CTD 第 2 部

2.5　臨床に関する概括評価

MSD 株式会社

目次

表一覧
略号及び用語の定義
2.5　臨床に関する概括評価
2.5.1　製品開発の根拠
2.5.1.1　序文
2.5.1.2　薬理学的分類
2.5.1.3　目標適応症
2.5.1.4　科学的背景
2.5.1.4.1　臓器移植における CMV 感染及び感染症
2.5.1.4.2　現行の治療
2.5.1.5　臨床開発計画
2.5.1.5.1　海外での開発の経緯
2.5.1.5.2　本邦での開発の経緯
2.5.1.5.3　臨床データパッケージ
2.5.1.6　規制当局によるガイダンス及び助言
2.5.1.7　医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）遵守
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価
2.5.3.1　臨床薬理試験の総括評価
2.5.3.2　腎移植患者における PK
2.5.3.3　腎移植患者及びその他の臓器移植患者におけるレテルモビルの用量選択並びに臨床上意味のある変化をもたらさない曝露量の変動範囲
2.5.3.4　内因性要因の評価
2.5.3.5　外因性要因の評価
2.5.4　有効性の概括評価
2.5.4.1　有効性評価及び統計解析方法
2.5.4.2　被験者背景
2.5.4.3　腎移植患者における有効性の結果
2.5.4.3.1　有効性主要評価項目
2.5.4.3.2　有効性副次評価項目及び探索的評価項目
2.5.4.3.3　部分集団における解析
2.5.4.4　日本人臓器移植患者での有効性
2.5.4.5　有効性の結論
2.5.5　安全性の概括評価
2.5.5.1　安全性の評価方法
2.5.5.2　安全性の結果

2.5.5.2.1　全般的な曝露状況
2.5.5.2.2　有害事象の要約
2.5.5.2.3　臨床検査値、バイタルサイン及び安全性に関連する他の観察項目
2.5.5.2.4　特別な集団における安全性
2.5.5.3　日本人臓器移植患者での安全性
2.5.5.4　その他の安全性
2.5.5.5　市販後の安全性
2.5.5.6　安全性の結論
2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論
2.5.6.1　治療の背景
2.5.6.1.1　疾患又は症状
2.5.6.1.2　現行の治療
2.5.6.2　ベネフィット
2.5.6.3　リスク
2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価
2.5.6.5　補遺
2.5.7　参考文献

表一覧

表 2.5-1　臓器移植関連 CMV 感染症治療ガイドラインにおける予防投与と先制治療の比較
表 2.5-2　臨床データパッケージに含まれる試験の要約
表 2.5-3　各国の規制当局（FDA、EMA、PMDA）との相談内容及び助言
表 2.5-4　移植後52週以内に中央判定による CMV 感染症を発症した被験者の割合　（OF 法、FAS）（002試験）
表 2.5-5　移植後52週以内に中央判定による CMV 感染症を発症した被験者の割合　（OF 法、FAS）（042試験）
表 2.5-6　有害事象の要約（治療期）（APaT 集団）（002試験）
表 2.5-7　有害事象の要約（治療期）（APaT 集団）（042試験）
表 2.5-8　白血球減少及び好中球減少の事象の発現割合（有害事象の基本語又は臨床検査値に基づき規定）（治療期）（APaT 集団）（002試験）
表 2.5-9　白血球減少及び好中球減少の事象の発現割合（有害事象の基本語又は 臨床検査値に基づき規定）（治療期）（APaT 集団）（042試験）

略号及び用語の定義

略号	定義	
ADME	Adsorption, distribution, metabolism, excretion	吸収、分布、代謝及び排泄
ANC	Absolute neutrophil count	好中球絶対数
APaT	All Participants as Treated	－
AUC	Area under the concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
AUC0-t	Area under the concentration-time curve from 0 to t hours	投与後0から t 時間までの濃度－時間曲線下面積
CMV	Human cytomegalovirus	ヒトサイトメガロウイルス
CrCl	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
D+/D−	CMV-seropositive/seronegative donor	CMV 抗体陽性／陰性ドナー
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
EU	European Union	欧州連合
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FSH	Follicle stimulating hormone	卵胞刺激ホルモン
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令
G-CSF	Granulocyte colony-stimulating factor	顆粒球コロニー刺激因子
HSCT	Hematopoietic stem cell transplant	造血幹細胞移植
LET	Letermovir	レテルモビル
LH	Luteinizing hormone	黄体形成ホルモン
mTOR	Mammalian target of rapamycin	－
NODAT	New Onset of Diabetes Mellitus After Transplant	移植後発症糖尿病
OATP	Organic anion-transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OF	Observed Failure	–
PBPK	Physiologically-based pharmacokinetics	生理学的薬物速度論
PBRER	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report	定期的ベネフィット・リスク評価報告
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	医薬品医療機器総合機構
R+/R−	CMV-seropositive/seronegative recipient	CMV 抗体陽性／陰性レシピエント
sSAP	Supplemental Statistical Analysis Plan	補足的な統計解析計画書
UGT	Uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase	ウリジン5'-二リン酸グルクロン酸転移酵素
VGCV	Valganciclovir	バルガンシクロビル
WBC	White blood cell	白血球

2.5　臨床に関する概括評価

2.5.1　製品開発の根拠

2.5.1.1　序文

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、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たのをはじめ、多くの国で承認を取得している。本項では、成人臓器移植患者における CMV 感染症の発症抑制を目的としたレテルモビルの申請効能・効果を裏付ける臨床薬理、有効性及び安全性データを要約する。

2.5.1.2　薬理学的分類

レテルモビルは CMV の DNA ターミナーゼ複合体阻害薬であり、DNA ポリメラーゼを阻害する他の抗 CMV 薬とは作用機序が異なる。レテルモビルには、他の抗 CMV 薬との臨床的に意味があると考えられる交差耐性は認められていない。

2.5.1.3　目標適応症

本承認事項一部変更承認申請（以下、一変申請）により追加する申請効能・効果は、臓器移植患者における CMV 感染症の発症抑制である。

2.5.1.4　科学的背景

2.5.1.4.1　臓器移植における CMV 感染及び感染症

CMV は臓器移植後の感染症の原因として知られている最も一般的なウイルスのひとつであり、CMV 感染（CMV infection：培養によるウイルスの分離又はウイルス抗原や核酸が血液、体液及び組織から検出される状態）及び CMV 感染症（CMV disease：発熱や倦怠感などの症状や、肺炎や胃腸炎などの組織障害を伴う CMV 感染）は、いずれも臓器移植後の長期予後不良と関連づけられている[5.4: 04G9FF]。CMV 感染症という直接的な影響に加えて、CMV による間接的な影響としては、いずれの移植種別でも発生しうる同種移植片拒絶や日和見感染などの他、腎移植では慢性同種移植腎症、心移植では冠血管障害、肺移植では閉塞性細気管支炎など、いずれも移植予後に影響する重要な疾患との関連性が報告されている[5.4: 085JL7]。CMV 感染症のみならず、これら CMV による間接的な影響も含め、移植においては CMV 感染の予防が重要となる。

臓器移植後の CMV 感染リスクはレシピエントとドナーの抗 CMV 抗体の有無によって異なり、CMV 抗体陰性のレシピエント（R−）が、陽性ドナー（D+）からの移植を受けることによる初感染のリスクが最も高く、次に CMV 抗体陽性のレシピエント（R+）における再活性化リスクが高

い[5.4: 085JL7]。腎移植を受けた患者477例において移植後の CMV 感染及び感染症の自然経過を検討した報告では、予防措置を実施しない場合、D+/R−及び R+の腎移植患者における移植後100日以内の CMV 感染の発症率はいずれも68%であり、CMV 感染症の発症率は、D+/R−で56%、R+では20%であった[5.4: 506]。腎移植以外の臓器移植でも、同様に移植後の CMV 感染リスクは高い。D+/R−の移植患者において予防投与を実施しない場合 CMV 感染の移植臓器別の発症率は、腎臓及び／又は膵臓が45～65%、肝臓が45～65%、心臓が29～74%、肺及び肺／心臓が50～91%であり、R+でも、臓器移植の中でも特にリスクの高い肺移植の場合では、59%との報告がある[5.4: 507]。

2.5.1.4.2 現行の治療

臓器移植患者における CMV 感染症の予防策としては、次の2種類の方法が講じられている。

1) 予防投与：移植直後より抗 CMV 薬を投与する方法
2) 先制治療：CMV DNA 量の測定や CMV の pp65抗原を検出する抗原血症法により CMV 感染を定期的にモニタリングし、CMV 血症が検出された場合に抗 CMV 療法を開始する方法

海外では、臓器移植患者での CMV 管理に関する国際ガイドライン[5.4: 0832LB]で、先制治療及び予防投与はともに D+/R−又は R+移植後の CMV 感染症対策として有効な手法とされているが、心移植及び肺移植患者では予防投与が推奨されている。また、D+又は R+の臓器移植患者の中でも免疫抑制の程度が強く、特に CMV 感染症の高リスクと考えられる血液型不適合症例や脱感作療法を受けた患者では予防投与を検討することとされている。予防投与は、ガンシクロビルやそのプロドラッグであるバルガンシクロビルを移植後10日以内に開始し、患者のリスク等に応じて一定期間（主に3～6ヵ月間）投与することが推奨されている[5.4: 0832LB]。米国の臓器移植における CMV 予防ガイドライン[5.4: 085JL7]でも、バルガンシクロビルを第一選択薬としてほぼ同様の記載がなされている。

本邦でも、日本移植学会が2022年に発行した臓器移植関連 CMV 感染症治療ガイドライン[5.4: 501]において、予防投与及び先制治療は同様に有用であるが、CMV 感染症発生抑制の観点から臓器によっては予防投与法を推奨している[表 2.5-1]。予防投与に用いる抗 CMV 薬としては本邦ではバルガンシクロビルが臓器移植後の CMV 感染症に対する発症抑制の適応を有している。

表 2.5-1 臓器移植関連 CMV 感染症治療ガイドラインにおける予防投与と先制治療の比較

移植臓器	予防投与と先制治療の比較	予防投与における抗 CMV 薬の投与期間
臓器共通	予防投与と先制治療は同等に有用である。CMV 高リスク（D+/R−）と中間リスク（R+）では、生命予後は同じであるが、CMV 感染症発生抑制の観点から、臓器によっては予防投与を推奨し	予防投与の期間は臓器・個別に判断する。<推奨グレード 強、エビデンスレベル A >

	ている。 ＜推奨グレード 強、エビデンスレベル A＞	
腎	CMV 高リスク（D+/R−）と中間リスク（R+）において、予防投与は先制治療と比べ生命予後や腎喪失は同程度であり、CMV 感染症発症を低く抑える。 CMV 感染症発症が悪いアウトカムと関連し医療費増大にもつながるため、CMV 高リスクのみならず中間リスクにおいても予防投与を推奨する。 CMV 低リスク（D−/R−）に関してはデータがなく、従来のガイドラインを踏襲し先制治療あるいは免疫抑制剤の減量を行うことを推奨する。 ＜推奨グレード強、エビデンスレベル B＞	CMV 高リスク（D+/R−）は、バルガンシクロビルによる予防投与を180～200日程度行い、その後 CMV 感染のモニタリングを続けて、先制治療を行うことを推奨する。 CMV 中間リスク（R+）はバルガンシクロビルによる予防投与を90～100日程度行い、その後、CMV 感染のモニタリングを続けて、先制治療を行うことを推奨する。 ＜推奨グレード強、エビデンスレベル B＞
肝	予防投与と先制治療、双方とも極めて有用である。 ＜推奨グレード強、エビデンスレベル A＞	予防投与は、最低3ヵ月、症例により6ヵ月まで延長が原則。 ＜推奨グレード強、エビデンスレベル A＞
膵	CMV 血症の発症頻度は予防投与が先制治療と比較して低値であるが、CMV 感染症の発症頻度は同等である。CMV 感染症の予防のため、予防投与と先制治療のいずれかの治療を行うことを強く推奨する。 ＜推奨グレード 強、エビデンスレベル A＞	予防投与は3～6ヵ月間行うことを強く推奨する。 ＜推奨グレード強、エビデンスレベル B＞
心	CMV 高リスク（D+/R−）には予防投与を推奨する。 ＜推奨グレード 弱、エビデンスレベル C＞	予防投与は、高リスク（D+/R−）には3～6ヵ月間、D+/R+には3ヵ月間行う。 ＜推奨グレード強、エビデンスレベル B＞
肺	予防投与を推奨する。 ＜推奨グレード 弱、エビデンスレベル C＞	予防投与は、移植後6～12ヵ月までの期間で行う。 ＜推奨グレード強、エビデンスレベル B＞
小腸	予防投与と先制治療の優劣については不明である。	他の臓器よりも強い免疫抑制が必要となる小腸移植では1年の予防投与が行われる事がある。また、先制治療時でも急性拒絶などで免疫抑制を強化する必要が生じた場合は先制治療を終了し予防投与を行うのが望ましい。 ＜推奨グレード強、エビデンスレベル C＞
推奨グレード 強：“実施する”または“実施しない”ことを推奨する、弱：“実施する”または“実施しない”ことを提案する エビデンスレベル A（強）：効果の推定値に強く確信がある、B（中）：効果の推定値に中等度の確信がある、C（弱）：効果の推定値に対する確信は限定的である		

Data Source: 臓器移植関連 CMV 感染症治療ガイドライン（2022年）[5.4: 501]

予防投与としてバルガンシクロビルが使用できるものの、白血球減少症などの骨髄毒性を有す

ることが知られており、バルガンシクロビルの添付文書では、「著しい骨髄抑制が認められる患者」は禁忌とされており、CMV 感染リスクを有する患者全例ではなく、CMV 感染症の発症リスクの高い患者（D+/R−）において、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与するよう注意喚起されている。通常、臓器移植後は骨髄抑制をもたらすおそれがある他の薬剤（免疫抑制剤ミコフェノール酸モフェチル、抗菌薬トリメトプリム／スルファメトキサゾール等）を高頻度で併用することから、バルガンシクロビルによる骨髄抑制の臨床的な影響は大きい[5.4: 508] [5.4: 509] [5.4: 510]。バルガンシクロビルによる骨髄抑制が発現した場合、バルガンシクロビルを中止又は減量する以外の方法として、骨髄抑制をもたらす免疫抑制剤の減量や中止があるが、その場合は拒絶リスクの増加が新たな懸念となる。特に肺移植患者に対しては長期間の予防投与が必要であるが、京都大学で肺移植後の CMV 感染リスクを評価した報告では、移植後ガンシクロビル／バルガンシクロビルによる予防投与を開始した110例のうち、白血球減少症などの副作用により25%が早期中止に至った[5.4: 511]。多変量解析の結果、抗 CMV 薬の早期中止が CMV 感染の頻度上昇の因子と特定されている[5.4: 511] [5.4: 512]。

また、バルガンシクロビルは、腎障害患者及び腎機能が低下している患者では、クレアチニンクリアランスに基づき投与量を調整することが添付文書で規定されているが、腎移植後の腎機能の回復に基づいてバルガンシクロビルの用量を変更する際に誤って過少投与された場合に、CMV の再活性化、CMV 感染症及びバルガンシクロビル耐性の発現のリスクが増大する可能性がある[5.4: 04G9FF] [5.4: 03RRNP]。

さらに、抗 CMV 薬に対する耐性株も問題のひとつである。ガンシクロビル製剤（バルガンシクロビル又はガンシクロビル）投与後の耐性株の発現率は、国際ガイドライン中に臓器移植全体で5%～12%と記載されており、また肺移植では最大18%、腸管又は多臓器移植では31%とも記載されている[5.4: 0832LB]。バルガンシクロビルの予防投与中に耐性ウイルスが生じた場合には、臓器移植関連 CMV 感染症治療ガイドラインでは、免疫抑制剤の減量及びガンシクロビルの増量の他、代替治療薬としてホスカルネットの投与があげられている[5.4: 501]。しかしながら、ホスカルネットは本邦では臓器移植患者での適応はなく、また腎機能障害と電解質異常が高頻度で発現するため注意が必要である。

このように、一変申請時点での本邦で臓器移植患者に使用可能な CMV 感染症の発症抑制薬はバルガンシクロビルのみであるが、骨髄抑制の懸念があることから、使用は高リスク患者のみに限られており、さらに耐性変異株が発現した場合の治療選択肢は限られる。そのため、臓器移植患者において有効かつ忍容性が良好で、治療薬との交差耐性の懸念のない CMV 感染症の発症抑制薬に対する医療上の必要性は高い。

2.5.1.5 臨床開発計画

2.5.1.5.1 海外での開発の経緯

レテルモビルは、免疫抑制された移植患者での CMV 感染及び感染症の発症抑制薬として開発が進められており、同種 HSCT 患者に引き続き、D+/R−の成人腎移植患者を対象に世界16ヵ国で600例を目標被験者数とした海外第Ⅲ相試験（002試験）が実施された。002試験の結果、対照薬であるバルガンシクロビルに対するレテルモビルの有効性の非劣性及び良好な忍容性が示された。米国及び欧州では、この試験結果を基に腎移植患者における CMV 感染症の発症抑制の効能追加とする申請を行い、それぞれ2023年6月及び11月に承認を取得した。なお、米国では優先審査（6ヵ月）対象品目に指定されていた。

2.5.1.5.2 本邦での開発の経緯

海外において腎移植患者を対象とした第Ⅲ相試験（002試験）が計画されていたため、当該試験への本邦からの参加について検討したものの、[redacted]ことや、[redacted]があること、また、[redacted]と考えられたなどの理由から、002試験には参加しなかった。一方で、国内試験を実施することで、より多くの日本人腎移植患者での投与経験が得られると考え、日本人腎移植患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（042試験）を実施した。042試験の投与期間や実施項目を含む試験スケジュールは、002試験と可能な限り一致させるデザインとした。

また、本邦での承認申請に際しては、腎移植と同様に他の臓器移植患者でも、免疫抑制による CMV 感染及び感染症が懸念され、安全に使用可能な発症抑制薬の必要性は高いと考えられることから、医療現場での必要性に鑑み、本薬の申請予定の効能及び効果は腎移植に限定せず、「臓器移植」とすることとした。

[redacted]に関して医薬品医療機器総合機構（PMDA）との医薬品[redacted]相談（相談番号：[redacted]）を実施し、[redacted]に際して、[redacted]、並びに[redacted]等について相談した[表 2.5-3]。[redacted]を踏まえ、042試験を計画・実施した。

2.5.1.5.3 臨床データパッケージ

[redacted]を踏まえ、本薬の臨床データパッケージを[表 2.5-2]に示す。臨床データパッケージには、腎移植患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（002試験）及び日本人腎移植患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（042試験）を評価資料として含めた。

腎移植患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（002試験）の結果、対照薬であるバルガンシクロビルに対するレテルモビルの有効性の非劣性及び良好な忍容性が示された。また、日本人腎移植患者を対象とした第Ⅲ相試験（042試験）において、日本人腎移植患者での002試験と類似した有効性が示唆され、日本人腎移植患者で特有の安全性上の懸念は認められなかった。また、レテルモビルの作用機序等を考慮すると腎移植以外の臓器移植での有効性及び安全性も期待されることから、[redacted]、これら腎移植患者での試験結果を用いて、臓器移植患者に対する適応取得を目指すこととした。

表 2.5-2 臨床データパッケージに含まれる試験の要約

試験番号 実施医療機関数（実施国)	試験デザイン	治療群別被験者数	治験対象母集団	主要評価項目
評価資料：海外第Ⅲ相試験				
002 [5.3.5.1: P002] 94施設（16ヵ国:アルゼンチン、オーストラリア、オーストリア、ベルギー、カナダ、コロンビア、フランス、ドイツ、ハンガリー、イタリア、メキシコ、ニュージーランド、ポーランド、スペイン、英国、米国）	非日本人の成人腎移植患者を対象としたCMV感染症の発症抑制におけるレテルモビルの有効性及び安全性をバルガンシクロビルと比較する多施設共同無作為化二重盲検実薬対照試験 適格な被験者をレテルモビル群又はバルガンシクロビル群に1:1の比で無作為に割り付け、移植後7日以内に投与開始し、28週まで投与する。 レテルモビル群に無作為に割り付けられたすべての被験者には、単純ヘルペスウイルス及び水痘帯状疱疹ウイルス予防のためにアシクロビルも投与する。 各被験者を52週まで追跡調査する。	レテルモビル群： レテルモビル480 mg（シクロスポリン併用時はレテルモビル240 mg）1日1回経口投与及びアシクロビル400 mg 1日2回経口投与 　又は レテルモビル480 mg 又は240 mg（シクロスポリン併用時はレテルモビル240 mg）1日1回静脈内投与及びアシクロビル250 mg/m^2（体表面積あたり）1日2回静脈内投与 　無作為化：301例 　投与開始：292例 　投与完了：246例 バルガンシクロビル群： バルガンシクロビル900 mg 1日1回経口投与 又はガンシクロビル5 mg/kg 1日1回静脈内投与 　無作為化：300例 　投与開始：297例 　投与完了：224例	18歳以上の D+/R−腎移植患者 男性：422例、女性：167例 年齢の中央値（範囲）：51歳（18～82歳）	移植後52週以内の中央判定によるCMV感染症を発症した被験者の割合
評価試験：国内第III相試験				
042 [5.3.5.2: P042] 4施設（日本）	日本人成人腎移植患者を対象としたCMV感染及び感染症の発症抑制におけるレテルモビルの安全性、有効性及び薬物動態を評価する多施設共同非無作為化単群非盲検試験 適格な被験者をレテルモビル群に割り付け、移植後7日以内に投与開始し、28週まで投与する。 各被験者を52週まで追跡調査する。	レテルモビル480 mg（シクロスポリン併用時はレテルモビル240 mg）1日1回経口又は静脈内投与 組入れ：22例 投与開始：22例 投与完了：17例	18歳以上の日本人 D+/R−、又は R+腎移植患者 男性：16例、女性：6例 年齢中央値（範囲）：47歳（25～70歳） CMV抗体保有状況： D+/R− 12例、D+/R+ 9例、D−/R+ 1例	有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象
CMV：サイトメガロウイルス、D+：CMV抗体陽性ドナー、D−：CMV抗体陰性ドナー、R−：CMV抗体陰性レシピエント、R+：CMV抗体陽性レシピエント				

C Confidential

2.5.1.6　規制当局によるガイダンス及び助言

本一変申請に関連する各国の規制当局との主な相談内容を[表 2.5-3]に要約する。

表 2.5-3 各国の規制当局（FDA、EMA、PMDA）との相談内容及び助言

日付	会議／書簡の種類	各国の規制当局からの主な指針及び助言
FDA（米国）		
2011年12月12日	FDA が希少疾病用医薬品指定を発行	「リスク集団における CMV 感染及び CMV 感染症の予防」を効能・効果とする希少疾病用医薬品指定を受けた。
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	[redacted]を検討した。FDA は提案された[redacted]に同意した。米国本社は[redacted]であると判断した。
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	米国本社は、[redacted]について、FDA に同意を求めた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、FDA は[redacted]に同意した。
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]の提出	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、FDA は[redacted]するよう要請した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、米国本社は[redacted]だ。
2017年11月8日	FDA が本薬の HSCT 患者に対する承認書を発行	HSCT 患者に対する承認書には、post-marketing commitment（PMC 3295-3）として、臨床試験（002試験：「成人腎移植患者を対象に CMV 感染症の予防を目的として MK-8228（レテルモビル）を投与した際の、有効性及び安全性をバルガンシクロビルと比較評価する第Ⅲ相、無作為化、実薬対照、二重盲検試験」）の最終報告書及びデータセットを提出することが含まれていた。

日付	会議／書簡の種類	各国の規制当局からの主な指針及び助言
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]の提出	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、FDA は[redacted]要請した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、米国本社は、[redacted]ることを確認した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、FDA は、[redacted]するよう米国本社に要請した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、米国本社は[redacted]であることを説明した。
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]の提出	米国本社は、[redacted]した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、FDA は[redacted]した。
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	米国本社は、[redacted]するよう FDA に提案した。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、FDA は[redacted]と助言した。
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	FDA は、[redacted]するとした。FDA は[redacted]に同意した。FDA は、[redacted]するよう米国本社に要請した。また、[redacted]を認めた。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の[redacted]において、FDA は米国本社に対して[redacted]するよう要請した。

日付	会議／書簡の種類	各国の規制当局からの主な指針及び助言
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]を提出	米国本社は、[redacted]を提出した。
EMA/CHMP（EU）		
2011年4月15日	希少疾病用医薬品指定を与える欧州委員会（EC）の決定	「細胞性免疫が低下し、リスクを有すると考えられる患者における CMV 感染症の予防」を効能・効果として希少疾病用医薬品に指定された。
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	CHMP は、[redacted]について合意した。
2018年1月08日	本薬の HSCT 患者に対する医薬品製造販売業許可（MA）を付与する EC の決定	本薬の希少疾病用医薬品としての MA の適応症は、同種 HSCT を受けた成人 CMV 抗体陽性レシピエント（R+）における CMV 再活性化及び感染症の予防であった。 2022年8月24日、EC は無期限に本薬の MA の更新を認める決定を下した。
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	米国本社は、[redacted]ことについて、CHMP の意見を求めた。 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、CHMP は、[redacted]であることに合意できるとした。
PMDA（日本）		
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	医薬品[redacted]相談	[redacted]に際して、以下の点について PMDA と相談した[1.13.2項]。 • [redacted] • [redacted] • [redacted]

CHMP=Committee for Human Medicinal Products; CMV=ヒトサイトメガロウイルス; EC=欧州委員会; EMA=欧州医薬品庁; EU=欧州連合; FDA=米国食品医薬品局; HSCT=造血幹細胞移植; MA=医薬品販売承認; NDA=新薬承認申請; PMC=post-marketing commitment; PMDA=医薬品医療機器総合機構

2.5.1.7　医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）遵守

本薬の製造販売承認申請に関わるすべての臨床試験は、必須文書の保管を含め、計画、実施及び解析に関して、現行の標準的な手法に従って実施した。すべての試験は、GCP に従い、試験実施時に適用されていたヒト被験者に対する倫理的な扱いを考慮して実施した。

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

本承認事項一部変更承認申請（以下、一変申請）に際して、新規の生物薬剤学試験は実施していない。また、初回製造販売承認申請（以下、初回申請）時に提出した2.7.1 項（[1.13.1.3 項] 2.7.1 項）から、更新すべき情報はない。海外第Ⅲ相試験（002試験）及び国内第Ⅲ相試験（042試験）におけるレテルモビルの血漿中濃度測定の報告書は、それぞれ治験総括報告書（[5.3.5.1: P002] 16.2.5.1 項及び[5.3.5.2: P042] 16.2.5.2 項）に含めた。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 臨床薬理試験の総括評価

レテルモビルの臨床薬理学的特徴は、初回製造販売承認申請（以下、初回申請）時に提出したデータにより評価済みであり、本承認事項一部変更承認申請（以下、一変申請）に際して、新規の臨床薬理試験は実施していない。腎移植患者におけるレテルモビルの薬物動態学的特徴は、海外第Ⅲ相試験（002試験）では母集団 PK 解析及び国内第Ⅲ相試験（042試験）ではノンコンパートメント解析により評価した[2.7.2.2.1.1 項] [2.7.2.3.1.1 項] [2.7.2.3.2.3 項]。レテルモビルの PK に対する内因性要因の評価については、母集団 PK 解析を通じて移植後の CrCl 及び体重の影響を検討した。また、日本人腎移植患者における曝露量をノンコンパートメント解析により評価し、人種差について検討した。外因性要因（薬物相互作用等）の評価については、特に国内の臓器移植患者に対して、CYP3A 基質であるエベロリムスの使用頻度が比較的高いことから、既存の PBPK モデルにより、レテルモビルとエベロリムスの薬物相互作用を検討した[2.7.2.3.3 項]。002試験について、曝露－反応解析により、レテルモビルの AUC と主要評価項目である移植後52週以内に CMV 感染症を発症した患者の割合の関係性を評価した。さらに、有害事象の発現割合（レテルモビル群で2%以上かつバルガンシクロビル群とのリスク差が1.4%以上）を曝露量（AUC）の四分位区分ごとに要約した[2.7.4.2.1.7 項]。042試験については、各四分位区分の例数が少ないことから、曝露量（AUC）の四分位区分ごとの有効性及び安全性の曝露－反応解析は実施しなかった。腎移植患者における臨床上意味のある変化をもたらさない曝露量の変動範囲は、初回申請時と同様の方法で設定した[2.7.2.1.3.2 項]。なお、本一変申請に際して、新規の非臨床 ADME 試験は実施していない[2.7.2.1.2 項]。

2.5.3.2 腎移植患者における PK

レテルモビルの薬物動態学的特徴は、健康被験者を対象とした第 I 相試験成績、及び HSCT 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（001試験）データを含む母集団 PK 解析により評価済みであり、これらの結果は[2.7.2.3.1 項]に簡潔に記載する。なお、これらの PK データに関する詳細な考察は、初回申請時に提出した2.7.2 項（[1.13.1.3 項] 2.7.2 項）に記載されている。

腎移植患者におけるレテルモビルの薬物動態学的特徴は、002試験では母集団 PK 解析、042試験ではノンコンパートメント解析により評価した。日本人腎移植患者における PK の評価に用いた042試験の PK データを[2.5.3.4 項]及び[2.7.2.3.2.3 項]に示す。

健康被験者及び腎移植患者（002及び042試験）の PK データを統合し、母集団 PK 解析を実施した。042試験の PK データを母集団 PK モデルの構築に含めたものの、日本人が多くを占めるアジア人の例数は限られており、002及び042試験を含めた試験間の変動が比較的大きい可能性があること、並びに腎移植患者の静脈内投与データが得られていない中でバイオアベイラビリティを推定していることから、これらの影響と分離してアジア人の影響を適切に評価することはできなかった。非日本人腎移植患者に対してレテルモビル480 mg を経口投与した際、定常状態における

AUC0-24のベイズ推定値の中央値は62,200 ng·hr/mL、その90%予測区間は28,900～145,000 ng·hr/mLであった[表 2.7.2-1]。この腎移植患者での曝露量は、日本人を含む全 HSCT 患者にレテルモビル480 mg を経口投与した際の曝露量［中央値：34,400 ng·hr/mL（90%予測区間：16,900～73,700 ng·hr/mL）］と比較して、約1.8倍と高かった[2.7.2.3.1 項]。

腎移植患者にレテルモビル480 mg を単独で経口投与した際のバイオアベイラビリティは、母集団 PK 解析により約60%と推定され、これは HSCT 患者で示されたバイオアベイラビリティ（35%）と比較して高かった。腎移植患者に対してレテルモビル240 mg をシクロスポリンと併用して経口投与した際のレテルモビルの曝露量は、レテルモビル480 mg を単独で経口投与した際の曝露量と同程度であった。なお、レテルモビル240 mg をシクロスポリンと併用して経口投与した際のバイオアベイラビリティは、クリアランスと明確に分離して正確に推定することはできなかった[2.7.2.2.1.1 項]。

002試験でレテルモビル注射剤の投与例数は限られており（3例）、投与期間も短かったため（平均投与期間1.7日）、腎移植患者にレテルモビル480 mg を静脈内投与した際の AUC のベイズ推定値が算出可能な PK データは得られていない[2.7.4.1.2.2 項]。そのため、腎移植患者に対してレテルモビル480 mg を静脈内投与した際の AUC については予測値を算出し、臨床上意味のある変化をもたらさない曝露量の変動範囲の設定に用いた[2.7.2.1.3.2 項]。

腎臓以外の臓器移植患者を対象とした臨床試験は実施していないため、他の臓器（肝臓を含む）移植患者におけるレテルモビルの PK データは得られていない。レテルモビルの消失に対する肝臓の寄与は大きく、肝機能が安定（肝酵素に基づいて肝機能正常～軽度肝機能障害へ分類）した腎移植患者におけるレテルモビルの PK は、健康被験者と同様であった[2.7.2.3.2.3 項]。したがって、移植後の生理学的パラメータに意味のある変化がみられなければ、他の臓器移植患者におけるレテルモビルの PK は、腎移植患者と同様と予想される。肝機能は、肝移植後に一時的に低下する可能性がある[2.7.2.3.1.1 項]。初回申請時に実施した肝機能障害試験の結果から、中等度及び重度の肝機能障害者におけるレテルモビルの AUC は、肝機能正常者と比較して、それぞれ約1.6倍及び3.8倍高値を示した。中等度肝機能障害者で認められたレテルモビルの曝露量の変化は、臨床的に意味はないと考えられたが、一方で重度肝障害患者へのレテルモビルの投与は推奨されない。したがって、肝移植患者では、重度の肝機能障害を有する場合にレテルモビルの血漿中濃度が上昇するおそれがあるため、肝機能を考慮してレテルモビルの開始時期を決定することが推奨される。

2.5.3.3 腎移植患者及びその他の臓器移植患者におけるレテルモビルの用量選択並びに臨床上意味のある変化をもたらさない曝露量の変動範囲

腎移植患者に対してレテルモビルを経口及び静脈内投与する際の申請用法・用量は480 mg を1日1回であり、シクロスポリンと併用投与する場合には240 mg を1日1回に減量する。この用法・用量は、腎移植患者を対象とした第Ⅲ相（002及び042）試験で用いられており、また HSCT 患者に

対する予防投与の用法・用量として国内外で承認されている。002試験における曝露－反応解析により、非日本人腎移植患者でのレテルモビルの曝露量を四分位で分けた区分間の有効性評価項目に、曝露量依存的な変化は示されなかった[2.7.2.1.3.1 項]。さらに、002試験における曝露量の四分位区分ごとの有害事象（レテルモビル群で2%以上かつバルガンシクロビル群とのリスク差が1.4%以上）に関して、AUC の増加に伴い、有害事象の発現割合が上昇する傾向は示されなかった[2.7.4.2.1.7 項]。

[2.5.3.2 項]に記載したとおり、腎移植患者にレテルモビル480 mg を静脈内投与した際の PK の実測データは得られていない。そのため、非日本人腎移植患者にレテルモビル480 mg を静脈内投与した際の定常状態における AUC を計算した結果、予測値は104,000 ng·hr/mL であった[2.7.2.1.3.2 項]。また、日本人の腎移植患者と健康被験者で PK が類似していたことを踏まえると[2.7.2.3.2.3 項]、日本人腎移植患者に対してレテルモビルを静脈内投与した際の曝露量は、日本人健康被験者に静脈内投与した際の曝露量と同程度と考えられる。レテルモビルを静脈内投与した際のこれらの曝露量は、既に安全性及び忍容性が確認されている HSCT 患者での静脈内投与時の曝露量と同程度である。したがって、これまでの臨床経験及び PK データ[2.7.2.3.1 項]より、腎移植患者に対するレテルモビルの経口及び静脈内投与のいずれの投与経路も支持される。

また、母集団 PK 解析により、002試験における非日本人腎移植患者に対してレテルモビル240 mg をシクロスポリンと併用して経口投与した際の曝露量のベイズ推定値を踏まえると[2.7.2.3.1.1 項]、現行のシクロスポリン併用時のレテルモビル240 mg への減量は腎移植患者に対しても支持されるものであった。042試験で、レテルモビルとシクロスポリンの併用例の報告はなかったものの、002試験で得られた PK データを考慮すると、日本人においても、現行のシクロスポリン併用時のレテルモビルの減量を否定するものではなかった。

日本人腎移植患者にレテルモビル480 mg を経口投与した際の曝露量は、非日本人腎移植患者と比較して高かったが[2.7.2.3.2.3 項]、042試験でレテルモビルを投与した日本人腎移植患者では、バルガンシクロビル等の他の薬剤を投与した際にみられる骨髄抑制に関連する有害事象を含め、安全性上の懸念は特段認められなかった[2.7.4.2 項]。また、臓器移植患者の CMV に対する治療環境が国内外で類似していることも踏まえると[2.5.1.4 項]、日本人腎移植患者に対しても、非日本人腎移植患者と同じレテルモビルの用法・用量が適用可能と考えられる。

[2.5.3.2 項]に記載したとおり、他の臓器移植患者におけるレテルモビルの PK は、腎移植患者と同様と予想される。したがって、移植後の生理学的パラメータに意味のある変化（重度の肝機能障害等）がみられない限り、その他の臓器移植患者に対しても、腎移植患者と同じレテルモビルの用法・用量が適用可能と考えられる。[2.5.3.2 項]に、肝移植患者におけるレテルモビルの使用上の注意を記載する。

腎移植患者における臨床上意味のある変化をもたらさない曝露量の変動範囲（0.5, 3.0）は、初回申請時に HSCT 患者に対して用いた方法と同様の方法で設定した。この曝露量の変動範囲は、母集団 PK 解析より得られた非日本人腎移植患者に対してレテルモビル480 mg を投与した際の

AUC のベイズ推定値に基づいている。腎移植患者で評価した内因性要因の影響（アジア人又は042試験における日本人の影響を含む）は、[2.5.3.4 項]に記載したとおり、この範囲内であり、臨床的に意味はないと考えられた。

[2.5.3.2 項]に記載したとおり、他の臓器移植患者におけるレテルモビルの PK は、腎移植患者と同様と予想される。したがって、腎移植患者の臨床上意味のある変化をもたらさない曝露量の変動範囲は、他の臓器移植患者にも適用可能と考えられる。また、この曝露量の変動範囲は HSCT 患者と同じであることから、HSCT の初回申請時に含めたレテルモビルの外因性要因（薬物相互作用）及びその他の内因性要因の評価結果は、臓器移植患者でも同様と考えられる。

この曝露量の変動範囲の下限は、非日本人腎移植患者を対象とした002試験における有効性の曝露－反応解析で、本患者集団における CMV 感染症の発症に及ぼすレテルモビルの曝露量依存的な関係が認められなかった結果をもとに設定した[2.7.2.1.3.1 項]。レテルモビル480 mg を経口投与した際の AUC のベイズ推定値の中央値は62,200 ng·hr/mL、また90%予測区間の下限は28,900 ng·hr/mL であった。90%予測区間の下限を、有効性を示す曝露量範囲の下限の指標として用いて AUC の中央値に対する比をとると、この下限に対して約2倍のマージンを有することより、臨床上意味のある変化をもたらさない曝露量の変動範囲の下限を0.5に設定した。

また、この曝露量の変動範囲の上限の設定に際して、曝露量（AUC）と有害事象の発現割合の関連を検討した。非日本人腎移植患者において、レテルモビルを経口投与した際の有害事象の発現割合に、AUC との明らかな関係はみられなかった[2.7.4.2.1.7 項]。なお、腎移植患者にレテルモビル480 mg を静脈内投与した際の AUC のベイズ推定値が算出可能な PK データは得られていない。したがって、経口投与時の曝露量のベイズ推定値及びバイオアベイラビリティの母集団推定値を用いて、レテルモビル480 mg を静脈内投与した際の定常状態における AUC を計算した結果、予測値は104,000 ng·hr/mL であった[2.7.2.1.3.2 項]。また、レテルモビルの曝露量は、腎移植患者と健康被験者で同程度であった[2.7.2.3.2.3 項]。これらのことから、臨床上意味のある変化をもたらさない曝露量の変動範囲の上限は、第 I 相試験で得られたレテルモビルを静脈内投与及び経口投与した際の最大曝露量（AUC、静脈内投与：282,000 ng·hr/mL、経口投与：328,000 ng·hr/mL）、並びに腎移植患者にレテルモビル480 mg を静脈内投与した際の曝露量の予測値を含む、非日本人と日本人の全臨床投与経験を用いて設定した[表 2.7.2-3]。第 I 相試験で得られた AUC を、曝露量の変動範囲の上限の指標として用いて腎移植患者にレテルモビル480 mg を静脈内投与した際の AUC の予測値に対する比をとると、この上限に対して約3倍の安全域が得られた。以上より、臨床上意味のある変化をもたらさない曝露量の変動範囲の上限を3.0と設定した。より詳細な考察は、[2.7.2.1.3.2 項]に示す。

2.5.3.4 内因性要因の評価

母集団 PK 解析を通じて評価した腎移植患者における共変量（内因性要因）は、移植後の CrCl 及び体重であった。また、ノンコンパートメント解析により日本人腎移植患者における曝露量を

評価し、人種差について検討した[2.7.2.3.2 項]。

腎機能が安定したと考えられる移植後4週目の CrCl に基づき、腎機能障害がレテルモビルの PK に及ぼす影響を評価した。軽度（CrCl が60 mL/min 以上90 mL/min 未満）、中等度（CrCl が30 mL/min 以上60 mL/min 未満）及び重度（CrCl が15 mL/min 以上30 mL/min 未満）の腎機能障害を有する腎移植患者におけるレテルモビルの AUC は、CrCl が90 mL/min 以上である腎移植患者と比較して、それぞれ約1.1、1.3及び1.4倍高値を示した。なお、CrCl が10 mL/min 以下又は血液透析を必要とする腎移植患者への推奨用量設定に関する十分なデータは得られていない。

レテルモビルの AUC は、体重が80 kg 以下の腎移植患者と比較して、80 kg 超の腎移植患者で約26%低かった。

腎移植患者において、レテルモビルの曝露量に対する移植後の CrCl に基づく軽度、中等度及び重度腎機能障害並びに体重の影響は、臨床上意味のある変化をもたらさない曝露量の変動範囲内であったため、臨床的に意味はないと考えられた[2.7.2.3.2 項]。

年齢及び性別は、レテルモビルの PK に影響を及ぼさないことが初回申請時に明らかになっていたため（[1.13.1.3 項] 2.7.2.3.2 項）、腎移植患者を対象とした母集団 PK 解析では、これらの因子について正式な検討は実施していない。しかしながら、AUC のベイズ推定値を用いて年齢及び性別の影響を探索的に検討した結果、臨床的に意味はないことが示唆された。

ノンコンパートメント解析により、日本人腎移植患者に対してレテルモビル480 mg を経口投与した際の定常状態における AUC0-24の幾何平均（幾何平均に基づく変動係数%）は、156,000 ng·hr/mL（47.3%）であった[表 2.7.2-4]。日本人腎移植患者にレテルモビル480 mg を経口投与した際の曝露量は、非日本人腎移植患者と比較して高かったが[2.7.2.3.2.3 項]、042試験でレテルモビルを投与した日本人腎移植患者における安全性上の懸念は特段認められなかった[2.7.4.2 項]。さらには、日本人腎移植患者の曝露量は臨床上意味のある変化をもたらさない曝露量の変動範囲内であったことも踏まえると、日本人腎移植患者でも非日本人腎移植患者と同一の用法・用量を適用することは可能と考えられた。また、レテルモビルの曝露量は、腎移植患者と健康被験者で同程度であった[2.7.2.3.2.3 項]。したがって、日本人腎移植患者におけるレテルモビルの曝露量は非日本人腎移植患者と比較して高かったが、初回申請時に健康被験者の PK で評価したように主要な要因として体重差の影響が考えられ、また OATP1B1及び UGT1A1の遺伝子変異の影響も否定できないものの、詳細は不明である（[1.13.1.3 項] 2.7.2.3.1.1.3 項）。

2.5.3.5　外因性要因の評価

レテルモビルの薬物相互作用の可能性については、初回申請時に評価済みである。本一変申請に際して、新規の薬物相互作用試験は実施していない。また、002試験で使用された併用薬を確認した結果、新たな薬物相互作用は特定されなかった[2.7.2.3.3 項]。腎移植患者にレテルモビル480 mg を経口投与した際の曝露量は、初回申請時にレテルモビルの in vitro での薬物相互作用の

可能性の検討に用いた曝露量と同程度であった[2.7.2.1.2 項]。042試験で使用された併用薬を確認した結果、レテルモビルの PK に対して影響を及ぼす新たな薬剤は特定されなかった。一方、レテルモビルを併用した際に影響を受ける可能性のある薬剤については、以下に示すとおりである。042試験の日本人腎移植患者で多く使用された免疫抑制薬は、タクロリムス、エベロリムス及びミコフェノール酸モフェチルであった[2.7.2.3.3 項]。なお、042試験でレテルモビルとシクロスポリンの併用例の報告はなかったものの、臓器移植患者では併用される可能性がある。CYP3A 基質であるエベロリムスは mTOR の選択的阻害薬であり、臓器拒絶反応の予防に対して承認されている。特に国内では、海外と比較して臓器移植における維持免疫抑制薬として使用される頻度が高く、042試験でも50%の腎移植患者で併用された。なお、002試験でのエベロリムスの使用割合は7%と低かった。

レテルモビルは in vivo で中程度の CYP3A 阻害薬に分類されるため、エベロリムスの代謝を阻害する可能性がある。既存の PBPK モデルにより、レテルモビルとエベロリムスの薬物相互作用の可能性を評価した結果、レテルモビルはエベロリムスの AUC を2.5倍に増加させることが示唆され、初回申請時に示したミダゾラムとの薬物相互作用試験の結果（曝露量の中程度の増加）と矛盾するものではなかった。

国内におけるエベロリムスの使用頻度を考慮すると、レテルモビルとの併用時及び中止時には、エベロリムスの血中濃度を頻繁にモニタリングし、エベロリムスの用量を調節することが推奨される。このレテルモビルとエベロリムスの薬物相互作用の可能性を添付文書に追記するため、レテルモビルの併用注意の項を更新した。また、レテルモビルをシクロスポリンと併用した場合は、CYP3A 基質に対する複合的な阻害作用が強力な CYP3A 阻害薬と同程度になる可能性がある。レテルモビル、シクロスポリン及びエベロリムスを併用する場合は、CYP3A 基質であるエベロリムスの添付文書の提供情報のうち、強力な CYP3A 阻害薬に分類される薬剤と併用する際の注意喚起を参照することが推奨される。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性評価及び統計解析方法

レテモビルの CMV 感染症の発症抑制に対する有効性は、腎移植患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（002試験）及び国内第Ⅲ相試験（042試験）で評価した。002試験及び042試験の有効性評価項目、統計解析方法及び目標被験者数については、[2.7.3.1.2 項]に示した。また、各試験の治験実施計画書及び sSAP にも記載されている（[5.3.5.1: P002] [5.3.5.2: P042] 16.1.1、16.1.9 項）。

002試験及び042試験の有効性の主要解析集団は以下の条件を満たす FAS を対象とした。

- 治験薬の投与を1回以上受けた
- 被験者が D+/R−（002試験）、あるいは D+/R−、D+/R+又は D−/R+（042試験）
- 投与開始1日目に中央検査で CMV DNA が検出されていない

主な欠測値の取扱い方法は OF 法であり、欠測値（非完了例）は非無効例として扱った。

2.5.4.2 被験者背景

002試験

002試験は、非日本人を対象とした海外試験であり、CMV 抗体陽性ドナー（D+）から腎移植を受けた CMV 抗体陰性の成人レシピエント（R−）が組み入れられた。全体として、被験者背景は、レテルモビル群とバルガンシクロビル群で同様であり、両投与群間で臨床的に意味のある違いはなかった。被験者は、男性が多く（試験全体で71.6%、以下同様）、主に白人（84.2%）であった。年齢の中央値（範囲）は51歳（18～82歳）であった。主な原疾患は先天性嚢胞性腎疾患（17.3%）、高血圧（16.1%）及び糖尿病又は糖尿病性腎症（14.4%）であった。献腎移植が59.9%であった。被験者の46.2% が、導入時に強力な細胞溶解作用を有する抗リンパ球免疫療法（抗胸腺細胞グロブリン、アレムツズマブ、又は muromonab-CD3の使用）を実施した[表 2.7.4-7]。レテルモビル群の曝露期間の中央値（範囲）は195日（1～237日）でバルガンシクロビル群［曝露期間の中央値（範囲）189日（1～225日）］よりも長かった[2.7.4.1.2.2 項]。

042試験

042試験は、日本人を対象とした国内試験であり、ドナー（D）又はレシピエント（R）いずれかの CMV 抗体が陽性（D+/R−、D+/R+又は D−/R+）の成人腎移植患者が組み入れられた。全例が日本人であり、主に男性（72.7%）であった。年齢の中央値（範囲）は47歳（25～70歳）であった。主な原疾患は糖尿病性腎症（22.7%）、IgA 腎症（18.2%）並びに先天性嚢胞性腎疾患及び腎硬化症（各13.6%）であった。002試験とは異なり、被験者全例が生体腎移植であり、002試験で規定した強力な細胞溶解作用を有する抗リンパ球免疫療法を実施した被験者はいなかった[表 2.7.4-8]。レテルモビル群の曝露期間の中央値（範囲）は195日（3～200日）であった[2.7.4.1.2.2 項]。

2.5.4.3 腎移植患者における有効性の結果

2.5.4.3.1 有効性主要評価項目

2.5.4.3.1.1 移植後52週以内の中央判定による CMV 感染症

002試験

002試験の FAS における移植後52週以内に中央判定による CMV 感染症を発症した被験者の割合は、レテルモビルで10.4%、バルガンシクロビルで11.8%であり、群間差（レテルモビルーバルガンシクロビル）の両側95%信頼区間の上限は、事前に規定した非劣性基準（10%以下）を満たし、レテルモビルのバルガンシクロビルに対する非劣性が示された[表 2.5-4]。

移植後52週以内に治験担当医師が CMV 感染症として報告した被験者の割合は、レテルモビル群で17.3%、バルガンシクロビル群で17.2%であり、群間差（95%信頼区間）は0.1（-6.1, 6.3）と、主要解析の結果と一貫していた[付録 2.7.3-4]。

表 2.5-4 移植後 52 週以内に中央判定による CMV 感染症を発症した被験者の割合（OF 法、FAS）（002 試験）

Analysis of Proportion of Participants With CMV Disease Through Week 52 Post-Transplant (OF Approach, Full Analysis Set Population)

Parameter	LET Arm (N=289) n (%)	VGCV Arm (N=297) n (%)
Failures	**30 (10.4)**	**35 (11.8)**
CMV Disease[a] Through Week 52	30 (10.4)	35 (11.8)
CMV Syndrome	24 (8.3)	34 (11.4)
CMV End-organ Disease	6 (2.1)	1 (0.3)
Stratum-adjusted Treatment Difference (LET Arm-VGCV Arm)[b]		
Difference (95% CI)	-1.4 (-6.5, 3.8)	
Conclusion[c]	Non-inferior	

Approach to handling missing values: Observed failure (OF) approach. With OF approach, participants who discontinue prematurely from the study for any reason are not considered failures.

[a] CMV disease cases confirmed by an independent adjudication committee.

[b] The 95% CIs for the treatment differences in percent response were calculated using stratum-adjusted Mantel-Haenszel method with the difference weighted by the harmonic mean of sample size per arm for each stratum (use/non-use of highly cytolytic, anti-lymphocyte immunotherapy during induction).

[c] LET is concluded non-inferior to VGCV if the upper bound of the two-sided 95% CI for difference in proportion of participants with adjudicated CMV disease (LET – VGCV) is no higher than 10%. LET is concluded superior to VGCV if the upper bound of the two-sided 95% CI for difference in proportion of participants with adjudicated CMV disease (LET – VGCV) is less than 0.

Note: LET is given concomitantly with acyclovir. VGCV is given concomitantly with a placebo to acyclovir.

Source: [P002MK8228: adam-adsl; adeff]

042試験

042試験の FAS における移植後52週以内に中央判定による CMV 感染症を発症した被験者は2例（9.5%）であった[表 2.5-5]。

D+/R−の部分集団では、移植後52週以内に中央判定による CMV 感染症を発症した被験者の割合は16.7%であり、D+/R−の腎移植患者を対象とした002試験でのレテルモビル群（10.4%）と同程度であった。R+（D+/R+又は D−/R+）の部分集団では、移植後52週以内に中央判定による CMV 感染症は認められなかった。

表 2.5-5 移植後 52 週以内に中央判定による CMV 感染症を発症した被験者の割合（OF 法、FAS）（042 試験）

	Letermovir Total (N=21)		Letermovir D+/R- (N=12)		Letermovir R+ (N=9)	
	n (%)	95% CI[a]	n (%)	95% CI[a]	n (%)	95% CI[a]
Failures	**2 (9.5)**	**(1.2, 30.4)**	**2 (16.7)**	**(2.1, 48.4)**	**0 (0.0)**	**(0.0, 33.6)**
CMV Disease[b] Through Week 52 Post-transplant	2 (9.5)	(1.2, 30.4)	2 (16.7)	(2.1, 48.4)	0 (0.0)	(0.0, 33.6)
CMV Syndrome	2 (9.5)	(1.2, 30.4)	2 (16.7)	(2.1, 48.4)	0 (0.0)	(0.0, 33.6)
CMV End-organ Disease	0 (0.0)	(0.0, 16.1)	0 (0.0)	(0.0, 26.5)	0 (0.0)	(0.0, 33.6)

Approach to handling missing values: Observed failure (OF) approach. With OF approach, participants who discontinue prematurely from the study for any reason are not considered failures.

[a] Exact binomial method proposed by Clopper and Pearson method.

[b] CMV disease cases confirmed by an independent adjudication committee.

Letermovir Total includes all serostatus (D+/R-, D+/R+ and D-/R+); Letermovir R+ includes D+/R+ and D-/R+.

Source:[表2.7.3-8]

2.5.4.3.2 有効性副次評価項目及び探索的評価項目

2.5.4.3.2.1 移植後28週以内の中央判定による CMV 感染症

002試験

002試験では、移植後28週以内に中央判定による CMV 感染症を発症した被験者は、バルガンシクロビル群で5例であったが、レテルモビル群では認められなかった[表2.7.3-4]。

042試験

042試験では、移植後28週以内に中央判定による CMV 感染症を発症した被験者はいなかった[2.7.3.2.2.1.1 項]。

2.5.4.3.2.2 定量可能な CMV DNA 血症

002試験

002試験では、移植後28週及び52週以内に定量可能な CMV DNA 血症（中央検査機関で測定）がみられた被験者の割合は、いずれの期間もバルガンシクロビル群（移植後28週：8.8%、 移植後52週：37.7%、以下同順）と比較してレテルモビル群（2.1%、31.8%）で低かった[表2.7.3-5] [表2.7.3-

6]。

042試験

042試験では、定量可能な CMV DNA 血症（中央検査機関で測定）は、移植後28週以内に1例（4.8%）、移植後52週以内に5例（23.8%）にみられた[表2.7.3-10] [表2.7.3-11]。

D+/R−の部分集団での定量可能な CMV DNA 血症（中央検査機関で測定）がみられた被験者の割合は、移植後28週以内が8.3%、移植後52週以内が41.7%であった[表2.7.3-10] [表2.7.3-11]。042試験では評価例数が限定的であるため1例の寄与が大きいものの、傾向としては002試験のレテルモビル群と大きく変わらなかった。R+（D+/R+又は D−/R+）の部分集団では定量可能な CMV DNA 血症（中央検査機関で測定）は認められなかった。

2.5.4.3.2.3 移植後52週以内に中央判定による CMV 感染症がみられるまでの期間

002試験

002試験の FAS において移植後52週以内に中央判定による CMV 感染症がみられるまでの期間は、両投与群で同程度であった[図 2.7.3-1]。

2.5.4.3.2.4 移植後52週までの耐性変異

002試験

レテルモビル群では、検証された測定限界を超える、レテルモビルに対する既知の耐性変異に関連したアミノ酸置換を有する被験者は認められなかった。一方、バルガンシクロビル群では、検証された測定限界値を超える、バルガンシクロビルに対する既知の耐性変異に関連したアミノ酸置換を有する被験者の割合は12.1%であった[表2.7.3-7]。

042試験

検証された測定限界を超える、レテルモビルに対する既知の耐性変異に関連したアミノ酸置換を有する被験者は認められなかった[2.7.3.2.2.2.1 項]。

2.5.4.3.3 部分集団における解析

002試験

移植後52週以内に中央判定による CMV 感染症を発症した被験者の割合の群間差は、性別（男性／女性）、年齢（65歳未満／以上）、人種（白人／非白人／不明）、地域（米国／米国以外）、及び事前に規定した導入療法（使用／未使用）の部分集団間でいずれも同程度であった[表 2.7.3-3]。

2.5.4.4 日本人臓器移植患者での有効性

日本人腎移植患者での有効性

042試験における評価例数が限定的であるため、解釈には注意が必要であるが、日本人腎移植患者を対象とした042試験での D+/R−の部分集団と、D+/R−の非日本人腎移植患者を対象とした002試験の結果を比較した。移植後28週並びに52週以内の中央判定による CMV 感染症を発症した被験者の割合及び定量可能な CMV DNA 血症（中央検査機関で測定）がみられた被験者の割合は、002試験のレテルモビル群と042試験の D+/R−の部分集団とで大きく異なるものではなかった。また、移植後28週及び52週以内に定量可能な CMV DNA 血症（中央検査機関で測定）がみられた被験者の割合においても042試験の D+/R−の部分集団の結果は、002試験のレテルモビル群と同様の傾向を示したことから、日本人腎移植患者においても、002試験と同様の有効性が示唆された。

また、042試験の結果から、R+（D+/R+又は D−/R+）の被験者では、CMV に関連する事象は認められなかったことから、D+/R−及び R+のいずれの集団においても、レテルモビルは効果を示すと考えられた。

日本人臓器移植患者での有効性

レテルモビルの標的は哺乳類には存在しないウイルスターミナーゼ複合体であり、CMV DNA の成熟及び一単位長のゲノムのパッケージングを阻害する。このように、本薬は移植臓器そのものではなく、ウイルスに対して作用すること、移植後の生理学的パラメータに意味のある変化がみられなければ、他の臓器移植患者のレテルモビルの PK は、腎移植患者と同様と予想されること[2.5.3.2 項]、正常な動物での結果であるものの、レテルモビルが脳及び脊髄以外の様々な器官及び組織に、速やかにかつ広く分布したこと（[1.13.1.3項] 2.6.4.4.1 項）などから、本薬は移植される臓器の種別を問わず有効である可能性がある。

臓器移植での CMV を含む感染リスクは、移植される臓器によって異なると言われており、免疫抑制剤の目標血中濃度も臓器ごとに設定されているものの、使用される免疫抑制剤の種類や感染症対策は類似している。実際に、バルガンシクロビルを始め、他の抗ウイルス薬や抗菌薬も、移植臓器によって推奨される予防投与の期間や効能の有無は異なるものの、ガイドライン等で推奨される投与量は臓器によって異なることはない[5.4: 0832LB] [5.4: 085JL7] [5.4: 504] [5.4: 509]。

レテルモビルは同種 HSCT 患者での効果が確認されており、002試験では CMV 感染リスクの比較的高い D+/R−の腎移植患者で有効性を示し、また強力なリスク因子となりうる導入時免疫療法の使用の有無にかかわらず効果を示した。このように、腎移植と HSCT という異なる二種類の患者集団で同一用量による有効性を示すことができたことから、他の臓器移植患者においても有効性が十分に期待できる。042試験の結果から日本人腎移植患者における CMV 感染症の発症抑制に対するレテルモビルの有効性が期待されることから、日本人臓器移植患者においても CMV 感染症の発症抑制に対するレテルモビルの有効性が期待できると考えた。

さらに、本薬は一変申請時点では、いずれの国においても臓器移植での適応は得られていないが、臓器移植患者に予防的に投与した複数の報告がある。腎、肝臓及び肝腎同時移植の計26例のバルガンシクロビルからレテルモビルに切り替えた症例とバルガンシクロビルのみを投与された

マッチドコントロールとの比較では、レテルモビルに切り替えた症例とバルガンシクロビル投与を継続した症例とでブレイクスルーCMV 感染の頻度に差はなかった[5.4: 514]。また、肺移植患者及び心移植患者を対象にバルガンシクロビルからの切替えでレテルモビルを予防投与した報告では、本薬の対象となる一次予防例の症例（2例[5.4: 516]又は26例[5.4: 515]）において、レテルモビルの投与中に抗 CMV 薬の投与が必要になるブレイクスルー感染は認められなかった。また、別の報告でもバルガンシクロビルからの切替えでレテルモビルを投与した一次予防の肺移植患者9例において、抗 CMV 薬の投与が必要になるブレイクスルー感染は服薬コンプライアンス不良の1例を除き認められなかった[5.4: 513]。バルガンシクロビルから切り替えた心臓移植患者17例では、レテルモビルの投与期間中に抗 CMV 薬の投与が必要になるブレイクスルー感染が認められた症例はレテルモビル休薬中の1例のみであり、低レベルの CMV 血症は2例に認められた[5.4: 517]。腎移植を含め肝臓、肺、心臓等の臓器移植患者において、レテルモビルを予防的に投与したこれらの報告はいずれも移植直後からの使用ではなく副作用あるいは耐性変異によるバルガンシクロビルからの切替え例であるものの、レテルモビルの一次予防での有効性が示唆された。

2.5.4.5　有効性の結論

成人腎移植患者に対してレテルモビルの予防投与を移植後7日以内に開始し、移植後28週（約200日）まで投与した結果、以下の結論が得られた。

- D+/R−の非日本人成人腎移植患者において、移植後52週以内の CMV 感染症の発症抑制においてレテルモビルはバルガンシクロビルに対して非劣性であることが示された。
- D+R−の日本人成人腎移植患者において、CMV 感染及び感染症の発症抑制における有効性が示唆された。
- D+/R−及び R+のいずれの集団においても、レテルモビルは効果を示すと考えられた。

これらの結果及び本薬の作用機序並びに他の臓器移植患者のレテルモビルの PK は腎移植患者と同様と予想されることから、日本人臓器移植患者において、腎移植患者と同様の本薬の有効性を示すことが示唆された。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性の評価方法

本申請では2つの第Ⅲ相試験［CMV 抗体陽性ドナーから移植を受けた CMV 抗体陰性（D+/R−）の成人腎移植患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（002試験）及び日本人 D+又は R+の成人腎移植患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（042試験）］に基づきレテルモビルの安全性及び忍容性を評価した。

002試験及び042試験における安全性の解析は、割付け後に治験薬の投与を1回以上受けたすべての被験者からなる APaT 集団を対象とした。探索的評価項目に含まれる健康アウトカムの解析は FAS を対象とした。

002試験及び042試験では、いずれも腎移植後7日以内に治験薬の投与を開始し、投与開始から28週まで投与を継続した。投与終了後は52週まで追跡調査を実施した。すべての有害事象及び重篤な有害事象は、割付け以降治験薬最終投与後14日まで収集した（治療期）。また、重篤な副作用については、治療期として規定した期間外であっても収集することとした。本項では主に治療期の有害事象及び試験期間中の重篤な副作用をもとにレテルモビルの安全性について評価した。各試験の安全評価項目、統計解析計画及び統計手法は、治験実施計画書及び sSAP（[5.3.5.1: P002] 16.1.1、16.1.9 項、[5.3.5.2: P042] 16.1.1、16.1.9 項）に記載した。

002試験における死亡、重篤な副作用及び投与中止に至った有害事象、042試験における重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象に関する叙述はそれぞれ治験総括報告書（[5.3.5.1: P002] 16.2.7.2 項、[5.3.5.2: P042] 16.2.7.2 項）に示す。また、002試験のレテルモビル群で発現した重篤な副作用の簡潔な叙述を[付録 2.7.6.2-3]に示す。

2.5.5.2 安全性の結果

2.5.5.2.1 全般的な曝露状況

<u>002試験</u>

601例の被験者が組み入れられ、そのほとんどがレテルモビル（97.0%）又はバルガンシクロビル（99.0%）を1回以上投与された[表 2.7.4-2]。28週までの投与を完了した被験者の割合は、レテルモビル群（81.7%）でバルガンシクロビル群（74.7%）と比較して高かった[2.7.4.1.2.1 項]。経口投与でのレテルモビル群の平均曝露期間は176.2日でバルガンシクロビル群の160.6日よりも長かった[2.7.4.1.2.2 項]。投与遵守率が90%未満の被験者の割合は、レテルモビル群（1.4%）でバルガンシクロビル群（22.6%）と比較して低かった[付録 2.7.4-1]。

<u>042試験</u>

組み入れられた22例の被験者全例が1回以上の治験薬投与を受け、77.3%（17例）の被験者が28

週までの投与を完了した[表 2.7.4-3]。投与遵守率は全例が90%以上であった[付録 2.7.4-2]。

2.5.5.2.2 有害事象の要約

002試験

有害事象の発現割合は、レテルモビル群とバルガンシクロビル群でいずれも90%超と同程度であった。一方、副作用及び重篤な副作用、並びに治験薬の投与中止に至った有害事象及び副作用の発現割合は、レテルモビル群でバルガンシクロビル群と比較して低かった[表 2.5-6]。

表 2.5-6 有害事象の要約（治療期）（APaT 集団）（002 試験）

Analysis of Adverse Event Summary
Treatment Phase
(All Participants as Treated)

	LET Arm		VGCV Arm		Difference in % vs VGCV Arm
	n	(%)	n	(%)	Estimate (95% CI)[a]
Participants in population	292		297		
with one or more adverse events	271	(92.8)	276	(92.9)	-0.1 (-4.4, 4.2)
with no adverse event	21	(7.2)	21	(7.1)	0.1 (-4.2, 4.4)
with drug-related[b] adverse events	58	(19.9)	104	(35.0)	-15.2 (-22.2, -8.0)
with serious adverse events	106	(36.3)	113	(38.0)	-1.7 (-9.5, 6.1)
with serious drug-related adverse events	4	(1.4)	15	(5.1)	-3.7 (-7.0, -0.9)
who died	2	(0.7)	1	(0.3)	0.3 (-1.3, 2.2)
discontinued drug due to an adverse event	12	(4.1)	40	(13.5)	-9.4 (-14.1, -4.9)
discontinued drug due to a drug-related adverse event	8	(2.7)	26	(8.8)	-6.0 (-10.1, -2.4)
discontinued drug due to a serious adverse event	6	(2.1)	14	(4.7)	-2.7 (-5.9, 0.3)
discontinued drug due to a serious drug-related adverse event	2	(0.7)	7	(2.4)	-1.7 (-4.2, 0.4)

[a] Based on Miettinen & Nurminen method.
[b] Determined by the investigator to be related to the drug.
Estimated differences and confidence intervals are provided in accordance with the statistical analysis plan.
Note: LET is given concomitantly with acyclovir. VGCV is given concomitantly with a placebo to acyclovir.

Source: [P002MK8228: adam-adsl; adae]

042試験

有害事象の発現割合は90.9%、副作用及び重篤な有害事象の発現割合はそれぞれ18.2%及び31.8%であり、002試験のレテルモビル群と同程度であった。治験薬の投与中止に至った有害事象及び副作用の発現割合はそれぞれ13.6%及び4.5%であった。重篤な副作用及び死亡例はなかった[表 2.5-7]。

表 2.5-7 有害事象の要約（治療期）（APaT 集団）（042 試験）

Adverse Event Summary
Treatment Phase
(All Participants as Treated) (P042)

	Letermovir	
	n	(%)
Participants in population	22	
with one or more adverse events	20	(90.9)
with no adverse event	2	(9.1)
with drug-related[a] adverse events	4	(18.2)
with serious adverse events	7	(31.8)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)
who died	0	(0.0)
discontinued drug due to an adverse event	3	(13.6)
discontinued drug due to a drug-related adverse event	1	(4.5)
discontinued drug due to a serious adverse event	2	(9.1)
discontinued drug due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)
[a] Determined by the investigator to be related to the drug.		

Source: [P042MK8228: adam-adsl; adae]

2.5.5.2.2.1 主な有害事象

002試験

レテルモビル群で発現割合が10%以上であった有害事象は、下痢（レテルモビル群：31.5%、バルガンシクロビル群：28.6%、以下同順）、振戦（18.2%、17.5%）、尿路感染（14.0%、14.1%）、末梢性浮腫（13.4%、12.8%）、低マグネシウム血症（12.7%、13.1%）、白血球減少症（11.3%、37.0%）、高血圧（11.3%、12.1%）、血中クレアチニン増加（10.3%、13.8%）及び低リン血症（10.3%、11.8%）であった[表 2.7.4-11]。有害事象の発現割合は、全般的にレテルモビル群とバルガンシクロビル群で同程度であったが、白血球減少症及び好中球減少症については、レテルモビル群でバルガンシクロビル群と比較して低かった[表 2.7.4-11]。

副作用の発現割合は、レテルモビル群（19.9%）でバルガンシクロビル群（35.0%）と比較して低かった。これは主に白血球減少症（レテルモビル群：6.8%、バルガンシクロビル群：22.9%、以下同順）及び好中球減少症（2.1%、8.1%）がレテルモビル群でバルガンシクロビル群と比較して低かったためであった[表 2.7.4-13]。

治療期における最大程度別の有害事象の発現割合は、いずれもレテルモビル群とバルガンシクロビル群で同程度であったが、白血球減少症及び好中球減少症では、中等度又は重度の事象の発現割合は、レテルモビル群でバルガンシクロビル群と比較して低かった[2.7.4.2.1.1.3 項]。

042試験

発現割合が10%以上であった有害事象は、口内炎（18.2%、4例）、下痢、尿路感染、好中球数減

少及び高脂血症（13.6%、各3例）であった[表 2.7.4-12]。

副作用は18.2%（4例）で報告され、その内訳は白血球減少症、下痢、悪心及び血中アルカリホスファターゼ増加が各1例であった。特に発現割合の高い副作用はなかった[表 2.7.4-14]。

大部分の有害事象は、最大程度が軽度又は中等度であった[2.7.4.2.1.1.3項]。

2.5.5.2.2.2 重篤な有害事象

002試験

治療期における重篤な有害事象の発現割合は、レテルモビル群（36.3%）とバルガンシクロビル群（38.0%）で同程度であった[表 2.7.4-9]。重篤な有害事象は複数の器官別大分類で報告され、両投与群ともに感染症および寄生虫症が最も多く報告された[付録 2.7.4-3]。

重篤な副作用の発現割合は、レテルモビル群（1.4%）でバルガンシクロビル群（5.1%）と比較して低かった[表 2.7.4-15]。

042試験

治療期における重篤な有害事象の発現割合は、31.8%であった。有害事象の基本語別で2例以上に報告された重篤な有害事象はなく、器官別大分類では感染症および寄生虫症が最も多かった[付録 2.7.4-4]。

試験期間（治療期及びフォローアップ期）を通じて重篤な副作用は報告されなかった[表 2.7.4-10] （[5.3.5.2: P042] 16.2.7.1.2 項）。

2.5.5.2.2.3 死亡

002試験

割付け以降に有害事象として報告された事象のうち、52週までの試験期間中に死亡に至った有害事象は5例（0.8%）に認められた（[5.3.5.1: P002] Table 14.3-2）。このうち治療期に発現し、死亡に至った有害事象は、レテルモビル群で2例（細菌性敗血症及び敗血症性ショック）、バルガンシクロビル群で1例（心筋梗塞）であった。治療期以降52週までに発現し、死亡に至った有害事象は、レテルモビル群で1例（肺塞栓症）、バルガンシクロビル群で1例（呼吸不全）であった。治験担当医師により治験薬と因果関係ありと判定された死亡はなかった。

上述の5例を含む全死亡（原因を問わないすべての死亡）は計8例（1.3%）であり、レテルモビル群で5例、バルガンシクロビル群では3例であった[2.7.4.2.1.2 項]。

042試験

試験期間を通じて死亡は報告されなかった（[5.3.5.2: P042] 12.2.1.1 項）。

2.5.5.2.2.4 その他の重要な有害事象

2.5.5.2.2.4.1 治験薬の投与中止に至った有害事象

002試験

有害事象又は副作用により治験薬の投与を中止した被験者の割合は、レテルモビル群（治験薬投与中止に至った有害事象：4.1%、治験薬投与中止に至った副作用：2.7%、以下同順）でバルガンシクロビル群（13.5%、8.8%）と比較して低かった[表 2.5-6] [表 2.7.4-16]。

042試験

有害事象により治験薬の投与を中止した被験者の割合は、13.6%（3例）であった[表 2.5-7] [表 2.7.4-17]。このうち1例（白血球減少症）は治験担当医師により治験薬との関連ありと判定された。他の2例（アデノウイルス性出血性膀胱炎及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎）は治験薬との関連は否定された[表 2.7.4-17]。

2.5.5.2.2.4.2 白血球減少及び好中球減少（骨髄毒性の評価）

002試験では、Tier-1の安全評価項目を白血球減少及び好中球減少の事象［有害事象の基本語が白血球減少症若しくは好中球減少症、又は臨床検査値（総白血球数3,500/μL 未満又は好中球絶対数1,000/μL 未満）に基づき規定］とした。042試験でも同様の基準で白血球減少及び好中球減少の事象を評価した。

002試験

治療期における白血球減少及び好中球減少の事象（有害事象の基本語又は臨床検査値に基づき規定）の発現割合は、バルガンシクロビル群（64.0%）と比較してレテルモビル群（26.0%）で有意に低かった（$p<0.0001$）[表 2.5-8]。

加えて、臨床検査値の評価及び治験薬の投与中止に至った有害事象により骨髄毒性を評価した。骨髄毒性に関連する安全性所見（白血球数又は好中球数のベースラインからの悪化が確認された被験者のうち、グレード3又は4の値が認められた被験者の割合及び白血球減少症又は好中球減少症により治験薬投与を中止した被験者の割合）は、おおむねレテルモビル群でバルガンシクロビル群と比較して低かった[2.7.4.2.1.5.1 項]。また、治療期に G-CSF 製剤の投与を受けた被験者の割合は、レテルモビル群（1.7%）でバルガンシクロビル群（7.1%）と比較して低かった[2.7.4.2.1.5.1.1 項]。

表 2.5-8 白血球減少及び好中球減少の事象の発現割合（有害事象の基本語又は臨床検査値に基づき規定）（治療期）（APaT 集団）（002 試験）

Analysis of Participants With Leukopenia or Neutropenia (by Adverse Event Preferred Term or Laboratory Criteria)
Treatment Phase
(All Participants as Treated)

	LET Arm		VGCV Arm		Total		Difference in % vs VGCV	
	n	%	n	%	n	%	Estimate (95% CI)[a]	p-value[a]
Participants in population	292		297		589			
With no leukopenia or neutropenia (preferred term or laboratory criteria) events	216	(74.0)	107	(36.0)	323	(54.8)		
With one or more leukopenia or neutropenia (preferred term or laboratory criteria) events	**76**	**(26.0)**	**190**	**(64.0)**	**266**	**(45.2)**	**-38.4 (-45.5, -30.8)**	**<0.0001**
Leukopenia (preferred term)	33	(11.3)	110	(37.0)	143	(24.3)	-25.8 (-32.4, -19.1)	
Leukopenia (WBC <3500 cells/µL)	66	(22.6)	172	(57.9)	238	(40.4)	-35.7 (-42.9, -28.1)	
Neutropenia (preferred term)	8	(2.7)	49	(16.5)	57	(9.7)	-13.9 (-18.8, -9.4)	
Neutropenia (ANC <1000 cells/µL)	12	(4.1)	58	(19.5)	70	(11.9)	-15.4 (-20.6, -10.5)	

[a] Based on Miettinen & Nurminen method stratified by stratum (use/non-use of highly cytolytic, anti-lymphocyte immunotherapy during induction), if no participants are in one of the treatments involved in a comparison for a particular stratum, then that stratum is excluded from the treatment comparison.

Source: [P002MK8228: adam-adsl]

C Confidential

042試験

治療期における白血球減少及び好中球減少の事象（有害事象の基本語又は臨床検査値に基づき規定）の発現割合は36.4%であり[表 2.5-9]、002試験のレテルモビル群と大きな差はなかった。治療期に G-CSF 製剤の投与を受けた被験者の割合は4.8%であった[2.7.4.2.1.5.1.1 項]。

表 2.5-9 白血球減少及び好中球減少の事象の発現割合（有害事象の基本語又は臨床検査値に基づき規定）（治療期）（APaT 集団）（042 試験）

Proportion of Participants With Leukopenia or Neutropenia (by Adverse Event Preferred Term or Laboratory Criteria)
Treatment Phase
(All Participants as Treated) (P042)

	Letermovir	
	n	%
Participants in population	22	
With no Leukopenia or Neutropenia (Preferred Term or Laboratory Criteria) events	14	(63.6)
With one or more Leukopenia or Neutropenia (Preferred Term or Laboratory Criteria) events	**8**	**(36.4)**
Leukopenia (preferred term)	2	(9.1)
Leukopenia (WBC <3500 cells/µL)	8	(36.4)
Neutropenia (preferred term)	0	(0.0)
Neutropenia (ANC <1000 cells/µL)	2	(9.1)

Source: [P042MK8228: adam-adsl]

2.5.5.2.2.4.3 注目すべき有害事象

002試験及び042試験では、注目すべき事象として事前に規定した薬物性肝障害の基準に該当した被験者はいなかった[2.7.4.2.1.4.2 項]。

2.5.5.2.2.4.4 その他の注目すべき事象

002試験

治療期の心臓関連の有害事象、及び移植後28週並びに52週までの NODAT、生検診断による急性腎移植片拒絶、移植片喪失、腎機能の変化並びに特定の日和見感染に関連する安全性所見は、両投与群で同様であった[2.7.4.2.1.5 項] [2.7.4.2.1.6 項]。移植後28週及び52週までの再入院率は、レテルモビル群（移植後28週：34.6%、移植後52週：43.9%、以下同順）でバルガンシクロビル群（40.7%、50.8%）と比較して低かった[2.7.4.2.1.6 項]。

042試験

治療期の心臓関連の有害事象の発現割合は9.1%と低く、いずれの事象も軽度であった。移植後28週及び52週までに、NODAT、生検診断による急性腎移植片拒絶及び腎移植片喪失が報告された被験者はいなかった[2.7.4.2.1.5 項]。移植後28週及び52週までの特定の日和見感染が報告された被験者の割合は、いずれの期間も10%前後と低かった[2.7.4.2.1.6 項]。再入院率は、移植後28週及び52週のいずれの期間も85.7%であり002試験と比較して高かったが、日本では移植後の規定時期に実施する腎生検等のフォローアップ検査のための入院が多いことに起因すると考えられた[2.7.4.2.1.6 項]。

2.5.5.2.2.4.5　AUC の四分位区分別の有害事象

002試験において、レテルモビル AUC の四分位区分を用いて評価した曝露量の範囲では、曝露量依存的に有害事象の発現割合が上昇する明らかな傾向は認められなかった[表 2.7.4-20][2.7.4.2.1.7項]。

被験者数が22例と少ないことから、042試験ではレテルモビル AUC の四分位区分別の有害事象の解析は実施しなかった。

2.5.5.2.3　臨床検査値、バイタルサイン及び安全性に関連する他の観察項目

002試験

治療期の臨床検査値について、白血球減少症及び好中球減少症を除き、レテルモビル群とバルガンシクロビル群との間に経時的に意味のある変化及び傾向は認められなかった[2.7.4.3 項]。グレード3又は4の白血球数減少又は好中球数減少が認められた被験者の割合は、レテルモビル群（白血球数減少：2.7%、好中球数減少：2.1%、以下同順）でバルガンシクロビル群（6.6%、7.9%）と比較して低かった。

男性腎移植患者では、レテルモビル投与による男性ホルモン（LH、FSH、テストステロン及び血清インヒビン B）への影響は認められなかった[2.7.4.3.1 項]。

いずれの投与群でも、バイタルサイン（血圧、体温、呼吸数及び心拍数）並びに心電図に臨床的に意味のある所見は認められなかった[2.7.4.4 項]。

042試験

治療期の臨床検査値に臨床的に意味のある変動は認められなかった（[5.3.5.2: P042] 12.3.2 項）。

バイタルサイン（血圧、体温及び心拍数）並びに心電図について臨床的に意味のある所見は認められなかった（[5.3.5.2: P042] 12.4 項）。

2.5.5.2.4　特別な集団における安全性

002試験

全般的に、年齢、性別、人種及び民族別の安全性プロファイルは、レテルモビル群とバルガンシクロビル群で同様であった[2.7.4.5.1 項]。

移植後の CrCl に基づく腎機能障害、体重、年齢及び性別に関して、腎移植患者におけるレテルモビルの曝露量への影響を評価した結果、臨床的に意味のある影響は認められなかった[2.7.2.3.2 項] [2.5.3.4 項]。

042試験

被験者数が22例と限られていたことから、年齢、性別等の部分集団の解析は行わなかった。

2.5.5.3　日本人臓器移植患者での安全性

日本人腎移植患者での安全性

日本人の成人腎移植患者を対象とした042試験はレテルモビル群のみの単群試験であり、組み入れられた被験者数は22例と少ないため試験結果の解釈には注意を要するが、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割合を含む安全性評価項目や健康アウトカムの傾向は、海外002試験と全般的に同様であり、日本人腎移植患者にレテルモビルを投与することによる、新たな安全性上の懸念はないと考えられた。日本人腎移植患者にレテルモビル480 mg を経口投与した際の曝露量は非日本人腎移植患者と比較して高かったが[2.7.2.3.2.3 項]、042試験において安全性上の懸念は特段認められなかったこと、及び日本人腎移植患者でのレテルモビルの曝露量は臨床上意味のある変化をもたらさない曝露量の変動範囲内であった[2.5.3.4 項]ことから、非日本人より曝露が高い日本人腎移植患者であっても非日本人腎移植患者と同じ用法・用量のレテルモビル投与に特段の安全性の懸念はないと考える。

日本人臓器移植患者での安全性

腎臓以外の臓器移植患者に対するレテルモビル投与については、レテルモビルの消失に対する肝臓の寄与は大きいことから、肝移植患者では肝機能を考慮してレテルモビルの開始時期を決定することが推奨される[2.5.3.2 項]。移植後の生理学的パラメータに意味のある変化（重度の肝機能障害等）がみられない限り、腎臓以外の臓器移植患者に対しても腎移植患者と同じレテルモビルの用法・用量を適用することにより、042試験で得られたレテルモビルの PK と同様の PK が得られると予想され[2.5.3.3 項]、腎移植患者と同様の良好な安全性プロファイルが期待される。なお、腎臓以外の臓器も含めた臓器移植（肺、肝臓、心臓及び肝腎同時移植）も対象として、移植後にレテルモビルを予防的に投与した海外の公表文献からも新たな安全性上の懸念は認められなかった[2.7.4.7 項]。

2.5.5.4　その他の安全性

妊婦及び授乳婦への投与[2.7.4.5.4 項]及び過量投与[2.7.4.5.5項]に関して、新たな安全上の懸念は認められなかった。

2.5.5.5　市販後の安全性

レテルモビルは、2017年11月1日にカナダで初めて承認され、2023年11月現在、60ヵ国以上で市販（販売）許可又は承認されている。外国における本薬の効能又は効果は、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並びに CMV 抗体陽性ドナーから移植を受けた CMV 抗体陰性の成人腎移植患者における CMV 感染症の予防である。国内では、2018年3月に、成人同種 HSCT 患者における CMV 感染症の発症抑制の効能又は効果で承認された。

成人腎移植患者における CMV 感染症の予防の効能又は効果については、米国及び EU でそれぞれ2023年6月及び11月に承認を取得した。

全世界の市販開始から2023年10月31日までの使用患者数は約33,559人・年と推定される。

国内外ともに、安全性上の理由によって販売承認が取り消された又は取り下げられた記録はない。

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2日から2023年11月1日）に含まれるデータを検討した結果、本薬のベネフィット・リスクバランスは引き続き良好であることが示された[2.7.4.6 項]。

2.5.5.6　安全性の結論

成人腎移植患者（002試験：非日本人 D+/R−、042試験：日本人 D+又は R+）を対象として移植後約200日までレテルモビルを投与した際の忍容性は概して良好であった。非日本人において、レテルモビルはバルガンシクロビルと比較して白血球減少及び好中球減少の事象の発現割合が有意に低かった。日本人に特徴的な有害事象はみられず、新たな安全性の懸念は認められなかった。

また、腎臓以外の臓器も含めた臓器移植患者におけるレテルモビルの使用経験（文献報告）からも、新たな安全性の懸念は認められなかった。

以上より腎移植患者のみならず他の臓器移植患者においても、レテルモビルの安全性プロファイルは良好であると期待される。

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1　治療の背景

2.5.6.1.1　疾患又は症状

詳細は[2.5.1.4.1 項]に記載した。

2.5.6.1.2　現行の治療

詳細は[2.5.1.4.2 項]に記載した。

2.5.6.2　ベネフィット

002試験の結果から、腎移植患者でのレテルモビルの移植後約200日までの投与は、CMV 感染症の発症抑制において対照薬であるバルガンシクロビルに対して非劣性であり、有効性が示された。患者の背景因子、年齢等の部分集団においても、レテルモビルの発症抑制効果は概して一貫していた。また、042試験の結果から、レテルモビルは日本人腎移植患者において非日本人腎移植患者と同様に有効であることが示唆された。レテルモビルの作用機序から腎臓以外の臓器移植での有効性が期待されることから、レテルモビルは、臓器移植患者においても有効性が期待される。さらに、042試験の結果から、レテルモビルは R+の被験者においても有効性が期待される。[2.5.1.4.1 項]で述べたように、移植後の CMV 感染は、CMV 感染症という直接的な影響もさることながら、移植臓器の拒絶など、患者の生命にも関わる重大な影響を引き起こす可能性がある。本薬を投与することで臓器移植後の予後に関わる CMV 感染及び感染症の発症を抑制できることは、患者にとって大きなベネフィットである。

安全性に関しては、腎移植患者におけるレテルモビルの忍容性は概して良好であった。002試験の結果、白血球減少症及び好中球減少症の事象の発現割合はバルガンシクロビル群と比較してレテルモビル群で有意に低く、副作用、重篤な副作用、有害事象による治験薬投与中止、副作用による治験薬投与中止の割合も、バルガンシクロビル群に対してレテルモビル群で低かった。また、042試験の結果から、レテルモビルは日本人においても忍容性があり、002試験と同様の安全性プロファイルが示され、日本人にのみ特記すべき安全性の懸念はなかった。バルガンシクロビルでは骨髄抑制の副作用が懸念となり、推奨用量での投与を継続できない症例も一定数存在し、このような患者で代替となる CMV 予防薬はなく、高い感染リスクに曝されることから、バルガンシクロビルと比較して、骨髄抑制の副作用の発現割合が低く、良好な忍容性を有していることはレテルモビルの大きなベネフィットである。

また、レテルモビルは腎機能障害を有する腎移植患者に対して、移植後の用量調整は不要である。バルガンシクロビルでは至適血中濃度を維持するためには腎機能に基づく用量調節が必要であり、移植後に腎機能が変動する腎移植患者での調節は特に煩雑である。本薬では、このような投与量の調整が不要であることから、特に腎移植患者での利便性を向上させ、過少投与又は過量

投与の予防につながると考える。

さらに、初回製造販売承認申請（以下、初回申請）から引き続き、以下の点は、臓器移植患者においてもレテルモビルのベネフィットである。

- レテルモビルは、他の抗 CMV 薬とは標的部位が異なり、臨床的に意味のある交差耐性が認められていないことから、交差耐性の懸念がなく、たとえレテルモビル投与中に耐性ウイルス株が出現したとしても、レテルモビル以外の抗 CMV 薬に対する感受性は維持されると期待される。なお、002試験及び042試験の結果、レテルモビルを投与した被験者において検証された測定限界を超える、レテルモビルに低感受性を示す置換は検出されなかった。
- レテルモビルは錠剤又は注射剤の2種類の製剤が使用可能であり、錠剤と注射剤は医師の判断で切り替えて使用することができる。

2.5.6.3　リスク

レテルモビルの安全性プロファイルの特徴を評価するため、骨髄抑制及び初回申請でプラセボとの比較で発現割合に不均衡が認められた心臓障害について解析した[2.7.4.2.1.5 項]。その結果、いずれの試験でも骨髄毒性及び心毒性を示唆する所見は認められなかった。

臓器移植患者では、免疫抑制薬、感染症の予防及び治療に用いられる薬剤など他の薬剤をレテルモビルと併用する可能性が高い。これら併用薬のうち、レテルモビルとの薬物相互作用が確認されている薬剤としてシクロスポリン、タクロリムス及びボリコナゾールは既に現行のレテルモビルの添付文書において注意喚起されている。レテルモビルの薬物相互作用の可能性については初回申請時に評価済みであり、新規の薬物相互作用試験は実施していないが、国内の臓器移植患者では、CYP3A 基質であるエベロリムスが免疫抑制薬として使用されることから[5.4: 505]、添付文書に薬剤名を記載し確実に注意喚起を行う必要があると考え、併用注意として新たにエベロリムスを追加した。レテルモビルとこのような薬剤を併用する際には薬物濃度のモニタリングや患者の状態を観察するなどの対応が推奨される。

これまでに得られている臓器移植を対象とした臨床試験成績が限られていることから、添付文書（案）に以下の点を記載し、注意喚起することとした。

- 公開論文等の腎臓以外の臓器も含めた臓器移植患者への投与経験及び有効性及び安全性に関する報告[5.4: 513] [5.4: 514] [5.4: 515] [5.4: 516]において、有効性及び安全性についてこれまでに得られている腎移植患者又は HSCT 患者での知見を否定するものはなかったものの、国内外において腎移植患者以外を対象とした臨床試験は実施していないことから、その旨を注意喚起することとした。

2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価

レテルモビルのベネフィット・リスクプロファイルは良好である。002試験では移植後52週以内の CMV 感染症の発症抑制において、レテルモビルは対照薬であるバルガンシクロビルと非劣性の有効性を示し、また、042試験において日本人腎移植患者でも002試験の非日本人腎移植患者と同様の有効性が示唆され、さらにこれらの結果及び本薬の作用機序並びに他の臓器移植患者のレテルモビルの PK は腎移植患者と同様と予想されることから、本薬は腎臓以外の臓器移植患者でも有効であると考えられた。また、本薬は安全性も高く、特にバルガンシクロビルと比較して骨髄抑制の副作用が著しく少ないことから、バルガンシクロビルの投与が推奨されていない中程度リスク（R+）の患者も含め、幅広い臓器移植患者での CMV 感染対策に有用と考えられる。高リスク（D+/R−）の患者でも、バルガンシクロビルに代わりレテルモビルを移植後早期から投与し、骨髄抑制の副作用による中止を抑えることで、より確実な CMV 感染症の発症抑制が期待できる。同時に、骨髄抑制の副作用が知られている免疫抑制剤など他の薬剤の減量が避けられることから、移植予後への懸念の軽減につながりうると考えられる。臓器移植後に使用する免疫抑制剤等と本薬との相互作用は想定されるものの、添付文書に従い、注意して使用することで、本薬を安全に使用することが可能であると考えた。

レテルモビルは、概して忍容性が良好であることから中程度リスク（R+）の患者も含め、幅広い臓器移植患者での予後に関わる CMV 感染対策に有用であり、また交差耐性の懸念のないことから、既存の薬剤では解決できなかったアンメットメディカルニーズを満たす薬剤である。

2.5.6.5　補遺

該当なし。

2.5.7　参考文献

参考文献は、[1.12 項]の「5.4参考文献」に示した。