目次

表一覧
付録一覧
略号及び用語の定義
2.7.6　個々の試験のまとめ
2.7.6.1　臨床試験一覧表
2.7.6.2　個々の臨床薬理試験のまとめ
2.7.6.2.1　非日本人健康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種類の相対的バイオアベイラビリティを評価した試験（031試験）［評価資料］
2.7.6.2.1.1　試験方法
2.7.6.2.1.2　被験者の内訳及び背景
2.7.6.2.1.3　薬物動態の結果
2.7.6.2.1.4　嗜好性（Palatability）の評価
2.7.6.2.1.5　安全性の結果
2.7.6.2.1.6　結論
2.7.6.3　個々の臨床試験のまとめ
2.7.6.3.1　後期第Ⅱ相試験（030試験）［評価資料］
2.7.6.3.1.1　はじめに
2.7.6.3.1.2　試験方法の概要
2.7.6.3.1.3　被験者の内訳及びベースライン特性
2.7.6.3.1.4　薬物動態の結果
2.7.6.3.1.5　有効性の結果
2.7.6.3.1.6　安全性の結果
2.7.6.3.1.7　結論
2.7.6.3.1.8　付録

表一覧

表 2.7.6.1-1　臨床試験一覧表
表 2.7.6.2.1-1　治験薬の内容（031試験）
表 2.7.6.2.1-2　被験者の内訳（031試験）
表 2.7.6.2.1-3　被験者の背景（031試験）
表 2.7.6.2.1-4　健康成人被験者にレテルモビル 240 mg を空腹時に単回経口投与した際の 錠剤と顆粒剤処方 A 又は顆粒剤処方 B の血漿中薬物動態パラメータの比較（031試験）
表 2.7.6.2.1-5　健康成人被験者にレテルモビル240 mg を顆粒剤処方 A でアップルソース又はバニラプリンとともに単回経口投与した際と 空腹時に単独で単回経口投与した際の血漿中薬物動態パラメータの比較（031試験）
表 2.7.6.2.1-6　健康成人被験者にレテルモビル240 mg を顆粒剤処方 B でアップルソース又はバニラプリンとともに単回経口投与した際と 空腹時に単独で単回経口投与した際の血漿中薬物動態パラメータの比較（031試験）
表 2.7.6.2.1-7　健康成人被験者にレテルモビルの錠剤、顆粒剤処方 A 及び顆粒剤処方 B を 空腹時又は食物とともに単回投与した際の器官別大分類ごとの有害事象発現例数（%）（031試験）
表 2.7.6.2.1-8　健康成人被験者にレテルモビルの錠剤、顆粒剤処方 A 及び顆粒剤処方 B を 空腹時又は食物とともに単回投与した際の器官別大分類ごとの副作用発現例数（%）（031試験）
表 2.7.6.3.1-1　レテルモビルの用量（030試験）
表 2.7.6.3.1-2　有害事象の要約（治療期）（APaT 集団）（030試験）

付録一覧

付録 2.7.6.3.1-1 有害事象の要約（移植後48週まで）（APaT 集団）（030試験）
付録 2.7.6.3.1-2 有害事象の発現例数（発現割合0%超）（移植後48週まで）（APaT 集団）（030試験）
付録 2.7.6.3.1-3 副作用の発現例数（発現割合0%超）（移植後48週まで）（APaT 集団）（030試験）
付録 2.7.6.3.1-4 重篤な副作用の叙述（030試験、2例）

略号及び用語の定義

略号	定義	
APaT	All Participants as Treated	－
AUC	Area under the concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
BMI	Body mass index	体格指数
Ceoi	Concentration at the end of infusion	静脈内投与終了時の濃度
CI	Confidence interval	信頼区間
Ctrough	Lowest concentration prior to next dose	トラフ濃度
AUC0-24	Area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours	投与後0から24時間までの濃度－時間曲線下面積
AUC0-inf	Area under the concentration-time curve from 0 to infinity	投与後0時間から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積
AUC0-last	Area under the concentration-time curve from 0 to time of last quantifiable concentration	投与後0時間から最終測定可能時点までの濃度－時間曲線下面積
CL/F	Apparent clearance	見かけのクリアランス
Cmax	Maximum concentration	最高濃度
CMV	Human cytomegalovirus	ヒトサイトメガロウイルス
COVID-19	Coronavirus disease caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2	－
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
G	Gastric	胃瘻
HPCD	Hydroxypropyl-β-cyclodextrin	ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン
HSCT	Hematopoietic stem cell transplant	造血幹細胞移植
NC=F	Non-Completer=Failure	非完了例＝無効例
NG	Nasogastric	経鼻
R+	CMV-seropositive recipient	CMV抗体陽性レシピエント
Tmax	Time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
t1/2	Half-life	半減期
Vd/F	Apparent volume of distribution	見かけの分布容積

2.7.6　個々の試験のまとめ

2.7.6.1　　臨床試験一覧表

表 2.7.6.1-1　臨床試験一覧表

試験の相（資料の取扱い）	試験番号（国内／海外）	試験の目的	対象	試験デザイン	用量（投与方法、投与経路）	投与期間	症例数（組入れ例数）	試験報告書の添付場所	試験の進行状況／報告書の種類
第I相（評価資料）	031試験（海外）	健康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種類の相対的バイオアベイラビリティを評価する	18歳以上55歳以下の非日本人健康成人女性被験者	非盲検、無作為化、4期、7処置、クロスオーバー（第1期～第3期）、単回投与	第1、2及び3期（クロスオーバー）：レテルモビル240 mgを錠剤（240 mg錠を1錠）、顆粒剤処方A（120 mg入り2[redacted]から取り出した顆粒）又は顆粒剤処方B（120 mg入り2[redacted]から取り出した顆粒）のいずれかの製剤で空腹時に単回経口投与 第4期：レテルモビル240 mgを顆粒剤処方A（120 mg入り2[redacted]から取り出した顆粒）又は顆粒剤処方B（120 mg入り2[redacted]から取り出した顆粒）のいずれかの製剤で食物（バニラプリン又はアップルソース）とともに単回経口投与	単回	24（第4期は6例／処置）	[5.3.1.2.1: P031MK8228]	完了／最終報告書
後期第II相（評価資料）	030試験（国内／海外）	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CMV感染及び感染症の発症抑制を目的として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	18歳未満の同種HSCT患者	単群、多施設共同、非盲検	レテルモビルを年齢、体重、シクロスポリンの併用の有無及び投与経路に基づく用量[表 2.7.6.3.1-1]で、1日1回、経口又は静脈内投与	移植後28日以内に投与を開始し、移植後14週まで	計65（日本人：5） 12歳～18歳未満：28 2歳～12歳未満：29 出生時～2歳未満：8	[5.3.5.2.1: P030V01] [5.3.5.2.2: P030]	完了／最終報告書

2.7.6.2 個々の臨床薬理試験のまとめ

2.7.6.2.1 非日本人健康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種類の相対的バイオアベイラビリティを評価した試験（031試験）[評価資料]

治験総括報告書[5.3.1.2.1: P031MK8228]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.1.1 試験方法

治験実施計画書標題／番号

健康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種類の相対的バイオアベイラビリティを評価した試験／031試験

治験責任医師／実施医療機関

治験実施医療機関として、カナダ、1施設

公表文献

該当なし

治験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発の相

第Ⅰ相

目的

主要目的：

1) レテルモビルの顆粒剤処方Aと成人用市販製剤の錠剤の絶食下でのバイオアベイラビリティ及び薬物動態プロファイルを比較し、評価する。
2) レテルモビルの顆粒剤処方Bと成人用市販製剤の錠剤の絶食下でのバイオアベイラビリティ及び薬物動態プロファイルを比較し、評価する。
3) レテルモビルの顆粒剤処方Aをアップルソース又はバニラプリンとともに投与した際と空腹時に単独投与した際のバイオアベイラビリティ及び薬物動態プロファイルを比較し、検討する。

4) レテルモビルの顆粒剤処方 B をアップルソース又はバニラプリンとともに投与した際と空腹時に単独投与した際のバイオアベイラビリティ及び薬物動態プロファイルを比較し、検討する。

副次目的：

1) レテルモビルの2種類の顆粒剤（処方 A 及び処方 B）の安全性及び忍容性を評価する。

探索的目的：

1) レテルモビルの2種類の顆粒剤（処方 A 及び処方 B）の味覚プロファイル［嗜好性（Palatability)］を評価する。

推定

1) 顆粒剤処方 A を投与した際のレテルモビルの AUC0-inf 及び Cmax の幾何平均比（顆粒剤処方 A／成人用市販製剤）を推定する。
2) 顆粒剤処方 B を投与した際のレテルモビルの AUC0-inf 及び Cmax の幾何平均比（顆粒剤処方 B／成人用市販製剤）を推定する。
3) アップルソース又はバニラプリンとともに顆粒剤処方 A を投与した際のレテルモビルの AUC0-inf 及び Cmax の、空腹時単独投与に対する幾何平均比（アップルソースとともに投与／空腹時単独投与及びバニラプリンとともに投与／空腹時単独投与）を推定する。
4) アップルソース又はバニラプリンとともに顆粒剤処方 B を投与した際のレテルモビルの AUC0-inf 及び Cmax の、空腹時単独投与に対する幾何平均比（アップルソースとともに投与／空腹時単独投与及びバニラプリンとともに投与／空腹時単独投与）を推定する。

試験デザイン

本試験は、24例（計画例数）の健康成人女性被験者を対象とした非盲検、無作為化、4期、7処置、クロスオーバー、単回投与試験であった。第1期から第3期の各投与期に、無作為化された投与順序で、処置 A、B 又は C のいずれかを単回投与した。処置 A ではレテルモビルの成人用市販製剤（錠剤）、処置 B ではレテルモビルの顆粒剤処方 A（[redacted]顆粒）、処置 C ではレテルモビルの顆粒剤処方 B（[redacted]顆粒）を空腹時に単独で単回投与した。第4期に、処置 W、X、Y 又は Z のいずれかの処置を無作為に単回投与した。処置 W 及び X では、レテルモビルの顆粒剤処方 A をそれぞれバニラプリン及びアップルソースとともに単回投与した。処置 Y 及び Z では、レテルモビルの顆粒剤処方 B をそれぞれバニラプリン及びアップルソースとともに単回投与した。各投与期の投与の間は7日以上間隔を空けた。

投与期間

単回

用法・用量

第1、2及び3期に、レテルモビル240 mg を成人用市販製剤（錠剤、240 mg 錠を1錠）、顆粒剤処方 A（120 mg 入り2[redacted]から取り出した顆粒）又は顆粒剤処方 B（120 mg 入り2[redacted]から取り出した顆粒）のいずれかの製剤で空腹時に単回経口投与した。また、第4期にレテルモビル240 mg を顆粒剤処方 A（120 mg 入り2[redacted]から取り出した顆粒）又は顆粒剤処方 B（120 mg 入り2[redacted]から取り出した顆粒）のいずれかの製剤で食物（バニラプリン又はアップルソース）とともに単回経口投与した。治験薬の内容を、[表 2.7.6.2.1-1]に示す。

表 2.7.6.2.1-1 治験薬の内容（031 試験）

治験薬	処置	治験薬の内容
治験薬1 （成人用市販製剤）	処置 A（単独）	レテルモビル　240 mg 錠（1錠）
治験薬2 （顆粒剤処方 A）	処置 B（単独） 処置 W（バニラプリン） 処置 X（アップルソース）	レテルモビル　120 mg 顆粒（[redacted]顆粒†）（2[redacted]）
治験薬3 （顆粒剤処方 B）	処置 C（単独） 処置 Y（バニラプリン） 処置 Z（アップルソース）	レテルモビル　120 mg 顆粒（[redacted]顆粒‡）（2[redacted]）
†　[redacted]顆粒 ‡　[redacted]顆粒		

診断／選択基準

スクリーニング時に BMI が19.0 kg/m^{2}以上30.0 kg/m^{2}未満で、18歳以上55歳以下の健康な女性

評価基準

【薬物動態】

空腹時に単独で又は食物（バニラプリン又はアップルソース）とともにレテルモビルを単回経口投与し、血漿中薬物濃度測定用検体を投与前及び投与後72時間までの規定した時点で採取した。レテルモビルの血漿中薬物動態パラメータ（AUC0-last、AUC0-inf、Cmax、Tmax、t1/2、CL/F 及び Vd/F）を算出した。

【安全性】

バイタルサイン、身体所見及び臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）により、

安全性及び忍容性を評価した。有害事象は治験期間を通して収集した。

統計手法

【薬物動態】

各被験者の AUC0-inf 及び Cmax の値を自然対数変換し、処置を固定効果とする線形混合効果モデルを用いて評価した。SAS PROC MIXED の REPEATED ステートメントにて、無構造型の分散共分散行列を用いて、処置間の不等分散を許容し、同一被験者内における処置の測定値間の相関をモデル化した。固定効果の検定の際に分母を構成する統計量の自由度の計算には、Kenward & Roger による方法を用いた（DDFM=KR）。

レテルモビルの自然対数尺度上の AUC0-inf 及び Cmax の平均値の差（空腹時の顆粒剤処方 A 又は顆粒剤処方 B－錠剤）及びその両側90%信頼区間を上記の線形混合効果モデルから計算した。AUC0-inf 及び Cmax の真の幾何平均比（空腹時の小児用顆粒剤［顆粒剤処方 A 又は顆粒剤処方 B］／錠剤）の90%信頼区間はこれらの信頼区間を逆変換することにより得られた。レテルモビルの AUC0-inf 及び Cmax の処置ごとの幾何平均（GM）の95%信頼区間を上記の線形混合効果モデルから計算した。2種類の小児用顆粒剤についての摂食時と空腹時の比較（例えば、顆粒剤処方 A をアップルソースとともに投与時 VS 空腹時、及びバニラプリンとともに投与時 VS 空腹時、並びに顆粒剤処方 B をアップルソースとともに投与時 VS 空腹時、及びバニラプリンとともに投与時 VS 空腹時）に関して、上記の線形混合効果モデルを用いて AUC0-inf 及び Cmax の真の幾何平均比の両側90%信頼区間を計算した。各薬物動態パラメータの個々の値を処置ごとに表示し、モデルに基づかない要約統計量を計算した。

【安全性】

全ての有害事象を処置ごとに集計した。身体所見、臨床検査及びバイタルサインを規定した時点で評価した。

2.7.6.2.1.2　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、[表 2.7.6.2.1-2]及び[表 2.7.6.2.1-3]に示す。

表 2.7.6.2.1-2 被験者の内訳（031 試験）

内訳	被験者数（%）							
	処置 A N = 24	処置 B N = 24	処置 C N = 24	処置 W N = 6	処置 X N = 6	処置 Y N = 6	処置 Z N = 6	合計 N = 24
投与	24 (100%)	24 (100%)	24 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	24 (100%)
試験を完了	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	24 (100%)
試験中の中止	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
ASaT 評価例数	24 (100%)	24 (100%)	24 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	24 (100%)
PP 評価例数	24 (100%)	23 (95.8%)[a]	24 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	24 (100%)
嗜好性評価例数	N/A	N/A	N/A	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	24 (100%)

ASaT = All subjects as treated; N = Number of subjects randomized; N/A = Not applicable; PP = Per-protocol.
[a] 1例が有害事象のため第1期から除外されたが、第2、3及び4期には参加した。

処置 A：レテルモビル240 mg 錠剤
処置 B：レテルモビル240 mg 顆粒剤処方 A（120 mg 入り2[redacted]）
処置 C：レテルモビル240 mg 顆粒剤処方 B（120 mg 入り2[redacted]）
処置 W：レテルモビル240 mg 顆粒剤処方 A（120 mg 入り2[redacted]）をバニラプリンとともに投与
処置 X：レテルモビル240 mg 顆粒剤処方 A（120 mg 入り2[redacted]）をアップルソースとともに投与
処置 Y：レテルモビル240 mg 顆粒剤処方 B（120 mg 入り2[redacted]）をバニラプリンとともに投与
処置 Z：レテルモビル240 mg 顆粒剤処方 B（120 mg 入り2[redacted]）をアップルソースとともに投与

Source: [5.3.1.2.1: P031MK8228]

表 2.7.6.2.1-3 被験者の背景（031 試験）

背景因子		ASaT、PP 及び嗜好性評価症例 N = 24
年齢（歳）	平均±SD	39 ± 11
	中央値	39
	範囲	20 - 55
年齢群［例数（%）］	<18	0 (0%)
	18 - 55	24 (100%)
	>55	0 (0%)
BMI（kg/m²）	平均±SD	25.1 ± 2.8
	中央値	25.2
	範囲	19.6 - 29.7
体重（kg）	平均±SD	67.6 ± 9.0
	中央値	67.1
	範囲	53.1 - 85.6
性別［例数（%）］	女性	24 (100%)
人種［例数（%）］	アジア人	3 (12.5%)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	7 (29.2%)
	多民族（白人／アジア人）	1 (4.2%)
	白人	13 (54.2%)
民族［例数（%）］	ヒスパニック系又はラテン系	2 (8.3%)
	ヒスパニック系又はラテン系以外	22 (91.7%)

ASaT = All subjects as treated; BMI = Body mass index; PP = Per-protocol; SD = Standard deviation.

ASaT：1回以上治験薬を投与された被験者を ASaT 集団に含めた。
PP：基礎となる科学モデルに従って処置の効果を示す可能性が高いデータとなるよう、治験実施計画書を遵守した被験者を PP 集団に含めた。
Palatability：味覚評価調査票を完了した被験者を嗜好性評価症例に含めた。

Source: [5.3.1.2.1: P031MK8228]

2.7.6.2.1.3 薬物動態の結果

本試験では、レテルモビルを投与した被験者24例から得られた血漿中薬物濃度データを薬物動

態解析に含めた。健康成人被験者にレテルモビル240 mg を空腹時に単回経口投与した際の、錠剤と顆粒剤処方 A 又は顆粒剤処方 B の血漿中薬物動態パラメータの比較を[表 2.7.6.2.1-4]に示す。錠剤と顆粒剤処方 A 又は顆粒剤処方 B の AUC0-inf 及び Cmax は類似していた。

また、健康成人被験者にレテルモビル240 mg を顆粒剤処方 A 又は顆粒剤処方 B で空腹時にアップルソース又はバニラプリンとともに単回経口投与した際と、単独で単回経口投与した際の血漿中薬物動態パラメータの比較を[表 2.7.6.2.1-5]及び[表 2.7.6.2.1-6]に示す。レテルモビル240 mg を顆粒剤処方 A 又は顆粒剤処方 B でアップルソース又はバニラプリンとともに単回経口投与した際の AUC0-inf 及び Cmax は、空腹時に単独で単回経口投与した際と比べて、10%～42%高かった。

表 2.7.6.2.1-4 健康成人被験者にレテルモビル 240 mg を空腹時に単回経口投与した際の錠剤と顆粒剤処方 A 又は顆粒剤処方 B の血漿中薬物動態パラメータの比較（031 試験）

	レテルモビル錠剤			レテルモビル顆粒剤処方 A			レテルモビル顆粒剤処方 B		
薬物動態パラメータ	N	GM	95% CI	N††	GM	95% CI	N	GM	95% CI
AUC0-inf (hr·ng/mL)†	24	43300	(36600 , 51100)	23	43500	(37300 , 50600)	24	41800	(34100 , 51300)
AUC0-last (hr·ng/mL)*	24	42500	(41.1)	23	42000	(37.4)	24	41100	(50.8)
Cmax (ng/mL)†	24	7940	(6930 , 9090)	23	8350	(7410 , 9410)	24	7490	(6320 , 8870)
Tmax (hr)#	24	2.00	(1.00 , 4.00)	23	1.50	(1.00 , 3.50)	24	2.00	(1.00 , 4.00)
t1/2 (hr)*	24	12.48	(42.6)	23	12.76	(36.6)	24	12.16	(37.3)
CL/F (L/hr)*	24	5.54	(41.1)	23	5.63	(37.1)	24	5.74	(50.6)
Vd/F (L)*	24	99.8	(65.1)	23	104	(57.8)	24	101	(63.0)

	レテルモビル顆粒剤処方 A／錠剤			レテルモビル顆粒剤処方 B／錠剤		
薬物動態パラメータ	GMR	90% CI for GMR	Intra-Sbj % CV‡	GMR	90% CI for GMR	Intra-Sbj % CV‡
AUC0-inf†	1.00	(0.95 , 1.06)	10.7	0.97	(0.90 , 1.03)	13.6
Cmax†	1.05	(0.97 , 1.14)	16.2	0.94	(0.86 , 1.04)	19.8

GM = Geometric mean; CI = Confidence interval; GMR = Least-squares Geometric Mean Ratio between treatments; t1/2 = Apparent terminal elimination half-life.

† 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を逆変換。

‡ Pseudo 被験者内%CV = 100*sqrt[($\sigma_A^2 + \sigma_B^2$ - 2*$\rho\sigma_A\sigma_B$)/2]又は100*sqrt[($\sigma_A^2 + \sigma_C^2$ - 2*$\rho\sigma_A\sigma_C$)/2]。σ_A^2、σ_B^2及び σ_C^2は各処置に対する対数尺度上の分散の推定値であり、ρは相関係数のパラメータである。それぞれ線形混合効果モデルから計算した。

中央値及び範囲（最小，最大）

* 幾何平均及び幾何平均に基づく%CV。%CV = 100*sqrt(exp(s^2)-1)。s^2は自然対数変換後の被験者間変動。

†† 1例が有害事象のため第1期から除外されたが、第2、3及び4期には参加した。

処置 A：レテルモビル240 mg 錠剤
処置 B：レテルモビル240 mg 顆粒剤処方 A（120 mg 入り2[redacted]）
処置 C：レテルモビル240 mg 顆粒剤処方 B（120 mg 入り2[redacted]）

Source: [5.3.1.2.1: P031MK8228]

表 2.7.6.2.1-5 健康成人被験者にレテルモビル 240 mg を顆粒剤処方 A でアップルソース又はバニラプリンとともに単回経口投与した際と空腹時に単独で単回経口投与した際の血漿中薬物動態パラメータの比較（031 試験）

	レテルモビル顆粒剤処方 A 単独投与			レテルモビル顆粒剤処方 A をバニラプリンとともに投与			レテルモビル顆粒剤処方 A をアップルソースとともに投与		
薬物動態パラメータ	N††	GM	95% CI	N	GM	95% CI	N	GM	95% CI
AUC0-inf (hr·ng/mL)†	23	43500	(37300 , 50600)	6	49000	(42200 , 57000)	6	52000	(38300 , 70600)
AUC0-last (hr·ng/mL)*	23	42000	(37.4)	6	42400	(45.5)	6	46300	(35.5)
Cmax (ng/mL)†	23	8350	(7410 , 9410)	6	10500	(9080 , 12100)	6	11100	(8270 , 15000)
Tmax (hr)#	23	1.50	(1.00 , 3.50)	6	1.00	(1.00 , 2.00)	6	1.78	(1.50 , 3.00)
t1/2 (hr)*	23	12.76	(36.6)	6	12.58	(17.4)	6	10.69	(54.7)
CL/F (L/hr)*	23	5.63	(37.1)	6	5.59	(45.4)	6	5.09	(34.8)
Vd/F (L)*	23	104	(57.8)	6	102	(54.6)	6	78.6	(72.6)

	レテルモビル顆粒剤処方 A をバニラプリンとともに投与／レテルモビル顆粒剤処方 A を単独投与			レテルモビル顆粒剤処方 A をアップルソースとともに投与／レテルモビル顆粒剤処方 A を単独投与		
薬物動態パラメータ	GMR	90% CI for GMR	Intra-Sbj % CV‡	GMR	90% CI for GMR	Intra-Sbj % CV‡
AUC0-inf†	1.13	(1.04 , 1.22)	9.9	1.20	(1.00 , 1.43)	18.5
Cmax†	1.25	(1.13 , 1.39)	13.8	1.33	(1.09 , 1.63)	18.3

GM = Geometric mean; CI = Confidence interval; GMR = Least-squares Geometric Mean Ratio between treatments; t1/2 = Apparent terminal elimination half-life.

† 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を逆変換。

‡ Pseudo 被験者内%CV = 100*sqrt[($\sigma_B^2 + \sigma_W^2 - 2*\rho\sigma_B\sigma_W$)/2]又は100*sqrt[($\sigma_B^2 + \sigma_X^2 - 2*\rho\sigma_B\sigma_X$)/2]。$\sigma_B^2$、$\sigma_W^2$ 及び σ_X^2は各処置に対する対数尺度上の分散の推定値であり、ρ は相関係数のパラメータである。それぞれ線形混合効果モデルから計算した。

中央値及び範囲（最小，最大）

* 幾何平均及び幾何平均に基づく%CV。%CV = 100*sqrt(exp(s^2)-1)。s^2は自然対数変換後の被験者間変動。

†† 1例が有害事象のため第1期から除外されたが、第2、3及び4期には参加した。

処置 B：レテルモビル240 mg 顆粒剤処方 A（120 mg 入り2[redacted]）
処置 W：レテルモビル240 mg 顆粒剤処方 A（120 mg 入り2[redacted]）をバニラプリンとともに投与
処置 X：レテルモビル240 mg 顆粒剤処方 A（120 mg 入り2[redacted]）をアップルソースとともに投与

Source: [5.3.1.2.1: P031MK8228]

表 2.7.6.2.1-6 健康成人被験者にレテルモビル 240 mg を顆粒剤処方 B でアップルソース又はバニラプリンとともに単回経口投与した際と空腹時に単独で単回経口投与した際の血漿中薬物動態パラメータの比較（031 試験）

	レテルモビル顆粒剤処方 B 単独投与			レテルモビル顆粒剤処方 B をバニラプリンとともに投与			レテルモビル顆粒剤処方 B をアップルソースとともに投与		
薬物動態パラメータ	N	GM	95% CI	N	GM	95% CI	N	GM	95% CI
AUC0-inf (hr·ng/mL)†	24	41800	(34100 , 51300)	6	48100	(40300 , 57500)	6	46200	(37100 , 57400)
AUC0-last (hr·ng/mL)*	24	41100	(50.8)	6	57300	(34.0)	6	46000	(36.4)
Cmax (ng/mL)†	24	7490	(6320 , 8870)	6	10600	(9410 , 12100)	6	8610	(7480 , 9910)
Tmax (hr)#	24	2.00	(1.00 , 4.00)	6	1.00	(1.00 , 2.00)	6	1.50	(1.00 , 2.00)
t1/2 (hr)*	24	12.16	(37.3)	6	14.77	(48.0)	6	14.88	(51.3)
CL/F (L/hr)*	24	5.74	(50.6)	6	4.12	(32.7)	6	5.07	(38.0)
Vd/F (L)*	24	101	(63.0)	6	87.7	(76.2)	6	109	(59.0)

	レテルモビル顆粒剤処方 B をバニラプリンとともに投与／レテルモビル顆粒剤処方 B を単独投与			レテルモビル顆粒剤処方 B をアップルソースとともに投与／レテルモビル顆粒剤処方 B を単独投与		
薬物動態パラメータ	GMR	90% CI for GMR	Intra-Sbj % CV‡	GMR	90% CI for GMR	Intra-Sbj % CV‡
AUC0-inf†	1.15	(1.04 , 1.28)	14.8	1.10	(0.99 , 1.23)	13.2
Cmax†	1.42	(1.26 , 1.61)	21.3	1.15	(1.01 , 1.31)	20.4

GM = Geometric mean; CI = Confidence interval; GMR = Least-squares Geometric Mean Ratio between treatments; t1/2 = Apparent terminal elimination half-life.

† 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を逆変換。

‡ Pseudo 被験者内%CV = 100*sqrt[($\sigma_C^2 + \sigma_Y^2 - 2*\rho\sigma_C\sigma_Y$)/2]又は100*sqrt[($\sigma_C^2 + \sigma_Z^2 - 2*\rho\sigma_C\sigma_Z$)/2]。$\sigma_C^2$、$\sigma_Y^2$及び σ_Z^2は各処置に対する対数尺度上の分散の推定値であり、ρは相関係数のパラメータである。それぞれ線形混合効果モデルから計算した。

中央値及び範囲（最小，最大）

* 幾何平均及び幾何平均に基づく%CV。%CV = 100*sqrt(exp(s^2)-1)。s^2は自然対数変換後の被験者間変動。

処置 C：レテルモビル240 mg 顆粒剤処方 B（120 mg 入り2[redacted]）
処置 Y：レテルモビル240 mg 顆粒剤処方 B（120 mg 入り2[redacted]）をバニラプリンとともに投与
処置 Z：レテルモビル240 mg 顆粒剤処方 B（120 mg 入り2[redacted]）をアップルソースとともに投与

Source: [5.3.1.2.1: P031MK8228]

C Confidential

2.7.6.2.1.4 嗜好性（Palatability）の評価

顆粒剤処方 A 及び顆粒剤処方 B の嗜好性（Palatability）の評価を行った。詳細は、治験総括報告書[5.3.1.2.1: P031MK8228]に示す。顆粒剤処方 A 及び顆粒剤処方 B は、いずれも良好な嗜好性を示した。顆粒剤処方 A は顆粒剤処方 B と比較してわずかに評価が高かったが、いずれの製剤も水分及び脂肪量の異なる2種類の軟らかい市販食品（アップルソース又はバニラプリン）とともに投与した際に、味に関して不耐容とは考えられなかった。そのため、いずれの製剤も、味のマスキングという観点から、小児試験で使用するのに適切と考えられた。

2.7.6.2.1.5 安全性の結果

本試験では、治験薬を投与した全被験者24例を安全性解析対象集団に含めた。健康成人被験者にレテルモビルの錠剤、顆粒剤処方 A 及び顆粒剤処方 B を空腹時又は食物とともに単回投与した際、忍容性は良好で概して安全であった。重篤な有害事象、妊娠及び死亡はなく、有害事象により中止した被験者もいなかった。レテルモビル投与後、24例中8例で21件の有害事象が報告され、このうち9件が副作用であった。全ての有害事象は一過性で、薬剤による処置なく回復し、軽度と判定された。最もよくみられた有害事象は頻脈（3例、いずれも因果関係なし）であった。3例で報告された頻脈を除き、臨床検査、バイタルサイン又は心電図に臨床的に意味のある一貫した変化はなかった。健康成人被験者にレテルモビルの錠剤、顆粒剤処方 A 及び顆粒剤処方 B を空腹時又は食物とともに単回投与した際の器官別大分類ごとの有害事象発現例数（%）及び副作用発現例数（%）を[表 2.7.6.2.1-7]及び[表 2.7.6.2.1-8]に示す。

表 2.7.6.2.1-7 健康成人被験者にレテルモビルの錠剤、顆粒剤処方 A 及び顆粒剤処方 B を空腹時又は食物とともに単回投与した際の器官別大分類ごとの有害事象発現例数（%）
（031 試験）

器官別大分類 基本語	処置ごとの有害事象が報告された被験者数 N(%)							
	処置 A N = 24	処置 B N = 24	処置 C N = 24	処置 W N = 6	処置 X N = 6	処置 Y N = 6	処置 Z N = 6	合計 N = 24
1件以上有害事象を発現した被験者	4 (16.7%)	6 (25.0%)	3 (12.5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (16.7%)	8 (33.3%)
有害事象を発現しなかった被験者	20 (83.3%)	18 (75%)	21 (87.5%)	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	5 (83.3%)	16 (66.7%)
心臓障害	1 (4.2%)	2 (8.3%)	2 (8.3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (16.7%)	3 (12.5%)
頻脈	1 (4.2%)	2 (8.3%)	2 (8.3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (16.7%)	3 (12.5%)
胃腸障害	1 (4.2%)	2 (8.3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (8.3%)
悪心	1 (4.2%)	2 (8.3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (8.3%)
嘔吐	0 (0%)	1 (4.2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4.2%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (4.2%)	1 (4.2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4.2%)
血管穿刺部位反応	1 (4.2%)	1 (4.2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4.2%)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0%)	1 (4.2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4.2%)
節足動物咬傷	0 (0%)	1 (4.2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4.2%)
神経系障害	0 (0%)	2 (8.3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (8.3%)
頭痛	0 (0%)	2 (8.3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (8.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0%)	1 (4.2%)	1 (4.2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (8.3%)
鼻閉	0 (0%)	0 (0%)	1 (4.2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4.2%)
咽喉刺激感	0 (0%)	1 (4.2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4.2%)
皮膚および皮下組織障害	1 (4.2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4.2%)
皮膚乾燥	1 (4.2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4.2%)
紅斑	1 (4.2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4.2%)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.

処置 A：レテルモビル240 mg 錠剤
処置 B：レテルモビル240 mg 顆粒剤処方 A（120 mg 入り2[redacted]）
処置 C：レテルモビル240 mg 顆粒剤処方 B（120 mg 入り2[redacted]）
処置 W：レテルモビル240 mg 顆粒剤処方 A（120 mg 入り2[redacted]）をバニラプリンとともに投与
処置 X：レテルモビル240 mg 顆粒剤処方 A（120 mg 入り2[redacted]）をアップルソースとともに投与
処置 Y：レテルモビル240 mg 顆粒剤処方 B（120 mg 入り2[redacted]）をバニラプリンとともに投与
処置 Z：レテルモビル240 mg 顆粒剤処方 B（120 mg 入り2[redacted]）をアップルソースとともに投与

同一被験者が2件以上の有害事象を発現した場合、同一分類内であれば1件とした。同じ被験者が異なる分類で集計される場合がある。
有害事象用語は MedDRA Version 20.1を用いた。

Source: [5.3.1.2.1: P031MK8228]

表 2.7.6.2.1-8 健康成人被験者にレテルモビルの錠剤、顆粒剤処方 A 及び顆粒剤処方 B を空腹時又は食物とともに単回投与した際の器官別大分類ごとの副作用発現例数（%）
（031 試験）

器官別大分類 基本語	処置ごとの副作用が報告された被験者数 N(%) 処置 A N = 24	処置 B N = 24	処置 C N = 24	処置 W N = 6	処置 X N = 6	処置 Y N = 6	処置 Z N = 6	合計 N = 24
1件以上副作用を発現した被験者	1 (4.2%)	4 (16.7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (16.7%)
副作用を発現しなかった被験者	23 (95.8%)	20 (83.3%)	24 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	20 (83.3%)
胃腸障害	1 (4.2%)	2 (8.3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (8.3%)
悪心	1 (4.2%)	2 (8.3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (8.3%)
嘔吐	0 (0%)	1 (4.2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4.2%)
神経系障害	0 (0%)	2 (8.3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (8.3%)
頭痛	0 (0%)	2 (8.3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (8.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0%)	1 (4.2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4.2%)
咽喉刺激感	0 (0%)	1 (4.2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4.2%)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.

処置 A：レテルモビル240 mg 錠剤
処置 B：レテルモビル240 mg 顆粒剤処方 A（120 mg 入り2[redacted]）
処置 C：レテルモビル 240 mg 顆粒剤処方 B（120 mg 入り2[redacted]）
処置 W：レテルモビル240 mg 顆粒剤処方 A（120 mg 入り2[redacted]）をバニラプリンとともに投与
処置 X：レテルモビル240 mg 顆粒剤処方 A（120 mg 入り2[redacted]）をアップルソースとともに投与
処置 Y：レテルモビル240 mg 顆粒剤処方 B（120 mg 入り2[redacted]）をバニラプリンとともに投与
処置 Z：レテルモビル240 mg 顆粒剤処方 B（120 mg 入り2[redacted]）をアップルソースとともに投与

同一被験者が2件以上の副作用を発現した場合、同一分類内であれば1件とした。同じ被験者が異なる分類で集計される場合がある。
副作用用語は MedDRA Version 20.1を用いた。

Source: [5.3.1.2.1: P031MK8228]

2.7.6.2.1.6 結論

<u>薬物動態</u>

1) 空腹時にレテルモビルの顆粒剤処方 A 及び顆粒剤処方 B を投与した際の AUC0-inf 及び Cmax は、錠剤を投与した際と類似していた。
2) 顆粒剤処方 A をバニラプリンとともに投与した際の AUC0-inf 及び Cmax は、単独で投与した際と比較して高かった（それぞれ13%及び25%）。
3) 顆粒剤処方 A をアップルソースとともに投与した際の AUC0-inf 及び Cmax は、単独で投与した際と比較して高かった（それぞれ20%及び33%）。
4) 顆粒剤処方 B をバニラプリンとともに投与した際の AUC0-inf 及び Cmax は、単独で投与した際と比較して高かった（それぞれ15%及び42%）。
5) 顆粒剤処方 B をアップルソースとともに投与した際の AUC0-inf 及び Cmax は、単独で投与した際と比較して高かった（それぞれ10%及び15%）。

安全性

本試験の7処置で、健康成人被験者の忍容性は良好であった。

嗜好性（Palatability）

顆粒剤処方 A 及び顆粒剤処方 B のいずれの製剤も、味のマスキングという観点から、小児試験で使用するのに適切と考えられた。

2.7.6.3　個々の臨床試験のまとめ

2.7.6.3.1　後期第 II 相試験（030試験）［評価資料］

2.7.6.3.1.1　はじめに

030試験では、データカットオフ時点（2023年3月14日）において主たる評価である移植後24週までのレテルモビルの薬物動態、有効性及び安全性の結果を治験総括報告書[5.3.5.2.1: P030V01]にまとめ、試験終了時である移植後48週までの安全性の追跡結果は、治験総括報告書[5.3.5.2.2: P030]に要約した。以下の試験結果の項では、該当する評価時点の結果の概要を[5.3.5.2.1: P030V01]又は[5.3.5.2.2: P030]の解析結果に基づき示した。

2.7.6.3.1.2　試験方法の概要

治験実施計画書標題／試験番号

CMV 感染及び感染症のリスクのある18歳未満の小児同種造血幹細胞移植（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後期第Ⅱ相、単群、非盲検試験／030試験

実施医療機関

多施設共同（日本を含む計11ヵ国、計28施設）

治験期間

2019年8月8日（第1症例の初回来院日）～2023年8月25日（最終症例の最終来院日）

開発の相

後期第Ⅱ相

投与期間及び後観察期間

投与期間：移植後28日以内に投与を開始し、移植後14週まで

フォローアップ期：移植後14～48週

目的及び評価項目

同種 HSCT を受け、CMV 感染及び感染症のリスクのある出生時から18歳未満の小児被験者を対象に以下を評価した。

目的	評価項目
主要	
各 Age Group の小児被験者におけるレテルモビルの薬物動態を評価する。	AUC0-24、Cmax（経口剤を投与された被験者）、Ceoi（注射剤を投与された被験者）及び Ctrough
副次	
有害事象がみられた被験者の割合に基づき、移植後48週までのレテルモビルの安全性及び忍容性を評価する。	有害事象 治験薬投与中止に至った有害事象
移植後14週（約100日）及び24週（約6ヵ月）までの臨床的に意味のある CMV 感染の予防におけるレテルモビルの有効性を評価する。	臨床的に意味のある CMV 感染（CMV 血症の確認に基づく先制治療の開始又は CMV 感染症の発症）
レテルモビル経口顆粒剤の嗜好性及び許容性を評価する。	嗜好性評価尺度のスコア

<u>試験デザイン</u>

030試験は、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、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試験では、3つの Age Group（Age Group 1：12歳～18歳未満、Age Group 2：2歳～12歳未満、Age Group 3：出生時～2歳未満）に被験者を組み入れた。組入れは12歳～18歳未満より開始し、順次年齢が低い Age Group に移行した。12歳～18歳未満及び2歳～12歳未満については、最初の6例（Panel A）の薬物動態の評価を実施し、用量を確定又は変更してから、残りの被験者を組み入れた（Panel B）。出生時～2歳未満では、最初の3例の薬物動態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。

移植後28日以内にレテルモビル（経口剤又は注射剤）の投与を開始し、移植後14週（約100日）まで継続した。12歳～18歳未満及び2歳～12歳未満の Panel A の全被験者は、Day 1～Day 7はシクロスポリン非併用下でレテルモビルの経口剤（錠剤又は顆粒剤）が投与され、薬物動態評価用の頻回採血を実施された。12歳～18歳未満及び2歳～12歳未満の Panel B 及び出生時～2歳未満の被験者は、シクロスポリン併用又は非併用でレテルモビル（経口剤又は注射剤）が投与された。経口剤投与時の頻回採血を行った被験者を除き、レテルモビルを5日以上連続で静脈内投与された被験者は、レテルモビルの注射剤連続投与5日目に薬物動態評価用の頻回採血が実施された。出生時～2歳未満では、使用する製剤（経口剤又は注射剤）にかかわらず、全ての被験者で頻回採血を実施した。CMV 血症の観察は、移植後24週（約6ヵ月）まで行った。治験薬の最終投与後28日まで被験者に発現した全ての有害事象を収集した。それ以降は移植後48週まで、重篤な副作用及び死亡に至った重篤な有害事象のみを収集することとした。

本試験の一部は COVID-19パンデミック時に実施された。治験依頼者は、パンデミック中においても試験の実施、モニタリング及び監督について標準作業手順書を遵守し、リスクに基づくアプローチを用いて試験実施に対する影響を評価し、リスクを緩和した。

用法及び用量

レテルモビルを年齢、体重、シクロスポリンの併用の有無及び投与経路に基づく用量[表2.7.6.3.1-1]で1日1回投与した。

レテルモビルの製剤は、錠剤（240 mg）、顆粒剤（120、30、10 mg）又は注射剤（1バイアルあたり20 mg/mL）が利用可能であったが、投与は経口剤（錠剤又は顆粒剤）で開始することが望ましいとした。また、12歳～18歳未満には錠剤を投与することが望ましいが、錠剤の嚥下を嫌がる又は嚥下できない被験者には顆粒剤の使用を許容することとした。注射剤は、嚥下不能又は経口剤の吸収を妨げる可能性のある状態（例：嘔吐、下痢、吸収不良状態）にのみ使用可能であり、静脈内投与の期間は原則4週間以内とした。被験者が嚥下可能になった場合又は静脈内投与を必要とする状態が解消した場合は、速やかに（次回の投与時に）静脈内投与から経口投与に切り替えることとした。

顆粒剤は、軟らかい食品に混ぜて、又はGチューブ／NGチューブを介して投与した。

表 2.7.6.3.1-1 レテルモビルの用量（030 試験）

Age Group	年齢	体重範囲（kg）	レテルモビル経口剤（錠剤・顆粒剤）の用量（mg）	シクロスポリン併用時のレテルモビル経口剤（錠剤・顆粒剤）の用量（mg）	レテルモビル注射剤の用量（mg）	シクロスポリン併用時のレテルモビル注射剤の用量（mg）
1	12歳～18歳未満	全て	480	240	480	240
2	2歳～12歳未満	30 kg以上	480	240	240[a]	240[b]
		18 kg以上30 kg未満	240	120	120[a]	120[b]
		10 kg以上18 kg未満	120	60	60[a]	60[b]
3（最初の3例）	出生時～2歳未満	10 kg以上15 kg以下	120	60	60[a]	60[b]
		7.5 kg以上10 kg未満	80	40	40[a]	40[b]
		5.0 kg以上7.5 kg未満	40	20	20[a]	20[b]
		2.5 kg以上5.0 kg未満	20	10	10[a]	10[b]
3（残りの5例）	出生時～2歳未満	10 kg以上15 kg以下	120	60	60[a]	60[b]
		7.5 kg以上10 kg未満	120[c]	60[c]	60[c]	60[b, c]
		5.0 kg以上7.5 kg未満	60[c]	40[c]	40[c]	40[b, c]
		2.5 kg以上5.0 kg未満	40[c]	20[c]	20[c]	20[b, c]

a. Age Group 2及びAge Group 3での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、レテルモビルの静脈内投与時の用量は経口投与時の半量とする。
b. レテルモビル注射剤をシクロスポリンと併用する際に、さらに減量する必要はない。
c. Age Group 3の最初の3例の薬物動態の評価を受けて、以後の組入れでは体重が10 kg未満の被験者での用量を増量した。

主な選択基準

出生時から18歳未満の男性及び女性の初回同種 HSCT 患者で、CMV 感染及び感染症のリスクがあり、組入れ前5日以内に採取した検体で CMV DNA が検出されなかった被験者を適格とした。

被験者数（計画時及び解析時）

組入れ予定被験者数は60例であり、12歳～18歳未満に28例、2歳～12歳未満に29例、出生時～2歳未満に8例の計65例が組み入れられた。このうち2歳～12歳未満の2例は投与を受けず、全ての解析から除外された。

統計計画及び解析

【薬物動態】

薬物動態解析の対象集団は、治験実施計画書に適合した対象（PP）集団とした。PP 集団は、測定可能な薬物動態評価用の検体が1つ以上あり、治験実施計画書に記載された薬物動態評価の要件を満たす、全ての被験者から構成された。ノンコンパートメント薬物動態解析には、薬物動態評価用の頻回採血が行われ、薬物動態評価用の頻回採血日に薬物動態評価用検体を全て採取した被験者から構成された PP 集団の部分集団（36例）を用いた。薬物動態パラメータ（AUC0-24、経口剤投与時の Cmax、注射剤投与時の Ceoi、Ctrough）を Age Group 及び用量別に要約し、幾何平均及び幾何平均に基づく変動係数（%）を算出した。注射剤を投与された出生時～2歳未満の被験者では、定常状態の HPCD の薬物動態を検討するために血漿中 HPCD 濃度を評価し、被験者ごとの HPCD 濃度を報告した。

【有効性】

有効性の主要解析対象集団は FAS とした。FAS は、治験薬を1回以上投与され、Day 1に CMV DNA が検出されなかった全ての被験者から構成された。有効性解析では、移植後14週及び24週までに臨床的に意味のある CMV 感染がみられた被験者の割合を推定し、Clopper-Pearson 法を用いて95%信頼区間を算出した。主要な欠測データの取扱い方法は非完了例＝無効例（NC=F）法とし、臨床的に意味のある CMV 感染がみられた被験者及び本試験を早期中止した又は評価時点での有効性に関する測定値が欠測の被験者は無効例とみなした。

【安全性】

安全性の解析対象集団は APaT 集団とした。APaT 集団は、治験薬を1回以上投与された全ての被験者から構成された。安全性及び忍容性については、有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図などの関連する全ての評価項目を評価した。安全性評価項目の95%信頼区間は Clopper-Pearson 法を用いて計算した。安全性の主要解析では、治験薬最終投与後28日までの安全性データを要約した。また、移植後48週までの有害事象も要約した。

2.7.6.3.1.3　被験者の内訳及びベースライン特性

2.7.6.3.1.3.1　被験者の内訳

- 12歳～18歳未満：組み入れた28例のうち、28例が治験薬の投与を受け、17例が治験薬投与を完了、11例が治験薬投与を中止、21例が試験を完了、7例が試験を中止した。
- 2歳～12歳未満：組み入れた29例のうち、27例が治験薬の投与を受け、20例が治験薬投与を完了、7例が治験薬投与を中止、21例が試験を完了、6例が試験を中止した。
- 出生時～2歳未満：組み入れた8例のうち、8例が治験薬の投与を受け、6例が治験薬投与を完了、2例が治験薬投与を中止、6例が試験を完了、2例が試験を中止した。

2.7.6.3.1.3.2　人口統計学的特性及びベースライン特性

- 年齢の中央値（範囲）：12歳～18歳未満：13.5歳（12～17歳）、2歳～12歳未満：7.0歳（2～11歳）、出生時～2歳未満：0.7歳（0～1歳）
- 性別：男性44例（69.8%）、女性19例（30.2%）
- 民族性：非ヒスパニック／非ラテン系41例（65.1%）、ヒスパニック／ラテン系14例（22.2%）、報告なし5例（7.9%）、不明3例（4.8%）
- 人種：白人44例（69.8%）、アジア人9例（14.3%）、Multiple 7例（11.1%）、黒人／アフリカ系アメリカ人3例（4.8%）
- CMV 抗体陽性のレシピエント（R+）は、63例中56例（88.9%）であった。7例（11.1%）は、治験薬投与開始日（Day 1）に CMV DNA が検出された。
- HSCT 実施の主な理由：急性骨髄性白血病11例（17.5%）、再生不良性貧血6例（9.5%）

2.7.6.3.1.3.3　解析対象集団

PP 集団：61例
FAS：56例
APaT 集団：63例

2.7.6.3.1.4　薬物動態の結果

小児同種 HSCT 患者に対してレテルモビルを移植後28日以内に開始し、移植後14週（約100日）まで投与した際の薬物動態を以下に要約する。

- 12歳～18歳未満及び2歳～12歳未満の被験者では、レテルモビルの曝露量は、概して成人の基準曝露量と同程度であった。したがって、12歳～18歳未満及び2歳～12歳未満の被験者では用量調節の必要はなかった。
- 出生時～2歳未満の被験者では、最初の3例におけるレテルモビルの曝露量（シクロスポリンを併用した際のレテルモビル投与後）は、目標曝露量の中央値を下回る傾向がみられた。このため、出生時～2歳未満では体重10 kg 未満でのレテルモビルの用量を増量し残りの5

例を組み入れた。これらの被験者のレテルモビルの曝露量は、成人の基準曝露量と同程度であった。

2.7.6.3.1.5 有効性の結果

小児同種 HSCT 患者に対してレテルモビルを移植後28日以内に開始し、移植後14週（約100日）まで投与した際の有効性の結果（FAS、NC=F 法）を以下に要約する。

- 移植後14週以内に11例（19.6%）の被験者で臨床的に意味のある CMV 感染がみられた。
- 移植後24週以内に14例（25.0%）の被験者で臨床的に意味のある CMV 感染がみられた。
- 移植後14週及び24週以内に臨床的に意味のある CMV 感染がみられた被験者の割合は3つの Age Group でおおむね同程度であった。

2.7.6.3.1.6 安全性の結果

小児同種 HSCT 患者に対してレテルモビルを移植後28日以内に開始し、移植後14週（約100日）まで投与した際の安全性の結果を以下に要約し、治療期（治験薬最終投与後28日まで）及び移植後48週までの有害事象の要約をそれぞれ[表 2.7.6.3.1-2]及び[付録 2.7.6.3.1-1]に、移植後48週までの発現割合0%超の有害事象及び副作用をそれぞれ[付録 2.7.6.3.1-2]及び[付録 2.7.6.3.1-3]に、重篤な副作用の叙述を[付録 2.7.6.3.1-4]に示す。

<u>治療期</u>

- 治験薬の投与を受けた63例全例に有害事象が認められた。全体として、有害事象のプロファイルは3つの Age Group で同様であった。
- 主な有害事象（上位6つ）は、嘔吐（58.7%）、発熱（42.9%）、下痢（38.1%）、移植片対宿主病（38.1%）、腹痛（28.6%）、及び悪心（28.6%）であった。
- 主な副作用は、器官別大分類が胃腸障害の事象（17.5%、基本語：嘔吐及び悪心）であった。
- 死亡に至った有害事象が4例報告された。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。移植後48週までに、さらに2例の死亡に至った有害事象が報告されたが、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。
- 重篤な有害事象は35例（55.6%）で報告された。主な重篤な有害事象（上位2つ）は、発熱（7.9%）及び移植片対宿主病（4.8%）であった。重篤な有害事象のうち2例の事象（心房細動及び血中ビリルビン増加、各1例）が、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。
- 治験薬の投与中止に至った有害事象は8例で報告された。そのうち2例の事象（心房細動及び薬物濃度治療量以下、各1例）が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。
- 治験実施計画書に注目すべき事象として規定した潜在的薬物性肝障害の基準に合致する臨床検査値が2例に認められた。1例は、治験薬投与前のスクリーニング期間中に基準に合致

した。もう1例は、死亡に至った重篤な有害事象（肝脾カンジダ症）として報告されたが、治験担当医師により治験薬との関連なしと判定された。

移植後48週まで

- 移植後48週までの全体的な安全性プロファイルは、移植後24週までに観察された安全性プロファイルと概して一貫しており、データカットオフ（2023年3月14日）以降に新たな安全性の懸念は確認されなかった。

表 2.7.6.3.1-2 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

2.7.6.3.1.7　結論

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 患者に対してレテルモビルを移植後28日以内に開始し、移植後14週（約100日）まで投与した結果、以下の結論が得られた。

<u>薬物動態</u>

- 本試験で使用した用量で小児同種 HSCT 患者にレテルモビルを投与した結果、レテルモビルの曝露量は概して成人 HSCT 患者の基準曝露量の範囲内であった。

<u>有効性</u>

- 臨床的に意味のある CMV 感染がみられた被験者の割合は、移植後14週以内が19.6%、移植後24週以内が25.0%といずれも低かった。

<u>安全性</u>

- レテルモビルの忍容性は概して良好であった。

2.7.6.3.1.8　付録

付録 2.7.6.3.1-1　有害事象の要約（移植後 48 週まで）（APaT 集団）（030 試験）

Within Group Analysis of Adverse Event Summary
(All Participants as Treated, Through Week 48 Post-Transplant)

	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	13	(46.4)	(27.5, 66.1)	18	(66.7)	(46.0, 83.5)	7	(87.5)	(47.3, 99.7)	38	(60.3)	(47.2, 72.4)
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	4	(14.3)	(4.0, 32.7)	2	(7.4)	(0.9, 24.3)	0	(0.0)	(0.0, 36.9)	6	(9.5)	(3.6, 19.6)
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: [P030MK8228: adam-adsl; adae]

C Confidential

付録 2.7.6.3.1-2　有害事象の発現例数（発現割合 0%超）（移植後 48 週まで）（APaT 集団）（030 試験）

Participants With Adverse Events
(Incidence > 0% in One or More Age Groups)
(All Participants as Treated, Through Week 48 Post-Transplant)

	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)**	**2**	**(25.0)**	**25**	**(39.7)**
貧血	1	(3.6)	7	(25.9)	0	(0.0)	8	(12.7)
自己免疫性溶血性貧血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	1	(1.6)
播種性血管内凝固	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
発熱性好中球減少症	3	(10.7)	4	(14.8)	0	(0.0)	7	(11.1)
溶血	1	(3.6)	1	(3.7)	0	(0.0)	2	(3.2)
低フィブリノゲン血症	0	(0.0)	1	(3.7)	0	(0.0)	1	(1.6)
白血球増加症	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
白血球減少症	2	(7.1)	2	(7.4)	0	(0.0)	4	(6.3)
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)
好中球増加症	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
正球性貧血	0	(0.0)	1	(3.7)	0	(0.0)	1	(1.6)
血小板減少症	5	(17.9)	9	(33.3)	0	(0.0)	14	(22.2)
血栓性微小血管症	0	(0.0)	1	(3.7)	0	(0.0)	1	(1.6)
心臓障害	**7**	**(25.0)**	**4**	**(14.8)**	**0**	**(0.0)**	**11**	**(17.5)**
心房細動	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
徐脈	0	(0.0)	1	(3.7)	0	(0.0)	1	(1.6)
心拡大	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
心毒性	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
頻脈	4	(14.3)	3	(11.1)	0	(0.0)	7	(11.1)
中毒性心筋症	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
先天性、家族性および遺伝性障害	**0**	**(0.0)**	**2**	**(7.4)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(3.2)**
キメリズム	0	(0.0)	1	(3.7)	0	(0.0)	1	(1.6)
包茎	0	(0.0)	1	(3.7)	0	(0.0)	1	(1.6)
耳および迷路障害	**0**	**(0.0)**	**1**	**(3.7)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.6)**
耳痛	0	(0.0)	1	(3.7)	0	(0.0)	1	(1.6)
内分泌障害	**1**	**(3.6)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(25.0)**	**3**	**(4.8)**

Participants With Adverse Events
(Incidence > 0% in One or More Age Groups)
(All Participants as Treated, Through Week 48 Post-Transplant)

	12 - <18 Years		2 - <12 Years		<2 Years		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
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	**6**	**(21.4)**	**3**	**(11.1)**	**0**	**(0.0)**	**9**	**(14.3)**
結膜出血	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
ドライアイ	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
眼瞼紅斑	0	(0.0)	1	(3.7)	0	(0.0)	1	(1.6)
眼刺激	2	(7.1)	1	(3.7)	0	(0.0)	3	(4.8)
眼痛	0	(0.0)	1	(3.7)	0	(0.0)	1	(1.6)
眼充血	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
視神経乳頭浮腫	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
眼窩周囲浮腫	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
霧視	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
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)
上腹部痛	2	(7.1)	2	(7.4)	0	(0.0)	4	(6.3)
肛門紅斑	0	(0.0)	1	(3.7)	0	(0.0)	1	(1.6)
裂肛	2	(7.1)	1	(3.7)	0	(0.0)	3	(4.8)
肛門失禁	0	(0.0)	1	(3.7)	0	(0.0)	1	(1.6)
肛門の炎症	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
肛門直腸不快感	0	(0.0)	1	(3.7)	0	(0.0)	1	(1.6)
アフタ性潰瘍	0	(0.0)	1	(3.7)	0	(0.0)	1	(1.6)
腹水	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
口唇のひび割れ	0	(0.0)	1	(3.7)	0	(0.0)	1	(1.6)
慢性胃炎	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
大腸炎	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
便秘	4	(14.3)	3	(11.1)	0	(0.0)	7	(11.1)
下痢	12	(42.9)	13	(48.1)	1	(12.5)	26	(41.3)
血性下痢	0	(0.0)	2	(7.4)	0	(0.0)	2	(3.2)
口内乾燥	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
嚥下障害	1	(3.6)	1	(3.7)	0	(0.0)	2	(3.2)
腸炎	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
胃潰瘍	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
胃炎	1	(3.6)	1	(3.7)	0	(0.0)	2	(3.2)

Participants With Adverse Events
(Incidence > 0% in One or More Age Groups)
(All Participants as Treated, Through Week 48 Post-Transplant)

	12 - <18 Years		2 - <12 Years		<2 Years		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
胃腸障害	**27**	**(96.4)**	**27**	**(100.0)**	**5**	**(62.5)**	**59**	**(93.7)**
胃腸障害	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
胃腸の炎症	1	(3.6)	3	(11.1)	0	(0.0)	4	(6.3)
胃食道逆流性疾患	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
吐血	0	(0.0)	1	(3.7)	0	(0.0)	1	(1.6)
血便排泄	1	(3.6)	2	(7.4)	0	(0.0)	3	(4.8)
口唇乾燥	0	(0.0)	1	(3.7)	0	(0.0)	1	(1.6)
口唇出血	0	(0.0)	1	(3.7)	0	(0.0)	1	(1.6)
口唇腫脹	0	(0.0)	1	(3.7)	0	(0.0)	1	(1.6)
下部消化管出血	0	(0.0)	1	(3.7)	0	(0.0)	1	(1.6)
口腔内出血	0	(0.0)	1	(3.7)	0	(0.0)	1	(1.6)
悪心	12	(42.9)	7	(25.9)	0	(0.0)	19	(30.2)
好中球減少性大腸炎	0	(0.0)	1	(3.7)	0	(0.0)	1	(1.6)
嚥下痛	0	(0.0)	1	(3.7)	0	(0.0)	1	(1.6)
食道炎	0	(0.0)	3	(11.1)	0	(0.0)	3	(4.8)
口腔内痛	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
直腸出血	0	(0.0)	1	(3.7)	0	(0.0)	1	(1.6)
口内炎	8	(28.6)	9	(33.3)	0	(0.0)	17	(27.0)
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	**17**	**(60.7)**	**18**	**(66.7)**	**4**	**(50.0)**	**39**	**(61.9)**
無力症	1	(3.6)	3	(11.1)	0	(0.0)	4	(6.3)
カテーテル留置部位紅斑	0	(0.0)	2	(7.4)	0	(0.0)	2	(3.2)
カテーテル留置部位疼痛	0	(0.0)	1	(3.7)	0	(0.0)	1	(1.6)
カテーテル留置部位発疹	0	(0.0)	1	(3.7)	0	(0.0)	1	(1.6)
胸痛	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
悪寒	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)
顔面浮腫	0	(0.0)	2	(7.4)	0	(0.0)	2	(3.2)
疲労	3	(10.7)	2	(7.4)	0	(0.0)	5	(7.9)
全身性浮腫	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
疾患	0	(0.0)	1	(3.7)	0	(0.0)	1	(1.6)
注射部位反応	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
倦怠感	0	(0.0)	1	(3.7)	0	(0.0)	1	(1.6)
粘膜の炎症	0	(0.0)	4	(14.8)	1	(12.5)	5	(7.9)
多臓器機能不全症候群	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)

Participants With Adverse Events
(Incidence > 0% in One or More Age Groups)
(All Participants as Treated, Through Week 48 Post-Transplant)

	12 - <18 Years		2 - <12 Years		<2 Years		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
一般・全身障害および投与部位の状態	**17**	**(60.7)**	**18**	**(66.7)**	**4**	**(50.0)**	**39**	**(61.9)**
非心臓性胸痛	0	(0.0)	1	(3.7)	0	(0.0)	1	(1.6)
浮腫	0	(0.0)	1	(3.7)	0	(0.0)	1	(1.6)
末梢性浮腫	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
末梢腫脹	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
発熱	12	(42.9)	13	(48.1)	4	(50.0)	29	(46.0)
腫脹	0	(0.0)	1	(3.7)	0	(0.0)	1	(1.6)
全身性炎症反応症候群	0	(0.0)	1	(3.7)	0	(0.0)	1	(1.6)
肝胆道系障害	**5**	**(17.9)**	**3**	**(11.1)**	**0**	**(0.0)**	**8**	**(12.7)**
胆嚢炎	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
胆汁うっ滞	0	(0.0)	1	(3.7)	0	(0.0)	1	(1.6)
肝機能異常	1	(3.6)	1	(3.7)	0	(0.0)	2	(3.2)
肝腫大	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
高ビリルビン血症	2	(7.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.2)
高トランスアミナーゼ血症	1	(3.6)	1	(3.7)	0	(0.0)	2	(3.2)
免疫系障害	**15**	**(53.6)**	**13**	**(48.1)**	**5**	**(62.5)**	**33**	**(52.4)**
急性移植片対宿主病	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	1	(1.6)
急性皮膚移植片対宿主病	0	(0.0)	1	(3.7)	0	(0.0)	1	(1.6)
薬物過敏症	1	(3.6)	3	(11.1)	0	(0.0)	4	(6.3)
生着症候群	2	(7.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.2)
移植片対宿主病	10	(35.7)	11	(40.7)	4	(50.0)	25	(39.7)
消化管移植片対宿主病	0	(0.0)	1	(3.7)	0	(0.0)	1	(1.6)
皮膚移植片対宿主病	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	1	(1.6)
血球貪食性リンパ組織球症	0	(0.0)	2	(7.4)	0	(0.0)	2	(3.2)
過敏症	0	(0.0)	1	(3.7)	0	(0.0)	1	(1.6)
低γグロブリン血症	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
移植拒絶反応	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
感染症および寄生虫症	**21**	**(75.0)**	**21**	**(77.8)**	**5**	**(62.5)**	**47**	**(74.6)**
アデノウイルス感染	2	(7.1)	2	(7.4)	0	(0.0)	4	(6.3)
アメーバ赤痢	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
真菌性肛門感染	0	(0.0)	1	(3.7)	0	(0.0)	1	(1.6)

Participants With Adverse Events
(Incidence > 0% in One or More Age Groups)
(All Participants as Treated, Through Week 48 Post-Transplant)

	12 - <18 Years		2 - <12 Years		<2 Years		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	**21**	**(75.0)**	**21**	**(77.8)**	**5**	**(62.5)**	**47**	**(74.6)**
肛門直腸蜂巣炎	0	(0.0)	1	(3.7)	0	(0.0)	1	(1.6)
ＢＫウイルス感染	3	(10.7)	1	(3.7)	0	(0.0)	4	(6.3)
菌血症	3	(10.7)	2	(7.4)	1	(12.5)	6	(9.5)
細菌感染	0	(0.0)	1	(3.7)	0	(0.0)	1	(1.6)
細菌性敗血症	0	(0.0)	1	(3.7)	0	(0.0)	1	(1.6)
バクテリアルトランスロケーション	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
細気管支炎	0	(0.0)	1	(3.7)	0	(0.0)	1	(1.6)
気管支炎	0	(0.0)	1	(3.7)	0	(0.0)	1	(1.6)
細菌性気管支炎	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
気管支肺アスペルギルス症	0	(0.0)	2	(7.4)	0	(0.0)	2	(3.2)
カンピロバクター胃腸炎	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
カンジダ感染	2	(7.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.2)
カテーテル留置部位感染	0	(0.0)	1	(3.7)	0	(0.0)	1	(1.6)
蜂巣炎	1	(3.6)	1	(3.7)	0	(0.0)	2	(3.2)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1	(3.6)	1	(3.7)	0	(0.0)	2	(3.2)
膀胱炎	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
ウイルス性膀胱炎	0	(0.0)	2	(7.4)	0	(0.0)	2	(3.2)
サイトメガロウイルス感染	2	(7.1)	1	(3.7)	0	(0.0)	3	(4.8)
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)
サイトメガロウイルス血症	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
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)
医療機器関連敗血症	0	(0.0)	1	(3.7)	0	(0.0)	1	(1.6)
腸球菌性菌血症	0	(0.0)	1	(3.7)	0	(0.0)	1	(1.6)
感染性小腸結腸炎	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
エンテロウイルス感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	1	(1.6)
エプスタイン・バーウイルス感染	1	(3.6)	1	(3.7)	0	(0.0)	2	(3.2)
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)
大腸菌性菌血症	0	(0.0)	1	(3.7)	0	(0.0)	1	(1.6)
大腸菌感染	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
熱性感染症	1	(3.6)	0	(0.0)	1	(12.5)	2	(3.2)
毛包炎	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
真菌感染	0	(0.0)	1	(3.7)	0	(0.0)	1	(1.6)
皮膚真菌感染	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
胃腸炎	0	(0.0)	1	(3.7)	0	(0.0)	1	(1.6)
大腸菌性胃腸炎	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)

Participants With Adverse Events
(Incidence > 0% in One or More Age Groups)
(All Participants as Treated, Through Week 48 Post-Transplant)

	12 - <18 Years		2 - <12 Years		<2 Years		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	**21**	**(75.0)**	**21**	**(77.8)**	**5**	**(62.5)**	**47**	**(74.6)**
クロストリジウム菌性胃腸炎	0	(0.0)	1	(3.7)	0	(0.0)	1	(1.6)
ノロウイルス性胃腸炎	0	(0.0)	1	(3.7)	0	(0.0)	1	(1.6)
歯肉炎	0	(0.0)	1	(3.7)	0	(0.0)	1	(1.6)
肝脾カンジダ症	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
単純ヘルペス	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
ヒトヘルペスウイルス６感染	1	(3.6)	1	(3.7)	0	(0.0)	2	(3.2)
インフルエンザ	0	(0.0)	1	(3.7)	0	(0.0)	1	(1.6)
クレブシエラ性菌血症	2	(7.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.2)
メタニューモウイルス感染	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
鼓膜炎	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
上咽頭炎	1	(3.6)	2	(7.4)	1	(12.5)	4	(6.3)
口腔ヘルペス	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
中耳炎	0	(0.0)	1	(3.7)	0	(0.0)	1	(1.6)
パラインフルエンザウイルス感染	1	(3.6)	1	(3.7)	0	(0.0)	2	(3.2)
爪囲炎	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
咽頭炎	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
肺炎	0	(0.0)	2	(7.4)	0	(0.0)	2	(3.2)
ポリオーマウイルス血症	0	(0.0)	2	(7.4)	0	(0.0)	2	(3.2)
シュードモナス性敗血症	0	(0.0)	1	(3.7)	0	(0.0)	1	(1.6)
シュードモナス感染	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
ＲＳウイルス感染	0	(0.0)	1	(3.7)	0	(0.0)	1	(1.6)
ウイルス性気道感染	0	(0.0)	1	(3.7)	0	(0.0)	1	(1.6)
鼻炎	2	(7.1)	2	(7.4)	1	(12.5)	5	(7.9)
ライノウイルス感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	1	(1.6)
敗血症	2	(7.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.2)
敗血症性ショック	0	(0.0)	1	(3.7)	0	(0.0)	1	(1.6)
皮膚感染	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
ブドウ球菌性菌血症	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
レンサ球菌性菌血症	0	(0.0)	1	(3.7)	0	(0.0)	1	(1.6)
レンサ球菌感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	1	(1.6)
白癬感染	0	(0.0)	1	(3.7)	0	(0.0)	1	(1.6)
歯膿瘍	0	(0.0)	1	(3.7)	0	(0.0)	1	(1.6)
尿路感染	1	(3.6)	0	(0.0)	1	(12.5)	2	(3.2)
ウイルス血症	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
ウイルス性上気道感染	0	(0.0)	1	(3.7)	0	(0.0)	1	(1.6)
ウイルス尿	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)

Participants With Adverse Events
(Incidence > 0% in One or More Age Groups)
(All Participants as Treated, Through Week 48 Post-Transplant)

	12 - <18 Years		2 - <12 Years		<2 Years		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	**21**	**(75.0)**	**21**	**(77.8)**	**5**	**(62.5)**	**47**	**(74.6)**
創部膿瘍	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
傷害、中毒および処置合併症	**7**	**(25.0)**	**8**	**(29.6)**	**1**	**(12.5)**	**16**	**(25.4)**
偶発的過量投与	1	(3.6)	1	(3.7)	0	(0.0)	2	(3.2)
アレルギー性輸血反応	0	(0.0)	2	(7.4)	0	(0.0)	2	(3.2)
アナフィラキシー性輸血反応	0	(0.0)	1	(3.7)	0	(0.0)	1	(1.6)
動物咬傷	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
挫傷	0	(0.0)	1	(3.7)	1	(12.5)	2	(3.2)
血液幹細胞移植生着不全	0	(0.0)	1	(3.7)	0	(0.0)	1	(1.6)
転倒	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
上腕骨骨折	0	(0.0)	1	(3.7)	0	(0.0)	1	(1.6)
口腔内損傷	0	(0.0)	1	(3.7)	0	(0.0)	1	(1.6)
処置後発熱	0	(0.0)	1	(3.7)	0	(0.0)	1	(1.6)
処置による疼痛	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
皮膚擦過傷	0	(0.0)	1	(3.7)	0	(0.0)	1	(1.6)
軟部組織損傷	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
輸血反応	2	(7.1)	1	(3.7)	0	(0.0)	3	(4.8)
移植不全	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
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)
アスペルギルス検査陽性	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
ＢＫポリオーマウイルス検査陽性	2	(7.1)	2	(7.4)	0	(0.0)	4	(6.3)
血中アルカリホスファターゼ減少	0	(0.0)	1	(3.7)	0	(0.0)	1	(1.6)
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)
血中ビリルビン増加	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
血中クレアチニン増加	1	(3.6)	2	(7.4)	0	(0.0)	3	(4.8)
血中ブドウ糖増加	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
血中免疫グロブリンＧ減少	0	(0.0)	1	(3.7)	0	(0.0)	1	(1.6)
血中乳酸脱水素酵素増加	1	(3.6)	1	(3.7)	0	(0.0)	2	(3.2)
血圧上昇	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
収縮期血圧上昇	0	(0.0)	1	(3.7)	0	(0.0)	1	(1.6)
血中尿酸増加	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
Ｃ－反応性蛋白増加	0	(0.0)	1	(3.7)	0	(0.0)	1	(1.6)

Participants With Adverse Events
(Incidence > 0% in One or More Age Groups)
(All Participants as Treated, Through Week 48 Post-Transplant)

	12 - <18 Years		2 - <12 Years		<2 Years		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
臨床検査	**13**	**(46.4)**	**13**	**(48.1)**	**2**	**(25.0)**	**28**	**(44.4)**
サイトメガロウイルス検査陽性	2	(7.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.2)
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)
薬物濃度増加	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
心電図ＱＴ延長	0	(0.0)	1	(3.7)	0	(0.0)	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)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(3.6)	2	(7.4)	0	(0.0)	3	(4.8)
ヘモグロビン減少	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
単純ヘルペス検査陽性	0	(0.0)	1	(3.7)	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)
国際標準比増加	1	(3.6)	1	(3.7)	0	(0.0)	2	(3.2)
肝機能検査値上昇	0	(0.0)	1	(3.7)	0	(0.0)	1	(1.6)
好中球数減少	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
酸素飽和度低下	2	(7.1)	1	(3.7)	0	(0.0)	3	(4.8)
血小板数減少	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
プロトロンビン時間延長	0	(0.0)	1	(3.7)	0	(0.0)	1	(1.6)
ブドウ球菌検査陽性	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
体重減少	2	(7.1)	2	(7.4)	0	(0.0)	4	(6.3)
体重増加	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
代謝および栄養障害	**13**	**(46.4)**	**14**	**(51.9)**	**4**	**(50.0)**	**31**	**(49.2)**
食欲減退	3	(10.7)	8	(29.6)	0	(0.0)	11	(17.5)
水分摂取量減少	0	(0.0)	1	(3.7)	0	(0.0)	1	(1.6)
食物拒否	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
高コレステロール血症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	1	(1.6)
高血糖	1	(3.6)	1	(3.7)	0	(0.0)	2	(3.2)
高カリウム血症	1	(3.6)	1	(3.7)	0	(0.0)	2	(3.2)
高リン血症	0	(0.0)	1	(3.7)	0	(0.0)	1	(1.6)
高トリグリセリド血症	1	(3.6)	2	(7.4)	0	(0.0)	3	(4.8)
血液量増加症	2	(7.1)	1	(3.7)	0	(0.0)	3	(4.8)
低アルブミン血症	3	(10.7)	5	(18.5)	0	(0.0)	8	(12.7)
低カルシウム血症	1	(3.6)	1	(3.7)	0	(0.0)	2	(3.2)
低カリウム血症	5	(17.9)	4	(14.8)	1	(12.5)	10	(15.9)
低マグネシウム血症	4	(14.3)	3	(11.1)	1	(12.5)	8	(12.7)
低ナトリウム血症	1	(3.6)	1	(3.7)	0	(0.0)	2	(3.2)
低リン血症	2	(7.1)	2	(7.4)	0	(0.0)	4	(6.3)

Participants With Adverse Events
(Incidence > 0% in One or More Age Groups)
(All Participants as Treated, Through Week 48 Post-Transplant)

	12 - <18 Years		2 - <12 Years		<2 Years		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
代謝および栄養障害	**13**	**(46.4)**	**14**	**(51.9)**	**4**	**(50.0)**	**31**	**(49.2)**
低蛋白血症	1	(3.6)	1	(3.7)	0	(0.0)	2	(3.2)
低尿酸血症	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
栄養障害	1	(3.6)	2	(7.4)	0	(0.0)	3	(4.8)
新生児糖尿病	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	1	(1.6)
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	**7**	**(25.0)**	**3**	**(11.1)**	**0**	**(0.0)**	**10**	**(15.9)**
関節痛	2	(7.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.2)
背部痛	1	(3.6)	1	(3.7)	0	(0.0)	2	(3.2)
単径部痛	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
関節不安定	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
筋力低下	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
筋肉痛	0	(0.0)	1	(3.7)	0	(0.0)	1	(1.6)
四肢痛	4	(14.3)	1	(3.7)	0	(0.0)	5	(7.9)
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）	**3**	**(10.7)**	**2**	**(7.4)**	**1**	**(12.5)**	**6**	**(9.5)**
再発急性リンパ性白血病	1	(3.6)	0	(0.0)	1	(12.5)	2	(3.2)
再発急性骨髄性白血病	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
移植後リンパ増殖性障害	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
皮膚乳頭腫	0	(0.0)	2	(7.4)	0	(0.0)	2	(3.2)
神経系障害	**13**	**(46.4)**	**5**	**(18.5)**	**1**	**(12.5)**	**19**	**(30.2)**
灼熱足症候群	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
灼熱感	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
浮動性めまい	2	(7.1)	1	(3.7)	0	(0.0)	3	(4.8)
ジストニア	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
頭痛	6	(21.4)	3	(11.1)	0	(0.0)	9	(14.3)
企図振戦	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
嗜眠	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
白質脳症	0	(0.0)	1	(3.7)	0	(0.0)	1	(1.6)
神経毒性	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	1	(1.6)
部分発作	0	(0.0)	1	(3.7)	0	(0.0)	1	(1.6)
多発ニューロパチー	0	(0.0)	1	(3.7)	0	(0.0)	1	(1.6)

Participants With Adverse Events
(Incidence > 0% in One or More Age Groups)
(All Participants as Treated, Through Week 48 Post-Transplant)

	12 - <18 Years		2 - <12 Years		<2 Years		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
神経系障害	**13**	**(46.4)**	**5**	**(18.5)**	**1**	**(12.5)**	**19**	**(30.2)**
可逆性後白質脳症症候群	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
失神寸前の状態	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
下肢静止不能症候群	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
痙攣発作	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	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)**
混合性不安抑うつを伴う適応障害	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
不安	0	(0.0)	2	(7.4)	0	(0.0)	2	(3.2)
コミュニケーション障害	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
譫妄	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
摂食障害	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
大うつ病	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
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)
高窒素血症	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
膀胱痛	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
出血性膀胱炎	0	(0.0)	1	(3.7)	0	(0.0)	1	(1.6)
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)
高カルシウム尿症	0	(0.0)	2	(7.4)	0	(0.0)	2	(3.2)
腎症	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
頻尿	1	(3.6)	1	(3.7)	0	(0.0)	2	(3.2)
蛋白尿	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
腎不全	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
腎機能障害	3	(10.7)	3	(11.1)	0	(0.0)	6	(9.5)
腎塩類喪失症候群	0	(0.0)	1	(3.7)	0	(0.0)	1	(1.6)
尿道障害	0	(0.0)	1	(3.7)	0	(0.0)	1	(1.6)
尿道痛	0	(0.0)	1	(3.7)	0	(0.0)	1	(1.6)
生殖系および乳房障害	**3**	**(10.7)**	**3**	**(11.1)**	**0**	**(0.0)**	**6**	**(9.5)**
亀頭包皮炎	0	(0.0)	1	(3.7)	0	(0.0)	1	(1.6)

Participants With Adverse Events
(Incidence > 0% in One or More Age Groups)
(All Participants as Treated, Through Week 48 Post-Transplant)

	12 - <18 Years		2 - <12 Years		<2 Years		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
生殖系および乳房障害	**3**	**(10.7)**	**3**	**(11.1)**	**0**	**(0.0)**	**6**	**(9.5)**
重度月経出血	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
月経障害	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
乳頭痛	0	(0.0)	1	(3.7)	0	(0.0)	1	(1.6)
陰部そう痒症	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
膣分泌物	0	(0.0)	1	(3.7)	0	(0.0)	1	(1.6)
外陰膣の炎症	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**14**	**(50.0)**	**10**	**(37.0)**	**0**	**(0.0)**	**24**	**(38.1)**
急性呼吸窮迫症候群	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
咳嗽	4	(14.3)	6	(22.2)	0	(0.0)	10	(15.9)
呼吸困難	2	(7.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.2)
鼻出血	2	(7.1)	3	(11.1)	0	(0.0)	5	(7.9)
低酸素症	3	(10.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(4.8)
口腔咽頭痛	5	(17.9)	4	(14.8)	0	(0.0)	9	(14.3)
咽頭の炎症	0	(0.0)	1	(3.7)	0	(0.0)	1	(1.6)
肺臓炎	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
肺腫瘤	2	(7.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.2)
肺水腫	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
呼吸窮迫	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
アレルギー性鼻炎	0	(0.0)	1	(3.7)	0	(0.0)	1	(1.6)
鼻漏	3	(10.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(4.8)
頻呼吸	1	(3.6)	1	(3.7)	0	(0.0)	2	(3.2)
喘鳴	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
皮膚および皮下組織障害	**13**	**(46.4)**	**18**	**(66.7)**	**2**	**(25.0)**	**33**	**(52.4)**
ざ瘡	0	(0.0)	2	(7.4)	0	(0.0)	2	(3.2)
脱毛症	1	(3.6)	3	(11.1)	0	(0.0)	4	(6.3)
水疱	1	(3.6)	1	(3.7)	0	(0.0)	2	(3.2)
褥瘡性潰瘍	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
皮膚炎	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
アレルギー性皮膚炎	0	(0.0)	1	(3.7)	0	(0.0)	1	(1.6)
アトピー性皮膚炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	1	(1.6)
接触皮膚炎	0	(0.0)	1	(3.7)	0	(0.0)	1	(1.6)
おむつ皮膚炎	0	(0.0)	1	(3.7)	0	(0.0)	1	(1.6)

Participants With Adverse Events
(Incidence > 0% in One or More Age Groups)
(All Participants as Treated, Through Week 48 Post-Transplant)

	12 - <18 Years		2 - <12 Years		<2 Years		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
皮膚および皮下組織障害	**13**	**(46.4)**	**18**	**(66.7)**	**2**	**(25.0)**	**33**	**(52.4)**
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)
多汗症	0	(0.0)	1	(3.7)	0	(0.0)	1	(1.6)
多毛症	0	(0.0)	2	(7.4)	0	(0.0)	2	(3.2)
陥入爪	0	(0.0)	1	(3.7)	0	(0.0)	1	(1.6)
斑	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	1	(1.6)
爪色素沈着	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	1	(1.6)
寝汗	0	(0.0)	1	(3.7)	0	(0.0)	1	(1.6)
手掌紅斑	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	1	(1.6)
点状出血	0	(0.0)	1	(3.7)	0	(0.0)	1	(1.6)
そう痒症	6	(21.4)	4	(14.8)	0	(0.0)	10	(15.9)
紫斑	0	(0.0)	1	(3.7)	0	(0.0)	1	(1.6)
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)
斑状丘疹状皮疹	2	(7.1)	1	(3.7)	0	(0.0)	3	(4.8)
丘疹性皮疹	0	(0.0)	1	(3.7)	0	(0.0)	1	(1.6)
皮膚亀裂	0	(0.0)	1	(3.7)	0	(0.0)	1	(1.6)
皮膚刺激	0	(0.0)	1	(3.7)	0	(0.0)	1	(1.6)
皮膚潰瘍	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
蕁麻疹	1	(3.6)	1	(3.7)	0	(0.0)	2	(3.2)
血管障害	**11**	**(39.3)**	**11**	**(40.7)**	**2**	**(25.0)**	**24**	**(38.1)**
血性分泌物	0	(0.0)	1	(3.7)	0	(0.0)	1	(1.6)
潮紅	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	1	(1.6)
ほてり	0	(0.0)	1	(3.7)	0	(0.0)	1	(1.6)
高血圧	8	(28.6)	9	(33.3)	0	(0.0)	17	(27.0)
低血圧	3	(10.7)	2	(7.4)	0	(0.0)	5	(7.9)
静脈炎	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
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.
MedDRA version 26.0 was used in the reporting of this study.

Source: [P030MK8228: adam-adsl; adae]

付録 2.7.6.3.1-3 副作用の発現例数（発現割合 0%超）（移植後 48 週まで）（APaT 集団）（030 試験）

Participants With Drug-Related Adverse Events
(Incidence > 0% in One or More Age Groups)
(All Participants as Treated, Through Week 48 Post-Transplant)

	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 26.0 was used in the reporting of this study.

Source: [P030MK8228: adam-adsl; adae]

付録 2.7.6.3.1-4 重篤な副作用の叙述（030 試験、2 例）

1) 被験者 ID：[redacted]（重篤な副作用：心房細動）

有害事象名	有害事象の種類	重症度	発現日（相対日）	治験薬との因果関係
移植後リンパ増殖性障害	死亡	重度	36	なし
心房細動	重篤な副作用 治験薬投与中止に至った副作用	重度	55	あり
肝脾カンジダ症	死亡 注目すべき事象	重度	71	なし

年齢	性別	人種	民族性
1[redacted]歳	[redacted]性	[redacted]	[redacted]

主な移植理由	再生不良性貧血 投与開始15日前に同種造血幹細胞移植を施行。
病歴	肥満、再生不良性貧血、発熱、爪囲炎、好中球減少性大腸炎、高血圧、細菌性敗血症
前治療薬（抗菌薬） (Start Day to Stop Day)	amikacin (-22 to -20), cefalexin (-19 to -15), vancomycin (-15 to -13), amikacin (-15 to -9), meropenem (-14 to -9), vancomycin (-6 to 9), amikacin (-6 to -3)
前治療薬 (Start Day to Stop Day)	posaconazole (-26 to 59), colecalciferol (-26 to 7), nitazoxanide (-26 to -24), ivermectin (-26 to -25), ursodeoxycholic acid (-23 to 21), ondansetron (-23 to -9), metoclopramide (-23 to 9), dexamethasone (-23 to -18), fludarabine (-23 to -20), paracetamol (-23 to 32), cytarabine (-23 to -21), potassium chloride (-23 to 32), clonazepam (-21 to -18), diphenhydramine (-20 to -6), busulfan (-20 to -19), alprazolam (-20 to -19), aciclovir (-19 to -2), mupirocin (-19 to -12), melphalan (-18 to -18), methylprednisolone (-17 to -14), metamizole sodium (-17 to 32), antithymocyte immunoglobulin (rabbit) (-17 to -16), furosemide (-15 to -15), antithymocyte immunoglobulin (rabbit) (-14 to -14), potassium phosphate dibasic;potassium phosphate monobasic (-14 to -3), calcium gluconate (-14 to 32), morphine (-13 to -13), hyoscine (-13 to -5), cyclophosphamide (-12 to -11), mesna (-12 to -11), furosemide (-11 to -8), magnesium sulfate (-11 to 32), ciclosporin (-10 to -6), amlodipine (-9 to 2), tramadol (-8 to 32), abatacept (-8 to 4), ciclosporin (-5 to -2), filgrastim (-3 to 4), aciclovir (-2 to 51), ciclosporin (-1 to 1), sucralfate (-1 to 11), esomeprazole (1 to 8)
併用薬（抗菌薬） (Start Day to Stop Day)	vancomycin (-6 to 9), gentamicin (1 to 32), amikacin (4 to 6), sulfamethoxazole;trimethoprim (6 to 32), sulfamethoxazole;trimethoprim (33 to 108), ceftriaxone (36 to 39), amikacin (36 to 45), meropenem (39 to 41), vancomycin (39 to 41), gentamicin (50 to 55), amikacin (55 to 57), meropenem (55 to 62), vancomycin (55 to 64), ciprofloxacin (62 to 69), metronidazole (62 to 65), fosfomycin (66 to 76), meropenem (67 to 76), linezolid (67 to 76), amikacin (73 to 75), colistimethate sodium (76 to 87), aztreonam (76 to 108), moxifloxacin (77 to 108), ertapenem (82 to 87), meropenem (82 to 87), ceftazidime (87 to 108), avibactam (87 to 108), colistimethate sodium (88 to 108)
併用薬 (Start Day to Stop Day)	posaconazole (-26 to 59), colecalciferol (-26 to 7), ursodeoxycholic acid (-23 to 21), metoclopramide (-23 to 9), paracetamol (-23 to 32), potassium chloride (-23 to 32), metamizole sodium (-17 to 32), calcium gluconate (-14 to 32), magnesium sulfate (-11 to 32), amlodipine (-9 to 2), tramadol (-8 to 32), abatacept (-8 to 4), filgrastim (-3 to 4), aciclovir (-2 to 51), ciclosporin (-1 to 1), sucralfate (-1 to 11), esomeprazole (1 to 8), heparin sodium (1 to 32), ciclosporin (2 to 10), amlodipine (3 to 58),

	methylprednisolone (7 to 8), colecalciferol (8 to 41), methylprednisolone (9 to 21), furosemide (9 to 11), aluminium hydroxide (10 to 65), diphenhydramine (10 to 11), ciclosporin (11 to 43), abatacept (14 to 14), furosemide (19 to 21), methylprednisolone (22 to 23), prednisone (24 to 32), prednisolone (33 to 49), prednisone (33 to 108), paracetamol (36 to 108), diphenhydramine (37 to 58), metoclopramide (37 to 108), rituximab (37 to 37), metamizole sodium (37 to 108), hydrocortisone (37 to 44), dexamethasone (39 to 53), potassium phosphate dibasic;potassium phosphate monobasic (40 to 108), calcium gluconate (40 to 108), furosemide (40 to 40), magnesium sulfate (40 to 108), red blood cells (40 to 108), platelets, concentrated (40 to 108), furosemide (41 to 53), heparin sodium (41 to 55), tramadol (41 to 50), sucralfate (41 to 65), immunoglobulin human normal (41 to 41), colecalciferol (42 to 108), morphine (42 to 65), rituximab (44 to 58), ranitidine (44 to 44), albumin human (44 to 108), potassium chloride (46 to 108), hyoscine (46 to 65), clonidine (48 to 58), ondansetron (49 to 67), vincristine (49 to 108), cyclophosphamide (49 to 49), aciclovir (51 to 52), filgrastim (51 to 108), aciclovir (52 to 68), insulin porcine zinc suspension (crystalline) (55 to 55), immunoglobulin human normal (56 to 56), lorazepam (57 to 66), carvedilol (58 to 108), enalapril (58 to 108), furosemide (60 to 63), amphotericin b (60 to 62), hydromorphone (61 to 64), omeprazole (61 to 108), other nutrients (61 to 62), aluminium acetate (61 to 70), caspofungin (62 to 65), ganciclovir (62 to 65), furosemide (64 to 67), fentanyl (66 to 108), rocuronium bromide (66 to 66), ketamine hydrochloride (66 to 66), midazolam (66 to 108), lidocaine hydrochloride (66 to 66), epinephrine (66 to 66), alprazolam (66 to 66), lidocaine hydrochloride (66 to 108), spironolactone (67 to 68), carmellose sodium (67 to 108), amphotericin b (67 to 108), norepinephrine (67 to 108), posaconazole (67 to 76), lidocaine hydrochloride (67 to 67), furosemide (68 to 108), vitamin k nos (68 to 108), aciclovir (69 to 108), diphenhydramine (69 to 77), immunoglobulin human normal (69 to 108), prednisolone (72 to 83), insulin porcine zinc suspension (crystalline) (73 to 108), ursodeoxycholic acid (76 to 108), lidocaine hydrochloride (78 to 78), nutrients nos (79 to 108), tranexamic acid (85 to 85), vasopressin (86 to 108)

臨床経過：

<u>移植後リンパ増殖性障害</u>

治験薬投与35日目、Epstein-Barr ウイルス（EBV）DNA 検査結果が、19.2 copies/mL（基準範囲：0、ベースライン値なし）であった。治験薬投与36日目、フォローアップのため外来受診し、発熱（38℃）が認められた。他の徴候・症状の報告はなかった。胸部 CT では、肝脾腫大を示唆する徴候がみられたが、肺に変化は認められなかった。LDH は542 U/L（基準範囲：0～279、ベースライン値なし）と高値であった。重度の移植後リンパ増殖性障害（重篤な有害事象）と診断され入院した。治験薬投与37日目、腹部超音波検査では異常は認められなかった。治験薬投与43日目、EBV DNA 検査結果は337000 copies/mL であった。呼吸器パネル及び血液培養は陰性であった。胸部 CT では、肝脾腫大、腋窩領域の多発性リンパ節症、受動的胸膜下無気肺を伴う層状胸水、及び左上大静脈の解剖学的変異がみられた。腹部 CT 検査で、広範なリンパ節の関与をともなう脾腫が認められた。

治験薬投与45日目、リンパ増殖性疾患でみられるリンパ網内系成分の活動亢進が PET スキャンで認められた。腹痛を伴う発熱が持続し、鼻カニューレ装着による酸素供給が行われた（体温の測定値は未提供）。移植後リンパ増殖性障害に対する治療として、リツキシマブ、ヒドロコルチゾン、デキサメタゾン、ヒト免疫グロブリン、ビンクリスチン及びシクロホスファミドが投与

された。EBV 感染に対する治療としてガンシクロビルが投与された。

<u>心房細動</u>

治験薬投与51日目、錯乱状態にあり、時間の見当識を失い、精神緩慢が認められた。治験薬投与55日目、発熱が持続し、頻脈及び反跳脈がみられた。心電図では洞性頻脈及び心室性期外収縮が認められた。重度の心房細動（重篤な有害事象）と診断され、集中治療室に移された。心房細動のため、治験薬投与は中止され、同日が最終投与となった。治験薬投与56日目、心エコー検査では、軽度の収縮機能障害は認められたが、構造的心疾患、肺高血圧症の徴候、血栓又は疣贅は認められなかった。ホルター心電図により、心室拍数の増加を伴う心房細動が確認された。治験薬投与57日目、心房細動は回復したと報告された。心房細動の治療にはクロニジン、カルベジロール及びエナラプリルが投与された。

<u>肝脾カンジダ症</u>

日付不明、治験薬投与日56日目に発現した腹痛が悪化し、腹部膨満、食欲減退、経口摂取能力の低下及び呼吸困難が認められた。経腸及び非経口栄養補給が開始された。治験薬投与58日目、血小板数は9×10^9/L と低下した（基準範囲：130～400、ベースライン値：22）。治験薬投与59日目、腹部 CT 検査で、真菌感染過程に相当する肝臓及び脾臓実質における複数の結節性及び乏血性病変、胸水貯留、多量の腹水及び腸間膜根部のリンパ節症が認められた。中等度の肝脾カンジダ症（非重篤な有害事象）と診断された。血液培養では *Staphylococcus hominis* 陽性であった。肝脾カンジダ症に対する治療は、アムホテリシン B、カスポファンギン及びホスホマイシンが投与された。治験薬投与60日目、血小板減少症が持続していたため、ドップラー超音波検査を実施した。深部静脈血栓症又は血栓性静脈炎の徴候は認められなかった。心エコー検査では、心臓の正常構造、房室解離による拡張機能障害（ジスキネジアを伴う）、心房細動、収縮期及び心室機能の保持、少量の心嚢液貯留（心タンポナーデの徴候なし）、肺高血圧症が認められた。口蓋には潰瘍病変がみられた。治験薬投与65日目、頭部 CT では感染過程は認められなかった。治験薬投与66日目から93日目まで人工呼吸器を装着した。治験薬投与67日目、胸部 X 線では、両側肺門部気管支周囲の肥厚（右側でより顕著）及び両側胸水が認められた。胸腔チューブ挿入後、胸腔吸引、腹腔ドレナージを施行した。治験薬投与71日目、臨床検査の結果、肝機能値の上昇が認められた。再評価の結果、肝脾カンジダ症は重篤な有害事象と判断された。治験薬投与72日目及び82日目の尿培養検査は緑膿菌（超多剤耐性）陽性であった。

日付不明、消化管出血の増悪が認められ、赤血球及び血小板の輸血を必要とした。治験薬投与90日目、大腸内視鏡検査の結果から急性移植片対宿主病が強く示唆された。治験薬投与92日目から105日目まで、新鮮凍結血漿輸血を施行した。治験薬投与94日目、長期挿管のため、気管切開を施行した。引き続き集中治療を受けたが、多臓器不全のため、容態は徐々に悪化した。治験薬投与107日目、脳波検査で、重度の脳症の徴候及び左前頭側頭型焦点性てんかん様発作が認められた。

治験薬投与108日目時点では、完全に生命維持装置に依存していた。重度の低血圧を発現し、

昇圧剤に抵抗性を示す極度の徐脈を伴い、心静止となった。被験者は死亡した。報告された主な死因は、移植後リンパ増殖性障害及び肝脾カンジダ症に続発した多臓器機能不全症候群であった。剖検は実施されなかった。

非重篤な副作用の発現は認められなかった。

治験担当医師は、心房細動は治験薬と関連あり、移植後リンパ増殖性障害及び肝脾カンジダ症は治験薬と関連なしと判定した。

2)　被験者 ID：[redacted]（重篤な副作用：血中ビリルビン増加）

有害事象名	有害事象の種類	重症度	発現日（相対日）	治験薬との因果関係
血中ビリルビン増加	重篤な副作用	重度	3	あり
再発急性骨髄性白血病	死亡 治験薬投与中止に至った有害事象	重度	78	なし

年齢	性別	人種	民族性
1[redacted]歳	[redacted]性	[redacted]	[redacted]

主な移植理由	急性骨髄性白血病 投与開始7日前に同種造血幹細胞移植を施行。
病歴	錯感覚、急性骨髄性白血病、挫傷、労作性呼吸困難、疲労、頭痛、血中乳酸脱水素酵素増加、好中球減少症、斑状皮疹、緑色腫、貧血、血小板減少症、高クロール血症、筋骨格系胸痛、カテーテル留置部位疼痛、背部痛、便秘、浮動性めまい、嘔吐、悪心、恥骨上痛、歩行障害、低カルシウム血症、食欲減退、白血球数減少、発熱、麻疹様発疹、頻呼吸、無力症、低マグネシウム血症、下痢、低カリウム血症、上腹部痛、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中ビリルビン増加、薬物過敏症、胆石症、洞性徐脈、胆嚢切除、陥入爪、クロストリジウム・ディフィシレ感染、痔核、コロナウイルス感染、腹痛、爪囲炎、頻脈、肛門周囲痛、低血圧、膀胱痛、外陰腟真菌感染、尿路感染、低アルブミン血症、再発急性骨髄性白血病、膿瘡、四肢痛、ブドウ球菌感染、シュードモナス感染、中心静脈カテーテル留置、失神、筋骨格痛、口内炎、骨盤痛、胃腸管挿入、血中クレアチニン増加、洞性頻脈、口腔咽頭痛
前治療薬（抗菌薬） (Start Day to Stop Day)	levofloxacin (-21 to -14), levofloxacin (-12 to -9), levofloxacin (-8 to -8), levofloxacin (-8 to 12)
前治療薬 (Start Day to Stop Day)	paracetamol (-29 to -29), diphenhydramine (-29 to -29), paracetamol (-26 to -26), cytarabine (-26 to -26), glucose;sodium chloride (-26 to -26), diphenhydramine (-26 to -26), palonosetron (-26 to -26), paracetamol (-22 to -22), diphenhydramine (-22 to -22), paracetamol (-20 to -20), diphenhydramine (-20 to -20), pentamidine (-20 to -20), iohexol (-19 to -19), levetiracetam (-14 to -8), aprepitant (-13 to -13), busulfan (-13 to -13), clofarabine (-13 to -10), diphenhydramine (-13 to -13), fludarabine (-13 to -10), hydrocortisone (-13 to -10), lorazepam (-13 to -9), ondansetron (-13 to 9), amphotericin b, liposome (-12 to 10), aprepitant (-12 to -11), glucose;potassium chloride;sodium chloride (-12 to -6), ethinylestradiol;norgestimate (-12 to 6), lansoprazole (-12 to -10), busulfan (-12 to -12), aciclovir (-12 to -9), ursodeoxycholic acid (-12 to 27), hydroxyzine (-12 to -12), diphenhydramine (-11 to -11), busulfan (-11 to -10), docusate sodium (-10 to -9), sennoside a+b (-10 to -9), hydroxyzine (-10 to 2), ciclosporin (-10 to

	-9), aciclovir (-9 to 17), sennoside a+b (-9 to -9), docusate sodium (-9 to -9), lorazepam (-9 to -4), pantoprazole (-9 to 23), phytomenadione (-8 to 3), ciclosporin (-8 to -8), other therapeutic products (-7 to -7), paracetamol (-7 to -7), diphenhydramine (-7 to -7), ciclosporin (-7 to -7), paracetamol (-6 to -5), cyanocobalamin (-6 to 29), methotrexate (-6 to -6), diphenhydramine (-6 to -6), ciclosporin (-6 to -6), ciclosporin (-5 to 5), glucose;potassium chloride;sodium chloride (-5 to -4), folinic acid (-5 to -5), glucose;sodium chloride (-4 to 38), methotrexate (-4 to -4), paracetamol (-4 to -4), paracetamol (-3 to -3), alteplase (-3 to -3), diphenhydramine (-3 to -3), hydromorphone (-3 to 2), folinic acid (-3 to -3), lorazepam (-3 to -3), paracetamol (-2 to 3), fosaprepitant (-2 to -2), magnesium sulfate (-2 to -2), lorazepam (-2 to 3), fentanyl (-1 to 2), methotrexate (-1 to -1), magnesium sulfate (-1 to -1), folinic acid (1 to 1)
併用薬（抗菌薬） (Start Day to Stop Day)	levofloxacin (-8 to 12), piperacillin sodium;tazobactam sodium (12 to 20), linezolid (12 to 20), metronidazole (29 to 39), levofloxacin (99 to 113), cefepime (114 to 124), cefepime (125 to 125), levofloxacin (125 to 126), cefepime (126 to 126), daptomycin (127 to 130), cefepime (127 to 132), cefepime (133 to 133), cefepime (140 to 140), daptomycin (141 to 141), linezolid (141 to 141), levofloxacin (141 to 152), linezolid (142 to 144), linezolid (145 to 145), linezolid (146 to 166), cefepime (153 to 158), cefepime (161 to 161), meropenem (182 to 182), levofloxacin (184 to 187), cefepime (187 to 187), meropenem (187 to 198), linezolid (196 to ongoing), meropenem (199 to ongoing)
併用薬 (Start Day to Stop Day)	ondansetron (-13 to 9), amphotericin b, liposome (-12 to 10), ethinylestradiol;norgestimate (-12 to 6), ursodeoxycholic acid (-12 to 27), hydroxyzine (-10 to 2), aciclovir (-9 to 17), pantoprazole (-9 to 23), phytomenadione (-8 to 3), cyanocobalamin (-6 to 29), ciclosporin (-5 to 5), glucose;sodium chloride (-4 to 38), hydromorphone (-3 to 2), paracetamol (-2 to 3), lorazepam (-2 to 3), fentanyl (-1 to 2), folinic acid (1 to 1), magnesium sulfate (1 to 22), hydromorphone (2 to 2), folic acid (2 to 6), docusate sodium (2 to 2), docusate sodium (3 to 9), sennoside a+b (3 to 3), macrogol (3 to 12), hydroxyzine (3 to 3), sodium chloride (3 to 36), fentanyl (3 to 3), paracetamol (4 to 6), fosaprepitant (4 to 4), hydrochlorothiazide (4 to 4), phytomenadione (4 to 7), fentanyl (4 to 34), lorazepam (4 to 16), hydroxyzine (4 to 4), fentanyl (5 to 5), hydroxyzine (5 to 7), ciclosporin (6 to 6), ethinylestradiol;norelgestromin (7 to 15), fosaprepitant (7 to 7), paracetamol (7 to 7), folic acid (7 to 16), ciclosporin (7 to 7), ciclosporin (8 to 8), hydroxyzine (8 to 8), salbutamol (9 to 10), sodium chloride (9 to 11), ipratropium bromide (9 to 12), levosalbutamol (9 to 9), methylprednisolone (9 to 9), palonosetron (9 to 9), hydroxyzine (9 to 9), ciclosporin (9 to 9), budesonide (10 to 12), phytomenadione (10 to 17), ciclosporin (10 to 10), hydroxyzine (10 to 10), levosalbutamol (11 to 12), palonosetron (11 to 11), ciclosporin (11 to 17), hydroxyzine (11 to 32), hydrocortisone (12 to 15), hydrocortisone (12 to 21), levosalbutamol (12 to 14), alteplase (13 to 13), triamcinolone (13 to 14), diphenhydramine (13 to 13), ondansetron (13 to 27), paracetamol (13 to 13), alteplase (14 to 14), hyoscine (14 to 29), clobetasol (15 to 21), dronabinol (15 to 34), levosalbutamol (15 to 18), folic acid (16 to 84), ciclosporin (16 to 16), ethinylestradiol;norelgestromin (16 to 30), aciclovir (17 to 133), paracetamol (17 to 17), lorazepam (17 to 22), tacrolimus (18 to 18), paracetamol (18 to 18), ciclosporin (18 to 18), paracetamol (19 to 20), ciclosporin (19 to 19), tacrolimus (19 to 19), tacrolimus (20 to 23), ciclosporin (20 to 20), paracetamol (21 to 21), metoclopramide (21 to 27), clobetasol propionate (21 to 26), ciclosporin (21 to 21), salbutamol (22 to 22), diphenhydramine (22 to 22), paracetamol (23 to 23), lorazepam (23 to 24), diphenhydramine (24 to 24), pantoprazole (24 to 35), propofol (24 to 24), tacrolimus (24 to 24), lorazepam (25 to 27), tacrolimus (25 to 28), clobetasol propionate (27 to 27), lorazepam (27 to 30), ondansetron (27 to 38), lorazepam (28 to 28), vitamins nos (28 to 36), magnesium sulfate (29 to 29), tacrolimus (29 to 30), ethinylestradiol;norelgestromin (31 to 42), lorazepam (31 to 54), tacrolimus (31 to 31), tacrolimus (32 to 34), hydroxyzine (33 to 113), potassium chloride (34 to 34), other combinations of nutrients (34 to 34), paracetamol (35 to 35), diphenhydramine (35 to 35), oxycodone (35 to 38), tacrolimus (35 to 35), alteplase (36 to 36), tacrolimus (36 to 58), paracetamol (39 to 39), glucose (39 to 59), magnesium sulfate (39 to 59), sodium chloride (39 to

	ongoing), vitamins nos (39 to 45), macrogol 3350 (39 to 55), ondansetron (39 to 83), emollients and protectives (39 to 113), hydrocortisone (42 to 83), zinc oxide (42 to 83), lorazepam (55 to 116), paracetamol (56 to 77), tacrolimus (59 to 62), magnesium amino acid chelate (59 to 83), sodium chloride (63 to 63), alteplase (63 to 63), tacrolimus (63 to 73), lidocaine (65 to 65), tacrolimus (74 to 77), tacrolimus (78 to 83), ethinylestradiol;norgestimate (78 to 113), paracetamol (78 to 78), paracetamol (79 to 89), diphenhydramine (80 to 80), hydrocortisone (80 to 80), allopurinol (80 to 99), glucose;sodium chloride (80 to 113), magnesium sulfate (80 to 113), tacrolimus (84 to 87), magnesium amino acid chelate (84 to 113), venetoclax (84 to 113), ondansetron (84 to 121), tacrolimus (88 to 91), diphenhydramine (90 to 90), paracetamol (90 to 90), palonosetron (91 to 91), azacitidine (91 to 95), pentamidine (91 to 165), paracetamol (91 to 93), paracetamol (94 to 95), cytarabine (94 to 94), diphenhydramine (94 to 94), diphenhydramine (95 to 95), paracetamol (96 to 98), paracetamol (99 to 99), diphenhydramine (99 to 99), paracetamol (100 to 101), paracetamol (102 to 102), diphenhydramine (102 to 102), paracetamol (103 to 104), paracetamol (105 to 105), diphenhydramine (105 to 105), paracetamol (106 to 107), paracetamol (108 to 108), diphenhydramine (108 to 108), hydrocortisone (108 to 108), paracetamol (109 to 112), paracetamol (113 to 113), diphenhydramine (113 to 113), paracetamol (114 to 114), diphenhydramine (114 to 114), lorazepam (114 to 114), venetoclax (114 to 118), ethinylestradiol;norgestimate (114 to 121), hydroxyzine (114 to 123), magnesium amino acid chelate (114 to 124), paracetamol (117 to 117), diphenhydramine (117 to 117), lorazepam (117 to 118), paracetamol (118 to 118), diphenhydramine (118 to 118), paracetamol (120 to 120), diphenhydramine (120 to 120), paracetamol (122 to 122), cytarabine (122 to 122), diphenhydramine (122 to 122), palonosetron (122 to 122), lorazepam (122 to 124), ethinylestradiol;norgestimate (122 to 126), venetoclax (122 to 124), ondansetron (123 to 126), paracetamol (124 to 124), diphenhydramine (124 to 124), gemtuzumab ozogamicin (124 to 124), pethidine (124 to 124), methylprednisolone (124 to 124), micafungin (124 to 124), magnesium sulfate (125 to 126), emollients and protectives (125 to 126), hydroxyzine (125 to 126), lorazepam (126 to 126), paracetamol (126 to 126), alteplase (126 to 126), diphenhydramine (126 to 126), palonosetron (126 to 126), azacitidine (126 to 130), micafungin (126 to 133), lorazepam (127 to 132), paracetamol (127 to 127), venetoclax (127 to 132), paracetamol (128 to 128), diphenhydramine (128 to 128), hydroxyzine (128 to 128), palonosetron (128 to 130), paracetamol (129 to 129), diphenhydramine (129 to 129), diphenhydramine (130 to 130), paracetamol (130 to 130), gemtuzumab ozogamicin (130 to 130), hydroxyzine (130 to 130), methylprednisolone (130 to 130), ethinylestradiol;norgestimate (130 to 132), paracetamol (131 to 131), diphenhydramine (131 to 131), paracetamol (133 to 133), diphenhydramine (133 to 133), paracetamol (134 to 134), alteplase (134 to 134), diphenhydramine (134 to 134), paracetamol (135 to 135), diphenhydramine (135 to 135), paracetamol (136 to 136), diphenhydramine (136 to 136), hydrocortisone (136 to 136), lorazepam (136 to 136), ondansetron (136 to 136), paracetamol (137 to 137), diphenhydramine (137 to 137), paracetamol (139 to 139), diphenhydramine (139 to 139), paracetamol (140 to 140), aciclovir (140 to 140), diphenhydramine (140 to 141), paracetamol (141 to 166), posaconazole (141 to 145), venetoclax (141 to 149), alteplase (141 to 141), hydroxyzine (141 to 141), lorazepam (141 to 160), ethinylestradiol;norgestimate (141 to 152), aciclovir (142 to 147), hydroxyzine (142 to 146), loratadine (142 to ongoing), diphenhydramine (143 to 166), sennoside a+b (143 to 199), amphotericin b, liposome (146 to 148), potassium phosphate dibasic;sodium phosphate (146 to 148), isavuconazonium (147 to 147), magnesium sulfate (147 to 147), aciclovir (148 to 148), isavuconazonium (148 to 148), aciclovir (149 to 151), isavuconazonium (149 to 149), hydroxyzine (149 to 151), isavuconazonium (150 to 156), filgrastim (150 to 185), amphotericin b, liposome (151 to 151), gemtuzumab ozogamicin (151 to 151), venetoclax (151 to 151), methylprednisolone (151 to 151), ondansetron (151 to 151), other therapeutic products (152 to 152), aciclovir (152 to 154), amphotericin b, liposome (152 to 155), venetoclax (152 to 156), hyoscine (153 to ongoing), other therapeutic products (154 to 154), azacitidine (154

	to 156), ondansetron (154 to 158), aciclovir (155 to 157), pantoprazole (155 to ongoing), potassium chloride (155 to 156), potassium phosphate dibasic (155 to 155), potassium phosphate dibasic (156 to 161), other therapeutic products (157 to 158), amphotericin b, liposome (157 to 160), aciclovir (158 to 161), aciclovir (158 to 163), voriconazole (158 to 158), voriconazole (159 to 159), amphotericin b, liposome (161 to 161), degarelix (161 to 161), spironolactone (161 to 162), voriconazole (162 to 162), lidocaine (162 to 162), lorazepam (162 to 175), phytomenadione (162 to 166), potassium chloride (162 to 162), sodium bicarbonate (163 to 163), aciclovir (164 to 166), anakinra (164 to ongoing), hydroxyzine (164 to 186), lidocaine (164 to 165), fosaprepitant (165 to 165), ethinylestradiol;norgestimate (165 to ongoing), potassium chloride (165 to 165), sodium bicarbonate (166 to 166), aciclovir (167 to 167), paracetamol (168 to 169), diphenhydramine (168 to 169), aciclovir (168 to 169), ergocalciferol (168 to 203), aciclovir (170 to 173), paracetamol (171 to 171), diphenhydramine (172 to 181), paracetamol (173 to 173), aciclovir (174 to 174), paracetamol (175 to 201), aciclovir (175 to 176), aciclovir (177 to 177), clobetasol (177 to 177), aciclovir (178 to 188), lorazepam (178 to 201), megestrol (179 to 179), other therapeutic products (180 to 182), clobetasol (180 to 180), simeticone (180 to 198), clobetasol (181 to 182), diphenhydramine (183 to 185), voriconazole (183 to 183), amlodipine besilate (183 to 192), clobetasol (184 to 184), voriconazole (184 to 184), fluticasone (184 to 192), mupirocin (184 to 186), sodium chloride (184 to ongoing), dexamethasone (185 to 186), diphenhydramine (187 to 188), voriconazole (188 to 188), aciclovir (189 to 190), micafungin (189 to 194), voriconazole (189 to 189), voriconazole (190 to 195), oxymetazoline (190 to 190), aciclovir (191 to 194), degarelix (191 to 191), atenolol (191 to 197), nifedipine (191 to 197), amphotericin b, liposome (192 to 192), diphenhydramine (193 to 194), gemtuzumab ozogamicin (193 to 193), methylprednisolone (193 to 193), ondansetron (193 to 193), thrombin (193 to 193), amphotericin b, liposome (194 to 194), fluticasone (194 to 213), lidocaine (194 to 194), oxycodone (194 to 194), aciclovir (195 to 195), amphotericin b, liposome (195 to ongoing), diphenhydramine (196 to 197), atovaquone (196 to ongoing), voriconazole (196 to 196), aciclovir (197 to ongoing), voriconazole (197 to ongoing), calcium carbonate (197 to 198), lidocaine (197 to 197), oxycodone (197 to 197), thrombin (197 to 200), diphenhydramine (199 to 199), gemtuzumab ozogamicin (199 to 199), lidocaine (199 to 199), methylprednisolone (199 to 199), calcium carbonate (201 to 201), methylprednisolone (201 to 201), nifedipine (201 to 201), oxycodone (201 to 201), other therapeutic products (202 to 202), lidocaine (202 to 202), methylprednisolone (202 to 202), paracetamol (203 to ongoing), atenolol (203 to ongoing), methylprednisolone (203 to 203), nifedipine (203 to ongoing), diphenhydramine (205 to 206), methylprednisolone (205 to 210), potassium phosphate dibasic (205 to 205), calcium carbonate (207 to 207), potassium phosphate dibasic (207 to 207), diphenhydramine (208 to 208), methylprednisolone (211 to 212), diphenhydramine (212 to 212), methylprednisolone (213 to 213), gemfibrozil (214 to 214), methylprednisolone (214 to ongoing), potassium chloride (214 to 214)

臨床経過：

被験者は、急性骨髄性白血病再発並びに ALT、AST 及び血中ビリルビンの増加の病歴があった。造血幹細胞移植の移植前治療としてブスルファン及びクロファラビンを投与した。これらの移植前治療は肝毒性があることで知られており、主な副作用は高ビリルビン血症であった。

<u>血中ビリルビン増加</u>

治験薬投与3日目、臨床検査の結果、ビリルビン増加（3.5 mg/dL）が認められた（ベースライン値：0.9、基準範囲：0.9以下）。直接ビリルビンも2.6 mg/dL と増加した（ベースライン値：0.7、

基準範囲：0.4以下)。重度の血中ビリルビン増加（重篤な副作用）と診断された。理学的検査では肝臓は触知可能、腹部は軟らかで圧痛は認められなかった。腹部超音波検査では、右上腹部に腹水の小さな貯留が認められたが、中心静脈閉塞症を示す十分な超音波所見は認められなかった。治療としてウルソデオキシコール酸が投与された。治験薬投与31日目、ビリルビン値は基準範囲内となり、血中ビリルビン増加は回復した。本事象発現により、治験薬に対して取られた措置はなかった。

<u>急性骨髄性白血病再発</u>

治験薬投与56日目の時点で、血球減少症は悪化していた。治験薬投与78日目、骨髄穿刺を実施したところ、異常な骨髄芽球集団が認められ、CD34陽性の骨髄芽球が白血球の10.5%を占めていた。重度の急性骨髄性白血病の再発（重篤な有害事象）と診断された。フローサイトメトリーでは、異常な骨髄芽球集団の増加が認められた。遺伝子突然変異検出試験では、2つの変異が認められたが、コピー数の変化及び構造変異は認められなかった。RUNX1-RUNXT1キメラ転写物の定量 PCR では、353%の陽性率が得られた。キメリズム検査及び生着解析結果は、宿主29%、ドナー71%であった。FISH 解析により、67%の細胞で RUNXT1-RUNX1キメラ遺伝子 t（8；21）転座が検出された。

急性骨髄性白血病の再発により治験薬の投与を中止し、治験薬投与86日目が最終投与となった。

治験薬投与122日目、骨髄穿刺を実施したところ、異常な骨髄芽球集団、分画で96%の芽球が認められた。フローサイトメトリーでは、異常骨髄芽球集団の増加が認められた。治験薬投与127日目、日和見感染再発で入院し、複数の抗生物質による治療を行ったにもかかわらず、発熱（38.8°C）が持続した。治験薬投与148日目及び155日目、骨髄穿刺で異常な骨髄芽球集団が認められた。両日のフローサイトメトリーでは、CD34陽性の骨髄芽球は、それぞれ白血球の3%及び1.1%を占めていることが判明した。治験薬投与176日目、骨髄生検を実施したところ、骨髄細胞の顕著な減少が認められ、造血能は顕著に低下して消失し、芽球が散在していた。フローサイトメトリーの結果から、CD34陽性の骨髄芽球は白血球の3%を占めることが判明した。治療として、ベネトクラクス、アザシチジン、シタラビン、ゲムツズマブオゾガマイシン及びデガレリクスが投与された。

急性骨髄性白血病再発の予後は不良であり、治験担当医師の判断により、治験薬投与214日目に治験を中止した。治験薬投与226日目に被験者は死亡した。報告された主な死因は急性骨髄性白血病の再発であった。剖検は実施されなかった。

非重篤な副作用の発現は認められなかった。

治験担当医師は、血中ビリルビン増加は治験薬と関連あり、急性骨髄性白血病の再発は治験薬と関連なしと判定した。

肝機能に関する臨床検査値

Study Day	ALT	AST	BILI	ALP	ALB	INR	PT sec
−8						1.06	13.3
−5	33 IU/L	29 IU/L	0.7 mg/dL	62 IU/L	3.4 g/dL(L)		
1	22 IU/L	14 IU/L	0.9 mg/dL	66 IU/L	3 g/dL(L)	1.06	13.3
3	21 IU/L	15 IU/L	3.5 mg/dL(H)	110 IU/L	3.2 g/dL(L)	1.15	14.2
3	21 IU/L	15 IU/L	3.5 mg/dL(H)	110 IU/L	3.2 g/dL(L)		
4	14 IU/L	10 IU/L	2 mg/dL(H)	83 IU/L	2.9 g/dL(L)	1.22(H)	14.9
4	14 IU/L	10 IU/L	2 mg/dL(H)	83 IU/L	2.9 g/dL(L)		
5	14 IU/L	11 IU/L	4.2 mg/dL(H)	79 IU/L	3 g/dL(L)		
5	14 IU/L	11 IU/L	4.2 mg/dL(H)	79 IU/L	3 g/dL(L)		
6	11 IU/L	10 IU/L	3.8 mg/dL(H)	73 IU/L	2.7 g/dL(L)		
6	11 IU/L	less than 10 IU/L	3.8 mg/dL(H)	73 IU/L	2.7 g/dL(L)		
7			2.9 mg/dL(H)				
7			2.9 mg/dL(H)				
8	10 IU/L	12 IU/L	3.1 mg/dL(H)	75 IU/L	2.6 g/dL(L)		
8	10 IU/L	12 IU/L	3.1 mg/dL(H)	75 IU/L	2.6 g/dL(L)		
10	12 IU/L	12 IU/L	1.8 mg/dL(H)	81 IU/L	3.2 g/dL(L)		
10	12 IU/L	12 IU/L	1.8 mg/dL(H)	81 IU/L	3.2 g/dL(L)		
14	15 IU/L	18 IU/L	1.6 mg/dL(H)	78 IU/L	2.9 g/dL(L)	0.92	11.9
14			1.6 mg/dL(H)				
17			1.1 mg/dL(H)				
17			1.1 mg/dL(H)				
21			1.4 mg/dL(H)				
21			1.4 mg/dL(H)				
24			1.3 mg/dL(H)				
24			1.3 mg/dL(H)				
28	59 IU/L(H)	41 IU/L(H)	1.1 mg/dL(H)	146 IU/L(H)	3.7 g/dL(L)	0.99	12.6
28			1.1 mg/dL(H)				
31			0.8 mg/dL				
31			0.8 mg/dL				
42	15 IU/L	18 IU/L	0.6 mg/dL	78 IU/L	3.7 g/dL(L)	1.01	12.8
56	27 IU/L	25 IU/L	0.5 mg/dL	71 IU/L	4.1 g/dL	1	12.7
70	39 IU/L(H)	26 IU/L	0.5 mg/dL	75 IU/L	4.1 g/dL	1.06	13.4
84	27 IU/L	19 IU/L	0.3 mg/dL	77 IU/L	4 g/dL	0.96	12.8
99	17 IU/L	12 IU/L	0.6 mg/dL	82 IU/L	3.9 g/dL(L)	0.95	12.7
127	45 IU/L(H)	38 IU/L(H)	0.5 mg/dL	74 IU/L	3 g/dL(L)		
214	55 IU/L(H)	254 IU/L(H)	0.4 mg/dL	622 IU/L(H)	3 g/dL(L)		

H = high; L = low; indicates value is out of normal range.

ALB = albumin; ALP = alkaline phosphatase; ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; BILI = bilirubin; INR = international normalized ratio; PT = prothrombin time.

Note: Table cell will be blank if no value was reported.