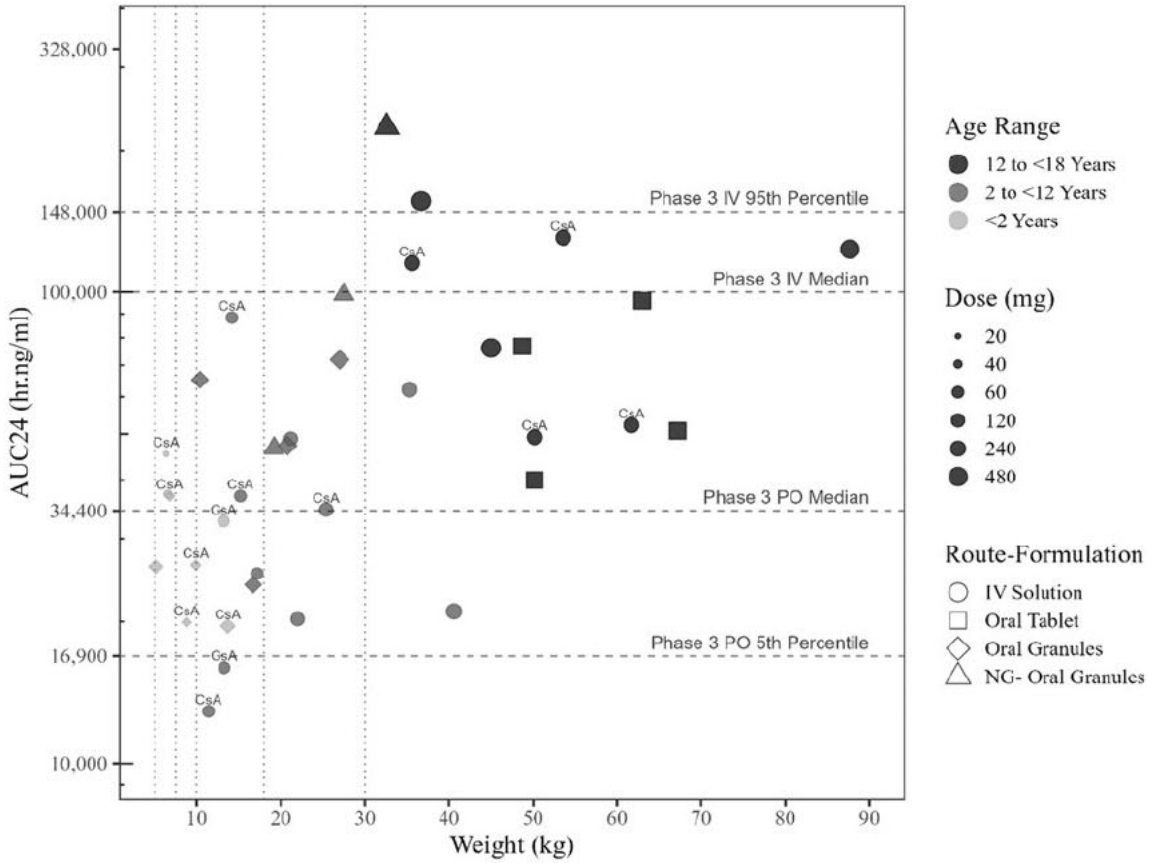
図 2.7.2-2　　小児 HSCT 患者にレテルモビルを 1 日 1 回経口又は静脈内投与した際の Age Group 1、2 及び 3 の血漿中レテルモビルの AUC0-24（36 例）とレテルモビル 480 mg を経口又は静脈内投与した際の成人 HSCT 患者の目標値との比較



AUC24：投与間隔あたり（投与後0～24時間まで）の濃度－時間曲線下面積、CsA：シクロスポリン、IV：静脈内、NG：経鼻胃、PO：経口
シンボルの上の「CsA」は、シクロスポリンと併用してレテルモビルが投与されたことを示す。
縦の点線は2歳～12歳未満（Age Group 2）及び出生時～2歳未満（Age Group 3）の体重区分を示す［12歳～18歳未満（Age Group 1）の体重の境界はない］。
Source: [5.3.5.2.1: P030V01] Sec. 11

2.7.2.2.2　　小児 HSCT 患者における母集団 PK 解析

030試験データに基づき、小児 HSCT 患者におけるレテルモビルの薬物動態学的特徴を明らかにするため、母集団 PK 解析を実施した。030試験には計65例の患者が組み入れられ、そのうち、2例はレテルモビルが投与されず、また2例は PK 評価用の採血前に試験を中止した。最終的な母集団 PK 解析のための解析対象集団には61例の患者が含まれたが、1例の患者（Age Group 1の Panel A）は、患者の併存疾患により PK 評価の頑健性に影響する可能性が高かったため、当該患者の全ての PK 評価用検体を PK 解析から除外した。したがって、PK 解析の最終的な解析対象集団には60例が含まれ、そのうち Age Group 1は27例、Age Group 2は25例及び Age Group 3は8例であった。

最終的な母集団 PK 解析のための解析対象集団は、主に白人（約69%）及び男性（約71%）であ

り、小児全体集団における体重の中央値（範囲）は、32.4 (5.14～95.0) kg であった。合計37例の患者から頻回及び少数回の PK 評価用の採血が実施されたのに対し、23例の患者からは少数回の PK 評価用の採血のみが実施された。小児患者の母集団 PK 解析に用いたデータの患者背景（61例）を[表 2.7.2-4]に示す。

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

	Age Group 1 12歳～18歳未満 (n=28)	Age Group 2 2歳～12歳未満 (n=25)	Age Group 3 出生時～2歳未満 (n=8)	全体 (n=61)
年齢（歳）				
平均値（標準偏差）	14.1 (1.54)	6.28 (3.12)	0.656 (0.332)	9.12 (5.41)
中央値［最小, 最大］	13.5 [12.0, 17.0]	6.00 [2.00, 11.0]	0.667 [0.167, 1.00]	11.0 [0.167, 17.0]
ベースライン時の体重（kg）				
平均値（標準偏差）	55.2 (17.7)	23.2 (8.93)	8.81 (3.22)	36.0 (22.6)
中央値［最小, 最大］	53.8 [28.7, 95.0]	22.0 [10.4, 42.7]	7.80 [5.14, 13.7]	32.4 [5.14, 95.0]
人種				
白人	15 (53.6%)	20 (80.0%)	7 (87.5%)	42 (68.9%)
黒人	3 (10.7%)	0	0	3 (4.9%)
アジア人	6 (21.4%)	3 (12.0%)	0	9 (14.8%)
ヒスパニック及びその他	4 (14.3%)	2 (8.0%)	1 (12.5%)	7 (11.5%)
性別				
男性	15 (53.6%)	21 (84.0%)	7 (87.5%)	43 (70.5%)
女性	13 (46.4%)	4 (16.0%)	1 (12.5%)	18 (29.5%)

n：被験者数
Source: [5.3.3.5.1: 08HCCH] Table 1

小児 HSCT 患者におけるレテルモビルの薬物動態学的特徴を明らかにするための母集団 PK モデルは、成人 HSCT 患者において同様の目的で構築した母集団 PK モデルに基づいている。一次吸収過程、ラグタイム、標準的なアロメトリックスケーリング及びシクロスポリンが CL と F に及ぼす影響を考慮した2-コンパートメントモデルにより、出生時から18歳未満の小児 HSCT 患者におけるレテルモビルの薬物動態学的特徴を明らかにした。この小児モデルは、成人 HSCT 患者の PK モデルと構造が類似しており、共変量はより少ない（シクロスポリンとの併用投与及び体重が共変量として残った）。解析では成人 HSCT 患者のモデルで使用した他の共変量（アジア人の影響等）も考慮したが、モデルの改善には繋がらなかった。小児 HSCT 患者の母集団 PK モデルでは、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バイオアベイラビリティの推定値を、成人 HSCT 患者の母集団 PK モデルから得られたバイオアベイラビリティの推定値に固定した。全てのモデルパラメータは、良好な精度で推定された[付録 2.7.2-5]。VPC から、モデルの良好な予測性が確認された（[5.3.3.5.1: 08HCCH] 4.2.3 項）。

小児 HSCT 患者の母集団 PK モデルを用いて、小児集団におけるレテルモビルの曝露量のシミュレーションを実施するために、NHANES データベースから仮想集団を作成した。030試験開始時に治験実施計画書で提案したように、仮想集団は年齢及び体重別に分類され、また一部の年齢及び体重区分を併合した。各体重区分における定常状態での予測 AUC の中央値及び90%予測区間を、成人 HSCT 患者の目標曝露量と比較した[図 2.7.2-3] [図 2.7.2-4] [表 2.7.2-2] [表 2.7.2-3]。

日本人小児患者のレテルモビルの PK を評価するために、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]。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

レテルモビルの PK は、健康成人被験者を対象とした第 I 相試験及び成人 HSCT 患者を対象とした第Ⅲ相試験（001試験）のデータを用いて構築した母集団 PK 解析（成人 HSCT 患者の母集団 PK 解析）により、以前に検討されている。この母集団 PK モデルを用いて、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曝露量（AUC0-24）を予測し、その中央値を小児 HSCT 患者におけるレテルモビルの目標曝露量（34,400～100,000 ng·hr/mL）とした。成人 HSCT 患者の目標曝露量の範囲の下限及び上限（16,900～148,000 ng·hr/mL）は、それぞれレテルモビル480 mg を経口投与した際の曝露量の5パーセント点及びレテルモビル480 mg を静脈内投与した際の曝露量の95パーセント点を選択した。さらに、第 I 相試験では、レテルモビル720 mg を1日2回経口投与した際、曝露量は約328,000 ng·hr/mL に達し、これは成人被験者を対象とした全臨床試験で得られた最高曝露量であった。これらの目標値に関して、成人 HSCT 患者の範囲を使用する根拠は[2.7.2.1.2 項]に示す。

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

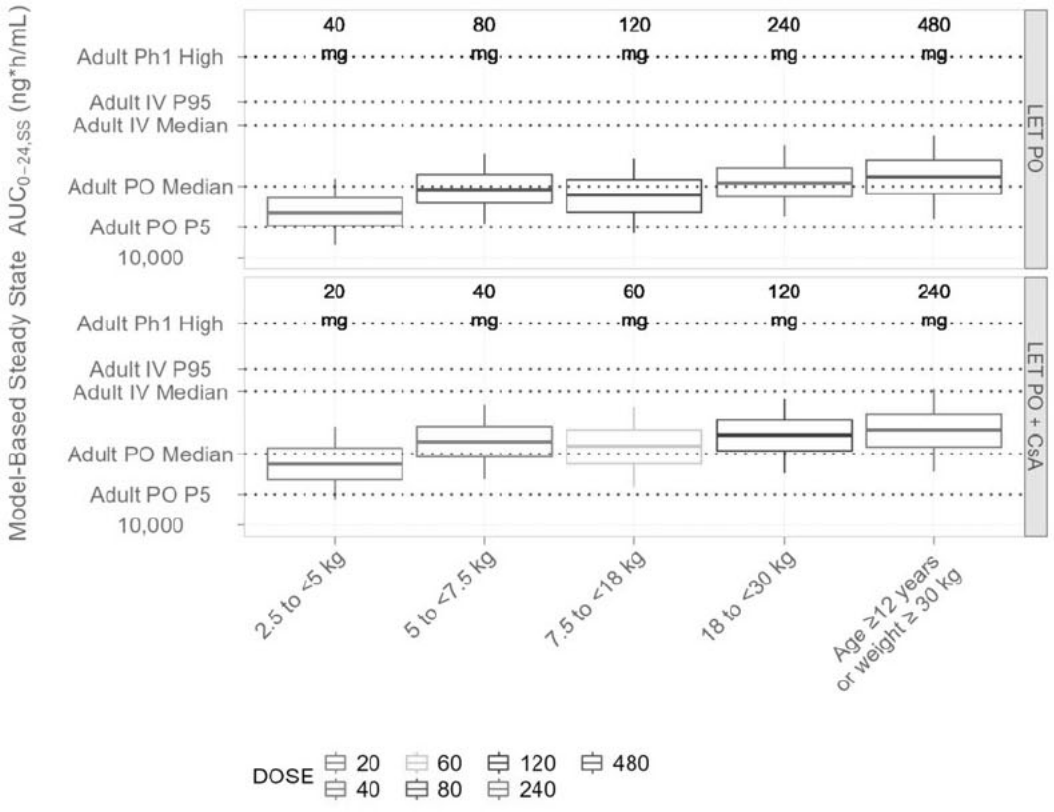
母集団 PK モデルを用いたシミュレーションにより、各年齢及び体重区分（NHANES データセット）の仮想集団にレテルモビルを経口投与した際のレテルモビルの定常状態での AUC0-24を予測した。シクロスポリンと併用時及び非併用時にレテルモビルを経口投与した際、定常状態での小児患者の曝露量は、概して成人 HSCT 患者の AUC0-24と同程度であった[図 2.7.2-3] [表 2.7.2-2]。

12歳～18歳未満（Age Group 1）の患者におけるレテルモビルの PK は、体重の値及び OATP1B の成熟度が成人と同程度と予想されることから[5.4: 04SBQN]、既承認の成人患者にレテルモビル480 mg を経口投与した際と同様のプロファイルを示すと考えられた。成人 HSCT 患者における体重の範囲は35.1～141.5 kg であり、12歳～18歳未満の小児 HSCT 患者では28.7～95.0 kg であった[表 2.7.2-4]。小児 HSCT 患者の母集団 PK 解析の結果、12歳～18歳未満の患者では成人 HSCT 患者と同じ用法・用量で成人と同程度の曝露量が得られ、成人と同じ用法・用量を適用することの

妥当性が示された。

2.5 kg～5 kg 未満の体重区分では、レテルモビル40 mg で（シクロスポリンとの併用時はレテルモビル20 mg に調整して）経口投与した際の定常状態での AUC の中央値は、21,600 ng·hr/mL（シクロスポリンとの併用時は28,800 ng·hr/mL）であった。定常状態での予測 AUC の5パーセント点（シクロスポリンと非併用時は40 mg 投与及びシクロスポリンと併用時は20 mg 投与で、それぞれ12,000 ng·hr/mL 及び15,600 ng·hr/mL）は、成人 HSCT 患者における曝露量の下限（16,900 ng·hr/mL）を下回っていたが、曝露量の中央値は、成人 HSCT 患者における曝露量の範囲内であった。Age Group 3で2.5 kg～5 kg 未満の体重区分に組み入れられた小児 HSCT 患者はおらず、この最も低年齢の Age Group かつ体重区分での臨床経験が無いことから、030試験で使用したレテルモビル用量を申請用量として提案した[表 2.7.2-1]。

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)



$AUC_{0\text{-}24,SS}$：定常状態における投与後0～24時間までの濃度－時間曲線下面積、CsA：シクロスポリン、IV：静脈内、LET：レテルモビル、PO：経口
Source: [5.3.3.5.1: 08HCCH] Figure 11

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]。

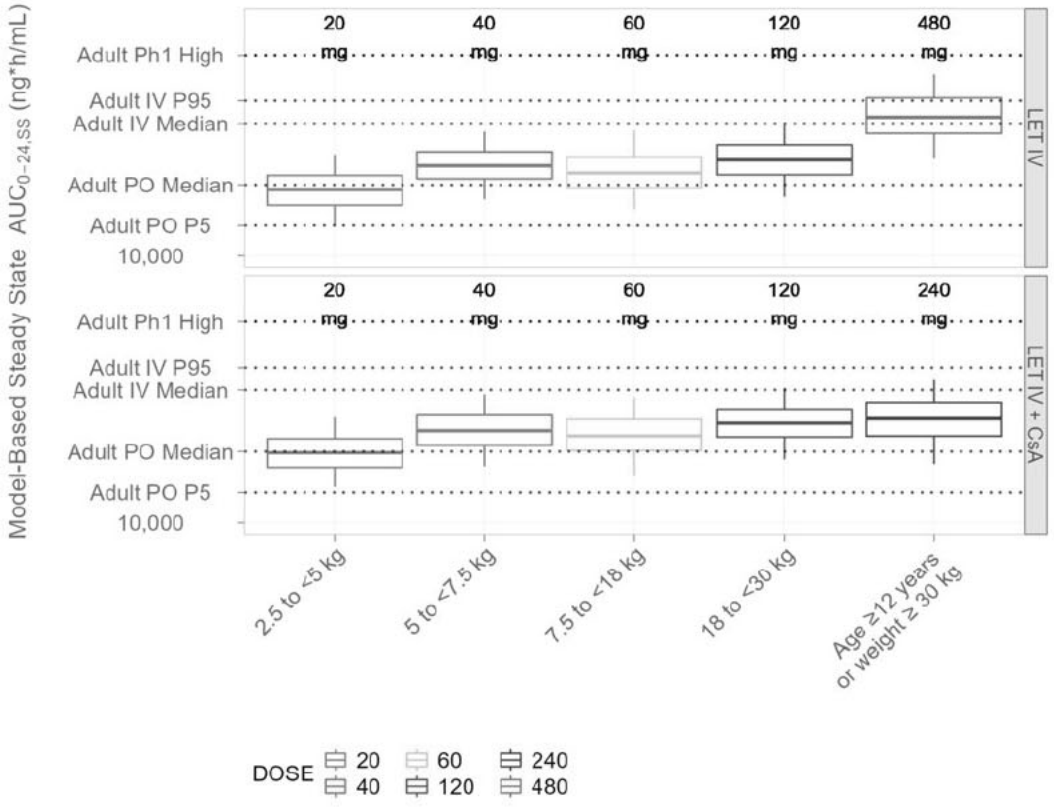
2.7.2.3.1.2　レテルモビル静脈内投与時の PK

母集団 PK モデルを用いたシミュレーションにより、各年齢及び体重区分（NHANES データセット）の仮想集団にレテルモビルを静脈内投与した際のレテルモビルの定常状態での AUC0-24を予測した。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、定常状態での小児患者の曝露量は、概して成人 HSCT 患者の曝露量と同程度であった[図 2.7.2-4] [表 2.7.2-3]。

成人を対象とした臨床試験から、レテルモビルの静脈内投与量と経口投与量は、互換性があることが支持されている。12歳～18歳未満（Age Group 1）に対して、030試験開始時の経口投与量としてレテルモビル480 mg の使用が支持された根拠[2.7.2.3.1.1 項]と同様に、静脈内投与量も480 mg とした。その結果、シクロスポリンと併用時及び非併用時に静脈内投与した際の予測曝露量に関して、12歳～18歳未満の体重5パーセント点に相当する30 kg では、目標曝露量の中央値及び上限を上回ったが、概して目標曝露量の範囲内であり、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。

小児 HSCT 患者の母集団 PK 解析の最終モデルを用いたシミュレーション結果に基づき、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の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。したがって、この年齢及び体重区分においても、成人 HSCT 及び臓器移植患者で現在承認されているレテルモビル用量を使用することは可能と考える。体重30 kg 未満の小児患者（Age Group 2及び3）に030試験開始時に選択した用量で投与した際の予測曝露量は、成人 HSCT 患者の目標曝露量の範囲内であった。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[図 2.7.2-4]。

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)



$AUC_{0\text{-}24,SS}$：定常状態における投与後0～24時間までの濃度－時間曲線下面積、CsA：シクロスポリン、IV：静脈内、LET：レテルモビル、PO：経口
Source: [5.3.3.5.1: 08HCCH] Figure 11

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]。

2.7.2.3.2　内因性要因の評価

初回申請時の評価に基づくと、年齢、性別、人種及び体重は、レテルモビルの PK に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。その後の一変申請（臓器移植）において、母集団 PK 解析を通じて評価した共変量（内因性要因）は、移植後の CrCL 及び体重であった。腎移植患者の母集団 PK 解析に基づくと、CrCL の低下に応じたレテルモビルの AUC のわずかな増加が認められたが、この変化は臨床的に意味がないと考えられた。また、腎移植患者における体重がレテルモビルの曝

露量に及ぼす影響も認められたが、臨床的には意味がないと考えられた。

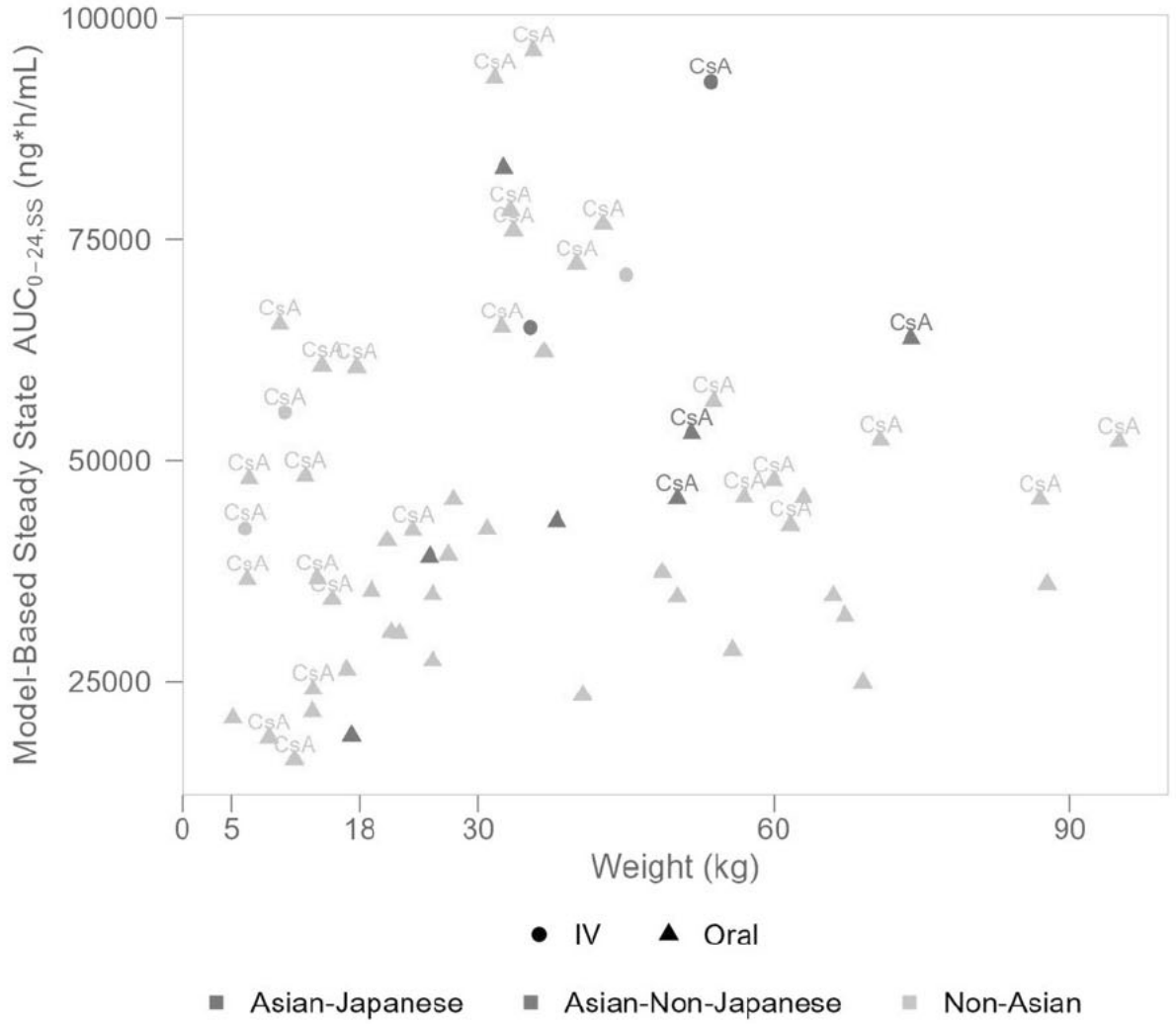
小児 HSCT 患者を対象とした臨床試験（030試験）で PK データが得られた患者数は61例であり、これらの患者からの PK 評価用の採血回数は比較的少なかったため、変数増減法等に基づいた共変量（内因性要因）の綿密な評価は実施しなかった。既に健康成人、成人 HSCT 患者及び腎移植患者の母集団 PK 解析で、レテルモビルの曝露量に影響を及ぼすことが明らかにされている主要な共変量を検討し、小児 HSCT 患者の母集団 PK モデルに含めた。これらの共変量の重要性は、030試験のデータからも支持された[2.7.2.2.2 項]。

小児 HSCT 患者の母集団 PK 解析を通じて評価した共変量は、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。

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（[5.3.3.5.1: 08HCCH] 4.2.2 項）。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（非日本人のアジア人及び非アジア人）小児 HSCT 患者の曝露量と概して重なっていた[図 2.7.2-5]。

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。

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



$AUC_{0-24,SS}$：定常状態における投与後0～24時間までの濃度－時間曲線下面積、CsA：シクロスポリン、IV：静脈内
日本人の小児 HSCT 患者（4例）、非日本人のアジア人の小児 HSCT 患者（5例）、非アジア人の小児 HSCT 患者（51例）
Source: [5.3.3.5.1: 08HCCH] Figure 20

2.7.2.3.3 外因性要因の評価

レテルモビルの潜在的な薬物相互作用の特徴は、既に成人患者で明らかにされており、新規の薬物相互作用試験は実施していない。[2.7.2.1.1 項]に記載したとおり、in vitro 試験で得られた薬物相互作用の可能性に関する判断は、小児 HSCT 患者の曝露量が in vitro 試験で検討した際に用いた曝露量と同程度であったことから、小児 HSCT 患者についても変わらなかった。これまでに実施した全ての薬物相互作用試験は健康成人被験者を対象に行われており、小児 HSCT 患者におけるレテルモビルの AUC が健康成人被験者で得られた AUC を超えないことを考慮すると、本一変申請においても、これまでの薬物相互作用試験の結果は適用可能と考えられる。

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。しかし、文献によると OATP1B1の蛋白質の発現量の個体間差は大きく、検討した年齢グループ間で統計学的に有意な差は認められなかった[5.4: 04NV74] [5.4: 04SBQN]。OATP1B3については、成人と1歳以上の小児との間で蛋白質の発現量に有意な差は認められなかったが、1歳未満の小児では成人と比べて有意に低かった[5.4: 04SBQN]。しかしながら、測定された蛋白質のうち、どの程度が能動輸送体を表すものであるかは不明である。OATP1B1/3の発現に認められた変動及び不確実性は、OATP1B1/3阻害薬との薬物相互作用を予測する際に年齢に応じて OATP1B1/3発現量を定量的に調整することの妥当性を示すものではないため、OATP1B1/3阻害薬との薬物相互作用の程度の予測は、Age Group 1及び2よりも Age Group 3（出生時～2歳未満）でより困難である。母集団 PK モデルを用いて、030試験における3つの Age Group 及び申請用量で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の 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。小児 HSCT 患者における母集団 PK 解析の最終モデル及び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試験の小児 HSCT 患者で治療期中に使用された併用薬を確認した結果、最も多く報告された併用薬の種類の1つは免疫抑制薬（93.7%）であった。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（[5.3.5.2.1: P030V01] 10.4.3 項）。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（001試験）。レテルモビルとシクロスポリンの既知の薬物相互作用は、上述のように小児患者の母集団 PK 解析でも考慮されている。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（022試験）。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。

2.7.2.4　特別な試験

本一変申請に際して、特別な試験は実施していないため、本項は該当しない。

2.7.2.5　結論

1) 出生時から15歳未満の日本人小児 HSCT 及び臓器移植患者に対して、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に関する結論を以下に要約する。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 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ことから、年齢を問わず変更後の体重区分に基づく用量を設置することは適切と考えられる。

(1) 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ことから、小児全患者集団から得られたデータに基づく申請用量を、日本人小児患者集団に適用することは可能と考えた。

(2) 12歳以上の小児患者に成人と同じ用量である480 mg を経口及び静脈内投与したときのレテルモビルの曝露量は、成人 HSCT 患者で得られた曝露量の範囲内であった。シクロスポリンと併用してレテルモビルを投与する場合には、レテルモビルの用量を240 mg に減量する必要がある。

(3) 12歳未満で体重30 kg 以上の小児患者に成人と同じ用量である480 mg を経口及び静脈内投与したときのレテルモビルの曝露量は、成人 HSCT 患者で得られた曝露量の範囲内であった。シクロスポリンと併用してレテルモビルを投与する場合には、レテルモビルの用量を240 mg に減量する必要がある。

(4) 12歳未満で体重30 kg 未満の小児患者にレテルモビルを40～240 mg の用量範囲で体重区分別に経口投与したときのレテルモビルの曝露量は、成人 HSCT 患者で得られた曝露量の範囲内であった。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。

(5) 12歳未満で体重30 kg 未満の小児患者にレテルモビルを20～120 mg の用量範囲で体重区分別に静脈内投与したときのレテルモビルの曝露量は、成人 HSCT 患者で得られた曝露量の範囲内であった。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でも、レテルモビルの用量調整は不要である。

(6) 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 患者に対する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。肝機能が安定した腎臓以外の小児臓器移植患者におけるレテルモビルの PK は、小児腎移植患者と同様と予想されるため、他の小児臓器移植患者に対しても、小

児腎移植患者と同じレテルモビルの用量が適用可能と考えられる。

2)　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。

2.7.2.6 付録

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）

Age Group	年齢範囲	体重範囲 (kg)	レテルモビルの経口投与量 (mg)	シクロスポリンと併用時のレテルモビルの経口投与量 (mg)	レテルモビルの静脈内投与量（mg）	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（mg）
1	12歳～18歳未満	体重を問わず	480	240	480	240
2	2歳～12歳未満	≥30	480	240	240 †	240 ‡
		18 - <30	240	120	120 †	120 ‡
		10 - <18	120	60	60 †	60 ‡
3	出生時～2歳未満	10 - ≤15	120	60	60 †	60 ‡
		7.5 - <10	80	40	40 †	40 ‡
		5.0 - <7.5	40	20	20 †	20 ‡
		2.5 - <5.0	20	10	10 †	10 ‡

初回投与時の用量は、割付け時（Day 1）に記録された体重を用いて決定された。用量は、治験スケジュールに従って測定された直近の体重に基づき調整した。

† Age Group 2及び3では、目標曝露量を維持するために、モデル解析の結果に基づき、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は経口投与時の半量に設定した。

‡ シクロスポリンと併用する際には、レテルモビルの静脈内投与量をさらに減量する必要はない。

Source: [5.3.5.2.1: P030V01] Table 9-2

付録 2.7.2-2 レテルモビルの用量（Age Group 3 の最後の 5 例）

Age Group	年齢範囲	体重範囲 (kg)	レテルモビルの経口投与量 (mg)	シクロスポリンと併用時のレテルモビルの経口投与量 (mg)	レテルモビルの静脈内投与量（mg）	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（mg）
3	出生時～2歳未満	10 - ≤15	120	60	60 †	60 ‡
		7.5 - <10	120 §	60 §	60 §	60 ‡§
		5.0 - <7.5	60 §	40 §	40 §	40 ‡§
		2.5 - <5.0	40 §	20 §	20 §	20 ‡§

初回投与時の用量は、割付け時（Day 1）に記録された体重を用いて決定された。用量は、治験スケジュールに従って測定された直近の体重に基づき調整した。

† 目標曝露量を維持するために、モデル解析の結果に基づき、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は経口投与時の半量に設定した。

‡ シクロスポリンと併用する際には、レテルモビルの静脈内投与量をさらに減量する必要はない。

§ Age Group 3の中間解析の結果に基づき、体重10 kg 未満の最後の5例の患者の用量は増量した。

Source: [5.3.5.2.1: P030V01] Table 9-3

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

Age Group	年齢範囲	体重範囲（kg）	レテルモビルの経口投与量（mg）	シクロスポリンと併用時のレテルモビルの経口投与量（mg）	レテルモビルの静脈内投与量（mg）	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（mg）
1	12歳～18歳未満	体重を問わず	480	240	480	240
2	2歳～12歳未満	≥30	480	240	240	240
		18 - <30	240	120	120	120
		10 - <18	120	60	60	60
3	出生時～2歳未満	10 - ≤15	120	60	60	60
		7.5 - <10	120	60	60	60
		5.0 - <7.5	80	40	40	40
		2.5 - <5.0	40	20	20	20

網かけ表示は、[表 2.7.2-1]に示した申請用量のために併合した体重区分を示す。
Source: [5.3.5.2.1: P030V01] Table 9-2, Table 9-3 [5.3.3.5.1: 08HCCH] Sec. 4.3.1

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

年齢	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
12 - <15歳	体重を問わず	480 mg	240 mg	480 mg	240 mg
0 - <12歳	≥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

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

	Run9009	OFV = 421.005			
Parameter	**Estimate**	**Bootstrap Estimate**	**RSE%**	**95% CI**	**Shrinkage**
Typical values					
Clearance without CsA (L/h)	2.88	2.87	8.30	2.41 - 3.38	
Clearance with CsA (L/h)	2.72	2.72	10.9	2.10 - 3.42	
Central Volume (L)	7.56	8.15	20.3	4.43 - 11.5	
Peripheral Volume (L)	15.1	15.8	19.4	10.6 - 30.1	
Intercompartmental Clearance (L/h)	1.69	1.62	18.9	1.01 - 2.71	
Absorption lag (h)	0.674 Fixed	0.674	n/a	0.674 - 0.674	
Absorption rate (1/h)	0.210	0.220	30.6	0.118 - 0.582	
Bioavailability without CsA	0.346 Fixed	0.346	n/a	0.346 - 0.346	
Bioavailability with CsA	0.849 Fixed	0.849	n/a	0.849 - 0.849	
Covariate effects					
Allometric scaling CL and Q	0.750 Fixed	0.75	n/a	0.750 - 0.750	
Allometric scaling Vc and Vp	1.00 Fixed	1	n/a	1.00 - 1.00	
Between-subject variability (variance)					
On clearance	0.132	0.121	25.8	0.0586 - 0.203	17.5%
On absorption rate	1.78	1.85	35.4	0.774 - 4.56	35.8%
Residual error (variance)					6.60%
Residual exponential error	0.690	0.669	9.38	0.449 - 0.805	
Residual additive error	176	191	33.8	52.2 - 439	

Notes: F1 with and without the CsA covariate effect was fixed to parameters based on adult HSCT model estimates, and CL with and without the CsA covariate effect was estimated based on pediatric data. Bootstraps were run for the model (run9009), and all the 1000 runs minimized successfully. The condition number was 19.80. The CsA coadministration covariate effect on bioavailability and clearance captures both the drug-drug-interaction of CsA on clearance and bioavailability and the dose nonlinearity between 240 and 480 mg LET. Standard allometric scaling was applied for CL, Q, Vc, and Vp with scalars of 0.75, 0.75, 1, and 1, respectively, with a median weight of 32.4 kg.

Abbreviations: RSE%=percentage of the relative standard error; CI=confidence interval (bootstrap based); CL=clearance; CsA=cyclosporin A; F1=bioavailability; HSCT=hematopoietic stem cell transplantation; LET=letermovir; n/a=not applicable; OFV=objective function value; Q=intercompartmental clearance; Vc=central volume of distribution; Vp=peripheral volume of distribution

Source: [5.3.3.5.1: 08HCCH] Table 8

以下の付録表は、承認申請後の審査の過程で追加した。

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

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
15 - <30	240 mg	120 mg	120 mg	120 mg
7.5 - <15	120 mg	60 mg	60 mg	60 mg
5.0 - <7.5	80 mg	40 mg	40 mg	40 mg

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)

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	39,100 [18,700-81,300]	240 mg	49,100 [23,200-104,000]
15 - <30	240 mg	38,900 [20,200-74,300]	120 mg	51,000 [26,600-98,200]
7.5 - <15	120 mg	32,000 [16,700-59,300]	60 mg	41,600 [22,300-81,100]
5.0 - <7.5	80 mg	30,600 [16,200-55,000]	40 mg	39,000 [20,600-72,000]

† 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）

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)

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 [55,700-218,000]	240 mg	59,800 [28,400-120,000]
15 - <30	120 mg	57,200 [29,700-113,000]	120 mg	61,100 [29,900-121,000]
7.5 - <15	60 mg	46,000 [24,300-83,900]	60 mg	49,200 [25,800-93,800]
5.0 - <7.5	40 mg	43,400 [24,300-81,000]	40 mg	45,900 [24,900-82,200]

† 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）

2.7.3　臨床的有効性

2.7.3.1　　背景及び概観

030試験は、日本人を含むヒトサイトメガロウイルス（CMV）感染及び感染症のリスクのある出生時から18歳未満の小児同種造血幹細胞移植患者を対象に、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後期第Ⅱ相、単群、非盲検試験である。030試験の結果は、既に承認されている成人での適応を小児に拡大し、小児における CMV 感染予防のためのレテルモビルの使用を支持するものであった。

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における有効性の評価資料は030試験の1試験のみであるため、本2.7.3項ではなく、030試験の試験デザインは[2.7.6.3 項]に、有効性評価の解析方法及び結果はそれぞれ[2.5.4.1 項]及び[2.5.4.3 項]に記載した。また、推奨用法・用量に関しては[2.7.2.1.2 項]及び[1.8.3 項]に、耐性変異については[2.5.4.6 項]に記載した。

目次

表一覧
付録一覧
略号及び用語の定義
2.7.4　臨床的安全性
2.7.4.1　医薬品への曝露
2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述
2.7.4.1.1.1　安全性評価に使用した試験
2.7.4.1.1.2　安全性評価方法
2.7.4.1.2　全般的な曝露状況
2.7.4.1.2.1　被験者の内訳
2.7.4.1.2.2　曝露期間
2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性
2.7.4.2　有害事象
2.7.4.2.1　有害事象の解析
2.7.4.2.1.1　比較的よくみられる有害事象
2.7.4.2.1.2　死亡
2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象
2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象
2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明
2.7.4.3　臨床検査値の評価
2.7.4.4　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
2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性
2.7.4.5.1　内因性要因
2.7.4.5.2　外因性要因
2.7.4.5.3　薬物相互作用
2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用
2.7.4.5.5　過量投与
2.7.4.5.6　薬物乱用
2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象
2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害
2.7.4.6　市販後データ
2.7.4.6.1　全世界における市販後の使用経験
2.7.4.6.2　推定使用患者数
2.7.4.6.3　重篤な副作用
2.7.4.6.4　重要なリスク
2.7.4.6.5　市販後データの結論
2.7.4.7　日本人被験者における安全性（030試験）

2.7.4.8　　安全性の結論

2.7.4.9　　付録

表一覧

表 2.7.4-1　安全性評価に使用した試験
表 2.7.4-2　被験者の内訳（移植後48週まで）（組み入れられた全被験者）（030試験）
表 2.7.4-3　投与経路別のレテルモビル曝露状況（治療期）（APaT 集団）（030試験）
表 2.7.4-4　被験者背景（移植後48週まで）（APaT 集団）（030試験）
表 2.7.4-5　有害事象の要約（治療期）（APaT 集団）（030試験）
表 2.7.4-6　有害事象の発現例数（いずれかの Age Group で発現割合10%以上）　（治療期）（APaT 集団）（030試験）
表 2.7.4-7　副作用の発現例数（発現割合0%超）（治療期）（APaT 集団）（030試験）
表 2.7.4-8　器官別大分類別の重篤な副作用一覧［世界で初めて承認（2017年11月1日）されてから2023年11月1日まで］
表 2.7.4-9　安全性検討事項（2023年11月1日時点）

付録一覧

付録 2.7.4-1　被験者の内訳（治療期）（組み入れられた全被験者）（030試験）
付録 2.7.4-2　被験者の内訳（治療期）（組み入れられた日本人全被験者）（030試験）
付録 2.7.4-3　被験者の内訳（移植後48週まで）（組み入れられた日本人全被験者）（030試験）
付録 2.7.4-4　有害事象の要約（治療期）（日本人 APaT 集団）（030試験）
付録 2.7.4-5　有害事象の発現例数（いずれかの Age Group で発現割合0%超）　（治療期）（日本人 APaT 集団）（030試験）

略号及び用語の定義

略号	定義	
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APaT	All participants as treated	—
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
CI	Confidence interval	信頼区間
CMV	Human cytomegalovirus	ヒトサイトメガロウイルス
D+/D−	CMV-seropositive/seronegative donor	CMV 抗体陽性／陰性ドナー
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
GVHD	Graft versus host disease	移植片対宿主病
GVP	Good Vigilance Practice	医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器及び再生医療等製品の製造販売後安全管理の基準
HSCT	Hematopoietic stem cell transplant	造血幹細胞移植
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	国際医薬用語集
PBRER	Periodic benefit-risk evaluation report	定期的ベネフィット・リスク評価報告
R+/R−	CMV-seropositive/seronegative recipient	CMV 抗体陽性／陰性レシピエント
RMP	Risk management plan	医薬品リスク管理計画書
SD	Standard deviation	標準偏差
sSAP	Supplemental statistical analysis plan	補足的な統計解析計画書

2.7.4　臨床的安全性

2.7.4.1　医薬品への曝露

2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1　安全性評価に使用した試験

小児患者に対するレテモビル投与の安全性について、出生時から18歳未満の小児同種 HSCT 患者を対象とした後期第Ⅱ相試験（030試験）の結果に基づき検討した。030試験は、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 患者を対象に、CMV の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後期第Ⅱ相、単群、非盲検試験である。030試験の概要を[表 2.7.4-1]に、試験デザインの詳細は[2.7.6.3.1.2 項]及び治験総括報告書[5.3.5.2.1: P030V01]の16.1.1 項に示す。また、030試験に含まれる日本人患者の安全性データを[2.7.4.7 項]に示す。

表 2.7.4-1　　安全性評価に使用した試験

試験番号 （試験の進行状況） 治験実施医療機関数 （実施国）	試験デザイン	被験者数	試験対象集団	主な安全性評価項目
030試験（完了） [5.3.5.2.1: P030V01] [5.3.5.2.2: P030] 28施設（日本を含む11ヵ国）	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 の薬物動態を評価しながら順次、より低い年齢の Age Group に移行した。 ·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 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）	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
CMV：ヒトサイトメガロウイルス、HSCT：造血幹細胞移植				

C Confidential

2.7.4.1.1.2 安全性評価方法

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からなる APaT 集団を対象とした。レテルモビルの安全性及び忍容性は、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。030試験では、移植後28日以内の組入れ日に治験薬の投与を開始し（Day 1）、移植後14週（約100日）まで治験薬投与を継続した。投与終了後（治験薬の投与を中止した場合も含む）は移植後48週まで追跡調査を実施した。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。

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。

有害事象名の MedDRA バージョンは、治療期のデータは25.1、移植後48週までのデータは26.0を使用した。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1 被験者の内訳

030試験では、65例を3つの Age Group［12歳～18歳未満（Age Group 1）、2歳～12歳未満（Age Group 2）、出生時～2歳未満（Age Group 3）］に組み入れ、63例に治験薬を投与した[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]。治験薬投与中止の主な理由は有害事象及び効果不十分であり[付録 2.7.4-1]、治験の早期中止の主な理由は保護者による同意撤回及び死亡であった[表 2.7.4-2]。治験薬投与中止理由及び治験の早期中止理由は全ての Age Group で概して同様であった[付録 2.7.4-1] [表 2.7.4-2]。

表 2.7.4-2 被験者の内訳（移植後 48 週まで）（組み入れられた全被験者）（030 試験）

Disposition of Participants Through Week 48
(All Randomized Participants)

	12 - <18 Years		2 - <12 Years		<2 Years		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	28		29		8		65	
Randomized but Not Treated	0	(0.0)	2	(6.9)	0	(0.0)	2	(3.1)
Completed Study Through Week 48	21	(75.0)	21	(72.4)	6	(75.0)	48	(73.8)
Discontinued Study from Start of Treatment through Week 48	7	(25.0)	6	(20.7)	2	(25.0)	15	(23.1)
Death	3	(10.7)	2	(6.9)	0	(0.0)	5	(7.7)
Physician Decision	1	(3.6)	0	(0.0)	1	(12.5)	2	(3.1)
Withdrawal By Parent/Guardian	3	(10.7)	4	(13.8)	1	(12.5)	8	(12.3)
Each participant is counted once for Participant Study Disposition based on the latest corresponding disposition record.								

Source: [P030MK8228: adam-adsl]

2.7.4.1.2.2 曝露期間

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。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]。

表 2.7.4-3　　投与経路別のレテルモビル曝露状況（治療期）（APaT 集団）（030 試験）

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

Letermovir	≤ 2wks	> 2wks to 4wks	> 4wks to 6wks	> 6wks to 8wks	> 8wks to 10wks	> 10wks to 12wks	> 12wks to 14wks	> 14wks	Total Participants	Duration Range	Mean Duration	Median Duration
Any route of administration	6	5	3	3	2	15	23	6	63	3 to 102 days	71.5 days	84 days
12 - <18 Years	3	1	2	2	2	5	11	2	28	5 to 102 days	71.2 days	83 days
2 - <12 Years	3	3	1	0	0	9	8	3	27	3 to 101 days	70.4 days	84 days
<2 Years	0	1	0	1	0	1	4	1	8	20 to 99 days	76.5 days	88 days
IV	9	12	3	0	0	0	0	0	24	2 to 32 days	17.7 days	20 days
12 - <18 Years	4	4	2	0	0	0	0	0	10	2 to 32 days	17.3 days	21 days
2 - <12 Years	5	5	1	0	0	0	0	0	11	7 to 31 days	16.5 days	16 days
<2 Years	0	3	0	0	0	0	0	0	3	20 to 26 days	23.7 days	25 days
Oral	8	3	1	4	9	17	13	6	61	1 to 102 days	66.9 days	76 days
12 - <18 Years	3	2	0	2	5	6	7	2	27	5 to 102 days	67.4 days	75 days
2 - <12 Years	5	1	1	0	4	10	3	3	27	1 to 101 days	63.7 days	76 days
<2 Years	0	0	0	2	0	1	3	1	7	45 to 99 days	77.3 days	87 days

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

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

IV = intravenous

Source:　[P030V01MK8228: adam-adexsum]

C Confidential

2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

大多数の被験者が男性44例（69.8%）、白人44例（69.8%）、非ヒスパニック系又は非ラテン系41例（65.1%）で、欧州及び中東34例（54.0%）での組入れが多かった。D+/R+は38例（60.3%）、D−/R+は18例（28.6%）、D+/R−は7例（11.1%）であり、治験薬投与開始日（Day 1）に CMV DNA が検出されなかった被験者は56例（88.9%）であった。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42例（66.7%）であった[表 2.7.4-4]。3つの Age Group で被験者背景は概して同様であった。

表 2.7.4-4 被験者背景（移植後 48 週まで）（APaT 集団）（030 試験）

Participant Characteristics
(All Participants as Treated)

	12 - <18 Years		2 - <12 Years		<2 Years		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	28		27		8		63	
Sex								
Male	15	(53.6)	22	(81.5)	7	(87.5)	44	(69.8)
Female	13	(46.4)	5	(18.5)	1	(12.5)	19	(30.2)
Age (Years)								
12 to <18	28	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	28	(44.4)
7 to <12	0	(0.0)	14	(51.9)	0	(0.0)	14	(22.2)
2 to <7	0	(0.0)	13	(48.1)	0	(0.0)	13	(20.6)
1 to <2	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(37.5)	3	(4.8)
<1	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(62.5)	5	(7.9)
Participants with data	28		27		8		63	
Mean (SD)	14.1 (1.5)		6.6 (3.2)		0.7 (0.3)		9.1 (5.3)	
Median (Range)	13.5 (12 to 17)		7.0 (2 to 11)		0.7 (0 to 1)		11.0 (0 to 17)	
Race								
Asian	6	(21.4)	3	(11.1)	0	(0.0)	9	(14.3)
Black Or African American	3	(10.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(4.8)
Multiple	4	(14.3)	2	(7.4)	1	(12.5)	7	(11.1)
American Indian Or Alaska Native, Black Or African American	1	(3.6)	1	(3.7)	1	(12.5)	3	(4.8)
American Indian Or Alaska Native, White	2	(7.1)	1	(3.7)	0	(0.0)	3	(4.8)
Black Or African American, White	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
White	15	(53.6)	22	(81.5)	7	(87.5)	44	(69.8)
Ethnicity								
Hispanic Or Latino	9	(32.1)	4	(14.8)	1	(12.5)	14	(22.2)
Not Hispanic Or Latino	14	(50.0)	21	(77.8)	6	(75.0)	41	(65.1)
Not Reported	4	(14.3)	0	(0.0)	1	(12.5)	5	(7.9)

Participant Characteristics
(All Participants as Treated)

	12 - <18 Years		2 - <12 Years		<2 Years		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Unknown	1	(3.6)	2	(7.4)	0	(0.0)	3	(4.8)
Baseline Weight (kg)								
Participants with data	28		27		8		63	
Mean (SD)	55.2 (17.75)		24.3 (9.56)		8.8 (3.22)		36.0 (22.31)	
Median (Range)	53.8 (28.7 to 95.0)		23.4 (10.4 to 43.8)		7.8 (5.1 to 13.7)		32.4 (5.1 to 95.0)	
Region								
Asia-Pacific	8	(28.6)	3	(11.1)	0	(0.0)	11	(17.5)
Latin America	5	(17.9)	2	(7.4)	1	(12.5)	8	(12.7)
Europe and Middle East	9	(32.1)	19	(70.4)	6	(75.0)	34	(54.0)
North America	6	(21.4)	3	(11.1)	1	(12.5)	10	(15.9)
Immunosuppressive Regimen Use[a]								
Cyclosporin A	19	(67.9)	16	(59.3)	7	(87.5)	42	(66.7)
Tacrolimus	9	(32.1)	7	(25.9)	1	(12.5)	17	(27.0)
Other	0	(0.0)	4	(14.8)	0	(0.0)	4	(6.3)
CMV DNA on DAY 1 (when study therapy is initiated)[b]								
Not Detected	25	(89.3)	24	(88.9)	7	(87.5)	56	(88.9)
Detected	3	(10.7)	3	(11.1)	1	(12.5)	7	(11.1)
CMV Serostatus								
Recipient positive, donor negative	8	(28.6)	6	(22.2)	4	(50.0)	18	(28.6)
Recipient positive, donor positive	20	(71.4)	18	(66.7)	0	(0.0)	38	(60.3)
Recipient negative, donor positive	0	(0.0)	3	(11.1)	4	(50.0)	7	(11.1)
Donor Type								
Matched related	6	(21.4)	2	(7.4)	1	(12.5)	9	(14.3)
Mismatched related	9	(32.1)	8	(29.6)	2	(25.0)	19	(30.2)
Matched unrelated	9	(32.1)	15	(55.6)	5	(62.5)	29	(46.0)
Mismatched unrelated	4	(14.3)	2	(7.4)	0	(0.0)	6	(9.5)
Stem Cell Source								
Peripheral blood	15	(53.6)	16	(59.3)	4	(50.0)	35	(55.6)

Participant Characteristics
(All Participants as Treated)

	12 - <18 Years		2 - <12 Years		<2 Years		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Bone marrow	12	(42.9)	10	(37.0)	3	(37.5)	25	(39.7)
Cord blood	1	(3.6)	1	(3.7)	1	(12.5)	3	(4.8)
Conditioning Regimen Use								
Myeloablative	25	(89.3)	24	(88.9)	6	(75.0)	55	(87.3)
Reduced intensity conditioning	3	(10.7)	1	(3.7)	2	(25.0)	6	(9.5)
Non-myeloablative	0	(0.0)	2	(7.4)	0	(0.0)	2	(3.2)
Haploidentical Donor								
Yes	8	(28.6)	8	(29.6)	2	(25.0)	18	(28.6)
No	20	(71.4)	19	(70.4)	6	(75.0)	45	(71.4)
Days from Transplantation to Randomization								
Participants with data	28		27		8		63	
Mean (SD)	9.9 (8.38)		9.0 (8.59)		6.5 (4.07)		9.1 (8.03)	
Median (Range)	7.5 (1.0 to 28.0)		5.0 (1.0 to 27.0)		7.5 (1.0 to 11.0)		7.0 (1.0 to 28.0)	

[a]Participants counted in the cyclosporin A (CsA) row if they received concomitant CsA with or without any other immunosuppressants in the regimen during treatment phase. Tacrolimus containing-regimen included concomitant tacrolimus use with or without any other immunosuppressant use (except CsA). Participants in the Other row received a regimen containing any other immunosuppressants (sirolimus, everolimus, systemic steroids, leflunomide, mycophenolate) except CsA or tacrolimus.

[b]CMV DNA between -7 and +1 day of initiation of study therapy.

Note: The letermovir dose is 480 mg once daily with a dose adjustment to 240 mg once daily when administered in combination with CsA.

Source: [P030MK8228: adam-adsl]

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

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 2.7.4-5]。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[表 2.7.4-5]。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 2.7.4-5]。

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）。

表 2.7.4-5　　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

2.7.4.2.1.1　比較的よくみられる有害事象

2.7.4.2.1.1.1　全有害事象

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]。

表 2.7.4-6 有害事象の発現例数（いずれかの Age Group で発現割合 10%以上）
（治療期）（APaT 集団）（030 試験）

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

	12 - <18 Years		2 - <12 Years		<2 Years		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	28		27		8		63	
with one or more adverse events	28	(100.0)	27	(100.0)	8	(100.0)	63	(100.0)
with no adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血液およびリンパ系障害	**8**	**(28.6)**	**15**	**(55.6)**	**1**	**(12.5)**	**24**	**(38.1)**
貧血	1	(3.6)	7	(25.9)	0	(0.0)	8	(12.7)
発熱性好中球減少症	3	(10.7)	4	(14.8)	0	(0.0)	7	(11.1)
リンパ球減少症	1	(3.6)	3	(11.1)	0	(0.0)	4	(6.3)
好中球減少症	2	(7.1)	8	(29.6)	1	(12.5)	11	(17.5)
血小板減少症	5	(17.9)	9	(33.3)	0	(0.0)	14	(22.2)
心臓障害	**7**	**(25.0)**	**4**	**(14.8)**	**0**	**(0.0)**	**11**	**(17.5)**
頻脈	4	(14.3)	3	(11.1)	0	(0.0)	7	(11.1)
内分泌障害	**1**	**(3.6)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(25.0)**	**3**	**(4.8)**
副腎機能不全	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	1	(1.6)
甲状腺機能低下症	1	(3.6)	0	(0.0)	1	(12.5)	2	(3.2)
続発性副腎皮質機能不全	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	1	(1.6)
眼障害	**5**	**(17.9)**	**3**	**(11.1)**	**0**	**(0.0)**	**8**	**(12.7)**
胃腸障害	**27**	**(96.4)**	**27**	**(100.0)**	**5**	**(62.5)**	**59**	**(93.7)**
腹痛	11	(39.3)	6	(22.2)	1	(12.5)	18	(28.6)
便秘	4	(14.3)	3	(11.1)	0	(0.0)	7	(11.1)
下痢	12	(42.9)	12	(44.4)	0	(0.0)	24	(38.1)
胃腸の炎症	1	(3.6)	3	(11.1)	0	(0.0)	4	(6.3)
悪心	12	(42.9)	6	(22.2)	0	(0.0)	18	(28.6)
食道炎	0	(0.0)	3	(11.1)	0	(0.0)	3	(4.8)
口内炎	8	(28.6)	9	(33.3)	0	(0.0)	17	(27.0)
生歯	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	1	(1.6)
嘔吐	14	(50.0)	20	(74.1)	3	(37.5)	37	(58.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	**16**	**(57.1)**	**18**	**(66.7)**	**4**	**(50.0)**	**38**	**(60.3)**
無力症	1	(3.6)	3	(11.1)	0	(0.0)	4	(6.3)
粘膜の炎症	0	(0.0)	4	(14.8)	1	(12.5)	5	(7.9)
発熱	11	(39.3)	13	(48.1)	3	(37.5)	27	(42.9)

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

	12 - <18 Years		2 - <12 Years		<2 Years		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
肝胆道系障害	**5**	**(17.9)**	**3**	**(11.1)**	**0**	**(0.0)**	**8**	**(12.7)**
免疫系障害	**15**	**(53.6)**	**13**	**(48.1)**	**4**	**(50.0)**	**32**	**(50.8)**
急性移植片対宿主病	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	1	(1.6)
薬物過敏症	1	(3.6)	3	(11.1)	0	(0.0)	4	(6.3)
移植片対宿主病	10	(35.7)	11	(40.7)	3	(37.5)	24	(38.1)
皮膚移植片対宿主病	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	1	(1.6)
感染症および寄生虫症	**21**	**(75.0)**	**18**	**(66.7)**	**5**	**(62.5)**	**44**	**(69.8)**
ＢＫウイルス感染	4	(14.3)	1	(3.7)	0	(0.0)	5	(7.9)
菌血症	3	(10.7)	2	(7.4)	1	(12.5)	6	(9.5)
サイトメガロウイルス感染再燃	2	(7.1)	0	(0.0)	1	(12.5)	3	(4.8)
医療機器関連菌血症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	1	(1.6)
医療機器関連感染	1	(3.6)	3	(11.1)	2	(25.0)	6	(9.5)
エプスタイン・バーウイルス感染再燃	2	(7.1)	0	(0.0)	2	(25.0)	4	(6.3)
熱性感染症	1	(3.6)	0	(0.0)	1	(12.5)	2	(3.2)
上咽頭炎	1	(3.6)	2	(7.4)	1	(12.5)	4	(6.3)
鼻炎	2	(7.1)	2	(7.4)	1	(12.5)	5	(7.9)
レンサ球菌感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	1	(1.6)
傷害、中毒および処置合併症	**6**	**(21.4)**	**8**	**(29.6)**	**1**	**(12.5)**	**15**	**(23.8)**
挫傷	0	(0.0)	1	(3.7)	1	(12.5)	2	(3.2)
臨床検査	**13**	**(46.4)**	**13**	**(48.1)**	**2**	**(25.0)**	**28**	**(44.4)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5	(17.9)	4	(14.8)	1	(12.5)	10	(15.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	(14.3)	1	(3.7)	1	(12.5)	6	(9.5)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	1	(1.6)
エプスタイン・バーウイルス検査陽性	0	(0.0)	1	(3.7)	1	(12.5)	2	(3.2)
代謝および栄養障害	**12**	**(42.9)**	**14**	**(51.9)**	**4**	**(50.0)**	**30**	**(47.6)**
食欲減退	3	(10.7)	8	(29.6)	0	(0.0)	11	(17.5)
高コレステロール血症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	1	(1.6)
低アルブミン血症	3	(10.7)	5	(18.5)	0	(0.0)	8	(12.7)
低カリウム血症	4	(14.3)	4	(14.8)	1	(12.5)	9	(14.3)
低マグネシウム血症	4	(14.3)	3	(11.1)	1	(12.5)	8	(12.7)
新生児糖尿病	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	1	(1.6)

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

	12 - <18 Years		2 - <12 Years		<2 Years		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
代謝および栄養障害	**12**	**(42.9)**	**14**	**(51.9)**	**4**	**(50.0)**	**30**	**(47.6)**
ナトリウム貯留	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	1	(1.6)
筋骨格系および結合組織障害	**6**	**(21.4)**	**3**	**(11.1)**	**0**	**(0.0)**	**9**	**(14.3)**
四肢痛	3	(10.7)	1	(3.7)	0	(0.0)	4	(6.3)
神経系障害	**13**	**(46.4)**	**5**	**(18.5)**	**1**	**(12.5)**	**19**	**(30.2)**
頭痛	6	(21.4)	3	(11.1)	0	(0.0)	9	(14.3)
神経毒性	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	1	(1.6)
振戦	4	(14.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(6.3)
精神障害	**3**	**(10.7)**	**2**	**(7.4)**	**0**	**(0.0)**	**5**	**(7.9)**
腎および尿路障害	**14**	**(50.0)**	**8**	**(29.6)**	**0**	**(0.0)**	**22**	**(34.9)**
急性腎障害	3	(10.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(4.8)
排尿困難	6	(21.4)	3	(11.1)	0	(0.0)	9	(14.3)
血尿	4	(14.3)	2	(7.4)	0	(0.0)	6	(9.5)
腎機能障害	3	(10.7)	3	(11.1)	0	(0.0)	6	(9.5)
生殖系および乳房障害	**3**	**(10.7)**	**3**	**(11.1)**	**0**	**(0.0)**	**6**	**(9.5)**
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**13**	**(46.4)**	**8**	**(29.6)**	**0**	**(0.0)**	**21**	**(33.3)**
咳嗽	4	(14.3)	4	(14.8)	0	(0.0)	8	(12.7)
鼻出血	1	(3.6)	3	(11.1)	0	(0.0)	4	(6.3)
低酸素症	3	(10.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(4.8)
口腔咽頭痛	5	(17.9)	2	(7.4)	0	(0.0)	7	(11.1)
鼻漏	3	(10.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(4.8)
皮膚および皮下組織障害	**12**	**(42.9)**	**17**	**(63.0)**	**2**	**(25.0)**	**31**	**(49.2)**
脱毛症	1	(3.6)	3	(11.1)	0	(0.0)	4	(6.3)
皮膚乾燥	1	(3.6)	2	(7.4)	1	(12.5)	4	(6.3)
湿疹	0	(0.0)	1	(3.7)	1	(12.5)	2	(3.2)
紅斑	1	(3.6)	3	(11.1)	0	(0.0)	4	(6.3)
斑	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	1	(1.6)

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

	12 - <18 Years		2 - <12 Years		<2 Years		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
皮膚および皮下組織障害	**12**	**(42.9)**	**17**	**(63.0)**	**2**	**(25.0)**	**31**	**(49.2)**
爪色素沈着	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	1	(1.6)
手掌紅斑	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	1	(1.6)
そう痒症	6	(21.4)	3	(11.1)	0	(0.0)	9	(14.3)
発疹	4	(14.3)	4	(14.8)	0	(0.0)	8	(12.7)
紅斑性皮疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	1	(1.6)
斑状皮疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	1	(1.6)
血管障害	**10**	**(35.7)**	**11**	**(40.7)**	**2**	**(25.0)**	**23**	**(36.5)**
潮紅	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	1	(1.6)
高血圧	7	(25.0)	9	(33.3)	0	(0.0)	16	(25.4)
低血圧	3	(10.7)	2	(7.4)	0	(0.0)	5	(7.9)
静脈閉塞性疾患	0	(0.0)	1	(3.7)	1	(12.5)	2	(3.2)

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

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

MedDRA version 25.1 was used in the reporting of this study.

Source: [P030V01MK8228: adam-adsl; adae]

2.7.4.2.1.1.2 副作用

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[表 2.7.4-7]。

表 2.7.4-7　副作用の発現例数（発現割合 0%超）（治療期）（APaT 集団）（030 試験）

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

	12 - <18 Years		2 - <12 Years		<2 Years		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	28		27		8		63	
with one or more adverse events	9	(32.1)	8	(29.6)	3	(37.5)	20	(31.7)
with no adverse events	19	(67.9)	19	(70.4)	5	(62.5)	43	(68.3)
心臓障害	**1**	**(3.6)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.6)**
心房細動	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
胃腸障害	**4**	**(14.3)**	**5**	**(18.5)**	**2**	**(25.0)**	**11**	**(17.5)**
悪心	1	(3.6)	1	(3.7)	0	(0.0)	2	(3.2)
嘔吐	4	(14.3)	5	(18.5)	2	(25.0)	11	(17.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	**1**	**(3.6)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.6)**
薬物相互作用	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
免疫系障害	**0**	**(0.0)**	**1**	**(3.7)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.6)**
過敏症	0	(0.0)	1	(3.7)	0	(0.0)	1	(1.6)
臨床検査	**3**	**(10.7)**	**2**	**(7.4)**	**0**	**(0.0)**	**5**	**(7.9)**
血中ビリルビン増加	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
薬物濃度治療量以下	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
薬物濃度減少	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
免疫抑制剤濃度増加	0	(0.0)	2	(7.4)	0	(0.0)	2	(3.2)
腎および尿路障害	**1**	**(3.6)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.6)**
腎機能障害	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
血管障害	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(12.5)**	**1**	**(1.6)**
潮紅	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	1	(1.6)

Every participant is counted a single time for each applicable row and column.
MedDRA version 25.1 was used in the reporting of this study.

Source: [P030V01MK8228: adam-adsl; adae]

2.7.4.2.1.2　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）。

2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象

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。重篤な副作用の詳細を[付録 2.7.6.3.1-4]に示す。

治療期終了後には、重篤な有害事象が7例に報告された。その内訳は、12歳～18歳未満で1例（再発急性リンパ性白血病、死亡）、2歳～12歳未満で3例［血栓性微小血管症（死亡）、CMV 感染（回復）、医療機器関連敗血症（回復）］、出生時～2歳未満で3例［自己免疫性溶血性貧血（回復）、再発急性リンパ性白血病（軽快）、尿路感染（回復）］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（[5.3.5.2.2: P030] Table 14.3-1、Table 14.3-5、16.2.7.1.1 項）。

2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.4.1　治験薬の投与中止に至った有害事象

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）。

2.7.4.2.1.4.2　臨床的に注目すべき事象

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。当該基準は、治験実施計画書で規定した臨床検査又は規定外検査において、AST 又は ALT が基準値上限の3倍以上の上昇かつ総ビリルビン値が基準値上限の2倍以上の上昇、かつ同時に、ALP が基準値上限の2倍未満と定義した（[5.3.5.2.1: P030V01] 12.2.3.1 項]）。

1例は治験薬投与開始前のスクリーニング期間中に当該基準に合致した臨床検査値異常であり（[5.3.5.2.1: P030V01] 16.2.8.1 項）、有害事象報告期間外のため有害事象としての報告はなかった。この所見は治験担当医師により臨床的に重要ではないと判断された。もう1例は死亡に至った有害事象（肝脾カンジダ症）に伴う臨床検査値異常であり、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、16.2.8.1 項）。

2.7.4.2.2　　個別有害事象の文章による説明

死亡、重篤な副作用、投与中止に至った有害事象及びその他の重要な有害事象の詳細は、移植後24週の治験総括報告書（[5.3.5.2.1: P030V01] 16.2.7.2 項）に示す。また、重篤な副作用の詳細は[付録 2.7.6.3.1-4]に記載する。

2.7.4.3　　臨床検査値の評価

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）。

2.7.4.4　　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

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）。

2.7.4.5　　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1　　内因性要因

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おける内因性要因の評価の詳細は[2.7.2.3.2 項]を参照のこと。

2.7.4.5.2　　外因性要因

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）に際して、外因性要因の検討（飲酒を含む）は実施していない。

2.7.4.5.3　　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。

2.7.4.5.4　　妊娠及び授乳時の使用

妊婦及び授乳中の女性被験者は本試験への登録から除外され、試験中に妊娠は報告されなかった。したがって、妊娠及び授乳時のレテルモビル使用のリスク評価に関連する新たな情報はない。

2.7.4.5.5　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）は2例に報告された（[5.3.5.2.2: P030] Table 14.3-3）。このうち1例は12歳～18歳未満であり、13日目に2回嘔吐したため数時間のうちにレテルモビルの投与を3回受けた。もう1例は2歳～12歳未満であり、7日目に、規定用量60 mg のところ調剤過誤により240 mg の静脈内投与を受けた。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ず、これらの被験者でさらなる過量投与の報告はなかった。

2.7.4.5.6　薬物乱用

レテルモビルの作用機序から、乱用の可能性は低いと考えた。

2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象

レテルモビルの作用機序から、離脱症状や反跳現象は生じないと考えた。

2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

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

2.7.4.6　市販後データ

国内外における市販後データについて、定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）（調査単位期間：2023年5月2日から2023年11月1日）を基に記載する[5.3.6.1: PBRER]。

2.7.4.6.1　全世界における市販後の使用経験

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

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

2.7.4.6.2 推定使用患者数

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

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

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

2.7.4.6.3 重篤な副作用

レテルモビルが世界で初めて承認（2017年11月1日）されてから2023年11月1日までに報告された重篤な副作用は1,459件であった。器官別大分類別の重篤な副作用の報告件数を[表 2.7.4-8]に示す。個々の副作用は PBRER に記載されている。

表 2.7.4-8 器官別大分類別の重篤な副作用一覧［世界で初めて承認（2017 年 11 月 1 日）されてから 2023 年 11 月 1 日まで］

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

器官別大分類	自発報告（世界の規制当局からの報告及び文献報告を含む）（件）	非介入製造販売後臨床試験及び他の非自発的な報告（件）	計
血管障害	4	11	15

なお、国内で同種 HSCT 患者を対象に実施された一般使用成績調査（全例調査方式）において、安全性解析対象症例821例中、15歳未満の小児5例の安全性データが収集されたが副作用の発現は認められなかった。

2.7.4.6.4 重要なリスク

当該 PBRER の調査単位期間の終了時点（2023年11月1日）での安全性検討事項の一覧を[表 2.7.4-9]に示す。PBRER での安全性検討事項は、ICH E2C（R2）及び GVP Module VII/ Annex I に係るガイダンスに基づくものであり、企業中核の医薬品リスク管理計画書（Core RMP）の安全性検討事項とは異なる。

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

表 2.7.4-9 安全性検討事項（2023 年 11 月 1 日時点）

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

2.7.4.6.5 市販後データの結論

当該 PBRER に含まれるデータを検討した結果、本薬のベネフィット・リスクバランスは引き続き良好であることが示された。今後も本薬の安全性プロファイルのモニタリングを継続する。

2.7.4.7 日本人被験者における安全性（030試験）

<u>被験者の内訳と特性</u>

030試験には、12歳～18歳未満に2例、2歳～12歳未満に3例、計5例の日本人被験者が組み入れられた[付録 2.7.4-2]。2歳～12歳未満の1例は、レテルモビルの投与を開始する前に中止したため解析には含まれなかった[付録 2.7.4-2]。

治験薬の投与を受けた4例のうち、12歳～18歳未満の1例及び2歳～12歳未満の2例、計3例が移植後14週までの治験薬投与を完了し、いずれも移植後48週までの追跡調査を含む試験期間を完了し

た[付録 2.7.4-2] [付録 2.7.4-3]。12歳～18歳未満の1例は同意撤回のため治験薬投与開始から約6週後に治験薬投与及び治験を中止した。

被験者背景は、12歳～18歳未満の2例が女性、2歳～12歳未満の2例が男性であり、2歳～12歳未満の内訳は2歳以上7歳未満が1例、7歳以上12歳未満が1例であった（[5.3.5.4.1: P030_J_list] Table 1-3）。4例全例が D+/R+であり、治験薬投与開始日（Day 1）の CMV DNA は検出されなかった。組入れ時点で使用されていた免疫抑制剤は12歳～18歳未満ではシクロスポリンとタクロリムスが各1例、2歳～12歳未満では2例ともタクロリムスであった（[5.3.5.4.1: P030_J_list] Table 1-3）。

<u>有害事象</u>

治療期には、全例で有害事象が認められた[付録 2.7.4-4] [付録 2.7.4-5]。副作用は12歳～18歳未満の1例に2件（嘔吐及び薬物相互作用）報告され[付録 2.7.4-4]（[5.3.5.4.1: P030_J_list] Table 3-4）、嘔吐は軽度、薬物相互作用（報告用語：タクロリムス薬物相互作用）は中等度であり、いずれも治験薬に対する処置なく回復した[5.3.7.2.1: P030_ae]。重篤な有害事象は、2歳～12歳未満の1例に報告された気管支炎であった（[5.3.5.4.1: P030_J_list] Table 3-5）。気管支炎は治験薬最終投与後に発現し、入院に至ったものの軽度であり、治験担当医師により治験薬との関連なしと判定された[5.3.7.2.1: P030_ae]。

日本人被験者では、治療期以降移植後48週までに追加で報告された有害事象はなかった[付録 2.7.4-4]（[5.3.5.4.1: P030_J_list] Table 3-10）。

日本人の被験者で報告された有害事象の種類や重症度は全集団の安全性プロファイルから外れるものではなく、日本人の小児 HSCT 患者で新たな安全性の懸念は認められなかった。

2.7.4.8　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。

2.7.4.9 付録

付録 2.7.4-1 被験者の内訳（治療期）（組み入れられた全被験者）（030 試験）

Disposition of Participants
(All Randomized Participants)

	12 - <18 Years		2 - <12 Years		<2 Years		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	28		29		8		65	
Participant Study Medication Disposition								
Treated	28	(100.0)	27	(93.1)	8	(100.0)	63	(96.9)
Not Treated	0	(0.0)	2	(6.9)	0	(0.0)	2	(3.1)
Completed Study Medication	17	(60.7)	20	(69.0)	6	(75.0)	43	(66.2)
Discontinued Study Medication	11	(39.3)	7	(24.1)	2	(25.0)	20	(30.8)
Adverse Event	5	(17.9)	2	(6.9)	1	(12.5)	8	(12.3)
Death	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	1	(1.5)
Lack Of Efficacy	5	(17.9)	2	(6.9)	1	(12.5)	8	(12.3)
Withdrawal By Parent/Guardian	1	(3.6)	2	(6.9)	0	(0.0)	3	(4.6)
Participant Study Disposition								
Completed Study Through Week 24	22	(78.6)	23	(79.3)	6	(75.0)	51	(78.5)
Discontinued Study Prior to Week 24	6	(21.4)	4	(13.8)	2	(25.0)	12	(18.5)
Death	3	(10.7)	1	(3.4)	0	(0.0)	4	(6.2)
Physician Decision	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	1	(1.5)
Withdrawal By Parent/Guardian	3	(10.7)	3	(10.3)	1	(12.5)	7	(10.8)
Completed Study Through Week 48	21	(75.0)	21	(72.4)	1	(12.5)	43	(66.2)
Discontinued Study Between Week 24 and Week 48	1	(3.6)	2	(6.9)	0	(0.0)	3	(4.6)
Death	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	1	(1.5)
Physician Decision	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)
Withdrawal By Parent/Guardian	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	1	(1.5)
Continuing in the Study Between Week 24 and Week 48	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(62.5)	5	(7.7)
Each participant is counted once for Participant Study Medication Disposition, Participant Study Disposition based on the latest corresponding disposition record.								

Source: [P030V01MK8228: adam-adsl]

付録 2.7.4-2 被験者の内訳（治療期）（組み入れられた日本人全被験者）（030 試験）

Disposition of Participants
(All Randomized Participants) (Japan Subgroup)

	12 - <18 Years		2 - <12 Years		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	2		3		5	
Participant Study Medication Disposition						
Treated	2	(100.0)	2	(66.7)	4	(80.0)
Not Treated	0	(0.0)	1	(33.3)	1	(20.0)
Completed Study Medication	1	(50.0)	2	(66.7)	3	(60.0)
Discontinued Study Medication	1	(50.0)	0	(0.0)	1	(20.0)
Withdrawal By Parent/Guardian	1	(50.0)	0	(0.0)	1	(20.0)
Participant Study Disposition						
Completed Study Through Week 24	1	(50.0)	2	(66.7)	3	(60.0)
Discontinued Study Prior to Week 24	1	(50.0)	0	(0.0)	1	(20.0)
Withdrawal By Parent/Guardian	1	(50.0)	0	(0.0)	1	(20.0)
Completed Study Through Week 48	1	(50.0)	2	(66.7)	3	(60.0)
Discontinued Study Between Week 24 and Week 48	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Each participant is counted once for Participant Study Medication Disposition, Participant Study Disposition based on the latest corresponding disposition record.						

Source: [P030V01MK8228: adam-adsl]

付録 2.7.4-3 被験者の内訳（移植後 48 週まで）（組み入れられた日本人全被験者）（030 試験）

Disposition of Participants
(All Enrolled Participants) (Japan Subgroup)

	12 - <18 Years		2 - <12 Years		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	2		3		5	
Participant Study Disposition Through Week 24						
Randomized but Not Treated	0	(0.0)	1	(33.3)	1	(20.0)
Completed Study Through Week 24	1	(50.0)	2	(66.7)	3	(60.0)
Discontinued Study Prior to Week 24	1	(50.0)	0	(0.0)	1	(20.0)
Withdrawal By Parent/Guardian	1	(50.0)	0	(0.0)	1	(20.0)
Participant Study Disposition Through Week 48						
Completed Study Through Week 48	1	(50.0)	2	(66.7)	3	(60.0)
Discontinued Study Between Week 24 and Week 48	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Each participant is counted once for Participant Study Disposition based on the latest corresponding disposition record.						

Source: [P030MK8228: adam-adsl]

付録 2.7.4-4 有害事象の要約（治療期）（日本人 APaT 集団）（030 試験）

Adverse Event Summary
(All Participants as Treated, Treatment Phase) (Japan Subgroup)

	12 - <18 Years		2 - <12 Years		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	2		2		4	
with one or more adverse events	2	(100.0)	2	(100.0)	4	(100.0)
with no adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
with drug-related[a] adverse events	1	(50.0)	0	(0.0)	1	(25.0)
with serious adverse events	0	(0.0)	1	(50.0)	1	(25.0)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued drug due to an adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued drug due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued drug due to a serious adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued drug due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

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

MedDRA version 25.1 was used in the reporting of this study.

Source: [P030V01MK8228: adam-adsl; adae]

付録 2.7.4-5 有害事象の発現例数（いずれかの Age Group で発現割合 0%超）
（治療期）（日本人 APaT 集団）（030 試験）

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

	12 - <18 Years		2 - <12 Years		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	2		2		4	
with one or more adverse events	2	(100.0)	2	(100.0)	4	(100.0)
with no adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血液およびリンパ系障害	**1**	**(50.0)**	**1**	**(50.0)**	**2**	**(50.0)**
播種性血管内凝固	1	(50.0)	0	(0.0)	1	(25.0)
発熱性好中球減少症	1	(50.0)	0	(0.0)	1	(25.0)
好中球減少症	0	(0.0)	1	(50.0)	1	(25.0)
血小板減少症	0	(0.0)	1	(50.0)	1	(25.0)
胃腸障害	**2**	**(100.0)**	**2**	**(100.0)**	**4**	**(100.0)**
便秘	1	(50.0)	0	(0.0)	1	(25.0)
下痢	1	(50.0)	2	(100.0)	3	(75.0)
胃潰瘍	1	(50.0)	0	(0.0)	1	(25.0)
口内炎	1	(50.0)	1	(50.0)	2	(50.0)
嘔吐	1	(50.0)	1	(50.0)	2	(50.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	**1**	**(50.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(25.0)**
薬物相互作用	1	(50.0)	0	(0.0)	1	(25.0)
肝胆道系障害	**1**	**(50.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(25.0)**
肝機能異常	1	(50.0)	0	(0.0)	1	(25.0)
免疫系障害	**2**	**(100.0)**	**2**	**(100.0)**	**4**	**(100.0)**
生着症候群	1	(50.0)	0	(0.0)	1	(25.0)
移植片対宿主病	1	(50.0)	2	(100.0)	3	(75.0)
感染症および寄生虫症	**1**	**(50.0)**	**2**	**(100.0)**	**3**	**(75.0)**
気管支炎	0	(0.0)	1	(50.0)	1	(25.0)
気管支肺アスペルギルス症	0	(0.0)	1	(50.0)	1	(25.0)
蜂巣炎	1	(50.0)	0	(0.0)	1	(25.0)
上咽頭炎	0	(0.0)	1	(50.0)	1	(25.0)
鼻炎	0	(0.0)	1	(50.0)	1	(25.0)
傷害、中毒および処置合併症	**0**	**(0.0)**	**1**	**(50.0)**	**1**	**(25.0)**

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

	12 - <18 Years		2 - <12 Years		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
傷害、中毒および処置合併症	**0**	**(0.0)**	**1**	**(50.0)**	**1**	**(25.0)**
アレルギー性輸血反応	0	(0.0)	1	(50.0)	1	(25.0)
処置後発熱	0	(0.0)	1	(50.0)	1	(25.0)
臨床検査	**0**	**(0.0)**	**1**	**(50.0)**	**1**	**(25.0)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	1	(50.0)	1	(25.0)
代謝および栄養障害	**1**	**(50.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(25.0)**
低カリウム血症	1	(50.0)	0	(0.0)	1	(25.0)
低マグネシウム血症	1	(50.0)	0	(0.0)	1	(25.0)
腎および尿路障害	**0**	**(0.0)**	**1**	**(50.0)**	**1**	**(25.0)**
腎機能障害	0	(0.0)	1	(50.0)	1	(25.0)
生殖系および乳房障害	**0**	**(0.0)**	**1**	**(50.0)**	**1**	**(25.0)**
亀頭包皮炎	0	(0.0)	1	(50.0)	1	(25.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**1**	**(50.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(25.0)**
急性呼吸窮迫症候群	1	(50.0)	0	(0.0)	1	(25.0)
呼吸困難	1	(50.0)	0	(0.0)	1	(25.0)
皮膚および皮下組織障害	**1**	**(50.0)**	**1**	**(50.0)**	**2**	**(50.0)**
皮膚炎	1	(50.0)	0	(0.0)	1	(25.0)
発疹	0	(0.0)	1	(50.0)	1	(25.0)

Every participant is counted a single time for each applicable row and column.
MedDRA version 25.1 was used in the reporting of this study.

Source: [P030V01MK8228: adam-adsl; adae]

2.7.5　参考文献

参考文献は、[1.12 項]の「5.4参考文献」に示した。