CTD 第 2 部

2.7　臨床概要

2.7.2　臨床薬理試験

MSD 株式会社

目次

表一覧
図一覧
付録一覧
略号及び用語の定義
2.7.2 臨床薬理試験
2.7.2.1 背景及び概観
2.7.2.1.1 臨床薬理試験の概観
2.7.2.1.1.1 腎移植患者におけるレテルモビルの PK
2.7.2.1.1.2 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
2.7.2.1.1.3 内因性要因
2.7.2.1.1.4 外因性要因
2.7.2.1.2 ヒト生体試料を用いた In vitro 試験の概要
2.7.2.1.3 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
2.7.2.1.3.1 002試験における有効性に関する曝露－反応関係
2.7.2.1.3.2 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
2.7.2.2 個々の試験結果の要約
2.7.2.2.1 複数の試験のデータ解析の要約
2.7.2.2.1.1 腎移植患者における母集団 PK 解析
2.7.2.2.1.2 腎移植患者における有効性に関する曝露－反応解析（002試験）
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析
2.7.2.3.1 レテルモビルの PK
2.7.2.3.1.1 腎移植患者におけるレテルモビルの PK
2.7.2.3.2 内因性要因の評価
2.7.2.3.2.1 腎移植後のクレアチニンクリアランス
2.7.2.3.2.2 体重
2.7.2.3.2.3 人種及び民族性
2.7.2.3.3 外因性要因の評価
2.7.2.4 特別な試験
2.7.2.5 結論
2.7.2.6 付録

表一覧

表 2.7.2-1 非日本人腎移植患者を対象とした002試験におけるレテルモビルの AUC (ng·hr/mL)のベイズ推定値の要約
表 2.7.2-2 有効性に関するイベントが観察された患者数とその割合を、定常状態における曝露量（AUC）の四分位区分ごとに評価した要約結果（002試験）
表 2.7.2-3 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を設定する際に用いたレテルモビルの曝露量の要約
表 2.7.2-4 定常状態におけるレテルモビルの曝露量の試験ごとの要約

図一覧

図 2.7.2-1 移植後52週以内に CMV 感染症を発症した患者の割合と定常状態におけるレテルモビルの AUC についての曝露－反応関係（002試験）

図 2.7.2-2 移植後52週以内に CMV 感染症がみられるまでの期間について、定常状態におけるレテルモビルの AUC の四分位区分ごとに評価した結果（002試験）

付録一覧

付録 2.7.2-1 腎移植患者を対象としたレテルモビルの第III相試験の概要

略号及び用語の定義

略号	定義	
ADME	Absorption, distribution, metabolism, excretion	吸収、分布、代謝及び排泄
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
CL	Clearance	クリアランス
Cmax	Maximum concentration	最高濃度
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
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
F	Absolute bioavailability	絶対的バイオアベイラビリティ
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
HSCT	Hematopoietic stem cell transplant	造血幹細胞移植
mTOR	Mammalian target of rapamycin	－
OATP	Organic anion-transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
PBPK	Physiologically-based pharmacokinetics	生理学的薬物速度論
pcVPC	Prediction-corrected visual predictive check	母集団の予測値により補正した視覚的事後予測性能評価
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
Q	Intercompartmental clearance	コンパートメント間クリアランス
R+/R-	CMV-seropositive/seronegative recipient	CMV 抗体陽性／陰性レシピエント
UGT	Uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase	ウリジン5'-二リン酸グルクロン酸転移酵素
Vc	Central volume of distribution	中心コンパートメントの分布容積
Vp	Peripheral volume of distribution	末梢コンパートメントの分布容積

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

2.7.2.1.1 臨床薬理試験の概観

本項では、本承認事項一部変更承認申請（以下、一変申請）の適応症を裏付ける腎移植患者におけるレテルモビルの PK[2.7.2.3.1.1 項]、レテルモビルの用量選択[2.7.2.1.3 項]、曝露－反応解析[2.7.2.2.1.2 項]、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[2.7.2.1.3.2 項]及びレテルモビルの PK に及ぼす内因性要因の影響[2.7.2.3.2 項]について記載する。

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、本一変申請に際して、新規の臨床薬理試験（生物薬剤学試験を含む）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。また、副次及び探索的評価項目についても検討した。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]。以下の項では、臓器移植患者における本適応症を裏付ける臨床薬理データの要約を記載する。

2.7.2.1.1.1 腎移植患者におけるレテルモビルの 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[2.7.2.3.2.3 項]に示す。

第Ⅲ相試験2試験（002及び042試験）では、腎移植患者を対象としたCMV感染症の発症抑制に対して、レテルモビル480 mg（シクロスポリン併用時は240 mg）の1日1回経口又は静脈内投与を移植後28週まで継続した際のレテルモビルの有効性及び安全性を評価した。

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]。

表 2.7.2-1 非日本人腎移植患者を対象とした002試験におけるレテルモビルのAUC (ng·hr/mL)のベイズ推定値の要約

投与方法	AUC0-24 (ng·hr/mL)†	90%予測区間
レテルモビル480 mg 経口投与、シクロスポリン非併用	62,200	(28,900-145,000)
レテルモビル240 mg 経口投与、シクロスポリン併用	57,700	(26,900-135,000)

† 母集団PK解析により算出したAUCは、定常状態における中央値及び90%予測区間。値は有効数字3桁に四捨五入した。

Source: [5.3.3.5.1: 084SQW] Table 18, Table 19

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。[2.7.2.3.1.1 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。

2.7.2.1.1.2 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、[2.7.2.3.2 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。

[2.7.2.1.1.1 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。

2.7.2.1.1.3 内因性要因

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）。

2.7.2.1.1.4 外因性要因

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。

2.7.2.1.2　ヒト生体試料を用いた In vitro 試験の概要

初回申請時の2.6.4 項（[1.13.1.3 項] 2.6.4 項）に記載されているように、包括的な in vitro 試験にて、レテルモビルの血漿蛋白結合、血液／血漿分配比、体内動態におけるトランスポーターの関与、代謝経路及びヒトでの代謝に寄与する酵素については評価済みである。また、FDA[5.4: 03RMYQ]、EMA[5.4: 04CNND]及び厚生労働省（薬生薬審発0723第4号、平成30年7月23日）の規制ガイドラインで推奨されたすべての薬物代謝酵素及びトランスポーターを含めて、レテルモビルが薬物相互作用を引き起こす可能性を評価するための非臨床 in vitro 試験も実施済みである。

ヒトと非臨床動物種におけるレテルモビルの分布及び生体内変換の比較、並びに in vitro での評価結果を踏まえた臨床での薬物相互作用の可能性についての詳細な考察は、初回申請時の2.6.4 項（[1.13.1.3 項] 2.6.4 項）に記載したとおりである。腎移植患者にレテルモビル480 mg を経口投与した際のレテルモビルの曝露量は、初回申請時に in vitro で薬物相互作用の可能性を検討した際に用いた臨床曝露量と同程度であった。したがって、初回申請時の薬物相互作用の評価は、腎移植患者に適用可能である。非臨床薬物動態試験の概要表は、初回申請時に提出した2.6.5 項（[1.13.1.3 項] 2.6.5 項）に示されている。

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。

2.7.2.1.3　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

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]。

[2.7.2.1.1.1 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。

[2.7.2.1.1.1 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。[2.7.2.3.1.1 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。

2.7.2.1.3.1 002試験における有効性に関する曝露－反応関係

レテルモビルの曝露量と主要評価項目（移植後52週以内に CMV 感染症を発症した患者の割合）、副次評価項目（移植後28週以内に CMV 感染症を発症した患者の割合及び移植後52週以内に CMV 感染症がみられるまでの期間）及び探索的評価項目（移植後28週以内に定量可能な CMV DNA 血症がみられた患者の割合）との関係を検討するため、有効性に関する曝露－反応解析を実施した。PK パラメータのベイズ推定値を用いて、各患者の投与量（最も頻度が高い投与量）及び投与方法（シクロスポリン併用又は非併用下でのレテルモビル経口投与）に基づき、各患者における定常状態の曝露量を推定した。

移植後52週以内に CMV 感染症を発症した患者の割合は、レテルモビルの投与を受けた患者で10.4%であった。有効性に関する各イベントが観察された患者数について、定常状態における曝露量（AUC）の四分位区分ごとに[表 2.7.2-2]に示す。移植後28週以内に CMV 感染症を発症した患者は認められなかったため、本評価項目については、曝露－反応解析を通じた更なる評価は実施しなかった。移植後52週以内に CMV 感染症を発症した患者の割合に関するレテルモビルの曝露－反応関係[図 2.7.2-1] [表 2.7.2-2]及び移植後28週以内に定量可能な CMV DNA 血症がみられた患者の割合に関するレテルモビルの曝露－反応関係[表 2.7.2-2]について、いずれも曝露量依存的に有効性が変化する傾向はみられなかった。

また、移植後52週以内に CMV 感染症がみられるまでの期間についての Kaplan-Meier 曲線は曝露量の四分位区分間で重なっており、曝露量（定常状態における AUC）の明らかな影響はみられなかった（log-rank 検定の P=0.87）[図 2.7.2-2]。

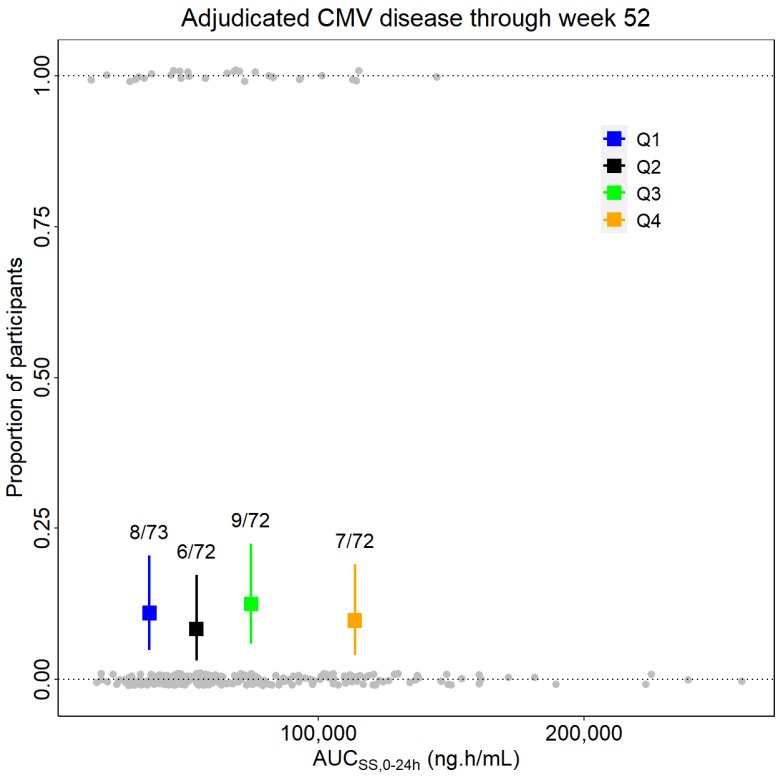
以上、レテルモビルの曝露量を四分位で分けた区分間の有効性評価項目に、曝露量依存的な変化は示されなかった。

表 2.7.2-2 有効性に関するイベントが観察された患者数とその割合を、定常状態における曝露量（AUC）の四分位区分ごとに評価した要約結果（002 試験）

評価項目	Q1 (n=73)	Q2 (n=72)	Q3 (n=72)	Q4 (n=72)	Total (n=289)
移植後28週以内の CMV 感染症の発症	0	0	0	0	0
移植後52週以内の CMV 感染症の発症	8 (11%)	6 (8.3%)	9 (12.5%)	7 (9.7%)	30 (10.4%)
移植後28週以内の定量可能な CMV DNA 血症	3 (4.1%)	1 (1.4%)	0	2 (2.8%)	6 (2.1%)
n=例数、Q1-Q4=曝露量の四分位区分 AUC (ng·hr/mL)の四分位：第1四分位数=45,380.74、中央値=61,628.53、第3四分位数=87,378.90 AUC (ng·hr/mL)の範囲（最小値－最大値）：14,337.67-259,334.48					

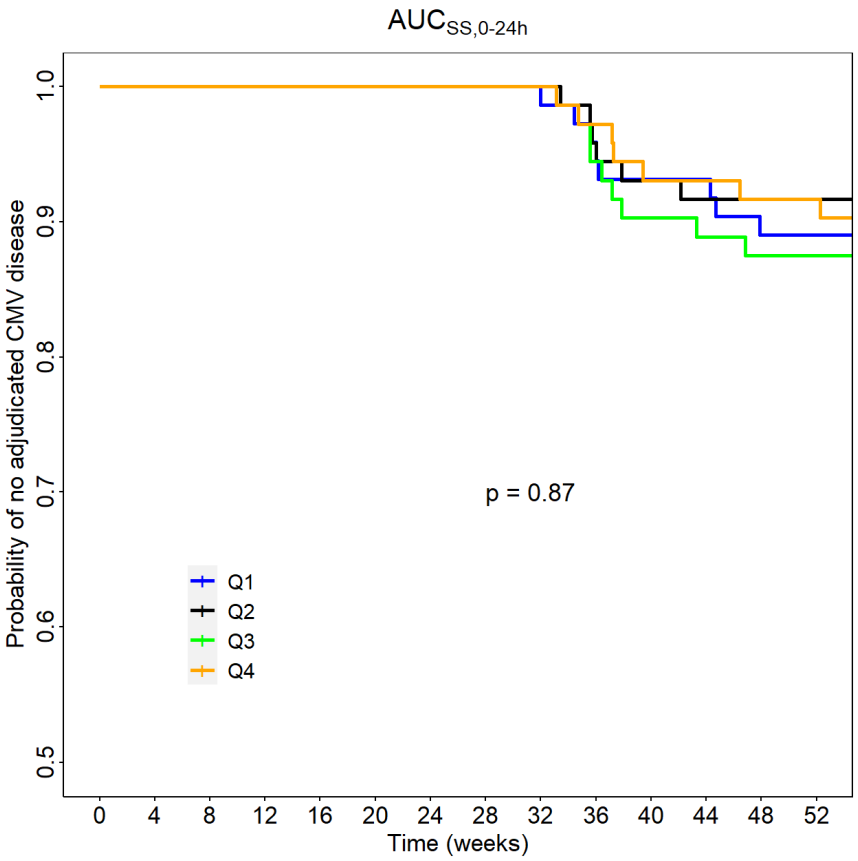
Source: [5.3.3.5.1: 084SQW] Table 31, Table 33

図 2.7.2-1　移植後 52 週以内に CMV 感染症を発症した患者の割合と定常状態における
レテルモビルの AUC についての曝露－反応関係（002 試験）



灰色のシンボルは、患者の個々のデータを示す。四角（エラーバー）は、移植後52週以内に CMV 感染症を発症した患者の割合（95%信頼区間）を曝露量の四分位区分ごとに示したものである。
エラーバーの上に記載した数字（x/y）は、四分位区分ごとのイベントが観察された患者数（x）及び総患者数（y）を示す。
AUC (ng·hr/mL)の四分位：第1四分位数=45,380.74、中央値=61,628.53、第3四分位数=87,378.90
AUC (ng·hr/mL)の範囲（最小値－最大値）：14,337.67-259,334.48
Source: [5.3.3.5.1: 084SQW] Figure 16, Table 33

図 2.7.2-2　　移植後 52 週以内に CMV 感染症がみられるまでの期間について、定常状態におけるレテルモビルの AUC の四分位区分ごとに評価した結果（002 試験）



移植後52週以内に CMV 感染症を発症した患者の割合に関して、定常状態におけるレテルモビルの曝露量（AUC0-24）の四分位区分（Q1、Q2、Q3、Q4）ごとに Kaplan-Meier 曲線で評価した。
Q1は最も低い曝露量に対する四分位区分、Q4は最も高い曝露量に対する四分位区分を表す。
AUC (ng·hr/mL)の四分位：第1四分位数=45,380.74、中央値=61,628.53、第3四分位数=87,378.90
AUC (ng·hr/mL)の範囲（最小値－最大値）：14,337.67-259,334.48
P 値は log-rank 検定により求めた。
Source: [5.3.3.5.1: 084SQW] Figure 18, Table 33

042試験では有効性に関する曝露－反応解析は実施しなかったが、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く[2.7.2.3.2.3 項]、042試験の有効性の結果も日本人腎移植患者におけるレテルモビルの有効性を裏付けるものであった[2.7.3.2.2.1 項]。日本人腎移植患者の曝露量は、002試験で評価した曝露－反応関係が一定であった曝露量の範囲よりも概して高いことから、日本人腎移植患者においても、非日本人腎移植患者と同様、有効性の曝露量依存的な関係はみられないと予想される。

2.7.2.1.3.2　　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

初回申請時において、レテルモビル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（0.5, 3.0）を設定した。これは、HSCT 患者に対してレテルモビル480 mg（シクロスポリン併用時

は240 mg）を1日1回投与した際の曝露量と、有効性及び安全性が臨床的に同程度になると予想された AUC の相対的変化の範囲を反映している。この範囲内にある内因性要因（アジア人又は日本人の影響を含む）及び外因性要因の影響は、臨床的に意味はないと考えられ、これらの要因に対するレテルモビルの用量調整は必要ないと判断した。

本一変申請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、初回申請時に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。投与間の曝露量全体を表す AUC は最も頑健な曝露量の指標であり、レテルモビル濃度の変化の臨床的重要性を判断する際に、最も適切な PK パラメータと考えられる。

[2.7.2.1.1.1 項]のとおり、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[表 2.7.2-3]。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、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]。健康被験者を対象とした第 I 相試験において、レテルモビル720 mg（単回経口投与）及び960 mg（単回静脈内投与）の用量まで、並びにレテルモビル720 mg（1日2回14日間反復経口投与）及び480 mg（1日1回7日間反復静脈内投与）の用量までレテルモビルの忍容性は概して良好であった。そのうち、レテ

ルモビル720 mg を1日2回14日間反復経口投与した際の1日曝露量が最も高く、AUC は約328,000 ng·hr/mL であった。この 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。

また、002試験で腎移植患者にレテルモビル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。したがって、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の3.0は、シクロスポリンを併用する可能性のある腎移植患者に対しても適用可能と考えられる。

表 2.7.2-3 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を設定する際に用いたレテルモビルの曝露量の要約

レテルモビルの投与量／対象集団	AUC (ng·hr/mL)†	AUC の相対比
第Ⅲ相試験　腎移植患者		
480 mg 経口投与　腎移植患者における母集団 PK 解析（002試験）	62,200 [28,900-145,000]	--
480 mg 静脈内投与‡　腎移植患者における AUC の予測値	104,000	--
第Ⅰ相試験　健康被験者		
720 mg 1日2回14日間経口投与（026試験）	328,000§ (44.8%)	3.2倍‖
960 mg 単回静脈内投与（004試験）	282,000¶ (23.3%)	2.7倍‖

† 母集団 PK 解析により求めた AUC のベイズ推定値は、定常状態における中央値（90%予測区間）である。各値は有効数字3桁に四捨五入した。
‡ 腎移植患者にレテルモビルを静脈内投与した際の PK データは得られていない。レテルモビルを静脈内投与した際の曝露量の予測値は、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 AUC（62,200 ng·hr/mL）及びバイオアベイラビリティ（60%）を用い、クリアランスは腎移植患者と健康被験者で同程度と仮定して算出した。
§ 026試験における AUC の推定値は、幾何平均（2 × 164,000 ng·hr/mL AUC0-12）及び（幾何平均に基づく変動係数%）である。
‖ レテルモビル480 mg を静脈内投与した際の AUC の予測値に対する相対比
¶ 004試験における AUC の推定値は、幾何平均（幾何平均に基づく変動係数%）である。
004及び026試験のデータは初回申請時に評価済みである。

Source:[5.3.3.5.1: 084SQW] Table 18 [1.13.1.3 項] 表 2.7.2-3

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

本一変申請に際して、第Ⅰ相試験は実施していない。

レテルモビルの成人腎移植患者を対象とした臨床試験には、完了した腎移植患者を対象とした第Ⅲ相（002及び042）試験の2試験が含まれる[付録 2.7.2-1]。

2.7.2.2.1 複数の試験のデータ解析の要約

2.7.2.2.1.1 腎移植患者における母集団 PK 解析

腎移植患者におけるレテルモビルの薬物動態学的特徴を明らかにするため、母集団 PK 解析を実施した。モデル構築の詳細及び解析結果は、[5.3.3.5.1: 084SQW]に要約する。その主要な結果は[2.7.2.3.1 項]に記載した。腎移植患者を対象としたレテルモビルの安全性及び有効性を評価する第Ⅲ相（002及び042）試験では、レテルモビルの用量として480 mg 又はシクロスポリンと併用した場合240 mg を選択した。非日本人腎移植患者を対象とした002試験のデータを用いて頑健な母集団 PK モデルを構築するため、第 I 相（003、022、026、032、036、038及び039）試験及び日本人腎移植患者を対象とした042試験[5.3.5.2: P042]において、002試験の用量と近い用量を投与した際の PK データを統合して解析を実施した。PK 解析用データセットは、全455例（002及び042試験の腎移植患者314例、並びに第 I 相試験の健康被験者141例）で構成された。455例中43例（腎移植患者26例及び健康被験者17例）はアジア人であった。アジア人腎移植患者26例の内訳は、海外002試験のアジア人4例及び国内042試験の日本人22例であった。PK 解析用データセットに含めた全被験者における体重の中央値は、75.5 kg（健康被験者及び腎移植患者の体重の中央値は、それぞれ67 kg 及び79 kg）であった。また、全腎移植患者における年齢の中央値（範囲）は、52歳（18～82歳）であった。

本一変申請では、002試験から得られたレテルモビルの曝露量のベイズ推定値を示した。042試験から得られた PK データは、アジア人を共変量とした評価を主な目的として母集団 PK 解析に用いたが、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。そのため、042試験における PK パラメータをノンコンパートメント解析により算出し、別途[2.7.2.3.2.3 項]及び[5.3.5.2: P042]に示した。

最終モデルは、一次吸収過程及び中心コンパートメントからの線形の一次消失過程を伴う2-コンパートメントモデルである。このモデルでは、CL、Q、Vc 及び Vp に対するベースライン時の体重の影響をアロメトリックスケールにより表現した。時間依存的な CrCl データを共変量として用いて、移植後の腎機能の変化の影響をモデル化した。個体間変動は、CL 及び F に組み込んだ。残差変動は、指数誤差項を用いて記述した。最終モデルは、第 I 相試験及び腎移植患者の002試験データに対する pcVPC において良好な予測性を示した。

レテルモビルの CL 及び Vc（95%信頼区間）は、それぞれ4.11 L/hr（3.56, 4.43）及び31.8 L（25.6, 37.5）と推定された。CL 及び F の個体間変動は、それぞれ27%及び55%と推定された。また、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、60%と推定された。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 を単独で投与した際の曝露量と同程度であった。シクロスポリンと併用してレテルモビル240 mg を経口投与した腎移植患者は5例のみであったため、

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。感度解析、pcVPC 及びブートストラップの結果から、最終モデルは、腎移植患者におけるレテルモビルの PK を十分に説明可能なことが示された。

各患者のレテルモビルの曝露量は、母集団 PK モデルのパラメータ、第Ⅲ相試験のレテルモビルの用法・用量、レテルモビルの投与経路及びシクロスポリンの併用有無に基づいて算出した[表 2.7.2-1]。推定した定常状態における曝露量は、有効性に関する潜在的な曝露－反応関係の評価、また安全性（有害事象）に関する AUC の四分位区分ごとの要約に用いた。

002試験における2例の患者が、モダフィニルを使用した。モダフィニルは血漿中レテルモビル濃度を低下させる可能性があるため、レテルモビルとの併用を禁止していた。本件は、治験実施計画書からの重大な逸脱と考えられたが（[5.3.5.1: P002] 16.2.2.1 項）、母集団 PK 解析を通じて得られたこれらの患者の AUC は、第2四分位区分の範囲内であった。そのため、該当2例の患者のデータは、PK 解析から除外しなかった。042試験では、併用薬に関連した逸脱はなかった。

2.7.2.2.1.2 腎移植患者における有効性に関する曝露－反応解析（002試験）

レテルモビルの曝露量と主要評価項目（移植後52週以内に CMV 感染症を発症した患者の割合）、副次評価項目（移植後28週以内に CMV 感染症を発症した患者の割合及び移植後52週以内に CMV 感染症がみられるまでの期間）及び探索的評価項目（移植後28週以内に定量可能な CMV DNA 血症がみられた患者の割合）との関係を検討するため、有効性に関する曝露－反応解析を実施した。本解析には、主要な有効性解析と同様、対象集団として FAS（289例：レテルモビルの投与を受けた患者）を用いた。有効性データと、第Ⅲ相試験の母集団 PK 解析を通じて推定した定常状態における曝露量（AUC0-24）データを統合した。本解析の詳細は解析報告書[5.3.3.5.1: 084SQW]に、また有効性に関する曝露－反応解析の結果を[2.7.2.1.3.1 項]に示す。

定常状態におけるレテルモビルの曝露量（AUC0-24）の四分位区分ごとの有効性データの要約結果を用いて、レテルモビル群における曝露－反応関係の傾向を検討した。曝露量の変化に伴う傾向が認められた場合には、その関係を説明するためのモデル解析（ロジスティック回帰等）を実施する計画であったが、特段の傾向が認められなかったことから、モデル解析は実施しなかった。

以下の曝露－反応評価を実施した。

- 有効性イベントが観察された患者数（及び割合）について、レテルモビルの定常状態における曝露量（AUC）ごとに集計した表及びプロット
- レテルモビルの曝露量の四分位区分ごとの CMV 感染症の累積発症率に関するプロットと、CMV 感染症がみられるまでの期間について Kaplan-Meier 法を用いたプロット

移植後28週及び52週（002試験の主要評価項目）以内に CMV 感染症を発症した患者の割合は、

レテルモビルの投与を受けた患者でそれぞれ0%及び10.4%であった[2.7.3.2.1 項]。移植後52週以内に CMV 感染症を発症した患者の割合及び移植後52週以内に CMV 感染症がみられるまでの期間に関するレテルモビルの曝露－反応関係について、いずれも曝露量依存的に有効性が変化する傾向は示されなかった。以上、評価した曝露量の範囲において、曝露量依存的な有効性評価項目の変化は示されなかった[5.3.3.5.1: 084SQW]。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 レテルモビルの PK

健康被験者及び HSCT 患者（001試験）におけるレテルモビルの PK は評価済みである。健康被験者にレテルモビルを単回及び反復にて経口又は静脈内投与した際のレテルモビルの曝露量は、240 mg から480 mg にかけて用量比を上回る増加を示した。非日本人健康被験者にレテルモビル480 mg を経口投与した際の定常状態における AUC の幾何平均は、71,500 ng·hr/mL であった。母集団 PK 解析より、日本人を含む全 HSCT 患者にレテルモビル480 mg を1日1回経口投与した際の定常状態におけるレテルモビルの曝露量（34,400 ng·hr/mL）は、非日本人健康被験者と比較して、約50%低下した。また、日本人の HSCT 患者と健康被験者においても同様の傾向が認められた。非日本人と日本人いずれにおいても、HSCT 患者にレテルモビル480 mg を静脈内投与した際の AUC（100,000 ng·hr/mL）は、健康被験者に対して静脈内投与した際の AUC と一貫していた。第Ⅰ相薬物相互作用試験において、レテルモビルをシクロスポリンと併用して単回投与した際の AUC は、レテルモビルを単独で投与した際と比較して約1.9～3.4倍高値を示した。この結果は、HSCT 患者における母集団 PK 解析の結果と矛盾しなかった。これらのデータに基づき、レテルモビルをシクロスポリンと併用する場合には、レテルモビルの用量を240 mg に減量する必要があると考える。以前の 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）及び現行の添付文書に記載している。

2.7.2.3.1.1 腎移植患者におけるレテルモビルの PK

レテルモビルの PK は、一次吸収過程及び一次消失過程を伴う2-コンパートメントモデルにより、適切に表現することができた。非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、定常状態における AUC のベイズ推定値は62,200 ng·hr/mL（90%予測区間：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 AUC は、日本人を含む全 HSCT 患者と比較して、約1.8倍と高かった。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%）と比較して高く、腎移植患者での高い曝露量を反映していた。

さらに、非日本人腎移植患者にレテルモビル240 mg をシクロスポリンと併用して経口投与した際、レテルモビルの AUC のベイズ推定値の中央値は57,700 ng·hr/mL であり、レテルモビル480 mg

を単独で経口投与した際の AUC は62,200 ng·hr/mL であった。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試験においてレテルモビルを静脈内投与した腎移植患者は3例であり、レテルモビル注射剤の平均投与期間は1.7日であった。PK の実測データを得るのに十分な期間（7日間以上）静脈内投与を受けた患者はおらず[2.7.4.1.2.2 項]、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。なお、042試験でもレテルモビルを静脈内投与した腎移植患者はみられなかった。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 について、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、静脈内投与終了時の濃度（又はレテルモビルの最高濃度）についても、腎移植患者と HSCT 患者で同程度になることが期待される。

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[5.4: 502] [5.4: 518]。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。

2.7.2.3.2 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。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[5.3.3.5.1: 084SQW]。[2.7.2.2.1.1 項]に記載したように、002試験のデータを用いた母集団 PK 解析では、共変量としてアジア人の影響を明らかにすることはできなかった。よって、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。

2.7.2.3.2.1　腎移植後のクレアチニンクリアランス

腎機能障害がレテルモビルの PK に及ぼす影響を、腎移植後の軽度から重度の腎機能障害を有する腎移植患者を対象に評価した。042試験の日本人腎移植患者における移植後の CrCl は、002試験の非日本人腎移植患者と同程度であった。腎移植患者では、CrCl は腎移植後の最初の数週間は変動し、移植後4週目で安定、4週目以降の変化はごくわずかであることが示唆された。CrCl は腎移植後に変動することが予想される（そして回復が期待される）ことから、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曝露量に及ぼす影響を評価した。移植後4週目で、CrCl が 15 mL/min 未満であった腎移植患者は認められなかった（[5.3.5.1: P002] Table 14.3-19）。

母集団 PK 解析の結果、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。

これらの結果から、CrCl に応じたレテルモビルの曝露量の変化は、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（0.5, 3.0）内であり、軽度、中等度又は重度の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。CrCl が10 mL/min 以下の腎移植患者又は血液透析を必要とする腎移植患者に対する腎移植後の用量調整については、十分なデータは得られていない。

初回申請時に実施した腎機能障害試験（006試験）の結果から、中等度及び重度腎機能障害者におけるレテルモビルの曝露量は、腎機能正常者と比較して、それぞれ約1.9倍及び1.4倍高値を示した。この AUC への影響の程度は、今回の母集団 PK 解析で認められた影響の程度よりも大きかったが、レテルモビルの PK が非線形であること及び腎機能障害者の例数が少なかったことが影響した可能性がある。また、初回申請時に示した ADME データよりレテルモビルの腎排泄はごくわずかであることから、腎移植患者において、移植後の中等度及び重度の腎機能障害がレテルモビルの PK に意味のある影響を及ぼす可能性は低いことが裏付けられている。

2.7.2.3.2.2　体重

母集団 PK 解析により、レテルモビルの AUC は体重の増加により減少することが示された。腎

移植患者を対象とした母集団 PK 解析用のデータセットにおいて、体重が80 kg（中央値）超の腎移植患者におけるレテルモビルの AUC は、体重が80 kg 以下の腎移植患者と比較して、26%低かった［幾何平均比（90%信頼区間）＝0.74 (0.70-0.78)］[5.3.3.5.1: 084SQW]。しかしながら、体重によるレテルモビルの曝露量の変化は、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（0.5, 3.0）内であった。したがって、体重によるレテルモビルの用量調整は必要ないと考える。

2.7.2.3.2.3　人種及び民族性

人種（アジア人）がレテルモビルの曝露量に及ぼす影響を評価するため、アジア人腎移植患者26例（042試験の日本人22例及び002試験のアジア人4例）の PK データを母集団解析に含めた。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。

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[表 2.7.2-4]、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[表 2.7.2-4]。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）。なお、日本人腎移植患者の体重［算術平均±標準偏差（例数）: 63.8 ± 12.4 kg (n=22)］は、非日本人腎移植患者［82.7 ± 19.1 kg (n=292)］の体重と比較して実際に低かった[5.3.3.5.1: 084SQW]。

表 2.7.2-4 定常状態におけるレテルモビルの曝露量の試験ごとの要約

レテルモビルの投与量／対象集団	AUC0-24 (ng·hr/mL)†	Cmax (ng/mL)†
腎移植患者－480 mg 経口投与		
非日本人（n=292） 002試験、母集団 PK 解析	62,200 [28,900-145,000]‡	--§
日本人（n=21） 042試験、ノンコンパートメント解析	156,000 (47.3%)	17,900 (31.1%)
第 I 相試験－健康被験者480 mg 経口投与（ノンコンパートメント解析）		
日本人（n=12） 032試験：日本人健康被験者を対象とした用量漸増反復経口投与及びシクロスポリンとの薬物相互作用	137,000 (55.0%)	20,800 (48.7%)
非日本人（n=14） 022試験：ミコフェノール酸モフェチルとの薬物相互作用	71,500 (45.7%)	13,000 (34.6%)
非日本人（n=14） 038試験：リファンピシンとの薬物相互作用	101,000 (55.1%)	15,900 (54.6%)
非日本人（n=14） 039試験：イトラコナゾールとの薬物相互作用	90,400 (60.8%)	14,300 (55.2%)

† 幾何平均（幾何平均に基づく変動係数%）、各値は有効数字3桁に四捨五入した。
‡ 母集団 PK 解析によりベイズ推定した AUC は、定常状態における中央値（90%予測区間）である。002試験で得られた AUC の範囲は、14,300～259,000 ng·hr/mL であった。
§ 吸収相のデータが十分にないため、算出せず。
022及び032試験のデータは初回申請時に評価済みである。

Source: [1.13.1.3 項] 付録 2.7.2-2 [5.3.3.5.1: 084SQW] Table 18, Table 33 [5.3.5.2: P042] Table 11-6 [5.4: P038] Table 14-5 [5.4: P039] Table 14-5

黒人及びヒスパニック系等その他の人種／民族におけるレテルモビルの曝露量の違いの可能性については、例数が少なかったことから、本母集団 PK 解析では評価していない。

2.7.2.3.3 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り、新規の薬物相互作用試験は実施していない。[2.7.2.1.2 項]に記載したとおり、in vitro 試験で得られた薬物相互作用の可能性に関する判断は、その曝露量から腎移植患者についても変わらなかった。これまでに実施したすべての薬物相互作用試験は、健康成人被験者を対象に行われており、腎移植患者におけるレテルモビルを経口投与した際の曝露量（Cmax）は、健康被験者で得られた曝露量（Cmax）を超えないことを考慮すると、本一変申請においても、これまでの薬物相互作用の結果は、適用可能と考えられる。

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。重要な点として、初回申請時にレテルモビルの PK に影響を及ぼさない薬剤として示されていたタクロリムス及びミコフェノール酸モフェチルが［初回申請時に提出した2.7.2.3.3 項（[1.13.1.3 項] 2.7.2.3.3 項）に記載］、非日本人腎移植患者で多く使用された免疫抑制薬であった。非日本人腎移植患者にレテルモビル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を、母集団 PK 解析によりベイズ推定した。この曝露量は、現行のシクロスポリンと併用した場合にレテルモビ

ル240 mg へ減量するという、同じ用量調整が適切であるということを裏付けるものであった。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の3.0は、レテルモビルとシクロスポリンを併用投与する可能性のある腎移植患者に対して十分な安全域と考えられる。また、レテルモビルの阻害作用又は誘導作用の影響を受ける可能性があり、かつ高頻度で使用された新たな併用薬［002試験の患者の10%以上（腎移植患者で高頻度に使用された電解質サプリメント及びビタミンは含まない）］は、特定されなかった。

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。国内の腎移植患者で使用されている免疫抑制薬の選択は、一部、海外と異なっている。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（[5.3.5.2: P042] 14.1 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、米国、欧州及び日本を含む多くの国／地域で、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。

In vitro 試験において、レテルモビルは CYP3A の阻害及び誘導作用を有することが示された（[1.13.1.3 項] 2.6.4.7 項）。臨床試験では、レテルモビルはミダゾラムの曝露量を上昇させ、in vivo で中程度の CYP3A 阻害薬に分類された（[1.13.1.3 項] 2.7.2.3.3 項）。レテルモビルの PBPK モデルは初回申請時に構築済みであり（[1.13.1.3 項] 5.3.5.3.5 項）、今回、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。薬物相互作用のシミュレーションから、レテルモビル（480 mg を1日1回経口投与）とエベロリムス（2 mg 単回経口投与）を併用すると、エベロリムス単独投与と比較して、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た[5.3.5.3.1: 520]。これは臨床において、ミダゾラムで認められた曝露量の中程度の増加と一致している。初回申請時に提出した2.7.2.3.3 項（[1.13.1.3 項] 2.7.2.3.3 項）に記載されている既知の薬物相互作用プロファイルから、エベロリムスはレテルモビルの PK に影響を及ぼさないと予想される。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とから、その旨、添付文書に記載を追加した。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。

現行の添付文書に記載されている薬物相互作用の推奨事項（薬物相互作用に関する併用禁忌を含む）は、レテルモビルとエベロリムスの薬物相互作用の可能性についての追記を除き、臓器移

植患者にも適用可能と考える。

2.7.2.4　特別な試験

本一変申請に際して、特別な試験は実施していない。

2.7.2.5　結論

臓器移植患者に対する適応症を裏付けるレテルモビルの臨床薬理学的特徴が明らかになった。主要な結論を以下に示す。

1) 腎移植患者におけるレテルモビルの PK が適切に特徴付けられた。
   (1) 非日本人腎移植患者におけるレテルモビルの PK は、一次吸収過程及び一次消失過程を伴う2-コンパートメントモデルにより表現することができた。非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、定常状態における AUC のベイズ推定値は62,200 ng·hr/mL であった。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血漿中曝露量は、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。
   (2) 日本人腎移植患者におけるレテルモビルの PK 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 AUC は156,000 ng·hr/mL であった。
   (3) 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。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。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) 腎移植患者における有効性の曝露－反応解析及び曝露量ごとの有害事象の要約により、レテルモビル480 mg（シクロスポリン併用時は240 mg）を1日1回投与の用法・用量は、有効性及び安全性の双方の観点から適切と考えられる。
3) レテルモビル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（0.5, 3.0）は、腎移植患者にレテルモビル480 mg（シクロスポリン併用時は240 mg）を1日1回投与した際の曝露量と、有効性及び安全性が臨床的に同程度になると予想された AUC の相対的変化の範囲を反映して設定した。この範囲内にある内因性要因（アジア人又は日本人の影響を含む）及び外因性要因の影響は、臨床的に意味はないと考えられた。
4) 腎移植患者で評価した内因性要因としてアジア人又は日本人、移植後の腎機能障害、体重、年齢及び性別について、レテルモビルの用量調整は不要である。

5) 腎移植患者におけるレテルモビルの 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。また CYP3A 基質であるエベロリムスを除いて、レテルモビルの阻害及び誘導作用を受ける可能性がある高頻度で用いられる新たな併用薬も特定されなかった。潜在的又は既知のレテルモビルの薬物相互作用は評価済みであり、その内容は現行の添付文書に記載されている。エベロリムスの国内での使用頻度が比較的高いこと及びエベロリムスの血中濃度が上昇するおそれがあることから、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。

2.7.2.6　付録

付録 2.7.2-1　腎移植患者を対象としたレテルモビルの第Ⅲ相試験の概要

試験番号	デザイン／主要評価項目	各群の例数	対象集団	薬物動態評価用検体測定時点
海外第Ⅲ相試験（002試験） [5.3.5.1: P002]	デザイン：非日本人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。 適格な患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患者には、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。各患者を52週まで追跡調査する。 主要評価項目：移植後52週以内にCMV感染症を発症した患者の割合	**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）を1日1回経口投与及びアシクロビル400 mgを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）を1日1回静脈内投与及びアシクロビル250 mg/m^{2}を1日2回静脈内投与 無作為化：301例 治験薬投与開始：292例 治験薬投与完了：246例 **バルガンシクロビル群：** バルガンシクロビル900 mgを1日1回経口投与又はガンシクロビル5 mg/kgを1日1回静脈内投与 無作為化：300例 治験薬投与開始：297例 治験薬投与完了：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）	Intensive PK 検体採取時点 経口及び静脈内投与（第1週）： 投与前、投与後1、2.5、8及び24時間 Sparse PK 検体採取時点： 第2、4、6、8、10、12、16、20、24及び28週の投与前
国内第Ⅲ相試験（042試験） [5.3.5.2: P042]	デザイン：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。 適格な患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。各患者を52週まで追跡調査する。 主要評価項目：有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の割合	**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）を1日1回経口又は静脈内投与 組入れ：22例 治験薬投与開始：22例 治験薬投与完了：17例	18歳以上の日本人R+又はD+腎移植患者 性別：男性16例、女性6例 年齢の中央値（範囲）：47歳（25～70歳）	Intensive PK 検体採取時点 経口及び静脈内投与（第1週）： 投与前、投与後1、2.5、5、8及び24時間 Sparse PK 検体採取時点： 第2、4、6、8、10、12、16、20、24及び28週の投与前

Source: [5.3.5.1: P002] 2 項及び16.1.1 項 [5.3.5.2: P042] 2 項及び16.1.1 項

CTD 第 2 部

2.7　臨床概要

2.7.3　臨床的有効性

MSD 株式会社

目次

表一覧
図一覧
付録一覧
略号及び用語の定義
2.7.3 臨床的有効性
2.7.3.1 背景及び概観
2.7.3.1.1 有効性評価に用いた臨床試験の試験デザイン
2.7.3.1.2 有効性評価及び統計解析方法
2.7.3.1.3 解析対象集団
2.7.3.1.4 CMV 感染症の評価及び CMV の測定
2.7.3.1.5 欠測値の取扱い
2.7.3.2 個々の試験結果の要約
2.7.3.2.1 腎移植患者を対象とした海外第III相試験（002試験）
2.7.3.2.1.1 有効性主要評価項目：移植後52週以内の中央判定による CMV 感染症（002試験）
2.7.3.2.1.2 有効性副次評価項目
2.7.3.2.1.3 探索的評価項目
2.7.3.2.2 腎移植患者を対象とした国内第III相試験（042試験）
2.7.3.2.2.1 有効性副次評価項目
2.7.3.2.2.2 探索的評価項目
2.7.3.2.3 耐性ウイルスに関する報告
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
2.7.3.3.2 有効性試験の結果の比較
2.7.3.3.2.1 中央判定による CMV 感染症
2.7.3.3.2.2 定量可能な CMV DNA 血症（中央検査機関で測定）
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析
2.7.3.4.1 海外第III相試験（002試験）及び国内第III相試験（042試験）における用法及び用量の設定根拠
2.7.3.4.1.1 海外第III相試験（002試験）の有効性に関する曝露－反応関係
2.7.3.4.2 推奨用法・用量
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性
2.7.3.6 有効性のまとめ
2.7.3.7 付録

表一覧

表 2.7.3-1 有効性評価に用いた臨床試験一覧
表 2.7.3-2 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 2.7.3-3 被験者背景別の移植後52週以内に CMV 感染症を発症した被験者の割合 （OF 法、FAS）（002試験）
表 2.7.3-4 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の割合 （OF 法、FAS）（002試験）
表 2.7.3-5 移植後28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（FAS）（002試験）
表 2.7.3-6 移植後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（FAS）（002試験）
表 2.7.3-7 CMV 感染症来院又は早期中止来院での耐性変異 検出頻度5%以上（APaT 集団）（002試験）
表 2.7.3-8 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 2.7.3-9 移植後52週以内に中央判定による CMV 感染症又は抗 CMV 療法の開始を発症した被験者の割合（OF 法、FAS）（042試験）
表 2.7.3-10 移植後28週以内の定量可能な CMV DNA 血症（中央検査機関で測定）（FAS）（042試験）
表 2.7.3-11 移植後52週以内の定量可能な CMV DNA 血症（中央検査機関で測定）（FAS）（042試験）

図一覧

図 2.7.3-1　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の Kaplan-Meier プロット（FAS）（002試験）

付録一覧

付録 2.7.3-1 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（NC=F、FAS）（002試験）

付録 2.7.3-2 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、PP）（002試験）

付録 2.7.3-3 移植後52週以内の臨床判定委員会（CAC）が確認した CMV 感染症と 治験担当医師が報告した CMV 感染症の一致／不一致（FAS）（002試験）

付録 2.7.3-4 治験担当医師が報告した移植後52週以内に CMV 感染症を発症した被験者の割合 （OF 法、FAS）（002試験）

付録 2.7.3-5 CMV gB 遺伝子型（APaT 集団）（002試験）

付録 2.7.3-6 CMV 感染症又は早期中止来院の被験者から得られた CMV gB 遺伝子型 （APaT 集団）（002試験）

付録 2.7.3-7 被験者背景（D+/R-部分集団、APaT 集団）（042試験）

略号及び用語の定義

略号	定義	
APaT	All Participants as Treated	－
AUC	Area under the concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
CAC	Clinical Adjudication Committee	臨床判定委員会
CI	Confidence interval	信頼区間
CMV	Human cytomegalovirus	ヒトサイトメガロウイルス
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
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
gB	Glycoprotein B	糖タンパク質 B
HSCT	Hematopoietic stem cell transplant	造血幹細胞移植
NC=F	Non-Completer=Failure	非完了例＝無効例
OF	Observed Failure	－
PP	Per-protocol set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
R+/R−	CMV-seropositive/seronegative recipient	CMV 抗体陽性／陰性レシピエント

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

MK-8228（一般名：レテルモビル、商品名：プレバイミス®錠240mg／点滴静注240mg）は、CMV の DNA ターミナーゼ複合体阻害薬である。CMV 抗体陽性の成人同種 HSCT 患者における CMV 感染及び感染症の発症抑制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、現在までに多くの国で承認を取得している。

本2.7.3項では、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）の結果に基づき、レテルモビルの腎移植患者における有効性の概要を示す[表 2.7.3-1]。腎移植以外の臓器移植患者における有効性については[2.5.4.4 項]に考察した。各試験の詳細は、治験総括報告書[5.3.5.1: P002]及び[5.3.5.2: P042]に示す。

2.7.3.1.1 有効性評価に用いた臨床試験の試験デザイン

<u>002試験</u>

002試験は、CMV 抗体陽性ドナー（D+）から腎移植を受けた CMV 抗体陰性の非日本人の成人レシピエント（R−）を対象に、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検討することを目的とした、海外第Ⅲ相、多施設共同、無作為化、実薬対照二重盲検試験である。

組み入れられた計601例の腎移植患者は、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られた。移植後7日以内にレテルモビル又はバルガンシクロビルの投与を開始し、投与を28週まで継続した。治験薬投与完了後、52週までフォローアップし、遅発性の CMV 感染症の発症を評価した[表 2.7.3-1]。

<u>042試験</u>

042試験は、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+）の日本人の成人腎移植患者を対象に、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の評価を目的とした、国内第Ⅲ相、多施設共同、単群、非盲検試験である。

組み入れられた22例の日本人腎移植患者は、移植後7日以内にレテルモビルの投与を開始し、投与を28週まで継続した。治験薬投与完了後、52週までフォローアップし、遅発性の CMV 感染症の発症を評価した[表 2.7.3-1]。

表 2.7.3-1　有効性評価に用いた臨床試験一覧

試験番号（試験の進行状況） 治験実施医療機関数（実施国）	試験デザイン	投与群別の被験者数	試験対象集団	有効性評価項目
本申請を支持する第Ⅲ相試験				
002試験（完了） [5.3.5.1: P002] 94施設 （16カ国: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およ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歳以上の非日本人 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）	主要評価項目： 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 副次評価項目： ・移植後28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 ・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
042試験（完了） [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歳以上の日本人成人 R+又は D+腎移植患者 男性：16例、女性：6例 年齢の中央値（範囲）：47.0歳（25〜70歳） CMV 抗体：D+/R− 12例、D+/R+ 9例、D−/R+ 1例	副次評価項目： ・移植後28週及び52週以内の中央判定によるCMV感染症 ・移植後28週及び52週以内の中央判定によるCMV感染症又は抗CMV療法の開始 ・移植後28週及び52週以内の定量可能なCMV DNA血症（中央検査機関で測定）

CMV：ヒト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

2.7.3.1.2　有効性評価及び統計解析方法

002試験

有効性の主要評価項目は、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であり、レテルモビルは CMV 感染症の発症抑制においてバルガンシクロビルに対して非劣性であるという主要仮説の検証を目的とした。

この主要仮説を検証するため、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とその両側95%信頼区間を、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）の実施の有無を層とした、層で調整した Mantel-Haenszel 法を用いて算出し、群間差（レテルモビルーバルガンシクロビル）の両側95%信頼区間の上限が10%以下である場合にレテルモビルはバルガンシクロビルに対して非劣性を示すと規定した。さらに、非劣性が示された場合には群間差（レテルモビルーバルガンシクロビル）の両側95%信頼区間の上限が0未満である場合、レテルモビルはバルガンシクロビルに対して優越性を示すと規定した。

移植後28週以内も同様に中央判定による CMV 感染症を発症した被験者の割合の群間差を評価した。

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、ノンパラメトリックな方法である Kaplan-Meier 法で推定し、投与群別に Kaplan-Meier 曲線をプロットし、中央判定による CMV 感染症がみられるまでの期間の群間差の P 値を、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の実施の有無を層とした層別ログランク検定を用いて算出した。試験中止又は試験完了した被験者は、その時点で打切りとした。

目標被験者数（600例）は、移植後52週以内に CMV 感染症を発症した割合において、中央判定による CMV 感染症を発症した被験者の真の割合が両投与群で0.17であると仮定するとレテルモビルがバルガンシクロビルに対して非劣性であることを両側有意水準5%で90%の検出力で検証が可能となるように設定した。

042試験

042試験は、安全性及び忍容性の評価が主要目的であり、有効性の評価は副次目的であった。有効性の副次評価項目は、移植後28週及び52週以内の（1）中央判定による CMV 感染症を発症した被験者の割合、（2）中央判定による CMV 感染症を発症した被験者、又は治験実施医療機関の測定で CMV 抗原血症法陽性若しくは定量可能な CMV DNA 血症に基づき抗 CMV 療法を開始した被験者の割合、（3）中央検査機関の測定で定量可能な CMV DNA 血症が確認された被験者の割合であり、仮説は設定しなかった。すべての有効性評価項目について、被験者の割合及び95%信頼区間を時点ごとに算出し、すべての被験者、D+/R−及び R+の被験者ごとに結果を示した。

目標被験者数（20例）は、日本で実施される腎移植の患者が限られていることを考慮して組入

れ可能性に基づき例数を決定した。

2.7.3.1.3 解析対象集団

002試験

有効性評価の主要解析集団及び探索的評価の解析集団は FAS とした。FAS は、治験薬を1回以上投与され、D+/R−であり、投与開始1日目に CMV DNA が検出されない（中央検査機関にて測定）すべての被験者から構成された。有効性の主要及び副次評価項目では、治験実施計画書に適合した解析対象集団（PP）を用いた補足解析も行った。PP は、FAS の部分集団であり、有効性の主要及び副次評価項目の結果に大きく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のあった被験者を除外した集団とした。

042試験

有効性評価及び探索的評価の解析集団はFASとした。FASは、治験薬を1回以上投与され、D+/R−、D+/R+又は D−/R+であり、投与開始1日目に CMV DNA が検出されない（中央検査機関にて測定）すべての被験者から構成された。

2.7.3.1.4 CMV 感染症の評価及び CMV の測定

CMV 感染症の評価

002試験及び042試験では、CMV 感染症の発症は、治験担当医師が CMV 感染症として報告したすべての事象について、治験実施計画書に規定した「臓器障害を伴う CMV 感染症又は CMV 症候群の定義」に従い、中央判定として独立した盲検下の臨床判定委員会（Clinical Adjudication Committee：CAC）が確認した。治験担当医師のみが CMV 感染症と判定し、CAC による確認が得られなかった場合は、中央判定による CMV 感染症には含めないものとした。002試験と042試験では、試験共通の手順書に基づき、同一の臨床判定員会にて CMV 感染症の判定を行った。

CMV の測定

002試験及び042試験では、定量可能な CMV DNA 血症（中央検査機関で測定）は、中央検査機関での Roche COBAS® AmpliPrep/COBAS TaqMan®（CAP/CTM）を用いた CMV DNA PCR 検査の結果が、定量下限（137 IU/mL）以上であった場合とし、CMV DNA が検出されたが定量下限未満の場合は含めないとした。

042試験では、中央検査機関での CMV DNA PCR 検査に加えて、治験実施医療機関で、CMV DNA PCR 検査又は CMV 抗原血症検査が治験担当医師の判断で可能であった。「治験実施医療機関の測定で CMV 抗原血症法陽性又は定量可能な CMV DNA 血症に基づき抗 CMV 療法を開始」は、これらの治験実施医療機関で測定された CMV 抗原血症検査で1つ以上の陽性細胞が確認された場合、又は治験実施医療機関で測定された PCR 検査で定量可能な CMV DNA が検出された場合（「検

出されたが、定量下限未満」は含まない)、その結果に基づき既承認の抗 CMV 薬の投与を開始することと定義した。

2.7.3.1.5 欠測値の取扱い

002試験及び042試験

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。欠測値（非完了例）は無効例として扱う NC=F 法を感度解析に用いた。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 腎移植患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（002試験）

002試験の FAS には、計586例（レテルモビル群：289例、バルガンシクロビル群：297例）が含まれた。

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概して同様であり、両投与群間で臨床的に意味のある違いはなかった[2.7.4.1.3 項]。なお、日本人が1例レテルモビル群に含まれていた。被験者の病歴、前治療薬及び併用薬もレテルモビル群とバルガンシクロビル群で概して同様であった（[5.3.5.1: P002] Sec.10.4)。移植から治験薬投与開始までの期間の中央値（範囲）は両投与群ともに5.0日（1.0～8.0日）であった。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]。

2.7.3.2.1.1 有効性主要評価項目：移植後52週以内の中央判定による CMV 感染症（002試験）

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の基準（10%以下）を満たした[表 2.7.3-2]。補足解析である FAS における NC=F 法による解析（[付録 2.7.3-1] [5.3.5.1: P002]:Table 14.2-6）及び PP における OF 法による解析（[付録 2.7.3-2] [5.3.5.1: P002]: Table 14.2-7）の結果においても、主要解析と一貫して、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10%以下であった。

表 2.7.3-2　　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]

治験担当医師が CMV 感染症（臓器障害を伴う CMV 感染症又は CMV 症候群）として報告した計105例（レテルモビル群：52例、バルガンシクロビル群：53例）について、CAC による中央判定を実施した。このうち、CAC でも CMV 感染症であると判定された被験者は、レテルモビル群で30例、バルガンシクロビル群で35例であり、CAC 及び治験担当医師による CMV 感染症の判定が一致した割合は両投与群で同程度であった[付録 2.7.3-3]（[5.3.5.1: P002]: Table 14.2-3]）。治験担当医師により臓器障害を伴う CMV 感染症として報告された被験者は計61例（レテルモビル群：33例、バルガンシクロビル群28例）であったが[付録 2.7.3-4]、CAC により臓器障害を伴う CMV 感染症と判定された症例は計7例のみであった[表 2.7.3-2]。これは、生検や気管支肺胞洗浄を実施しなかった等、組織浸潤病変の記録が不十分であるためであった。

感度解析として、治験担当医師により報告された CMV 感染症について解析した結果、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、群間差は0.1、95%信頼区間は（-6.1, 6.3）と主要解析と一

貫した結果であった[付録 2.7.3-4]（[5.3.5.1: P002]: Table 14.2-5）。

被験者背景別の解析では、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の群間差は、性別、年齢、人種、地域、及び導入療法の部分集団間で明確な差異はなかった[表 2.7.3-3]（[5.3.5.1: P002]: Table 14.2-28）。

表 2.7.3-3　被験者背景別の移植後 52 週以内に CMV 感染症を発症した被験者の割合（OF 法、FAS）（002 試験）

Participants with CMV Disease Through Week 52 Post-transplant by Baseline Characteristics (OF Approach, Full Analysis Set Population)

	LET Arm		VGCV Arm		LET Arm vs. VGCV Arm
	n/N	% (95% CI)	n/N	% (95% CI)	Difference in % (95% CI)[a]
Total					
Gender					
Male	25/210	11.9 (7.9, 17.1)	24/209	11.5 (7.5, 16.6)	0.5 (-5.8, 6.8)
Female	5/79	6.3 (2.1, 14.2)	11/88	12.5 (6.4, 21.3)	-6.3 (-15.5, 2.9)
Age (Years)					
< 65	26/242	10.7 (7.1, 15.3)	23/242	9.5 (6.1, 13.9)	1.2 (-4.2, 6.7)
>= 65	4/47	8.5 (2.4, 20.4)	12/55	21.8 (11.8, 35.0)	-12.5 (-27.0, 2.1)
Race Subgroup					
White	28/250	11.2 (7.6, 15.8)	29/243	11.9 (8.1, 16.7)	-0.7 (-6.4, 5.0)
non-White	2/37	5.4 (0.7, 18.2)	6/53	11.3 (4.3, 23.0)	-5.7 (-18.1, 6.7)
Missing	0/2	0.0 (0.0, 84.2)	0/1	0.0 (0.0, 97.5)	NA
Region					
US	15/118	12.7 (7.3, 20.1)	16/116	13.8 (8.1, 21.4)	-1.3 (-10.0, 7.5)
Ex-US	15/171	8.8 (5.0, 14.1)	19/181	10.5 (6.4, 15.9)	-1.7 (-8.0, 4.6)
Induction Therapy (use, non-use of highly cytolytic, anti-lymphocyte immunotherapy during induction)					
Use	18/131	13.7 (8.4, 20.8)	17/138	12.3 (7.3, 19.0)	1.4 (-6.7, 9.6)
Non-use	12/158	7.6 (4.0, 12.9)	18/159	11.3 (6.8, 17.3)	-3.7 (-10.3, 2.8)

[a] 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).

Treatment difference and 95% CI were not calculated for subgroups with small sample size (<15 participants in either treatment group) per protocol.

Note: Approach to handling missing values: Observed Failure (OF) approach.

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

NA = Not Applicable.

Source:　[P002MK8228: adam-adsl; adeff]

2.7.3.2.1.2 有効性副次評価項目

2.7.3.2.1.2.1 移植後28週以内の中央判定による CMV 感染症（002試験）

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]。

表 2.7.3-4 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の割合（OF 法、FAS）（002 試験）

Analysis of Proportion of Participants With CMV Disease Through Week 28 Post-Transplant (OF Approach, Full Analysis Set Population)

Parameter	LET Arm (N=289) n (%)	VGCV Arm (N=297) n (%)
Failures	**0 (0.0)**	**5 (1.7)**
CMV Disease[a] Through Week 28	0 (0.0)	5 (1.7)
CMV Syndrome	0 (0.0)	5 (1.7)
CMV End-organ Disease	0 (0.0)	0 (0.0)
Stratum-adjusted Treatment Difference (LET Arm-VGCV Arm)[b]		
Difference (95% CI)	-1.7 (-3.4, 0.1)	

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).

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

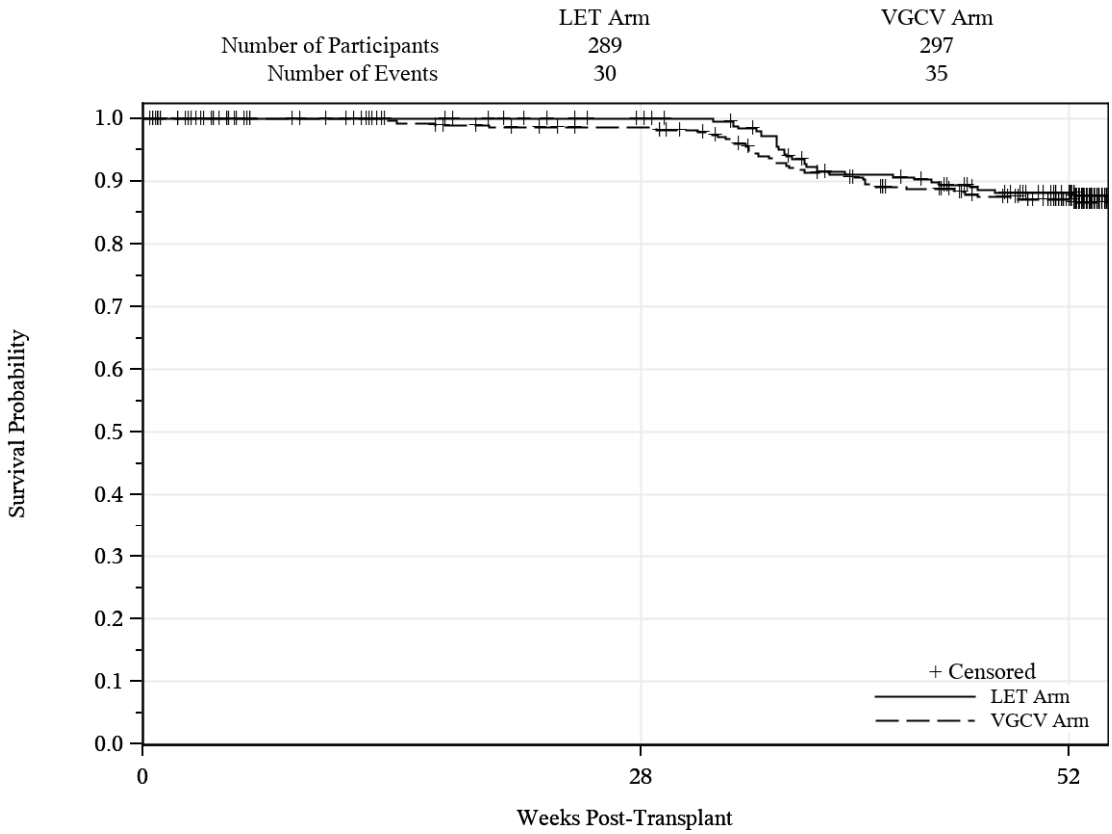
Source: [P002MK8228: adam-adsl; adeff]

2.7.3.2.1.2.2 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）

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]（[5.3.5.1: P002]:Table 11-3）。

図 2.7.3-1　　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の Kaplan-Meier プロット（FAS）（002 試験）

Kaplan-Meier Plot of Time to Onset of CMV Disease
Through Week 52 Post-Treatment
(Full Analysis Set Population)



Number of participants at risk

LET Arm	289	252	196
VGCV Arm	297	268	191

Number of events inside period

LET Arm	0	29	1
VGCV Arm	4	30	1

Source:　[P002MK8228: adam-adsl; adtte]

2.7.3.2.1.3　探索的評価項目

2.7.3.2.1.3.1　移植後28週及び52週以内の定量可能な CMV DNA 血症（中央検査機関で測定）（002試験）

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]。

表 2.7.3-5　移植後 28 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（FAS）（002 試験）

Proportion of Participants With Quantifiable CMV DNAemia Through Week 28 Post-Transplant (Full Analysis Set Population)

	LET Arm (N=289)		VGCV Arm (N=297)	
Response Variable	n	% (95% CI)	n	% (95% CI)
Quantifiable CMV DNAemia Through Week 28	6	2.1 (0.8, 4.5)	26	8.8 (5.8, 12.6)
Note: LET is given concomitantly with acyclovir. VGCV is given concomitantly with a placebo to acyclovir. Quantifiable CMV DNAemia is defined as any detected CMV with a numeric value (≥ 137 IU/mL).				

Source:　[P002MK8228: adam-adsl; adeff]

表 2.7.3-6　移植後 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（FAS）（002 試験）

Proportion of Participants With Quantifiable CMV DNAemia Through Week 52 Post-Transplant (Full Analysis Set Population)

	LET Arm (N=289)		VGCV Arm (N=297)	
Response Variable	n	% (95% CI)	n	% (95% CI)
Quantifiable CMV DNAemia Through Week 52	92	31.8 (26.5, 37.5)	112	37.7 (32.2, 43.5)
Note: LET is given concomitantly with acyclovir. VGCV is given concomitantly with a placebo to acyclovir. Quantifiable CMV DNAemia is defined as any detected CMV with a numeric value (≥ 137 IU/mL).				

Source:　[P002MK8228: adam-adsl; adeff]

2.7.3.2.1.3.2　移植後52週以内の CMV の遺伝子変異及び耐性変異（002試験）

CMV gB 遺伝子型の変異及び耐性変異は、抗 CMV 療法開始前に被験者から採取した検体若しくはCMV感染症が疑われた／確認された被験者から採取した検体の DNA 配列決定により評価した。

<u>gB 遺伝子型</u>

gB 遺伝子型（gB1～5）の分布は両投与群で類似しており、両投与群で最も多く認められた遺伝子型は gB1であった[付録 2.7.3-5] [付録 2.7.3-6]。

耐性変異

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、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]（[5.3.5.1: P002]:Table 14.2-22）。

表 2.7.3-7　　CMV 感染症来院又は早期中止来院での耐性変異
検出頻度 5%以上（APaT 集団）（002 試験）

Summary of Resistance Data for Participants With CMV Disease or Early Discontinuation Visit
Variants Detected at a Frequency of ≥ 5%
(All Participants as Treated)

	LET Arm		VGCV Arm		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants with CMV Disease or early discontinuation visit	52		66		118	
With resistance data available	52		66		118	
With any known LET resistance mutation	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**
pUL51	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**
pUL56	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**
pUL89	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**
With any known VGCV resistance mutation	**2**	**(3.8)**	**8**	**(12.1)**	**10**	**(8.5)**
pUL54	**0**	**(0.0)**	**2**	**(3.0)**	**2**	**(1.7)**
F412S	0	(0.0)	1	(1.5)	1	(0.8)
Q783R	0	(0.0)	1	(1.5)	1	(0.8)
pUL97	**2**	**(3.8)**	**7**	**(10.6)**	**9**	**(7.6)**
A594V	0	(0.0)	2	(3.0)	2	(1.7)
C592G	0	(0.0)	1	(1.5)	1	(0.8)
C603W	0	(0.0)	1	(1.5)	1	(0.8)
L405P	1	(1.9)	0	(0.0)	1	(0.8)
L595S	0	(0.0)	1	(1.5)	1	(0.8)
M460I	1	(1.9)	4	(6.1)	5	(4.2)

n (%) = Number (percent) in each sub-category among participants with resistance data available.
Amino acid variants detected at a frequency of 5% or greater of total sequence reads are reported.
Note: LET is given concomitantly with acyclovir. VGCV is given concomitantly with a placebo to acyclovir.

Source:　[P002MK8228: adam-adsl; adpf]

2.7.3.2.2　　腎移植患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（042試験）

042試験の FAS には、21例が含まれた。

被験者背景を[2.7.4.1.3 項]に示す。移植から治験薬投与開始までの期間の中央値（範囲）は3.5日

（1.0～6.0日）であった[表 2.7.4-8]。レテルモビル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]。

2.7.3.2.2.1　有効性副次評価項目

2.7.3.2.2.1.1　移植後28週及び52週以内の中央判定による CMV 感染症（042試験）

FAS における移植後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（[5.3.5.2: P042]:Table 14.2-1）。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%）であり、いずれも D+/R−の被験者であった[表 2.7.3-8]。補足解析である FAS における NC=F 法による解析（[5.3.5.2: P042]:Table 14.2-11）においても同様の結果であった。

治験担当医師が CMV 感染症として報告された2例は、いずれも CAC の判定結果と一致し、CMV 症候群と判定された（[5.3.5.2: P042]: Table 14.2-5）。

2.7.3.2.2.1.2　移植後28週及び52週以内の中央判定による CMV 感染症又は抗 CMV 療法の開始（042試験）

042試験では、移植後28週及び52週以内の中央判定による CMV 感染症又は抗 CMV 療法の開始は、複合評価項目として解析した。FAS における移植後28週以内に複合評価項目に該当した被験者は認められなかった（[5.3.5.2: P042]:Table 14.2-12）。移植後52週以内に複合評価項目に該当した被験者は4例（19.0%）であり、いずれも D+/R−であった。4例全例が CMV 血症のため抗 CMV 療法を開始し、このうち2例は CAC により CMV 感染症（CMV 症候群）と判定された [表 2.7.3-9]。

2.7.3.2.2.1.3　移植後28週及び52週以内の定量可能な CMV DNA 血症（中央検査機関で測定）（042試験）

移植後28週以内に定量可能な CMV DNA 血症（中央検査機関で測定）が1例（4.8%）にみられた。本被験者は、抗 CMV 療法を開始することなく治験期間中に CMV DNA は陰性となった（[5.3.5.2: P042] Sec. 11.1.3）。移植後52週以内に定量可能な CMV DNA 血症（中央検査機関で測定）が5例（23.8%）にみられた。いずれの症例も D+/R−であった[表 2.7.3-10] [表 2.7.3-11]。

表 2.7.3-8　　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）

Proportion of Participants With CMV Disease
Through Week 52 Post-Transplant
(OF Approach, Full Analysis Set Population) (P042)

	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:　[P042MK8228: adam-adsl; adeff]

表 2.7.3-9　　移植後 52 週以内に中央判定による CMV 感染症又は抗 CMV 療法の開始を発症した被験者の割合（OF 法、FAS）（042 試験）

Proportion of Participants With CMV Disease or Started Anti-CMV Treatment
Through Week 52 Post-Transplant
(OF Approach, Full Analysis Set Population) (P042)

	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	**4 (19.0)**	**(5.4, 41.9)**	**4 (33.3)**	**(9.9, 65.1)**	**0 (0.0)**	**(0.0, 33.6)**
CMV Disease[b] or Started Anti-CMV Treatment[c] Through Week 52 Post-transplant	4 (19.0)	(5.4, 41.9)	4 (33.3)	(9.9, 65.1)	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)
Started Anti-CMV Treatment[c] Through Week 52 Post-transplant	4 (19.0)	(5.4, 41.9)	4 (33.3)	(9.9, 65.1)	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.

[c] Anti-CMV treatment (ganciclovir, valganciclovir or foscarnet) initiated based on at least one positive cell on CMV antigenemia and/or numeric value (not including the result of "Detected but not quantifiable") of CMV DNA PCR assay performed locally.

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

Source:　[P042MK8228: adam-adsl; adeff]

C Confidential

表 2.7.3-10　移植後 28 週以内の定量可能な CMV DNA 血症（中央検査機関で測定）（FAS）（042 試験）

Proportion of Participants With Quantifiable CMV DNAemia (Central Laboratory)
Through Week 28 Post-Transplant
(Full Analysis Set Population) (P042)

	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]
Quantifiable CMV DNAemia Through Week 28 Post-transplant	1 (4.8)	(0.1, 23.8)	1 (8.3)	(0.2, 38.5)	0 (0.0)	(0.0, 33.6)

Quantifiable CMV DNAemia is defined as any detected CMV with a numeric value (≥137 IU/mL), based on results from central laboratory.
[a] Exact binomial method proposed by Clopper and Pearson method.
Letermovir Total includes all serostatus (D+/R-, D+/R+ and D-/R+); Letermovir R+ includes D+/R+ and D-/R+.

Source:　[P042MK8228: adam-adsl; adeff]

表 2.7.3-11　移植後 52 週以内の定量可能な CMV DNA 血症（中央検査機関で測定）（FAS）（042 試験）

Proportion of Participants With Quantifiable CMV DNAemia (Central Laboratory)
Through Week 52 Post-Transplant
(Full Analysis Set Population) (P042)

	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]
Quantifiable CMV DNAemia Through Week 52 Post-transplant	5 (23.8)	(8.2, 47.2)	5 (41.7)	(15.2, 72.3)	0 (0.0)	(0.0, 33.6)

Quantifiable CMV DNAemia is defined as any detected CMV with a numeric value (≥137 IU/mL), based on results from central laboratory.
[a] Exact binomial method proposed by Clopper and Pearson method.
Letermovir Total includes all serostatus (D+/R-, D+/R+ and D-/R+); Letermovir R+ includes D+/R+ and D-/R+.

Source:　[P042MK8228: adam-adsl; adeff]

C Confidential

2.7.3.2.2.2 探索的評価項目

2.7.3.2.2.2.1 移植後52週以内の CMV の耐性変異（042試験）

耐性変異は、CMV 感染来院及び該当する場合は次回規定来院、並びに最終検体として第52週に被験者から採取した検体の DNA 配列より評価した。

CMV 感染来院を実施した被験者又は検体を採取した被験者4例のうち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（[5.3.5.2: P042] Sec. 11.1.5.1）。

2.7.3.2.3 耐性ウイルスに関する報告

002試験及び042試験の結果とは別に、耐性ウイルスに関して以下の文献による報告がなされている。Muller らは、2015～2021年にフランスの病院で HSCT 又は臓器移植後にレテルモビルを予防又は治療投与された患者16例の、CMV UL51領域の新規耐性変異を報告した[5.4: 084NVX]。血液又は血漿の16検体の塩基配列を決定し、UL51の遺伝子多型と比較した。その結果、pUL51の新規アミノ酸置換として、D12E、17del、A95V 及び V113L が同定された。これらのアミノ酸変異はいずれもウイルスの適応度に影響を及ぼさず、pUL51 A95V のみがレテルモビルに対する感受性を13.8倍低下させた（EC_{50}値 ＝29.2 ± 0.79 nM）[5.4: 084NVX]。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

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は、海外002試験及び国内042試験で評価した。002試験は D+/R−の被験者を対象とし、042試験は D+/R−に加えて R+（D+/R+又は D−/R+）の被験者も対象であったが、投与期間、組入れ基準（R+を除く）及び試験スケジュールは概して同様となるよう設計した。以下に、両試験の結果の比較として、D+/R−の被験者のみを対象とした結果（002試験の全集団と042試験の D+/R−の部分集団）を示す。

2.7.3.3.1 試験対象集団

002試験に組み入れられた D+R−の腎移植患者はレテルモビル群301例、バルガンシクロビル群300例であった。042試験に組入れられた D+R−の腎移植患者は12例であった。

002試験のレテルモビル群の被験者は主に男性（72.9%）及び白人（86.6%）であり、レテルモビル群の被験者の年齢の中央値（範囲）は52.0歳（18～82歳）であった[表 2.7.4-7]。主な原疾患は先天性嚢胞性腎疾患（17.8%）、高血圧（14.4%）であった。献腎移植が58.6%で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45.9%であった [表 2.7.4-7]。

042試験の D+R−の部分集団は主に男性（66.7%）及び日本人（100%）であり、年齢の中央値（範囲）は42.5歳（25～49歳）であった[付録 2.7.3-7]。主な原疾患は先天性嚢胞性腎疾患（25.0%）、生体移植が100%であった[付録 2.7.3-7]。

042試験の評価例数が少なく、002試験との意味のある比較は困難と考えられるが、人種、献腎移植及び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の割合を除き、被験者背景は類似していた。

2.7.3.3.2 有効性試験の結果の比較

2.7.3.3.2.1 中央判定による CMV 感染症

002試験では、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、レテルモビル群で10.4%であった[表 2.7.3-2]。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、認められなかった[表 2.7.3-4]。

042試験の 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%（2/12例）であった[表 2.7.3-8]。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、認められなかった（[5.3.5.2: P042]:Table 14.2-1）。

2.7.3.3.2.2 定量可能な CMV DNA 血症（中央検査機関で測定）

002試験では、レテルモビル群の定量可能な 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週が2.1%、移植後52週が31.8%であった[表 2.7.3-5] [表 2.7.3-6]。

042試験の 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）がみられた被験者の割合は、移植後28週が8.3%（1/12例）、移植後52週が41.7%（5/12例）であった[表 2.7.3-10] [表 2.7.3-11]。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1 海外第Ⅲ相試験（002試験）及び国内第Ⅲ相試験（042試験）における用法及び用量の設定根拠

HSCT 患者に対するレテルモビルの既承認用法及び用量は、日本人を含む HSCT 患者を対象に実施したレテルモビルの国際共同第Ⅲ相試験（001試験）にて検証されており、480 mg（シクロスポリンと併用する場合は240 mg）を1日1回の経口又は静脈内投与である。血中の CMV におけるウイルスターミナーゼ複合体を標的とするレテルモビルの作用機序を考慮すると、HSCT 患者において有効性が示された本用法及び用量は、臓器移植患者においても有効であると予想されたことから、腎移植患者を対象とした002試験及び042試験においても、同じ用法及び用量を用いて試験を実施することとした。なお、002試験では、001試験においてシクロスポリン非併用時のレテルモビル480 mg の静脈内投与は、他の投与に比べ曝露量（定常状態における AUC の中央値）が高かったことから、シクロスポリン非併用時の静脈内投与の用量としてレテルモビル240 mg も設定したが、静脈内投与を受けた症例が3例のみであったことから、異なる用量での評価はできなかった。042試験では、目標症例数が少ないこと、腎移植患者で注射剤の投与を受ける患者は限られ

ていると予想されたことから、当該用量は設定せず、シクロスポリン非併用時に静脈内投与する際には、全例にレテルモビル480 mg を投与することとした。

2.7.3.4.1.1 海外第Ⅲ相試験（002試験）の有効性に関する曝露－反応関係

002試験の有効性に関する曝露－反応解析の結果、レテルモビル480 mg（シクロスポリンと併用する場合は240 mg）を1日1回経口投与で得られた曝露量（AUC）の範囲での有効性が示された[2.7.2.1.3.1 項]。得られた曝露量の範囲で曝露量を四分位区分ごとに評価した結果、有効性の主要評価項目（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）とレテルモビルの曝露量に明らかな関連は認められなかった。さらに、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及び移植後28週以内の定量可能な CMV DNA 血症（中央検査機関で測定）がみられた被験者の割合についても、レテルモビルの曝露量との明らかな関連は認められなかった。

042試験では有効性に関する曝露－反応解析は実施しなかった。

2.7.3.4.2 推奨用法・用量

002試験の結果から、非日本人腎移植患者において、レテルモビル480 mg（シクロスポリンと併用する場合は240 mg）を1日1回投与した際、バルガンシクロビルに対して非劣性の有効性が示された。また、042試験では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、移植後28週並びに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において、002試験のレテルモビル群と042試験の D+/R−の部分集団の結果は大きく異なるものではなかった[2.7.3.3.2 項]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期待されると考えた。

腎移植患者での静脈内投与については、002試験の3例のみであり、投与期間は最大3日と短かった[表 2.7.4-4]。当該用法及び用量での静脈内投与の有効性及び安全性は、HSCT 患者を対象とする001試験をはじめとする、これまでの臨床試験で確認されており、また日本人腎移植患者での静脈内投与時の曝露量は、HSCT 患者での静脈内投与時の曝露量と同程度であると考えられている。これらのことから、腎移植患者に対するレテルモビルの静脈内投与は支持されるものであった[2.7.2.1.3 項]。

また、シクロスポリンを併用投与する場合のレテルモビル240 mg 投与と、レテルモビル480 mg 単独投与とで曝露量（AUC）は同程度であり[2.7.2.3.1.1 項]、腎移植患者でもシクロスポリン併用時には240 mg に用量を調節することが支持される。

以上の結果より、日本人腎移植患者に対するレテルモビルの推奨用法・用量は、経口及び静脈内投与ともに480 mg を1日1回（シクロスポリンと併用する場合は240 mg を1日1回）の妥当性が示された。さらに臓器移植によらず薬物動態は同程度であると考えられること[2.7.2.1.3 項]から、本

用法・用量で他の臓器移植患者についても腎移植患者と同様の有効性が期待できると考えた。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

新たな情報は得られていない。

2.7.3.6 有効性のまとめ

成人腎移植患者に対してレテルモビルを移植後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。また、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から、日本人臓器移植患者においても、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。

2.7.3.7　付録

付録 2.7.3-1　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（NC=F、FAS）（002 試験）

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

Parameter	LET Arm (N=289) n (%)	VGCV Arm (N=297) n (%)
Failures	**86 (29.8)**	**88 (29.6)**
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)
Discontinued From Study Before Week 52	32 (11.1)	28 (9.4)
Missing Outcome in Week 52 Visit Window	24 (8.3)	25 (8.4)
Stratum-adjusted Treatment Difference (LET Arm-VGCV Arm)[b]		
Difference (95% CI)	0.3 (-7.1, 7.6)	

Approach to handling missing values: Non-Completer=Failure (NC=F) approach. With NC=F approach, failure was defined as all participants who were adjudicated as having CMV disease or prematurely discontinued from the study.

[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).

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

Source:　[P002MK8228: adam-adsl; adeff]

付録 2.7.3-2　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、PP）（002 試験）

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

Parameter	LET Arm (N=266) n (%)	VGCV Arm (N=266) n (%)
Failures	**29 (10.9)**	**33 (12.4)**
CMV Disease[a] Through Week 52	29 (10.9)	33 (12.4)
CMV Syndrome	24 (9.0)	32 (12.0)
CMV End-organ Disease	5 (1.9)	1 (0.4)
Stratum-adjusted Treatment Difference (LET Arm-VGCV Arm)[b]		
Difference (95% CI)	-1.4 (-6.9, 4.1)	

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).

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

Source:　[P002MK8228: adam-adsl; adeff]

付録 2.7.3-3　移植後 52 週以内の臨床判定委員会（CAC）が確認した CMV 感染症と治験担当医師が報告した CMV 感染症の一致／不一致（FAS）（002 試験）

Summary of Concordance / Discordance Between CAC and Investigator Assessment Through Week 52 Post-transplant (Full Analysis Set Population)

	LET Arm (N=289)		VGCV Arm (N=297)		Total (N=586)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants with investigator-reported CMV case sent for adjudication	**52**	**18.0**	**53**	**17.8**	**105**	**17.9**
Adjudicated as no	22	7.6	18	6.1	40	6.8
Adjudicated as yes	30	10.4	35	11.8	65	11.1
Adjudication committee	29	10.0	32	10.8	61	10.4
Adjudicator	1	0.3	3	1.0	4	0.7

Agreement between adjudicators reported as "Adjudication Committee". If third adjudicator was required, reported as "Adjudicator".

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

Source:　[P002MK8228: adam-adsl]

付録 2.7.3-4　治験担当医師が報告した移植後 52 週以内に 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 Investigator-Reported 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	**50 (17.3)**	**51 (17.2)**
Investigator-Reported[a] CMV Disease or Syndrome Through Week 52	50 (17.3)	51 (17.2)
CMV Syndrome	31 (10.7)	40 (13.5)
CMV End-organ Disease	33 (11.4)	28 (9.4)
Stratum-adjusted Treatment Difference (LET Arm-VGCV Arm)[b]		
Difference (95% CI)	0.1 (-6.1, 6.3)	

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] All cases identified by investigator at CMV disease visits. Investigators could report syndrome and/or disease.

[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).

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

Source:　[P002MK8228: adam-adsl; adeff]

付録 2.7.3-5　CMV gB 遺伝子型（APaT 集団）（002 試験）

Prevalence of gB Genotypes Observed
(All Participants as Treated)

	LET Arm		VGCV Arm		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants with gB(UL55) testing	84		93		177	
Participants with gB(UL55) results	65		80		145	
gB1	33	(50.8)	29	(36.3)	62	(42.8)
gB2	8	(12.3)	15	(18.8)	23	(15.9)
gB3	14	(21.5)	25	(31.3)	39	(26.9)
gB4	8	(12.3)	10	(12.5)	18	(12.4)
gB5	2	(3.1)	1	(1.3)	3	(2.1)

n (%) = Number (percent) in each sub-category among participants with gB Genotype result available.

gB Genotype is assessed at first timepoint with evaluable UL55 sequence data; gB genotype detected (≥ 90% of mapped reads).

gB = glycoprotein B; UL = unique long.

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

Source:　[P002MK8228: adam-adsl; adpf]

付録 2.7.3-6　CMV 感染症又は早期中止来院の被験者から得られた CMV gB 遺伝子型（APaT 集団）（002 試験）

Prevalence of gB Genotypes Observed
for Participants With CMV Disease or Early Discontinuation Visit
(All Participants as Treated)

	LET Arm		VGCV Arm		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants with CMV Disease or early discontinuation visit	59		71		130	
Participants with gB(UL55) results	51		65		116	
gB1	24	(47.1)	27	(41.5)	51	(44.0)
gB2	7	(13.7)	9	(13.8)	16	(13.8)
gB3	13	(25.5)	21	(32.3)	34	(29.3)
gB4	6	(11.8)	7	(10.8)	13	(11.2)
gB5	1	(2.0)	1	(1.5)	2	(1.7)

n (%) = Number (percent) in each sub-category among participants with gB Genotype result available.

gB Genotype is assessed at first timepoint with evaluable UL55 sequence data; gB genotype detected (≥ 90% of mapped reads).

gB = glycoprotein B; UL = unique long.

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

Source:　[P002MK8228: adam-adsl; adpf]

付録 2.7.3-7　被験者背景（D+/R-部分集団、APaT 集団）（042 試験）

Participant Characteristics
(All Participants as Treated) (P042)

	Letermovir D+/R-	
	n	(%)
Participants in population	12	
Gender		
Male	8	(66.7)
Female	4	(33.3)
Age (Years)		
18 - 35	3	(25.0)
36 - 50	9	(75.0)
51 - 64	0	(0.0)
65 - 74	0	(0.0)
>= 75	0	(0.0)
Mean (SD)	40.4 (7.8)	
Median (Range)	42.5 (25 to 49)	
Race		
Asian	12	(100.0)
Ethnicity		
Not Hispanic Or Latino	12	(100.0)
Weight (kg)		
Mean (SD)	61.4 (11.1)	
Median (Range)	57.7 (48.1 to 77.6)	
BMI (kg/m2)		
Mean (SD)	22.5 (3.5)	
Median (Range)	21.4 (18.9 to 28.7)	
Highly Cytolytic Anti-lymphocyte Immunotherapy[a]		
Non-use	12	(100.0)
Primary Reason for Transplant		
Congenital cystic kidney disease	3	(25.0)
Diabetic nephropathy	2	(16.7)
End stage renal disease	2	(16.7)
Focal segmental glomerulosclerosis	1	(8.3)
Glomerulonephritis chronic	1	(8.3)
IgA nephropathy	1	(8.3)
Nephrosclerosis	2	(16.7)

Participant Characteristics
(All Participants as Treated) (P042)

	Letermovir D+/R-	
	n	(%)
Donor Type		
Living Related	12	(100.0)
Transplantation Duration (hours)		
Living Donor		
Participants with data	12	
Mean (SD)	4.4 (1.6)	
Median (Range)	3.9 (3.0 to 8.4)	
Ex Vivo Time (hours)		
Living Donor		
Participants with data	12	
Mean (SD)	1.3 (0.4)	
Median (Range)	1.3 (0.7 to 2.1)	
Post-Transplant Dialysis (Including Hemofiltration) Prior to Enrollment		
No	12	(100.0)
Days From Transplantation to Enrollment		
Mean (SD)	3.6 (1.7)	
Median (Range)	4.0 (1.0 to 6.0)	
Days From Transplantation to Start of Study Therapy		
Mean (SD)	3.6 (1.7)	
Median (Range)	4.0 (1.0 to 6.0)	
Donor/Recipient CMV Serostatus		
Positive/Negative (D+/R-)	12	(100.0)
ABO Incompatible Transplant		
Yes	2	(16.7)
No	10	(83.3)
Donor Specific HLA Antibody Status		
Negative	12	(100.0)

[a] Use of highly cytolytic anti-lymphocyte immunotherapy is use of one or more of the following: horse-derived or rabbit-derived anti-thymocyte globulin, alemtuzumab, or muromonab CD3 (OKT3).

Source:　[P042MK8228: adam-adsl]

CTD 第 2 部

2.7　臨床概要

2.7.4　臨床的安全性

MSD 株式会社

目次

表一覧
付録一覧
略号及び用語の定義
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
2.7.4.1.1.1　安全性評価方法
2.7.4.1.1.2　安全性評価に使用した試験
2.7.4.1.2　全般的な曝露状況
2.7.4.1.2.1　被験者の内訳
2.7.4.1.2.2　曝露期間
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
2.7.4.2　有害事象
2.7.4.2.1　有害事象の解析
2.7.4.2.1.1　主な有害事象
2.7.4.2.1.2　死亡
2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象
2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象
2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析
2.7.4.2.1.6　その他の臨床的に注目すべき結果
2.7.4.2.1.7　AUC の四分位区分別の有害事象
2.7.4.2.1.8　投与経路別の有害事象
2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明
2.7.4.3　臨床検査値の評価
2.7.4.3.1　男性における精巣機能の評価
2.7.4.4　バイタルサイン及び安全性に関連する他の観察項目
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
2.7.4.5.2　外因性要因
2.7.4.5.3　薬物相互作用
2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用
2.7.4.5.5　過量投与
2.7.4.5.6　薬物乱用
2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象
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
2.7.4.6　市販後データ
2.7.4.6.1　全世界における市販後の使用経験

2.7.4.6.2　推定使用患者
2.7.4.6.3　重篤な副作用
2.7.4.6.4　重要なリスク
2.7.4.6.5　市販後データの結論
2.7.4.7　腎移植以外の臓器移植における使用経験（文献情報）
2.7.4.8　安全性の結論
2.7.4.9　付録

表一覧

表 2.7.4-1　安全性評価に使用した試験
表 2.7.4-2　被験者の内訳（無作為化された全被験者）（002試験）
表 2.7.4-3　被験者の内訳（組み入れられた全被験者）（042試験）
表 2.7.4-4　投与経路別のレテルモビル曝露状況（APaT 集団）（002試験）
表 2.7.4-5　投与経路別のバルガンシクロビル曝露状況（APaT 集団）（002試験）
表 2.7.4-6　投与経路別のレテルモビル曝露状況（APaT 集団）（042試験）
表 2.7.4-7　被験者背景（APaT 集団）（002試験）
表 2.7.4-8　被験者背景（APaT 集団）（042試験）
表 2.7.4-9　有害事象の要約（治療期）（APaT 集団）（002試験）
表 2.7.4-10　有害事象の要約（治療期）（APaT 集団）（042試験）
表 2.7.4-11　有害事象の発現例数（いずれかの投与群で発現割合10%以上）（治療期）（APaT 集団）（002試験）
表 2.7.4-12　有害事象の発現例数（発現割合0%超）（治療期）（APaT 集団）（042試験）
表 2.7.4-13　副作用の発現例数（発現割合1%以上）（治療期）（APaT 集団）（002試験）
表 2.7.4-14　副作用の発現例数（発現割合0%超）（治療期）（APaT 集団）（042試験）
表 2.7.4-15　重篤な副作用の発現例数（いずれかの投与群で発現割合0%超）（治療期）（APaT 集団）（002試験）
表 2.7.4-16　治験薬の投与中止に至った有害事象の発現例数　（いずれかの投与群で発現割合0%超）（治療期）（APaT 集団）（002試験）
表 2.7.4-17　治験薬の投与中止に至った有害事象の発現例数　（いずれかの投与群で発現割合0%超）（治療期）（APaT 集団）（042試験）
表 2.7.4-18　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 2.7.4-19　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）
表 2.7.4-20　AUC の四分位区分別の有害事象　（レテルモビル群の2%以上に発現し、バルガンシクロビル群とのリスク差が 1.4%以上であった有害事象）（治療期）（APaT 集団）（002試験）
表 2.7.4-21　臨床検査値異常（中央検査機関での測定）（治療期）（APaT 集団）（002試験）
表 2.7.4-22　器官別大分類別の重篤な副作用一覧　［世界で初めて承認（2017年11月1日）されてから2023年11月1日まで］
表 2.7.4-23　安全性検討事項（2023年11月1日時点）

付録一覧

付録 2.7.4-1　治験薬の投与遵守率（APaT 集団）（002試験）
付録 2.7.4-2　治験薬の投与遵守率（APaT 集団）（042試験）
付録 2.7.4-3　重篤な有害事象の発現例数（いずれかの投与群で発現割合0%超）（治療期）（APaT 集団）（002試験）
付録 2.7.4-4　重篤な有害事象の発現例数（いずれかの投与群で発現割合0%超）（治療期）（APaT 集団）（042試験）
付録 2.7.4-5　探索的評価項目の要約（FAS）（002試験）
付録 2.7.4-6　探索的評価項目の要約（FAS）（042試験）

略号及び用語の定義

略号	定義	
ALT	Alanine Aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANC	Absolute Neutrophil Count	好中球絶対数
APaT	All Participants as Treated	—
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 Concentration-time Curve	濃度－時間曲線下面積
CI	Confidence Interval	信頼区間
CMV	Human Cytomegalovirus	ヒトサイトメガロウイルス
COVID-19	Coronavirus Disease Caused by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2	—
CrCl	Creatinine Clearance	クレアチニンクリアランス
CTCAE	Common terminology criteria for adverse events	有害事象共通用語規準
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
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate	推算糸球体ろ過量
EU	European Union	欧州連合
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
FSH	Follicle Stimulating Hormone	卵胞刺激ホルモン
G-CSF	Granulocyte Colony-Stimulating Factor	顆粒球コロニー刺激因子
GVP	Good Vigilance Practice	医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器及び再生医療等製品の製造販売後安全管理の基準
HSCT	Hematopoietic Stem Cell Transplant	造血幹細胞移植
ICH	International Council for Harmonization (of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use)	医薬品規制調和国際会議
IV	Intravenous	静脈内投与
LET	Letermovir	レテルモビル
LH	Luteinizing Hormone	黄体形成ホルモン
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	国際医薬用語集
NODAT	New Onset of Diabetes Mellitus After Transplant	移植後発症糖尿病
PBRER	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report	定期的ベネフィット・リスク評価報告
R+/R−	CMV-seropositive/seronegative Recipient	CMV 抗体陽性／陰性レシピエント
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画書
SD	Standard Deviation	標準偏差
sSAP	Supplemental Statistical Analysis Plan	補足的な統計解析計画書
VGCV	Valganciclovir	バルガンシクロビル
WBC	White Blood Cell	白血球

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

2.7.4.1.1.1　安全性評価方法

2.7.4 項では、腎移植患者でのレテルモビルの安全性を以下の2試験の結果に基づき評価した。また、腎以外の臓器移植患者でのレテルモビルの安全性については、市販後の症例報告を[2.7.4.7 項]に記載した。

- 海外002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に、レテルモビルの移植後28週（約200日）までの CMV 感染症の発症抑制における有効性及び安全性をバルガンシクロビルと比較し評価した第Ⅲ相二重盲検実薬対照試験[5.3.5.1: P002]。
- 国内042試験：日本人 D+又は R+の成人腎移植患者を対象に、レテルモビルの安全性及び有効性を評価した第Ⅲ相非盲検試験[5.3.5.2: P042]。なお、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試験に可能な限り一致させるデザインとした。

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。また、探索的評価項目に含まれる健康アウトカム［再入院（CMV 感染／感染症による再入院を含む）、全死亡（原因を問わないすべての死亡）、NODAT、特定の日和見感染、生検診断による急性腎移植片拒絶、腎移植片喪失及び G-CSF 製剤の使用］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
- 002試験では D+/R−、042試験では D+/R−、D+/R+又は D−/R+
- 投与開始1日目に CMV DNA が検出されていない

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（治験薬の投与を中止した場合も含む）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。

レテルモビルは錠剤と注射剤の二種類の剤形があり、嚥下不能又は錠剤の吸収を妨げる可能性のある状態が投与開始日又はその後にみられた場合は、静脈内投与で開始又は切替えることとした。また、被験者が嚥下可能になった場合や静脈内投与を必要とする状態が解消した場合は、速やかに（次回の投与時に）静脈内投与から経口投与に切り替えることとした。

各試験の安全性評価項目、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、[5.3.5.2: P042] 16.1.1、16.1.9）に記載した。

有害事象名の MedDRA バージョンは002試験では25.0、042試験では25.1を使用した。

2.7.4.1.1.2　安全性評価に使用した試験

本申請で安全性評価に使用した試験の概要を[表 2.7.4-1]に示す。

表 2.7.4-1　　安全性評価に使用した試験

試験番号 （試験の進行状況） 治験実施医療機関数 （実施国）	試験デザイン	投与群別の被験者数	試験対象集団	主な安全性評価項目
本申請を支持する第Ⅲ相試験				
002試験（完了） [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、ポーランド、ニュージーランド、スペイン、英国、米国）	非日本人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およ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）	有害事象、臨床検査、バイタルサイン等（副次評価項目）
042試験（完了） [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−、D+/R+又はD−/R+ 腎移植患者 男性：16例、女性：6例 年齢の中央値（範囲）：47歳（25～70歳）	有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象（主要評価項目）
CMV：ヒト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

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1 被験者の内訳

002試験

601例の被験者が組み入れられ、このうち589例が少なくとも1回の治験薬投与を受けた。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[表 2.7.4-2]。試験全体として治験薬投与中止の主な理由は有害事象であった。有害事象により治験薬投与を中止した被験者の割合は、レテルモビル群（4.3%）でバルガンシクロビル群（13.3%）と比較して低かった[表 2.7.4-2]。52週までの試験を完了した被験者の割合は、両投与群で同程度であった[表 2.7.4-2]。

表 2.7.4-2 被験者の内訳（無作為化された全被験者）（002 試験）

Disposition of Participants
(All Randomized Participants)

	LET Arm		VGCV Arm		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	301		300		601	
Treated	292	(97.0)	297	(99.0)	589	(98.0)
Not Treated	9	(3.0)	3	(1.0)	12	(2.0)
Completed Study Medication	246	(81.7)	224	(74.7)	470	(78.2)
Discontinued Study Medication	46	(15.3)	73	(24.3)	119	(19.8)
Adverse Event	13	(4.3)	40	(13.3)	53	(8.8)
Death	2	(0.7)	0	(0.0)	2	(0.3)
Lack Of Efficacy	0	(0.0)	11	(3.7)	11	(1.8)
Non-Compliance With Study Drug	3	(1.0)	0	(0.0)	3	(0.5)
Physician Decision	6	(2.0)	7	(2.3)	13	(2.2)
Protocol Deviation	4	(1.3)	1	(0.3)	5	(0.8)
Withdrawal By Subject	18	(6.0)	14	(4.7)	32	(5.3)
Completed Study	256	(85.0)	266	(88.7)	522	(86.9)
Discontinued Study	36	(12.0)	31	(10.3)	67	(11.1)
Death	3	(1.0)	3	(1.0)	6	(1.0)
Lost To Follow-Up	1	(0.3)	2	(0.7)	3	(0.5)
Other	1	(0.3)	2	(0.7)	3	(0.5)
Physician Decision	3	(1.0)	3	(1.0)	6	(1.0)
Withdrawal By Subject	28	(9.3)	21	(7.0)	49	(8.2)

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

Source: [P002MK8228: adam-adsl]

042試験

22例の被験者が組み入れられ、全例が少なくとも1回の治験薬投与を受け、77.3%の被験者が28週までの投与を完了した[表 2.7.4-3]。治験薬投与中止の主な理由は有害事象であった。また、90.9%の被験者が52週までの試験を完了した[表 2.7.4-3]。

表 2.7.4-3　　被験者の内訳（組み入れられた全被験者）（042 試験）

Disposition of Participants
(All Participants Enrolled) (P042)

	Letermovir	
	n	(%)
Participants in population	22	
Status for Study Medication		
Treated	22	(100.0)
Completed Study Medication	17	(77.3)
Discontinued Study medication	5	(22.7)
Adverse Event	3	(13.6)
Physician Decision	1	(4.5)
Withdrawal By Subject	1	(4.5)
Status for Trial		
Completed Study	20	(90.9)
Discontinued Study	2	(9.1)
Physician Decision	2	(9.1)

Source:　[P042MK8228: adam-adsl]

2.7.4.1.2.2　曝露期間

002試験

経口投与でのレテルモビル群の平均曝露期間は176.2日、曝露期間の中央値（範囲）は195日（1～237日）であり、バルガンシクロビル群［平均曝露期間160.6日及び曝露期間の中央値（範囲）189日（1～225日）］と比較して長かった[表 2.7.4-4] [表 2.7.4-5]。治験薬を静脈内投与された被験者は少数であり、レテルモビル群では3例（平均曝露期間1.7日）、バルガンシクロビル群では2例（平均曝露期間10.0日）であった[表 2.7.4-4] [表 2.7.4-5]。レテルモビル群のうち、シクロスポリン併用下でレテルモビル240 mg を投与された被験者は経口投与では1.7%、静脈内投与ではいなかった。

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]。

042試験

経口投与でのレテルモビルの曝露期間の中央値（範囲）は195日（3～200日）であった[表 2.7.4-6]。静脈投与された被験者はいなかった。また、シクロスポリンを併用しレテルモビル240 mg の投与を受けた被験者はいなかった。

被験者全例が投与遵守率90%以上であった[付録 2.7.4-2]。

表 2.7.4-4　　投与経路別のレテルモビル曝露状況（APaT 集団）（002 試験）

Extent of Exposure to Letermovir by Route of Administration
(All Participants as Treated)

LET	≤ 4wks	> 4wks to 8wks	> 8wks to 12wks	> 12wks to 16wks	> 16wks to 20wks	> 20wks to 24wks	> 24wks to 28wks	> 28wks	Total Participants	Duration Range	Mean Duration	Median Duration
Any route of administration	19	5	5	4	6	3	152	98	292	1 to 237 days	175.6 days	195 days
IV	3	0	0	0	0	0	0	0	3	1 to 3 days	1.7 days	1 days
Oral	18	5	5	4	6	3	152	98	291	1 to 237 days	176.2 days	195 days

Each participant who received LET is counted once on the "Any route of administration" row in the column that reflects the total duration of exposure to LET.

Participants may be counted in multiple rows if they received different routes of administration. On each applicable specific dose row, the participant is counted once in the column that reflects the duration of exposure to that specific route of administration.

IV = intravenous

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

Source:　[P002MK8228: adam-adexsum]

表 2.7.4-5　投与経路別のバルガンシクロビル曝露状況（APaT 集団）（002 試験）

Extent of Exposure to Valgancyclovir by Route of Administration
(All Participants as Treated)

VGCV	≤ 4wks	> 4wks to 8wks	> 8wks to 12wks	> 12wks to 16wks	> 16wks to 20wks	> 20wks to 24wks	> 24wks to 28wks	> 28wks	Total Participants	Duration Range	Mean Duration	Median Duration
Any route of administration	19	8	14	17	13	20	151	55	297	1 to 225 days	160.7 days	189 days
IV	2	0	0	0	0	0	0	0	2	1 to 19 days	10.0 days	10 days
Oral	19	8	15	16	13	20	151	55	297	1 to 225 days	160.6 days	189 days

Each participant who received VGCV is counted once on the "Any route of administration" row in the column that reflects the total duration of exposure to VGCV.

Participants may be counted in multiple rows if they received different routes of administration. On each applicable specific dose row, the participant is counted once in the column that reflects the duration of exposure to that specific route of administration.

IV = intravenous

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

Source:　[P002MK8228: adam-adexsum]

表 2.7.4-6　　投与経路別のレテルモビル曝露状況（APaT 集団）（042 試験）

Extent of Exposure to Letermovir by Route of Administration
(All Participants as Treated) (P042)

LET	≤ 4wks	> 4wks to 8wks	> 8wks to 12wks	> 12wks to 16wks	> 16wks to 20wks	> 24wks to 28wks	> 28wks	Total Participants	Duration Range	Mean Duration	Median Duration
Any route of administration	1	1	1	1	1	10	7	22	3 to 200 days	165.4 days	195 days
Oral	1	1	1	1	1	10	7	22	3 to 200 days	165.4 days	195 days

Each participant who received LET is counted once on the "Any route of administration" row in the column that reflects the total duration of exposure to LET.

Participants may be counted in multiple rows if they received different routes of administration. On each applicable specific dose row, the participant is counted once in the column that reflects the duration of exposure to that specific routes of administration.

Source:　[P042MK8228: adam-adexsum]

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

002試験

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類似していた。被験者は主に男性（試験全体で71.6%、以下同様）及び白人（84.2%）であり、試験全体の被験者の年齢の中央値は51歳（範囲:18～82歳）であった[表 2.7.4-7]。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[表 2.7.4-7]。強力な細胞溶解作用を有する抗リンパ球免疫療法の実施は46.2%、CMV 抗体保有状況は D+/R−が99.8%、献腎移植が59.9%であった[表 2.7.4-7]。

表 2.7.4-7 被験者背景（APaT 集団）（002 試験）

Participant Characteristics
(All Participants as Treated)

	LET Arm		VGCV Arm		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	292		297		589	
Sex						
Male	213	(72.9)	209	(70.4)	422	(71.6)
Female	79	(27.1)	88	(29.6)	167	(28.4)
Age (Years)						
18 - 35	62	(21.2)	62	(20.9)	124	(21.1)
36 - 50	78	(26.7)	84	(28.3)	162	(27.5)
51 - 64	104	(35.6)	96	(32.3)	200	(34.0)
65 - 74	42	(14.4)	47	(15.8)	89	(15.1)
≥ 75	6	(2.1)	8	(2.7)	14	(2.4)
Participants with data	292		297		589	
Mean (SD)	49.5 (14.7)		49.6 (15.1)		49.6 (14.9)	
Median (Range)	52.0 (18 to 82)		51.0 (18 to 78)		51.0 (18 to 82)	
Race						
American Indian Or Alaska Native	3	(1.0)	4	(1.3)	7	(1.2)
Asian	4	(1.4)	10	(3.4)	14	(2.4)
Black Or African American	21	(7.2)	33	(11.1)	54	(9.2)
Multiple	9	(3.1)	6	(2.0)	15	(2.5)
American Indian Or Alaska Native, White	8	(2.7)	5	(1.7)	13	(2.2)
Native Hawaiian Or Other Pacific Islander, White	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
White, Asian	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
White	253	(86.6)	243	(81.8)	496	(84.2)
Missing	2	(0.7)	1	(0.3)	3	(0.5)
Ethnicity						
Hispanic Or Latino	54	(18.5)	44	(14.8)	98	(16.6)
Not Hispanic Or Latino	223	(76.4)	238	(80.1)	461	(78.3)
Not Reported	6	(2.1)	9	(3.0)	15	(2.5)
Unknown	5	(1.7)	4	(1.3)	9	(1.5)
Missing	4	(1.4)	2	(0.7)	6	(1.0)

Participant Characteristics
(All Participants as Treated)

	LET Arm		VGCV Arm		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Stratum: Highly Cytolytic Anti-lymphocyte Immunotherapy[a]						
Use	134	(45.9)	138	(46.5)	272	(46.2)
Non-use	158	(54.1)	159	(53.5)	317	(53.8)
Primary Reason for Transplant						
Alport's syndrome	4	(1.4)	6	(2.0)	10	(1.7)
Chronic kidney disease / End stage renal disease	19	(6.5)	20	(6.7)	39	(6.6)
Congenital cystic kidney disease	52	(17.8)	50	(16.8)	102	(17.3)
Diabetes / Diabetic nephropathy	39	(13.4)	46	(15.5)	85	(14.4)
Glomerulonephritis	37	(12.7)	30	(10.1)	67	(11.4)
Hypertension	42	(14.4)	53	(17.8)	95	(16.1)
IgA nephropathy	36	(12.3)	26	(8.8)	62	(10.5)
Lupus	2	(0.7)	5	(1.7)	7	(1.2)
Mesangioproliferative glomerulonephritis	2	(0.7)	1	(0.3)	3	(0.5)
Renal atrophy	5	(1.7)	3	(1.0)	8	(1.4)
Tubulointerstitial nephritis	3	(1.0)	7	(2.4)	10	(1.7)
Urinary obstruction	8	(2.7)	4	(1.3)	12	(2.0)
Other[b]	43	(14.7)	46	(15.5)	89	(15.1)
Donor Type						
Living Related	56	(19.2)	64	(21.5)	120	(20.4)
Living not Related	65	(22.3)	51	(17.2)	116	(19.7)
Deceased	171	(58.6)	182	(61.3)	353	(59.9)
Transplantation Duration (hours)						
Living Donor						
Participants with data	121		115		236	
Mean (SD)	3.3 (1.4)		3.2 (1.4)		3.2 (1.4)	
Median (Range)	3.1 (0.3 to 9.5)		2.9 (0.3 to 6.7)		3.0 (0.3 to 9.5)	
Deceased Donor						
Participants with data	170		178		348	
Mean (SD)	3.0 (1.7)		2.9 (1.8)		2.9 (1.8)	
Median (Range)	2.7 (0.4 to 14.7)		2.7 (0.4 to 22.0)		2.7 (0.4 to 22.0)	

Participant Characteristics
(All Participants as Treated)

	LET Arm		VGCV Arm		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Ex Vivo Time (hours)						
Living Donor						
Participants with data	116		103		219	
Mean (SD)	2.2 (2.1)		2.3 (2.7)		2.3 (2.4)	
Median (Range)	1.3 (0.0 to 15.4)		1.6 (0.1 to 24.5)		1.4 (0.0 to 24.5)	
Deceased Donor						
Participants with data	169		175		344	
Mean (SD)	15.4 (9.5)		14.6 (7.8)		15.0 (8.7)	
Median (Range)	14.0 (0.3 to 86.0)		14.0 (1.6 to 60.2)		14.0 (0.3 to 86.0)	
Post-Transplant Dialysis (Including Hemofiltration) Prior to Randomization						
Yes	9	(3.1)	10	(3.4)	19	(3.2)
No	283	(96.9)	287	(96.6)	570	(96.8)
Days From Transplantation to Randomization						
Participants with data	292		297		589	
Mean (SD)	4.3 (1.9)		4.4 (1.9)		4.3 (1.9)	
Median (Range)	5.0 (1.0 to 7.0)		5.0 (1.0 to 7.0)		5.0 (1.0 to 7.0)	
Days From Transplantation to Start of Study Therapy						
Participants with data	292		297		589	
Mean (SD)	4.4 (1.8)		4.5 (1.9)		4.4 (1.9)	
Median (Range)	5.0 (1.0 to 8.0)		5.0 (1.0 to 8.0)		5.0 (1.0 to 8.0)	
Recipient CMV Serostatus						
Positive	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
Negative	291	(99.7)	297	(100.0)	588	(99.8)
Donor CMV Serostatus						
Positive	292	(100.0)	297	(100.0)	589	(100.0)

[a] Use of highly cytolytic anti-lymphocyte immunotherapy is use of one or more of the following: horse-derived or rabbit-derived anti-thymocyte globulin, alemtuzumab (CAMPATH™), or muromonab CD3 (OKT3). Stratum based on confirmation of highly cytolytic anti-lymphocyte immunotherapy received at time of transplant.

[b] Other reasons for transplant are provided in section 14.

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

Source: [P002MK8228: adam-adsl]

042試験

本試験の被験者はすべて日本人であり、主に男性（72.7%）であった。被験者の年齢の中央値は47歳（範囲：25～70歳）であった[表 2.7.4-8]。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[表 2.7.4-8]。

本試験の被験者の背景は全般的に002試験と同様であったが、生体腎移植（100%）、強力な細胞溶解作用を有する抗リンパ球免疫療法の実施（0%）及び CMV 抗体保有状況［D+/R−：54.5%（12例）、D+/R+：40.9%（9例）、D−/R+：4.5%（1例）］は異なっていた。

表 2.7.4-8　　被験者背景（APaT 集団）（042 試験）

Participant Characteristics
(All Participants as Treated) (P042)

	Letermovir	
	n	(%)
Participants in population	22	
Gender		
Male	16	(72.7)
Female	6	(27.3)
Age (Years)		
18 - 35	3	(13.6)
36 - 50	11	(50.0)
51 - 64	6	(27.3)
65 - 74	2	(9.1)
>= 75	0	(0.0)
Mean (SD)	48.5 (12.3)	
Median (Range)	47.0 (25 to 70)	
Race		
Asian	22	(100.0)
Ethnicity		
Not Hispanic Or Latino	22	(100.0)
Weight (kg)		
Mean (SD)	63.8 (12.4)	
Median (Range)	61.6 (45.2 to 86.0)	
BMI (kg/m2)		
Mean (SD)	23.0 (3.2)	
Median (Range)	23.4 (17.8 to 28.7)	
Highly Cytolytic Anti-lymphocyte Immunotherapy[a]		
Non-use	22	(100.0)
Primary Reason for Transplant		
Congenital cystic kidney disease	3	(13.6)
Diabetic nephropathy	5	(22.7)
End stage renal disease	2	(9.1)
Focal segmental glomerulosclerosis	2	(9.1)
Glomerulonephritis chronic	1	(4.5)

Participant Characteristics
(All Participants as Treated) (P042)

	Letermovir	
	n	(%)
Glomerulonephritis rapidly progressive	1	(4.5)
Haemolytic uraemic syndrome	1	(4.5)
IgA nephropathy	4	(18.2)
Nephrosclerosis	3	(13.6)
Donor Type		
Living Related	21	(95.5)
Living not Related	1	(4.5)
Transplantation Duration (hours)		
Living Donor		
Participants with data	22	
Mean (SD)	4.3 (1.3)	
Median (Range)	3.9 (3.0 to 8.4)	
Ex Vivo Time (hours)		
Living Donor		
Participants with data	22	
Mean (SD)	1.3 (0.3)	
Median (Range)	1.2 (0.7 to 2.1)	
Post-Transplant Dialysis (Including Hemofiltration) Prior to Enrollment		
No	22	(100.0)
Days From Transplantation to Enrollment		
Mean (SD)	3.3 (1.6)	
Median (Range)	3.5 (1.0 to 6.0)	
Days From Transplantation to Start of Study Therapy		
Mean (SD)	3.3 (1.6)	
Median (Range)	3.5 (1.0 to 6.0)	
Donor/Recipient CMV Serostatus		
Positive/Negative (D+/R-)	12	(54.5)
Positive/Positive (D+/R+)	9	(40.9)
Negative/Positive (D-/R+)	1	(4.5)
ABO Incompatible Transplant		
Yes	7	(31.8)

Participant Characteristics
(All Participants as Treated) (P042)

	Letermovir	
	n	(%)
No	15	(68.2)
Donor Specific HLA Antibody Status		
Positive	2	(9.1)
Negative	20	(90.9)

[a] Use of highly cytolytic anti-lymphocyte immunotherapy is use of one or more of the following: horse-derived or rabbit-derived anti-thymocyte globulin, alemtuzumab, or muromonab CD3 (OKT3).

Source:　[P042MK8228: adam-adsl]

2.7.4.2　有害事象

2.7.4.2.1　有害事象の解析

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 2.7.4-9]。

表 2.7.4-9　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、副作用及び重篤な有害事象の発現割合はそれぞれ90.9%、18.2%及び31.8%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%であり、重篤な副作用及び死亡例はなかった[表 2.7.4-10]。

表 2.7.4-10　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]

2.7.4.2.1.1　主な有害事象

2.7.4.2.1.1.1　発現割合が高い有害事象

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べて低かった[表 2.7.4-11]。

表 2.7.4-11　有害事象の発現例数（いずれかの投与群で発現割合 10%以上）（治療期）（APaT 集団）（002 試験）

Participants With Adverse Events
(Incidence ≥ 10% in One or More Treatment Groups)
Treatment Phase
(All Participants as Treated)

	LET Arm		VGCV Arm		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	292		297		589	
with one or more adverse events	271	(92.8)	276	(92.9)	547	(92.9)
with no adverse events	21	(7.2)	21	(7.1)	42	(7.1)
血液およびリンパ系障害	**78**	**(26.7)**	**146**	**(49.2)**	**224**	**(38.0)**
白血球減少症	33	(11.3)	110	(37.0)	143	(24.3)
好中球減少症	8	(2.7)	49	(16.5)	57	(9.7)
心臓障害	**33**	**(11.3)**	**47**	**(15.8)**	**80**	**(13.6)**
胃腸障害	**153**	**(52.4)**	**144**	**(48.5)**	**297**	**(50.4)**
下痢	92	(31.5)	85	(28.6)	177	(30.1)
悪心	25	(8.6)	33	(11.1)	58	(9.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	**96**	**(32.9)**	**97**	**(32.7)**	**193**	**(32.8)**
疲労	18	(6.2)	32	(10.8)	50	(8.5)
末梢性浮腫	39	(13.4)	38	(12.8)	77	(13.1)
感染症および寄生虫症	**131**	**(44.9)**	**146**	**(49.2)**	**277**	**(47.0)**
尿路感染	41	(14.0)	42	(14.1)	83	(14.1)
傷害、中毒および処置合併症	**66**	**(22.6)**	**73**	**(24.6)**	**139**	**(23.6)**
臨床検査	**102**	**(34.9)**	**104**	**(35.0)**	**206**	**(35.0)**
血中クレアチニン増加	30	(10.3)	41	(13.8)	71	(12.1)
代謝および栄養障害	**137**	**(46.9)**	**142**	**(47.8)**	**279**	**(47.4)**
高カリウム血症	27	(9.2)	32	(10.8)	59	(10.0)
低マグネシウム血症	37	(12.7)	39	(13.1)	76	(12.9)
低リン血症	30	(10.3)	35	(11.8)	65	(11.0)
筋骨格系および結合組織障害	**57**	**(19.5)**	**64**	**(21.5)**	**121**	**(20.5)**

Participants With Adverse Events
(Incidence ≥ 10% in One or More Treatment Groups)
Treatment Phase
(All Participants as Treated)

	LET Arm		VGCV Arm		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
神経系障害	**104**	**(35.6)**	**81**	**(27.3)**	**185**	**(31.4)**
振戦	53	(18.2)	52	(17.5)	105	(17.8)
腎および尿路障害	**97**	**(33.2)**	**87**	**(29.3)**	**184**	**(31.2)**
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**44**	**(15.1)**	**58**	**(19.5)**	**102**	**(17.3)**
皮膚および皮下組織障害	**47**	**(16.1)**	**46**	**(15.5)**	**93**	**(15.8)**
血管障害	**83**	**(28.4)**	**75**	**(25.3)**	**158**	**(26.8)**
高血圧	33	(11.3)	36	(12.1)	69	(11.7)

Every participant is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

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

MedDRA version 25.0 was used in the reporting of this study.

Source: [P002MK8228: adam-adsl; adae]

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]。

表 2.7.4-12　有害事象の発現例数（発現割合 0%超）（治療期）（APaT 集団）（042 試験）

Participants With Adverse Events
(Incidence > 0%)
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 events	2	(9.1)
血液およびリンパ系障害	**4**	**(18.2)**
貧血	2	(9.1)
白血球減少症	2	(9.1)
心臓障害	**2**	**(9.1)**
微小血管性冠動脈疾患	1	(4.5)
動悸	1	(4.5)
胃腸障害	**10**	**(45.5)**
上腹部痛	1	(4.5)
便秘	1	(4.5)
下痢	3	(13.6)
口腔内潰瘍形成	1	(4.5)
悪心	2	(9.1)
口内炎	4	(18.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	**1**	**(4.5)**
倦怠感	1	(4.5)
発熱	1	(4.5)
免疫系障害	**1**	**(4.5)**
移植拒絶反応	1	(4.5)
感染症および寄生虫症	**7**	**(31.8)**
アデノウイルス性出血性膀胱炎	1	(4.5)
膀胱炎	1	(4.5)
帯状疱疹	1	(4.5)
上咽頭炎	1	(4.5)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1	(4.5)
扁桃炎	1	(4.5)
尿路感染	3	(13.6)
創部膿瘍	1	(4.5)

Participants With Adverse Events
(Incidence > 0%)
Treatment Phase
(All Participants as Treated) (P042)

	Letermovir	
	n	(%)
傷害、中毒および処置合併症	**4**	**(18.2)**
移植腎の合併症	1	(4.5)
瘢痕ヘルニア	2	(9.1)
創離開	1	(4.5)
臨床検査	**5**	**(22.7)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(4.5)
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(4.5)
尿中ブドウ糖陽性	1	(4.5)
好中球数減少	3	(13.6)
尿潜血陽性	1	(4.5)
代謝および栄養障害	**3**	**(13.6)**
高脂血症	3	(13.6)
筋骨格系および結合組織障害	**2**	**(9.1)**
背部痛	1	(4.5)
骨壊死	1	(4.5)
精神障害	**2**	**(9.1)**
不眠症	2	(9.1)
腎および尿路障害	**4**	**(18.2)**
血尿	2	(9.1)
水腎症	1	(4.5)
尿閉	1	(4.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**1**	**(4.5)**
呼吸困難	1	(4.5)
咽頭潰瘍	1	(4.5)
皮膚および皮下組織障害	**3**	**(13.6)**
ざ瘡	1	(4.5)
湿疹	1	(4.5)
発疹	1	(4.5)

Participants With Adverse Events
(Incidence > 0%)
Treatment Phase
(All Participants as Treated) (P042)

	Letermovir	
	n	(%)
血管障害	**2**	**(9.1)**
高血圧	1	(4.5)
リンパ嚢腫	1	(4.5)

Every participant is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class/bolded term or specific adverse event appears on this report only if it meets the criterion in the report title.

MedDRA version 25.1.

Source: [P042MK8228: adam-adsl; adae]

2.7.4.2.1.1.2 副作用

002試験

レテルモビル群で発現割合が1%以上であった副作用は、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）、好中球減少症（2.1%、8.1%）、振戦（1.4%、0.3%）、薬物濃度治療量以上（1.0%、0.0%）及び白血球数減少（1.0%、4.0%）であった[表 2.7.4-13]。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が、これは主に白血球減少症及び好中球減少症の副作用の発現割合がレテルモビル群でバルガンシクロビル群より低かったためであった[表 2.7.4-13]。

表 2.7.4-13 副作用の発現例数（発現割合 1%以上）（治療期）（APaT 集団）（002 試験）

Participants With Drug-Related Adverse Events
(Incidence ≥ 1% in One or More Treatment Groups)
Treatment Phase
(All Participants as Treated)

	LET Arm		VGCV Arm		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	292		297		589	
with one or more drug-related adverse events	58	(19.9)	104	(35.0)	162	(27.5)
with no drug-related adverse events	234	(80.1)	193	(65.0)	427	(72.5)
血液およびリンパ系障害	**26**	**(8.9)**	**83**	**(27.9)**	**109**	**(18.5)**
貧血	2	(0.7)	5	(1.7)	7	(1.2)
発熱性好中球減少症	1	(0.3)	3	(1.0)	4	(0.7)
白血球減少症	20	(6.8)	68	(22.9)	88	(14.9)
好中球減少症	6	(2.1)	24	(8.1)	30	(5.1)
胃腸障害	**8**	**(2.7)**	**9**	**(3.0)**	**17**	**(2.9)**
下痢	2	(0.7)	3	(1.0)	5	(0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	**1**	**(0.3)**	**4**	**(1.3)**	**5**	**(0.8)**
臨床検査	**11**	**(3.8)**	**15**	**(5.1)**	**26**	**(4.4)**
薬物濃度治療量以上	3	(1.0)	0	(0.0)	3	(0.5)
白血球数減少	3	(1.0)	12	(4.0)	15	(2.5)
神経系障害	**4**	**(1.4)**	**2**	**(0.7)**	**6**	**(1.0)**
振戦	4	(1.4)	1	(0.3)	5	(0.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**3**	**(1.0)**	**0**	**(0.0)**	**3**	**(0.5)**
皮膚および皮下組織障害	**3**	**(1.0)**	**1**	**(0.3)**	**4**	**(0.7)**

Every participant is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
Note: LET is given concomitantly with acyclovir. VGCV is given concomitantly with a placebo to acyclovir.
MedDRA version 25.0 was used in the reporting of this study.

Source: [P002MK8228: adam-adsl; adae]

042試験

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[表 2.7.4-14]。このうち白血球減少症を発現した1例が治験薬の投与中止に至った[2.7.4.2.1.4.1 項]。

表 2.7.4-14　副作用の発現例数（発現割合 0%超）（治療期）（APaT 集団）（042 試験）

Participants With Drug-Related Adverse Events
(Incidence > 0%)
Treatment Phase
(All Participants as Treated) (P042)

	Letermovir	
	n	(%)
Participants in population	22	
with one or more drug-related adverse events	4	(18.2)
with no drug-related adverse events	18	(81.8)
血液およびリンパ系障害	**1**	**(4.5)**
白血球減少症	1	(4.5)
胃腸障害	**2**	**(9.1)**
下痢	1	(4.5)
悪心	1	(4.5)
臨床検査	**1**	**(4.5)**
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(4.5)

Every participant is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class/bolded term or specific adverse event appears on this report only if it meets the criterion in the report title.
MedDRA version 25.1.

Source:　[P042MK8228: adam-adsl; adae]

2.7.4.2.1.1.3 程度別有害事象

002試験

最大程度別（軽度、中等度、重度）の有害事象の発現割合は、いずれもレテルモビル群（軽度：26.4%、中等度：34.6%、重度：31.8%、以下同順）とバルガンシクロビル群（25.3%、33.0%、34.7%）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以下の差がみられた（[5.3.5.1: P002] Table 14.3-11）。

- 中等度又は重度の白血球減少症の発現割合は、レテルモビル群（中等度：4.5%及び重度：1.0%、以下同順）でバルガンシクロビル群（9.8%、5.4%）と比較して低かった（[5.3.5.1: P002] Table 14.3-11）。
- 中等度又は重度の好中球減少症の発現割合は、レテルモビル群（0.7%、1.0%）でバルガンシクロビル群（7.4%、2.0%）と比較して低かった（[5.3.5.1: P002] Table 14.3-11）。

042試験

大部分の有害事象は軽度又は中等度であった（[5.3.5.2: P042] 12.1.3.2）。重度の有害事象は18.1%であり、4例で5件（尿路感染、帯状疱疹、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、便秘及び尿閉†）報告されたが、いずれも治験担当医師により治験薬との関連なしと判定された。

† 便秘及び尿閉は同一被験者で同時に報告された。

2.7.4.2.1.2 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] 12.2.1.1）。

- レテルモビル群：3例
  - 治療期に発現し、死亡に至った有害事象は2例で報告された（細菌性敗血症及び敗血症性ショック）。
  - 治療期以降52週までに発現し、死亡に至った有害事象は1例で報告された（肺塞栓症）。
- バルガンシクロビル群：2例
  - 治療期に発現し、死亡に至った有害事象は1例で報告された（心筋梗塞）。
  - 治療期以降52週までに発現し、死亡に至った有害事象は1例で報告された（呼吸不全）。

治験担当医師により治験薬との関連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8例（1.3%）報告されており、レテルモビル群で5例、バルガンシクロビル群で3例であった。全死亡例の詳細は、治験総括報告書（[5.3.5.1: P002] 12.2.1.1、16.2.7.2）に記載した。有害事象の報告期間対象外に発現した死亡につい

ては有害事象の集計には含めなかった。探索的評価項目の全死亡の集計のみに含まれる3例について詳細を以下に示す。

- レテルモビル群：2例
  - 割付け前に発現し、死亡に至った事象が1例で報告された（糸球体腎炎）。
  - 52週までの試験期間終了後（治験薬投与開始から603日後）の死亡が1例で報告された（主な死亡理由：移植後リンパ増殖性障害）。
- バルガンシクロビル群：1例
  - 治療期以降の死亡が1例で報告された（主な死亡理由：COVID-19）。

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）。

2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象

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]。

重篤な有害事象は様々な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]。

- レテルモビル群で発現割合が2%以上であった重篤な有害事象は、尿路感染及びリンパ嚢腫（各2.7%）、発熱及び急性腎障害（各2.4%）並びに血中クレアチニン増加（2.1%）であった。
- バルガンシクロビル群で発現割合が2%以上であった重篤な有害事象は、白血球減少症、移植拒絶反応及び急性腎障害（各3.0%）、下痢（2.7%）並びに尿路感染（2.4%）であった。

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]。

なお、本試験は治療期以降も重篤な副作用は報告対象としていた。52週までのフォローアップ期に発現した重篤な副作用はレテルモビル群で1例（血中クレアチニン増加）、バルガンシクロビル群で1例（脊椎痛）であった（[5.3.5.1: P002] 16.2.7.2.1）。

試験期間（治療期及び52週までのフォローアップ期）を通じてレテルモビル群で報告された5例の重篤な副作用の叙述を[付録 2.7.6.2-3]に示す。

表 2.7.4-15 重篤な副作用の発現例数（いずれかの投与群で発現割合 0%超）（治療期）（APaT 集団）（002 試験）

Participants With Drug-Related Serious Adverse Events
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Treatment Phase
(All Participants as Treated)

	LET Arm		VGCV Arm		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	292		297		589	
with one or more drug-related serious adverse events	4	(1.4)	15	(5.1)	19	(3.2)
with no drug-related serious adverse events	288	(98.6)	282	(94.9)	570	(96.8)
血液およびリンパ系障害	**3**	**(1.0)**	**10**	**(3.4)**	**13**	**(2.2)**
発熱性好中球減少症	1	(0.3)	3	(1.0)	4	(0.7)
白血球減少症	2	(0.7)	6	(2.0)	8	(1.4)
好中球減少症	2	(0.7)	2	(0.7)	4	(0.7)
汎血球減少症	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
心臓障害	**1**	**(0.3)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.2)**
心房細動	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
胃腸障害	**1**	**(0.3)**	**1**	**(0.3)**	**2**	**(0.3)**
下痢	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
悪心	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
臨床検査	**0**	**(0.0)**	**3**	**(1.0)**	**3**	**(0.5)**
白血球数減少	0	(0.0)	3	(1.0)	3	(0.5)
代謝および栄養障害	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.3)**	**1**	**(0.2)**
低リン血症	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)

Every participant is counted a single time for each applicable row and column.
Note: LET is given concomitantly with acyclovir. VGCV is given concomitantly with a placebo to acyclovir.
MedDRA version 25.0 was used in the reporting of this study.

Source: [P002MK8228: adam-adsl; adae]

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。2例以上で報告された重篤な有害事象はなかった。器官別大分類では感染症および寄生虫症が最も多く、18.2%（4例）であった[付録 2.7.4-4]。

試験期間（治療期及び52週までのフォローアップ期）を通じて重篤な副作用は報告されなかった（[5.3.5.2: P042] 16.2.7.1.2）。

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.4.1 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（4.1%）でバルガンシクロビル群（13.5%）と比較して低かった[表 2.7.4-9]。

いずれかの投与群で発現割合が1%以上であった治験薬の投与中止に至った有害事象は白血球減少症（レテルモビル群：1.0%、バルガンシクロビル群：5.4%、以下同順）、好中球減少症（1.4%、1.7%）及び白血球数減少（0%、1.3%）であった[表 2.7.4-16]。

治験薬の投与中止に至った副作用の発現割合は、レテルモビル群（2.7%）でバルガンシクロビル群（8.8%）と比較して低かった[表 2.7.4-9]。レテルモビル群では、治験薬の投与中止に至った副作用（8例）は白血球減少症及び好中球減少症（各1例）を除き投与中止後に回復又は軽快した[5.3.7.2.3: P002_ae_discon]。

表 2.7.4-16　治験薬の投与中止に至った有害事象の発現例数
（いずれかの投与群で発現割合 0%超）（治療期）（APaT 集団）（002 試験）

Participants With Adverse Events Leading to Discontinuation From Drug
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Treatment Phase
(All Participants as Treated)

	LET Arm		VGCV Arm		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	292		297		589	
with one or more adverse events leading to discontinuation from drug	12	(4.1)	40	(13.5)	52	(8.8)
with no adverse events leading to discontinuation from drug	280	(95.9)	257	(86.5)	537	(91.2)
血液およびリンパ系障害	**8**	**(2.7)**	**21**	**(7.1)**	**29**	**(4.9)**
白血球減少症	3	(1.0)	16	(5.4)	19	(3.2)
好中球減少症	4	(1.4)	5	(1.7)	9	(1.5)
汎血球減少症	2	(0.7)	0	(0.0)	2	(0.3)
胃腸障害	**0**	**(0.0)**	**3**	**(1.0)**	**3**	**(0.5)**
下痢	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
嚥下障害	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
悪心	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
免疫系障害	**0**	**(0.0)**	**2**	**(0.7)**	**2**	**(0.3)**
腎移植拒絶反応	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
移植拒絶反応	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
感染症および寄生虫症	**3**	**(1.0)**	**3**	**(1.0)**	**6**	**(1.0)**
アデノウイルス感染	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
サイトメガロウイルス感染	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.3)
心内膜炎	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
尿路性敗血症	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
臨床検査	**0**	**(0.0)**	**5**	**(1.7)**	**5**	**(0.8)**
好中球数減少	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
白血球数減少	0	(0.0)	4	(1.3)	4	(0.7)
代謝および栄養障害	**0**	**(0.0)**	**2**	**(0.7)**	**2**	**(0.3)**
高カリウム血症	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
低アルブミン血症	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)

Participants With Adverse Events Leading to Discontinuation From Drug
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Treatment Phase
(All Participants as Treated)

	LET Arm		VGCV Arm		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
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）	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.3)**	**1**	**(0.2)**
眼部リンパ腫	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
神経系障害	**1**	**(0.3)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.2)**
神経系障害	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
精神障害	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.3)**	**1**	**(0.2)**
幻視	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
腎および尿路障害	**0**	**(0.0)**	**2**	**(0.7)**	**2**	**(0.3)**
急性腎障害	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
腎不全	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)

Every participant is counted a single time for each applicable row and column.
Note: LET is given concomitantly with acyclovir. VGCV is given concomitantly with a placebo to acyclovir.
MedDRA version 25.0 was used in the reporting of this study.

Source:　[P002MK8228: adam-adsl; adae]

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 2.7.4-10] [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、G-CSF 製剤を使用し治験薬の投与中止から15日後に回復した。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）は治験担当医師により治験薬との関連は否定された。いずれの事象も治験薬の投与中止後に回復した（[5.3.5.2: P042] 16.2.7.1.3）。

表 2.7.4-17　治験薬の投与中止に至った有害事象の発現例数
（いずれかの投与群で発現割合 0%超）（治療期）（APaT 集団）（042 試験）

Participants With Adverse Events Resulting in Study Drug Discontinuation
(Incidence > 0%)
Treatment Phase
(All Participants as Treated) (P042)

	Letermovir	
	n	(%)
Participants in population	22	
with one or more adverse events resulting in study drug discontinuation	3	(13.6)
with no adverse events resulting in study drug discontinuation	19	(86.4)
血液およびリンパ系障害	**1**	**(4.5)**
白血球減少症	1	(4.5)
感染症および寄生虫症	**2**	**(9.1)**
アデノウイルス性出血性膀胱炎	1	(4.5)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1	(4.5)

Every participant is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class/bolded term or specific adverse event appears on this report only if it meets the criterion in the report title.
MedDRA version 25.1.

Source: [P042MK8228: adam-adsl; adae]

2.7.4.2.1.4.2　注目すべき有害事象

002試験及び042試験では、潜在的薬物性肝障害の基準として、ALT 又は AST が基準値上限の3倍以上かつビリルビンが基準値上限の2倍以上かつアルカリホスファターゼが基準値上限の2倍未満を事前に規定した。いずれの試験においても、臨床検査値がこの基準に該当した被験者はいなかった（[5.3.5.1: P002] Table 14.3-16、[5.3.5.2: P042] 16.2.8.1）。

2.7.4.2.1.4.3　白血球減少及び好中球減少

002試験では、Tier-1の安全性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（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）は、レテルモビル群（26.0%）でバルガンシクロビル群（64.0%）と比較して有意に低かった（P<0.0001）[表 2.7.4-18]。

表 2.7.4-18　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

治療期において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）を発現した被験者は36.4%（8例）であった[表 2.7.4-19]。

表 2.7.4-19　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]

2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析

002試験では、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に、バルガンシクロビルとの関連がある骨髄抑制、並びに初回製造販売承認申請（以下、初回申請）でプラセボ群との比較で発現割合に不均衡が認められ（[1.13.1.3 項] 2.7.4.2.1.5.1 項）、本剤の重要な潜在的リスクとした心臓障害[1.11 項]に注目し、解析した。また、健康アウトカム評価として収集した情報のうち、G-CSF 製剤の使用、移植後発症糖尿病（NODAT）並びに生検診断による急性腎移植片拒絶、腎移植片喪失及び腎機能の変化について002試験及び042試験の結果を本項に記載する。

2.7.4.2.1.5.1　骨髄抑制

<u>002試験</u>

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）を発現した被験者の解析[表 2.7.4-18]に加えて、臨床検査値の評価[2.7.4.3 項]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。

- 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は、レテルモビル群（白血球数：2.8%、好中球数：2.1%、以下同順）でバルガンシクロビル群（6.5%、7.9%）と比較して低かった（[5.3.5.1: P002] Table 14.3-20）。
- 白血球減少症の有害事象により治験薬投与を中止した被験者の割合は、レテルモビル群（1.0%）でバルガンシクロビル群（5.4%）と比較して低かった（[5.3.5.1: P002] Table 14.3-15）。
- 好中球減少症の有害事象により治験薬投与を中止した被験者の割合は、レテルモビル群（1.4%）とバルガンシクロビル群（1.7%）で同程度であった（[5.3.5.1: P002] Table 14.3-15）。

<u>042試験</u>

本試験では臨床検査値のベースラインからの悪化が確認された被験者でのグレード別の解析は実施しなかった。骨髄毒性の評価に関連する、治験薬の投与中止に至った有害事象は以下のとおりであった。

- 白血球減少症の有害事象により治験薬投与を中止した被験者の割合は4.5%（1例）であった。
- 好中球減少症の有害事象により治験薬投与を中止した被験者はいなかった。

2.7.4.2.1.5.1.1　　G-CSF 製剤の使用

002試験

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[付録 2.7.4-5]。

042試験

治療期に G-CSF 製剤を投与された被験者の割合は4.8%であった[付録 2.7.4-6]。

2.7.4.2.1.5.2　　心臓関連の有害事象

002試験

心臓関連の有害事象として器官別大分類が心臓障害である有害事象について検討した。心臓関連の有害事象の発現割合はレテルモビル群（11.3%）とバルガンシクロビル群（15.8%）で同程度であった（[5.3.5.1: P002] Table 14.3-7）。心臓関連の有害事象の概要を以下に示す。

- 心臓関連の有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は、レテルモビル群（心臓関連の有害事象：11.3%及び重篤な有害事象：2.7%、以下同順）とバルガンシクロビル群（15.8%及び3.0%）で同程度であった（[5.3.5.1: P002] Table 14.3-7、Table 14.3-12）。
- レテルモビル群及びバルガンシクロビル群で発現した心臓関連の有害事象は大部分が軽度から中等度であった（[5.3.5.1: P002] Table 14.3-11）。
- 心臓関連の副作用はレテルモビル群の2例（0.7%、心房細動及び動悸）で報告され、このうち1例（0.3%、心房細動）は重篤な副作用であった。バルガンシクロビル群では心臓関連の副作用は報告されず、発現割合は両投与群で低かった（[5.3.5.1: P002] Table 14.3-10、Table 14.3-14）。
- 治験薬の投与中止に至った心臓関連の有害事象はいずれの投与群でもみられなかった（[5.3.5.1: P002] Table 14.3-15）。

心電図パラメータのベースラインからの変化量（2週及び28週時）は全般的に両投与群で同程度であった（[5.3.5.1: P002] Table 14.3-24）。

042試験

器官別大分類が心臓障害である有害事象は2例（9.1%）で報告されたが[表 2.7.4-12]、いずれの事象も軽度であった（[5.3.5.2: P042] 16.2.7.1）。副作用及び治験薬の投与中止に至った心臓関連の有害事象は報告されなかった[表 2.7.4-14] [表 2.7.4-17]。

心電図パラメータのベースラインからの変化量（2週及び28週時）は臨床的に意味のあるものではなかった（[5.3.5.2: P042] Table 14.3-35）。

2.7.4.2.1.5.3　移植後発症糖尿病（NODAT）

002試験

移植後28週及び52週までに NODAT が報告された被験者の割合は、レテルモビル群（移植後28週：5.9%及び移植後52週：6.2%、以下同順）とバルガンシクロビル群（6.1%、6.7%）で同程度であった[付録 2.7.4-5]。

042試験

移植後28週及び52週までに NODAT が報告された被験者はいなかった[付録 2.7.4-6]。

2.7.4.2.1.5.4　腎移植片拒絶、腎移植片喪失及び腎機能の変化

002試験

生検診断による急性腎移植片拒絶、腎移植片喪失及び腎機能の変化は、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（[5.3.5.1: P002] Table 14.3-17）。

- 移植後28週及び52週までの生検診断による急性腎移植片拒絶の発現割合は、レテルモビル群（移植後28週：5.9%、移植後52週：8.0%、以下同順）とバルガンシクロビル群（6.1%、6.7%）で同程度であった（[5.3.5.1: P002] Table 14.3-17）。
- 移植後28週及び52週までの腎移植片喪失の発現割合は、レテルモビル群（0.3%、0.7%）とバルガンシクロビル群（1.0%、2.0%）で同程度であった（[5.3.5.1: P002] Table 14.3-17）。
- eGFR（移植後4週から28週まで）が20%以上低下、又は移植後28週の eGFR が 60 mL/min/1.73m^{2}未満の被験者の割合は、レテルモビル群（eGFR が20%以上低下：21.5%、eGFR が60 mL/min/1.73m^{2}未満：58.1%、以下同順）とバルガンシクロビル群（24.2%、62.0%）で同程度であった（[5.3.5.1: P002] Table 14.3-17）。
- eGFR、CrCl 及び血清クレアチニンの平均値は移植後28週まで経時的に改善し、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（[5.3.5.1: P002] Table 14.3-19）。
- 血清クレアチニン値のベースラインからの悪化が確認された被験者のうち、移植後28週以内にグレード3又は4の血清クレアチニン値を示した被験者の割合は、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（[5.3.5.1: P002] Table 14.3-20）。

042試験

生検診断による急性腎移植片拒絶反応及び腎移植片喪失が報告された被験者はいなかった。eGFR（移植後4週から28週まで）が20%以上低下、又は移植後28週の eGFR が60 mL/min/1.73m^{2}未満の被験者の割合はそれぞれ42.9%（9/21例）及び57.1%（12/21例）であった（[5.3.5.2: P042] Table 14.3-32）。

2.7.4.2.1.6　その他の臨床的に注目すべき結果

その他の臨床的に注目すべき結果として、健康アウトカム評価として収集した情報のうち、再入院及び日和見感染の結果を本項に記載する。

002試験

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[付録 2.7.4-5]。

移植後28週及び52週まで特定の日和見感染を発症した被験者の割合は、レテルモビル群（10.4%、16.3%）とバルガンシクロビル群（12.1%、17.2%）で同程度であった[付録 2.7.4-5]。

042試験

移植後28週及び52週までの再入院率は、いずれの期間も85.7%（18/21例）と高かった[付録 2.7.4-6]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。

移植後28週及び52週まで特定の日和見感染を発症した被験者の割合は、それぞれ9.5%（2/21例）及び14.3%（3/21例）であった[付録 2.7.4-6]。

2.7.4.2.1.7　AUC の四分位区分別の有害事象

上述した安全性の検討に加えて、002試験では母集団薬物動態解析により推定したレテルモビル曝露量（AUC）の四分位区分別の有害事象［レテルモビル群の2%以上で報告され、バルガンシクロビル群とのリスク差（発現割合の群間差）が1.4%以上］の発現割合についても検討した[表 2.7.4-20]。

レテルモビルの 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。母集団薬物動態解析の詳細は、[2.7.2.2.1.1 項]に記載した。

表 2.7.4-20　AUC の四分位区分別の有害事象
（レテルモビル群の 2%以上に発現し、バルガンシクロビル群とのリスク差が
1.4%以上であった有害事象）（治療期）（APaT 集団）（002 試験）

Participants With Adverse Events by Quartile of AUC
(Adverse Events Reported in ≥ 2% of LET Arm with a Risk Difference ≥ 1.4 Compared to VGCV Arm)
Treatment Phase
(All Participants as Treated, LET Arm)

	AUC 1st quartile (N=73)		AUC 2nd quartile (N=73)		AUC 3rd quartile (N=73)		AUC 4th quartile (N=73)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
腹痛	2	(2.7)	8	(11.0)	9	(12.3)	1	(1.4)
ざ瘡	3	(4.1)	2	(2.7)	1	(1.4)	2	(2.7)
ＢＫポリオーマウイルス検査陽性	1	(1.4)	2	(2.7)	4	(5.5)	2	(2.7)
ＢＫウイルス感染	4	(5.5)	4	(5.5)	3	(4.1)	3	(4.1)
糖尿病	2	(2.7)	1	(1.4)	0	(0.0)	5	(6.8)
下痢	23	(31.5)	27	(37.0)	24	(32.9)	18	(24.7)
浮動性めまい	3	(4.1)	5	(6.8)	4	(5.5)	3	(4.1)
消化不良	4	(5.5)	4	(5.5)	7	(9.6)	3	(4.1)
血尿	3	(4.1)	2	(2.7)	6	(8.2)	3	(4.1)
感覚鈍麻	2	(2.7)	1	(1.4)	3	(4.1)	1	(1.4)
低カリウム血症	4	(5.5)	6	(8.2)	2	(2.7)	5	(6.8)
低血圧	2	(2.7)	7	(9.6)	7	(9.6)	3	(4.1)
免疫抑制剤濃度増加	1	(1.4)	2	(2.7)	3	(4.1)	4	(5.5)
腎移植拒絶反応	2	(2.7)	0	(0.0)	3	(4.1)	7	(9.6)
白血球増加症	3	(4.1)	5	(6.8)	3	(4.1)	2	(2.7)
四肢痛	3	(4.1)	4	(5.5)	2	(2.7)	0	(0.0)
錯感覚	2	(2.7)	3	(4.1)	2	(2.7)	2	(2.7)
発熱	3	(4.1)	7	(9.6)	4	(5.5)	7	(9.6)

Every participant is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
AUC quartiles: Q1=45423.08 (ng.hr/mL), median=61850.59 (ng.hr/mL), Q3=87496.53 (ng.hr/mL).
AUC= Area under curve in (ng.hr/mL) at steady state.
Note: LET is given concomitantly with acyclovir. VGCV is given concomitantly with a placebo to acyclovir.
MedDRA version 25.0 was used in the reporting of this study.

Source:　[P002MK8228: adam-adsl2; adae]

2.7.4.2.1.8　投与経路別の有害事象

002試験

治験薬の投与を受けた被験者のうち、レテルモビル群の1例を除く全例が経口投与を受けた[2.7.4.1.2.2 項]。レテルモビルで静脈内投与を受けた3例の投与期間は最大3日間であったため[表2.7.4-4]、投与経路別の安全性の評価はしなかった。静脈内投与を受けた被験者はいずれも副作用の報告はなかった。

042試験

すべての被験者が治験薬を経口投与され、静脈内投与を受けた被験者はいなかった[2.7.4.1.2.2項]。

2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明

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、[5.3.5.2: P042] 16.2.7.2）に示す。このうちレテルモビル群の重篤な副作用の簡潔な叙述を[付録2.7.6.2-3]に示す。

2.7.4.3　臨床検査値の評価

002試験

臨床検査値のベースラインからの悪化が認められ、事前に規定したグレードの基準に合致した被験者の分布は、全般的に両投与群で同様であった（[5.3.5.1: P002] Table 14.3-20）が、以下の項目では差がみられた。

- 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（[5.3.5.1: P002] Table 14.3-20）。
- グレード3のヘモグロビン減少が認められた被験者の割合は、レテルモビル群（8.7%）でバルガンシクロビル群（14.4%）と比較して低かったが、グレード4のヘモグロビン減少が認められた被験者の割合は両投与群とも0.7%であり、差は認められなかった（[5.3.5.1: P002] Table 14.3-20）。

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（[5.3.5.1: P002] Table 14.3-19、Figure 14.3-2）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。

治療期に認められた、レテルモビルの安全性で重要と考えられる臨床検査値異常を[表 2.7.4-21]に示す。

表 2.7.4-21 臨床検査値異常（中央検査機関での測定）（治療期）（APaT 集団）（002 試験）

Selected Laboratory Abnormalities
Central Laboratory Measures
Through Week 28 Post-Transplant
(All Participants as Treated)

	LET Arm (N=292)		VGCV Arm (N=297)	
	n	%	n	%
Absolute neutrophil count (cells/µL)				
< 500	6	(2.1)	20	(6.7)
500 - < 750	4	(1.4)	7	(2.4)
750 - < 1000	4	(1.4)	20	(6.7)
Hemoglobin (g/dL)				
< 6.5	2	(0.7)	0	(0.0)
6.5 - < 8.0	11	(3.8)	12	(4.0)
8.0 - < 9.5	86	(29.5)	95	(32.0)
Platelets (cells/µL)				
< 25000	0	(0.0)	0	(0.0)
25000 - < 50000	1	(0.3)	0	(0.0)
50000 - < 100000	2	(0.7)	8	(2.7)
Leukocytes (cells/µL)				
< 1000	3	(1.0)	6	(2.0)
1000 - < 2000	13	(4.5)	48	(16.2)
2000 - < 3500	48	(16.4)	108	(36.4)
Serum creatinine (mg/dL)				
> 2.5	63	(21.6)	63	(21.2)
> 1.5 - 2.5	148	(50.7)	153	(51.5)
Note: LET is given concomitantly with acyclovir. VGCV is given concomitantly with a placebo to acyclovir.				

Source: [P002MK8228: adam-adsl; adlb]

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。1例で CTCAE グレード1（基準値上限の2.5倍超）のアルカリホスファターゼ上昇が認められたが、他の肝機能検査値を含む臨床検査値では臨床的に意味のある変動はみられなかった（[5.3.5.2: P042] 12.3.2）。

2.7.4.3.1 男性における精巣機能の評価

002試験

レテルモビルのヒトでの潜在的な精巣毒性について評価するため、男性腎移植患者を対象に精巣毒性マーカー（男性ホルモン）を評価した。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（[5.3.5.1: P002] 12.2.4.6）。

042試験

男性ホルモンの評価は実施しなかった。

2.7.4.4　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

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）に臨床的に意味のある所見は認められず、レテルモビル群とバルガンシクロビル群で類似していた（[5.3.5.1: P002] Table 14.3-23）。心電図においても、臨床的に意味のある所見は認められなかった[2.7.4.2.1.5.2 項]。

042試験

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）。

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

002試験においてレテルモビルの安全性プロファイルは、年齢（65歳未満又は65歳以上）、性別、人種（アジア人、白人、黒人及びアフリカ系アメリカ人、その他）及び民族（ヒスパニック又はラテン系、非ヒスパニック又はラテン系）にかかわらず、いずれの部分集団間でも同様であった（[5.3.5.1: P002] Table 14.3-3～Table 14.3-6）。

腎移植患者を対象とした母集団薬物動態解析の結果から、レテルモビルの薬物動態に対する移植後の CrCl 及び体重の臨床的に意味のある影響は認められなかった。薬物動態に対する内因性要因の評価に関する詳細な考察は[2.7.2.3.2 項]に示す。

日本人腎移植患者の安全性については[2.5.5.3 項]に記載した。なお、海外で実施された002試験でも日本人が1例組み入れられた。当該被験者は3日目に中等度の低血圧（重篤な有害事象）を発現し休薬したが、本事象は3日後に回復した。治験薬再開後は、200日目まで投与を継続した。その他の有害事象は軽度であった。本被験者のすべての有害事象は、治験担当医師により治験薬との関連なしと判定された。

2.7.4.5.2　外因性要因

本申請において外因性要因（食事の影響等）の評価は実施していない。

2.7.4.5.3　薬物相互作用

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。002試験及び042試験で使用した併用薬を検討した結果、レテルモビルが影響を受ける新たな薬剤は特定されなかった。042試験において、レテルモビルが影響を与える薬剤として、CYP3A の基質であるエベロリムスが日本人腎移植患者で相対的に高い頻度で使用されていた（002試験：7.1%、042試験：50.0%）([5.3.5.1: P002] Table 14.1-15、[5.3.5.2: P042] Table 14.1-9)。本剤とエベロリムスとの潜在的な相互作用については[2.7.2.3.3 項]に示す。

2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用

初回申請（[1.13.1.3 項] 2.7.4.5.4 項）以降、新たな情報は得られていない。

2.7.4.5.5　過量投与

002試験及び042試験では、過量投与の事象の報告はなかった。

2.7.4.5.6　薬物乱用

レテルモビルの作用機序から、乱用の可能性は低いと考えた。

2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象

レテルモビルの作用機序から、離脱症状や反跳現象は生じないと考えた。

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

レテルモビルの作用機序から、レテルモビルによる自動車運転及び機械操作に対しての影響、又は精神機能の障害は生じないと考えた。

2.7.4.6　市販後データ

国内外における市販後データについて、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）を基に記載する[5.3.6.1: PBRER]。

2.7.4.6.1　全世界における市販後の使用経験

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。

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。

2.7.4.6.2　推定使用患者

レテルモビルが世界で初めて承認（2017年11月1日）されてから2023年10月31日†までの出荷数に基づき、全世界での推定使用患者数を示す。

レテルモビルの累積出荷数は、[redacted]錠／バイアルであり、内訳は[redacted]錠（錠 240 mg：[redacted]錠、錠 480 mg：[redacted]錠）及び[redacted]バイアル（注射 240 mg：[redacted]バイアル、注射 480 mg：[redacted]バイアル）であった。患者1人あたり1年間に365.25錠／バイアルが投与されたと仮定した場合、市販開始から2023年10月31日までの使用患者数は約[redacted]人・年に相当する。

†出荷数の推定値は月末時点の流通データを利用しているため、PBRER のデータロック日（2023年11月1日）までではなく、2023年10月31日までの出荷数に基づき算出されている。

2.7.4.6.3　重篤な副作用

レテルモビルが世界で初めて承認（2017年11月1日）されてから2023年11月1日までに報告された重篤な副作用は1,459件であった。器官別大分類別の重篤な副作用の報告件数を[表 2.7.4-22]に示す。個々の副作用は PBRER に記載されている。

表 2.7.4-22 器官別大分類別の重篤な副作用一覧 [世界で初めて承認（2017 年 11 月 1 日）されてから 2023 年 11 月 1 日まで]

器官別大分類	自発報告（世界の規制当局からの報告及び文献報告を含む）（件）	非介入製造販売後臨床試験及び他の非自発的な報告（件）	計
総件数	576	883	1,459
血液およびリンパ系障害	32	28	60
心臓障害	20	27	47
内分泌障害	1	2	3
眼障害	1	0	1
胃腸障害	12	26	38
一般・全身障害および投与部位の状態	99	358	457
肝胆道系障害	9	10	19
免疫系障害	45	55	100
感染症および寄生虫症	184	123	307
傷害、中毒および処置合併症	8	14	22
臨床検査	21	17	38
代謝および栄養障害	9	11	20
筋骨格系および結合組織障害	3	2	5
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）	11	44	55
神経系障害	14	24	38
精神障害	4	7	11
腎および尿路障害	27	26	53
生殖系および乳房障害	0	1	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	15	33	48
皮膚および皮下組織障害	2	0	2
社会環境	1	0	1
外科および内科処置	54	64	118
血管障害	4	11	15

2.7.4.6.4 重要なリスク

当該 PBRER の調査単位期間の終了時点（2023年11月1日）での安全性検討事項の一覧を[表 2.7.4-23]に示す。PBRER での安全性検討事項は、ICH E2C（R2）及び GVP Module VII/ Annex I に係るガイダンスに基づくものであり、企業中核の医薬品リスク管理計画書（Core RMP）の安全性検討事項とは異なる。

当該 PBRER の調査単位期間中に得られた本薬の重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスク及び不足情報に関する情報を検討した結果、新たな臨床的に重要な情報は特定されていない。

表 2.7.4-23 安全性検討事項（2023 年 11 月 1 日時点）

重要な特定されたリスク	薬物動態学的薬物相互作用（薬物トランスポーター及びいくつかの薬物代謝酵素に対する影響）
重要な潜在的リスク	該当なし
不足情報	該当なし

2.7.4.6.5　市販後データの結論

当該 PBRER 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。今後も本薬の安全性プロファイルのモニタリングを継続する。

2.7.4.7　腎移植以外の臓器移植における使用経験（文献情報）

臨床現場にて、適応外の使用ではあるものの臓器移植患者でのレテルモビルの使用に関する報告が複数ある。そのうち、腎移植以外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5報の公表文献及び症例報告の概要を以下に示す。いずれも、移植直後からの使用ではなく、副作用又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。

1)　肺移植患者での報告

2018年1月1日～2020年1月1日に単施設にてレテルモビルの予防投与を行った肺移植患者17例についてレトロスペクティブに評価した。いずれの患者も、バルガンシクロビル予防投与中の白血球減少症が原因で、レテルモビルに切り替えた。レテルモビルの投与開始時期の中央値は移植後185日（範囲：77～767日）、投与期間の中央値は180日（範囲：55～689日）であり、17例中8例はバルガンシクロビル予防投与中に CMV DNA 血症を認め、抗 CMV 薬での治療により陰性化又は DNA 量の低下を認めた後にレテルモビルに切り替えた二次予防であった。レテルモビルに切替え後には白血球数の減少が顕著に改善した。レテルモビルの安全性及び忍容性は良好と考えられた[5.4: 513]。

2)　腎臓、肝臓、心臓及び肝腎同時移植患者での報告

2017年11月～2020年6月に単施設にてバルガンシクロビルからの切替えによりレテルモビルの予防投与を2週間以上行った移植患者26例（腎移植20例、肝移植4例、心移植1例、肝腎同時移植1例）について、バルガンシクロビルのみを投与されたコントロールと比較した。レテルモビルの平均投与期間は69日で、移植後3ヵ月又は6ヵ月目まで投与を継続した。レテルモビルへ切替え後0日から30日にかけて白血球数が増加した[5.4: 514]。

3)　肺及び心臓移植患者での報告

2018年2月～12月に単施設にて白血球減少症又は UL97の耐性変異によりバルガンシクロビルからレテルモビルへ切り替え、予防投与又は治療を受けた肺移植患者8例及び心移植患者1例についてレトロスペクティブに評価した。9例のうち、7例が予防投与例であったが、うち5例がバルガンシクロビル投与中に CMV 血症を認めた二次予防例であった。移植からレテルモビルの投与開始までの期間は6～24ヵ月、レテルモビルの投与期間は2～10ヵ月であった。レテルモビルの忍容性は良好で、忍容性の欠如による中止はなかった[5.4: 516]。

4)　肺及び心臓移植患者での報告

2018年1月～2019年10月に単施設にて、バルガンシクロビルからの切替えによりレテルモビルの予防投与を受けた肺移植患者37例及び心移植患者4例（計41例、レテルモビルの使用は42件）についてレトロスペクティブに評価した。一次予防は26件であり、バルガンシクロビルからの切替え理由は骨髄毒性が25件、腎機能障害悪化が1件であった。16件は二次予防であり、骨髄抑制又は耐性変異による切替えであった。移植からレテルモビルの投与開始までの期間は中央値で315日（一次予防）又は695日（二次予防）、レテルモビルの投与期間の中央値は282日間であった。5例（11.9%）が有害事象によりレテルモビルの投与を中止した、その内訳は骨髄抑制2件、悪心1件、頭部ふらふら感／疲労1件、錯乱／疲労1件であった[5.4: 515]。

5)　心臓移植患者での報告

2019年11月～2021年10月に単施設にて、バルガンシクロビルの副作用（白血球減少症）によりレテルモビルに切り替えた心臓移植患者17例についてレトロスペクティブに評価した。レテルモビルの投与期間の中央値は5ヵ月であった。17例中15例が D+/R−、2例が R+であった。1例で軽度の副作用（頭痛及び筋肉痛）を認め、もう1例でタクロリムスの血中濃度上昇に伴う毒性により入院が必要となったが、全般的に安全性及び忍容性は良好であった[5.4: 517]。

2.7.4.8　安全性の結論

2.7.4 項に示した移植後200日までレテルモビルによる CMV 感染症の発症抑制を行った成人腎移植患者における安全性データから、以下の結論が得られた。

- 非日本人 D+/R−の腎移植患者において、レテルモビルは全般的に忍容性が良好であり、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 D+又は R+の腎移植患者において、レテルモビルは全般的に忍容性が良好であり、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。

2.7.4.9　付録

付録 2.7.4-1　治験薬の投与遵守率（APaT 集団）（002 試験）

Summary of Treatment Compliance
(All Participants as Treated)

	LET Arm		VGCV Arm		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	292		297		589	
Treatment compliance						
<75%	1	(0.3)	34	(11.4)	35	(5.9)
≥75% to <90%	3	(1.0)	33	(11.1)	36	(6.1)
≥90% to <100%	107	(36.6)	133	(44.8)	240	(40.7)
100%	181	(62.0)	97	(32.7)	278	(47.2)
Summary statistics for treatment compliance (%)						
Mean	99.0		91.3		95.1	
SD	3.5		16.1		12.3	
Median	100.0		98.5		99.5	
Range	50.0 to 100.0		20.0 to 100.0		20.0 to 100.0	
Note: for VGCV group, 0 dose days where reason = physician′s decision to titrate do not count as non-compliance days.						
Note: LET is given concomitantly with acyclovir. VGCV is given concomitantly with a placebo to acyclovir.						

Source:　[P002MK8228: adam-adsl]

付録 2.7.4-2　治験薬の投与遵守率（APaT 集団）（042 試験）

Summary of Treatment Compliance (All Participants as Treated) (P042)

	Letermovir	
	n	(%)
Participants in population	22	
Treatment compliance		
<75%	0	(0.0)
≥75% to <90%	0	(0.0)
≥90% to <100%	6	(27.3)
100%	16	(72.7)
Summary statistics for treatment compliance (%)		
Mean	99.1	
SD	2.1	
Median	100.0	
Range	92.9 to 100.0	
Percent Compliance= (Number of Days on Therapy) / (Number of Days Should Be on Therapy) x 100%.		

Source:　[P042MK8228: adam-adsl]

付録 2.7.4-3　重篤な有害事象の発現例数（いずれかの投与群で発現割合 0%超）（治療期）（APaT 集団）（002 試験）

Participants With Serious Adverse Events
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Treatment Phase
(All Participants as Treated)

	LET Arm		VGCV Arm		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	292		297		589	
with one or more serious adverse events	106	(36.3)	113	(38.0)	219	(37.2)
with no serious adverse events	186	(63.7)	184	(62.0)	370	(62.8)
血液およびリンパ系障害	**8**	**(2.7)**	**16**	**(5.4)**	**24**	**(4.1)**
貧血	2	(0.7)	1	(0.3)	3	(0.5)
発熱性好中球減少症	1	(0.3)	5	(1.7)	6	(1.0)
低形成性貧血	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
白血球増加症	2	(0.7)	0	(0.0)	2	(0.3)
白血球減少症	2	(0.7)	9	(3.0)	11	(1.9)
好中球減少症	2	(0.7)	3	(1.0)	5	(0.8)
汎血球減少症	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
鎌状赤血球貧血クリーゼ	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
心臓障害	**8**	**(2.7)**	**9**	**(3.0)**	**17**	**(2.9)**
急性心筋梗塞	0	(0.0)	4	(1.3)	4	(0.7)
心房細動	4	(1.4)	0	(0.0)	4	(0.7)
心房粗動	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
心停止	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
うっ血性心不全	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
心原性ショック	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
冠動脈狭窄	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
心筋梗塞	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
心筋虚血	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
動悸	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
上室性頻脈	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.3)
胃腸障害	**9**	**(3.1)**	**18**	**(6.1)**	**27**	**(4.6)**
腹痛	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.3)
腹壁血腫	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
大腸炎	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
便秘	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
下痢	2	(0.7)	8	(2.7)	10	(1.7)
嚥下障害	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
糞塊	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
潰瘍性歯肉炎	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)

Participants With Serious Adverse Events
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Treatment Phase
(All Participants as Treated)

	LET Arm		VGCV Arm		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
胃腸障害	**9**	**(3.1)**	**18**	**(6.1)**	**27**	**(4.6)**
イレウス	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
嵌頓鼠径ヘルニア	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
鼠径ヘルニア	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
悪心	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
食道炎	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
溢流性下痢	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
後腹膜血腫	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
嘔吐	0	(0.0)	3	(1.0)	3	(0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	**13**	**(4.5)**	**4**	**(1.3)**	**17**	**(2.9)**
離開	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
不快感	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
全身健康状態悪化	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
全身性浮腫	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
治癒不良	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
埋込み部位漏出	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
埋込み部位壊死	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
マラコプラキア	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
穿刺部位疼痛	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
発熱	7	(2.4)	1	(0.3)	8	(1.4)
肝胆道系障害	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.3)**	**1**	**(0.2)**
急性胆嚢炎	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
免疫系障害	**10**	**(3.4)**	**11**	**(3.7)**	**21**	**(3.6)**
腎移植拒絶反応	5	(1.7)	2	(0.7)	7	(1.2)
移植拒絶反応	5	(1.7)	9	(3.0)	14	(2.4)
感染症および寄生虫症	**36**	**(12.3)**	**36**	**(12.1)**	**72**	**(12.2)**
腹部敗血症	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
腹壁膿瘍	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
アデノウイルス感染	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
肛門膿瘍	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
虫垂炎	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)

Participants With Serious Adverse Events
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Treatment Phase
(All Participants as Treated)

	LET Arm		VGCV Arm		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	**36**	**(12.3)**	**36**	**(12.1)**	**72**	**(12.2)**
菌血症	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.3)
細菌性腎盂腎炎	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
細菌性敗血症	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
気管支肺アスペルギルス症	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
ＣＯＶＩＤ－１９	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
カンピロバクター胃腸炎	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
コロナウイルス感染	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
サイトメガロウイルス感染	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
サイトメガロウイルス血症	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.3)
心内膜炎	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
エプスタイン・バーウイルス感染	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
大腸菌性菌血症	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
大腸菌性敗血症	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
胃腸炎	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
ウイルス性胃腸炎	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.3)
感染性尿貯留腫	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
インフルエンザ	1	(0.3)	3	(1.0)	4	(0.7)
腎感染	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
リンパ節結核	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
精巣炎	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
パルボウイルスＢ１９感染	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
パルボウイルス感染	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
肺炎	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
クレブシエラ菌性肺炎	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
パラインフルエンザウイルス性肺炎	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
ポリオーマウイルス関連腎症	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
術後創感染	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
偽膜性大腸炎	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
腎盂腎炎	4	(1.4)	0	(0.0)	4	(0.7)
急性腎盂腎炎	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
移植腎感染	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.3)
ＲＳウイルス感染	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.3)

Participants With Serious Adverse Events
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Treatment Phase
(All Participants as Treated)

	LET Arm		VGCV Arm		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	**36**	**(12.3)**	**36**	**(12.1)**	**72**	**(12.2)**
気道感染	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
敗血症	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.3)
敗血症性ショック	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
尿路感染	8	(2.7)	7	(2.4)	15	(2.5)
細菌性尿路感染	1	(0.3)	3	(1.0)	4	(0.7)
腸球菌性尿路感染	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
シュードモナス性尿路感染	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
尿路性敗血症	4	(1.4)	3	(1.0)	7	(1.2)
傷害、中毒および処置合併症	**12**	**(4.1)**	**23**	**(7.7)**	**35**	**(5.9)**
移植腎の合併症	3	(1.0)	3	(1.0)	6	(1.0)
移植片機能遅延	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
大腿骨骨折	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
体内異物	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
移植片合併症	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
移植部位出血	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
上腕骨骨折	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
切開部位分泌物	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
切開部位紅斑	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
切開部位痛	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
瘢痕ヘルニア	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
腰椎骨折	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
処置後出血	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
処置後尿漏出	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.3)
術後イレウス	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
腎リンパ嚢腫	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.3)
腎移植不全	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
肩甲骨骨折	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
漿液腫	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
シャント血栓症	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
皮下血腫	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
各種物質毒性	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.3)
移植不全	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.3)
尿道損傷	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)

Participants With Serious Adverse Events
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Treatment Phase
(All Participants as Treated)

	LET Arm		VGCV Arm		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
傷害、中毒および処置合併症	**12**	**(4.1)**	**23**	**(7.7)**	**35**	**(5.9)**
血管偽動脈瘤	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
創離開	0	(0.0)	3	(1.0)	3	(0.5)
臨床検査	**6**	**(2.1)**	**7**	**(2.4)**	**13**	**(2.2)**
血中クレアチニン増加	6	(2.1)	3	(1.0)	9	(1.5)
好中球数減少	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
白血球数減少	0	(0.0)	3	(1.0)	3	(0.5)
代謝および栄養障害	**13**	**(4.5)**	**12**	**(4.0)**	**25**	**(4.2)**
食欲減退	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
脱水	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
糖尿病	2	(0.7)	0	(0.0)	2	(0.3)
コントロール不良の糖尿病	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
糖尿病性ケトアシドーシス	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
高カルシウム血症	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
高血糖	2	(0.7)	0	(0.0)	2	(0.3)
高カリウム血症	1	(0.3)	3	(1.0)	4	(0.7)
高脂血症	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
血液量増加症	2	(0.7)	0	(0.0)	2	(0.3)
低カルシウム血症	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
低カリウム血症	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
低リン血症	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
栄養障害	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
移植後発症糖尿病	3	(1.0)	2	(0.7)	5	(0.8)
筋骨格系および結合組織障害	**2**	**(0.7)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(0.3)**
椎間板突出	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
頚部痛	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
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**	**(0.7)**	**3**	**(1.0)**	**5**	**(0.8)**
基底細胞癌	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
腎臓の良性新生物	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)

Participants With Serious Adverse Events
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Treatment Phase
(All Participants as Treated)

	LET Arm		VGCV Arm		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
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**	**(0.7)**	**3**	**(1.0)**	**5**	**(0.8)**
腎明細胞癌	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
眼部リンパ腫	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
神経系障害	**4**	**(1.4)**	**1**	**(0.3)**	**5**	**(0.8)**
健忘	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
昏睡	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
浮動性めまい	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
神経系障害	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
失神寸前の状態	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
振戦	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
製品の問題	**1**	**(0.3)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.2)**
医療機器位置異常	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
精神障害	**1**	**(0.3)**	**2**	**(0.7)**	**3**	**(0.5)**
譫妄	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
幻覚	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
自殺企図	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
腎および尿路障害	**22**	**(7.5)**	**20**	**(6.7)**	**42**	**(7.1)**
急性腎障害	7	(2.4)	9	(3.0)	16	(2.7)
膀胱タンポナーデ	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
出血性膀胱炎	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
末期腎疾患	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
巣状分節性糸球体硬化症	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
血尿	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
水腎症	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
ＩｇＡ腎症	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
中毒性腎症	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
腎盂腎杯拡張症	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
腎動脈狭窄症	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
腎嚢胞出血	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
腎不全	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
腎血腫	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)

Participants With Serious Adverse Events
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Treatment Phase
(All Participants as Treated)

	LET Arm		VGCV Arm		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
腎および尿路障害	**22**	**(7.5)**	**20**	**(6.7)**	**42**	**(7.1)**
腎機能障害	1	(0.3)	3	(1.0)	4	(0.7)
腎被膜下血腫	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
尿管狭窄	0	(0.0)	3	(1.0)	3	(0.5)
尿道狭窄	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
尿失禁	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
尿閉	2	(0.7)	1	(0.3)	3	(0.5)
尿貯留腫	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
生殖系および乳房障害	**1**	**(0.3)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.2)**
良性前立腺肥大症	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**4**	**(1.4)**	**7**	**(2.4)**	**11**	**(1.9)**
急性肺水腫	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
急性呼吸不全	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
喘息	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
呼吸困難	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.3)
気縦隔症	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
肺塞栓症	2	(0.7)	1	(0.3)	3	(0.5)
肺腫瘤	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
血管障害	**19**	**(6.5)**	**15**	**(5.1)**	**34**	**(5.8)**
深部静脈血栓症	4	(1.4)	3	(1.0)	7	(1.2)
血腫	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
高血圧	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
高血圧クリーゼ	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.3)
高血圧緊急症	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
低血圧	1	(0.3)	2	(0.7)	3	(0.5)
腸骨動脈狭窄	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
リンパ嚢腫	8	(2.7)	5	(1.7)	13	(2.2)
起立性低血圧	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.2)
末梢動脈血栓症	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
末梢性虚血	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)

Participants With Serious Adverse Events
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Treatment Phase
(All Participants as Treated)

	LET Arm		VGCV Arm		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
血管障害	**19**	**(6.5)**	**15**	**(5.1)**	**34**	**(5.8)**
ショック	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)

Every participant is counted a single time for each applicable row and column.
Note: LET is given concomitantly with acyclovir. VGCV is given concomitantly with a placebo to acyclovir.
MedDRA version 25.0 was used in the reporting of this study.

Source: [P002MK8228: adam-adsl; adae]

付録 2.7.4-4　重篤な有害事象の発現例数（いずれかの投与群で発現割合 0%超）（治療期）（APaT 集団）（042 試験）

Participants With Serious Adverse Events
(Incidence > 0%)
Treatment Phase
(All Participants as Treated) (P042)

	Letermovir	
	n	(%)
Participants in population	22	
with one or more serious adverse events	7	(31.8)
with no serious adverse events	15	(68.2)
胃腸障害	**1**	**(4.5)**
便秘	1	(4.5)
感染症および寄生虫症	**4**	**(18.2)**
アデノウイルス性出血性膀胱炎	1	(4.5)
帯状疱疹	1	(4.5)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1	(4.5)
扁桃炎	1	(4.5)
尿路感染	1	(4.5)
傷害、中毒および処置合併症	**1**	**(4.5)**
移植腎の合併症	1	(4.5)
血管障害	**1**	**(4.5)**
リンパ嚢腫	1	(4.5)

Every participant is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class/bolded term or specific adverse event appears on this report only if it meets the criterion in the report title.
MedDRA version 25.1.

Source:　[P042MK8228: adam-adsl; adae]

付録 2.7.4-5　探索的評価項目の要約（FAS）（002 試験）

Summary of the Analyses for Exploratory Endpoints (Full Analysis Set Population)

	LET Arm (N=289)		VGCV Arm (N=297)	
Exploratory Endpoints	n	% (95% CI)	n	% (95% CI)
NODAT Through Week 28 Post-transplant	17	5.9 (3.5, 9.3)	18	6.1 (3.6, 9.4)
NODAT Through Week 52 Post-transplant	18	6.2 (3.7, 9.7)	20	6.7 (4.2, 10.2)
All-cause Mortality Through Week 28 Post-transplant	3	1.0 (0.2, 3.0)	2	0.7 (0.1, 2.4)
All-cause Mortality Through Week 52 Post-transplant	4	1.4 (0.4, 3.5)	3	1.0 (0.2, 2.9)
Re-hospitalization Through Week 28 Post-transplant	100	34.6 (29.1, 40.4)	121	40.7 (35.1, 46.6)
Re-hospitalization Through Week 52 Post-transplant	127	43.9 (38.1, 49.9)	151	50.8 (45.0, 56.7)
Re-hospitalization for CMV Through Week 28 Post-transplant	5	1.7 (0.6, 4.0)	7	2.4 (1.0, 4.8)
Re-hospitalization for CMV Through Week 52 Post-transplant	35	12.1 (8.6, 16.4)	34	11.4 (8.1, 15.6)
Select Opportunistic Infection Through Week 28 Post-transplant	30	10.4 (7.1, 14.5)	36	12.1 (8.6, 16.4)
Select Opportunistic Infection Through Week 52 Post-transplant	47	16.3 (12.2, 21.0)	51	17.2 (13.1, 22.0)
More Than one use of any G-CSF During Treatment Period	5	1.7 (0.6, 4.0)	21	7.1 (4.4, 10.6)
Note: LET is given concomitantly with acyclovir. VGCV is given concomitantly with a placebo to acyclovir.				

Source:　[P002MK8228: adam-adsl; adeff]

付録 2.7.4-6　探索的評価項目の要約（FAS）（042 試験）

Proportion of the Analyses for Exploratory Endpoints (Full Analysis Set Population) (P042)

	Letermovir Total (N=21)		Letermovir D+/R- (N=12)		Letermovir R+ (N=9)	
Exploratory Endpoints	n	% (95% CI)[a]	n	% (95% CI)[a]	n	% (95% CI)[a]
Quantifiable CMV DNAemia Through Week 28 Post-transplant	1	4.8 (0.1, 23.8)	1	8.3 (0.2, 38.5)	0	0.0 (0.0, 33.6)
NODAT Through Week 28 Post-transplant	0	0.0 (0.0, 16.1)	0	0.0 (0.0, 26.5)	0	0.0 (0.0, 33.6)
NODAT Through Week 52 Post-transplant	0	0.0 (0.0, 16.1)	0	0.0 (0.0, 26.5)	0	0.0 (0.0, 33.6)
All-cause Mortality Through Week 28 Post-transplant	0	0.0 (0.0, 16.1)	0	0.0 (0.0, 26.5)	0	0.0 (0.0, 33.6)
All-cause Mortality Through Week 52 Post-transplant	0	0.0 (0.0, 16.1)	0	0.0 (0.0, 26.5)	0	0.0 (0.0, 33.6)
Re-hospitalization Through Week 28 Post-transplant	18	85.7 (63.7, 97.0)	11	91.7 (61.5, 99.8)	7	77.8 (40.0, 97.2)
Re-hospitalization Through Week 52 Post-transplant	18	85.7 (63.7, 97.0)	11	91.7 (61.5, 99.8)	7	77.8 (40.0, 97.2)
Re-hospitalization for CMV Through Week 28 Post-transplant	0	0.0 (0.0, 16.1)	0	0.0 (0.0, 26.5)	0	0.0 (0.0, 33.6)

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

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

C Confidential

Proportion of the Analyses for Exploratory Endpoints (Full Analysis Set Population) (P042)

	Letermovir Total (N=21)		Letermovir D+/R- (N=12)		Letermovir R+ (N=9)	
Exploratory Endpoints	n	% (95% CI)[a]	n	% (95% CI)[a]	n	% (95% CI)[a]
Re-hospitalization for CMV Through Week 52 Post-transplant	1	4.8 (0.1, 23.8)	1	8.3 (0.2, 38.5)	0	0.0 (0.0, 33.6)
Select Opportunistic Infection Through Week 28 Post-transplant	2	9.5 (1.2, 30.4)	0	0.0 (0.0, 26.5)	2	22.2 (2.8, 60.0)
Select Opportunistic Infection Through Week 52 Post-transplant	3	14.3 (3.0, 36.3)	0	0.0 (0.0, 26.5)	3	33.3 (7.5, 70.1)
More Than one use of any G-CSF During Treatment Period	1	4.8 (0.1, 23.8)	1	8.3 (0.2, 38.5)	0	0.0 (0.0, 33.6)

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

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

Source:　[P042MK8228: adam-adsl; adeff]

C Confidential

CTD 第 2 部

2.7　臨床概要

2.7.5　参考文献

MSD 株式会社

2.7.5　参考文献

参考文献は、[1.12 項]の「5.4参考文献」に示した。

C Confidential