CTD 第 2 部

2.4　非臨床試験の概括評価

MSD 株式会社

目次

表一覧
略号及び用語の定義
2.4 非臨床試験の概括評価
2.4.1 非臨床試験計画概略
2.4.2 薬理試験
2.4.3 薬物動態試験
2.4.4 毒性試験
2.4.5 総括及び結論
2.4.6 参考文献

表一覧

表 2.4-1　　臓器移植患者における使用を支持するためのレテルモビルの毒性試験

略号及び用語の定義

略号	定義	
AUC	Area under the concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
CMV	Cytomegalovirus	サイトメガロウイルス
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
EU	Europe Union	欧州連合
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
hr	Hour	時間
HSCT	Hematopoietic stem cell transplant	造血幹細胞移植
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
NOAEL	No-observed-adverse-effect level	無毒性量
NOEL	No-observed-effect level	無影響量
NMU	N-Nitrosomethylurea	N-ニトロソメチル尿素
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development	経済協力開発機構
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
TK	Toxicokinetics	トキシコキネティクス
WoE	Weight of Evidence	証拠の重み付け

2.4　非臨床試験の概括評価

2.4.1　非臨床試験計画概略

MK-8228（一般名：レテルモビル、商品名：プレバイミス®錠240 mg／点滴静注240 mg）はウイルスの DNA ターミナーゼ複合体阻害作用を有する抗 CMV 薬であり、米国、EU 及び日本を含む複数の国で承認されている。CMV 抗体陽性の成人同種 HSCT 患者における CMV 感染及び感染症の予防投与を適応として米国及び EU で、また、同種 HSCT 患者における CMV 感染症の発症抑制を適応として本邦で承認されている。本承認事項一部変更承認申請（以下、一変申請）は、成人臓器移植患者における CMV 感染症の発症抑制へのレテルモビルの適応拡大を目的としている。

レテルモビルの製造販売承認申請（以下、初回申請）時に包括的な非臨床評価は完了している。試験は ICH ガイドライン及びその他関連ガイダンスに従って実施され、レテルモビルの薬理、薬物動態及び毒性プロファイルが評価された。また、本適応追加に伴い臨床投与期間が6ヵ月以上となるため、CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic ヘミ接合マウスを用いた6ヵ月間のがん原性試験を初回申請以降に追加で実施した。加えて、6ヵ月間がん原性試験の用量設定のために、rasH2トランスジェニックマウス（野生型）を用いた探索的2週間 TK 試験及び1ヵ月間用量設定及び TK 試験（GLP 下で実施）を実施した。

本一変申請のために追加の薬理又は薬物動態試験は実施しなかった。

非臨床モジュールは[表 2.4-1]及び[2.6.7.1 項]に示した追加毒性試験及び2年間ラットがん原性試験の代替として実施した WoE に基づくがん原性リスク評価[2.6.6.5.1 項]に関してのみ考察し、[2.4.4 項]に詳細を記載する。すべての重要な試験は GLP に準拠して Merck Research Laboratories（フランス、Riom）又は[redacted]（米国、[redacted]、[redacted]）にて実施した。米国及びフランスは OECD 加盟国であるため、OECD データ相互受け入れ制度が適用される。すべての GLP 試験報告書には GLP 陳述書が含まれる。これらの試験ではレテルモビルの TK 評価も実施した[2.6.7.2 項] [2.6.7.3 項]。

表 2.4-1　　臓器移植患者における使用を支持するためのレテルモビルの毒性試験

Study Type/ Duration	Route	Species	Dose Levels (mg/kg)	NOAEL/NOEL (mg/kg)	Study No. (GLP Status)
Repeat-dose toxicity					
1-month DRF with TK	Oral (gavage)	Mouse CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic (wt/wt)	0, 50, 150, 300	NOAEL: 300 (F), 150 (M)	TT #[redacted]-6010 (GLP)
Carcinogenicity					
Carcinogenicity	Oral (gavage)	Mouse CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic (Hemizygous)	0, 5, 25, 150 (M); 0, 10, 100, 300 (F)	NOEL for neoplastic changes: ≥150 (M), 100 (F) [a]; NOEL for non-neoplastic changes: 25 (M), 100 (F) [b]	TT #[redacted]-9016 (GLP)
Other toxicity studies					
Exploratory 2-week TK	Oral (gavage)	Mouse CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic (wt/wt)	50, 100, 300, 1000	N/A	TT #[redacted]-6068 (Non-GLP)

DRF=dose range-finding; F=female; GLP=Good Laboratory Practice; M=male; N/A=not applicable; NOAEL=no-observed-adverse-effect level; NOEL=no-observed-effect level; TK=toxicokinetic.

a: Letermovir-related neoplastic findings observed in the forestomach of females dosed at 300 mg/kg/day were considered to be through a non-genotoxic process that was a result of an adaptive response to the presence of high concentration of a poorly soluble and mildly irritant test article in the stomach, and were not relevant to humans because humans do not have a forestomach [2.6.6.5.2.1 項].

b: Letermovir-related non neoplastic findings were limited to non-adverse hepatic centrilobular hypertrophy, correlating with increased size and/or discoloration/prominent lobular pattern of the liver observed at necropsy. These non-adverse liver changes have already been observed in previously completed rodent studies (TT #[redacted]-7854 and TT #[redacted]-7818, previously submitted in the original marketing application), and were considered to be an adaptive response to the induction of hepatic enzymes related to metabolism of letermovir [2.6.6.5.2.1 項].

また、ICH S1B(R1)ガイドライン（医薬品のがん原性試験に関するガイドラインの補遺、2022年8月 Step 4）に従い、WoE アプローチに基づいたがん原性リスク評価を実施した。2年間ラットがん原性試験を実施する代替として、rasH2トランスジェニックマウス6ヵ月間がん原性試験結果を含む WoE に基づいたがん原性リスク評価をもって、レテルモビルのヒトに対するがん原性リスクは評価可能である旨の合意を FDA 及び PMDA［[redacted]相談（#[redacted]、[1.13.2 項]）］から得られた。WoE に基づいたがん原性リスク評価は[2.6.6.5.1 項]及び[2.4.4 項]に示す。

レテルモビルの初回申請時に実施した包括的な非臨床安全性プログラム及び追加のがん原性評価から、臓器移植患者におけるレテルモビルの使用（臨床投与期間の延長を含む）が支持される。

2.4.2　薬理試験

レテルモビルの非臨床薬理試験結果は成人同種 HSCT 患者における CMV 感染症の発症抑制を適応とした初回申請時に提出し、審査済みである。新たな非臨床薬理試験は実施していない。

2.4.3　薬物動態試験

レテルモビルの非臨床薬物動態試験結果は成人同種 HSCT 患者における CMV 感染症の発症抑制を適応とした初回申請時に提出し、審査済みである。新たな非臨床薬物動態試験は実施していない。

2.4.4　毒性試験

レテルモビルの成人臓器移植患者における CMV 感染症の発症抑制の適応（連続投与期間が6ヵ月以上）を追加するため、CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic ヘミ接合マウスを用いた6ヵ月間のがん原性試験を実施した[2.6.7.10.B 項]。本試験の用量［5/10、25/100又は150/300 mg/kg/日（雄／雌）］は、rasH2トランスジェニックマウス（野生型）を用いた探索的2週間 TK 試験[2.6.7.17.A 項]及び1ヵ月間用量設定及び TK 試験（GLP 下で実施）[2.6.7.7.A 項]に基づいて設定し、用量設定について[redacted]。rasH2トランスジェニックマウス（野生型）を用いた探索的2週間 TK 試験（用量：50、100、300又は1000 mg/kg/日）では、1000 mg/kg/日群での計画外の死亡がみられ、その結果、試験3日で残りの高用量群の動物は早期屠殺された（曝露量は HSCT 患者に推奨用量480 mg を静脈内投与した際の AUC 99,960 ng*hr/mL の10倍超）。300 mg/kg/日群の雄のみで体重増加量の減少が、雌雄で体重減少の頻度の増加（投与前値との比較）がみられた。rasH2トランスジェニックマウス（野生型）を用いた1ヵ月間用量設定及び TK 試験（用量：50、150又は300 mg/kg/日）では、300 mg/kg/日群の雄のみで顕著な体重増加量の減少（同時対照群と比較して-53%）がみられた（曝露量は HSCT 患者に推奨用量480 mg を静脈内投与した際の AUC 99,960 ng*hr/mL の約2倍）。被験物質に関連した病理検査所見はすべての投与群の雄及び150 mg/kg/日群以上の雌でみられた有害ではない肝臓の小葉中心性肥大のみであり、肝臓重量の増加、肝臓の大型化及び／又は退色／小葉構造の明瞭化とおおむね関連していた。

これらの有害ではない肝臓の変化は、過去に実施したげっ歯類の試験（TT#[redacted]-7854及び TT#[redacted]-7818、[1.13.1.3 項] 2.6.6.3.1項及び2.6.6.3.4 項）ですでに観察されており、レテルモビルの投与に関連した肝酵素誘導によって引き起こされた適応反応と考えられた。

CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic ヘミ接合マウスを用いた6ヵ月間の経口投与がん原性試験［用量：5/10、25/100若しくは150/300 mg/kg/日（雄／雌）］では、被験物質に関連した生前検査所見は、150 mg/kg/日群の雄の摂餌量の減少並びに平均体重（溶媒対照群と比較して-13%）及び平均体重増加量の減少（溶媒対照群と比較して-50%）のみであった。

レテルモビル300 mg/kg/日投与群の雌では、非腺胃（前胃）の扁平上皮粘膜における限局性の反応性過形成及び良性乳頭腫の発生頻度の増加がみられた。良性乳頭腫はがんには進行せず、乳頭腫組織の増殖は比較的遅いことが示唆された。増殖性及び前腫瘍性の変化はより低い用量では認められなかった。

以降に述べるとおり、これらの前胃の増殖性の変化は、難溶性で刺激性のある被験物質が胃に

高濃度で存在したことによる適応反応の結果、非遺伝毒性的なプロセスを経て生じたものと考えられ、ヒトは前胃を持たないことからヒトへの外挿性はないと考えられる。

レテルモビルは pH[redacted]～[redacted]の範囲における溶解性が低い（約[redacted]～[redacted]mg/mL）ため、マウスの前胃でのレテルモビルの溶解性は低いことが予想される（[1.13.1.3 項] 3.2.P.2.2 項）。In vitro ウシ摘出角膜を用いた混濁度及び透過性試験（TT #[redacted]-7826、[1.13.1.3 項] 2.6.6.7.1 項）においてレテルモビルの刺激性が認められている。刺激性物質に対する局所反応と一致して、前胃粘膜における反応性過形成では粘膜固有層下部及び粘膜下層への炎症細胞浸潤を伴っていた。げっ歯類では、持続的な刺激により、腺胃ではなく前胃の過形成及び良性乳頭腫が生じることが報告されている[4.3: 07W2K4] [4.3: 07W2K9] [4.3: 07W2K5] [4.3: 07W2K6] [4.3: 07W2K3] [4.3: 07W2K8]。In vitro 及び in vivo の標準的な組み合わせの遺伝毒性試験においてレテルモビルは変異原性及び遺伝毒性を示さず（TT #[redacted]-5595、TT #[redacted]-7822、TT #[redacted]-5596、TT #[redacted]-7823、TT #[redacted]-7824、[1.13.1.3 項] 2.6.6.4 項）、その他の組織でも被験物質に関連した腫瘍の発生頻度の増加はみられなかった。一方、遺伝毒性発がん物質である NMU を投与した陽性対照群では、予想されたとおり過形成は伴わない前胃乳頭腫が高頻度でみられ、その他の組織でも腫瘍の発生が認められた。陽性対照群の前胃で認められた乳頭腫は過形成を伴っていなかったことから、遺伝毒性物質誘発性の腫瘍形成プロセスの急速な進行が示唆された。

ヒトは前胃を持たないことから、300 mg/kg/日群の雌でみられたレテルモビルに関連した前胃の限局性反応性の過形成及び良性扁平上皮乳頭腫は、ヒトへの外挿性はないと考えられた[4.3: 07W2K6] [4.3: 07W2K7] 。マウスとヒトの胃では重要な解剖学的な差異がある。ヒトの胃はマウスにおける腺胃に相当し、分泌粘液層によって保護されているため、刺激性物質による損傷を受けにくい。被験物質は経口投与時に腺胃にも付着したと考えられるにも関わらず、本試験では被験物質に関連した腺胃の所見はみられなかった。ヒトにおいてマウスの前胃に類似した上皮は口腔内、中咽頭及び食道にみられるが、食物の一時的な貯蔵器官である前胃とは異なり、これらの組織は化合物との接触時間が非常に短く、持続的な局所刺激を受けないことから、前胃と同様の変化が生じるリスクは低い。腺胃での通過時間に加えて、マウス前胃での食物の貯蔵時間は1～3時間以上であり、胃での滞留時間は定期的な給餌や胃の膨満とは無関係である[4.3: 07W2KB]。マウスにおけるこうした生理学的な複雑さがさらに被験物質との接触時間を増加させるため、前胃粘膜を刺激する可能性が高くなる。なお、本試験ではマウスの食道に増殖性病変はみられなかった。

レテルモビルに関連した非腫瘍性病変として300 mg/kg/日群の雌及び150 mg/kg/日群の雄で肝細胞肥大が認められた。この変化は剖検時に認められた肉眼的所見である肝臓の大型化又は小葉構造の明瞭化に関連していた。これらの有害ではない肝臓の変化は過去に実施したげっ歯類の試験でもすでに観察されており（TT #[redacted]-7854及び TT #[redacted]-7818、[1.13.1.3項] 2.6.6.3.1項 及び2.6.6.3.4 項）、レテルモビルの投与に関連した肝酵素誘導によって引き起こされた適応反応と考えられた。

TK 評価は限られたサンプルでしか行わなかったが（試験182日の投与後1時間のみ）、レテルモ

ビルの血漿中濃度はすべての投与群で認められた。投与後1時間の平均血漿中レテルモビル濃度は雌雄いずれにおいても用量依存的に上昇し、rasH2トランスジェニックマウス（野生型）を用いた用量設定試験で測定した濃度と同程度の値を示した。

300 mg/kg/日群の雌でみられた被験物質に関連した非腺胃部（前胃）扁平上皮粘膜の限局性反応性過形成及び良性乳頭腫の発生頻度の増加に基づき、腫瘍性病変に対する NOEL は雌で100 mg/kg/日、雄は150 mg/kg/日以上であった。上述のとおり、前胃でみられたこれらの良性の腫瘍性病変はげっ歯類の前胃におけるレテルモビルの持続的な局所刺激に対する適応反応であり、ヒトは前胃を持たないことから、ヒトには外挿されないと考えられた。300 mg/kg/日の雌及び150 mg/kg/日の雄でみられた肝臓の大型化や小葉構造の明確化に関連した有害ではない肝細胞の肥大に基づき、非腫瘍性病変に対する NOEL は雌で100 mg/kg/日であり、雄で25 mg/kg/日であった。これらの変化はレテルモビルの投与に関連した肝酵素誘導によって引き起こされた適応反応と考えられた。

また入手可能なすべての薬理学的、生物学的及び毒性学的データの包括的評価に基づく WoE アプローチによるがん原性リスク評価から、レテルモビルのヒトに対するがん原性はないと考えられる（詳細は[2.6.6.5.1 項]参照）。よって、2年間ラットがん原性試験の実施はヒトのがん原性リスク評価に付加価値を与えるものではなく、適応追加に伴う臨床投与期間の延長を支持するための2年間ラットがん原性試験の実施は不要と考えられる。

WoE リスク評価の概要を下記に示す。

レテルモビルは CMV DNA ゲノムの切断及びパッケージングに重要な役割を果たしている CMV ターミナーゼ複合体の非ヌクレオシド低分子阻害薬である。したがって、レテルモビルの作用機序は現在市販されているウイルス DNA ポリメラーゼを阻害する他の抗 CMV 薬とは異なる。レテルモビルは DNA の複製を阻害しない。ウイルスのターミナーゼ複合体はヒトには存在しないことから、作用機序に基づく毒性は発現しないと考えられる。

レテルモビルのオフターゲット作用に基づくがん原性の懸念は予想されない。放射能標識リガンドを用いた63種類の結合試験（哺乳類の各種受容体及び酵素との相互作用）では、試験で用いた濃度（10 µM）においてレテルモビルに顕著なオフターゲット活性はみられなかった（[1.13.1.3 項] 2.6.2.3 項）。

ラット、マウス及びサルを用いた反復投与毒性試験では、潜在的ながん原性リスクを示唆する病理組織学的所見（増殖性病変等）は認められなかった。毒性標的臓器はラットの雄生殖器に限定された。さらに、ラット及びマウス反復毒性試験では軽度の有害ではない肝細胞肥大及び肝重量の増加がみられたが、ラットを用いた最長6ヵ月間（ラットの平均寿命の約1/4～1/5）の試験及び rasH2トランスジェニックマウスを用いた6ヵ月間がん原性試験において肝細胞過形成への進行は認められなかった。また、反復投与毒性試験での免疫抑制を示唆する所見も認められなかった。

内分泌及びホルモンかく乱に関連したがん原性リスクはいずれの毒性試験及び生殖発生毒性試験においても認められなかった。上述の通り、毒性標的臓器はラットの雄生殖器に限定された。

その他の内分泌器官における器官重量の変化及び病理組織学的変化は認められなかったことから、雄生殖器の変化はレテルモビルの雄生殖器に対する直接的影響に起因している可能性が示唆された。ラット雄受胎能試験では、レテルモビルのセルトリ細胞に対する影響の2次的変化として血清インヒビン B の減少がみられた。レテルモビルの第III相試験では、男性患者の性腺毒性のバイオマーカー（血清インヒビン B、黄体形成ホルモン、卵胞刺激ホルモン及びテストステロン）を評価した結果、レテルモビルによる精巣毒性の証拠は認められなかった[2.7.4 項]。レテルモビルを投与したサル及びマウスでは雄生殖器に所見が認められず、また第III相試験で精巣毒性のバイオマーカーに変化が認められなかったことから、ラットでみられた精巣の所見は種特異的な変化であることが示唆される。

ICH ガイダンスに従って実施した標準的な組合せの in vitro 及び in vivo 遺伝毒性試験並びに rasH2 トランスジェニックマウスを用いた6ヵ月間経口投与がん原性試験において、レテルモビルのヒトに外挿されるがん原性を示唆する証拠は認められなかった。

さらに、レテルモビルの継続使用は約200日（6ヵ月と約2週間）を目安としている。この期間は患者の生涯において大半を占める期間ではなく、がん原性試験の必要性を判断する際の基準の一つとして ICH S1A ガイドライン（医薬品におけるがん原性試験の必要性に関するガイダンス）で示された臨床投与期間（少なくとも6ヵ月）をわずかに超えるのみである。患者の生涯において、200日（6.5ヵ月）と6ヵ月は毒性学的に意味のある差ではないと考えられる。また、レテルモビルは反復して使用されるものではなく、慢性又は再発する状況下での治療を目的としたものでもない。

概して、上述の WoE 評価からレテルモビルのヒトに対するがん原性リスクはないと考えられる。したがって、ICH S1B（R1）ガイドラインに基づき、2年間ラットがん原性試験の実施はヒトのがん原性リスク評価に付加価値を与えるものではなく、適応追加に伴う臨床投与期間の延長を支持するための2年間ラットがん原性試験の実施は不要と考えられる。

2.4.5　総括及び結論

レテルモビルの初回申請時に、包括的な非臨床評価は完了している。試験は ICH 及びその他関連ガイダンスに従って実施され、レテルモビルの薬理、薬物動態及び毒性プロファイルが評価された。また、本適応追加に伴い臨床投与期間が6ヵ月以上となるため、CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic ヘミ接合マウスを用いた6ヵ月間のがん原性試験を初回申請以降に追加で実施した。加えて6ヵ月間がん原性試験の用量設定のために、rasH2 トランスジェニックマウス（野生型）を用いた探索的2週間経口投与 TK 試験及び1ヵ月間用量設定及び TK 試験（GLP 下で実施）を実施した。本一変申請のために追加の薬理又は薬物動態試験は実施しなかった。

CByB6F1-Tg rasH2 ヘミ接合マウスを用いた6ヵ月間のがん原性試験の用量は、rasH2 トランスジェニックマウス（野生型）を用いた探索的2週間 TK 試験及び1ヵ月間用量設定及び TK 試験（GLP 下で実施）の結果に基づいて設定し、用量設定について [redacted]。

本試験での高用量（雌300 mg/kg/日、雄150 mg/kg/日）は最大耐量であり、rasH2トランスジェニックマウス（野生型）での探索的2週間 TK 試験では1000 mg/kg/日群の雌雄での死亡がみられ（曝露量は HSCT 患者に推奨用量480 mg を静脈内投与した際の AUC 99,960 ng*hr/mL の10倍超）、1ヵ月間用量設定及び TK 試験では300 mg/kg/日群の雄での顕著な体重増加量の減少（同時対照群と比較して-53%、曝露量は HSCT 患者の推奨用量480 mg を静脈内投与した際の AUC 99,960 ng*hr/mL の約2倍）が認められた。

CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic ヘミ接合マウスを用いた6ヵ月間経口投与がん原性試験では、ヒトに外挿可能ながん原性を示唆する所見は認められなかった。高用量群の雌のみで認められた非腺胃（前胃）の扁平上皮粘膜における限局性反応性過形成及び良性乳頭腫の発生頻度の増加は、難溶性で刺激性の被験物質がげっ歯類の前胃に持続的に高濃度で存在したことによる適応反応と考えられ、ヒトは前胃を持たないことからヒトには外挿性はない。有害な非腫瘍性の病理組織学的所見はみられなかった。詳細は[2.6.6.5.2.1 項]に述べる。

また、入手可能なすべての薬理学的、生物学的及び毒性学的データの包括的評価に基づく WoE アプローチによるがん原性リスク評価結果から、レテルモビルのヒトに対するがん原性リスクはないと考えられる。

結論として、レテルモビルの初回申請時に実施した包括的な非臨床安全性プログラム及び追加のがん原性評価から、臓器移植患者におけるレテルモビルの使用（臨床投与期間の延長を含む）が支持される。

2.4.6　参考文献

参考文献は、[1.12 項]の「4.3参考文献」に示した。