能障害群で 44%（4/9 例）であった。

2 例以上でみられた TEAE は味覚異常であり、その発現頻度は腎機能正常群で 50%（6/12 例）、軽度／中等度腎機能障害群で 50%（5/10 例）及び高度腎機能障害群で 22%（2/9 例）であった。味覚異常はいずれも口内の金属味又は苦味と報告され、程度はほとんどが軽度又は中等度であり、高度は 1 例であった。味覚異常のほとんど（13 例中 11 例）が TAK-620 投与後 1 時間以内（範囲：投与後 5 分～4 時間）に発現し、3～24 時間（中央値：8 時間）継続した。なお、金属味と報告された 4 例は、冷たい飲料を摂取すると再発したと報告されている。一方、水を摂取しても味覚異常に特段の影響がなかった被験者も 1 例みられた。

その他の TEAE は、下痢、消化不良、水疱、背部痛、痛風性関節炎、頭痛各 1 例であった。

発疹はみられなかった。

死亡、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象はみられなかった。

（2）臨床検査値、バイタルサイン及び心電図

臨床検査及びバイタルサインの結果は概ね良好であった。

心電図について、腎機能正常群 1 例（男性）に補正 QT 間隔で投与後の異常（QTcF：436 msec）がみられた。この数値はボーダーライン（男性：430 msec 以上 450 msec 以下、女性：450 msec 以上 470 msec 以下）であり、投与後の 1 回のみみられた。なお、補正 QT 間隔が 450 msec を超える投与後の異常はみられなかった。治験担当医師が臨床的に重要であると判断した所見はみられなかった。

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図に関連する有害事象はみられなかった。

2.7.6.11.3 結論

- 腎機能障害は TAK-620 の薬物動態に影響を及ぼさなかった。
- 腎機能正常群、軽度／中等度腎機能障害群及び高度腎機能障害群の TAK-620 の血漿中濃度推移は同様であった。腎機能障害群の VP 44469 血漿中濃度の平均値は、クレアチニンクリアランスの減少に伴い増加する傾向がみられた。
- VP 44469 について、腎機能正常群と比較して、軽度／中等度腎機能障害群及び高度腎機能障害群では AUC は約 2 倍高く、CL/F は約 2 倍低かった。軽度／中等度腎機能障害群及び高度腎機能障害群の薬物動態パラメータは同程度であった。
- 腎機能正常者、軽度／中等度及び高度腎機能障害者に TAK-620 400 mg を単回経口投与したときの忍容性は良好であった。2 例以上でみられた TEAE は味覚異常のみであり、その発現頻度は腎機能正常群で 50%（6/12 例）、軽度／中等度腎機能障害群で 50%（5/10 例）及び高度腎機能障害群で 22%（2/9 例）であった。

[1] 治験薬の投与開始から最終投与後7日までに発現した有害事象、又は治験薬投与前に発現し、治験薬の投与開始から最終投与後7日までに悪化した事象

2.7.6.12 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）

2.7.6.12.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.12-1 に示した。

表 2.7.6.12-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
治験の課題	Open-label, single-dose pharmacokinetic evaluation of oral maribavir in adult subjects with moderate hepatic impairment as compared to subjects with normal hepatic function
試験の目的	・中等度肝機能障害を有する被験者に maribavir（以下、TAK-620）200 mg を単回投与したときの薬物動態を、年齢、体重、性別及び喫煙状況を対応させた肝機能が正常な被験者と比較する。 ・中等度肝機能障害を有する被験者及び肝機能が正常な被験者における TAK-620 を単回投与したときの安全性及び忍容性を検討する。
試験デザイン	本試験は第 1 相、非盲検試験である。中等度肝機能障害者〔Child-Pugh 分類 B（スコアが 7～9）〕並びに年齢、体重、性別及び喫煙状況を対応させた肝機能が正常な被験者に、TAK-620 200 mg を絶食下で Day 1 に単回投与した。投与前から投与後 48 時間まで採血し、薬物動態を評価した。被験者は Day -3 から Day 3 まで入院した。Day 8 に被験者に電話連絡し、有害事象の評価を実施した。 Child-Pugh 分類 スコア / ビリルビン（mg/dL） / アルブミン（g/dL） / INR / 肝性脳症 / 腹水 1 / <2 / >3.5 / <1.7 / なし / なし 2 / 2~3 / 2.8~3.5 / 1.7~2.2 / 軽度（医学的にコントロールされている） / 軽度（医学的にコントロールされている） 3 / >3 / <2.8 / >2.2 / 著明（コントロール不良） / 著明（コントロール不良）
対象	1. 対象 肝機能正常者及び中等度肝機能障害者 2. 主な選択基準 (1) 年齢が 18 歳以上 80 歳以下の者 (2) BMI が 18 以上 35 以下の者 (3) 妊娠可能な女性の場合、外科的手術により不妊である者、又はスクリーニング前少なくとも 1 回の月経周期の間、許容される避妊法を行う者 (4) 試験期間中、肝機能が安定していることが治験担当医師により予想される者 (5) 治験薬投与前 7 日から投与後 48 時間の薬物動態検討用の検体採取まで、アルコール飲料を摂取しない者 (6) スクリーニングから投与後 48 時間の薬物動態検討用の検体採取まで、セヴィルオレンジ、グレープフルーツ、ブロッコリー、芽キャベツ、炭焼き肉、グレープフルーツジュースを摂取しないことに同意する者 (7) 治験薬投与前 24 時間から投与後 48 時間の薬物動態検討用の検体採取まで、カフェイン又はテオブロミンを含有する飲料及び食品を摂取しないことに同意する者 (8) 肝機能障害を有しない被験者は、既往歴、身体所見、臨床検査、バイタルサイン及び 12 誘導心電図の結果に基づき、治験担当医師が健康と判断した者 (9) 肝機能障害を有しない被験者は、肝疾患の既往歴がなく、スクリーニング検査時の検査値（AST、ALT、GGT、ALP、総ビリルビン、PT-INR）が正常範囲内である者 (10) 肝機能障害を有する被験者は、過去 3 ヵ月以内に以下に定義される肝機能障害の基準をいずれも満たす者 ・ Child-Pugh 分類 B ・ 生検、超音波検査若しくは MRI で肝硬変が確認された又は血小板数が 200,000/mm^3 未満である者

表 2.7.6.12-1 試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
計画被験者数	20 例（肝機能正常者及び中等度肝機能障害者：各 10 例）
投与方法・ 投与量及び 投与期間	TAK-620 200 mg を絶食下で単回経口投与した。
評価項目及び その評価基準	薬物動態 TAK-620 及びその代謝物（VP 44469）の薬物動態パラメータ〔C_{max}、t_{max}、AUC_{last}、AUC_{∞}、CL/F、Kel（又は λ_z）、$t_{1/2z}$、V_z/F、f_u〕 TAK-620 については、総血漿中濃度及び非結合型血漿中濃度に基づき薬物動態パラメータを算出した。 安全性 有害事象、バイタルサイン、臨床検査値、心電図及び身体所見
解析方法	薬物動態 C_{max}、AUC、CL/F、V_z/F（結合及び非結合）を対数変換し、解析した。 t_{max} 及び $t_{1/2z}$ は実測値を用いて解析した。中等度肝機能障害群と正常肝機能群を比較する一元配置分散分析を行った。検定は 5%有意水準で実施し、最小二乗平均値の差を逆対数変換し、正常肝機能群に対する中等度肝機能障害群の幾何平均値の比及びその 90%信頼区間を算出した。 安全性 有害事象、治験薬との因果関係が否定できない有害事象、TEAE、治験薬との因果関係が否定できない TEAE を集計した。有害事象は MedDRA を用いて読み替えた。MedDRA バージョンが不明のため、申請資料作成のための和訳に際しては MedDRA/J Ver.8.1 を参考とした。TEAE は、治験薬の投与開始から最終投与後 7 日までに発現した有害事象、又は治験薬投与前に発現し、治験薬の投与開始から最終投与後 7 日までに悪化した事象と定義した。 治験薬との因果関係は以下のように分類・定義した。 明らかに関連あり、多分関連あり、関連あるかもしれない 有害事象が治験薬によって発現した合理的な可能性がある ・ 有害事象の発現が治験薬投与から妥当な時間的順序に従っている ・ 治験薬に対する既知の反応パターンに従っている ・ 投与中止で事象が改善する及び／又は投与再開で再発する ・ 被験者の臨床状態又は他の治療では合理的に説明できない 多分関連なし、関連なし 有害事象が治験薬によって発現した合理的な可能性がない ・ 有害事象の発現が治験薬投与から妥当な時間的順序に従っていない ・ 事象の原因が治験薬と関連ないことを示す十分な情報が存在する（被験者の臨床状態又は他の治療によって容易に説明できる等） ・ 因果関係が生物学的にありそうにない 「明らかに関連あり」、「多分関連あり」又は「関連あるかもしれない」と判定された場合に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象とした。 バイタルサイン、臨床検査値及び心電図パラメータについて要約統計量を算出した。 心電図所見は治験担当医師が評価した。
施設数	1 施設（米国）
試験期間	2005 年 4 月 14 日～2005 年 6 月 8 日

2.7.6.12.2 試験成績

2.7.6.12.2.1 被験者の構成及びデータの取扱い

（1）被験者の内訳とその取扱い

20 例が組み入れられ、TAK-620 を投与された。肝機能正常者 10 例及び中等度肝機能障害者 10 例であった。20 例全例が試験を完了した。

20 例全例を薬物動態及び安全性の解析対象とした。

（2）人口統計学的及び他の基準値特性

性別は、男性 30%及び女性 70%であった。人種は、白人 95%及び黒人／アフリカ系アメリカ人 5%であった。民族はヒスパニック／ラテン系 75%及び非ヒスパニック／ラテン系 25%であった。年齢の平均値（標準偏差）は 53（7.8）歳であった。

2.7.6.12.2.2 薬物動態の結果

投与後 0～4 時間までの TAK-620 の血漿中濃度（平均値）は、肝機能正常者と比較して中等度肝機能障害者で高かった。VP 44469 の濃度推移は肝機能正常者と比較して中等度肝機能障害者で高かった。

TAK-620 及び VP 44469 の薬物動態パラメータを、それぞれ表 2.7.6.12-2 及び表 2.7.6.12-3 に示した。

TAK-620 の薬物動態パラメータについて、C_{max} を除き群間で有意な差はみられなかった。総血漿中濃度に基づく C_{max} は、肝機能正常者と比較して中等度肝機能障害者で約 35%高かったが、非結合型血漿中濃度に基づく $C_{max,u}$ は約 10%のみ高かった。総血漿中濃度に基づく AUC は肝機能正常者と比較して中等度肝機能障害者で約 25%高く、クリアランスは約 20%低かった。非結合型血漿中濃度に基づく $AUC_{\infty,u}$ 及びクリアランスは肝機能正常者及び中等度肝機能障害者で同程度であった。非結合型血漿中濃度に基づく $AUC_{\infty,u}$ のばらつきは、肝機能正常者（CV：28%）と比較して中等度肝機能障害者（CV：約 55%）で大きかった。

VP 44469 の薬物動態パラメータについて、群間で有意な差はみられなかった。$t_{1/2z}$ は肝機能正常者と比較して中等度肝機能障害者でやや長く、クリアランスはやや低い（AUC が高い）傾向がみられた。

表 2.7.6.12-2　TAK-620 の薬物動態パラメータ
（総血漿中濃度及び非結合型血漿中濃度に基づく）

パラメータ（単位）	正常肝機能群（N＝10）	中等度肝機能障害群（N＝10）	p 値	幾何平均値の比（90%信頼区間）
t_{max} (h)	1.95 (1.5)	1.25 (0.42)	0.1725	-
C_{max} (µg/mL)	9.59 (1.72)	13.45 (5.21)	0.0243	1.346 (1.091, 1.660)
Kel (1/h)	0.1085 (0.0274)	0.1090 (0.056)	-	-
$t_{1/2z}$ (h)	6.91 (2.47)	8.05 (3.89)	0.4470	-
AUC_{last} (h*µg/mL)	64.3 (18.4)	88.1 (51.8)	0.2799	1.240 (0.887, 1.733)
AUC_{∞} (h*µg/mL)	64.7 (18.6)	91.6 (57.6)	0.2646	1.261 (0.889, 1.787)
V_z/F (L)	32.6 (14.2)	27.2 (7.0)	0.2824	0.860 (0.678, 1.089)
CL/F (L/h)	3.33 (0.97)	2.89 (1.4)	0.2651	0.793 (0.560, 1.125)
体重で補正した CL/F (mL/h/kg)	48.1 (16.4)	39.6 (17.9)	0.2110	0.770 (0.542, 1.092)
f_u (%)	1.5 (0.4)	1.3 (0.4)	0.1015	0.817 (0.667, 1.001)
$C_{max,u}$ (µg/mL)	0.143 (0.036)	0.160 (0.049)	0.4381	1.101 (0.892, 1.360)
$AUC_{\infty,u}$ (h*µg/mL)	0.949 (0.266)	1.093 (0.599)	0.8839	1.030 (0.727, 1.460)
V_z/F_u (L)	2167 (704)	2313 (817)	0.7342	1.052 (0.816, 1.356)
CL/F_u (L/h)	225 (58)	245 (139)	0.8842	0.971 (0.685, 1.376)
体重で補正した CL/F_u (mL/h/kg)	3203 (868)	3269 (1570)	0.7430	0.942 (0.690, 1.287)

平均値（標準偏差）
-：算出せず
総括報告書 Table 10.2.5.1～10.2.5.4（5.3.3.3-3）から引用

表 2.7.6.12-3　VP 44469 の薬物動態パラメータ

パラメータ（単位）	正常肝機能群（N＝10）	中等度肝機能障害群（N＝10）	p 値	幾何平均値の比（90%信頼区間）
t_{max} (h)	2.7 (1.62)	2.8 (0.89)	0.8660	-
C_{max} (µg/mL)	0.884 (0.254)	1.16 (0.596)	0.4041	1.190 (0.836, 1.693)
Kel (1/h)	0.1101 (0.0371)	0.0957 (0.0476)	-	-
$t_{1/2z}$ (h)	6.98 (2.46)	8.65 (3.55)	0.2368	-
AUC_{last} (h*µg/mL)	9.73 (2.45)	12.97 (5.12)	0.1119	1.284 (0.991, 1.665)
AUC_{∞} (h*µg/mL)	9.84 (2.50)	13.4 (5.36)	0.0921	1.309 (1.007, 1.702)
V_z/F (L)	212 (73.0)	220 (127)	0.7257	0.919 (0.607, 1.389)
CL/F (L/h)	21.7 (6.45)	17.16 (6.67)	0.0921	0.764 (0.588, 0.993)
体重で補正した CL/F (mL/h/kg)	306 (72.0)	243 (123)	0.0677	0.742 (0.568, 0.968)

平均値（標準偏差）
-：算出せず
総括報告書 Table 10.2.6.1～10.2.6.47（5.3.3.3-3）から引用

2.7.6.12.2.3 安全性の結果

（1）有害事象

TEAE[1]の発現頻度は、肝機能正常群 0%（0/10 例）及び中等度肝機能障害群 70%（7/10 例）であった。TEAE は、味覚異常 5 例、無力症及び頭痛各 1 例であった。程度はいずれも軽度であった。

味覚異常 5 例は、苦味と報告された。TAK-620 投与後 1 時間以内（範囲：1 分～約 1 時間）に発現し、0.5～約 3 時間（中央値：2.75 時間）継続した。

発疹はみられなかった。

死亡、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象はみられなかった。

（2）臨床検査値、バイタルサイン及び心電図

臨床検査及びバイタルサインについて、TAK-620 投与に関連する投与後の異常はみられなかった。

心電図について、中等度肝機能障害群 1 例（女性）に QTcB 間隔の異常がみられた。この被験者は Day 1 投与後 2～4 時間の QTcB 間隔がボーダーライン（男性：430～450 msec、女性：450～470 msec）であり、スクリーニング時に QTcF 間隔がボーダーラインであった。治験担当医師が臨床的に重要であると判断した心電図所見はみられなかった。

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図異常に関連する有害事象はみられなかった。

2.7.6.12.3 結論

・総血漿中濃度に基づく TAK-620 の C_{max} 及び AUC は、肝機能正常者と比較して中等度肝機能障害者でそれぞれ約 35%及び 25%高かったが、非結合型血漿中濃度に基づく $C_{max,u}$ 及び $AUC_{\infty,u}$ は同程度であった。また、非結合型血漿中濃度に基づく $AUC_{\infty,u}$ のばらつきは、肝機能正常者（CV：28%）と比較して中等度肝機能障害者（CV：約 55%）で大きかった。

[1] 治験薬の投与開始から最終投与後7日までに発現した有害事象、又は治験薬投与前に発現し、治験薬の投与開始から最終投与後7日までに悪化した事象

・VP 44469 の薬物動態パラメータについて、$t_{1/2z}$ は肝機能正常者と比較して中等度肝機能障害者でやや長く、クリアランスはやや低い（AUC が高い）傾向がみられた。
・肝機能正常者及び中等度肝機能障害者に TAK-620 200 mg を単回経口投与したときの忍容性は良好であった。肝機能正常者では TEAE はみられなかった。中等度肝機能障害者で 2 例以上にみられた TEAE は軽度の味覚異常のみであり、その発現頻度は 50%であった。

2.7.6.13 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）

2.7.6.13.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.13-1 に示した。

表 2.7.6.13-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
治験の課題	A double-blind, placebo-controlled multiple-probe drug interaction study to assess the potential for repeat doses of maribavir to affect cytochrome P450 enzyme activity in healthy adult subjects
試験の目的	· 健康成人に maribavir（以下、TAK-620）を反復経口投与したときの CYP 1A2、2C9、2C19、2D6 及び 3A 活性に及ぼす影響を各 CYP 分子種のプローブ基質を用いて検討する。 · 健康成人における TAK-620 の薬物動態を検討する。 · 健康成人における TAK-620 の安全性及び忍容性を検討する。
試験デザイン	本試験は第 1 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験である。被験者を性別で層別し、TAK-620 又はプラセボに 4：1 の割合で無作為に割り付けた。ベースライン時（Day -4）に各 CYP 分子種のプローブ基質〔カフェイン、ワルファリン（＋ビタミン K）、オメプラゾール、デキストロメトルファン、ミダゾラム〕を単回投与し、各 CYP 分子種のプローブ基質の薬物動態評価を実施した。その後、Day 1 から治験薬（TAK-620 又はプラセボ）を BID で 10 日間投与した。Day 7 に各 CYP 分子種のプローブ基質を再度投与し、各 CYP 分子種のプローブ基質の 2 回目の薬物動態評価を実施した。
対象	1. 対象 健康成人 2. 主な選択基準 (1)　年齢が 18 歳以上 55 歳未満の者 (2)　喫煙していない者 (3)　既往歴、身体所見、臨床検査、バイタルサイン及び 12 誘導心電図の結果に基づき、治験担当医師が健康と判断した者 (4)　妊娠可能な女性の場合、外科的手術により不妊である者又はスクリーニング前少なくとも 1 回の月経周期の間、許容される避妊法を行う者。エストロゲン／黄体ホルモンを含有する避妊用製品は、スクリーニング前 3 ヵ月から許容されない。 (5)　試験期間中に処方薬（エストロゲン／黄体ホルモンを含有する製品を含む）、非処方薬（生薬製剤、プロゲステロンクリーム、ビタミン剤等）を使用しない及びワクチンを接種しないことに同意する者 (6)　試験期間中にセヴィルオレンジ、グレープフルーツ、ブロッコリー、芽キャベツ、炭焼き肉、グレープフルーツジュース、アルコール飲料を摂取しないことに同意する者 (7)　試験期間中にカフェイン又はテオブロミンを含有する飲料及び食品を摂取しないことに同意する者
計画被験者数	20 例〔TAK-620：16 例（男性 8 例、女性 8 例）、プラセボ：4 例（男性 2 例、女性 2 例）〕
投与方法・投与量及び投与期間	TAK-620 400 mg（100 mg 錠を 4 錠）又はプラセボを BID で 10 日間経口投与した。Day -4 及び Day 7 にミダゾラムシロップ 0.075 mg/kg を絶食下で経口投与した。Day 7 は、TAK-620 又はプラセボの朝の投与後約 1 時間に投与した。Day -4 及び Day 7 のミダゾラムの投与後約 3 時間に以下のすべてを経口投与した。 · カフェイン 2 mg/kg（50 mg 単位の最も近い値に丸める） · ワルファリン 10 mg 及びビタミン K 10 mg · オメプラゾール 40 mg · デキストロメトルファン 30 mg

表 2.7.6.13-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
評価項目及び その評価基準	薬物動態 TAK-620、その代謝物（VP 44469）、S-ワルファリン、ミダゾラム、1-ヒドロキシミダゾラムの薬物動態パラメータ（C_{max}、AUC_{last}、AUC_{τ}、AUC_{∞}、V_z/F、CL/F、CL/F_{ss}、Kel、$t_{1/2z}$） 血漿中オメプラゾール／5-ヒドロキシオメプラゾール比、尿中カフェイン代謝物比、尿中デキストロメトルファン／デキストロファン比 安全性 有害事象、バイタルサイン、臨床検査値、酸素飽和度、心電図及び身体所見
解析方法	薬物動態 対数変換した各 CYP 分子種のプローブ基質の薬物動態パラメータを被験者及び投与期間の影響を考慮した分散分析を用いて解析し、最小二乗幾何平均値の比（Day 7/Day -4）及びその 90%信頼区間を算出した。90%信頼区間が 80%～125%の範囲内の場合に、同等であり、統計学的に有意な相互作用はないと判定した。 安全性 有害事象、治験薬との因果関係が否定できない有害事象、プローブ薬との因果関係が否定できない有害事象、TEAE、治験薬との因果関係が否定できない TEAE を集計した。有害事象は MedDRA を用いて読み替えた。MedDRA バージョンが不明のため、申請資料作成のための和訳に際しては MedDRA/J Ver.7.0 を参考とした。TEAE は治験薬の投与開始から最終投与後 5 日までに発現した有害事象、又は治験薬投与前に発現し、治験薬の投与中に悪化した事象と定義した。 治験薬との因果関係は以下のように分類・定義した。 明らかに関連あり 治験薬投与との時間的順序に従い、既知の反応パターンに従っており、投与中止で事象が改善及び投与再開で再発し、被験者の臨床状態又は他の治療では合理的に説明できない 多分関連あり 治験薬投与との合理的な時間的順序に従い、既知の反応パターンに従っており、投与中止で事象が改善し、被験者の臨床状態又は他の治療では合理的に説明できない 関連あるかもしれない 治験薬投与との合理的な時間的順序に従い、既知の反応パターンに従っているが、被験者の臨床状態又は他の治療による可能性もある 多分関連なし 治験薬と関連する可能性が低いことを示す十分な情報がある 関連なし 治験薬との因果関係が否定できる十分な情報がある。次のうち 2 つ以上に該当する場合。 ・　治験薬投与との合理的な時間的順序に従っていない ・　被験者の臨床状態又は他の治療によって容易に説明できる ・　減量又は投与中止により有害事象が改善しない 「明らかに関連あり」、「多分関連あり」又は「関連あるかもしれない」と判定された場合に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象とした。 バイタルサイン、臨床検査値、パルスオキシメトリー及び心電図パラメータについて要約統計量を算出した。
施設数	1 施設（米国）
試験期間	2004 年 2 月 3 日～2004 年 3 月 31 日

2.7.6.13.2 試験成績

2.7.6.13.2.1 被験者の構成及びデータの取扱い

（1）被験者の内訳とその取扱い

20 例が組み入れられ、全例が試験を完了した。内訳は TAK-620 群 16 例及びプラセボ群 4 例であった。20 例全例を安全性の解析対象とした。TAK-620 群 16 例を薬物動態の解析対象とした。

（2）人口統計学的及び他の基準値特性

性別は、男性 50%及び女性 50%であった。人種は、白人 90%、アジア人 5%及び黒人／アフリカ系アメリカ人 5%であった。民族は、非ヒスパニック／ラテン系 100%であった。

年齢の平均値（標準偏差）は 37（8.9）歳であった。

2.7.6.13.2.2 薬物動態の結果

（1）TAK-620 及び VP 44469 の薬物動態パラメータ

Day 1 及び 10 における TAK-620 及び VP 44469 の薬物動態パラメータを、それぞれ表 2.7.6.13-2 及び表 2.7.6.13-3 に示した。

表 2.7.6.13-2　Day 1 及び 10 における TAK-620 の薬物動態パラメータ

パラメータ（単位）	Day 1 (N＝16)	Day 10 (N＝16)
AUC_{τ} (h*ng/mL)	82409.8 (25916.2)	89912 (41171)
AUC_{∞} (h*ng/mL)	96342.8 (37551.7)	106716 (63584)
C_{max} (ng/mL)	15682 (4984)	16646 (5826)
t_{max} (h)	1.6 (0.7)	1.5 (0.6)
$t_{1/2z}$ (h)	3.7 (0.9)	3.6 (1.1)
Kel (1/h)	0.198 (0.044)	0.209 (0.058)
CL/F (mL/h)	4790.8 (2016.6)	5295 (2277)
V_z/F (L)	24018.4 (7418.3)	24894 (6387)

平均値（標準偏差）

総括報告書 Table 10.2.1.4、Table 10.2.1.5（5.3.3.4-1）から引用

表 2.7.6.13-3　Day 1 及び 10 における VP 44469 の薬物動態パラメータ

パラメータ（単位）	Day 1 (N＝16)	Day 10 (N＝16)
AUC_{τ} (h*ng/mL)	11522.6 (2531.4)	16672 (2856)
AUC_{∞} (h*ng/mL)	20502.6 (4535.5)	27000 (11545)
C_{max} (ng/mL)	1475 (444)	2128 (302)
t_{max} (h)	2.4 (1.2)	2.4 (1.20)
$t_{1/2z}$ (h)	10.2 (4.8)	7.9 (3.6)
Kel (1/h)	0.078 (0.026)	0.101 (0.0326)

平均値（標準偏差）

総括報告書 Table 10.2.1.9、Table 10.2.1.10（5.3.3.4-1）から引用

（2）CYP 分子種のプローブ基質の薬物動態パラメータ

各 CYP 分子種のプローブ基質における薬物動態パラメータの最小二乗幾何平均値の比（Day 7/Day -4）を表 2.7.6.13-4 に示した。

尿中カフェイン代謝物比の最小二乗幾何平均値の比の 90%信頼区間は、同等性の基準の範囲内であった。CYP1A2、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 の投与前後で同程度であった。

S-ワルファリンの AUC_{∞}、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は、同等性の基準の範囲内であった。

オメプラゾール／5-ヒドロキシオメプラゾール比の最小二乗幾何平均値の比（90%信頼区間）は 1.71（[1.51, 1.92]）であった。オメプラゾール／5-ヒドロキシオメプラゾール比の増加は、TAK-620 投与により CYP2C19 活性が低下することを示す。

尿中デキストロメトルファン／デキストロファン比の最小二乗幾何平均値の比の 90%信頼区間は、同等性の基準の範囲外であったものの、信頼区間には 1.0 が含まれており、臨床的に意味のある差は認められなかった。

表 2.7.6.13-4　各 CYP 分子種のプローブ基質における薬物動態パラメータの最小二乗幾何平均値の比

酵素	プローブ	N	幾何平均値の比（Day 7/Day -4）	90%信頼区間
CYP1A2	(1X+1U+AFMU)/17U	15	0.86	0.80, 0.92
N-アセチルトランスフェラーゼ-2	AFMU/(1X+1U)	15	0.96	0.86, 1.06
キサンチンオキシダーゼ	1U/(1X+1U)	15	1.02	1.00, 1.04
CYP2C9	S-ワルファリン AUC_{∞}	16	1.01	0.953, 1.07
CYP2C19	OMP/5-OH	16	1.71	1.51, 1.92
CYP2D6	DM/DX	16	1.18	0.95, 1.41
CYP3A	ミダゾラム CL/F	16	1.13	1.01, 1.24
CYP3A	1-ヒドロキシミダゾラム AUC_{∞}	16	1.06	0.91, 1.21

1U：1-メチル尿酸、1X：1-メチルキサンチン、17U：1,7-ジメチル尿酸、5-OH：5-ヒドロキシオメプラゾール、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、DM：デキストロメトルファン、DX：デキストロファン、OMP：オメプラゾール
総括報告書 Table 8、Table 10、Table 11、Table 12、Table 14（5.3.3.4-1）から引用

2.7.6.13.2.3 安全性の結果

（1）有害事象

TEAE[1]の発現頻度は TAK-620 群で 94%（15/16 例）及びプラセボ群で 50%（2/4 例）であった。TAK-620 群で最もよくみられた TEAE は味覚異常であり、発現頻度は 94%（15/16 例）であった。いずれの味覚異常も治験薬との因果関係は否定されなかった。ほとんど〔80%（12/15 例）〕の味覚異常は軽度であり、概ね投与後 1 時間以内に発現し、金属味、スズのような味、苦味、薬のような味等と報告された。

TAK-620 群で 2 例以上にみられた他の TEAE は鎮静、頭痛、軟便、悪心、上気道感染であった。

プラセボ群でみられた TEAE は、味覚異常及び鎮静各 1 例であった。

発疹はみられなかった。

[1] 治験薬の投与開始から治験薬の最終投与後5日までに発現した有害事象、又は治験薬投与前に発現し、治験薬の投与中に悪化した事象

死亡、重篤な有害事象、治験薬の投与中断又は投与中止に至った有害事象及び試験中止に至った有害事象はみられなかった。

（2）臨床検査値、バイタルサイン及び心電図

臨床検査では、全体の傾向としてヘモグロビン値及びヘマトクリット値に軽度の減少がみられたが、試験期間中の採血量（約 500 mL）と関連していた可能性があった。投与終了時におけるヘモグロビン値の中央値のベースラインからの変化量は、TAK-620 群で-1.5 g/dL 及びプラセボ群で-0.6 g/dL、ヘマトクリット値は、TAK-620 群で-4.2%及びプラセボ群で-2.4%であった。

バイタルサイン、パルスオキシメトリー及び心電図に、臨床的に意味のある傾向は見られなかった。

2.7.6.13.3 結論

- TAK-620 の投与により CYP1A2、CYP2C9 及び CYP3A の活性は変化しなかった。
- TAK-620 の投与による CYP2D6 のプローブ基質である尿中デキストロメトルファン／デキストロファン比の最小二乗幾何平均値の比の 90%信頼区間は、同等性の基準の範囲外であったものの、信頼区間には 1.0 が含まれており、臨床的に意味のある差は認められなかった。TAK-620 の投与による CYP2D6 への影響はあったとしてもわずかであると考えられた。
- TAK-620 の投与により CYP2C19 活性は変化した。オメプラゾール単独投与と比較した TAK-620 とオメプラゾールの併用投与後のオメプラゾール／5-ヒドロキシオメプラゾール比の最小二乗幾何平均値の比（90%信頼区間）は 1.71（[1.51, 1.92]）（71%増加）であった。血漿中オメプラゾール／5-ヒドロキシオメプラゾール比の増加は、TAK-620 投与により CYP2C19 活性が低下することを示す。これらのことから、TAK-620 は CYP2C19 に対して阻害作用を有する可能性が示された。
- TAK-620 400 mg を単回投与したときの TAK-620 及び VP 44469 の薬物動態は、健康成人男性を対象とした臨床試験〔CMAB1001 試験（2.7.6.5）〕の結果と類似していた。本試験における TAK-620 を反復投与したときの TAK-620 及び VP 44469 の薬物動態の結果は、異なる投与レジメンを用いた過去に実施した反復投与試験の結果に基づき期待される薬物動態と一致した。
- TAK-620 400 mg BID を 10 日間投与したとき、安全性に問題はみられず、忍容性は良好であった。16 例のうち 15 例に味覚異常がみられたが、ほとんど〔80%（12/15 例）〕は軽度であった。

2.7.6.14 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）

2.7.6.14.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.14-1 に示した。

表 2.7.6.14-1　試験方法の概要

<table>
<tr><th>項　　目</th><th>内　　容</th></tr>
<tr><td>治験の課題</td><td>An open-label, random-sequence, two-way crossover study evaluating the effect of ketoconazole on the pharmacokinetics of maribavir in healthy adult subjects</td></tr>
<tr><td>試験の目的</td><td>〔主目的〕
· Maribavir（以下、TAK-620）とケトコナゾールを併用投与したときの TAK-620 の薬物動態（AUC、C_{max} 及び t_{max}）と TAK-620 を単独投与したときの薬物動態を比較する。
〔副目的〕
· TAK-620 とケトコナゾールを併用投与したときの TAK-620 及びその代謝物（VP 44469）のその他の薬物動態パラメータと TAK-620 を単独投与したときの薬物動態パラメータを比較する。
· TAK-620 の安全性及び忍容性を検討する。</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>本試験は第 1 相、非盲検、無作為化、2 期クロスオーバー試験である。被験者を以下の投与順序のいずれかに無作為に割り付けた。被験者は投与期間中入院した。休薬期間は 1 週間とした。
<table>
<tr><th colspan="2">投与順序 1</th><th colspan="2">投与順序 2</th></tr>
<tr><td>第 1 期</td><td>第 2 期</td><td>第 1 期</td><td>第 2 期</td></tr>
<tr><td>Day 1</td><td>Day 8</td><td>Day 1</td><td>Day 8</td></tr>
<tr><td>TAK-620 400 mg</td><td>ケトコナゾール 400 mg 投与の 1 時間後に TAK-620 400 mg</td><td>ケトコナゾール 400 mg 投与の 1 時間後に TAK-620 400 mg</td><td>TAK-620 400 mg</td></tr>
</table>
いずれの投与順序においても、TAK-620 及び VP 44469 の血漿中濃度を Day 1 及び 8 の投与前及び投与後 24 時間まで測定した。ケトコナゾールの血漿中濃度は、ケトコナゾール投与後 2 時間及び 24 時間に測定した。また、TAK-620 投与後 24 時間の尿を採取した。投与順序 2 の第 2 期では、Day 8 の TAK-620 投与前にケトコナゾールのトラフ値を測定した。被験者は Day 15 に来院し、安全性の評価（有害事象及び肝機能検査）を実施した。</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>1. 対象
健康成人
2. 主な選択基準
(1)　年齢が 18 歳以上 50 歳以下の者
(2)　喫煙していない者
(3)　既往歴、身体所見、臨床検査、バイタルサイン及び 12 誘導心電図の結果に基づき、治験担当医師が健康と判断した者
(4)　妊娠可能な女性の場合、外科的手術により不妊である者又はスクリーニング前少なくとも 1 回の月経周期の間、許容される避妊法を行う者
(5)　試験期間中に処方薬（避妊及びホルモン補充療法のためのエストロゲン／黄体ホルモンを含有する製品、ヒスタミン H_2 受容体拮抗薬並びにプロトンポンプ阻害薬）及び非処方薬（生薬製剤、プロゲステロンクリーム、ビタミン剤、ヒスタミン H_2 受容体拮抗薬及びプロトンポンプ阻害薬等）を使用しない及びワクチンを接種しないことに同意する者
(6)　試験期間中にセヴィルオレンジ、グレープフルーツ、ブロッコリー、芽キャベツ、炭焼き肉、グレープフルーツジュース、アルコール飲料を摂取しないことに同意する者
(7)　各期の投与前後 24 時間はカフェイン又はテオブロミンを含有する飲料及び食品を摂取しないことに同意する者
3. 主な除外基準
(1)　スクリーニング前 3 ヵ月間に処方薬（避妊及びホルモン補充療法のためのエストロゲン／黄体ホルモンを含有する製品、ヒスタミン H_2 受容体拮抗薬並びにプロトンポンプ阻害薬）を服用した者</td></tr>
</table>

表 2.7.6.14-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
計画被験者数	20 例（男性 10 例、女性 10 例）
投与方法・ 投与量及び 投与期間	割り付けられた投与順序に従い、各期に TAK-620 400 mg（100 mg 錠を 4 錠）を単独で又はケトコナゾール 400 mg（200 mg 錠を 2 錠）と併用して単回経口投与した。
評価項目及び その評価基準	薬物動態 薬物動態パラメータ〔AUC_{last}、AUC_{∞}、C_{max}、t_{max}、Kel（又は λ_z）、$t_{1/2z}$、CL/F、V_z/F、Ae、CL_R〕 安全性 有害事象、バイタルサイン、臨床検査値、心電図及び身体所見
解析方法	薬物動態 t_{max} 以外の薬物動態パラメータを対数変換した後、治療、投与順序、投与順序内の被験者及び投与期を考慮した 2 期クロスオーバーの分散分析を行った。t_{max} は順位に基づく分散分析モデルを用いて解析した。治療間の最小二乗平均値の差及び標準誤差を算出した結果を逆対数変換し、TAK-620 とケトコナゾールの併用投与及び TAK-620 単独投与の幾何平均値の比及びその 90%信頼区間を算出した。 安全性 有害事象、治験薬との因果関係が否定できない有害事象、TEAE、治験薬との因果関係が否定できない TEAE、ケトコナゾールとの因果関係が否定できない有害事象を集計した。有害事象は MedDRA を用いて読み替えた。MedDRA バージョンが不明のため、申請資料作成のための和訳に際しては MedDRA/J Ver.8.0 を参考とした。TEAE は治験薬の投与開始から最終投与後 7 日までに発現した有害事象、又は治験薬投与前に発現し、治験薬の投与開始から最終投与後 7 日までに悪化した事象と定義した。 治験薬との因果関係は以下のように分類・定義した。 明らかに関連あり、多分関連あり、関連あるかもしれない 有害事象が治験薬によって発現した合理的な可能性がある ・ 有害事象の発現が治験薬投与から妥当な時間的順序に従っている ・ 治験薬に対する既知の反応パターンに従っている ・ 投与中止で事象が改善する及び／又は投与再開で再発する ・ 被験者の臨床状態又は他の治療では合理的に説明できない 多分関連なし、関連なし 有害事象が治験薬によって発現した合理的な可能性がない ・ 有害事象の発現が治験薬投与から妥当な時間的順序に従っていない ・ 事象の原因が治験薬と関連ないことを示す十分な情報が存在する（被験者の臨床状態又は他の治療によって容易に説明できる等） ・ 因果関係が生物学的にありそうにない 「明らかに関連あり」、「多分関連あり」又は「関連あるかもしれない」と判定された場合に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象とした。 バイタルサイン、臨床検査値及び心電図パラメータについて要約統計量を算出した。
施設数	1 施設（米国）
試験期間	2004 年 11 月 16 日～2005 年 1 月 4 日

2.7.6.14.2 試験成績

2.7.6.14.2.1 被験者の構成及びデータの取扱い

（1）被験者の内訳とその取扱い

20 例が組み入れられた。19 例が試験を完了し、1 例が中止した。中止理由は有害事象であった。TAK-620 を 1 回以上投与された 20 例を安全性の解析対象とした。試験を完了した 19 例を薬物動態の解析対象とした。

（2）人口統計学的及び他の基準値特性

性別は、男性 50%及び女性 50%であった。人種は、黒人／アフリカ系アメリカ人 55%及び白人 45%であった。民族は、ヒスパニック／ラテン系 20%及び非ヒスパニック／ラテン系 80%であった。年齢の平均値（標準偏差）は 30（9.3）歳であった。

2.7.6.14.2.2 薬物動態の結果

TAK-620 とケトコナゾールを併用投与したときの TAK-620 の血漿中濃度推移は、TAK-620 を単独投与したときと比較して高かった。TAK-620 とケトコナゾールと併用投与したときの VP 44469 の血漿中濃度は、TAK-620 を単独投与したときと比較して TAK-620 投与後 8 時間では低く、投与後 12 時間では高かった。

TAK-620 を単独投与及びケトコナゾールと併用投与したときの TAK-620 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.14-2 に示した。

TAK-620 とケトコナゾールを併用投与したときの TAK-620 の C_{max}、AUC、Ae 及び $t_{1/2z}$ は TAK-620 を単独投与したときと比較して高く、CL/F は 35%低下した。ケトコナゾールの投与により CYP3A4 活性が完全に阻害されたと仮定すると、CYP3A4 が TAK-620 の消失全体の少なくとも 35%を担うことが示された。

また、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、VP 44469 の t_{max} は 2 時間遅延し、$t_{1/2z}$ は 62%延長したことから、ケトコナゾールとの併用投与により VP 44469 の生成速度及び消失速度のいずれも低下することが示された。

なお、ケトコナゾール投与後 2 及び 24 時間のケトコナゾールの血漿中濃度の平均値（標準偏差）は、それぞれ 6,149（2,423）及び 111（122）ng/mL であった。

表 2.7.6.14-2　TAK-620 の薬物動態パラメータ

パラメータ（単位）	TAK-620 単独投与（N＝19）	TAK-620+ケトコナゾール併用投与（N＝19）	幾何平均値の比（90%信頼区間）
t_{max} (h)	1.7 (0.8)	1.9 (0.9)	NA(a)
C_{max} (µg/mL)	19.8 (3.9)	21.8 (4.4)	1.097 (1.013, 1.188)
Kel (1/h)	0.1325 (0.0421)	0.1102 (0.0362)	0.832 (0.783, 0.884)
$t_{1/2z}$ (h)	5.73 (1.78)	6.88 (1.99)	1.202 (1.131, 1.278)
AUC_{last} (h*µg/mL)	119 (36.8)	173 (50.4)	1.463 (1.381, 1.549)
AUC_{∞} (h*µg/mL)	126 (41.6)	194 (64.3)	1.533 (1.444, 1.628)
V_z/F (L)	27.5 (7.6)	21.6 (6.6)	0.784 (0.730, 0.841)
CL/F (L/h)	3.56 (1.3)	2.32 (0.85)	0.652 (0.614, 0.693)
Ae (mg)	4.12 (1.47)	9.86 (3.97)	2.379 (1.993, 2.840)
CL_R (mL/h)	57.2 (18.5)	24.98 (9.49)	0.420 (0.352, 0.502)

NA：該当せず
平均値（標準偏差）
(a) t_{max} は順位に基づく分散分析を用いて解析した（p=0.5364）。
総括報告書 Table 10.2.8.1、Table 10.2.8.2、Table 10.2.8.3、Table 10.2.8.3a（5.3.3.4-2）から引用

2.7.6.14.2.3 安全性の結果

（1）有害事象

TEAE[1]の発現頻度は、TAK-620 単独投与で 63%（12/19 例）及び TAK-620 とケトコナゾールの併用投与で 50%（10/20 例）であった。

最もよくみられた TEAE は味覚異常であり、その発現頻度は 55%（11/20 例）であった。TAK-620 単独投与で 9 件及びケトコナゾールとの併用投与で 7 件の計 16 件であった。いずれも程度は軽度であり、TAK-620 との因果関係は否定されなかった。味覚異常の多く（10/16 件）は TAK-620 の投与後 1 時間以内に発現し（範囲：1 分未満～5 時間）、持続時間の中央値は 9 時間（範囲：3 分～約 23 時間）であった。味覚異常 11 例 16 件のうち 7 例 10 件が金属味と報告された。

2 例以上にみられたその他の TEAE は、腹痛 2 例（単独投与及び併用投与各 1 例）及び頭痛 2 例（いずれも併用投与）であった。発疹はみられなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は嘔吐 1 例であり、程度は軽度であった。第 1 期 Day 1 のケトコナゾール投与後に吐き気がみられ、同日の TAK-620 投与後に嘔吐した。嘔吐の TAK-620 との因果関係は関連あるかもしれないであった。ケトコナゾールとの因果関係は多分関連ありであった。

死亡及び重篤な有害事象はみられなかった。

（2）臨床検査値、バイタルサイン及び心電図

バイタルサイン及び臨床検査の結果は、概ね良好であった。

心電図について、投与後の補正 QT 間隔の異常（QTcB：462.1 msec 及び QTcF：464.7 msec）が 1 例（女性）のみにみられたが、ボーダーライン（男性：430～450 msec、女性：450～470 msec）であり、Day 8 のみでみられた。

全体として、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図について、TAK-620 投与に関連する投与後の異常はみられなかった。

2.7.6.14.3 結論

- ヒトでは、CYP3A4 が TAK-620 の消失全体の少なくとも 35%に関与している。
- CYP3A4 の阻害により、VP 44469 の生成速度及び消失速度のいずれも低下した。
- CYP3A4 は、TAK-620 から VP 44469 への代謝に部分的に関与している。
- TAK-620 400 mg を単独投与及びケトコナゾール 400 mg と併用投与したときの忍容性は良好であった。軽度の味覚異常が 55%（11/20 例）にみられた。

[1] 治験薬の投与開始から最終投与後7日までに発現した有害事象、又は治験薬投与前に発現し、治験薬の投与開始から最終投与後7日までに悪化した事象

2.7.6.15 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）

2.7.6.15.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.15-1 に示した。

表 2.7.6.15-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
治験の課題	A randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the effect of repeat doses of maribavir on the pharmacokinetics of tacrolimus in stable renal transplant recipients
試験の目的	・腎移植後安定期の患者に maribavir（以下、TAK-620）を反復投与したときのタクロリムスの薬物動態に及ぼす影響を検討する。 ・腎移植患者に TAK-620 とタクロリムスを併用投与したときの安全性及び忍容性を検討する。
試験デザイン	本試験は第 1 相、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（約 12 時間ごと、空腹時）を維持している被験者を TAK-620 又はプラセボに 4 : 1 の比で無作為に割り付けた。スクリーニング時に、被験者にタクロリムスを BID（12 時間ごと）で服用するよう指導した（Day -1 及び Day 7 の朝は来院して服用）。Day -1 に無作為化し、Day 1 の朝から Day 6 の夕方までタクロリムス服用時に治験薬を 12 時間ごとに投与した。治験薬の最終投与は Day 7 の朝であった。薬物動態は Day -1（タクロリムス単独投与）及び Day 7（治験薬とタクロリムス併用投与）の朝の投与前から投与後 12 時間後までのデータを収集した。タクロリムスの血中濃度は Day -1 及び Day 7 に、TAK-620 の血漿中濃度は Day 7 に測定した。独立安全性委員会が安全性データを継続的に評価した。被験者は治験薬の最終投与から約 8 日後（Day 15）に来院し、安全性の追跡調査を実施した。
対象	1. 対象 腎移植後安定期の患者 2. 主な選択基準 (1)　年齢が 18 歳以上の者 (2)　スクリーニングの 6 ヵ月以上前に腎移植を受けた者（過去に複数回腎移植を受けた者も許容する） (3)　以下に定義する安定した移植腎機能を有する者 ・　Day -1 前 4 週間以内に 1 週間以上の間隔をあけて 2 回測定した血清クレアチニン値が±30%以内である ・　Day -1 前 4 週間以内に測定した eGFR が 30 mL/分以上である (4)　タクロリムス BID 投与（約 12 時間ごと、空腹時）を Day -1 前 4 週間以上安定的（変更及び中断していない）に継続している者 (5)　Day -1 の 4 週間前から Day 7 の投与後 12 時間の薬物動態検討用の検体採取まで、CYP3A の代謝に臨床的に意味のある影響を及ぼすことが知られている全身性の薬物を摂取及び服用しないことに同意する者 (6)　喫煙していない者 (7)　妊娠可能な女性の場合、外科的手術により不妊である者又は Day -1 の 4 週間以上前から許容される避妊法を行う者。この期間はエストロゲン／黄体ホルモンを含有する製品は許容されない。 (8)　Day -1 から治験薬の最終投与後 2 ヵ月まで許容される避妊法を行うことに同意する者（エストロゲン／黄体ホルモンを含有する製品は、Day -1 から Day 7 まで許容されない）。 (9)　Day -1 の投与後 12 時間の薬物動態検討用の検体採取 24 時間前から Day 7 の投与後 12 時間の検体採取まで、セヴィルオレンジ、グレープフルーツ、ブロッコリー、芽キャベツ、炭焼き肉、グレープフルーツジュース、アルコール飲料を摂取しないことに同意する者 (10)　Day -1 及び Day 7 の投与後 12 時間の薬物動態検討用の検体採取 24 時間前から投与後 12 時間の検体採取まで、カフェイン又はテオブロミンを含有する飲料及び食品を摂取しないことに同意する者
計画被験者数	25 例（TAK-620 群：20 例、プラセボ群：5 例）

表 2.7.6.15-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
投与方法・ 投与量及び 投与期間	TAK-620 400 mg（200 mg 錠を 2 錠）又はプラセボ、及びタクロリムスを Day 1 ～Day 7 の朝まで BID で経口投与した。
評価項目及び その評価基準	薬物動態 薬物動態パラメータ〔C_{max}、t_{max}、AUC_{τ}、Kel（又は λ_z）、$t_{1/2z}$、CL/F_{ss}〕 安全性 有害事象、バイタルサイン、臨床検査値、心電図及び身体所見
解析方法	薬物動態 薬物動態パラメータを算出し、記述統計量を用いて要約した。分散分析を用いて、薬物動態パラメータの幾何平均値、幾何平均値の比（TAK-620+タクロリムス併用投与／タクロリムス単独投与）及びその 90%信頼区間を算出した。 安全性 有害事象、治験薬との因果関係が否定できない有害事象、タクロリムスとの因果関係が否定できない有害事象、TEAE、治験薬との因果関係が否定できない TEAE を集計した。有害事象は MedDRA Ver.10.0 を用いて読み替えた。TEAE は治験薬の投与開始から最終投与後 7 日までに発現した有害事象、又は治験薬投与前に発現し、治験薬の投与開始から最終投与後 7 日までに悪化した事象と定義した。 治験薬との因果関係は以下のように分類・定義した。 明らかに関連あり、多分関連あり、関連あるかもしれない 有害事象が治験薬によって発現した合理的な可能性がある ・ 有害事象の発現が治験薬投与から妥当な時間的順序に従っている ・ 治験薬に対する既知の反応パターンに従っている ・ 投与中止で事象が改善する及び／又は投与再開で再発する ・ 被験者の臨床状態又は他の治療では合理的に説明できない 多分関連なし、関連なし 有害事象が治験薬によって発現した合理的な可能性がない ・ 有害事象の発現が治験薬投与から妥当な時間的順序に従っていない ・ 事象の原因が治験薬と関連ないことを示す十分な情報が存在する（被験者の臨床状態又は他の治療によって容易に説明できる等） ・ 因果関係が生物学的にありそうにない 「明らかに関連あり」、「多分関連あり」又は「関連あるかもしれない」と判定された場合に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象とした。 バイタルサイン、臨床検査値及び心電図パラメータについて要約統計量を算出した。
施設数	3 施設（米国）
試験期間	2006 年 4 月 11 日～2008 年 3 月 18 日

2.7.6.15.2 試験成績

2.7.6.15.2.1 被験者の構成及びデータの取扱い

（1）被験者の内訳とその取扱い

25 例が組み入れられ、治験薬が投与された。内訳は TAK-620 群 20 例及びプラセボ群 5 例であった。24 例が試験を完了し、TAK-620 群 1 例が中止した。中止理由は治験担当医師又は依頼者による中止であった。

25 例を安全性及び薬物動態の解析対象とした。

（2）人口統計学的及び他の基準値特性

性別は、男性 72%及び女性 28%であった。人種は、白人 84%及び黒人／アフリカ系アメリカ人 16%であった。民族は、非ヒスパニック／ラテン系 100%であった。

年齢の平均値（標準偏差）は 39（15.8）歳であった。

2.7.6.15.2.2 薬物動態の結果

タクロリムスを単独投与及び TAK-620 と併用投与したときのタクロリムスの薬物動態パラメータを表 2.7.6.15-2 に示した。

TAK-620 とタクロリムスを併用投与したときのタクロリムスの C_{max} 及び AUC_{τ} は、タクロリムスを単独投与したときと比較して顕著に増加し、C_{max} は 20.8 ng/mL から 27.6 ng/mL に約 38%増加し（p=0.0005）、AUC_{τ} は 114 h*ng/mL から 176 h*ng/mL に約 51%増加した（p<0.0001）。また、タクロリムスの C_{trough} は約 57%増加した（p<0.0001）。$t_{1/2z}$ の幾何平均値の比は 1 に近かったが、90%信頼区間は許容範囲（0.80～1.25）を超えており、0.78～1.34 であった。CL/F_{ss} は 29.5 L/h から 19.9 L/h に約 34%減少した（p<0.0001）。t_{max} について、TAK-620 群の Day -1 と Day 7 の差に関する検定では、すべての被験者で統計学的に有意な差がみられた（p=0.025）。

表 2.7.6.15-2　タクロリムスの薬物動態パラメータ

パラメータ（単位）	タクロリムス単独投与 （N＝20）	TAK-620+タクロリムス併用投与 （N＝20）	幾何平均値の比（90%信頼区間）
t_{max} (h)	1.4 (0.6)	1.9 (0.6)	NA(a)
C_{max} (ng/mL)	20.8 (10.3)	27.6 (8.8)	1.376 (1.202, 1.574)
AUC_{τ} (h*ng/mL)	114 (29.7)	176 (58.9)	1.511 (1.386, 1.648)
Kel (1/h)	0.0742 (0.0306)	0.0765 (0.0347)	0.975 (0.745, 1.276)
$t_{1/2z}$ (h)	10.9 (4.26)	13.0 (12.4)	1.026 (0.783, 1.343)
CL/F_{ss} (L/h)	29.5 (16.5)	19.9 (11.6)	0.662 (0.607, 0.721)
C_{trough} (ng/mL)	5.82 (1.50)	9.38 (3.51)	1.566 (1.409, 1.740)

NA：該当せず
平均値（標準偏差）、各パラメータはタクロリムスの血中濃度に基づき算出した。
(a) t_{max} は順位に基づく分散分析を用いて解析した（p=0.025）。
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、Table 10.2.11.2（5.3.3.4-3）から引用

2.7.6.15.2.3 安全性の結果

（1）有害事象

TEAE[1]の発現頻度は TAK-620 群で 100%（20/20 例）及びプラセボ群で 60%（3/5 例）であった。TEAE の程度はいずれも軽度又は中等度であった。

最もよくみられた TEAE は味覚異常であり、その発現頻度は TAK-620 群で 90%（18/20 例）及びプラセボ群で 20%（1/5 例）であった。治験薬との因果関係はいずれも否定されなかった。

2 例以上でみられた治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、口内乾燥（TAK-620 群：4 例及びプラセボ群：1 例）、頭痛及び悪心（TAK-620 群：各 2 例）であった。タクロリムスとの因果関係が否定できない有害事象は 4 例（TAK-620 群：3 例及びプラセボ群：1 例）であり、口内乾燥、びくびく感、潮紅及び単純ヘルペス各 1 例であった。

死亡、重篤な有害事象及び治験薬の投与中断又は投与中止に至った有害事象はみられなかった。

[1] 治験薬の投与開始から最終投与後7日までに発現した有害事象、又は治験薬投与前に発現し、治験薬の投与開始から最終投与後7日までに悪化した事象

（2）臨床検査値、バイタルサイン及び心電図

バイタルサイン、臨床検査及び心電図の結果は、概ね良好であった。

2.7.6.15.3 結論

- TAK-620 400 mg BID 投与の併用によりタクロリムスの曝露量が増加し、C_{max} 及び AUC_{τ} はそれぞれ約 38%及び約 51%増加した。CYP3A4 活性の阻害及び／又は P 糖タンパク質の阻害によるものと考えられる。
- タクロリムスを投与中の患者では、血中タクロリムス濃度の定期的なモニタリングに、TAK-620 投与開始後（タクロリムス濃度が上昇する可能性がある）及び TAK-620 投与中止後（タクロリムス濃度が低下する可能性がある）の評価も含める必要がある。
- 安定した移植腎機能を有する被験者に TAK-620 400 mg とタクロリムスを BID で併用投与したときの忍容性は良好であった。最もよくみられた TEAE は味覚異常であり、その発現頻度は TAK-620 群で 90%（18/20 例）及びプラセボ群で 20%（1/5 例）であった。

2.7.6.16 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）

2.7.6.16.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.16-1 に示した。

表 2.7.6.16-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
治験の課題	A randomized, double-blind, placebo-controlled drug interaction study to assess the potential for repeat doses of maribavir to affect the pharmacokinetics of the cytochrome P450 2C19 substrate voriconazole in healthy adult subjects
試験の目的	· 健康成人に maribavir（以下、TAK-620）を反復投与したときのボリコナゾールの薬物動態に及ぼす影響を検討する。 · 健康成人における TAK-620 の安全性及び忍容性を検討する。
試験デザイン	本試験は第 1 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験である。スクリーニング及び Day -6 の評価後に、被験者に Day -5 はボリコナゾール 400 mg（200 mg を 2 錠）BID（12 時間ごと）、Day -4～6 はボリコナゾール 200 mg BID（12 時間ごと）を服用するよう指導した。被験者は Day -1 に来院し、投与後 12 時間までボリコナゾールの薬物動態を評価した。また、Day -1 に被験者を TAK-620 又はプラセボに 5 : 1 の比で無作為に割り付け、Day 1～6 の 6 日間、ボリコナゾール投与時に治験薬（TAK-620 400 mg 又はプラセボ）を併用投与した。被験者は Day 7 に来院し、Day 7 の朝にボリコナゾール及び治験薬を最終投与し、投与後 12 時間までボリコナゾールの薬物動態を評価した。被験者は Day 15 に来院し、安全性の追跡調査を実施した。
対象	1. 対象 健康成人 2. 主な選択基準 (1)　年齢が 18 歳以上 55 歳以下の者 (2)　BMI が 18.5 kg/m^2 以上 35 kg/m^2 以下の者 (3)　喫煙していない者 (4)　既往歴、身体所見、臨床検査、バイタルサイン及び 12 誘導心電図の結果に基づき、治験担当医師が健康と判断した者 (5)　妊娠可能な女性の場合、外科的手術により不妊である者、又はスクリーニング前少なくとも 1 回の月経周期の間、許容される避妊法を行う者。エストロゲン／黄体ホルモンを含有する避妊用製品又はホルモン補充療法は、スクリーニングの 1 ヵ月前から許可されない。 (6)　スクリーニングから治験薬の最終投与後 2 ヵ月まで許容される避妊法を行うことに同意する者（エストロゲン／黄体ホルモンを含有する製品は、スクリーニングから Day 7 まで許容されない） (7)　試験期間中に処方薬（エストロゲン／黄体ホルモンを含有する製品及びホルモン補充療法を含む）及び非処方薬（生薬製剤、プロゲステロンクリーム、ビタミン剤等）を使用しない及びワクチンを接種しないことに同意する者。ただし、アセトアミノフェンの服用は許容する。 (8)　試験期間中にセヴィルオレンジ、グレープフルーツ、ブロッコリー、芽キャベツ、炭焼き肉、グレープフルーツジュース、アルコール飲料を摂取しないことに同意する者 (9)　CYP2C19 extensive metabolizer である者 3. 主な除外基準 (1)　妊娠中又は授乳中の女性
計画被験者数	24 例
投与方法・投与量及び投与期間	ボリコナゾールを Day -5 に 400 mg（200 mg 錠を 2 錠）BID 及び Day -4～Day 7 朝まで 200 mg（200 mg 錠を 1 錠）BID、TAK-620 400 mg（200 mg 錠を 2 錠）又はプラセボを Day 1～Day 7 朝まで BID で経口投与した。
評価項目及びその評価基準	薬物動態 薬物動態パラメータ〔C_{max}、t_{max}、AUC_{last}、AUC_{∞}、CL/F_{ss}、Kel（又は λ_z）、$t_{1/2z}$、V_z/F〕 安全性 有害事象、バイタルサイン、臨床検査値、心電図及び身体所見

表 2.7.6.16-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
解析方法	薬物動態 t_{max} 以外の薬物動態パラメータを対数変換した後、被験者及び投与期間の影響を考慮して Day 7 と Day -1 を比較する分散分析を行った。t_{max} は順位に基づく分散分析を用いて解析した。検定は 5%有意水準で実施し、最小二乗平均値の差及びその標準誤差を算出した。その結果を逆対数変換し、Day -1 に対する Day 7 の幾何平均値の比及びその 90%信頼区間を算出した。対数変換したボリコナゾール-N-オキシド／ボリコナゾールの AUC の比を、被験者及び投与期間の影響を考慮した分散分析を用いて解析し、幾何平均値の比（Day 7/Day -1）及びその 90%信頼区間を算出した。90%信頼区間が 70%～143%の範囲内の場合、併用投与は影響なしと判定した。 安全性 有害事象、治験薬との因果関係が否定できない有害事象、ボリコナゾールとの因果関係が否定できない有害事象、TEAE、治験薬との因果関係が否定できない TEAE を集計した。有害事象は MedDRA Ver.10.0 を用いて読み替えた。TEAE は、ベースラインではみられず、治験薬の投与開始から最終投与後 7 日までに発現した有害事象、又はベースラインでみられたが、治験薬の投与開始から最終投与後 7 日までに悪化した事象と定義した。 治験薬との因果関係は以下のように分類・定義した。 明らかに関連あり、多分関連あり、関連あるかもしれない 有害事象が治験薬によって発現した合理的な可能性がある ・ 有害事象の発現が治験薬投与から妥当な時間的順序に従っている ・ 治験薬に対する既知の反応パターンに従っている ・ 投与中止で事象が改善する及び／又は投与再開で再発する ・ 被験者の臨床状態又は他の治療では合理的に説明できない 多分関連なし、関連なし 有害事象が治験薬によって発現した合理的な可能性がない ・ 有害事象の発現が治験薬投与から妥当な時間的順序に従っていない ・ 事象の原因が治験薬と関連ないことを示す十分な情報が存在する（被験者の臨床状態又は他の治療によって容易に説明できる等） ・ 因果関係が生物学的にありそうにない 「明らかに関連あり」、「多分関連あり」又は「関連あるかもしれない」と判定された場合に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象とした。 バイタルサイン、臨床検査値及び心電図パラメータについて要約統計量を算出した。
施設数	1 施設（米国）
試験期間	2007 年 10 月 26 日～2007 年 11 月 29 日

2.7.6.16.2 試験成績

2.7.6.16.2.1 被験者の構成及びデータの取扱い

（1）被験者の内訳とその取扱い

23 例が組み入れられ、治験薬が投与された。内訳は TAK-620 群 19 例及びプラセボ群 4 例であった。23 例全例が試験を完了した。

23 例を安全性及び薬物動態の解析対象とした。

（2）人口統計学的及び他の基準値特性

性別は、男性 52%及び女性 48%であった。TAK-620 群は男性 8 例（42%）及び女性 11 例（58%）、プラセボ群は 4 例全例が男性であった。人種は、白人 70%、黒人／アフリカ系アメリカ人 22%及びハワイ先住民／その他の太平洋諸島民 9%であった。民族は、ヒスパニック／ラテン系 9%及び非ヒスパニック／ラテン系 91%であった。

年齢の平均値（標準偏差）は 33（10.8）歳であった。

TAK-620 群の被験者はほとんどが 3 つ以上の既往歴を有していた。プラセボ群の被験者は、臨床的に問題となる既往歴がない又は 1 つのみの既往歴を有していた。

2.7.6.16.2.2 薬物動態の結果

ボリコナゾールを単独投与及び TAK-620 と併用投与したときのボリコナゾールの薬物動態パラメータを表 2.7.6.16-2 に示した。

Day -1（ボリコナゾール単独投与）及び Day 7（TAK-620+ボリコナゾール併用投与）におけるボリコナゾールの薬物動態パラメータに大きな違いはみられなかった。TAK-620 とボリコナゾールを併用投与したときのボリコナゾールの AUC_{last} 及び AUC_{∞}は、ボリコナゾールを単独投与したときと比較してそれぞれ 7%及び 12%減少した。薬物動態パラメータ比（Day 7/Day -1）の 90%信頼区間は、いずれも臨床的に影響がないとあらかじめ規定した 0.70～1.43 の範囲内であり、投与間（ボリコナゾール単独投与及び TAK-620+ボリコナゾール併用投与）の差はみられなかった。被験者間のばらつきは大きく、CV は約 40%～100%以上であった。t_{max} については統計学的に有意な差はみられなかった（p=0.4233）。

表 2.7.6.16-2　ボリコナゾールの薬物動態パラメータ

パラメータ（単位）	Day -1（ボリコナゾール単独投与）		Day 7（TAK-620+ボリコナゾール併用投与）		幾何平均値の比（90%信頼区間）	
t_{max} (h)	n=19	1.7 (0.7)	n=19	2.1 (1.0)	n=19	NA(a)
C_{max} (ng/mL)	n=19	3181 (1790)	n=19	3285 (2277)	n=19	0.996 (0.865, 1.147)
Kel (1/h)	n=13	0.1178 (0.0514)	n=13	0.1150 (0.0422)	n=11	1.064 (0.856, 1.322)
$t_{1/2z}$ (h)	n=13	7.5 (4.9)	n=13	7.7 (5.6)	n=11	0.940 (0.757, 1.168)
AUC_{last} (h*ng/mL)	n=19	22440 (16866)	n=19	21488 (18907)	n=19	0.933 (0.830, 1.048)
AUC_{∞} (h*ng/mL)	n=13	27289 (32047)	n=13	36401 (54890)	n=11	0.881 (0.705, 1.100)
V_z/F (L)	n=13	166 (55.9)	n=13	162 (59.3)	n=11	1.026 (0.806, 1.307)
CL/F_{ss} (L/h)	n=13	20.2 (12.2)	n=13	19.9 (11.8)	n=11	1.092 (0.921, 1.295)

NA：該当せず
平均値（標準偏差）
(a) t_{max} は順位に基づく分散分析を用いて解析した（p=0.4233）。
総括報告書 Table 10.2.5.1、Table 10.2.5.2、Table 10.2.5.4（5.3.3.4-4）から引用

ボリコナゾールを単独投与及び TAK-620 と併用投与したときのボリコナゾール-N-オキシドの薬物動態パラメータを表 2.7.6.16-3 に示した。

Day -1（ボリコナゾール単独投与）及び Day 7（TAK-620+ボリコナゾール併用投与）におけるボリコナゾール-N-オキシドの薬物動態パラメータに大きな違いはみられなかった。TAK-620 とボリコナゾールを併用投与したときのボリコナゾール-N-オキシドの C_{max} 及び AUC_{last} は、ボリコナゾールを単独投与したときと同程度であった。一方で、$t_{1/2z}$ はやや短く、AUC_{∞}は低い傾向がみられたが、ボリコナゾール-N-オキシドの $t_{1/2z}$ は投与間隔（12 時間）と同程度又はそれ以上であり、消失相を適切に評価できていない可能性があり、データの解釈には注意が必要と考えられた。薬物動態パラメータ比（Day 7/Day -1）の 90%信頼区間は、いずれも 0.70～1.43 の範囲内であった。被験者間のばらつきは大きく、CV は約 20%～50%であった。t_{max} については統計学的に有意な差はみられなかった（p=0.6522）。

表 2.7.6.16-3　ボリコナゾール-N-オキシドの薬物動態パラメータ

パラメータ（単位）	Day -1（ボリコナゾール単独投与）		Day 7（TAK-620+ボリコナゾール併用投与）		幾何平均値の比（90%信頼区間）	
t_{max} (h)	n=19	3.9 (2.0)	n=19	3.2 (2.4)	n=19	NA(a)
C_{max} (ng/mL)	n=19	4518 (1332)	n=19	4468 (979)	n=19	1.005 (0.932, 1.084)
Kel (1/h)	n=11	0.0492 (0.0257)	n=9	0.0676 (0.0228)	n=6	1.009 (0.878, 1.159)
$t_{1/2z}$ (h)	n=11	18.5 (10.6)	n=9	11.9 (5.8)	n=6	0.991 (0.863, 1.138)
AUC_{last} (h*ng/mL)	n=19	42688 (9273)	n=19	44206 (8310)	n=19	1.042 (0.992, 1.095)
AUC_{∞} (h*ng/mL)	n=11	123160 (55333)	n=9	99045 (33482)	n=6	1.067 (0.945, 1.205)
V_z/F (L)	n=11	138 (92.6)	n=9	77.0 (37.2)	n=6	0.927 (0.806. 1.066)
CL/F_{ss} (L/h)	n=11	5.15 (0.96)	n=9	4.55 (0.55)	n=6	0.936 (0.873, 1.005)

NA：該当せず
平均値（標準偏差）
(a)　t_{max} は順位に基づく分散分析を用いて解析した（p=0.6522）。
総括報告書 Table 10.2.6.1、Table 10.2.6.2、Table 10.2.6.4（5.3.3.4-4）から引用

TAK-620 を反復投与したときの CYP2C19 活性に及ぼす影響を、ボリコナゾールに対するボリコナゾール-N-オキシドの AUC 比に基づき検討した。

ボリコナゾールに対するボリコナゾール-N-オキシドの AUC 比を表 2.7.6.16-4 に示した。

AUC_{last} 比及び AUC_{∞}比の幾何平均値の比の 90%信頼区間は 0.70～1.43 の範囲内であった。ボリコナゾールに対するボリコナゾール-N-オキシドの AUC_{last} の p 値は 0.0518、AUC_{∞}は 0.4377 であり、統計学的に有意な差はみられなかった。

表 2.7.6.16-4　ボリコナゾールに対するボリコナゾール-N-オキシドの AUC 比

パラメータ	幾何平均値 Day -1（ボリコナゾール単独投与）	幾何平均値 Day 7（TAK-620+ボリコナゾール併用投与）	最小二乗幾何平均値の比（Day 7/Day -1）	90%信頼区間
AUC_{last} 比	2.48	2.77	1.117	(1.019, 1.225)
AUC_{∞}比	6.32	8.93	1.080	(0.893, 1.305)

総括報告書 Table 10.2.7.1、Table 10.2.7.3（5.3.3.4-4）から引用

2.7.6.16.2.3 安全性の結果

（1）有害事象

ボリコナゾールを単独投与したときの有害事象の発現頻度は、39%（9/23 例）であり、9 例はいずれも TAK-620 群の被験者であった。ボリコナゾールとの因果関係が否定できない有害事象は 9 例中 7 例であり、このうち 5 例がボリコナゾールでよくみられる有害事象である視覚障害であった。

TEAE[1]の発現頻度は TAK-620 群で 68%（13/19 例）であり、プラセボ群ではみられなかった。

TAK-620 群で最もよくみられた TEAE は味覚異常であり、その発現頻度は 53%（10/19 例）であった。味覚異常 10 例中 9 例は TAK-620 との因果関係は否定されなかった。いずれも TAK-620 の初回投与後に発現し、概ね 1 時間以内（範囲：10 分～約 12 時間、10 例中 9 例が

[1] ベースラインではみられず、治験薬の投与開始から最終投与後7日までに発現した有害事象、又はベースラインでみられたが、治験薬の投与開始から最終投与後7日までに悪化した事象

65 分以内）にみられた。8 例は金属味、2 例は苦味と報告された。味覚異常は TAK-620 の投与期間中継続したが、治験薬の投与中止又は中断に至った味覚異常はみられなかった。

TAK-620 群で 2 例以上にみられたその他の TEAE は、頭痛 4 例、悪心 2 例及び疲労 2 例であった。発疹はみられなかった。TAK-620 群でみられたボリコナゾール及び TAK-620 との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、いずれも 53%（10/19 例）であった。

死亡、重篤な有害事象及び治験薬の投与中断又は投与中止に至った有害事象はみられなかった。

（2）臨床検査値、バイタルサイン及び心電図

臨床検査及びバイタルサインの結果は、概ね良好であった。

尿検査では、TAK-620 群 12 例（63%）でベースライン後の 1 時点でタンパク陽性がみられた。このうち 5 例は一過性であり、その後の投与中の尿検査では陰性であった。その他の被験者では、最終診察時に陽性がみられたが、治験担当医師により臨床的に重要ではないと判断され、追加検査は実施しなかった。

試験期間中に、治験担当医師により臨床的に重要と判断された心電図所見はみられなかった。

2.7.6.16.3 結論

- TAK-620 400 mg を反復投与（12 時間ごと、7 日間）したとき、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に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。被験者間のばらつきは大きかった。
- TAK-620 とボリコナゾールは、投与量を調整することなく安全に併用投与可能と考えられる。
- ボリコナゾールに対するボリコナゾール-N-オキシドの AUC 比に基づき検討した結果、TAK-620 の反復投与は CYP2C19 活性に影響を及ぼさないと考えられた。この結果から、TAK-620 は CYP2C19 基質の薬物動態に影響を及ぼさないと考えられる。
- TAK-620 400 mg とボリコナゾール 200 mg を 7 日間併用投与したときの忍容性は良好であった。
- 最もよくみられた TEAE は味覚異常であり、その発現頻度は 53%（10/19 例）であった。

2.7.6.17 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）

2.7.6.17.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.17-1 に示した。

表 2.7.6.17-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
治験の課題	An open-label drug interaction study to assess the potential for repeat doses of rifampin to affect the pharmacokinetics of maribavir in healthy adult subjects
試験の目的	· 健康成人にリファンピシンを反復投与したときの maribavir（以下、TAK-620）の薬物動態に及ぼす影響を検討する。 · 健康成人における TAK-620 の安全性及び忍容性を検討する。
試験デザイン	本試験は第 1 相、非盲検試験である。被験者は Day -1～15 まで入院した。Day 1 及び 2 は TAK-620 400 mg を 12 時間ごとに投与し、Day 3 は朝のみ投与した。Day 4～12 はリファンピシン 600 mg を 1 日 1 回午前に投与し、Day 13 及び 14 は TAK-620 400 mg を 12 時間ごと及びリファンピシン 600 mg を 1 日 1 回投与した。Day 15 の朝に TAK-620 及びリファンピシンを最終投与した。 Day 3（TAK-620 単独投与）及び Day 15（TAK-620 とリファンピシン併用投与）に投与後 12 時間までの薬物動態評価を実施した。TAK-620 の血漿中濃度は Day 3 及び 15 の朝の投与前並びに投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、10 及び 12 時間に測定した。被験者は TAK-620 最終投与から約 8 日後（Day 23）に来院し、安全性の追跡調査を実施した。
対象	1. 対象 健康成人 2. 主な選択基準 (1)　年齢が 18 歳以上 55 歳以下の者 (2)　BMI が 18.5 kg/m^2 以上 35 kg/m^2 以下の者 (3)　喫煙していない者 (4)　既往歴、身体所見、臨床検査、バイタルサイン及び 12 誘導心電図の結果に基づき、治験担当医師が健康と判断した者 (5)　妊娠可能な女性の場合、外科的手術により不妊である者、又はスクリーニング前少なくとも 1 回の月経周期の間、許容される避妊法を行う者。エストロゲン／黄体ホルモンを含有する避妊用製品又はホルモン補充療法は、スクリーニング前の 1 ヵ月前から許可されない。 (6)　スクリーニングから治験薬の最終投与後 2 ヵ月まで許容される避妊法を行うことに同意する者（エストロゲン／黄体ホルモンを含有する製品は、スクリーニングから Day 15 まで許容されない） (7)　試験期間中に処方薬（エストロゲン／黄体ホルモンを含有する製品及びホルモン補充療法を含む）及び非処方薬（生薬製剤、プロゲステロンクリーム、ビタミン剤等）を使用しない及びワクチンを接種しないことに同意する者。ただし、アセトアミノフェンの服用は 1 日 4 g まで許容する。 (8)　試験期間中にセヴィルオレンジ、グレープフルーツ、ブロッコリー、芽キャベツ、炭焼き肉、グレープフルーツジュース、アルコール飲料を摂取しないことに同意する者 (9)　試験期間中に激しい運動をしないことに同意する者
計画被験者数	15 例
投与方法・投与量及び投与期間	Day 1～3 は TAK-620 400 mg BID（12 時間ごと）、Day 4～12 はリファンピシン 600 mg QD、Day 13～15 は TAK-620 400 mg BID（12 時間ごと）及びリファンピシン 600 mg QD を併用投与した。
評価項目及びその評価基準	薬物動態 TAK-620 及びその代謝物（VP 44469）の薬物動態パラメータ〔C_{max}、t_{max}、AUC_{last}、AUC_{∞}、CL/F_{ss}、Kel（又は λ_z）、$t_{1/2z}$、V_z/F〕 安全性 有害事象、バイタルサイン、臨床検査値、心電図及び身体所見

表 2.7.6.17-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
解析方法	薬物動態 t_{max} 以外の薬物動態パラメータを対数変換した後、投与及び被験者の影響を考慮して分散分析を行った。投与間の最小二乗平均値の差及びその標準誤差を算出した。その結果を逆対数変換し、TAK-620 とリファンピシンの併用投与と TAK-620 単独投与の幾何平均値の比及びその 90%信頼区間を算出した。検定は 5%有意水準で実施した。t_{max} は順位に基づく分散分析を実施し、投与及び被験者を因子として解析した。t_{max} を除くすべてのパラメータの 90%信頼区間が 0.80～1.25 の範囲内の場合、TAK-620 単独投与及び TAK-620 とリファンピシンの併用投与は生物学的に同等であると判定した。 安全性 有害事象、治験薬との因果関係が否定できない有害事象、リファンピシンとの因果関係が否定できない有害事象、TEAE、治験薬との因果関係が否定できない TEAE を集計した。有害事象は MedDRA Ver.10.0 を用いて読み替えた。TEAE は、治験薬の投与開始から最終投与後 7 日までに発現した有害事象、又は治験薬投与前に発現し、治験薬の投与開始から最終投与後 7 日までに悪化した事象と定義した。 治験薬との因果関係は以下のように分類・定義した。 明らかに関連あり、多分関連あり、関連あるかもしれない 有害事象が治験薬によって発現した合理的な可能性がある ・ 有害事象の発現が治験薬投与から妥当な時間的順序に従っている ・ 治験薬に対する既知の反応パターンに従っている ・ 投与中止で事象が改善する及び／又は投与再開で再発する ・ 被験者の臨床状態又は他の治療では合理的に説明できない 多分関連なし、関連なし 有害事象が治験薬によって発現した合理的な可能性がない ・ 有害事象の発現が治験薬投与から妥当な時間的順序に従っていない ・ 事象の原因が治験薬と関連ないことを示す十分な情報が存在する（被験者の臨床状態又は他の治療によって容易に説明できる等） ・ 因果関係が生物学的にありそうにない 「明らかに関連あり」、「多分関連あり」又は「関連あるかもしれない」と判定された場合に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象とした。 バイタルサイン、臨床検査値及び心電図パラメータについて要約統計量を算出した。
施設数	1 施設（米国）
試験期間	2007 年 11 月 28 日～2007 年 12 月 26 日

2.7.6.17.2 試験成績

2.7.6.17.2.1 被験者の構成及びデータの取扱い

（1）被験者の内訳とその取扱い

15 例が組み入れられた。14 例が投与を完了し、1 例が中止した。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。15 例を安全性の解析対象とした。Day 3 及び 15 の薬物動態データを有する 14 例を薬物動態の解析対象とした。

（2）人口統計学的及び他の基準値特性

性別は、男性 87%及び女性 13%であった。人種は、白人 87%及び黒人／アフリカ系アメリカ人 13%であった。民族は、ヒスパニック／ラテン系 33%及び非ヒスパニック／ラテン系 67%であった。

年齢の平均値（標準偏差）は 36（10.3）歳であった。

2.7.6.17.2.2 薬物動態の結果

TAK-620 を単独投与及びリファンピシンと併用投与したときの TAK-620 及び VP 44469 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.17-2 及び表 2.7.6.17-3 に示した。

TAK-620 の薬物動態について、リファンピシンと併用投与したときの CL/F_{ss} は TAK-620 単独投与したときと比較して著しく増加し、AUC 及び $t_{1/2z}$ は減少した。AUC_{last} は 89.9 h*μg/mL から 35.1 h*μg/mL に約 61%減少し（p<0.0001）、CL/F_{ss} は 4.81 L/h から 11.8 L/h と約 2.5 倍に増加し（p<0.0001）、$t_{1/2z}$ は 3.89 時間から 2.75 時間に約 30%短縮した（p=0.0015）。t_{max} は 1.5 時間から 1.4 時間と大きな違いはなかった（p=0.8013）。すべての薬物動態パラメータの幾何平均値の比の 90%信頼区間は 0.80～1.25 の範囲から外れていた。

VP 44469 の薬物動態について、リファンピシンと併用投与したときの C_{max} 及び Kel は TAK-620 単独投与したときと比較して高く、$t_{1/2z}$、AUC_{∞}及び V_z/F は低かった。Kel は 55%高かった。これらの薬物動態パラメータの幾何平均値の比の 90%信頼区間は 0.80～1.25 の範囲から外れていた。AUC_{last} 及び CL/F_{ss} については 0.80～1.25 の範囲内であり、リファンピシンとの併用投与はこれらの薬物動態パラメータに影響を及ぼさなかった。t_{max} の平均値は、TAK-620 単独投与で 2.5 時間及びリファンピシンとの併用投与で 1.9 時間であり、統計学的に有意な差がみられた（p=0.027）。

表 2.7.6.17-2　TAK-620 の薬物動態パラメータ

パラメータ（単位）	TAK-620 単独投与 (N＝14)	TAK-620+リファンピシン併用投与 (N＝14)	幾何平均値の比（90%信頼区間）
t_{max} (h)	1.5 (0.8)	1.4 (0.6)	NA(a)
C_{max} (μg/mL)	16.9 (5.22)	10.2 (2.30)	0.612 (0.523, 0.717)
Kel (1/h)	0.1869 (0.0399)	0.2670 (0.0642)	1.421 (1.217, 1.659)
$t_{1/2z}$ (h)	3.89 (0.95)	2.75 (0.71)	0.704 (0.603, 0.822)
AUC_{last} (h*μg/mL)	89.9 (24.5)	35.1 (7.07)	0.398 (0.361, 0.440)
AUC_{∞} (h*μg/mL)	106 (35.6)	37.0 (7.52)	0.363 (0.321, 0.409)
V_z/F (L)	26.1 (7.25)	47.0 (17.0)	1.764 (1.469, 2.118)
CL/F_{ss} (L/h)	4.81 (1.46)	11.8 (2.33)	2.505 (2.269, 2.766)

NA：該当せず
平均値（標準偏差）
(a) t_{max} は順位に基づく分散分析を用いて解析した（p=0.8013）。
総括報告書 Table 10.2.5.1、Table 10.2.5.2、Table 10.2.5.4（5.3.3.4-5）から引用

表 2.7.6.17-3　VP 44469 の薬物動態パラメータ

パラメータ（単位）	TAK-620 単独投与 （N＝14）	TAK-620+リファンピシン併用投与 （N＝14）	幾何平均値の比（90%信頼区間）
t_{max} (h)	2.5 (0.9)	1.9 (0.6)	NA(a)
C_{max} (μg/mL)	1.55 (0.35)	2.20 (0.53)	1.412 (1.309, 1.522)
Kel (1/h)	0.1000 (0.0289)	0.1544 (0.0398)	1.553 (1.269, 1.900)
$t_{1/2z}$ (h)	7.57 (2.40)	4.87 (1.65)	0.644 (0.526, 0.788)
AUC_{last} (h*μg/mL)	13.1 (2.21)	13.1 (2.24)	1.004 (0.964, 1.046)
AUC_{∞} (h*μg/mL)	20.5 (4.50)	16.2 (3.36)	0.792 (0.717, 0.876)
V_z/F (L)	344 (121)	221 (85.2)	0.641 (0.523, 0.796)
CL/F_{ss} (L/h)	31.5 (5.34)	31.3 (5.43)	0.996 (0.956, 1.037)

NA：該当せず
平均値（標準偏差）
(a) t_{max} は順位に基づく分散分析を用いて解析した（p=0.027）。
総括報告書 Table 10.2.6.1、Table 10.2.6.2、Table 10.2.6.4（5.3.3.4-5）から引用

2.7.6.17.2.3 安全性の結果

（1）有害事象

15 例全例で TEAE[1]がみられた。このうち 12 例（80%）の TEAE は TAK-620 との因果関係は否定されなかった。リファンピシンとの因果関係が否定できない有害事象は、15 例（100%）であった。すべての有害事象の程度は軽度であった。

最もよくみられた TEAE は着色尿であり、15 例すべてにみられた。着色尿はいずれもリファンピシン単独投与でみられた。着色尿はリファンピシンの既知の副作用であるため、リファンピシンと関連ありと判断された。その他のリファンピシンとの因果関係が否定できない有害事象は、悪心 2 例、浮動性めまい 2 例、潮紅 2 例及び下痢 1 例であった。

次いでよくみられた TEAE は味覚異常であり、その発現頻度は 73%（11/15 例）であった。いずれも TAK-620 との因果関係は否定されなかった。味覚異常はいずれも TAK-620 の初回投与後に発現し、概ね 25 分以内にみられた。治験薬の投与中止又は中断に至った味覚異常はみられず、いずれも約 1 時間～2 日で回復した。TAK-620 単独投与で味覚異常がみられた 11 例のうち、その後のリファンピシンとの併用投与で味覚異常がみられたのは 4 例であった。

味覚異常以外の TAK-620 との因果関係が否定できない TEAE は、浮動性めまい 2 例、悪心 2 例及び発疹 1 例であった。発疹は TAK-620 とリファンピシンの併用投与中の Day 14 にみられ、治験薬の投与を中止した。程度は軽度であり、他に関連する症状はみられず、呼吸困難もみられなかった。ジフェンヒドラミンを投与し、3.5 日後に回復した。この被験者の TAK-620 の血漿中濃度は、他の被験者と同程度であった。

発疹以外に治験薬の投与中止に至った有害事象はみられなかった。死亡及び重篤な有害事象はみられなかった。

（2）臨床検査値、バイタルサイン及び心電図

バイタルサイン、臨床検査及び心電図の結果は、概ね良好であった。

[1] 治験薬の投与開始から最終投与後7日までに発現した有害事象、又は治験薬投与前に発現し、治験薬の投与開始から最終投与後7日までに悪化した事象

2.7.6.17.3 結論

- CYP3A4 誘導剤であるリファンピシンと TAK-620 を併用投与したとき、TAK-620 の血漿中濃度が著しく低下し、AUC_{last} は約 61%減少し、$t_{1/2z}$ は短縮し、CL/F_{ss} が有意に増加した。肝臓及び小腸の CYP3A 誘導及び P 糖タンパク質輸送の促進によるものと考えられた。
- リファンピシンと併用投与したときの TAK-620 の血漿中クリアランスの増加は $t_{1/2z}$ の変化よりも大きく、リファンピシンとの併用投与により、TAK-620 の全身代謝クリアランスの増加に加え、初回通過時における TAK-620 の代謝量も増加することが示唆された。
- 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 VP 44469 の生成速度及び消失速度は増加し、AUC_{last} 及びクリアランスは変化しなかった。
- リファンピシンは TAK-620 の消失を著しく促進するため、TAK-620 の抗ウイルス活性が低下する可能性がある。したがって、他の抗 CMV 薬の投与が必要となる可能性があるため、患者の状態を観察する必要がある。
- TAK-620 400 mg 単独投与又はリファンピシン 600 mg と併用投与したときの忍容性は良好であった。最もよくみられた TEAE はリファンピシンの既知の副作用として知られている着色尿であり、15 例すべてにみられた。また、味覚異常は 73%（11/15 例）にみられ、TAK-620 との因果関係は否定されなかった。

2.7.6.18 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）

2.7.6.18.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.18-1 に示した。

表 2.7.6.18-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
治験の課題	A phase 1, open-label, 2-period fixed-sequence study to evaluate the effect of multiple doses of SHP620 (maribavir) on the pharmacokinetics of digoxin and dextromethorphan in healthy adult subjects
試験の目的	〔主目的〕 · Maribavir（以下、TAK-620）400 mg BID を投与したときのジゴキシンの血漿中薬物動態に及ぼす影響を検討する。 · TAK-620 400 mg BID を投与したときのデキストロメトルファン及びその代謝物（デキストロルファン）の血漿中薬物動態に及ぼす影響を検討する。 〔副目的〕 · TAK-620、ジゴキシン及びデキストロメトルファンを併用投与したときの安全性及び忍容性を、ジゴキシン及びデキストロメトルファンを単独投与したときと比較して検討する。
試験デザイン	本試験は第 1 相、非盲検、2 期固定投与順序試験である。スクリーニング期間 28 日間、投与期 1（Day 1～7）、投与期 2（Day 8～15）で構成され、休薬期間は少なくとも 7 日間とした。 被験者は Day -1～16 まで入院した。Day 1 にジゴキシン 0.5 mg（0.25 mg 錠を 2 錠）及びデキストロメトルファン 30 mg(15 mg 錠を 2 錠)を絶食下で単回経口投与した。Day 1～4 にジゴキシ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検討用検体を採取した。Day 8～15 に TAK-620 400 mg（200 mg 錠を 2 錠）BID を経口投与した。Day 13 朝の TAK-620 投与時にジゴキシン 0.5 mg（0.25 mg 錠を 2 錠）及びデキストロメトルファン 30 mg（15 mg 錠を 2 錠）を絶食下で経口投与した。TAK-620 の薬物動態検討用検体は Day 13 に、ジゴキシ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検討用検体は Day 13～16 に採取した。治験薬の最終投与から 7 日後に電話による追跡調査を実施した。
対象	1. 対象 健康成人 2. 主な選択基準 (1)　試験手順及び制限を遵守することを理解し、遵守する能力及び意思がある者 (2)　試験手順を開始前に、ICH GCP ガイドライン E6（1996）及び適用される法令及び規則に準拠した、署名及び日付を記載した試験への参加の書面による同意を提供できる者 (3)　同意取得時の年齢が 18 歳以上 50 歳以下の者 (4)　ファーマコゲノミクス検討用血液検体の提供に同意し、提供する意思がある者 (5)　治験実施計画書に規定する避妊法を遵守する意思があり、以下のいずれかに該当する者 · 男性 · 妊娠の可能性がない女性（閉経後又は外科的不妊の女性）及び避妊手術後 6 週間以上経過した女性 · 妊娠中又は授乳中でない女性 · 産後 90 日以上経過している女性又は未経産婦 (6)　健康である者 (7)　BMI が 18.5 kg/m^2 以上 30.0 kg/m^2 以下の者 (8)　ヘモグロビンが 12.0 g/dL 以上の者 (9)　治験薬を飲み込むことができる者

表 2.7.6.18-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象（続き）	3. 主な除外基準 (1) 臨床的に問題となる既往歴、又は問診及び身体所見から確認された疾患（心血管系、気管支肺、胃腸、肝臓、胆道、腎臓、血液、内分泌、自己免疫、神経系若しくは精神疾患等、又は薬の吸収、代謝、排泄に影響を与える若しくは治験薬服用時に危険因子となると治験担当医師が判断した他の病状等）を有する者 (2) 治験薬、関連する化合物又は製剤成分に対して不耐性又は過敏症がある又は疑いのある者 (3) 治験薬の初回投与前 2 週間以内に治験担当医師の判断による重大な疾患に罹患した者 (4) 過去 1 年以内にアルコール又は他の物質の乱用の既往を有する者 (5) 治験薬の初回投与前 60 日以内に献血又は血液製剤（血漿、血小板等）を提供した者 (6) 治験薬の初回投与前 30 日以内に以下に該当する者 · 治験薬を服用した · 本試験に影響を及ぼすと治験担当医師が判断した臨床試験（ワクチンを含む）に組み入れられた · 治験担当医師が、食習慣に大きな変化があったと判断した (7) 収縮期血圧が 139 mmHg 超又は 89 mmHg 未満及び拡張期血圧が 89 mmHg 超又は 49 mmHg 未満である者 (8) スクリーニング時の 12 誘導心電図において、Bazett 法で補正した QC 間隔（QTcB）が 450 msec 超である者 (9) スクリーニング時又は投与期 1 の Day -1 のアルコール又は乱用薬物検査で陽性である者 (10) 男性の場合、1 週間あたり 21 単位超又は 1 日あたり 3 単位超のアルコールを摂取する者。女性の場合、1 週間あたり 14 単位超又は 1 日あたり 2 単位超のアルコールを摂取する者。 (11) HIV、B 型肝炎ウイルス表面抗原又は C 型肝炎ウイルス抗体が陽性である者 (12) タバコ又はニコチン含有製品を使用する者。過去に使用していた者は治験薬の初回投与前 30 日以上中止したことを報告する必要がある。 (13) 1 日あたり 2 単位超のカフェインを日常的に摂取する者又はカフェイン離脱性頭痛の既往歴がある者 (14) 過去に本試験でスクリーニング脱落した、無作為化された、参加した又は組み入れられた者 (15) 治験薬の初回投与前 14 日以内に、ホルモン補充療法、イブプロフェン及びアセトアミノフェンの頓服を除く薬物〔市販薬、生薬製剤、ホメオパシー製品（セントジョーンズワート、イチョウ等）〕を使用した者 (16) ヘパリンに対する過敏症又はヘパリン起因性血小板減少の既往歴がある者 (17) 投与期 1 の Day 1 の 7 日以内に既知の CYP 3A モジュレーター〔グレープフルーツ、グレープフルーツジュース、オレンジ、セヴィルオレンジ、りんご、りんごジュース、マスタードグリーン系野菜（ケール、ブロッコリー、クレソン、アブラナ科の野菜、コールラビ、芽キャベツ、マスタード等）、炭焼き肉及びこれらの成分を含む製品〕を摂取した者
計画被験者数	18 例
投与方法・ 投与量及び 投与期間	Day 1 はジゴキシン 0.5 mg（0.25 mg 錠を 2 錠）及びデキストロメトルファン 30 mg（15 mg 錠を 2 錠）を絶食下で単回経口投与、Day 8～15 は TAK-620 400 mg（200 mg 錠を 2 錠）を BID で経口投与、Day 13 の朝は TAK-620、ジゴキシン及びデキストロメトルファンを絶食下で併用投与した。
評価項目及び その評価基準	<u>薬物動態</u> ジゴキシン、デキストロメトルファン及びデキストロルファンの薬物動態パラメータ（C_{max}、t_{max}、AUC_{∞}、AUC_{last}、AUC_{∞}親／代謝物比、AUC_{last}親／代謝物比、$t_{1/2z}$、λ_z、CL/F、V_z/F）並びに TAK-620 の薬物動態パラメータ（C_{max}、t_{max}、AUC_{τ}、C_{τ}、C_{trough}、CL/F、$t_{1/2z}$） <u>安全性</u> TEAE、臨床検査値、バイタルサイン、心電図及び身体所見

表 2.7.6.18-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
解析方法	解析対象集団 安全性データの解析対象集団：治験薬（TAK-620、ジゴキシン、デキストロメトルファン）を少なくとも 1 回以上投与され、投与後の安全性評価を少なくとも 1 回以上実施した被験者 薬物動態解析対象集団：治験薬を少なくとも 1 回以上投与され、各投与レジメンについて評価可能な薬物動態データを有する被験者 薬物動態 薬物動態解析対象集団を対象として以下の解析を行った。 薬物動態データの記述統計量を算出した。投与レジメンを固定効果、被験者をランダム効果とした線形混合効果モデルを用いて、対数変換した薬物動態パラメータ（C_{max}、AUC_{∞}、AUC_{last}）を投与レジメン間（TAK-620 併用投与時と TAK-620 非投与時）で比較した。対数スケールで得られた最小二乗平均値の差及びその両側 90%信頼区間を逆変換し、薬物動態パラメータの幾何平均値の比及びその両側 90%信頼区間を算出した。幾何平均値の比の両側 90%信頼区間が 0.75～1.33 の範囲内の場合に同等と判定し、TAK-620 により薬物代謝酵素活性が変化したという仮説を棄却した。両側 90%信頼区間が 0.75～1.33 の範囲外の場合は、平均値の比の推定値及びその信頼区間の臨床的重要性を評価した。 安全性 安全性データの解析対象集団を対象として集計した。 TEAE、重篤な TEAE、治験薬との因果関係が否定できない TEAE、治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE、投与中止に至った TEAE、高度の TEAE 及び死亡に至った TEAE を集計した。有害事象は MedDRA Ver.19.0 を用いて読み替えた。TEAE は治験薬の投与開始以降に発現した有害事象、又は治験薬投与前に発現し、治験薬の投与開始後に悪化した事象と定義した。 治験薬との因果関係は以下のように分類・定義した。 関連あり 治験薬投与との時間的関係があり及び／又は既知又は疑わしい反応パターンに従っており、被験者の臨床症状、他の治療又は事故によって説明できない 関連なし 被験者の基礎疾患、併用療法又は事故等の他の要因により容易に説明可能であり、治験薬との時間的又は生物学的関係がない 臨床検査値、バイタルサイン及び心電図パラメータについて記述統計量を要約した。臨床的に重要な異常値を集計した。
施設数	1 施設（米国）
試験期間	2016 年 7 月 21 日～2016 年 9 月 12 日

2.7.6.18.2 試験成績

2.7.6.18.2.1 被験者の構成及びデータの取扱い

（1）被験者の内訳とその取扱い

18 例が組み入れられた。18 例のうち 17 例が試験を完了し、1 例が投与期 1 で中止した。中止理由は自発的な中止であった。

18 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。

（2）人口統計学的及び他の基準値特性

性別は、男性 61.1%及び女性 38.9%であった。人種は、白人 72.2%及び黒人／アフリカ系アメリカ人 27.8%であった。民族は、ヒスパニック／ラテン系 66.7%及び非ヒスパニック／ラテン系 33.3%であった。CYP2D6 の遺伝子多型検査の結果、poor metabolizer はおらず、intermediate metabolizer が 5 例、extensive metabolizer が 13 例であった。

年齢の平均値（標準偏差）は 38.1（8.72）歳であった。

2.7.6.18.2.2 薬物動態の結果

（1）ジゴキシンの薬物動態

ジゴキシンの薬物動態パラメータ及び投与間の比較を、それぞれ表 2.7.6.18-2 及び表 2.7.6.18-3 に示した。

AUC_{∞}及び AUC_{last} の幾何平均値の比の 90%信頼区間は 0.75～1.33 の範囲内であった。C_{max} の幾何平均値の比（90%信頼区間）は 1.248（[1.130, 1.378]）であり、90%信頼区間は 0.75～1.33 の範囲外であった。

投与期 1 及び 2 のいずれも完了した 17 例を対象とした比較でも、同様の結果がみられた。

表 2.7.6.18-2　ジゴキシンの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

		ジゴキシン+デキストロメトルファン（N＝18）	TAK-620+ジゴキシン+デキストロメトルファン（N＝17）
C_{max} (ng/mL)	幾何平均値	1.94	2.35
	95%信頼区間	1.60, 2.36	1.98, 2.80
	CV%	40.6	34.5
AUC_{∞} (h*ng/mL)	幾何平均値	31.6	37.3
	95%信頼区間	26.9, 37.2	32.9, 42.2
	CV%	33.6	24.4
AUC_{last} (h*ng/mL)	幾何平均値	23.0	26.7
	95%信頼区間	19.9, 26.6	24.3, 29.4
	CV%	30.0	18.8
λ_z (1/h)	幾何平均値	0.02	0.02
	95%信頼区間	0.02, 0.02	0.01, 0.02
	CV%	13.6	25.8
$t_{1/2z}$ (h)	幾何平均値	41.5	41.8
	95%信頼区間	38.8, 44.4	36.7, 47.6
	CV%	13.6	25.8
CL/F (L/h)	幾何平均値	15.8	13.4
	95%信頼区間	13.4, 18.6	11.9, 15.2
	CV%	33.6	24.4
V_z/F (L)	幾何平均値	946	809
	95%信頼区間	804, 1110	723, 906
	CV%	33.8	22.3
t_{max} (h)	中央値	1.00	1.00
	最小値, 最大値	0.500, 1.50	0.500, 2.00

総括報告書 Table 15（5.3.3.4-6）から引用

表 2.7.6.18-3　ジゴキシンの薬物動態パラメータの投与間の比較（薬物動態解析対象集団、N=18）

パラメータ（単位）	幾何平均値		幾何平均値の比（90%信頼区間）
	ジゴキシン+デキストロメトルファン	TAK-620+ジゴキシン+デキストロメトルファン	
C_{max} (ng/mL)	1.94	2.42	1.248 (1.130, 1.378)
AUC_{∞} (h*ng/mL)	31.6	38.1	1.206 (1.099, 1.324)
AUC_{last} (h*ng/mL)	23.0	27.1	1.179 (1.080, 1.287)

総括報告書 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の薬物動態

デキストロメトルファン及びデキストロルファンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.18-4 及び表 2.7.6.18-5 に示した。なお、デキストロメトルファンの AUC_{∞}、λ_z、$t_{1/2z}$、CL/F、V_z/F は、5 例以外は算出できなかったため、これらの薬物動態パラメータの要約統計量の算出及び投与間の比較は実施しなかった。

表 2.7.6.18-4　デキストロメト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比の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

		ジゴキシン+デキストロメトルファン（N＝18）	TAK-620+ジゴキシン+デキストロメトルファン（N＝17）
デキストロメトルファン			
C_{max} (ng/mL)	幾何平均値	1.14	1.14
	95%信頼区間	0.63, 2.06	0.65, 1.99
	CV%	176	149
AUC_{last} (h*ng/mL)	幾何平均値	7.06	6.77
	95%信頼区間	3.09, 16.1	3.02, 15.2
	CV%	384	329
t_{max} (h)	中央値	3.00	3.00
	最小値，最大値	1.50, 5.00	2.00, 5.00
デキストロメトルファン／デキストロルファン			
AUC_{last} 比	幾何平均値	0.003	0.003
	95%信頼区間	0.001, 0.008	0.001, 0.008
	CV%	503	439

総括報告書 Table 18（5.3.3.4-6）から引用

表 2.7.6.18-5　デキストロルファンの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

		ジゴキシン+デキストロメトルファン（N＝18）	TAK-620+ジゴキシン+デキストロメトルファン（N＝17）
C_{max} (ng/mL)	幾何平均値	433	401
	95%信頼区間	347, 539	324, 496
	CV%	46.4	43.4
AUC_{∞} (h*ng/mL)	幾何平均値	2270	2150
	95%信頼区間	2050, 2520	1940, 2390
	CV%	20.0	20.4
AUC_{last} (h*ng/mL)	幾何平均値	2200	2110
	95%信頼区間	1980, 2450	1890, 2360
	CV%	21.7	21.5
λ_z (1/h)	幾何平均値	0.16	0.17
	95%信頼区間	0.13, 0.19	0.14, 0.20
	CV%	39.4	31.5
$t_{1/2z}$ (h)	幾何平均値	4.42	4.16
	95%信頼区間	3.63, 5.37	3.55, 4.87
	CV%	39.4	31.5
t_{max} (h)	中央値	2.00	2.00
	最小値，最大値	1.50, 3.00	1.00, 4.00

総括報告書 Table 19（5.3.3.4-6）から引用

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比の薬物動態パラメータの投与間の比較を表 2.7.6.18-6 に示した。

デキストロメトルファンの C_{max} 並びにデキストロルファンの C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{∞}の幾何平均値の比の 90%信頼区間は 0.75～1.33 の範囲内であった。デキストロメトルファンの AUC_{last} 及びデキストロメトルファン／デキストルファンの AUC_{last} 比の幾何平均値の比（90%信頼区間）は、それぞれ 0.882（[0.696, 1.118]）及び 0.905（[0.721, 1.138]）であり、90%信頼区間はいずれも 0.75～1.33 の範囲外であった。

投与期 1 及び 2 のいずれも完了した 17 例の投与間の比較でも、同様の結果がみられた。

表 2.7.6.18-6　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比の薬物動態パラメータの投与間の比較（薬物動態解析対象集団、N=18）

パラメータ（単位）	幾何平均値		幾何平均値の比（90%信頼区間）
	ジゴキシン+デキストロメトルファン	TAK-620+ジゴキシン+デキストロメトルファン	
デキストロメトルファン			
C_{max} (ng/mL)	1.14	1.08	0.944 (0.778, 1.144)
AUC_{last} (h*ng/mL)	7.06	6.22	0.882 (0.696, 1.118)
デキストロルファン			
C_{max} (ng/mL)	433	408	0.943 (0.883, 1.007)
AUC_{∞} (h*ng/mL)	2240	2180	0.971 (0.943, 0.999)
AUC_{last} (h*ng/mL)	2200	2140	0.973 (0.949, 0.998)
デキストロメトルファン／デキストロルファン			
AUC_{last} 比	0.0032	0.0029	0.905 (0.721, 1.138)

総括報告書 Table 20（5.3.3.4-6）から引用

（3）TAK-620 の薬物動態

TAK-620 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.18-7 に示した。

表 2.7.6.18-7　TAK-620 の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

		TAK-620+ジゴキシン+デキストロメトルファン（N＝17）
C_{max} (ng/mL)	幾何平均値	17.6
	95%信頼区間	15.5, 19.9
	CV%	25.1
AUC_{τ} (h*μg/mL)	幾何平均値	91.5
	95%信頼区間	79.7, 105
	CV%	27.4
C_{τ} (μg/mL)	幾何平均値	2.13
	95%信頼区間	1.66, 2.73
	CV%	51.4
C_{trough} (μg/mL)	幾何平均値	2.64
	95%信頼区間	1.92, 3.62
	CV%	68.2
CL/F (L/h)	幾何平均値	2.19
	95%信頼区間	1.90, 2.51
	CV%	27.4
$t_{1/2z}$ (h)	幾何平均値	4.04
	95%信頼区間	3.66, 4.46
	CV%	19.3
t_{max} (h)	中央値	2.00
	最小値，最大値	0.500, 3.00

総括報告書 Table 14（5.3.3.4-6）から引用

2.7.6.18.2.3 安全性の結果

（1）有害事象

14 例に合計 23 件の TEAE[1]がみられた。全体の TEAE の発現頻度は 77.8%（14/18 例）であり、ジゴキシン及びデキストロメトルファンを投与したときの発現頻度は 22.2%（4/18 例、5 件）、TAK-620 を併用投与したときは 70.6%（12/17 例、18 件）であり、TAK-620 を併用投与したときの方が高かった。ほとんどの TEAE の程度は軽度であった。中等度の TEAE は 3 件（TAK-620 併用投与時）であり、高度の TEAE はみられなかった。

ジゴキシン及びデキストロメトルファンを投与したときに最もよくみられた TEAE は鼓腸及び頭痛〔各 11.1%（2/18 例）〕であった。TAK-620 を併用投与したときに最もよくみられた TEAE は味覚異常〔41.2%（7/17 例）であり、次いで頭痛〔35.3%（6/17 例）〕及び霧視〔11.8%（2/17 例）であった。TEAE の転帰は、いずれも回復であった。

TEAE の治験薬との因果関係はいずれも否定されず、TAK-620、ジゴキシン又はデキストロメトルファンと関連ありと判断された。

死亡、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び試験中止に至った有害事象はみられなかった。

（2）臨床検査値、バイタルサイン及び心電図

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図について、ベースラインからの臨床的に意味のある変化及び投与間の明らかな違いはみられなかった。

2.7.6.18.3 結論

- TAK-620 400 mg BID を併用投与したとき、ジゴキシンの AUC_{∞}及び AUC_{last} には影響を及ぼさなかったが、C_{max} は増加し、幾何平均値の比（90%信頼区間）の推定値は、1.248（[1.130, 1.378]）であった。TAK-620 は P 糖タンパク質活性に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。
- TAK-620 400 mg BID を併用投与したとき、デキストロメトルファンの C_{max} 及びデキストロルファンの AUC_{last} 及び C_{max} には影響を及ぼさなかったが、デキストロメトルファンの AUC_{last} 及びデキストロメトルファン／デキストルファンの AUC_{last} 比は減少した。デキストロメトルファンの AUC_{last} 及びデキストロメトルファン／デキストルファンの AUC_{last} 比の幾何平均値の比（90%信頼区間）は、それぞれ 0.882（[0.696, 1.118]）及び 0.905（[0.721, 1.138]）であった。TAK-620 は CYP2D6 活性に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。
- TAK-620 400 mg BID を併用投与したとき、安全性に大きな問題はみられず、忍容性は良好であった。

[1] 治験薬の投与開始以降に発現した有害事象、又は治験薬投与前に発現し、治験薬の投与開始後に悪化した事象

2.7.6.19 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）

2.7.6.19.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.19-1 に示した。

表 2.7.6.19-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
治験の課題	A randomized, phase 1, placebo- and positive-controlled four-period crossover single-dosing study of the effects of maribavir on electrocardiogram parameters (with a focus on QTc interval prolongation) in healthy male and female subjects
試験の目的	〔主目的〕 · Maribavir（以下、TAK-620）を単回投与したときの、12 誘導心電図における各時点でベースライン値で補正した被験者ごとの QTc（以下、QTcIb）の TAK-620 とプラセボの差に及ぼす影響を検討する。 〔副目的〕 · TAK-620 を単回投与したときの TAK-620 及びその代謝物（VP 44469）の薬物動態を評価し、QTc 評価との関連を検討する。 · TAK-620 を単回投与したときの安全性を検討する。 · TAK-620 100 及び 1,200 mg を投与したときの、ベースライン値で補正した QTcB 及び QTcF の TAK-620 とプラセボの差を検討する。 · 各投与における ST、T 波及び U 波を検討する。 · 一次及び二次心電図形態学的診断を検討する。 · モキシフロキサシンを投与したとき、投与後の少なくとも 1 時点においてベースライン値で補正した QTc の差が延長することを確認する。
試験デザイン	本試験は第 1 相、無作為化、プラセボ対照、陽性対照、4 期クロスオーバー試験である。4 つの投与期に、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（陽性対照）のいずれかを絶食下で投与した。被験者を 4 つの投与順序に無作為に割り付けた。モキシフロキサシンは単盲検、TAK-620 及びプラセボは二重盲検で投与した。休薬期間は 4 日間以上 14 日間以下とした。薬物動態の評価及び 12 誘導ホルター心電図モニタリングは、各治験薬の投与後 22 時間まで実施した。各投与期の投与前日（Day -1）から投与後 24 時間（Day 2）まで入院した。治験薬の最終投与から 5～7 日後に来院し、試験終了の手順を実施した。
対象	1. 対象 健康成人 2. 主な選択基準 (1)　年齢が 18 歳以上 50 歳以下の者 (2)　BMI が 18.5 kg/m^2 以上 32.0 kg/m^2 以下の者 (3)　喫煙していない者 (4)　既往歴、身体所見、臨床検査、バイタルサイン及び 12 誘導心電図の結果に基づき、治験担当医師が健康と判断した者 (5)　QTcB が男性は 440 msec 以下、女性は 460 msec 以下の者 (6)　正常な心電図所見及び正常亜型を有すると治験担当医師が判断した者 (7)　妊娠可能な女性の場合、外科的手術により不妊である者又はスクリーニングの少なくとも 1 ヵ月前から治験薬の最終投与後 2 ヵ月まで許容される避妊法を行う者。エストロゲン／黄体ホルモンを含有する避妊用製品又はホルモン補充療法は、スクリーニングの 1 ヵ月前から投与期 4 の最終日（Day 2）まで許可されない。 (8)　試験期間中に Depo-Provera を投与しない及びワクチンを接種しないことに同意する者 (9)　試験期間中に処方薬（エストロゲン／黄体ホルモンを含有する製品及びホルモン補充療法を含む）を服用しないことに同意する者 (10)　試験期間中に非処方薬（生薬製剤、プロゲステロンクリーム、ビタミン剤等。アセトアミノフェンは除く）を使用しないことに同意する者 (11)　投与期 1 の入院 72 時間前から投与期 4 の最終日（Day 2）まで、激しい運動をしないことに同意する者

表 2.7.6.19-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象（続き）	3. 主な除外基準 (1)　スクリーニング時の収縮期血圧が 90 mmHg 未満若しくは 140 mmHg 超である者及び／又は拡張期血圧が 90 mmHg 超である者 (2)　スクリーニング時の心拍数が 90 bpm 超である者
計画被験者数	52 例
投与方法・ 投与量及び 投与期間	割り付けられた投与順序に従い、各投与期にプラセボ、TAK-620 100 mg、TAK-620 1,200 mg 又はモキシフロキサシン 400 mg を絶食下で単回経口投与した。
評価項目及び その評価基準	薬物動態 TAK-620 及びその代謝物（VP 44469）の血漿中濃度及び薬物動態パラメータ（AUC_{last}、AUC_{∞}、C_{max}、t_{max}、λ_z、$t_{1/2z}$） 12 誘導ホルター心電図 時間を一致させたベースライン値で補正した QTcIb の平均値の、TAK-620 1,200 mg とプラセボの差（ddQTcIb） 安全性 有害事象、バイタルサイン、臨床検査値、12 誘導心電図及び身体所見
解析方法	解析対象集団 ITT 解析対象集団：無作為化されたすべての被験者 ITT-S 解析対象集団：ITT 解析対象集団のうち、治験薬（プラセボ、TAK-620、モキシフロキサシン）を少なくとも 1 回以上投与された被験者 薬物動態解析対象集団：ITT-S 解析対象集団のうち、TAK-620 及び VP 44469 の血漿中薬物動態パラメータが算出可能な被験者 心電図解析対象集団：ITT-S 解析対象集団のうち、ベースラインの心拍数及び QT 間隔並びに補正した QTc の算出に必要な QT データを有する被験者 薬物動態 TAK-620 投与時の薬物動態パラメータの記述統計量を算出した。 12 誘導ホルター心電図 心電図解析対象集団を対象として以下の解析を実施した。 QTcIb（プラセボの QT-RR データを用いて個別に補正した QT rate）を主要評価項目（ddQTcIb）の算出に用いた。主要変数は、時間を一致させたベースライン値で補正した QTcIb の変化量（dQTcIb）であり、投与後の 3 つの QTcIb の平均値とベースラインの 3 つの QTcIb の平均値の差と定義した。 主要評価項目である ddQTcIb〔dQTcIb（TAK-620 1,200 mg）-dQTcIb（プラセボ）〕は、線形混合効果モデルを用いて評価した。ddQTcIb（TAK-620 1,200 mg-プラセボ）の平均値及びその片側 95%信頼区間上限値を算出した。各時点における ddQTcIb（TAK-620 1,200 mg-プラセボ）の平均値の片側 95%信頼区間上限値が 10 msec 未満の場合に臨床的に意味のある QTc 延長はないと判定した。 投与後 1、2、3、4 時間の少なくとも 1 時点において、ddQTcIb（モキシフロキサシン-プラセボ）の片側 95%信頼区間下限値が 5 msec 超の場合に、感度は検証されたと判定した。モキシフロキサシンとプラセボの信頼区間の多重比較法として Dunnett's 法を用いた。 副次解析では、QTcIb（TAK-620 100 mg）、QTcF 及び QTcB（TAK-620 1,200 及び 100 mg）について、主要評価項目と同様の解析を実施した。また、QT 間隔、QTcB、QTcF 及び QTcIb について、投与、時点及びカテゴリ（最大値が 450 msec 以下、450 超 480 msec 以下、480 超 500 msec 以下、500 msec 超、及びベースラインからの変化量が 30 msec 以下、30 超 60 msec 以下、60 msec 超）ごとに要約した。 安全性 ITT-S 解析対象集団を対象として解析した。有害事象、治験薬との因果関係が否定できない有害事象、TEAE、治験薬との因果関係が否定できない TEAE を集計した。有害事象は MedDRA Ver.10.0 を用いて読み替えた。TEAE は、ベースラインではみられず、治験薬の投与開始（投与期 1 Day 1）以降に発現した有害事象、又はベースラインでみられたが、投与開始以降に悪化した事象と定義した。

表 2.7.6.19-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
解析方法（続き）	治験薬との因果関係は以下のように分類・定義した。 明らかに関連あり、多分関連あり、関連あるかもしれない 有害事象が治験薬によって発現した合理的な可能性がある ・ 有害事象の発現が治験薬投与から妥当な時間的順序に従っている ・ 治験薬に対する既知の反応パターンに従っている ・ 投与中止で事象が改善する及び／又は投与再開で再発する ・ 被験者の臨床状態又は他の治療では合理的に説明できない 多分関連なし、関連なし 有害事象が治験薬によって発現した合理的な可能性がない ・ 有害事象の発現が治験薬投与から妥当な時間的順序に従っていない ・ 事象の原因が治験薬と関連ないことを示す十分な情報が存在する（被験者の臨床状態又は他の治療によって容易に説明できる等） ・ 因果関係が生物学的にありそうにない バイタルサイン、臨床検査値及び 12 誘導心電図パラメータについて要約統計量を算出した。
施設数	1 施設（米国）
試験期間	2007 年 12 月 4 日～2008 年 2 月 16 日

2.7.6.19.2 試験成績

2.7.6.19.2.1 被験者の構成及びデータの取扱い

（1）被験者の内訳とその取扱い

52 例が組み入れられ、治験薬を少なくとも 1 回投与された。

52 例のうち 50 例が試験を完了し、2 例が中止した。中止理由は有害事象及び治験担当医師又は治験依頼者による中止各 1 例であった。

ITT-S 解析対象集団は 52 例であった。薬物動態解析対象集団は TAK-620 100 mg（投与 B）及び TAK-620 1,200 mg（投与 C）を投与された 51 例であった。

（2）人口統計学的及び他の基準値特性

性別は、男性 60%及び女性 40%であった。人種は、白人 85%、黒人／アフリカ系アメリカ人 10%、アジア人、ハワイ先住民／その他の太平洋諸島民及びその他各 2%であった。民族は、ヒスパニック／ラテン系 12%及び非ヒスパニック／ラテン系 89%であった。

年齢の平均値（標準偏差）は 29（8.1）歳であった。

2.7.6.19.2.2 薬物動態の結果

TAK-620 及び VP 44469 の薬物動態パラメータを、それぞれ表 2.7.6.19-2 及び表 2.7.6.19-3 に示した。なお、Day 15 における被験者 [redacted] の投与後 5 時間（投与 B）の検体と被験者 [redacted] の投与後 5 時間（投与 C）の検体が誤って取り違えられたと考えられたため、被験者 [redacted] の投与 B 及び被験者 [redacted] の投与 C のデータを除外した。

TAK-620 100 mg を投与したときと比較して、1,200 mg を投与したときの TAK-620 の C_{max} は約 8.8 倍、AUC_{last} 及び AUC_{∞}はいずれも約 18 倍に増加した。

TAK-620 100 mg を投与したときと比較して、1,200 mg を投与したときの VP 44469 の C_{max} は約 7.3 倍、AUC_{last} 及び AUC_{∞}はそれぞれ約 19 倍及び約 10 倍に増加した。

表 2.7.6.19-2　TAK-620 の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

	投与 B （TAK-620 100 mg） （N＝50）	投与 C （TAK-620 1,200 mg） （N＝50）
t_{max} (h)	1.27 (0.824)	2.85 (1.34)
C_{max} (μg/mL)	4.18 (1.41)	36.9 (10.8)
λ_z (1/h)	0.265 (0.0811)	0.135 (0.0388)
$t_{1/2z}$ (h)	2.95 (1.27)	5.66 (1.97)
AUC_{last} (h*μg/mL)	16.8 (7.69)	307 (105)
AUC_{∞} (h*μg/mL)	18.4 (8.48)	335 (131)

平均値（標準偏差）

総括報告書 Table 10.2.3a-3、Table 10.2.3a-4（5.3.4.1-1）から引用

表 2.7.6.19-3　VP 44469 の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

	投与 B （TAK-620 100 mg） （N＝50）	投与 C （TAK-620 1,200 mg） （N＝50）
t_{max} (h)	2.53 (1.31)	4.44 (1.86)
C_{max} (μg/mL)	0.425 (0.125)	3.12 (0.993)
λ_z (1/h)	0.190 (0.0273) (a)	0.0839 (0.0223) (c)
$t_{1/2z}$ (h)	3.71 (0.501) (a)	8.83 (2.31) (c)
AUC_{last} (h*μg/mL)	2.12 (0.887)	40.9 (9.72)
AUC_{∞} (h*μg/mL)	4.80 (0.776) (b)	49.8 (11.0) (d)

平均値（標準偏差）

(a)　n=8

(b)　n=3

(c)　n=38

(d)　n=31

総括報告書 Table 10.2.3b-3、Table 10.2.3b-4（5.3.4.1-1）から引用

2.7.6.19.2.3 12 誘導心電図の結果

ddQTcIb（モキシフロキサシン-プラセボ）は、血漿中濃度のピークが予想される複数の時点において信頼区間の下限値が 5 msec 超であり、十分な測定感度が示された。なお、信頼区間は、すべての時点で 0 を含まなかった。ddQTcB 及び ddQTcF についても同様であった。モキシフロキサシンの信頼区間の下限値の最大値は、QTcB では投与後 1 時間の 10 msec、QTcF では投与後 1、2、3 及び 6 時間の 6 msec であった。

TAK-620 100 及び 1,200 mg を投与したときの ddQTcIb の信頼区間の上限値は、すべての時点で 10 msec 未満であった。TAK-620 を投与したときの平均変化量の最大値は、TAK-620 100 mg 群における投与後 22 時間の 4 msec 未満であった。

QTcIb に対する QTc-RR の傾きは、QTcF に対する QTc-RR の傾きより小さく、Fridericia 補正法と比較して被験者ごとに補正した方が心拍数への依存を低減できることが示された。

QTc の外れ値に関する解析では、いずれの投与においても特定の傾向はみられなかった。

心電図形態学的診断の解析では、異常の頻度は低く、いずれの投与においても診断異常増加の傾向はみられなかった。

陽性対照であるモキシフロキサシンが期待される効果を示したことから、TAK-620 100 及び 1,200 mg を投与したときの QTc に統計学的に有意な又は臨床的に意味のある延長作用がないことが示された。

2.7.6.19.2.4 安全性の結果

（1）有害事象

TEAE[1]の発現頻度はプラセボで 15.4%（8/52 例）、TAK-620 100 mg で 37.3%（19/51 例）、TAK-620 1,200 mg で 84.3%（43/51 例）及びモキシフロキサシン 400 mg で 21.2%（11/52 例）であり、TAK-620 1,200 mg で高かった。有害事象の程度はいずれも軽度であった。治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現頻度は、プラセボで 1.9%（1/52 例）、TAK-620 100 mg で 27.5%（14/51 例）、TAK-620 1,200 mg で 80.4%（41/51 例）及びモキシフロキサシン 400 mg で 3.8%（2/52 例）であり、TAK-620 100 及び 1,200 mg で高かったが、この発現頻度の違いは味覚異常によるものであった。

最もよくみられた TEAE は味覚異常であり、発現頻度は TAK-620 の投与量に依存して増加した〔TAK-620 100 mg：21.6%（11/51 例）、1,200 mg：80.4%（41/51 例）〕。味覚異常はいずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。TAK-620 100 mg を投与したとき、味覚異常は概ね投与後約 2 時間以内に発現し、事象の持続時間の中央値は 6 時間であった。TAK-620 1,200 mg を投与したときには、より早く発現（中央値：投与後 0.5 時間）し、持続時間はより長かった（中央値：23 時間）。ほとんどの味覚異常は、苦味、苦味／嫌な味又は金属味と報告された。治験薬の投与中断又は投与中止に至った味覚異常はみられなかった。

次いで発現頻度が高かった TEAE は接触性皮膚炎であり、投与別の発現頻度は 2～12%であった。いずれも心電図パッチの貼付に起因するものであり、治験薬との因果関係は否定された。

悪心及び頭痛は TAK-620 投与後にみられ、プラセボ及びモキシフロキサシン投与後ではみられなかった。悪心の発現頻度は、TAK-620 100 及び 1,200 mg でそれぞれ 2.0%（1/51 例）及び 9.8%（5/51 例）、頭痛の発現頻度はそれぞれ 5.9%（3/51 例）及び 2.0%（1/51 例）であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、モキシフロキサシン 400 mg 投与後にみられた上気道感染 1 例であった。

死亡、重篤な TEAE はみられなかった。

（2）臨床検査値、バイタルサイン及び心電図

臨床検査値及びバイタルサインの結果は概ね良好であった。全体及びいずれの投与においても、ベースラインからの変化に臨床的に意味のある傾向はみられなかった。

12 誘導心電図について、治験担当医師が臨床的に重要であると判断した所見はみられなかった。

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図に関連する有害事象はみられなかった。

[1] ベースラインではみられず、治験薬の投与開始（投与期1 Day 1）以降に発現した有害事象、又はベースラインでみられたが、投与開始以降に悪化した事象

2.7.6.19.3 結論

- 健康成人に TAK-620 100 及び 1,200 mg を単回経口投与したとき、心室再分極に臨床的に意味のある影響はみられなかった。また、その他の心電図上の作用に臨床的に意味のある影響はみられなかった。
- モキシフロキサシン（陽性対照）に期待される QTc 延長作用が認められ、試験方法の検出力が確認された。
- 健康成人に TAK-620 100 及び 1,200 mg を単回経口投与したとき、安全性に大きな問題はみられず、忍容性は良好であった。最もよくみられた TEAE は軽度の味覚異常であり、その発現頻度は TAK-620 100 及び 1,200 mg でそれぞれ 21.6%及び 80.4%であった。

2.7.6.20 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）

2.7.6.20.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.20-1 に示した。

表 2.7.6.20-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
治験の課題	A phase 2, randomized, dose-ranging study to assess the safety and anti-cytomegalovirus (CMV) activity of maribavir versus valganciclovir for treatment of CMV infections in transplant recipients who do not have CMV organ disease
試験の目的	〔主目的〕 · HSCT 又は SOT レシピエントにおける臓器障害を伴わない CMV 感染を対象として、CMV 感染の治療薬として異なる投与量の maribavir（以下、TAK-620）又はバルガンシクロビルを最長 12 週間投与したときの安全性及び忍容性を比較して評価する。 〔副目的〕 · 異なる投与量の TAK-620 をバルガンシクロビルと比較して抗ウイルス活性を評価する。 · TAK-620 の薬物動態及び薬力学を評価する。 · 今後の試験の CMV 感染治療における TAK-620 の投与方法を検討する。
試験デザイン	本試験は、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）で層別し、TAK-620 400、800 若しくは 1,200 mg BID 又はバルガンシクロビル〔Week 1～3：900 mg BID、Week 3～：900 mg を 1 日 1 回（腎機能に応じて用量を調整）〕に 1：1：1：1 の比で無作為に割り付けた。被験者、治験担当医師及び治験スタッフは TAK-620 が投与されていることは把握していたが、TAK-620 の投与量については盲検化されていた。バルガンシクロビルは非盲検であった。Day 1～Week 6 まで毎週評価を実施した。 CMV モニタリングには、中央検査機関の PCR を用いる血漿中 CMV DNA の有無の検査も含まれた。ベースラインでは尿検体を中央検査機関に送付し、CMV の分離を目的としてウイルス培養検査を実施した。治験担当医師の判断により、治験実施医療機関で追加の CMV 検査を実施した。 少なくとも Week 3 及び 6 にウイルス学的効果が得られている被験者のみ、それぞれ Week 3 及び 6 以降の治験薬投与を継続することとした。Week 6 以降も投与を継続する被験者については、CMV DNA 量を定量下限未満まで減少させるため、及び／又は CMV 感染の再発予防を目的として CMV DNA 量を定量下限未満に維持するため、治験担当医師の判断により最長 12 週間まで投与を継続することを可能とした。これらの被験者は、Week 12 まで 2 週間ごとに評価を実施した。 治験薬の最終投与後 12 週まで追跡調査（CMV 検査／評価、CMV 治療又は予防を目的とした抗ウイルス療法の記録、生存の評価を含む）を実施した。

表 2.7.6.20-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象	1. 対象 HSCT 又は SOT 患者における無症候性 CMV 感染 2. 主な選択基準 (1)　年齢が 18 歳以上である者 (2)　HSCT 又は SOT レシピエント (3)　血液又は血漿中に CMV 感染が認められており、中央検査機関又は治験実施医療機関での qPCR 又は同等の定量的 CMV 測定法によるスクリーニング値が、1,000 コピー/mL 以上 100,000 コピー/mL 以下である者 (4)　登録時に臓器障害を伴わない CMV 感染を有する者 (5)　遺伝子型に基づきガンシクロビル／バルガンシクロビル、ホスカルネット又は cidofovir に耐性ではない CMV 感染を有する者 (6)　スクリーニング検査で、以下の検査結果（中央検査機関又は治験実施医療機関）を有する者 · 好中球絶対数が 500/mm^3（0.5×10^9/L）以上 · 血小板数が 25,000/mm^3（25×10^9/L）以上 · ヘモグロビンが 8 g/dL 以上 (7)　錠剤を飲み込むことができる者 3. 主な除外基準 (1)　治験薬の投与開始時に、ガンシクロビル、バルガンシクロビル、ホスカルネット、cidofovir、CMV 免疫グロブリン、レフルノミド又は artesunate を投与中の者 (2)　治験薬の投与開始時に、推定クレアチニンクリアランスが 10 mL/分未満又は透析が必要である者 (3)　治験薬の初回投与前 24 時間以内に、経口若しくは経腸投与を妨げる高度の嘔吐、下痢又はその他の高度の胃腸疾患を有する者 (4)　登録時に血行動態補助のため人工呼吸又は昇圧剤が必要である者 (5)　予期される生存期間が 6 週間未満の重篤な疾病を有する者
計画被験者数	無作為化例として約 160 例（各群：40 例）
投与方法・ 投与量及び 投与期間	TAK-620 群は TAK-620 400、800 又は 1,200 mg BID を最長 12 週間経口投与した。 バルガンシクロビル群はバルガンシクロビル〔Week 1～3：900 mg BID、Week 3～：900 mg QD（腎機能に応じて用量調節）〕を最長 12 週間経口投与した。
評価項目及び その評価基準	<u>有効性</u> 主要評価項目： · 投与開始後 3 週以内の CMV 血症消失 · 投与開始後 6 週以内の CMV 血症消失 副次評価項目： （2 値エンドポイント） · 規定時点における血漿中 CMV DNA 定量下限未満（中央検査機関で測定） · 規定時点における血液／血漿中 CMV 定量下限未満（中央検査機関又は治験実施医療機関で測定） · 試験期間中の CMV 再発 · 投与開始後 6 週以内の全身性抗 CMV 薬の使用 （time-to event エンドポイント） · 投与開始後 6 週以内の CMV 血症消失までの期間 · 試験期間中の CMV 再発までの期間 （数値エンドポイント） · 規定時点における血漿中 CMV DNA 量のベースラインからの変化（中央検査機関で測定） · Week 3 及び 6 における血漿中 CMV DNA 量の変化率（中央検査機関で測定） · 投与開始後 6 週以内の Day 1 以降に全身性抗 CMV 治療を受けた日数 <u>薬物動態（TAK-620 を投与された被験者のみ）</u> TAK-620 の薬物動態パラメータ（C_{max}、t_{max}、C_{trough}、t_{last}、AUC_{last}）

表 2.7.6.20-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
評価項目及びその評価基準（続き）	安全性 TEAE、重篤な TEAE、有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、試験期間中の CMV 臓器障害イベント、規定時点のバイタルサイン及び心電図、Week 6 及び 12 までの規定時点における臨床検査値（1,000 及び 500/mm^3 未満の好中球絶対数を含む）、Week 6 及び 12 までの入院日数、試験期間中の死亡（死因を問わない）
解析方法	解析対象集団 ITT 解析対象集団：無作為化されたすべての被験者 ITT-S 解析対象集団：無作為化され、治験薬を少なくとも 1 回以上投与されたすべての被験者 治験実施計画書に適合した対象集団：ITT-S 解析対象集団のうち、以下の基準をすべて満たした被験者 · 組入れ基準を満たした（違反がない） · Day 1 の中央検査機関による検査で、血漿中 CMV DNA 量が定量下限以上であることが確認された · 少なくとも Week 2 まで治験薬を投与した（治験薬を中止していなかった） 薬物動態解析対象集団：ITT-S 解析対象集団のうち、TAK-620 の血漿中濃度を測定した被験者 有効性 ITT-S 解析対象集団及び治験実施計画書に適合した対象集団を対象として、有効性の主要解析及び副次解析を実施した。 全体及び投与群別の要約統計量を算出した。特に指定しない限り、統計学的検定は両側 0.05 の有意水準で実施した。特定のモデル解析で治療効果を調整するために、ベースラインの血漿中 CMV DNA 量及び移植の種類を共変量とした。多重比較及び多重性に関する調整は行わなかった。治療効果の点推定値（全体及び投与群別）及びその 95%信頼区間を算出した。 投与 6 週以内に測定された 2 値エンドポイントにおける TAK-620（全体）とバルガンシクロビルの差は、治療、ベースラインの血漿中 CMV DNA 量及び移植の種類を含めたロジスティック回帰分析モデルを用いて評価した。探索的解析のため、ロジスティック回帰分析モデルから得られた統計値は、投与群間の統計比較ではなく要約を目的としたものである。 Time-to-event エンドポイントにおける TAK-620（全体）とバルガンシクロビルの差は、治療、ベースラインの血漿中 CMV DNA 量及び移植の種類を含めた Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した。また、Kaplan-Meier による生存関数を推定し、TAK-620（全体及び投与群別）及びバルガンシクロビルの Kaplan-Meier 生存曲線を作成した。 Week 6 のすべての数値エンドポイントにおける TAK-620（全体）とバルガンシクロビルの差は、治療、ベースラインの血漿中 CMV DNA 量及び移植の種類を含めた共分散分析モデルを用いて解析した。このモデルで調整した平均値及びその 95%信頼区間並びに治療差の点推定値及びその 95%信頼区間を示したが、探索的解析のため、投与群間の統計比較ではなく要約を目的としたものである。 薬物動態 主要な薬物動態データセットには、試験期間中の規定時点における多数回採血により薬物動態プロファイルを評価したすべての被験者を含めた。二次薬物動態データセットには、試験期間中に TAK-620 の血漿中濃度が測定されたすべての被験者（少数回採血のみの被験者を含む）を含めた。TAK-620 の薬物動態パラメータは薬物動態プロファイルを評価した被験者の血漿中濃度－時間データを用いて算出した。TAK-620 の血漿中濃度の記述統計量を要約した。統計学的な比較は行わなかった。 安全性 ITT-S 解析対象集団を対象として解析した。投与群別の要約統計量を算出した。投与群間の比較のための統計学的な検定は行わなかった。 有害事象は MedDRA Ver.17.0 を用いて読み替えた。TEAE は治験薬（TAK-620 又はバルガンシクロビル）の投与開始から治験薬の最終投与後 7 日までに発現した有害事象、又は治験薬投与前に発現し、治験薬の投与開始から治験薬の最終投与後 7 日までに悪化した事象と定義した。

表 2.7.6.20-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
解析方法（続き）	治験薬との因果関係は以下のように分類・定義した。 明らかに関連あり 治験薬投与との合理的な時間的順序に従った事象であり、他の要因がない（又は投与再開で再発する） 多分関連あり 治験薬投与との合理的な時間的順序に従った事象であるが、他の要因よりも治験薬によるものと考えられる 関連あるかもしれない 治験薬投与との合理的な時間順序に従った事象であるが、被験者の臨床状態又は他の薬物／治療等の他の要因によるものである可能性もある 多分関連なし 治験薬投与との時間順序から関連あるとは考えられない、又は被験者の臨床状態又は他の薬物／治療等の他の要因によるものと考えられる 関連なし 治験薬との因果関係が否定できる十分な情報がある。例えば、治験薬投与との時間的な関連がない、生物学的に因果関係が否定できる、被験者の臨床状態又は他の薬物／治療等の他の要因によるものと容易に考えられる 「明らかに関連あり」、「多分関連あり」又は「関連あるかもしれない」と判定された場合に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象とした。 程度は 4 段階（軽度、中等度、高度、最大）で判定した。程度は可能な限り CTCAE に従って評価し、Grade 1 は軽度、Grade 2 は中等度、Grade 3 は高度、Grade 4 は最大とした。
施設数	38 施設（欧州：オーストリア、ベルギー、ドイツ、フランス、スペイン、英国）
試験期間	2012 年 5 月 14 日～2014 年 7 月 25 日

2.7.6.20.2 試験成績

2.7.6.20.2.1 被験者の構成及びデータの取扱い

（1）被験者の内訳とその取扱い

被験者の内訳を表 2.7.6.20-2 に示した。

161 例が無作為化され、159 例に治験薬が投与された。2 例（TAK-620 1,200 mg BID 群及びバルガンシクロビル群各 1 例）が治験薬の投与に至らなかった。47 例が 12 週までの治験薬の投与を完了し、112 例が投与を中止した。投与完了例の割合は、TAK-620 群全体で 28.3%及びバルガンシクロビル群で 31.7%であり、投与群間で同程度であった。主な投与中止理由は CMV 感染からの回復であった（TAK-620 群全体:39.2%及びバルガンシクロビル群:34.1%）。次いで、有害事象（TAK-620 群全体：19.2%及びバルガンシクロビル群：14.6%）及び有効性の欠如（TAK-620 群全体：6.7%及びバルガンシクロビル群：7.3%）であった。

ITT 解析対象集団は 161 例、ITT-S 解析対象集団は 159 例、治験実施計画書に適合した対象集団は 127 例、薬物動態解析対象集団は 118 例であった。なお、薬物動態解析対象集団には、誤って薬物動態検討用検体を採取され、TAK-620 の血漿中濃度を測定されたバルガンシクロビル群 3 例を含めた。

表 2.7.6.20-2　被験者の内訳

	TAK-620				バルガンシクロビル群	全体
	400 mg BID 群	800 mg BID 群	1,200 mg BID 群	全体		
無作為化例（ITT 解析対象集団）	40	40	40	120	41	161
治験薬投与に至らず	0	0	1 (2.5)	1 (0.8)	1 (2.4)	2 (1.2)
投与完了例	13 (32.5)	8 (20.0)	13 (32.5)	34 (28.3)	13 (31.7)	47 (29.2)
投与中止例	27 (67.5)	32 (80.0)	26 (65.0)	85 (70.8)	27 (65.9)	112 (69.6)
中止理由						
有害事象	8 (20.0)	5 (12.5)	10 (25.0)	23 (19.2)	6 (14.6)	29 (18.0)
有効性の欠如	4 (10.0)	2 (5.0)	2 (5.0)	8 (6.7)	3 (7.3)	11 (6.8)
医師判断	1 (2.5)	0	0	1 (0.8)	2 (4.9)	3 (1.9)
CMV 感染からの回復	13 (32.5)	22 (55.0)	12 (30.0)	47 (39.2)	14 (34.1)	61 (37.9)
治験依頼者の決定	0	1 (2.5)	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
自発的な中止	1 (2.5)	2 (5.0)	2 (5.0)	5 (4.2)	2 (4.9)	7 (4.3)
試験完了例	36 (90.0)	36 (90.0)	34 (85.0)	106 (88.3)	34 (82.9)	140 (87.0)
試験中止例	4 (10.0)	4 (10.0)	5 (12.5)	13 (10.8)	6 (14.6)	19 (11.8)
中止理由						
死亡	1 (2.5)	1 (2.5)	3 (7.5)	5 (4.2)	3 (7.3)	8 (5.0)
追跡不能	2 (5.0)	0	0	2 (1.7)	0	2 (1.2)
医師判断	1 (2.5)	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.6)
自発的な中止	0	3 (7.5)	2 (5.0)	5 (4.2)	3 (7.3)	8 (5.0)
ITT-S 解析対象集団	40 (100.0)	40 (100.0)	39 (97.5)	119 (99.2)	40 (97.6)	159 (98.8)
治験実施計画書に適合した対象集団	32 (80.0)	34 (85.0)	29 (72.5)	95 (79.2)	32 (78.0)	127 (78.9)
薬物動態解析対象集団	40 (100.0)	38 (95.0)	37 (92.5)	115 (95.8)	3 (7.3)	118 (73.3)

例数（%）
総括報告書 Table 11.1.2.1、Table 11.1.2.2（5.3.5.1-1）から引用

（2）人口統計学的及び他の基準値特性

ITT-S 解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値特性を表 2.7.6.20-3 に示した。

年齢の中央値は 58.0 歳（範囲：18～76 歳）で、大部分の被験者は白人（91.2%）であった。性別は男性 61.6%及び女性 38.4%であり、男性の割合が高かった。

被験者の人口統計学的及び他の基準値特性は投与群間で類似していた。

表 2.7.6.20-3　人口統計学的及び他の基準値特性（ITT-S 解析対象集団）

	TAK-620				バルガンシクロビル群	全体
	400 mg BID 群 (N=40)	800 mg BID 群 (N=40)	1,200 mg BID 群 (N=39)	全体 (N=119)	(N=40)	(N=159)
年齢						
平均値（標準偏差）	53.0 (14.18)	54.4 (12.72)	55.9 (10.69)	54.4 (12.57)	54.5 (12.36)	54.4 (12.48)
中央値(最小値, 最大値)	56.5 (29, 76)	58.5 (18, 74)	58.0 (25, 74)	58.0 (18, 76)	58.5 (28, 76)	58.0 (18, 76)
性別						
男性	22 (55.0)	27 (67.5)	22 (56.4)	71 (59.7)	27 (67.5)	98 (61.6)
女性	18 (45.0)	13 (32.5)	17 (43.6)	48 (40.3)	13 (32.5)	61 (38.4)
人種						
アジア人	2 (5.0)	1 (2.5)	0	3 (2.5)	4 (10.0)	7 (4.4)
黒人／アフリカ系アメリカ人	1 (2.5)	2 (5.0)	0	3 (2.5)	3 (7.5)	6 (3.8)
白人	37 (92.5)	37 (92.5)	39 (100.0)	113 (95.0)	32 (80.0)	145 (91.2)
その他	0	0	0	0	1 (2.5)	1 (0.6)

表 2.7.6.20-3　人口統計学的及び他の基準値特性（ITT-S 解析対象集団）（続き）

	TAK-620				バルガンシクロビル群	全体
	400 mg BID 群 (N=40)	800 mg BID 群 (N=40)	1,200 mg BID 群 (N=39)	全体 (N=119)	(N=40)	(N=159)
民族						
ヒスパニック／ラテン系	5 (12.5)	4 (10.0)	4 (10.3)	13 (10.9)	8 (20.0)	21 (13.2)
非ヒスパニック／非ラテン系	35 (87.5)	34 (85.0)	35 (89.7)	104 (87.4)	31 (77.5)	135 (84.9)
報告なし／不明	0	2 (5.0)	0	2 (1.7)	1 (2.5)	3 (1.9)
移植の種類						
HSCT	20 (50.0)	21 (52.5)	20 (51.3)	61 (51.3)	21 (52.5)	82 (51.6)
SOT	20 (50.0)	19 (47.5)	19 (48.7)	58 (48.7)	19 (47.5)	77 (48.4)

性別、人種、民族及び移植の種類は例数（%）
総括報告書 Table 11.1.4.1.1、Table 11.1.4.2.1.1（5.3.5.1-1）から引用

2.7.6.20.2.2 有効性の結果

（1）主要評価項目

主要評価項目は、投与開始後 3 週以内及び 6 週以内の CMV 血症消失であった。

CMV 血症消失は、ベースライン後 5 日以上の間隔をあけて 2 回連続して血漿中 CMV DNA 量（中央検査機関で測定）が定量下限（200 コピー/mL）未満であった場合と定義した。

投与開始後 3 週以内及び 6 週以内の CMV 血症消失を、それぞれ表 2.7.6.20-4 及び表 2.7.6.20-5 に示した。

投与開始後 3 週以内に CMV 血症消失を達成した割合は、バルガンシクロビル群と比較して TAK-620 群全体で高かった〔推定値（95%信頼区間）：TAK-620 群全体 0.62（[0.52, 0.70]）及びバルガンシクロビル群 0.56（[0.40, 0.72]）、オッズ比：1.4（p=0.4107）〕。

さらに、投与開始後 6 週以内に CMV 血症消失を達成した割合は、バルガンシクロビル群と比較して TAK-620 群全体で高かった〔推定値（95%信頼区間）：TAK-620 群全体 0.79（[0.70, 0.86]）及びバルガンシクロビル群 0.67（[0.50, 0.81]）、オッズ比：2.1（p=0.0822）〕。

TAK-620 群の投与開始後 6 週以内に CMV 血症消失を達成した割合の推定値（95%信頼区間）は、TAK-620 400、800 及び 1,200 mg BID 群でそれぞれ 0.79（[0.64, 0.91]）、0.83（[0.67, 0.93]）及び 0.74（[0.57, 0.87]）であった。

表 2.7.6.20-4　投与開始後 3 週以内の CMV 血症消失（ITT-S 解析対象集団）

	TAK-620				バルガンシクロビル群
	400 mg BID 群 (N=40)	800 mg BID 群 (N=40)	1,200 mg BID 群 (N=39)	全体 (N=119)	(N=40)
欠測(a)	1 (2.5)	0	1 (2.6)	2 (1.7)	1 (2.5)
CMV 血症消失を達成した被験者 n (%)					
はい	26 (65.0)	23 (57.5)	23 (59.0)	72 (60.5)	22 (55.0)
いいえ	13 (32.5)	17 (42.5)	15 (38.5)	45 (37.8)	17 (42.5)
投与群別治療効果推定値					
割合の推定値(b)	0.67	0.58	0.61	0.62	0.56
95%信頼区間	0.50, 0.81	0.41, 0.73	0.43, 0.76	0.52, 0.70	0.40, 0.72
対照群との治療比較(c)					
オッズ比	1.79	1.20	1.27	1.42	
95%信頼区間	0.63, 5.08	0.44, 3.22	0.46, 3.53	0.62, 3.24	
p 値	0.2775	0.7218	0.6437	0.4107	

(a) 評価期間（3 週間）内にベースライン後の血漿中 CMV DNA 量を測定していない被験者
(b) 分子は「はい」の被験者数、分母は ITT-S 解析対象集団のうち、データの欠測がない被験者数
(c) TAK-620 vs バルガンシクロビルのロジスティック回帰モデル：y=治療+ベースラインの血漿中 CMV DNA 量+移植の種類

総括報告書 Table 11.2.1.1（5.3.5.1-1）から引用

表 2.7.6.20-5　投与開始後 6 週以内の CMV 血症消失（ITT-S 解析対象集団）

	TAK-620				バルガンシクロビル群
	400 mg BID 群 (N=40)	800 mg BID 群 (N=40)	1,200 mg BID 群 (N=39)	全体 (N=119)	(N=40)
欠測(a)	1 (2.5)	0	1 (2.6)	2 (1.7)	1 (2.5)
CMV 血症消失を達成した被験者 n (%)					
はい	31 (77.5)	33 (82.5)	28 (71.8)	92 (77.3)	26 (65.0)
いいえ	8 (20.0)	7 (17.5)	10 (25.6)	25 (21.0)	13 (32.5)
投与群別治療効果推定値					
割合の推定値(b)	0.79	0.83	0.74	0.79	0.67
95%信頼区間	0.64, 0.91	0.67, 0.93	0.57, 0.87	0.70, 0.86	0.50, 0.81
対照群との治療比較(c)					
オッズ比	2.13	2.97	1.48	2.12	
95%信頼区間	0.72, 6.30	0.94, 9.35	0.53, 4.16	0.91, 4.96	
p 値	0.1712	0.0633	0.4528	0.0822	

(a) 評価期間（6 週間）内にベースライン後の血漿中 CMV DNA 量を測定していない被験者
(b) 分子は「はい」の被験者数、分母は ITT-S 解析対象集団のうち、データの欠測がない被験者数
(c) TAK-620 vs バルガンシクロビルのロジスティック回帰モデル：y=治療+ベースラインの血漿中 CMV DNA 量+移植の種類

総括報告書 Table 11.2.1.1（5.3.5.1-1）から引用

（2）副次評価項目

1）試験期間中の CMV 再発

CMV 再発は、Day 1 以降、5 日以上の間隔をあけて 2 回以上連続して血漿中 CMV DNA 量（中央検査機関で測定）が定量下限未満（CMV 血症消失）となり、その後、5 日以上の間隔をあけて 2 回以上連続して血漿中 CMV DNA 量（中央検査機関で測定）が定量下限（200 コピー/mL）以上となった場合と定義した。

CMV 血症消失を達成した被験者のうち、投与開始後 6 週以内に CMV が再発した被験者は 2 例であった。いずれも TAK-620 800 mg BID 群であり、ベースライン後に UL97 変異 T409M を発現した。また、1 例がベースライン後に UL27 変異 Q424H を発現した。

試験期間中の CMV 再発を表 2.7.6.20-6 に示した。

試験期間中の CMV 再発率は、バルガンシクロビル群と比較して TAK-620 群全体で高かった〔推定値（95%信頼区間）：TAK-620 群全体 0.22（[0.15, 0.32]）及びバルガンシクロビル群 0.18（[0.06, 0.37]）、オッズ比：1.3（p=0.6843）〕。

TAK-620 群の投与群別では、試験期間中の CMV 再発率の推定値（95%信頼区間）は、TAK-620 400、800 及び 1,200 mg BID 群でそれぞれ 0.30（[0.16, 0.49]）、0.24（[0.11, 0.41]）0.13（[0.04, 0.30]）であり、TAK-620 1,200 mg BID 群ではバルガンシクロビル群と比較して CMV 再発率が低かった。

表 2.7.6.20-6　試験期間中の CMV 再発（ITT-S 解析対象集団）

	TAK-620				バルガンシクロビル群
	400 mg BID 群 (N=40)	800 mg BID 群 (N=40)	1,200 mg BID 群 (N=39)	全体 (N=119)	(N=40)
CMV 血症消失を達成した被験者(a)	33	34	31	98	28
CMV が再発した被験者 n (%)					
はい(b)	10 (25.0)	8 (20.0)	4 (10.3)	22 (18.5)	5 (12.5)
いいえ(c)	23 (57.5)	26 (65.0)	26 (66.7)	75 (63.0)	23 (57.5)
投与群別治療効果推定値					
再発率の推定値(d)	0.30	0.24	0.13	0.22	0.18
95%信頼区間	0.16, 0.49	0.11, 0.41	0.04, 0.30	0.15, 0.32	0.06, 0.37
対照群との治療比較(e)					
オッズ比	1.9	1.3	0.6	1.3	
95%信頼区間	0.52, 6.80	0.33, 4.77	0.14, 2.77	0.41, 3.86	
p 値	0.3349	0.7346	0.5301	0.6843	

(a)　少なくとも 5 日間の間隔をあけて 2 回以上連続して定量下限未満となった被験者（中止例を含む）
(b)　試験期間中に再発した被験者（中止例のうち、中止前に再発した被験者を含む）
(c)　試験中に再発せず、CMV 血症消失を達成した後のデータを有する被験者（中止例のうち、中止前に再発しなかった被験者を含む）
(d)　分子は再発した被験者数、分母は CMV 血症消失を達成した被験者数
(e)　TAK-620 vs バルガンシクロビルのロジスティック回帰モデル：y=治療+ベースラインの血漿中 CMV DNA 量+移植の種類

総括報告書 Table 11.2.10.3（5.3.5.1-1）から引用

2）投与開始後 6 週以内の CMV 血症消失までの期間

投与開始後 6 週以内の CMV 血症消失までの期間は、バルガンシクロビル群と比較して TAK-620 群全体で長かった〔中央値（95%信頼区間）：TAK-620 群全体 21 日（[15, 22]日）及びバルガンシクロビル群 17 日（[8, 25]日）、ハザード比：1.2（p=0.4979）〕。

TAK-620 群の投与開始後 6 週以内の CMV 血症消失までの期間の中央値（95%信頼区間）は、TAK-620 400、800 及び 1,200 mg BID 群でそれぞれ 15 日（[15, 22]日）、22 日（[16, 29]日）及び 21 日（[14, 22]日）であった。

3）試験期間中の CMV 再発までの期間

CMV 血症消失を達成してから CMV が再発するまでの期間の中央値は、TAK-620 群全体で 72 日及びバルガンシクロビル群で 80 日であり、バルガンシクロビル群と比較して TAK-620 群全体で短かった。

TAK-620 群の CMV 再発までの期間の中央値は、TAK-620 400、800 及び 1,200 mg BID 群でそれぞれ 72 日、43 日及び 84 日であった。

2.7.6.20.2.3 薬物動態の結果

TAK-620 400、800 及び 1,200 mg BID を投与したとき、TAK-620 は Day 8 までに定常状態に達した。400 mg から 1,200 mg（用量比 3 倍）に増量したところ、Week 1、2、4、6 及び 8 における投与後 2 時間の TAK-620 の血漿中濃度は、2.1～2.8 倍に増加した。

2.7.6.20.2.4 安全性の結果

（1）有害事象

有害事象の概略を表 2.7.6.20-7 に示した。

TEAE[1]の発現頻度は、TAK-620 400、800 及び 1,200 mg BID 群でそれぞれ 97.5%（39/40 例）、95.0%（38/40 例）及び 100.0%（39/39 例）、バルガンシクロビル群で 82.5%（33/40 例）であった。治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現頻度は、TAK-620 400、800 及び 1,200 mg BID 群でそれぞれ 62.5%（25/40 例）、62.5%（25/40 例）及び 76.9%（30/39 例）、バルガンシクロビル群で 22.5%（9/40 例）であった。

多くの TEAE の程度は、軽度から中等度であった。高度の TEAE の発現頻度は、TAK-620 400、800 及び 1,200 mg BID 群でそれぞれ 27.5%（11/40 例）、35.0%（14/40 例）及び 33.3%（13/39 例）、バルガンシクロビル群で 27.5%（11/40 例）であった。程度が最大の TEAE の発現頻度は、TAK-620 400、800 及び 1,200 mg BID 群でそれぞれ 7.5%（3/40 例）、5.0%（2/40 例）及び 10.3%（4/39 例）、バルガンシクロビル群で 12.5%（5/40 例）であった。

TAK-620 群で最もよくみられた TEAE は味覚異常であり、その発現頻度は TAK-620 群全体で 40.3%（48/119 例）であり、バルガンシクロビル群では 2.5%（1/40 例）であった。なお、味覚異常に用量依存的な傾向はみられなかった。胃腸障害の有害事象（MedDRA 基本語：悪心、下痢及び嘔吐）はバルガンシクロビル群（10%～15%）と比較して TAK-620 群（20%～23%）で高かった。

免疫抑制剤濃度増加の発現頻度は、TAK-620 400、800 及び 1,200 mg BID 群でそれぞれ 5.0%（2/40 例）、5.0%（2/40 例）及び 15.4%（6/39 例）であり、バルガンシクロビル群ではみられなかった。

[1] 治験薬（TAK-620又はバルガンシクロビル）の投与開始から治験薬の最終投与後7日までに発現した有害事象、又は治験薬投与前に発現し、治験薬の投与開始から治験薬の最終投与後7日までに悪化した事象

表 2.7.6.20-7　有害事象の概略（ITT-S 解析対象集団）

	TAK-620				バルガンシクロビル群
	400 mg BID 群 (N=40)	800 mg BID 群 (N=40)	1,200 mg BID 群 (N=39)	全体 (N=119)	(N=40)
有害事象	39 (97.5)	38 (95.0)	39 (100.0)	116 (97.5)	34 (85.0)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	25 (62.5)	25 (62.5)	30 (76.9)	80 (67.2)	9 (22.5)
TEAE	39 (97.5)	38 (95.0)	39 (100.0)	116 (97.5)	33 (82.5)
治験薬との因果関係が否定できない TEAE	25 (62.5)	25 (62.5)	30 (76.9)	80 (67.2)	9 (22.5)
死亡に至った有害事象	2 (5.0)	1 (2.5)	3 (7.7)	6 (5.0)	3 (7.5)
治験薬との因果関係が否定できない死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	18 (45.0)	20 (50.0)	21 (53.8)	59 (49.6)	15 (37.5)
治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象	3 (7.5)	1 (2.5)	9 (23.1)	13 (10.9)	2 (5.0)
重篤な TEAE	16 (40.0)	17 (42.5)	19 (48.7)	52 (43.7)	13 (32.5)
治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE	3 (7.5)	1 (2.5)	8 (20.5)	12 (10.1)	1 (2.5)
治験薬の投与中止に至った有害事象	12 (30.0)	5 (12.5)	10 (25.6)	27 (22.7)	5 (12.5)
治験薬との因果関係が否定できない治験薬の投与中止に至った有害事象	5 (12.5)	4 (10.0)	7 (17.9)	16 (13.4)	4 (10.0)
治験薬の投与中断に至った有害事象	3 (7.5)	1 (2.5)	6 (15.4)	10 (8.4)	2 (5.0)
治験薬との因果関係が否定できない治験薬の投与中断に至った有害事象	1 (2.5)	1 (2.5)	4 (10.3)	6 (5.0)	1 (2.5)

例数（%）
総括報告書 Table 11.3.2.1.1、Table 11.3.2.1.2（5.3.5.1-1）から引用

（2）死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

1）死亡

死亡に至った有害事象の発現症例一覧を表 2.7.6.20-8 に示した。

試験期間中に 9 例の死亡が報告された。死亡に至った有害事象の発現頻度は、TAK-620 400、800 及び 1,200 mg BID 群でそれぞれ 5.0%（2/40 例）、2.5%（1/40 例）及び 7.7%（3/39 例）、バルガンシクロビル群で 7.5%（3/40 例）であった。いずれも治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.6.20-8　死亡に至った有害事象一覧（ITT-S 解析対象集団）

被験者番号 性別・年齢 人種	有害事象名 [基本語]	発現時期 終了時期	TEAE=はい ／いいえ	程度	治験薬との因果関係 （治験薬に対する処置）	直前の治験薬投与日から発現日までの日数(a) （投与量）
TAK-620 400 mg BID 群						
[redacted] 男性・5[redacted] 歳 白人	多臓器不全	Day 49 Day 107	はい	最大	関連なし （該当せず）	7 日 （200 mg）
	敗血症	Day 104 Day 107	いいえ	最大	関連なし （該当せず）	62 日 （200 mg）
[redacted] 女性・5[redacted] 歳 白人	血栓性微小血管症	Day 6 Day 29	はい	最大	関連なし （投与中断）	1 日(b) （400 mg）

表 2.7.6.20-8　死亡に至った有害事象一覧（ITT-S 解析対象集団）（続き）

被験者番号 性別・年齢 人種	有害事象名 ［基本語］	発現時期 終了時期	TEAE=はい ／いいえ	程度	治験薬との 因果関係 （治験薬に 対する処置）	直前の治験薬投与日から発現日までの日数(a) （投与量）
TAK-620 800 mg BID 群						
[redacted] 女性・6[redacted] 歳 白人	急性呼吸窮迫症候群	Day 107 Day 108	いいえ	最大	関連なし （該当せず）	57 日 （800 mg）
TAK-620 1,200 mg BID 群						
[redacted] 女性・6[redacted] 歳 白人	急性骨髄性白血病	Day 36 Day 96	はい	最大	関連なし （投与中断）	1 日(b) （600 mg）
[redacted] 女性・7[redacted] 歳 白人	肺炎	Day 9 Day 12	はい	最大	関連なし （該当せず）	5 日 （1,200 mg）
	敗血症	Day 10 Day 12	はい	最大	関連なし （該当せず）	6 日 （1,200 mg）
[redacted] 男性・5[redacted] 歳 白人	RS ウイルス感染	Day 39 Day 56	いいえ	最大	関連なし （該当せず）	13 日 （1,200 mg）
バルガンシクロビル群						
[redacted] 女性・5[redacted] 歳 白人	敗血症	Day 3 Day 14	はい	最大	関連なし （投与量変更せず）	2 日 （900 mg）
[redacted] 男性・6[redacted] 歳 白人	ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	Day 43 Day 63	いいえ	最大	関連なし （該当せず）	15 日 （450 mg）
[redacted] 男性・6[redacted] 歳 白人	多臓器不全	Day 45 Day 45	いいえ	最大	関連なし （該当せず）	31 日 （450 mg）

(a)　有害事象発現直前の治験薬投与日から有害事象発現日までの日数（有害事象発現日-直前の治験薬投与日+1 日）。
(b)　治験薬投与中断
MedDRA/J Ver.17.0
総括報告書 Appendix 12.3.7.3（5.3.5.1-1）から引用

2）その他の重篤な有害事象

重篤な TEAE は 65 例であった。重篤な TEAE の発現頻度は、TAK-620 400、800 及び 1,200 mg BID 群でそれぞれ 40.0%（16/40 例）、42.5%（17/40 例）及び 48.7%（19/39 例）、バルガンシクロビル群で 32.5%（13/40 例）であった。最もよくみられた重篤な TEAE は急性移植片対宿主病であり、その発現頻度は、TAK-620 400、800 及び 1,200 mg BID 群でそれぞれ 0%（0/40 例）、0%（0/40 例）及び 7.7%（3/39 例）、バルガンシクロビル群で 5.0%（2/40 例）であった。TAK-620 群全体で 3 例にみられたその他の重篤な TEAE は、下痢、腎不全及び尿路感染であった。バルガンシクロビル群で 3 例にみられた重篤な TEAE は細菌性敗血症であった。

治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE の発現症例一覧を表 2.7.6.20-9 に示した。

表 2.7.6.20-9　治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE 一覧（ITT-S 解析対象集団）

被験者番号 性別・年齢 人種	有害事象名 ［基本語］	発現時期 終了時期	程度	転帰	治験薬との因果関係 （治験薬に対する処置）
TAK-620 400 mg BID 群					
[redacted] 女性・5[redacted]歳 白人	食欲減退	Day 22 Day 29	高度	回復	関連あるかもしれない （投与中断）
[redacted] 女性・6[redacted]歳 白人	サイトメガロウイルス感染	Day 37 継続中	高度	未回復	多分関連あり （投与中止）
[redacted] 女性・3[redacted]歳 白人	錯乱状態	Day 2 Day 2 ＜15 時間＞	中等度	回復	関連あるかもしれない （投与中止）
TAK-620 800 mg BID 群					
[redacted] 女性・4[redacted]歳 黒人又はアフリカ系アメリカ人	脱水	Day 43 Day 53	軽度	回復	多分関連あり （投与量変更せず）
TAK-620 1,200 mg BID 群					
[redacted] 女性・5[redacted]歳 白人	胃腸毒性	Day 1 Day 7	高度	回復	明らかに関連あり （投与中止）
[redacted] 女性・2[redacted]歳 白人	口腔ヘルペス	Day 4 Day 53	最大	回復	多分関連あり （投与中止）
[redacted] 女性・5[redacted]歳 白人	下痢	Day 13 Day 24	中等度	回復	関連あるかもしれない （投与量変更せず）
[redacted] 女性・4[redacted]歳 白人	食欲減退	Day 2 Day 8	高度	回復	明らかに関連あり （投与中止）
[redacted] 女性・6[redacted]歳 白人	嘔吐	Day 3 Day 8	中等度	回復	関連あるかもしれない （投与中断）
[redacted] 女性・5[redacted]歳 白人	中毒性脳症	Day 3 Day 43	最大	回復	明らかに関連あり （投与量変更せず）
[redacted] 男性・5[redacted]歳 白人	免疫抑制剤濃度増加	Day 5 Day 12	高度	回復	多分関連あり （投与量変更せず）
[redacted] 男性・5[redacted]歳 白人	下痢	Day 19 Day 41	中等度	回復	関連あるかもしれない （投与量変更せず）
バルガンシクロビル群					
[redacted] 男性・4[redacted]歳 白人	サイトメガロウイルス感染	Day 32 Day 41	中等度	回復	関連あるかもしれない （該当せず）

MedDRA/J Ver.17.0
総括報告書 Appendix 12.3.7.4（5.3.5.1-1）から引用

3）中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は、TAK-620 群全体で 22.7%（27/119 例）及びバルガンシクロビル群で 12.5%（5/40 例）であった。

いずれかの投与群で 2 例以上にみられた治験薬の投与中止に至った有害事象（CMV に関連する事象は除く）は、悪心、嘔吐及び白血球減少症であり、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。悪心及び／又は嘔吐は TAK-620 群 4 例（TAK-620 400 及び 800 mg BID 群各 1 例、1,200 mg BID 群 2 例）であり、白血球減少症はバルガンシクロビル群 2 例であった。

4）治療毒性を管理するための用量調節

治験薬の用量調節については、治験実施計画書に規定されたガイドラインに基づき実施した。用量調節を行った被験者の割合は、TAK-620 群全体で 8.4%（10/119 例）及びバルガンシクロビル群で 47.5%（19/40 例）であり、バルガンシクロビル群で高かった。

用量調節の主な理由は、TAK-620 群全体では胃腸毒性〔50%（5/10 例）〕及びバルガンシクロビル群では腎機能障害〔68%（13/19 例）〕であった。

（3）臨床検査値、バイタルサイン及び心電図

臨床検査値について、ベースラインで Grade 0～2 であった検査値が投与後に Grade 3 又は 4 に変動した割合は、白血球数（TAK-620 群全体 7.6%及びバルガンシクロビル群 27.5%）、リンパ球数（TAK-620 群全体 3.4%及びバルガンシクロビル群 17.5%）及び好中球数（TAK-620 群全体 5.9%及びバルガンシクロビル群 22.5%）が TAK-620 群と比較してバルガンシクロビル群で高かった。また、Week 12 までの好中球減少症（好中球絶対数が 1,000/mm^3 未満）の発現頻度は、TAK-620 群と比較してバルガンシクロビル群で高かった（TAK-620 群全体 5.1%及びバルガンシクロビル群 17.9%）。これらの結果は、バルガンシクロビル投与と関連すると考えられる白血球減少症の TEAE の報告と一致している。

バイタルサイン及び心電図について、TAK-620 群とバルガンシクロビル群に臨床的に意味のある違いはみられなかった。

2.7.6.20.3 結論

- TAK-620 400 mg BID 以上の投与量でバルガンシクロビルと同等の CMV 血症の改善効果を示し、TAK-620 の投与量が高いほど CMV 再発率が低下する傾向がみられた。
- 投与開始後 3 週及び 6 週以内に CMV 血症消失を達成した割合に、TAK-620 の投与量による差は認められなかった。
- TAK-620 400、800 及び 1,200 mg BID を投与したときの忍容性は良好であった。バルガンシクロビル群と比較して TAK-620 群で発現頻度が高かった TEAE は、味覚異常、胃腸関連事象、免疫抑制剤濃度増加等であった。
- 臨床的に重要な骨髄抑制の発現頻度は、いずれの TAK-620 の投与群と比較しても、バルガンシクロビル群で高かった。

2.7.6.21 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）

2.7.6.21.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.21-1 に示した。

表 2.7.6.21-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
治験の課題	A phase 3, multicenter, randomized, open-label, active-controlled study to assess the efficacy and safety of Maribavir treatment compared to investigator-assigned treatment in transplant recipients with cytomegalovirus (CMV) infections that are refractory or resistant to treatment with ganciclovir, valganciclovir, foscarnet, or cidofovir
試験の目的	〔主目的〕 · 移植患者において、抗 CMV 治療に難治性又は抵抗性の CMV 感染／感染症を対象として、Week 8 終了時の CMV 血症消失について、Maribavir（以下、TAK-620）と治験担当医師が選択する他の抗 CMV 薬（以下、IAT）の有効性を比較する。 〔主要な副目的〕 · Week 8 終了時の CMV 血症消失及び症候性 CMV 感染（組織侵襲性 CMV 感染症及び CMV 症候群）の消失又は改善、並びに Week 16 までの治療効果の維持について、TAK-620 と IAT の有効性を比較する。 〔副目的〕 · 8 週間の投与を完了した被験者を対象として、抗 CMV 治療に難治性又は抵抗性の移植患者における Week 8 終了時の CMV 血症消失について、TAK-620 と IAT の有効性を比較する。 · 8 週間の投与を完了した被験者を対象として、Week 8 終了時の CMV 血症消失の達成及び症候性 CMV 感染（組織侵襲性 CMV 感染症及び CMV 症候群）の消失又は改善、並びに Week 12、16 及び 20 までの治療効果の維持について、TAK-620 と IAT の有効性を比較する。 · 2 つの投与群における Week 8 終了時に達成した CMV 血症消失の維持及び症候性 CMV 感染（組織侵襲性 CMV 感染症及び CMV 症候群）の消失又は改善並びに Week 12 及び 20 までの治療効果の維持を評価する。 · 2 つの投与群における試験開始後 8 週間、追跡調査期間 12 週間及び試験期間中の CMV 再発率を評価する。 · 2 つの投与群における投与中及び投与終了後の CMV 再発率を評価する。 · TAK-620 に対する耐性に関連する CMV 遺伝子変異プロファイルを評価する。 · 全死亡率を評価する。 · TAK-620 の安全性及び忍容性を評価する。 · TAK-620 をレスキュー療法として投与したときの有効性、治療効果の維持及び安全性を評価する。 · TAK-620 の薬物動態を検討する。 〔探索的目的〕 · 2 つの投与群における CMV 血症消失の経時的変化を評価する。 · 移植片の転帰を評価する。 · 試験期間中の CMV 特異的 T 細胞免疫反応を評価する。 · HRQoL を評価する。 · 医療資源利用を評価する。 · TAK-620 の薬物動態と有効性、安全性、忍容性の関係を評価する。

表 2.7.6.21-1　試験方法の概要（続き）

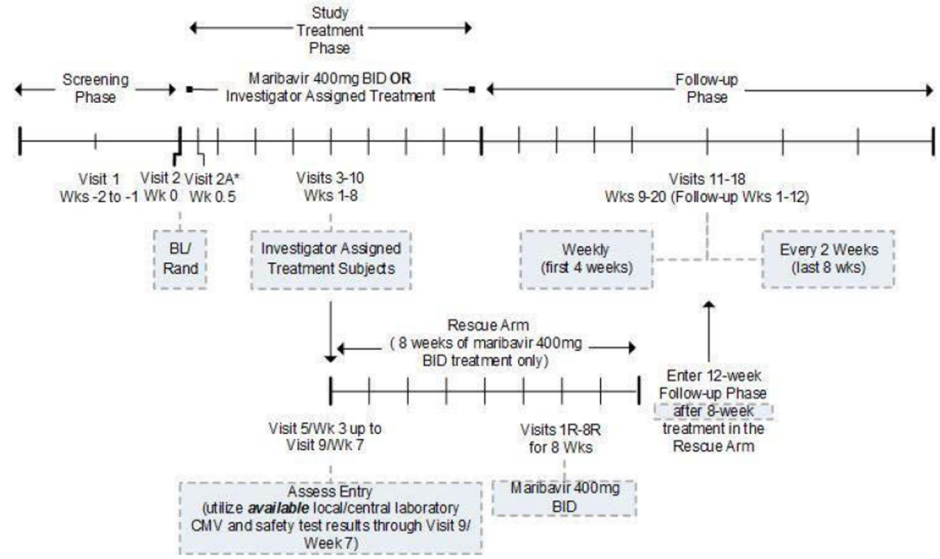
項　　目	内　　容
試験デザイン	本試験は第 3 相、多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照試験である。1 種類以上の抗 CMV 薬に対して難治性の被験者（抵抗性の有無は問わない）が本試験への参加の条件であったが、IAT 群に割り付けられた被験者の IAT は、被験者の既往歴及び現在の CMV 感染の治療に対する臨床経過に基づき、治療選択肢についてリスク／ベネフィットを考慮したうえで、4 種類の抗 CMV 薬（ガンシクロビル、バルガンシクロビル、ホスカルネット及び cidofovir）のうち 1 又は 2 種類を治験担当医師が被験者ごとに選択した。したがって、IAT 群には IAT に難治性／抵抗性を示す被験者及び難治性／抵抗性を示さない被験者が含まれ、不均一な集団であった。 最長 2 週間のスクリーニング期、8 週間の投与期及び 12 週間の追跡調査期で構成された。最長 22 週間の試験期間中に最大 19 回の来院を必要とした。 試験デザインを以下に示した。  BL：ベースライン、R：レスキュー、Rand：無作為化、Wk(s)：週 *Visit 2A/2A(R)は、Visit2/2R でタクロリムス、シクロスポリン、エベロリムス又はシロリムスを服用している被験者のみ実施することとした。 Week 8 より前に TAK-620 又は IAT（以下、試験治療）を中止した被験者は、継続可能な範囲内で、Week 8 に規定された投与終了時の検査及び手順を実施することとした。これらの被験者は、投与期の残りの週 1 回の来院は修正された治験実施スケジュール、12 週間の追跡調査期は通常の治験実施スケジュールに従い実施することとした（同意撤回例を除く）。 TAK-620 レスキュー群に組み入れられた被験者の試験期間は、最長 29 週間であった。適格となった被験者を移植の種類（HSCT 及び SOT）及び直近のスクリーニング時の CMV DNA 量（qPCR 検査結果）により層別し、TAK-620 400 mg BID 又は IAT に 2：1 の比で無作為に割り付けた。 IAT 群ではウイルス血症消失が確認されない及び／又は選択した治療に対する忍容性が低い場合には、治験担当医師の判断により治療を中止することを可能とした。3 週間以上の投与後、臨床的に不耐容の有無にかかわらず、ウイルス学的治療の不成功が明らかになった被験者のみを対象としてメディカルモニターがレスキュー群への移行を評価し、Visit 5/Week 3 からレスキュー群に移行することとした。レスキュー療法では、TAK-620 400 mg BID を 8 週間投与した。 追跡調査期では、最初の 4 週間は 1 週間に 1 回、次の 8 週間は 2 週間に 1 回の頻度で CMV 検査及び安全性評価を実施した。

表 2.7.6.21-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象	1. 対象 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 2. 主な選択基準 (1) HSCT 又は SOT レシピエント (2) CMV 感染（1 日以上の間隔をあけて 2 回連続した評価で CMV DNA スクリーニング値が全血で 2,730 IU/mL 以上又は血漿で 910 IU/mL 以上）が治験実施医療機関又は中央検査機関の qPCR 又は同等の定量的 CMV DNA 検査結果により確認されている者。いずれも無作為化前 14 日以内の検体で、そのうち 1 つは 5 日以内の検体である必要があり、2 回の検査は同じ検査室及び同じ試料（全血又は血漿）で実施する。 (3) 直近に投与された 4 種類の抗 CMV 薬に難治性を示す CMV 感染が現在ある者。難治性は、静注ガンシクロビル／経口バルガンシクロビル、静注ホスカルネット又は静注 cidofovir による 14 日間以上の治療後に、全血又は血漿中 CMV DNA 量の 1 $\log_{10}$ を超える減少が未達成であると確認された状態と定義する。 · 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／又は cidofovir に対する耐性に関連する CMV 遺伝子変異が 1 つ以上確認された被験者は、難治性の CMV 感染の定義も満たす必要がある。 (4) 同意取得時の年齢が 12 歳以上である者 (5) 体重が 35 kg 以上である者 (6) スクリーニング検査で、以下の検査結果（中央検査機関又は治験実施医療機関）を有する者 · 好中球絶対数が 1,000/mm^3（1.0×10^9/L）以上 · 血小板数が 25,000/mm^3（25×10^9/L）以上 · ヘモグロビンが 8 g/dL 以上 · eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 超（18 歳以上は Modification of Diet in Renal Disease の推算式、18 歳未満は Schwartz の推算式） (7) 妊娠可能な女性の場合、スクリーニング時の血清 β-hCG 妊娠検査が陰性である者。実施医療機関の要件に従って追加で尿検査を実施してもよい。性的にアクティブで妊娠可能な女性は、治験実施計画書に規定した避妊要件を遵守することに同意しなければならない。男性の場合、試験治療の投与中及び試験治療の最終投与後 90 日間（ホスカルネットを投与された場合は 180 日間）、治験実施計画書に規定した許容可能な避妊法を用いることに同意しなければならない。 (8) 錠剤を飲み込むことができる又は錠剤を粉砕及び／又は水分散して経鼻胃管又は経口胃管により投与することができる者 (9) 8 週間以上の生存が見込まれる者

表 2.7.6.21-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象（続き）	3. 主な除外基準 (1) 過去の CMV 治療への不十分なアドヒアランスによる難治性又は抵抗性の CMV 感染と治験担当医師が把握している者 (2) 試験治療開始時に CMV 以外の疾患に対してガンシクロビル、バルガンシクロビル、ホスカルネット又は cidofovir の投与が必要又は CMV 感染に対して TAK-620 の併用が必要である者。試験治療で同じ抗ウイルス薬（ガンシクロビル、バルガンシクロビル又はホスカルネット）を継続しない場合、試験治療の初回投与前に中止する。cidofovir が投与されており、治験担当医師により他の抗 CMV 薬が割り当てられた場合、Visit 2/ Day 0 の無作為化及び試験治療の初回投与の少なくとも 14 日前までに中止する。 (3) 試験治療開始時にレフルノミド、レテルモビル、artesunate を投与中の者。レフルノミドを投与中の被験者は Visit 2/ Day 0 の無作為化及び試験治療の初回投与の少なくとも 14 日前、レテルモビルを投与中の被験者は試験治療の初回投与の少なくとも 3 日前、artesunate を投与中の被験者は試験治療の初回投与前までに中止する。 (4) 試験治療の初回投与前 24 時間以内に、経口若しくは経腸投与を妨げる高度の嘔吐、下痢又はその他の高度の胃腸疾患を有する者 (5) 網膜（CMV 網膜炎等）を含む中枢神経系組織侵襲性 CMV 感染症を有する者 (6) 治験実施医療機関又は中央検査機関での検査結果で、スクリーニング時に血清 AST 若しくは ALT が ULN の 5 倍超又は総ビリルビンが ULN の 3.0 倍以上である者（ジルベール症候群が確認されている場合を除く）。ただし、生検で CMV 肝炎が確認された被験者は AST 又は ALT が ULN の 5 倍超でも許容する。 (7) HIV 陽性である者。試験開始前 3 ヵ月以内に HIV 検査の結果が陰性であることが確認されていなければならない。HIV 検査の結果が得られていない場合は、スクリーニング期間中に治験実施医療機関で検査する。 (8) 登録時に血行動態補助のため人工呼吸又は昇圧剤が必要である者 (9) 妊娠中又は授乳中の女性 (10) TAK-620 の投与を受けた者 (11) 活動性の悪性腫瘍を有する者。ただし、黒色腫以外の皮膚癌は除く。HSCT 被験者は、治験担当医師の判断により悪性腫瘍の再発又は進行が認められる被験者は登録しない。 (12) 急性又は慢性 C 型肝炎を治療中の者
計画被験者数	約 351 例（TAK-620 群：234 例、IAT 群：117 例）
投与方法・ 投与量及び 投与期間	TAK-620 群は TAK-620 400 mg BID を 8 週間経口投与した。 IAT 群は静注ガンシクロビル／経口バルガンシクロビル、静注ホスカルネット又は静注 cidofovir のうち 1 又は 2 種類を 8 週間投与した。IAT 群に割り付けられた被験者の一部は、レスキュー療法として TAK-620 を 8 週間経口投与した。
評価項目及び その評価基準	<u>有効性</u> 主要評価項目： Week 8 終了時の CMV 血症消失。CMV 血症消失は、ベースライン後 5 日以上の間隔をあけて 2 回連続して血漿中 CMV DNA 量（中央検査機関で測定）が定量下限（137 IU/mL）未満であった場合と定義した。 主要な副次評価項目： · Week 8 終了時に達成した CMV 血症消失及び感染症状コントロールの Week 16（8 週間休薬後）までの治療効果の維持 その他の副次評価項目： · Week 8 終了時に達成した CMV 血症消失及び感染症状コントロールの Week 12 及び 20 までの治療効果の維持 · 8 週間の投与完了後（以下、試験治療 8 週後）の CMV 血症消失の達成 · 試験治療 8 週後の CMV 血症消失及び感染症状コントロールの達成 · CMV 再発 · 全死亡率（死因を問わない） · レスキュー療法として TAK-620 を投与された被験者のレスキュー療法開始後 8 週の CMV 血症消失 · TAK-620 に対する CMV 耐性プロファイル

表 2.7.6.21-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
評価項目及びその評価基準（続き）	探索的評価項目： · 試験期間中の CMV ウイルス量の変化 · CMV 血症消失までの期間 · CMV 血症消失から CMV 再発までの期間 · 移植片の転帰又は移植の種類ごとの移植片の事象までの期間 · CMV 特異的 T 細胞免疫反応の経時的変化 · HRQoL · 医療資源利用率 安全性 TEAE、重篤な TEAE、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図 薬物動態 TAK-620 群の 18 歳以上の被験者及びレスキュー療法として TAK-620 を投与された被験者における薬物動態
解析方法	解析対象集団 無作為化集団：無作為化されたすべての被験者 治験実施計画書に適合した対象集団： 無作為化された被験者のうち、主要な有効性評価に影響を及ぼす可能性のある治験実施計画書からの逸脱がない被験者 安全性データの解析対象集団：試験治療のいずれかを投与されたすべての被験者 薬物動態解析対象集団：TAK-620 を投与され、TAK-620 の血漿中濃度を測定したすべての被験者 レスキュー集団：TAK-620 レスキュー群に組み入れられ、レスキュー療法として TAK-620 を投与されたすべての被験者 有効性 主要な有効性解析は無作為化集団を対象として実施した。 Week 8 終了時の CMV 血症消失について、Cochran-Mantel Haenszel 法を用いて、投与群間のレスポンダーの割合の差を算出し、移植の種類及びベースラインの血漿中 CMV DNA 量を層別因子とし、Cochran-Mantel Haenszel 検定を実施した。Cochran-Mantel Haenszel 検定の p 値が 0.05 以下であれば、TAK-620 群は IAT 群と比較して有効であると結論づけられる。なお、主要な副次評価項目についても、同様の解析を行った。 主要評価項目及び主要な副次評価項目の仮説検定は、固定順序手順を用いて多重性の調整を行い、family-wise Type 1 error rate を有意水準 5%で調整した。主要評価項目におけるレスポンダーの割合が TAK-620 群で高く、投与群間の調整済みの差の検定が統計学的に有意であり、主要な副次評価項目におけるレスポンダーの割合が TAK-620 群で高く統計学的に有意な場合に、IAT 群と比較して TAK-620 群で治療効果の持続性が高いと判断した。その他の副次評価項目では、多重性の調整は行わなかった。 再発に関する評価項目は、対象の期間中に再発した例数（%）及び 95%信頼区間を算出した。 試験期間中の全死亡までの期間（日）は、Kaplan-Meier 法を用いて記述的に要約した。投与群間の比較は層別 log-rank 検定を実施した。TAK-620 群と IAT 群の治療差は、移植の種類及びベースラインの血漿中 CMV DNA 量を層別因子とした層別 Cox 回帰モデルを用いて推定し、ハザード比及び 95%信頼区間を示した。

表 2.7.6.21-1　試験方法の概要（続き）

<table>
<tr><th>項　　目</th><th>内　　容</th></tr>
<tr><td>解析方法（続き）</td><td>安全性
安全性の観察期間及び解析に用いた対象集団を以下に示した。安全性の解析では、投与中の観察期間を主要な観察期間とした。
<table>
<tr><th>観察期間</th><th>解析に用いた対象集団</th><th>観察期間の定義</th></tr>
<tr><td>投与中の観察期間</td><td>安全性データの解析対象集団</td><td>試験治療開始時から試験治療の最終投与後 7 日（cidofovir の場合は 21 日）までとした。試験治療から TAK-620 レスキュー療法又は抗 CMV 薬の代替治療に移行した被験者については、試験治療開始時から試験治療の最終投与後 7 日（cidofovir の場合は 21 日）又は TAK-620 レスキュー療法若しくは抗 CMV 薬の代替治療の開始のいずれか早い日までとした。</td></tr>
<tr><td>試験全体の観察期間</td><td>安全性データの解析対象集団</td><td>試験治療開始時から追跡調査期終了時までとした。TAK-620 レスキュー療法に移行した被験者については、試験治療開始時から TAK-620 レスキュー療法の開始までとした。</td></tr>
<tr><td>レスキュー療法中の観察期間</td><td>レスキュー集団</td><td>レスキュー療法開始時からレスキュー療法の最終投与後 7 日又は抗 CMV 薬の代替治療開始のいずれか早い日までとした。</td></tr>
<tr><td>レスキュー期全体の観察期間</td><td>レスキュー集団</td><td>レスキュー療法開始時から追跡調査期終了時までとした。</td></tr>
</table>
安全性の評価項目について、投与群別の要約統計量を算出した。投与群間の比較のための統計学的検定は行わなかった。有害事象は MedDRA Ver.23.0 を用いて読み替えた。TEAE は投与中の観察期間及びレスキュー療法中の観察期間にみられた有害事象と定義した。
試験治療との因果関係は以下のように分類・定義した。
関連あり
試験治療との時間的関係に説得力があり及び／又は既知又は疑わしい反応パターンに従っており、被験者の臨床症状、他の治療又は事故によって説明できない
関連なし
被験者の基礎疾患、併用療法又は事故等の他の要因により容易に説明可能であり、試験治療との時間的又は生物学的関係がない
有害事象の程度は 3 段階（軽度、中等度、高度）で判定した。さらに、特に注目すべき有害事象については、CTCAE Ver.4.03 を用いて評価した。
薬物動態
薬物動態解析対象集団を対象として、各被験者及び各規定時点の C_{trough} を推定し、各被験者の平均値を算出した。TAK-620 の血漿中濃度は、投与群別及び時点別に要約した。C_{trough} と主要評価項目及び主要な副次評価項目の結果との関係をグラフで示し、ロジスティック回帰分析を用いて評価した。</td></tr>
<tr><td>施設数</td><td>94 施設〔北米（米国、カナダ）、欧州（フランス、ベルギー、スペイン、ドイツ、英国、クロアチア、デンマーク、イタリア）及びアジア太平洋地域（オーストラリア、シンガポール）〕</td></tr>
<tr><td>試験期間</td><td>2016 年 12 月 22 日～2020 年 8 月 17 日</td></tr>
</table>

2.7.6.21.2 試験成績

2.7.6.21.2.1 被験者の構成及びデータの取扱い

（1）被験者の内訳とその取扱い

被験者の内訳及び解析対象集団を、それぞれ図 2.7.6.21-1 及び表 2.7.6.21-2 に示した。

352 例（TAK-620 群：235 例及び IAT 群：117 例）が無作為化され、350 例（TAK-620 群：234 例及び IAT 群：116 例）に試験治療が投与された。2 例（TAK-620 群及び IAT 群各 1 例）は投与に至らなかった。

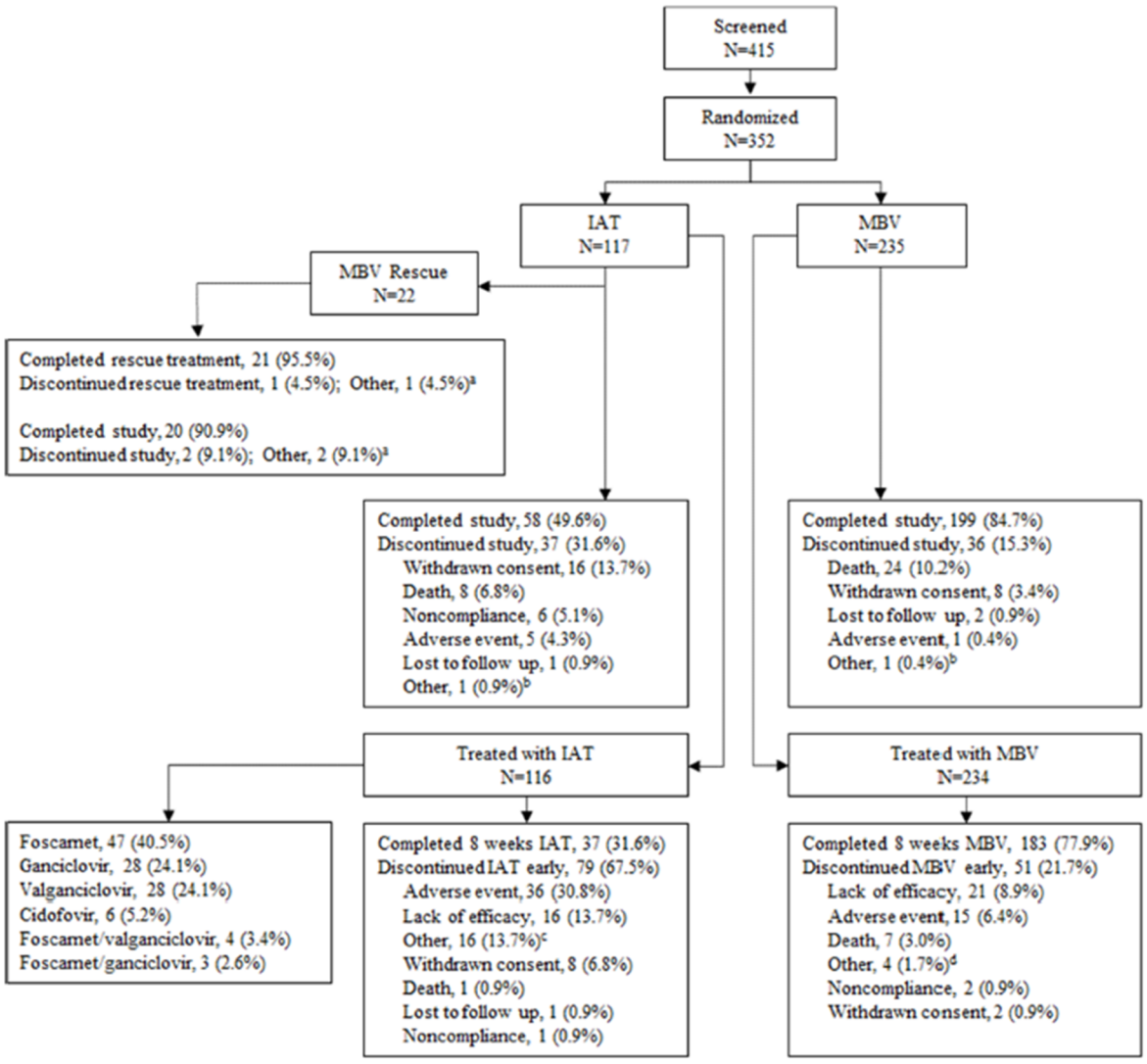
220 例が 8 週間の投与を完了し、130 例が投与を中止した。投与完了例の割合は、TAK-620 群で 77.9%及び IAT 群で 31.6%であり、TAK-620 群が 2 倍以上高かった。主な投与中止理由は有害事象（TAK-620 群：6.4%及び IAT 群：30.8%）であり、IAT 群で約 5 倍高かった。有効性の欠如（TAK-620 群：8.9%及び IAT 群：13.7%）及びその他（TAK-620 群：1.7%及び IAT 群：13.7%）についても IAT 群で高かった。死亡による投与中止は、TAK-620 群で 3.0%及び IAT 群で 0.9%であった。この差は TAK-620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

TAK-620 群では、199 例（84.7%）が試験を完了（投与完了の有無を問わず、追跡調査期を完了）した。TAK-620 群の主な試験中止理由は死亡〔24 例（10.2%）〕であった。

IAT 群では、58 例（49.6%）が試験を完了した。IAT 群の主な試験中止理由は、同意撤回〔16 例（13.7%）〕、死亡〔8 例（6.8%）〕、試験手順／来院又は服薬不遵守〔6 例（5.1%）〕であった。

また、IAT 群の被験者に対し、レスキュー療法として 22 例に TAK-620 が投与され、このうち 21 例（95.5%）が 8 週間のレスキュー療法を完了し、20 例（90.9%）が試験を完了した。

無作為化集団は 352 例、治験実施計画書に適合した対象集団は 331 例、安全性データの解析対象集団は 350 例、薬物動態解析対象集団は 254 例及びレスキュー集団は 22 例であった。



MBV：TAK-620

a 1 例は治験依頼者の判断により投与及び試験を中止した。1 例は他の都市での入院により試験を中止した。

b 1 例は TAK-620 の投与前に治験担当医師の判断により中止した。1 例は IAT で有効性がみられずレスキュー療法に不適格のため中止した。

c ウイルス量／CMV 消失の低下（及び IAT 継続投与による毒性懸念）9 例、被験者の安全性 3 例、被験者／治験担当医師の要望 2 例、有効性がみられずレスキュー療法に不適格及び末梢部位のカテーテルの問題各 1 例

d TAK-620 群のその他の投与中止理由は、治験担当医師の判断によるレテルモビルへの変更、脳脊髄液からの CMV 検出、誤嚥のリスクがある精神状態の変化を伴う絶食状態及び病勢進行各 1 例

例数（%）

総括報告書 Figure 2（5.3.5.1-2）から引用

図 2.7.6.21-1　被験者の内訳

表 2.7.6.21-2　解析対象集団

	IAT 群	TAK-620 群	全体
無作為化集団	117 (100.0)	235 (100.0)	352 (100.0)
治験実施計画書に適合した対象集団	105 (89.7)	220 (93.6)	325 (92.3)
安全性データの解析対象集団	116 (99.1)	234 (99.6)	350 (99.4)
薬物動態解析対象集団	22 (18.8)	232 (98.7)	254 (72.2)
レスキュー集団	22 (18.8)	0	22 (6.3)

例数（%）

総括報告書 Table 14.1.1.1（5.3.5.1-2）から引用

（2）人口統計学的及び他の基準値特性

無作為化集団の人口統計学的及び他の基準値特性を表 2.7.6.21-3 に示した。

被験者の多くは男性（60.5%）、白人（75.6%）及び非ヒスパニック／ラテン系（83.2%）であった。試験開始時の年齢の中央値は 55.0 歳（範囲：19～79 歳）であった。移植の種類は、HSCT が 40.1%及び SOT が 59.9%であった。被験者の多く（67.6%）は、ベースラインの CMV DNA 量が低値（中央検査機関で測定した血漿中 CMV DNA 量が 9100 IU/mL 未満）であった。ほとんどの被験者（91.8%）は、組織侵襲性 CMV 感染症又は CMV 症候群ではなかった（エンドポイント判定委員会の評価）。

男性の割合が IAT 群と比較して TAK-620 群でやや高かったものの、全体として被験者の人口統計学的特性及び他の基準値特性は投与群間で類似していた。

表 2.7.6.21-3　人口統計学的及び他の基準値特性（無作為化集団）

	IAT 群 （N=117）	TAK-620 群 （N=235）	全体 （N=352）
年齢（歳）			
平均値（標準偏差）	51.5 (12.80)	53.8 (13.39)	53.0 (13.22)
中央値 （最小値, 最大値）	54.0 (19, 77)	57.0 (19, 79)	55.0 (19, 79)
性別			
男性	65 (55.6)	148 (63.0)	213 (60.5)
女性	52 (44.4)	87 (37.0)	139 (39.5)
人種			
白人	87 (74.4)	179 (76.2)	266 (75.6)
黒人／アフリカ系アメリカ人	18 (15.4)	29 (12.3)	47 (13.4)
アジア人	7 (6.0)	9 (3.8)	16 (4.5)
その他	5 (4.3)	16 (6.8)	21 (6.0)
データなし	0	2 (0.9)	2 (0.6)
民族			
ヒスパニック／ラテン	7 (6.0)	14 (6.0)	21 (6.0)
非ヒスパニック／ラテン	95 (81.2)	198 (84.3)	293 (83.2)
報告なし	12 (10.3)	19 (8.1)	31 (8.8)
不明	3 (2.6)	4 (1.7)	7 (2.0)
移植の種類			
HSCT	48 (41.0)	93 (39.6)	141 (40.1)
SOT	69 (59.0)	142 (60.4)	211 (59.9)
CMV DNA 量（中央検査機関で測定）			
低値	85 (72.6)	153 (65.1)	238 (67.6)
中間値	25 (21.4)	68 (28.9)	93 (26.4)
高値	7 (6.0)	14 (6.0)	21 (6.0)
ベースラインの症候性 CMV 感染 （エンドポイント判定委員会）			
いいえ	109 (93.2)	214 (91.1)	323 (91.8)
はい	8 (6.8)	21 (8.9)	29 (8.2)
CMV 症候群（SOT 被験者）	7 (87.5)	10 (47.6)	17 (58.6)
組織侵襲性 CMV 感染症	1 (12.5)	12 (57.1)	13 (44.8)

性別、人種、民族、移植の種類、CMV DNA 量及びベースラインの症候性 CMV 感染は例数（%）
総括報告書 Table 14.1.4.1.1、Table 14.1.4.2.1（5.3.5.1-2）から引用

2.7.6.21.2.2 有効性の結果

（1）主要評価項目

主要評価項目は、Week 8 終了時の CMV 血症消失であった。

CMV 血症消失は、ベースライン後 5 日以上の間隔をあけて 2 回連続して血漿中 CMV DNA 量（中央検査機関で測定）が定量下限（137 IU/mL）未満であった場合と定義した。

8 週間の投与完了の有無を問わず、Week 8 終了時に CMV 血症消失が確認された被験者をレスポンダーとした。Week 8 以前に抗 CMV 薬の代替治療又は TAK-620 レスキュー療法を開始した被験者、及び無作為化された被験者のうち有効性データのない被験者はノンレスポンダーとした。

無作為化集団における Week 8 終了時の CMV 血症消失（8 週間の投与完了の有無を問わない）を表 2.7.6.21-4 に示した。

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

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

表 2.7.6.21-4　Week 8 終了時の CMV 血症消失（8 週間の投与完了の有無を問わない）（無作為化集団）

	IAT 群 (N=117)	TAK-620 群 (N=235)
レスポンダーn (%)	28 (23.9)	131 (55.7)
ノンレスポンダーn (%)	89 (76.1)	104 (44.3)
レスポンダーの割合の差（未調整）（95%信頼区間）(a)		31.8 (21.81, 41.82)
レスポンダーの割合の差（調整済み）（95%信頼区間）(b)		32.8 (22.80, 42.74)
p 値：調整済み(b)		<0.001
p 値：階層間の均一性(c)		0.598

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

この結果は以下の複数の感度分析の結果からも裏付けられた。

- 試験を早期に中止し、中止時に CMV 血症消失の基準を満たした被験者も含めてレスポンダーとして解析した結果、CMV 血症消失を達成した割合は TAK-620 群で 58.3%及び IAT 群で 33.3%であり、TAK-620 群で高かった（p<0.001）。
- 試験開始後 8 週間までのいずれかの時点で CMV 血症消失を達成した被験者をレスポンダーとして解析した結果、CMV 血症消失を達成した割合は TAK-620 群で 74.0%及び IAT 群で 52.1%であり、TAK-620 群で高かった（p<0.001）。
- IAT 群のうち Week 8 以前に抗 CMV 薬の代替治療を開始し、Week 8 終了時に CMV 血症消失を達成した被験者をレスポンダーに含めて解析した結果、CMV 血症消失を達成した割合は TAK-620 群で 55.7%及び IAT 群で 35.0%であり、TAK-620 群で高かった（p<0.001）。

・投与開始後 72 時間以内又は 7、14、21 若しくは 28 日以内に投与を中止した被験者を除外して解析した結果、投与期間が長いほど CMV 血症消失を達成した割合は増加した。72 時間超投与した被験者を対象とした解析では、CMV 血症消失を達成した割合は TAK-620 群で 56.2%及び IAT 群で 24.1%であり、28 日超投与した被験者では、それぞれ 61.2%及び 38.5%であった（いずれも p<0.001）。

TAK-620 の IAT に対する有用性は、選択した IAT（ガンシクロビル／バルガンシクロビル及びホスカルネット）、移植の種類（HSCT 及び SOT）、症候性 CMV 感染（組織侵襲性 CMV 感染症及び CMV 症候群）の有無、他の抗 CMV 薬に対する耐性に関連する遺伝子変異の有無、抗リンパ球血清・抗体使用の有無、性別、年齢、登録地域及びベースラインの CMV DNA 量（低値及び中間値／高値）の部分集団解析の結果からも確認された。

（2）主要な副次評価項目

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

感染症状コントロールは、ベースラインで症候性の被験者では組織侵襲性 CMV 感染症又は CMV 症候群の消失又は改善、無症候性の被験者では無症候性状態の維持と定義した。8 週間の投与完了の有無を問わず、Week 8 終了時に CMV 血症消失及び感染症状コントロールを達成し、Week 16 まで治療効果を維持した被験者をレスポンダーとした。Week 16 以前に抗 CMV 薬の代替治療又は TAK-620 レスキュー療法を開始した被験者及び有効性データのない被験者はノンレスポンダーとした。

無作為化集団における Week 8 終了時に達成した CMV 血症消失及び感染症状コントロールの Week 16 までの治療効果の維持（8 週間の投与完了の有無を問わない）を表 2.7.6.21-5 に示した。

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

表 2.7.6.21-5　Week 8 終了時に達成した CMV 血症消失及び感染症状コントロールの Week 16 までの治療効果の維持（8 週間の投与完了の有無を問わない）（無作為化集団）

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

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

試験を早期に中止し、中止時に CMV 血症消失及び感染症状コントロールを達成した被験者も含めてレスポンダーとした感度分析の結果、Week 8 終了時に CMV 血症消失及び感染症状コントロールを達成し、Week 16 まで治療効果を維持した割合は、TAK-620 群で 19.1%及び IAT 群で 11.1%であり同様の結果が得られた（p=0.020）。また、IAT 群の被験者のうち Week 8 以前に抗 CMV 薬の代替治療を開始し、Week 8 終了時に CMV 血症消失及び感染症状コントロールを達成し、Week 16 まで治療効果を維持した被験者をレスポンダーに含めた感度分析の結果、IAT 群のレスポンダーの割合は主要な副次評価項目解析の 10.3%から 12.8%に増加したが、調整を行わなかった TAK-620 群のレスポンダーの割合（TAK-620 群：18.7%及び IAT 群：12.8%、p=0.085）と比較して低かった。

（3）その他の副次評価項目

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

8 週間の投与完了の有無を問わず、Week 8 終了時に CMV 血症消失及び感染症状コントロールを達成し、Week 12 及び 20 まで治療効果を維持した被験者をレスポンダーとした。各評価時点までに抗 CMV 薬の代替治療又は TAK-620 レスキュー療法を開始した被験者はノンレスポンダーとした。

Week 8 終了時に CMV 血症消失及び感染症状コントロールを達成し、Week 12 及び 20 まで治療効果を維持した割合は、追跡調査期間の長さにかかわらず、TAK-620 群は IAT 群の約 2 倍高かった。Week 12 まで治療効果を維持した割合は、TAK-620 群で 22.6%（53/235 例）及び IAT 群で 10.3%（12/117 例）であった。調整済みのレスポンダーの割合の差（95%信頼区間）は 13.5（[5.84, 21.17]）であった。Week 20 まで治療効果を維持した割合は、TAK-620 群で 18.3%（43/235 例）及び IAT 群で 9.4%（11/117 例）であった。調整済みのレスポンダーの割合の差（95%信頼区間）は 9.8（[2.58, 17.06]）であった。

2）試験治療 8 週後の CMV 血症消失の達成

8 週間の投与を完了し、Week 8 終了時に CMV 血症消失が確認された被験者をレスポンダーとした。評価時点までに抗 CMV 薬の代替治療又は TAK-620 レスキュー療法を開始した被験者はノンレスポンダーとした。

無作為化集団における Week 8 終了時の CMV 血症消失（8 週間の投与完了）を表 2.7.6.21-6 に示した。

8 週間の投与を完了し、Week 8 終了時に CMV 血症消失を達成した割合は、TAK-620 群で 54.9%及び IAT 群で 18.8%であった。調整済みのレスポンダーの割合の差（95%信頼区間）は、36.8（[27.26, 46.40]）であった（p<0.001）。

表 2.7.6.21-6　Week 8 終了時の CMV 血症消失（8 週間の投与完了）（無作為化集団）

	IAT 群 （N=117）	TAK-620 群 （N=235）
レスポンダーn (%)	22 (18.8)	129 (54.9)
ノンレスポンダーn (%)	95 (81.2)	106 (45.1)
レスポンダーの割合の差（未調整）（95%信頼区間）(a)		36.1 (26.57, 45.61)
レスポンダーの割合の差（調整済み）（95%信頼区間）(b)		36.8 (27.26, 46.40)
p 値：調整済み(b)		<0.001
p 値：階層間の均一性(c)		0.201

(a) 未調整の割合の差（TAK-620 群-IAT 群）及び 95%信頼区間は、正規近似により算出した。
(b) Cochran-Mantel-Haenszel 法を用いて、移植の種類及びベースラインの血漿中 CMV DNA 量を調整した後の調整済みリスク差（TAK-620 群-IAT 群）、95%信頼区間及び p 値を算出し、均一性が満たされている場合に使用した。均一性が満たされない場合は、最小リスクウェイト法を用いた。両方の層別因子を有する被験者のデータのみを計算に含めた。
(c) 階層間の均一性の検定には、Breslow-Day 検定を用いた。階層間の均一性の p 値が有意であった場合のみ、層別割合の差を示した。
総括報告書 Table 14.2.3.1.1（5.3.5.1-2）から引用

3）試験治療 8 週後の CMV 血症消失及び感染症状コントロールの達成

8 週間の投与を完了し、Week 8 終了時に CMV 血症消失及び感染症状コントロールを達成した後、Week 12、16 及び 20 まで治療効果を維持した被験者をレスポンダーとした。各評価時点までに抗 CMV 薬の代替治療又は TAK-620 レスキュー療法を開始した被験者はノンレスポンダーとした。

無作為化集団における Week 8 終了時の CMV 血症消失及び感染症状コントロールの達成並びに Week 12、16 及び 20 までの治療効果の維持（8 週間の投与完了）を表 2.7.6.21-7 に示した。

Week 8 終了時に CMV 血症消失を達成した被験者は、いずれも感染症状コントロールも達成した。奏効率は Week 8 の試験治療終了時から Week 12 までに TAK-620 群で 54.9%から 22.6%、IAT 群で 18.8%から 5.1%に減少し、いずれの投与群においてもこの期間に治療効果が最も低下した。Week 16 まで治療効果を維持した割合は、TAK-620 群で 18.7%及び IAT 群で 5.1%であった。Week 20 まで治療効果を維持した割合は、TAK-620 群で 18.3%及び IAT 群で 4.3%であった。

表 2.7.6.21-7　Week 8 終了時の CMV 血症消失及び感染症状コントロールの達成並びに Week 12、16 及び 20 までの治療効果の維持（8 週間の投与完了）（無作為化集団）

	IAT 群 (N=117)	TAK-620 群 (N=235)
Week 8		
レスポンダーn (%)	22 (18.8)	129 (54.9)
ノンレスポンダーn (%)	95 (81.2)	106 (45.1)
レスポンダーの割合の差（未調整）（95%信頼区間）(a)		36.1 (26.57, 45.61)
レスポンダーの割合の差（調整済み）（95%信頼区間）(b)		36.8 (27.26, 46.40)
p 値：調整済み(b)		<0.001
p 値：階層間の均一性(c)		0.201
Week 12		
レスポンダーn (%)	6 (5.1)	53 (22.6)
ノンレスポンダーn (%)	111 (94.9)	182 (77.4)
レスポンダーの割合の差（未調整）（95%信頼区間）(a)		17.4 (10.75, 24.10)
レスポンダーの割合の差（調整済み）（95%信頼区間）(b)		17.8 (10.89, 24.77)
p 値：調整済み(b)		<0.001
p 値：階層間の均一性(c)		0.013
Week 16		
レスポンダーn (%)	6 (5.1)	44 (18.7)
ノンレスポンダーn (%)	111 (94.9)	191 (81.3)
レスポンダーの割合の差（未調整）（95%信頼区間）(a)		13.6 (7.20, 19.99)
レスポンダーの割合の差（調整済み）（95%信頼区間）(b)		13.9 (7.21, 20.56)
p 値：調整済み(b)		<0.001
p 値：階層間の均一性(c)		0.023
Week 20		
レスポンダーn (%)	5 (4.3)	43 (18.3)
ノンレスポンダーn (%)	112 (95.7)	192 (81.7)
レスポンダーの割合の差（未調整）（95%信頼区間）(a)		14.0 (7.87, 20.18)
レスポンダーの割合の差（調整済み）（95%信頼区間）(b)		14.2 (7.70, 20.75)
p 値：調整済み(b)		<0.001
p 値：階層間の均一性(c)		0.032

(a) 未調整の割合の差（TAK-620 群-IAT 群）及び 95%信頼区間は、正規近似により算出した。

(b) Cochran-Mantel-Haenszel 法を用いて、移植の種類及びベースラインの血漿中 CMV DNA 量を調整した後の調整済みリスク差（TAK-620 群-IAT 群）、95%信頼区間及び p 値を算出し、均一性が満たされている場合に使用した。均一性が満たされない場合は、最小リスクウェイト法を用いた。両方の層別因子を有する被験者のデータのみを計算に含めた。

(c) 階層間の均一性の検定には、Breslow-Day 検定を用いた。階層間の均一性の p 値が有意であった場合のみ、層別割合の差を示した。

総括報告書 Table 14.2.3.2.1（5.3.5.1-2）から引用

4）CMV 再発

CMV 再発は、CMV 血症消失が確認された後、5 日以上の間隔をあけて 2 回連続して、血漿中 CMV DNA 量（中央検査機関で測定）が定量下限以上と定義した。レスキュー療法又は代替治療の開始の有無を問わず、CMV 血症消失が確認された後の CMV DNA 測定結果をすべて評価に含めた。

本試験の最初の 8 週間の CMV 再発は、TAK-620 群で 17.9%及び IAT 群で 12.3%に認められた。Week 8 以降の追跡調査期の CMV 再発率は TAK-620 群で 38.6%及び IAT 群で 21.5%であり、TAK-620 群で高かったが、試験期間中に CMV 血症消失を達成した割合が TAK-620 群で高い（TAK-620 群：78.3%及び IAT 群：55.6%）ことも一因と考えられた。再発率は、免疫抑制期間中に潜伏ウイルスが再活性化する CMV 感染の特質を反映している。再発後の治療

再開の判断は、ウイルス量の上昇の程度若しくは持続性又は被験者の全身状態に左右されることが多い。

本試験で認められた再発の臨床的影響を評価するため、主要評価項目で Week 8 終了時の CMV 血症消失を達成した被験者の治療を要する再発について評価した。その結果、臨床的に意味のある再発率（Week 8 以降に再発し、抗 CMV 薬の代替治療を必要とした被験者の割合と定義）は、IAT 群と比較して、TAK-620 群で低かった（TAK-620 群：26.0%及び IAT 群：35.7%）。

5）全死亡率（死因を問わない）

試験期間中の全死亡率は、TAK-620 群で 11.5%及び IAT 群で 11.1%であり、投与群間で同程度であった。抗 CMV 薬の代替治療又は TAK-620 レスキュー療法開始時に打ち切りとした解析では、全死亡率は TAK-620 群で 6.8%及び 5.1%であった。

6）レスキュー療法として TAK-620 を投与された被験者のレスキュー療法開始後 8 週の CMV 血症消失

IAT 群のうち 22 例にレスキュー療法として TAK-620 が投与された。このうち 11 例（50.0%）がレスキュー療法開始後 8 週に CMV 血症消失を達成した。

（4）探索的評価項目

1）CMV 血症消失までの期間

試験期間中に CMV 血症消失を達成した割合は、TAK-620 群で 78.3%及び IAT 群で 55.6%であった。CMV 血症消失を達成しなかった被験者は、最後の CMV DNA 評価日又は抗 CMV 薬の代替治療開始日で打ち切りとした。

CMV 血症消失までの期間の中央値は、TAK-620 群で 17.0 日（範囲：5.0～114.0 日）及び IAT 群で 20.0 日（範囲：6.0～111.0 日）であった。Kaplan-Meier 推定値に基づく CMV 血症消失までの期間の中央値（95%信頼区間）は、TAK-620 群で 22.0 日（[21.0, 23.0]日）及び IAT 群で 29.0 日（[22.0, 35.0]日）であり、TAK-620 群で短かった（p=0.030）。

2.7.6.21.2.3 薬物動態の結果

TAK-620 群及び TAK-620 レスキュー群において、TAK-620 400 mg BID を 8 週間投与したときの投与後 2～4 時間の血漿中濃度は、いずれの時点でも同程度であり、平均値は 16.4～21.1 μg/mL であった。

TAK-620 の C_{trough} の幾何平均値は、TAK-620 群において Week 1、4 及び 8 でそれぞれ 5.86、5.17 及び 4.69 μg/mL、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 6.26、4.36 及び 3.55 μg/mL であった。%CV は 97.2%～197.9%の範囲で、いずれの時点及びいずれの投与群においても高かった。

主要評価項目及び主要な副次評価項目のロジスティック回帰分析の結果、C_{trough} の平均値と有効性の結果に負の相関（オッズ比：1 未満）が、統計学的な有意水準で認められたが（$p<0.05$）、オッズ比がすべて 1 に近いことから、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実施しても同様の結果がみられた。治験実施計画書に適合した対象集団を対象とした感度分析の結果についても同様であった。

2.7.6.21.2.4 安全性の結果

（1）曝露状況

曝露期間の平均値（標準偏差）は、TAK-620 群で 52.5（11.81）日及び IAT 群で 36.0（18.06）日であり、IAT 群と比較して TAK-620 群で約 50%長かった。

（2）有害事象

投与中の観察期間における TEAE[1]の概略を表 2.7.6.21-8 に示した。

TEAE の発現頻度は、TAK-620 群で 97.4%（228/234 例）及び IAT 群で 91.4%（106/116 例）であった。重篤な TEAE の発現頻度は TAK-620 群で 38.5%（90/234 例）及び IAT 群で 37.1%（43/116 例）、死亡に至った TEAE はそれぞれ 6.8%（16/234 例）及び 5.2%（6/116 例）であり、投与群間で同程度であった。

投与中止に至った TEAE の発現頻度は TAK-620 群で 13.2%（31/234 例）及び IAT 群で 31.9%（37/116 例）、試験治療との因果関係が否定できない投与中止に至った TEAE はそれぞれ 4.7%（11/234 例）及び 23.3%（27/116 例）であり、いずれも IAT 群で高かった。

試験治療との因果関係が否定できない TEAE の発現頻度は TAK-620 群で 60.3%（141/234 例）及び IAT 群で 49.1%（57/116 例）であり、TAK-620 群で高かったが、これは特に注目すべき有害事象として収集していた味覚不全によるものと考えられた。試験治療との因果関係が否定できない味覚不全の発現頻度は TAK-620 群で 35.9%（84/234 例）及び IAT 群で 0.9%（1/116 例）であった。投与中止に至った味覚不全は TAK-620 群の 2 例（0.9%）のみであった。

試験治療との因果関係が否定できない重篤な TEAE の発現頻度は、TAK-620 群で 5.1%（12/234 例）及び IAT 群で 14.7%（17/116 例）、試験治療との因果関係が否定できない高度の TEAE は、それぞれ 3.8%（9/234 例）及び 20.7%（24/116 例）であり、TAK-620 群の曝露期間がより長かったにもかかわらず、IAT 群で発現頻度が高かった。

器官別大分類「感染症および寄生虫症」の TEAE の発現頻度は TAK-620 群で 57.7%（135/234 例）及び IAT 群で 41.4%（48/116 例）、重篤な TEAE はそれぞれ 22.6%（53/234 例）及び 14.7%（17/116 例）であり、いずれも TAK-620 群で高かった。これは TAK-620 群の曝露期間が IAT 群と比較して長く、感染症が発現するまでの確認期間が長くなったことが関連していると考えられた。また、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 は、TAK-620 では有効性が示されていない一部のウイルス感染症（単純ヘルペス、帯状疱疹等）に対して有効であるためと考えられた。投与開始後 28 日以内の重篤な TEAE では、TAK-620 群で 11.1%（26/234 例）及び IAT 群で 9.5%（11/116 例）であり、投与群間で同程度であった。器官別大分類「感染症および寄生虫」に含まれる試験治療との因果関係が否定できない TEAE

[1] 投与中の観察期間及びレスキュー療法中の観察期間にみられた有害事象

は、TAK-620 群の胃腸炎 1 例及び IAT 群のウイルス性脳炎 1 例を除き、いずれも CMV に関連する事象（サイトメガロウイルス血症、サイトメガロウイルス感染、サイトメガロウイルス症候群及びサイトメガロウイルス感染再燃）であった。

IAT 群で最もよくみられた TEAE は好中球減少症であった。その発現頻度は TAK-620 群で 9.4%（22/234 例）及び IAT 群で 22.4%（26/116 例）であり、TAK-620 群で低かった。IAT 群では既知の副作用プロファイルと一致しており、主にガンシクロビル／バルガンシクロビル投与でみられた。TAK-620 群の好中球減少症の発現頻度は、ガンシクロビル／バルガンシクロビル投与〔33.9%（19/56 例）〕の約 1/4 であった。試験治療との因果関係が否定できない好中球減少症の発現頻度は、TAK-620 群で 1.7%（4/234 例）及びガンシクロビル／バルガンシクロビル投与で 25.0%（14/56 例）であり、TAK-620 群で大幅に低かった。

また、発熱性好中球減少症（TAK-620 群：0.9%及びガンシクロビル／バルガンシクロビル投与：7.1%）、白血球減少症（それぞれ 3.0%及び 12.5%）及び血小板減少症（それぞれ 4.7%及び 8.9%）の発現頻度も、ガンシクロビル／バルガンシクロビル投与と比較して TAK-620 群で低かった。

腎障害に関連する TEAE（MedDRA 高位語：腎不全および腎機能障害、腎不全合併症、腎機能検査、及び基本語：蛋白尿）の発現頻度は、ホスカルネット投与 31.9%（15/47 例）に対し、TAK-620 群では約 1/2 の 15.8%（37/234 例）であった。試験治療との因果関係が否定できない腎障害に関連する TEAE の発現頻度は、TAK-620 群で 2.1%（5/234 例）及びホスカルネット投与で 27.7%（13/47 例）であり、より顕著な差がみられた。

以上より、TAK-620 は骨髄抑制及び腎毒性を引き起こすリスクは低いと考えられた。

TAK-620 レスキュー群の安全性プロファイルは、TAK-620 群の安全性プロファイルと同様であった。

表 2.7.6.21-8　投与中の観察期間における TEAE の概略（安全性データの解析対象集団）

	TAK-620 群	IAT 群	IAT の種類			
			ガンシクロビル／バルガンシクロビル	ホスカルネット	Cidofovir	2 種類
	(N=234)	(N=116)	(N=56)	(N=47)	(N=6)	(N=7)
TEAE	228 (97.4)	106 (91.4)	51 (91.1)	43 (91.5)	5 (83.3)	7 (100.0)
試験治療との因果関係が否定できない TEAE	141 (60.3)	57 (49.1)	23 (41.1)	29 (61.7)	2 (33.3)	3 (42.9)
重篤な TEAE	90 (38.5)	43 (37.1)	21 (37.5)	20 (42.6)	2 (33.3)	0
試験治療との因果関係が否定できない重篤な TEAE	12 (5.1)	17 (14.7)	7 (12.5)	9 (19.1)	1 (16.7)	0
高度の TEAE	75 (32.1)	44 (37.9)	22 (39.3)	19 (40.4)	2 (33.3)	1 (14.3)
試験治療との因果関係が否定できない高度の TEAE	9 (3.8)	24 (20.7)	15 (26.8)	8 (17.0)	1 (16.7)	0
投与中止に至った TEAE	31 (13.2)	37 (31.9)	18 (32.1)	17 (36.2)	2 (33.3)	0
試験治療との因果関係が否定できない投与中止に至った TEAE	11 (4.7)	27 (23.3)	15 (26.8)	11 (23.4)	1 (16.7)	0
投与中止に至った重篤な TEAE	20 (8.5)	17 (14.7)	6 (10.7)	10 (21.3)	1 (16.7)	0
試験治療との因果関係が否定できない投与中止に至った重篤な TEAE	5 (2.1)	9 (7.8)	3 (5.4)	6 (12.8)	0	0

表 2.7.6.21-8　投与中の観察期間における TEAE の概略（安全性データの解析対象集団）（続き）

	TAK-620 群	IAT 群	IAT の種類			
			ガンシクロビル／バルガンシクロビル	ホスカルネット	Cidofovir	2 種類
	(N=234)	(N=116)	(N=56)	(N=47)	(N=6)	(N=7)
試験中止に至った TEAE	17 (7.3)	9 (7.8)	4 (7.1)	5 (10.6)	0	0
試験治療との因果関係が否定できない試験中止に至った TEAE	3 (1.3)	2 (1.7)	2 (3.6)	0	0	0
死亡に至った TEAE	16 (6.8)	6 (5.2)	2 (3.6)	4 (8.5)	0	0
試験治療との因果関係が否定できない死亡に至った TEAE	1 (0.4)	1 (0.9)	1 (1.8)	0	0	0
特に注目すべき TEAE(a)	187 (79.9)	74 (63.8)	39 (69.6)	29 (61.7)	2 (33.3)	4 (57.1)
試験治療との因果関係が否定できない特に注目すべき TEAE	127 (54.3)	34 (29.3)	20 (35.7)	12 (25.5)	1 (16.7)	1 (14.3)

例数（%）

(a)　移植片拒絶反応、移植片対宿主病、免疫抑制剤濃度増加、侵襲性真菌症、細菌性感染症及びウイルス性感染症、悪心、嘔吐及び下痢、好中球減少症、味覚障害、組織侵襲性 CMV 感染症／CMV 症候群

総括報告書 Table 14.3.1.1.1（5.3.5.1-2）から引用

（3）死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

1）死亡

死亡に至った有害事象の発現症例一覧を表 2.7.6.21-9 に示した。

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

TAK-620 との因果関係が否定できない死亡に至った有害事象の詳細を 2.7.6 補遺に示した。

表 2.7.6.21-9　死亡に至った有害事象一覧（安全性データの解析対象集団）

被験者番号 性別・年齢 人種	有害事象名 ［基本語］	発現時期 発現から死亡までの期間 （日）	TEAE=はい／いいえ	程度	試験治療との因果関係 （試験治療に対する処置）	試験治療の最終投与日
TAK-620 群（試験治療開始前）						
[redacted] 男性・3[redacted]歳 —	再発ホジキン病	Day -3 97	いいえ	高度	関連なし （投与量変更せず）	Day 58
TAK-620 群（投与中の観察期間）						
[redacted] 女性・7[redacted]歳 白人	急性移植片対宿主病	Day 47 13	はい	高度	関連なし （投与量変更せず）	Day 54
[redacted] 男性・2[redacted]歳 白人	白血病再発	Day 41 64	はい	高度	関連なし （投与量変更せず）	Day 39
[redacted] 男性・6[redacted]歳 白人	低酸素症	Day 7 9	はい	高度	関連なし （投与中止）	Day 12

表 2.7.6.21-9　死亡に至った有害事象一覧（安全性データの解析対象集団）（続き）

被験者番号 性別・年齢 人種	有害事象名 ［基本語］	発現時期 発現から死亡までの期間 （日）	TEAE=はい／いいえ	程度	試験治療との因果関係 （試験治療に対する処置）	試験治療の最終投与日
[redacted] 男性・6[redacted]歳 黒人又はアフリカ系アメリカ人	心停止	Day 48 1	はい	高度	関連なし （投与量変更せず）	Day 47
[redacted] 男性・3[redacted]歳 白人	再発急性リンパ性白血病	Day 43 1	はい	高度	関連なし （投与中止）	Day 40
[redacted] 男性・6[redacted]歳 白人	深部静脈血栓症	Day 2 2	はい	高度	関連なし （投与量変更せず）	Day 2
[redacted] 男性・7[redacted]歳 白人	呼吸不全	Day 17 78	はい	高度	関連なし （投与量変更せず）	Day 58
[redacted] 女性・5[redacted]歳 白人	多臓器機能不全症候群	Day 21 34	はい	高度	関連なし （該当せず）	Day 17
[redacted] 女性・6[redacted]歳 白人	サイトメガロウイルス性大腸炎	Day 36 20	はい	高度	関連なし （投与量変更せず）	Day 54
[redacted] 男性・5[redacted]歳 白人	薬物相互作用	Day 7 1	はい	高度	関連あり （該当せず）	Day 4
[redacted] 女性・6[redacted]歳 白人	サイトメガロウイルス症候群	Day 8 16	はい	高度	関連なし （該当せず）	Day 8
	呼吸困難	Day 11 13	いいえ	高度	関連なし （該当せず）	
[redacted] 女性・4[redacted]歳 白人	全身健康状態悪化	Day 29 7	はい	高度	関連なし （投与中止）	Day 29
[redacted] 女性・5[redacted]歳 白人	肺塞栓症	Day 13 3	はい	高度	関連なし （投与中止）	Day 14
[redacted] 男性・6[redacted]歳 白人	呼吸不全	Day 16 11	はい	高度	関連なし （投与中止）	Day 17
[redacted] 女性・6[redacted]歳 白人	再発急性骨髄性白血病	Day 38 29	はい	高度	関連なし （投与量変更せず）	Day 56
[redacted] 男性・4[redacted]歳 白人	敗血症性ショック	Day 22 6	はい	高度	関連なし （投与中止）	Day 22
TAK-620 群（試験治療の最終投与後 7 日超）						
[redacted] 女性・6[redacted]歳 白人	多臓器機能不全症候群	Day 15 11	いいえ	高度	関連なし （該当せず）	Day 11
[redacted] 女性・3[redacted]歳 白人	多臓器機能不全症候群	Day 95 12	いいえ	高度	関連なし （該当せず）	Day 57

表 2.7.6.21-9　死亡に至った有害事象一覧（安全性データの解析対象集団）（続き）

被験者番号 性別・年齢 人種	有害事象名 ［基本語］	発現時期 発現から死亡までの期間（日）	TEAE=はい／いいえ	程度	試験治療との因果関係（試験治療に対する処置）	試験治療の最終投与日
[redacted] 男性・5[redacted]歳 白人	ウイルス性気道感染	Day 91 26	いいえ	高度	関連なし（該当せず）	Day 56
[redacted] 女性・5[redacted]歳 白人	心筋梗塞	Day 46 1	いいえ	高度	関連なし（該当せず）	Day 11
[redacted] 女性・6[redacted]歳 白人	サイトメガロウイルス性脳炎	Day 101 77	いいえ	高度	関連なし（該当せず）	Day 59
[redacted] 男性・3[redacted]歳 その他	敗血症	Day 105 3	いいえ	高度	関連なし（該当せず）	Day 56
[redacted] 男性・5[redacted]歳 その他	再発びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	Day 72 6	いいえ	高度	関連なし（該当せず）	Day 48
[redacted] 女性・6[redacted]歳 白人	サイトメガロウイルス性脳炎	Day 128 55	いいえ	高度	関連なし（該当せず）	Day 57
[redacted] 女性・6[redacted]歳 白人	気道感染	Day 95 31	いいえ	高度	関連なし（投与量変更せず）	Day 57
[redacted] 男性・2[redacted]歳 白人	静脈血栓症	Day 97 27	いいえ	高度	関連なし（該当せず）	Day 56
IAT 群（投与中の観察期間）						
[redacted] 女性・6[redacted]歳 白人	白血病再発	Day 15 11	はい	高度	関連なし（投与中止）	Day 16
[redacted] 女性・6[redacted]歳 白人	サイトメガロウイルス性脳炎	Day 19 45	はい	高度	関連なし（投与中止）	Day 21
[redacted] 男性・6[redacted]歳 白人	呼吸不全	Day 12 6	はい	中等度	関連なし（投与量変更せず）	Day 16
[redacted] 男性・6[redacted]歳 白人	急性呼吸窮迫症候群	Day 11 22	はい	高度	関連なし（投与量変更せず）	Day 13
[redacted] 女性・2[redacted]歳 白人	発熱性好中球減少症(a)	Day 55 19	はい	高度	関連あり（該当せず）	Day 48
	肺炎(a)	Day 61 13	いいえ	高度	関連あり（該当せず）	
	結核(a)	Day 63 11	いいえ	高度	関連あり（該当せず）	
[redacted] 男性・4[redacted]歳 白人	再発急性骨髄性白血病	Day 6 8	はい	高度	関連なし（投与中止）	Day 11

表 2.7.6.21-9　死亡に至った有害事象一覧（安全性データの解析対象集団）（続き）

被験者番号 性別・年齢 人種	有害事象名 ［基本語］	発現時期 発現から死亡までの期間（日）	TEAE=はい／いいえ	程度	試験治療との因果関係（試験治療に対する処置）	試験治療の最終投与日
IAT 群（試験治療の最終投与後 7 日超）						
[redacted] 男性・4[redacted]歳 白人	急性呼吸窮迫症候群	Day 69 21	いいえ	高度	関連なし（該当せず）	Day 56
[redacted] 男性・5[redacted]歳 白人	真菌性肺炎	Day 71 9	いいえ	高度	関連なし（該当せず）	Day 55
	RS ウイルス肺炎	Day 71 9	いいえ	高度	関連なし（該当せず）	
[redacted] 女性・7[redacted]歳 黒人又はアフリカ系アメリカ人	サイトメガロウイルス性肺炎	Day 16 23	いいえ	高度	関連なし（該当せず）	Day 8
[redacted] 女性・7[redacted]歳 白人	サイトメガロウイルス性腸炎	Day 19 154	いいえ	高度	関連なし（該当せず）	Day 6
[redacted] 男性・6[redacted]歳 アジア人	移植後リンパ増殖性障害	Day 141 46	いいえ	高度	関連なし（該当せず）	Day 17
[redacted] 女性・5[redacted]歳 その他	好中球減少性敗血症	Day 93 1	いいえ	高度	関連なし（該当せず）	Day 30
IAT 群（TAK-620 レスキュー療法開始後）						
[redacted] 女性・5[redacted]歳 白人	サイトメガロウイルス性脳炎	Day 38(b) 69(b)	はい	高度	関連なし（投与量変更せず）	IAT：Day 34 TAK-620（レスキュー療法）：Day 57

MedDRA/J Ver.23.0

(a) [redacted]は、投与中の観察期間（発熱性好中球数減少症）及び試験治療の最終投与後 7 日超の追跡調査期間（肺炎及び結核）の両方で死亡に至った TEAE がみられた。肺炎及び結核は治験担当医師により発熱性好中球数減少症に起因すると判断された。

(b)　レスキュー期の Day 3 に発現し、Day 71 に死亡した。

総括報告書 Table 43、Listing 16.2.7.2（5.3.5.1-2）から引用

2）その他の重篤な有害事象

投与中の観察期間における重篤な TEAE の発現頻度は TAK-620 群で 38.5%（90/234 例）及び IAT 群で 37.1%（43/116 例）、試験治療との因果関係が否定できない重篤な TEAE はそれぞれ 5.1%（12/234 例）及び 14.7%（17/116 例）であった。TAK-620 群の曝露期間が IAT 群より長期にもかかわらず、重篤な TEAE 発現頻度は同程度であり、試験治療との因果関係が否定できない重篤な TEAE の発現頻度は IAT 群で高かった。

試験治療との因果関係が否定できない重篤な TEAE 及び試験治療との因果関係が否定できない重篤な TEAE 発現症例一覧を表 2.7.6.21-10 及び表 2.7.6.21-11 に示した。また、TAK-620 との因果関係が否定できない重篤な TEAE の詳細を 2.7.6 補遺に示した。

表 2.7.6.21-10　投与中の観察期間における試験治療との因果関係が否定できない重篤な TEAE
（安全性データの解析対象集団）

	TAK-620 群	IAT 群	IAT の種類			
			ガンシクロビル／バルガンシクロビル	ホスカルネット	Cidofovir	2 種類
器官別大分類 基本語	(N=234)	(N=116)	(N=56)	(N=47)	(N=6)	(N=7)
全体	12 (5.1)	17 (14.7)	7 (12.5)	9 (19.1)	1 (16.7)	0
血液およびリンパ系障害	0	6 (5.2)	6 (10.7)	0	0	0
発熱性好中球減少症	0	4 (3.4)	4 (7.1)	0	0	0
好中球減少症	0	2 (1.7)	2 (3.6)	0	0	0
胃腸障害	1 (0.4)	3 (2.6)	0	2 (4.3)	1 (16.7)	0
悪心	1 (0.4)	2 (1.7)	0	2 (4.3)	0	0
嘔吐	1 (0.4)	2 (1.7)	0	1 (2.1)	1 (16.7)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (1.3)	1 (0.9)	0	1 (2.1)	0	0
薬物相互作用	1 (0.4)	0	0	0	0	0
発熱	1 (0.4)	1 (0.9)	0	1 (2.1)	0	0
治療不成功	1 (0.4)	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	1 (0.4)	0	0	0	0	0
肝不全	1 (0.4)	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	4 (1.7)	1 (0.9)	1 (1.8)	0	0	0
サイトメガロウイルス感染	1 (0.4)	0	0	0	0	0
サイトメガロウイルス症候群	1 (0.4)	0	0	0	0	0
サイトメガロウイルス血症	2 (0.9)	0	0	0	0	0
ウイルス性脳炎	0	1 (0.9)	1 (0.8)	0	0	0
胃腸炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0
臨床検査	2 (0.9)	1 (0.9)	0	1 (2.1)	0	0
全身健康状態異常	0	1 (0.9)	0	1 (2.1)	0	0
肝酵素上昇	1 (0.4)	0	0	0	0	0
免疫抑制剤濃度増加	1 (0.4)	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	0	1 (0.9)	0	0	1 (16.7)	0
低カリウム血症	0	1 (0.9)	0	0	1 (16.7)	0
腎および尿路障害	3 (1.3)	5 (4.3)	0	5 (10.6)	0	0
急性腎障害	3 (1.3)	4 (3.4)	0	4 (8.5)	0	0
腎機能障害	0	1 (0.9)	0	1 (2.1)	0	0

例数（%）
MedDRA/J Ver.23.0
総括報告書 Table 14.3.1.8.1（5.3.5.1-2）から引用

表 2.7.6.21-11　投与中の観察期間における試験治療との因果関係が否定できない重篤な TEAE 一覧（安全性データの解析対象集団）

被験者番号 性別・年齢 人種	有害事象名 ［基本語］	発現時期 発現から回復までの期間（日）	程度	転帰	試験治療に対する処置
TAK-620 群					
[redacted] 男性・6[redacted] 歳 白人	急性腎障害	Day 5 8	中等度	回復	投与量変更せず
[redacted] 男性・6[redacted] 歳 白人	胃腸炎	Day 16 12	高度	回復	投与中断
	急性腎障害	Day 16 12	高度	回復	投与中断
[redacted] 男性・5[redacted] 歳 黒人又はアフリカ系アメリカ人	悪心	Day 36 3	高度	回復	投与中止
	嘔吐	Day 36 5	高度	回復	投与中止
[redacted] 女性・3[redacted] 歳 白人	免疫抑制剤濃度増加	Day 14 8	中等度	回復	投与量変更せず
[redacted] 女性・4[redacted] 歳 黒人又はアフリカ系アメリカ人	サイトメガロウイルス血症	Day 50 継続中	高度	未回復	投与中止
	発熱	Day 50 15	高度	回復	投与中止
	サイトメガロウイルス症候群	Day 50 15	高度	回復	投与中止
[redacted] 女性・7[redacted] 歳 白人	肝酵素上昇	Day 45 29	軽度	回復	投与中止
[redacted] 女性・5[redacted] 歳 白人	肝不全	Day 17 継続中	高度	未回復	投与中止
[redacted] 男性・5[redacted] 歳 白人	薬物相互作用	Day 7 1	高度	死亡	該当せず
[redacted] 男性・3[redacted] 歳 白人	治療不成功	Day 49 継続中	中等度	未回復	投与量変更せず
[redacted] 男性・5[redacted] 歳 白人	サイトメガロウイルス血症	Day 57 10	中等度	回復	該当せず
[redacted] 女性・2[redacted] 歳 白人	サイトメガロウイルス感染	Day 42 35	中等度	回復	投与中止
[redacted] 女性・5[redacted] 歳 白人	急性腎障害	Day 8 15	高度	回復	投与量変更せず
IAT 群					
[redacted] 男性・5[redacted] 歳 白人	発熱性好中球減少症	Day 19 4	中等度	回復	該当せず
[redacted] 女性・4[redacted] 歳 黒人又はアフリカ系アメリカ人	悪心	Day 34 10	中等度	回復	投与量変更せず
	嘔吐	Day 34 10	中等度	回復	投与量変更せず

表 2.7.6.21-11　投与中の観察期間における試験治療との因果関係が否定できない重篤な TEAE 一覧（安全性データの解析対象集団）（続き）

被験者番号 性別・年齢 人種	有害事象名 ［基本語］	発現時期 発現から回復までの期間（日）	程度	転帰	試験治療に対する処置
[redacted] 男性・4[redacted]歳 黒人又はアフリカ系アメリカ人	急性腎障害	Day 12 68	中等度	回復	投与中止
[redacted] 男性・6[redacted]歳 白人	急性腎障害	Day 12 28	中等度	回復	投与中止
[redacted] 男性・6[redacted]歳 白人	急性腎障害	Day 20 68	高度	回復	投与中止
[redacted] 男性・5[redacted]歳 黒人又はアフリカ系アメリカ人	悪心	Day 14 6	中等度	回復	投与中止
[redacted] 男性・6[redacted]歳 黒人又はアフリカ系アメリカ人	急性腎障害	Day 14 15	高度	回復	投与中止
[redacted] 男性・6[redacted]歳 白人	好中球減少症	Day 15 10	高度	回復	投与中止
[redacted] 女性・2[redacted]歳 白人	発熱	Day 13 21	中等度	回復	投与量変更せず
[redacted] 男性・6[redacted]歳 白人	低カリウム血症	Day 3 10	中等度	回復	投与量変更せず
	嘔吐	Day 8 2	中等度	回復	投与量変更せず
[redacted] 男性・5[redacted]歳 アジア人	腎機能障害	Day 36 3	中等度	回復	投与中止
[redacted] 女性・5[redacted]歳 白人	ウイルス性脳炎	Day 9 27	高度	回復	投与中止
[redacted] 女性・2[redacted]歳 白人	発熱性好中球減少症	Day 55 19	高度	死亡	該当せず
[redacted] 女性・5[redacted]歳 白人	全身健康状態異常	Day 22 継続中	高度	未回復	投与量変更せず
[redacted] 女性・4[redacted]歳 白人	発熱性好中球減少症	Day 17 8	高度	回復	該当せず
[redacted] 女性・3[redacted]歳 白人	発熱性好中球減少症	Day 10 7	高度	回復	投与量変更せず
[redacted] 男性・6[redacted]歳 白人	好中球減少症	Day 3 26	中等度	回復	投与中止

MedDRA/J Ver.23.0
総括報告書 Listing 16.2.7.3（5.3.5.1-2）から引用

3）中止に至った有害事象

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

4）特に注目すべき有害事象

① 味覚障害

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

投与中の観察期間における味覚障害の TEAE の発現頻度は、TAK-620 群で 46.2%（108/234 例）及び IAT 群で 4.3%（5/116 例）、試験治療との因果関係が否定できない味覚障害の TEAE はそれぞれ 44.0%（103/234 例）及び 1.7%（2/116 例）であった。試験治療又はレスキュー療法として TAK-620 を投与中に味覚障害を発現した被験者 119 例中 44 例（37.0%）が投与中に回復し、回復するまでの期間の中央値は 43 日（範囲：7～59 日）であり、Kaplan-Meier 推定値は 58 日であった。TAK-620 の投与終了時に味覚障害が継続していた 75 例中 67 例（89.3%）が回復し、投与中止後、味覚障害が回復するまでの期間の中央値は 6 日であり、Kaplan-Meier 推定値（95%信頼区間）は 7 日（[4, 8]日）であった。

② 悪心、嘔吐及び下痢

特に注目すべき有害事象の悪心、嘔吐及び下痢は、MedDRA 基本語で悪心、嘔吐及び下痢に該当する有害事象とした。

投与中の観察期間における悪心、嘔吐及び下痢の TEAE の発現頻度は TAK-620 群で 33.3%（78/234 例）及び IAT 群で 37.9%（44/116 例）、試験治療との因果関係が否定できない悪心、嘔吐及び下痢の TEAE はそれぞれ 12.8%（30/234 例）及び 11.2%（13/116 例）であり、投与群間で同程度であった。

③ 免疫抑制剤濃度増加

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

投与中の観察期間における免疫抑制剤濃度増加の TEAE の発現頻度は、TAK-620 群で 9.0%（21/234 例）及び IAT 群で 0.9%（1/116 例）であった。試験治療との因果関係が否定できない免疫抑制剤濃度増加の TEAE はそれぞれ 6.0%（14/234 例）及び 0%であった。

④ 好中球減少症

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

投与中の観察期間における好中球減少症の TEAE の発現頻度は、TAK-620 群で 10.3%（24/234 例）及び IAT 群で 25.9%（30/116 例）であり、TAK-620 群で低かった。IAT の種類別では、ガンシクロビル／バルガンシクロビル投与で 39.3%（22/56 例）及びホスカルネット

投与で 17.0%（8/47 例）であった。試験治療との因果関係が否定できない好中球減少症の TEAE は TAK-620 群で 1.7%（4/234 例）、ガンシクロビル／バルガンシクロビル投与で 32.1%（18/56 例）及びホスカルネット投与で 4.3%（2/47 例）であった。

⑤ 組織侵襲性 CMV 感染症／CMV 症候群

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

投与中の観察期間における組織侵襲性 CMV 感染症／CMV 症候群の TEAE の発現頻度は TAK-620 群で 3.4%（8/234 例）及び IAT 群で 3.4%（4/116 例）であった。試験治療との因果関係が否定できない組織侵襲性 CMV 感染症／CMV 症候群の TEAE はそれぞれ 0.4%（1/234 例）及び 0%であった。

⑥ 侵襲性真菌症、細菌性感染症及びウイルス性感染症

特に注目すべき有害事象の侵襲性真菌症、細菌性感染症及びウイルス性感染症は、以下に示した MedDRA 基本語に該当する有害事象とした。

特に注目すべき有害事象	MedDRA 基本語
侵襲性真菌症、細菌性感染症及びウイルス性感染症	アスペルギルス感染、菌血症、バクテロイデス性菌血症、BK ウイルス感染、気管支肺アスペルギルス症、カンジダ感染、カンジダ性肺炎、中枢神経系感染、脳トキソプラズマ症、クロストリジウム性菌血症、クロストリジウム性大腸炎、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、クロストリジウム・ディフィシレ感染、中枢神経系脳室炎、コロナウイルス感染、コリネバクテリウム性菌血症、コリネバクテリウム感染、クレブシエラ膀胱炎、ウイルス性膀胱炎、サイトメガロウイルス性脳炎、ウイルス性脳炎、心内膜炎、エンテロバクター感染、腸球菌性菌血症、腸球菌感染、腸球菌性敗血症、エプスタイン・バーウイルス血症、エプスタイン・バーウイルス感染、エプスタイン・バーウイルス感染再燃、大腸菌性菌血症、大腸菌感染、大腸菌性敗血症、真菌感染、帯状疱疹、帯状疱疹性髄膜脳炎、ヒトポリオーマウイルス感染、クレブシエラ性菌血症、ウイルス性下気道感染、エンテロウイルス性髄膜炎、メタニューモウイルス感染、マイコバクテリウム・ケロナエ感染、好中球減少性敗血症、食道カンジダ症、眼帯状疱疹、パルボウイルス B19 感染、ニューモシスチス・イロベチイ感染、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、肺炎、細菌性肺炎、クリプトコッカス性肺炎、サイトメガロウイルス性肺炎、真菌性肺炎、ヘモフィルス性肺炎、マイコプラズマ性肺炎、シュードモナス性肺炎、RS ウイルス肺炎、シュードモナス性菌血症、シュードモナス性敗血症、シュードモナス感染、肺ノカルジア症、肺結核、スコプラリオプシス感染、ブドウ球菌性化膿性関節炎、敗血症性ショック、真菌性副鼻腔炎、ブドウ球菌性菌血症、ブドウ球菌感染、ブドウ球菌性骨髄炎、ステノトロフォモナス感染、レンサ球菌性菌血症、レンサ球菌感染、全身性カンジダ、結核、尿路カンジダ症、真菌性尿路感染、水痘帯状疱疹ウイルス感染、ウイルス性出血性膀胱炎

投与中の観察期間における侵襲性真菌症、細菌性感染症及びウイルス性感染症の TEAE の発現頻度は、TAK-620 群で 23.5%（55/234 例）及び IAT 群で 19.0%（22/116 例）であった。

試験治療との因果関係が否定できない侵襲性真菌症、細菌性感染症及びウイルス性感染症のTEAEはそれぞれ0%及び0.9%（1/116例）であった。

⑦ 移植片対宿主病

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

投与中の観察期間における移植片対宿主病のTEAEの発現頻度は、TAK-620群で9.0%（21/234例）及びIAT群で4.3%（5/116例）であった。試験治療との因果関係が否定できない移植片対宿主病のTEAEはそれぞれ0.9%（2/234例）及び0%であった。

⑧ 移植片拒絶反応

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

投与中の観察期間における移植片拒絶反応のTEAEの発現頻度は、TAK-620群で3.4%（8/234例）及びIAT群で2.6%（3/116例）であった。いずれも試験治療との因果関係は否定された。

（4）臨床検査値、バイタルサイン及び心電図

臨床検査値について、投与中の観察期間における好中球減少症（低GradeからGrade 3又は4へ移行）の発現頻度は、TAK-620群で8.0%（17/234例）及びガンシクロビル／バルガンシクロビル投与で29.4%（15/56例）であり、好中球減少に関連する有害事象の発現状況を裏付けるものであった。また、クレアチニン増加（低GradeからGrade 3又は4へ移行）の発現頻度は、TAK-620群で2.7%（6/234例）及びホスカルネット投与で4.9%（2/47例）であり、腎障害に関連する有害事象の発現状況と同様の結果が得られた。

TAK-620は、バイタルサイン及び心電図パラメータに臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。

2.7.6.21.3 結論

TAK-620 400 mg BID投与は、既存の抗CMV治療に難治性を示した（抵抗性の有無は問わない）移植後のCMV感染／感染症に対して有効性、忍容性及び利便性に優れた経口治療法であることが示された。これはTAK-620が良好な安全性プロファイルを有し、既存の抗CMV薬にみられる治療を制限すべき安全性の懸念がなく、既存の薬剤に耐性を有するCMV株に対しても活性を維持する新規の作用機序を有するためであると考えられた。

2.7.6.22 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）

2.7.6.22.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.22-1 に示した。

表 2.7.6.22-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
治験の課題	A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, active controlled study to assess the efficacy and safety of maribavir compared to valganciclovir for the treatment of cytomegalovirus (CMV) infection in hematopoietic stem cell transplant recipients
試験の目的	〔主目的〕 · HSCT レシピエントにおける無症候性 CMV 感染を対象として、Week 8 終了時の CMV 血症消失について、maribavir（以下、TAK-620）とバルガンシクロビルの有効性を比較する。 〔主要な副目的〕 · Week 8 終了時に達成した CMV 血症消失の Week 16（投与後 8 週間）までの治療効果の維持について、TAK-620 とバルガンシクロビルの有効性を比較する。 〔副目的〕 · HSCT レシピエントにおける無症候性 CMV 感染を対象として、8 週間の投与完了後の CMV 血症消失について、TAK-620 とバルガンシクロビルの有効性を比較する。 · 8 週間の投与完了後に達成した CMV 血症消失の Week 12（投与後 4 週間）、Week 16（投与後 8 週間）、Week 20（投与後 12 週間）までの治療効果の維持について、TAK-620 とバルガンシクロビルの有効性を比較する。 · Week 8 終了時に達成した CMV 血症消失の Week 12（投与後 4 週間）及び Week 20（投与後 12 週間）までの治療効果の維持を評価する。 · 試験開始後 8 週間、追跡調査期の 12 週間及び試験期間中の CMV 再発率を評価する。 · 投与中及び投与終了後の CMV 再発率を評価する。 · 投与中の Grade 3 又は 4 の好中球減少症（好中球絶対数がそれぞれ 1,000 /mm^3 未満又は 500 /mm^3 未満）の発現率を評価する。 · TAK-620 の安全性及び忍容性をバルガンシクロビルと比較して評価する。 · TAK-620 の薬物動態を検討する。
試験デザイン	本試験は第 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。ベースライン時に組織侵襲性 CMV 感染症を有していない無症候性 CMV 感染を有する HSCT 被験者を対象とした。最長 2 週間のスクリーニング期、8 週間の投与期及び 12 週間の追跡調査期で構成された。最長 22 週間の試験期間中に最大 19 回の来院を必要とした。 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（適格性判定時のクレアチニンクリアランスに基づき、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 qPCR 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

表 2.7.6.22-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
試験デザイン（続き）	COVID-19 の公衆衛生上の緊急事態の間、国や地域の法規制を遵守して、電話（有害事象の収集及びモニタリング）、ビデオ通話（医師によるオンライン診療、遠隔医療）又は治験実施医療機関スタッフが被験者の自宅を訪問することにより遠隔診療を実施することを許容した。在宅医療訪問の場合、臨床検査検体は、治験責任医師が指名した、資格を有し、権限を与えられた者が、被験者の自宅を訪問して採取した。 Week 8 より前に治験薬投与を中止した被験者は、継続可能な範囲内で、Week 8 に規定された投与終了時の検査及び手順を実施することとした。これらの被験者は、投与期の残りの週 1 回の来院は修正された治験実施スケジュール、12 週間の追跡調査期は通常の治験実施スケジュールに従い実施することとした（同意撤回例を除く）。 追跡調査期では、最初の 4 週間は 1 週間に 1 回、次の 8 週間は 2 週間に 1 回の頻度で CMV 検査及び安全性評価を実施した。
対象	1. 対象 HSCT 患者における無症候性 CMV 感染 2. 主な選択基準 (1)　同意取得時の年齢が 16 歳以上である者 (2)　HSCT レシピエント (3)　無症候性 CMV 感染（1 日以上の間隔をあけて 2 回連続した評価で CMV DNA スクリーニング値が全血で 1,365 IU/mL 以上 273,000 IU/mL 以下又は血漿で 455 IU/mL 以上 91,000 IU/mL 以下）が治験実施医療機関又は中央検査機関の qPCR 又は同等の定量的 CMV DNA 検査結果により確認されている。いずれも無作為化前 14 日以内の検体で、そのうち 1 つは 5 日以内の検体である必要があり、2 回の検査は同じ検査室及び同じ試料（全血又は血漿）で実施する。無症候性 CMV 感染は、治験担当医師の評価で組織侵襲性 CMV 感染症を有していない感染と定義する。 CMV DNA 量が血漿で 455 IU/mL 以上 910 IU/mL 未満又は全血で 1,365 IU/mL 以上 2,730 IU/mL 未満の被験者は、高リスクの CMV 感染に関する以下の基準のうち 1 つ以上満たす者 · HLA 型の A 座、B 座、DR 座のいずれか 1 つで不一致があるドナー（同胞ドナー） · ハプロ同一ドナー · HLA 型の A 座、B 座、C 座、DRB1 座のいずれか 1 つで不一致がある非血縁者ドナー · 幹細胞源として臍帯血を使用した者 · 生体外 T 細胞除去移植片を使用した者 · Grade 2 以上の移植片対宿主病であり、全身性コルチコステロイド（プレドニゾン 1 mg/kg/日以上又は同量の他のコルチコステロイド）の使用を必要とする者 (4)　現在の CMV 感染が HSCT 後の CMV 血症の初発のエピソードであり、原発性又は再活性化のいずれであるかを問わず、治験担当医師が治療を要すると判断する者 (5)　治験担当医師がバルガンシクロビルによる治療が可能であると判断する者 (6)　スクリーニング検査で、以下の検査結果（中央検査機関又は治験実施医療機関）を有する者 · 好中球絶対数が 1,000/mm^3（1.0×10^9/L）以上 · 血小板数が 25,000/mm^3（25×10^9/L）以上 · ヘモグロビンが 8 g/dL 以上 · 推定クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 以上 (7)　錠剤を飲み込むことができる者 (8)　8 週間以上の生存が見込まれる者 (9)　体重が 40 kg 以上である者

表 2.7.6.22-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象（続き）	3. 主な除外基準 (1) スクリーニング及び無作為化時（Visit 2/Day 0）に治験担当医師が組織侵襲性 CMV 感染症を有すると判断する者 (2) 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 に対する耐性遺伝子型が文書により確認されている CMV 感染を有する者 (3) 再発性 CMV 感染を発症した者（移植後に少なくとも 1 回 CMV 感染が記録されており、CMV DNA 量が定量下限未満であった期間が少なくとも 2 週間ある場合に新規の CMV 感染を発症したと定義する）。今回の感染と前回の感染の間に抗 CMV 薬の投与が中止されている必要がある。 (4) 治験薬の投与開始時に CMV 以外の疾患に対してガンシクロビル、バルガンシクロビル、ホスカルネット又は cidofovir の投与が必要又は CMV 感染に対して TAK-620 の併用が必要である者 (5) 治験薬の投与開始時にレフルノミド、レテルモビル、artesunate を投与中の者。レフルノミドを投与中の被験者は Visit 2/ Day 0 の無作為化及び治験薬の初回投与の少なくとも 14 日前、レテルモビルを投与中の被験者は治験薬の初回投与の 3 日前、artesunate を投与中の被験者は治験薬の初回投与前までに中止する。 (6) 現在の CMV 感染に対し抗 CMV 薬（ガンシクロビル、バルガンシクロビル、ホスカルネット、レテルモビル）による治療を 72 時間以上受けた者 (7) 治験薬又はその賦形剤に対する過敏症を有する者 (8) 治験薬の初回投与前 24 時間以内に、経口投与を妨げる高度の嘔吐、下痢又はその他の高度の胃腸疾患を有する者 (9) 無作為化時に血行動態補助のため人工呼吸又は昇圧剤が必要である者 (10) 妊娠中又は授乳中の女性 (11) 過去に本試験を完了、中止又は脱落した者 (12) 治験薬の初回投与前 30 日以内に、抗 CMV 活性を有する治験薬を投与された者又は治験用 CMV ワクチンを接種した者 (13) 治験薬の初回投与前 30 日以内に、未承認の薬剤又は医療機器を使用した者 (14) 試験結果の解釈に影響を及ぼす、治験薬の投与が禁忌となる又は被験者の安全若しくは健康を損なう恐れがあると考えられる臨床的に問題となる内科的若しくは外科的状態を有すると治験担当医師が判断する者 (15) TAK-620 の投与を受けた者 (16) 治験実施医療機関検査室又は中央検査機関での検査結果で、スクリーニング時に血清 AST 若しくは ALT が ULN の 5 倍超又は総ビリルビンが ULN の 3.0 倍以上である者（ジルベール症候群が確認されている場合を除く）。 (17) HIV 陽性である者。試験開始前 3 ヵ月以内に HIV 検査の結果が陰性であることが確認されていなければならない。HIV 検査の結果が得られていない場合は、スクリーニング期間中に治験実施医療機関又は中央検査機関で検査する。 (18) 活動性の悪性腫瘍を有する者。ただし、黒色腫以外の皮膚癌は除く。治験担当医師の判断により、基礎疾患である悪性腫瘍（HSCT が行われた）の再発又は進行がみられた被験者は登録しない。 (19) 急性又は慢性 C 型肝炎を治療中の者
計画被験者数	約 550 例（各群：275 例）
投与方法・ 投与量及び 投与期間	TAK-620 群はプラセボ（バルガンシクロビルと同一の外観）及び TAK-620 400 mg BID を 8 週間経口投与した。 バルガンシクロビル群はプラセボ（TAK-620 と同一の外観）及び腎機能に応じてバルガンシクロビル 900 mg BID、450 mg BID 又は 450 mg QD のいずれかを 8 週間経口投与した。バルガンシクロビルの投与量は、腎機能障害及び好中球減少症により調整した。

表 2.7.6.22-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
評価項目及び その評価基準	有効性 主要評価項目： Week 8 終了時の CMV 血症消失。CMV 血症消失は、ベースライン後 5 日以上の間隔をあけて 2 回連続して血漿中 CMV DNA 量（中央検査機関で測定）が定量下限（137 IU/mL）未満と定義した。 主要な副次評価項目： · Week 8 終了時に達成した CMV 血症消失及び感染症状コントロールの Week 16（8 週間休薬後）までの治療効果の維持 その他の副次評価項目： · 8 週間の投与完了後（以下、治験薬投与 8 週後）の CMV 血症消失の達成 · 治験薬投与 8 週後に達成した CMV 血症消失の Week 12、16 及び 20 までの治療効果の維持 · Week 8 終了時に達成した CMV 血症消失及び感染症状コントロールの Week 12 及び 20 までの治療効果の維持 · CMV 再発 · 投与中の Grade 3 又は 4 の好中球減少症〔好中球絶対数がそれぞれ 1,000 /mm^3（1.0×10^9/L）未満又は 500 /mm^3（0.5×10^9/L）未満〕に移行した割合 · TAK-620 に対する CMV 耐性プロファイル 安全性 TEAE、重篤な TEAE、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図 薬物動態 TAK-620 群の 18 歳以上の被験者における薬物動態
解析方法	解析対象集団 無作為化集団：無作為化されたすべての被験者 修正無作為化集団：無作為化された被験者のうち、治験薬を少なくとも 1 回以上投与されたすべての被験者 治験実施計画書に適合した対象集団： 無作為化された被験者のうち、主要な有効性評価に影響を及ぼす可能性のある治験実施計画書からの逸脱がない被験者 安全性データの解析対象集団：治験薬を少なくとも 1 回以上投与されたすべての被験者 薬物動態解析対象集団：TAK-620 を投与され、TAK-620 の血漿中濃度を測定したすべての被験者 有効性 主要な有効性解析は修正無作為化集団を対象として実施した。 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ついて、ベースラインの血漿中 CMV DNA 量及び急性移植片対宿主病の有無を層別因子とし、Cochran-Mantel Haenszel 法を用いて調整済みリスク差を算出し、その両側 95%信頼区間は、正規近似により算出した。両側 95%信頼区間の下限値が-7%を超えた場合、TAK-620 は有効性においてバルガンシクロビルに対して非劣性であると結論づけられる。主要評価項目及び主要な副次評価項目の仮説検定は、family-wise Type 1 error rate が有意水準 5%（両側）で調整されるよう、gatekeeping 法を用いて多重性の調整を行った。その他の副次評価項目では、多重性の調整は行わなかった。 再発に関する評価項目は、対象の期間中に再発した例数（%）を算出した。 安全性 安全性データの解析対象集団を対象として実施した。主要な観察期間は、投与中の観察期間とした。投与中の観察期間は治験薬の投与開始時から治験薬の最終投与後 7 日までとし、治験薬投与から試験以外の抗 CMV 治療に移行した被験者については、治験薬の投与開始時から治験薬の最終投与後 7 日又は抗 CMV 薬の代替治療の開始までのいずれか早い日までとした。また、治験薬の投与開始時から追跡調査期終了時までの試験期間全体を評価した。 安全性の評価項目について、投与群別の要約統計量を算出した。投与群間の比較のための統計学的検定は行わなかった。有害事象は MedDRA Ver.23.0 を用いて読み替えた。TEAE は投与中の観察期間にみられた有害事象と定義した。

表 2.7.6.22-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
解析方法（続き）	治験薬との因果関係は以下のように分類・定義した。 関連あり 治験薬投与との時間的関係に説得力があり及び／又は既知又は疑わしい反応パターンに従っており、被験者の臨床症状、他の治療又は事故によって説明できない 関連なし 被験者の基礎疾患、併用療法又は事故等の他の要因により容易に説明可能であり、治験薬との時間的又は生物学的関係がない 有害事象の程度は 3 段階（軽度、中等度、高度）で判定した。さらに、特に注目すべき有害事象については、CTCAE Ver.4.03 を用いて評価した。 薬物動態 薬物動態解析対象集団を対象として、TAK-620 濃度を投与群別及び時点別に要約した。また、各被験者及び各時点の C_{trough} を推定した。 16 歳以上 18 歳未満の被験者を対象に、ノンコンパートメント解析により Week 1 における薬物動態パラメータを算出した。
施設数	97 施設〔北米（米国、カナダ）、欧州（スペイン、フランス、ドイツ、英国、ベルギー、イタリア、イスラエル、クロアチア、チェコ、ギリシャ、ハンガリー、ポーランド、ロシア、スイス、トルコ）及びアジア太平洋地域（中国、オーストラリア、シンガポール、韓国、ニュージーランド）〕
試験期間	2017 年 4 月 14 日～2022 年 7 月 1 日

2.7.6.22.2 試験成績

2.7.6.22.2.1 被験者の構成及びデータの取扱い

（1）被験者の内訳とその取扱い

被験者の内訳及び解析対象集団を、それぞれ図 2.7.6.22-1 及び表 2.7.6.22-2 に示した。

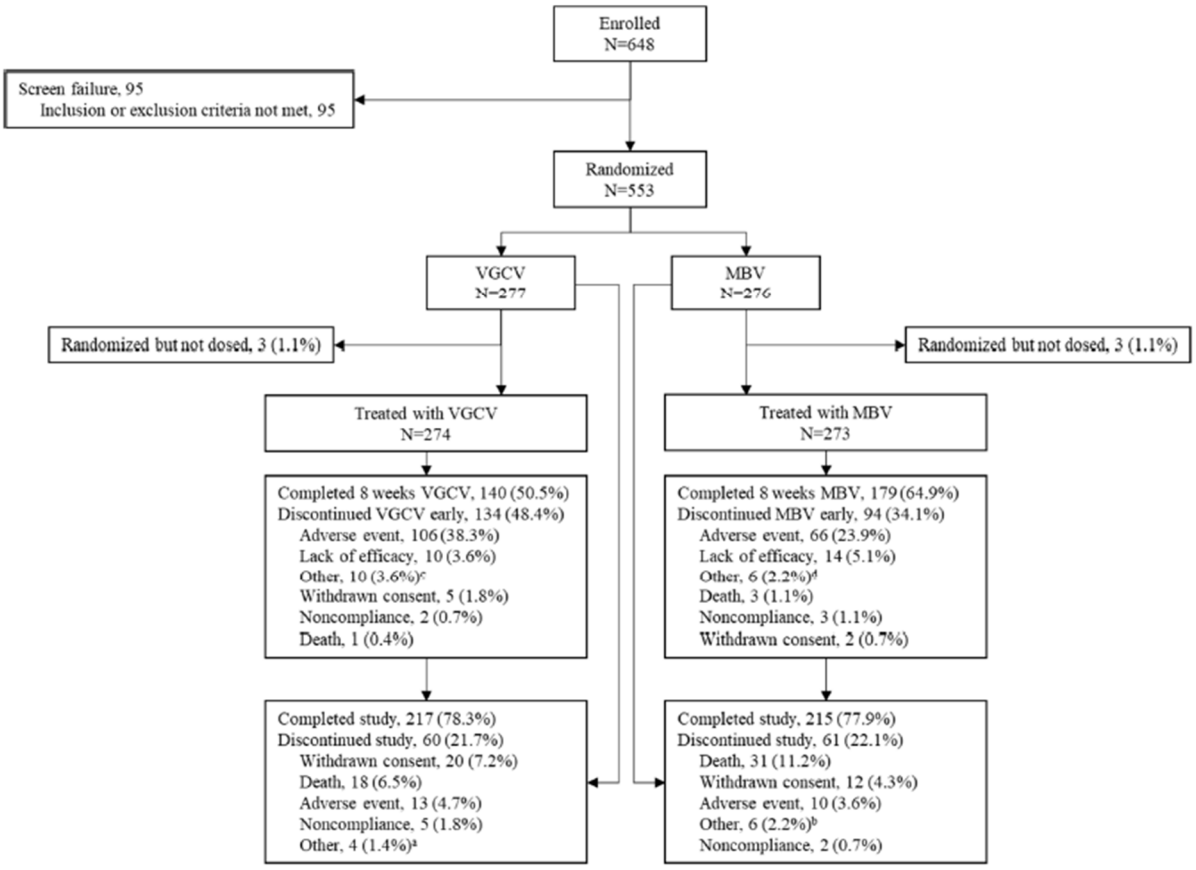
553 例（TAK-620 群：276 例及びバルガンシクロビル群：277 例）が無作為化され、547 例（TAK-620 群：273 例及びバルガンシクロビル群：274 例）に治験薬が投与された。6 例（TAK-620 群及びバルガンシクロビル群各 3 例）は投与に至らなかった。

319 例が 8 週間の投与を完了し、228 例が投与を中止した。投与完了例の割合は、TAK-620 群で 64.9%及びバルガンシクロビル群で 50.5%であり、TAK-620 群で高かった。主な投与中止理由は有害事象（TAK-620 群：23.9%及びバルガンシクロビル群：38.3%）、有効性の欠如（TAK-620 群：5.1%及びバルガンシクロビル群：3.6%）及びその他（TAK-620 群：2.2%及びバルガンシクロビル群：3.6%）であった。死亡による投与中止は、TAK-620 群で 1.1%及びバルガンシクロビル群で 0.4%であった。

TAK-620 群では、215 例（77.9%）が試験を完了（投与完了の有無を問わず、追跡調査期を完了）した。TAK-620 群の主な試験中止理由は死亡〔31 例（11.2%）〕であった。

バルガンシクロビル群では、217 例（78.3%）が試験を完了した。バルガンシクロビル群の主な試験中止理由は、同意撤回〔20 例（7.2%）〕であった。

無作為化集団は 553 例、修正無作為化集団は 547 例、治験実施計画書に適合した対象集団は 516 例、安全性データの解析対象集団は 547 例、薬物動態解析対象集団は 258 例であった。



MBV：TAK-620、VGCV：バルガンシクロビル
a 理由不明、スクリーニング失敗、患者判断及び 3 次 CMV 再活性化による医師の判断各 1 例
b 被験者希望 2 例並びに COVID-19 の流行、治験実施医療機関スタッフによる治験実施計画書の誤認、被験者の体調不良及び COVID-19 感染各 1 例
c CMV PCR 陰性又は CMV 値良好による治験担当医師の判断 4 例並びに治験担当医師の判断、被験者の入院による治験担当医師の判断、治験薬の調剤／割付の問題、持続的な血球減少、患者判断及び治療が臨床的に必要ではなくなったことによる治験担当医師の判断各 1 例
d 被験者判断、被験者の体調不良、CMV 陰性、飲み込み困難、治験担当医師の判断及び BK ウイルスに対する併用禁止薬の投与開始各 1 例
例数（%）
総括報告書 Figure 3（5.3.5.1-3）から引用

図 2.7.6.22-1　被験者の内訳

表 2.7.6.22-2　解析対象集団

	バルガンシクロビル群	TAK-620 群	全体
無作為化集団	277 (100.0)	276 (100.0)	553 (100.0)
修正無作為化集団	274 (98.9)	273 (98.9)	547 (98.9)
治験実施計画書に適合した対象集団	256 (92.4)	260 (94.2)	516 (93.3)
安全性データの解析対象集団	274 (98.9)	273 (98.9)	547 (98.9)
薬物動態解析対象集団	0	258 (93.5)	258 (46.7)

例数（%）
総括報告書 Table 14.1.1.1（5.3.5.1-3）から引用

（2）人口統計学的及び他の基準値特性

無作為化集団の解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値特性を表 2.7.6.22-3 に示した。

年齢の中央値は TAK-620 群で 56.0 歳及びバルガンシクロビル群で 57.0 歳であり、投与群間で同程度であった。被験者の多くは男性（57.3%）、白人（76.1%）及び非ヒスパニック／

ラテン系（74.0%）であった。ベースライン時に急性移植片対宿主病を有していた被験者の割合は、投与群間で同程度であった。

表 2.7.6.22-3　人口統計学的及び他の基準値特性（無作為化集団）

	バルガンシクロビル群（N=277）	TAK-620 群（N=276）	全体 (N=553)
年齢（歳）			
平均値（標準偏差）	51.8 (15.22)	53.1 (13.96)	52.5 (14.61)
中央値（最小値, 最大値）	57.0 (17, 75)	56.0 (17, 76)	57.0 (17, 76)
性別			
男性	167 (60.3)	150 (54.3)	317 (57.3)
女性	110 (39.7)	126 (45.7)	236 (42.7)
人種			
白人	200 (72.2)	221 (80.1)	421 (76.1)
黒人／アフリカ系アメリカ人	9 (3.2)	10 (3.6)	19 (3.4)
ハワイ先住民／その他の太平洋諸島民	3 (1.1)	0	3 (0.5)
アジア人	39 (14.1)	36 (13.0)	75 (13.6)
アメリカインディアン／アラスカ先住民	1 (0.4)	0	1 (0.2)
その他	21 (7.6)	7 (2.5)	28 (5.1)
データなし	4 (1.4)	2 (0.7)	6 (1.1)
民族			
ヒスパニック／ラテン系	37 (13.4)	35 (12.7)	72 (13.0)
非ヒスパニック／ラテン系	193 (69.7)	216 (78.3)	409 (74.0)
報告なし／不明	47 (17.0)	25 (9.1)	72 (13.0)
ベースライン時の急性移植片対宿主病の有無			
無	226 (81.6)	223 (80.8)	449 (81.2)
有	51 (18.4)	53 (19.2)	104 (18.8)
ベースライン時の慢性移植片対宿主病の有無			
無	262 (94.6)	270 (97.8)	532 (96.2)
有	15 (5.4)	6 (2.2)	21 (3.8)
腎機能障害			
なし	173 (62.5)	164 (59.4)	337 (60.9)
軽度	86 (31.0)	87 (31.5)	173 (31.3)
中等度	8 (2.9)	17 (6.2)	25 (4.5)
高度	1 (0.4)	0	1 (0.2)
欠測	9 (3.2)	8 (2.9)	17 (3.1)

性別、人種、民族、ベースライン時の急性移植片対宿主病の有無、ベースライン時の慢性移植片対宿主病の有無及び腎機能障害は例数（%）
総括報告書 Table 14.1.4.1.1、Table 14.1.4.2.1（5.3.5.1-3）から引用

2.7.6.22.2.2 有効性の結果

（1）主要評価項目

主要評価項目は、Week 8 終了時の CMV 血症消失であった。

CMV 血症消失は、ベースライン後、5 日以上の間隔をあけて 2 回連続して、血漿中 CMV DNA 量（中央検査機関で測定）が定量下限（137 IU/mL）未満であった場合と定義した。

8 週間の投与完了の有無を問わず、Week 8 終了時に CMV 血症消失が確認された被験者をレスポンダーとした。Week 8 以前に抗 CMV 薬の代替治療を開始した被験者はノンレスポンダーとした。

修正無作為化集団における Week 8 終了時の CMV 血症消失（8 週間の投与完了の有無を問わない）を表 2.7.6.22-4 に示した。

8 週間の投与完了の有無を問わず、Week 8 終了時に CMV 血症消失を達成した割合は TAK-620 群で 69.6%及びバルガンシクロビル群で 77.4%であった。

調整済みのレスポンダーの割合の差（95%信頼区間）は、-7.7（[-14.98, -0.36]）であった（p=0.040）。95%信頼区間の下限値は-7.0 を下回り、TAK-620 のバルガンシクロビルに対する非劣性は示されなかった。

表 2.7.6.22-4　Week 8 終了時の CMV 血症消失（8 週間の投与完了の有無を問わない）（修正無作為化集団）

	バルガンシクロビル群 (N=274)	TAK-620 群 (N=273)
レスポンダーn (%)	212 (77.4)	190 (69.6)
ノンレスポンダーn (%)	62 (22.6)	83 (30.4)
レスポンダーの割合の差（未調整）（95%信頼区間）(a)		-7.8 (-15.15, -0.41)
レスポンダーの割合の差（調整済み）（95%信頼区間）(b)		-7.7 (-14.98, -0.36)
p 値：調整済み(b)		0.040
p 値：階層間の均一性(c)		0.805

(a) 未調整の割合の差（TAK-620 群-バルガンシクロビル群）及び 95%信頼区間は、正規近似により算出した。
(b) Cochran-Mantel-Haenszel 法を用いて、急性移植片対宿主病及びベースラインの血漿中 CMV DNA 量を調整した後の調整済みリスク差（TAK-620 群-バルガンシクロビル群）、95%信頼区間及び p 値を算出した。
(c) 階層間の均一性の検定には、Breslow-Day 検定を用いた。階層間の均一性の p 値が α=0.05（両側）で有意であった場合のみ、層別割合の差を示した。
総括報告書 Table 14.2.1.1.1（5.3.5.1-3）から引用

感度分析及び補足的な解析の結果も同様であった。ほとんどの部分集団解析の結果は主要評価項目の結果と同様であった。地域別の部分集団解析では、北米の修正無作為化集団における CMV 血症消失を達成した割合は、TAK-620 群で 83.3%及びバルガンシクロビル群で 79.3%であり、投与群間で同程度であった。

（2）主要な副次評価項目

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

感染症状コントロールは、組織侵襲性 CMV 感染症の新たな臨床所見がないことと定義した。8 週間の投与完了の有無を問わず、Week 8 終了時に CMV 血症消失及び感染症状コントロールを達成し、Week 16 まで治療効果を維持した被験者をレスポンダーとした。Week 16 以前に抗 CMV 薬の代替治療を開始した被験者はノンレスポンダーとした。

修正無作為化集団における Week 8 終了時に達成した CMV 血症消失及び感染症状コントロールの Week 16 までの治療効果の維持（8 週間の投与完了の有無を問わない）を表 2.7.6.22-5 に示した。

8 週間の投与完了の有無を問わず、Week 8 終了時に CMV 血症消失及び感染症状コントロールを達成し、Week 16 まで治療効果を維持した割合は、TAK-620 群で 52.7%及びバルガンシクロビル群で 48.5%であり、投与群間で同程度であった。調整済みのレスポンダーの割合の差（95%信頼区間）は、4.4（[-3.91, 12.76]）であった（p=0.298）。主要評価項目で非劣性が示されなかったため、正式な仮説検定は実施しなかった。

表 2.7.6.22-5　Week 8 終了時に達成した CMV 血症消失及び感染症状コントロールの Week 16 までの治療効果の維持（8 週間の投与完了の有無を問わない）（修正無作為化集団）

	バルガンシクロビル群 (N=274)	TAK-620 群 (N=273)
レスポンダーn (%)	133 (48.5)	144 (52.7)
ノンレスポンダーn (%)	141 (51.5)	129 (47.3)
レスポンダーの割合の差（未調整）（95%信頼区間）(a)		4.2 (-4.16, 12.58)
レスポンダーの割合の差（調整済み）（95%信頼区間）(b)		4.4 (-3.91, 12.76)
p 値：調整済み(b)		0.298
p 値：階層間の均一性(c)		0.439

(a) 未調整の割合の差（TAK-620 群-バルガンシクロビル群）及び 95%信頼区間は、正規近似により算出した。
(b) Cochran-Mantel-Haenszel 法を用いて、急性移植片対宿主病及びベースラインの血漿中 CMV DNA 量を調整した後の調整済みリスク差（TAK-620 群-バルガンシクロビル群）、95%信頼区間及び p 値を算出した。
(c) 階層間の均一性の検定には、Breslow-Day 検定を用いた。階層間の均一性の p 値が α=0.05（両側）で有意であった場合のみ、層別割合の差を示した。
総括報告書 Table 14.2.2.1.1（5.3.5.1-3）から引用

（3）その他の副次評価項目

1）治験薬投与 8 週後の CMV 血症消失の達成

8 週間の投与を完了し、Week 8 終了時に CMV 血症消失が確認された被験者をレスポンダーとした。Week 8 以前に抗 CMV 薬の代替治療を開始した被験者はノンレスポンダーとした。

修正無作為化集団における Week 8 終了時の CMV 血症消失（8 週間の投与完了）を表 2.7.6.22-6 に示した。

8 週間の投与を完了し、Week 8 終了時に CMV 血症消失を達成した割合は、TAK-620 群で 57.9%及びバルガンシクロビル群で 50.0%であった。調整済みのレスポンダーの割合の差（95%信頼区間）は、8.0（[-0.38, 16.30]）であった（p=0.061）。

表 2.7.6.22-6　Week 8 終了時の CMV 血症消失（8 週間の投与完了）（修正無作為化集団）

	バルガンシクロビル群（N=274）	TAK-620 群（N=273）
レスポンダーn (%)	137 (50.0)	158 (57.9)
ノンレスポンダーn (%)	137 (50.0)	115 (42.1)
レスポンダーの割合の差（未調整）（95%信頼区間）(a)		7.9 (-0.45, 16.20)
レスポンダーの割合の差（調整済み）（95%信頼区間）(b)		8.0 (-0.38, 16.30)
p 値：調整済み(b)		0.061
p 値：階層間の均一性(c)		0.156

(a) 未調整の割合の差（TAK-620 群-バルガンシクロビル群）及び 95%信頼区間は、正規近似により算出した。
(b) Cochran-Mantel-Haenszel 法を用いて、急性移植片対宿主病及びベースラインの血漿中 CMV DNA 量を調整した後の調整済みリスク差（TAK-620 群-バルガンシクロビル群）、95%信頼区間及び p 値を算出した。
(c) 階層間の均一性の検定には、Breslow-Day 検定を用いた。階層間の均一性の p 値が α=0.05（両側）で有意であった場合のみ、層別割合の差を示した。
総括報告書 Table 14.2.3.1.1（5.3.5.1-3）から引用

2）治験薬投与 8 週後に達成した CMV 血症消失の Week 12、16 及び 20 までの治療効果の維持

8 週間の投与を完了し、Week 8 終了時に CMV 血症消失を達成した後、Week 12、16 及び 20 まで治療効果を維持した被験者をレスポンダーとした。各評価時点までに抗 CMV 薬の代替治療を開始した被験者はノンレスポンダーとした。

修正無作為化集団における Week 8 終了時の CMV 血症消失並びに Week 12、16 及び 20 までの治療効果の維持（8 週間の投与完了）を表 2.7.6.22-7 に示した。

8 週間の投与を完了し、Week 8 終了時に CMV 血症消失を達成した後、Week 12 まで治療効果を維持した割合は、TAK-620 群で 49.1%及びバルガンシクロビル群で 35.8%であり、TAK-620 群で数値的に高かった。Week 16 まで治療効果を維持した割合は、TAK-620 群で 43.6%及びバルガンシクロビル群で 29.9%、Week 20 まで治療効果を維持した割合は、TAK-620 群で 35.9%及びバルガンシクロビル群で 26.3%であり、Week 16 及び 20 においてもバルガンシクロビル群と比較して TAK-620 群で数値的に高かった。

表 2.7.6.22-7　Week 8 終了時の CMV 血症消失並びに Week 12、16 及び 20 までの治療効果の維持（8 週間の投与完了）（修正無作為化集団）

	バルガンシクロビル群（N=274）	TAK-620 群（N=273）
Week 8		
レスポンダーn (%)	137 (50.0)	158 (57.9)
ノンレスポンダーn (%)	137 (50.0)	115 (42.1)
レスポンダーの割合の差（未調整）（95%信頼区間）(a)		7.9 (-0.45, 16.20)
レスポンダーの割合の差（調整済み）（95%信頼区間）(b)		8.0 (-0.38, 16.30)
p 値：調整済み(b)		0.061
p 値：階層間の均一性(c)		0.156
Week 12		
レスポンダーn (%)	98 (35.8)	134 (49.1)
ノンレスポンダーn (%)	176 (64.2)	139 (50.9)
レスポンダーの割合の差（未調整）（95%信頼区間）(a)		13.3 (5.11, 21.53)
レスポンダーの割合の差（調整済み）（95%信頼区間）(b)		13.4 (5.23, 21.62)
p 値：調整済み(b)		0.001
p 値：階層間の均一性(c)		0.384
Week 16		
レスポンダーn (%)	82 (29.9)	119 (43.6)
ノンレスポンダーn (%)	192 (70.1)	154 (56.4)
レスポンダーの割合の差（未調整）（95%信頼区間）(a)		13.7 (5.66, 21.66)
レスポンダーの割合の差（調整済み）（95%信頼区間）(b)		13.8 (5.80, 21.87)
p 値：調整済み(b)		<0.001
p 値：階層間の均一性(c)		0.077
Week 20		
レスポンダーn (%)	72 (26.3)	98 (35.9)
ノンレスポンダーn (%)	202 (73.7)	175 (64.1)
レスポンダーの割合の差（未調整）（95%信頼区間）(a)		9.6 (1.90, 17.34)
レスポンダーの割合の差（調整済み）（95%信頼区間）(b)		9.7 (1.98, 17.50)
p 値：調整済み(b)		0.014
p 値：階層間の均一性(c)		0.155

(a) 未調整の割合の差（TAK-620 群-バルガンシクロビル群）及び 95%信頼区間は、正規近似により算出した。
(b) Cochran-Mantel-Haenszel 法を用いて、急性移植片対宿主病及びベースラインの血漿中 CMV DNA 量を調整した後の調整済みリスク差（TAK-620 群-バルガンシクロビル群）、95%信頼区間及び p 値を算出した。
(c) 階層間の均一性の検定には、Breslow-Day 検定を用いた。階層間の均一性の p 値が α=0.05（両側）で有意であった場合のみ、層別割合の差を示した。
総括報告書 Table 14.2.3.2.1（5.3.5.1-3）から引用

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

8 週間の投与完了の有無を問わず、Week 8 終了時に CMV 血症消失及び感染症状コントロールを達成し、Week 12 及び 16 まで治療効果を維持した被験者をレスポンダーとした。各評価時点までに抗 CMV 薬の代替治療を開始した被験者はノンレスポンダーとした。

8 週間の投与完了の有無を問わず、Week 8 終了時に CMV 血症消失及び感染症状コントロールを達成した割合は、TAK-620 群で 69.6%及びバルガンシクロビル群で 77.0%であった。バルガンシクロビル群 1 例で Week 8 に組織侵襲性 CMV 感染症が報告された。

Week 8 終了時に CMV 血症消失及び感染症状コントロールを達成し、Week 12 まで治療効果を維持した割合は、TAK-620 群で 59.3%及びバルガンシクロビル群で 57.3%であり、投与群間で同程度であった。TAK-620 群と比較してバルガンシクロビル群で Week 8 から 12 にレ

スポンダーの割合が大きく低下したが、バルガンシクロビル群で再発率が高かったためである。Week 16 及び 20 までに治療効果を維持した割合についても、投与群間で同程度であった。

4）CMV 再発

CMV 再発は、CMV 血症消失が確認された後、5 日以上の間隔をあけて 2 回連続して、血漿中 CMV DNA 量（中央検査機関で測定）が定量下限以上と定義した。抗 CMV 薬の代替治療の開始の有無を問わず、CMV 血症消失が確認された後の CMV DNA 測定結果をすべて評価に含めた。

試験期間中の CMV 再発率は、TAK-620 群で 19.0%及びバルガンシクロビル群で 22.5%であった。

早期の再発は TAK-620 群で多くみられ、試験開始後 8 週間の CMV 再発率は TAK-620 群で 7.1%及びバルガンシクロビル群で 2.5%、治験薬投与中の CMV 再発率はそれぞれ 6.2%及び 0%であった。

後期の再発はバルガンシクロビル群で多くみられ、追跡調査期中の再発率は TAK-620 群で 11.9%及びバルガンシクロビル群で 19.9%、治験薬投与終了後の再発率はそれぞれ 12.8%及びバルガンシクロビル群で 22.5%であった。

5）投与中の Grade 3 又は 4 の好中球減少症に移行した割合

投与中の Grade 3 又は 4 の好中球減少症に移行（ベースラインで Grade 2 以下で、ベースライン後に Grade 3 又は 4 へ移行）した割合（95%信頼区間）は、TAK-620 群で 16.1%（[11.76, 20.48]）及びバルガンシクロビル群で 50.0%（[44.08, 55.92]）であり、TAK-620 群で低かった。また、Grade 4 の好中球減少症に移行（ベースラインで Grade 3 以下で、ベースライン後に Grade 4 へ移行）した割合（95%信頼区間）は、TAK-620 群で 3.3%（[1.18, 5.41]）及びバルガンシクロビル群で 22.3%（[17.34, 27.19]）であり、TAK-620 群で低かった。

2.7.6.22.2.3 薬物動態の結果

実投与日時データが欠損であった被験者は、薬物動態検討用の検体採取時刻が不明となったため、一次濃度データセットには含めたが、二次濃度データセットからは除外した。

一次濃度データセットにおける TAK-620 の C_{trough} の平均値は、Week 1、4 及び 8 でそれぞれ 9.17、8.71 及び 7.02 μg/mL であった。二次濃度データセットでは、それぞれ 9.16、8.94 及び 7.66 μg/mL であった。

一次濃度データセットにおける投与後 2～4 時間の TAK-620 の血漿中濃度の平均値は、Week 1 及び 8 でそれぞれ 19.0 及び 17.8 μg/mL であり、二次濃度データセットではそれぞれ 19.0 及び 17.9 μg/mL であり、同程度であった。

一次濃度データセット及び二次濃度データセットいずれにおいても TAK-620 の C_{trough} の被験者間変動は大きく、%CV の平均値は 83.5%～105.6%の範囲であった。

16 歳以上 18 歳未満の被験者 4 例を対象に、ノンコンパートメント解析により Week 1 における薬物動態パラメータを算出したところ、投与後 0.92 時間に C_{max}（平均値：22.0 μg/mL）に達し、AUC_{τ} は 161 h*μg/mL であった。Week 8 の C_{trough} と CMV 血症消失に明らかな関連はみられなかった。

2.7.6.22.2.4 安全性の結果

（1）曝露状況

曝露期間の中央値は、TAK-620 群で 56.0 日（範囲：1～62 日）及びバルガンシクロビル群で 54.0 日（範囲：2～63 日）であり、投与群間で同程度であった。

（2）有害事象

投与中の観察期間における TEAE[1]の概略を表 2.7.6.22-8 に示した。

TEAE の発現頻度は TAK-620 群で 98.2%（268/273 例）及びバルガンシクロビル群で 98.2%（269/274 例）、治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現頻度はそれぞれ 54.2%（148/273 例）及び 61.3%（168/274 例）であった。

重篤な TEAE の発現頻度は TAK-620 群で 32.2%（88/273 例）及びバルガンシクロビル群で 34.7%（95/274 例）、治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE は、それぞれ 2.6%（7/273 例）及び 6.9%（19/274 例）であった。

死亡に至った TEAE は TAK-620 群で 6.6%（18/273 例）及びバルガンシクロビル群で 4.4%（12/274 例）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

程度が高度の TEAE の発現頻度は TAK-620 群で 33.0%（90/273 例）及びバルガンシクロビル群で 40.9%（112/274 例）であった。

治験薬の投与中止に至った TEAE の発現頻度は TAK-620 群で 27.8%（76/273 例）及びバルガンシクロビル群で 41.2%（113/274 例）であり、TAK-620 群で低かった。

血小板減少症の発現頻度は TAK-620 群で 11.4%（31/273 例）及びバルガンシクロビル群で 23.0%（63/274 例）、白血球減少症はそれぞれ 2.6%（7/273 例）及び 9.9%（27/274 例）であった。

バルガンシクロビル群で最もよくみられた TEAE は好中球減少症であり、その発現頻度は TAK-620 群で 16.1%（44/273 例）及びバルガンシクロビル群で 52.9%（145/274 例）であり、TAK-620 群で低かった。治験薬との因果関係が否定できない好中球減少症の発現頻度は、TAK-620 群 10.3%（28/273 例）及びバルガンシクロビル群で 36.5%（100/274 例）であり、TAK-620 群で大幅に低かった。

貧血の発現頻度は、TAK-620 群で 23.1%（63/273 例）及びバルガンシクロビル群で 18.2%（50/274 例）であった。

腎障害に関連する TEAE（MedDRA 高位語：腎不全および腎機能障害、腎不全合併症、腎機能検査、及び基本語：蛋白尿）の発現頻度は、TAK-620 群で 24.2%（66/273 例）及びバルガンシクロビル群で 19.7%（54/274 例）であった。

器官別大分類「胃腸障害」の発現頻度は、TAK-620 群で 59.3%（162/273 例）及びバルガンシクロビル群で 51.1%（140/274 例）であった。基本語別では、TAK-620 群で最もよくみられた TEAE は悪心であり、その発現頻度は TAK-620 群で 27.5%（75/273 例）及びバルガンシクロビル群で 23.4%（64/274 例）であった。

[1] 投与中の観察期間にみられた有害事象

表 2.7.6.22-8　投与中の観察期間における TEAE の概略（安全性データの解析対象集団）

	バルガンシクロビル群（N=274）	TAK-620 群（N=273）
TEAE	269 (98.2)	268 (98.2)
治験薬との因果関係が否定できない TEAE	168 (61.3)	148 (54.2)
重篤な TEAE	95 (34.7)	88 (32.2)
治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE	19 (6.9)	7 (2.6)
高度の TEAE	112 (40.9)	90 (33.0)
治験薬との因果関係が否定できない高度の TEAE	68 (24.8)	24 (8.8)
治験薬の投与中止に至った TEAE	113 (41.2)	76 (27.8)
治験薬との因果関係が否定できない投与中止に至った TEAE	59 (21.5)	35 (12.8)
治験薬の投与中止に至った重篤な TEAE	33 (12.0)	28 (10.3)
治験薬との因果関係が否定できない投与中止に至った重篤な TEAE	6 (2.2)	5 (1.8)
試験中止に至った TEAE	23 (8.4)	25 (9.2)
治験薬との因果関係が否定できない試験中止に至った TEAE	6 (2.2)	3 (1.1)
死亡に至った TEAE	12 (4.4)	18 (6.6)
治験薬との因果関係が否定できない死亡に至った TEAE	0	0
特に注目すべき TEAE(a)	246 (89.8)	230 (84.2)
治験薬との因果関係が否定できない特に注目すべき TEAE	145 (52.9)	120 (44.0)

例数（%）

(a)　移植片対宿主病、免疫抑制剤濃度増加、侵襲性真菌症、細菌性感染症及びウイルス性感染症、悪心、嘔吐及び下痢、好中球減少症、基礎疾患の再発／進行、腎障害、味覚障害並びに組織侵襲性 CMV 感染症

総括報告書 Table 14.3.1.1.1（5.3.5.1-3）から引用

（3）死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

1）死亡

死亡に至った有害事象の発現症例一覧を表 2.7.6.22-9 に示した。

試験期間全体における死亡に至った有害事象の発現頻度は、TAK-620 群で 13.6%（37/273 例）及びバルガンシクロビル群で 10.6%（29/274 例）であった。TAK-620 群でみられた移植不全 1 例（治験薬の最終投与から 32 日後に発現し、最終投与から 135 日後に死亡）の治験薬との因果関係は否定されなかった。投与中の観察期間における死亡に至った TEAE は、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.6.22-9　死亡に至った有害事象一覧（安全性データの解析対象集団）

被験者番号 性別・年齢 人種	有害事象名 ［基本語］	発現時期 発現から死亡までの期間（日）	TEAE= はい／ いいえ	程度	治験薬との因果関係 （治験薬に対する処置）	治験薬の最終投与日
TAK-620 群（投与中の観察期間）						
[redacted] 男性・6[redacted]歳 白人	播種性トキソプラズマ症	Day 2 2	はい	高度	関連なし （投与中止）	Day 2
[redacted] 男性・7[redacted]歳 白人	急性骨髄性白血病	Day 53 30	はい	高度	関連なし （投与中止）	Day 55
[redacted] 男性・6[redacted]歳 黒人又はアフリカ系アメリカ人	再発急性骨髄性白血病	Day 58 83	はい	高度	関連なし （該当せず）	Day 57
[redacted] 男性・7[redacted]歳 白人	急性腸管移植片対宿主病	Day 25 16	はい	高度	関連なし （投与中止）	Day 29
[redacted] 女性・6[redacted]歳 白人	急性腸管移植片対宿主病	Day 3 27	はい	高度	関連なし （投与量変更せず）	Day 8
[redacted] 男性・6[redacted]歳 アジア人	急性腸管移植片対宿主病	Day 7 15	はい	高度	関連なし （投与量変更せず）	Day 8
	サイトメガロウイルス性大腸炎	Day 7 15	はい	高度	関連なし （投与中止）	Day 8
[redacted] 女性・5[redacted]歳 アジア人	肺炎	Day 32 46	はい	高度	関連なし （投与量変更せず）	Day 49
[redacted] 女性・7[redacted]歳 その他	再発急性骨髄性白血病	Day 44 13	はい	高度	関連なし （投与中止）	Day 43
[redacted] 女性・4[redacted]歳 白人	エプスタイン・バーウイルス感染	Day 26 9	はい	高度	関連なし （該当せず）	Day 21
[redacted] 男性・5[redacted]歳 白人	リンパ腫	Day 15 24	はい	高度	関連なし （投与量変更せず）	Day 21
[redacted] 男性・5[redacted]歳 白人	急性腸管移植片対宿主病	Day 21 56	はい	高度	関連なし （投与量変更せず）	Day 50
[redacted] 男性・6[redacted]歳 白人	急性腸管移植片対宿主病	Day 34 2	はい	高度	関連なし （投与中止）	Day 34
[redacted] 男性・5[redacted]歳 白人	敗血症性ショック	Day 16 12	はい	高度	関連なし （該当せず）	Day 14
[redacted] 女性・5[redacted]歳 白人	敗血症性ショック	Day 27 8	はい	高度	関連なし （投与中止）	Day 26
[redacted] 女性・4[redacted]歳 白人	びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫	Day 8 32	はい	高度	関連なし （投与中止）	Day 12

表 2.7.6.22-9　死亡に至った有害事象一覧（安全性データの解析対象集団）（続き）

被験者番号 性別・年齢 人種	有害事象名 ［基本語］	発現時期 発現から死亡までの期間（日）	TEAE= はい／ いいえ	程度	治験薬との因果関係 （治験薬に対する処置）	治験薬の最終投与日
[redacted] 女性・6[redacted]歳 白人	急性腸管移植片対宿主病	Day 12 24	はい	高度	関連なし （投与量変更せず）	Day 32
[redacted] 男性・5[redacted]歳 白人	敗血症性ショック	Day 1 13	はい	高度	関連なし （投与中止）	Day 1
[redacted] 女性・4[redacted]歳 白人	硬膜下出血	Day 19 1	はい	高度	関連なし （該当せず）	Day 18
TAK-620 群（治験薬の最終投与後 7 日超）						
[redacted] 男性・2[redacted]歳 白人	敗血症性ショック	Day 101 34	いいえ	高度	関連なし （該当せず）	Day 59
[redacted] 男性・3[redacted]歳 白人	急性腸管移植片対宿主病	Day 139 20	いいえ	高度	関連なし （該当せず）	Day 46
[redacted] 女性・5[redacted]歳 白人	多臓器機能不全症候群	Day 65 2	いいえ	高度	関連なし （該当せず）	Day 56
[redacted] 男性・6[redacted]歳 白人	移植不全	Day 54 103	いいえ	高度	関連あり （該当せず）	Day 22
[redacted] 女性・5[redacted]歳 白人	呼吸不全	Day 126 2	いいえ	高度	関連なし （該当せず）	Day 39
[redacted] 男性・6[redacted]歳 白人	COVID-19 肺炎	Day 113 11	いいえ	高度	関連なし （該当せず）	Day 17
[redacted] 男性・6[redacted]歳 白人	呼吸不全	Day 84 14	いいえ	高度	関連なし （該当せず）	Day 56
[redacted] 男性・6[redacted]歳 白人	敗血症性ショック	Day 99 2	いいえ	高度	関連なし （該当せず）	Day 55
[redacted] 女性・3[redacted]歳 アジア人	急性移植片対宿主病	Day 88 53	いいえ	高度	関連なし （該当せず）	Day 57
[redacted] 男性・6[redacted]歳 白人	汎血球減少症	Day 91 10	いいえ	高度	関連なし （該当せず）	Day 11
[redacted] 女性・6[redacted]歳 —	心肺停止	Day 115 1	いいえ	高度	関連なし （該当せず）	Day 55
[redacted] 男性・6[redacted]歳 白人	肺炎	Day 99 20	いいえ	高度	関連なし （該当せず）	Day 57
[redacted] 男性・5[redacted]歳 白人	肺炎	Day 63 27	いいえ	高度	関連なし （該当せず）	Day 56

表 2.7.6.22-9　死亡に至った有害事象一覧（安全性データの解析対象集団）（続き）

被験者番号 性別・年齢 人種	有害事象名 ［基本語］	発現時期 発現から死亡までの期間（日）	TEAE= はい／ いいえ	程度	治験薬との因果関係 （治験薬に対する処置）	治験薬の最終投与日
[redacted] 男性・6[redacted]歳 白人	発熱性好中球減少症	Day 112 26	いいえ	高度	関連なし （該当せず）	Day 56
[redacted] 男性・3[redacted]歳 白人	再発急性骨髄性白血病	Day 167 141	いいえ	高度	関連なし （該当せず）	Day 53
[redacted] 男性・6[redacted]歳 白人	腎不全	Day 32 10	いいえ	高度	関連なし （該当せず）	Day 22
[redacted] 男性・6[redacted]歳 白人	低酸素症	Day 94 1	いいえ	高度	関連なし （該当せず）	Day 57
[redacted] 女性・7[redacted]歳 白人	倦怠感	Day 109 67	いいえ	高度	関連なし （該当せず）	Day 56
[redacted] 男性・6[redacted]歳 白人	急性腸管移植片対宿主病	Day 71 61	いいえ	高度	関連なし （該当せず）	Day 56
バルガンシクロビル群（投与中の観察期間）						
[redacted] 女性・5[redacted]歳 白人	再発急性骨髄性白血病	Day 44 11	はい	高度	関連なし （該当せず）	Day 49
[redacted] 女性・6[redacted]歳 白人	慢性腸管移植片対宿主病	Day 30 58	はい	高度	関連なし （投与中止）	Day 41
[redacted] 女性・6[redacted]歳 白人	真菌性敗血症	Day 2 16	はい	高度	関連なし （投与中止）	Day 2
[redacted] 男性・6[redacted]歳 白人	骨髄異形成症候群	Day 42 15	はい	高度	関連なし （投与中止）	Day 42
[redacted] 男性・7[redacted]歳 白人	不整脈	Day 30 1	はい	高度	関連なし （投与中止）	Day 30
[redacted] 女性・6[redacted]歳 アジア人	急性呼吸窮迫症候群	Day 50 20	はい	高度	関連なし （投与中止）	Day 56
[redacted] 女性・4[redacted]歳 その他	脳出血	Day 48 43	はい	高度	関連なし （該当せず）	Day 46
[redacted] 女性・1[redacted]歳 白人	サイトメガロウイルス性肺炎	Day 6 24	はい	高度	関連なし （投与中止）	Day 6
[redacted] 女性・6[redacted]歳 白人	フルニエー壊疽	Day 21 20	はい	高度	関連なし （投与中止）	Day 29
[redacted] 女性・6[redacted]歳 白人	再発急性骨髄性白血病	Day 14 23	はい	高度	関連なし （投与中止）	Day 14

表 2.7.6.22-9　死亡に至った有害事象一覧（安全性データの解析対象集団）（続き）

被験者番号 性別・年齢 人種	有害事象名 ［基本語］	発現時期 発現から死亡までの期間（日）	TEAE= はい／ いいえ	程度	治験薬との因果関係 （治験薬に対する処置）	治験薬の最終投与日
[redacted] 女性・4[redacted]歳 ハワイ先住民／その他の太平洋諸島民	肺炎	Day 8 3	はい	高度	関連なし （投与中止）	Day 7
[redacted] 男性・2[redacted]歳 白人	真菌性下気道感染	Day 34 64	はい	高度	関連なし （投与中止）	Day 43
バルガンシクロビル群（治験薬の最終投与後 7 日超）						
[redacted] 女性・6[redacted]歳 白人	肺炎	Day 130 14	いいえ	高度	関連なし （該当せず）	Day 33
[redacted] 男性・6[redacted]歳 白人	呼吸不全	Day 133 17	いいえ	高度	関連なし （該当せず）	Day 56
[redacted] 男性・3[redacted]歳 白人	慢性腸管移植片対宿主病	Day 102 67	いいえ	高度	関連なし （該当せず）	Day 55
[redacted] 男性・6[redacted]歳 白人	呼吸不全	Day 78 28	いいえ	高度	関連なし （該当せず）	Day 57
[redacted] 男性・6[redacted]歳 アジア人	肺炎	Day 103 3	いいえ	高度	関連なし （該当せず）	Day 42
[redacted] 女性・5[redacted]歳 白人	播種性アスペルギルス症	Day 131 15	いいえ	高度	関連なし （投与量変更せず）	Day 57
[redacted] 女性・5[redacted]歳 白人	サイトメガロウイルス性肺炎	Day 60 27	いいえ	高度	関連なし （該当せず）	Day 39
[redacted] 女性・7[redacted]歳 白人	心房細動	Day 87 8	いいえ	高度	関連なし （該当せず）	Day 57
	肺水腫	Day 94 1	いいえ	高度	関連なし （該当せず）	Day 57
[redacted] 男性・6[redacted]歳 白人	多臓器機能不全症候群	Day 134 5	いいえ	高度	関連なし （該当せず）	Day 53
[redacted] 女性・5[redacted]歳 白人	多臓器機能不全症候群	Day 88 1	いいえ	高度	関連なし （該当せず）	Day 41
	シュードモナス性敗血症	Day 88 1	いいえ	高度	関連なし （該当せず）	Day 41
[redacted] 男性・6[redacted]歳 白人	急性腸管移植片対宿主病	Day 106 158	いいえ	高度	関連なし （該当せず）	Day 57
	急性肝移植片対宿主病	Day 106 158	いいえ	高度	関連なし （該当せず）	Day 57
[redacted] 男性・6[redacted]歳 白人	慢性腸管移植片対宿主病	Day 93 37	いいえ	高度	関連なし （該当せず）	Day 7
[redacted] 男性・5[redacted]歳 白人	再発急性骨髄性白血病	Day 54 126	いいえ	高度	関連なし （該当せず）	Day 36

表 2.7.6.22-9　死亡に至った有害事象一覧（安全性データの解析対象集団）（続き）

被験者番号 性別・年齢 人種	有害事象名 ［基本語］	発現時期 発現から死亡までの期間（日）	TEAE=はい／いいえ	程度	治験薬との因果関係 （治験薬に対する処置）	治験薬の最終投与日
[redacted] 男性・6[redacted]歳 白人	急性腸管移植片対宿主病	Day 87 29	いいえ	高度	関連なし （該当せず）	Day 9
[redacted] 男性・7[redacted]歳 白人	サイトメガロウイルス性肺炎	Day 35 1	いいえ	高度	関連なし （該当せず）	Day 12
[redacted] 女性・6[redacted]歳 白人	頻脈	Day 100 57	いいえ	高度	関連なし （該当せず）	Day 46
[redacted] 女性・4[redacted]歳 白人	血球貪食性リンパ組織球症	Day 101 25	いいえ	高度	関連なし （該当せず）	Day 56

MedDRA/J Ver.23.0
総括報告書 Table 46、Listing 16.2.7.2（5.3.5.1-3）から引用

2）その他の重篤な有害事象

投与中の観察期間における重篤な TEAE の発現頻度は TAK-620 群で 32.2%（88/273 例）及びバルガンシクロビル群で 34.7%（95/274 例）、治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE は、それぞれ 2.6%（7/273 例）及び 6.9%（19/274 例）であった。

投与中の観察期間における治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE 及び発現症例一覧を表 2.7.6.22-10 及び表 2.7.6.22-11 に示した。

表 2.7.6.22-10　投与中の観察期間における治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE
（安全性データの解析対象集団）

器官別大分類 基本語	バルガンシクロビル群 (N=274)	TAK-620 群 (N=273)
全体	19 (6.9)	7 (2.6)
血液およびリンパ系障害	10 (3.6)	4 (1.5)
自己免疫性溶血性貧血	0 (0.0)	1 (0.4)
骨髄機能不全	1 (0.4)	0 (0.0)
発熱性好中球減少症	4 (1.5)	1 (0.4)
白血球減少症	1 (0.4)	0 (0.0)
好中球減少症	3 (1.1)	0 (0.0)
汎血球減少症	1 (0.4)	2 (0.7)
血小板減少症	2 (0.7)	0 (0.0)
胃腸障害	3 (1.1)	2 (0.7)
下痢	1 (0.4)	0 (0.0)
細菌叢異常	1 (0.4)	0 (0.0)
悪心	0 (0.0)	1 (0.4)
嘔吐	1 (0.4)	2 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.4)	0 (0.0)
発熱	1 (0.4)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	4 (1.5)	2 (0.7)
サイトメガロウイルス感染	1 (0.4)	0 (0.0)
サイトメガロウイルス感染再燃	0 (0.0)	2 (0.7)
サイトメガロウイルス血症	1 (0.4)	0 (0.0)
好中球減少性敗血症	1 (0.4)	0 (0.0)
シュードモナス性敗血症	1 (0.4)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.4)	0 (0.0)
製品使用の問題	1 (0.4)	0 (0.0)
臨床検査	0 (0.0)	1 (0.4)
血小板数減少	0 (0.0)	1 (0.4)
神経系障害	1 (0.4)	1 (0.4)
頭痛	1 (0.4)	0 (0.0)
失神	0 (0.0)	1 (0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.4)	0 (0.0)
肺水腫	1 (0.4)	0 (0.0)
血管障害	0 (0.0)	1 (0.4)
低血圧	0 (0.0)	1 (0.4)

例数（%）

MedDRA/J Ver.23.0

総括報告書 Table 14.3.1.8（5.3.5.1-3）から引用

表 2.7.6.22-11　投与中の観察期間における治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE 一覧（安全性データの解析対象集団）

被験者番号 性別・年齢 人種	有害事象名 ［基本語］	発現時期 発現から回復までの期間（日）	程度	転帰	治験薬の処置
TAK-620 群					
[redacted] 女性・7[redacted]歳 白人	嘔吐	Day 1 32	高度	回復	投与中止
	失神	Day 1 32	高度	回復	投与中止
	低血圧	Day 1 32	高度	回復	投与中止
[redacted] 女性・5[redacted]歳 アジア人	血小板数減少	Day 32 38	高度	回復	該当せず
	汎血球減少症	Day 32 12	高度	回復	投与中止
[redacted] 女性・3[redacted]歳 白人	悪心	Day 8 2	高度	回復	投与中止
	嘔吐	Day 8 368	高度	回復	投与中止
[redacted] 男性・5[redacted]歳 白人	自己免疫性溶血性貧血	Day 22 継続中	中等度	軽快	投与量変更せず
[redacted] 女性・5[redacted]歳 黒人又はアフリカ系アメリカ人	サイトメガロウイルス感染再燃	Day 32 8	高度	回復	投与中止
[redacted] 男性・4[redacted]歳 白人	サイトメガロウイルス感染再燃	Day 14 19	高度	回復	投与中止
	汎血球減少症	Day 14 22	高度	回復	投与量変更せず
[redacted] 男性・6[redacted]歳 白人	発熱性好中球減少症	Day 10 2	中等度	回復	投与量変更せず
バルガンシクロビル群					
[redacted] 女性・4[redacted]歳 アジア人	肺水腫	Day 34 4	高度	回復	該当せず
[redacted] 男性・6[redacted]歳 白人	発熱性好中球減少症	Day 27 2	高度	回復	投与中断
[redacted] 女性・5[redacted]歳 アジア人	嘔吐	Day 2 2	中等度	回復	投与量変更せず
	頭痛	Day 2 73	軽度	回復	投与量変更せず
[redacted] 女性・4[redacted]歳 白人	シュードモナス性敗血症	Day 34 8	高度	回復	投与量変更せず
[redacted] 男性・5[redacted]歳 白人	サイトメガロウイルス感染	Day 16 36	高度	回復	投与中止
[redacted] 女性・7[redacted]歳 白人	発熱性好中球減少症	Day 12 40	中等度	回復	投与量変更せず

表 2.7.6.22-11　投与中の観察期間における治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE 一覧（安全性データの解析対象集団）（続き）

被験者番号 性別・年齢 人種	有害事象名 ［基本語］	発現時期 発現から回復までの期間（日）	程度	転帰	治験薬の処置
[redacted] 男性・7 歳 白人	好中球減少性敗血症	Day 11 8	高度	回復	投与量変更せず
[redacted] 女性・5 歳 白人	白血球減少症	Day 40 継続中	中等度	未回復	投与中止
	血小板減少症	Day 40 継続中	中等度	未回復	投与中止
	発熱	Day 40 継続中	中等度	未回復	投与中止
[redacted] 女性・3 歳 アジア人	細菌叢異常	Day 9 30	高度	回復	投与中止
[redacted] 男性・1 歳 アジア人	骨髄機能不全	Day 28 22	高度	回復	該当せず
[redacted] 男性・6 歳 白人	汎血球減少症	Day 28 21	高度	回復	投与中止
[redacted] 女性・5 歳 白人	血小板減少症	Day 24 9	高度	回復	投与量変更せず
	発熱性好中球減少症	Day 56 25	高度	回復	投与量変更せず
[redacted] 女性・5 歳 白人	発熱性好中球減少症	Day 29 7	中等度	回復	該当せず
[redacted] 男性・6 歳 白人	製品使用の問題	Day 8 8	軽度	回復	投与量変更せず
[redacted] 男性・5 歳 白人	好中球減少症	Day 8 11	高度	回復	投与量減量
[redacted] 男性・6 歳 白人	下痢	Day 34 4	軽度	回復	投与中止
[redacted] 男性・5 歳 白人	好中球減少症	Day 25 8	高度	回復	投与中断
[redacted] 女性・4 歳 白人	好中球減少症	Day 40 5	高度	回復	投与中断
[redacted] 女性・3 歳 白人	サイトメガロウイルス血症	Day 12 継続中	高度	未回復	投与中止

MedDRA/J Ver.23.0
総括報告書 Listing 16.2.7.3（5.3.5.1-3）から引用

3）治験薬の投与中止に至った有害事象

投与中の観察期間における治験薬の投与中止に至った TEAE の発現頻度は、TAK-620 群で 27.8%（76/273 例）及びバルガンシクロビル群で 41.2%（113/274 例）であった。

4）特に注目すべき有害事象

① 味覚障害

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

投与中の観察期間における味覚障害の TEAE の発現頻度は、TAK-620 群で 25.6%（70/273 例）及びバルガンシクロビル群で 8.8%（24/274 例）であった。いずれも非重篤で、程度は概ね Grade 1 又は 2 であり治験薬の投与中又は投与中止後に回復した。TAK-620 を投与中に味覚障害を発現した被験者 70 例のうち 28 例（40.0%）が投与中に回復し、回復するまでの期間の中央値は 27.5 日であり、Kaplan-Meier 推定値は 57.0 日であった。TAK-620 の投与終了時に継続していた 42 例中 33 例（78.6%）が回復し、投与中止後、味覚障害が回復するまでの期間の中央値は 11 日（範囲：2～83 日）であり、Kaplan-Meier 推定値（95%信頼区間）は 17.0 日（[9.0, 28.0]日）であった。

② 悪心、嘔吐及び下痢

特に注目すべき有害事象の悪心、嘔吐及び下痢は、MedDRA 基本語で悪心、嘔吐及び下痢に該当する有害事象とした。

投与中の観察期間における悪心、嘔吐及び下痢の TEAE の発現頻度は TAK-620 群で 42.1%（115/273 例）及びバルガンシクロビル群で 37.2%（102/274 例）であった。治験薬との因果関係が否定できない悪心、嘔吐及び下痢の TEAE はそれぞれ 16.8%（46/273 例）及び 9.1%（25/274 例）であった。

③ 免疫抑制剤濃度増加

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

投与中の観察期間における免疫抑制剤濃度増加の TEAE の発現頻度は、TAK-620 群で 2.9%（8/273 例）及びバルガンシクロビル群で 2.6%（7/274 例）であった。治験薬との因果関係が否定できない免疫抑制剤濃度増加の TEAE はそれぞれ 0.7%（2/273 例）及び 0%であった。

④ 好中球減少症

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

投与中の観察期間における好中球減少症の TEAE の発現頻度は、TAK-620 群で 21.2%（58/273 例）及びバルガンシクロビル群で 63.5%（174/274 例）であり、TAK-620 群で低かった。治験薬との因果関係が否定できない好中球減少症の TEAE は TAK-620 群で 12.5%（34/273 例）及びバルガンシクロビル群で 45.3%（124/274 例）であった。

⑤ 組織侵襲性 CMV 感染症

特に注目すべき有害事象の組織侵襲性 CMV 感染症は、MedDRA 基本語でサイトメガロウイルス性大腸炎、サイトメガロウイルス性腸炎、サイトメガロウイルス性胃炎、サイトメガロウイルス性胃腸炎、サイトメガロウイルス性消化管感染、サイトメガロウイルス肝炎、サ

イトメガロウイルス性食道炎、サイトメガロウイルス性脳炎及びサイトメガロウイルス性肺炎に該当する有害事象とした。

組織侵襲性 CMV 感染症の TEAE の発現頻度は TAK-620 群で 1.5%（4/273 例）及びバルガンシクロビル群で 2.2%（6/274 例）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

⑥ 侵襲性真菌症、細菌性感染症及びウイルス性感染症

特に注目すべき有害事象の侵襲性真菌症、細菌性感染症及びウイルス性感染症は、以下に示した MedDRA 基本語に該当する有害事象とした。

特に注目すべき有害事象	MedDRA 基本語
侵襲性真菌症、細菌性感染症及びウイルス性感染症	アスペルギルス感染、気管支肺アスペルギルス症、播種性アスペルギルス症、アスペルギルス性副鼻腔炎、マイコバクテリウム・ケロナエ感染、バチルス性菌血症、細菌性腎盂腎炎、細菌性敗血症、シトロバクター感染、細菌性下気道感染、モルガネラ感染、スフィンゴモナス・パウシモビリス性菌血症、ブラストシスティス感染、カンジダ感染、食道カンジダ症、全身性カンジダ、クロストリジウム性菌血症、クロストリジウム性大腸炎、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、クロストリジウム・ディフィシレ感染、エンテロバクター感染、腸球菌性菌血症、腸球菌感染、エプスタイン・バーウイルス血症、エプスタイン・バーウイルス感染、エプスタイン・バーウイルス感染再燃、大腸菌性菌血症、大腸菌感染、大腸菌性敗血症、真菌感染、真菌性食道炎、真菌性敗血症、フサリウム感染、真菌性下気道感染、ムコール症、黒色菌糸症、真菌性肺炎、真菌性気道感染、真菌性副鼻腔炎、ヘモフィルス性肺炎、帯状疱疹、播種性帯状疱疹、帯状疱疹性髄膜脳炎、帯状疱疹再燃、ヒトヘルペスウイルス 6 感染、水痘、水痘帯状疱疹ウイルス感染、クレブシエラ膀胱炎、クレブシエラ性菌血症、クレブシエラ感染、クレブシエラ性敗血症、クレブシエラ菌性肺炎、下気道感染、肺炎、フルニエー壊疽、ノカルジア症、パラインフルエンザウイルス性肺炎、パルボウイルス B19 感染、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、BK ウイルス感染、JC ウイルス感染、ポリオーマウイルス血症、シュードモナス性膀胱炎、シュードモナス性肺炎、シュードモナス性菌血症、シュードモナス性敗血症、シュードモナス感染、RS ウイルス肺炎、菌血症、バクテロイデス性菌血症、真菌血症、好中球減少性敗血症、敗血症、敗血症性ショック、セラチア感染、ブドウ球菌性菌血症、ブドウ球菌感染、肺炎球菌性敗血症、肺炎球菌性肺炎、レンサ球菌性菌血症、レンサ球菌感染、レンサ球菌性尿路感染、播種性トキソプラズマ症、トキソプラズマ性眼感染、トキソプラズマ症、肺結核、ウイルス性膀胱炎、ウイルス性胃腸炎、ウイルス性下気道感染、メタニューモウイルス感染、ウイルス性肺炎、ウイルス性出血性膀胱炎、ウイルス感染、出血性膀胱炎

投与中の観察期間における侵襲性真菌症、細菌性感染症及びウイルス性感染症の TEAE の発現頻度は TAK-620 群で 22.3%（61/273 例）及びバルガンシクロビル群で 17.9%（49/274 例）であった。治験薬との因果関係が否定できない侵襲性真菌症、細菌性感染症及びウイルス性感染症の TEAE はそれぞれ 0.4%（1/273 例）及び 0.7%（2/274 例）であった。

⑦ 移植片対宿主病

特に注目すべき有害事象の移植片対宿主病は、MedDRA 基本語で急性移植片対宿主病、急性腸管移植片対宿主病、急性肝移植片対宿主病、急性皮膚移植片対宿主病、急性口腔移植片対宿主病、慢性移植片対宿主病、慢性眼移植片対宿主病、慢性腸管移植片対宿主病、慢性肝

移植片対宿主病、慢性皮膚移植片対宿主病、慢性口腔移植片対宿主病、移植片対宿主病、肺移植片対宿主病及び皮膚移植片対宿主病に該当する有害事象とした。

ベースライン時に急性移植片対宿主病を有していた被験者の割合はTAK-620群で19.2%及びバルガンシクロビル群で18.4%、慢性移植片対宿主病を有していた被験者の割合はそれぞれ2.2%及び5.4%であった。

ベースラインの移植片対宿主病の有無を問わず、投与中の観察期間における急性移植片対宿主病のTEAEの発現頻度は、TAK-620群で22.0%（60/273例）及びバルガンシクロビル群で15.7%（43/274例）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。慢性移植片対宿主病のTEAEの発現頻度は、TAK-620群で2.6%（7/273例）及びバルガンシクロビル群で3.6%（10/274例）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

⑧ 基礎疾患の再発／進行

特に注目すべき有害事象の基礎疾患の再発／進行は、MedDRA基本語で再発成人Ｔ細胞リンパ腫・白血病、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫、白血病再発、再発急性リンパ性白血病、前駆B細胞型急性白血病、急性骨髄性白血病、再発急性骨髄性白血病、急性骨髄性白血病への転化、リンパ腫、慢性骨髄単球性白血病、骨髄異形成症候群、骨髄異形成症候群の転化、骨髄線維症、再発非ホジキンリンパ腫及び形質細胞性骨髄腫に該当する有害事象とした。

投与中の観察期間における基礎疾患の再発／進行のTEAEの発現頻度は、TAK-620群で5.1%（14/273例）及びバルガンシクロビル群で3.3%（9/274例）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

（4）臨床検査値、バイタルサイン及び心電図

TAK-620は、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図パラメータに、臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。

2.7.6.22.3 結論

主要評価項目であるWeek 8終了時のCMV血症消失について、TAK-620群はバルガンシクロビル群に対して事前に設定した非劣性マージン7%を達成しなかったものの、Week 12、16及び20の治療効果の維持では、いずれの時点においてもTAK-620群はバルガンシクロビル群と同程度であり、多くの被験者がWeek 8終了時に臨床的に意味のあるCMV血症消失を達成した。

また、バルガンシクロビルと比較して、TAK-620は血液毒性（特に好中球減少症）の発現頻度が低く、安全性に大きな問題はみられず、良好な忍容性が確認された。

Week 8のC_{trough}とCMV血症消失との間に、明らかな関連はみられなかった。

2.7.6.23 海外第 2 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用量設定試験（SHP620-202 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-1（評価）

2.7.6.23.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.23-1 に示した。

表 2.7.6.23-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
治験の課題	A phase 2, randomized study to assess the safety and anti-cytomegalovirus (CMV) activity of different doses of maribavir for treatment of CMV infections that are resistant or refractory to treatment with ganciclovir/valganciclovir or foscarnet in transplant recipients
試験の目的	〔主目的〕 · HSCT 又は SOT レシピエントに、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異なる投与量の maribavir（以下、TAK-620）を最長 24 週間投与したときの安全性及び忍容性を評価する。 〔副目的〕 · 異なる投与量の TAK-620 を投与したときの抗ウイルス活性を評価する。 · TAK-620 の薬物動態及び薬力学を評価する。 · 今後の試験の CMV 感染／感染症治療における TAK-620 の投与方法を検討する。
試験デザイン	本試験は、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）で層別し、TAK-620 400、800 又は 1,200 mg BID に 1：1：1 の比で無作為に割り付けた。被験者、治験担当医師及び治験スタッフに対し TAK-620 の投与量は盲検化されていた。Day 1～Week 6 まで毎週評価を実施した。CMV モニタリングには、中央検査機関の PCR を用いる血漿中 CMV DNA の有無の検査も含まれた。ベースラインでは尿検体を中央検査機関に送付し、CMV の分離を目的としてウイルス培養検査を実施した。治験担当医師の判断により、治験実施医療機関で追加の CMV 検査を実施した。 少なくとも Week 3 及び 6 にウイルス学的効果が得られている被験者のみ、それぞれ Week 3 及び 6 以降の治験薬投与を継続することとした。Week 6 以降も投与を継続する被験者については、CMV DNA 量を定量下限未満まで減少させるため及び／又は CMV 感染の再発予防を目的として CMV DNA 量を定量下限未満に維持するため、治験担当医師の判断により最長 24 週間まで投与を継続することを可能とした。これらの被験者は、Week 12 までは 2 週間ごとに評価を実施し、Week 16、20 及び 24 にも評価を実施した。 治験薬の最終投与後 12 週まで追跡調査（CMV 検査／評価、CMV 治療又は予防を目的とした抗ウイルス療法の記録、生存の評価を含む）を実施した。

表 2.7.6.23-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象	1. 対象 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 2. 主な選択基準 (1)　年齢が 12 歳以上である者 (2)　体重が 40 kg 以上である者 (3)　HSCT 又は SOT レシピエント (4)　血液又は血漿中に CMV 感染が認められており、中央検査機関又は治験実施医療機関での qPCR 又は同等の定量的 CMV 測定法によるスクリーニング値が、1,000 コピー/mL 以上である者 (5)　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 感染である者。難治性は、静注ガンシクロビル、経口バルガンシクロビル又は静注ホスカルネット（又はこれらの併用）による 2 週間以上の治療後に、血液又は血漿中 CMV DNA 量の 1 $\log_{10}$ を超える減少が未達成であると確認された状態と定義する。抵抗性は、ガンシクロビル／バルガンシクロビル及び／又はホスカルネットに対する耐性に関連する CMV 遺伝子変異が 1 つ以上確認されており、静注ガンシクロビル、経口バルガンシクロビル又は静注ホスカルネット（又はこれらの併用）による 2 週間以上の治療後に、血液又は血漿中 CMV DNA 量の 1 $\log_{10}$ を超える減少が未達成であると確認された状態と定義する。 3. 主な除外基準 (1)　治験薬の投与開始時に、ガンシクロビル、バルガンシクロビル、ホスカルネット、cidofovir、CMV 免疫グロブリン、レフルノミド、artesunate 又は抗 CMV 活性を有する治験薬（未承認薬）を投与中の者。cidofovir、CMV 免疫グロブリン、レフルノミドは治験薬の投与開始 14 日前までに中止する。 (2)　過去の CMV 治療への不十分なアドヒアランスにより難治性又は抵抗性の CMV 感染を有すると治験担当医師が把握している者 (3)　登録前 24 時間以内に経口若しくは経腸投与を妨げる高度の嘔吐、下痢又はその他の高度の胃腸疾患を有する者 (4)　スクリーニング時に Child-Pugh 分類 C の高度の肝機能障害を有する者 (5)　登録時に血行動態補助のため人工呼吸又は昇圧剤が必要である者 (6)　予期される生存期間が 6 週間未満の者
計画被験者数	無作為化例として 120 例
投与方法・ 投与量及び 投与期間	TAK-620 400、800 又は 1,200 mg BID を最長 24 週間経口投与した。

表 2.7.6.23-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
評価項目及び その評価基準	有効性 主要評価項目： · 投与開始後 6 週以内の CMV 血症消失 副次評価項目： （2 値エンドポイント） · 規定時点における血漿中 CMV DNA 定量下限未満（中央検査機関で測定） · 規定時点における全血／血漿中 CMV DNA 定量下限未満（中央検査機関又は治験実施医療機関で測定） · 試験期間中の CMV 再発 · 投与開始後 6 週以内及び試験期間中の全身性抗 CMV 治療の使用 （time-to event エンドポイント） · 投与開始後 6 週以内及び試験期間中の CMV 血症消失までの期間（中央検査機関で測定） · 試験期間中の CMV 再発までの期間 （数値エンドポイント） · 規定時点における血漿中 CMV DNA 量のベースラインからの変化（中央検査機関で測定） · Week 3 及び 6 における血漿中 CMV DNA 量の変化率（中央検査機関で測定） · 投与開始後 6 週以内及び試験期間中の全身性抗 CMV 治療を受けた日数 薬物動態 TAK-620 の薬物動態パラメータ（C_{max}、t_{max}、t_{last}、AUC_{last}、$t_{1/2z}$） 安全性 TEAE、重篤な TEAE、有害事象及び重篤な有害事象（新規の CMV 感染／感染症を含む）、治験薬の投与中止に至った有害事象、規定時点のバイタルサイン及び心電図、Week 6 及び試験期間中の臨床検査値（好中球絶対数が 1,000 及び 500/mm^3 未満を含む）、Week 6 及び試験期間中の入院日数、試験期間中の死亡（死因を問わない）
解析方法	解析対象集団 ITT 解析対象集団：無作為化されたすべての被験者 ITT-S 解析対象集団：無作為化され、治験薬を少なくとも 1 回以上投与されたすべての被験者 治験実施計画書に適合した対象集団：ITT-S 解析対象集団のうち、以下の基準をすべて満たした被験者 · 組入れ基準を満たした（違反がない） · Day 1 の中央検査機関による検査で、血漿中 CMV DNA 量が定量下限以上であることが確認された · 少なくとも Week 2 まで治験薬を投与した（治験薬を中止していなかった） 薬物動態解析対象集団：ITT-S 解析対象集団のうち、TAK-620 の血漿中濃度を測定した被験者 有効性 ITT-S 解析対象集団及び治験実施計画書に適合した対象集団を対象として、有効性の主要解析及び副次解析を実施した。 全体及び投与群別の要約統計量を算出した。TAK-620 の投与群間の差に関する統計学的な比較は実施しなかった。治療効果の点推定値（全体及び投与群別）及びその 95%信頼区間を算出した。 Kaplan-Meier による生存関数を推定し、TAK-620（全体及び投与群別）の Kaplan-Meier 生存曲線を作成した。 薬物動態 主要な薬物動態データセットには、試験期間中の 1 規定時点における全薬物動態プロファイルを有したすべての被験者を含めた。二次薬物動態データセットには、試験期間中に TAK-620 の血漿中濃度が測定されたすべての被験者を含めた。TAK-620 の薬物動態パラメータは薬物動態プロファイルを評価した被験者の血漿中濃度－時間を用いて算出した。TAK-620 の血漿中濃度の記述統計量を要約した。統計学的な比較は実施しなかった。

表 2.7.6.23-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
解析方法（続き）	安全性 ITT-S 解析対象集団を対象として解析した。投与群別の要約統計量を算出した。投与群間の比較のための統計学的な検定は行わなかった。 有害事象は MedDRA Ver.17.0 を用いて読み替えた。TEAE は治験薬の投与開始から治験薬の最終投与後 7 日までに発現した有害事象、又は治験薬投与前に発現し、治験薬の投与開始から治験薬の最終投与後 7 日までに悪化した事象と定義した。 治験薬との因果関係は以下のように分類・定義した。 明らかに関連あり 治験薬投与との合理的な時間的順序に従った事象であり、他の要因がない（又は投与再開で再発する） 多分関連あり 治験薬投与との合理的な時間的順序に従った事象であるが、他の要因よりも治験薬によるものと考えられる 関連あるかもしれない 治験薬投与との合理的な時間的順序に従った事象であるが、被験者の臨床状態又は他の薬物／治療等の他の要因によるものである可能性もある 多分関連なし 治験薬投与との時間順序から関連あるとは考えられない、又は被験者の臨床状態又は他の薬物／治療等の他の要因によるものと考えられる 関連なし 治験薬との因果関係が否定できる十分な情報がある。例えば、治験薬投与との時間的な関連がない、生物学的に因果関係が否定できる、被験者の臨床状態又は他の薬物／治療等の他の要因によるものと容易に考えられる 「明らかに関連あり」、「多分関連あり」又は「関連あるかもしれない」と判定された場合に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象とした。 程度は 4 段階（軽度、中等度、高度、最大）で判定した。程度は可能な限り CTCAE に従って評価し、Grade 1 は軽度、Grade 2 は中等度、Grade 3 は高度、Grade 4 は最大とした。
施設数	27 施設（米国）
試験期間	2012 年 7 月 17 日～2014 年 12 月 5 日

2.7.6.23.2 試験成績

2.7.6.23.2.1 被験者の構成及びデータの取扱い

（1）被験者の内訳とその取扱い

ITT 解析対象集団の被験者の内訳を表 2.7.6.23-2 に示した。

120 例が無作為化され、全例に治験薬が投与された。投与完了例の割合は、TAK-620 400、800 及び 1,200 mg BID 群でそれぞれ 22.5%、17.5%及び 27.5%であり、投与群間で同程度であった。主な投与中止理由は、有害事象であった（TAK-620 400、800 及び 1,200 mg BID 群：それぞれ 25.0%、37.5%及び 35.0%）。次いで、CMV 感染からの回復（TAK-620 400、800 及び 1,200 mg BID 群：それぞれ 20.0%、22.5%及び 17.5%）及び有効性の欠如（TAK-620 400、800 及び 1,200 mg BID 群：それぞれ 20.0%、17.5%及び 15.0%）であった。

ITT 解析対象集団は 120 例、ITT-S 解析対象集団は 120 例、治験実施計画書に適合した対象集団は 91 例、薬物動態解析対象集団は 120 例であった。

表 2.7.6.23-2　被験者の内訳（ITT 解析対象集団）

	TAK-620			
	400 mg BID 群 (N=40)	800 mg BID 群 (N=40)	1,200 mg BID 群 (N=40)	全体 (N=120)
投与完了例	9 (22.5)	7 (17.5)	11 (27.5)	27 (22.5)
投与中止例	31 (77.5)	33 (82.5)	29 (72.5)	93 (77.5)
中止理由				
有害事象	10 (25.0)	15 (37.5)	14 (35.0)	39 (32.5)
有効性の欠如	8 (20.0)	7 (17.5)	6 (15.0)	21 (17.5)
医師判断	4 (10.0)	2 (5.0)	2 (5.0)	8 (6.7)
CMV 感染からの回復	8 (20.0)	9 (22.5)	7 (17.5)	24 (20.0)
自発的な中止	1 (2.5)	0	0	1 (0.8)
試験完了例	25 (62.5)	25 (62.5)	24 (60.0)	74 (61.7)
試験中止例	15 (37.5)	15 (37.5)	16 (40.0)	46 (38.3)
中止理由				
死亡	10 (25.0)	12 (30.0)	10 (25.0)	32 (26.7)
追跡不能	0	1 (2.5)	0	1 (0.8)
医師判断	5 (12.5)	1 (2.5)	2 (5.0)	8 (6.7)
自発的な中止	0	1 (2.5)	4 (10.0)	5 (4.2)
ITT-S 解析対象集団	40 (100.0)	40 (100.0)	40 (100.0)	120 (100.0)
治験実施計画書に適合した対象集団	31 (77.5)	33 (82.5)	27 (67.5)	91 (75.8)
薬物動態解析対象集団	40 (100.0)	40 (100.0)	40 (100.0)	120 (100.0)

例数（%）
総括報告書 Table 11.1.2.1、Table 11.1.2.2（5.3.5.2-1）から引用

（2）人口統計学的及び他の基準値特性

ITT-S 解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値特性を表 2.7.6.23-3 に示した。

年齢の中央値は 55.0 歳（範囲：18～74 歳）で被験者の多くは白人（79.2%）であった。性別は男性 57.5%及び女性 42.5%であった。

被験者の人口統計学的及び他の基準値特性は投与群間で類似していた。

表 2.7.6.23-3　人口統計学的及び他の基準値特性（ITT-S 解析対象集団）

	TAK-620			
	400 mg BID 群 (N=40)	800 mg BID 群 (N=40)	1,200 mg BID 群 (N=40)	全体 (N=120)
年齢				
平均値（標準偏差）	52.1 (14.25)	55.4 (14.13)	50.0 (12.96)	52.5 (13.86)
中央値（最小値, 最大値）	54.5 (18, 74)	61.0 (19, 74)	50.5 (20, 70)	55.0 (18, 74)
性別				
男性	21 (52.5)	24 (60.0)	24 (60.0)	69 (57.5)
女性	19 (47.5)	16 (40.0)	16 (40.0)	51 (42.5)
人種				
アジア人	2 (5.0)	1 (2.5)	1 (2.5)	4 (3.3)
黒人／アフリカ系アメリカ人	6 (15.0)	8 (20.0)	4 (10.0)	18 (15.0)
ハワイ先住民／その他の太平洋諸島民	0	0	1 (2.5)	1 (0.8)
白人	32 (80.0)	31 (77.5)	32 (80.0)	95 (79.2)
その他	0	0	2 (5.0)	2 (1.7)

表 2.7.6.23-3　人口統計学的及び他の基準値特性（ITT-S 解析対象集団）（続き）

	TAK-620			
	400 mg BID 群（N=40）	800 mg BID 群（N=40）	1,200 mg BID 群（N=40）	全体（N＝120）
民族				
ヒスパニック／ラテンアメリカ	2 (5.0)	0	3 (7.5)	5 (4.2)
非ヒスパニック／非ラテンアメリカ	37 (92.5)	40 (100.0)	34 (85.0)	111 (92.5)
報告なし／不明	1 (2.5)	0	3 (7.5)	4 (3.3)
移植の種類				
HSCT	16 (40.0)	16 (40.0)	15 (37.5)	47 (39.2)
SOT	24 (60.0)	24 (60.0)	25 (62.5)	73 (60.8)

性別、人種、民族及び移植の種類は例数（%）
総括報告書 Table 11.1.4.1.1、Table 11.1.4.2.1.1（5.3.5.2-1）から引用

2.7.6.23.2.2 有効性の結果

（1）主要評価項目

主要評価項目は、投与開始後 6 週以内の CMV 血症消失であった。

CMV 血症消失は、ベースライン後 5 日以上の間隔をあけて 2 回連続して血漿中 CMV DNA 量（中央検査機関で測定）が定量下限（200 コピー/mL）未満であった場合と定義した。

投与開始後 6 週以内の CMV 血症消失を表 2.7.6.23-4 に示した。

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

表 2.7.6.23-4　投与開始後 6 週以内の CMV 血症消失（ITT-S 解析対象集団）

	TAK-620			
	400 mg BID 群（N=40）	800 mg BID 群（N=40）	1,200 mg BID 群（N=40）	全体（N=120）
欠測(a)	0	0	2 (5.0)	2 (1.7)
CMV 血症消失を達成した被験者 n (%)				
はい	28 (70.0)	25 (62.5)	27 (67.5)	80 (66.7)
いいえ	12 (30.0)	15 (37.5)	11 (27.5)	38 (31.7)
投与群別治療効果推定値				
割合の推定値(b)	0.70	0.63	0.68	0.67
95%信頼区間(c)	0.53, 0.83	0.46, 0.77	0.51, 0.81	0.57, 0.75

(a)　評価期間（6 週間）内にベースライン後の血漿中 CMV DNA 量を測定していない被験者
(b)　分子は「はい」の被験者数、分母は ITT-S 解析対象集団の被験者数
(c)　Clopper-Pearson 信頼限界を用いて算出した。
総括報告書 Table 11.2.1.1（5.3.5.2-1）から引用

（2）副次評価項目

1）試験期間中の CMV 再発

CMV 再発は、Day 1 以降、5 日以上の間隔をあけて 2 回以上連続して血漿中 CMV DNA 量（中央検査機関で測定）が定量下限未満（CMV 血症消失）となり、その後、5 日以上の間隔

をあけて 2 回以上連続して血漿中 CMV DNA 量（中央検査機関で測定）が定量下限（200 コピー/mL）以上となった場合と定義した。

試験期間中の CMV 再発を表 2.7.6.23-5 に示した。

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

表 2.7.6.23-5　試験期間中の CMV 再発（ITT-S 解析対象集団）

	TAK-620			
	400 mg BID 群 (N=40)	800 mg BID 群 (N=40)	1,200 mg BID 群 (N=40)	全体 (N=120)
CMV 血症消失を達成した被験者(a)	29	27	30	86
CMV が再発した被験者				
はい(b)	7	11	12	30
いいえ(c)	22	14	17	53
投与群別治療効果推定値				
再発率の推定値(d)	0.24	0.41	0.40	0.35
95%信頼区間(e)	0.10, 0.44	0.22, 0.61	0.23, 0.59	0.25, 0.46

(a)　5 日以上の間隔をあけて 2 回以上連続して定量下限未満となった被験者（中止例を含む）
(b)　試験期間中に再発した被験者（中止例のうち、中止前に再発した被験者を含む）
(c)　試験期間中に再発しなかった被験者（中止例のうち、中止前に再発しなかった被験者を含む）
(d)　分子は再発した被験者数、分母は CMV 血症消失を達成した被験者数
(e)　Clopper-Pearson 信頼限界を用いて算出した。
総括報告書 Table 11.2.9.1（5.3.5.2-1）から引用

2）投与開始後 6 週以内の CMV 血症消失までの期間

投与開始後 6 週以内の CMV 血症消失までの期間の中央値（95%信頼区間）は、TAK-620 400、800 及び 1,200 mg BID 群でそれぞれ 24 日（[15, 31]日）、28 日（[15, 36]日）及び 22 日（[15, 28]日）であった。

3）試験期間中の CMV 再発までの期間

CMV 血症消失を達成してから CMV が再発するまでの期間の中央値は、TAK-620 400、800 及び 1,200 mg BID 群でそれぞれ 36 日、36 日及び 82 日であった。

2.7.6.23.2.3 薬物動態の結果

TAK-620 400、800 及び 1,200 mg BID を投与したとき、TAK-620 の t_{max} の中央値は 1.52～3.48 時間であり、速やかに C_{max} に達し、Day 8 までに定常状態に達した。400 mg から 1,200 mg（用量比 3 倍）に増量したときの C_{max} 及び AUC_{last} の幾何平均値は、Week 1 でそれぞれ 2.44 倍及び 2.62 倍、Week 4 でそれぞれ 1.74 倍及び 2.44 倍に増加した。

全用量範囲並びに Week 1 及び 4 における $t_{1/2z}$ の平均値は、4.32～7.77 時間の範囲であった。

2.7.6.23.2.4 安全性の結果

（1）有害事象

有害事象の概略を表 2.7.6.23-6 に示した。

TEAE[1]の発現頻度は、TAK-620 400、800 及び 1,200 mg BID 群でそれぞれ 100.0%（40/40 例）、100.0%（40/40 例）及び 100.0%（40/40 例）であり、全例で TEAE がみられた。治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現頻度は、TAK-620 400、800 及び 1,200 mg BID 群でそれぞれ 77.5%（31/40 例）、80.0%（32/40 例）及び 75.0%（30/40 例）であった。

程度別では、軽度又は中等度が 37.5%（45/120 例）及び高度は 40.0%（48/120 例）であった。程度が最大の TEAE の発現頻度は、TAK-620 400、800 及び 1,200 mg BID 群でそれぞれ 20.0%（8/40 例）、20.0%（8/40 例）及び 27.5%（11/40 例）であった。

最もよくみられた TEAE は味覚異常であり、全体の発現頻度は 65.0%（78/120 例）であった。投与群別では、TAK-620 400、800 及び 1,200 mg BID 群でそれぞれ 60.0%（24/40 例）、62.5%（25/40 例）及び 72.5%（29/40 例）であった。

胃腸障害の TEAE の発現頻度は、悪心が 34.2%（41/120 例）、嘔吐が 29.2%（35/120 例）及び下痢が 23.3%（28/120 例）であったが、用量依存的な傾向はみられなかった。

表 2.7.6.23-6　有害事象の概略（ITT-S 解析対象集団）

	TAK-620			
	400 mg BID 群（N=40）	800 mg BID 群（N=40）	1,200 mg BID 群（N=40）	全体（N=120）
有害事象	40 (100.0)	40 (100.0)	40 (100.0)	120 (100.0)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	31 (77.5)	32 (80.0)	30 (75.0)	93 (77.5)
TEAE	40 (100.0)	40 (100.0)	40 (100.0)	120 (100.0)
治験薬との因果関係が否定できない TEAE	31 (77.5)	32 (80.0)	30 (75.0)	93 (77.5)
死亡に至った有害事象	10 (25.0)	12 (30.0)	10 (25.0)	32 (26.7)
治験薬との因果関係が否定できない死亡に至った有害事象	0	1 (2.5)	0	1 (0.8)
重篤な有害事象	29 (72.5)	30 (75.0)	26 (65.0)	85 (70.8)
治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象	8 (20.0)	7 (17.5)	5 (12.5)	20 (16.7)
重篤な TEAE	28 (70.0)	27 (67.5)	26 (65.0)	81 (67.5)
治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE	8 (20.0)	7 (17.5)	5 (12.5)	20 (16.7)
治験薬の投与中止に至った有害事象	11 (27.5)	17 (42.5)	13 (32.5)	41 (34.2)
治験薬との因果関係が否定できない治験薬の投与中止に至った有害事象	3 (7.5)	8 (20.0)	4 (10.0)	15 (12.5)
治験薬の投与中断に至った有害事象	6 (15.0)	5 (12.5)	9 (22.5)	20 (16.7)
治験薬との因果関係が否定できない治験薬の投与中断に至った有害事象	2 (5.0)	3 (7.5)	5 (12.5)	10 (8.3)

例数（%）
総括報告書 Table 11.3.2.1.1、Table 11.3.2.1.2（5.3.5.2-1）から引用

（2）死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

1）死亡

死亡に至った有害事象の発現症例一覧を表 2.7.6.23-7 に示した。

[1] 治験薬の投与開始から治験薬の最終投与後7日までに発現した有害事象、又は治験薬投与前に発現し、治験薬の投与開始から治験薬の最終投与後7日までに悪化した事象

試験期間中に 32 例の死亡が報告された。死亡に至った有害事象の発現頻度は、TAK-620 400、800 及び 1,200 mg BID 群でそれぞれ 25.0%（10/40 例）、30.0%（12/40 例）及び 25.0%（10/40 例）であった。

TAK-620 800 mg BID 群でみられた多臓器不全 1 例は、治験担当医師により治験薬と関連あるかもしれないと判断されたが、当該被験者は、敗血症及び多臓器不全と関連が知られている移植片血栓症（膵臓）の既往歴を有していた。この被験者の詳細を 2.7.6 補遺に示した。

表 2.7.6.23-7　死亡に至った有害事象一覧（ITT 解析対象集団）

被験者番号 性別・年齢 人種	有害事象名 ［基本語］	発現時期 終了時期	TEAE=はい ／いいえ	程度	治験薬との因果関係 （治験薬に対する処置）	直前の治験薬投与日から発現日までの日数(a) （投与量）
TAK-620 400 mg BID 群						
[redacted] 女性・5[redacted]歳 黒人又はアフリカ系アメリカ人	敗血症	Day 66 Day 67	はい	最大	関連なし （投与中止）	1 日 （400 mg）
[redacted] 女性・4[redacted]歳 白人	急性呼吸窮迫症候群	Day 44 Day 49	いいえ	最大	関連なし （該当せず）	28 日 （400 mg）
[redacted] 女性・5[redacted]歳 黒人又はアフリカ系アメリカ人	白血病再発	Day 35 Day 58	はい	最大	関連なし （投与量変更せず）	1 日 （400 mg）
[redacted] 男性・4[redacted]歳 白人	脳症	Day 9 Day 22	はい	最大	関連なし （投与中止）	1 日 （400 mg）
[redacted] 男性・5[redacted]歳 白人	腎機能障害	Day 17 Day 30	はい	最大	関連なし （投与中止）	1 日 （400 mg）
[redacted] 男性・3[redacted]歳 白人	多臓器不全	Day 16 Day 30	はい	最大	多分関連なし （投与中止）	1 日 （400 mg）
	敗血症	Day 27 Day 30	はい	最大	関連なし （該当せず）	2 日 （400 mg）
[redacted] 男性・5[redacted]歳 白人	食道癌	Day 178 Day 183	はい	最大	関連なし （該当せず）	8 日 （200 mg）
[redacted] 女性・6[redacted]歳 白人	サイトメガロウイルス感染	Day 79 Day 79	いいえ	最大	関連なし （該当せず）	18 日 （400 mg）
[redacted] 女性・5[redacted]歳 黒人又はアフリカ系アメリカ人	心肺停止	Day 104 Day 104	いいえ	高度	多分関連なし （該当せず）	13 日 （400 mg）
[redacted] 女性・6[redacted]歳 アジア人	中枢神経系出血	Day 157 Day 158	はい	最大	関連なし （投与量変更せず）	1 日 （400 mg）

表 2.7.6.23-7　死亡に至った有害事象一覧（ITT 解析対象集団）（続き）

被験者番号 性別・年齢 人種	有害事象名 ［基本語］	発現時期 終了時期	TEAE=はい ／いいえ	程度	治験薬との因果関係 （治験薬に対する処置）	直前の治験薬投与日から発現日までの日数(a) （投与量）
TAK-620 800 mg BID 群						
[redacted] 男性・6[redacted] 歳 白人	敗血症	Day 65 Day 72	はい	最大	関連なし （投与量変更せず）	1 日 （800 mg）
[redacted] 男性・6[redacted] 歳 白人	肺炎	Day 34 Day 41	はい	最大	関連なし （投与量変更せず）	1 日 （800 mg）
[redacted] 男性・6[redacted] 歳 白人	菌血症	Day 55 Day 57	はい	高度	関連なし （投与中止）	1 日 （800 mg）
[redacted] 男性・6[redacted] 歳 白人	骨髄異形成症候群	Day 67 Day 88	いいえ	高度	関連なし （該当せず）	19 日 （800 mg）
[redacted] 男性・6[redacted] 歳 黒人又はアフリカ系アメリカ人	サイトメガロウイルス性脳炎	Day 29 Day 66	はい	最大	関連なし （投与中止）	1 日 （800 mg）
[redacted] 女性・6[redacted] 歳 白人	肺炎	Day 9 Day 14	はい	最大	関連なし （投与中断）	1 日 （800 mg）
[redacted] 男性・7[redacted] 歳 白人	腎機能障害	Day 17 Day 54	はい	最大	関連なし （投与中止）	1 日 （800 mg）
[redacted] 女性・5[redacted] 歳 白人	単純ヘルペス性髄膜脳炎	Day 61 Day 140	はい	最大	関連なし （投与量変更せず）	1 日 （800 mg）
[redacted] 女性・6[redacted] 歳 白人	移植後リンパ増殖性障害	Day 12 Day 27	はい	最大	関連なし （投与中止）	1 日 （800 mg）
[redacted] 男性・6[redacted] 歳 白人	多臓器不全	Day 6 Day 13	はい	最大	関連あるかもしれない （投与量変更せず）	1 日 （800 mg）
[redacted] 女性・6[redacted] 歳 白人	脳出血	Day 133 Day 135	いいえ	最大	関連なし （該当せず）	57 日 （800 mg）
[redacted] 女性・7[redacted] 歳 白人	急性移植片対宿主病	Day 103 Day 103	いいえ	最大	多分関連なし （該当せず）	17 日 （400 mg）
TAK-620 1,200 mg BID 群						
[redacted] 男性・2[redacted] 歳 白人	敗血症	Day 120 Day 122	いいえ	最大	関連なし （該当せず）	44 日 （1,200 mg）
[redacted] 男性・2[redacted] 歳 白人	白血病再発	Day 55 Day 89	はい	最大	関連なし （投与量変更せず）	1 日 （1,200 mg）

表 2.7.6.23-7　死亡に至った有害事象一覧（ITT 解析対象集団）（続き）

被験者番号 性別・年齢 人種	有害事象名 ［基本語］	発現時期 終了時期	TEAE=はい ／いいえ	程度	治験薬との因果関係 （治験薬に対する処置）	直前の治験薬投与日から発現日までの日数(a) （投与量）
[redacted] 男性・4[redacted]歳 白人	呼吸不全	Day 27 Day 50	はい	最大	関連なし （投与量変更せず）	1 日 （1,200 mg）
	急性移植片対宿主病	Day 50 Day 50	はい	最大	関連なし （投与量変更せず）	2 日 （1,200 mg）
	ノカルジア症	Day 50 Day 50	はい	最大	関連なし （投与量変更せず）	2 日 （1,200 mg）
	腎機能障害	Day 50 Day 50	はい	最大	関連なし （投与量変更せず）	2 日 （1,200 mg）
[redacted] 男性・5[redacted]歳 白人	サイトメガロウイルス性肺炎	Day 8 Day 14	はい	最大	関連なし （投与量変更せず）	1 日 （1,200 mg）
[redacted] 女性・3[redacted]歳 黒人又はアフリカ系アメリカ人	多臓器不全	Day 6 Day 25	はい	最大	関連なし （投与中止）	1 日 （1,200 mg）
[redacted] 男性・2[redacted]歳 白人	サイトメガロウイルス性肺炎	Day 3 Day 14	はい	最大	関連なし （投与量変更せず）	1 日 （1,200 mg）
[redacted] 男性・5[redacted]歳 白人	腎機能障害	Day 113 Day 118	いいえ	最大	関連なし （該当せず）	31 日 （1,200 mg）
[redacted] 男性・6[redacted]歳 白人	敗血症	Day 9 Day 11	はい	最大	関連なし （投与中断）	1 日 （1,200 mg）
[redacted] 男性・5[redacted]歳 白人	多臓器不全	Day 37 Day 39	はい	最大	多分関連なし （投与量変更せず）	1 日 （1,200 mg）
[redacted] 男性・7[redacted]歳 白人	急性呼吸窮迫症候群	Day 27 Day 34	はい	最大	関連なし （該当せず）	7 日 （1,200 mg）

(a)　有害事象発現直前の治験薬投与日から有害事象発現日までの日数（有害事象発現日－直前の治験薬投与日＋1 日）。
MedDRA/J Ver.17.0
総括報告書 Appendix 12.3.7.3（5.3.5.2-1）から引用

2）その他の重篤な有害事象

重篤な TEAE は 81 例であった。重篤な TEAE の発現頻度は、TAK-620 400、800 及び 1,200 mg BID 群でそれぞれ 70.0%（28/40 例）、67.5%（27/40 例）及び 65.0%（26/40 例）であった。最もよくみられた重篤な TEAE はサイトメガロウイルス感染であり、全体の発現頻度は 11.7%（14/120 例）であった。投与群別では、TAK-620 400、800 及び 1,200 mg BID 群でそれぞれ 7.5%（3/40 例）、12.5%（5/40 例）及び 15.0%（6/40 例）であった。その他によくみられた重篤な TEAE は、悪心〔5.8%（7/120 例）〕、腎機能障害〔5.8%（7/120 例）〕及び敗血症〔5.0%（6/120 例）〕であったが、用量依存的な傾向はみられなかった。

治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE の発現症例一覧を表 2.7.6.23-8 に示した。また、TAK-620 との因果関係が否定できない TEAE の詳細を 2.7.6 補遺に示した。

表 2.7.6.23-8　治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE 一覧（ITT 解析対象集団）

被験者番号 性別・年齢 人種	有害事象名 ［基本語］	発現時期 終了時期	程度	転帰	治験薬との因果関係 （治験薬に対する処置）
TAK-620 400 mg BID 群					
[redacted] 女性・5[redacted]歳 黒人又はアフリカ系アメリカ人	血液幹細胞移植不全	Day 16 -	最大	未回復	関連あるかもしれない （投与量変更せず）
[redacted] 女性・6[redacted]歳 白人	サイトメガロウイルス性肺炎	Day 140 Day 181	中等度	回復	明らかに関連あり （投与中止）
[redacted] 男性・5[redacted]歳 黒人又はアフリカ系アメリカ人	貧血	Day 76 Day 111	高度	回復	明らかに関連あり （投与量変更せず）
[redacted] 男性・6[redacted]歳 白人	サイトメガロウイルス感染	Day 64 -	中等度	軽快	関連あるかもしれない （投与中止）
[redacted] 女性・4[redacted]歳 白人	悪心	Day 8 -	中等度	軽快	関連あるかもしれない （投与中止）
	疲労	Day 8 -	高度	軽快	関連あるかもしれない （投与量変更せず）
	霧視	Day 16 -	高度	未回復	関連あるかもしれない （投与量変更せず）
[redacted] 男性・7[redacted]歳 白人	腎機能障害	Day 18 Day 27	軽度	回復	関連あるかもしれない （投与量変更せず）
	貧血	Day 18 Day 28	高度	回復	関連あるかもしれない （投与中断）
[redacted] 女性・2[redacted]歳 アジア人	急性腎前性腎不全	Day 23 Day 28	中等度	回復	関連あるかもしれない （投与量変更せず）
[redacted] 男性・4[redacted]歳 白人	サイトメガロウイルス感染	Day 50 -	高度	軽快	明らかに関連あり （該当せず）
TAK-620 800 mg BID 群					
[redacted] 男性・6[redacted]歳 白人	サイトメガロウイルス感染	Day 43 Day 82	高度	回復	多分関連あり （投与中止）
[redacted] 男性・2[redacted]歳 白人	サイトメガロウイルス感染	Day 105 -	高度	軽快	明らかに関連あり （投与中止）
[redacted] 男性・6[redacted]歳 白人	脳症	Day 6 -	高度	未回復	関連あるかもしれない （投与中止）
	多臓器不全	Day 6 Day 13	最大	死亡	関連あるかもしれない （投与量変更せず）
[redacted] 女性・3[redacted]歳 白人	悪心	Day 27 -	中等度	軽快	関連あるかもしれない （投与量変更せず）

表 2.7.6.23-8 治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE 一覧（ITT 解析対象集団）（続き）

被験者番号 性別・年齢 人種	有害事象名 ［基本語］	発現時期 終了時期	程度	転帰	治験薬との因果関係 （治験薬に対する処置）
[redacted] 男性・1[redacted]歳 白人	下痢	Day 1 Day 30	高度	回復	関連あるかもしれない （投与中止）
	悪心	Day 2 Day 30	高度	回復	関連あるかもしれない （投与中止）
	嘔吐	Day 5 Day 30	高度	回復	関連あるかもしれない （投与中止）
[redacted] 男性・6[redacted]歳 白人	サイトメガロウイルス感染	Day 47 -	中等度	未回復	明らかに関連あり （投与中止）
[redacted] 男性・6[redacted]歳 白人	労作性呼吸困難	Day 28 Day 189	高度	回復	関連あるかもしれない （投与量変更せず）
TAK-620 1,200 mg BID 群					
[redacted] 女性・4[redacted]歳 白人	成長障害	Day 20 Day 69	高度	回復	関連あるかもしれない （投与量変更せず）
[redacted] 女性・6[redacted]歳 白人	悪心	Day 54 Day 62	高度	回復	多分関連あり （投与中断）
[redacted] 女性・4[redacted]歳 白人	免疫抑制剤濃度増加	Day 110 Day 112	中等度	回復	明らかに関連あり （投与中止）
	免疫抑制剤濃度減少	Day 118 Day 121	高度	回復	明らかに関連あり （該当せず）
[redacted] 女性・5[redacted]歳 白人	悪心	Day 6 -	高度	軽快	関連あるかもしれない （投与中断）
[redacted] 男性・4[redacted]歳 白人	起立性低血圧	Day 4 Day 10	軽度	回復	関連あるかもしれない （投与量変更せず）

MedDRA/J Ver.17.0
総括報告書 Appendix12.3.7.4（5.3.5.2-1）から引用

3）中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は、34.2%（41/120 例）であった。投与群別では、TAK-620 400、800 及び 1,200 mg BID 群でそれぞれ 27.5%（11/40 例）、42.5%（17/40 例）及び 32.5%（13/40 例）であった。2 例以上でみられた治験薬の投与中止に至った CMV 関連以外の有害事象は、悪心、脳症、多臓器不全及び腎機能障害であった。いずれの事象も用量依存的な傾向はみられなかった。

4）治療毒性を管理するための用量調節

被験者の 12.5%（15/120 例）が試験期間中に用量調節を行った。なお、治験薬の用量調節については、治験実施計画書に規定されたガイドラインに基づき実施した。用量調節を行った被験者の割合は、投与群間で同程度であった（10%～15%）。用量調節の主な理由は、胃腸毒性（悪心及び嘔吐等）であり、全体の 53.3%（8/15 例）であった。

（3）臨床検査値、バイタルサイン及び心電図

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図について、投与群間で臨床的に意味のある差はみられなかった。

2.7.6.23.3 結論

・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／感染症に対し、TAK-620 400 mg BID 以上の投与で有効であった。投与開始後 6 週以内に CMV 血症消失を達成した割合は、TAK-620 400、800 及び 1,200 mg BID 群でそれぞれ 0.70、0.63 及び 0.68 であった。

・試験期間中の CMV 再発率は、TAK-620 400、800 及び 1,200 mg BID 群でそれぞれ 0.24、0.41 及び 0.40 であった。

・全体の 34.2%の被験者が有害事象により投与を中止したが、TAK-620 400～1,200 mg BID の用量範囲において忍容性は良好であった。本試験の対象患者は重症であり、免疫抑制状態にあったため、有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は予期されないものではなかった。本試験でみられた TEAE は、これまでの臨床試験でみられた事象（味覚障害、胃腸障害、免疫抑制剤濃度増加及び発疹等）であり、新たな安全性の懸念はみられなかった。

TAK-620 400 mg BID 投与は、CMV 血症消失に有効であり、再発率が低いことが示された。

2.7.6.24 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）

2.7.6.24.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.24-1 に示した。

表 2.7.6.24-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
治験の課題	A phase 3, open-label, single-arm study to assess the efficacy, safety, and pharmacokinetics of maribavir for the treatment of cytomegalovirus (CMV) infection in Japanese recipients of a hematopoietic stem cell transplant (HSCT) or solid organ transplant (SOT)
試験の目的	〔主目的〕 · 日本人の CMV 感染／感染症を有する HSCT 又は SOT 患者を対象として、Week 8 終了時の CMV 血症消失を用いて、maribavir（以下、TAK-620）の有効性を検討する。 · 日本人の CMV 感染／感染症を有する HSCT 又は SOT 患者を対象として、TAK-620 の安全性及び忍容性を検討する。 〔副目的〕 · Week 8 終了時の CMV 血症消失及び感染症状コントロールの達成、並びに Week 12（投与後 4 週間）、Week 16（投与後 8 週間）及び Week 20（投与後 12 週間）までの治療効果の維持を検討する。 · CMV 血症消失が確認されるまでの期間を検討する。 · Week 8 終了時に CMV 血症消失を達成した被験者を対象として、12 週間の追跡調査期間中の治療を要する CMV 再発を検討する。 · 血漿中 CMV DNA 量のベースラインからの変化量の推移を検討する。 · 治験薬の投与中及び投与中止後の追跡調査期間中の CMV 再発を検討する。 · TAK-620 に対する CMV 耐性プロファイルを検討する。 · カットオフ値を 137 IU/mL として Week 8 終了時の CMV 血症消失を評価する。 · TAK-620 の薬物動態を検討する。
試験デザイン	本試験は第 3 相、多施設共同、非盲検試験である。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 HSCT 又は SOT 患者を対象とした。2 週間のスクリーニング期、8 週間の治験薬投与期及び 12 週間の追跡調査期で構成された。最長 22 週間の試験期間中に最大 18 回の来院を必要とした。 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。治験薬投与期は 1 週間に 1 回来院することとした。 有効性の欠如又は不耐容のため、治験薬の投与中止が必要と治験担当医師が判断した被験者には、必要に応じて他の抗 CMV 薬を投与することを可能とした。 Week 8 より前に治験薬の投与を中止した被験者は、継続可能な範囲内で、Week 8 に規定された投与終了時の検査及び手順を実施することとした。これらの被験者は、投与期の残りの週 1 回の来院は修正された治験実施スケジュール、12 週間の追跡調査期は通常の治験実施スケジュールに従い実施することとした。 追跡調査期では、最初の 4 週間は 1 週間に 1 回、次の 8 週間は 2 週間に 1 回の頻度で CMV 検査及び安全性評価を実施した。

表 2.7.6.24-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象	1. 対象 HSCT 又は SOT 患者における CMV 感染／感染症 2. 主な選択基準 (1)　日本国籍を有する日本人で、同意取得時の年齢が 16 歳以上である者 (2)　HSCT 又は SOT レシピエント (3)　CMV 感染（1 日以上の間隔をあけて 2 回連続した評価で CMV DNA スクリーニング値が血漿で 455 IU/mL 超）が、中央検査機関の qPCR 又は同等の定量的 CMV DNA 検査結果により確認されている者。いずれも治験薬の初回投与前 14 日以内の検体で、そのうち 1 つは 5 日以内の検体である必要がある。 (4)　治験担当医師により治療が必要と判断された、HSCT 又は SOT 後の初感染又は再活性化のいずれかの CMV 感染／感染症が現在あり、以下のいずれかがある者。 · 無症候性の被験者：Ljungman らの基準に従った治験担当医師の判定により、ベースラインで組織侵襲性 CMV 感染症又は CMV 症候群（SOT 被験者のみ）が認められない者 · 難治性又は抵抗性の被験者：直近に投与された抗 CMV 薬に難治性を示す CMV 感染／感染症が現在ある者。難治性は、静注ガンシクロビル／経口バルガンシクロビル、又は静注ホスカルネットによる 14 日間以上の治療後に、血漿中 CMV DNA 量の 1 $\log_{10}$ を超える減少が未達成であると確認された状態と定義する。抵抗性は、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対する耐性に関連する CMV 遺伝子変異が 1 つ以上確認された状態と定義する。 (5)　スクリーニング検査で、以下の検査結果（中央検査機関又は治験実施医療機関）を有する者 · 好中球絶対数が 1,000/mm^3（1.0×10^9/L）以上 · 血小板数が 25,000/mm^3（25×10^9/L）以上 · ヘモグロビンが 8 g/dL 以上 · 推定クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 以上（Modification of Diet in Renal Disease による推算糸球体濾過率） (6)　妊娠可能な女性の場合、スクリーニング時の血清 hCG 妊娠検査が陰性である者。実施医療機関の要件に従って追加で尿検査を実施してもよいが、適格性の判定には不十分である。性的にアクティブで妊娠可能な女性は、治験実施計画書に規定した避妊要件を遵守することに同意しなければならない。男性の場合、治験薬の投与中及び治験薬の最終投与後 90 日間、治験実施計画書に規定した許容可能な避妊法を用いることに同意しなければならない。 (7)　錠剤を飲み込むことができる者 (8)　8 週間以上の生存が見込まれる者 (9)　体重が 40 kg 以上である者

表 2.7.6.24-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象（続き）	3. 主な除外基準 (1) スクリーニング時及び Visit 2/Day 0 の投与前に、治験担当医師の評価により、中枢神経系組織侵襲性 CMV 感染症又は CMV 網膜炎を有する者 (2) 治験薬の投与開始時にバルガンシクロビル、ガンシクロビル、ホスカルネット、又はレテルモビルの投与を受けているか、8 週間の投与期間中にこれらの薬剤のうち 1 剤が必要である者。レテルモビル投与中の被験者は、治験薬の初回投与の 3 日前に中止する。ガンシクロビル、バルガンシクロビル及びホスカルネットは、治験薬の初回投与前に中止する。 (3) 治験薬の初回投与前 24 時間以内に、経口投与を妨げる高度の嘔吐、下痢又はその他の高度の胃腸疾患を有する者 (4) ベースライン時に血行動態補助のため人工呼吸又は昇圧剤が必要である者 (5) 妊娠中又は授乳中の女性 (6) 過去に本試験を完了、中止又は脱落した者 (7) TAK-620 の投与を受けた者 (8) 治験実施医療機関又は中央検査機関での検査結果で、スクリーニング時に血清 AST 若しくは ALT が ULN の 5 倍超又は総ビリルビンが ULN の 3.0 倍以上である者（ジルベール症候群が確認されている場合を除く）。 (9) HIV 陽性である者。試験開始前 3 ヵ月以内に HIV 検査の結果が陰性であることが確認されていなければならない。HIV 検査の結果が得られていない場合は、スクリーニング期間中に治験実施医療機関又は中央検査機関で検査する。 (10) 活動性の悪性腫瘍を有する者。ただし、黒色腫以外の皮膚癌は除く。治験担当医師の判断により、基礎疾患である悪性腫瘍（HSCT 又は SOT 施行の原疾患）の再発又は進行がみられた被験者は登録しない。 (11) 急性又は慢性 C 型肝炎を治療中の者
計画被験者数	無症候性の被験者：約 44 例、難治性又は抵抗性の被験者：数例
投与方法・ 投与量及び 投与期間	TAK-620 400 mg BID を 8 週間経口投与した。
評価項目及び その評価基準	<u>主要評価項目</u> 有効性： Week 8 終了時の CMV 血症消失。CMV 血症消失は、ベースライン後 5 日以上の間隔をあけて 2 回連続して血漿中 CMV DNA 量（中央検査機関で測定）が定量下限（34.5 IU/mL）未満であった場合と定義した。 安全性及び忍容性： TEAE、重篤な TEAE、治験薬の投与中断又は投与中止に至った有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図及び身体所見、免疫抑制剤濃度 <u>副次評価項目</u> · Week 8 終了時に達成した CMV 血症消失及び感染症状コントロールの Week 12、16 及び 20 までの治療効果の維持 · CMV 血症消失までの期間 · CMV 再発 · 規定時点における血漿中 CMV DNA 量のベースラインからの変化量 · TAK-620 に対する CMV 耐性プロファイル · Week 8 終了時の血漿中 CMV DNA 量が 137 IU/mL 未満 <u>薬物動態</u> TAK-620 の C_{trough}（投与前の TAK-620 濃度）

表 2.7.6.24-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
解析方法	解析対象集団 最大の解析対象集団：治験薬を少なくとも 1 回以上投与されたすべての被験者 治験実施計画書に適合した対象集団：最大の解析対象集団のうち、主要な有効性評価に影響を及ぼす可能性のある治験実施計画書からの重大な逸脱がないすべての被験者 安全性データの解析対象集団：治験薬を少なくとも 1 回以上投与されたすべての被験者 薬物動態解析対象集団：安全性データの解析対象集団のうち、TAK-620 の血漿中濃度を測定したすべての被験者 有効性 主要な有効性解析は最大の解析対象集団を対象として実施した。 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及びその 95%信頼区間を算出した。副次評価項目は記述的に要約した。Time-to-event 型の評価項目は Kaplan-Meier 推定を用いて要約した。 安全性 安全性データの解析対象集団を対象として実施した。安全性の観察期間として、投与中の観察期間及び試験全体の観察期間を設定した。投与中の観察期間は治験薬の投与開始時から治験薬の最終投与後 7 日までとし、抗 CMV 薬の代替治療に移行した被験者については、治験薬の投与開始時から治験薬の最終投与後 7 日まで又は抗 CMV 薬の代替治療の開始までのいずれか早い日までとした。試験全体の観察期間は治験薬の投与開始時から試験終了時までとした。 有害事象は MedDRA Ver.26.0 を用いて読み替えた。TEAE は治験薬の初回投与以降に発現した有害事象又は治験薬の初回投与以降に悪化した事象と定義した。 治験薬との因果関係は以下のように分類・定義した。 関連あり 治験薬投与との時間的関係に説得力があり及び／又は既知又は疑わしい反応パターンに従っており、被験者の臨床症状、他の治療又は事故によって説明できない 関連なし 被験者の基礎疾患、併用療法又は事故等の他の要因により容易に説明可能であり、治験薬との時間的又は生物学的関係がない 有害事象の程度は 3 段階（軽度、中等度、高度）で判定した。また、CTCAE に従って有害事象を評価した。 薬物動態 薬物動態解析対象集団を対象として、TAK-620 の血漿中濃度の一覧表を作成した。また、時点ごとに TAK-620 の C_{trough} の要約統計量を算出した。
施設数	22 施設
試験期間	2022 年 1 月 18 日～2023 年 6 月 27 日

2.7.6.24.2 試験成績

2.7.6.24.2.1 被験者の構成及びデータの取扱い

（1）被験者の内訳とその取扱い

被験者の内訳を表 2.7.6.24-2 に示した。

41 例に治験薬が投与された。

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

33 例（80.5%）が試験を完了（投与完了の有無を問わず、追跡調査期を完了）し、8 例（19.5%）が試験を中止した。主な試験中止理由は同意撤回（14.6%）であった。

最大の解析対象集団は 41 例、治験実施計画書に適合した対象集団は 40 例、安全性データの解析対象集団は 41 例、薬物動態解析対象集団は 41 例であった。

表 2.7.6.24-2　被験者の内訳

	全体
投与完了例	29 (70.7)
投与中止例	12 (29.3)
中止理由	
有害事象	7 (17.1)
治験依頼者の決定	0
中枢神経系 CMV 感染	0
有効性の欠如	1 (2.4)
追跡不能	0
妊娠	0
同意撤回	1 (2.4)
治験実施計画書からの逸脱	0
治験依頼者による試験中止	0
死亡	0
自発的な中止	0
その他	3 (7.3)
試験完了例	33 (80.5)
試験中止例	8 (19.5)
中止理由	
有害事象	0
治験依頼者の決定	0
中枢神経系 CMV 感染	0
有効性の欠如	0
追跡不能	0
妊娠	0
同意撤回	6 (14.6)
治験実施計画書からの逸脱	0
治験依頼者による試験中止	0
死亡	2 (4.9)
自発的な中止	0
その他	0

例数（%）
総括報告書 Table 14.1.1.2（5.3.5.2-2）

（2）人口統計学的及び他の基準値特性

最大の解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値特性を表 2.7.6.24-3 に示した。

年齢の中央値は 56.0 歳（範囲：22 歳～68 歳）であった。性別は、男性 48.8%及び女性 51.2%であった。移植の種類は HSCT が 87.8%及び SOT が 12.2%であった。被験者の多く（68.3%）は、ベースラインの CMV DNA 量が低値（中央検査機関で測定した血漿中 CMV DNA 量が 9100 IU/mL 未満）であった。現在の CMV 感染は、無症候性 CMV 感染が 95.1%及び組織侵襲性 CMV 感染症が 4.9%であり、CMV 症候群の被験者はいなかった。

表 2.7.6.24-3　人口統計学的及び他の基準値特性（最大の解析対象集団）

	全体 (N=41)
年齢（歳）	
平均値（標準偏差）	53.9 (11.16)
中央値 （最小値, 最大値）	56.0 (22, 68)
性別	
女性	21 (51.2)
男性	20 (48.8)

表 2.7.6.24-3　人口統計学的及び他の基準値特性（最大の解析対象集団）（続き）

	全体 (N=41)
人種	
アメリカインディアン／アラスカ先住民	0
アジア人	41 (100.0)
黒人／アフリカ系アメリカ人	0
ハワイ先住民／その他の太平洋諸島民	0
白人	0
人種（アジア人）	
日本人	41 (100.0)
移植の種類	
HSCT	36 (87.8)
SOT	5 (12.2)
CMV DNA 量（中央検査機関で測定）	
高値（91,000 IU/mL 以上）	0
中間値（9,100 IU/mL 以上 91,000 IU/mL 未満）	13 (31.7)
低値（9,100 IU/mL 未満）	28 (68.3)
現在の CMV 感染	
CMV 症候群（SOT 被験者）	0
組織侵襲性 CMV 感染症	2 (4.9)
無症候性 CMV 感染	39 (95.1)

性別、人種、人種（アジア人）、移植の種類、CMV DNA 量及び現在の CMV 感染は例数（%）
総括報告書 Table 14.1.4.1.1、Table 14.1.4.2.1（5.3.5.2-2）から引用

2.7.6.24.2.2 有効性の結果

（1）主要評価項目

主要評価項目は、Week 8 終了時の CMV 血症消失であった。

CMV 血症消失は、ベースライン後、5 日以上の間隔をあけて 2 回連続して、血漿中 CMV DNA 量（中央検査機関で測定）が定量下限（34.5 IU/mL）未満であった場合と定義した。

8 週間の投与完了の有無を問わず、Week 8 終了時に CMV 血症消失が確認された被験者をレスポンダーとした。Week 8 以前に抗 CMV 薬の代替治療を開始した被験者、及び有効性のデータがない被験者はノンレスポンダーとした。

最大の解析対象集団における Week 8 終了時の CMV 血症消失（8 週間の投与完了の有無を問わない）を表 2.7.6.24-4 に示した。

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

表 2.7.6.24-4　Week 8 終了時の CMV 血症消失（8 週間の投与完了の有無を問わない）（最大の解析対集団）

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

CMV：サイトメガロウイルス
総括報告書 Table 14.2.1.1.1、Table 14.2.1.1.1.1、Table 14.2.1.1.1.2（5.3.5.2-2）から引用

（2）副次評価項目

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

8 週間の投与完了の有無を問わず、Week 8 終了時に CMV 血症消失及び感染症状コントロールを達成し、Week 12、16 及び 20 まで治療効果を維持した被験者をレスポンダーとした。

感染症状コントロールは、ベースラインで症候性の被験者では組織侵襲性 CMV 感染症又は CMV 症候群の消失又は改善、無症候性の被験者では無症候性状態の維持と定義した。8 週間の投与完了の有無を問わず、Week 8 終了時に CMV 血症消失及び感染症状コントロールを達成し、各評価時点まで治療効果を維持した被験者をレスポンダーとした。各評価時点までに抗 CMV 薬の代替治療を開始した被験者はノンレスポンダーとした。

最大の解析対象集団における Week 8 終了時の CMV 血症消失及び感染症状コントロール並びに Week 12、16 及び 20 までの治療効果の維持（8 週間の投与完了の有無を問わない）を表 2.7.6.24-5 に示した。

8 週間の投与完了の有無を問わず、Week 8 終了時に CMV 血症消失及び感染症状コントロールを達成した割合は 68.3%であった。

Week 12 まで治療効果を維持した割合は 34.1%、Week 16 まで治療効果を維持した割合は 29.3%、Week 20 まで治療効果を維持した割合は 26.8%であった。

表 2.7.6.24-5　Week 8 終了時の CMV 血症消失及び感染症状コントロール並びに Week 12、16 及び 20 までの治療効果の維持（8 週間の投与完了の有無を問わない）（最大の解析対象集団）

	全体 （N=41）
Week 8	
レスポンダーn (%)	28 (68.3)
ノンレスポンダーn (%)	13 (31.7)
レスポンダーの割合（95%信頼区間）	68.3 (51.9, 81.9)
Week 12	
レスポンダーn (%)	14 (34.1)
ノンレスポンダーn (%)	27 (65.9)
レスポンダーの割合（95%信頼区間）	34.1 (20.1, 50.6)
Week 16	
レスポンダーn (%)	12 (29.3)
ノンレスポンダーn (%)	29 (70.7)
レスポンダーの割合（95%信頼区間）	29.3 (16.1, 45.5)
Week 20	
レスポンダーn (%)	11 (26.8)
ノンレスポンダーn (%)	30 (73.2)
レスポンダーの割合（95%信頼区間）	26.8 (14.2, 42.9)

総括報告書 Table 14.2.2.1（5.3.5.2-2）から引用

2）CMV 血症消失までの期間

最大の解析対象集団における CMV 血症消失までの期間を表 2.7.6.24-6 に示した。

CMV 血症消失までの期間の中央値は 19.5 日であった。

Kaplan-Meier 推定値に基づく CMV 血症消失までの期間の中央値（95%信頼区間）は 22.0 日（[15.0, 23.0]日）であった。

表 2.7.6.24-6 CMV 血症消失までの期間（最大の解析対象集団）

	全体 （N=41）
Week 8 までに CMV 血症消失を達成した被験者 n (%)	36 (87.8)
試験期間中に CMV 血症消失を達成した被験者 n (%)	36 (87.8)
打ち切り例数 n (%)	5 (12.2)
CMV 血症消失までの期間（日）	
中央値	19.5
最小値, 最大値	8, 38
CMV 血症消失までの期間の Kaplan-Meier 推定値（日）（95%信頼区間）	
25th パーセンタイル	15.0 (10.0, 15.0)
50th パーセンタイル（中央値）	22.0 (15.0, 23.0)
75th パーセンタイル	28.0 (22.0, 31.0)

総括報告書 Table 14.2.2.2（5.3.5.2-2）から引用

3）CMV 再発

CMV 再発は、CMV 血症消失が確認された後、5 日以上の間隔をあけて 2 回連続して、血漿中 CMV DNA 量（中央検査機関で測定）が定量下限以上と定義した。

試験期間中に CMV 血症消失を達成した被験者は、全体で 36 例であった。

最初の 8 週間の再発率は全体で 13.9%（5/36 例）、追跡調査期の再発率は 44.4%（16/36 例）であった。

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

Week 8 終了時に CMV 血症消失を達成した被験者は、全体で 28 例であった。

臨床的に意味のある再発率（Week 8 以降に再発し、抗 CMV 薬の代替治療を必要とした被験者の割合と定義）は 42.9%（12/28 例）であった。

4）規定時点における血漿中 CMV DNA 量のベースラインからの変化量

log_{10}（血漿中 CMV DNA 量）のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は Week 8 で-1.80（1.28）IU/mL 及び Week 16 で-1.70（1.06）IU/mL であった。

5）Week 8 終了時の血漿中 CMV DNA 量が 137 IU/mL 未満

8 週間の投与完了の有無を問わず、Week 8 終了時に血漿中 CMV DNA 量が 137 IU/mL 未満を達成した割合は 73.2%であった。

2.7.6.24.2.3 薬物動態の結果

Week 1、4 及び 8 の TAK-620 の C_{trough} 平均値は、14.28～18.07 μg/mL の範囲であった。

2.7.6.24.2.4 安全性の結果

（1）曝露状況

治験薬の初回投与日から最終投与日までの日数に基づく曝露期間の平均値（標準偏差）は、49.7（13.37）日であった。治験薬を実際に投与された日数に基づく実際の曝露期間の平均値（標準偏差）は、49.7（13.37）日であった。

（2）有害事象

投与中の観察期間における TEAE[1]の概略を表 2.7.6.24-7 に示した。

投与中の観察期間における TEAE の発現頻度は 87.8%（36/41 例）、治験薬との因果関係が否定できない TEAE は 36.6%（15/41 例）であった。重篤な TEAE の発現頻度は 19.5%（8/41 例）、治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE は 4.9%（2/41 例）であった。死亡に至った TEAE の発現頻度は 2.4%（1/41 例）であり、治験薬との因果関係が否定できない死亡に至った TEAE はみられなかった。

治験薬の投与中止に至った TEAE の発現頻度は 22.0%（9/41 例）、治験薬との因果関係が否定できない治験薬の投与中止に至った TEAE は 9.8%（4/41 例）であった。治験薬の投与中止に至った重篤な TEAE の発現頻度は 7.3%（3/41 例）、治験薬との因果関係が否定できない治験薬の投与中止に至った重篤な TEAE は 2.4%（1/41 例）であった。

腎障害に関連する TEAE（MedDRA 高位語：腎不全および腎機能障害、腎不全合併症、腎機能検査、及び基本語：蛋白尿）の発現頻度は 2.4%（1/41 例）であり、治験薬との因果関係が否定できない腎障害に関連する TEAE はみられなかった。

表 2.7.6.24-7　投与中の観察期間における TEAE の概略（安全性データの解析対象集団）

	全体 （N=41）
TEAE	36 (87.8)
治験薬との因果関係が否定できない TEAE	15 (36.6)
重篤な TEAE	8 (19.5)
治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE	2 (4.9)
高度の TEAE	3 (7.3)
治験薬との因果関係が否定できない高度の TEAE	1 (2.4)
治験薬の投与中止に至った TEAE(a)	9 (22.0)(a)
治験薬との因果関係が否定できない治験薬の投与中止に至った TEAE	4 (9.8)
試験中止に至った TEAE	0
治験薬との因果関係が否定できない試験中止に至った TEAE	0
死亡に至った TEAE	1 (2.4)
試験治療との因果関係が否定できない死亡に至った TEAE	0
治験薬の投与中止に至った重篤な TEAE	3 (7.3)
治験薬との因果関係が否定できない治験薬の投与中止に至った重篤な TEAE	1 (2.4)
試験中止に至った重篤な TEAE	0
治験薬との因果関係が否定できない試験中止に至った重篤な TEAE	0

例数（%）

(a) 2 例が TEAE 以外の主な投与中止理由によって治験薬の投与を中止した。主な投与中止理由は「その他（気管挿管が必要となり、治験薬の経口投与が困難となったため）」及び「同意の撤回」が各 1 例であった。

総括報告書 Table 14.3.1.1.1（5.3.5.2-2）から引用

[1] 治験薬の初回投与以降に発現した有害事象又は治験薬の初回投与以降に悪化した事象

（3）死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

1）死亡

死亡に至った TEAE の発現症例一覧を表 2.7.6.24-8 に示した。

試験全体の観察期間における死亡に至った TEAE の発現頻度は 4.9%（2/41 例）であり、治験薬との因果関係はいずれも否定された。

表 2.7.6.24-8　死亡に至った TEAE 一覧（安全性データの解析対象集団）

被験者番号 性別・年齢 人種	有害事象名 ［基本語］	発現時期 発現から死亡までの期間（日）	程度	治験薬との因果関係	治験薬に対する処置
投与中の観察期間					
[redacted] 男性・6[redacted]歳 アジア人	移植片対宿主病	Day 10 54	高度	関連なし	投与中止
治験薬の最終投与後 7 日超					
[redacted] 男性・5[redacted]歳 アジア人	移植合併症	Day 130 12	高度	関連なし	該当せず

MedDRA/J Ver.26.0
総括報告書 Listing 16.2.7.2（5.3.5.2-2）から引用

2）その他の重篤な有害事象

投与中の観察期間における重篤な TEAE の発現頻度は 19.5%（8/41 例）、治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE は 4.9%（2/41 例）であった。試験全体の観察期間における重篤な TEAE の発現頻度は 31.7%（13/41 例）、治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE は 4.9%（2/41 例）であった。

投与中の観察期間における治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE 及び発現症例一覧を表 2.7.6.24-9 及び表 2.7.6.24-10 に示した。また、TAK-620 との因果関係が否定できない重篤な TEAE の詳細を 2.7.6 補遺に示した。

表 2.7.6.24-9　投与中の観察期間における治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE（安全性データの解析対象集団）

器官別大分類 基本語	全体 (N=41)
全体	2 (4.9)
血液およびリンパ系障害	1 (2.4)
発熱性好中球減少症	1 (2.4)
肝胆道系障害	1 (2.4)
高ビリルビン血症	1 (2.4)

例数（%）
MedDRA/J Ver.26.0
総括報告書 Table 14.3.1.10.1（5.3.5.2-2）から引用

表 2.7.6.24-10　投与中の観察期間における治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE 一覧（安全性データの解析対象集団）

被験者番号 性別・年齢 人種	有害事象名 ［基本語］	発現時期 発現から回復までの期間（日）	程度	転帰	治験薬に対する処置
[redacted] 男性・6[redacted] アジア人	発熱性好中球減少症	Day 30 -	中等度	未回復	投与中止
[redacted] 男性・6[redacted] アジア人	高ビリルビン血症	Day 59 27	高度	回復	該当せず

MedDRA/J Ver.26.0
総括報告書 Listing 16.2.7.3（5.3.5.2-2）から引用

3）治験薬の投与中止に至った有害事象

投与中の観察期間における治験薬の投与中止に至った TEAE の発現頻度は 22.0%（9/41 例）であった。試験中止に至った TEAE はみられなかった。

4）特に注目すべき有害事象

① 味覚障害

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

投与中の観察期間における味覚障害の TEAE の発現頻度は 14.6%（6/41 例）、治験薬との因果関係が否定できない味覚障害の TEAE は 7.3%（3/41 例）であった。

② 胃腸障害（悪心、嘔吐及び下痢）

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

投与中の観察期間における胃腸障害の TEAE の発現頻度は 26.8%（11/41 例）、治験薬との因果関係が否定できない胃腸障害の TEAE は 14.6%（6/41 例）であった。

③ 免疫抑制剤濃度増加

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

投与中の観察期間における免疫抑制剤濃度増加の TEAE の発現頻度は 2.4%（1/41 例）、治験薬との因果関係が否定できない免疫抑制剤濃度増加の TEAE は 2.4%（1/41 例）であった。

④ 好中球減少症

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

投与中の観察期間における好中球減少症の TEAE の発現頻度は 9.8%（4/41 例）、治験薬との因果関係が否定できない好中球減少症の TEAE は 4.9%（2/41 例）であった。

⑤ 組織侵襲性 CMV 感染症／CMV 症候群

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

投与中の観察期間における組織侵襲性 CMV 感染症／CMV 症候群の TEAE の発現頻度は 2.4%（1/41 例）、治験薬との因果関係が否定できない組織侵襲性 CMV 感染症／CMV 症候群の TEAE はみられなかった。

⑥ 移植片対宿主病

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

投与中の観察期間における移植片対宿主病の TEAE の発現頻度は 4.9%（2/41 例）であり、治験薬との因果関係が否定できない移植片対宿主病の TEAE はみられなかった。

⑦ 移植片拒絶反応

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

投与中の観察期間に移植片拒絶反応の TEAE はみられなかった。

（4）臨床検査値、バイタルサイン及び心電図

TAK-620 は、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図パラメータに、臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。

2.7.6.24.3 結論

日本人の CMV 感染（既存の抗 CMV 治療に難治性を含む）を有する HSCT 又は SOT 患者に TAK-620 400 mg BID を投与したときの有効性、安全性及び忍容性が示された。無症候性の CMV 感染患者に対し、SHP620-302 試験と同等の有効性を示した。また、SHP620-302 試験及び SHP620-303 試験の既知の安全性プロファイルと同様であった。

Week 8 の C_{trough} と CMV 血症消失との間に明らかな関連はみられず、C_{trough} と主要評価項目の達成確率と相関しないことが示された。

補遺：死亡／重篤な有害事象の詳細

評価資料とした臨床試験でみられたTAK-620との因果関係が否定できない死亡に至った有害事象及びTAK-620との因果関係が否定できないその他の重篤なTEAEの詳細を本項に示した。なお、すべての死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の詳細については、各臨床試験の総括報告書に記載した。

（1）SHP620-303 試験

TAK-620との因果関係が否定できない死亡に至った有害事象1例及びTAK-620との因果関係が否定できないその他の重篤なTEAE 11例の詳細を以下に示した。

1）TAK-620 との因果関係が否定できない死亡に至った有害事象

被験者番号	[redacted]	人種	白人
年齢／性別	5[redacted] 歳／男性	投与群	TAK-620 群（400 mg BID）
因果関係が否定できない重篤な有害事象（MedDRA 基本語）／程度／転帰	薬物相互作用／高度／死亡		
移植の種類	SOT（肺、腎臓）		
既往歴(a)	各種物質毒性、基底細胞癌、下痢、発熱、細菌性上気道感染、急性腎障害		
合併症	無精子症、嚢胞性線維症、膵不全、副鼻腔炎、潰瘍性大腸炎、裂孔ヘルニア、振戦、貧血、骨粗鬆症、白内障、高血圧、副甲状腺機能亢進症、高尿酸血症、高脂血症、食欲減退、呼吸困難、倦怠感、細菌性上気道感染、ウイルス性上気道感染、肝障害、汎血球減少症		
併用薬(b)	ganciclovir, pancreatin, vitamin d nos, azithromycin, mometasone furoate, amlodipine, esomeprazole, gabapentin, mesalazine, methylprednisolone, montelukast, allopurinol, tacrolimus, calcium carbonate, domperidone, posaconazole		
経過・処置	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで CMV 予防のため経口バルガンシクロビルが投与された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで CMV 症候群に対して静注ガンシクロビルが投与された。 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 1）に無作為化され、治験薬が初回投与された。 Day 7 に家族により自宅で死亡しているのが発見された。薬物相互作用として報告された。薬物相互作用は高度の重篤な有害事象と判断された。 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から試験開始まで入院していた。試験開始前であるため詳細な情報は限られている。入院記録によると、組織浸潤性 CMV 感染症により入院し、CMV の既往歴としてサイトメガロウイルス肺炎の診断歴があった。肺移植のレシピエントとして細菌性肺炎の既往歴もあった。 Day 1 の治験薬投与開始前に実施した心電図検査では、心拍数 94 回／分、PR 間隔 162 msec、QRS 88 msec、QT 間隔（QTcF）411 msec であった。これらの結果はすべて正常範囲内と判断された。異常が認められた所見は T 波異常（詳細不明）のみであり、臨床的に重要でなく有害事象と判断されなかった。治験薬が初回投与された。 Day 3 に臨床的に健康な状態で退院し、帰宅した。被験者は一人暮らしであった。 Day 4 に治験実施医療機関が被験者と最後に連絡をとった日となったため、治験薬の最終投与日とした。服用日誌は返却されなかった。 Day 7 に家族により自宅で死亡しているのが発見された。剖検は実施されなかった。治験薬は自宅で見つかったが、治験日誌は発見できなかった。最終投与が Day 6 の夜か Day 7 の朝であるかは不明であった。 治験担当医師は不整脈による心臓突然死と考え、薬物相互作用の可能性に基づき、不整脈の原因と考えられる薬剤としてポサコナゾールを挙げ、治験薬と関連があると報告した。		

経過・処置（続き）	被験者の薬物曝露状況を検討したところ、入院中に静注ガンシクロビル及び複数の抗生物質が経口及び静注で投与されていたが、これらは Day 1 の治験薬投与開始前に中止していた。アジスロマイシン 250 mg 週 3 回投与は肺移植後の予防投与として約 1 年間継続しており、入院中も変更なく、退院後も継続されていた。タクロリムスは少なくとも 1 年前の腎移植以来継続していた。入院時のタクロリムスの投与量は 5 mg QD であり、退院前日は 1 mg QD に減量していた。入院時（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に食欲不振に対してドンペリドン 10 mg QD の経口投与が開始され、退院時も継続していた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（試験開始 8 日前）にボリコナゾールの投与が開始され、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（試験開始の前日）にポサコナゾール 400 mg QD の経口投与に切り替えられた（変更理由は不明）。電子症例報告書には、アスペルギルスによる上気道感染と記載されていたが、重篤な有害事象報告書に追加の詳細報告はなかった。Day 1 にポサコナゾールを 400 mg BID 経口投与に増量し、退院時も継続していた。投与量の変更理由は記載されなかった。また、海外の添付文書では「遅延放出錠剤と経口懸濁液は、各製剤の用量が異なるため、互換性がない」と記載されているが、電子症例報告書ではこれに関連する情報である特定の経口製剤は示されていない。侵襲性感染症の予防のための維持用量は、錠剤では 300 mg QD、経口懸濁液では 200 mg TID となり、好中球減少又は免疫抑制から回復するまで投与する。中咽頭カンジダ症の維持用量は、経口懸濁液では 100 mg QD である。いずれの製剤でも 400 mg BID 経口投与は推奨されていない。ポサコナゾールは、アスペルギルスによる上気道のコロニー形成又は感染及び侵襲性アスペルギルス症の治療には適応とならない。
治験担当医師の見解	致死的な重篤な有害事象である薬物相互作用の治験薬との因果関係は関連ありと判断した。
治験依頼者の見解	致死的な重篤な有害事象と関連する可能性が最も高い薬剤はドンペリドンとポサコナゾールであり、いずれも入院中に開始し、退院後も継続していた。 健康成人を対象とした試験では、TAK-620 1200 mg までの用量で QTc の延長はみられず、in vivo での CYP3A4 活性に影響を及ぼさなかった（感度の高いプローブとしてミダゾラムを使用）。 ドンペリドンの海外の添付文書には、QTc 延長及び心臓突然死のリスク増加（トルサード・ド・ポアントによる不整脈と推定される）、60 歳超の人及び／又は重大な併存疾患を有する人のリスク増加が示されている。また、ドンペリドンは CYP3A4 の基質であるため、強力な CYP3A4 阻害剤との併用は禁忌である。タクロリムスは QTc を延長することが示されているが、トルサード・ド・ポアントのリスクは確認されていない。またタクロリムスも CYP3A4 の基質である。しかしながら、退院時のタクロリムスの投与量は、有害事象の発現前に被験者に投与されていた以前のレジメンよりもかなり低かった。 ポサコナゾールは QTc 延長を引き起こすことが報告されているが、健康人を対象とした試験による裏付けはない。しかし、ポサコナゾールは CYP3A4 の強力な阻害剤であり、海外の添付文書では「QTc 間隔を延長させることが知られており、CYP3A4 を介して代謝される薬剤と併用するべきではない」と記載されている。 以上のことから、この被験者において TAK-620 が薬物相互作用による心臓突然死と関連すると考えられる合理的な根拠はない。致死的な不整脈をきたした可能性が最も高い薬剤はドンペリドンであり、ボリコナゾール及び入院後期のポサコナゾールの投与により事象発現リスクは著しく増大し、退院直前に投与量が倍増したことでさらにリスクが増悪した。 治験担当医師の評価（致死的な重篤な有害事象である薬物相互作用の治験薬との因果関係は関連あり）に同意せず、致死的な不整脈に至る薬物相互作用の可能性はあるものの、これらの相互作用は治験薬と合理的な関連はないと考える。

(a) 初回投与前 2 年以内に発現又はみられた事象

(b) 死亡に至った有害事象の発現前 1 ヵ月以内に投与した薬剤、発現時に投与中の薬剤、発現から転帰が確認されるまでに開始した薬剤及び試験終了時に継続中の薬剤のうち、Day 1 以降に使用した薬剤

2）TAK-620 との因果関係が否定できないその他の重篤な TEAE

被験者番号	[redacted]	人種	白人
年齢／性別	6[redacted] 歳／男性	投与群	TAK-620 群（400 mg BID）
因果関係が否定できない重篤な有害事象（MedDRA 基本語）／程度／転帰	急性腎障害／中等度／回復		
移植の種類	SOT（肺）		
既往歴(a)	肺サルコイドーシス、慢性閉塞性肺疾患、心原性ショック、血小板減少症、嚥下障害		
合併症	冠動脈疾患、肛門性器疣贅、動脈硬化症、高脂血症、肺炎、急性心筋梗塞、糖尿病、血中カリウム増加、深部静脈血栓症、高血圧、慢性腎臓病、胃食道逆流性疾患、高マグネシウム血症、分類不能型免疫不全症、凝血異常、サイトメガロウイルス症候群、サイトメガロウイルス血症、うつ病、急性心不全、頭痛、クロストリジウム・ディフィシレ感染、血尿、結膜出血		
併用薬(b)	immunoglobulin cytomegalovirus, ganciclovir, foscarnet, atorvastatin calcium, imiquimod, multivitamins,plain, clopidogrel bisulfate, metoprolol, ondansetron, calcium citrate;colecalciferol, acetylsalicylic acid, atovaquone, azathioprine, docusate sodium;senna alexandrina, macrogol, pantoprazole sodium sesquihydrate, magnesium glycinate, sertraline hydrochloride, paracetamol, furosemide, tacrolimus, prednisone, spironolactone, vancomycin, warfarin, red blood cells, atorvastatin		
経過・処置	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に CMV 症候群を発症した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日まで静注ガンシクロビル、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日まで静注ホスカルネットが投与されたが、奏効不良であった。 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）に無作為化され、治験薬が初回投与された。 Day 4 に免疫抑制剤濃度増加が発現し、中等度の非重篤な有害事象と判断された。治験薬との因果関係は否定されなかった。同日に退院した。 Day 5 に急性腎障害及び倦怠感が発現し、入院した。急性腎障害は中等度及び倦怠感は軽度の重篤な有害事象と判断された。倦怠感の治験薬との因果関係は否定された。なお、20[redacted] 年 [redacted] 月より移植後の維持療法としてタクロリムスを 1 日総投与量 0.5～3 mg の範囲で投与されていた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（治験参加の 8 日前）にタクロリムスの 1 日総投与量を 2 mg（1 mg BID）から 2.5 mg（午前：1.5 mg、午後：1 mg）に増量した。CMV に対する治療のため 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（治験参加の 3 日前）から入院し、入院を継続し Day 1 に治験薬が初回投与された。タクロリムス 2.5 mg（1 日総投与量）は Day 1 まで継続されていた。治験参加 3 日前のクレアチニンは 1.9 mg/dL、入院時のクレアチニンは 2.9 mg/dL に上昇した（基準値：0.6～1.3 mg/dL）。入院時に頭痛（医師記載名：右後耳介痛）及び精神状態変化がみられ、中等度の非重篤な有害事象と判断された。いずれも治験薬との因果関係は否定された。 入院中、タクロリムスの 1 日総投与量を 1 mg（1 mg QD）に減量し、点滴が実施された。 Day 7 に免疫抑制剤濃度増加及び精神状態変化は回復し、退院した。タクロリムスの 1 日総投与量は 1 mg（0.5 mg BID）で維持された。治験薬の投与は入院中及び退院後も継続された。 Day 12 に急性腎障害及び倦怠感は回復した。 Day 13 にタクロリムスの 1 日総投与量を 1.5 mg（午前：1 mg、午後：0.5 mg）に増量した。 Day 14 に頭痛は回復した。クレアチニンは 1.8 mg/dL（基準値：0.7～1.4 mg/dL）であった。 Day 28 のクレアチニンは 1.9 mg/dL であった。 Day 43 のクレアチニンは 2.3 mg/dL であった。タクロリムスの 1 日総投与量を 0.5 mg（1 mg の隔日投与）に減量した。 急性腎障害の治験薬に対する処置は実施されなかった。		
治験担当医師の見解	急性腎障害の治験薬との因果関係は関連ありと判断した。		

治験依頼者の見解	治験薬概要書及び治験実施計画書に、TAK-620 はタクロリムス濃度を上昇させる可能性があることが記載されている。試験開始時及びタクロリムス濃度上昇がみられた直後にタクロリムスが減量されず、TAK-620 の既知の潜在的な影響がみられた。また、クレアチニンが上昇したが、タクロリムスの添付文書に高い血中濃度が持続する場合に腎障害が認められると記載されていることと一致する。 タクロリムスの投与量を減量すると、クレアチニンは試験開始時のベースライン値に戻り、デチャレンジ陽性（投与中止で消失）が認められた。また、治験薬は中断することなく継続していたが、投与継続のチャレンジ陰性（投与を継続しても消失）が認められた。TAK-620 がタクロリムス濃度を上昇させたとも考えるが、これらの観察結果に基づき、急性腎障害は治験薬よりもタクロリムスに起因する可能性の方が高いと考える。 よって、治験担当医師の見解（急性腎障害の治験薬との因果関係は関連あり）に同意しない。

(a) 初回投与前 2 年以内に発現又はみられた事象

(b) 重篤な TEAE の発現前 1 ヵ月以内に投与した薬剤、発現時に投与中の薬剤、発現から転帰が確認されるまでに開始した薬剤及び試験終了時に継続中の薬剤のうち、Day 1 以降に使用した薬剤

被験者番号	[redacted]	人種	白人
年齢／性別	6[redacted] 歳／男性	投与群	TAK-620 群（400 mg BID）
因果関係が否定できない重篤な有害事象（MedDRA 基本語）／程度／転帰	急性腎障害／高度／回復 胃腸炎／高度／回復		
移植の種類	SOT（心臓）		
既往歴(a)	胃腸出血、心房細動、うっ血性心不全、心室性頻脈、心室補助人工心臓挿入、肺高血圧症		
合併症	斜視、冠動脈疾患、うつ病、関節炎、背部痛、高脂血症、高血圧、2 型糖尿病、慢性腎臓病、不眠症、肝酵素上昇、嚥下障害、凝血異常、胃食道逆流性疾患、血小板減少症、後天性フォンウィルブランド病、企図振戦、好中球減少症、汎血球減少症、胸骨切開、疲労、サイトメガロウイルス血症、頭痛		
併用薬(b)	acetylsalicylic acid, zolpidem tartrate, glipizide, pantoprazole, hydrocodone bitartrate;paracetamol, pravastatin, calciumphosphate;colecalciferol;phosphorus;sodium, gabapentin, magnesium oxide, sertraline, sulfamethoxazole;trimethoprim, tacrolimus, ferrous sulfate, mycophenolate mofetil, filgrastim, prednisone, pentamidine, ondansetron, butalbital;caffeine;paracetamol, baclofen, cefdinir, oseltamivir phosphate, sodium chloride		
経過・処置	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日まで CMV 血症の治療に、静注ガンシクロビル及び経口バルガンシクロビルが交互に投与されたが、奏効不良であった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）に無作為化され、治験薬が初回投与された。 Day 1 のクレアチニン（中央検査機関で測定）は 1.9 mg/dL（基準値：0.7～1.4 mg/dL）であった。既往歴として、20[redacted] 年以降に慢性腎疾患（病因は報告されていない）があった。試験開始時にタクロリムス（投与量は報告されていない）が投与されており、Day 2 のタクロリムス濃度は 13.0 ng/mL（標準目標範囲：10～12 ng/mL）であった。 Day 9 に悪心及び嘔吐が発現し、軽度の非重篤な有害事象と判断された。いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。 Day 10 に企図振戦が発現し、中等度の非重篤な有害事象と判断された。治験薬との因果関係は否定された。 Day 16 に規定来院し、振戦の増悪及び経口摂取量の減少がみられた。血清クレアチニンが 6.4 mg/dL、タクロリムス濃度は 21.4 ng/mL であった。悪心及び嘔吐は胃腸炎とされ、高度の重篤な有害事象と判断された。急性腎障害及び胃腸炎により入院した。また、免疫抑制剤濃度増加、高カリウム血症及び蛋白尿が発現し、それぞれ高度、軽度及び軽度の非重篤な有害事象と判断され、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。企図振戦は継続していた。		

経過・処置（続き）	急性腎障害、胃腸炎、免疫抑制剤濃度増加、高カリウム血症、蛋白尿、企図振戦により治験薬の投与を中断した。 静脈内輸液及び電解質補充により症状は安定し、その後徐々に改善した。 Day 17 に免疫抑制剤濃度増加及び高カリウム血症は回復した。 急性事象の状態及び評価が安定するまでの Day 16～18 まで治験薬投与を中断及び減量した。Day 19～23 までは治験薬の投与過誤があり、200 mg 2 カプセルではなく 200 mg 1 カプセルが 1 日 2 回投与され、半量の投与となった。 タクロリムスも Day 16 に投与を中断し、Day 17 の夕方に 1 日総投与量 2 mg（午後）で再開し、Day 18～20 まで 1 日総投与量 3 mg（午前：1 mg、午後：2 mg）投与が継続された。その後 Day 21～27 まで 1 日総投与量 2 mg（1 mg BID）に減量した。 Day 26 に臨床状態の改善が認められ、血清クレアチニンは 3.0 mg/dL（治験実施医療機関で測定）であった。翌日、急性腎障害、胃腸炎及び企図振戦は回復し、退院した。退院時、治験薬は 400 mg BID で継続しており、タクロリムスは 1 日総投与量 3 mg（午前：1 mg、午後：2 mg）に増量した。退院時、急性腎障害が発現し、軽度の非重篤な有害事象と判断された。治験薬との因果関係は否定されなかった。 退院後の中央検査機関の血清クレアチニンは、Day 32 で 2.9 mg/dL、Day 45 で 2.2 mg/dL であった。 Day 56 に治験実施計画書に従って試験治療が完了した。クレアチニンは 1.9 mg/dL であり、試験開始時のベースライン値と同じであった。
治験担当医師の見解	急性腎障害及び胃腸炎の治験薬との因果関係は関連ありと判断した。
治験依頼者の見解	治験薬概要書及び治験実施計画書では悪心、嘔吐、下痢などの胃腸関連の事象は TAK-620 に関連する事象としている。「胃腸炎」という事象名は通常、急性ウイルス感染や細菌感染による胃腸症状に対して使用され、これらは TAK-620 と関連していないと考える。 治験担当医師の見解（急性腎障害の治験薬との因果関係は関連あり）に同意しない。被験者は試験開始時にタクロリムスを使用しており、治験薬概要書及び治験実施計画書に、TAK-620 はタクロリムス濃度を上昇させる可能性があることが記載されている。タクロリムスの添付文書では高い血中濃度が持続する場合に腎障害が認められると記載されている。 Day 2 のタクロリムス濃度はやや高かったが、投与量を変更する判断はされなかった。Day 16 ではタクロリムス濃度が非常に高く、クレアチニンが急激に増加していた。 入院後、1 ヵ月間は治験実施計画書で規定している投与量で治験薬の投与を継続し、若干調整された投与量でタクロリムスが再開された。試験終了時の Day 56 のクレアチニンはベースライン値まで回復し、軽度の急性腎障害は回復した。 被験者はタクロリムス減量によるデチャレンジ陽性（投与中止で消失）がみられ、TAK-620 の全量投与に対してリチャレンジ陰性（再投与により再発なし）がみられた。

(a) 初回投与前 2 年以内に発現又はみられた事象

(b) 重篤な TEAE の発現前 1 ヵ月以内に投与した薬剤、発現時に投与中の薬剤、発現から転帰が確認されるまでに開始した薬剤及び試験終了時に継続中の薬剤のうち、Day 1 以降に使用した薬剤

被験者番号	[redacted]	人種	黒人又はアフリカ系アメリカ人
年齢／性別	5[redacted] 歳／男性	投与群	TAK-620 群（400 mg BID）
因果関係が否定できない重篤な有害事象（MedDRA 基本語）／程度／転帰	悪心／高度／回復 嘔吐／高度／回復		
移植の種類	HSCT		
既往歴(a)	急性骨髄性白血病（寛解期）、下痢、発熱性好中球減少症、サイトメガロウイルス血症、低リン酸血症、葉酸欠乏、腹痛、嘔吐、ノロウイルス性胃腸炎、不眠症、筋骨格痛、発熱		
合併症	咳嗽、高血圧、悪心、真菌感染、低マグネシウム血症、慢性腎臓病、血小板減少症、低カリウム血症、ビタミン D 欠乏、貧血、高血糖、糖尿病、慢性皮膚移植片対宿主病、好酸球増加症、汎血球減少症、好中球減少症、胃食道逆流性疾患、労作性呼吸困難、低γグロブリン血症、末梢性感覚ニューロパチー、低ナトリウム血症、亜鉛欠乏、栄養障害、頻脈、コロナウイルス感染、ライノウイルス感染、トランスアミナーゼ上昇、サイトメガロウイルス血症、神経痛、薬物過敏症		
併用薬(b)	foscarnet, valganciclovir, aciclovir, amlodipine, colecalciferol, magnesium sulfate, ursodeoxycholic acid, ciclosporin, pentamidine, insulin glargine, insulin lispro, hydrocortisone, lorazepam, prednisone, omeprazole, isophane insulin, methoxsalen, clobetasol, carvedilol, levofloxacin, loperamide, granisetron, fluorometholone, pregabalin, ruxolitinib, sodium phosphate, multivitamins,plain, prochlorperazine, ondansetron, tacrolimus, duloxetine, magnesium oxide, olanzapine, calcium gluconate, potassium chloride, cefepime, red blood cells, oxycodone, other mineral products, anticoagulant citrate dextrose, paracetamol, ofloxacin, dronabinol, erythromycin, diphenhydramine, lidocaine, calcium chloride;potassium chloride;sodium lactate, butalbital, labetalol, platelets, morphine, piperacillin sodium;tazobactam sodium, fentanyl, gadobenic acid meglumine, filgrastim		
経過・処置	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から無症候性 CMV 感染の治療に、ガンシクロビル及びバルガンシクロビルが投与された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日からホスカルネットが投与されたが、奏効不良であった。 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 1）に無作為化され、治験薬が初回投与された。 Day 36 に悪心及び嘔吐が発現し、入院した。悪心及び嘔吐は高度の重篤な有害事象と判断された。治験薬の投与は中止された。悪心及び嘔吐は Day 15 頃からみられ、徐々に悪化した。グラニセトロンが投与された。 Day 40 までに悪心及び嘔吐が回復し、退院した。 CMV ウイルス量は、Day 1 に 1,934 IU/mL であったが、Day 15 に 4,394 IU/mL に上昇し、その後 Day 35 に定量限界未満まで低下した。退院時、CMV に対する治療は実施しておらず、経過観察が継続された。		
治験担当医師の見解	悪心及び嘔吐の治験薬との因果関係は関連ありと判断した。		
治験依頼者の見解	治験担当医師の見解（悪心及び嘔吐の治験薬との因果関係は関連あり）に同意する。これらの事象は治験薬に関連するものとして、治験実施計画書及び治験薬概要書に記載されている。ほとんどの事象は軽度から中等度で、治験薬の投与中止には至らなかった。		

(a) 初回投与前 2 年以内に発現又はみられた事象

(b) 重篤な TEAE の発現前 1 ヵ月以内に投与した薬剤、発現時に投与中の薬剤、発現から転帰が確認されるまでに開始した薬剤及び試験終了時に継続中の薬剤のうち、Day 1 以降に使用した薬剤

被験者番号	[redacted]	人種	白人
年齢／性別	3[redacted]歳／女性	投与群	TAK-620 群（400 mg BID）
因果関係が否定できない重篤な有害事象（MedDRA 基本語）／程度／転帰	免疫抑制剤濃度増加／中等度／回復		
移植の種類	HSCT		
既往歴(a)	高コレステロール血症、B 細胞性リンパ腫、急性皮膚移植片対宿主病、腸球菌感染、白血球増加症、鼻漏		
合併症	胃食道逆流性疾患、高血糖、低γグロブリン血症、貧血、血小板減少症、エプスタイン・バーウイルス感染、A 型肝炎、口腔カンジダ症、不安、好中球数減少、消化管移植片対宿主病、サイトメガロウイルス血症、傾眠、骨軟化症、低マグネシウム血症、BK ウイルス感染、低カリウム血症、腸球菌感染、エンテロバクター性菌血症、食道カンジダ症、トランスアミナーゼ上昇、脱毛症、味覚不全、乗物酔い、コロナウイルス感染、低カルシウム血症、大腸穿孔、腸壁気腫症、下痢、腹痛、肛門失禁、食欲減退、うつ病、呼吸困難、疲労、男性型多毛症、筋力低下、悪心、疼痛、皮膚色素過剰、睡眠時無呼吸症候群、乾燥症		
併用薬(b)	immunoglobulins nos, magnesium sulfate, pentamidine, sucralfate, ruxolitinib, ursodeoxycholic acid, loperamide, lorazepam, methadone, simeticone, prochlorperazine, nystatin, multivitamins,plain, folic acid, pantoprazole, atropine;diphenoxylate, atovaquone, micafungin, calcium gluconate, potassium chloride, ondansetron, megestrol acetate, prednisone, budesonide, tacrolimus, alteplase, paracetamol, levofloxacin, aciclovir, daptomycin, hydrocodone bitartrate;paracetamol, red blood cells, hydrocortisone, methylprednisolone, famotidine, lidocaine, cefepime, platelets, fresh frozen plasma, phytomenadione, solutions for parenteral nutrition, glycine max seed oil;lecithin, azithromycin, chlorhexidine, bacitracin, hydralazine, darbepoetin alfa, metronidazole, metoclopramide, linezolid, furosemide, calcium carbonate;magnesium hydroxide, fentanyl, lidocaine;prilocaine, vancomycin, diphenhydramine, sirolimus, palonosetron, aminocaproic acid, fosaprepitant, hydroxyzine, mycophenolate mofetil, collagenase, albumin human, ipratropium bromide, salbutamol, levosalbutamol, voriconazole, dexmedetomidine, lidocaine hydrochloride, insulin, sodium bicarbonate, ketamine, hydromorphone, hypromellose		
経過・処置	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に無症候性 CMV 感染を発症した。最初にガンシクロビル、次にホスカルネットが投与されたが、奏効不良であった。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に無作為化され 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）に治験薬が初回投与された。 Day 14 に免疫抑制剤濃度増加が発現し、医学的に重要な中等度の重篤な有害事象と判断された。同日に急性腎障害、精神状態変化及び発育不全が発現し、入院した。いずれも中等度の重篤な有害事象と判断されたが、治験薬との因果関係は否定された。 移植後の維持療法としてタクロリムスが投与されていた。試験開始前 1 ヵ月間のタクロリムスの投与量は 7 mg BID～3 mg BID の範囲であった。Day -3～4 までは 4 mg BID で投与された。ベースライン時（治験薬の初回投与前日）のタクロリムス濃度（トラフ値）は 5.7 ng/mL であった。 Day 4 にタクロリムスの投与量を 2.5 mg BID に減量した。 Day 8 のタクロリムス濃度（トラフ値）は 6.2 ng/mL であった。 Day 10～18 にタクロリムスの投与量を 3 mg QD から 2 mg QD 及び 1.5 mg QD へ減量した。以降、被験者が死亡する（Day 106）まで 0.5 mg QOD 及び 1 mg BID で投与された。 Day 21 に免疫抑制剤濃度増加は回復した。		
治験担当医師の見解	免疫抑制剤濃度増加の治験薬との因果関係は関連ありと判断した。		
治験依頼者の見解	治験担当医師の見解（免疫抑制剤濃度増加の治験薬との因果関係は関連あり）に同意する。		

(a) 初回投与前 2 年以内に発現又はみられた事象

(b) 重篤な TEAE の発現前 1 ヵ月以内に投与した薬剤、発現時に投与中の薬剤、発現から転帰が確認されるまでに開始した薬剤及び試験終了時に継続中の薬剤のうち、Day 1 以降に使用した薬剤

被験者番号	[redacted]	人種	黒人又はアフリカ系アメリカ人
年齢／性別	4[redacted]歳／女性	投与群	TAK-620 群（400 mg BID）
因果関係が否定できない重篤な有害事象（MedDRA 基本語）／程度／転帰	サイトメガロウイルス症候群／高度／回復 サイトメガロウイルス血症／高度／未回復 発熱／高度／回復		
移植の種類	SOT（腎臓）		
既往歴(a)	腹膜透析、携行式腹膜カテーテル挿入、ビタミン D 欠乏、腎移植、カテーテル除去、尿道ステント除去、表在性静脈炎、血栓症、サイトメガロウイルス肝炎、急性腎障害、菌血症、大腸菌性腎盂腎炎、発熱、サイトメガロウイルス性大腸炎		
合併症	貧血、鎌状赤血球貧血、濃厚赤血球輸血、鎌状赤血球貧血クリーゼ、片頭痛、変形性関節症、バセドウ病、月経過多、心拡大、甲状腺機能低下症、左房拡張、左室肥大、腎動脈の動脈硬化症、胃食道逆流性疾患、高血圧、鉄過剰、頭痛、薬物過敏症、低カルシウム血症、うつ病、大動脈弁閉鎖不全症、呼吸困難、疲労、肺動脈弁閉鎖不全症、心雑音、サイトメガロウイルス血症、血中クレアチニン増加、低マグネシウム血症、低リン酸血症、口腔カンジダ症、下痢、白血球減少症、血中トリグリセリド増加、表在性静脈炎、糖尿病、薬剤耐性、骨壊死、食欲減退、寝汗		
併用薬(b)	foscarnet, ganciclovir, amitriptyline, folic acid, levothyroxine, mycophenolate mofetil, pantoprazole, deferiprone, bupropion, prednisone, carvedilol, multivitamins,plain, tacrolimus, sodium chloride, darbepoetin alfa, magnesium sulfate, diphenhydramine hydrochloride, hydromorphone, ondansetron, red blood cells, paracetamol, ceftazidime, methylprednisolone, metronidazole, butalbital;caffeine;paracetamol, oxycodone hydrochloride;paracetamol, docusate, hydromorphone hydrochloride, hydrocodone;paracetamol, magnesium oxide, magnesium, insulin human;insulin human injection;isophane, insulin lispro, sodium phosphate, enoxaparin, carvedilol, isophane insulin, macrogol 3350, potassium phosphate monobasic, oxycodone;paracetamol, salbutamol, triamcinolone, azithromycin, hydrocortisone, heparin sodium, sumatriptan, sulfamethoxazole;trimethoprim, riboflavin, metoclopramide, clindamycin, primaquine		
経過・処置	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで CMV 症候群に対して継続的に治療された。20[redacted]年[redacted]月まで静注ガンシクロビル又は経口バルガンシクロビルが投与され、その後数日間静注ホスカルネットが投与され、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで再びガンシクロビルが投与されたが、奏効不良であった。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）に無作為化され、治験薬が初回投与された。 Day 50 にサイトメガロウイルス症候群、サイトメガロウイルス血症及び発熱が発現し、入院した。サイトメガロウイルス症候群、サイトメガロウイルス血症及び発熱は高度の重篤な有害事象と判断された。99.8°F の発熱、悪心、食欲減退、嗜眠及び疲労感がみられた。Day 1 の CMV ウイルス量は 841,101 IU/mL であり、治験薬の投与中の Day 23 に CMV ウイルス量が 15,544 IU/mL となり着実に減少した。その後 Day 30 に 25,775 IU/mL、Day 51 に 553,374 IU/mL まで増加した。 Day 52 に治験薬の投与を中止し、静注ホスカルネットの投与を開始した。その後 2 週間にわたり CMV ウイルス量は再度減少した。 Day 57 に退院した。ホスカルネットの投与は継続された。 Day 64 に CMV ウイルス量は 183,915 IU/mL となり、サイトメガロウイルス症候群及び発熱は回復した。サイトメガロウイルス血症は試験終了時に継続していた。		
治験担当医師の見解	サイトメガロウイルス症候群、サイトメガロウイルス血症及び発熱の治験薬との因果関係は関連ありと判断した。		

治験依頼者の見解	CMV ウイルス量が改善した後の CMV ウイルス量上昇の時間的関係に基づき、サイトメガロウイルス症候群及びサイトメガロウイルス血症は試験治療の治療不成功であるとする治験担当医師の判断に同意する。しかし、試験開始前に被験者は数種類の投与可能な薬剤で約 6 ヵ月間治療を受けており、CMV ウイルス量が 500,000 IU/mL を超えた時点で投与を開始し、優れた初期反応を示した。 治療不成功の機序は現時点では不明である。耐性変異に関連する被験者の CMV 分離株のゲノム解析は保留中である。したがって、サイトメガロウイルス症候群及びサイトメガロウイルス血症は、難治性 CMV 感染と関連しており、移植後の状態及び免疫抑制療法によりさらに悪化したと考える。 また、規制ガイダンスに従い、試験結果として評価された、治験薬の抗ウイルス薬の治療不成功は、それ自体が治験薬に関連する有害事象として報告されていないことに留意する必要がある。本試験では、特に投与終了時の CMV ウイルス量が主要評価項目であった。 治験担当医師からの重篤な有害事象報告書には、発熱は記載されていなかった。したがって、この事象についてはこれ以上の情報が得られなかった。発熱は一般的に、治験担当医師が報告したサイトメガロウイルス症候群の一部と定義されている。したがって、発熱の事象は、上記の理由により治験薬と関連なしと判断した。

(a) 初回投与前 2 年以内に発現又はみられた事象

(b) 重篤な TEAE の発現前 1 ヵ月以内に投与した薬剤、発現時に投与中の薬剤、発現から転帰が確認されるまでに開始した薬剤及び試験終了時に継続中の薬剤のうち、Day 1 以降に使用した薬剤

被験者番号	[redacted]	人種	白人
年齢／性別	7[redacted] 歳／女性	投与群	TAK-620 群（400 mg BID）
因果関係が否定できない重篤な有害事象（MedDRA 基本語）／程度／転帰	肝酵素上昇／軽度／回復		
移植の種類	SOT（腎臓）		
既往歴(a)	腎移植拒絶反応、発熱性好中球減少症、尿路感染、貧血、脳症、非心臓性胸痛、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、下痢、悪心		
合併症	左脚ブロック、心雑音、高血圧、甲状腺機能低下症、右房拡大、洞性頻脈、尿管閉塞、水腎症、腹腔内血腫、呼吸困難、血液量増加症、サイトメガロウイルス血症、無力症、食欲減退、汎血球減少症、細菌性腎盂腎炎、腹痛、疲労、低血圧		
併用薬(b)	famotidine, allopurinol, levothyroxine, prednisone, acetylsalicylic acid, metoprolol, colecalciferol, folic acid, loperamide, atovaquone, ceftriaxone, valaciclovir, furosemide, ciprofloxacin, gabapentin, epoetin alfa, spironolactone		
経過・処置	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで無症候性 CMV 感染に対して静注ガンシクロビルが投与されたが、奏効不良であった。 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に無作為化され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 1）に治験薬が初回投与された。 Day 45 の治験来院時に肝酵素上昇が発現し、軽度の重篤な有害事象と判断された。臨床検査結果は ALT 219 U/L（ULN×7）、AST 104 U/L（ULN×3）、ビリルビン 0.83 mg/dL（正常範囲内）であった。肝機能障害を示唆する症状はみられなかった。なお、試験開始時に ALT 及び AST の軽微な上昇（いずれも ULN×1.5 未満）がみられており、Day 17 及び Day 31 の ALT、AST 及びビリルビンは正常範囲内であった。 Day 50 に実施した AST 及び ALT の再検査でも同様に上昇した結果であった。 服薬中の薬剤のうち肝機能検査値上昇の原因として考えられた薬剤はパラセタモール 500 mg であり、疼痛に対して 1 回 1 錠又は 2 錠を頓用で処方されており、間欠的に服用されていた。 Day 53 にパラセタモールを中止するよう指示し、治験薬の投与も中止した。 Day 59 の臨床検査で肝機能検査値の低下がみられた（ALT は ULN×3.3、AST は ULN×1.6、ビリルビンは ULN×1.05）。		

経過・処置（続き）	Day 73 に ALT、AST は ULN、ビリルビンは正常範囲内に改善し、肝酵素上昇は回復した。治験規定来院の Day 87、Day 115 及び Day 143 の臨床検査では ALT、AST 及びビリルビンは正常範囲内であった。 その後、重篤な有害事象又は非重篤な高度の有害事象は発現せず、Day 143 に試験を完了した。
治験担当医師の見解	肝酵素上昇の治験薬との因果関係は関連ありと判断した。
治験依頼者の見解	肝酵素上昇の治験薬との因果関係は関連なしと判断し、治験薬と同時に中止したパラセタモールはデチャレンジ陽性と判断した。

(a) 初回投与前 2 年以内に発現又はみられた事象

(b) 重篤な TEAE の発現前 1 ヵ月以内に投与した薬剤、発現時に投与中の薬剤、発現から転帰が確認されるまでに開始した薬剤及び試験終了時に継続中の薬剤のうち、Day 1 以降に使用した薬剤

被験者番号	[redacted]	人種	白人
年齢／性別	5[redacted] 歳／女性	投与群	TAK-620 群（400 mg BID）
因果関係が否定できない重篤な有害事象（MedDRA 基本語）／程度／転帰	肝不全／高度／未回復		
移植の種類	HSCT		
既往歴(a)	急性骨髄単球性白血病、医薬品副作用、発熱性好中球減少症、高ビリルビン血症、紅斑性皮疹		
合併症	肺炎、皮膚炎、医療機器関連敗血症、急性移植片対宿主病、サイトメガロウイルス感染再燃、高血糖		
併用薬(b)	ganciclovir, immunoglobulin human normal, beclometasone dipropionate, loperamide hydrochloride, ciclosporin, methylprednisolone sodium succinate, red blood cells, platelets, paracetamol, meropenem trihydrate, caspofungin acetate, aztreonam, vancomycin, piperacillin sodium;tazobactam sodium, amphotericin b, posaconazole, ceftazidime		
経過・処置	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日まで無症候性 CMV 感染に対して静注ガンシクロビルが投与されたが、奏効不良であった。 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）に無作為化され、治験薬が初回投与された。 Day 1 の肝機能検査では、総ビリルビン、直接ビリルビン及び GGT は ULN の約 3 倍であり、ALT 及び AST は正常範囲内であった。 Day 4 に高ビリルビン血症が発現した。高ビリルビン血症は中等度の非重篤な有害事象と判断され、治験薬との因果関係は否定されなかった。 Day 14 に腸管に急性移植片対宿主病（報告名：腸管急性移植片対宿主病による腹部痙攣）が発現した。急性移植片対宿主病は軽度の非重篤な有害事象と判断され、治験薬との因果関係は否定されなかった。 Day 15 の肝機能検査では、ビリルビン及び GGT は ULN の 9 倍に上昇した。ALT 及び AST はわずかに上昇した。 Day 17 に肝不全が発現した。肝不全は生命を脅かす、高度の重篤な有害事象と判断された。治験薬の投与が中止された。その後 2 週間にわたり、すべての肝機能異常は顕著に悪化し、Day 54 に死亡するまで上昇したままであった。 同時又は直後に発現したその他の重篤な有害事象は、肺炎（Day 17）及び多臓器機能不全症候群（Day 21）であった。その他の非重篤な有害事象として胃腸出血（Day 19）及び結核（Day 20）等がみられた。これらの事象はいずれも治験薬との因果関係は否定された。 試験開始 1 ヵ月前の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から Day 1 まで、また Day 54 に死亡するまで継続して入院していた。試験開始前 2 ヵ月以内の既往歴として、高ビリルビン血症（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、急性移植片対宿主病（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～試験開始時継続中）及びサイトメガロウイルス感染再燃（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～試験開始時継続中）があった。		
治験担当医師の見解	肝不全の治験薬との因果関係は関連ありと判断した。		

治験依頼者の見解	治験担当医師の見解（肝不全の治験薬との因果関係は関連あり）に同意しない。試験開始前に高ビリルビン血症がみられており、試験開始時にビリルビン高値（ULN×3）、急性移植片対宿主病及びサイトメガロウイルス感染を含む肝機能障害に寄与する可能性のある複数の問題がみられていた。また、メチルプレドニゾロンを 40 mg BID で静脈内投与中の Day 20 に結核と新たに診断されたが、主要な治療は肝毒性の可能性があるため実施されなかった。試験治療が既存及び新規のプロセスに対して有意な寄与因子となる可能性を示す特定の診断及びその他の情報の報告はなかった。治験薬の投与中止後にも明らかに負のデチャレンジ効果がみられ、その後 5 週にわたり肝障害の進行及び持続がみられた。

(a) 初回投与前 2 年以内に発現又はみられた事象

(b) 重篤な TEAE の発現前 1 ヵ月以内に投与した薬剤、発現時に投与中の薬剤、発現から転帰が確認されるまでに開始した薬剤及び試験終了時に継続中の薬剤のうち、Day 1 以降に使用した薬剤

被験者番号	[redacted]	人種	白人
年齢／性別	3[redacted] 歳／男性	投与群	TAK-620 群（400 mg BID）
因果関係が否定できない重篤な有害事象（MedDRA 基本語）／程度／転帰	治療不成功／中等度／未回復		
移植の種類	SOT（腎臓）		
既往歴(a)	慢性腎臓病、脂質異常症		
合併症	足変形、高カリウム血症、急性腎障害、動静脈瘻手術、サイトメガロウイルス感染、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、好中球減少症		
併用薬(b)	colecalciferol, folic acid, prednisolone, tacrolimus, sodium polystyrene sulfonate, sulfamethoxazole;trimethoprim, filgrastim		
経過・処置	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで無症候性 CMV 感染に対して静注ガンシクロビルが投与されたが、奏効不良であった。 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 1）に無作為化され、治験薬が初回投与された。 Day 49 に治療不成功により入院した。治療不成功は中等度の重篤な有害事象と判断された。 Day 1 の CMV ウイルス量は 6,747 IU/mL であった。治験薬の投与後、ウイルス量は着実に減少し、Day 22、Day 29 及び Day 36 は定量限界未満であった。その後、CMV ウイルス量は、Day 42 に 383 IU/mL、Day 49 に 1,738 IU/mL に増加した。 Day 54 に被験者は入院し、治験実施計画書に従って治験薬の投与を完了した。CMV ウイルス量は 4,210 IU/mL であった。同日に被験者はさらなる治験参加への同意を撤回した。 治療不成功は、Day 67 の退院時に継続していた。		
治験担当医師の見解	治療不成功の治験薬との因果関係は関連ありと判断した。		
治験依頼者の見解	当初 CMV ウイルス量が改善し、その後上昇した時間的経過に基づき、CMV 感染を持続的にコントロールするための試験治療の治療不成功であるという治験担当医師の判断に同意する。 治療不成功が治験薬の投与に関連するものであることには同意せず、規制当局のガイダンスに従い、治療不成功は試験結果（特に、本試験では投与終了時の CMV ウイルス量が主要評価項目である）として評価され、治験薬に関連する有害事象として評価されない。		

(a) 初回投与前 2 年以内に発現又はみられた事象

(b) 重篤な TEAE の発現前 1 ヵ月以内に投与した薬剤、発現時に投与中の薬剤、発現から転帰が確認されるまでに開始した薬剤及び試験終了時に継続中の薬剤のうち、Day 1 以降に使用した薬剤

被験者番号	[redacted]	人種	白人
年齢／性別	5[redacted]歳／男性	投与群	TAK-620 群（400 mg BID）
因果関係が否定できない重篤な有害事象（MedDRA 基本語）／程度／転帰	サイトメガロウイルス血症／中等度／回復 サイトメガロウイルス性胃腸炎／軽度／未回復		
移植の種類	SOT（肺）		
既往歴(a)	慢性閉塞性肺疾患、大腸ポリープ、冠動脈疾患、帯状疱疹、血胸、術後貧血、胃排出不全、錯乱状態、糖尿病、著明な白血球増多、低カルシウム血症、血小板増加症、低リン酸血症、末梢性浮腫、肝細胞損傷、サイトメガロウイルス感染、高カリウム血症、低マグネシウム血症		
合併症	高血圧、動脈硬化症、骨粗鬆症、白質病変、良性前立腺肥大症、心房細動、下痢、肺移植、腎嚢胞、食道炎、高コレステロール血症、ウイルス性尿路感染、白内障、腎不全、好中球減少症		
併用薬(b)	foscarnet sodium, amiodarone hydrochloride, esomeprazole, acetylsalicylate lysine, bisoprolol fumarate, pravastatin sodium, pentamidine isethionate, mycophenolate mofetil, furosemide, methoxy polyethylene glycol-epoetin beta, everolimus, darbepoetin alfa, sevelamer, amlodipine besilate		
経過・処置	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで CMV 予防のためバルガンシクロビルが投与された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで CMV 感染に対して再度バルガンシクロビルが投与されたが、奏効不良であった。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）に無作為化され、治験薬が初回投与された。 Day 1 の CMV ウイルス量は 706,528 IU/mL であった。 試験治療中、Day 37 の CMV ウイルス量は 222 IU/mL まで減少した。 Day 45 に CMV ウイルス量は 540 IU/L に増加した。中等度の非重篤な有害事象であるサイトメガロウイルス血症が発現し、治験薬との因果関係は否定されなかった。治験薬の投与は中断することなく継続した。 Day 57 にサイトメガロウイルス血症により入院した。サイトメガロウイルス血症は中等度の重篤な有害事象と判断された。治験実施計画書に従って試験治療を完了した。CMV ウイルス量は 7,489 IU/mL であり、静注ホスカルネットが投与開始された。 Day 64 の CMV ウイルス量は 208 IU/mL であった。 Day 66 にサイトメガロウイルス血症は回復し、ホスカルネットの投与を中止し、退院した。 Day 68 に高度の重篤な有害事象である急性腎障害が発現し、翌日に入院した。治験薬との因果関係は否定された。 Day 69 に軽度の非重篤な有害事象であるサイトメガロウイルス感染が発現した。治験薬との因果関係は否定された。この事象は、その後の試験期間も継続していた。 Day 71 の CMV ウイルス量は 156 IU/mL であった。 Day 72（治験薬の最終投与から 15 日後）に急性腎障害で入院していたが、サイトメガロウイルス性胃腸炎が発現した。サイトメガロウイルス性胃腸炎は軽度の医学的に重要な重篤な有害事象と判断された。同日に高度の非重篤な有害事象である胃腸管血管異形成が発現し、試験治療との因果関係は否定された。 Day 94 に、胃腸管血管異形成は入院を要する重篤な有害事象に進行した。また、既往歴には胃潰瘍（19[redacted]年）、大腸ポリープ（20[redacted]年[redacted]月）、下痢（20[redacted]年[redacted]月）、胃排出不全（20[redacted]年[redacted]月）、食道炎（20[redacted]年[redacted]月）など、複数の胃腸関連事象があった。下痢及び食道炎は、試験開始時に継続していた。 併発した臨床徴候、症状又は診断方法の詳細は報告されなかった。CMV ウイルス量は、試験治療終了時の Day 57 に 7,489 IU/mL であった。その後、ホスカルネットが 10 日間投与された。CMV に対するさらなる治療は実施されておらず、残りの試験期間の CMV ウイルス量は 900～2,500 IU/mL の範囲で変動し、明らかな傾向はみられなかった。 サイトメガロウイルス性胃腸炎は Day 141 の試験終了時に継続していた。		
治験担当医師の見解	サイトメガロウイルス血症の治験薬との因果関係は関連ありと判断した。 サイトメガロウイルス性胃腸炎は被験者がサイトメガロウイルスに対して使用していた治験薬と関連がある医学的に重要な重篤な有害事象と判断した。		

治験依頼者の見解	＜サイトメガロウイルス血症＞ 治験薬の投与終了時に CMV ウイルス量が増加した時間的経過に基づき、サイトメガロウイルス血症の治療が不成功であったことに同意する。サイトメガロウイルス血症が治験薬投与に関連するという治験担当医師の評価には同意しない。治験実施計画書での主要評価項目は投与終了時の CMV ウイルス量に基づいている。規制当局のガイダンスに従い、治療不成功は試験結果として評価され、それ自体が治験薬に関連する有害事象ではないと考える。被験者の分離株の正式な耐性分析は進行中である。 ＜サイトメガロウイルス性胃腸炎＞ サイトメガロウイルス血症と同様に、サイトメガロウイルス性胃腸炎が治験薬投与に関連しているという治験担当医師の判断に同意しない。 また、既往歴及び合併症である胃腸関連事象、CMV ウイルス量の減少及び特定の診断情報がないことを考慮すると、サイトメガロウイルス性胃腸炎又は胃腸管血管異形成が被験者の胃腸関連の徴候及び症状の最も可能性の高い原因であったかどうかは不明である。

(a) 初回投与前 2 年以内に発現又はみられた事象

(b) 重篤な TEAE の発現前 1 ヵ月以内に投与した薬剤、発現時に投与中の薬剤、発現から転帰が確認されるまでに開始した薬剤及び試験終了時に継続中の薬剤のうち、Day 1 以降に使用した薬剤

被験者番号	[redacted]	人種	白人
年齢／性別	2[redacted] 歳／女性	投与群	TAK-620 群（400 mg BID）
因果関係が否定できない重篤な有害事象（MedDRA 基本語）／程度／転帰	サイトメガロウイルス感染／中等度／回復		
移植の種類	SOT（腎臓）		
既往歴(a)	－		
合併症	逆流性腎症、腎性高血圧、便秘、過長結腸、二次性高血圧、腎性貧血、側弯症、鉄欠乏性貧血、胃食道逆流性疾患、下痢、高脂血症、サイトメガロウイルス感染、低マグネシウム血症		
併用薬(b)	immunoglobulin cytomegalovirus, foscarnet sodium, valganciclovir, amlodipine, colecalciferol, pantoprazole, sulfamethoxazole;trimethoprim, mycophenolate mofetil, fluvastatin, metoclopramide, prednisone, cimetidine, clemastine, tacrolimus monohydrate, epoetin alfa, everolimus, calcium acetate;magnesium acetate;potassium acetate;sodium acetate;sodium chloride, potassium chloride, magnesium glutamate, metamizole sodium, piperacillin;tazobactam, magnesium, prednisolone, ferric carboxymaltose, enoxaparin, ceftriaxone sodium, naloxone hydrochloride;tilidine hydrochloride, aluminium hydroxide gel;magnesium hydroxide, amoxicillin;clavulanic acid, sultamicillin tosilate		
経過・処置	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日まで無症候性 CMV 感染の治療として経口バルガンシクロビル、次に静注ガンシクロビル及び複数回の CMV 免疫グロブリンが投与されたが、奏効不良であった。 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に無作為化され、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）に治験薬が初回投与された。 Day 1～6 は管理上の間違いにより 200 mg BID で投与され、その後、400 mg BID で投与された。 Day 1 の CMV ウイルス量は 12,465 IU/mL であった。 Day 34 の CMV ウイルス量は 1,393 IU/mL であった。 Day 42 にサイトメガロウイルス感染により入院した。サイトメガロウイルス感染は中等度の重篤な有害事象と判断された。CMV ウイルス量は 22,010 IU/mL であった。 Day 47 に治験薬の投与を中止し、静注ホスカルネットの投与を開始した。 Day 48 の CMV ウイルス量は 286,914 IU/mL であった。 その後 3 週間にわたり、CMV ウイルス量は着実に減少し、Day 71 には定量限界未満となった。 Day 76 に、サイトメガロウイルス感染は回復した。ホスカルネットを中止し、経口バルガンシクロビルを開始し、退院した。		

治験担当医師の見解	サイトメガロウイルス感染の治験薬との因果関係は関連ありと判断された。因果関係の根拠は有効性の欠如と考える。
治験依頼者の見解	治験薬の投与開始後、当初 CMV ウイルス量は改善し、その後再び増加し始め、ベースラインより高いレベルに達した。この時間的経過から、サイトメガロウイルス感染が、試験治療の不成功であるという治験担当医師の判断に同意する。重篤な有害事象報告書及び電子症例報告書のいずれにおいても、治験担当医師は有効性の欠如のために治験薬の投与を中止したと記載しており、サイトメガロウイルス感染が治験薬と関連ありとの報告と一致せず、投与中止の根拠となるものである。有効性の欠如について、治験薬の治療不成功は試験結果として評価し（特に、本試験では、投与終了時の CMV ウイルス量が主要評価項目である）、治験薬に関連する有害事象として評価しないという規制ガイダンスに一致している。 したがって、サイトメガロウイルス感染の治験薬との因果関係が関連ありとする治験担当医師の判断に同意しない。

(a) 初回投与前 2 年以内に発現又はみられた事象

(b) 重篤な TEAE の発現前 1 ヵ月以内に投与した薬剤、発現時に投与中の薬剤、発現から転帰が確認されるまでに開始した薬剤及び試験終了時に継続中の薬剤のうち、Day 1 以降に使用した薬剤

被験者番号	[redacted]	人種	白人
年齢／性別	5[redacted] 歳／女性	投与群	TAK-620 群（400 mg BID）
因果関係が否定できない重篤な有害事象（MedDRA 基本語）／程度／転帰	急性腎障害／高度／回復		
移植の種類	SOT（腎臓）		
既往歴(a)	－		
合併症	喘息、高血圧、甲状腺機能低下症、慢性腎臓病、血中重炭酸塩減少、ビタミン D 減少、ビタミン B12 減少、血中マグネシウム減少、サイトメガロウイルス感染		
併用薬(b)	ganciclovir, valganciclovir, beclometasone dipropionate, levothyroxine, vitamin b12 nos, acetylsalicylic acid, mycophenolate sodium, magnesium aspartate, ranitidine, alfacalcidol, sodium bicarbonate, doxazosin, prednisolone, furosemide, tacrolimus monohydrate, folic acid, magnesium glycerophosphate, piperacillin sodium;tazobactam sodium, ciprofloxacin, lidocaine hydrochloride, aciclovir, alendronic acid		
経過・処置	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日まで CMV 予防のため経口バルガンシクロビルが投与された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日まで無症候性 CMV 感染に対して静注ガンシクロビルが投与されたが、奏効不良であった。 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）に無作為化され、治験薬が初回投与された 移植から Day 1 までタクロリムス 3.5 mg BID が投与されており、Day 1 に 3 mg BID に変更した。 Day 8 に急性腎障害により入院した。急性腎障害は高度の重篤な有害事象と判断された。クレアチニンが 399 µmol/L（基準値：50～90 µmol/L）、タクロリムス濃度は 39.8 µg/L（目標範囲：8～10 µg/L）であった。急性腎障害に加えて、中等度の非重篤な有害事象である薬物濃度増加（タクロリムス濃度上昇）が発現し、治験薬との因果関係は否定されなかった。治療及び管理のため 2 日間入院した。タクロリムスを休薬し、静脈内輸液で治療した。 Day 22 にタクロリムス濃度が 7.2 µg/L、クレアチニンが 155 µmol/L となり、急性腎障害は回復した。 治験薬は入院中および退院後も継続された。		
治験担当医師の見解	薬物濃度増加（タクロリムス濃度上昇）による急性腎障害は治験薬との因果関係は関連ありと判断した。		
治験依頼者の見解	腎毒性はタクロリムス濃度が高い場合によくみられる。したがって、急性腎障害は被験者の基礎疾患及びタクロリムス濃度上昇の結果である可能性が高いため、治験薬との因果関係は関連なしと判断した。		

(a) 初回投与前 2 年以内に発現又はみられた事象

(b) 重篤な TEAE の発現前 1 ヵ月以内に投与した薬剤、発現時に投与中の薬剤、発現から転帰が確認されるまでに開始した薬剤及び試験終了時に継続中の薬剤のうち、Day 1 以降に使用した薬剤

被験者番号	[redacted]	人種	白人
年齢／性別	5[redacted]歳／男性	投与群	TAK-620 レスキュー群（400 mg BID）
因果関係が否定できない重篤な有害事象（MedDRA 基本語）／程度／転帰	サイトメガロウイルス血症／高度／回復		
移植の種類	SOT（腎臓）		
既往歴(a)	末期腎疾患、血液透析、脾摘、血小板減少症、腎移植、貧血、クロストリジウム・ディフィシレ感染		
合併症	痛風、疼痛、機能的単腎、高血圧、睡眠時無呼吸症候群、動静脈瘻手術 胃食道逆流性疾患、不安、慢性移植腎症、サイトメガロウイルス血症、高血糖、装具使用者、丘疹		
併用薬(b)	ganciclovir, foscarnet, letermovir, acetylsalicylic acid, pantoprazole, pregabalin, sulfamethoxazole;trimethoprim, lorazepam, amlodipine, tacrolimus, colecalciferol, duloxetine, allopurinol, calcium carbonate, carvedilol, hydrocortisone, levothyroxine, paracetamol, insulin glargine, cyanocobalamin, magnesium oxide, calcitriol, nystatin, ephedrine, fentanyl, lidocaine, midazolam, phenylephrine, propofol, rocuronium, sugammadex, voriconazole, diclofenac sodium, everolimus, heparin, magnesium sulfate, furosemide		
経過・処置	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで CMV 予防のためバルガンシクロビルが投与された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで無症候性 CMV 感染に対してガンシクロビルが投与されたが、奏効不良であった。CMV 遺伝子解析の結果、耐性変異を有していた。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）に無作為化され、試験治療（ガンシクロビル 500 mg BID）が初回投与された。Day 1 の中央検査機関で測定した CMV DNA 量は 89,540 IU/mL であり、試験治療（ガンシクロビル）の投与開始後、Day 38 に 863,834 IU/mL まで上昇し、その後わずかに減少して 550,018 IU/mL となり、有効性欠如のため投与が中止された。 Day 59 に有効性欠如のためガンシクロビルの投与が中止された。レスキュー療法（TAK-620 400 mg BID）に移行することとなり、初回投与された。 Day 95 に CMV DNA 量は 974 IU/mL まで減少した。 Day 116 に CMV DNA 量は 17,895 IU/mL まで増加した。治験実施計画書に従い、治験薬の投与を完了した。投与中に治験薬が中断されることはなかった。被験者は無症状で CMV 感染症の所見はみられなかったが、CMV DNA 量が増加したため、入院による静注ホスカルネットの投与が必要と判断された。 Day 120 にサイトメガロウイルス血症が発現した。サイトメガロウイルス血症は高度（CTCAE Grade 3）の重篤な有害事象と判断された。 Day 121 に被験者は入院し、体調は良好であり、慢性的な既往症として軽度の労作時呼吸困難、時折の耳閉塞感、軽度の足底背屈力低下及び脊椎手術の既往による二次的な手足の神経障害のみみられた。排尿は良好（1 日 5 回～6 回）であり、夜間排尿は 1 回であった。発熱、悪寒、発汗、疲労、視覚変化、鼻閉、咳嗽、喀痰、喘鳴、胸痛、動悸、悪心、嘔吐、下痢、便秘、排尿困難、筋肉痛及び発疹はみられなかった。静注ホスカルネットの投与が開始され、その後数週間にわたり、CMV DNA 量は減少した。 Day 144 に CMV DNA 量が定量下限未満となった。 Day 124 に被験者は退院し、静注ホスカルネットは外来で継続された。 Day 145 にサイトメガロウイルス血症は回復し、静注ホスカルネットが中止された。翌日に CMV 予防のため経口レテルモビルによる治療が開始された。その後、重篤な有害事象及び高度の非重篤な有害事象はみられなかった。 Day 200 に治験実施計画書に従い、試験を完了した。CMV DNA 量は 1,019 IU/mL であり、レテルモビルによる治療が継続された。		
治験担当医師の見解	サイトメガロウイルス血症は TAK-620 レスキュー療法との因果関係は関連ありと判断した。		

治験依頼者の見解	サイトメガロウイルス血症が TAK-620 レスキュー療法による治療不成功であることに同意する。被験者はバルガンシクロビル／ガンシクロビルに対する耐性変異を有し、治験担当医師が選択した治療としてガンシクロビルが投与された。8 週間の試験治療でウイルス量は 6 倍に増加し、有効性の欠如のため試験治療が中止された。その後、TAK-620 レスキュー療法を開始し、初期反応は良好であったが、8 週間のレスキュー療法が完了するまでに一時リバウンドがみられた。TAK-620 レスキュー療法の投与中及び投与後の CMV 分離株の遺伝子解析結果は未定である。有効性の欠如について、治験薬の治療不成功は試験結果として評価し（特に、本試験では、投与終了時の CMV ウイルス量が主要評価項目である）、治験薬に関連する有害事象として評価しないという規制ガイダンスに一致している。

(a) 初回投与前 2 年以内に発現又はみられた事象
(b) 重篤な TEAE の発現前 1 ヵ月以内に投与した薬剤、発現時に投与中の薬剤、発現から転帰が確認されるまでに開始した薬剤及び試験終了時に継続中の薬剤のうち、Day 1 以降に使用した薬剤

（2）SHP620-202 試験

TAK-620 との因果関係が否定できない死亡に至った有害事象 1 例及び TAK-620 との因果関係が否定できないその他の重篤な TEAE 20 例〔400 mg BID 群 8 例、800 mg BID 群 7 例、1,200 mg BID 群 5 例）の詳細を以下に示した。なお、800 mg BID 群 1 例の TAK-620 との因果関係が否定できないその他の重篤な TEAE の詳細は、TAK-620 との因果関係が否定できない死亡に至った有害事象 1 例と同一被験者のため、死亡に至った有害事象の項に示した。

1）TAK-620 との因果関係が否定できない死亡に至った有害事象

被験者番号	[redacted]	人種	白人
年齢／性別	6[redacted] 歳／男性	投与群	TAK-620 800 mg BID 群
因果関係が否定できない重篤な有害事象（MedDRA 基本語）／程度／転帰	脳症／高度／未回復 多臓器不全／最大／死亡		
移植の種類	SOT（膵臓）		
既往歴	腹痛、冠動脈バイパス、糖尿病、移植片血栓症（膵）、膵移植、膵炎、肩回旋筋腱板修復、扁桃摘出、尿路感染		
合併症	抑うつ気分を伴う適応障害、白内障、化学療法、サイトメガロウイルス性胃炎、サイトメガロウイルス感染、下痢、食欲減退、心電図 QT 延長、疲労、発熱性好中球減少症、高血糖、高血圧、血液量増加症、低γグロブリン血症、低マグネシウム血症、低血圧、低酸素症、鉄欠乏性貧血、神経痛、神経因性膀胱、非ホジキンリンパ腫、汎血球減少症、慢性腎不全、下肢静止不能症候群、血小板減少症、振戦		
関連する併用薬	amlodipine, azithromycin, clotrimazole, diphenhydramine, esomeprazole, fentanyl, foscarnet, furosemide, hydralazine, insulin, isosorbide dinitrate, labetalol, lorazepam, macrogol, megestrol, metoprolol, naloxone, ondansetron, oxycocet, paracetamol, propofol, salbutamol, sodium bicarbonate, tacrolimus, zolpidem, immunoglobulins, cefepime, glyceryl trinitrate		
経過・処置	移植後、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day -126）に CMV 感染症を発症した。 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 1）に TAK-620 800 mg BID 群に割り付けられ、治験薬が初回投与された。 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（無作為化後の入院中）に精神状態の変化がみられた。 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に嚥下不能となり、夕方は治験薬を投与されなかった。		

経過・処置（続き）	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 6）に脳症及び多臓器不全が発現した。治験担当医師により、脳症は高度及び多臓器不全は程度が最大の重篤な有害事象と判断された。被験者は意思疎通や家族の認識ができなくなり、原因不明の脳症のため集中治療室に搬送された。経口投与ができず、夕方は治験薬を投与されなかった。脳症が進行し、気道管理のため挿管し、脳 MRI 検査を実施したが、結果は不明であった。呼吸状態が一晩で低下し、人工呼吸器が装着された。吸入酸素濃度を100%に上げ、末梢酸素飽和度は 93%となった。胸部 X 線検査では、びまん性の両側浸潤が認められ、これは体液量過剰と一致していたが、基礎疾患である感染は否定されなかった。本被験者は治験薬の投与開始前にホスカルネット投与後に急性腎障害が発現し、腎不全に進行した。また、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日まで CMV DNA 量が増加した。 脳症に対する治療は報告されなかった。多臓器不全に対して、リネゾリド、ミカファンギン、タゾバクタム・ピペラシリン及びバンコマイシンが投与された。 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 7）に脳症により治験薬の投与を中止した。 感染（病因不明）の治療をしたにもかかわらず、衰弱が続いた。 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 13）に多臓器不全により死亡した。
治験担当医師の見解	既往歴が極めて複雑で、これらに関連する可能性がある他の医学的懸念もあったが、脳症及び多臓器不全の治験薬との因果関係は関連あるかもしれないと判断した。
治験依頼者の見解	既往歴が極めて複雑で、これらに関連する可能性がある他の医学的懸念もあったが、脳症及び多臓器不全の治験薬との因果関係は関連あるかもしれないと判断した。

2）TAK-620 との因果関係が否定できないその他の重篤な TEAE

① TAK-620 400 mg BID 群

被験者番号	[redacted]	人種	黒人又はアフリカ系アメリカ人
年齢／性別	5[redacted] 歳／女性	投与群	TAK-620 400 mg BID 群
因果関係が否定できない重篤な有害事象（MedDRA 基本語）／程度／転帰	血液幹細胞移植不全／最大／未回復		
移植の種類	HSCT		
既往歴	脾機能亢進、慢性移植片対宿主病、気管支肺アスペルギルス症、腸球菌性菌血症、マラリア、尿路感染、B 型肝炎コア抗体陽性、電解質失調、高血糖、急性骨髄性白血病、骨髄線維症、痙攣、企図振戦、骨髄移植、女性不妊手術、幹細胞移植、深部静脈血栓症		
合併症	貧血、発熱性好中球減少症、汎血球減少症、頻脈、下痢、消化不良、胃食道逆流性疾患、悪心、口腔内痛、口内炎、嘔吐、疲労、菌血症、BK ウイルス感染、蜂巣炎、サイトメガロウイルス感染、ノロウイルス性胃腸炎、単純ヘルペス、口腔ヘルペス、パラインフルエンザウイルス感染、RS ウイルス感染、副鼻腔炎、食欲減退、低リン酸血症、咳嗽、呼吸困難、肺腫瘤、頻呼吸		
関連する併用薬	filgrastim, hydrocortisone, ribavirin, ursodeoxycholic acid, voriconazole, levofloxacin, ipratropium, salbutamol, paracetamol, daptomycin, meropenem, morphine, tacrolimus, neutra-phos-K, aludrox, diphenhydramine, lidocaine, aciclovir, ondansetron, mycophenolate mofetil, furosemide, lorazepam, naloxone, vancomycin, pantoprazole, voriconazole, linezolid, benzylpenicillin, leflunomide, atovaquone, imiquimod, insulin, phenazopyridine, dapsone, fentanyl, ciprofloxacin, nelfinavir, claventin, minocycline, spironolactone, phytomenadione, docusate, senna alexandrina		
経過・処置	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day -91）に無症候性 CMV 感染を発症した。 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）に TAK-620 400 mg BID 群に割り付けられ、治験薬が初回投与された。 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 16）に血液幹細胞移植不全が発現した。治験担当医師により、血液幹細胞移植不全は程度が最大の重篤な有害事象と判断された。		

経過・処置（続き）	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日及び 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の白血球数が 0/mm^3（基準値：3500～10500/mm^3）であり、院内の規定である幹細胞生着不全の定義を満たした。血液幹細胞移植不全に対する治療は報告されなかった。血液幹細胞移植不全の治験薬に対する処置は実施されなかった。 血液幹細胞移植不全は継続していた。 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日及び 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の白血球数は 100/mm^3 であった。
治験担当医師の見解	血液幹細胞移植不全の治験薬との因果関係は関連あるかもしれないと判断した。
治験依頼者の見解	血液幹細胞移植不全の治験薬との因果関係は多分関連なしと判断した。

被験者番号	[redacted]	人種	白人
年齢／性別	6[redacted] 歳／女性	投与群	TAK-620 400 mg BID 群
因果関係が否定できない重篤な有害事象（MedDRA 基本語）／程度／転帰	サイトメガロウイルス性肺炎／中等度／回復		
移植の種類	SOT（肺）		
既往歴	失語症、無気肺、菌血症、気管支鏡検査、心雑音、中心静脈カテーテル留置、クロストリジウム・ディフィシレ感染、深部静脈血栓症、子宮内膜症、試験開腹、帯状疱疹、子宮摘出、特発性肺線維症、肺移植、肺移植拒絶反応、リンパ節切除、心筋梗塞、末梢性浮腫、両側卵巣摘出術、卵巣癌、胸水、脊椎圧迫骨折、一過性脳虚血発作、尿路感染、大静脈フィルター挿入		
合併症	上腹部痛、貧血、不安、造影剤アレルギー、冠動脈疾患、咳嗽、サイトメガロウイルス感染、食欲減退、下痢、薬物過敏症、労作性呼吸困難、成長障害、疲労、胃食道逆流性疾患、高血圧、低カリウム血症、低マグネシウム血症、低ナトリウム血症、左房拡張、白血球減少症、ミオパチー、悪心、末梢性ニューロパチー、好中球減少症、口腔カンジダ症、骨減少症、骨粗鬆症、咽頭紅斑、放射線ニューロパチー、上室性期外収縮、血小板減少症、振戦、ビタミン D 欠乏		
関連する併用薬	bisacodyl, ciprofloxacin, hydromorphone, magnesium sulfate, ondansetron, paracetamol, salbutamol, tacrolimus, vancomycin, amphotericin b, aciclovir, potassium chloride, colecalciferol, calcium citrate with colecalciferol, escitalopram, magnesium chloride, filgrastim, pantoprazole, bactrim, simvastatin, mycophenolate sodium, nystatin, electrolyte solutions, dextrose and sodium chloride injection, neutra-phos K, loperamide, fosfomycin, sodium phosphate, fluticasone, heparin, amloride, everolimus, dronabinol, methylphenidate, calcium carbonate, dexamethasone, fentanyl, lidocaine, phenylephrine, triamcinolone, prednisone, diphenhydramine with zinc acetate, diphenhydramine, zinc sulfate, clotrimazole, methylprednisolone, cefuroxime, rocuronium		
経過・処置	移植後、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day -94）に症候性 CMV 感染を発症した。 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）に TAK-620 400 mg BID 群に割り付けられ、治験薬が初回投与された。 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 140）にサイトメガロウイルス性肺炎が発現した。治験担当医師により、サイトメガロウイルス性肺炎は中等度の重篤な有害事象と判断された。CMV の PCR 検査値が上昇し始め、インフルエンザのような症状がみられ始めた。 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に気管支鏡検査により、大小の気道炎症（A2、B1）を伴う軽度の急性細胞性拒絶反応が認められ、ウイルス封入体はなく、CMV 染色された内皮細胞がみられた。 肺生検では、大小の気道炎症を伴う軽度の急性細胞性拒絶反応、肺胞にはヘモジデリン沈着が認められたが、閉塞性細気管支炎の所見はなかった。気管支鏡検査後、サイトメガロウイルス性肺炎の診断となった。 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 148）にサイトメガロウイルス性肺炎により、治験薬の投与を中止した。 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日にホスカルネット投与のため入院し、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日まで入院した。サイトメガロウイルス性肺炎に対する追加治療として酸素投与が実施された。 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 181）にサイトメガロウイルス性肺炎は回復した。		

治験担当医師の見解	サイトメガロウイルス性肺炎の治験薬との因果関係は明らかに関連ありと判断した。
治験依頼者の見解	サイトメガロウイルス性肺炎の治験薬との因果関係は関連なしと判断した。

被験者番号	[redacted]	人種	黒人又はアフリカ系アメリカ人
年齢／性別	5[redacted]歳／男性	投与群	TAK-620 400 mg BID 群
因果関係が否定できない重篤な有害事象（MedDRA 基本語）／程度／転帰	貧血／高度／回復		
移植の種類	SOT（膵臓）		
既往歴	胆嚢切除、糖尿病、嚥下障害、ヘルニア修復、胃閉塞、膵島細胞移植、膵切除、小腸閉塞、脾摘、臍ヘルニア修復		
合併症	腹痛、喘息、慢性疲労症候群、うつ病、薬物過敏症、胃食道逆流性疾患、慢性膵炎		
関連する併用薬	bactrim, citalopram, diphenhydramine, gabapentin, mycophenolate mofetil, omeprazole, ondansetron, prednisone, prochlorperazine, salbutamol, tacrolimus, valganciclovir, macrogol, docusate sodium, pantoprazole, sennoside A&B, simeticone, bisacodyl, methylnaltrexone, metoclopramide, sumatriptan		
経過・処置	移植後、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day -232）に無症候性 CMV 感染を発症した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）に TAK-620 400 mg BID 群に割り付けられ、治験薬が初回投与された。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 76）に貧血が発現した。治験担当医師により、貧血は高度の重篤な有害事象と判断された。同日に入院し、2 単位の濃厚赤血球輸血が実施された。 活動性出血の検索のためヘモグロビン値と便所見の推移を検査したが、出血所見は認められなかった。上部内視鏡検査、大腸内視鏡検査、プッシュ式内視鏡検査及び小腸内視鏡検査では出血の所見は認められなかった。MRI 検査では小腸に狭窄がいくつかみられたが、機能性所見は認められなかった。通常の食事を再開し、食事量を減らすことが推奨された。食事療法の忍容性は良好であった。 *Day 81　に退院した。 貧血に対して含糖酸化鉄が投与された。貧血の治験薬に対する処置は実施されなかった。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 111）に貧血は回復した。		
治験担当医師の見解	貧血の治験薬との因果関係は明らかに関連ありと判断した。		
治験依頼者の見解	貧血の治験薬との因果関係は明らかに関連ありと判断した。		

被験者番号	[redacted]	人種	白人
年齢／性別	6[redacted]歳／男性	投与群	TAK-620 400 mg BID 群
因果関係が否定できない重篤な有害事象（MedDRA 基本語）／程度／転帰	サイトメガロウイルス感染／中等度／軽快		
移植の種類	SOT（肝臓）		
既往歴	腹部ヘルニア、腹部ヘルニア修復、腹水、胆管ステント挿入、胆道性敗血症、手根管除圧、手根管症候群、軟骨損傷、軟骨切除、深部静脈血栓症、眼部手術、胃腸管挿入、肝硬変、肝移植、非アルコール性脂肪性肝炎、パニック発作、肺炎、陰嚢痛、陰嚢腫脹、外科的脊椎固定、脾腫、尿路感染		
合併症	貧血、背部痛、蜂巣炎、うつ病、糖尿病、胃瘻造設術、血液透析、頭痛、肝性脳症、高脂血症、高血圧、白血球減少症、悪心、末梢性ニューロパチー、そう痒症、腎不全、睡眠時無呼吸症候群、血小板減少症、シュードモナス性創感染、大静脈フィルター挿入		

*新薬承認情報提供時に置き換え

関連する併用薬	aciclovir, acetylsalicylic acid, atovaquone, bactrim, cefepime, citalopram, darbepoetin alfa, docusate, finasteride, fluconazole, fludrocortisone, heparin, hydromorphone, insulin aspart, iohexol, lactulose, lactobacillus rhamnosus, lidocaine, lorazepam, methylprednisolone, metoprolol, mycophenolate mofetil, ondansetron, paracetamol, pantoprazole, prednisone, promethazine, sevelamer, simvastatin, tacrolimus, tamsulosin
経過・処置	移植後、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day -15）に症候性 CMV 感染を発症した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）に TAK-620 400 mg BID 群に割り付けられ、治験薬が初回投与された。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に CMV PCR 検査が陽性であった。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 64）にサイトメガロウイルス感染が発現した。治験担当医師により、サイトメガロウイルス感染は中等度の重篤な有害事象と判断された。サイトメガロウイルス感染に続発したと考えられる悪心、下痢及び倦怠感がみられた。サイトメガロウイルス感染に対してガンシクロビル及びホスカルネットが投与された。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 65）にサイトメガロウイルス感染により治験薬の投与を中止した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 84）に退院した。 サイトメガロウイルス感染は、治験終了時に軽快した。
治験担当医師の見解	サイトメガロウイルス感染の治験薬との因果関係は関連あるかもしれないと判断した。
治験依頼者の見解	サイトメガロウイルス感染の治験薬との因果関係は多分関連ありと判断した。

被験者番号	[redacted]	人種	白人
年齢／性別	4[redacted]歳／女性	投与群	TAK-620 400 mg BID 群
因果関係が否定できない重篤な有害事象（MedDRA 基本語）／程度／転帰	悪心／中等度／軽快 疲労／高度／軽快 霧視／高度／未回復		
移植の種類	SOT（腎臓、膵臓）		
既往歴	肛門癌、虫垂切除、基底細胞癌、癌手術、化学療法、サイトメガロウイルス性小腸炎、サイトメガロウイルス性胃炎、糖尿病、電気乾固、溶血性尿毒症症候群、ヘルニア修復、高周波アブレーション、子宮卵管卵巣摘除、腎移植拒絶反応、食道カンジダ症、放射線療法、膵腎移植、腎不全、扁平上皮癌、皮膚有棘細胞癌、血小板減少性紫斑病、尿路性敗血症、回転性めまい、外陰部癌		
合併症	脱毛症、便秘、サイトメガロウイルス感染、うつ病、薬物過敏症、義眼挿入、疲労、胃食道逆流性疾患、高周波アブレーション、高脂血症、高血圧、悪心、神経障害性関節症、大理石骨病、扁平上皮癌、皮膚有棘細胞癌、霧視		
関連する併用薬	bacitracin/neomycin/polymyxin B, cefalexin, duloxetine, dutasteride, esomeprazole, estradiol, lorazepam, macrogol, metoprolol, mycophenolate mofetil, ondansetron, prednisone, sennoside A+B, heparin		
経過・処置	移植後、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day -71）に症候性 CMV 感染を発症した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）に TAK-620 400 mg BID 群に割り付けられ、治験薬が初回投与された。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日より持続的な疲労感及び倦怠感がみられた。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 8）に悪心及び疲労が発現した。治験担当医師により、悪心は中等度及び疲労は高度の重篤な有害事象と判断された。悪心、進行性の疲労及び持続的なかすみ目（右眼）がみられ、救急外来を受診した。発熱、悪寒、下痢、嚥下障害及び嚥下痛はみられなかった。無熱で血行動態は安定しており、臨床検査値はベースラインと比較して全体的に安定していた。肝機能、グルコース及び甲状腺機能の検査結果は正常範囲内であった。クレアチニンはベースラインと比較して安定しており、血液培養は陰性であった。CMV PCR 検査結果はウイルス量が 8,423 IU/mL であり、ベースライン（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の 14,200 IU/mL と比較して減少した。腹部単純画像では、結腸に中等度の量の便を伴う非閉塞性の腸管ガスパターンが認められた。その後、経過観察及び悪心のコントロールのため入院した。		

経過・処置（続き）	*Day 10　に固形食を食べることができ、悪心又は嘔吐はみられなかった。 *Day 11　に退院した。 悪心に対して入院中にロラゼパム及びオンダンセトロンが投与された。疲労に対する治療は報告されなかった。 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 16）に霧視が発現した。治験担当医師により、霧視は高度の重篤な有害事象と判断された。悪心及び疲労のための入院中の眼科検査では視力、ドライアイ及び兎眼は安定しており、眼底検査も安定していた（検査日は報告されていない）。眼刺激に対してポリビニルアルコール、兎眼及びドライアイに対して Lacri-Lube 軟膏が投与された。 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 17）に悪心及び右眼のかすみ目の悪化を訴え、救急外来を受診した。眼科検査では視力は安定しており、眼底検査では活動性 CMV の所見は認められなかった。視神経蒼白がみられたが（病因不明）、20[redacted] 年以降安定していた。同日に入院となった。悪心により治験薬の投与を中止した。 脳の MRI 検査では、視神経が小さく、透明中隔の欠損が認められ、中隔視神経形成異常の可能性が高まった。臨床検査結果では、CMV 力価が 1,531 IU/mL（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）で前回の入院時と比較して低下傾向であり、ヒト免疫不全ウイルス検査及び梅毒血清反応検査が陰性であった（検査日は報告されていない）。葉酸及びビタミン B12 は、それぞれ 6.6 及び 163 と基準値以下であった（検査日、単位及び基準値は報告されていない）。霧視に対してシアノコバラミン及び葉酸が投与され、低濃度のこれらが視神経蒼白に関連していた可能性がある。入院中、発熱や息切れはみられず、被験者は視力の低下について非常にストレスを感じていた。 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に退院した。 霧視の発現時点で治験薬がすでに中止されていたため、霧視の治験薬に対する処置は該当なしとされた。 悪心及び疲労は治験終了時に軽快した。霧視は治験終了時に継続していた。
治験担当医師の見解	悪心及び疲労の治験薬との因果関係は関連あるかもしれないと判断した。 霧視の治験薬との因果関係は関連あるかもしれないと判断した。
治験依頼者の見解	悪心及び疲労の治験薬との因果関係は関連あるかもしれないと判断した。 霧視の治験薬との因果関係は多分関連なしと判断した。

被験者番号	[redacted]	人種	白人
年齢／性別	7[redacted] 歳／男性	投与群	TAK-620 400 mg BID 群
因果関係が否定できない重篤な有害事象（MedDRA 基本語）／程度／転帰	腎機能障害／軽度／回復 貧血／高度／回復		
移植の種類	SOT（腎臓）		
既往歴	大動脈狭窄、大動脈弁置換、心房細動、うっ血性心不全、脳梗塞、脳血管発作、冠動脈バイパス、冠動脈疾患、譫妄、心臓移植、植込み型除細動器挿入、植込み型除細動器置換、虚血性心筋症、心筋梗塞、末梢性浮腫、経皮的冠インターベンション、無脈性電気活動、一過性脳虚血発作、心室補助人工心臓挿入、フォンウィルブランド病		
合併症	貧血、滑液包炎、ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症、うつ病、糖尿病、斑状出血、心電図 QT 延長、本態性振戦、真菌感染、胃食道逆流性疾患、高脂血症、高血圧、腰部脊柱管狭窄症、誤嚥性肺炎、慢性腎不全、変形性関節症		
関連する併用薬	acetylsalicylic acid, bisacodyl, carvedilol, chlorhexidine, citalopram, colchicine, combivent, folic acid, furosemide, guaifenesin, hydralazine, insulin, isophane insulin, isosorbide dinitrate, lekovit Ca, lidocaine, meropenem, micafungin, multivitamins, nystatin, pantoprazole, paracetamol, plantago afra, pravastatin, prednisone, tacrolimus, thiamine, triamcinolone, vancomycin		
経過・処置	移植後、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day -265）に無症候性 CMV 感染を発症した。 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）に TAK-620 400 mg BID 群に割り付けられ、治験薬が初回投与された。		

*新薬承認情報提供時に置き換え

<table>
<tr><td>経過・処置（続き）</td><td>20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 18）に腎機能障害及び貧血が発現した。治験担当医師により、腎機能障害は軽度及び貧血は高度の重篤な有害事象と判断された。同日に治験来院のために受診した。臨床検査結果は以下であった。
＜臨床検査結果＞
<table>
<tr><th>項目（単位）</th><th>基準値</th><th>ベースライン</th><th>2013 年 12 月 2 日</th></tr>
<tr><td>血中尿素窒素（mmol/L）</td><td>2.1～8.9</td><td>36.4</td><td>18.9</td></tr>
<tr><td>クレアチンキナーゼ（U/L）</td><td>35～232</td><td>56</td><td>30</td></tr>
<tr><td>クレアチニン（μmol/L）</td><td>59～103</td><td>352</td><td>319</td></tr>
<tr><td>赤血球数（10^6/mm^3）</td><td>4.4～5.9</td><td>2.8</td><td>2.3</td></tr>
<tr><td>グルコース（mmol/L）</td><td>3.9～7.8</td><td>8.8</td><td>11.4</td></tr>
<tr><td>ヘマトクリット（ratio）</td><td>0.4～0.54</td><td>0.28</td><td>0.23</td></tr>
<tr><td>ヘモグロビン（g/L）</td><td>130～175</td><td>93</td><td>74</td></tr>
<tr><td>白血球数（10^3/mm^3）</td><td>3.5～10.5</td><td>4.1</td><td>3.2</td></tr>
<tr><td>マグネシウム（mmol/L）</td><td>0.74～0.99</td><td>0.58</td><td>0.58</td></tr>
<tr><td>白血球分画　単球（%）</td><td>3～9</td><td>2</td><td>26</td></tr>
<tr><td>好中球数（10^3/mm^3）</td><td>2.1～7.8</td><td>3.7</td><td>1.1</td></tr>
<tr><td>白血球分画　好中球（%）</td><td>39～78</td><td>90</td><td>36</td></tr>
<tr><td>カリウム（mmol/L）</td><td>3.5～5.3</td><td>3.8</td><td>6.0</td></tr>
<tr><td>尿酸（mmol/L）</td><td>0.2～0.52</td><td>0.55</td><td>0.53</td></tr>
</table>
20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に腎超音波検査で左腎に 8 mm の非閉塞性結石が認められ、便潜血検査は陰性であった。
*Day 21　に貧血の悪化及び急性腎障害により入院した。また、精神状態の変化がみられ、デキストロースを投与し回復した。血液内科の所見では、貧血は複数の原因を有しているとのことであった。鉄に関する血液検査によると、慢性の貧血は CMV 及び真菌感染による二次的なものと考えられた。骨髄抑制による網状赤血球数減少は、時間的な関連性からミカファンギン及び TAK-620 を含む薬剤による二次的なものと考えられた。
貧血に対して 2 単位の濃厚赤血球輸血が実施された。腎機能障害に対する治療は報告されなかった。
腎機能障害の治験薬に対する処置は実施されなかった。貧血により治験薬の投与を中断し、*Day 25　に再開した。
20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 27）に腎機能障害は回復した。
20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 28）に貧血は回復した。TAK-620 の投与量を 200 mg BID に変更した。
*Day 29　に退院した。</td></tr>
<tr><td>治験担当医師の見解</td><td>貧血の治験薬との因果関係は関連あるかもしれないと判断した。
腎機能障害の治験薬との因果関係は関連あるかもしれないと判断した。</td></tr>
<tr><td>治験依頼者の見解</td><td>貧血の治験薬との因果関係は関連あるかもしれないと判断した。
腎機能障害の治験薬との因果関係は多分関連なしと判断した。</td></tr>
</table>

被験者番号	[redacted]	人種	アジア人
年齢／性別	2[redacted] 歳／女性	投与群	TAK-620 400 mg BID 群
因果関係が否定できない重篤な有害事象（MedDRA 基本語）／程度／転帰	急性腎前性腎不全／中等度／回復		
移植の種類	SOT（腎臓）		
既往歴	動静脈瘻血栓症、胆嚢炎、胆嚢切除、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、結腸切除、大腸炎、結腸癌、痙攣、サイトメガロウイルス性大腸炎、食欲減退、構語障害、転倒、巣状分節性糸球体硬化症、歩行障害、胃潰瘍、胃食道逆流性疾患、血腫除去、血液透析、副甲状腺機能亢進症、低血圧、腎移植拒絶反応、大腸ポリープ、起立性低血圧、腹膜透析、慢性腎不全、腎移植、腎移植不全、自殺念慮、治療非遵守、低ナトリウム血症		

*新薬承認情報提供時に置き換え

合併症	大腸腺腫性ポリポーシス、貧血、血中重炭酸塩減少、血中クレアチニン増加、血中尿素増加、血中尿酸増加、うつ病、下痢、薬物過敏症、耐糖能障害、糖尿、高血圧、甲状腺機能低下症、学習障害者、白血球減少症、リンパ球数減少、医療機器合併症、月経過多、不規則月経、悪心、好中球減少症、そう痒症、血小板減少症、抜毛癖、喘鳴
関連する併用薬	aripiprazole, cetirizine, citalopram, cyanocobalamin, diphenhydramine, electrolyte solutions, gastrografin, hydromorphone, levothyroxine, mycophenolate mofetil, paracetamol, prednisone, progesterone, ringer-lactate, salbutamol, sodium amidotrizoate, sodium bicarbonate, tacrolimus, venlafaxine
経過・処置	移植後、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day -223）に無症候性 CMV 感染を発症した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）に TAK-620 400 mg BID 群に割り付けられ、治験薬が初回投与された。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 23）に急性腎前性腎不全が発現した。治験担当医師により、急性腎前性腎不全は中等度の重篤な有害事象と判断された。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日夜間に悪心及び嘔吐がみられた。 *Day 23　に急性腎不全及び脱水により入院した。その他に食欲低下、排尿異常、下痢の悪化、同種移植片周囲の疼痛がみられた。クロストリジウム・ディフィシレ感染診断の検査判定は陽性であった。クレアチニンは 3.0 mg/dL に上昇した（基準値は報告されていない）。尿培養ではグラム陰性菌及び大腸菌が 10,000 colony forming units/mL 超であった。乳酸リンゲル液、バンコマイシン、セフトリアキソン、レボフロキサシン、アンピシリン、アモキシシリン、炭酸水素ナトリウムを含む点滴が実施された。急性腎前性腎不全の治験薬に対する処置は実施されなかった。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 28）に急性腎前性腎不全は回復し、退院した。クレアチニンは 2.52 mg/dL（基準値は報告されていない）であった。
治験担当医師の見解	急性腎前性腎不全の治験薬との因果関係は関連あるかもしれないと判断した。
治験依頼者の見解	急性腎前性腎不全の治験薬との因果関係は関連なしと判断した。

被験者番号	[redacted]	人種	白人
年齢／性別	4[redacted]歳／男性	投与群	TAK-620 400 mg BID 群
因果関係が否定できない重篤な有害事象（MedDRA 基本語）／程度／転帰	サイトメガロウイルス感染／高度／軽快		
移植の種類	SOT（心臓）		
既往歴	心房細動、バレット食道、胆嚢切除、冠動脈疾患、深部静脈血栓症、耳管機能障害、膜型肺による体外酸素加法、痛風、ヘルニア修復、虚血性心筋症、大腸ポリープ、下部消化管出血、心筋梗塞、非ホジキンリンパ腫、肺塞栓症、肺線維症、睡眠時無呼吸症候群、脾摘、大静脈フィルター挿入、心室性頻脈		
合併症	慢性心不全、サイトメガロウイルス感染、うつ病、脂質異常症、胃食道逆流性疾患、高血圧、甲状腺機能低下症、慢性腎不全、腱鞘炎		
関連する併用薬	tacrolimus, levothyroxine, metoprolol, diphenhydramine, ondansetron, mycophenolate mofetil, omeprazole, bupropion, influenza vaccine, pneumococcal vaccine, vancomycin, zolpidem, paracetamol, ceftriaxone, heparin, oxycodone, pravastatin, allopurinol, amlodipine, colchicine, bactrim, levofloxacin, magnesium sulfate, cefpodoxime		

*新薬承認情報提供時に置き換え

経過・処置	移植後、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day -100）に症候性 CMV 感染を発症した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）に TAK-620 400 mg BID 群に割り付けられ、治験薬が初回投与された。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 50）にサイトメガロウイルス感染が発現した。治験担当医師により、サイトメガロウイルス感染は高度の重篤な有害事象と判断された。前日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の外来での CMV PCR 検査結果は、35,161 IU/mL であり、治験薬の投与を中止した。同日に、CMV 血症と診断され入院した。入院時、発熱、悪寒、寝汗、下痢、咳嗽、筋肉痛、悪心及び嘔吐の症状はみられなかったが、霧視がみられた。サイトメガロウイルス感染に対してホスカルネットが投与された。ホスカルネット投与開始から約 1 時間後に微熱（体温不明）を発現した。ホスカルネットは 7 日間投与した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に退院した。 サイトメガロウイルス感染は治験終了時に軽快していた。
治験担当医師の見解	サイトメガロウイルス感染の治験薬との因果関係は明らかに関連ありと判断した。
治験依頼者の見解	サイトメガロウイルス感染の治験薬との因果関係は関連なしと判断した。

② TAK-620 800 mg BID 群

被験者番号	[redacted]	人種	白人
年齢／性別	6[redacted]歳／男性	投与群	TAK-620 800 mg BID 群
因果関係が否定できない重篤な有害事象（MedDRA 基本語）／程度／転帰	サイトメガロウイルス感染／高度／回復		
移植の種類	SOT（腎臓）		
既往歴	貧血、副甲状腺機能亢進症、慢性腎不全、喘息、腎原性全身性線維症、動脈内膜剥離術、血液透析、尿管ステント挿入、大動脈硬化症、動静脈瘻		
合併症	右脚ブロック、洞性徐脈、疲労、薬物過敏症、高血糖、低マグネシウム血症、不安、動静脈瘻、高血圧		
関連する併用薬	bactrim, carvedilol, multivitamins, paroxetine, prednisone, ranitidine, rosuvastatin, and tacrolimus, valganciclovir		
経過・処置	移植後、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day -50）に症候性 CMV 感染を発症した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）に TAK-620 800 mg BID 群に割り付けられ、治験薬が初回投与された。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 43）にサイトメガロウイルス感染が発現した。無症状であった。治験担当医師により、サイトメガロウイルス感染は高度の重篤な有害事象と判断された。 *Day 53　に新規の CMV 血症により入院し、CMV 免疫グロブリン及びホスカルネットが投与された。 *Day 56　にサイトメガロウイルス感染により治験薬の投与を中止した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 82）にサイトメガロウイルス感染は回復した。 CMV 検査結果は以下であった。		

*新薬承認情報提供時に置き換え

<table>
<tr><td>経過・処置（続き）</td><td>＜CMV 検査結果＞
<table>
<tr><th>検査日</th><th>院内／中央検査</th><th>検体の種類</th><th>結果</th></tr>
<tr><td>20[redacted]年[redacted]月[redacted]日</td><td>中央</td><td>血漿</td><td>200 コピー/mL 未満
400 IU/mL 未満</td></tr>
<tr><td>20[redacted]年[redacted]月[redacted]日</td><td>中央</td><td>血漿</td><td>3,000 コピー/mL
5,000 IU/mL</td></tr>
<tr><td>20[redacted]年[redacted]月[redacted]日</td><td>院内</td><td>PCR</td><td>2,508 コピー/mL</td></tr>
<tr><td>20[redacted]年[redacted]月[redacted]日</td><td>中央</td><td>血漿</td><td>60,000 コピー/mL
100,000 IU/mL</td></tr>
<tr><td>20[redacted]年[redacted]月[redacted]日</td><td>院内</td><td>PCR</td><td>83,528 コピー/mL</td></tr>
<tr><td>20[redacted]年[redacted]月[redacted]日</td><td>中央</td><td>血漿</td><td>20,000 コピー/mL
40,000 IU/mL</td></tr>
<tr><td>20[redacted]年[redacted]月[redacted]日</td><td>院内</td><td>PCR</td><td>341 コピー/mL</td></tr>
<tr><td>20[redacted]年[redacted]月[redacted]日</td><td>院内</td><td>PCR</td><td>200 コピー/mL 未満</td></tr>
<tr><td>20[redacted]年[redacted]月[redacted]日</td><td>院内</td><td>PCR</td><td>200 コピー/mL 未満</td></tr>
<tr><td>20[redacted]年[redacted]月[redacted]日</td><td>院内</td><td>PCR</td><td>200 コピー/mL 未満</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>治験担当医師の見解</td><td>サイトメガロウイルス感染の治験薬との因果関係は多分関連ありと判断した。</td></tr>
<tr><td>治験依頼者の見解</td><td>サイトメガロウイルス感染の治験薬との因果関係は多分関連ありと判断した。</td></tr>
</table>

被験者番号	[redacted]	人種	白人
年齢／性別	2[redacted]歳／男性	投与群	TAK-620 800 mg BID 群
因果関係が否定できない重篤な有害事象（MedDRA 基本語）／程度／転帰	サイトメガロウイルス感染／高度／軽快		
移植の種類	HSCT		
既往歴	蜂巣炎、低マグネシウム血症、低形成性貧血、リンパ節切除、包茎、足底筋膜炎、肺炎、腱炎		
合併症	BK ウイルス感染、先天性角化異常症、薬物過敏症、血尿、頭痛、尿意切迫、悪心、発疹、レッドマン症候群、逆流性胃炎、顎関節症候群、血小板減少症、嘔吐		
関連する併用薬	aciclovir, bactrim, ciclosporin, econazole, hydromorphone, lorazepam, ondansetron, oxybutynin, oxycocet, pantoprazole, triamcinolone		
経過・処置	移植後、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day -171）に無症候性 CMV 感染を発症した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）に TAK-620 800 mg BID 群に割り付けられ、治験薬が初回投与された。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 105）にサイトメガロウイルス感染が発現した。治験担当医師により、サイトメガロウイルス感染は高度の重篤な有害事象と判断された。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 112）にサイトメガロウイルス感染により治験薬の投与を中止した。 *Day 113 に CMV 血症の悪化による発熱（101.0°F）及び軽度の乾性咳嗽がみられ、入院した。初診時の胸部 CT 画像、尿検査、尿培養、血液培養の結果は陰性であった。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に在宅でホスカルネット点滴を実施するため、末梢中心静脈カテーテルラインが留置された。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に胸部 X 線検査を実施し、結果は正常であった。 サイトメガロウイルス感染に対して、ホスカルネット、ガンシクロビル及びバルガンシクロビルが投与された。 *Day 118 に CMV 血症が軽快し、退院した。 サイトメガロウイルス感染は治験終了時に軽快した。		
治験担当医師の見解	サイトメガロウイルス感染の治験薬との因果関係は明らかに関連ありと判断した。		
治験依頼者の見解	サイトメガロウイルス感染の治験薬との因果関係は多分関連ありと判断した。		

*新薬承認情報提供時に置き換え

被験者番号	[redacted]	人種	白人
年齢／性別	3[redacted] 歳／女性	投与群	TAK-620 800 mg BID 群
因果関係が否定できない重篤な有害事象（MedDRA 基本語）／程度／転帰	悪心／中等度／軽快		
移植の種類	SOT（肺）		
既往歴	喘息、嚢胞性線維症、深部静脈血栓症、篩骨洞手術、肺感染、腎結石症、肺部分切除、ブドウ球菌性肺炎、シュードモナス感染、副鼻腔洞開窓、尿道ステント挿入		
合併症	貧血、慢性副鼻腔炎、便秘、嚢胞性線維症、サイトメガロウイルス感染、うつ病、糖尿病、薬物過敏症、疲労、消化管運動障害、胃食道逆流性疾患、頭痛、肝酵素異常、高カリウム血症、高脂血症、高血圧、白血球減少症、肺移植、医療機器合併症、膵機能不全、サイトメガロウイルス性肺炎、慢性腎不全、季節性アレルギー		
関連する併用薬	aciclovir, bactrim, bupropion, dronabinol, fludrocortisone, heparin, insulin aspart, insulin glargine, labetalol, levocetirizine, levothyroxine, linaclotide, macrogol, moxifloxacin, pancrelipase, posaconazole, pravastatin, prednisone, senna alexandrina, sertraline, tacrolimus, warfarin		
経過・処置	移植後、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day -52）に CMV 感染症を発症した。 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 1）に TAK-620 800 mg BID 群に割り付けられ、治験薬が初回投与された。 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 27）に悪心が発現した。治験担当医師により、悪心は中等度の重篤な有害事象と判断された。 *Day 108 から *Day 110 まで入院した。 悪心に対して、オンダンセトロン及び塩化ナトリウムが投与された。 悪心の治験薬に対する処置は実施されなかった。 悪心は、治験終了時に軽快した。		
治験担当医師の見解	悪心の治験薬との因果関係は関連あるかもしれないと判断した。		
治験依頼者の見解	悪心の治験薬との因果関係は関連あるかもしれないと判断した。		

被験者番号	[redacted]	人種	白人
年齢／性別	1[redacted] 歳／男性	投与群	TAK-620 800 mg BID 群
因果関係が否定できない重篤な有害事象（MedDRA 基本語）／程度／転帰	下痢／高度／回復 悪心／高度／回復 嘔吐／高度／回復		
移植の種類	SOT（心臓）		
既往歴	うっ血性心筋症、便秘、心臓移植、胸膜剥皮術、開胸		
合併症	貧血、ベッカー型筋ジストロフィー、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、クッシング様症状、サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎、サイトメガロウイルス感染、薬物過敏症、消化不良、斑状出血、肝酵素上昇、高トリグリセリド血症、低マグネシウム血症、網膜剥離、口腔カンジダ症、肺炎、発疹、腎不全、睡眠時無呼吸症候群、総肺気量減少		
関連する併用薬	amlodipine, bactrim, clindamycin, deflazacort, foscarnet, minocycline, mycophenolate mofetil, nystatin, ranitidine, tacrolimus		
経過・処置	移植後、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day -342）に CMV 感染症を発症した。 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 1）に TAK-620 800 mg BID 群に割り付けられ、治験薬が初回投与された。 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 1）に下痢、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 2）に悪心及び 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 5）に嘔吐が発現した。治験担当医師により、下痢、悪心及び嘔吐は高度の重篤な有害事象と判断された。 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 10）に下痢、悪心及び嘔吐により治験薬の投与を中止した。		

*新薬承認情報提供時に置き換え

経過・処置（続き）	当初、症状は改善したが、その後再び悪心、嘔吐、下痢が悪化し、 *Day 22 に入院した。被験者は発熱を否定したが、入院時の体温は 100.8 F であった。水分摂取はできたが、固形食はすべて嘔吐した。また、びまん性の腹痛がみられた。重度貧血〔ヘモグロビン 5.1（単位及び基準値は報告されていない）〕も認められ、2 単位の濃厚赤血球輸血が実施され、ヘモグロビンは 7.8 となった。下痢の頻度は入院時にかなり緩やかになったが、経口摂取は依然として不良であり、4 日間にわたって中心静脈栄養及び脂肪乳剤の補給が必要であった。 *Day 24 に低ナトリウム血症、低カリウム血症、低マグネシウム血症（検査値は報告されていない）がみられた。アデノウイルス、エンテロウイルスの PCR 検査、CMV PCR 検査（便検体）、クロストリジウム・ディフィシレの PCR 検査、便培養、虫卵、寄生虫、クリプトスポリジウム、ジアルジア、便潜血、ノロウイルスの PCR 検査及び血液培養の結果は陰性であった。 下痢、悪心及び嘔吐に対して、マグネシウム、点滴（5%ブドウ糖－0.9%塩化ナトリウム及び塩化カリウム）、オンダンセトロン、グラニセトロン塩酸塩、プロメタジン、ラニチジン及びオメプラゾールが投与された。 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 30）に下痢、悪心及び嘔吐は回復し、退院した。
治験担当医師の見解	下痢、悪心及び嘔吐の治験薬との因果関係は関連あるかもしれないと判断した。
治験依頼者の見解	下痢、悪心及び嘔吐の治験薬との因果関係は関連あるかもしれないと判断した。

被験者番号	[redacted]	人種	白人
年齢／性別	6[redacted] 歳／男性	投与群	TAK-620 800 mg BID 群
因果関係が否定できない重篤な有害事象（MedDRA 基本語）／程度／転帰	サイトメガロウイルス感染／中等度／未回復		
移植の種類	SOT（肺）		
既往歴	気管支炎、蜂巣炎、凝血異常、ヘルニア、高血糖、特発性肺線維症、肺移植、肺移植拒絶反応、記憶障害、肥満、末梢性浮腫、食道カンジダ症		
合併症	第一度房室ブロック、糖尿病、胃食道逆流性疾患、高脂血症、甲状腺機能低下症、骨粗鬆症、肺塞栓症、季節性アレルギー、睡眠時無呼吸症候群		
関連する併用薬	alendronate sodium, bactrim, cyclobenzaprine, electrolyte solutions, enoxaparin, esomeprazole, gadobenic acid meglumine, heparin, insulin, levothyroxine, loratadine, macrogol, magnesium oxide, mycophenolate mofetil, oxycocet, potassium phosphate dibasic with sodium, prednisone, tacrolimus, thiamine, warfarin		
経過・処置	移植後、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day -53）に無症候性 CMV 感染を発症した。 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）に TAK-620 800 mg BID 群に割り付けられ、治験薬が初回投与された。 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 47）にサイトメガロウイルス感染が発現した。治験担当医師により、サイトメガロウイルス感染は中等度の重篤な有害事象と判断された。CMV の PCR 検査結果は、治験実施医療機関の測定では 1,945 IU/mL、中央検査機関の測定では 3,000 コピー/mL 及び 6,000 IU/mL であり、CMV 血症がみられた。 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 48）にサイトメガロウイルス感染により治験薬の投与を中止した。 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の CMV PCR 検査の再検査結果が 7,000 コピー/mL 超と上昇傾向がみられ、病理所見は no rejection であった。気管支肺胞洗浄を実施し、ライノウイルス及び RS ウイルスが認められた。単純ヘルペスウイルス培養では、単純ヘルペスウイルス I 型が陽性であった。 *Day 54 に呼吸困難、発熱（体温は報告されていない）及び咳嗽により救急外来を受診し、その後 CMV 血症及び RS ウイルス増加のため入院した。酸素飽和度低下は否定され、酸素補給の必要はなく、時々、悪心及び下痢がみられた。 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に抗 CMV 薬に対する抵抗性試験で変異（ガンシクロビル UL97 及び UL54 変異、cidofovirUL54 変異、ホスカルネット UL54 変異）は確認されなかった。 サイトメガロウイルス感染に対してガンシクロビル及びミコフェノール酸モフェチルが投与された。		

*新薬承認情報提供時に置き換え

経過・処置（続き）	*Day 71　に退院した。ガンシクロビル静注を継続するため、末梢中心静脈カテーテルラインが留置された。 外来にて CMV ウイルス量のモニタリングを毎週実施した。ガンシクロビルに当初反応しなかった理由は不明であり、服薬コンプライアンスが要因であった可能性がある。 サイトメガロウイルス感染は治験終了時に継続していた。
治験担当医師の見解	サイトメガロウイルス感染の治験薬との因果関係は明らかに関連ありと判断した。
治験依頼者の見解	サイトメガロウイルス感染の治験薬との因果関係は多分関連ありと判断した。

被験者番号	[redacted]	人種	白人
年齢／性別	6[redacted] 歳／男性	投与群	TAK-620 800 mg BID 群
因果関係が否定できない重篤な有害事象（MedDRA 基本語）／程度／転帰	労作性呼吸困難／高度／回復		
移植の種類	SOT（肺）		
既往歴	アスペルギルス感染、心房細動、非定型マイコバクテリア感染、バベシア症、細菌検査陽性、コロナウイルス感染、サイトメガロウイルス感染、深部静脈血栓症、糖尿病、胃食道逆流性疾患、低γグロブリン血症、特発性肺線維症、シュードモナス菌性肺感染、肺移植、肺移植拒絶反応、好中球減少症、口腔カンジダ症、腓骨神経麻痺、RS ウイルス感染、ブドウ球菌感染		
合併症	貧血、良性前立腺肥大症、本態性高血圧症、単純ヘルペス、高コレステロール血症、慢性腎不全、網膜炎、皮膚癌		
関連する併用薬	atorvastatin, azithromycin, bactrim, blood transfusion, auxiliary products, calcium citrate, calcium mefolinate with pyridoxine hydrochloride, ciclosporin, darbepoetin alfa, eszopiclone, ferrous sulfate, losartan, magnesium oxide, mycophenolate mofetil, posaconazole, prednisone, tamsulosin, valaciclovir, vinate AZ		
経過・処置	移植後、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day -12）に症候性 CMV 感染を発症した。 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 1）に TAK-620 800 mg BID 群に割り付けられ、治験薬が初回投与された。 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に深い咳嗽及び息切れがみられたため気管支鏡検査を実施したが、病理所見は陰性であった。 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に肺換気・血流スキャンを実施したが、肺塞栓症の所見は陰性であった。 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 28）に労作性呼吸困難が発現した。治験担当医師により、労作性呼吸困難は高度の重篤な有害事象と判断された。同日に、労作時呼吸困難の増悪、運動時の酸素飽和度低下、及び咳嗽の増加により入院した。胸痛、悪心、嘔吐、発熱、悪寒、便秘及び下痢はみられなかった。被験者より軽度の頻尿が報告されたが、排尿困難や尿意切迫感はなかった。胸部 X 線検査では、左移植肺内に安定した肺紋理が認められ、右肺の線維化が認められた。 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に胸部 CT 検査を実施し、線維化した右肺の減衰の相対的増加及び移植された左移植肺の斑状陰影が認められ、呼気と関連している可能性があると考えられた。呼吸器関連病原体の PCR 検査は陰性であった。下肢の超音波検査では深部静脈血栓症はみられなかった。心電図及び心臓超音波検査は正常で、駆出率は 60%～65%であった。労作性呼吸困難に対する治療は報告されなかった。同日に退院した。 労作性呼吸困難の治験薬に対する処置は実施されなかった。 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 189）に労作性呼吸困難は回復した。		
治験担当医師の見解	労作性呼吸困難の治験薬との因果関係は関連あるかもしれないと判断した。		
治験依頼者の見解	労作性呼吸困難の治験薬との因果関係は多分関連なしと判断した。 肺移植及び拒絶反応、RS ウイルス感染、気管支肺胞洗浄における大腸菌感染等の既存の重篤な肺疾患に関連する呼吸困難などの呼吸器症状のリスクが非常に増加していたと考えられる。		

*新薬承認情報提供時に置き換え

③ TAK-620 1,200 mg BID 群

被験者番号	[redacted]	人種	白人
年齢／性別	4[redacted] 歳／女性	投与群	TAK-620 1,200 mg BID 群
因果関係が否定できない重篤な有害事象（MedDRA 基本語）／程度／転帰	成長障害／高度／回復		
移植の種類	HSCT		
既往歴	再生不良性貧血、クロストリジウム・ディフィシレ感染、脳振盪、損傷、咳嗽、サイトメガロウイルス感染、エプスタイン・バーウイルス感染、口腔カンジダ症、発熱性好中球減少症、陰部ヘルペス、帯状疱疹、高血圧、口腔ヘルペス、汎血球減少症、発熱、幹細胞移植		
合併症	腹痛、貧血、慢性移植片対宿主病、脳振盪、アレルギー性結膜炎、サイトメガロウイルス性胃炎、サイトメガロウイルス感染、下痢、薬物過敏症、味覚異常、高トリグリセリド血症、低マグネシウム血症、低ナトリウム血症、低尿酸血症、不眠症、悪心、片頭痛、好中球減少症、口腔内痛、錯感覚、眼窩周囲蜂巣炎、季節性アレルギー、血小板減少症、嘔吐、外陰部炎、外陰腟痛		
関連する併用薬	amlodipine, betamethasone, ceftriaxone, dexamethasone, docusate sodium, dronabinol, enoxaparin, erythromycin, famciclovir, filgrastim, fluconazole, hydrocortisone, hyoscine, lidocaine, loperamide, lorazepam, magnesium, magnesium hydroxide with simeticone, magnesium oxide, magnesium sulfate, mirtazapine, morphine, nystatin, omeprazole, ondansetron, other agents for local oral treatment, paracetamol, pentamidine, petrolatum, potassium chloride, prednisone, prochlorperazine, sennoside A+B, sucralfate, tacrolimus, ursodeoxycholic acid, vancomycin		
経過・処置	移植後、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day -23）に CMV 感染症を発症した。 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）に TAK-620 1,200 mg BID 群に割り付けられ、治験薬が初回投与された。 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 20）に蜂巣炎及び成長障害が発現した。治験担当医師により、蜂巣炎は中等度及び成長障害は高度の重篤な有害事象と判断された。同日に、成長障害のため治験実施施設以外の病院に入院した。骨髄移植後に食欲不振及び体重減少が長期にわたって継続していた。 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の臨床検査結果は、赤血球 $2.6\times10^6/mm^3$（基準値：4～$5.6\times10^6/mm^3$）、ヘマトクリット 0.26（基準値：0.35～0.49）及びヘモグロビン 85 g/L（基準値：113～156 g/L）であった。蜂巣炎に対してエルタペネム、メトロニダゾール、レボフロキサシン、リネゾリドが投与された。成長障害に対して静脈栄養剤が投与された。 蜂巣炎の治験薬との因果関係は否定された。 蜂巣炎及び成長障害の治験薬に対する処置は実施されなかった。 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 34）に蜂巣炎は回復した。 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 69）に成長障害は回復した。		
治験担当医師の見解	成長障害の治験薬との因果関係は関連あるかもしれないと判断した。		
治験依頼者の見解	成長障害の治験薬との因果関係は関連なしと判断した。		

被験者番号	[redacted]	人種	白人
年齢／性別	6[redacted] 歳／女性	投与群	TAK-620 1,200 mg BID 群
因果関係が否定できない重篤な有害事象（MedDRA 基本語）／程度／転帰	悪心／高度／回復		
移植の種類	SOT（肺）		
既往歴	杆状核球増加症、虫垂切除、虫垂炎、乳癌、気管支化生、気管支鏡検査、移植肺の合併症、デブリードマン、下痢、エンテロバクター性肺炎、腸球菌感染、伝染病曝露、痛風性関節炎、高脂血症、特発性肺線維症、大腸ポリープ、肺移植、肺移植拒絶反応、悪性黒色腫、乳房切除、顕微鏡皮膚手術、卵巣嚢胞、卵巣嚢腫摘出術、パラインフルエンザウイルス感染、肺部分切除、術後呼吸不全、発熱、肩回旋筋腱板修復、肩回旋筋腱板症候群、睡眠障害、皮膚有棘細胞癌、気管切開		
合併症	貧血、好中球減少症、喘息、心房細動、気管支狭窄、咳嗽、サイトメガロウイルス感染、薬物過敏症、成長障害、胃食道逆流性疾患、高血圧、低γグロブリン血症、低カリウム血症、低マグネシウム血症、肝障害、シュードモナス菌性肺感染、栄養障害、閉経、筋力低下、鼻閉、悪心、骨減少症、疼痛、発熱、上室性頻脈		
関連する併用薬	aciclovir, albumin human, amphotericin b, bactrim, benzonatate, chlorhexidine, ciclosporin, ciprofloxacin, dexamethasone, diltiazem, epoetin alfa, hydrocortisone, hypromellose, immunoglobulins, insulin, ipratropium, lekovit CA, isoniazid, pyridoxine, heparin, guaifenesin, methylprednisolone, fentanyl, morphine, everolimus, ampicillin, piperacillin with tazobactam, ganciclovir, levosalbutamol, lidocaine, magnesium chloride, magnesium sulfate, metronidazole, multivitamins, cefepime, nystadermal, nystatin, omeprazole, ondansetron, oxycodone, oxygen, pantoprazole, paracetamol, phenylephrine, potassium chloride, prednisone, propofol, ribavirin, rocuronium, sirolimus, sodium chloride, solutions for parenteral nutrition, suxamethonium, tacrolimus, tamsulosin, tobramycin		
経過・処置	移植後、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day -179）に無症候性 CMV 感染を発症した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）に TAK-620 1,200 mg BID 群に割り付けられ、治験薬が初回投与された。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日以降、悪心の予防のため Zofran が投与されていたが、悪心の悪化及び食欲減退がみられた。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 54）に悪心が発現した。治験担当医師により、悪心は高度の重篤な有害事象と判断された。呼吸困難及び喘鳴の悪化がみられ、同日に、呼吸器内科で気管支鏡検査を実施した。その後入院し、悪心の副作用がみられたすべての薬剤を中止した。全般的な活力低下及び歩行困難を伴う成長障害及び体重減少がみられた。気管支鏡検査で気管支狭窄がみられた。入院時のバイタルサインは、体温 34.8℃、血圧 98/56 mmHg、脈拍 85（単位は報告されていない）、呼吸数 18（単位は報告されていない）であった。臨床検査結果は、グルコース 141、ナトリウム 138、カリウム 3.5、クロール 104、二酸化炭素 24、尿素窒素 15 及びクレアチニン 0.8（いずれも単位及び基準値は報告されていない）であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日及び 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のヘモグロビンはそれぞれ 78 g/L 及び 59 g/L であった（基準値：116～146 g/L）。悪心に対してドロナビノールが投与された。また、治療計画として胃瘻栄養チューブの交換及び栄養評価が計画された。 *Day 58 に退院した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に呼吸状態は改善した。 *Day 61 に悪心により中断した治験薬の投与を再開した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 62）に悪心は治験薬の減量（600 mg BID）により回復した。食事摂取が可能となり、体重が増加した。		
治験担当医師の見解	悪心の治験薬との因果関係は多分関連ありと判断した。		
治験依頼者の見解	悪心の治験薬との因果関係は関連あるかもしれないと判断した。		

*新薬承認情報提供時に置き換え

被験者番号	[redacted]	人種	白人
年齢／性別	4[redacted]歳／女性	投与群	TAK-620 1,200 mg BID 群
因果関係が否定できない重篤な有害事象（MedDRA 基本語）／程度／転帰	免疫抑制剤濃度増加／中等度／回復 免疫抑制剤濃度減少／高度／回復		
移植の種類	SOT（腎臓、膵臓）		
既往歴	胆嚢切除、総胆管空腸吻合、糖尿病、胃バイパス、膵切除、慢性腎不全、脾摘		
合併症	冠動脈硬化症、便秘、深部静脈血栓症、エプスタイン・バーウイルス検査陽性、B 型肝炎ウイルス検査陽性、高脂血症、高血圧、鉄欠乏性貧血、ラクトース不耐性、白血球増加症、代謝性アシドーシス、肥満、中咽頭カンジダ症、骨粗鬆症、乾癬、季節性アレルギー、副鼻腔炎に伴う頭痛、血小板増加症、尿路感染		
関連する併用薬	acetylsalicylic acid, atorvastatin, bactrim, ciprofloxacin, clotrimazole, darbepoetin alfa, docusate sodium, everolimus, fexofenadine, furosemide, macrogol, mycophenolate mofetil, ketoconazole, pantoprazole, paracetamol, sodium bicarbonate, tacrolimus, triazolam, valganciclovir, warfarin		
経過・処置	移植後、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day -59）に無症候性 CMV 感染を発症した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）に TAK-620 1,200 mg BID 群に割り付けられ、治験薬が初回投与された。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に疲労、下肢痛、肋骨脊柱角圧痛、悪寒、不眠症、食欲不振、悪心、腎（native）の軽度の疼痛及びそう痒症がみられた。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 110）に免疫抑制剤濃度増加が発現した。治験担当医師により、免疫抑制剤濃度増加は中等度の重篤な有害事象と判断された。来院時、タクロリムス血中濃度上昇（18.5 µg/L）、急性腎障害、アミラーゼ増加〔140 U/L（基準値は報告されていない）〕及びリパーゼ増加〔539 U/L（基準値は報告されていない）〕がみられ、その後入院した。免疫抑制剤濃度増加により治験薬の投与を中止した。免疫抑制剤濃度増加に対してパラセタモールが投与され、免疫抑制剤の用量調整及び水分補給のために点滴が実施された。排便後にアミラーゼ及びリパーゼ濃度が低下し、便秘に起因したものと考えられた。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 112）に免疫抑制剤濃度増加は回復し、安定した状態で退院した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 118）に免疫抑制剤濃度減少が発現した。治験担当医師により、免疫抑制剤濃度減少は高度の重篤な有害事象と判断された。同日に入院した。 *Day 119　に発熱、膵臓移植片上の疼痛、リパーゼ増加（10,717 及び 10,462 U/L）及びアミラーゼ増加（706 U/L）がみられた。移植片血栓症、膿瘍及び急性拒絶反応の可能性があったため、入院を継続した。 免疫抑制剤濃度減少に対して抗胸腺細胞免疫グロブリンが投与された。すでに治験薬の投与が中止されていたため、免疫抑制剤濃度減少の治験薬に対する処置は該当なしとされた。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 121）に免疫抑制剤濃度減少は回復し、退院した。		
治験担当医師の見解	免疫抑制剤濃度増加の治験薬との因果関係は明らかに関連ありと判断した。 免疫抑制剤濃度減少の治験薬との因果関係は明らかに関連ありと判断した。		
治験依頼者の見解	免疫抑制剤濃度増加の治験薬との因果関係は明らかに関連ありと判断した。 免疫抑制剤濃度減少の治験薬との因果関係は明らかに関連ありと判断した。		

*新薬承認情報提供時に置き換え

被験者番号	[redacted]	人種	白人
年齢／性別	5[redacted] 歳／女性	投与群	TAK-620 1,200 mg BID 群
因果関係が否定できない重篤な有害事象（MedDRA 基本語）／程度／転帰	悪心／高度／軽快		
移植の種類	SOT（肺）		
既往歴	喘息、細菌検査陽性、気管支鏡検査、嚢胞性肺疾患、白内障、白内障手術、慢性閉塞性肺疾患、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、労作性呼吸困難、女性不妊手術、肺移植、食道運動障害、ブドウ球菌性肺炎、網膜裂孔、タバコ乱用		
合併症	貧血、不安、気管支痙攣、サイトメガロウイルス感染、糖尿病、下痢、薬物過敏症、薬物不耐性、心電図 QT 延長、疲労、胃食道逆流性疾患、裂孔ヘルニア、高カリウム血症、高脂血症、高血圧、低γグロブリン血症、甲状腺機能低下症、悪心、神経痛、慢性腎不全		
関連する併用薬	atovaquone, colecalciferol, clindamycin, darbepoetin alfa, diphenhydramine, folic acid, hydroxyzine, immunoglobulins, insulin aspart, labetalol, lekovit Ca, levothyroxine, loperamide, magnesium oxide, nephrovite, nifedipine, oxycodone, pantoprazole, piperacillin with tazobactam, pravastatin, prednisone, promethazine, salbutamol, sevelamer, sodium chloride, tacrolimus, teriparatide, vancomycin		
経過・処置	移植後、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day -118）に無症候性 CMV 感染を発症した。 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 1）に TAK-620 1,200 mg BID 群に割り付けられ、治験薬が初回投与された。 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 6）に悪心が発現した。治験担当医師により、悪心は高度の重篤な有害事象と判断された。 *Day 8 に高度の悪心、嘔吐及び下痢により入院した。悪心に対してオンダンセトロン及びプロメタジンが投与された。悪心及び下痢は水分補給により改善した。悪心により治験薬の投与を中断し、*Day 9 に再開した。 *Day 12 に状態は改善し、退院した。 *Day 69 に治験薬の投与量を 600 mg BID に減量した。 悪心は治験終了時に継続していた。		
治験担当医師の見解	悪心の治験薬との因果関係は関連あるかもしれないと判断した。		
治験依頼者の見解	悪心の治験薬との因果関係は関連あるかもしれないと判断した。		

被験者番号	[redacted]	人種	白人
年齢／性別	4[redacted] 歳／男性	投与群	TAK-620 1,200 mg BID 群
因果関係が否定できない重篤な有害事象（MedDRA 基本語）／程度／転帰	起立性低血圧／軽度／回復		
移植の種類	SOT（肝臓、膵臓、小腸）		
既往歴	石灰沈着症、アルコール性肝硬変、結腸切除、結腸瘻修復、結腸瘻造設、ドレーン留置、ドレーン抜去、消化管壊死、肝性脳症、開腹、肝移植、膵移植、細菌性腹膜炎、胸水、皮膚壊死、小腸移植、腸間膜血栓症、食道静脈瘤		
合併症	腹部膿瘍、貧血、中心静脈カテーテル留置、食欲減退、心電図 QT 延長、エプスタイン・バーウイルス感染、胃食道逆流性疾患、高カリウム血症、悪心、起立性低血圧、慢性腎不全		
関連する併用薬	acetylsalicylic acid, ascorbic acid, ceftriaxone, ciprofloxacin, enoxaparin, fentanyl, fluconazole, hydralazine, insulin, levofloxacin, loperamide, magnesium oxide, methylprednisolone, metoclopramide, micafungin, mycophenolate mofetil, omeprazole, ondansetron, pantoprazole, paracetamol, pentamidine, phenylephrine, plasma protein fraction (human), prednisone, propofol, pyridoxine, ranitidine, ringer-lactate, rocuronium, sodium amidotrizoate, sodium bicarbonate, sodium chloride, tacrolimus, tigecycline		

*新薬承認情報提供時に置き換え

経過・処置	移植後、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day -72）に無症候性 CMV 感染を発症した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）に TAK-620 1,200 mg BID 群に割り付けられ、治験薬が初回投与された。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 4）に起立性低血圧が発現した。治験担当医師により、起立性低血圧は軽度の重篤な有害事象と判断された。起立性低血圧は、空嘔吐及び食欲不振を伴う悪心による二次的なものと考えられた。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 7）に脱水及び腎機能障害が発現した。いずれも重篤な有害事象と判断され、治験薬との因果関係は否定された。 起立性低血圧の治験薬に対する処置は実施されなかった。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 10）に起立性低血圧、脱水及び腎機能障害は回復し、退院した。
治験担当医師の見解	起立性低血圧の治験薬との因果関係は関連あるかもしれないと判断した。
治験依頼者の見解	起立性低血圧の治験薬との因果関係は関連なしと判断した。

（3）TAK-620-3001 試験

TAK-620 との因果関係が否定できない重篤な TEAE 2 例の詳細を以下に示した。

1）TAK-620 との因果関係が否定できない死亡に至った有害事

TAK-620 との因果関係が否定できない死亡に至った有害事象はみられなかった。

2）TAK-620 との因果関係が否定できないその他の重篤な TEAE

被験者番号	[redacted]	人種	アジア人（日本人）
年齢／性別	6[redacted]歳／男性	投与群	TAK-620 群（400 mg BID）
因果関係が否定できない重篤な有害事象（MedDRA 基本語）／程度／転帰	発熱性好中球減少症／中等度／未回復		
移植の種類	HSCT		
既往歴	－		
合併症	便秘、形質細胞性骨髄腫、発熱、末梢性浮腫、そう痒症		
併用薬(a)	levofloxacin, aciclovir, lansoprazole, bilastine, furosemide, immunoglobulin human normal, heparinoid, magnesium oxide, paracetamol, spironolactone, potassium, red blood cells, platelets, arotinolol, filgrastim, pentamidine		
経過・処置	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで CMV 感染に対して静注ガンシクロビルが投与された。 *Day 1　に治験薬が初回投与された。 *Day 30　に発熱性好中球減少症が発現し、治験薬の投与を中断した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日からセフトリアキソン静注が投与され、フィルグラスチム皮下注連日投与を開始した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に解熱はみられず、好中球数は連日の顆粒球コロニー形成刺激因子投与にも関わらず増加しなかった。また、CRP にも変化がみられなかったため、入院した。セフトリアキソンの投与を終了し、メロペネム点滴静注を開始した。CMV DNA 量は 124 IU/mL であった。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の体温は 38.5℃、脈拍数は 75 回／分、呼吸数は 16 回／分、血圧は 88/45 mmHg、動脈血酸素飽和度は 94%であった。発熱は毎日みられた。バンコマイシン注及びミカファンギンナトリウムの点滴静注を実施した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の CMV DNA 量が 1,010 IU/mL であったことが確認された。治験薬の投与を中止し、ホスカルネットの点滴静注を開始した。 *Day 49　に本試験の同意が撤回され、同日時点の本事象の転帰は未回復であった。 被験者が同意撤回以降の情報収集に同意しなかったため、以降の追跡調査は実施しなかった。		
治験担当医師の見解	発熱性好中球減少症の治験薬との因果関係は関連ありと判断した。		

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験依頼者の見解	発熱性好中球減少症は顆粒球コロニー形成刺激因子投与に反応せず、移植の既往歴と関連する可能性が高いことから、治験薬との因果関係は関連なしと評価した。

(a) 併用薬のうち、治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE の発現日前日までに投与していた薬剤又は継続中の薬剤

被験者番号	[redacted]	人種	アジア人（日本人）
年齢／性別	6[redacted] 歳／男性	投与群	TAK-620 群（400 mg BID）
因果関係が否定できない重篤な有害事象（MedDRA 基本語）／程度／転帰	高ビリルビン血症／高度／回復		
移植の種類	HSCT		
既往歴	うつ病、アルコール性肝疾患、医療機器関連血栓症、皮膚炎、胃腸出血、筋肉痛、発熱性好中球減少症、輸血関連合併症、移植片対宿主病、医療機器関連感染、二次性高血圧、鉄過剰、低γグロブリン血症		
合併症	乳アレルギー、アレルギー性鼻炎、高尿酸血症、脂肪肝、慢性副鼻腔炎、腎機能障害、B 型肝炎コア抗体陽性、骨髄異形成症候群、歯周炎、低マグネシウム血症、葉酸欠乏、ドライアイ、湿疹、高血圧、肝酵素上昇		
併用薬(a)	ursodeoxycholic acid, voriconazole, hyaluronic acid, dl-methionine;glycine;glycyrrhizic acid, heparinoid, prednisolone, sulfamethoxazole;trimethoprim, betamethasone, tacrolimus, aciclovir, febuxostat, amlodipine, moxifloxacin, esomeprazole, paracetamol		
経過・処置	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで CMV 予防のためレテルモビルが経口投与された。 *Day 1　に治験薬が初回投与された。 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に肝酵素値に上昇傾向が認められた（AST：53 U/L、ALT：47 U/L 及び ALP：155 U/L）。 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に肝酵素値の上昇が続くため（AST：67 U/L、ALT：136 U/L、GGT：1,190 U/L 及び総ビリルビン：2 mg/dL）、ウルソデオキシコール酸 TID（1 回 300 mg）の投与を開始した。タクロリムス濃度増加に伴い、タクロリムスを 1 日 0.4 mg から 1 日 0.2 mg に減量した。 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に肝酵素値の改善傾向が認められ（AST：34 U/L、ALT：77 U/L、GGT：354 U/L 及び総ビリルビン：0.4 mg/dL）、ウルソデオキシコール酸の投与を中止した。 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験薬の投与を完了した。眼球結膜に黄疸が認められた。 *Day 52以降、疲労感及び倦怠感の増悪が認められた。排便はあり、空腹時にのみ腹痛がみられた（AST：99 U/L、ALT：95 U/L、GGT：152 U/L、総ビリルビン：6.0 mg/dL、直接ビリルビン：4.8 mg/dL 及び CRP：2.13）。肝胆膵内科を受診した。腹部エコー検査の結果、胆嚢壁の肥厚が認められ、胆嚢を含む胆道炎症が疑われた。腹部 CT 検査では胆嚢炎を疑う所見及び胆道閉塞は認められなかった。高ビリルビン血症により緊急入院した。絶食となり、セフォペラゾン BID（1 回 1 g）及びグリチルリチン酸静注 QD（1 回 60 mg）の投与を開始した。 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の血液データに改善傾向が認められた（AST：58 U/L、ALT：83 U/L、GGT：958 U/L、総ビリルビン：1.1 mg/dL、直接ビリルビン：0.8 mg/dL 及び CRP：0.60）。グリチルリチン酸を漸減し、ウルソデオキシコール酸の投与を開始した。 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にボリコナゾール錠の投与を再開した。 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にグリチルリチン酸の投与を終了した。 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の血液データに改善がみられた。スルファメトキサゾール・トリメトプリム、フェブキソスタット及びエソメプラゾールの投与を再開した。 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の血液データはほぼ正常値まで改善した（AST：21 U/L、ALT：21 U/L、GGT：207 U/L、ALP：112 U/L、総ビリルビン 0.6 mg/dL、直接ビリルビン：0.4 mg/dL 及び CRP：0.37）。 *Day 81　に退院した。 *Day 85　に高ビリルビン血症は回復と判断された（AST：18 U/L、ALT：17 U/L、GGT：164 U/L、総ビリルビン：0.6 mg/dL、直接ビリルビン：0.3 mg/dL 及び CRP 0.23）。		

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験担当医師の見解	治験薬の曝露期間及び曝露量の観点から、高ビリルビン血症の治験薬との因果関係は関連ありと判断した。
治験依頼者の見解	高ビリルビン血症の治験薬との因果関係は関連なしと評価した。TAK-620 と高ビリルビン血症を関連付ける作用機序は知られていない。既往歴、タクロリムスの使用並びに脂肪肝の合併症、肝酵素異常の合併症／有害事象（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日及び20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）及びアルコール性肝疾患の既往歴（20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）等の基礎疾患と関連する可能性がある。

(a) 併用薬のうち、治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE の発現日前日までに投与していた薬剤又は継続中である薬剤