目次

表一覧
略号及び用語の定義
2.5　臨床に関する概括評価
2.5.1　製品開発の根拠
2.5.1.1　序文
2.5.1.2　薬理学的分類
2.5.1.3　目標適応症
2.5.1.4　科学的背景
2.5.1.4.1　CMV 感染の予防
2.5.1.4.2　現行の治療
2.5.1.5　臨床開発計画の概要
2.5.1.5.1　海外における開発経緯
2.5.1.5.2　日本における開発経緯
2.5.1.6　規制当局によるガイダンス及び助言
2.5.1.7　医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）遵守
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価
2.5.3.1　用量選択及び申請用量の設定根拠
2.5.3.1.1　小児 HSCT 患者におけるレテルモビルの PK
2.5.3.1.2　小児 HSCT 患者における有効性の曝露－反応関係
2.5.3.1.3　小児腎移植及びその他の臓器移植患者への外挿
2.5.3.2　内因性要因の評価
2.5.3.3　外因性要因の評価
2.5.4　有効性の概括評価
2.5.4.1　有効性評価及び統計解析方法
2.5.4.2　被験者集団の主要な特徴
2.5.4.3　有効性の結果
2.5.4.4　部分集団解析
2.5.4.5　顆粒剤の嗜好性及び許容性の評価
2.5.4.6　耐性変異
2.5.4.7　有効性の結論
2.5.5　安全性の概括評価
2.5.5.1　安全性の評価方法
2.5.5.2　安全性の結果
2.5.5.2.1　全般的な曝露状況
2.5.5.2.2　有害事象の要約
2.5.5.2.3　臨床検査値、バイタルサイン及び安全性に関連する他の観察項目

2.5.5.3　その他の安全性
2.5.5.3.1　内因性要因
2.5.5.3.2　薬物相互作用
2.5.5.3.3　過量投与
2.5.5.4　市販後の安全性
2.5.5.5　安全性の結論
2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論
2.5.6.1　治療の背景
2.5.6.1.1　疾患又は症状
2.5.6.1.2　現行の治療
2.5.6.2　ベネフィット
2.5.6.3　リスク
2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価
2.5.6.5　補遺
2.5.7　参考文献

表一覧

表 2.5.1-1　臨床データパッケージに含まれる試験の要約
表 2.5.1-2　各国の規制当局（FDA、EMA、PMDA）との主な相談内容及び助言
表 2.5.3-1　出生時から12歳未満の小児移植患者に対して、シクロスポリンと併用時及び非併用時にレテルモビルを1日1回経口又は静脈内投与する際の申請用量
表 2.5.3-2　小児 HSCT 患者に対してシクロスポリンと併用時及び非併用時にレテルモビルを1日1回経口投与した際の体重区分別のレテルモビルの予測 AUC (ng·hr/mL)
表 2.5.3-3　小児 HSCT 患者に対してシクロスポリンと併用時及び非併用時にレテルモビルを1日1回静脈内投与した際の体重区分別のレテルモビルの予測 AUC (ng·hr/mL)
表 2.5.4-1　移植後14週以内に臨床的に意味のある CMV 感染がみられた被験者の割合（NC=F 法、FAS）（030試験）
表 2.5.4-2　移植後24週以内に臨床的に意味のある CMV 感染がみられた被験者の割合（NC=F 法、FAS）（030試験）
表 2.5.5-1　有害事象の要約（治療期）（APaT 集団）（030試験）

略号及び用語の定義

略号	定義	
ADME	Absorption, distribution, metabolism and excretion	吸収、分布、代謝及び排泄
APaT	All participants as treated	－
AUC	Area under the concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
AUC0-24	Area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours	投与後0から24時間までの濃度－時間曲線下面積
AUC0-inf	Area under the concentration-time curve from 0 to infinity	投与後0から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積
Ceoi	Concentration at the end of infusion	静脈内投与終了時の濃度
Ctrough	Lowest concentration prior to next dose	トラフ濃度
CI	Confidence interval	信頼区間
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
D+/D−	CMV-seropositive/seronegative donner	CMV 抗体陽性／陰性ドナー
DAO	Data-As-Observed	－
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推定糸球体ろ過量
EU	European Union	欧州連合
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
G	Gastric	胃瘻
GVHD	Graft versus host disease	移植片対宿主病
HPCD	Hydroxypropyl-β-cyclodextrin	ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン
HSCT	Hematopoietic stem cell transplant	造血幹細胞移植
NC=F	Non-Completer=Failure	非完了例＝無効例
NG	Nasogastric	経鼻
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OF	Observed Failure	－
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PMF	Preliminary Market Formulation	市販候補製剤
R+/R−	CMV-seropositive/seronegative recipient	CMV 抗体陽性／陰性レシピエント
sSAP	Supplemental statistical analysis plan	補足的な統計解析計画書

2.5　臨床に関する概括評価

2.5.1　製品開発の根拠

2.5.1.1　序文

MK-8228（一般名：レテルモビル、商品名：プレバイミス®錠240 mg／点滴静注240 mg）は、米国、EU 及び本邦をはじめ、多くの国で承認を取得している。

本項では、同種 HSCT 又は臓器移植後に CMV 感染及び感染症リスクを有する小児患者における CMV 感染症の発症抑制を目的としたレテルモビル［経口（錠剤又は顆粒剤）又は静脈内投与］の申請用法・用量及び新剤形（顆粒剤）を裏付ける臨床試験データを要約する。

2.5.1.2　薬理学的分類

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

2.5.1.3　目標適応症

現在、レテルモビルは、本邦において同種 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承認を取得している。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 抗体陽性の同種 HSCT 患者（R+）における CMV 感染及び感染症の発症抑制、並びに CMV 抗体陽性のドナーより移植を受ける CMV 抗体陰性の高リスク腎移植患者（D+/R−）における CMV 感染症の発症抑制を適応として承認を取得している。

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）の目的は、レテルモビルの成人患者における適応を小児患者へと拡大し、経口顆粒の新剤形を追加することである。CMV 感染症の病因及び症状は成人患者と小児患者で大きな相違はないと考えられており[5.4: 03WK5G] [5.4: 085JL7]、小児患者におけるレテルモビルの曝露量が成人患者で得られたレテルモビルの曝露量と同程度であれば、レテルモビルは小児患者でも同様の有効性及び安全性をもたらすことが期待される。

本一変申請には、CMV 感染及び感染症のリスクがある出生時から18歳未満の小児同種 HSCT 患者を対象としてレテルモビルの PK、有効性、安全性及び忍容性を評価した単群非盲検後期第Ⅱ相試験（030試験）の結果が含まれる（[5.3.5.2.1: P030V01] 16.1.1 項）。小児 HSCT 患者にレテルモビルを030試験で評価した最終用量で投与した際、曝露量は概して成人 HSCT 患者の目標曝露量の範囲内であり[2.7.2.2.1 項]、有効性及び安全性は成人 HSCT 患者と同様であった[2.7.6.3.1 項]。

レテルモビルの PK、有効性及び安全性の結果を踏まえた小児 HSCT から腎移植、そして腎移植からその他の臓器移植患者への外挿に基づくと、小児 HSCT 及び臓器移植患者に対するレテルモ

ビルの1日1回の申請用量は、小児 HSCT 及び腎移植を含む臓器移植患者でも成人 HSCT 及び腎移植患者で得られた曝露量と同程度のレテルモビルの曝露量（さらには有効性及び安全性）を示すと予想される[2.5.3.1.3 項]。12歳以上の小児患者では体重によらない申請用量が、12歳未満の小児患者では体重区分別の申請用量が推奨される。なお、審査の過程で、小児患者での用法及び用量は、年齢によらない体重区分別の用量に変更された。

当該申請用法・用量及び新剤形（顆粒剤）の詳細は、本一変申請の添付文書案を参照のこと。

2.5.1.4　科学的背景

2.5.1.4.1　CMV 感染の予防

HSCT 患者や臓器移植患者等の免疫不全患者において CMV 感染及び感染症は高頻度にみられ、死亡率の増加をもたらす[5.4: 08F675] [5.4: 05GJ7C] [5.4: 087CLL] [5.4: 085JL7] [5.4: 0832LB]。CMV 感染症という直接的な影響に加えて、CMV による間接的な影響としては、同種移植片拒絶や日和見感染などの他、腎移植では慢性同種移植腎症、心移植では冠血管障害、肺移植では閉塞性細気管支炎など、いずれも移植予後に影響する重要な疾患との関連性が報告されている[5.4: 085JL7]。また、HSCT 患者では、CMV 再活性化は非再発死亡の増加と相関し、全生存のリスク因子になっていることが示されている[5.4: 507]。CMV 感染症のみならず、これら CMV による間接的な影響も含め、移植においては CMV 感染の予防が重要となる。

移植患者には、(1) 抗ウイルス薬の予防投与と (2) 先制治療（DNA 検査等による定期的なモニタリングにて CMV 血症が認められた場合に抗 CMV 薬の投与を開始する）の2つの予防方法が用いられる[5.4: 08F675]。

2.5.1.4.1.1　小児 HSCT 患者

同種 HSCT 患者は免疫抑制状態にあるため、潜伏感染していた CMV の再活性化などによる CMV 感染リスクが増大する[5.4: 08F675]。CMV 抗体陽性率は年齢とともに上昇することから、HSCT 患者での高リスク因子である CMV 抗体陽性の小児 HSCT 患者の割合は成人 HSCT 患者よりも低いと考えられるが[5.4: 03RRN6] [5.4: 04GK4M] [5.4: 08H87M]、CMV 感染及び感染症の疾患経過は、小児と成人と大きく異ならないと言われている[5.4: 03WK5G]。

2016年～2021年の米国及び EU における同種 HSCT 患者の約15%～22%は18歳以下の患者であり[5.4: 08F2J5] [5.4: 08F500] [5.4: 08FBQL] [5.4: 086ZSP] [5.4: 07YS3Z] [5.4: 08FBQK] [5.4: 08FBQG]、本邦での同種 HSCT 患者の約10%は15歳未満の患者である[5.4: 505]。小児 HSCT 患者の約75%が CMV 感染（R+及び／又は D+）のリスクにさらされていると推定されている[5.4: 08G9ZN]。

2.5.1.4.1.2 小児臓器移植患者

HSCT と異なり、臓器移植後は CMV 抗体陰性のレシピエント（R−）が、陽性ドナー（D+）からの移植を受けることによる初感染のリスクが最も高く、次に CMV 抗体陽性のレシピエント（R+）における再活性化リスクが高い[5.4: 085JL7] [5.4: 04G9FF] [5.4: 0832LB]。

小児臓器移植患者は、成人よりも移植時に R−の割合が多いため、CMV 感染症のリスクは小児集団で増加している。さらに、小児の臓器移植後はドナー由来のみならず、輸血や他の乳児を介した CMV 初感染も問題となっている[5.4: 501]。CMV 感染リスクは成人と同様 D+/R−がハイリスクであることには変わりなく、予防投与未実施の場合、小児腎移植における CMV 感染頻度は、D+/R−で55%、D−/R+で50%、D−/R−で21%[5.4: 511]、小児肝移植においては、CMV 感染頻度は、D+/R−で69%、D−/R+で18%、D−/R−で5%であるとの報告がある[5.4: 506]。

2.5.1.4.2 現行の治療

2.5.1.4.2.1 小児 HSCT 患者

現在（本一変申請時点）、国内外で、小児 HSCT 患者に対する CMV 感染及び感染症の発症抑制を適応とした抗ウイルス薬は承認されていない[5.4: 087CLL] [5.4: 508]。そのため、現時点では小児 HSCT 患者での CMV 感染対策としては先制治療法が用いられているが、先制治療は患者の CMV 感染確認後に開始されるものであり、CMV 感染自体が先制治療開始の有無にかかわらず死亡率増加と関連していると報告されていることから[5.4: 04HYZH]、より早期に抗 CMV 療法を開始することで CMV 感染を含めて予防することが重要であると考えられる。さらに、先制治療に利用可能な抗 CMV 薬（例、ガンシクロビル、バルガンシクロビル及びホスカルネット）は、HSCT で特に問題となる骨髄抑制などの毒性の懸念がある[5.4: 087CLL]。これらのことから、小児 HSCT 患者で CMV 感染及び感染症に対して使用可能な安全かつ有効な予防薬は、先制治療を上回るメリットをもたらすと考えられる。

2.5.1.4.2.2 小児臓器移植患者

現在、ガンシクロビル及びそのプロドラッグであるバルガンシクロビルのみが CMV 感染リスクの高い小児臓器移植患者における CMV 感染症の予防の適応で承認されている（本邦で小児適応を有するのはバルガンシクロビルのみ）。しかしながら、これらの抗 CMV 薬は、白血球減少症及び好中球減少症を伴う骨髄抑制などの副作用が持続することが報告されている[5.4: 509]。また、いずれの薬剤も腎機能に応じた用量調整が必要であるが[5.4: 085JL7] [5.4: 0832LB]、特に腎移植患者では、移植後に腎機能が変動することから、用量調整が適切に行われず患者に至適用量未満で使用された場合はCMV感染、CMV感染症あるいは薬剤耐性を誘導するリスクがある[5.4: 04G9FF] [5.4: 03RRNP] [5.4: 04L6RD]。

上記のとおり現行の治療法には限界があるが、現時点ではレテルモビルは成人に対しての適応

のみを有するため、腎移植を含む小児臓器移植患者における CMV 感染症を予防できる安全で有効な薬剤が求められている。

2.5.1.5　臨床開発計画の概要

これまでに、小児患者を対象とした030試験以外には、成人被験者を対象とした38の臨床試験が完了しており、CMV 感染予防に対するレテルモビルの PK、有効性及び安全性の評価が行われている。その内訳は、第Ⅰ相試験が32件、第Ⅱ相試験が2件（019試験及び020試験）、第Ⅲ相試験が4件（001試験、002試験、040試験及び042試験）であった。

2.5.1.5.1　海外における開発経緯

初回申請にて、成人 R＋同種 HSCT 患者における CMV 感染及び感染症の発症抑制に対する使用が支持されている。当該集団においてレテルモビルの忍容性は高く、移植後14週（約100日）までの投与により臨床的に意味のある CMV 感染の予防に有効であった（001試験）。

その後、成人 R＋同種 HSCT 患者において、移植後14週から28週（約200日）までレテルモビルの予防投与期間の延長が支持されている（040試験）。040試験では、投与期間を移植後100日から200日に延長することで、当該集団における移植後14週から28週までの臨床的に意味のある CMV 感染の発症抑制におけるレテルモビルのプラセボに対する優越性が示された。また、当該試験においてレテルモビルは移植後28週（約200日）まで概して良好な忍容性を示した。

さらに、CMV 抗体陽性のドナーより移植を受ける CMV 抗体陰性の成人腎移植患者における CMV 感染症の予防の適応を取得している（002試験）。002試験では、腎移植患者を対象としてレテルモビルを移植後200日まで投与した際の CMV 感染症に対する予防効果を評価し、バルガンシクロビルに対する非劣性、並びに移植後200日までの概して良好な忍容性が示された。

小児患者を対象とした開発プログラムとしては、同種 HSCT 後に CMV 感染及び感染症のリスクを有する小児患者を対象とした国際共同試験（030試験）が実施されており、3つの年齢区分（Age Group 1: 12歳～18歳未満、Age Group 2: 2歳～12歳未満、Age Group 3: 出生時～2歳未満）にて、CMV 感染予防に対するレテルモビルの PK、有効性、安全性及び忍容性の評価が完了している[表2.5.1-1]。030試験の結果に基づき、小児の申請用法・用量及び新剤形（顆粒剤）を追加するために米国及び[redacted]で一変申請した。米国では2024年8月に承認を取得し、2024年11月現在、[redacted] では審査中である。

030試験の PK（ノンコンパートメント解析）、有効性、安全性及び忍容性の結果は治験総括報告書[5.3.5.2.1: P030V01]に、そして移植後48週までの安全性の追跡結果は治験総括報告書[5.3.5.2.2: P030]に示す。

030試験で使用した顆粒剤は、非日本人健康成人被験者を対象に初期の顆粒剤を評価した相対的

バイオアベイラビリティ試験（031試験）の結果に基づき選択した。031試験では、初期の顆粒剤を投与した際の PK は既承認の錠剤と類似しており、また、顆粒剤を軟らかい食品とともに投与した際の PK の評価も行った[2.7.1.2.1 項]。

レテルモビルの ADME 特性、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、内因性要因がレテルモビルの PK に及ぼす影響及び薬物相互作用の可能性を含む、レテルモビルの臨床薬理学的特徴は、成人集団を対象に既に評価済みである。小児への適応拡大のために、新たな in vitro 試験やヒトの生体試料を用いた試験は実施していない[2.7.2.1.1 項]。今回の一変申請に際して、レテルモビルの薬物相互作用プロファイルに変更はなく、レテルモビルの薬物相互作用を検討する追加試験は実施していない[2.7.2.3.3 項]。レテルモビルの PK は、小児 HSCT 患者の母集団 PK 解析に基づいて評価されており[2.7.2.2.2 項]、レテルモビルの申請用量（シクロスポリンと併用又は非併用）を支持するものであった。

2.5.1.5.2　日本における開発経緯

初回申請にて、海外と同様に成人同種 HSCT 患者における CMV 感染症の発症抑制に対する適応を取得した（001試験）。その後、添付文書改訂相談により、040試験の結果を用いて、移植後200日まで投与期間が延長された。

さらに、一変申請にて、成人臓器移植患者における CMV 感染症の発症抑制に対する使用が支持されている（002試験及び042試験）。腎移植患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（002試験）の結果に加え、日本人腎移植患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（042試験）において、日本人腎移植患者での002試験と類似した有効性が示唆され、日本人腎移植患者で特有の安全性上の懸念は認められなかった。

レテルモビルの PK、有効性及び安全性の結果を踏まえた小児 HSCT から腎移植、そして腎移植からその他の臓器移植患者への外挿に基づくと、小児 HSCT 患者のレテルモビルの申請用量は小児臓器移植患者にも推奨されるものと考える[2.5.3.1.3 項]。

独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）との協議を踏まえ［医薬品[redacted]P[redacted]）］、[redacted]した。その際の見解に基づく本薬の臨床データパッケージを[表 2.5.1-1]に示す。臨床データパッケージには、小児同種 HSCT 患者を対象とした国際共同後期第Ⅱ相試験（030試験）及び健康成人被験者において既承認の錠剤（承認済み市販製剤）に対する顆粒剤投与時の相対的バイオアベイラビリティを評価するための第 I 相試験（031試験）を評価資料として含めた。

表 2.5.1-1　　臨床データパッケージに含まれる試験の要約

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	被験者数	試験対象集団	主な評価項目
030試験（完了） [5.3.5.2.1: P030V01] [5.3.5.2.2: P030] 日本を含む11ヵ国28施設（オーストラリア、コロンビア、フランス、ドイツ、イスラエル、日本、メキシコ、ポーランド、スペイン、トルコ、米国）	CMV 感染及び感染症のリスクのある、出生時から18歳未満の小児同種 HSCT 患者を対象に、CMV 感染予防の目的でレテルモビルを投与した際の薬物動態、有効性、安全性及び忍容性を評価する単群非盲検後期第Ⅱ相試験 以下の3つの Age Group に被験者を組み入れた。組入れは12歳～18歳未満から開始し、前の Age Group の薬物動態を Panel A の最初の6例で評価しながら順次、より低い年齢の Age Group に移行した。パネル A の評価実施後、同一 Age Group に、より多くの被験者（Panel B、20例）を組み入れた。Age Group 3では、最初の3例の薬物動態を評価後に残り症例の用量を確定して組み入れた。 ・Age Group 1（Panel A・B）：12歳～18歳未満 ・Age Group 2（Panel A・B）：2歳～12歳未満 ・Age Group 3：出生時～2歳未満 適格な被験者を対象に移植後28日以内にレテルモビル投与を開始し、移植後14週（約100日）まで非盲検で投与した。その後、移植後48週まで追跡調査を実施した。 各 Age Group におけるレテルモビルの用量及び投与方法の詳細は[2.7.6.3.1.2 項]及び[5.3.5.2.2: P030] 9.4.1 項参照のこと。	全体： スクリーニング：84例 組入れ：65例 投与開始：63例 投与完了：43例 移植後48週までの追跡調査完了：48例 Age Group 別、組入れ／投与開始／投与完了／追跡調査完了の順（括弧内は日本人被験者数）： ・12歳～18歳未満：28例（2例）／28例（2例）／17例（1例）／21例（1例） ・2歳～12歳未満：29例（3例）／27例（2例）／20例（2例）／21例（2例） ・出生時～2歳未満：8例（0例）／8例（0例）／6例（0例）／6例（0例）	CMV 感染及び感染症のリスクのある、出生時から18歳未満の小児同種 HSCT 患者 治験薬の投与を受けた全被験者： 男性44例、女性19例 年齢の中央値（範囲）：11歳（0～17歳） Age Group 別の性別及び年齢の中央値（範囲）： ・12歳～18歳未満：男性15例、女性13例、13.5歳（12～17歳） ・2歳～12歳未満：男性22例、女性5例、7.0歳（2～11歳） ・出生時～2歳未満：男性7例、女性1例、0.7歳（0～1歳）	主要評価項目： ・AUC0-24 ・Cmax（経口剤投与例） ・Ceoi（注射剤投与例） ・Ctrough 副次評価項目： ・有害事象 ・治験薬投与中止に至った有害事象 ・移植後14週及び24週までの臨床的に意味のある CMV 感染（CMV 血症の確認に基づく先制治療の開始又は CMV 感染症の発症） ・嗜好性評価尺度のスコア

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	被験者数	試験対象集団	主な評価項目
031試験（完了） [5.3.1.2.1: P031MK8228] 1施設（カナダ）	非盲検、無作為化、4期、7処置、12投与順序、クロスオーバー、単回投与、相対的バイオアベイラビリティ試験 処置 A：240 mg 錠剤を1錠、空腹時に経口投与 処置 B：顆粒剤処方 A 120 mg 入り[redacted]を2[redacted]分、空腹時に経口投与 処置 C：顆粒剤処方 B 120 mg 入り[redacted]を2[redacted]分、空腹時に経口投与 処置 W：顆粒剤処方 A 120 mg 入り[redacted]を2[redacted]分、バニラプリンに混ぜて空腹時に経口投与 処置 X：顆粒剤処方 A 120 mg 入り[redacted]を2[redacted]分、アップルソースに混ぜて空腹時に経口投与 処置 Y：顆粒剤処方 B 120 mg 入り[redacted]を2[redacted]分、バニラプリンに混ぜて空腹時に経口投与 処置 Z：顆粒剤処方 B 120 mg 入り[redacted]を2[redacted]分、アップルソースに混ぜて空腹時に経口投与 第1～3期に全ての被験者に処置 A、B 及び C を投与し、第4期に、6例ずつ処置 W、X、Y 又は Z のいずれかを投与	組入れ：24例 処置 A、B、C：各24例 処置 W、X、Y、Z：各6例 全ての被験者に1～3期に処置 A、B 又は C を投与し、各処置の6例に4期で処置 W、X、Y 又は Z を投与した	非日本人健康女性被験者 年齢：18～55歳	主要評価項目： ・薬物動態（AUC0-inf 及び Cmax） 副次評価項目： ・安全性及び忍容性（有害事象、バイタルサイン及び安全性臨床検査により評価） 探索的評価項目： ・嗜好性
CMV：ヒトサイトメガロウイルス、HSCT：造血幹細胞移植				

2.5.1.6　規制当局によるガイダンス及び助言

本一変申請に関連する各国の規制当局との主な相談内容を[表 2.5.1-2]に要約する。

表 2.5.1-2　各国の規制当局（FDA、EMA、PMDA）との主な相談内容及び助言

日付	会議／書簡の種類	各国の規制当局からの主な指針及び助言
FDA（米国）		
2011年12月12日	FDA が希少疾病用医薬品指定を発行	「リスク集団における CMV 感染及び感染症の予防」に対する希少疾病用医薬品指定を受けた。
2017年11月8日	FDA が本薬の成人 HSCT 患者に対する承認書を発行	FDA は、CMV 抗体陽性の成人同種 HSCT 患者（R+）における CMV 感染及び感染症の発症抑制に対して、レテルモビルの錠剤及び注射剤を承認した。 希少疾病用医薬品指定を受けていることから、Pediatric Research Equity Act に基づき、小児での開発計画の提出は免除された。
2023年6月5日	FDA が本薬の腎移植患者に対する承認書を発行	FDA は、高リスクの成人腎移植患者（D+/R−）における CMV 感染症の発症抑制に対して、レテルモビルの錠剤及び注射剤を承認した。 希少疾病用医薬品指定を受けていることから、Pediatric Research Equity Act に基づき、小児での開発計画の提出は免除された。
2023年8月2日	FDA が本薬の200日投与に対する承認書を発行	FDA は、晩期 CMV 感染及び感染症リスクのある CMV 抗体陽性の成人同種 HSCT 患者（R+）におけるレテルモビルの予防投与期間の移植後100日から200日までの延長に対して、レテルモビルの錠剤及び注射剤を承認した。 希少疾病用医薬品指定を受けていることから、Pediatric Research Equity Act に基づき、小児での開発計画の提出は免除された。
EMA/CHMP（EU）		
2011年4月15日	希少疾病用医薬品指定を与える欧州委員会（EC）の決定	「細胞性免疫が低下し、リスクを有すると考えられる患者における CMV 感染症の予防」に対する希少疾病用医薬品指定を受けた。
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	CHMP 科学的助言－最終助言レター	小児開発のための非臨床安全性データの適合性に関して CHMP から助言を受けた。CHMP は、精巣の発達への影響評価のために、思春期前から成人までの期間を対象とした追加の幼若毒性試験の実施を推奨した。
2015年7月10日	Pediatric Investigation Plan（PIP）	以下の内容で PIP の合意が得られた。 ・対象疾患：HSCT 又は SOT 後にリスクのある患者における CMV 血症／感染症の予防 ・対象年齢：0～18歳 ・7つの評価試験：品質基準（3）、臨床（2）、モデリング&シミュレーション（1）、 SOT 外挿試験(1)
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	[redacted]の[redacted]と、[redacted]の[redacted]を行ったが、[redacted]。
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（[redacted]の[redacted]）	[redacted]	[redacted]を[redacted]し[redacted]を[redacted]する[redacted]し、合意した。
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	[redacted]の[redacted]

日付	会議／書簡の種類	各国の規制当局からの主な指針及び助言
		[redacted]したが、[redacted]れた。[redacted]への[redacted]し、合意した。
2018年1月8日	本薬の HSCT 患者に対する医薬品製造販売業許可（MA）を付与する EC の決定	CMV 抗体陽性の成人同種 HSCT レシピエント（R+）における CMV 再活性化及び感染症の予防を適応症として希少疾病用医薬品としての MA を受けた。 2022年8月24日、EC は無期限に本薬の MA の更新を認める決定を下した。
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	[redacted]し、合意した。
2023年11月15日	適応拡大	高リスクの成人腎移植患者（D+/R−）における CMV 感染症の発症抑制に対して適応拡大した。 また、晩期 CMV 再活性化リスクのある成人同種 HSCT 患者でレテルモビルの100日を超えた予防投与が有益である可能性を明確にするための修正も行われた。 手続きの過程で希少疾病用医薬品指定の維持が欧州委員会により認められた。
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	[redacted]し、合意した。
PMDA（日本）		
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	医薬品[redacted]相談	[redacted]に際して、以下の点について PMDA に相談した。 ・[redacted]の[redacted] ・[redacted]の[redacted] ・[redacted]の[redacted]

CHMP=Committee for Human Medicinal Products for Human Use; CMV=cytomegalovirus; D+=seropositive donors; EMA=European Medicines Agency; FDA=Food and Drug Administration; HSCT=hematopoietic stem cell transplant; MA=Marketing Authorization; PDCO=Pediatric Committee; PIP=Pediatric Investigation Plan; PMDA=Pharmaceuticals and Medical Devices Agency; R+=seropositive recipients; R-=seronegative recipients; [redacted]; SOT=solid organ transplant.

2.5.1.7　医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）遵守

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

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

本項に記載した結果は、小児用市販候補製剤（PMF）の開発で用いられた顆粒剤及び顆粒剤の市販予定製剤の使用を支持するものである。031試験の薬物動態データから、初期の経口顆粒剤投与後の薬物動態は錠剤と類似しており、また、軟らかい食品との投与が薬物動態に及ぼす臨床的意義は低いことが示された[2.7.1.2.1 項]。初期の経口顆粒剤で用いた[redacted]顆粒をその後の製剤開発に使用する PMF でも用いることとし、PMF を後期第Ⅱ相試験（030試験）で使用した。初期の経口顆粒剤（処方 A）と PMF は、「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン（処方変更ガイドライン）」に従った溶出性の評価に基づき、生物学的に同等であった[2.7.1.1.2.2.2 項]。030試験では、12歳以上（Age Group 1）に組み入れられた被験者は、錠剤の服用が可能であれば、顆粒剤に加えて既承認の経口錠剤（240 mg）も使用した。また治験実施計画書の規定に従い、全ての Age Group で既承認の注射剤を使用可能とした。PMF は[redacted]であり、市販予定製剤は[redacted]及びスティックパック包装を施した製剤である。市販予定製剤では、20 mg（顆粒[redacted]個）及び120 mg（顆粒[redacted]個）をスティックパックに一次包装する[2.7.1.1.1.2 項]。適合性試験の結果から、幅広い種類の軟らかい食品との投与及び NG チューブ／G チューブでの投与が支持されている[2.7.1.1.3 項]。

顆粒剤は、幅広い種類の軟らかい食品とともに投与した場合に嗜好性に問題がなく、12歳未満の小児患者に対して、体重区分別の投与量の設定を可能とする経口製剤である[2.5.4.5 項]。また、小児及び成人患者のいずれにも適しており、NG チューブ／G チューブを介して投与することもできる。顆粒剤に加えて、現在承認されている錠剤及び注射剤も小児患者でも使用が可能であり、その生物薬剤学的特性は確認済みである。レテルモビルの錠剤は、小児患者のうち、1日1回の規定投与量が240 mg 又は480 mg であり、錠剤を飲み込むことができる患者でも使用が可能である。

小児を対象とした臨床開発のために使用したレテルモビル及び HPCD の薬物濃度分析法は、分析時に有効であったバリデーションの規制要件を満たしていた[2.7.1.1.6 項]。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

本項では、小児患者におけるレテルモビルの使用を裏付ける臨床薬理学的な結果の概要を示す。レテルモビルの ADME 特性、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、内因性要因がレテルモビルの PK に及ぼす影響及び薬物相互作用の可能性を含む、レテルモビルの臨床薬理学的特徴は、成人集団を対象に既に評価済みである[2.7.2.3 項]。小児 HSCT 患者の母集団 PK 解析により評価したレテルモビルの薬物動態学的特徴から、小児 HSCT 及び臓器移植患者におけるレテルモビルの申請用量（シクロスポリンと併用又は非併用）が支持された。また、日本人と非日本人の小児 HSCT 患者におけるレテルモビルの曝露量のベイズ推定値を視覚的に比較した[2.7.2.3.2 項]。後期第Ⅱ相試験（030試験）における Age Group 1の Panel A、Age Group 2の Panel A 及び Age Group 3（最初の3例）の中間解析時には、ノンコンパートメント解析を通じてレテルモビルの薬物動態学的特徴を評価し、設定した用量の妥当性を確認した[2.7.2.2.1 項]。

2.5.3.1 用量選択及び申請用量の設定根拠

030試験開始時に選択した用量[付録 2.7.2-1]及び小児 HSCT 患者に対する申請用量は、小児患者における曝露量が成人 HSCT 患者で評価された曝露量と同程度に達することに基づいて設定されており、これらの曝露量は、成人及び小児の両患者集団で同様の有効性及び安全性をもたらすと予想される。成人 HSCT 患者（001試験）の曝露－反応解析の結果から、レテルモビル480 mg（シクロスポリンとの併用時はレテルモビル240 mg）を1日1回投与した際に得られる曝露量の範囲で有効性を示すと考えられた。CMV 感染（ウイルス血症）及び CMV 感染症の病因、並びにウイルスに直接作用するレテルモビルの作用機序は、成人患者と比較して、小児患者で異なるとは考えにくい[2.5.1.3 項]。したがって、小児 HSCT 患者におけるレテルモビルの目標曝露量には、成人 HSCT 患者にシクロスポリンと併用せずにレテルモビル480 mg を経口及び静脈内投与した際の定常状態での AUC0-24を用いた。成人患者の目標曝露量の範囲は、16,900～148,000 ng·hr/mL である[2.7.2.3 項]。

030試験開始時の用量[付録 2.7.2-1]は、成人 HSCT 患者の母集団 PK モデルにアロメトリックスケーリングを含めたシミュレーションに基づき、選択した。中間解析1及び中間解析2の結果に基づき、Age Group 1及び Age Group 2では臨床試験中に開始時の用量からの変更は行わなかった。中間解析3では、Age Group 3の最初の3例の患者（シクロスポリンと併用してレテルモビルを投与）の曝露量は成人患者の目標曝露量の中央値よりも低かった。そのため、Age Group 3の残りの5例では、体重10 kg 未満の患者に対してレテルモビルの増量を行った[付録 2.7.2-2]。

小児 HSCT 患者の母集団 PK 解析の最終モデルに基づいて予測した曝露量から、12歳以上の患者では体重によらない申請用量が、12歳未満の患者では体重区分別の申請用量が支持された。この体重区分別の用量は一部の年齢及び体重区分を併合したものの、030試験実施時の用量と概して同様である[付録 2.7.2-3]。

レテルモビルの曝露量は、日本人と非日本人の小児 HSCT 患者で明らかな差はないと考えられ

た[2.7.2.3.2 項]。日本人小児 HSCT 患者にレテルモビルを投与したときの有効性は、小児 HSCT 全患者集団と同様の傾向を示した[2.5.4.3 項]。また、日本人小児 HSCT 患者にレテルモビルを投与した際、小児全患者集団と同様に、安全性上の懸念は特段認められなかった[2.7.4.7 項]。小児 HSCT 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[2.5.1.4.2 項]、小児全患者集団から得られたデータを日本人小児患者集団に適用することは可能であり、日本人小児 HSCT 患者に対しても、小児 HSCT 全患者集団と同じレテルモビルの用量が適用可能と考えられる。

12歳以上の小児患者では、030試験の Age Group 1で示されたように、成人患者と同じレテルモビル480 mg（シクロスポリンと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した際、成人 HSCT 患者と同程度の曝露量が得られる[2.7.2.1.2.1.1 項] [2.7.2.1.2.1.2 項]。

12歳未満の小児患者に対して、シクロスポリンと併用時及び非併用時にレテルモビルを1日1回経口又は静脈内投与する際の申請用量を体重区分別に[表 2.5.3-1]に示す。

- 12歳未満で体重30 kg 以上の小児患者では、成人患者と同じレテルモビル480 mg（シクロスポリンと併用時はレテルモビル240 mg）を経口又は静脈内投与した際、成人 HSCT 患者と同程度のレテルモビルの曝露量が得られる[2.7.2.1.2.1.1 項] [2.7.2.1.2.1.2 項]。
- 体重30 kg 未満の小児患者では、レテルモビルを40～240 mg の用量範囲で体重区分別に経口投与した際、成人 HSCT 患者と同程度のレテルモビルの曝露量が得られる。体重30 kg 未満の小児患者にシクロスポリンと併用してレテルモビルを経口投与する場合には、レテルモビルを半量投与とする[2.7.2.1.2.1.1 項]。
- 体重30 kg 未満の小児患者では、レテルモビルを20～120 mg の用量範囲で体重区分別に静脈内投与した際、成人 HSCT 患者と同程度のレテルモビルの曝露量が得られる。体重30 kg 未満の小児患者にシクロスポリンと併用してレテルモビルを静脈内投与する場合には、レテルモビルの用量調整は不要である[2.7.2.1.2.1.2 項]。

表 2.5.3-1　出生時から 12 歳未満の小児移植患者に対して、シクロスポリンと併用時及び非併用時にレテルモビルを 1 日 1 回経口又は静脈内投与する際の申請用量

体重（kg）	シクロスポリンと非併用時のレテルモビルの経口投与量	シクロスポリンと併用時のレテルモビルの経口投与量	シクロスポリンと非併用時のレテルモビルの静脈内投与量	シクロスポリンと併用時のレテルモビルの静脈内投与量
≥30	480 mg	240 mg	480 mg	240 mg
18 - <30	240 mg	120 mg	120 mg	120 mg
7.5 - <18	120 mg	60 mg	60 mg	60 mg
5.0 - <7.5	80 mg	40 mg	40 mg	40 mg
2.5 - <5.0	40 mg	20 mg	20 mg	20 mg

Source: [5.3.3.5.1: 08HCCH] Table 9, Table 10

上記は、承認申請時の年齢及び体重区分に基づいた記載である。承認申請後の審査の過程で、年齢及び体重区分が変更となった。年齢を問わず変更後の体重区分に基づき、小児移植患者に対

してシクロスポリンと併用時及び非併用時にレテルモビルを経口又は静脈内投与する際の用量を[付録 2.7.2-6]に示す。

2.5.3.1.1　小児 HSCT 患者におけるレテルモビルの PK

2.5.3.1.1.1　レテルモビル経口投与時の PK

小児 HSCT 患者に対してシクロスポリンと併用時及び非併用時にレテルモビルを経口投与した際の体重区分別のレテルモビルの予測曝露量は、概して成人 HSCT 患者と同程度であった[表 2.5.3-2]。

表 2.5.3-2　小児 HSCT 患者に対してシクロスポリンと併用時及び非併用時にレテルモビルを1日1回経口投与した際の体重区分別のレテルモビルの予測 AUC (ng·hr/mL)

体重（kg）	シクロスポリンと非併用時のレテルモビルの経口投与量	AUC0-24 (ng·hr/mL)† 中央値 90%予測区間	シクロスポリンと併用時のレテルモビルの経口投与量	AUC0-24 (ng·hr/mL)† 中央値 90%予測区間
≥30 ‡	480 mg	40,400 [19,500-82,500]	240 mg	51,200 [25,300-105,000]
18 - <30	240 mg	36,500 [20,500-70,400]	120 mg	47,200 [24,700-88,200]
7.5 - <18	120 mg	29,600 [15,200-56,300]	60 mg	39,400 [19,500-77,100]
5.0 - <7.5	80 mg	32,600 [18,000-61,000]	40 mg	42,400 [22,400-79,800]
2.5 - <5.0	40 mg	21,600 [12,000-39,000]	20 mg	28,800 [15,600-54,000]

† 母集団 PK 解析により予測した AUC（定常状態における中央値と90%予測区間）（各値は有効数字3桁に四捨五入）
‡ 12歳以上又は体重30 kg 以上の小児患者を含む。

Source: [5.3.3.5.1: 08HCCH] Table 9

年齢を問わず変更後の体重区分に基づき[付録 2.7.2-6]、小児 HSCT 患者に対してシクロスポリンと併用時及び非併用時にレテルモビルを経口投与した際のレテルモビルの予測曝露量も、概して成人 HSCT 患者と同程度であった[付録 2.7.2-7]。

2.5.3.1.1.2　レテルモビル静脈内投与時の PK

小児 HSCT 患者に対してシクロスポリンと併用時及び非併用時にレテルモビルを静脈内投与した際の体重区分別のレテルモビルの予測曝露量は、概して成人 HSCT 患者と同程度であった[表 2.5.3-3]。12歳未満かつ体重30 kg 以上の区分の患者に対するレテルモビルの静脈内投与量は、12歳～18歳未満かつ体重を問わない区分の患者と同じ投与量とした。この併合区分の患者にレテルモビル480 mg を静脈内投与した際、定常状態での予測曝露量の95パーセント点は、成人 HSCT 患者

の曝露量範囲を超えるが、これまでの臨床試験で得られた健康成人被験者の最高曝露量（328,000 ng·hr/mL）を下回った[2.7.2.3 項]。体重30 kg 未満の小児患者の予測曝露量は、成人 HSCT 患者の目標曝露量の範囲内であり、経口及び静脈内投与のいずれにおいても同じ体重区分を維持するために、シクロスポリンと非併用時のレテルモビルの静脈内投与量を経口投与量の半量とした。

表 2.5.3-3　小児 HSCT 患者に対してシクロスポリンと併用時及び非併用時にレテルモビルを1日1回静脈内投与した際の体重区分別のレテルモビルの予測 AUC (ng·hr/mL)

体重（kg）	シクロスポリンと非併用時のレテルモビルの静脈内投与量	AUC0-24 (ng·hr/mL)† 中央値 90%予測区間	シクロスポリンと併用時のレテルモビルの静脈内投与量	AUC0-24 (ng·hr/mL)† 中央値 90%予測区間
≥30 ‡	480 mg	111,000 [54,200-234,000]	240 mg	60,900 [27,700-121,000]
18 - <30	120 mg	53,000 [27,800-97,800]	120 mg	56,400 [30,000-103,000]
7.5 - <18	60 mg	42,200 [22,700-88,000]	60 mg	45,200 [22,900-87,900]
5.0 - <7.5	40 mg	47,900 [26,800-86,300]	40 mg	49,500 [26,600-92,700]
2.5 - <5.0	20 mg	31,500 [17,000-58,300]	20 mg	33,700 [18,500-62,300]

† 母集団 PK 解析により予測した AUC（定常状態における中央値と90%予測区間）（各値は有効数字3桁に四捨五入）
‡ 12歳以上又は体重30 kg 以上の小児患者を含む。

Source: [5.3.3.5.1: 08HCCH] Table 10

上記は、承認申請時の年齢及び体重区分に基づいた記載である。承認申請後の審査の過程で、年齢及び体重区分が変更となった。年齢を問わず変更後の体重区分に基づき[付録 2.7.2-6]、小児 HSCT 患者に対してシクロスポリンと併用時及び非併用時にレテルモビルを静脈内投与した際のレテルモビルの予測曝露量も、概して成人 HSCT 患者と同程度であった[付録 2.7.2-8]。

2.5.3.1.2　小児 HSCT 患者における有効性の曝露－反応関係

030試験では、有効性に関する探索的な曝露－反応解析が実施され、解析には（1）移植後14週までに臨床的に意味のある CMV 感染がみられた患者の割合、及び（2）移植後24週までに臨床的に意味のある CMV 感染がみられた患者の割合の2つの有効性評価項目を含めた。

曝露量を四分位で分けた区分間で移植後14週及び24週までに臨床的に意味のある CMV 感染がみられた患者の割合を評価した結果、曝露量依存的な変化はみられなかった（[5.3.3.5.1: 08HCCH] 4.4 項）。この曝露－反応関係は、成人 HSCT 患者での結果と一貫している[2.7.2.1.2 項]。

2.5.3.1.3　小児腎移植及びその他の臓器移植患者への外挿

レテルモビルは、成人 R+同種 HSCT 患者及び成人 D+/R-腎移植患者を対象とした臨床試験（001及び002試験）において、CMV 感染と感染症の予防に有効であることが示されている。レテルモビルの承認用量は、HSCT 及び臓器移植患者のいずれも同じである。成人 HSCT 患者と同様に、成人腎移植患者における有効性の曝露－反応解析は、臓器移植患者の適応追加のための承認事項一部変更承認申請に含めた（[1.13.1.3 項] 一変申請 2.7.2.1.3 項）。第Ⅲ相試験（002試験）の曝露－反応解析では、得られた曝露量の範囲で曝露量依存的な有効性の変化はみられなかった。

2つの母集団 PK モデル（成人 HSCT 患者及び成人腎移植患者）に基づくと[2.7.2.1.2.3 項]、両成人患者間で臨床的に意味のある PK の違いはみられなかった。両成人患者間で差が認められたのは、バイオアベイラビリティ（成人 HSCT 患者では35%、成人腎移植患者では60%）及び CL に対する時間依存的な CrCL の影響（CL に対する CrCL の影響の程度は小さかった）であり、その結果、成人腎移植患者における曝露量は、成人 HSCT 患者と比較して高かった。曝露量は成人腎移植患者の方が高かったが、安全性及び忍容性は概して良好であり、曝露量依存的な安全性上の懸念も認められなかった。

HSCT 患者と腎移植患者のいずれにおいても、CMV 感染症の病因及び症状は成人患者と小児患者で類似していると考えられる[2.5.1.3 項]。したがって、小児患者でも成人 HSCT 患者で得られた曝露量と同程度であれば、同様の有効性及び安全性をもたらすことが期待される。小児 HSCT 患者の母集団 PK モデルを用いたシミュレーション結果から、小児 HSCT 患者にレテルモビルを申請用量で投与した際の曝露量は、概して成人患者の曝露量の範囲内であり、有効性の曝露－反応関係は、成人 HSCT 患者で認められた関係と類似していた[2.7.2.1.2.2 項]。以上より、CMV 感染症の病因及び症状は成人患者と小児患者で類似していると考えられること、並びに成人 HSCT 患者と小児 HSCT 患者のレテルモビルの曝露量は重なっていることに加え、成人 HSCT 患者と成人腎移植患者で認められた有効性及び安全性の結果も踏まえると、小児腎移植患者集団でも小児 HSCT 患者集団と同様に良好な有効性及び安全性を示すことが期待される。したがって、小児 HSCT 患者のレテルモビルの申請用量は小児腎移植患者にも推奨され、また、小児腎移植患者でも成人腎移植患者で得られた曝露量と同程度のレテルモビルの曝露量（さらには有効性及び安全性）を示すと予想される[2.7.2.1.2.3 項]。

腎臓以外の臓器移植患者に関しても、CMV 感染症の病因及び症状は成人患者と小児患者で類似していると考えられる[2.5.1.3 項]。レテルモビルの消失に対する肝臓の寄与は大きいものの、肝機能が安定した成人腎移植患者におけるレテルモビルの PK は、健康成人被験者と同様であった（[1.13.1.3 項] 一変申請 2.7.2.3.2.3 項）。したがって、肝機能が安定した腎臓以外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。よって、小児 HSCT 患者のレテルモビルの申請用量は、小児腎移植患者だけでなくその他の小児臓器移植患者にも推奨される。

2.5.3.2 内因性要因の評価

小児 HSCT 患者の母集団 PK 解析を通じて評価した内因性要因は、体重であった。小児 HSCT 患者の母集団 PK モデルに基づくシミュレーションで推奨された体重区分別の投与により、この体重の影響を調整した上での投与が可能となる。年齢、人種（アジア人）・民族、腎臓の成熟能及びベースライン時の腎機能（eGFR 及び CrCL）についても共変量の候補として探索したが、小児データでは一定の傾向は認められなかった。030試験で PK データが得られた小児 HSCT 患者は61例であり、これらの患者からの PK 評価用の採血回数が比較的少なかったこと、そして成人 HSCT 及び腎移植患者の母集団解析では多くの血漿中濃度データをもとに広範な共変量の候補の検討が可能であったことから、小児 HSCT 患者の母集団 PK 解析では、追加の共変量の評価は実施しなかった。詳細は、[2.7.2.3.2 項]に示す。

小児 HSCT 患者の母集団 PK 解析に基づき、日本人と非日本人の小児 HSCT 患者におけるレテルモビルの曝露量のベイズ推定値を視覚的に比較した[図 2.7.2-5]。日本人小児 HSCT 患者におけるレテルモビルの曝露量の分布は、非日本人小児 HSCT 患者の曝露量と概して重なっていた[2.7.2.3.2 項]。

したがって、レテルモビルの曝露量は、日本人と非日本人の小児 HSCT 患者で明らかな差はないと考えられ、小児全患者集団から得られたデータ及びシミュレーション結果を日本人小児患者に適用することは可能と考えた。

2.5.3.3 外因性要因の評価

[2.7.2.1.1 項]に記載したように、本一変申請に際して、新規の外因性要因（薬物相互作用等）を検討する試験は実施しておらず、成人患者でのレテルモビルの薬物相互作用の評価結果は小児患者においても適用可能である。

レテルモビルは OATP1B1/3の基質であり、成人でシクロスポリンと併用する場合には、レテルモビルの曝露量は2～3倍に増加する。出生時から18歳未満の OATP1B1/3の発現に関する情報は限られているが、OATP1B1/3の発現量の変化が、シクロスポリン等の OATP1B1/3阻害薬との薬物相互作用の程度に影響を及ぼす可能性がある。詳細は[2.7.2.3.3 項]に記載する。母集団 PK 解析を用いて、030試験の計画及び申請用量の設定のため、シクロスポリンと併用した際のレテルモビルの曝露量を推定した。小児 HSCT 患者における母集団 PK 解析の最終モデルと申請用量に基づくシミュレーションの結果、シクロスポリンと併用時及び非併用時のレテルモビルの曝露量は、各体重区分内で概して同程度であった。

030試験において最も頻繁に使用された免疫抑制薬はシクロスポリン（60.3%）、ミコフェノール酸（49.2%）及びタクロリムス（41.3%）であった。これらの免疫抑制薬とレテルモビルの併用割合は、成人 HSCT 患者における併用割合と同程度であった。成人と同様に、小児患者に対してもレテルモビルを投与中及び中止時にはシクロスポリンの全血中濃度を頻繁にモニタリングし、そ

れに応じてシクロスポリンの用量を調整すべきである。成人 HSCT の初回申請時に示したように、レテルモビルとミコフェノール酸との間に明らかな薬物相互作用は認められていない。タクロリムスとレテルモビルを併用投与する場合にはタクロリムスの全血中濃度が上昇するので、小児患者でもレテルモビルを投与中及び中止時にタクロリムスの全血中濃度をモニタリングし、それに応じてタクロリムスの用量を調整すべきである。本一変申請に際して、レテルモビルの薬物相互作用プロファイルに変更はない[2.7.2.3.3 項]。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性評価及び統計解析方法

030試験において、小児患者に対するレテルモビル投与の有効性について評価した。副次評価項目である有効性評価項目は、移植後14週（約100日）及び移植後24週（約6ヵ月）までに臨床的に意味のあるCMV感染がみられた被験者の割合であった。臨床的に意味のあるCMV感染は、以下のいずれかに該当する場合と定義した。

- 臓器障害を伴うCMV感染症の発症

又は

- CMV血症の確認及び被験者の臨床状態に基づく抗CMV薬による先制治療の開始

有効性の主要解析対象集団はFASとした。FASは、治験薬を1回以上投与され、Day 1（治験薬投与開始日）にCMV DNAが検出されなかった全ての被験者から構成された（[5.3.5.2.1: P030V01] Table 14.1-11）。感度分析としてAPaT集団を対象に解析を実施した。APaT集団は、Day 1のCMV DNA の検出の有無は問わず、治験薬を1回以上投与された全ての被験者を含めた（[5.3.5.2.1: P030V01] Table 14.1-11及び16.1.1 項）。

主要な欠測データの取扱い方法は、非完了例＝無効例（NC=F）法とし、臨床的に意味のあるCMV感染がみられた被験者及び本試験を早期中止した又は評価時点での有効性に関する測定値が欠測の被験者は無効例とみなした。補助的な解析として、他の欠測データの取扱い方法（OF 法及びDAO法）を実施した。

030試験の有効性の評価項目、解析計画、統計手法及び被験者数の決定は、治験実施計画書に記載した（[5.3.5.2.1: P030V01] 16.1.1 項）。

2.5.4.2 被験者集団の主要な特徴

030試験には、同種HSCT後にCMV感染及びCMV感染症を発症するリスクがある出生時から18歳未満の小児患者65例（日本人5例を含む）が組み入れられた。組入れ時点で最も多く使用されていた免疫抑制剤はシクロスポリン（66.7%）であった。CMV抗体保持状況は主に、R+（88.9%）であった。Day 1（治験薬投与開始日）にCMV DNAが検出された被験者は7例（11.1%）であった[表 2.7.4-4]。HSCT 実施の主な理由は、急性骨髄性白血病（17.5%）及び再生不良性貧血（9.5%）であった（[5.3.5.2.1: P030V01] Table 14.1-13）。人口統計学的特性及びその他の特性は、3つのAge Groupで概して同様であった。

2.5.4.3 有効性の結果

FAS（56例、日本人4例を含む）において欠測データの取扱いとしてNC=F法を用いた場合、移植後14週までに臨床的に意味のある CMV 感染がみられた被験者の割合は19.6%（11例）であり、

3つの Age Group で同程度であった[表 2.5.4-1]。臓器障害を伴う CMV 感染症の発症は認められなかった。また、欠測データの取扱いとして OF 法及び DAO を用いた補足的な解析結果は、NC=F 法を用いた結果と一貫していた（[5.3.5.2.1: P030V01] Table 14.2-6、Table 14.2-7）。

同様に、FAS において NC=F 法を用いた場合、移植後24週までに臨床的に意味のある CMV 感染がみられた被験者の割合は25.0%（14例）であり、3つの Age Group で同程度であった[表 2.5.4-2]。臓器障害を伴う CMV 感染症の発症は認められなかった。また、OF 法及び DAO 法を用いた補足的な解析結果は、NC=F 法を用いた結果と一貫していた（[5.3.5.2.1: P030V01] Table 14.2-9、Table 14.2-10）。さらに、APaT 集団における臨床的に意味のある CMV 感染がみられた被験者の割合は、主要解析である FAS の結果と一貫していた（[5.3.5.2.1: P030V01] Table 14.2-11、Table 14.2-12）。

FAS において日本人集団（4例）では、NC=F 法を用いた場合、臨床的に意味のある CMV 感染がみられた被験者は、移植後14週以内に1例（12歳～18歳未満：移植後14週以前の試験の中止）、移植後14週後から移植後24週以内に1例（2歳～12歳未満：CMV 血症の確認及び被験者の臨床状態に基づく抗 CMV 薬による先制治療の開始）であった（[5.3.5.4.1: P030_J_list] Table 2-1）。

表 2.5.4-1　　移植後 14 週以内に臨床的に意味のある CMV 感染がみられた被験者の割合（NC=F 法、FAS）（030 試験）

Proportion of Participants with Clinically Significant CMV Infection
Through Week 14 Post-Transplant
(NC=F Approach, Full Analysis Set Population)

Parameter	12 - <18 Years (N=25)		2 - <12 Years (N=24)		<2 Years (N=7)		Total (N=56)	
	n (%)	(95% CI)[a]	n (%)	(95% CI)[a]	n (%)	(95% CI)[a]	n (%)	(95% CI)[a]
Failures[b]	**5 (20.0)**	**(6.8, 40.7)**	**4 (16.7)**	**(4.7, 37.4)**	**2 (28.6)**	**(3.7, 71.0)**	**11 (19.6)**	**(10.2, 32.4)**
Clinically significant CMV infection through Week 14[c]	2 (8.0)	(1.0, 26.0)	1 (4.2)	(0.1, 21.1)	1 (14.3)	(0.4, 57.9)	4 (7.1)	(2.0, 17.3)
Initiation of PET based on documented CMV viremia	2 (8.0)	(1.0, 26.0)	1 (4.2)	(0.1, 21.1)	1 (14.3)	(0.4, 57.9)	4 (7.1)	(2.0, 17.3)
CMV end-organ disease	0 (0.0)	(0.0, 13.7)	0 (0.0)	(0.0, 14.2)	0 (0.0)	(0.0, 41.0)	0 (0.0)	(0.0, 6.4)
Discontinued from study before Week 14	2 (8.0)	(1.0, 26.0)	3 (12.5)	(2.7, 32.4)	1 (14.3)	(0.4, 57.9)	6 (10.7)	(4.0, 21.9)
Missing outcome in Week 14 visit window	1 (4.0)	(0.1, 20.4)	0 (0.0)	(0.0, 14.2)	0 (0.0)	(0.0, 41.0)	1 (1.8)	(0.0, 9.6)

[a]Based on the exact binomial method proposed by Clopper and Pearson.

[b]The categories of failure are mutually exclusive and based on the hierarchy of categories in the order listed.

[c]Clinically significant CMV infection was defined as CMV end organ disease (proven or probable) or initiation of PET based on documented CMV viremia and the clinical condition of the participant.

Note: Approach to handling missing values: Non-Completer=Failure (NC=F) approach. With NC=F approach, failure was defined as all participants who developed clinically significant CMV infection or prematurely discontinued from the study or had a missing outcome through week 14 post-transplant visit window.

Source:　[P030V01MK8228: adam-adsl; adeff]

C Confidential

表 2.5.4-2　　移植後 24 週以内に臨床的に意味のある CMV 感染がみられた被験者の割合（NC=F 法、FAS）（030 試験）

Proportion of Participants with Clinically Significant CMV Infection
Through Week 24 Post-Transplant
(NC=F Approach, Full Analysis Set Population)

Parameter	12 - <18 Years (N=25)		2 - <12 Years (N=24)		<2 Years (N=7)		Total (N=56)	
	n (%)	(95% CI)[a]	n (%)	(95% CI)[a]	n (%)	(95% CI)[a]	n (%)	(95% CI)[a]
Failures[b]	**6 (24.0)**	**(9.4, 45.1)**	**6 (25.0)**	**(9.8, 46.7)**	**2 (28.6)**	**(3.7, 71.0)**	**14 (25.0)**	**(14.4, 38.4)**
Clinically significant CMV infection through Week 24[c]	2 (8.0)	(1.0, 26.0)	3 (12.5)	(2.7, 32.4)	1 (14.3)	(0.4, 57.9)	6 (10.7)	(4.0, 21.9)
Initiation of PET based on documented CMV viremia	2 (8.0)	(1.0, 26.0)	3 (12.5)	(2.7, 32.4)	1 (14.3)	(0.4, 57.9)	6 (10.7)	(4.0, 21.9)
CMV end-organ disease	0 (0.0)	(0.0, 13.7)	0 (0.0)	(0.0, 14.2)	0 (0.0)	(0.0, 41.0)	0 (0.0)	(0.0, 6.4)
Discontinued from study before Week 24	4 (16.0)	(4.5, 36.1)	3 (12.5)	(2.7, 32.4)	1 (14.3)	(0.4, 57.9)	8 (14.3)	(6.4, 26.2)
Missing outcome in Week 24 visit window	0 (0.0)	(0.0, 13.7)	0 (0.0)	(0.0, 14.2)	0 (0.0)	(0.0, 41.0)	0 (0.0)	(0.0, 6.4)

[a]Based on the exact binomial method proposed by Clopper and Pearson.

[b]The categories of failure are mutually exclusive and based on the hierarchy of categories in the order listed.

[c]Clinically significant CMV infection was defined as CMV end organ disease (proven or probable) or initiation of PET based on documented CMV viremia and the clinical condition of the participant.

Note: Approach to handling missing values: Non-Completer=Failure (NC=F) approach. With NC=F approach, failure was defined as all participants who developed clinically significant CMV infection or prematurely discontinued from the study or had a missing outcome through week 24 post-transplant visit window.

Source:　[P030V01MK8228: adam-adsl; adeff]

C Confidential

2.5.4.4　部分集団解析

移植後14週以内に臨床的に意味のあるCMV感染がみられた患者について、患者の特性（性別、人種、ドナー及びレシピエントのCMV抗体保持状況）に基づく部分集団解析を実施したが、被験者数が少なかった（3例以下）ため、意味のある結論は得られなかった（[5.3.5.2.1: P030V01] Table 14.2-13）。

2.5.4.5　顆粒剤の嗜好性及び許容性の評価

030試験において、レテルモビルの顆粒剤の嗜好性（palatability）及び許容性をDay 1及びDay 7に質問票を用いて評価した。その結果、いずれの評価時点でもレテルモビルの顆粒剤を服用した被験者のほとんどで、服薬に関する問題（服薬拒否、薬剤の吐き出し、薬剤の嘔吐及び薬剤の吐き戻し等）は報告されなかった[2.7.1.1.4 項]。

2.5.4.6　耐性変異

030試験において、CMV血症が認められ検体が得られた計12例（Day 1にCMV DNAは検出されず：6例、Day 1にCMV DNA血症が認められた：6例）の検体を用いて、耐性遺伝子解析を実施した（[5.3.5.2.1: P030V01] Table 14.2-15、16.2.6 項）。このうち10例は、耐性変異の解析に利用可能な評価可能な配列データを有していた。10例中2例は、pUL56に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しており、その検出頻度は検証された測定限界である5%を上回っていた（[5.3.5.2.1: P030V01] Table 14.2-15）。耐性変異に関連したアミノ酸置換を有していた2例のうち1例は、12歳～18歳未満の被験者であり Day 54にR369S変異が検出された。もう1例はDay 1にCMV DNA血症が認められていた出生時～2歳未満の被験者であり、Day 129にC325W変異が検出された（[5.3.5.2.1: P030V01] Table 14.2-15）。

2.5.4.7　有効性の結論

030試験は有効性に関して仮説を検証するデザインではないため、有効性に関して頑健な結論ではないものの、出生時から18歳未満の小児同種HSCT患者において、移植後28日以内にレテルモビルの投与を開始し移植後14週（約100日）までレテルモビルを投与した際に得られた主要な結果は、以下である。

- 臨床的に意味のあるCMV感染がみられた被験者の割合は、移植後14週以内が19.6%、移植後24週以内が25.0%といずれも低かった。
- 日本人集団での有効性は全集団と同様の傾向を示した。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性の評価方法

小児患者に対するレテルモビル投与の安全性及び忍容性について、030試験での有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図を含む全ての安全性データに基づき評価した。全ての有害事象は、治験薬初回投与日から治験薬最終投与後28日まで収集した（治療期）。有害事象のうち、重篤な副作用及び死亡に至った有害事象は移植後48週まで収集することとした。安全性の解析は、組入れ後に治験薬を1回以上投与された全ての被験者63例からなる APaT 集団を対象とした。

治療期の安全性データは治験総括報告書[5.3.5.2.1: P030V01]、移植後48週までの最終的な安全性の結果は治験総括報告書[5.3.5.2.2: P030]に基づき記載した。030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（[5.3.5.2.2: P030] 16.1.1 項、16.1.9 項）に記載した。

2.5.5.2 安全性の結果

本2.5.5 項には日本人を含む全集団の安全性について記載した。日本人集団の安全性の結果は[2.7.4.7 項]を参照のこと。

2.5.5.2.1 全般的な曝露状況

030試験では、63例にレテルモビルが投与され[表 2.7.4-2]、43例が移植後14週までの治験薬投与を完了し[付録 2.7.4-1]、48例が移植後48週までの追跡調査を含む試験期間を完了した[表 2.7.4-2]。

経口（錠剤又は顆粒剤）若しくは静脈内投与のレテルモビル曝露期間の中央値（範囲）は84日（3～102日）であった[表 2.7.4-3]。経口投与でのレテルモビル曝露期間の中央値（範囲）は76日（1～102日）、静脈内投与では20日（2～32日）であり、曝露期間は3つの Age Group で概して同様であった[表 2.7.4-3]。

2.5.5.2.2 有害事象の要約

全体として、小児 HSCT 患者におけるレテルモビルの安全性プロファイルは3つの Age Group で概して同様であった。

治療期には、全ての被験者で有害事象が報告された[表 2.5.5-1]。副作用は全被験者の31.7%で報告され、重篤な副作用は12歳～18歳未満の2例で報告された。死亡に至った有害事象は治療期に4例（12歳～18歳未満：3例、2歳～12歳未満：1例）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（[5.3.5.2.1: P030V01] 16.2.7 項）。治験薬の投与中止に至った有害事象は8例（12歳～18歳未満：5例、2歳～12歳未満：2例、出生時～2歳未満：1例）に報告された[表 2.5.5-1]。

治療期終了後には、死亡に至った有害事象が2例（12歳～18歳未満及び2歳～12歳未満：各1例）、

重篤な有害事象が7例（12歳～18歳未満：1例、2歳～12歳未満及び出生時～2歳未満：各3例）に報告され、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（[5.3.5.2.2: P030] Table 14.3-1、16.2.7.1.1 項）。

030試験で報告された安全性プロファイルは、レテルモビルの投与を受けた成人 HSCT 患者で報告された安全性プロファイルと概して一貫していた（[1.13.1.3 項] 初回申請 2.7.4.2.1.4 項）。

表 2.5.5-1　有害事象の要約（治療期）（APaT 集団）（030 試験）

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

	12 - <18 Years			2 - <12 Years			<2 Years			Total		
	n	(%)	(95% CI)[a]	n	(%)	(95% CI)[a]	n	(%)	(95% CI)[a]	n	(%)	(95% CI)[a]
Participants in population	28		28	27		27	8		8	63		63
with one or more adverse events	28	(100.0)	(87.7, 100.0)	27	(100.0)	(87.2, 100.0)	8	(100.0)	(63.1, 100.0)	63	(100.0)	(94.3, 100.0)
with no adverse event	0	(0.0)	(0.0, 12.3)	0	(0.0)	(0.0, 12.8)	0	(0.0)	(0.0, 36.9)	0	(0.0)	(0.0, 5.7)
with drug-related[b] adverse events	9	(32.1)	(15.9, 52.4)	8	(29.6)	(13.8, 50.2)	3	(37.5)	(8.5, 75.5)	20	(31.7)	(20.6, 44.7)
with serious adverse events	12	(42.9)	(24.5, 62.8)	17	(63.0)	(42.4, 80.6)	6	(75.0)	(34.9, 96.8)	35	(55.6)	(42.5, 68.1)
with serious drug-related adverse events	2	(7.1)	(0.9, 23.5)	0	(0.0)	(0.0, 12.8)	0	(0.0)	(0.0, 36.9)	2	(3.2)	(0.4, 11.0)
who died	3	(10.7)	(2.3, 28.2)	1	(3.7)	(0.1, 19.0)	0	(0.0)	(0.0, 36.9)	4	(6.3)	(1.8, 15.5)
discontinued drug due to an adverse event	5	(17.9)	(6.1, 36.9)	2	(7.4)	(0.9, 24.3)	1	(12.5)	(0.3, 52.7)	8	(12.7)	(5.6, 23.5)
discontinued drug due to a drug-related adverse event	2	(7.1)	(0.9, 23.5)	0	(0.0)	(0.0, 12.8)	0	(0.0)	(0.0, 36.9)	2	(3.2)	(0.4, 11.0)
discontinued drug due to a serious adverse event	2	(7.1)	(0.9, 23.5)	2	(7.4)	(0.9, 24.3)	1	(12.5)	(0.3, 52.7)	5	(7.9)	(2.6, 17.6)
discontinued drug due to a serious drug-related adverse event	1	(3.6)	(0.1, 18.3)	0	(0.0)	(0.0, 12.8)	0	(0.0)	(0.0, 36.9)	1	(1.6)	(0.0, 8.5)

[a] Based on the exact binomial method proposed by Clopper and Pearson.

[b] Determined by the investigator to be related to the drug.

Source:　[P030V01MK8228: adam-adsl; adae]

C Confidential

2.5.5.2.2.1 主な有害事象

治療期には、全ての被験者で有害事象が報告された。主な有害事象（全ての Age Group 合計での発現例数及び発現割合、上位6つ）は、嘔吐（37例、58.7%）、発熱（27例、42.9%）、下痢及び GVHD（各24例、38.1%）、並びに腹痛及び悪心（各18例、28.6%）であった[表 2.7.4-6]。

治療期には、副作用が20例（31.7%）に認められた。副作用の発現割合は全ての Age Group で同程度であった[表 2.7.4-7]。最も多く報告された副作用は器官別大分類「胃腸障害」の嘔吐（11例、17.5%）であり、その他の副作用はいずれも2例以下に報告された。

2.5.5.2.2.2 死亡

治療期には、死亡に至った有害事象が4例報告された[表 2.7.4-5]。その内訳は、12歳～18歳未満に3例（カンジダ感染及び多臓器機能不全症候群1例、移植後リンパ増殖性障害及び肝脾カンジダ症1例、再発急性骨髄性白血病1例）及び2歳～12歳未満に1例（敗血症性ショック）であり、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（[5.3.5.2.1: P030V01] 16.2.7 項）。

治療期終了後には、死亡に至った有害事象が2例（12歳～18歳未満：再発急性リンパ性白血病、2歳～12歳未満：血栓性微小血管症）に報告されたが、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（[5.3.5.2.2: P030] 16.2.7 項）。

2.5.5.2.2.3 重篤な有害事象

治療期には、重篤な有害事象が35例（55.6%）に報告された[表 2.7.4-5]。主な重篤な有害事象（全ての Age Group 合計での発現例数及び発現割合、上位2つ）は発熱（5例、7.9%）及び GVHD（3例、4.8%）であった（[5.3.5.2.1: P030V01] Table 14.3-9）。重篤な副作用は、12歳～18歳未満で2例（心房細動及び血中ビリルビン増加、各1例）に報告され、いずれも回復した。

治療期終了後には、重篤な有害事象が7例に報告され[2.7.4.2.1.3 項]、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（[5.3.5.2.2: P030] Table 14.3-1、Table 14.3-5、16.2.7.1.1 項）。

2.5.5.2.2.4 その他の重要な有害事象

治療期には、治験薬の投与中止に至った有害事象が8例（12.7%）に報告された[表 2.7.4-5]（[5.3.5.2.1: P030V01] Table 14.3-13）。このうち12歳～18歳未満の2例（心房細動及び併用薬の薬物濃度治療量以下、各1例）は治験担当医師により治験薬との関連ありと判定されたが、いずれも回復した（[5.3.5.2.1: P030V01] 16.2.7 項]。心房細動は重篤な副作用として報告された[付録 2.7.6.3.1-4]。

治験実施計画書で規定した潜在的薬物性肝障害に関する注目すべき事象の基準に合致する臨床検査値異常は、12歳～18歳未満の2例に認められた（[5.3.5.2.1: P030V01] 12.2.3.1 項）。これらの詳

細は[2.7.4.2.1.4.2 項]に記載した。

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

臨床検査値（血液学的検査及び生化学検査）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、3つの Age Group で概して重なっていた（[5.3.5.2.1: P030V01] Table 14.4-1）。

バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目に臨床的に意味のある所見は認められなかった（[5.3.5.2.1: P030V01] 12.4 項）。

2.5.5.3　その他の安全性

2.5.5.3.1　内因性要因

030試験において、年齢及び体重区分別の用量で投与した際のレテルモビルの安全性プロファイルは、いずれの Age Group でも同様であった[表 2.7.4-5]（[5.3.5.2.2: P030] Table 14.3-1）。レテルモビルの薬物動態に対する内因性要因の評価については[2.7.2.3.2 項]を参照のこと。

2.5.5.3.2　薬物相互作用

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。小児患者における薬物相互作用に関しては[2.7.2.3.3 項]を参照のこと。

2.5.5.3.3　過量投与

レテルモビルの偶発的過量投与（規定の用量の2倍を超えた用量と定義）が2例に報告された（[5.3.5.2.2: P030] Table 14.3-3）。いずれの被験者も過量投与に関連する有害事象は認められなかった。過量投与の詳細は[2.7.4.5.5 項]に記載した。

2.5.5.4　市販後の安全性

レテルモビルは、2017年11月1日にカナダで初めて承認され、2023年11月現在、60ヵ国以上で市販（販売）許可又は承認されている。外国における本薬の効能又は効果は、CMV 抗体陽性の成人同種 HSCT 患者における CMV 感染及び感染症の予防並びに CMV 抗体陽性ドナーから移植を受けた CMV 抗体陰性の成人腎移植患者における CMV 感染症の予防である。国内では、2018年3月に、成人同種 HSCT 患者における CMV 感染症の発症抑制の効能又は効果で承認された。その後2024年5月に、成人臓器移植患者における CMV 感染症の発症抑制の効能又は効果で承認された。

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

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

定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）（調査単位期間：2023年5月2日から2023年11月1日）に含まれるデータを検討した結果、本薬のベネフィット・リスクバランスは引き続き良好であることが示された[2.7.4.6 項]。

2.5.5.5　安全性の結論

030試験は薬物動態を主要評価項目とした試験であり、被験者数が限られていることから安全性評価には限界があるものの、出生時から18歳未満の小児同種 HSCT 患者において、移植後28日以内にレテルモビルの投与を開始し移植後14週（約100日）までレテルモビルを投与した際の安全性について以下の知見が得られた。

- CMV 感染及び感染症のリスクのある出生時から18歳未満の小児同種 HSCT 患者におけるレテルモビルの忍容性は概して良好であった。
- 小児の対象集団で確認された安全性プロファイルは、成人における安全性プロファイルと概して一貫していた。
- 小児の対象集団において、新たな安全性の懸念は確認されなかった。
- 日本人の被験者において、新たな安全性の懸念は確認されなかった。

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1　治療の背景

詳細は[2.5.1.4 項]に記載した。

2.5.6.1.1　疾患又は症状

CMV 感染及び感染症は、移植患者で高頻度にみられる感染症であり、死亡率の増加や移植予後不良と大きく関連している重要な疾患である。本一変申請は、小児の同種 HSCT 又は臓器移植患者における CMV 感染症の発症抑制を目的としたレテルモビルの申請用法・用量及び新剤形（顆粒剤）を裏付けるものである。CMV 感染予防に関する詳細は[2.5.1.4.1 項]に記載した。

2.5.6.1.2　現行の治療

現在、本邦において、小児 HSCT 患者の CMV 感染予防に対して承認されている抗ウイルス薬はない。一方、小児臓器移植患者ではバルガンシクロビルが承認されているが、副作用などにより使用が制限される。小児移植患者における CMV 感染予防に対する現在の治療法に関する詳細は[2.5.1.4.2 項]に記載した。

2.5.6.2　ベネフィット

030試験の小児 HSCT 患者の母集団 PK モデルに基づき、小児 HSCT 患者におけるレテルモビルの1日1回経口又は静脈内投与時の申請用量が選択され、これにより、成人 HSCT 患者と同程度の曝露量が得られることが示された（よって、両患者集団で同様の有効性及び安全性が期待される）[2.5.3.1 項]。

小児 HSCT 患者における臨床的に意味のある CMV 感染の予防に基づく030試験でのレテルモビルの有効性は、成人 HSCT 患者を対象とした第Ⅲ相試験（001試験）で検証された有効性と同様の傾向を示した[5.4: 04XH3T]。このことから、レテルモビルは小児 HSCT 患者においても同様に CMV 感染の予防効果を示すことが期待される。

030試験の対象集団におけるレテルモビルの忍容性は概して良好であり、安全性プロファイルは成人と同様であった[5.4: 04XH3T]。成人 HSCT 患者を対象とした第Ⅲ相試験（001試験）は、プラセボ対照試験として実施され、骨髄抑性の懸念は示されず、安全性プロファイルは良好であった[5.4: 04XH3T]が、030試験におけるレテルモビルを投与した際の有害事象の報告は、001試験と同様の傾向を示した。

全ての体重区分別投与量において、小児 HSCT 患者に申請用量で投与した際の曝露量は成人 HSCT 患者と同程度であったため、小児の腎移植患者に申請用量で投与した際の曝露量も成人腎移植患者と同程度の曝露量が期待される[2.5.3.1 項]。レテルモビルの消失に対する肝臓の寄与は

大きいものの、肝機能が安定した成人腎移植患者におけるレテルモビルの PK は、健康成人被験者と同様であった（1.13.1.3 項、一変申請 2.7.2.3.2.3 項）。したがって、小児 HSCT 患者に対するレテルモビルの1日1回の申請用量は、小児 HSCT 及び腎移植を含む臓器移植患者にも推奨され、成人腎移植患者における曝露量と同程度のレテルモビルの曝露量（さらには有効性及び安全性）を示すと予想される。

レテルモビルが利用可能になることにより、小児 HSCT 患者では予防という新たな選択肢が与えられ、小児臓器移植患者ではバルガンシクロビルよりも骨髄抑性（白血球減少症や好中球減少症）が少なく投与継続可能な選択肢を増やすことができることになる。特に、レテルモビルは腎機能障害を有する腎移植患者に対して、バルガンシクロビルのような移植後の用量調整が不要であり、利便性を向上させることができる。他の抗 CMV 薬とは標的部位が異なることから臨床的に意味のある交差耐性が認められておらず、交差耐性も懸念がない。また、レテルモビルは経口（錠剤又は顆粒剤）又は静脈内投与の2種類の投与方法が選択可能であり、医師の判断で切り替えて使用することができる。

2.5.6.3　リスク

移植患者に対するレテルモビルの予防投与に際しては、免疫抑制薬（シクロスポリン、タクロリムス等）及び抗菌薬（アシクロビル、ポサコナゾール、ボリコナゾール等）を含む他剤と併用投与される可能性が高い。レテルモビルの薬物相互作用の可能性については成人集団を対象に既に評価済みであり、小児患者で移植後に使用される免疫抑制薬等の主な薬剤は成人患者と同様である。小児 HSCT 患者におけるレテルモビル経口投与後の曝露量は、初回申請の際に提出した in vitro 試験でレテルモビルの薬物相互作用の可能性を評価した際の曝露量と同程度であることから、小児 HSCT 患者及び小児臓器移植患者集団における新たなレテルモビルの薬物相互作用を検討する試験は実施しておらず[2.5.3.3 項]、本一変申請に際して、レテルモビルの薬物相互作用プロファイルに変更はない。

2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価

レテルモビルのベネフィット・リスクプロファイルは良好である。レテルモビルは CMV 抗体陽性の成人 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 感染症の予防に対する適応症として海外60ヵ国以上の国又は地域で承認されている。国内では、成人 HSCT 患者及び成人臓器移植患者における CMV 感染症の発症抑制の適応症が承認されている。030試験の結果から、出生時から18歳未満の小児同種 HSCT 患者において、レテルモビルの薬物動態、有効性及び安全性プロファイルは成人 HSCT 患者のプロファイルと概して同様であることが示されており、日本人特有の懸念は報告されていない。

小児 HSCT 患者の母集団 PK モデルに基づくシミュレーションの結果、小児 HSCT 患者における体重区分別の投与量でのレテルモビル予測曝露量は成人 HSCT 患者の目標曝露量の範囲内であり、小児 HSCT 及び臓器移植患者におけるレテルモビルの申請用量を支持するものであった[2.5.3.1 項]。レテルモビルの PK、有効性及び安全性の結果を踏まえた小児 HSCT から腎移植、そして腎移植からその他の臓器移植患者への外挿に基づくと、小児 HSCT 患者に対する申請用量は小児臓器移植患者へも適用可能であると考えられ、小児でも成人と同様に良好な安全性及び有効性が期待される。

レテルモビルの安全性及び忍容性が概して良好であることから、レテルモビルは既存の薬剤では解決できなかった小児同種 HSCT 及び臓器移植患者における CMV 感染対策の深刻なアンメットメディカルニーズを満たす薬剤である。また、レテルモビルの薬物相互作用は既に十分に評価済みであることから薬物相互作用プロファイルに変更はなく、現行の添付文書に記載されているとおりであり、新たな懸念は想定されていない。以上の結果を用いて、本一変申請には、小児患者でも年齢に応じて適切に本薬が利用可能となるようレテルモビルの経口剤（錠剤及び顆粒剤）と注射剤の両製剤を含めた。

2.5.6.5　補遺

該当なし。

2.5.7　参考文献

参考文献は、[1.12 項]の「5.4参考文献」に示した。