

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

抗サイトメガロウイルス化学療法剤

レテルモビル注射液

プレバイミス[®] 点滴静注240mgPREVYMIS[®] Intravenous Infusion 240mg

剤形	注射剤（バイアル）
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1バイアル中レテルモビル 240mg/12mL 含有
一般名	和名：レテルモビル（JAN） 洋名：Letermovir（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2018年3月23日 薬価基準収載年月日：2018年5月22日 販売開始年月日：2018年5月28日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：MSD株式会社
医薬情報担当者の連絡先	TEL. : FAX. :
問い合わせ窓口	MSD カスタマーサポートセンター 医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-024-961 <受付時間> 9:00～17:30（土日祝日・当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.msconnect.jp/

本IFは2023年8月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1	V. 治療に関する項目	11
1. 開発の経緯.....	1	1. 効能又は効果	11
2. 製品の治療学的特性.....	1	2. 効能又は効果に関連する注意.....	11
3. 製品の製剤学的特性.....	2	3. 用法及び用量	11
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	4. 用法及び用量に関連する注意.....	12
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	5. 臨床成績	13
6. RMP の概要.....	3	VI. 薬効薬理に関する項目	38
II. 名称に関する項目	4	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群..	38
1. 販売名	4	2. 薬理作用	38
2. 一般名	4	VII. 薬物動態に関する項目	51
3. 構造式又は示性式.....	4	1. 血中濃度の推移	51
4. 分子式及び分子量.....	4	2. 薬物速度論的パラメータ	57
5. 化学名（命名法）又は本質.....	4	3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	58
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	4. 吸収	58
III. 有効成分に関する項目	5	5. 分布	59
1. 物理化学的性質.....	5	6. 代謝.....	60
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	7. 排泄	60
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6	8. トランスポーターに関する情報.....	61
IV. 製剤に関する項目	7	9. 透析等による除去率	61
1. 剤形.....	7	10. 特定の背景を有する患者	61
2. 製剤の組成.....	7	11. その他	63
3. 添付溶解液の組成及び容量	7	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	65
4. 力価.....	8	1. 警告内容とその理由	65
5. 混入する可能性のある夾雑物	8	2. 禁忌内容とその理由	65
6. 製剤の各種条件下における安定性	8	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由..	65
7. 調製法及び溶解後の安定性	8	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由..	65
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	9	5. 重要な基本的注意とその理由.....	66
9. 溶出性.....	9	6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	66
10. 容器・包装.....	10	7. 相互作用	67
11. 別途提供される資材類.....	10	8. 副作用	71
12. その他.....	10	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	74
		10. 過量投与	74

11. 適用上の注意.....	75	XI. 文献.....	86
12. その他の注意.....	76	1. 引用文献.....	86
IX. 非臨床試験に関する項目.....	77	2. その他の参考文献.....	87
1. 薬理試験.....	77	XII. 参考資料.....	88
2. 毒性試験.....	79	1. 主な外国での発売状況.....	88
X. 管理的事項に関する項目.....	84	2. 海外における臨床支援情報.....	89
1. 規制区分.....	84	XIII. 備考.....	92
2. 有効期間.....	84	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を 行うにあたっての参考情報.....	92
3. 包装状態での貯法.....	84	2. その他の関連資料.....	92
4. 取扱い上の注意.....	84		
5. 患者向け資材.....	84		
6. 同一成分・同効薬.....	84		
7. 国際誕生年月日.....	84		
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日.....	84		
9. 効能又は効果追加、用法及び用量 変更追加等の年月日及びその内容.....	84		
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容.....	84		
11. 再審査期間.....	84		
12. 投薬期間制限に関する情報.....	85		
13. 各種コード.....	85		
14. 保険給付上の注意.....	85		

略号及び用語の定義

略語	定義	
ADME	Absorption, distribution, metabolism and excretion	吸収、分布、代謝及び排泄
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APaT / ASaT	All Participants as Treated / All Subjects as Treated	無作為割付け後に治験薬投与を 1 回以上受けたすべての患者（実際に投与された治験薬に対応する投与群）
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration-time curve	濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-∞}	Area under the concentration-time curve from time 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
AUC _{0-t}	Area under the concentration-time curve from time 0 to time t hours postdose	投与後 0 から t 時間までの濃度-時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistant protein	乳癌耐性蛋白質
BSEP	Bile salt export pump	胆汁酸塩排出ポンプ
C _{av}	Average concentration at steady state	定常状態における平均濃度
CC ₅₀	50% cytotoxic concentration	50%細胞傷害濃度
C _{coi}	Concentration at the end of infusion	静脈内投与終了時の濃度
CI	Confidence interval	信頼区間
C _{max}	Maximum concentration	最高濃度
CMV	cytomegalovirus	サイトメガロウイルス
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
DAO	Data as Observed	特定の評価項目に欠損値のある患者を除外した解析
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
EC ₅₀	50% effective concentration	50%作用濃度
EC ₉₀	90% effective concentration	90%作用濃度
EE	Ethinyl estradiol	エチニルエストラジオール
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推定糸球体ろ過量
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
GVHD	Graft-versus-host disease	移植片対宿主病
HCMV	Human cytomegalovirus	ヒトサイトメガロウイルス
HELF	Human embryonic lung fibroblast	ヒト胎児肺線維芽
hERG	Human ether-á-go-go-related gene	ヒト ether-á-go-go 関連遺伝子
HFF	Human foreskin fibroblast	ヒト包皮線維芽
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
HSV	Herpes simplex virus	単純ヘルペスウイルス
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
LNG	Levonorgestrel	レボノルゲストレル
MMF	Mycophenolate mofetil	ミコフェノール酸モフェチル
MRP	Multidrug resistance associated protein	多剤耐性関連蛋白質
NA	Not applicable	該当なし
NC=F	Non-Completer=failure	非完了例=無効例
NHDF	Normal human dermal fibroblasts	正常ヒト皮膚線維芽

略号及び用語の定義（続き）

略語	定義	
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptides	有機アニオン輸送ポリペプチド
OF	Observed Failure	臨床的に意味のある CMV 感染を発症又は治験を早期中止し CMV 血症が認められた被験者を無効例と見なす解析
PD	Pharmacodynamics	薬力学
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白質
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PT	Preferred Term	基本語
QD	Once daily	1日1回
QTc	Corrected QT interval	補正 QT 間隔
QTcP	Population rate specific method of QTc interval for correction of QTc	試験集団固有のべき係数で補正した QT 間隔
RI	Resistance index	耐性度
SD	Standard deviation	標準偏差
SOC	System organ class	器官別大分類
$t_{1/2}$	Elimination Half-life	消失半減期
T_{max}	Time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
UGT	Uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase	ウリジン 5'-二リン酸グルクロン酸転移酵素
ULN	Upper limit of normal	基準値上限
V_d	Volume of distribution	分布容積
VZV	Varicella zoster virus	水痘・帯状疱疹ウイルス

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

同種造血幹細胞移植（HSCT）患者は重度の免疫抑制状態にあるため、潜伏感染していたサイトメガロウイルス（CMV）感染及びCMV感染症のリスクが高く、全身状態の悪化や高い死亡率が懸念されている。同種HSCT後のCMV感染症の対策として先制治療が行われるようになってからは、CMV感染症自体の発現率は著しく低下している。しかし、特にCMV抗体陽性同種HSCT患者ではCMV血症が確認される可能性が高く、CMV血症による全体的な死亡リスクが依然として認められることから、同種HSCT患者でのCMV感染及び感染症の予防に有効かつ忍容性が良好な抗CMV薬の開発が望まれていた。

プレバイミス®錠240mg／点滴静注240mg（一般名：レテルモビル以下、本剤）はAiCuris GmbH & Co KG及びBayer Healthcare AGで創製され、同社及びMSD株式会社、Merck Sharp & Dohme LLC, a subsidiary of Merck & Co., Inc., N.J., U.S.A. (MSD)により開発されたCMVターミナーゼ阻害剤である。

本剤は、錠剤／注射剤の両製剤による各種臨床試験が実施され、CMV抗体陽性の同種HSCT患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験（001試験）の結果に基づき、米国では2017年11月に、欧州連合では2018年1月に製造販売承認を取得した。

国内では第Ⅲ相国際共同試験の結果を受けて、製造販売承認申請を行い、「同種造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス感染症の発症抑制」を適応症とする承認を2018年3月に取得した。2023年8月には、本剤を移植後100日まで投与され、かつ移植後約100日以降もCMV感染／感染症のリスクが高いCMV抗体陽性同種HSCT患者を対象に、本剤の予防投与を移植後100日から200日に延長した際の有効性及び安全性を評価した第Ⅲ相国際共同試験（040試験）の結果に基づき、医薬品添付文書改訂相談による添付文書改訂が行われた。

なお、本剤は2016年2月25日に、厚生労働大臣より「造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス血症、サイトメガロウイルス感染症の発症抑制」を予定される効能又は効果として、希少疾病用医薬品の指定を受けた〔指定番号（28薬）第374号〕。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤は、同種造血幹細胞移植（HSCT）患者におけるサイトメガロウイルス感染症の発症抑制に適応を有する薬剤である。（「V. 1. 効能又は効果」の項参照）
- (2) 本剤は、世界初のCMVターミナーゼ阻害剤である。（「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照）
- (3) <移植後約100日まで投与>
CMV抗体陽性の成人同種HSCT患者を対象にした第Ⅲ相国際共同試験（001試験）では、主要評価項目である移植後24週以内に臨床的に意味のあるCMV感染がみられた患者の割合において、プラセボ群に対し、本剤の優越性が検証された（群間差：-23.5%、片側p値：p<0.0001）（「V. 5. (4) 1 有効性検証試験」の項参照）
<移植後約200日まで投与>
移植後約100日以降もCMV感染／感染症のリスクを有する患者を対象にした第Ⅲ相国際共同試験（040試験）では、主要評価項目である移植後14週から移植後28週までに臨床的に意味のあるCMV感染がみられた患者の割合において、プラセボ群に対し、本剤群の優越性が検証された（群間差：-16.1%、片側p値：p=0.0005）。（「V. 5. (4) 1 有効性検証試験」の項参照）
- (4) 第Ⅲ相国際共同試験（001試験）において、CMV抗体陽性の成人同種HSCT患者に本剤又はプラセボを投与した際の、移植後48週時点における全死亡の累積発生率は、本剤群で20.9%、プラセボ群で25.5%であった。（「V. 5. (4) 1 有効性検証試験」の項参照）
- (5) 本剤は錠剤と点滴静注の2剤形ある。

I. 概要に関する項目

- (6) 主な副作用は、胃腸障害として悪心（5%以上）、下痢（1%以上 5%未満）、嘔吐（1%以上 5%未満）、免疫系障害として過敏症（1%未満）であった。（「Ⅷ. 8. (2)その他の副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

目標の濃度及び pH において原薬に十分な溶解度を与えるヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンを添加剤として含む注射剤である。（「Ⅳ. 2. (1)有効成分（活性成分）の含量及び添加剤」の項参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先等
RMP	有	「Ⅰ. 6. RMPの概要」の項参照
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	有	医療従事者向け資材： ・妊婦又は妊娠している可能性のある女性及び妊娠する可能性のある女性への投与に関する適正使用のお願い（「Ⅰ. 6. RMPの概要」「XⅢ. 備考」の項参照） 患者向け資材： ・プレバイミス®を処方された患者さんとご家族の方へ（「Ⅰ. 6. RMPの概要」「XⅢ. 備考」の項参照）
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

〈希少疾病用医薬品について〉

本剤は 2016 年 2 月 25 日に、厚生労働大臣より「造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス血症、サイトメガロウイルス感染症の発症抑制」を予定される効能又は効果として、希少疾病用医薬品に指定を受けた。

[指定番号：（28 薬）第 374 号]

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。（「Ⅰ. 6. RMPの概要」の項参照）

注）2018 年 5 月の製造販売承認取得時、以下の承認条件が付されたが、一般使用成績調査（全例調査）の実施により 460 症例の集積結果に基づいて評価がなされ、2021 年 12 月に承認条件が解除となった。（「Ⅴ. 5. (6) 2 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要」の項参照）

「国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。」

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

I. 概要に関する項目

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項													
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】											
・なし	・静脈内投与時における腎機能障害 ・生殖発生毒性 ・心臓障害	・なし											
有効性に関する検討事項													
サイトメガロウイルス抗体陽性ドナーから移植を受けるサイトメガロウイルス抗体陰性の同種造血幹細胞移植患者における有効性													
↓上記に基づく安全性監視のための活動		↓上記に基づくリスク最小化のための活動											
<table border="1"> <tr> <th>医薬品安全性監視計画の概要</th> </tr> <tr> <td>通常の医薬品安全性監視活動</td> </tr> <tr> <td>追加の医薬品安全性監視活動</td> </tr> <tr> <td>・なし</td> </tr> <tr> <th>有効性に関する調査・試験の計画の概要</th> </tr> <tr> <td>・なし</td> </tr> </table>		医薬品安全性監視計画の概要	通常の医薬品安全性監視活動	追加の医薬品安全性監視活動	・なし	有効性に関する調査・試験の計画の概要	・なし	<table border="1"> <tr> <th>リスク最小化計画の概要</th> </tr> <tr> <td>通常のリスク最小化活動</td> </tr> <tr> <td>追加のリスク最小化活動</td> </tr> <tr> <td>・医療従事者向け資材（妊婦又は妊娠している可能性のある女性及び妊娠する可能性のある女性への投与に関する適正使用のお願い）の作成及び提供</td> </tr> <tr> <td>・患者向け資材（プレバイミス®を処方された患者さんにご家族の方へ）の作成及び提供</td> </tr> </table>	リスク最小化計画の概要	通常のリスク最小化活動	追加のリスク最小化活動	・医療従事者向け資材（妊婦又は妊娠している可能性のある女性及び妊娠する可能性のある女性への投与に関する適正使用のお願い）の作成及び提供	・患者向け資材（プレバイミス®を処方された患者さんにご家族の方へ）の作成及び提供
医薬品安全性監視計画の概要													
通常の医薬品安全性監視活動													
追加の医薬品安全性監視活動													
・なし													
有効性に関する調査・試験の計画の概要													
・なし													
リスク最小化計画の概要													
通常のリスク最小化活動													
追加のリスク最小化活動													
・医療従事者向け資材（妊婦又は妊娠している可能性のある女性及び妊娠する可能性のある女性への投与に関する適正使用のお願い）の作成及び提供													
・患者向け資材（プレバイミス®を処方された患者さんにご家族の方へ）の作成及び提供													

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

プレバイミス®点滴静注 240mg

(2) 洋名

PREVYMIS® Intravenous Infusion 240mg

(3) 名称の由来

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

レテルモビル（JAN）

(2) 洋名（命名法）

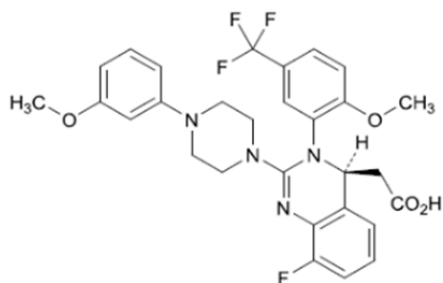
Letermovir（JAN）

letermovir（INN）

(3) ステム（stem）

抗ウイルス剤：-vir

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₉H₂₈F₄N₄O₄

分子量：572.55

5. 化学名（命名法）又は本質

(4*S*)-2-{{8-Fluoro-2-[4-(3-methoxyphenyl)piperazin-1-yl]-3-[2-methoxy-5-(trifluoromethyl)phenyl]-3,4-dihydroquinazolin-4-yl}acetic acid

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験成分番号：L-005225800-000B、開発番号：MK-8228

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は、白色の粉末である。

(2) 溶解性

表 レテルモビルの溶解度 (25℃)

溶媒	溶解度 (mg/mL)	溶解性 (日局通則に基づく)
アセトニトリル	>100	溶けやすい
アセトン	>100	溶けやすい
N,N-ジメチルアセトアミド	>100	溶けやすい
エタノール (99.5)	>100	溶けやすい
ヘプタン	0.001	ほとんど溶けない
2-プロパノール	>100	溶けやすい
水	0.31	極めて溶けにくい
アセトン/水混液 (9 : 1)	0.830	極めて溶けにくい

(3) 吸湿性

25℃において、相対湿度が 50%、80%、90%のときそれぞれ 1.0%、1.7%、2.3%の水分増加となり、わずかに吸湿性を示した。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

示差走査熱量 (DSC) 分析を行ったところ、開始温度 91℃、ピーク温度 102℃及びエンタルピー 19.0J/g の吸熱ピークを示した。

(5) 酸塩基解離定数

カルボキシル基 : pKa=3.6

キナゾリニウム基 : pKa=7.1

(6) 分配係数

logD (pH7) =2.17±0.01

(7) その他の主な示性値

溶液 pH : 飽和水溶液の pH は 5.9 であった。

Ⅲ. 有効成分に関する項目

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25±2℃/60±5% RH	24 ヶ月	低密度ポリエチレン袋（二重） ／高密度ポリエチレンドラム	変化なし
加速試験	40±2℃/75±5% RH	6 ヶ月	低密度ポリエチレン袋（二重） ／高密度ポリエチレンドラム	変化なし
光安定性試験	総照度 120 万 lux・h 及び総近紫外放射エネルギー 200W・h/m ²			分解が認められた

測定項目：性状、定量、類縁物質、水分

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

日局 赤外吸収スペクトル測定法

定量法

日局 液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤（バイアル）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	プレバイミス®点滴静注 240mg
性状	無色澄明の液 また、製品由来の半透明又は白色の微粒子を含むことがある。

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

販売名	プレバイミス®点滴静注 240mg
pH	7.0～8.0
浸透圧比	約 1（生理食塩液に対する比）

(5) その他

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	プレバイミス®点滴静注 240mg
有効成分	レテルモビル
1 バイアル中の分量 ^{注)}	240mg/12mL
添加剤	ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン 1800mg

注) 本剤は注射液吸引時の損失を考慮して、1 バイアル中に 250mg/12.5mL が過量充填されている。

(2) 電解質等の濃度

1 バイアル当たり

- ・ブドウ糖 0g
- ・ナトリウム 0.64 mEq + 適量（pH 調整のため）
- ・カリウム 0 mEq
- ・クロル 0.64 mEq
- ・カルシウム 0 mEq

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

IV. 製剤に関する項目

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当しない

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25±2°C/60±5% RH	24 ヶ月	ガラスバイアル、倒立	変化なし
加速試験	40±2°C/75±5% RH	6 ヶ月	ガラスバイアル、倒立	変化なし
光安定性試験	総照度 120 万 lux・h 及び総近紫外放射エネルギー 200W・h/m ²			遮光無し試料において、液がわずかに着色した。

測定項目：性状、定量、類縁物質、不溶性微粒子、pH

7. 調製法及び溶解後の安定性

<適用上の注意>

(1) 調製時

- ・希釈前に、変色や不溶性異物がないか、各バイアルを確認すること。本剤は無色澄明の溶液である。また、製品由来の少量の半透明又は白色の微粒子を含むことがある。バイアル内の溶液に変色や濁り、又は異物（少量の半透明又は白色の微粒子以外）が認められた場合は使用しないこと。バイアルを振盪しないこと。
- ・480mg の場合は 2 バイアルから 24mL を、240mg の場合は 1 バイアルから 12mL を採取し、日局生理食塩液又は日局 5%ブドウ糖注射液 250mL の点滴バッグに添加し、振盪せず静かに混和すること。本剤のバイアルは 1 回使い切りである。残液は使用しないこと。
- ・混和後、本剤の希釈液は無色～黄色澄明の溶液となる。投与前の希釈液に変色や不溶性異物がないか目視により確認すること。変色や濁り、又は異物（少量の半透明又は白色の微粒子以外）が認められる場合には、希釈液を廃棄すること。

(2) 希釈後の保存時

- ・希釈液は、室温保存（2～30°C）では 24 時間以内に、冷蔵保存（2～8°C）した場合は 48 時間以内に使用すること。なお、これらの時間には点滴終了までの時間が含まれる。

(3) 投与時

- ・必ず 0.2µm インラインフィルター（ポリエーテルスルホン、ポリスルホン又は正荷電ナイロン製）を使用して投与すること。
- ・本剤はポリウレタンを含有する輸液チューブで投与しないこと。

IV. 製剤に関する項目

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

本剤は他剤と配合したとき、濁りや不溶性異物が生じることがある。配合適性についてはデータが限られているが、次の薬剤は配合禁忌であり、同一の輸液ラインを通して同時に注入しないこと。

主な配合禁忌薬剤：

アミオダロン塩酸塩、アムホテリシンBリポソーム、アズトレオナム、セフェピム塩酸塩、シプロフロキサシン、シクロスポリン、ジルチアゼム塩酸塩、フィルグラスチム（遺伝子組換え）、ゲンタマイシン硫酸塩、レボフロキサシン、リネゾリド、ロラゼパム*、ミダゾラム、オンダンセトロン塩酸塩、パロノセトロン塩酸塩

*2019年6月追記

（参考）

目視検査、濁度及び不溶性微粒子により評価した結果、物理的に「適合性を示す」とされた薬剤は以下のとおりである。ただし、この結果をもって、各薬剤との配合を推奨するものではない。使用に際しては各社最新の添付文書情報を確認すること。

[希釈液：生理食塩液]

アンピシリンナトリウム、アンピシリンナトリウム/スルバクタムナトリウム、イミペネム/シラスタチン、カスポファンギン、抗胸腺細胞グロブリン、ダプトマイシン、ヒューマリン R、フェンタニルクエン酸塩、フルコナゾール、フロセミド、ヘパリンナトリウム、ホスカルネット、ミカファンギン、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、メトトレキサート、メトロニダゾール、メロペネム、硫酸マグネシウム、レボチロキシシン

[希釈液：5%ブドウ糖液]

アジスロマイシン、アミカシン硫酸塩、塩化カリウム、ガンシクロビル、クリンダマイシンリン酸エステル、シアノコバラミン、スルファメトキサゾール/トリメトプリム、セファゾリンナトリウム、セフトジジム、セフトリアキソンナトリウム、タクロリムス、タゾバクタム/ピペラシリン、チゲサイクリン、ドリペネム、ノルエピネフリン酒石酸塩、バンコマイシン塩酸塩、ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム、ファモチジン、ポリコナゾール、モルヒネ硫酸塩、葉酸、リツキシマブ

また、本剤の使用時に混合が予想される輸液・補液 16 種類を選択して配合変化について検討し、性状（外観）、pH、不溶性微粒子、分解物含量、レテルモビル含量により評価した結果、全て不溶性異物や不溶性微粒子が判定基準に適合しなかった。そのため、「配合禁忌」とされた輸液・補液は以下のとおりである。

配合禁忌と判定された輸液・補液

KN 1 号輸液、KN 3 号輸液、ソリタ®-T1 号輸液、ソリタ®-T3 号輸液、ラクテック®注、ラクテック®D 輸液、ヴィーン®F 輸液、ヴィーン®D 輸液、ネオパレン®1 号輸液、ネオパレン®2 号輸液、エルネオパ®1 号輸液、エルネオパ®2 号輸液

9. 溶出性

該当しない

IV. 製剤に関する項目

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

本剤はポリウレタンを含有する輸液チューブで投与しないこと。レテルモビルの定量値が低下することが確認されている。

<適合性が確認されている材料>

- ・0.2 μ m インラインフィルター：ポリエーテルスルホン、ポリスルホン又は正荷電ナイロン製
- ・輸液バッグ材料：ポリ塩化ビニル (PVC)、エチレン・酢酸ビニル共重合体 (EVA) 及びポリオレフィン (ポリプロピレン及びポリエチレン)
- ・輸液セット材料：PVC、ポリエチレン (PE)、ポリブタジエン (PBD)、シリコンゴム (SR)、スチレン・ブタジエン共重合体 (SBC)、スチレン・ブタジエン・スチレン共重合体 (SBS) 及びポリスチレン (PS)
- ・可塑剤：トリメリット酸トリオクチル (TOTM) 及びフタル酸ブチルベンジル (BBP)
- ・カテーテル：X線不透過性ポリウレタン

<不適合性が確認されている材料>

ポリウレタン (静脈内投与セットのチューブ)

(2) 包装

1 バイアル (12mL) × 10

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

バイアル：透明ガラスバイアル

ゴム栓：クロロブチルゴム栓

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

同種造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス感染症の発症抑制

(解説)

本剤は、CMV ターミナーゼ複合体に特異的な新規作用機序を有する薬剤である。本剤の効能・効果は、CMV 抗体陽性の成人同種造血幹細胞移植 (HSCT) 患者を対象とした多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照第Ⅲ相国際共同試験 (001 試験) において、移植後の CMV 感染症 (CMV 血症を含む) に対する本剤の発症抑制効果が示されたことに基づき設定した。

なお、臨床試験において CMV 抗体陰性の同種 HSCT 患者での有効性及び安全性は評価していないが、本剤の作用機序、CMV 感染症の重篤性等を踏まえると、CMV 抗体陽性ドナーから移植を受ける CMV 抗体陰性の同種 HSCT 患者に対して本剤を投与可能とすることは臨床的に有用であると考えられることから、効能・効果は CMV 抗体の陽性・陰性を問わず「同種造血幹細胞移植患者」とした。

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、成人にはレテルモビルとして 480mg を 1 日 1 回、約 60 分かけて点滴静注する。シクロスポリンと併用投与する場合にはレテルモビルとして 240mg を 1 日 1 回、約 60 分かけて点滴静注する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

第Ⅲ相臨床試験 (001 試験) において、本剤の用法用量をシクロスポリン非併用時は 480mg QD (1 日 1 回)、シクロスポリン併用時は 240mg QD を、経口投与又は 60 分かけて点滴静注することと設定して実施した結果、本剤の有効性が確認され、安全性についても投与経路及びシクロスポリン併用の有無によらず許容可能と考えられた。日本人部分集団についても、得られたデータは限られているが、全集団と同様の有効性が期待でき、安全性について日本人特有の懸念は認められず、許容可能と判断した。

また、第Ⅲ相試験 (001 試験) で評価した有効性及び安全性に関する曝露-応答解析では、曝露量を基に患者を四分位ごとにわけたところ、いずれの四分位に含まれる患者でも一貫した有効性が認められ、曝露量と有効性に明確な関連は認められなかった。同様に得られた曝露量の範囲では心臓障害、胃腸障害及び耳および迷路障害の発現割合が曝露量と関係しないことが示され、臨床用量の妥当性が支持された。

第Ⅲ相臨床試験 (001 試験) における用法用量の設定根拠は以下のとおりである。

- ・錠剤の用法・用量：第Ⅱ相臨床試験で得られたデータを用いた探索的な曝露-応答解析の結果及び PPK 解析に基づくシミュレーションにより、本剤 480mg を QD 投与したとき、90%を超える患者で有効性が確認されることが推測された。
- ・シクロスポリン併用時用量：本剤とシクロスポリンの薬物動態学的相互作用の検討において本剤の曝露が上昇したことを踏まえ、PPK 解析に基づくシミュレーションにより、シクロスポリン併用時には本剤 240mg 投与することで、480mg 投与時と同程度の曝露が得られることが推測された。
- ・点滴静注の用量：第Ⅰ相試験において、絶対的バイオアベイラビリティが高かった。
- ・日本人の用量：日本人健康被験者を対象とした第Ⅰ相試験において安全性プロファイルが良好であったため、日本人患者に対しても、検証用量として 480mg (シクロスポリン併用投与時は 240mg) を設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 錠剤と注射剤は医師の判断で切り替えて使用することができる。ただし、臨床試験において注射剤の長期投与の経験はなく、注射剤の添加剤ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンは腎機能障害のある患者で蓄積し、腎機能の悪化等を引き起こすおそれがあることから、注射剤の投与は最小限の期間とし、経口投与可能な患者には、経口投与を選択すること。〔9.2.1 参照〕
- 7.2 同種造血幹細胞移植の移植当日から移植後 28 日目までを目安として投与を開始すること。投与期間は、患者のサイトメガロウイルス感染症の発症リスクを考慮しながら、移植後 200 日目までを目安とすること。
サイトメガロウイルス血症又はサイトメガロウイルス感染症が確認された場合には、本剤の投与を中止し、サイトメガロウイルスに対する治療等、適切な対応を行うこと。〔17.1.1、17.1.2 参照〕

(解説)

* (解説) の番号は添付文書の項番号に対応

7.1 錠剤と注射剤の切替えに関する注意は、本剤の臨床用法・用量が剤形の違いにかかわらず同一であることを明確にするために設定した。001 試験の結果、本剤は剤形の違いにかかわらず一貫した有効性が示されたこと、また錠剤と注射剤の有害事象プロファイルが類似していたことに基づき、錠剤と注射剤は同一の用法・用量とした。このため、経口投与が可能な場合は錠剤を選択し、患者が嚥下不能又は錠剤の吸収を妨げる可能性のある状態（嘔吐、下痢、又はその他の吸収不良状態）の場合は、医師の判断により注射剤を使用する（錠剤の使用中にこのような状態が生じた場合には注射剤に切り替え、注射剤の使用中に経口投与が可能となった場合は錠剤に切り替える）ことを可能としている。なお、001 試験では、注射剤（単独あるいは錠剤との切替え）の投与を受けた患者は 99 例で、その平均曝露期間は 14.1 日（範囲：1～47 日）であり、HSCT 患者に対する注射剤のみ 14 週間継続投与の経験はない。

また、添加剤のヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン（HPCD）は代謝を受けずに腎排泄されることから、腎機能障害のある患者では HPCD が蓄積するおそれがある。ラット及びイヌを対象とした非臨床試験においては、HPCD により腎臓に空胞化等の生理学的な適応性変化がみられたが、変性や壊死等の腎毒性はみられなかった。また、サルでは腎臓への影響は認められなかった。001 試験の結果、ヒトにおいて HPCD が腎臓に影響を及ぼす臨床所見は得られなかったが、ヒトで HPCD が蓄積した場合の安全性情報は限られているため、注射剤の投与期間を最小限とする根拠の一つとして記載した。

7.2 本剤の投与開始時期及び投与継続期間に関する注意は、001 試験及び 040 試験で規定した本剤の投与期間に基づき設定した。本剤は予防投与を目的としていることから、CMV 感染が起こるよりも前、早ければ移植当日、遅くとも移植後 28 日目までに本剤の投与を開始することが望ましいと考えられる。なお、001 試験の結果より、本剤群とプラセボ群で生着までの期間に意味のある差は認められなかったことから、本剤の投与による生着への影響はないと考えられた。また、001 試験では、急性の移植片対宿主病（以下、GVHD）が発症しやすく、好中球減少やステロイド投与等による患者の免疫機能の低下も懸念され CMV 感染の好発時期である、移植後 14 週（約 100 日）までの本剤の投与を規定した。一方、HSCT 施行後の免疫機能の回復は個々の患者により異なり、実際に 001 試験において、本剤群の一部の患者では移植後 14 週（約 100 日）までの投与期間終了後に臨床的に意味のある CMV 感染がみられ、それらと無作為割付け後の GVHD の発症、ステロイド剤の併用及び無作為割付け時の CMV 感染リスクが高いこととの関連が示唆されたことから、移植後 100 日以降も CMV 感染及び感染症リスクを有する患者を対象に、本剤の予防投与期間を移植後 28 週（約 200 日）まで継続する 040 試験を実施した。040 試験の結果に基づき、患者の CMV 感染症の発症リスクを考慮しながら、移植後 200 日目までの投与を目安とすることとした。

V. 治療に関する項目

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

初回承認時

資料の分類	試験番号 (海外/ 国内)	対象	目的	投与経路	試験デザイン
第 I 相					
健康被験者を対象とした PK 及び初期忍容性試験					
評価	027 (国内)	日本人健康女性 パート 1 : 8 例 パート 2 : 8 例	日本人での PK (単回経口及び 静脈内投与)、安全性及び忍 容性の評価	パート 1 経口 パート 2 静脈内	二重盲検、無作為化、 プラセボ対照、2 パー ト、用量漸増
評価	032 (海外)	日本人健康女性 17 例	日本人での PK (反復経口投与 及びシクロスポリンとの薬物 相互作用)、安全性及び忍容 性の評価	経口	二重盲検、無作為化、 プラセボ対照、投与順 序固定
参考	007 (海外)	非日本人健康男性 52 例	PK (単回経口投与)、安全性 及び忍容性の評価	経口	単盲検、無作為化、並 行群間、プラセボ対 照、用量漸増
参考	011 (海外)	非日本人健康男性 48 例	PK (単回経口投与)、安全性 及び忍容性の評価	経口	二重盲検 (群内)、無 作為化、並行群間、プ ラセボ対照、用量漸増
参考	021 (海外)	非日本人健康女性 8 例	パート 1 : PK (単回経口投 与)、安全性及び忍容性の評 価	経口	二重盲検、無作為化、 プラセボ対照
		非日本人健康人 48 例	パート 2 : PK (反復経口投 与)、安全性及び忍容性の評 価	経口	二重盲検、無作為化、 プラセボ対照
		非日本人健康男性 8 例	パート 3 : PK (マスバラン ス)、安全性及び忍容性の評 価	経口	非盲検
参考	009 (海外)	非日本人健康男性 34 例	PK (反復経口投与及びミダゾ ラムとの薬物相互作用)、安 全性及び忍容性の評価	経口	ステージ 1 : 単盲検、 無作為化、プラセボ対 照、群間比較 ステージ 2 : 非盲検、 非無作為化、非プラセ ボ対照、群間比較
参考	018 (海外)	パート A 非日本人健康女性 コホート 1 : 12 例 コホート 2 : 10 例 コホート 7 : 10 例	パート A : PK (単回及び反復 経口投与)、安全性及び忍容 性の評価	経口	コホート 1 : 非盲検、 非プラセボ対照 コホート 2 及び 7 : 二 重盲検、無作為化、プ ラセボ対照、用量漸増
		パート B 非日本人健康女性 24 例	パート B : PK (開発初期製剤 での単回及び反復静脈内投 与)、安全性及び忍容性の評 価	静脈内	二重盲検、無作為化、 プラセボ対照、用量漸 増
		パート C 非日本人健康女性 24 例	パート C : PK (ジゴキシンの 薬物相互作用)、安全性及 び忍容性の評価	経口	非盲検、2 期、2 投与順 序、クロスオーバー
参考	026 (海外)	非日本人健康女性 パート 1 : 24 例 パート 2 : 12 例	PK (高用量の反復経口及び静 脈内投与)、安全性及び忍容 性の評価	パート 1 経口 パート 2 静脈内	二重盲検、無作為化、 2 パート、プラセボ対 照
参考	005 (海外)	非日本人健康女性 パート A : 40 例 パート B : 12 例	PK (単回及び反復静脈内投 与)、安全性及び忍容性の評 価	静脈内	二重盲検、無作為化、 2 パート、プラセボ対 照

V. 治療に関する項目

資料の分類	試験番号 (海外/ 国内)	対象	目的	投与経路	試験デザイン
バイオアベイラビリティ試験					
参考	008 (海外)	非日本人健康男性 11例	PK（開発初期製剤のBA及び食事の影響）、安全性及び忍容性の評価	経口	非盲検、無作為化、非プラセボ対照、4期、クロスオーバー
参考	017 (海外)	非日本人健康女性 コホート1：12例 コホート2～5：30例	PK（市販候補製剤及び開発初期製剤の相対的曝露量及び絶対的BA）、安全性及び忍容性の評価	静脈内	コホート1：非盲検、無作為化、2期、クロスオーバー コホート2～5：二重盲検、無作為化、並行群間、プラセボ対照、用量漸増
評価	029 (海外)	非日本人健康女性 14例	PK（市販候補製剤での食事の影響）、安全性及び忍容性の評価	経口	非盲検、無作為化、2期、クロスオーバー
比較バイオアベイラビリティ及び生物学的同等性試験					
参考	014 (海外)	非日本人健康女性 15例	PK（開発初期製剤及び市販候補製剤のBA）、安全性及び忍容性の評価	経口	非盲検、無作為化、5期、クロスオーバー
参考	028 (海外)	非日本人健康女性 14例	PK（含量の異なる市販候補製剤間のBA）、安全性及び忍容性の評価	経口	非盲検、無作為化、2期、クロスオーバー
内因性要因を検討したPK試験					
参考	015 (海外)	非日本人女性 肝機能障害者及び健康女性 中等度肝機能障害者：8例 重度肝機能障害者：8例 健康女性：17例	肝機能障害者でのPK、安全性及び忍容性の評価	経口	非盲検、並行群間
参考	006 (海外)	非日本人腎機能障害者及び健康人 中等度腎機能障害者：8例 重度腎機能障害者：8例 健康人：8例	腎機能障害者でのPK、安全性及び忍容性の評価	経口	非盲検
外因性要因を検討したPK試験					
参考	016 (海外)	非日本人健康女性 16例	PK（ミダゾラムとの薬物相互作用）、安全性及び忍容性の評価	経口 静脈内	非盲検
参考	010 (海外)	非日本人健康男性 パート1：8例 パート2：12例	PK（シクロスポリンとの薬物相互作用）、安全性及び忍容性の評価	経口	パート1：非盲検、非無作為化、非プラセボ対照 パート2：非盲検、部分無作為化（シクロスポリン投与順序）、2投与順序、クロスオーバー
参考	003 (海外)	非日本人健康女性 パート1：14例 パート2：14例	PK（シクロスポリン及びタクロリムスとの薬物相互作用）、安全性及び忍容性の評価	経口	非盲検、投与順序固定、2パート、2期

V. 治療に関する項目

資料の分類	試験番号 (海外/ 国内)	対象	目的	投与経路	試験デザイン
参考	013 (海外)	非日本人健康男性 16例	PK (タクロリムスとの薬物相互作用)、安全性及び忍容性の評価	経口	非盲検、非無作為化、 1投与順序
参考	036 (海外)	非日本人健康女性 14例	PK (シロリムスとの薬物相互作用)、安全性及び忍容性の評価	経口	非盲検、2期、投与順序固定
参考	022 (海外)	非日本人健康女性 14例	PK (ミコフェノール酸モフェチルとの薬物相互作用)、安全性及び忍容性の評価	経口	非盲検、投与順序固定
参考	034 (海外)	非日本人健康女性 16例	PK (アシクロビルとの薬物相互作用)、安全性及び忍容性の評価	経口	非盲検、1期、投与順序固定
参考	025 (海外)	非日本人健康女性 14例	PK (ポリコナゾールとの薬物相互作用)、安全性及び忍容性の評価	経口	非盲検、投与順序固定
参考	033 (海外)	非日本人健康女性 16例	PK [ポサコナゾールとの薬物相互作用]、安全性及び忍容性の評価	経口	非盲検、2期、2処置、 投与順序固定
参考	023 (海外)	非日本人健康女性 14例	PK (アトルバスタチンとの薬物相互作用)、安全性及び忍容性の評価	経口	非盲検、2期、投与順序固定
参考	035 (海外)	非日本人健康女性 22例	PK (経口避妊薬との薬物相互作用)、安全性及び忍容性の評価	経口	非盲検、2期、投与順序固定
健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験					
評価	004 (海外)	非日本人健康女性 38例	薬力学 (QTc 間隔)、安全性及び忍容性の評価	静脈内	二重盲検 (モキシフロキサシンのみ非盲検)、無作為化、プラセボ及び実薬対照、4期、8投与順序、クロスオーバー
第II相					
申請する適応症に関する比較対照試験					
参考	019 (海外)	非日本人 CMV 血症患者 27例	腎移植又は腎及び膵臓移植後の CMV 血症患者での安全性、忍容性及び先制治療効果の評価	経口	非盲検、無作為化、多施設共同、実薬対照、用量反応 POC
評価	020 (海外)	非日本人 CMV 抗体陽性同種造血幹細胞移植 (HSCT) 患者 133例	同種 HSCT 患者での安全性、忍容性及び CMV の増殖抑制効果の評価	経口	二重盲検、無作為化、多施設共同、プラセボ対照、用量反応
第III相					
申請する適応症に関する比較対照試験					
評価	001 (国内/ 海外)	日本人及び非日本人 CMV 抗体陽性同種 HSCT 患者 570例 (うち日本人患者 36例)	同種 HSCT 患者での安全性、忍容性及び CMV 感染の予防効果の評価	経口 静脈内	二重盲検、無作為化、多施設共同、プラセボ対照

PK : 薬物動態、BA : バイオアベイラビリティ、POC : Proof of Concept

V. 治療に関する項目

「用法及び用量に関連する注意（移植後 200 日まで投与）」改訂時

資料の分類	試験番号 (海外/ 国内)	対象	目的	投与経路	試験デザイン
評価	040 (国内/ 海外)	移植後 14 週（約 100 日）以降も CMV 感染及び感染症リスクを有する CMV 抗体陽性同種 HSCT 患者 220 例（うち日本人患者 16 例）	予防投与を移植後 14 週（約 100 日）から移植後 28 週（約 200 日）に延長した際の有効性及び安全性を評価	経口 静脈内	二重盲検、無作為化、多施設共同、プラセボ対照

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験

①日本人健康女性被験者を対象とした単回静脈内投与試験（027 試験）¹⁾

日本人健康女性被験者 8 例（実薬 6 例、プラセボ 2 例）に本剤を単回静脈内投与した際の安全性、忍容性及び薬物動態を評価する、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、用量漸増単回投与試験を実施した。

本剤 240mg、480mg 及び 960mg 又はプラセボを 60 分かけて単回静脈内投与した結果、忍容性は、概して良好であった。

②非日本人健康女性被験者を対象とした反復静脈内投与試験（026 試験）²⁾

非日本人健康女性被験者 9 例に本剤 480mg を 60 分かけて 1 日 1 回 7 日間反復静脈内投与した際の安全性、忍容性及び薬物動態を評価する二重盲検、無作為化、単施設、2 パート、プラセボ対照試験を実施した結果、本剤の忍容性は、概して良好であった。

2) 非日本人健康女性被験者を対象とした QT/QTc 評価試験（004 試験）（非日本人データ）³⁾

非日本人健康女性被験者 38 例を対象に、本剤の高用量 960mg 及び 480mg を単回静脈内投与し、QT 間隔を心拍数で補正した QTc 間隔への影響を評価する無作為化、単施設、4 期、8 投与順序、クロスオーバー試験を行った。本剤とプラセボは二重盲検、陽性対照のモキシフロキサシンは非盲検で実施し、各投与期の投与の間には少なくとも 7 日間の休薬期間を設けた。本剤を単回静脈内投与した際の QTcP 間隔（試験集団固有のべき係数で補正した QT 間隔）のベースラインからの変化量のプラセボとの差 [90%CI] の最大値は、960mg で 4.93 [2.81, 7.05] ms（投与後 1 時間）、480mg で 2.72 [1.05, 4.38] ms（投与後 1 時間）といずれの測定時点においても 10ms を下回り、いずれの場合も臨床的に意味のある QTcP 間隔の延長は見られなかった。

注) 本剤の用法・用量

通常、成人にはレテルモビルとして 480mg を 1 日 1 回、約 60 分かけて点滴静注する。シクロスポリンと併用投与する場合にはレテルモビルとして 240mg を 1 日 1 回、約 60 分かけて点滴静注する。

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①無作為化並行用量反応試験

試験名	後期第 II 相試験（020 試験） ⁴⁾
試験デザイン	多施設共同二重盲検無作為化プラセボ対照用量反応試験

V. 治療に関する項目

<p>主要目的</p>	<ul style="list-style-type: none"> CMV 抗体陽性の同種造血幹細胞移植 (HSCT) 患者に対し、本剤 60、120、240mg 又はプラセボを 1 日 1 回 12 週間 (84 日間) 経口投与し、以下の項目をプラセボ群と本剤群で比較する。 <ol style="list-style-type: none"> 本剤の投与 84 日間の CMV の増殖抑制効果：「CMV 感染予防不成功」となった患者の割合 本剤の投与 84 日間の CMV の増殖抑制効果：「CMV 感染予防不成功」までの期間 本剤の安全性の検討 				
<p>対象</p>	<p>CMV 抗体陽性の同種 HSCT 患者</p>				
<p>主な選択基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> 18 歳以上の者 移植前 1 年以内に血清中 CMV 免疫グロブリン G (IgG) 抗体が陽性であった 白血病、リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫、骨髄異形成、骨髄増殖性疾患のいずれかにより、初回の同種 HSCT が割付け前 40 日以内に施行された者 高解像度タイピングでヒト白血球抗原 A、B、C 及び DR の型が一致した血縁又は非血縁のドナーから、骨髄又は末梢血幹細胞の移植を受けた者 移植後、生着の所見が得られている者 投与開始前 5 日以内に活動性 CMV 複製が検出されなかった者 男性の場合、避妊手術を受けているか、適切な避妊法を用いることに同意している者。女性の場合、避妊手術を受けているか、閉経後である、又は適切な避妊法を用いることに同意した妊娠可能な者 女性の場合、β ヒト絨毛性ゴナドトロピンの血液検査が陰性である者 				
<p>試験方法</p>	<ul style="list-style-type: none"> 患者を本剤 60mg 群、本剤 120mg 群、本剤 240mg 群又はプラセボ群に 1 : 1 : 1 : 1 の比で割り付け、本剤又はプラセボのいずれかを 1 日 1 回 84 日間経口投与した。 				
<p>評価項目</p>	<p>【有効性】</p> <table border="1" data-bbox="416 1330 1410 1794"> <tr> <td data-bbox="416 1330 536 1715"> <p>主要</p> </td> <td data-bbox="536 1330 1410 1715"> <p>(1) 84 日間の投与期間中に「CMV 感染予防不成功*」となった患者の割合 (2) 84 日間の投与期間中に「CMV 感染予防不成功*」となるまでの期間</p> <p>*「CMV 感染予防不成功」は、以下のいずれかの事象の発現と定義する。</p> <p>a) 全身循環血中の CMV 感染：連続する 2 つの時点で採取された 2 つの血液検体が実施医療機関の検査室の CMV 検査でいずれも陽性となり、その結果、治験薬投与が中止され、サルベージ治療が開始され、さらにこれら 2 つの陽性検体のうち 1 つは中央検査機関でも陽性が確認される</p> <p>b) 終末器官における CMV 感染症の発現</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="416 1715 536 1794"> <p>(主な) 副次</p> </td> <td data-bbox="536 1715 1410 1794"> <p>(1) 84 日間の投与期間中の終末器官における CMV 感染症が発現した割合及び発現までの期間</p> </td> </tr> </table> <p>評価方法：</p> <ul style="list-style-type: none"> 有効性の主要解析対象集団は Full analysis set (FAS) とした。FAS は、治験薬の投与を 1 回以上受け、無作為化後に CMV 検査 (実施医療機関又は中央検査機関) を 1 回以上受けたすべての患者からなる。 「CMV 感染予防不成功」の患者の割合の解析では、84 日間の投与期間完了前に何らかの理由で中止した患者 (有害事象、死亡、治験実施計画書不遵守、同意撤回等) は無効例として取り扱った。 	<p>主要</p>	<p>(1) 84 日間の投与期間中に「CMV 感染予防不成功*」となった患者の割合 (2) 84 日間の投与期間中に「CMV 感染予防不成功*」となるまでの期間</p> <p>*「CMV 感染予防不成功」は、以下のいずれかの事象の発現と定義する。</p> <p>a) 全身循環血中の CMV 感染：連続する 2 つの時点で採取された 2 つの血液検体が実施医療機関の検査室の CMV 検査でいずれも陽性となり、その結果、治験薬投与が中止され、サルベージ治療が開始され、さらにこれら 2 つの陽性検体のうち 1 つは中央検査機関でも陽性が確認される</p> <p>b) 終末器官における CMV 感染症の発現</p>	<p>(主な) 副次</p>	<p>(1) 84 日間の投与期間中の終末器官における CMV 感染症が発現した割合及び発現までの期間</p>
<p>主要</p>	<p>(1) 84 日間の投与期間中に「CMV 感染予防不成功*」となった患者の割合 (2) 84 日間の投与期間中に「CMV 感染予防不成功*」となるまでの期間</p> <p>*「CMV 感染予防不成功」は、以下のいずれかの事象の発現と定義する。</p> <p>a) 全身循環血中の CMV 感染：連続する 2 つの時点で採取された 2 つの血液検体が実施医療機関の検査室の CMV 検査でいずれも陽性となり、その結果、治験薬投与が中止され、サルベージ治療が開始され、さらにこれら 2 つの陽性検体のうち 1 つは中央検査機関でも陽性が確認される</p> <p>b) 終末器官における CMV 感染症の発現</p>				
<p>(主な) 副次</p>	<p>(1) 84 日間の投与期間中の終末器官における CMV 感染症が発現した割合及び発現までの期間</p>				

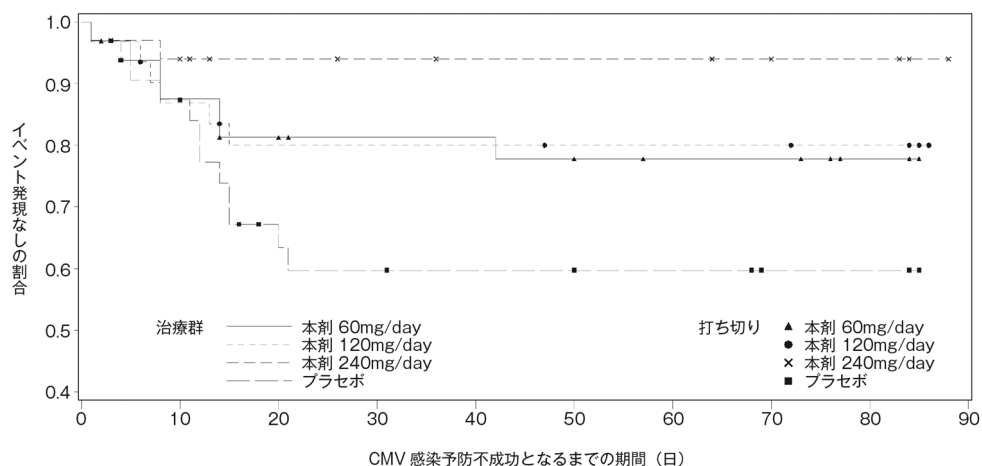
V. 治療に関する項目

	<p>【安全性】 All Subjects as Treated (ASaT：治験薬投与を1回以上受けた患者)を対象として、以下を評価した。 (1) 有害事象の発現割合、発現期間、重症度、治験薬との因果関係 (2) 安全性に関する臨床検査パラメータ (3) バイタルサイン (収縮期・拡張期血圧、脈拍数、体温)、12誘導心電図及び身体検査</p>																																								
結果	<p>【有効性】 割付け患者：133例 (本剤60mg群：33例、本剤120mg群：33例、本剤240mg群：34例、プラセボ群：33例) ASaT解析対象：131例 (本剤60mg群：33例、本剤120mg群：31例、本剤240mg群：34例、プラセボ群：33例) FAS解析対象：131例 (本剤60mg群：33例、本剤120mg群：31例、本剤240mg群：34例、プラセボ群：33例)</p> <p><u>主要評価項目</u> (1) 84日間の投与期間中に「CMV感染予防不成功」となった患者の割合</p> <ul style="list-style-type: none"> 「CMV感染予防不成功」となった患者の割合は、本剤60mg群で48.5% (16/33例)、本剤120mg群で32.3% (10/31例)、本剤240mg群で29.4% (10/34例)及びプラセボ群で63.6% (21/33例)であり、本剤240mg群が最も低かった。また、本剤120mg群 (P=0.014) 及び本剤240mg (P=0.007) 群ではプラセボ群に比べ有意に低かった。 <p>表 84日間の投与期間中に「CMV感染予防不成功」となった患者の割合 (FAS) (020試験)</p> <table border="1" data-bbox="416 1160 1410 1525"> <thead> <tr> <th></th> <th>本剤 60mg/day N=33</th> <th>本剤 120mg/day N=31</th> <th>本剤 240mg/day N=34</th> <th>プラセボ N=33</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>不成功 n (%)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>あり†</td> <td>16 (48.5)</td> <td>10 (32.3)</td> <td>10 (29.4)</td> <td>21 (63.6)</td> </tr> <tr> <td> CMV[†]感染予防不成功</td> <td>7 (21.2)</td> <td>6 (19.4)</td> <td>2 (5.9)</td> <td>12 (36.4)</td> </tr> <tr> <td> その他の理由による中止</td> <td>9 (27.3)</td> <td>4 (12.9)</td> <td>8 (23.5)</td> <td>9 (27.3)</td> </tr> <tr> <td>なし</td> <td>17 (51.5)</td> <td>21 (67.7)</td> <td>24 (70.6)</td> <td>12 (36.4)</td> </tr> <tr> <td>オッズ比 (95%CI) ‡</td> <td>0.538 (0.179, 1.603)</td> <td>0.272 (0.085, 0.857)</td> <td>0.238 (0.075, 0.739)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>P値§</td> <td>0.321</td> <td>0.014</td> <td>0.007</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>† 感染予防不成功は全身性CMV感染及び終末器官におけるCMV感染症を発現、又は他の理由 (有害事象、死亡、治験実施計画書不遵守、同意撤回等)により84日前に治験薬投与を中止した患者と定義された。 ‡ 本剤群対プラセボ群 § 本剤群とプラセボ群のFisherの直接確率法</p>		本剤 60mg/day N=33	本剤 120mg/day N=31	本剤 240mg/day N=34	プラセボ N=33	不成功 n (%)					あり†	16 (48.5)	10 (32.3)	10 (29.4)	21 (63.6)	CMV [†] 感染予防不成功	7 (21.2)	6 (19.4)	2 (5.9)	12 (36.4)	その他の理由による中止	9 (27.3)	4 (12.9)	8 (23.5)	9 (27.3)	なし	17 (51.5)	21 (67.7)	24 (70.6)	12 (36.4)	オッズ比 (95%CI) ‡	0.538 (0.179, 1.603)	0.272 (0.085, 0.857)	0.238 (0.075, 0.739)		P値§	0.321	0.014	0.007	
	本剤 60mg/day N=33	本剤 120mg/day N=31	本剤 240mg/day N=34	プラセボ N=33																																					
不成功 n (%)																																									
あり†	16 (48.5)	10 (32.3)	10 (29.4)	21 (63.6)																																					
CMV [†] 感染予防不成功	7 (21.2)	6 (19.4)	2 (5.9)	12 (36.4)																																					
その他の理由による中止	9 (27.3)	4 (12.9)	8 (23.5)	9 (27.3)																																					
なし	17 (51.5)	21 (67.7)	24 (70.6)	12 (36.4)																																					
オッズ比 (95%CI) ‡	0.538 (0.179, 1.603)	0.272 (0.085, 0.857)	0.238 (0.075, 0.739)																																						
P値§	0.321	0.014	0.007																																						

V. 治療に関する項目

(2) 84 日間の投与期間中に「CMV 感染予防不成功」となるまでの期間

- 「CMV 感染予防不成功」となるまでの期間は、本剤 240mg 群ではプラセボ群に比べ有意に延長した (P=0.002)。本剤 60mg 群及び 120mg 群は有意でなかった。



脚注：イベントの発現がなく、治験薬投与を早期に中止又は追跡不能な患者は治験薬投与中止時又は最後の連絡日のいずれか早い時点で打ち切りとした。イベントの発現がなく、治験薬投与を完了した患者は最後の治験薬投与日の時点を打ち切りとした。

図 84 日間の投与期間中に「CMV 感染予防不成功」となるまでの期間 (Kaplan-Meier プロット) (FAS) (020 試験)

副次評価項目

1) 84 日間の投与期間中の終末器官における CMV 感染症が発現した割合及び発現までの期間

終末器官における CMV 感染症と診断された患者はいずれの投与群でも認められなかったため、本評価項目については検討できなかった。

【安全性】

- 各群の平均投与期間 (SD) は本剤 60mg 群で 58.9 日 (32.11)、本剤 120mg 群で 64.6 日 (31.18)、本剤 240mg 群で 66.5 日 (30.21) 及びプラセボ群で 44.2 日 (33.96) であった。
- 治療期 (1 日目から投与終了後 7 日目まで) の副作用の発現割合は、本剤 60mg 群で 33.3% (11/33 例)、本剤 120mg 群で 12.9% (4/31 例)、本剤 240mg 群で 5.9% (2/34 例) 及びプラセボ群で 33.3% (11/33 例) と、本剤の用量が増加しても副作用の発現が増加することはない、数値的には高用量で副作用の発現割合は低かった。
- 治療期の重篤な副作用及び死亡に至った重篤な副作用はなかった。

注) 本剤の用法・用量

通常、成人にはレテルモビルとして 480mg を 1 日 1 回、約 60 分かけて点滴静注する。シクロスポリンと併用投与する場合にはレテルモビルとして 240mg を 1 日 1 回、約 60 分かけて点滴静注する。

V. 治療に関する項目

②比較試験

試験名	第Ⅲ相国際共同試験（001 試験） ⁵⁾
試験デザイン	多施設共同二重盲検無作為化プラセボ対照試験
主要目的	<ul style="list-style-type: none"> 本剤又はプラセボを投与した際の、移植後 24 週（約 6 ヶ月）以内の臨床的に意味のある CMV 感染の予防における本剤の有効性を評価する。
対象	日本人を含む CMV 抗体陽性の成人同種造血幹細胞移植（HSCT）患者（無作為化された患者 570 例、うち日本人患者 36 例）
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> 18 歳以上の者 HSCT 前 1 年以内に CMV の抗体陽性が認められている者 [CMV IgG 抗体陽性 (R+) のレシピエント] 初回同種 HSCT（骨髄、末梢血幹細胞又は臍帯血移植）を受ける者 無作為割付け前 5 日以内に採取した血漿検体より、CMV DNA が検出されなかった者 無作為割付け時に HSCT 後 28 日以内の者 妊娠する又はパートナーを妊娠させる可能性が極めて低い者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 過去に同種 HSCT を受けたことがある者 無作為化割付け前 6 ヶ月以内に CMV 感染症の既往を有する者 同意取得又は HSCT のいずれか早い方から無作為化割付けまでの間に CMV 血症が認められた者 スクリーニング前 7 日以内にガンシクロビル、バルガンシクロビル、ホスカルネット等の抗ウイルス薬を投与した又は治験中投与する予定がある者 スクリーニング前 30 日以内に抗 CMV 抗体高力価免疫グロブリン [注：日本では未承認]、抗 CMV 薬の治験薬又は抗 CMV 生物学的療法の治験薬を投与した又は治験中投与する予定がある者 無作為化割付け前 5 日以内に重度の肝機能障害を有する者（Child Pugh クラス C と定義） 無作為化割付け前 5 日以内に血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）又はアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が基準値上限（ULN）の 5 倍を超える又は血清総ビリルビンが ULN の 2.5 倍を超える者 無作為化割付け前 5 日以内の血清クレアチニン値を用いて Cockcroft-Gault 式で算出したクレアチンクリアランスが 10mL/分未満の末期腎機能障害の者 中等度の肝機能障害と中等度の腎機能障害の両方を有する者
試験方法	<ul style="list-style-type: none"> 患者を治験実施医療機関及び CMV 感染のリスク因子（高リスクと低リスク）別に層別し、本剤群又はプラセボ群に 2：1 の比で無作為に割り付けた。 治験薬投与は、移植日から移植後 28 日までの期間内に開始し、本剤 480mg（シクロスポリンを併用投与する場合は本剤 240mg）又はプラセボのいずれかを 1 日 1 回、移植後 14 週目まで経口又は静脈内投与した。 治験薬最終投与後、移植後 48 週目（約 12 ヶ月目）まで後観察（フォローアップ）として患者の追跡を実施した。 <p>（注）原則として、治験薬は錠剤を経口投与することとしたが、患者が嚥下不能又は錠剤の吸収を妨げる可能性のある状態（嘔吐、下痢、又はその他の吸収不良状態）の場合は、注射剤を用いて治験薬を投与できることとした。注射剤の使用期間は原則 4 週間以内としたが、注射剤を使用することによるベネフィットとリスクを鑑み、治験担当医師の判断で 4 週間を超えての注射剤の継続使用を可能とした。</p>

V. 治療に関する項目

<p>評価項目</p>	<p>【有効性】</p>
	<p>主要</p> <p>移植後 24 週（約 6 ヶ月）以内に臨床的に意味のある CMV 感染*がみられた患者（予防不成功）の割合</p> <p>*臨床的に意味のある CMV 感染：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 終末器官における CMV 感染症の発症 <p>又は</p> <ul style="list-style-type: none"> • CMV 血症の確認（中央検査機関による測定）及び臨床状態に基づいた、抗 CMV 薬 [ガンシクロビル、バルガンシクロビル、ホスカルネット、又はシドフォビル（日本では未承認）] による先制治療の開始
	<p>副次</p> <p><u>重要な副次評価項目</u></p> <p>(1) 移植後 14 週（約 100 日）以内に臨床的に意味のある CMV 感染がみられた患者の割合</p> <p>(2) 移植後 24 週（約 6 ヶ月）以内に臨床的に意味のある CMV 感染がみられるまでの期間（移植日から終末器官における CMV 感染症の発症日又は抗 CMV 薬による先制治療の開始日までの日数）</p> <p><u>その他の副次評価項目</u></p> <p>(3) 移植後 14 週及び 24 週以内に CMV 感染症を発症した患者の割合</p> <p>(4) 移植後 14 週及び 24 週以内に CMV 血症が確認され先制治療を開始した患者の割合</p> <p>(5) 移植後 24 週以内に CMV 血症が確認され先制治療を開始するまでの期間（移植日から抗 CMV 薬の開始日までの日数）</p>
	<p>(主な) 探索的</p> <p>(1) 移植後 48 週以内に CMV 感染症を発症した患者の割合</p> <p>(2) 移植後 14 週、24 週及び 48 週以内に死亡した患者の割合（死亡の原因は問わない）</p> <p>(3) 移植後 14 週、24 週及び 48 週以内に CMV 感染以外の日和見感染（全身性細菌感染症及び侵襲性真菌感染症）を発症した患者の割合</p> <p>(4) 移植後 14 週、24 週及び 48 週以内に急性又は慢性 GVHD を発症した患者の割合</p> <p>(5) 移植後 14 週、24 週及び 48 週以内の再入院（初回退院後）及び CMV 感染／感染症による再入院の割合</p> <p>(6) 移植後 14 週及び 24 週以内に CMV 血症が確認された患者の割合</p> <p>(7) 移植後 24 週以内の CMV 血症確認までの期間</p>
<p>評価方法：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 有効性の主要解析対象集団は Full analysis set (FAS) とした。FAS は、無作為割付け後に治験薬の投与を 1 回以上受け、Day 1（無作為割付け日）に中央検査機関の検査にて CMV DNA が検出されないすべての患者から構成される。 • 主要な有効性解析では、欠測値（非完了例）は無効例として扱った（Non-Completer=Failure approach：NC=F アプローチ）。中止理由を問わず 24 週のフォローアップ来院時以前に治験参加を中止した患者及び 24 週目の有効性評価に必要な CMV DNA 測定値が欠測の患者は無効例（予防不成功）とした。 	
<p>【安全性】</p> <p>All Subjects as Treated (ASaT) を対象として、有害事象、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）、バイタルサイン、12 誘導心電図を評価した。男性では血清中のインヒビン B、黄体形成ホルモン、卵胞刺激ホルモン及びテストステロンの値を収集し、精巣機能をモニタリングした。</p>	

V. 治療に関する項目

結果	割付け患者：570 例（本剤群 376 例、プラセボ群 194 例） ASaT 解析対象：565 例（本剤群 373 例、プラセボ群 192 例） FAS 解析対象：495 例（本剤群 325 例、プラセボ群 170 例）	
	【有効性】 主要評価項目	
	1) 移植後 24 週以内に臨床的に意味のある CMV 感染がみられた患者（予防不成功）の割合	
	<ul style="list-style-type: none"> 移植後 24 週以内に臨床的に意味のある CMV 感染がみられた患者（予防不成功）の割合は、本剤群（37.5%）でプラセボ群（60.6%）より低かった（FAS 解析対象集団、NC=F アプローチ）。 調整後の群間差は-23.5%（95.02%CI：-32.6%，-14.5%）で、統計的に有意（片側 P 値：P<0.0001）であった。 	
	表 移植後 24 週以内に臨床的に意味のある CMV 感染がみられた患者の割合 (FAS、NC=F) (001 試験)	
	本剤群 (N=325) n (%)	プラセボ群 (N=170) n (%)
	122 (37.5)	103 (60.6)
	主要評価項目（予防不成功の割合） 予防不成功の内訳 [†]	
	57 (17.5)	71 (41.8)
	移植後 24 週以内に臨床的に意味のある CMV 感染がみられた患者 [‡]	
	52 (16.0)	68 (40.0)
	CMV 血症に基づく先制治療の開始	
	5 (1.5)	3 (1.8)
	CMV 感染症の発症	
	56 (17.2)	27 (15.9)
	移植後 24 週以前の試験中止	
	9 (2.8)	5 (2.9)
	移植後 24 週データの欠測	
	層で調整した群間差（本剤とプラセボ群） [§]	
	-23.5 (-32.6, -14.5)	
	群間差 (95.02%CI)	
	<0.0001	
	P 値	
	[†] 予防不成功の理由は、記載した順に優先し、各患者をいずれか 1 つの理由にカウントした。 [‡] 臨床的に意味のある CMV 感染は、CMV 血症の確認及び患者の臨床状態に基づいた先制治療の開始、又は終末器官における CMV 感染症と定義した。 [§] 層（高リスク/低リスク）で調整した Mantel-Haenszel 法（各層の 2 群の症例数の調和平均で重み付け）を用いて群間差の 95.02%CI 及び P 値を算出した。統計学的有意差の判定には片側 P 値（0.0249 以下）を用いた。 N=各投与群の患者数 n (%) =各小分類の患者数 (%)	

V. 治療に関する項目

副次評価項目

1) 移植後 14 週以内に臨床的に意味のある CMV 感染がみられた患者の割合（重要な副次評価項目）

- 移植後 14 週以内に臨床的に意味のある CMV 感染がみられた患者の割合は、全集団の本剤群で 19.1% (62/325 例)、プラセボ群で 50.0% (85/170 例) であった (FAS 解析対象集団、NC=F アプローチ)。
- 群間差は-31.3% (95%CI : -39.9%, -22.6%) であり、プラセボ群と比較して本剤群で低かった (片側 P 値 : P<0.0001、多重性の調整なし)

表 移植後 14 週以内に臨床的に意味のある CMV 感染がみられた患者の割合 (FAS、NC=F) (001 試験)

	本剤群 (N=325) n (%)	プラセボ群 (N=170) n (%)
予防不成功†	62 (19.1)	85 (50.0)
移植後 14 週以内に臨床的に意味のある CMV 感染がみられた患者‡	25 (7.7)	67 (39.4)
CMV 血症に基づく先制治療の開始	24 (7.4)	65 (38.2)
CMV 感染症の発症	1 (0.3)	2 (1.2)
移植後 14 週以前の試験中止	33 (10.2)	16 (9.4)
移植後 14 週データの欠測	4 (1.2)	2 (1.2)
層で調整した群間差 (本剤とプラセボ群) §		
群間差 (95%CI)	-31.3 (-39.9, -22.6)	
P 値	<0.0001	

† 予防不成功の理由は、記載した順に優先し、各患者をいずれか 1つの理由にカウントした。

‡ 臨床的に意味のある CMV 感染は、CMV 血症の確認及び患者の臨床状態に基づいた先制治療の開始、又は終末器官における CMV 感染症と定義した。

§ 層 (高リスク/低リスク) で調整した Mantel-Haenszel 法 (各層の 2 群の症例数の調平均で重み付け) を用いて群間差の 95%CI 及び P 値を算出した。治験薬投与と効果の関連の強さの指標として、片側 P 値 (多重性の調整なし) を算出した。

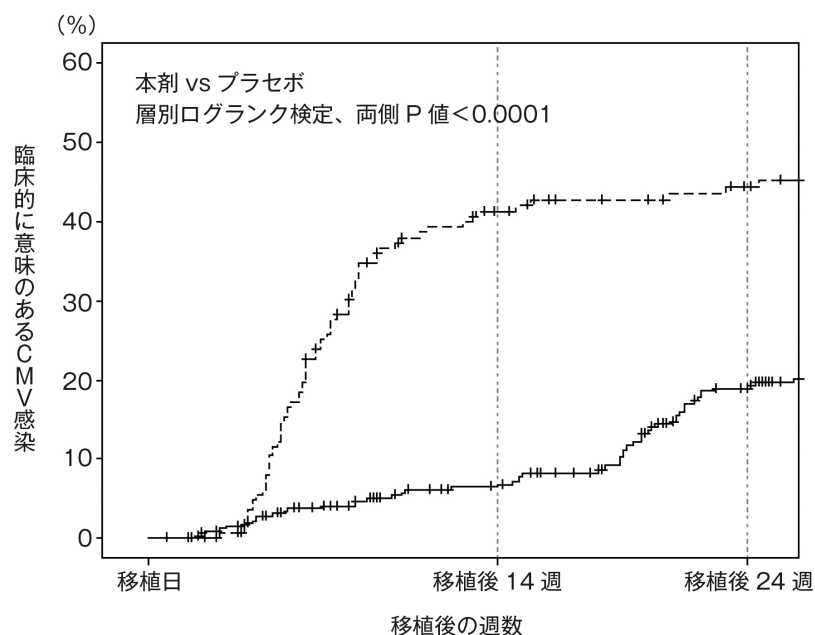
N=各投与群の患者数

n (%) =各小分類の患者数 (%)

2) 移植後 24 週以内に臨床的に意味のある CMV 感染がみられるまでの期間 (重要な副次評価項目)

- 本剤群の移植後 24 週時点の累積イベント発生率は、18.9% (95%CI : 14.4%, 23.5%) であり、プラセボ群の 44.3% (95%CI : 36.4%, 52.1%) よりも低かった。
- 移植後 24 週以内に臨床的に意味のある CMV 感染がみられるまでの期間の分布は移植後 24 週まで投与群間で明確に乖離していた (両側 P 値 : P<0.0001、多重性の調整なし) が、治験薬投与期終了後の移植後 14 週以降 24 週までの期間には、本剤群でも予防不成功例が増加する傾向がみられた。
- 移植後 14 週以降 24 週までの期間に、本剤群の患者で臨床的に意味のある CMV 感染がみられた要因として、ベースライン時の CMV 感染リスクが高いこと、並びに無作為割付け以降の GVHD の発現及びステロイドの併用投与が関連する可能性が示唆された。

V. 治療に関する項目



No. at risk

— 本剤群	325	270	212
- - - プラセボ群	170	85	70

図 移植後 24 週以内に臨床的に意味のある CMV 感染がみられるまでの期間 (Kaplan-Meier 曲線) (FAS) (001 試験)

3) その他の副次評価項目

- 結果の要約は以下のとおりであった。

表 有効性副次評価項目の要約 (FAS) (001 試験)

副次評価項目	本剤群 (N=325)		プラセボ群 (N=170)		群間差 [†]	
	n	%	n	%	群間差 (95%CI)	P 値
移植後 14 週以内に臨床的に意味のある CMV 感染がみられた患者 [‡]	62	19.1	85	50.0	-31.3 (-39.9, -22.6)	<0.0001
移植後 14 週以内の CMV 感染症 [§]	1	0.4	2	1.4	-1.0 (-3.5, 1.5)	0.2258
移植後 24 週以内の CMV 感染症 [§]	5	2.0	3	2.4	-0.4 (-4.0, 3.2)	0.4056
移植後 24 週以内の CMV 血症に基づく先制治療の開始 [‡]	119	36.6	101	59.4	-23.3 (-32.3, -14.3)	<0.0001
移植後 14 週以内の CMV 血症に基づく先制治療の開始 [‡]	61	18.8	84	49.4	-31.0 (-39.6, -22.4)	<0.0001

[†] 層 (高リスク/低リスク) で調整した Mantel-Haenszel 法 (各層の症例数の調和平均で重み付け) を用いて群間差の 95%CI 及び P 値を算出した。治験薬投与と効果の関連の強さの指標として、片側 P 値 (多重性の調整なし) を算出した。

[‡] 欠測値の取扱い方法として、非完了例=無効例 (NC=F) を用いた。NC=F を用いた解析では、移植後 24 週又は 14 週の来院までに臨床的に意味のある CMV 感染がみられた又は治験を中止した又は欠測値のあるすべての患者を無効例に分類した。

[§] 欠測値の取扱い方法として、Data as Observed (DAO) 解析を用いた。DAO 解析では、特定の評価項目に欠測値のある患者は解析から除外した (本剤群 N=254、プラセボ群 N=123)。

N=解析対象集団の患者数

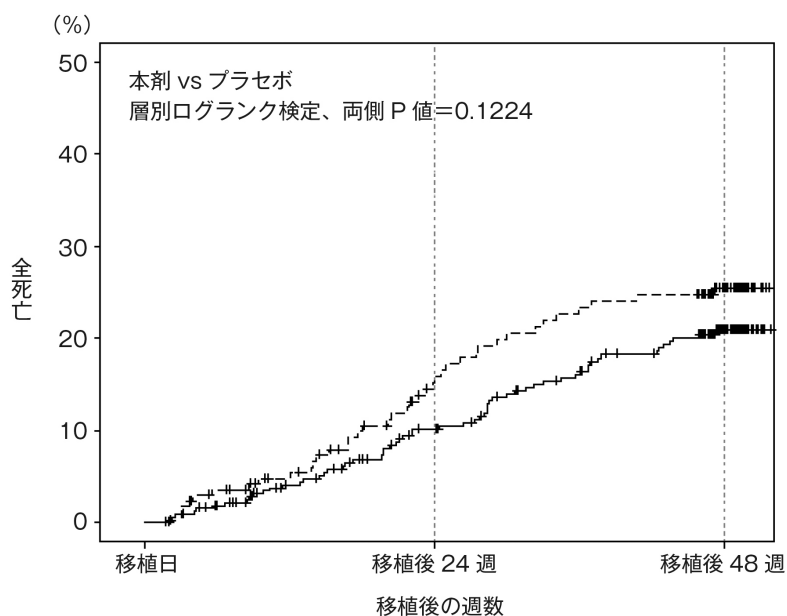
n=項目に該当した患者数

V. 治療に関する項目

探索的評価項目

1) 移植後 14 週、24 週及び 48 週以内に死亡した患者の割合（死亡の原因は問わない）

- Kaplan-Meier 法による移植後 24 週時点の累積全死亡率は、本剤群 [10.2% (95%CI : 6.8%, 13.6%)] でプラセボ群 [15.9% (95%CI : 10.2%, 21.6%)] より低く、死亡までの期間の分布は本剤群とプラセボ群間で乖離がみられた（層別ログランク検定、両側 P 値 : P=0.0327、多重性の調整なし）。
- 移植後 48 週時点の全死亡率も同様に、本剤群 [20.9% (95%CI : 16.2%, 25.6%)] でプラセボ群 [25.5% (95%CI : 18.6%, 32.5%)] より低く、死亡までの期間の分布に乖離がみられた（層別ログランク検定、両側 P 値 : P=0.1224、多重性の調整なし）。



No. at risk			
— 本剤群	325	262	138
- - - プラセボ群	170	125	71

図 移植後 48 週以内の全死亡に関する、死亡までの期間 (Kaplan-Meier 曲線) (FAS) (001 試験)

V. 治療に関する項目

2) その他の探索的評価項目

- 結果の要約は以下のとおりであった。

表 探索的評価項目に関する有効性解析の要約 (FAS) (001 試験)

探索的評価項目	本剤群 (N=325)		プラセボ群 (N=170)	
	n	% (95%CI)	n	% (95%CI)
移植後 14 週までの全死亡	17	5.2 (3.1, 8.2)	12	7.1 (3.7, 12.0)
移植後 24 週までの全死亡	32	9.8 (6.8, 13.6)	27	15.9 (10.7, 22.3)
移植後 14 週までの日和見感染 (細菌感染症及び真菌感染症)	78	24.0 (19.5, 29.0)	37	21.8 (15.8, 28.7)
移植後 24 週までの日和見感染 (細菌感染症及び真菌感染症)	87	26.8 (22.0, 31.9)	43	25.3 (19.0, 32.5)
移植後 14 週までの GVHD	126	38.8 (33.4, 44.3)	71	41.8 (34.3, 49.6)
移植後 24 週までの GVHD	159	48.9 (43.4, 54.5)	93	54.7 (46.9, 62.3)
移植後 14 週までの再入院	118	36.3 (31.1, 41.8)	81	47.6 (39.9, 55.4)
移植後 14 週までの CMV 感染/ 感染症による再入院	2	0.6 (0.1, 2.2)	12	7.1 (3.7, 12.0)
移植後 24 週までの再入院	158	48.6 (43.1, 54.2)	94	55.3 (47.5, 62.9)
移植後 24 週までの CMV 感染/ 感染症による再入院	10	3.1 (1.5, 5.6)	13	7.6 (4.1, 12.7)
移植後 14 週までの CMV 血症	103	31.7 (26.7, 37.1)	118	69.4 (61.9, 76.2)
移植後 24 週までの CMV 血症	186	57.2 (51.7, 62.7)	124	72.9 (65.6, 79.5)

N=解析対象集団の患者数

n=項目に該当した患者数

【安全性】

<副作用>

- 移植後 24 週目までに、本剤の投与を受けた 373 例中 63 例 (16.9%) に副作用が認められた。プラセボ群よりも高い頻度で発現した主な副作用は、悪心 (7.2%)、下痢 (2.4%)、嘔吐 (1.9%) であった。
- 重篤な副作用は、汎血球減少症 (本剤群：1 例)、血小板減少症 (本剤群：1 例)、生着遅延 (本剤群：1 例)、ボーエン病 (プラセボ群：1 例)、精神状態変化 (プラセボ群：1 例) 及び急性腎障害 (プラセボ群：1 例) であり、2 例以上に発現した特定の重篤な副作用はなかった。
- 治験薬投与中止に至った主な副作用は、悪心 [本剤群：6 例 (1.6%)、プラセボ群：2 例 (1.0%)]、嘔吐 [本剤群：3 例 (0.8%)、プラセボ群：0 例 (0.0%)]、腹痛 [本剤群：2 例 (0.5%)、プラセボ群：0 例 (0.0%)] であった。
- 移植後 24 週目までに死亡に至った主な有害事象は、GVHD (本剤群：1.6%、プラセボ群：3.1%)、再発急性骨髄性白血病 (本剤群：3.2%、プラセボ群：4.2%)、敗血症 (本剤群：1.3%、プラセボ群：1.0%) 及び敗血症性ショック (本剤群：1.1%、プラセボ群：1.6%) であった。治験担当医師によって治験薬との因果関係ありと判定された死亡に至った有害事象はなかった。

V. 治療に関する項目

表 有害事象の要約（移植後 24 週まで）（ASaT）（001 試験）

	本剤群		プラセボ群		群間差 (%)
	n	(%)	n	(%)	推定値 (95%CI) †
解析対象例数	373		192		
有害事象	366	(98.1)	192	(100.0)	-1.9 (-3.8, 0.1)
副作用‡	63	(16.9)	23	(12.0)	4.9 (-1.4, 10.6)
重篤な有害事象	193	(51.7)	109	(56.8)	-5.0 (-13.6, 3.7)
重篤な副作用	3	(0.8)	3	(1.6)	NA
死亡	61	(16.4)	38	(19.8)	-3.4 (-10.5, 3.1)
有害事象による投与中止§	72	(19.3)	98	(51.0)	-31.7 (-39.7, -23.6)
副作用による投与中止	18	(4.8)	7	(3.6)	1.2 (-2.9, 4.5)
重篤な有害事象による投与中止	35	(9.4)	27	(14.1)	-4.7 (-10.9, 0.7)
重篤な副作用による投与中止	3	(0.8)	3	(1.6)	NA

† Miettinen & Nurminen 法に基づく。

‡ 治験担当医師によって治験薬との因果関係ありと判定された事象

§ 治験薬投与の中止

統計解析計画書に従って群間差の推定値及び CI を算出した。

脚注：治験実施計画書に従い、治験薬投与開始から移植後 24 週目までのすべての有害事象を報告している。

脚注：本剤の用量は 480mg1 日 1 回、シクロスポリンを併用投与する場合は 240mg1 日 1 回とした。

NA=該当なし

<臨床検査値、バイタルサイン及び心電図>

- 全集団で、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図の臨床的に問題となる変動はなかった。
- また、男性で検査を実施した血清中のインヒビン B、黄体形成ホルモン、卵胞刺激ホルモン及びテストステロンについて、ベースラインから治験薬投与終了時及び移植後 24 週目の来院時までの変動は、本剤群とプラセボ群で同程度であった。移植後 24 週目の来院時に、精巣機能異常を示唆する変動が認められた患者の割合は、本剤群とプラセボ群で同程度であった。これらのデータから、本剤は男性の HSCT 患者集団において性ホルモンに臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示唆された。

<生着及び生着までの期間>

- 無作為割付時、生着は本剤群の 63.5%及びプラセボ群の 59.9%で認められなかった。無作為割付時に生着が認められなかった患者において、生着率及び生着までの期間を検討した。生着は、3 日連続して好中球絶対数が 500/mm³ 以上の場合と定義した。
- 生着率は本剤群 95.4%、プラセボ群 91.3%であった。
- 生着までの期間の中央値は、本剤群で 19 日（範囲：7~49 日）、プラセボ群で 18 日（範囲：10~41 日）であり、同程度であった。

V. 治療に関する項目

<注射剤使用時>

- 注射剤を使用した患者 147 例（本剤群で 99 例、プラセボ群で 48 例）において、注射剤使用時に発現した有害事象 [本剤群 84.8% (84/99 例)、プラセボ群 72.9% (35/48 例)、以下同順] 及び副作用 [9.1% (9/99 例)、4.2% (2/48 例)] は、プラセボ群より本剤群で多かった。
- 主な有害事象は、発熱性好中球減少症（本剤群：11.1%、プラセボ群：8.3%）、下痢（本剤群：11.1%、プラセボ群：8.3%）、GVHD（本剤群：11.1%、プラセボ群：16.7%）、CMV 感染（本剤群：0.0%、プラセボ群：10.4%）及び発熱（本剤群：10.1%、プラセボ群：10.4%）であった。
- 重篤な有害事象 [16 例 (16.2%)、13 例 (27.1%)] 及び投与中止に至った有害事象 [7 例 (7.1%)、10 例 (20.8%)] はプラセボ群より本剤群で少なかった。
- 注射部位の副作用は、プラセボ群ではみられず、本剤群の 2.0% (2/99 例) のみでみられたが、いずれも軽度の事象（注射部位紅斑又は注射部位炎症が各 1 件）であった。

表 注射剤使用時に発現した有害事象の要約（治療期）
（ASaT、注射剤を使用した患者のみ）（001 試験）

	本剤群		プラセボ群		計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	99		48		147	
有害事象	84	(84.8)	35	(72.9)	119	(81.0)
副作用 [†]	9	(9.1)	2	(4.2)	11	(7.5)
重篤な有害事象	16	(16.2)	13	(27.1)	29	(19.7)
重篤な副作用	1	(1.0)	1	(2.1)	2	(1.4)
死亡	3	(3.0)	3	(6.3)	6	(4.1)
有害事象による投与中止 [‡]	7	(7.1)	10	(20.8)	17	(11.6)
副作用による投与中止	2	(2.0)	1	(2.1)	3	(2.0)
重篤な有害事象による投与中止	5	(5.1)	4	(8.3)	9	(6.1)
重篤な副作用による投与中止	1	(1.0)	1	(2.1)	2	(1.4)

[†] 治験担当医師によって治験薬との因果関係ありと判定された事象

[‡] 治験薬投与の中止

脚注：治療期は、治験薬の投与開始時から、治験薬最終投与 14 日後までの期間とした。

脚注：本剤の用量は 480mg1 日 1 回、シクロスポリンを併用投与する場合は 240mg1 日 1 回とした。

- 急性腎障害（PT）を含む「腎および尿路障害」（SOC）の有害事象発現割合 [本剤群 12 例 (12.1%)、プラセボ群 6 例 (12.5%)] は本剤群とプラセボ群で同程度であった。

V. 治療に関する項目

表 注射剤使用時に発現した有害事象の発現例数 (%) (いずれかの投与群で発現割合 0%超) (ASaT、注射剤を使用した患者のみ) (001 試験)						
	本剤群		プラセボ群		計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
腎および尿路障害	12	(12.1)	6	(12.5)	18	(12.2)
急性腎障害	3	(3.0)	2	(4.2)	5	(3.4)
出血性膀胱炎	0	(0.0)	1	(2.1)	1	(0.7)
排尿困難	0	(0.0)	2	(4.2)	2	(1.4)
血尿	4	(4.0)	2	(4.2)	6	(4.1)
夜間頻尿	0	(0.0)	1	(2.1)	1	(0.7)
頻尿	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
蛋白尿	1	(1.0)	1	(2.1)	2	(1.4)
腎不全	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
腎機能障害	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
腹圧性尿失禁	0	(0.0)	1	(2.1)	1	(0.7)
切迫性尿失禁	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.7)

V. 治療に関する項目

試験名	第Ⅲ相国際共同試験（040 試験） ⁶⁾
試験デザイン	多施設共同二重盲検無作為化プラセボ対照試験
主要目的	移植後 14 週（約 100 日）から 28 週（約 200 日）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評価し、本剤の予防投与を移植後 100 日から 200 日に延長した際の本剤の有効性をプラセボと比較する。
対象	本剤を移植後 14 週（約 100 日）まで投与され、移植後約 100 日以降も CMV 感染／感染症リスクが高い CMV 抗体陽性（R+）の成人同種造血幹細胞移植（HSCT）患者（無作為化された患者 220 例、うち日本人患者 16 例）
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> • 18 歳以上の者 • 移植時に CMV 抗体陽性が認められていた者 [CMV IgG 抗体陽性（R+）のレシピエント] • 無作為割付け前約 100 日以内に同種 HSCT（骨髄、末梢血幹細胞又は臍帯血移植）を受けた者 • 無作為割付け前 14 日以内に採取した血漿検体より、CMV DNA が検出されなかった、又は検出されたが定量可能な CMV DNA が確認できなかった者 • HSCT 後 28 日以内に一次予防として本剤の投与を開始し、無作為割付け前、移植後 14 週（100 日）±1 週間まで継続した者 • CMV 感染症のリスクが高い者（以下の基準を 1 つ以上満たした者） <ul style="list-style-type: none"> a. 血縁ドナーで、3 つの HLA 遺伝子座（HLA-A、B 又は DR）の少なくとも 1 つに 1 箇所以上の不一致あり b. 非血縁ドナーで、4 つの HLA 遺伝子座（HLA-A、B、C 及び DRB1）の少なくとも 1 つに 1 箇所以上の不一致あり c. HLA 半合致ドナー d. 臍帯血移植 e. <i>ex-vivo</i> T 細胞除去移植 f. 抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン使用 g. アレムツズマブ使用 h. 無作為割付け前 6 週以内に 1mg/kg/日以上 of プレドニゾロン（又は同等の薬剤）の全身投与を必要とした GVHD 又はその他の状態を有した • 妊娠しておらず、授乳中でなく、かつ以下の条件のいずれかを満たす女性 <ul style="list-style-type: none"> a. 妊娠可能な女性に該当しない者 b. 妊娠可能な女性であるが、投与期間中及び治験薬の最終投与後少なくとも 28 日間、避妊法を使用することに同意した者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> • HSCT 後、無作為割付けまでに終末器官における CMV 感染症を発症又は CMV に対する先制治療を実施した者 • 無作為割付け前、移植後 100 日間に本剤を合計 14 日を超えて休薬した者 • 無作為割付け前 14 日以内に重度の肝機能障害（Child-Pugh クラス C と定義）を有した者 • 無作為割付け前 14 日以内に血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）又はアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が基準値上限の 5 倍を超えた者 • 無作為割付け前 14 日以内の血清クレアチニン値を用いて Cockcroft-Gault 式で算出したクレアチニンクリアランスが 10mL/min 未満の末期腎機能障害者 • 中等度の肝機能障害と中等度から重度の腎機能障害の両方を有した者 • スクリーニング前 7 日以内にガンシクロビル、バルガンシクロビル又はホス

V. 治療に関する項目

	<p>カルネット等の抗ウイルス薬を投与した者</p> <ul style="list-style-type: none"> スクリーニング前 30 日以内に CMV 免疫グロブリン又はシドフォビル [注：いずれも日本では未承認] を投与した者 				
<p>試験方法</p>	<ul style="list-style-type: none"> 本剤の予防投与を移植後約 14 週まで継続した CMV 抗体陽性の同種 HSCT 患者を、治験実施医療機関及び HLA 半合致ドナー（該当又は非該当）により層別し、さらに 14 週間（約 100 日間）引き続き本剤を投与する群（移植後 200 日まで本剤を投与）と、プラセボの投与を開始する群（移植後 100 日まで本剤を投与）に、2：1 の比で無作為に割り付けた。 治験薬は、480mg（シクロスポリンを併用投与する場合は本剤 240mg）又はプラセボのいずれかを 1 日 1 回、経口若しくは静脈内投与した。 治験薬最終投与後、移植後 48 週まで追跡して予防投与終了後の CMV 感染の有無などを評価した。 <p>(注) 治験薬は、経口投与を基本とするが、嚥下不能又は経口剤の吸収を妨げる可能性のある状態（嘔吐、下痢、又はその他の吸収不良状態）がみられる場合は、治験担当医師の判断により本剤又はプラセボの静脈内投与を可能とした。治験薬の静脈内投与と経口投与の併用は禁止した。静注用製剤の投与は原則として 4 週間以内と規定した。ただし、静脈内投与することによるベネフィットとリスクを考慮し、治験担当医師の判断で 4 週間を超えて静脈内投与を継続することも可能とした。</p>				
<p>評価項目</p>	<p>【有効性】</p> <table border="1" data-bbox="416 1003 1410 1675"> <tr> <td data-bbox="416 1003 517 1323"> <p>主要</p> </td> <td data-bbox="517 1003 1410 1323"> <p>移植後 14 週（約 100 日）から 28 週（約 200 日）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</p> <p>[†] 臨床的に意味のある CMV 感染： 終末器官における CMV 感染症の発症 又は CMV 血症の確認（中央検査機関による測定）及び臨床状態に基づいた、抗 CMV 薬 [ガンシクロビル、バルガンシクロビル、ホスカルネット、又はシドフォビル（注：日本では未承認）] による先制治療の開始</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="416 1323 517 1675"> <p>副次</p> </td> <td data-bbox="517 1323 1410 1675"> <ul style="list-style-type: none"> 移植後 14 週から 38 週まで及び移植後 14 週から 48 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 移植後 14 週から 28 週まで及び移植後 14 週から 48 週までを対象に、臨床的に意味のある CMV 感染がみられるまでの期間 移植後 14 週から 28 週まで及び移植後 14 週から 48 週までに CMV 血症に対する先制治療を実施した被験者の割合 移植後 14 週から 28 週まで及び移植後 14 週から 48 週までに死亡（原因を問わない）した被験者の割合 移植後 14 週から 28 週まで及び移植後 14 週から 48 週までを対象に、死亡（原因を問わない）までの期間 </td> </tr> </table> <p>評価方法：</p> <ul style="list-style-type: none"> 有効性の主要解析対象集団は Full analysis set (FAS) とした。FAS は、無作為割付け後に治験薬を 1 回以上投与したすべての被験者から構成された。有効性の主要解析として、移植後 14 週（約 100 日）から 28 週（約 200 日）までに臨床的に意味のある CMV 感染がみられた患者の割合を、Mantel-Haenszel 法による重み付けを用いて層 [HLA 半合致ドナー（該当又は非該当）] で調整した群間差を算出し、本剤（本剤 200 日投与）群とプラセボ（本剤 100 日投与）群で比較した。 主要な欠測データ取扱い方法として、Observed Failure (OF) 法を用い、臨床的に意味のある CMV 感染がみられた被験者及び中止例で治験早期中止時に CMV 血症がみられた被験者を無効例とし、治験を早期に中止した（理由は問わない）が CMV 血症はみられない被験者及び対象時点で欠測データが存在する被験者は無効例としないこととした。 	<p>主要</p>	<p>移植後 14 週（約 100 日）から 28 週（約 200 日）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</p> <p>[†] 臨床的に意味のある CMV 感染： 終末器官における CMV 感染症の発症 又は CMV 血症の確認（中央検査機関による測定）及び臨床状態に基づいた、抗 CMV 薬 [ガンシクロビル、バルガンシクロビル、ホスカルネット、又はシドフォビル（注：日本では未承認）] による先制治療の開始</p>	<p>副次</p>	<ul style="list-style-type: none"> 移植後 14 週から 38 週まで及び移植後 14 週から 48 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 移植後 14 週から 28 週まで及び移植後 14 週から 48 週までを対象に、臨床的に意味のある CMV 感染がみられるまでの期間 移植後 14 週から 28 週まで及び移植後 14 週から 48 週までに CMV 血症に対する先制治療を実施した被験者の割合 移植後 14 週から 28 週まで及び移植後 14 週から 48 週までに死亡（原因を問わない）した被験者の割合 移植後 14 週から 28 週まで及び移植後 14 週から 48 週までを対象に、死亡（原因を問わない）までの期間
<p>主要</p>	<p>移植後 14 週（約 100 日）から 28 週（約 200 日）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</p> <p>[†] 臨床的に意味のある CMV 感染： 終末器官における CMV 感染症の発症 又は CMV 血症の確認（中央検査機関による測定）及び臨床状態に基づいた、抗 CMV 薬 [ガンシクロビル、バルガンシクロビル、ホスカルネット、又はシドフォビル（注：日本では未承認）] による先制治療の開始</p>				
<p>副次</p>	<ul style="list-style-type: none"> 移植後 14 週から 38 週まで及び移植後 14 週から 48 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 移植後 14 週から 28 週まで及び移植後 14 週から 48 週までを対象に、臨床的に意味のある CMV 感染がみられるまでの期間 移植後 14 週から 28 週まで及び移植後 14 週から 48 週までに CMV 血症に対する先制治療を実施した被験者の割合 移植後 14 週から 28 週まで及び移植後 14 週から 48 週までに死亡（原因を問わない）した被験者の割合 移植後 14 週から 28 週まで及び移植後 14 週から 48 週までを対象に、死亡（原因を問わない）までの期間 				

V. 治療に関する項目

	<p>【安全性】</p> <ul style="list-style-type: none"> 有害事象 有害事象による治験薬の投与中止 <p>評価方法：</p> <ul style="list-style-type: none"> 安全性の解析対象集団は All Participants as Treated (APaT) とした。APaT は、無作為割付け後に治験薬を 1 回以上投与したすべての被験者から構成された。 安全性について、有害事象、臨床検査値及びバイタルサインを含むすべての安全性評価項目を用いて、臨床的な観点から評価した。 すべての有害事象を治験薬最終投与後 14 日まで収集し、その後は移植後 48 週まで、すべての重篤な副作用及び死亡に至った重篤な有害事象を収集した。 																											
結果	<p>割付け患者：220 例（本剤群 145 例、プラセボ群 75 例） APaT/FAS 解析対象：218 例（本剤群 144 例、プラセボ群 74 例）</p> <p>【有効性】 <u>主要評価項目</u></p> <p>移植後 14 週（約 100 日）から 28 週（約 200 日）までに臨床的に意味のある CMV 感染がみられた被験者（予防不成功）の割合は、プラセボ群（18.9%）に比べて本剤群（2.8%）で低く、層（HLA 半合致ドナーに該当又は非該当）で調整した群間差は -16.1%（95.02%CI：-25.8%，-6.4%）であり統計的に有意（片側 P 値：P = 0.0005）であった。</p> <p>表 移植後 14 週（約 100 日）から 28 週（約 200 日）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（FAS、全集団、OF 法）（040 試験）</p> <table border="1" data-bbox="416 1137 1409 1615"> <thead> <tr> <th></th> <th>本剤群（本剤約 200 日投与） (N=144) n (%)</th> <th>プラセボ群（本剤約 100 日投与） (N=74) n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>予防不成功†</td> <td>4 (2.8)</td> <td>14 (18.9)</td> </tr> <tr> <td>移植後 14 週から 28 週までに臨床的に意味のある CMV 感染がみられた被験者‡</td> <td>2 (1.4)</td> <td>13 (17.6)</td> </tr> <tr> <td> CMV 血症に基づく先制治療の開始</td> <td>1 (0.7)</td> <td>11 (14.9)</td> </tr> <tr> <td> CMV 感染症の発症</td> <td>1 (0.7)</td> <td>2 (2.7)</td> </tr> <tr> <td> CMV 血症を伴う移植後 28 週以前の試験中止</td> <td>2 (1.4)</td> <td>1 (1.4)</td> </tr> <tr> <td>層で調整した群間差（本剤とプラセボ群）§</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> 群間差（95.02%CI）</td> <td>-16.1 (-25.8, -6.4)</td> <td></td> </tr> <tr> <td> P 値</td> <td>0.0005</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>† 予防不成功の理由は、記載したカテゴリー順に、各被験者をいずれか 1 つの理由にカウントした。</p> <p>‡ 臨床的に意味のある CMV 感染は、CMV 血症の確認及び被験者の臨床状態に基づいた先制治療の開始、又は終末器官における CMV 感染症と定義した。</p> <p>§ 群間差の 95.02%CI 及び片側 P 値は HLA 半合致ドナー（該当又は非該当）を層とした Mantel-Haenszel 法（各層の 2 群の症例数の調和平均で重み付け）により算出した。統計的有意性を宣言するために、片側 P 値 ≤ 0.0249 を使用した。</p> <p>N=各投与群の被験者数 n (%) =各小分類の被験者数 (%)</p>		本剤群（本剤約 200 日投与） (N=144) n (%)	プラセボ群（本剤約 100 日投与） (N=74) n (%)	予防不成功†	4 (2.8)	14 (18.9)	移植後 14 週から 28 週までに臨床的に意味のある CMV 感染がみられた被験者‡	2 (1.4)	13 (17.6)	CMV 血症に基づく先制治療の開始	1 (0.7)	11 (14.9)	CMV 感染症の発症	1 (0.7)	2 (2.7)	CMV 血症を伴う移植後 28 週以前の試験中止	2 (1.4)	1 (1.4)	層で調整した群間差（本剤とプラセボ群）§			群間差（95.02%CI）	-16.1 (-25.8, -6.4)		P 値	0.0005	
	本剤群（本剤約 200 日投与） (N=144) n (%)	プラセボ群（本剤約 100 日投与） (N=74) n (%)																										
予防不成功†	4 (2.8)	14 (18.9)																										
移植後 14 週から 28 週までに臨床的に意味のある CMV 感染がみられた被験者‡	2 (1.4)	13 (17.6)																										
CMV 血症に基づく先制治療の開始	1 (0.7)	11 (14.9)																										
CMV 感染症の発症	1 (0.7)	2 (2.7)																										
CMV 血症を伴う移植後 28 週以前の試験中止	2 (1.4)	1 (1.4)																										
層で調整した群間差（本剤とプラセボ群）§																												
群間差（95.02%CI）	-16.1 (-25.8, -6.4)																											
P 値	0.0005																											

V. 治療に関する項目

副次評価項目

全集団の FAS における副次評価項目の要約を以下に示す。

- 移植後 14 週から 38 週まで及び移植後 14 週から 48 週までに臨床的に意味のある CMV 感染がみられた被験者（予防不成功）の割合は、本剤群とプラセボ群で同程度であった。
- 移植後 14 週から 28 週までに CMV 血症に対する先制治療を実施した被験者の割合は、プラセボ群に比べて本剤群で低かった。
- 移植後 14 週から 48 週までに死亡（原因を問わない）した被験者の割合は、本剤群とプラセボ群で同程度であった。

表 有効性の副次評価項目の要約（FAS、全集団）（040 試験）

	本剤群 (本剤約 200 日 投与) (N=144)	プラセボ群 (本剤約 100 日 投与) (N=74)	群間差 [†]	
	n (%)	n (%)	群間差 (95%CI)	P 値
移植後 38 週までの臨床的に意味のある CMV 感染 [‡]	21 (14.6)	15 (20.3)	-5.7 (-16.8, 5.4)	0.1591
移植後 48 週までの臨床的に意味のある CMV 感染 [‡]	21 (14.6)	15 (20.3)	-5.7 (-16.8, 5.4)	0.1591
移植後 28 週までの CMV 血症に対する先制治療の開始 [‡]	3 (2.1)	12 (16.2)	-14.1 (-23.3, -5.0)	0.0012
移植後 48 週までの CMV 血症に対する先制治療の開始 [‡]	19 (13.2)	14 (18.9)	-5.7 (-16.5, 5.1)	0.1494
移植後 28 週までの死亡	3 (2.1)	1 (1.4)	0.7 (-3.8, 5.3)	0.6244
移植後 48 週までの死亡	12 (8.3)	6 (8.1)	0.3 (-7.9, 8.4)	0.5264

[†] 層 [HLA 半合致ドナー（該当又は非該当）] で調整した Mantel-Haenszel 法（各層の症例数の調和平均で重み付け）を用いて群間差の 95%CI 及び P 値を算出した。治験薬投与と効果の関連の強さの指標として、名目上の片側 P 値（多重性の調整なし）を算出した。

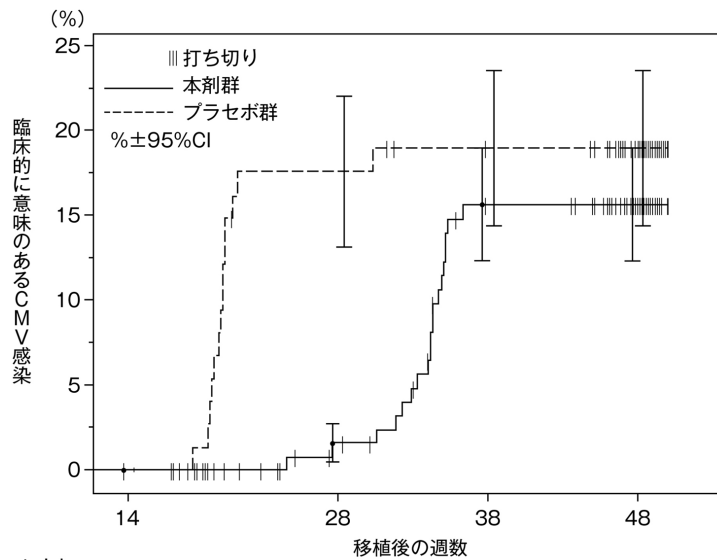
[‡] 欠測値の取り扱い方法として、Observed Failure (OF) 法を用いた。OF 法では、予防不成功は、臨床的に意味のある CMV 感染がみられた被験者及び中止例で治験早期中止時に CMV 血症がみられた被験者として定義した。

N=各投与群の被験数

n (%) =各小分類の被験数 (%)

V. 治療に関する項目

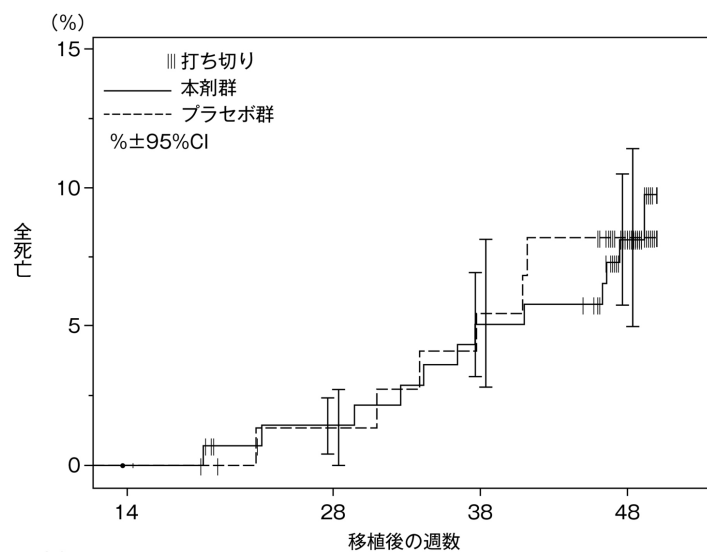
- 移植後 14 週から 28 週までを対象とした臨床的に意味のある CMV 感染がみられるまでの期間は、プラセボ群に比べて本剤群で延長がみられた（名目上 P 値 < 0.0001）。
- 移植後 14 週から 48 週までを対象とした臨床的に意味のある CMV 感染がみられるまでの期間は、本剤群とプラセボ群で同程度だった（名目上 P 値 = 0.1399）。



No. at risk		14	28	38	48
本剤群		143	123	99	74
プラセボ群		74	60	55	38

図 移植後 48 週までの臨床的に意味のある CMV 感染がみられるまでの期間 (Kaplan-Meier 曲線) (FAS) (040 試験)

- 移植後 14 週から 28 週及び 48 週までを対象とした死亡（原因を問わない）までの期間は、本剤群とプラセボ群で同程度だった（名目上 P 値 = 0.6611 [28 週]、名目上 P 値 = 0.5526 [48 週]）。



No. at risk		14	28	38	48
本剤群		144	135	130	100
プラセボ群		74	72	69	52

図 移植後 48 週までを対象とした死亡（原因を問わない）までの期間 (Kaplan-Meier 曲線) (FAS) (040 試験)

V. 治療に関する項目

<p>【安全性】 全集団の安全性の要約を次に示す。安全性プロファイルは本剤群とプラセボ群で概して同様であった。</p>					
<p>表 有害事象の要約（治験薬投与期）（APaT、全集団）（040 試験）</p>					
	本剤群 （本剤約 200 日 投与）		プラセボ群 （本剤約 100 日 投与）		群間差 （%） 推定値（95%CI） [†]
	n	（%）	n	（%）	
解析対象例数	144		74		
有害事象	128	(88.9)	69	(93.2)	-4.4 (-11.8, 4.7)
副作用 [‡]	4	(2.8)	3	(4.1)	-1.3 (-8.7, 3.7)
重篤な有害事象	44	(30.6)	25	(33.8)	-3.2 (-16.7, 9.5)
重篤な副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	0.0 (-5.0, 2.6)
死亡	11	(7.6)	3	(4.1)	3.6 (-4.3, 9.9)
有害事象による投与中止	7	(4.9)	1	(1.4)	3.5 (-2.7, 8.6)
副作用による投与中止	0	(0.0)	0	(0.0)	0.0 (-5.0, 2.6)
重篤な有害事象による投与中止	6	(4.2)	1	(1.4)	2.8 (-3.4, 7.7)
重篤な副作用による投与中止	0	(0.0)	0	(0.0)	0.0 (-5.0, 2.6)
<p>[†] Miettinen & Nurminen 法に基づく [‡] 治験担当医師によって治験薬との因果関係ありと判定された事象 統計解析計画書に従って群間差の推定値及び CI を算出した。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 治験薬投与期の副作用の発現割合は本剤群で 2.8%、プラセボ群で 4.1%であった。本剤群で副作用として報告された事象は、器官別大分類では胃腸障害のみに認められた [悪心 (3 例、2.1%) 及び嘔吐 (2 例、1.4%)]。 • 治験薬投与期の重篤な副作用は認められなかった。 • 治験薬投与中止に至った副作用はなかった。 • 治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判定された死亡はなかった。 					

2) 安全性試験

長期投与試験、薬物依存性試験は実施していない。

(5) 患者・病態別試験

患者・病態別試験は実施していない。

(参考)

<第Ⅲ相国際共同試験 (001 試験) >

第Ⅲ相国際共同試験 (001 試験)⁵⁾における患者背景、CMV 感染のリスク因子、併用免疫抑制レジメン及び移植前処置レジメンの種類別の部分集団解析で、本剤の予防効果が一貫して示された。

患者背景別：年齢、性別、体重、人種（白人 vs.非白人及びアジア人 vs.非アジア人）、地域（欧州 vs.北米及び米国 vs.非米国）並びに移植日から無作為割付までの期間（移植後 2 週未満 vs.移植後 2 週以上）に基づく部分集団では、臨床的に意味のある CMV 感染がみられた患者の割合は、プラセボ群と比較して本剤群で低く、本剤のプラセボに対する予防効果（臨床的に意味のある CMV 感染がみられた患者の割合）が一貫して示された。

リスク分類別：CMV 感染のリスク因子、幹細胞源、ドナー不一致の程度及び HLA 半合致ドナーのリスク分類では、臨床的に意味のある CMV 感染がみられた患者の割合は、プラセボ群と比較して本剤群で低かった。

併用免疫抑制レジメン及び移植前処置レジメンの種類別：移植前処置レジメン（骨髄破壊的前処置、強度減弱前処置、骨髄非破壊的前処置）及び併用免疫抑制レジメン（シクロスポリン含有及びタクロリムス含有レジメン）のそれぞれの分類カテゴリ間で、本剤のプラセボに対する予防効果は一貫していた。

また第Ⅲ相国際共同試験 (001 試験) における安全性プロファイルは、年齢、性別、体重、人種、腎機能障害及び肝機能障害にかかわらず、両投与群で概して類似していた。

<第Ⅲ相国際共同試験 (040 試験) >

主要評価項目である移植後 14 週（約 100 日）から移植後 28 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において、被験者背景（年齢、性別及び人種）及び CMV 再活性化リスク因子（ドナーの血縁関係、HLA 不一致、GVHD 又はその他の理由による全身性ステロイド使用、HLA 半合致ドナー及び抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリンの投与）に基づく種々の部分集団で、本剤のプラセボに対する予防効果が一貫して示された。

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

一般使用成績調査（「V. 5. (6) 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要」参照）

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

承認条件：国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

一般使用成績調査の実施により、460症例の集積結果に基づいて評価がなされた結果、2021年12月に承認条件が解除された。

実施試験：一般使用成績調査

【安全性検討事項】

重要な潜在的リスク：静脈内投与時の腎機能障害、生殖発生毒性、心臓障害

【目的】

日常診療下の同種 HSCT 患者におけるサイトメガロウイルス感染症の発症抑制に対する本剤投与時の有効性及び安全性に関する情報の検出及び確認

【実施計画】

実施期間：販売開始日から6年間

登録見込み症例数：450例

実施方法：全例調査方式により実施する。

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

該当なし

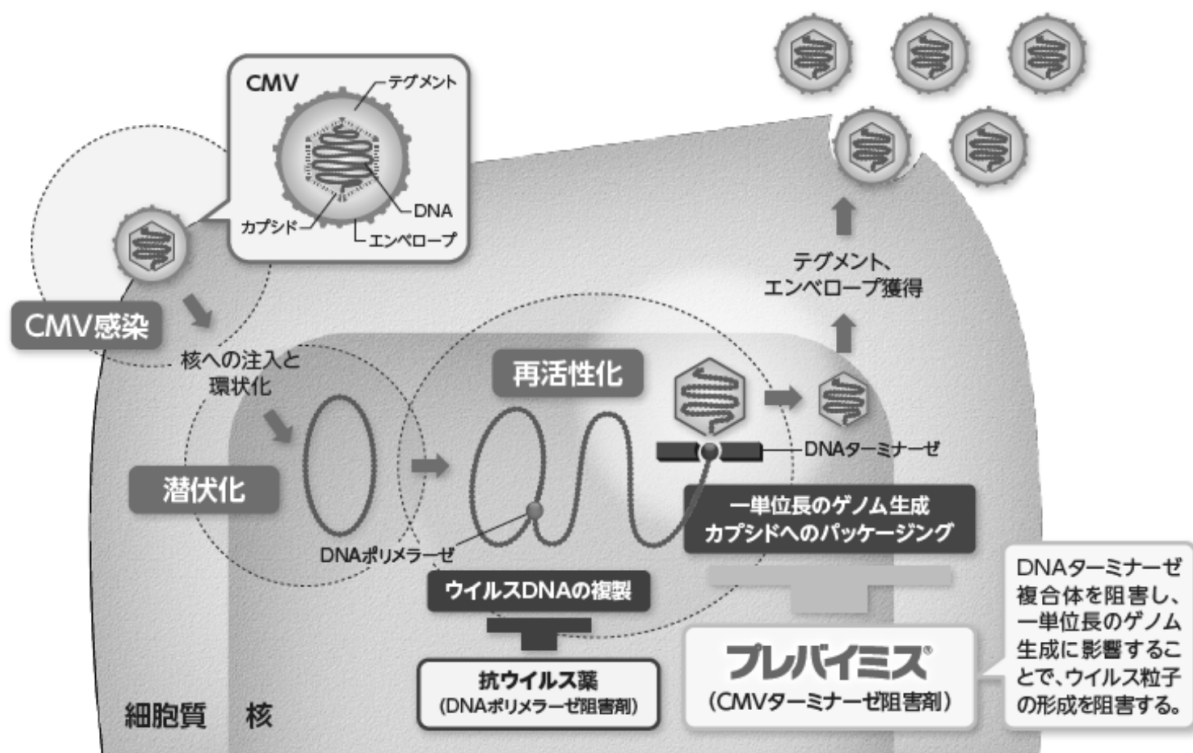
2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

レテルモビルは、ヒトには存在しない DNA ターミナーゼ複合体を阻害する作用機序を有する抗 CMV 薬である。

レテルモビルは、サイトメガロウイルス（CMV）のウイルスゲノム DNA の切断及びパッケージングに必要な DNA ターミナーゼ複合体を選択的に阻害することで、一単位長のゲノム生成及びカプシドへのパッケージングを抑制し、ウイルス粒子の形成を阻害する。

レテルモビルの作用機序



CMV が細胞に吸着・侵入すると、ウイルス DNA が核内に移行し、潜伏化する。その後、ウイルス DNA の複製が開始され（再活性化）、複製された DNA が CMV に特異的な DNA ターミナーゼによって一単位長のゲノムサイズに切断され、カプシドにパッケージングされる。さらに細胞質においてテグメントやエンベロープを獲得し、完全な CMV となり細胞外へ放出される。レテルモビルは、DNA ポリメラーゼを阻害せず、ヒトには存在しない DNA ターミナーゼを阻害することで、ウイルスの増殖を抑制する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績⁷⁾

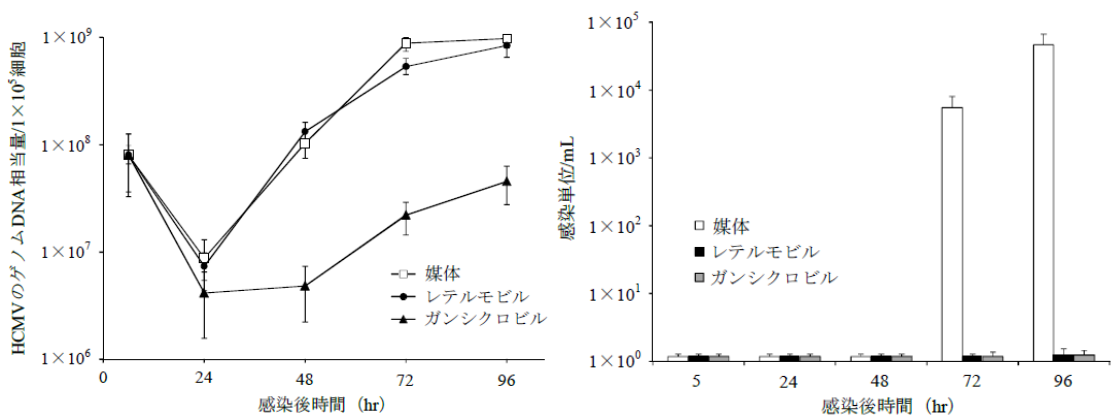
1) 作用機序に関する試験 (*in vitro*)

i) HCMV DNA の複製及び感染性粒子の産生に対する作用

レテルモビルの HCMV DNA の複製及び感染性粒子の産生に対する作用を検討した。レテルモビルは HCMV DNA の複製に影響を及ぼさなかった (図)。一方、DNA ポリメラーゼ阻害薬であるガンシクロビルは、HCMV DNA の複製を抑制した。レテルモビル及びガンシクロビルは、いずれも HCMV の感染性粒子の産生を抑制した (図)。

試験系：AD169 株感染 NHDF 細胞

薬物、濃度：レテルモビル 50nM、ガンシクロビル 20 μ M



各値は平均値 \pm SD を示す (n=3)

図 HCMV DNA の複製及び感染性粒子の産生に対する作用

ii) HCMV DNA の切断に対する作用

HCMV のゲノム DNA はコンカテマーとして複製され、ターミナーゼ複合体により一単位長の DNA に切断後、カプシドにパッケージングされる。レテルモビルのコンカテマー DNA の切断活性に対する阻害作用を検討するためサザンブロットを実施した。ターミナーゼ複合体によりコンカテマー DNA が切断された場合に検出される DNA 断片の長さを約 4kB、切断が阻害された場合の長さを 8.4kB となるよう設計したところ、レテルモビル感受性株である AD169 株では、レテルモビルの添加により約 4kB の切断断片が減少したが、レテルモビル耐性株である AD169-rAC246-1 株では減少しなかった。以上の結果から、レテルモビルはターミナーゼ複合体によるコンカテマー DNA の切断を阻害することが明らかとなった。

試験系：AD169 又は変異株感染 HELF 細胞

薬物、濃度：レテルモビル EC₅₀ 値 (4nM) の 0.05~50 倍

iii) HCMV の蛋白質合成に対する作用

HCMV の蛋白質合成に対するレテルモビルの作用を検討したところ、ガンシクロビルの処理により、感染 48 及び 72 時間後の E (初期) 及び L (後期) 蛋白質の発現が阻害されたのに対して、レテルモビルでは、IE (前初期)、E 及び L 蛋白質の発現に影響はみられなかった。

試験系：AD169 株感染 NHDF 細胞

薬物、濃度：レテルモビル 50nM、ガンシクロビル 20 μ M

VI. 薬効薬理に関する項目

2) 抗ウイルス作用の作用濃度及び濃度依存性 (*in vitro*)

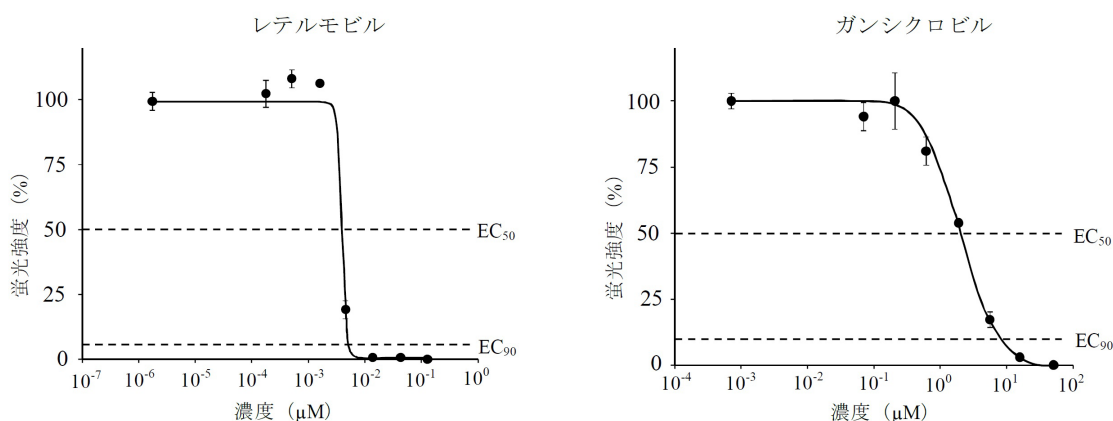
レテルモビルの各種 HCMV の実験室株に対する抗ウイルス作用を検討し、ガンシクロビルと比較した。蛍光減少法でのレテルモビルの抗ウイルス作用の EC₅₀ 値は 0.0038 又は 0.0049 μ M (平均 4.4nM) であり、EC₉₀ 値は 0.0051 又は 0.0071 μ M (平均 6.1nM) であった。また、ガンシクロビルの EC₅₀ 値は 1.7 又は 2.3 μ M (平均 2.0 μ M) であり、EC₉₀ 値は 10.7 又は 18.3 μ M (平均 14.5 μ M) であった。レテルモビルの EC₅₀ 及び EC₉₀ 値は、ガンシクロビルのそれぞれ 1/450 (4.4nM/2.0 μ M) 及び 1/2000 (6.1nM/14.5 μ M) の値を示した。レテルモビルの抗ウイルス作用の濃度反応曲線は急峻であり、そのため、EC₅₀ 及び EC₉₀ 値の差はわずかであった。

表 HCMV に対する作用濃度

試験方法	HCMV 株	レテルモビル		ガンシクロビル	
		EC ₅₀ 値 (μ M)	EC ₉₀ 値 (μ M)	EC ₅₀ 値 (μ M)	EC ₉₀ 値 (μ M)
CPE 抑制法	AD169	0.0050 \pm 0.0010 [13]	ND	4.3 \pm 1.8 [13]	ND
蛍光減少法	AD169-GFP	0.0038 \pm 0.0009 [18]	0.0051 \pm 0.0014 [18]	1.7 \pm 0.9 [18]	10.7 \pm 2.5 [18]
	RV-HG	0.0049 \pm 0.0009 [5]	0.0071 \pm 0.0025 [5]	2.3 \pm 2.8 [5]	18.3 \pm 22.7 [5]

各値は平均値 \pm SD を、 [] 内に実験回数を示す。

ND: 試験をせず



各点は被験薬物非添加群に対する百分率の平均値 \pm SD を示す (n=2)。

AD169-GFP 感染 NHDF 細胞に対する抗ウイルス作用を蛍光減少法により検討した。

図 抗 HCMV 作用の濃度依存性

3) 各種 HCMV 株に対する作用 (*in vitro*)

i) ガンシクロビル耐性株を含む HCMV 株

HCMV の各種臨床分離株及び実験室株に対するレテルモビルの抗ウイルス作用を、感染細胞培養系にて検討した。レテルモビルはガンシクロビル耐性株 (UL97 領域変異株) を含む実験室株 2 株及び臨床分離株 7 株に対して抗ウイルス作用を示し、EC₅₀ 値は 0.0018~0.0061μM であった。ガンシクロビルに対する耐性の有無にかかわらず、レテルモビルの EC₅₀ 値がほぼ変わらなかったことから、交差耐性はみられなかった。一方、ガンシクロビルの EC₅₀ 値は、非耐性株では 1.1~5.0μM、耐性株では 12~15μM であった。

さらに、別のガンシクロビル/シドフォビル交叉耐性株 (UL54 及び UL97 領域変異株) に対しても、レテルモビルは抗ウイルス作用を示した⁸⁾。

表 各種 HCMV 株に対する抗ウイルス作用

HCMV 株	EC ₅₀ 値 (μM)	
	レテルモビル	ガンシクロビル
実験室株		
AD169	0.0051±0.0012	2.4±2.5
AD169 rGCV [†]	0.0039±0.0011	12±0.7
臨床分離株		
I-Se	0.0031±0.0038	ND
I-Ba	0.0058±0.0001	ND
I-La	0.0034±0.0035	ND
I-472	0.0018±0.0016	5.0±3.90
I-E16415S	0.0026±0.0016	1.1±0.45
ガンシクロビル耐性臨床分離株		
I-E17251S	0.0061±0.0044	14±2.5
I-1947R	0.0023±0.0023	15±13

各値は平均値±SD を示す (n≥2)。

[†] ガンシクロビル (GCV) の耐性株

ND: 試験をせず

ii) 臨床分離 HCMV 株における gB 遺伝子型及び UL56 領域の変異の影響

各種臨床分離 HCMV 株に対するレテルモビルの抗 HCMV 作用、並びにウイルスの毒性と関連する糖蛋白質 B (gB) 遺伝子型及び UL56 領域の変異の影響を検討した。

臨床分離株 74 株 (U-1~U-50 の 50 株を含む) に対するレテルモビル及びガンシクロビルの EC₅₀ 値の中央値は、2.1nM (範囲: 0.7~6.1nM、74 株) であった。臨床分離株 74 株はいずれもレテルモビルの曝露を受けておらず、レテルモビルに感受性であった。HCMV 株 70 株に対するレテルモビルの抗ウイルス作用 (EC₅₀ 値) は、各 gB 遺伝子型で明らかな違いはなかった。臨床分離株 74 株の UL56 領域の遺伝子多型を検討した結果、27 種類のアミノ酸変異が同定されたが、いずれもレテルモビルに対する感受性には関与していなかった (表)。

VI. 薬効薬理に関する項目

表 各種臨床分離 HCMV 株 (74 株) の UL56 領域の変異及びレテルモビル感受性

UL56 領域の変異	レテルモビルに対する耐性	n (%) †
R43K	N	5 (7%)
T189M	N	3 (4%)
L373I	N	1 (1%)
A425V	N	25 (34%)
I426T	N	1 (1%)
S435A	N	1 (1%)
M442T	N	8 (11%)
S445N	N	2 (3%)
N446 del	N	4 (5%)
NSS449-451 del	N	1 (1%)
T452I	N	8 (11%)
S454N	N	8 (11%)
G460V	N	3 (4%)
A464T	N	3 (4%)
G467A	N	1 (1%)
V471A	N	61 (82%)
V476A	N	20 (27%)
E485G	N	1 (1%)
V490E	N	1 (1%)
E497G	N	1 (1%)
D586N	N	19 (26%)
S749N	N	9 (12%)
V778A	N	10 (14%)
S782F	N	1 (1%)
V793A	N	58 (78%)
P800L	N	11 (15%)
P803A	N	2 (3%)

† 変異を有する株数及び 74 株中の割合 (%) を示す。

N : レテルモビルに対して耐性なし

iii) 各種臨床分離 HCMV 株に対するレテルモビルの抗 HCMV 作用及び宿主細胞に対する細胞傷害性

各種臨床分離 HCMV 株に対するレテルモビルの抗 HCMV 作用及び宿主細胞に対する細胞傷害性を検討した。細胞傷害性は、MRC-5 細胞を種々の濃度の被験薬物の存在又は非存在下で培養後、MTS (テトラゾリウム塩試薬) を添加し、生細胞による還元生成物であるホルマザンの吸光度をプレートリーダーで測定した。被験薬物を含まないウェルの吸光度と比較して 50% の吸光度を示す被験薬物濃度 (CC₅₀ 値) を算出した。レテルモビルの EC₅₀ 値は 2.21~18.0nM であった。レテルモビルの CC₅₀ 値は用いた最高濃度の 100nM 以上であり、TI 値 (CC₅₀ 値/EC₅₀ 値) は>5.56~>45.2 と算出された。また、ガンシクロビルの EC₅₀ 値は 4.25~12.1μM であった。ガンシクロビルの CC₅₀ 値は用いた最高濃度の 100μM 以上であり、TI 値は>8.26~>23.5 と算出された。

TI (therapeutic index : 治療係数) =CC₅₀ 値/EC₅₀ 値

VI. 薬効薬理に関する項目

4) 各種宿主細胞株を用いたときの作用 (*in vitro*)

種々の線維芽細胞株を用いた際の、線維芽細胞に感染可能な AD169 株に対する EC₅₀ 値を測定した。また、レテルモビルのそれら細胞に対する細胞傷害性を検討した。レテルモビルの抗ウイルス作用は、試験に用いたいずれの細胞（包皮線維芽細胞、正常皮膚線維芽細胞、胎児肺線維芽細胞、正常肺線維芽細胞）でもほぼ同等であった。レテルモビルの SI 値（CC₅₀ 値/EC₅₀ 値）は 12903~28015 であり、レテルモビルの選択性は高かった。

SI (selectivity index : 選択性の指標) = CC₅₀ 値/EC₅₀ 値

5) 薬物除去後のウイルスの再増殖 (*in vitro*)

レテルモビルの抗 HCMV 作用が可逆的であるかどうかを検討した。感染 96 時間後に、レテルモビル及びガンシクロビルを培地から除去した。その後、培養上清中には経時的にウイルスの放出が認められた。上清中の感染力価は、レテルモビル及びガンシクロビル除去後、それぞれ 48 及び 72 時間後に約 10⁶ 感染単位/mL に達した。

このことから、レテルモビル及びガンシクロビルの抗ウイルス作用は可逆的であり、レテルモビルはガンシクロビルと比較してウイルスの複製のより後期に作用することが示唆された。

試験系：AD169 株感染 NHDF 細胞

薬物、濃度：レテルモビル 50nM、ガンシクロビル 20μM

6) 血清蛋白質添加の影響 (*in vitro*)

ヒト血清 (HS)、並びに薬物の主要な血清中結合蛋白質であるヒト血清アルブミン (HSA) 及び α1-酸性糖蛋白質 (α-AGP) の添加により、抗ウイルス作用に影響がみられるかどうかを検討した。HS の添加濃度に依存して、レテルモビル、ガンシクロビル及びマリバビル*の EC₅₀ 値は増加し、40%の HS の添加では HS の非添加培地と比較して、それぞれ 4.3、2.7 及び 3.0 倍になった。また、HS の 0%~40%の成績より、HS が 100%の場合の EC₅₀ 値を外挿した結果、レテルモビル、ガンシクロビル及びマリバビルの推定 EC₅₀ 値は、それぞれ 0.0224、17.6 及び 1.4μM となり、HS の非添加培地と比較して、それぞれ 9.0、5.5 及び 6.4 倍であった。さらに、レテルモビルの EC₅₀ 値は、HSA の添加では変化がなく、α-AGP の添加により 5.9 倍になった。これらのことから、ヒト血清蛋白質の添加により *in vitro* でのレテルモビルの抗 HCMV 作用の EC₅₀ 値が増加し、その影響は α-AGP によるものと考えられた。

*国内未承認

7) ウイルスに対する選択性 (*in vitro*)

HCMV 以外の各種ヒト病原性ウイルスに対するレテルモビルの抗ウイルス作用を感染細胞培養系にて検討した。

i) ヘルペスウイルスに対する作用

ヘルペスウイルスであるアルファヘルペスウイルス（水痘・帯状疱疹ウイルス、単純ヘルペスウイルス 1 型及び 2 型）、ベータヘルペスウイルス（マウス CMV、ラット CMV 及びヒトヘルペスウイルス 6）、並びにガンマヘルペスウイルス（Epstein-Barr ウイルス）に対するレテルモビルの抗ウイルス作用を検討した。レテルモビルの抗ウイルス作用は HCMV に選択的であった。レテルモビルのマウス CMV に対する EC₅₀ 値は高値であり、それら以外の試験をしたいずれのウイルスに対してもレテルモビルは抗ウイルス作用を示さなかった。一方、ガンシクロビル又はシドフォビル*はいずれに対しても抗ウイルス作用を示した。

*国内未承認

VI. 薬効薬理に関する項目

表 ヘルペスウイルスに対する抗ウイルス作用

ウイルス (株)	細胞	EC ₅₀ 値 (μM)				
		レテルモビル	ガンシクロビル	シドフォビル	アシクロビル	アルテスナート
アルファヘルペスウイルス						
VZV (Oka)	HFF	>10	0.81±0.05	0.28±0.19	—	—
HSV-1 (166v VP22-GFP)	Vero	>10	0.70±0.10	—	2.2±0.2	—
HSV-2 (01-6332)	Vero	>10	2.5±0.6	—	2.8±1.3	—
ベータヘルペスウイルス						
HCMV (AD169-GFP)	HFF	0.0027±0.0004	1.1±0.0	0.10±0.0002	—	—
MCMV (Smith)	MEF	4.5±2.0	4.3±1.0	0.29±0.04	—	—
RCMV (Maastricht)	REF	>10	0.85±0.01	<0.12	—	—
HHV-6 (typeA-GS)	HSB-2	>10	—	5.5±2.4	—	—
ガンマヘルペスウイルス						
EBV (B95-8)	293T	>10	—	—	—	1.5±0.4

各値は平均値±SDを示す (n≥3)。

EBV : Epstein-Barr ウイルス、HCMV : ヒトサイトメガロウイルス、HFF : 初代ヒト包皮線維芽、HHV-6 : ヒトヘルペスウイルス 6、HSB-2 : ヒト急性リンパ芽球性白血病由来、HSV-1 : 単純ヘルペスウイルス 1 型、HSV-2 : 単純ヘルペスウイルス 2 型、MCMV : マウスサイトメガロウイルス、MEF : 初代マウス胎児線維芽、RCMV : ラットサイトメガロウイルス、REF : 初代ラット胎児線維芽、Vero : アフリカミドリザル腎上皮細胞由来、VZV : 水痘・帯状疱疹ウイルス、293T : ヒト胎児腎上皮由来

ii) ヘルペスウイルス以外の主要なウイルスに対する作用

ヒトアデノウイルス 2、B 型肝炎ウイルス、ヒト免疫不全ウイルス 1、A 型インフルエンザウイルス及びC型肝炎ウイルスのレテルモビルに対する感受性について検討した。レテルモビルは、検討したいずれのヘルペスウイルス以外のウイルスに対しても抗ウイルス作用を示さず、HCMVに選択的であった。

表 ヘルペスウイルス以外の主要なウイルスに対する抗ウイルス作用

ウイルス (株/変異株)	細胞	被験薬物	EC ₅₀ 値 (μM)	
アデノウイルス	HAdV-2	HFF	レテルモビル	>10
			ロスコビチン	1.4±0.2
へパドナウイルス	HBV	HepG2.2.15	レテルモビル	>30
			ラミブジン	0.21±0.035
レトロウイルス	HIV-1 (LAI)	MT-4	レテルモビル	>11
			エファビレンツ	0.0008±0.0001
オルソミクソウイルス	A 型インフルエンザ ウイルス (A/WSN/33)	293T	レテルモビル	>10
			Gö6976	1.7±0.2
フラビウイルス	HCV レプリコン	Huh5-2	レテルモビル	>32
			HCV-796	0.001±0.001

各値は平均値±SDを示す (n≥3)。

HAdV-2 : ヒトアデノウイルス 2、HBV : B 型肝炎ウイルス、HIV-1 : ヒト免疫不全ウイルス 1、HCV : C 型肝炎ウイルス、HepG2.2.15 : HBV 感染ヒト肝芽腫由来、HFF : 初代ヒト包皮線維芽、293T : ヒト胎児腎上皮由来、MT-4 : ヒト T 細胞白血病由来、Huh5-2 : HCV レプリコン導入細胞

VI. 薬効薬理に関する項目

8) 相互作用 (*in vitro*)

i) 他の抗 CMV 薬との相互作用

HCMV DNA の複製を阻害する既存の抗ウイルス薬と併用した際のレテルモビルの HCMV に対する抗ウイルス作用を、感染細胞培養系にてチェッカーボード法により検討した。成績を表に示す。2種類の数学的に頑健な方法 (Bliss 独立モデル及び Loewe 加算モデル) を用いて評価した結果、レテルモビルとガンシクロビル、シドフォビル*、ホスカルネット又はアシクロビルとのいずれの併用でも、相加作用が認められ、明らかな拮抗作用はみられなかった。

*国内未承認

表 抗 CMV 薬との併用作用 (Bliss 独立モデル)

被験薬物	平均体積 ($\mu\text{M}^2\%$)		抗ウイルス作用
	相乗作用	拮抗作用	
レテルモビル+ガンシクロビル	15.6±13.8	-5.1±6.5	相加作用
レテルモビル+シドフォビル	3.3±4.7	-12.6±4.1	相加作用
レテルモビル+ホスカルネット	5.1±5.8	-15.2±14.3	相加作用
レテルモビル+アシクロビル	0.5±0.6	-12.4±7.7	相加作用

各値は平均値±SDを示す (n≥3)。

平均体積 ($\mu\text{M}^2\%$) が<-50、-50~50、>50の場合、それぞれ拮抗、相加、相乗作用と判定した。

シドフォビル：国内未承認、アシクロビル：国内既承認、CMV 感染症に対する適応なし

表 抗 CMV 薬との併用作用 (Loewe 加算モデル)

被験薬物	モル濃度比	HCMV の各阻害率での Combination Index 値			CI _{wt}	評価
		50%	75%	90%		
レテルモビル+ ガンシクロビル	1 : 166	0.90±0.22	0.83±0.13	0.90±0.25	0.88	相加作用
	1 : 500	1.03±0.08	1.00±0.11	1.09±0.27	1.05	
	1 : 1500	1.00±0.05	1.06±0.06	1.15±0.09	1.09	
レテルモビル+ シドフォビル	1 : 16.6	1.21±0.18	1.18±0.05	1.18±0.07	1.18	相加作用
	1 : 50	1.19±0.25	1.19±0.18	1.22±0.14	1.20	
	1 : 150	1.01±0.30	1.08±0.14	1.19±0.04	1.12	
レテルモビル+ ホスカルネット	1 : 8333	1.15±0.36	1.18±0.18	1.30±0.01	1.23	相加/軽 度 拮抗作用
	1 : 25000	1.25±0.14	1.35±0.03	1.49±0.20	1.40	
	1 : 75000	1.15±0.11	1.20±0.09	1.28±0.17	1.23	
レテルモビル+ アシクロビル	1 : 1666	1.09±0.13	0.86±0.16	0.83±0.20	0.89	相加作用
	1 : 5000	1.18±0.24	1.04±0.11	0.97±0.05	1.03	
	1 : 15000	1.19±0.16	1.21±0.11	1.26±0.12	1.23	

Combination Index 値の各値は平均値±SDを示す (n≥3)。

CI_{wt} 値が<0.8、0.8~1.2、>1.2の場合、それぞれ相乗、相加、拮抗作用と判定した。

シドフォビル：国内未承認、アシクロビル：国内既承認、CMV 感染症に対する適応なし

VI. 薬効薬理に関する項目

9) 薬剤耐性

i) レテルモビル耐性ウイルスの薬剤感受性及び変異の同定 (*in vitro*)

レテルモビルの薬剤耐性と関連した HCMV の変異を同定するために、レテルモビルの存在下で、AD169 感染細胞を培養することにより、耐性ウイルスを誘導し、分離した耐性ウイルスのターミナーゼ複合体領域 (UL56、UL89、UL104 及び UL51) の塩基配列を確認した。樹立した HCMV の変異株 10 株では、全ての変異株がレテルモビルに耐性を示し、その EC₅₀ 値は親株の AD169 株と比較して 13~5870 倍高値であった。また、各変異株は HCMV DNA のターミナーゼ複合体のサブユニットをコードする UL56 領域に変異を有していた。それら UL56 のアミノ酸置換 (V231L、V236M、L241P、C325Y、R369M/G/S) はアミノ酸の 231 から 369 番目の保存領域に集中していた。一方、UL56 以外の UL89、UL104 又は UL51 領域には、耐性に関与する変異は認められなかった。感染細胞培養系では UL56 におけるいずれの変異もウイルスの増殖に影響を及ぼさなかったが、*in vivo* でのそれら変異ウイルスの適応度については未検討である。なお、耐性株に対するガンシクロビルの EC₅₀ 値は、AD169 株と比較して明らかな変化はなかった。

表 レテルモビル耐性株の薬剤感受性及びアミノ酸置換

HCMV 株	EC ₅₀ 値 (μM) †		レテルモビルの RI ‡	アミノ酸置換 §			
	レテルモビル	ガンシクロビル		UL56	UL89	UL104	UL51
AD169	0.0046±0.0019	3.6±1.4	1	NA	NA	NA	NA
rAIC246-1	1.23±0.32	1.2±0.2	268	L241P	—	—	—
rAIC246-2	0.37±0.07	4.0±0.9	81	R369S	A345S	—	—
rAIC246-3	27.23±3.27	3.0±2.4	5870	C325Y	—	—	—
rAIC246-4	0.13±0.01	4.2±1.3	28	V231L	—	—	—
rAIC246-5	0.11±0.01	5.0±0.4	23	R369M	—	—	—
rAIC246-6	0.08±0.02	2.9±0.9	17	R369M	—	—	—
rAIC246-7	0.92±0.12	2.2±0.6	200	L241P	—	—	—
rAIC246-8	25.01±5.53	2.2±1.2	5413	C325Y	—	—	—
rAIC246-9	0.06±0.04	1.7±0.2	13	R369G	—	—	—
rAIC246-10	0.09±0.02	1.4±0.4	19	V236M	A345S	—	—

† EC₅₀ 値の各値は平均値±SD を示す (n≥3)。

‡ 耐性株に対するレテルモビルの EC₅₀ 値を親株である AD169 の EC₅₀ 値で除することにより、RI (耐性度) を算出した。

§ 各領域の塩基配列から求めた AD169 株に対する耐性株のアミノ酸置換を示す。

|| レテルモビル感受性の複数の株間に認められる変異のため、レテルモビルの耐性には関与していない。

— : 変異なし。

NA : not applicable

ii) レテルモビルに対する耐性変異導入株の薬剤感受性 (*in vitro*)

実験的耐性株の UL56 領域の変異をレテルモビル感受性ウイルスに導入することにより、レテルモビルに対する耐性を獲得するかどうかを検討した。変異導入株に対するレテルモビルの EC₅₀ 値は、親株である RV-HG 株と比較して 5~8796 倍高値を示した。一方、変異導入株に対する各種 DNA ポリメラーゼ阻害薬 (ガンシクロビル、ホスカルネット等) の EC₅₀ 値は、RV-HG 株と比較して明らかな差はなく、各変異導入ウイルスの感受性は元の変異ウイルスと同等であった。

VI. 薬効薬理に関する項目

表 レテルモビルに対する耐性変異の導入による薬剤感受性の変化

被験薬物	EC ₅₀ 値 (μM) †							
	RV-HG	RV-HG に導入した UL56 変異 [RI] ‡						
		V231L	V236M	L241P	C325Y	R369M	R369G	R369S
レテルモビル	0.0030±0.0011	0.02±0.00 [5]	0.13±0.01 [45]	0.65±0.24 [218]	26.4±6.5 [8796]	0.04±0.01 [13]	0.13±0.03 [44]	0.14±0.07 [48]
ガンシクロビル	1.84±0.92	0.72±0.24 [-]	1.92±0.35 [-]	2.11±0.77 [-]	2.11±0.71 [-]	1.25±0.61 [-]	1.22±0.11 [-]	1.96±1.09 [-]
シドフォビル	0.18±0.13	0.09±0.02 [-]	0.40±0.11 [-]	0.21±0.09 [-]	0.35±0.05 [-]	0.18±0.11 [-]	0.14±0.03 [-]	0.16±0.05 [-]
ホスカルネット	95±49	67±18 [-]	128±13 [-]	115±71 [-]	126±20 [-]	68±24 [-]	55±0.00 [-]	61±21 [-]
アシクロビル	53±33	29±9 [-]	75±14 [-]	53±12 [-]	49±16 [-]	61±25 [-]	102±0.00 [-]	45±10 [-]

† : EC₅₀ 値の各値は平均値±SD を示す (n≥3)。
‡ : 変異導入株に対するレテルモビルの EC₅₀ 値を親株である RV-HG の EC₅₀ 値で除することにより、RI (耐性度) を算出した。
- : 耐性化なし (RI<3)
アシクロビル : DNA ポリメラーゼ阻害薬 (国内既承認、サイトメガロウイルス感染症に対する適応なし)
シドフォビル : DNA ポリメラーゼ阻害薬 (国内未承認)

<参考>

CMV の DNA ターミナーゼのサブユニットは CMV 遺伝子の UL51、UL56 及び UL89 領域にコードされる。i)、ii)の検討を含め、細胞培養系を用いて実験的にレテルモビルにより誘導し、レテルモビルに低感受性を示したウイルスのアミノ酸置換の一覧を以下に示す。レテルモビルに低感受性の CMV 変異株を分離した結果、pUL51 (P91S)、pUL56 (C25F、S229F、V231A/L、N232Y、V236A/L/M、E237D、L241P、T244K/R、L254F、L257F/I、K258E、F261C/L/S、Y321C、C325F/R/W/Y、L328V、M329T、A365S、N368D、R369G/M/S) 及び pUL89 (N320H、D344E) にアミノ酸置換が認められた。これらの置換を有する遺伝子組換え CMV 変異株の EC₅₀ 値は野生株と比較して 1.6~9,300 倍高値を示した。

VI. 薬効薬理に関する項目

表 細胞培養系で実験的に誘導したレテルモビルに耐性を示すアミノ酸置換

UL 領域	アミノ酸置換	RI [†]	レテルモビルに対する EC ₅₀ 値 (nM)
UL51	P91S ⁹⁾	2.1	7.6
UL56	C25F ¹⁰⁾	5.4	11.6
	S229F ⁹⁾	1.8	6.6
	V231A ¹¹⁾	2.1	12
	V231L ^{12), 11)}	5、5.1	20、29
	N232Y ¹³⁾	17	64
	V236A ¹⁰⁾	2.9	6.16
	V236L ¹¹⁾	14	80
	V236M ¹²⁾	45	130
	E237D ^{11), 13)}	10、16	58、61
	L241P ^{12), 11)}	218、96	650、550
	T244K ¹¹⁾	3.3	19
	T244R ¹¹⁾	ND	ND (T244K と類似)
	L254F ⁹⁾	3.2	12
	L257F ⁹⁾	8.6	31
	L257I ¹¹⁾	4.9	28
	K258E ¹³⁾	14	52
	F261C ¹¹⁾	4.4	25
	F261L ^{11), 13)}	2.8、2.5	16、9.6
	F261S ¹¹⁾	ND	ND (F261C/L と類似)
	Y321C ¹¹⁾	4.6	26
	C325F ¹¹⁾	>3000	21000
	C325R ¹¹⁾	>3000	20000
	C325W ¹⁰⁾	9300	20000
	C325Y ^{12), 11)}	8796、>3000	26400、20000
	L328V ¹⁰⁾	1.9	4.01
	M329T ^{11), 13)}	4.4、4.5	25、17
	A365S ¹⁰⁾	2.0	4.38
	N368D ⁹⁾	2.0	7.4
	R369G ¹²⁾	44	130
R369M ¹²⁾	13	40	
R369S ¹²⁾	48	140	
UL89	N320H ¹³⁾	1.8	7.0
	D344E ^{13), 9)}	1.8、1.6	7.0、5.5

†: 変異導入株に対するレテルモビルの 50%作用濃度 (EC₅₀ 値) を親株の EC₅₀ 値で除することにより、耐性度 (RI) を算出した。
 ND: not determined. T244R 及び F261S は、それぞれ T244K 及び F261C/L と類似した値を示すと推察される。

VI. 薬効薬理に関する項目

iii) 後期第Ⅱ相試験での予防不成功例由来耐性株

海外で実施されたレテルモビルの予防投与による後期第Ⅱ相試験（020 試験）では、131 例の同種造血幹細胞移植患者に、60、120 及び 240mg のレテルモビル又はプラセボを 1 日 1 回 84 日間投与した。レテルモビル群では、CMV 感染予防不成功の患者がそれぞれ 33 例中 7 例（21%）、31 例中 6 例（19%）及び 34 例中 2 例（6%）に認められた。それら患者 15 例（うち、解析可能 12 例）を対象に、UL56 遺伝子の 231～369 位のアミノ酸配列を中心に DNA シークエンス解析を実施し、同定可能であった HCMV の UL56 領域の変異について、抗 CMV 薬に対する感受性を検討した（表）。レテルモビルを投与した患者血漿から単離された HCMV の UL56 領域にみられた変異は、L134V/Q228H、V236M、D414N、S227I 及び R410G であった。これら変異を導入した RV-HG*変異株の抗ウイルス薬に対する感受性を検討した結果、60mg 投与群 1 例から検出された V236M 変異導入株がレテルモビルに対して耐性を示し、レテルモビルの EC₅₀ 値は親株の RV-HG 株と比較して 46 倍に増加した。その他の変異はレテルモビルに対して RV-HG 株とほぼ同等か高感受性を示した。また、いずれの変異導入株もガンシクロビルを含む DNA ポリメラーゼ阻害薬に対しては RV-HG 株とほぼ同等か高感受性であった。なお、実験的にレテルモビルに対して耐性を誘導した際にみられた変異と同じ変異は V236M のみであり、それ以外の変異は新規であった。いずれの変異株も RV-HG 株と比較して、明らかな適応度の変化はみられなかった。

*RV-HG 株：AD169 株に GFP 遺伝子を導入した株

注) 本剤の用法・用量

通常、成人にはレテルモビルとして 480mg を 1 日 1 回、約 60 分かけて点滴静注する。シクロスポリンと併用投与する場合にはレテルモビルとして 240mg を 1 日 1 回、約 60 分かけて点滴静注する。

表 後期第Ⅱ相試験で同定された変異を導入した株の抗ウイルス薬に対する感受性

被験薬物	EC ₅₀ 値 (μM)					
	RV-HG	RV-HG への UL56 変異 [RI] †				
		L134V/Q228H	V236M	D414N	S227I	R410G
レテルモビル	0.0029±0.0013	0.0018±0.0006 [0.6]	0.13±0.01 [46]	0.0027±0.0012 [0.9]	0.0006±0.0002 [0.2]	0.0012±0.0003 [0.4]
ガンシクロビル	1.91±0.97	1.26±0.53 [0.7]	1.92±0.35 [1.0]	0.77±0.30 [0.4]	0.76±0.39 [0.4]	1.44±0.75 [0.8]
シドフォビル	0.21±0.17	0.09±0.04 [0.4]	0.40±0.11 [1.9]	0.06±0.02 [0.3]	0.07±0.03 [0.3]	0.05±0.02 [0.2]
ホスカルネット	111±52	80±23 [0.7]	128±13 [1.1]	47±18 [0.4]	47±11 [0.4]	46±10 [0.4]
アシクロビル	69±42	58±25 [0.8]	75±14 [1.1]	29±15 [0.4]	27±8 [0.4]	38±15 [0.5]

EC₅₀ 値の各値は平均値±SDを示す (n≥3)。

† 変異導入株に対するレテルモビルの EC₅₀ 値を親株である RV-HG の EC₅₀ 値で除することにより、RI (耐性度) を算出した。

シドフォビル：国内未承認、アシクロビル：国内既承認、CMV 感染症に対する適応なし

VI. 薬効薬理に関する項目

iv) 第Ⅲ相試験 (001 試験)

第Ⅲ相国際共同試験 (001 試験) では、レテルモビル群のうち予防不成功となり検体が得られた 50 例を対象に、UL56 及び UL89 遺伝子のすべてのコード領域の DNA シークエンス解析を実施した。3 例でレテルモビルに低感受性を示す 4 種類の置換が pUL56 に検出された。1 例で C325W 及び R369T が、他の 2 例で各々 V236M 及び E237G の置換が検出された。

001 試験で検出されたレテルモビル低感受性アミノ酸置換及び耐性度

UL 領域	アミノ酸置換	RI [†]	備考
UL56	V236M	50	
	E237G	13	ガンシクロビルに対する感受性が 2.1 倍低下した (RI 2.1)。
	C325W	8262	
	R369T	52	

†: 変異導入株に対するレテルモビルの EC₅₀ 値を親株の EC₅₀ 値で除することにより、RI を算出した。

v) 第Ⅲ相試験 (040 試験)

第Ⅲ相国際共同試験 (040 試験) では、全投与群のうち予防不成功又は早期中止し CMV 血症が認められた 32 例を対象に、UL51、UL56 及び UL89 遺伝子のすべてのコード領域の DNA シークエンス解析を実施した。レテルモビルに低感受性を示す置換は検出されなかった。

10) 抗ウイルス作用 (*in vivo*)

HCMV はヒト以外の動物に感染せず、またレテルモビルはマウス及びラットの CMV に対して明らかな抗ウイルス作用を示さないことから、通常のマウス感染モデルを用いてレテルモビルの *in vivo* での作用を検討できなかった。代替法として、マウス異種移植モデルを用いて、レテルモビルの抗ウイルス作用を検討した。HCMV の Davis 株を感染させた NHDF をコラーゲンスポンジに播種し、NOD SCID マウスに移植した。マウスに被験薬物を 1 日 1 回、9 日間経口投与した。

レテルモビルは *in vivo* で抗ウイルス作用を示し、そのときの 50% 及び 90% 有効用量 (それぞれ ED₅₀ 及び ED₉₀ 値) は、それぞれ 3 及び 8mg/kg/日であった。比較薬でありガンシクロビルの経口吸収性を改善したプロドラッグであるバルガンシクロビルの ED₅₀ 値は 16mg/kg/日であり、ED₉₀ 値は試験に用いた最高用量 (100mg/kg/日) で 90% の抑制が認められなかったことから、算出出来なかった。

レテルモビルの 30mg/kg/日での感染力価は、非投与群と比較して 2log 低下した。一方、バルガンシクロビルの 100mg/kg/日での感染力価は、媒体投与群と比較して 1log 低下した。これらのことから、マウス異種移植モデルでの HCMV 感染に対して、レテルモビルはバルガンシクロビルと少なくとも同等の抗ウイルス作用を示すことが明らかとなった。

また、レテルモビルの用量作用曲線はバルガンシクロビルと比較して急峻であり、*in vitro* での抗ウイルス作用の濃度作用曲線と類似していた。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人

i) 単回静脈内投与 (027 試験) ¹⁾

日本人健康成人女性にレテルモビル 240mg^{注)} 及び 480mg を 60 分かけて単回静脈内投与した際の、レテルモビルの薬物動態パラメータを表に示す。レテルモビルは、二相性の消失を示した。また、レテルモビルの AUC_{0-∞} は、用量比を上回る上昇を示した。レテルモビルの用量比を上回る曝露量の上昇は、レテルモビルの薬物動態に影響を及ぼす肝取込みトランスポーター (OATP1B) の飽和が原因と考えられた。

表 レテルモビルを単回静脈内投与した際の薬物動態パラメータ

用量	例数	C _{coi} [†] (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
240mg ^{注)}	6	18,700 (16.2)	60,800 (20.2)	11.8 (64.0)
480mg	6	41,000 (21.3)	176,000 (31.9)	10.8 (33.7)

幾何平均 (幾何平均に基づく変動係数[%])

† 静脈内投与終了時の血漿中濃度

ii) 反復静脈内投与 (026 試験) ²⁾

非日本人健康女性被験者 9 例にレテルモビル 480mg を 60 分かけて 1 日 1 回 7 日間反復静脈内投与した際のレテルモビルの AUC_{0-24hr} 及び AUC_{0-12hr} の幾何平均比に基づく累積係数 (90%CI) は、それぞれ 1.22 (1.13, 1.33) 及び 1.17 (1.09, 1.25) であった。C_{coi} に蓄積は見られず、幾何平均比に基づく累積係数 (90%CI) は 1.06 (1.01, 1.11) であった。

表 健康女性被験者にレテルモビル 480mg を 60 分かけて 1 日 1 回 7 日間反復静脈内投与した際の累積係数の推定値

薬物動態 パラメータ	7 日目			1 日目			7 日目 / 1 日目		rMSE [†] (%)
	N	GM	95%CI	N	GM	95%CI	GMR	95%CI	
AUC _{0-24hr} (ng·hr/mL)	9	123000	(98700, 154000)	9	101000	(80700, 126000)	1.22	(1.13, 1.33)	9.31
AUC _{0-12hr} (ng·hr/mL)	9	103000	(84700, 125000)	9	88100	(72500, 107000)	1.17	(1.09, 1.25)	7.52
C _{coi} (ng/mL)	9	28400	(25700, 31400)	9	26800	(24200, 29600)	1.06	(1.01, 1.11)	5.35

自然対数変換後の値に対して投与日を固定効果、被験者を変量効果とする線形混合効果モデルで解析した。最小二乗平均及び最小二乗平均の差を逆変換し、幾何平均、幾何平均比とそれらの CI を示した。

† rMSE: 線形混合効果モデルから得られた平均二乗誤差 (残差) の平方根。rMSE×100 は元の尺度での被験者内変動係数 (%) の近似値。

GM: 幾何平均、GMR: 幾何平均比、N: 解析に用いた各投与日の例数

VII. 薬物動態に関する項目

(参考)

日本人健康成人女性にレテルモビル 480mg を反復経口投与した際、 AUC_{0-24hr} 及び C_{max} の幾何平均比に基づく累積係数は、それぞれ 0.97 及び 0.94 であった。

注) 本剤の用法・用量

通常、成人にはレテルモビルとして 480mg を 1 日 1 回経口投与する。シクロスポリンと併用投与する場合にはレテルモビルとして 240mg を 1 日 1 回経口投与する。

2) 同種造血幹細胞移植 (HSCT) 患者

同種 HSCT 患者 350 例 (うち、日本人同種 HSCT 患者 23 例) から得られた血漿中レテルモビル濃度データを用いて、母集団薬物動態解析を実施した。日本人同種 HSCT 患者にレテルモビルを 480mg、及びシクロスポリンを併用投与する場合はレテルモビルを 240mg で 1 日 1 回静脈内投与した際の、レテルモビルの定常状態における AUC_{0-24hr} を表に示す。第Ⅲ相国際共同試験 (001 試験) で得られた曝露量の範囲では、一貫した有効性が示されており、各投与方法における曝露量に、臨床的な違いは認められなかった。

表 日本人同種 HSCT 患者にレテルモビルを 480mg、及びシクロスポリンを併用投与する場合はレテルモビルを 240mg で 1 日 1 回静脈内投与した際の定常状態における AUC_{0-24hr}

投与方法	AUC_{0-24hr} † (ng·hr/mL)		
	例数	幾何平均	幾何平均に基づく変動係数 (%)
480mg 静脈内投与	11	101,200	24.4
シクロスポリン併用 240mg 静脈内投与	6	70,810	16.5

† 日本人同種 HSCT 患者の血漿中レテルモビル濃度データを用いた母集団薬物動態解析から得られた AUC_{0-24hr} のベイズ推定値

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

<参考：経口投与 (029 試験、非日本人データ) ¹⁴⁾>

非日本人健康女性被験者に、食後 (高脂肪・高カロリー一食摂取開始後 30 分) にレテルモビル 480mg 錠を単回経口投与、及び空腹時 (10 時間以上の絶食後) にレテルモビル 480mg 錠を単回経口投与した際の相対的バイオアベイラビリティを評価したところ、レテルモビルの C_{max} は食後投与で 30% 上昇したが、曝露量 (AUC) に影響は認められなかった。この C_{max} の上昇は、臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた。

2) 併用薬の影響

「VIII. 7. 相互作用」の項参照

<臨床薬物相互作用試験（参考：経口投与）>

i) レテルモビルの薬物動態に及ぼす併用薬の影響

①シクロスポリンとの薬物相互作用試験（032 試験）¹⁵⁾

日本人健康女性被験者 12 例を対象に、レテルモビル 240mg を 1 日 1 回 8 日間経口投与し、8 日目にシクロスポリン 200mg を単回併用経口投与した。その結果、レテルモビル単独投与に対するシクロスポリンとの併用投与*でのレテルモビルの AUC_{0-24hr}、C_{max} の幾何平均比（90%CI）は、それぞれ 2.11（1.97, 2.26）、1.48（1.33, 1.65）であり、定常状態のレテルモビルの曝露量は、シクロスポリンの併用投与により、48%～111%増加した。（「VIII. 7. 相互作用」の項参照）

*レテルモビル+シクロスポリン/レテルモビル単独

②ミコフェノール酸モフェチル（MMF）との薬物相互作用試験（022 試験、非日本人データ）¹⁶⁾

非日本人健康女性被験者 14 例を対象に、MMF 1g を 1 日目の空腹時に単回経口投与、レテルモビル 480mg を 5 日目及び 8～16 日目の空腹時に 1 日 1 回反復経口投与、12 日目に MMF 1g を単回併用経口投与した。その結果、レテルモビルの単独投与に対する MMF との併用投与*でのレテルモビルの AUC_{0-24hr} 及び C_{max} の幾何平均比（90%CI）は、それぞれ 1.18（1.04, 1.32）及び 1.11（0.92, 1.34）であり、レテルモビルの薬物動態に対する臨床的に意味のある影響は認められなかった。

*レテルモビル+MMF/レテルモビル単独

③タクロリムスとの薬物相互作用試験（013 試験、非日本人データ）¹⁷⁾

非日本人健康男性被験者 14 例を対象に、1 日目にタクロリムス 5mg を単回経口投与、8～18 日目にレテルモビル 80mg^{注)} を 1 日 2 回 11 日間反復経口投与、12 日目にタクロリムス 5mg を単回併用経口投与した。その結果、レテルモビルの単独投与に対するタクロリムスの併用投与*でのレテルモビルの AUC_{0-12hr} 及び C_{max} の幾何平均比（90%CI）は、それぞれ 1.02（0.97, 1.07）及び 0.92（0.84, 1.00）であり、レテルモビルの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

*レテルモビル+タクロリムス/レテルモビル単独

④リファンピシンの薬物相互作用試験（038 試験、非日本人データ）

非日本人健康女性被験者 16 例を対象に、レテルモビル 480mg を単回経口投与した（レテルモビル単独投与）。7 日間の休薬後、レテルモビル 480mg 単回経口投与にリファンピシン 600mg を単回併用経口投与、または単回併用静脈内投与した。その結果、レテルモビルの単独投与に対するリファンピシン併用投与（経口）でのレテルモビルの AUC_{0-∞} 及び C_{max} での幾何平均比（90%CI）は、それぞれ 2.03（1.84, 2.26）及び 1.59（1.46, 1.74）、リファンピシン併用投与（静脈内）では、それぞれ 1.58（1.38, 1.81）及び 1.37（1.16, 1.61）であり、レテルモビルの薬物動態に対する臨床的に意味のある影響は認められなかった。

また、非日本人健康女性被験者 14 例を対象に、レテルモビル 480mg を 1 日 1 回 29 日間経口投与し、15～28 日目にリファンピシン 600mg を 1 日 1 回併用経口投与した。その結果、レテルモビル単独投与 14 日目（定常状態）に対するリファンピシン併用投与 28 日目（定常状態）のレテルモビルの AUC_{0-24hr}、C_{max} 及び投与後 24 時間の血漿中濃度（C_{24hr}）での幾何平均比（90%CI）は、それぞれ 0.81（0.67, 0.98）、1.01（0.79, 1.28）及び 0.14（0.11, 0.19）であった。また、レテルモビル単独投与 14 日目（定常状態）に対するリファンピシン併用投与終了から 24 時間経過後（29 日目）のレテルモビル単独投与の AUC_{0-24hr}、C_{max} 及び C_{24hr} での幾何平均比（90%CI）は、それぞれ 0.15（0.13, 0.17）、0.27（0.22, 0.31）及び 0.09（0.06,

VII. 薬物動態に関する項目

0.12) であり、それぞれ約 85%、約 73%及び約 91%減少した。このレテルモビルの曝露量の減少は、臨床的に意味のある変化と考えられた。

⑤フルコナゾールとの薬物相互作用試験 (037 試験、非日本人データ)

非日本人健康女性被験者 14 例を対象に、レテルモビル 480mg を単回経口投与した (単独投与)。7 日間の休薬後、レテルモビル 480mg の単回経口投与にフルコナゾール 400mg を単回併用経口投与した。その結果、レテルモビルの単独投与に対するフルコナゾール併用経口投与でのレテルモビルの $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} での幾何平均比 (90%CI) は、それぞれ 1.11 (1.01, 1.23) 及び 1.06 (0.93, 1.21) であり、レテルモビルの薬物動態に対する臨床的に意味のある影響は認められなかった。

⑥イトラコナゾールとの薬物相互作用試験 (039 試験、非日本人データ)

非日本人健康女性被験者 14 例を対象に、レテルモビル 480mg を 1 日 1 回 14 日間経口投与し、15~18 日目にイトラコナゾール 200mg を 1 日 1 回併用経口投与した。その結果、レテルモビル単独投与に対するイトラコナゾール併用投与*でのレテルモビルの AUC_{0-24hr} 及び C_{max} の幾何平均比 (90%CI) は、それぞれ 1.33 (1.17, 1.51) 及び 1.21 (1.05, 1.39) であり、イトラコナゾールはレテルモビルの薬物動態に対して臨床的に意味のある変化をもたらさなかった。

*レテルモビル+イトラコナゾール/レテルモビル単独

注) 本剤の用法・用量

通常、成人にはレテルモビルとして 480mg を 1 日 1 回、約 60 分かけて点滴静注する。シクロスポリンと併用投与する場合にはレテルモビルとして 240mg を 1 日 1 回、約 60 分かけて点滴静注する。

ii) 併用薬の薬物動態に及ぼすレテルモビルの影響

①ミダゾラムとの薬物相互作用試験 (016 試験、非日本人データ)¹⁸⁾

非日本人健康女性被験者 16 例を対象とし、1~6 日目にレテルモビル 240mg^{注)} を 1 日 1 回反復経口投与、-4 日目及び 4 日目にミダゾラム 1mg を単回静脈内投与、-2 日目及び 6 日目にミダゾラム 2mg を単回経口投与した。その結果、ミダゾラムの単独投与に対するレテルモビルの併用投与*でのミダゾラムの AUC 及び C_{max} の幾何平均比 (90%CI) は、ミダゾラム 1mg 静脈内投与時ではそれぞれ 1.47 (1.37, 1.58) 及び 1.05 (0.94, 1.17)、ミダゾラム 2mg 経口投与時ではそれぞれ 2.25 (2.04, 2.48) 及び 1.72 (1.55, 1.92) であった。(「VIII. 7. 相互作用」の項参照)

*レテルモビル+ミダゾラム/ミダゾラム単独

②ジゴキシンの薬物相互作用試験 (018 試験、非日本人データ)¹⁹⁾

非日本人健康女性被験者 22 例を対象に、レテルモビル 240mg^{注)} を 1 日 2 回 (投与順序 1 : 1~12 日目、投与順序 2 : 23~34 日目)、並びにジゴキシン 0.5mg を 2 回単回 (投与順序 1 : 7 日目及び 35 日目、投与順序 2 : 1 日目及び 29 日目) 経口投与した。その結果、ジゴキシン単独投与に対するレテルモビルとの併用投与*でのジゴキシンの AUC_{0-last} 及び C_{max} の幾何平均比 (90%CI) は、それぞれ 0.88 (0.80, 0.96) 及び 0.75 (0.63, 0.89) であり、ジゴキシンの曝露量の変化に臨床的な意味はないと考えられた。

*ジゴキシン+レテルモビル/ジゴキシン単独

VII. 薬物動態に関する項目

③シクロスポリンとの薬物相互作用試験（003 試験、非日本人データ）²⁰⁾

非日本人健康女性被験者 14 例を対象にシクロスポリン 50mg を単回経口投与した。10 日間休薬した後レテルモビル 240mg を 1 日 1 回 11 日間反復経口投与し、レテルモビル投与 8 日目にシクロスポリン 50mg を単回併用経口投与した。その結果、シクロスポリン単独投与に対するレテルモビルとの併用投与*でのシクロスポリンの $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の幾何平均比 (90%CI) は、それぞれ 1.66 (1.51, 1.82) 及び 1.08 (0.97, 1.19) であった。（「VIII. 7. 相互作用」の項参照）

*シクロスポリン+レテルモビル/シクロスポリン単独

④ミコフェノール酸モフェチル (MMF) との薬物相互作用試験（022 試験、非日本人データ）¹⁶⁾

非日本人健康女性被験者 14 例を対象に、MMF 1g を 1 日目の空腹時に単回経口投与、レテルモビル 480mg を 5 日目及び 8~16 日目の空腹時に 1 日 1 回反復経口投与、12 日目に MMF 1g を単回併用経口投与した。その結果、MMF の単独投与に対するレテルモビルとの併用投与*でのミコフェノール酸 (MMF の活性代謝物) の $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の幾何平均比 (90%CI) は、それぞれ 1.08 (0.97, 1.20) 及び 0.96 (0.82, 1.12) であり、ミコフェノール酸の薬物動態に対する影響は認められなかった。

*レテルモビル+MMF/MMF 単独

⑤タクロリムスとの薬物相互作用試験（003 試験、非日本人データ）²⁰⁾

非日本人健康女性被験者 13 例を対象にタクロリムス 5mg を単回経口投与した。10 日間休薬した後レテルモビル 480mg を 1 日 1 回 16 日間反復経口投与し、レテルモビル投与 8 日目にタクロリムス 5mg を単回併用経口投与した。その結果、タクロリムス単独投与に対するレテルモビルとの併用投与*でのタクロリムスの $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の幾何平均比 (90%CI) は、それぞれ 2.42 (2.04, 2.88) 及び 1.57 (1.32, 1.86) であった。（「VIII. 7. 相互作用」の項参照）

*タクロリムス+レテルモビル/タクロリムス単独

⑥シロリムスとの薬物相互作用試験（036 試験、非日本人データ）²¹⁾

非日本人健康女性被験者 13 例を対象にシロリムス 2mg を単回経口投与した。15 日間休薬した後レテルモビル 480mg を 1 日 1 回 16 日間反復経口投与し、レテルモビル投与 8 日目にシロリムス 2mg を単回併用経口投与した。その結果、シロリムス単独投与に対するレテルモビルとの併用投与*でのシロリムスの $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の幾何平均比 (90%CI) は、それぞれ 3.40 (3.01, 3.85) 及び 2.76 (2.48, 3.06) であった。（「VIII. 7. 相互作用」の項参照）

*シロリムス+レテルモビル/シロリムス単独

⑦アシクロビルとの薬物相互作用試験（034 試験、非日本人データ）²²⁾

非日本人健康女性被験者 13 例を対象に、1 日目にアシクロビル 400mg を単回経口投与、2~7 日目にレテルモビル 480mg を 1 日 1 回 6 日間反復経口投与し、7 日目にアシクロビル 400mg を単回併用経口投与した。その結果、アシクロビル単独経口投与に対するレテルモビルとの併用投与*でのアシクロビルの $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の幾何平均比 (90%CI) は、それぞれ 1.02 (0.87, 1.20) 及び 0.82 (0.71, 0.93) であった。 C_{max} にわずかな減少が見られたが、臨床的に意味のある変化ではなかった。

*アシクロビル+レテルモビル/アシクロビル単独

⑧ポサコナゾールとの薬物相互作用試験（033 試験、非日本人データ）²³⁾

非日本人健康女性被験者 13 例を対象に、第 1 期 1 日目にポサコナゾール 300mg を単回経口投与した。また、第 2 期にレテルモビル 480mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与し、14 日目

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

にポサコナゾール 300mg を併用経口投与した。その結果、ポサコナゾールの単独投与に対するレテルモビルとの併用投与*でのポサコナゾールの $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} での幾何平均比 (90%CI) は、それぞれ 0.98 (0.82, 1.17) 及び 1.11 (0.95, 1.29) であり、レテルモビルはポサコナゾールに臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。

*ポサコナゾール+レテルモビル/ポサコナゾール単独

⑨ポリコナゾールとの薬物相互作用試験 (025 試験、非日本人データ)²⁴⁾

非日本人健康女性被験者 12 例を対象に、1 日目にポリコナゾール 400mg を 12 時間ごとに 1 日 2 回、2~3 日目に 200mg を 12 時間ごとに 1 日 2 回、4 日目に 200mg を 1 日 1 回それぞれ経口投与した。5~12 日目にレテルモビル 480mg を 1 日 1 回反復経口投与し、9~12 日目にポリコナゾールを 1~4 日目と同様の用法用量で併用経口投与した。その結果、ポリコナゾール単独投与に対するレテルモビルとの併用投与*でのポリコナゾールの AUC_{0-12hr} 及び C_{max} の幾何平均比 (90%CI) は、それぞれ 0.56 (0.51, 0.62) 及び 0.61 (0.53, 0.71) であり、それぞれ約 44%及び約 39%減少した。このポリコナゾールの曝露量の減少は、臨床的に意味のある変化と考えられた。(「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照)

*ポリコナゾール+レテルモビル/ポリコナゾール単独

⑩アトルバスタチンとの薬物相互作用試験 (023 試験、非日本人データ)²⁵⁾

非日本人健康女性被験者 14 例を対象に、第 1 期の 1 日目にアトルバスタチン 20mg を単回経口投与した。第 2 期では、1~10 日目にレテルモビル 480mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与し、8 日目にアトルバスタチン 20mg の単回経口投与を併用した。その結果、アトルバスタチン単独投与に対するレテルモビルとの併用投与*でのアトルバスタチンの $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の幾何平均比 (90%CI) は、それぞれ 3.29 (2.84, 3.82) 及び 2.17 (1.76, 2.67) であった。(「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照)

*アトルバスタチン+レテルモビル/アトルバスタチン単独

⑪エチニルエストラジオール/レボノルゲストレル (EE/LNG) との薬物相互作用試験 (035 試験、非日本人データ)²⁶⁾

妊娠する可能性のない非日本人健康女性被験者 22 例を対象に、第 1 期の 1 日目に、EE/LNG (EE 0.03mg/LNG 0.15mg 錠) 1 錠を単回経口投与した。第 2 期では 1~12 日目にレテルモビル 480mg を 1 日 1 回 12 日間反復経口投与し、8 日目に EE/LNG を単回経口併用投与した。その結果、EE/LNG 単独投与に対するレテルモビルとの併用投与*での EE の $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の幾何平均比 (90%CI) は、それぞれ 1.42 (1.32, 1.52) 及び 0.89 (0.83, 0.96) であり、LNG の $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の幾何平均比 (90%CI) は、1.36 (1.30, 1.43) 及び 0.95 (0.86, 1.04) であった。レテルモビルの経口避妊薬の C_{max} に対する影響はごくわずかであり、総曝露量 (AUC) の上昇はわずかであったため、EE 及び LNG とレテルモビルを併用投与する際に用量調節は不要である。

*EE/LNG+レテルモビル/EE/LNG 単独

⑫フルコナゾールとの薬物相互作用試験 (037 試験、非日本人データ)

非日本人健康女性被験者 14 例を対象に、フルコナゾール 400mg を単回経口投与した (単独投与)。21 日間の休薬後、フルコナゾール 400mg の単回経口投与にレテルモビル 480mg を単回併用経口投与した。その結果、フルコナゾールの単独投与に対するレテルモビル併用経口投与でのフルコナゾールの $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} での幾何平均比 (90%CI) は、それぞれ

VII. 薬物動態に関する項目

1.03 (0.99, 1.08) 及び 0.95 (0.92, 0.99) であり、フルコナゾールの薬物動態に対する臨床的に意味のある影響は認められなかった。

⑬ イトラコナゾールとの薬物相互作用試験 (039 試験、非日本人データ)

非日本人健康女性被験者 14 例を対象に、イトラコナゾール 200mg を 1 日 1 回 4 日間経口投与した。10 日間休薬した後、レテルモビル 480mg を 1 日 1 回 14 日間経口投与し、15～18 日目にイトラコナゾール 200mg を 1 日 1 回併用経口投与した。その結果、イトラコナゾール単独投与に対するレテルモビル併用投与*でのイトラコナゾールの AUC_{0-24hr} 及び C_{max} の幾何平均比 (90%CI) は、それぞれ 0.76 (0.71, 0.81) 及び 0.84 (0.76, 0.92) であった。

*イトラコナゾール+レテルモビル/イトラコナゾール単独

注) 本剤の用法・用量

通常、成人にはレテルモビルとして 480mg を 1 日 1 回、約 60 分かけて点滴静注する。シクロスポリンと併用投与する場合にはレテルモビルとして 240mg を 1 日 1 回、約 60 分かけて点滴静注する。

<生理学的薬物動態モデルによるシミュレーション>

生理学的薬物動態モデルに基づいたシミュレーション²⁷⁾から、レテルモビルは、CYP2C8 の阻害作用により、レパグリニド等の CYP2C8 基質の血漿中濃度を上昇させるおそれがあることが示唆された (レパグリニドの AUC が 2.4～3.6 倍に上昇することが推定された)。

2. 薬物速度論的パラメータ²⁸⁾

(1) 解析方法

母集団薬物動態解析

(2) 吸収速度定数

<参考：経口投与>

日本人を含む健康成人における吸収速度定数は $0.66hr^{-1}$ 、日本人を含む同種 HSCT 患者における吸収速度定数は $0.15hr^{-1}$ と推定された。

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

母集団薬物動態解析から、日本人を含む同種 HSCT 患者に、レテルモビルを静脈内投与した際、レテルモビルの定常状態におけるクリアランスは、 $4.84L/hr$ と推定された。また、クリアランスの個体間変動は、24.6%と推定された。

(5) 分布容積

母集団薬物動態解析から、日本人を含む同種 HSCT 患者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における分布容積の平均値は、45.5L と推定された。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

健康被験者 280 例を対象とした第 I 相試験 12 試験の統合データを用いて実施し、レテルモビルの単回経口又は静脈内投与が 30～960mg の用量範囲、及び反復経口又は静脈内投与が 120mg1 日 1 回～720mg1 日 2 回（1 日用量として 120～1,440mg）の用量範囲での健康被験者における薬物動態を評価した。また、絶対的バイオアベイラビリティ、並びに OATP1B1 及び UGT1A1 の遺伝子多型を含め選択した共変量がレテルモビルの曝露量に及ぼす影響を評価した。

(2) パラメータ変動要因

年齢、人種、体重及び性別について、レテルモビルの曝露量に対する臨床的に意味のある影響は見られなかった。また、母集団薬物動態解析、生理学的薬物動態モデル解析、線形混合効果モデルを用いた薬理遺伝学的解析から、OATP1B1 及び UGT1A1 の遺伝子多型は、レテルモビルの曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた。

4. 吸収²⁸⁾

(1) バイオアベイラビリティ

<参考：経口投与>

日本人を含む健康被験者にレテルモビルを 240mg^{注)} から 480mg の範囲で投与した際のレテルモビルの絶対的バイオアベイラビリティは、母集団薬物動態解析から約 94%と推定された。日本人を含む同種 HSCT 患者では、レテルモビル 480mg 単回経口投与時のレテルモビルの曝露量が健康被験者より低く、レテルモビル 480mg を 1 日 1 回投与した際の、レテルモビルの絶対的バイオアベイラビリティは約 35%と推定された。

（参考）

がん化学療法等による消化管粘膜障害は、HSCT 患者において、シクロスポリン、ミコフェノール酸モフェチル等の薬剤の消化管吸収を低下させ、血漿中濃度の低下をもたらす要因となる可能性が報告されている。したがって、本剤についても、HSCT 患者に対するがん化学療法等による消化管粘膜障害により、消化管吸収が低下した可能性が高いと考えられる。

注) 本剤の用法・用量

通常、成人にはレテルモビルとして 480mg を 1 日 1 回経口投与する。シクロスポリンと併用投与する場合にはレテルモビルとして 240mg を 1 日 1 回経口投与する。

(2) シクロスポリンの影響

日本人を含む同種 HSCT 患者に、レテルモビルとシクロスポリンを併用投与した際、レテルモビルの血漿中濃度が上昇した。母集団薬物動態解析から、シクロスポリンとレテルモビル 240mg を 1 日 1 回併用投与した際の、レテルモビルの絶対的バイオアベイラビリティは、約 85%と推定された。

注) 本剤の用法・用量

通常、成人にはレテルモビルとして 480mg を 1 日 1 回経口投与する。シクロスポリンと併用投与する場合にはレテルモビルとして 240mg を 1 日 1 回経口投与する。

(3) 食事の影響

非日本人健康成人女性に、高脂肪・高カロリー食摂取後にレテルモビル 480mg を単回経口投与した際、空腹時投与と比較して、レテルモビルの C_{max} は約 30%上昇したものの、AUC は変わらなかった。〔「VII. 1. (4) 1) 食事の影響」の項参照〕

5. 分布²⁹⁾

(1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

<参考：ラット>

[¹⁴C]レテルモビル 3mg/kg をラットに静脈内又は経口投与した結果、脳及び脊髄などの中樞神経系における [¹⁴C]レテルモビル関連放射能濃度は低値又は測定可能レベル未満であったことから、レテルモビルは血液脳関門を容易に通過しないことが示された。

(2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考：ラット>

妊娠 18 日のラットに [¹⁴C]レテルモビルを 3mg/kg で単回経口投与し、胎児組織における [¹⁴C]レテルモビル関連放射能の分布を検討した結果、胎児組織で [¹⁴C]レテルモビル関連放射能がみられ、投与後 4 時間に最も高い値を示した。 [¹⁴C]レテルモビル関連放射能の胎児組織／母動物血漿比は概して低かったが、胎児組織中放射能濃度は測定可能であったことから、 [¹⁴C]レテルモビル関連物質がラットの胎盤を通過することが示された。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考：ラット>

分娩後 10 日のラットにレテルモビルを 10mg/kg で単回経口投与した際の、授乳ラットにおけるレテルモビルの乳汁中移行を検討した結果、ラット乳汁中レテルモビル濃度は 2.68～816ng/mL の範囲であった。よって、レテルモビルは授乳ラットの乳汁に分泌されることが示された。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性 (*in vitro*)

レテルモビルの血中と血漿中濃度比（血中／血漿）は 0.56 であり、*in vitro* で評価したレテルモビルの濃度範囲（0.1～10mg/L）で、濃度に依存した変化は認められなかった。

<参考：ラット>

[¹⁴C]レテルモビルを 3mg/kg で雄性アルビノ Wistar ラットに静脈内又は経口投与、雌性アルビノ Wistar ラットに経口投与、雄性有色 Long Evans ラットに経口投与した。アルビノラットにおける [¹⁴C]レテルモビル関連放射能の分布は、性別及び投与経路に関係なく類似していた。 [¹⁴C]レテルモビル関連放射能は器官及び組織に速やかに、かつ広く分布し、最も高い放射能濃度が消化管、胆管及び肝臓で認められた。放射能濃度が最高値となったのは、ラットの性別及び系統にかかわらず、静脈内投与後 5 分及び経口投与後 2 時間であった。 [¹⁴C]レテルモビル関連放射能は、肝臓及び消化管を除くすべての組織から 72 時間後には完全に消失した。肝臓及び消化管では 168 時間後にも低レベルの放射能が認められた。有色 Long Evans ラットの眼組織中放射能濃度は 24 時間後にバックグラウンドレベルであったことから、レテルモビル及びこれに関連する放射能はメラニンに結合しないことが示唆された。

(6) 血漿蛋白結合率

In vitro データから、レテルモビルは、87 μ M (50mg/L) までは濃度と関係なく、高い血漿蛋白結合率を示す (ヒト=98.7%)。したがって、レテルモビルの血漿蛋白に対する明らかな濃度依存性は認められなかった。腎機能障害又は肝機能障害では、レテルモビルの血漿蛋白結合に対する明らかな影響は認められなかった。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路³⁰⁾

非日本人健康成人を対象としたヒト ADME 試験において、レテルモビルは主に胆汁／糞中に排泄され、糞中からは未変化体 (投与量の約 70%)、アシルグルクロン酸抱合体 (投与量の約 6%) 及び構造が不明な 4 種類の代謝物 (それぞれ約 4%) が検出された。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率³¹⁾

<基質としてのレテルモビル>

非日本人健康成人に、ラベル体で標識したレテルモビルを経口投与した際、血漿中レテルモビル関連物質の大部分は未変化体であり (96.6%)、主要代謝物は検出されなかった。レテルモビルは、UGT1A1/1A3 を介したグルクロン酸抱合により、一部消失した。

また、レテルモビルの全体的な代謝プロファイルから、酸化的代謝は経路として重要でないと考えられ、CYP の阻害又は誘導がレテルモビルの曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼす可能性は低いことが示唆されている。

<阻害薬又は誘導薬としてのレテルモビル>

In vitro データから、レテルモビルは、CYP3A の時間依存的な阻害作用又は誘導作用、CYP2C8 の可逆的な阻害作用、CYP2B6 の誘導作用を有することが示唆された。ただし、CYP2B6 にて主に消失する併用薬は HSCT 患者でほとんど使用されていないと考えられるため、CYP2B6 の誘導作用の臨床的意義は、臨床試験で評価していない。

またポリコナゾールとの薬物相互作用試験において、その血漿中濃度を低下させたことから、レテルモビルは CYP2C9/19 の誘導薬であると考えられる。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路 (非日本人データ)³²⁾

非日本人健康成人に、放射能標識したレテルモビルを経口投与した際、放射能の 93.3%と大部分が糞便中に排泄された。主なレテルモビル関連物質は未変化体であり、用量の 6%がアシルグルクロン酸抱合体代謝物として糞便中に排泄された。レテルモビルの尿中排泄量は、用量の 2%未満とわずかであった。

(2) 排泄率

「VII. 7. (1) 排泄部位及び経路」の項参照

(3) 排泄速度

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報³¹⁾

<基質としてのレテルモビル>

In vitro データから、レテルモビルは、肝取り込みトランスポーターである OATP1B1/3、排出トランスポーターである P-糖蛋白 (P-gp)、乳癌耐性蛋白 (BCRP) の基質であることが示唆された。薬物相互作用試験のデータから、レテルモビルに対するシクロスポリンの影響は、肝取り込みトランスポーターである OATP1B1/1B3 の阻害が原因である可能性がある。その他の OATP1B1/1B3 の阻害薬の影響は、シクロスポリン併用で見られたものよりも低いと考えられ、レテルモビルの曝露量の上昇は臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが予測される。

<阻害薬又は誘導薬としてのレテルモビル>

In vitro データから、レテルモビルは、P-gp、BCRP、胆汁酸塩輸送ポンプ (BSEP)、多剤耐性関連蛋白 (MRP2)、有機アニオントランスポーター (OAT3) 及び OATP1B1/3 の阻害作用を有することが示唆された。P-gp のプローブ基質であるジゴキシン及び OAT3 のプローブ基質であるアシクロビルとの薬物相互作用試験において、これらの薬剤の血漿中濃度に臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示唆されたことから、P-gp 基質及び OAT 基質とレテルモビルを併用投与する際に用量調節は不要である。BCRP、BSEP 及び MRP2 にて主に消失する薬剤の報告はなく HSCT 患者ではほとんど使用されないと考えられること、及び臨床的意義に関する十分な情報が得られていないことから、レテルモビルによるこれらのトランスポーターの阻害が併用薬に及ぼす影響については臨床試験による評価を行わなかった。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害患者

<参考：経口投与 (006 試験、非日本人データ)³³⁾>

中等度腎機能障害患者 (eGFR : 30 ~ 59mL/min/1.73m²) 及び重度腎機能障害患者 (eGFR : 30mL/min/1.73m² 未満で透析を必要としない) 並びにマッチングした健康被験者 (eGFR : 90mL/min/1.73m² 以上) にレテルモビル 120mg を 1 日 1 回 8 日間反復経口投与した際、健康被験者に対して中等度腎機能障害患者にレテルモビルを反復経口投与した際 (中等度腎機能障害患者/健康被験者) のレテルモビルの AUC_{0-24hr} 及び C_{max} の幾何平均比 (90%CI) は、それぞれ 1.92 (1.43, 2.58) 及び 1.25 (0.87, 1.82)、並びに健康被験者に対して重度腎機能障害患者にレテルモビルを反復経口投与した際 (重度腎機能障害患者/健康被験者) のレテルモビルの AUC_{0-24hr} 及び C_{max} の幾何平均比 (90%CI) は、それぞれ 1.42 (0.83, 2.43) 及び 1.06 (0.75, 1.51) であった。これらの結果から、腎機能障害者で見られたレテルモビルの曝露量の変化は臨床的に意味がないと考えられ、腎機能障害者での用量調節は不要である。末期腎不全 (透析の有無を問わない) がレテルモビルの薬物動態に及ぼす影響は検討されていない。

VII. 薬物動態に関する項目

表 中等度及び重度腎機能障害者並びにマッチングした健康被験者に
レテルモビル 120mg を 1 日 1 回 8 日間反復経口投与した際の
8 日目のレテルモビルの薬物動態パラメータの要約

薬物動態パラメータ	マッチングした 健康被験者 N=8	腎機能障害者	
		中等度 N=8	重度 N=8
算術平均 (SD)			
C _{max} (ng/mL)	2614(1042)	3301(1670)	2714(929.9)
T _{max} [†] (hr)	1.50(1.00-2.50)	1.51(1.00-2.00)	1.75(1.00-4.00)
AUC _{0-24hr} (ng·hr/mL)	11413(3194)	22694(9944)	21013(17919)
t _{1/2} (hr)	16.21(7.705)	25.95(15.83)	21.69(9.295)
幾何平均比 (90%CI) (%)			
		中等度腎機能障害者/ 健康被験者	重度腎機能障害者/ 健康被験者
C _{max}	-	125.33(86.54, 181.50)	106.11(74.81, 150.50)
AUC _{0-24hr}	-	191.79(142.58, 257.98)	142.02(83.10, 242.71)

† 中央値 (範囲)

注) 本剤の用法・用量

通常、成人にはレテルモビルとして 480mg を 1 日 1 回、約 60 分かけて点滴静注する。シクロスポリンと併用投与する場合にはレテルモビルとして 240mg を 1 日 1 回、約 60 分かけて点滴静注する。

(2) 肝機能障害患者

<参考：経口投与 (015 試験、非日本人データ)³⁴⁾>

中等度肝機能障害者 [Child-Pugh スコア：ステージ B (7~9)] 及びマッチングした健康被験者にレテルモビル 60mg、並びに重度肝機能障害者 [Child-Pugh スコア：ステージ C (10 以上)] 及びマッチングした健康被験者にレテルモビル 30mg を 1 日 1 回 8 日間反復経口投与した際の 8 日目のレテルモビルの曝露量は、健康被験者と比べ中等度及び重度肝機能障害者で高く、重度肝機能障害者の曝露量はさらに高かった。中等度肝機能障害者のレテルモビルの C_{max} 及び AUC_{0-24hr} 値は、健康被験者と比べそれぞれ、1.37 倍及び 1.59 倍、重度肝機能障害者のレテルモビルの C_{max} 及び AUC_{0-24hr} 値は、健康被験者と比べそれぞれ、2.34 倍及び 3.82 倍であった。中等度肝機能障害によるレテルモビルの曝露量の変化は臨床的に意味がないと考えられ、これらのデータから、軽度又は中等度肝機能障害者での用量調節は不要である。しかしながら、重度肝機能障害を有する患者では、レテルモビルの曝露量が 3 倍を超えて上昇することが予測されることから、レテルモビルの投与は慎重投与とする。

VII. 薬物動態に関する項目

表 中等度肝機能障害者及びマッチングした健康被験者にレテルモビル 60mg、並びに重度肝機能障害者及びマッチングした健康被験者にレテルモビル 30mg を 1 日 1 回 8 日間反復経口投与した際の 8 日目のレテルモビルの薬物動態パラメータの要約

薬物動態パラメータ (算術平均±SD)	第 1 群 (中等度肝機能 障害者)	第 2 群 (第 1 群とマッチン グした健康被験者)	第 3 群 (重度肝機能 障害者)	第 4 群 (第 3 群とマッチン グした健康被験者)
N	8	8	8 [†]	8 [†]
8 日目				
C _{max} (ng/mL)	1687±592.4	1361±643.3	1206±326.8	511.5±111.7
T _{max} [‡] (hr)	2.00(0.75-4.00)	1.50(1.00-2.50)	2.00(1.00-4.00)	1.50(1.00-2.50)
AUC _{0-24hr} (ng·hr/mL)	11960±8164	7121±3310	10863±3986	2732±525.1
t _{1/2} (hr)	13.23±2.969	14.71±5.097	19.56±7.040	13.84±5.786
幾何平均比 (90%CI) (%)	中等度肝機能障害者／健康被験者		重度肝機能障害者／健康被験者	
N	8／8		8／8	
8 日目				
C _{max}	137.0(86.58, 216.6)		234.3(190.8, 287.6)	
AUC _{0-24hr}	158.8(98.21, 256.7)		382.2(294.0, 496.9)	

[†] t_{1/2}: 6 例

[‡] 中央値 (範囲)

注) 本剤の用法・用量

通常、成人にはレテルモビルとして 480mg を 1 日 1 回、約 60 分かけて点滴静注する。シクロスポリンと併用投与する場合にはレテルモビルとして 240mg を 1 日 1 回、約 60 分かけて点滴静注する。

11. その他

①曝露-応答解析

有効性レテルモビルの曝露量と、主要評価項目（移植後 24 週以内に臨床的に意味のある CMV 感染がみられた患者の割合）及び選択した副次評価項目（移植後 14 週以内に臨床的に意味のある CMV 感染がみられた患者の割合及び移植後 24 週以内に臨床的に意味のある CMV 感染がみられるまでの期間）との関連性を検討するため、有効性に関する曝露-応答解析を実施した。

曝露-応答解析から、第Ⅲ相試験でレテルモビル 480mg、及びシクロスポリン併用時にレテルモビルを 240mg に減量し 1 日 1 回投与した際の曝露量の範囲で、一貫した有効性が示された。また、得られた曝露量の範囲で、曝露量を四分位ごとに評価した結果、主要評価項目とレテルモビルの曝露量に、明らかな関連性は認められなかった。さらに、主要評価項目に対して、臨床的に意味のある影響を及ぼす共変量は認められなかった。

VII. 薬物動態に関する項目

表 移植後 24 週以内の臨床的に意味のある CMV 感染の AUC_{0-24 hr} の四分位ごとの要約

四分位ごとの AUC _{0-24 hr}	総被験者数	臨床的に意味のある CMV 感染がみられた患者	
		被験者数	割合 (90%信頼区間)
12051≤, <36732	82	10	0.122(0.0696, 0.201)
36732≤, <49478	85	17	0.2(0.133, 0.287)
49478≤, <63898	77	15	0.195(0.126, 0.286)
63898≤, <125219	81	15	0.185(0.12, 0.273)
プラセボ	170	71	0.418(0.354, 0.484)

四分位ごとの AUC_{0-24 hr} : レテルモビルが投与された患者における曝露量を四分位により分割した、又はプラセボが投与された患者を [0] としたレテルモビルの曝露量 (定常状態における AUC_{0-24 hr} ng·hr/mL)。

②安全性

レテルモビルの曝露量と臨床的に特に注目した有害事象の関連性を検討するため、安全性に関する曝露-応答解析を実施した。

第Ⅲ相試験 (001 試験) でみられた曝露量の範囲では、臨床的に特に注目した有害事象 (心臓障害、胃腸障害、急性腎不全、及び耳および迷路障害) の発現割合は、レテルモビルの曝露量と関連しなかった。安全性に関する曝露量の四分位ごとの解析で得られた結果からも、第Ⅲ相試験でみられた曝露量の範囲では、曝露量と安全性に関連性はみられないことが確認された。

表 有害事象の要約 (レテルモビルの AUC 四分位別) (治療期) (ASaT 集団) (001 試験)

	Letermovir							
	AUC 1 st quartile		AUC 2 nd quartile		AUC 3 rd quartile		AUC 4 th quartile	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	90		90		90		90	
with one or more adverse events	88	(97.8)	87	(96.7)	88	(97.8)	89	(98.9)
with no adverse event	2	(2.2)	3	(3.3)	2	(2.2)	1	(1.1)
with drug-related [†] adverse events	19	(21.1)	11	(12.2)	16	(17.8)	15	(16.7)
with serious adverse events	33	(36.7)	43	(47.8)	38	(42.2)	47	(52.2)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	2	(2.2)
who died	9	(10.0)	11	(12.2)	4	(4.4)	11	(12.2)
who died due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued [‡] due to an adverse event	16	(17.8)	12	(13.3)	15	(16.7)	22	(24.4)
discontinued due to a drug-related adverse event	5	(5.6)	2	(2.2)	5	(5.6)	5	(5.6)
discontinued due to a serious adverse event	6	(6.7)	8	(8.9)	5	(5.6)	14	(15.6)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)	2	(2.2)

[†] 治験担当医師によって治験薬との因果関係ありと判定された事象
[‡] 治験薬投与の中止
n=曝露量を基に患者を四分位ごとに分けた患者数
AUC 四分位数 : Q1 = 36362 (ng·hr/mL)、中央値=49370 (ng·hr/mL)、Q3=65516 (ng·hr/mL)
AUC=定常状態における AUC (ng·hr/mL)
注 : 治験薬投与開始から治験薬最終投与 14 日後までを治療期と定義
注 : レテルモビル用量は 480mg QD、シクロスポリンを併用投与する場合は 240mg QD

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

同種造血幹細胞移植患者の感染管理に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例のみに投与すること。

(解説)

本剤の投与時には、同種造血幹細胞移植患者の感染管理に十分な知識・経験を持つ医師が、患者ごとの CMV 感染症の発症リスクに基づき、投与対象患者を適切に選択する必要があることから設定した。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 次の薬剤を投与中の患者：ピモジド、エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン、ジヒドロエルゴタミン、メチルエルゴメトリン、エルゴメトリン [10.1 参照]

(解説)

* (解説) の番号は添付文書の項番号に対応

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往がある患者に本剤を投与した場合、過敏症を起こす可能性があるため、禁忌とした。

2.2 以下の薬剤との併用により、安全性への影響が懸念されるため、設定した。

ピモジド：ピモジドとの併用データはないが、ピモジドは治療域の狭い CYP3A の基質であることから、ピモジドの血漿中濃度が上昇し、QT 延長及び心室性不整脈を引き起こすおそれがあるため設定した。

(参考) 高感度な CYP3A 基質であるミダゾラムとの臨床薬物相互作用試験から、本剤の CYP3A に対する中程度の阻害作用により、ミダゾラムの血漿中濃度の上昇が認められた (ミダゾラム 2mg 経口投与：AUC は 2.25 倍及び C_{max} は 1.72 倍、ミダゾラム 1mg 静脈内投与：AUC は 1.47 倍及び C_{max} は 1.05 倍)。

エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン、ジヒドロエルゴタミン、メチルエルゴメトリン、エルゴメトリン：エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン、ジヒドロエルゴタミン、メチルエルゴメトリン又はエルゴメトリンとの併用データもないが、これらの薬剤も治療域の狭い CYP3A の基質であることから、これらの薬剤の血漿中濃度が上昇し、麦角中毒を引き起こすおそれがあるため設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

長期間に亘り点滴静注製剤を継続して使用する場合には、添加剤ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンの蓄積により腎機能障害の悪化等を引き起こすおそれがあるため、定期的に腎機能検査を実施する等観察を十分に行うこと。 [15.2.2 参照]

（解説）

長期間の使用経験はないことから設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 中等度又は重度（クレアチニンクリアランス < 50 mL/min）の腎機能障害のある患者

定期的に腎機能検査を実施する等観察を十分に行うこと。添加剤ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンの蓄積により腎機能障害の悪化等を引き起こすおそれがある。 [15.2.2 参照]

（解説）

中等度又は重度の腎機能障害のある患者ではヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン（HPCD）の蓄積により腎機能障害の悪化等を引き起こすおそれがあることから設定した。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害のある患者

レテルモビルの血漿中濃度が上昇するおそれがある。 [16.6.2 参照]

（解説）

第 I 相試験において、重度の肝機能障害を有する被験者で本剤の血漿中濃度が上昇したため設定した。

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、本剤が胎児に悪影響を及ぼす可能性があることを十分に説明し、本剤投与中及び本剤投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。 [9.5 参照]

（解説）

妊娠中の女性を対象とした臨床試験は実施しておらず、動物試験（ラット・ウサギ）では母動物毒性を示す用量で胚・胎児毒性が観察されたことから、妊娠可能な女性は妊娠を避けるよう注意喚起するために設定した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、本剤投与の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠中に本剤を投与するか、本剤投与中の患者が妊娠した場合は、本剤投与による催奇形性等が生じる可能性があることについて、患者に十分説明すること。

妊娠ラット及びウサギの器官形成期に投与したとき、臨床曝露量（480 mg 静脈内投与）のそれぞれ11倍及び1.7倍の母動物毒性を示す用量で骨格奇形、胎児体重の減少等が認められた。妊娠ラットに着床から分娩後まで投与した試験では、臨床曝露量の2.2倍まで胚・胎児毒性は認められなかった。[9.4参照]

（解説）

妊娠中の女性を対象とした臨床試験は実施しておらず安全性が確立していないこと、動物試験（ラット・ウサギ）では母動物毒性を示す用量で胚・胎児毒性が観察されたことから設定した。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物試験（ラット）で乳汁移行が認められている³⁵⁾。

（解説）

授乳婦への投与経験はないが、動物試験ではレテルモビルのラット乳汁中への移行が認められたことから設定した。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

（解説）

本剤の小児等への投与経験はなく、小児等における安全性及び有効性は確立していないため設定した。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

10. 相互作用

レテルモビルは有機アニオン輸送ポリペプチド 1B1/3 (OATP1B1/3)、P-糖蛋白 (P-gp) 及びUDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ 1A1/3 (UGT1A1/3) の基質である。レテルモビルはCYP3Aの時間依存的な阻害作用、並びに乳癌耐性蛋白 (BCRP) 及びOATP1B1/3の阻害作用を有する。また、レテルモビルはCYP2C9及びCYP2C19の誘導作用を有する可能性がある。[16.7.1参照]

（解説）

併用禁忌及び併用注意に関連した本剤の相互作用の機序を要約した。「Ⅶ. 1. (4) 2) 併用薬の影響」の項参照

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ピモジド（オーラップ） [2.2 参照]	併用により、ピモジドの血漿中濃度が上昇し、QT 延長及び心室性不整脈を引き起こすおそれがある。	レテルモビルの併用により、CYP3A が阻害されると予測される。
エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン（クリアミン配合錠） ジヒドロエルゴタミン メチルエルゴメトリン（パルタン M） エルゴメトリン [2.2 参照]	併用により、これら麦角アルカロイドの血漿中濃度が上昇し、麦角中毒を引き起こすおそれがある。	レテルモビルの併用により、CYP3A が阻害されると予測される。

（解説）

<ピモジド>

ピモジドとの併用データはないが、本剤による CYP3A の阻害が予測されるため、治療域の狭い CYP3A の基質であるピモジドの血漿中濃度が上昇し、QT 延長及び心室性不整脈を引き起こすおそれがあるため設定した。

<エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン、ジヒドロエルゴタミン、メチルエルゴメトリン、エルゴメトリン>

エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン、ジヒドロエルゴタミン、メチルエルゴメトリン又はエルゴメトリンとの併用データはないが、本剤による CYP3A の阻害が予測されるため、治療域の狭い CYP3A の基質であるこれらの薬剤の血漿中濃度が上昇し、麦角中毒を引き起こすおそれがあるため設定した。

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A の基質 フェンタニル キニジン ミダゾラム等 [16.7.2 参照]	併用により、これらの薬剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。	レテルモビルの併用により、CYP3A が阻害されると予測される。
ポリコナゾール [16.7.2 参照]	併用により、ポリコナゾールの血漿中濃度が低下する。 併用時は、ポリコナゾールの治療効果を減弱させるおそれがあるため、患者の状態を十分に観察することが推奨される。	レテルモビルの併用により、CYP2C9 及び CYP2C19 が誘導されると考えられる。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

CYP2C9 又は CYP2C19 の基質 フェニトイン ワルファリン等	併用により、これらの薬剤の血漿中濃度が低下するおそれがある。 フェニトインとの併用時は、血中フェニトイン濃度を頻繁にモニタリングすること。 ワルファリンとの併用時は、INR を頻繁にモニタリングすること。	レテルモビルの併用により、CYP2C9 又は CYP2C19 が誘導されると予測される。
リファンピシン [16.7.2 参照]	併用により、レテルモビルの血漿中濃度が低下する。 また、リファンピシンとの併用終了翌日に単独投与したレテルモビルの血漿中濃度がさらに低下するので、リファンピシンとの併用終了後、レテルモビルの有効性が減弱する可能性がある。	リファンピシンの併用により、P-gp 及び UGT1A1/3 が誘導されると考えられる。
アトルバスタチン [16.7.2 参照]	併用により、アトルバスタチンの血漿中濃度が上昇する。 併用時は、アトルバスタチンの副作用（ミオパチー等）に注意して患者の状態を十分に観察すること。	レテルモビルの併用により、CYP3A、OATP1B1/3 及び腸管の BCRP が阻害される。
シンバスタチン	併用により、これらの薬剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。 併用時は、これらの薬剤の副作用（ミオパチー等）に注意して患者の状態を十分に観察すること。	レテルモビルの併用により、CYP3A、OATP1B1/3 及び腸管の BCRP が阻害されると予測される。
ロスバスタチン フルバスタチン		レテルモビルの併用により、OATP1B1/3 及び腸管の BCRP が阻害されると予測される。
プラバスタチン ピタバスタチン		レテルモビルの併用により、OATP1B1/3 が阻害されると予測される。
シクロスポリン [16.7.2 参照]	併用により、レテルモビル及びシクロスポリンの血中濃度が上昇する。 レテルモビルとの併用時及び中止時には、シクロスポリンの血中濃度を頻繁にモニタリングし、シクロスポリンの用量を調節すること。	レテルモビルの併用により、CYP3A が阻害される。 シクロスポリンの併用により、OATP1B1/3 が阻害される。
タクロリムス シロリムス [16.7.2 参照]	併用により、これらの薬剤の血中濃度が上昇する。 レテルモビルとの併用時及び中止時には、これらの薬剤の血中濃度を頻繁にモニタリングし、これらの薬剤の用量を調節すること。	レテルモビルの併用により、CYP3A が阻害される。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

（解説）

＜CYP3Aの基質（フェンタニル、キニジン、ミダゾラム等）＞

ミダゾラムとの臨床薬物相互作用試験の結果から、本剤のCYP3A阻害作用により、ミダゾラムの血漿中濃度の上昇（ミダゾラム経口投与：AUCは2.25倍及び C_{max} は1.72倍、ミダゾラム静脈内投与：AUCは1.47倍及び C_{max} は1.05倍）が認められた。治療域の狭いCYP3A基質（フェンタニル、キニジン等）との併用データはないが、本剤によるCYP3Aの阻害が予測されるため、これらの薬剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。

＜ポリコナゾール＞

ポリコナゾールとの臨床薬物相互作用試験から、本剤のCYP2C9及びCYP2C19の誘導作用によると考えられるポリコナゾールの血漿中濃度の低下（AUCは0.56倍及び C_{max} は0.61倍）が認められた。併用時は、ポリコナゾールの治療効果を減弱させるおそれがあり、患者の状態を十分に観察することが推奨されるため、設定した。

＜リファンピシン＞

レテルモビルとリファンピシンの臨床薬物相互作用試験において、レテルモビルとリファンピシンの併用により、レテルモビルの血漿中濃度が低下し、またリファンピシンとの併用終了翌日には、単独投与したレテルモビルの血漿中濃度がさらに低下したため、リファンピシンとの併用終了後、レテルモビルの有効性が減弱する可能性があるため、設定した。

＜アトルバスタチン＞

アトルバスタチンとの臨床薬物相互作用試験から、本剤のCYP3A、OATP1B1/3及び腸管のBCRPの阻害作用により、アトルバスタチンの血漿中濃度の上昇（AUCは3.29倍及び C_{max} は2.17倍）が認められた。よって併用時は、アトルバスタチンの副作用（ミオパチー等）に注意して患者の状態を十分に観察することとした。

＜シンバスタチン、ロスバスタチン、フルバスタチン、プラバスタチン、ピタバスタチン＞

シンバスタチン、ロスバスタチン、フルバスタチン、プラバスタチン及びピタバスタチンとの併用データはないが、アトルバスタチンと同様、本剤によるCYP3A、OATP1B1/3、及び／又は腸管のBCRPの阻害が予測されるため、これらの薬剤の血漿中濃度が上昇し、副作用（ミオパチー等）のリスクが増加するおそれがある。よって併用時は、患者の状態を十分に観察することが必要のため、設定した。

＜シクロスポリン＞

シクロスポリンとの臨床薬物相互作用試験から、シクロスポリンのOATP1B1/3の阻害作用により、本剤の血漿中濃度の上昇（シクロスポリン50mg又は200mg：AUCは1.9～3.4倍及び C_{max} は1.5～2.7倍）が認められた。また、本剤のCYP3Aの阻害作用により、シクロスポリンの血中濃度の上昇（AUCは1.66倍及び C_{max} は1.08倍）が認められた。併用する場合は、レテルモビルの用量として1日1回240mgに減量することとし、本剤との併用時及び中止時には、シクロスポリンの血中濃度を頻りにモニタリングすることとした。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

<タクロリムス、シロリムス>

タクロリムス及びシロリムスとの臨床薬物相互作用試験から、本剤のCYP3Aの阻害作用により、これらの薬剤の血中濃度の上昇（タクロリムス：AUCは2.42倍及びC_{max}は1.57倍、シロリムス：AUCは3.40倍及びC_{max}は2.76倍）が認められた。よって本剤との併用時及び中止時には、これらの薬剤の血中濃度を頻繁にモニタリングすることとした。

<CYP2C9又はCYP2C19の基質（フェニトイン、ワルファリン等）>

ポリコナゾール以外のCYP2C9又はCYP2C19の基質（フェニトイン、ワルファリン等）との併用データはないが、ポリコナゾールと同様、本剤によるCYP2C9又はCYP2C19の誘導が予測されるため、これらの薬剤の血漿中濃度が低下するおそれがある。フェニトイン併用開始後は、血中フェニトイン濃度を頻繁にモニタリングすること、またワルファリン併用開始後は、INRを頻繁にモニタリングすることとした。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

設定されていない

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	5%以上	1%以上 5%未満	1%未満
胃腸障害	悪心	下痢、嘔吐	
免疫系障害			過敏症

（解説）

第Ⅲ相試験（001試験）において、日本人を含む本剤投与患者で移植後24週までに1%以上報告され、かつプラセボ群よりも本剤群で報告頻度が高かった副作用は悪心、下痢及び嘔吐であった。また医学的に特に重要と考えられる副作用としては過敏症が報告された。

これらの中で、第Ⅲ相試験（040試験）の本剤群で報告された副作用は悪心及び嘔吐のみであり、当該試験でのレテルモビルの副作用発現傾向は既承認の001試験の結果と異ならないと考えられたため、両試験の副作用の報告頻度を合算して提示した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

項目	001 試験		040 試験†	
	本剤群 n (%)	プラセボ群 n (%)	本剤群 (本剤約 200 日 投与) n (%)	プラセボ群 (本剤約 100 日 投与) n (%)
N	373	192	144	74
副作用発現あり	63 (16.9)	23 (12.0)	4 (2.8)	3 (4.1)
副作用発現なし	310 (83.1)	169 (88.0)	140 (97.2)	71 (95.9)
血液およびリンパ系障害	5 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
貧血	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好酸球増加症	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球減少症	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
汎血球減少症	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板減少症	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
徐脈	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
回転性めまい	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ドライアイ	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	39 (10.5)	10 (5.2)	4 (2.8)	2 (2.7)
腹部不快感	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部膨満	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹痛	3 (0.8)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.4)
便秘	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	9 (2.4)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化不良	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼓腸	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
口腔内潰瘍形成	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	27 (7.2)	7 (3.6)	3 (2.1)	1 (1.4)
口内炎	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	7 (1.9)	2 (1.0)	2 (1.4)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (2.4)	4 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)
胸痛	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
疲労	2 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.4)
注入部位紅斑	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注入部位炎症	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
限局性浮腫	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
倦怠感	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性浮腫	2 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
疼痛	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能異常	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫系障害	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
過敏症	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副鼻腔炎	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

項 目	001 試験		040 試験†	
	本剤群 n (%)	プラセボ群 n (%)	本剤群 (本剤約 200 日 投与) n (%)	プラセボ群 (本剤約 100 日 投与) n (%)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
生着遅延	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	9 (2.4)	3 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.8)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.5)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチニン減少	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	3 (0.8)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中卵胞刺激ホルモン増加	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
プロトンピン時間延長	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体重減少	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	2 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
食欲減退	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低カリウム血症	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	3 (0.8)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
背部痛	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋痙縮	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
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)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
ボーエン病	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	4 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
味覚不全	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
味覚障害	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	1 (0.3)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
錯乱状態	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神状態変化	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	2 (0.5)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性腎障害	1 (0.3)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎機能障害	1 (0.3)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
陰茎痛	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸困難	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻出血	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻閉	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	5 (1.3)	4 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
紅斑	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
点状出血	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
光線過敏性反応	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒症	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発疹	1 (0.3)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
紅斑性皮疹	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒性皮疹	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

項 目	001 試験		040 試験†	
	本剤群 n (%)	プラセボ群 n (%)	本剤群 (本剤約 200 日 投与) n (%)	プラセボ群 (本剤約 100 日 投与) n (%)
血管障害	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血圧	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)

† 移植後 14 週（約 100 日）から 28 週（約 200 日）までの治験薬投与期に発現した事象
MedDRA ver.25.0

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

<参考>

レテルモビルを成人健康被験者に 720mg/日から 1,440mg/日を最長 14 日間投与した際に認められた副作用は、推奨用量である 480mg/日を投与した場合と類似していた。過量投与が生じた際は、患者に副作用の徴候がないか観察し、必要に応じ適切な対症療法を実施すること。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 希釈前に、変色や不溶性異物がないか、各バイアルを確認すること。本剤は無色澄明の溶液である。また、製品由来の少量の半透明又は白色の微粒子を含むことがある。バイアル内の溶液に変色や濁り、又は異物（少量の半透明又は白色の微粒子以外）が認められた場合は使用しないこと。バイアルを振盪しないこと。

14.1.2 480mgの場合は2バイアルから24mLを、240mgの場合は1バイアルから12mLを採取し、日局生理食塩液又は日局5%ブドウ糖注射液250mLの点滴バッグに添加し、振盪せず静かに混和すること。本剤のバイアルは1回使い切りである。残液は使用しないこと。

14.1.3 混和後、本剤の希釈液は無色～黄色澄明の溶液となる。投与前の希釈液に変色や不溶性異物がないか目視により確認すること。変色や濁り、又は異物（少量の半透明又は白色の微粒子以外）が認められる場合には、希釈液を廃棄すること。

14.1.4 希釈液は、室温保存（2～30℃）では24時間以内に、冷蔵保存（2～8℃）した場合は48時間以内に使用すること。なお、これらの時間には点滴終了までの時間が含まれる。

14.2 配合変化

本剤は他剤と配合したとき、濁りや不溶性異物が生じることがある。配合適性についてはデータが限られているが、次の薬剤は配合禁忌であり、同一の輸液ラインを通して同時に注入しないこと。

主な配合禁忌薬剤：アミオダロン塩酸塩、アムホテリシンBリポソーム、アズトレオナム、セフェピム塩酸塩、シプロフロキサシン、シクロスポリン、ジルチアゼム塩酸塩、フィルグラスチム（遺伝子組換え）、ゲンタマイシン硫酸塩、レボフロキサシン、リネゾリド、ミダゾラム、オンダンセトロン塩酸塩、パロノセトロン塩酸塩

14.3 薬剤投与時の注意

14.3.1 必ず0.2μmインラインフィルター（ポリエーテルスルホン、ポリスルホン又は正荷電ナイロン製）を使用して投与すること。

14.3.2 本剤はポリウレタンを含有する輸液チューブで投与しないこと。

（解説）

*（解説）の番号は添付文書の項番号に対応

14.1.1-14.1.3 本剤及び本剤希釈液の外観に明らかな変化が認められる場合は品質が変化している可能性が考えられるため、変色や濁り、又は異物（少量の半透明又は白色の微粒子以外）がある場合には使用しないこととした。また、臨床試験実施時の手順に基づき、希釈手順を設定した。添加剤ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンに起因する液の泡立ちを防ぐためバイアルを振盪しないこととした。

14.1.4 本剤希釈後の安定性試験の結果に基づき設定した。

14.2 本剤と配合したとき、濁りや不溶性異物を生じる薬剤があることが確認されているため、これらの薬剤と同一の輸液ラインを通して同時に注入しないこととした。

14.3 ポリウレタンを含有する輸液チューブとの不適合性が確認されているため、ポリウレタンを含有する輸液チューブで投与しないこととした。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 動物試験（ラット）において、臨床曝露量の3倍以上の曝露量で精巣毒性（精細管の変性、精子数の低値、精子の運動性低下、異常精子発現率の増加、受胎能への影響等）が認められた。ラット精巣毒性に対する無毒性量での曝露量は、臨床曝露量と同程度であった。雄マウス及びサルでは、動物における最高用量〔臨床曝露量（480mg 静脈内投与）のそれぞれ3.5倍及び2.1倍〕まで精巣への影響は認められなかった。第Ⅲ相試験ではレテルモビルに関連した精巣毒性を示唆する所見は認められなかった。

15.2.2 添加剤であるヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンをラット及びイヌへ静脈内投与すると50 mg/kgを超える用量で腎臓及び膀胱の空胞化等の生理学的な適応性変化を引き起こすことが報告されている³⁶⁾。

（解説）

*（解説）の番号は添付文書の項番号に対応

15.2.1 ヒトでは精巣毒性を示唆する所見は認められなかったものの、動物（ラット）の毒性試験において精巣毒性が認められたため、本項に記載して注意喚起することとした。

15.2.2 動物（ラット及びイヌ）の毒性試験においてHPCDによる腎臓及び膀胱の空胞化等の生理学的な適応性変化が認められたため、本項に記載して注意喚起することとした。なお、HPCDの蓄積は中等度又は重度の腎機能障害のある患者で懸念されるが、このような患者での投与経験は限られている。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験⁷⁾

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

試験項目	動物/細胞	薬物/濃度/用量 (投与経路)	性/ 例数	試験成績
hERG 電流 への影響	CHO-hERG 細胞	レテルモビル： 8.9、29、86 μ M (<i>in vitro</i>)	NA	レテルモビルは hERG 電流を IC ₅₀ 値=67 μ M (約 38,400ng/mL)、IC ₂₀ 値=27 μ M (約 15,500ng/mL) で阻害した。
心血管系 及び呼吸系 機能	イヌ	レテルモビル： 0、5、15、45 mg/kg (十二指腸内)	3 匹/群 (雄又 は雌)	心血管系、心電図、呼吸系、並びに血中 の酸/塩基平衡及び電解質に影響は認め られなかった。
中枢神経系 機能	ラット	レテルモビル： 0、5、15、45 mg/kg (経口)	6 匹/群 (雄)	最高用量の投与 1.5 及び 2 時間後に、ラッ ト 6 匹中 1 匹にみられた常同性の咀嚼行 動を除いて、明らかな一般状態変化は認 められなかった。この行動は正常なラッ トでも時折自然発生的に起こり、また 1 匹のみ一過性に観察されたため、正常の 範囲内にある行動であると判断した。レ テルモビルはラットのオープンフィールド 行動及び体温に影響を及ぼさなかつ た。
中枢神経系 機能	ラット	レテルモビル： 0、5、15、45 mg/kg (経口)	7~8 匹 /群 (雄)	レテルモビルはペンチレンテトラゾール 誘発性痙攣の閾値に対し、5mg/kg で統計 学的に有意であるが生理学的には意味の ない軽微な増加を示した。レテルモビル は熱侵害防御反応及びヘキソバルビタール 誘発睡眠の持続時間に影響を及ぼさな かった。
腎泌尿器系 機能	ラット	レテルモビル： 0、5、15、45 mg/kg (経口)	10 匹/ 群 (雄)	レテルモビルは血球数 (赤血球、白血球 及び血小板)、血液凝固 (トロンビン時 間及びプロトロンビン時間)、ヘマトク リット値、総ヘモグロビン量、遊離ヘモ グロビン量、並びに血中トリグリセリド 及びコレステロール濃度に影響を及ぼさ なかった。尿量及び尿中カリウム/ク ロール排泄量のいずれに対しても統計学 的に有意な影響はなかった。 一方、尿中ナトリウムの排泄はレテルモ ビル投与により用量依存的にわずかに増 加した (15mg/kg 群のみ統計学的に有 意)。この変化は高い個体間変動に基づ くものであり、レテルモビルとの関連性 は明確ではなく毒性学的に意義のない変 化と判断した。

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

試験項目	動物/細胞	薬物/濃度/用量 (投与経路)	性/ 例数	試験成績
腎泌尿器系機能	ラット	レテルモビル： 0、5、15、45 mg/kg (経口)	6匹/群 (雄)	レテルモビルは絶食及び非絶食ラットの血糖値に変化を及ぼさなかった。
胃腸管系機能	ラット	レテルモビル： 0、5、15、45 mg/kg (経口)	5匹/群 (雄)	レテルモビルはラット消化管での硫酸バリウム ²⁺ の輸送距離に対して統計学的に有意な影響を及ぼさなかった。しかしながら、用量依存的に胃内容排出の速度を減少させて腸内容物をより液状化するように推察された。
胃腸管系機能	モルモット 摘出回腸	レテルモビル： 10 ⁻⁷ 、10 ⁻⁶ g/mL	NA	レテルモビルを加えても回腸の収縮も弛緩も誘発されなかった。また、アセチルコリン、セロトニン、ヒスタミン及び塩化バリウムにより誘発される回腸の収縮に対しても、臨床的及び生理学的に意味のあるレテルモビルの影響は認められなかった。

CHO-hERG：hERG チャンネル高発現チャイニーズハムスター卵巣細胞、hERG：ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子、IC₂₀及びIC₅₀：それぞれ20%及び50%阻害濃度、NA：not applicable

(3) その他の薬理試験

試験項目	動物/細胞	薬物/濃度/用量 (投与経路)	試験成績
各種組織由来細胞に対する細胞傷害性	各種組織由来細胞株	レテルモビル (<i>in vitro</i>)	マウス、ラット及びヒトの細胞株 10 株に対する CC ₅₀ 値 (μM)： レテルモビル 27~>30
		レテルモビル (<i>in vitro</i>)	MRC-5 細胞に対する細胞傷害性： レテルモビル 100nM まで作用なし
		レテルモビル (<i>in vitro</i>)	ヒトの細胞株 5 株に対する CC ₅₀ 値 (μM)： レテルモビル 63~127
各種受容体、イオンチャンネル、酵素等に対する作用	放射能標識リガンドを用いた結合試験	レテルモビル： 10μM (<i>in vitro</i>)	63 種類の受容体、イオンチャンネル、酵素等に対して影響を及ぼさなかった。
各種摘出組織の機能に及ぼす影響	ラット、モルモット各種摘出組織	レテルモビル： 30μM (<i>in vitro</i>)	フィールド刺激によるモルモット左心房の変力作用、モルモット右心房の自発運動時の変時作用、並びにラット大動脈、モルモット回腸、モルモット気管及びラット門脈の KCl 誘発収縮に対する刺激又は拮抗作用を検討した試験で、作用を示さなかった。

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

試験項目	動物／細胞	薬物／濃度／用量 (投与経路)	試験成績
各種生体機能試験	マウス、ラット	レテルモビル： 30mg/kg (経口)	マウスでの試験： 血糖値が上昇（139%）したが、この上昇は毒性学的には意味のない軽度な変化であった。また、マウスでの自律神経症状、行動、死亡率、体温、抑制性症状、運動協調性、運動刺激、呼吸数及び呼吸深度、出血時間、散瞳、血清総コレステロール、トリグリセリド及び HDL、ALT、並びに胃腸管運動に影響はみられなかった。 ラットでの試験： 安静時又は体位変化後の平均動脈圧、胃酸度／胃刺激性（絶食ラット）、尿量及びナトリウム及びカリウム排泄量に変化はみられなかった。

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、CC₅₀ 値：50%細胞傷害濃度、HDL：高比重リポ蛋白質、MRC-5：ヒト胎児肺線維芽細胞由来

2. 毒性試験³⁷⁾

(1) 単回投与毒性試験

動物種／性	投与経路	投与量 (mg/kg)	概略致死量 (mg/kg)
マウス／雌 (各群 3 匹)	経口投与	2000	≥2000
	静脈内投与	30、200	200
ラット／雌 (各群 3 匹)	経口投与	2000	2000
	静脈内投与	30、200	200

経口投与でのラットの死亡は 2,000mg/kg で認められ、静脈内投与ではラット及びマウスの死亡は 200mg/kg で認められた。急性毒性は、ラット及びマウスともに経口投与では 2,000mg/kg、静脈内投与では 30mg/kg 以上で認められた。

(2) 反復投与毒性試験

動物種	性／ 例数	投与 期間 投与 経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見 (mg/kg/日)
マウス ^a	雄雌／ 各 12 匹	13 週間 経口	0、40、 100、250	100	・ AST、ALT 及びビリルビンの軽度増加を伴う肝細胞の空胞化 (250)
ラット ^b	雄雌／ 各 10 匹	13 週間 経口	0、20、 60、180	雄：60 雌：≥180	・ 【精巣】重量の減少、精上皮の空胞化、生殖細胞の剥離、精細管萎縮及びセルトリ細胞の損傷 (雄 180) ・ 【精巣上体】精子残屑、精子減少 (雄 180)

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

動物種	性／ 例数	投与 期間 投与 経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見 (mg/kg/日)
ラット	雄雌／ 各 15 匹	26 週間 経口	0、17、 50、150	≥150	・明らかな毒性を示す所見なし
ラット	雄雌／ 各 10 匹	28 日間 静脈内	0、10、 30、100	雄：30 雌：≥100	・【精巣】生殖細胞の変性、精子 滞留、精細管細胞の空胞化の発 現率上昇及び重症度増加、重量 低下（雄 100） ・【精巣上体】精子減少、精子残 屑、重量低下（雄 100） ・休薬後も一部の变化が残存
カニク イザル	雄雌／各 4～6 匹	13 週間 経口	0、30、 100、 300/250	100	・嘔吐、食欲不振、軟便、水様 便、活動性低下及び円背位を含 む一般状態の変化（300）
カニク イザル	雄雌／各 4～6 匹	39 週間 経口	0、25、 100、 250/200	100	・体重減少／体重増加量減少、健 康状態の悪化（脱水、削瘦、円 背位、活動性低下）（250） ・雌の体重増加量減少（200）
カニク イザル	雄雌／各 3～5 匹	28 日間 静脈内	0、10、 30、100	全身毒性： ≥100 局所毒性： 30	・筋障害／筋炎及び蜂窩織炎を含 む投与部位の変化（100）

^{a,b}：本文中の各試験に対応

<精巣毒性に関して>

ラット 13 週間反復投与毒性試験^bの 180mg/kg/day（臨床曝露量の約 3 倍^{*1}）の高用量群において、レテルモビルの標的器官（精巣）への毒性が確認された。雄生殖器官の毒性は、精上皮の空胞化、生殖細胞の剥離、精細管萎縮及びセルトリ細胞の損傷、精巣上体での精子減少及び精子残渣であり、精巣及び精巣上体の重量減少を伴っていた。一方、最高用量 250mg/kg/day [臨床曝露量の約 5.7 倍（経口投与時^{*2}）又は約 3.5 倍（静脈内投与時^{*1}）] を 13 週間投与したマウスには雄生殖毒性は認められなかった^a。

また、生殖発生毒性試験の一部として実施された雄カニクイザル受胎能に関する 13 週間経口投与試験^cにおいても、最高用量 240mg/kg/day [臨床曝露量の約 3.5 倍（経口投与時^{*2}）又は約 2.1 倍（静脈内投与時^{*1}）] まで雄の生殖器官系の変化は認められなかった。レテルモビルをカニクイザル及びマウスに投与しても、雄生殖器官系への所見は認められないことから、ラットでの精巣所見はこの動物種に特異的な所見であると考えられた。

*1：HSCT 患者に対する 480mg 静脈内投与時の曝露量を基に算出

*2：HSCT 患者に対するシクロスポリン併用下での 240mg 経口投与時の曝露量を基に算出

(3) 遺伝毒性試験 (in vitro、マウス)

細菌を用いる復帰突然変異試験 (Ames 試験)、in vitro 染色体異常試験 (チャイニーズハムスター V79 細胞)、雄マウス骨髄小核試験において、レテルモビルは遺伝毒性を示さなかった。

区. 非臨床試験に関する項目

(4) がん原性試験

rasH2 トランスジェニックマウス (25 匹/性/群) を用いた 6 ヶ月間経口投与がん原性試験では、検討した最大用量である雄の 150mg/kg/day 及び雌の 300mg/kg/day まで、ヒトに外挿可能な腫瘍形成のエビデンスは認められなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

動物種	性／例数	投与経路	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)
受胎能及び初期胚発生					
ラット ^c	雄雌／各 24 匹	経口	雄：交配前 10 週間～交配期間～剖検 (計約 15 週間) 雌：交配前 2 週間～交配期間～妊娠 7 日目 (約 6 週間)	0、15、60、240	雄：60 雌：≥240
ラット ^d	雄／各 22 匹	経口	交配前 15 週間～交配期間～安楽殺前日	0、30、60、180	60
カニクイザル ^e	雄／各 4 匹	経口	13 週間	0、60、120、240	≥240
胚・胎児の発生					
ラット ^f	雌／各 22 匹	経口	妊娠 6 日～17 日	0、10、50、250	50 (母体及び胎児)
ウサギ ^g	雌／各 20 匹	経口	妊娠 6 日～20 日	0、25、75、225	75 (母体及び胎児)
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能					
ラット ^h	雌／各 24 匹	経口	妊娠 6 日～分娩後 22 日	0、10、45、180	F ₀ : 45 F ₁ : ≥180
幼若ラット					
ラット ⁱ	雄／各 5 匹	経口	14 日齢から 2 週間	60、180	≥180

^{c-i} : 本文中の各試験に対応

1) 受胎能及び初期胚発生に関する試験 (ラット、サル)

雄ラット受胎能試験^dにおいて、180mg/kg/day (臨床曝露量の約 3 倍^{*1}) 以上の群に雄受胎能への影響が観察された。この影響は精子の質低下を含む雄生殖器官への毒性と関連しており、この毒性に起因した 2 次的な影響であると考えられた。雌ラット受胎能に対しては、最高用量である 240mg/kg/day (臨床曝露量の約 5 倍^{*1}) まで影響を及ぼさなかった^e。雄カニクイザル受胎能に関する 13 週間経口投与試験^eでは、雄の生殖器官系の変化は認められず、無毒性量は 240mg/kg [臨床曝露量の約 3.5 倍 (経口投与時^{*2}) 又は約 2.1 倍 (静脈内投与時^{*1})] 以上であった。

*1 : HSCT 患者に対する 480mg 静脈内投与時の曝露量を基に算出

*2 : HSCT 患者に対するシクロスポリン併用下での 240mg 経口投与時の曝露量を基に算出

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

2) 胚・胎児の発生に関する試験（ラット、ウサギ）

ラット^f及びウサギ^gの胚・胎児発生に関する発生毒性試験では、ラットでの骨化遅延を伴う胎児重量の低値、骨格奇形（過剰な腰椎、骨盤転位、第1肋骨頭欠損）、骨格変異（第14肋骨過剰形成、仙骨椎弓変形）、臍帯短縮及び胎児浮腫の発現率の上昇が認められた。また、ウサギでの第13肋骨を伴う仙骨前過剰椎骨（奇形）及び第13肋骨（非結合コンマ形又は完全肋骨、変異）の発現率の増加が母動物毒性を伴う用量で観察された [ラット：250mg/kg/day、臨床曝露量の約18倍（経口投与時^{*1}）又は約11倍（静脈内投与時^{*2}）、ウサギ：225mg/kg/day、臨床曝露量の約2.8倍（経口投与時^{*1}）又は約1.7倍（静脈内投与時^{*2}）]。ラット及びウサギの胚・胎児毒性試験において、雄生殖器官発生に対するレテルモビルに関連する影響はなかった。

*1：HSCT患者に対するシクロスポリン併用下での240mg経口投与時の曝露量を基に算出

*2：HSCT患者に対する480mg静脈内投与時の曝露量を基に算出

3) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（ラット）

レテルモビルを妊娠6日から分娩後22日までF₀雌ラットへ経口投与して、ラットF₁世代の発生、発達、行動、生殖能及び受胎能に対するレテルモビルの影響を評価した^h。F₀世代の無毒性量は、高用量（180mg/kg/day）での胚死亡の増加に基づき45mg/kg/dayであった。F₁世代では、評価した最高用量 [180mg/kg/day、臨床曝露量の約3.7倍（経口投与時^{*1}）又は約2.2倍（静脈内投与時^{*2}）] までレテルモビルによる有害な影響はなかった。F₁世代には雄生殖器官に変化はなく、受胎能の低下も認められなかった。

*1：HSCT患者に対するシクロスポリン併用下での240mg経口投与時の曝露量を基に算出

*2：HSCT患者に対する480mg静脈内投与時の曝露量を基に算出

4) 幼若ラット毒性試験（ラット）

雄ラットに14日齢から2週間経口投与（60、180mg/kg/日）したところ、セルトリ細胞増殖及び精上皮に障害は認められず、無毒性量は180mg/kg/日以上であったⁱ。

(6) 局所刺激性試験

1) 眼刺激性（ウシ）

牛角膜混濁及び透過性試験の結果、レテルモビルは眼に対して軽度の刺激性ありに分類された。

2) 皮膚刺激性（*in vitro*）

MatTek EpiDermTM MTT 生存性試験の結果、レテルモビルは皮膚に対して刺激性なしと考えられた。

3) 静脈内、皮下、筋肉内又は動脈内投与局所刺激性（ウサギ）

ウサギへ20%ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン溶液に溶解したレテルモビル2.5又は5mg/mLを静脈内、動脈内又は皮下投与しても局所刺激性を示す兆候はみられなかった。このシクロデキストリン投与液では、筋肉内投与後にのみ被験物質に関連した病理組織学的変化（筋細胞の巣状壊死）が認められた。

(7) その他の特殊毒性

1) 免疫毒性 (マウス)

マウス局所リンパ節試験 (LLNA) を実施した結果、レテルモビルは皮膚感作物質ではないと考えられた。

2) 光毒性 (有色ラット)

雌有色ラットにレテルモビル (0、100 又は 500mg/kg/day) を 3 日間連続して強制経口投与した後、キセノンランプを用いて光を照射 (疑似太陽光) して、その光毒性を評価したところ、レテルモビルに関連した皮膚及び眼の光毒性を示す所見は認められなかった。

3) ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンの毒性³⁶⁾

添加剤であるヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンをラット及びイヌへ静脈内投与すると 50mg/kg を超える用量で腎臓及び膀胱の空胞化等の生理学的な適応性変化を引き起こすことが報告されている。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：プレバイミス®点滴静注 240mg 劇薬、処方箋医薬品 注意—医師等の処方箋により使用すること
有効成分：レテルモビル 劇薬

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資料

プレバイミス®を処方された患者さんとご家族の方へ（RMP のリスク最小化活動のために作成された資料）

「I. 4. 適正使用に関して周知すべき特性」「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同効薬：なし

7. 国際誕生年月日

2017年11月1日（カナダ）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
プレバイミス®点滴 静注 240mg	2018年3月23日	23000AMX00456000	2018年5月22日	2018年5月28日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

2023年8月7日：医薬品添付文書改訂相談により、投与期間を移植後200日目までの投与を目安とするよう、「用法及び用量に関連する注意」を変更。

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

10年：2018年3月23日～2028年3月22日（希少疾病医薬品）

X. 管理的事項に関する項目

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
プレバイミス® 点滴静注 240mg	6250406A1029	6250406A1029	126264301	622626401

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI . 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：レテルモビルの日本人健康女性被験者を対象とした単回経口及び静脈内投与試験（027試験）（2018年3月23日承認、CTD2.7.6.2、2.7.2.2、2.7.2付録）
- 2) 社内資料：レテルモビルの非日本人健康女性被験者を対象とした反復経口及び静脈内投与試験（026試験）（2018年3月23日承認、CTD2.7.6.2）
- 3) 社内資料：レテルモビルの非日本人健康女性被験者を対象としたQT/QTc評価試験（004試験）（2018年3月23日承認、CTD2.7.6.2）
- 4) 社内資料：CMV抗体陽性の同種造血幹細胞移植患者を対象に、再感染又は再活性化によるCMVの増殖抑制を検討するために3用量のレテルモビル又はプラセボを12週間経口投与した際の安全性及び有効性を比較した後期第Ⅱ相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量反応試験 [020試験（AIC246-01-Ⅱ-2試験）]（2018年3月23日承認、CTD2.7.6.3）
- 5) 社内資料：ヒトサイトメガロウイルス（CMV）抗体陽性の成人同種造血幹細胞移植患者を対象に臨床的に意味のあるCMV感染の予防を目的としてレテルモビルを投与した際の安全性及び有効性を評価する二重盲検無作為化プラセボ対照第Ⅲ相試験（001試験）（2018年3月23日承認、CTD2.7.6.3）
- 6) 社内資料：サイトメガロウイルス抗体陽性の同種造血幹細胞移植患者へのレテルモビル予防投与を移植後100日から200日に延長した際の安全性及び有効性を評価する二重盲検無作為化プラセボ対照第Ⅲ相試験（040試験）
- 7) 社内資料：レテルモビルの薬理試験（効力を裏付ける試験、副次的薬理試験、安全性薬理試験）（2018年3月23日承認、CTD2.6.2.2-2.6.2.8）
- 8) Marschall M, et al. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012; 56: 1135-7.(PMID : 22106211)
- 9) Chou S. *Antiviral Res.* 2017; 148: 1-4.(PMID:29107686)
- 10) Chou S, et al. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018; 62: e00922-18.(PMID:29914965)
- 11) Chou S, et al. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015; 59: 6588-93.(PMID : 26259791)
- 12) Goldner, et al. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014; 58: 610-3.(PMID:24189264)
- 13) Chou S. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017; 61: e01325-17.(PMID:28827420)
- 14) 社内資料：レテルモビルの非日本人健康女性被験者を対象とした食事の影響試験（029試験）（2018年3月23日承認、CTD2.7.6.2）
- 15) 社内資料：レテルモビルの日本人健康女性被験者を対象とした反復経口投与及びシクロスポリンとの薬物相互作用試験（032試験）（2018年3月23日承認、CTD2.7.6.2）
- 16) 社内資料：レテルモビルの非日本人健康女性被験者を対象としたミコフェノール酸モフェチルとの薬物相互作用試験（022試験）（2018年3月23日承認、CTD2.7.6.2）
- 17) 社内資料：レテルモビルの非日本人健康男性被験者を対象としたタクロリムスとの薬物相互作用試験 [013試験（AIC001-1-007試験）]（2018年3月23日承認、CTD2.7.6.2）
- 18) 社内資料：レテルモビルの非日本人健康女性被験者を対象としたミダゾラムとの薬物相互作用試験 [016試験（AIC246-01-Ⅰ-11試験）]（2018年3月23日承認、CTD2.7.6.2）
- 19) 社内資料：レテルモビルの非日本人健康女性被験者を対象とした用量漸増単回及び反復経口投与（パートA）、単回及び反復静脈内投与（パートB）並びにジゴキシンとの薬物相互作用（パートC）試験 [018試験（AIC246-01-Ⅰ-13試験）]（2018年3月23日承認、CTD2.7.6.2）
- 20) 社内資料：レテルモビルの非日本人健康女性被験者を対象としたシクロスポリン及びタクロリムスとの薬物相互作用試験（003試験）（2018年3月23日承認、CTD2.7.6.2）
- 21) 社内資料：レテルモビルの非日本人健康女性被験者を対象としたシロリムスとの薬物相互作用試験（036試験）（2018年3月23日承認、CTD2.7.6.2）
- 22) 社内資料：レテルモビルの非日本人健康女性被験者を対象としたアシクロビルとの薬物相互作用試験（034試験）（2018年3月23日承認、CTD2.7.6.2）

X I. 文献

- 23) 社内資料：レテルモビルの非日本人健康女性被験者を対象としたポサコナゾールとの薬物相互作用試験（033試験）（2018年3月23日承認、CTD2.7.6.2）
- 24) 社内資料：レテルモビルの非日本人健康女性被験者を対象としたポリコナゾールとの薬物相互作用試験（025試験）（2018年3月23日承認、CTD2.7.6.2）
- 25) 社内資料：レテルモビルの非日本人健康女性被験者を対象としたアトルバスタチンとの薬物相互作用試験（023試験）（2018年3月23日承認、CTD2.7.6.2）
- 26) 社内資料：レテルモビルの非日本人健康女性被験者を対象とした経口避妊薬との薬物相互作用試験（035試験）（2018年3月23日承認、CTD2.7.6.2）
- 27) Wang YH, et al. *Clin Pharmacol Ther.* 2019; 105: 515-23. (PMID : 29901213)
- 28) 社内資料：レテルモビルの臨床薬理試験（2018年3月23日承認、CTD2.7.2.3）
- 29) 社内資料：レテルモビルの非臨床薬物動態試験（2018年3月23日承認、CTD2.6.4.4、2.6.4.6）
- 30) 社内資料：レテルモビルのヒトにおける*in vivo*代謝（2018年3月23日承認、CTD2.6.4.5）
- 31) 社内資料：代謝経路及びトランスポーターに関連したレテルモビルの相互作用（2018年3月23日承認、CTD2.7.2.3）
- 32) 社内資料：レテルモビルの排泄（2018年3月23日承認、CTD2.7.2.3）
- 33) 社内資料：レテルモビルの非日本人腎機能障害者及び健康被験者を対象とした反復投与試験 [006試験（AIC246-01- I -16試験）]（2018年3月23日承認、CTD2.7.6.2）
- 34) 社内資料：レテルモビルの非日本人女性肝機能障害者及び健康女性被験者を対象とした反復経口投与試験 [015試験（AIC246-01- I -10試験）]（2018年3月23日承認、CTD2.7.6.2）
- 35) 社内資料：レテルモビルのラット乳汁中移行に関する試験（2018年3月23日承認、CTD2.6.4.6）
- 36) Gould S, et al. *Food Chem Toxicol.* 2005; 43: 1451-9.(PMID : 16018907)
- 37) 社内資料：レテルモビルの毒性試験（2018年3月23日承認、CTD2.6.6.1-2.6.6.10）

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

4. 効能又は効果

同種造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス感染症の発症抑制

6. 用法及び用量

通常、成人にはレテルモビルとして 480mg を 1 日 1 回、約 60 分かけて点滴静注する。シクロスポリンと併用投与する場合にはレテルモビルとして 240mg を 1 日 1 回、約 60 分かけて点滴静注する。

外国における発売状況（2023 年 8 月時点）

国名	米国
販売名	PREVYMIS™
剤形・規格	PREVYMIS™ Tablets 240mg PREVYMIS™ Tablets 480mg PREVYMIS™ Injection 240mg/12mL (20mg/mL) PREVYMIS™ Injection 480mg/24mL (20mg/mL)
承認年月	2017 年 11 月
効能・効果	<ul style="list-style-type: none">・ サイトメガロウイルス（CMV）の血清抗体陽性の成人同種造血幹細胞移植（HSCT）レシピエント [R+] における CMV 感染及び感染症の予防・ 高リスクの成人腎移植患者（ドナーCMV 血清抗体陽性/レシピエント CMV 血清抗体陰性 [D+/R-]）における CMV 感染症の予防
用法・用量	推奨用量は、480mg を 1 日 1 回、経口又は静脈内投与である。 PREVYMIS とシクロスポリンを併用投与する場合、用量を調節すること。 PREVYMIS 注射剤はヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンを含有し、経口投与ができない患者にのみ使用すること。患者が錠剤を服用できる場合は直ちに PREVYMIS 錠に切り替えること。PREVYMIS 錠及び注射剤は、医師の判断で切り替えて使用することができ、製剤を切り替える際に用量調節は不要である。 <u>HSCT :</u> PREVYMIS は移植当日から移植後 28 日目の間（生着の有無を問わない）に開始し、移植後 100 日目まで継続投与する。 <u>腎移植 :</u> PREVYMIS は移植当日から移植後 7 日目の間に開始し、移植後 200 日目まで継続投与する。

(2023 年 6 月改訂の米国添付文書)

X II. 参考資料

国名	EU
販売名	PREVYMIS™
剤形・規格	PREVYMIS™ 240mg film-coated tablets PREVYMIS™ 480mg film-coated tablets PREVYMIS™ 240mg concentrate for solution for infusion PREVYMIS™ 480mg concentrate for solution for infusion
承認年月	2018年1月
効能・効果	サイトメガロウイルス（CMV）の血清抗体陽性の成人同種造血幹細胞移植（HSCT）患者におけるCMV再活性化及び感染症の予防
用法・用量	PREVYMIS の錠剤及び注射剤は、医師の判断で切り替え可能であり、用量調節は必要ない。 PREVYMIS の推奨用量は、480mg の1日1回投与である。 PREVYMIS の投与はHSCT後に開始する。移植当日から、遅くとも移植後28日までに開始する。生着の時期にかかわらず開始できる。 PREVYMIS による予防は、移植後100日まで継続すること。 レテルモビルの投与期間が100日を超えた場合の安全性及び有効性は臨床試験で検討されていない。レテルモビルによる移植後100日を超える長期予防は、CMV遅発感染のリスクが高い一部の患者に有益な場合がある。レテルモビルの予防投与期間が100日を超える場合は、ベネフィット・リスクのバランスについて慎重に評価する必要がある。

(2023年6月改訂のEU添付文書)

注) 国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する海外情報

本邦の添付文書の「9.4 生殖能を有する者」「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書の記載と異なる。

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、本剤が胎児に悪影響を及ぼす可能性があることを十分に説明し、本剤投与中及び本剤投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、本剤投与の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠中に本剤を投与するか、本剤投与中の患者が妊娠した場合は、本剤投与による催奇形性等が生じる可能性があることについて、患者に十分説明すること。妊娠ラット及びウサギの器官形成期に投与したとき、臨床曝露量（480mg 静脈内投与）のそれぞれ11倍及び1.7倍の母動物毒性を示す用量で骨格奇形、胎児体重の減少等が認められた。妊娠ラットに着床から分娩後まで投与した試験では、臨床曝露量の2.2倍まで胚・胎児毒性は認められなかった。[9.4 参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物試験（ラット）で乳汁移行が認められている³⁵⁾。

X II. 参考資料

(参考情報)

・FDA 分類：該当なし

FDA は 2015 年 6 月 30 日をもって、これまで使用してきた FDA 胎児危険度分類（A/B/C/D/X の表記：旧カテゴリー）を記述型の記載に変更したため。

米国添付文書（2023 年 6 月）の記載内容

8.1 Pregnancy

Risk Summary

No adequate human data are available to establish whether PREVYMIS poses a risk to pregnancy outcomes. In animal reproduction studies, embryo-fetal developmental toxicity (including fetal malformations) was observed in rats during the period of organogenesis at letermovir exposures (AUC) 11 times higher than human exposure at the recommended human dose (RHD). In rabbits, no embryo-fetal developmental toxicity was noted at exposures that were not maternally toxic (up to letermovir exposures 2 times higher than human exposure at the RHD). In a rat pre/post-natal development study, total litter loss was observed at maternal letermovir exposures approximately 2 times higher than human exposure at the RHD (*see Data*).

The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

Data

Animal Data

Letermovir was administered orally to pregnant rats at 0, 10, 50 or 250 mg/kg/day from gestation days 6 to 17. Developmental toxicities, including skeletal malformations and umbilical cord shortening, were observed at 250 mg/kg/day (approximately 11 times higher than human exposure at the RHD). In addition, decreased fetal body weight and skeletal variations (due to maternal toxicity) were observed at this dose. No embryo-fetal toxicities were observed at 50 mg/kg/day (approximately 3 times higher than human exposure at the RHD).

Letermovir was administered orally to pregnant rabbits at 0, 25, 75 or 225 mg/kg/day from gestation days 6 to 20. Developmental toxicities, including spontaneous abortion, increased post-implantation loss, and skeletal variations, were observed at a maternally toxic dose (225 mg/kg/day; approximately 2 times higher than human exposure at the RHD). No embryo-fetal toxicities were observed at 75 mg/kg/day (less than human exposure at the RHD).

In the pre/post-natal development study, letermovir was administered orally to pregnant rats at 0, 10, 45 or 180 mg/kg/day from gestation day 6 to lactation day 22. At 180 mg/kg/day (approximately 2 times higher than human exposure at the RHD), total litter loss due to stillbirth or possible maternal neglect was observed in 5 of 23 pregnant females by post-partum/lactation day 4. In surviving offspring, slight developmental delays in vaginal opening and pinna unfolding were accompanied by reduced body weight gain at this dose. No toxicities were observed at 45 mg/kg/day (similar to human exposure at the RHD).

8.2 Lactation

Risk Summary

It is not known whether letermovir is present in human breast milk, affects human milk production, or has effects on the breastfed child.

When administered to lactating rats, letermovir was present in the milk of lactating rats as well as the blood of nursing pups (*see Data*).

The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for PREVYMIS and any potential adverse effects on the breastfed child from PREVYMIS or from the underlying maternal condition.

Data

In a lactation study, letermovir was excreted in milk when administered intravenously (at 10 mg/kg) to lactating rats on post-partum/lactation day 10. Letermovir was also detected in the blood of nursing pups on post-partum/lactation day 21 in the pre/post-natal developmental study.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Infertility

There are no data on the effect of letermovir on human fertility. Decreased fertility due to testicular toxicity was observed in male rats [see *Nonclinical Toxicology (13.1, 13.2)*].

オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

B3 (2020年9月)

Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

(2) 小児等への投与に関する海外情報

本邦の添付文書の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書の記載と同様である。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

米国添付文書 (2023年6月) の記載内容

8.4 Pediatric Use

Safety and efficacy of PREVYMIS in patients below 18 years of age have not been established.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

医療従事者向け資料：妊婦又は妊娠している可能性のある女性及び妊娠する可能性のある女性への投与に関する適正使用のお願い（「I. 4. 適正使用に関して周知すべき特性」の項参照）

患者向け資料：プレバイミス[®]を処方された患者さんご家族の方へ（「I. 4. 適正使用に関して周知すべき特性」の項参照）

