目次

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

表一覧

表 2.4-1　　レテルモビルの小児における曝露量比（経口及び静脈内投与）

略号及び用語の定義

略号	定義	
CMV	Cytomegalovirus	サイトメガロウイルス
D+/D−	CMV-seropositive/seronegative donner	CMV 抗体陽性／陰性ドナー
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
EU	Europe Union	欧州連合
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HSCT	Hematopoietic stem cell transplant	造血幹細胞移植
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
R+/R−	CMV-seropositive/seronegative recipient	CMV 抗体陽性／陰性レシピエント

2.4　非臨床試験の概括評価

2.4.1　非臨床試験計画概略

MK-8228（一般名：レテルモビル、商品名：プレバイミス®錠240 mg／点滴静注240 mg）は、ウイルスの DNA ターミナーゼ複合体阻害作用を有する抗 CMV 薬である。レテルモビルの作用機序は、ウイルス DNA ポリメラーゼを阻害するほかの既承認の抗 CMV 薬とは異なる。レテルモビルは米国、EU 及び日本を含む複数の国及び地域で承認されている。現在、レテルモビルは、本邦では同種 HSCT 患者及び臓器移植患者における CMV 感染症の発症抑制を適応として取得している。適応症の取得内容は国又は地域によって異なり、米国では CMV 抗体陽性の成人同種 HSCT 患者（R+）における CMV 感染及び感染症の予防、並びに CMV 抗体陽性のドナーから移植を受ける CMV 抗体陰性の成人腎移植患者（D+/R−）における CMV 感染症の予防を適応として取得している。

本非臨床試験の概括評価は、レテルモビルの成人に対する適応を、同種 HSCT 又は臓器移植後に CMV 感染及び CMV 感染症の発症リスクを有する小児患者に拡大するためのものである。製造販売承認申請（初回申請）時に提出した非臨床試験として、包括的な非臨床試験プログラムが既に完了している。これらの試験は ICH 及びその他の関連するガイダンスに従って実施され、レテルモビルの薬理学、薬物動態学及び毒性学的プロファイルが明らかになっている。成人集団を対象とした初回申請時に提出した非臨床試験には、新生児及び幼若ラットを用いて実施した試験も含まれており、小児集団を対象とした適応拡大（小児用の用法・用量追加）が支持される。小児用の用法・用量追加のための本承認事項一部変更承認申請（本一変申請）において、追加提出する非臨床試験はない。したがって、本一変申請に2.6 項（薬理試験、薬物動態試験及び毒性試験）は含まれていない。なお、20[redacted]年に実施した医薬品[redacted]（P[redacted]）において、「[redacted]」との合意を得ている。小児集団へのレテルモビルの使用をより直接的に支持する非臨床試験について、以下に要約する。

2.4.2　薬理試験

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

2.4.3　薬物動態試験

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

2.4.4　毒性試験

小児集団へのレテルモビルの使用を支持するための追加の非臨床毒性試験は実施していない。初回申請では、げっ歯類を用いたGLP毒性試験として、ラット及びマウスを用いた2週間～6ヵ月間反復投与毒性試験（試験開始時に7～8週齢）、ラットを用いた2週間幼若動物試験（試験開始時に14日齢）、ラットを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験、並びにラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験を実施した。これらの試験で用いた動物の週齢は、ヒト小児集団の乳幼児から青少年期に該当すると考えられる[4.3: 02CFKS]。カニクイザルを用いたGLP反復投与毒性試験では、試験開始時に2～5歳齢以上の動物を使用した。これは、生理的発達の差を考慮した4倍の年齢換算係数を使用すると、ヒトでは約8歳から20歳以上に相当し、おおよそ児童期から青少年期に該当すると考えられる[4.3: 02CFKS]。毒性標的臓器として精巣が特定されたが、精巣毒性はラットのみでみられ、幼若ラット、マウス及び性成熟サルでは認められなかった。小児の最高用量で予想される曝露量は成人患者の曝露量と同程度であることから、小児患者での安全域に臨床的に意義のある影響はないと予想される。

ラットを用いた26週間反復経口投与毒性試験（TT #[redacted]-7855、[1.13.1.3 項] 初回申請 2.6.6.3.5 項）では、無毒性量は150 mg/kg/日以上（雄では経口及び静脈内投与時の臨床曝露量と比較してそれぞれ約14倍及び5.1倍、雌では同約19倍及び6.7倍）であった。毒性標的臓器として精巣が特定された。

試験開始時に14日齢のラットを用いた2週間経口投与幼若動物試験（TT #[redacted]-7838、[1.13.1.3 項] 初回申請 2.6.6.6.4.1 項）では、60又は180 mg/kg/日のレテルモビルを投与し、いずれの組織においても被験物質に関連した有害な病理組織学的変化は認められなかった。また、雄生殖組織においても被験物質に関連した変化はみられなかった。

出生前及び出生後の発生に関する試験（TT #[redacted]-7860、[1.13.1.3 項] 初回申請 2.6.6.6.3.1 項）では、F_0世代の無毒性量は45 mg/kg/日（経口及び静脈内投与時の臨床曝露量と比較してそれぞれ2.3倍及び1倍未満）であり、F_1世代では検討した最高用量の180 mg/kg/日（同5.6倍及び2.0倍）までレテルモビルに関連した有害な発達への影響は認められなかった。180 mg/kg/日群の F_1世代（離乳後）における被験物質に関連した変化として、生後12～16週の雄及び妊娠0～3日の妊娠 F_1雌で軽度の体重増加量減少、並びに雌で平均膣開口日の遅延（分娩後36.7日、対照群では分娩後34.5日）が認められた。これらの変化の程度は僅かであり、一般状態の変化を伴わず、生殖能への影響もなかったことから、有害ではなく毒性学的意義は乏しいと考えられた。生後21日に測定した F_1出生児の血漿中にレテルモビルが検出され（母動物の無毒性量である45 mg/kg/日群の F_1雄で投与2時間後に1.56 ng/mL）、授乳期間中における乳汁を介した出生児への曝露が示唆された。

ラット（TT #[redacted]-7825、[1.13.1.3 項] 初回申請 2.6.6.6.2.3 項）及びウサギ（TT #[redacted]-7830、[1.13.1.3 項] 初回申請 2.6.6.6.2.8 項）を用いた胚・胎児発生毒性試験では、母動物毒性がみられた用量でのみ、一般的な自然発生奇形（過剰腰椎／骨盤転位）及び一般的な骨格変異（過剰肋骨）が認められた。母動物毒性及び発生毒性に関する無毒性量はラットで50 mg/kg/日（経口及び静脈内投与時の臨床曝露量と比較してそれぞれ6.4倍及び2.3倍）、ウサギで75 mg/kg/日（同1.2倍及び1倍未満）

であった。

カニクイザルを用いた39週間反復経口投与毒性試験（TT #[redacted]-7853、[1.13.1.3 項] 初回申請 2.6.6.3.12 項）では、無毒性量は100 mg/kg/日（経口投与時の臨床曝露量と比較して雄で1倍未満及び雌で1.5倍、静脈内投与時の臨床曝露量と比較して雌雄ともに1倍未満）であった。雄の生殖毒性は認められなかった。

ラット（TT #[redacted]-7858、[1.13.1.3 項] 初回申請 2.6.6.3.8 項）及びサル（TT #[redacted]-7859、[1.13.1.3 項] 初回申請 2.6.6.3.15 項）を用いた4週間静脈内投与毒性試験でレテルモビルの静脈内投与時の毒性を評価した結果、毒性プロファイルに経口投与時と大きな差はみられなかった。ラットの無毒性量は雄で30 mg/kg/日（経口及び静脈内投与時の臨床曝露量と比較してそれぞれ2.9倍及び1.1倍）、雌で100 mg/kg/日以上（同17.8倍及び6.5倍）であった。サルの無毒性量は雌雄ともに100 mg/kg/日以上（同約10倍及び約4倍）であった。

2.4.5　総括及び結論

小児患者へのレテルモビル投与を支持するための追加の幼若動物試験は不要と考えられたため、本一変申請に際して追加の幼若動物試験は実施していない。

レテルモビルの毒性プロファイルは実施済みの非臨床試験で十分に評価されており、非臨床データから小児患者におけるレテルモビルの使用が支持される。

小児集団におけるレテルモビルの全身曝露比を[表 2.4-1]に示す。

表 2.4-1 レテルモビルの小児における曝露量比（経口及び静脈内投与）

Species	Route	Study/ Duration	Dose Levels (mg/kg/day)	AUC0-24h ng*hr/mL at NOAEL	Pediatric Exposure Multiple Oral[a]	Pediatric Exposure Multiple IV[a]
Rat	PO	EFD study (TT #[redacted]-7825)	10 50 (NOAEL) 250	258,731	6.4	2.3
Rabbit	PO	EFD Study (TT #[redacted]-7830)	25 75 (NOAEL) 225	47,355	1.2	<1
Rat	PO	PPND study (TT #[redacted]-7860)	10 45 (F_0 NOAEL) 180 (F_1 NOAEL)	92,797 (F_0) 225,157 (F_1)	2.3 (F_0) 5.6 (F_1)	<1 (F_0) 2.0 (F_1)
Rat	PO	2-week juvenile study (TT #[redacted]-7838)	60 180	NA[b]	NA[b]	NA[b]
Rat	PO	26-weeks with 4-week recovery (TT #[redacted]-7855)	17 50 150 (NOAEL)	568,300 (M) 747,200 (F)	14.1 (M) 18.5 (F)	5.1 (M) 6.7 (F)
Rat	IV	4-weeks (TT #[redacted]-7858)	10 30 (NOAEL [M]) 100 (NOAEL [F])	116,934 (M) 719,446 (F)	2.9 (M) 17.8 (F)	1.1 (M) 6.5 (F)
Monkey	PO	39-weeks with 6-week recovery (TT #[redacted]-7853)	25 100 (NOAEL) 250/200	33,670 (M) 59,040 (F)	<1 (M) 1.5 (F)	<1 (M) <1 (F)
Monkey	IV	4-weeks (TT #[redacted]-7859)	10 30 100 (NOAEL)	435,460 (M) 400,725 (F)	10.8 (M) 9.9 (F)	3.9 (M) 3.6 (F)
Human	PO or IV	Pediatric (≥12 years of age or weighing ≥30 kg)	480 mg QD[c]	40,400 (PO) 111,000 (IV)	NA	NA
		Adult	480 mg QD[c]	34,070 (PO) 99,960 (IV)	NA	NA

AUC0-24h=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; h=hour(s); EFD=embryo fetal development; F=females; IV=intravenous(ly); M=males; NA=not applicable; NOAEL=no observed adverse effect level; PO=oral(ly); PPND=pre- and post-natal development; QD=once daily dosing; TK=toxicokinetics.

a Margins are presented relative to the pediatric population with the highest plasma exposure (HSCT patients 12 years of age and older or weighing ≥30 kg, and not receiving concomitant treatment with cyclosporine A): AUC0-24h = 40,400 ng*hr/mL and 111,000 ng*hr/mL at 480 mg QD PO and IV, respectively, as reported in [2.7.2.1.2.1 項].

b No data for TK collected on study.

c Not receiving concomitant treatment with cyclosporine A.

新生児及び幼若ラットを用いた試験を含むレテルモビルの包括的な非臨床試験プログラムの結果から、CMV 感染症の発症抑制を目的として、同種 HSCT 又は臓器移植後に CMV 感染及び CMV 感染症の発症リスクを有する小児患者へのレテルモビルの使用が支持される。

2.4.6　参考文献

参考文献は、[1.12 項]の「4.3参考文献」に示した。