目次

表一覧
図一覧
付録一覧
略号及び用語の定義
2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法
2.7.1.1　背景及び概観
2.7.1.1.1　レテルモビル顆粒剤開発の概要
2.7.1.1.1.1　顆粒剤の開発
2.7.1.1.1.2　市販予定製剤の処方
2.7.1.1.2　溶解性及び溶出性の概要
2.7.1.1.2.1　溶解性及び膜透過性
2.7.1.1.2.2　溶出性
2.7.1.1.3　適合性試験の概要
2.7.1.1.3.1　レテルモビル顆粒剤と軟らかい食品との適合性
2.7.1.1.3.2　レテルモビル顆粒剤と NG／G チューブとの適合性
2.7.1.1.4　レテルモビル顆粒剤の嗜好性及び許容性の概要
2.7.1.1.5　小児でのレテルモビル静注製剤の使用
2.7.1.1.5.1　レテルモビル静注製剤
2.7.1.1.5.2　小児でのレテルモビル静脈内投与に関する推奨用量－1投与当たりの HPCD 量
2.7.1.1.5.3　030試験の Age Group 3におけるレテルモビル静脈内投与後の血漿中 HPCD 濃度
2.7.1.1.6　薬物濃度分析法の概要
2.7.1.1.6.1　レテルモビルの薬物濃度分析法
2.7.1.1.6.2　HPCD の薬物濃度分析法
2.7.1.2　個々の試験結果の要約
2.7.1.2.1　レテルモビルの顆粒剤と錠剤の相対的バイオアベイラビリティ試験
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析
2.7.1.4　結論
2.7.1.5　付録

表一覧

表 2.7.1-1　031試験に使用したレテルモビル顆粒剤の成分及び分量
表 2.7.1-2　030試験に使用したレテルモビル顆粒剤及び市販予定製剤の成分及び分量
表 2.7.1-3　臨床試験で使用したレテルモビル顆粒剤
表 2.7.1-4　レテルモビル顆粒剤の溶出試験法
表 2.7.1-5　レテルモビル注射剤の成分及び分量
表 2.7.1-6　出生時から12歳未満の小児患者に対するレテルモビル静脈内投与の臨床推奨用量
表 2.7.1-7　出生時から2歳未満の小児 HSCT 患者にレテルモビルを静脈内投与した際の血漿中 HPCD 濃度（出生時～2歳未満、全3例、1例／用量）
表 2.7.1-8　健康成人被験者にレテルモビル240 mg を顆粒剤処方 A 及び顆粒剤処方 B（120 mg 入り[redacted]を2[redacted]）として投与した際の AUC0-inf 及び Cmax の幾何平均比及びその90%信頼区間の要約（顆粒剤と錠剤の比較、又は顆粒剤単独投与と軟らかい食品とともに投与した際の比較）

図一覧

図 2.7.1-1　　レテルモビル顆粒剤の製剤開発の概要
図 2.7.1-2　　レテルモビルの構造

付録一覧

付録 2.7.1-1　レテルモビルの薬物濃度分析法の要約
付録 2.7.1-2　HPCD の薬物濃度分析法の要約
付録 2.7.1-3　レテルモビルの薬物濃度分析法（[redacted]-1769-[redacted]）の分析能の要約
付録 2.7.1-4　レテルモビルの薬物濃度分析法（[redacted]-1717-[redacted]）の分析能の要約
付録 2.7.1-5　HPCD の薬物濃度分析法（BP-0355）の分析能の要約

略号及び用語の定義

略号	定義	
AUC	Area under the concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
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
BCS	Biopharmaceutics Classification System	生物薬剤学分類システム
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
Cmax	Maximum concentration	最高濃度
CMV	Human cytomegalovirus	ヒトサイトメガロウイルス
CV	Coefficient of variation	変動係数
G	Gastric	胃瘻
GMR	Geometric Mean Ratio	幾何平均比
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
K_2EDTA	Ethylenediaminetetraacetic acid dipotassium salt	エチレンジアミン四酢酸二カリウム
LC-MS/MS	Liquid chromatography/tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法
LET	Letermovir	レテルモビル
LLOQ	Lower limit of quantification	定量下限
n/a	Not applicable	該当なし
NG	Nasogastric	経鼻
PMF	Preliminary Market Formulation	市販候補製剤
QC	Quality control	品質管理
ULOQ	Upper limit of quantification	定量上限

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1　背景及び概観

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。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）は、レテルモビルの適応を15歳未満の小児患者に対する HSCT 又は臓器移植後に CMV 感染及び感染症のリスクがある CMV 感染症予防に拡大するものである。

CMV 感染及び感染症のリスクのある18歳未満の日本人を含む小児同種 HSCT 患者を対象とした後期第Ⅱ相試験（030試験）で使用する顆粒剤を選択するため、非日本人健康成人被験者24例を対象に、顆粒剤と既承認の錠剤（240 mg）を単独で又は顆粒剤を軟らかい食品とともに投与する第Ⅰ相相対的バイオアベイラビリティ試験（031試験）を実施した。030試験で、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。注射剤には、レテルモビル（20 mg/mL）、HPCD（[redacted]%、[redacted] mg/mL）及び塩化ナトリウム（[redacted] mg/mL）が含まれる[表 2.7.1-5]。

本生物薬剤学試験の概要には、レテルモビルの顆粒剤の in vitro での溶解性及び溶出特性[2.7.1.1.2 項]、顆粒剤での経口投与を容易にするための適合性試験の概要[2.7.1.1.3 項]、レテルモビル顆粒剤に対する嗜好性及び許容性の評価[2.7.1.1.4 項]、030試験の小児患者集団での静注剤の使用[2.7.1.1.5 項]、血漿中レテルモビル濃度（030試験及び031試験）と HPCD 濃度（030試験）の定量に用いた分析法[2.7.1.1.6 項]、及び健康被験者を対象とした相対的バイオアベイラビリティ試験（031試験）の概要[2.7.1.2.1 項]を含めた。

030試験で小児 HSCT 患者にレテルモビルを投与する前に実施した031試験の薬物動態データから、初期の顆粒剤（処方 A 及び処方 B）投与後の薬物動態はいずれも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]。031試験の顆粒剤処方 A 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 は後期第Ⅱ相試験（030試験）で使用した。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。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 G チューブ／NG チューブでの投与が支持されている。

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。また、小児及び成人患者のいずれにも適しており、G チューブ／NG 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の使用が可能であり、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、また、レテルモビル注射剤は出生時から15歳未満の小児患者でも使用が可能である。

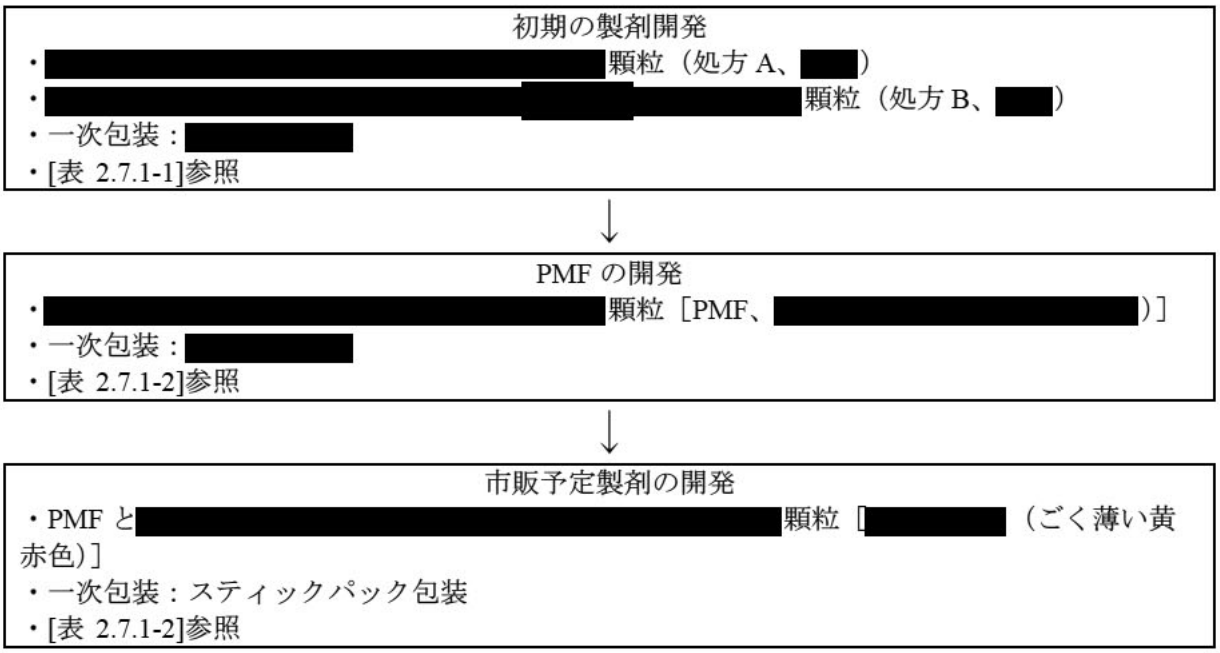
小児を対象とした臨床開発のために使用したレテルモビル及び HPCD の薬物濃度分析法は、分析時に有効であったバリデーションの規制要件を満たしていた。

2.7.1.1.1　レテルモビル顆粒剤開発の概要

2.7.1.1.1.1　顆粒剤の開発

レテルモビル顆粒剤を小児患者の需要に合わせて開発した。顆粒剤の開発では、[redacted]を活用し、頑健性を確保しつつ目標とする薬物動態の特性を達成するために顆粒剤の重要品質特性に関連する工程パラメータを最適化した。レテルモビル顆粒剤の製剤開発の概要を[図 2.7.1-1]に示す。

図 2.7.1-1　レテルモビル顆粒剤の製剤開発の概要



Source: [3.2.P.2.2.1.1 項]、[3.2.P.5.1 項]

レテルモビル顆粒剤の初期の製剤開発は、[redacted]できるかを検討し、フィルムコーティング剤の選定を行った。[表 2.7.1-1]に示すように、初期の顆粒剤では、[redacted]（処方 A）並びに[redacted]（処方 B）の2種類のコーティング剤を検討した。[redacted]し製造した顆粒剤（処方 A 及び処方 B）に関して、相対的バイオアベイラビリティ試験（031試験）で既承認の錠剤と比較した[2.7.1.2.1 項]。

表 2.7.1-1　031 試験に使用したレテルモビル顆粒剤の成分及び分量

成分	配合目的	処方 A (mg/unit)	処方 B (mg/unit)
レテルモビル	有効成分	[redacted]	[redacted]
結晶セルロース	[redacted]		
ポビドン [redacted]			
クロスカルメロースナトリウム			
軽質無水ケイ酸			
ステアリン酸マグネシウム			
ステアリン酸マグネシウム†			
素顆粒質量			
[redacted]			
[redacted]			
[redacted]			
精製水‡	溶媒		
フィルムコーティング顆粒質量			
一次包装			

† [redacted]
‡ 製造工程中で除去

Source: [3.2.P.2.2.1.2.2 項]

031試験の薬物動態の結果から、初期の顆粒剤処方 A 及び処方 B はいずれも錠剤との間で同等性の基準を満たす結果となり、また、軟らかい食品との投与がこれらの顆粒剤の薬物動態に及ぼす臨床的意義は低いことが示された。顆粒剤処方 A と処方 B は、いずれもアップルソース及びバニラプリンに混合して投与した際の吸収は良好であり、嗜好性（palatability）も許容できるものであった[2.7.1.2.1 項]。[redacted]を用いた処方 A の組成を PMF として選択した。その後、市場での識別化を目的として、処方 A の[redacted]の組成と類似した[redacted]を市販用に選択した。

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）」[2.7.1.1.2.2.2 項]に従った溶出性の評価に基づき、生物学的に同等であると認められた。

2.7.1.1.1.2　市販予定製剤の処方

市販予定製剤のレテルモビル顆粒剤は、PMF の[redacted]を使用した。市販予定製剤の開発では、主に一次包装の最終化に焦点を当てた。PMF 及び市販予定製剤の成分と分量を[表 2.7.1-2]に示す。市販予定製剤は、[redacted]の顆粒をスティックパックに包装したものである。030試験では、[redacted]のレテルモビル顆粒剤を使用したが、031試験では、[redacted]に充填した開発初期の顆粒である処方 A 及び処方 B を評価した[表 2.7.1-3]。

表 2.7.1-2　030 試験に使用したレテルモビル顆粒剤及び市販予定製剤の成分及び分量

成分	配合目的	PMF (mg/unit)	市販予定製剤 (mg/unit)
レテルモビル	有効成分	[redacted]	[redacted]
結晶セルロース	[redacted]		
ポビドン [redacted]			
クロスカルメロースナトリウム			
軽質無水ケイ酸			
ステアリン酸マグネシウム			
ステアリン酸マグネシウム†			
素顆粒質量			
[redacted]			
精製水‡	溶媒		
フィルムコーティング顆粒質量			
一次包装			スティックパック包装

† [redacted]
‡ 製造工程中で除去

Source: [3.2.P.2.2.1.3.1 項]

表 2.7.1-3　　臨床試験で使用したレテルモビル顆粒剤

試験番号	相	試験の内容	製剤	経口顆粒剤含量／製剤ロット
030	2b	CMV 感染及び感染症のリスクのある18歳未満の小児同種 HSCT 患者を対象に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	顆粒剤処方 A（[redacted]） PMF（[redacted]）	120 mg: [redacted] 30 mg: [redacted] 10 mg: [redacted]
031	1	健康成人被験者を対象にレテルモビルの成人用製剤に対する顆粒剤2種類を単独又は軟らかい食品とともに投与した際の相対的バイオアベイラビリティを評価する非盲検、無作為化、4期、7処置、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	顆粒剤処方 A（[redacted]） 顆粒剤処方 B（[redacted]）	120 mg: [redacted] 120 mg: [redacted]
120 mg = 1[redacted]個の顆粒を含む 30 mg = 1[redacted]個の顆粒を含む 10 mg = 1[redacted]個の顆粒を含む				

Source: [5.3.5.2.1: P030V01] [5.3.1.2.1: P031MK8228]

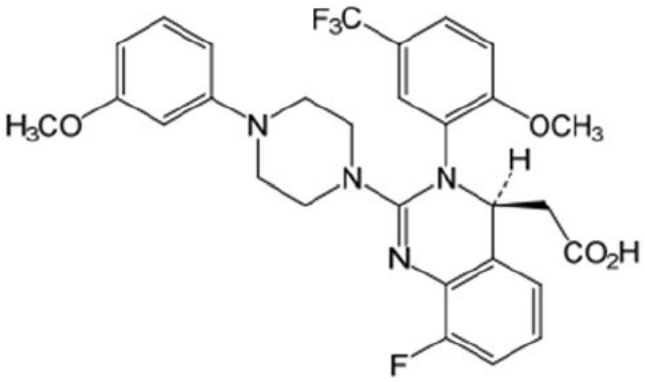
いずれの臨床試験においても、規定の用量を投与できるよう、顆粒を[redacted]に一次包装した。030試験では3種類の用量、つまり10 mg（顆粒[redacted]個）、30 mg（顆粒[redacted]個）及び120 mg（顆粒[redacted]個）の顆粒を[redacted]に充填した。031試験では、120 mg（顆粒[redacted]個）を[redacted]に充填した。市販予定製剤では、20 mg（顆粒[redacted]個）及び120 mg（顆粒[redacted]個）をスティックパックに一次包装する[3.2.P.1.1項]。

2.7.1.1.2　　溶解性及び溶出性の概要

2.7.1.1.2.1　　溶解性及び膜透過性

レテルモビル原薬は白色の粉末で、分子式及び分子量はそれぞれ $C_{29}H_{28}F_4N_4O_4$及び572.55である。化学構造を[図 2.7.1-2]に示す。

図 2.7.1-2　　レテルモビルの構造



Source: [1.13.1.3 項] 初回申請 3.2.S.1.2 項

物理化学的性質及びバイオアベイラビリティの結果に基づき、レテルモビルは BCS クラス II の化合物（低溶解性、高膜透過性）と考えられる。物理化学的性質を含むレテルモビル原薬に関する詳細な情報は、既承認製剤の初回承認申請資料（[1.13.1.3 項] 初回申請 3.2.S.1.3 項）に記載されている。

2.7.1.1.2.2　溶出性

2.7.1.1.2.2.1　溶出試験法

レテルモビル顆粒剤の溶出試験法の概要を[表 2.7.1-4]に示す。溶出試験法及びその規格の詳細は[3.2.P.5.2.2 項]及び[3.2.P.5.1 項]に示す。

表 2.7.1-4　　レテルモビル顆粒剤の溶出試験法

装置	パドル法
回転速度	毎分[redacted]回転
試験液	[redacted]
試験液量	900 mL
試験液温度	37 ± 5°C
測定時間	[redacted]
規格	[redacted]%

Source: [3.2.P.5.2.2 項]、[3.2.P.5.1 項]

レテルモビル顆粒剤の溶出試験は、[redacted]900 mL を用い、パドル法により実施した[表 2.7.1-4]。レテルモビルの pH-溶解度プロファイルにより、原薬の溶解度は[redacted]ことが示されている。緩衝能、溶出試験液中の

原薬濃度、製剤の安定性及び製造工程パラメータに対する識別性を考慮して詳細な試験法開発を行い、試験液として[redacted]を用いた毎分[redacted]回転のパドル法による溶出試験法を選択した。なお、[redacted]付近の溶出性に基づき、選択した試験液について試験法の頑健性を確認した[3.2.P.5.3.2 項][3.2.P.2.2.4 項]。規格は「[redacted]%」とした。

2.7.1.1.2.2.2　処方 A と PMF の溶出性の比較

「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）」に基づき、処方 A と PMF の溶出挙動の同等性を、複数の試験液を用いた溶出試験により評価した。全ての試験液において、処方変更ガイドラインの判定基準に適合したため、処方 A と PMF の生物学的同等性が示された[3.2.P.2.2.1.3 項]。

2.7.1.1.3　適合性試験の概要

2.7.1.1.3.1　レテルモビル顆粒剤と軟らかい食品との適合性

6種類の軟らかい食品（ジャム、プリン、ヨーグルト、アップルソース、ライスシリアル及びグリンピースピューレ）に、それぞれ低用量の2.5 mg 及び高用量の240 mg を加えて、レテルモビル顆粒と軟らかい食品との適合性及び使用時安定性を評価した[3.2.P.2.6.1 項]。これらの食品は、pH、流動水分量、炭水化物、脂肪含量など化学的及び物理学的特性に基づき選択した。これらの軟らかい食品は、投与時にレテルモビル顆粒と混ぜることができるアップルソース及びプリンを含む広範の食品を代表するものである。

031試験ではアップルソース及びバニラプリンを検討した。アップルソースは流動水が多く、低脂肪及び比較的低 pH（酸性）である一方、バニラプリンは流動水が少なく、中程度の脂肪を含有し、炭水化物は多く、粘性が高いため、これら食品は主要な食品の特性を網羅している。開発初期の顆粒剤（処方 A 及び処方 B）とこれらの軟らかい食品を混合して投与した場合、レテルモビルの薬物動態に大きな違いは認められなかった[2.7.1.2.1 項]。

軟らかい食品との適合性試験の結果、レテルモビル顆粒を軟らかい食品と混合し、成り行き条件下で30分以上保存しても使用時安定性及び溶出性に対するリスクはほとんどなく、レテルモビル顆粒の投与法の妥当性が支持された。

2.7.1.1.3.2　レテルモビル顆粒剤と NG／G チューブとの適合性

レテルモビル顆粒を20～480 mg の用量で牛乳、調製ミルク、アップルジュース又は水に分散させ、NG チューブ又は G チューブを介して投与し、様々な溶液中での顆粒剤の安定性及び適合性を評価した[3.2.P.2.6.2.3 項]。レテルモビル顆粒を上述の液体にそれぞれ分散させ、ポリプロピレ

ン／シリコンシリンジ及びNG／Gチューブを介して投与した。その結果、20～100 mgの用量の顆粒剤は分散用液3 mLに、120～480 mgの用量の顆粒剤は分散用液15 mLに分散させた場合に、本試験で評価した薬杯、シリンジ、採液ストロー及びNGチューブ／Gチューブを使用して分散液を正確に投与できることが示された。2時間の使用時安定性試験において、有効成分の損失や分解物の増加は認められず、レテルモビル顆粒剤とNG／Gチューブとの適合性を確認した。更なる詳細情報は[3.2.P.2.6.2.3 項]に示す。

20～100 mg及び120～480 mgの2つの用量範囲で、分散液によるNG／Gチューブの閉塞リスクを、各最高用量100 mg及び480 mgで評価した。本評価により、分散用液15 mLに分散させた480 mg用量では、8 Frのシリコン製NGチューブ（シリコンチューブはポリウレタンチューブよりも内径が小さい）内を閉塞なく通過することが示された。分散用液3 mLに分散させた100 mg用量では、5 Frのポリウレタン製NGチューブを介して問題なく通過したが、5 Frのシリコン製NGチューブでは閉塞が認められた。これらの結果に基づき、最小サイズとしては5 Frのチューブまでが適合であるが、5 FrのNGチューブの場合はポリウレタン製のみが推奨される。6 Fr以上のNGチューブ及び全てのGチューブにおいては、全ての材質のチューブを使用することができる。更なる詳細情報は[3.2.P.2.6.2.3 項]に示す。

水を分散用液として使用した場合の NG／G チューブを介したレテルモビル顆粒の検討を行った。NGチューブを介した場合は許容可能な用量回収率及び適合性が認められたが、Gチューブを介した場合は用量回収率が低く、G チューブ内への薬物残留のリスクが認められた。本試験結果に基づき、NGチューブを介する場合、レテルモビルの分散用液として水を使用することは支持されるが、G チューブを介する場合、チューブ内に薬物が残留する潜在的リスクがあるため水の使用は推奨されない[3.2.P.2.6.2.3 項]。

2.7.1.1.4　レテルモビル顆粒剤の嗜好性及び許容性の概要

レテルモビルの嗜好性（palatability）及び許容性について、030試験では、様々な軟らかい食品に顆粒剤を混合して投与した場合の嗜好性及び許容性を評価したが、031試験では、バニラプリン又はアップルソースに顆粒剤を混合した場合の評価を行った。030試験で使用した嗜好性及び許容性の評価用紙は年齢に応じたものであり、顔の快感尺度（様々な程度の快感を表す顔の表情）が含まれていた[5.3.5.2.1: P030V01] [16.1.1項]。031試験で使用した評価用紙は成人被験者に適した質問リストに基づくものであった[5.3.1.2.1: P031MK8228] [16.1.1項]。

小児を対象とした試験（030試験）では、38例が投与開始日（1日目）の嗜好性及び許容性質問票への回答を完了し、32例が1日目の質問票完了後7日（±3日）以内に7日目の質問票を完了した。両方の評価日で、被験者のほとんどが味を「非常に良い（very good）」、「良い（good）」又は「良くも悪くもない（neither good nor bad）」と報告した。また、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、服薬に関して問題（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[5.3.5.2.1: P030V01] [表11-7]。

相対的バイオアベイラビリティ試験（031試験）の嗜好性評価では、レテルモビルの顆粒剤をバニラプリン又はアップルソースに混合した際に、ほとんどの成人被験者は、嚥下のしやすさは、どちらでもない（neutral）～非常に嚥下しやすい（very easy to swallow）と評価し、味及び食感は、どちらでもない（neutral）又は良好（pleasant）、投与後10分の後味はどちらでもない（neutral）又は良好（pleasant）であったと評価した[5.3.1.2.1: P031MK8228]。

2.7.1.1.5　小児でのレテルモビル静注製剤の使用

2.7.1.1.5.1　レテルモビル静注製剤

レテルモビル注射剤は、レテルモビル錠剤を飲み込むことができない患者のために開発した静注用製剤である。レテルモビル注射剤はプレバイミス点滴静注としても知られている（[1.13.1.3 項] 初回申請 3.2.P.1 項）。小児への使用が提案されているレテルモビル静注製剤の製剤処方は、現在成人への使用が認められている既承認製剤処方と同じである[表 2.7.1-5]。既承認のレテルモビル注射剤は、レテルモビル（20.0 mg/mL）、HPCD（[redacted]% : [redacted] mg/mL）及び塩化ナトリウム（[redacted] mg/mL）から構成され、本注射剤の pH は7.5に調整されている。レテルモビル注射剤は、20 mg/mL のプレバイミス点滴静注としてガラスバイアルで供給される。レテルモビル注射剤の成分及び分量の詳細は（[1.13.1.3 項] 初回申請 3.2.P.1 項）に記載されている。

表 2.7.1-5　レテルモビル静注製剤の成分及び分量

成分	配合目的	1 mL 中の分量 (mg)
レテルモビル	有効成分	20.0
HPCD	[redacted]	[redacted]
塩化ナトリウム	[redacted]	[redacted]
水酸化ナトリウム†	[redacted]	[redacted]†
注射用水	[redacted]	[redacted] mL）
† pH 7.5 ± 0.5 に調整する		

Source: [1.13.1.3 項] 初回申請 3.2.P.1 項

2.7.1.1.5.2　小児でのレテルモビル静脈内投与に関する推奨用量－1投与当たりの HPCD 量

小児を対象とした030試験で、治験実施計画書で規定した1日投与量は、出生時から18歳未満の体重区分別に20～480 mg であった。小児 HSCT 患者の母集団薬物動態解析[2.7.2.2.2 項]に基づくレテルモビルの静脈内投与の臨床推奨用量は、[2.7.2.1.2 項]に詳述する。HPCD 濃度[redacted] mg/mL に基づき、1投与あたりの HPCD 量（mg/kg）を算出した[表 2.7.1-6]。体重を問わない12歳以上の小児患者に対するレテルモビル1日1回静脈内投与の臨床推奨用量は、成人の承認用量と同じ480 mg（シクロスポリン併用時は240 mg）である。また、12歳未満で体重30 kg 以上の小児患者に対する

レテルモビル1日1回静脈内投与の臨床推奨用量も、成人の承認用量と同じ480 mg（シクロスポリン併用時は240 mg）である。レテルモビル1日1回静脈内投与の臨床推奨用量に基づく小児患者へのHPCDの総投与量を[表 2.7.1-6]に示す。

投与前に点滴静注用レテルモビル濃縮製剤を生理食塩水又はD5Wで希釈し、[表 2.7.1-6]に示す注入量を60分かけて投与した。体重7.5 kg未満の小児患者では、静脈内投与の臨床推奨用量に基づき、静脈内投与容量を臨床経験のある0.96 mg/mL（240 mg/250 mL）～1.92 mg/mL（480 mg/250 mL）の範囲と同様の濃度（2 mg/mL）で投与できる最小の注入量である10 mL及び20 mLを投与容量とした。

2歳以上の小児にHPCD量として250 mg/kg/日を21日間投与した際に安全であることが確認されており、予定しているレテルモビル静脈内投与レジメンに含まれるHPCDの量は、その量（250 mg/kg/日）に対して2～12.5倍の安全域がある[5.4: 04Y0QH]。2歳未満の小児患者のほとんどは、体重区分が18 kg未満に該当する用量でレテルモビル静脈内投与を受ける可能性が高く、18 kg未満の小児患者に対するレテルモビル静脈内投与レジメンに含まれるHPCDは、2歳以上の小児で安全であることが確認されている250 mg/kg/日に対し約4～10倍の安全域がある。

表 2.7.1-6　出生時から12歳未満の小児患者に対するレテルモビル静脈内投与の臨床推奨用量

体重（kg）	レテルモビル静脈内投与用量（mg）†	レテルモビル濃縮製剤の液量	総注入量（mL）	HPCDの量（mg）‡	HPCDの用量範囲（mg/kg）
30 kg以上§	480（シクロスポリン非併用） 240（シクロスポリン併用）	24 mL（20 mg/mL） 12 mL（20 mg/mL）	250	[redacted]	40～120 20～60
18 kg以上30 kg未満	120	6 mL（20 mg/mL）	75		30～50
7.5 kg以上18 kg未満	60	3 mL（20 mg/mL）	50		25～60
		レテルモビル2 mg/mL（1:10 希釈）液の液量‖			
5.0 kg以上7.5 kg未満	40	20 mL（2 mg/mL）	20		40～60
2.5 kg以上5.0 kg未満	20	10 mL（2 mg/mL）	10		30～60

† 小児HSCT患者の母集団薬物動態解析に基づき、目標曝露量を維持するため、30 kg未満の小児患者に対する静脈内投与量はシクロスポリンの併用の有無にかかわらず同一であり、シクロスポリン併用による減量は不要である。

‡ HPCDは、[redacted] mg/mLの点滴静注用レテルモビル濃縮製剤を用いた際の静脈内投与の臨床推奨用量に基づき計算した[表 2.7.1-5]。

§ 体重（kg）あたりのHPCDの計算には、男児の95パーセンタイル値［Centers for Disease Control and Prevention（CDC）］に基づき、上限を90 kgとした。

‖ レテルモビルの2 mg/mL希釈液を作るのに、5 mLの20 mg/mLレテルモビル静注液を45 mLの希釈液（0.9%塩化ナトリウム注射液又は5%ブドウ糖注射液）に添加し、静かに混和する。

Source: [2.7.2 項]　表2.7.2-1

2.7.1.1.5.3　030試験の Age Group 3におけるレテルモビル静脈内投与後の血漿中 HPCD 濃度

2歳未満の小児患者で HPCD の薬物動態を検討した文献データは限られていることから、030試験では、レテルモビルを4日間以上連続で静脈内投与した出生時～2歳未満（Age Group 3）の被験者において、血漿中 HPCD 濃度を測定するために採血を行った（1時間点滴静注終了時及び投与開始後24時間）[2.7.1.1.6.2 項]。出生時～2歳未満でレテルモビルを静脈内投与した3例の血漿中 HPCD 濃度データを[表 2.7.1-7]に示す[5.3.5.2.1: P030V01]。

被験者数が3例と少なく、データも限られていることから、文献[5.4: 03X2T5]で報告された曝露量及び半減期を用いて、曝露量の用量比例性も仮定し HPCD の Ceoi 及び Ctrough を予測した。レテルモビルを静脈内投与した被験者3例における血漿中 HPCD 濃度は、Ceoi に対し Ctrough が極端に低いという傾向を含め、概して予測血漿中 HPCD 濃度と同程度であり、HPCD の意味のある蓄積は示唆されなかった。

表 2.7.1-7　出生時から 2 歳未満の小児 HSCT 患者にレテルモビルを静脈内投与した際の血漿中 HPCD 濃度（出生時～2 歳未満、全 3 例、1 例／用量）

用量 (mg)	年齢 (歳)	体重 (kg)	HPCD 用量 (mg)	体重あたり HPCD 用量 (mg/kg)	実測値		予測値†	
					HPCD Ceoi (ng/mL)	HPCD Ctrough (ng/mL)	HPCD Ceoi (ng/mL)	HPCD Ctrough (ng/mL)
60‡	1	13.2	450	34.09	86700	66.9	98700 – 148000	2640 – 3960
40	0.41	6.6	300	45.45	134000	0.00§	132000 – 197000	3520 – 5270
20‡	0.33	6.38	150	23.51	69600	82.5	65900 – 98700	1760 – 2640

Ceoi=concentration at end of infusion; HSCT=hematopoietic stem cell transplantation.
† 予測値は、[5.4: 03X2T5]で報告された曝露量及び半減期を用いて、曝露量の用量比例性も仮定し算出した。
‡ シクロスポリン併用
§ 投与後24時間の時点で定量下限未満であったため、測定値を0とした。

Source: [5.3.5.2.1: P030V01] 11.1.3項を改変

2.7.1.1.6　薬物濃度分析法の概要

レテルモビル及び HPCD の測定には、規制当局のガイダンスに従ってバリデートされた分析法を用いた。030及び031試験における薬物濃度分析報告書は、それぞれ[5.3.1.4.1: 089V3F]、[5.3.1.4.2: 088RC0]及び[5.3.1.2.1: P031MK8228] 16.1.11.1 項に含めた。また、これらの分析法のバリデーション報告書は、各薬物濃度分析報告書の付録に含めた。分析法の概要を以下に示す。

2.7.1.1.6.1　レテルモビルの薬物濃度分析法

031及び030試験において、LC-MS/MS 定量法（[redacted]-1717-[redacted]及び[redacted]-1769-[redacted]法）を用いて、

K_2EDTA 添加ヒト血漿中のレテルモビル濃度をそれぞれ測定した。

この方法では、前処理として除蛋白を実施し、測定には逆相系 LC-MS/MS 検出法を利用した。測定に必要な血漿試料量は0.05 mL（[redacted]-1717-[redacted]法）又は0.025 mL（[redacted]-1769-[redacted]法）であり、検量線の範囲は10～20000 ng/mL であった。

[redacted]-1717-[redacted]法では、測定に必要な血漿試料量が[redacted]-1769-[redacted]法と異なることに加えて、アシルグルクロン酸抱合体を安定化させるために、採取時に o-リン酸で血漿を酸性化（血漿1 mL あたり15 µL の酸濃度）する必要があった。[redacted]-1769-[redacted]法では、分析前に試料を冷却しておくことでグルクロン酸抱合体の加水分解を防ぐことができたため、試料を酸性化する必要がなかった。

031及び030試験におけるレテルモビル濃度分析法のバリデーションと試料の濃度分析は、[redacted]（[redacted], Canada）にて実施した。

全てのレテルモビル血漿試料は、確立された安定性期間内に分析した。

その他のレテルモビル濃度分析の詳細、バリデーションデータ及び分析能の評価結果を[付録 2.7.1-1]、[付録 2.7.1-3]及び[付録 2.7.1-4]に示す。

2.7.1.1.6.2　HPCD の薬物濃度分析法

030試験で得られた血漿試料中の HPCD 濃度を測定するために、除蛋白試料調製法を用いた BP-0355法を開発し、バリデーションを実施した。この方法では、試料調製時に蛋白沈殿法を利用した。次に、タンデム質量分析検出器付き液体クロマトグラフィーを用いて試料を分析した。測定に必要な試料量は20 µL であり、検量線の範囲は50～25000 ng/mL であった。

HPCD 濃度分析法のバリデーション及び試料の濃度分析は、Merck Research Laboratories（West Point, PA, U.S.A.）の Regulated Bioanalytic Department にて実施した。

全ての HPCD 血漿試料は、確立された安定性期間内に分析した。

その他の HPCD 分析法の詳細、バリデーションデータ及び分析能の評価結果を[付録 2.7.1-2]及び[付録 2.7.1-5]に示す。

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

顆粒剤の選択、そして軟らかい食品とともに投与した際の評価を目的として、生物薬剤学試験1試験（031試験）を実施した。031試験の要約を以下に示す。

2.7.1.2.1　レテルモビルの顆粒剤と錠剤の相対的バイオアベイラビリティ試験

031試験は、非日本人成人被験者24例を対象とした非盲検、4期、7処置、クロスオーバー、単回投与試験であり、以下の2種類の顆粒剤と承認済みの錠剤を経口投与した際のバイオアベイラビリ

ティの比較、又はこれらの顆粒剤を単独あるいは軟らかい食品（アップルソース及びバニラプリン）とともに経口投与した際のバイオアベイラビリティの比較を目的とした。

- 顆粒剤処方 A：[redacted]
- 顆粒剤処方 B：[redacted]

各投与期にレテルモビル240 mg を承認済みの240 mg 錠1錠又は顆粒剤240 mg のいずれかで経口投与した。顆粒剤240 mg は、顆粒1個あたりレテルモビル[redacted] mg を含有し、[redacted]個が120 mg 用の[redacted]（一次包装）に包装されており、120 mg を2[redacted]使用した。顆粒剤は[redacted]から取り出して、空の投与カップに移して（単独投与用）、あるいは、投与カップで少量の軟らかい食品と混合して、調製した。

最初の3投与期では、空腹時に錠剤（n=24）、顆粒剤処方 A（n=23、1例は投与直後に嘔吐）及び顆粒剤処方 B（n=24）を空腹時に投与した。最後の投与期では、顆粒剤処方 A 又は顆粒剤処方 B をバニラプリン又はアップルソースに混ぜて投与する処置（各6例）に1:1:1:1の比で無作為に割り付けた。空腹時に単独であるいは軟らかい食品と混合して投与した際の AUC0-inf 及び Cmax の GMR 及び90%信頼区間を[表 2.7.1-8]に要約する。空腹時に2種類の顆粒剤を投与した際の薬物動態プロファイルは錠剤投与時と比較して、いずれも生物学的同等性の基準を満たしていた。また、顆粒剤投与後のレテルモビルの薬物動態プロファイルに対する軟らかい食品併用の影響は、臨床的に重要ではないことが示された。薬物動態プロファイル及び製造上の観点から、030試験では、顆粒剤処方 A で使用した[redacted]を施した製剤を選択した。

顆粒剤処方 A をアップルソースと混合した際、レテルモビルの AUC の幾何平均は20%増加し、Cmax の幾何平均は33%増加した。一方、バニラプリンと混合した際、AUC の幾何平均は13%増加し、Cmax の幾何平均は25%増加した。

嗜好性の評価に関しては、ほとんどの被験者が、[redacted]顆粒剤をバニラプリン又はアップルソースと混合した場合に、嚥下のしやすさについて「どちらでもない（neutral）～非常に嚥下しやすい（very easy to swallow）」、味及び食感について「どちらでもない（neutral）又は良好（pleasant）」であり、投与後10分の後味についても、「どちらでもない（neutral）又は良好（pleasant）」と評価した。成人被験者に錠剤又は顆粒剤としてレテルモビル240 mg を単回経口投与したときの忍容性は概ね良好であった[5.3.1.2.1: P031MK8228]。

表 2.7.1-8　健康成人被験者にレテルモビル 240 mg を顆粒剤処方 A 及び顆粒剤処方 B（120 mg 入り[redacted]を 2[redacted]）として投与した際の AUC0-inf 及び Cmax の幾何平均比及びその 90%信頼区間の要約（顆粒剤と錠剤の比較、又は顆粒剤単独投与と軟らかい食品とともに投与した際の比較）

	幾何平均比及び90%信頼区間	
顆粒剤の比較内容	AUC0-inf†	Cmax†
顆粒剤（120 mg 入り[redacted]2[redacted]）（n=23‡又は24§）と錠剤（240 mg）（n=24）の比較（空腹時投与）		
顆粒剤処方 A（[redacted]）／錠剤	1.00 (0.95, 1.06)	1.05 (0.97, 1.14)
顆粒剤処方 B（[redacted]）／錠剤	0.97 (0.90, 1.03)	0.94 (0.86, 1.04)
顆粒剤（120 mg 入り[redacted]2[redacted]）を軟らかい食品とともに投与した際（n=6）と顆粒剤（120 mg 入り[redacted]2[redacted]）を単独投与した際（n=23‡又は24§）の比較		
顆粒剤処方 A（[redacted]）をバニラプリンとともに投与／顆粒剤処方 A（[redacted]）単独投与	1.13 (1.04, 1.22)	1.25 (1.13, 1.39)
顆粒剤処方 A（[redacted]）をアップルソースとともに投与／顆粒剤処方 A（[redacted]）単独投与	1.20 (1.00, 1.43)	1.33 (1.09, 1.63)
顆粒剤処方 B（[redacted]）をバニラプリンとともに投与／顆粒剤処方 B（[redacted]）単独投与	1.15 (1.04, 1.28)	1.42 (1.26, 1.61)
顆粒剤処方 B（[redacted]）をアップルソースとともに投与／顆粒剤処方 B（[redacted]）単独投与	1.10 (0.99, 1.23)	1.15 (1.01, 1.31)
† 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより計算した最小二乗平均及び信頼区間の逆変換値 ‡ 顆粒剤処方 A 単独投与 § 顆粒剤処方 B 単独投与		

Source: [5.3.1.2.1: P031MK8228]

詳細については、治験総括報告書に示す[5.3.1.2.1: P031MK8228]。

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

本一変申請に含まれる生物薬剤学試験は1試験のみであるため、本項は該当しない。

2.7.1.4　結論

小児 HSCT 及び臓器移植患者での経口（顆粒剤及び錠剤）又は静脈内投与によるレテルモビル使用に関する生物薬剤学的評価の主要な結論を以下に示す。

- 成人被験者を対象に実施した相対的バイオアベイラビリティ試験では、レテルモビルを経口の顆粒剤として単独で又は軟らかい食品（アップルソース及びバニラプリン）と投与した際に、既承認の錠剤と比較してレテルモビルの薬物動態に臨床的に意味のある影響はな

いことが支持された。

- [redacted]レテルモビル顆粒剤（[redacted]包装）をPMF として選択した。市販予定のレテルモビル顆粒剤は、[redacted]の製剤で、スティックパック包装とした。
- 市販予定の顆粒剤は、小児 HSCT 及び臓器移植患者に対して出生時から15歳未満まで投与する予定であり、成人への投与にも適している。顆粒剤は、軟らかい食品に混ぜて、又はNG あるいは G チューブで投与するために調製して投与する。
- 嗜好性及び許容性の評価に基づき、レテルモビル顆粒剤は味に関して許容可能であり、被験者のほとんどで、軟らかい食品とともに投与した場合の顆粒剤の服用に問題はなかった。
- 現在承認されているレテルモビル錠剤と注射剤は、小児 HSCT 及び臓器移植患者にも使用することが提案されている。
- 錠剤は、240 mg 又は480 mg の1日1回投与で、錠剤を飲み込むことができる小児患者でも使用が可能である。
- 注射剤は、出生時から15歳未満でも使用が可能である。賦形剤として HPCD を含有しており、臨床推奨用量の静脈内投与レジメンに含まれる HPCD の量は、2歳以上の小児に21日間投与した場合に安全であることが確認されている250 mg/kg／日と比較して2～12.5倍の安全域がある[5.4: 04Y0QH]。
- 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 の生体試料中薬物濃度分析法は、最新のバリデーションの規制要件を満たしていた。

2.7.1.5　付録

付録 2.7.1-1　レテルモビルの薬物濃度分析法の要約

Analytes	LET	
Validation type	Full	Full
eCTD reference number	Not applicable	Not applicable
Method ID	[redacted]-1717-[redacted]	[redacted]-1769-[redacted]
Duration of time method is in use	[redacted]-20[redacted] to present	[redacted]-20[redacted] to present
Bioanalytical site	[redacted], Canada [redacted]	[redacted], Canada
Matrix	Acidified K_2EDTA Plasma	K_2EDTA Plasma
Platform	Liquid chromatography/tandem mass spectrometry (LC-MS/MS)	
Format	Protein precipitation after addition of stable isotope-labeled internal standards, with analysis via LC-MS/MS	Protein precipitation after addition of stable isotope-labeled internal standards, with analysis via LC-MS/MS
Stock reference, lot number, expiration date	MK-8228 Lot: [redacted], Exp: not specified	MK-8228, Lot: [redacted], Exp: not specified
Calibration range from the LLOQ to the ULOQ	10.0 to 20000 ng/mL	10.0 to 20000 ng/mL
Matrix study population	Normal	Normal
Link to reports and applicable amendments	[5.3.1.2.1: P031MK8228] Sec. 16.1.11.1	[5.3.1.4.1: 089V3F]
Synopsis of amendment history	Amendment issued to document Long term matrix and stock solution stability assessment	Multiple amendments issued to document matrix stability, stock solution stability, and whole blood stability

付録 2.7.1-2　HPCD の薬物濃度分析法の要約

Analytes	Hydroxypropyl Betadex
Validation type	Full
eCTD reference number	Not applicable
Method ID	BP-0355
Duration of time method is in use	[redacted]-20[redacted] to present
Bioanalytical site	Department of Regulated Bioanalytics Merck and Company, Inc. West Point, PA 19486, U.S.A.
Matrix	K_2EDTA Plasma
Platform	Liquid chromatography/tandem mass spectrometry (LC-MS/MS)
Format	Protein precipitation after addition of stable isotope-labeled internal standards, with analysis via LC-MS/MS
Stock reference, lot number, expiration date	[redacted]
Calibration range from the LLOQ to the ULOQ	50.0 to 25000 ng/mL
Matrix study population	Normal
Link to reports and applicable amendments	[5.3.1.4.2: 088RC0]
Synopsis of amendment history	Not applicable

付録 2.7.1-3 レテルモビルの薬物濃度分析法（[redacted]-1769-[redacted]）の分析能の要約

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	[redacted]-1769-[redacted]: VALIDATION OF A LIQUID CHROMATOGRAPHIC TANDEM MASS SPECTROMETRIC METHOD FOR THE DETERMINATION OF MK-8228 IN HUMAN PLASMA [5.3.1.4.1: 089V3F]		
Method description	The plasma samples, to which a stable labeled internal standard is added, are treated with a precipitation agent, the supernatant is diluted and transferred for LC-MS/MS analysis. Sample analysis was conducted using reversed phase chromatography. LET is analyzed using a tandem mass spectrometer with positive ion scan mode.		
Materials used for standard calibration curve and concentration	MK-8228, Lot #[redacted]. The final potency value applied during stock solution preparation was 98.5%. Matrix based calibrators at concentrations of 10.0, 20.0, 60.0, 180, 500, 1500, 4500, 13500 and 20000 ng/mL were used in the assay.		
Validated assay range	10.0 to 20000 ng/mL		
Material used for quality controls (QCs) and concentration	MK-8228, Lot #[redacted]. The final potency value applied during stock solution preparation was 98.5%. The nominal concentrations of the QCs were: LLOQ QC: 10.0 ng/mL QC A: 30.0 ng/mL QC B: 9000 ng/mL QC C: 16500 ng/mL QC 2D: 33000 ng/mL (diluted 2-fold prior to extraction) QC 5D: 82500 ng/mL (diluted 5-fold prior to extraction)		
Minimum required dilutions (MRDs)	Not applicable		
Source and lot of reagents	Internal standard ([$^2H_3$] LET), Lot #[redacted], was from Merck Research Labs.		
Regression model and weighting	Linear regression with $1/x^2$ weighting		
Validation parameters	**Method validation summary**		**Source location** [5.3.1.4.1: 089V3F]
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	9	Appendix 2, Table 3
	Cumulative accuracy (% nominal) from LLOQ to ULOQ	96.7 to 107.8%	Appendix 2, Table 3
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	≤5.2%	Appendix 2, Table 3
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (% nominal) in 6 QCs at low, mid and high concentrations over 7 runs	91.5 to 95.0%	Appendix 2, Table 2
	Inter-batch %CV	≤6.4%	Appendix 2, Table 2
	Total Error (TE)	n/a	

Selectivity & matrix effect	One (1) lot of lipemic human plasma, six (6) independent lots of human plasma and one (1) lot of hemolyzed human plasma containing K_2EDTA as anticoagulant were screened for interfering substances. No response from any lot was detected at the retention times of the analyte and internal standard. To ensure that the presence of matrix components does not interfere with the analysis, two sets of six (6) replicates of eight (8) blank lots of matrix were extracted. Following extraction, analyte and internal standard were added to the blank extracts. The first set was prepared at a final concentration corresponding to QC low and the second set at a final concentration corresponding to QC high. Within each set, peak areas of six (6) replicates of the matrix factor samples were compared to the six replicates of pure solution prepared at the same concentration and injected in the same batch in order to calculate a matrix factor. The mean normalized matrix factor was 1.01 for both levels, indicating that there is no significant matrix effect.	Appendix 2, Table 27 Appendix 2, Tables 30 and 31
Interference & specificity	To assess the selectivity and specificity of the method, the mixed blank human plasma was spiked separately in duplicate with potential concomitant medications to a concentration of approximately 1.00 µg/mL each and with hormonal contraceptives to a concentration of approximately 50.0 ng/mL each. All samples were extracted and assayed to test for interference at the retention times of analyte and the internal standard. No interference was detected for any of the tested compounds.	Appendix 2, Tables 34 & 35
Hemolysis effect	Hemolyzed human plasma was used to prepare low, mid and high QC samples. Six (6) replicate samples at each concentration level were extracted and analyzed. Precision of samples prepared in hemolyzed human plasma was within 6.0% while accuracy ranged from 93.9% to 103.0%.	Appendix 2, Table 32
Lipemic effect	To ensure that blood lipids do not interfere with the analysis blank lipemic human plasma was used to prepare low, mid and high QC samples. Six (6) replicate samples at each concentration level were extracted and analyzed. Precision of samples prepared in lipemic human plasma was within 6.3% while accuracy ranged from 92.2% to 97.3%.	Appendix 2, Table 33
Dilution linearity & hook effect	Matrix samples were prepared at an analyte concentration 82500 ng/mL and individually diluted by a factor of 5 prior to extraction. These samples were extracted and assayed. Intra-day precision and accuracy of the diluted samples corrected by the dilution factor were 1.9% and 87.6% respectively.	Appendix 2, Table 26
Bench-top/process stability	Bench top stability was established using 6 preparations from 6 individual tubes of low and high QC samples. The stability samples were frozen at -80 ± 15°C for a minimum of 12 hours before the start of stability testing. The stability samples were removed from the freezer and placed on the bench top. Following the stability period, the samples were processed together with a freshly prepared calibration curve and QC samples. The results were compared to the nominal concentrations and indicate that the analyte is stable in biological matrix for at least 24 days at room temperature. The extended period of bench top stability was assessed in order to ensure the integrity of samples that were delayed in transit. Autosampler stability was assessed within the autosampler at approximately 5°C, using six (6) replicates of each of the low and high QC samples with and without analyte glucuronide. The low and high QC stability samples originated from a previously injected and accepted validation batch and were re-injected after storing them in the autosampler for 110.25 hours at approximately 5°C. These samples were evaluated using a freshly prepared and extracted calibration curve and six (6) replicates of QC samples at each level. The precision and accuracy of the stability QCs met the acceptance criteria; hence, the analyte is stable in the autosampler for at least 110.25 hours at approximately 5°C with and without its glucuronide metabolite.	Appendix 2, Amendment No. 5, Table 4 Appendix 2, Tables 16 & 17

Freeze-Thaw stability	Freeze-thaw stability was established using six (6) preparations from six (6) individual tubes of the low, mid and high QC samples. Samples were frozen at -80 ± 15°C for a minimum of 12 hours between the cycles. The samples were subsequently thawed for a total of three (3) consecutive cycles by keeping the samples at room temperature. The stability samples were processed together with a freshly prepared calibration curve and six (6) replicates of QC samples at each level. The results were compared to the nominal concentrations. The analyte was shown to be stable in human plasma following at least three (3) freeze-thaw cycles.	Appendix 2, Table 5
Long-term storage	Long-term stability was established using 6 preparations from 6 individual tubes of the low and high QC samples; the glucuronide metabolite of the analyte was added to these samples. After the stability period, the samples were thawed and processed together with a freshly prepared calibration curve and QC samples. The results were compared to the nominal concentrations and indicate that analyte in the presence of its glucuronide metabolite is stable in biological matrix at -80 ± 15°C for at least 1608 days.	Appendix 2, Amendment No. 5, Table 5
Parallelism	Not applicable	
Carry over	Carryover was assessed based on the analyte response from serial injections of the following samples: the extracted upper limit of quantitation (CO-ULOQ), followed by two (2) replicates of extracted blank samples (CO-BLK) and one (1) extracted LLOQ (CO-LLOQ) sample. No carryover was detected in the extracted blank samples.	Appendix 2, Table 28
Method performance in Study 030 [5.3.1.4.1: 089V3F]		
Assay passing rate	Sample analysis was conducted over 15 analytical runs. All runs, including those for incurred sample reanalysis met acceptance.	Table 6
Standard curve performance	Cumulative accuracy range: 97.0 to 102.0% Cumulative precision: ≤4.6% CV	Table 4
QC performance	Cumulative accuracy range: 92.1 to 97.3% Cumulative precision: ≤7.9% CV	Table 3
Method reproducibility	To evaluate assay reproducibility, 58 study samples corresponding to 11.3% of the subject samples were selected and re-analyzed. The difference between the original and reanalyzed concentrations was under 20% for all samples.	Table 17
Study sample analysis/ stability	Maximum sample storage duration at -80 ± 15ºC from collection to analysis was 1081 days, which is within the established long term storage stability for the analyte.	Page 11
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Over the 15 study sample analysis runs, there was only 1 standard out of 15 at each of the 9 levels that failed to meet acceptance criteria.	

付録 2.7.1-4　レテルモビルの薬物濃度分析法（[redacted]-1717-[redacted]）の分析能の要約

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	[redacted]-1717-[redacted]: VALIDATION OF A LIQUID CHROMATOGRAPHIC TANDEM MASS SPECTROMETRIC METHOD FOR THE DETERMINATION OF MK-8228 IN HUMAN PLASMA [5.3.1.2.1: P031MK8228] Sec. 16.1.11.1		
Method description	The acidified plasma samples, to which a stable labeled internal standard is added, are treated with a precipitation agent, the supernatant is diluted and transferred for LC-MS/MS analysis. Sample analysis was conducted using reversed phase chromatography. LET is analyzed using a tandem mass spectrometer with positive ion scan mode.		
Materials used for standard calibration curve and concentration	MK-8228, Lot #[redacted]. The final potency value applied during stock solution preparation was 98.5%. Matrix based calibrators at concentrations of 10.0, 20.0, 60.0, 180, 500, 1500, 4500, 13500 and 20000 ng/mL were used in the assay.		
Validated assay range	10.0 to 20000 ng/mL		
Material used for quality controls (QCs) and concentration	MK-8228, Lot #[redacted]. The final potency value applied during stock solution preparation was 98.5%. The nominal concentrations of the QCs were: LLOQ QC: 10.0 ng/mL QC A: 30.0 ng/mL QC B: 9000 ng/mL QC C: 16500 ng/mL QC 2D: 33000 ng/mL (diluted 2-fold prior to extraction) QC 5D: 82500 ng/mL (diluted 5-fold prior to extraction)		
Minimum required dilutions (MRDs)	Not applicable		
Source and lot of reagents	Internal standard ([$^2H_3$] LET), Lot #[redacted], was from Merck Research Labs.		
Regression model and weighting	Linear regression with $1/x^2$ weighting		
Validation parameters	**Method validation summary**		**Source location** [5.3.1.2.1: P031MK8228] Sec. 16.1.11.1
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	9	Appendix 2, Table 4
	Cumulative accuracy (% nominal) from LLOQ to ULOQ	96.5 to 103.0%	Appendix 2, Table 4
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	≤4.2%	Appendix 2, Table 4
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (% nominal) in 6 QCs at low, mid and high concentrations over 7 runs	95.2 to 101.0%	Appendix 2, Table 2
	Inter-batch %CV	≤4.3%	Appendix 2, Table 2
	Total Error (TE)	n/a	

Selectivity & matrix effect	One (1) lot of lipemic human plasma, six (6) independent lots of human plasma and one (1) lot of hemolyzed human plasma containing K_2EDTA as anticoagulant were screened for interfering substances. No response from any lot was detected at the retention times of the analyte and internal standard. To ensure that the presence of matrix components does not interfere with the analysis, two sets of six (6) replicates of eight (8) blank lots of matrix were extracted. Following extraction, analyte and internal standard were added to the blank extracts. The first set was prepared at a final concentration corresponding to QC low and the second set at a final concentration corresponding to QC high. Within each set, peak areas of six (6) replicates of the matrix factor samples were compared to the six replicates of pure solution prepared at the same concentration and injected in the same batch in order to calculate a matrix factor. The mean normalized matrix factor was 1.03 and 1.01 for the low and high QCs, respectively, indicating that there is no significant matrix effect.	Appendix 2, Table 26 Appendix 2, Tables 29 and 30
Interference & specificity	To assess the selectivity and specificity of the method, the mixed blank human plasma was spiked separately in duplicate with potential concomitant medications to a concentration of approximately 1.00 µg/mL each and with hormonal contraceptives to a concentration of approximately 50.0 ng/mL each. All samples were extracted and assayed to test for interference at the retention times of analyte and the internal standard. No interference was detected for any of the tested compounds.	Appendix 2, Tables 33 and 34
Hemolysis effect	Hemolyzed human plasma was used to prepare low, mid and high QC samples. Six (6) replicate samples at each concentration level were extracted and analyzed. Precision of samples prepared in hemolyzed human plasma was within 3.5% while accuracy ranged from 90.7% to 98.0%.	Appendix 2, Table 31
Lipemic effect	To ensure that blood lipids do not interfere with the analysis blank lipemic human plasma was used to prepare low, mid and high QC samples. Six (6) replicate samples at each concentration level were extracted and analyzed. Precision of samples prepared in lipemic human plasma was within 2.3% while accuracy ranged from 92.5% to 101.3%.	Appendix 2, Table 32
Dilution linearity & hook effect	Matrix samples were prepared at an analyte concentration 82500 ng/mL and individually diluted by a factor of 5 prior to extraction. These samples were extracted and assayed. Intra-day precision and accuracy of the diluted samples corrected by the dilution factor were 4.4% and 91.5% respectively.	Appendix 2, Table 25
Bench-top/process stability	Bench top stability was established using 6 preparations from 6 individual tubes of low, mid and high QC samples. The stability samples were removed from the freezer and placed on the bench top for 20.50 hours. Following the stability period, the samples were processed together with a freshly prepared calibration curve and QC samples. The results were compared to the nominal concentrations and indicate that the analyte is stable in biological matrix for at least 20.5 hours at room temperature. Autosampler stability was assessed within the autosampler at approximately 5°C, using six (6) replicates of each of the low and high QC samples with and without analyte glucuronide. The low and high QC stability samples originated from a previously injected and accepted validation batch and were re-injected after storing them in the autosampler for 102.50 hours at approximately 5°C. These samples were evaluated using a freshly prepared and extracted calibration curve and six (6) replicates of QC samples at each level. The precision and accuracy of the stability QCs met the acceptance criteria; hence, the analyte is stable in the autosampler for at least 102.50 hours at approximately 5°C.	Appendix 2, Table 10 Appendix 2, Table 15

Freeze-Thaw stability	Freeze-thaw stability was established using six (6) preparations from six (6) individual tubes of the low, mid and high QC samples. Samples were frozen at either -80 ± 15°C or -25 ± 10ºC for a minimum of 12 hours between the cycles. The samples were subsequently thawed for a total of four (4) consecutive cycles by keeping the samples at room temperature. The stability samples were processed together with a freshly prepared calibration curve and six (6) replicates of QC samples at each level. The results were compared to the nominal concentrations. The analyte was shown to be stable in human plasma following at least three (4) freeze-thaw cycles.	Appendix 2, Tables 8 & 9
Long-term storage	Stability samples were prepared on [redacted], 20[redacted] and were kept frozen at -80 ± 15ºC for 41 days. After removing from the freezer, they were thawed, processed together with a freshly prepared calibration curve and six (6) replicates of QC samples at each level. The results were compared to the nominal concentrations. The results indicate that MK-8228 is stable in human plasma samples stored at -80 ± 15ºC for at least 41 days (Table 7).	Appendix 2, Amendment No. 1, Table 7
Parallelism	Not applicable	
Carry over	Carryover was assessed based on the analyte response from serial injections of the following samples: the extracted upper limit of quantitation (CO-ULOQ), followed by two (2) replicates of extracted blank samples (CO-BLK) and one (1) extracted LLOQ (CO-LLOQ) sample. No significant carryover was detected in the extracted blank samples.	Appendix 2, Table 27
Method performance in Study 031 [5.3.1.2.1: P031MK8228] Sec. 16.1.11.1		
Assay passing rate	Sample analysis was conducted over 10 analytical runs. All runs, including those for incurred sample reanalysis met acceptance.	Table 6
Standard curve performance	Cumulative accuracy range: 93.7 to 106.7% Cumulative precision: ≤4.9% CV	Table 4
QC performance	Cumulative accuracy range: 98.3 to 100.9% Cumulative precision: ≤5.8% CV	Table 3
Method reproducibility	To evaluate assay reproducibility, 127 study samples corresponding to 8.9% of the subject samples were selected and re-analyzed. The difference between the original and reanalyzed concentrations was under 20% for all samples.	Table 16
Study sample analysis/ stability	Maximum sample storage duration at -80 ± 15ºC from collection to analysis was 35 days, which is within the established long term storage stability for the analyte.	Page 10
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Over the 10 study sample analysis runs, all standards at each of the 9 levels met acceptance criteria.	

付録 2.7.1-5　HPCD の薬物濃度分析法（BP-0355）の分析能の要約

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	BP-0355 – Validation Report for the Determination of 2-Hydroxypropyl-beta-cyclodextrin in Human Plasma [5.3.1.4.2: 088RC0]		
Method description	This analytical method is based on an automated 96-well format protein precipitation of drug from human plasma. 2-hydroxypropyl-beta-cyclodextrin and stable isotope labeled internal standard ([$^2H_9$]-2-hydroxypropyl-beta-cyclodextrin) are chromatographed using reverse phase chromatography and detected with tandem mass spectrometric detection employing a turbo ionspray (TIS) interface in the positive ion mode.		
Materials used for standard calibration curve and concentration	Drug product matching that administered to study patients was used to prepare standard calibrators in matrix at concentrations of 50, 100, 500, 1000, 2500, 10000, 20000 and 25000 ng/mL.		
Validated assay range	50 - 25000 ng/mL		
Material used for quality controls (QCs) and concentration	Drug product matching that administered to study patients was used to prepare quality control samples in matrix at concentrations of 150, 1200 and 18800 ng/mL. A dilution QC at a concentration of 250000 is also utilized.		
Minimum required dilutions (MRDs)	Not applicable		
Source and lot of reagents	Internal standard: [$^2H_9$] Hydroxypropyl-beta-cyclodextrin Lot [redacted] from Merck Research Laboratories		
Regression model and weighting	$1/x^2$ weighted linear regression		
Validation parameters	**Method validation summary**		**Source location** [5.3.1.4.2: 088RC0]
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	8	Appendix 1, Table 1
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ	-1.8 to 2.5%	Appendix 1, Table 1
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	≤8.9%	Appendix 1, Table 1
Performance of QCs during accuracy and precision runs assessed with QCs at concentrations of 50, 150, 1200, and 1880 ng/mL	Cumulative accuracy (%bias) in 5 QCs	-0.6 to 3.2%	Appendix 1, Table 2
	Inter-batch %CV	≤9.6%	Appendix 1, Table 2
	Total Error (TE)	Not applicable	

Selectivity & matrix effect	Assay selectivity was tested in 6 lots of matrix, which included 1 lot of hemolyzed matrix and one lot of hyperlipidemic matrix. 100% of the lots tested had a peak area at the analyte retention time of less than 20% of that of the LLOQ sample and a peak area at the retention time of the internal standard of less than 5% of the internal standard of the LLOQ sample. In order to assess matrix effect, the precision of the internal standard normalized matrix factor was calculated in six different lots at low and high QC concentrations. The matrix factor precision (%CV) was determined to be 3.4% at the low QC concentration and 0.9% at the high QC concentration.	Appendix 1, Table 17 Appendix 1, Table 8
Interference & specificity	To assess the selectivity of the method, replicate QC samples were spiked with potential concomitant medications. The QC samples containing the medications were extracted and injected into the LC-MS/MS system. The response of the QCs to which the medications were added was compared to that of QCs to which no medications were added. The difference in responses was under 1%, indicating no interference from any of the tested compounds.	Appendix 1, Table 14
Hemolysis effect	Hemolyzed matrix (1 lot) did not interfere with the detection of the analyte or internal standard.	Appendix 1, Table 17
Lipemic effect	Lipemic matrix (1 lot) did not interfere with the detection of the analyte or internal standard.	Appendix 1, Table 17
Dilution linearity & hook effect	A sample at 250000 ng/mL (20 x the concentration of the highest standard) was analyzed (n=5) after a 1:20 dilution. %Bias was -2.8% and %CV was 3.4%.	Appendix 1, Table 6
Bench-top/process stability	Bench top stability was assessed by thawing samples (n=5) of low and high matrix QCs and holding them at room temperature for 19 hours prior to analysis. %Bias ranged from -3.2 to 0% and %CV was ≤3.9%. In order to assess process stability, extracted samples of low and high QCs (n=5 of each) were held at 15ºC for 72 hours prior to analysis. %Bias ranged from -3.3 to -1.6% and %CV was ≤4.6%.	Appendix 1, Table 5 Appendix 1, Table 7
Freeze-Thaw stability	Samples (n=5) of low and high QCs were subjected to 3 freeze-thaw cycles prior to analysis. %Bias ranged from -1.1 to 4.7% and %CV was ≤4.1%.	Appendix 1, Table 5
Long-term storage	Samples of low and high QCs were stored at either -70ºC or -20ºC for 80 days prior to analysis. For the samples stored at -70ºC, %bias ranged between -2.7 and 2.0% with a %CV ≤4.0%. For the samples stored at -20ºC, %bias ranged between -0.5 and 2.7% with a %CV ≤5.9%.	Appendix 1, Tables 12 and 13
Parallelism	Not applicable	
Carry over	100% of carryover samples had peak areas less than 20% of the average analyte peak area of the LLOQ samples and less than 5% of the average internal standard peak area of the LLOQ samples.	Appendix 1, Table 19
Method performance in Study 030 [5.3.1.4.2: 088RC0]		
Assay passing rate	100% of the sample analysis runs (n=5) passed acceptance criteria.	Table 1
Standard curve performance	Cumulative %bias range: -3.2 to 3.0% Cumulative precision: ≤4.5% CV	Table 2
QC performance (for non-diluted QCs)	Cumulative %bias range: -5.3 to -1.6% Cumulative precision: ≤6.5% CV	Table 4
Method reproducibility	Incurred sample re-analysis was performed in 33% of study samples, and 100% of the samples met the prespecified criteria.	Table 10
Study sample analysis/ stability	Stability of analyte in matrix stored at -20ºC was established for 285 days. All samples were analyzed within 285 days of collection.	Page 3
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Over the 5 study sample analysis runs, all standards at each of the 8 levels met acceptance criteria.	

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
2.7.2.1.2　用量選択及び申請用量の設定根拠
2.7.2.1.2.1　小児 HSCT 患者におけるレテルモビルの PK
2.7.2.1.2.2　小児 HSCT 患者における有効性の曝露－反応関係
2.7.2.1.2.3　小児腎移植及びその他の臓器移植患者への外挿
2.7.2.1.3　内因性要因
2.7.2.1.4　外因性要因
2.7.2.2　個々の試験結果の要約
2.7.2.2.1　小児後期第II相試験（030試験）
2.7.2.2.2　小児 HSCT 患者における母集団 PK 解析
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　小児 HSCT 患者におけるレテルモビルの PK
2.7.2.3.1.1　レテルモビル経口投与時の PK
2.7.2.3.1.2　レテルモビル静脈内投与時の PK
2.7.2.3.2　内因性要因の評価
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　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 2.7.2-2　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 2.7.2-3　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 2.7.2-4　母集団 PK 解析に用いた小児 HSCT 患者の患者背景

図一覧

図 2.7.2-1　Age Group の段階的評価
図 2.7.2-2　小児 HSCT 患者にレテルモビルを1日1回経口又は静脈内投与した際の Age Group 1、2及び3の血漿中レテルモビルの AUC0-24（36例）とレテルモビル480 mg を経口又は静脈内投与した際の成人 HSCT 患者の目標値との比較
図 2.7.2-3　出生時から18歳未満の小児 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定常状態での予測 AUC0-24 (ng·hr/mL)
図 2.7.2-4　出生時から18歳未満の小児 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定常状態での予測 AUC0-24 (ng·hr/mL)
図 2.7.2-5　日本人、非日本人のアジア人及び非アジア人の小児 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又は静脈内投与した際の定常状態での AUC0-24 (ng·hr/mL)のベイズ推定値

付録一覧

付録 2.7.2-1　レテルモビルの用量（全ての Age Group、Age Group 3の最初の3例を含む）
付録 2.7.2-2　レテルモビルの用量（Age Group 3の最後の5例）
付録 2.7.2-3　出生時から18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経口又は静脈内投与した際の用量
付録 2.7.2-4　出生時から15歳未満の年齢及び体重区分に基づき、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申請用量
付録 2.7.2-5　レテルモビルの小児 HSCT 患者の母集団 PK 解析の最終モデルにおけるパラメータの推定値
付録 2.7.2-6　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
付録 2.7.2-7　年齢を問わず変更後の体重区分に基づき、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レテルモビルの予測 AUC (ng·hr/mL)
付録 2.7.2-8　年齢を問わず変更後の体重区分に基づき、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レテルモビルの予測 AUC (ng·hr/mL)

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
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
CL	Clearance	クリアランス
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 donor	CMV 抗体陽性／陰性ドナー
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推定糸球体ろ過量
F	Absolute bioavailability	絶対的バイオアベイラビリティ
G	Gastric	胃瘻
HSCT	Hematopoietic stem cell transplant	造血幹細胞移植
NG	Nasogastric	経鼻
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey	－
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OF	Observed failure	－
PBPK	Physiologically-based pharmacokinetics	生理学的薬物速度論
VPC	Visual predictive check	視覚的事後予測性能評価
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PP	Per protocol	治験実施計画書に適合した対象集団
R+/R-	CMV-seropositive/seronegative recipient	CMV 抗体陽性／陰性レシピエント

2.7.2 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、同種 HSCT 又は臓器移植後の出生時から15歳未満の小児患者における CMV 予防のための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。なお、承認申請後の審査の過程で[2.7.2.1.2 項]、[2.7.2.3.1 項]、[2.7.2.5 項]及び[2.7.2.6 項]を改訂した。

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）には、2つの臨床試験データが含まれる。第 I 相相対的バイオアベイラビリティ試験（031試験）は、非日本人健康成人被験者を対象に、経口顆粒剤と既承認の錠剤を単独で投与又は経口顆粒剤を軟らかい食品とともに投与した際の曝露量を比較するために実施した。031試験で得られたレテルモビルの PK データに基づくと[2.7.1.2.1 項]、初期の経口顆粒剤を投与した際の曝露量は、既承認の錠剤投与時と同程度であり、小児 HSCT 患者を対象とした後期第 II 相試験で使用された経口顆粒剤の選択を支持するものであった。経口顆粒剤の開発については、[2.7.1.1.1.1 項]に詳細を記載した。後期第 II 相試験（030試験）では、CMV 感染及び感染症のリスクのある出生時から18歳未満の日本人を含む小児 HSCT 患者を対象に、レテルモビルの PK、安全性及び有効性を評価した。3つの Age Group［Age Group 1：12歳～18歳未満（青少年、体重は問わず）、Age Group 2：2歳～12歳未満（児童）、及び Age Group 3：出生時～2歳未満（新生児、乳幼児）］に患者を組み入れた。また030試験では、レテルモビルの3種類の製剤［経口顆粒剤、錠剤の服用が可能な12歳以上（Age Group 1）の患者で既承認の経口錠剤、及び全ての Age Group で既承認の注射剤］を使用した。030試験の要約は[2.7.2.2.1 項]に示す。

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[2.7.2.1.2 項]。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]。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[2.7.2.1.2.3 項]、小児臓器移植患者にレテルモビルを申請用量で投与した際の曝露量（さらには有効性及び安全性）は、成人移植患者と同程度と考えられる。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]。

本一変申請に際して、新規の in vitro 試験及びヒト生体試料を用いた試験は実施していない。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、製造販売承認申請（初回

申請）時の2.6.4 項（[1.13.1.3 項] 初回申請 2.6.4 項）に記載したとおりである。小児 HSCT 患者にレテルモビル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、小児 HSCT 及び臓器移植患者に適用可能である。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いない。詳細については、[2.7.2.1.4 項]及び[2.7.2.3.3 項]に示した。

2.7.2.1.2　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。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 2.7.2-1]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]。このことは、030試験実施時と概して同様である。

[付録 2.7.2-3]では、一部の年齢及び体重区分を併合した体重区分を示した。[付録 2.7.2-4]では、出生時から15歳未満の小児患者に着目し、同じ申請用量を示した。

表 2.7.2-1　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。

小児 HSCT 及び臓器移植患者におけるレテルモビルの最高用量は、480 mg（シクロスポリンと

併用時は240 mg）の1日1回経口又は静脈内投与であり、成人患者で承認されている用量と同じである。

市販予定の経口顆粒剤は、小児 HSCT 及び臓器移植患者への投与を容易にするための、年齢に適した製剤である[2.7.1.1.1.2 項]。各経口顆粒剤はレテルモビル[redacted] mg を含有し、投与しやすいように複数の顆粒が1包に包装されている[2.7.1.1.1.2 項]。経口顆粒剤は、様々な軟らかい食品と混ぜることも､NG チューブ／G チューブで投与するために調製することも可能である[2.7.1.1.3.1 項][2.7.1.1.3.2 項]。経口顆粒剤は、小児及び成人患者のいずれの使用にも適している。既承認のレテルモビルの錠剤は、1日1回240 mg 又は480 mg で投与し、かつ錠剤の嚥下が可能な小児患者への使用が考えられる。また、既承認のレテルモビルの注射剤は、出生時から15歳未満の小児患者への使用にも適している。生物薬剤学的評価の詳細は[2.7.1.1 項]に記載する。

2.7.2.1.2.1　小児 HSCT 患者におけるレテルモビルの PK

2.7.2.1.2.1.1　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 2.7.2-2]。

表 2.7.2-2　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]。

2.7.2.1.2.1.2 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 2.7.2-3]。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 2.7.2-3 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]。

2.7.2.1.2.2 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、欠測データの取扱いには OF 法が用いられた。欠測データの取扱いに用いた OF 法では、何らかの理由で本治験を早期中止し

た時点で予防投与が奏効していない患者（すなわち、ウイルス血症あり）は無効例とみなし、予防投与が奏効している患者（すなわち、ウイルス血症なし）は無効例とはみなさない。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。

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は、それぞれ8.9%及び12.5%であった。曝露量を四分位で分けた区分間で当該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]。

2.7.2.1.2.3　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［一変申請（臓器移植）］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。

成人HSCT及び腎移植のいずれについても、レテルモビル480 mg（シクロスポリンと併用時は240 mg）を1日1回経口又は静脈内投与した際の定常状態の薬物濃度を用いて母集団PK解析を実施済みである（2-コンパートメントモデル）。成人HSCT患者の母集団PKモデルの構築には、健康成人被験者及び成人HSCT患者のデータを用いた。成人腎移植患者の母集団PKモデルの構築には、健康成人被験者及び成人腎移植患者のデータを用いた。これら2つの母集団PKモデルに基づくと、成人HSCT患者と成人腎移植患者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。

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。

2.7.2.1.3　内因性要因

小児 HSCT 患者の母集団 PK 解析を通じて評価した共変量（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。

2.7.2.1.4　外因性要因

[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。現時点で、シクロスポリンとの薬物相互作用を予測するためのレテルモビルのPBPKモデルの妥当性は確認されていないため、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。母集団PK解析では、レテルモビルに対するシクロスポリンによるOATP1B阻害に起因する薬物相互作用の程度に関して、全てのAge Groupで同じ値を用いた。シクロスポリンとの併用投与は、レテルモビルのバイオアベイラビリティ及びCLに影響を及ぼす共変量であった。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。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

CMV感染及び感染症のリスクのある出生時から18歳未満の日本人を含む小児HSCT患者を対象とした後期第Ⅱ相試験（030試験）の概要を[2.7.2.2.1 項]に示す。030試験で使用する経口顆粒剤の選択を目的として、顆粒剤と既承認の錠剤を単独で投与又は顆粒剤を軟らかい食品とともに投与した際の評価を実施した第Ⅰ相相対的バイオアベイラビリティ試験（031試験）の概要は、[2.7.1.2.1 項]に記載した。

以下には、小児HSCT患者の母集団PKモデルの構築に関する概要も示す。

2.7.2.2.1 小児後期第Ⅱ相試験（030試験）

030試験は、CMV感染及び感染症のリスクのある出生時から18歳未満の日本人を含む小児HSCT患者を対象にレテルモビルを投与した際のPK、有効性、安全性及び忍容性を評価する単群、非盲検試験であった。レテルモビルと臨床的に意味のある薬物相互作用を引き起こす可能性のある薬剤又は薬剤クラスの使用は禁止した（[5.3.5.2.1: P030V01] 16.1.1 項の6.5.2 項）。

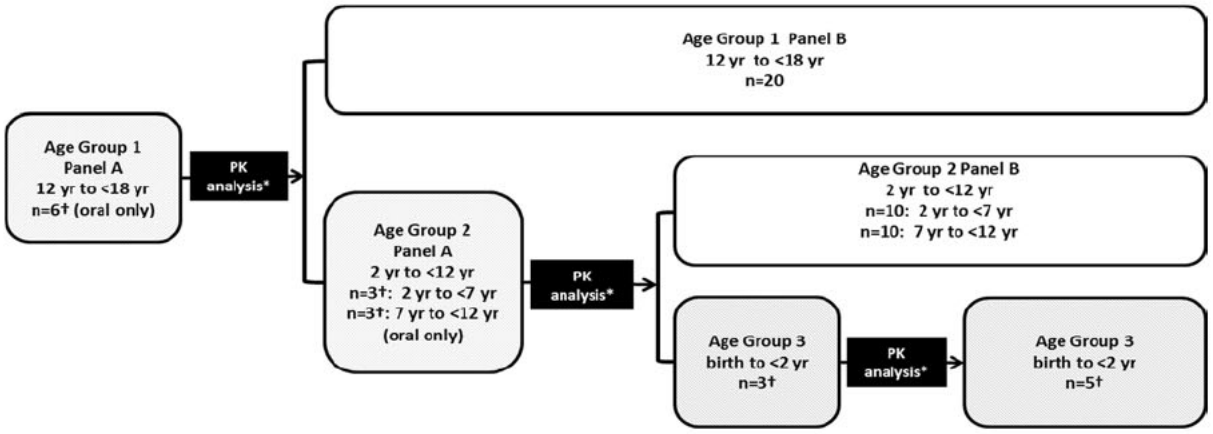
3つのAge Groupに患者を組み入れた。

- Age Group 1：12歳～18歳未満（青少年）
- Age Group 2：2歳～12歳未満（児童）
- Age Group 3：出生時～2歳未満（新生児、乳幼児）

全ての患者に対して、移植後14週間（約100日間）、非盲検下でレテルモビルが投与された。年齢に基づいた投与グループ及びPanelの順序を[図 2.7.2-1]に示す。組入れはAge Group 1より開始

し、年齢がより低い Age Group に順次移行した。Age Group 1及び2については、最初の6例（Panel A）の PK を評価し、用量を確定後、残りの患者（Panel B）を組み入れた。Age Group 3では、最初の3例の PK を評価し、用量を確定又は変更してから、残りの5例を組み入れた。患者は移植後28日以内から移植後14週（約100日）までレテルモビル（経口又は注射剤）が投与された。移植後約14週までの治験薬投与後、24週（約6ヵ月）まで追跡調査し、遅発性 CMV 感染症及び CMV 血症の有無を評価することとした。Age Group 1及び2の Panel A の全ての患者では、PK 評価用の頻回採血を実施し、Day 1から Day 7まで、シクロスポリンと併用せずにレテルモビルが経口投与された。Age Group 3の患者では、シクロスポリンとの併用有無を問わず、レテルモビルが経口又は静脈内投与された。030試験全体でレテルモビルを1回以上投与された患者は63例であり、Age Group 1では28例、Age Group 2では27例及び Age Group 3では8例であった。

図 2.7.2-1　Age Group の段階的評価



n：被験者数、yr：歳
† 例数は PK 評価可能例数を表す。
* PK 解析は以下の3時点で行う：1）Age Group 1の Panel A の評価可能例全例が頻回採血を完了した時点、2）Age Group 2の Panel A の評価可能例全例が頻回採血を完了した時点、3）Age Group 3の最初の評価可能例3例が頻回採血を完了した時点
Source: [5.3.5.2.1: P030V01] Sec. 16.1.1

030試験開始時の用量[付録 2.7.2-1]は、成人 HSCT 患者（001試験）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、小児患者の曝露量がレテルモビルを承認用量480 mg（シクロスポリンとの併用時は240 mg）で投与した際の成人 HSCT 患者の曝露量と同程度となるように選択した。成人 HSCT 患者の曝露量範囲（中央値と90%予測区間）は、経口投与では34,400 (16,900～73,700) ng·hr/mL、静脈内投与では100,000 (65,300～148,000) ng·hr/mL であった。小児患者の各 Age Group で十分な曝露量が得られる用量を選択するために、3回の中間解析を設定した。Age Group 1及び2では、最初の小規模コホートの患者（Panel A、6例）を対象に、それぞれ中間解析1及び2としてレテルモビルの PK を評価したところ、各 Age Group の Panel A におけるレテルモビルの曝露量は、成人 HSCT 患者の目標範囲内であった。Age Group 3の3例に加えて Age Group 1及び2のデータも含めた中間解析3では、Age Group 3の患者で認められたレテル

モビルの AUC は、成人 HSCT 患者の目標範囲よりも低い傾向にあった。その後のモデル解析及びシミュレーションにより、成人患者の目標曝露量の中央値を達成するためには、Age Group 3の患者に対してレテルモビル用量の変更（増量）が必要であることが明らかになった。体重10 kg 未満（体重の軽い3つの体重区分）の Age Group 3の残りの5例では、目標曝露量の中央値と同程度の曝露量が得られるように用量を増量した[付録 2.7.2-2]。最終のノンコンパートメント PK 解析は、PK 評価用の頻回採血を実施し、頻回採血を実施した日に PK 評価用検体の欠測が無かった PP の部分集団（36例）を対象に実施した（[5.3.5.2.1: P030V01] 10.3.1 項）。Age Group ごとのノンコンパートメント解析の結果は、（[5.3.5.2.1: P030V01] 11 項）に示す。

結果

小児（出生時～18歳未満）HSCT 患者に、030試験で評価したレテルモビル用量[付録 2.7.2-1] [付録 2.7.2-2]で投与した際、レテルモビルの曝露量は概して成人 HSCT 患者の目標曝露量の範囲内であった。Age Group 1、2及び3のレテルモビルの AUC0-24と成人 HSCT 患者の目標曝露量のグラフによる比較を[図 2.7.2-2]に示す。レテルモビルの AUC0-24は、ノンコンパートメント解析により推定した。試験結果（PK、有効性及び安全性）の詳細については、[5.3.5.2.1: P030V01]に示す。