

リブテンシティ錠 200mg に係る

医薬品リスク管理計画書

武田薬品工業株式会社

リブテンシティ錠 200mg に係る 医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	リブテンシティ錠 200mg	有効成分	マリバビル
製造販売業者	武田薬品工業株式会社	薬効分類	87625
提出年月日		令和 6 年 8 月 28 日	

1.1 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	免疫抑制剤濃度増加による重篤副作用の発現頻度の上昇	なし

1.2 有効性に関する検討事項

臨床的な治療抵抗性 CMV の発現状況	
---------------------	--

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 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
市販直後調査
特定使用成績調査（全例調査）
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
特定使用成績調査（全例調査）

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. 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
市販直後調査による情報提供

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

医薬品リスク管理計画書

会社名：武田薬品工業株式会社

品目の概要			
承認年月日	2024年6月24日	薬効分類	87625
再審査期間	10年	承認番号	30600AMX00161000
国際誕生日	2021年11月23日		
販売名	リブテンシティ錠 200mg		
有効成分	マリバビル		
含量及び剤形	1錠中、マリバビルとして 200 mg を含有するフィルムコーティング錠		
用法及び用量	通常、成人にはマリバビルとして 1 回 400 mg を 1 日 2 回経口投与する。		
効能又は効果	臓器移植（造血幹細胞移植も含む）における既存の抗サイトメガロウイルス療法に難治性のサイトメガロウイルス感染症		
承認条件	1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 2. 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。		
備考			

変更の履歴
前回提出日 令和6年8月2日
変更内容の概要： 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」の「追加の医薬品安全性監視活動」の「市販直後調査」及び「特定使用成績調査（全例調査）」、「5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧」の「特定使用成績調査（全例調査）」、並びに「5.3 リスク最小化計画の一覧」の「追加のリスク最小化活動」の「市販直後調査による情報提供」の実施状況を更新（軽微変更）。
変更理由： 販売開始時より活動開始したため。

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
なし	

重要な潜在的リスク	
免疫抑制剤濃度増加による重篤副作用の発現頻度の上昇	
	重要な潜在的リスクとした理由： ・ マリバビル（本剤）と免疫抑制剤（タクロリムス、シクロスポリン、エベロリムス又はシロリムス）を併用した場合、本剤の CYP3A 及び P-gp 阻害作用により、免疫抑制剤の代謝及び排泄が阻害され、血中濃度が増加するおそれがある。また、これらの薬剤の体内動態は個人内・個人間変動が大きく治療域が狭いことから、血中濃度増加により感染症や腎機能の悪化等の副作用が発現し、重度の場合には急性腎障害等の重篤な副作用につながるおそれがある。 ・ 海外第 1 相臨床試験（1263-105 試験）において、本剤とタクロリムスを併用投与したとき、タクロリムスの単独投与時と比較して、タクロリムスの AUC、C_{max} 及び C_{trough} はそれぞれ 151%、138%及び 157%に増加した。 ・ 海外第 3 相臨床試験（SHP620-303 試験）において、本剤投与中に認められた免疫抑制剤濃度増加^{注 1)}の有害事象の発現頻度は、本剤群（400 mg 1 日 2 回投与）で 9.0 %（21/234 例）であり、investigator-assigned anti-cytomegalovirus treatment 群〔IAT 群：他の抗サイトメガロウイルス（CMV）薬投与群〕では 0.9 %（1/116 例）であった。免疫抑制剤濃度増加の重篤な有害事象の発現頻度は、本剤群 0.4 %（1/234 例）であり、IAT 群では認められなかった。 ・ 国内第 3 相臨床試験（TAK-620-3001 試験）において、他の抗 CMV 薬に難治性又は抵抗性を示す患者における本剤投与中（400 mg 1 日 2 回投与）に認められた免疫抑制剤濃度増加の有害事象の発現頻度は、33.3%（1/3 例）であった。 ・ 海外製造販売後において、免疫抑制剤濃度増加関連^{注 2)}事象が重篤事象も含め報告されている（2023 年 11 月時点）が、免疫抑制剤濃度増加に関連した急性腎障害等の重篤副作用の発現に関するエビデンスは十分集積していない。 以上の理由により、重要な潜在的リスクに設定した。 注 1) MedDRA 基本語「免疫抑制剤濃度増加」 注 2) MedDRA 基本語「免疫抑制」、「免疫抑制剤濃度増加」、「免疫抑制剤濃度」、「免疫抑制剤療法」、「各種物質毒性」、「薬物濃度増加」、「増強的薬物相互作用」、「免疫抑制剤濃度異常」
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 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として、特定使用成績調査（全例調査）を実施する。 【選択理由】 使用実態下での本剤と免疫抑制剤の併用における免疫抑制剤濃度増加による重篤副作用の発現状況を確認するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常のリスク最小化活動として、電子化された添付文書（電子添文）の「10.2. 併用注意」及び「11.2 その他の副作用」の項に記載し、注意喚起する。 【選択理由】 本剤と免疫抑制剤の併用における免疫抑制剤濃度増加による重篤副作用のリスクは、免疫抑制剤濃度をモニタリングし、必要に応じて免疫抑制剤の用量を調節することによって軽減できると考えられることから、本リスク及び対応方法について医療従事者に情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。

重要な不足情報
なし

1.2 有効性に関する検討事項

臨床的な治療抵抗性 CMV の発現状況	
	有効性に関する検討事項とした理由： - 国内第3相臨床試験（TAK-620-3001 試験）及び海外第3相臨床試験（SHP620-303 試験）において、UL97 遺伝子の既知の本剤に対する耐性関連アミノ酸置換（resistance-associated amino acid substitution）（以下、本剤 RAS）の発現が認められ、本剤 RAS が認められた被験者の主要評価項目（本剤の8週間の投与終了時の CMV 血症消失）の達成率は低かった。また、本剤 RAS が認められた被験者では、試験期間中のいずれかの時点で CMV 血症消失を達成した場合においても、CMV 血症の再発が高頻度で認められた。 - 国内第3相臨床試験（TAK-620-3001 試験）において、他の抗 CMV 薬に難治性又は抵抗性を示す被験者における本剤 RAS は 66.7%（2/3 例）に発現した。2 例はいずれも主要評価項目（本剤の8週間の投与終了時の CMV 血症消失）を達成しなかった。うち1例は抗 CMV 薬の代替治療に移行する前の試験期間中のいずれかの時点で CMV 血症消失を達成した被験者（レスポnder）であり、本剤投与中に CMV 血症が再発した。 - 海外第3相臨床試験（SHP620-303 試験）において、試験治療下で発現した本剤 RAS は、本剤群では 234 例中 60 例（25.6%）に認められた。60 例中 49 例（81.7%）の被験者で主要評価項目（本剤の8週間の投与終了時の CMV 血症消失）を達成しなかった。レスポnderは 60 例中 42 例（70.0%）であった。この 42 例のレスポnderのうち、39 例（92.9%）で本剤投与中又は投与終了後に CMV 血症が再発した。なお、IAT 群 116 例では、試験治療下で発現した本剤 RAS は認められなかった。 - 国内において、UL97 遺伝子変異等を検出する薬剤耐性変異検査は、一部の限られた研究機関でのみ実施可能であり、2023 年時点で保険適用外である。また、検査結果が判明するまでに数週間を要する場合もあること等から、現時点で実臨床における変異検査の実施及びその検査結果を治療薬選択に迅速に活用できる可能性は低い。実臨床では、まず診療を通じて治療薬に対する治療抵抗性の有無を判断し、臨床的に抵抗性を認める場合には薬剤変更や薬剤耐性変異の確認が並行して検討されている。 以上より、製造販売後の使用実態下における本剤の臨床的な治療抵抗性 CMV の発現状況を確認する必要があると判断したため、有効性に関する検討事項に設定した。
	有効性に関する調査・試験の名称： 特定使用成績調査（全例調査）
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 既存の抗 CMV 薬に難治性の臓器移植（造血幹細胞移植を含む）における CMV 感染症の患者における使用実態下での本剤の臨床的な治療抵抗性 CMV の発現状況を検討する。

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常 of 医薬品安全性監視活動	
通常 of 医薬品安全性監視活動 of 概要： 自発報告、文献・学会情報及び外国措置情報等 of 収集・評価・分析を実施し、それら of 結果に基づき安全対策を検討し、実行する。	
追加 of 医薬品安全性監視活動	
市販直後調査	
	実施期間：販売開始後 6 ヶ月間 評価、報告 of 予定時期：調査終了後 2 ヶ月以内
特定使用成績調査（全例調査）	
	【安全性検討事項】 免疫抑制剤濃度増加による重篤副作用 of 発現頻度 of 上昇 【有効性に関する検討事項】 臨床的な治療抵抗性 CMV of 発現状況 【目的】 臓器移植（造血幹細胞移植を含む）における既存 of 抗 CMV 療法に難治性 of CMV 感染症 of 患者における使用実態下で of 本剤 of 安全性・有効性（臨床的な治療抵抗性 CMV of 発現状況を含む）、及び臨床経過について検討する。安全性については、臓器移植 of 種類や免疫抑制剤 of 使用状況／血中濃度等 of 背景要因別 of 安全性（特に免疫抑制剤濃度増加による重篤副作用）について検討する。 【実施計画】 調査期間：本剤 of 販売開始日～全例調査 of 承認条件解除時 患者登録期間：本剤 of 販売開始日～全例調査 of 承認条件解除時^{注)} なお、登録症例数が 250 例に到達する時期は 2030 年頃を想定している。 注) 患者登録症例数が予定症例数に到達する見込みがたった時点で、調査票回収状況等を踏まえ、目標とする情報が収集可能であることを確認したうえで、患者登録、調査票 of 作成及び提出を必要とする期間を設定する。その期間以降に本剤 of 投与を開始した症例は、患者登録及び調査票 of 作成・提出を不要とする。なお、その後、患者登録症例数が予定症例数に到達する見込みに疑義が生じた場合には、設定した期間に達する前に、その期間 of 見直しを行う。 予定症例数：250 例（安全性評価対象） 患者登録方法：中央登録方式 観察期間：本剤投与開始時から 27 週間。 ・本剤投与開始時から 27 週間 of 時点で本剤を投与継続中 of 場合は、当該継続投与 of 終了から 7 日後（当該継続投与 of 終了日 of 翌日から 7 日間）までとする。 ・本剤投与開始時から 27 週間以内に、本剤 of 投与終了を経て本剤が再投与された場合は、再投与開始時から 27 週間までとする。 ・本剤投与開始時から 27 週経過後に再投与した場合には、新たに登録を行い、当該投与 of 開始時から 27 週間までとする。 有害事象 of 観察期間は、いずれ of 場合も本剤 of 最終投与 7 日後（最終投与日 of 翌日から 7 日間）までとする。 ただし、有害事象 of うち CMV 感染症、CMV 以外 of 感染症、移植片拒絶反応、移植片対宿主病（GVHD）、死亡については、本剤投与開始時から 27 週間とし、本剤投与開始時から 27 週間 of 時点で本剤を投与継続中 of 場合には、当該継続投与 of 終了から 7 日後（当該継続投与 of 終了日 of 翌日から 7 日間）までとする。 【実施計画 of 根拠】 <観察期間 of 設定根拠> 海外第 3 相臨床試験である SHP620-303 試験 of 観察期間は本剤投与開始後最長 27 週間であったため、本調査 of 観察期間を同様に本剤投与開始後 27 週間と設定した。また、本剤 of 半減期は 5.48 時

間であり、最終投与後 48 時間までには体内からほとんど消失すると考えられること及び安全性検討事項として本剤と免疫抑制剤との併用による副作用の発現に注目することを鑑み、本調査の有害事象の観察期間は本剤投与開始日から最終投与 7 日後までとした。

＜予定症例数の設定根拠＞

臓器移植（造血幹細胞移植を含む）患者における CMV に対する抗ウイルス療法は、CMV の確認前に実施される予防投与、感染が確認されるものの臨床症状を伴わない段階で実施される先制治療、臨床症状が発現した段階で実施される標的治療により構成される。本剤は、主に先制治療又は標的治療において、他剤（一次治療）による治療効果が不十分と考えられる場合に使用される（二次治療）。学会等の公表値では 2021 年度の年間の臓器移植（造血幹細胞移植を含む）は約 7,500 例（造血幹細胞移植 5,300 例、固形臓器移植 2,200 例）である。商用データベースによると、造血幹細胞移植の患者のうち約 3,300 例（62%）に発症抑制の治療が実施されると推定される。ガイドラインに基づき、その患者の約 15% で一次治療が実施され、更にそのうち 10% で二次治療が実施されると想定すると、造血幹細胞移植では約 50 例／年の患者に二次治療が実施されると推定される。同様の比率で固形臓器移植患者において試算すると約 20 例／年の二次治療の実施が推定される。その結果、臓器移植全体として二次治療が実施される患者は約 70 例／年と推定される。二次治療の対象患者 70 例のうち約 6 割に本剤が投与されると仮定すると 42 例／年が本調査の収集対象となる。本剤は希少疾病用医薬品であり実現可能性の観点から全例調査で 6 年間の登録を実施することにより予定症例数 250 例（安全性評価対象）が収集可能であると想定した。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

安全性定期報告時：安全性情報について包括的な検討を行うため。

中間集計実施 9 ヶ月後（中間報告書作成時）：50 例の安全性評価対象症例の調査票固定後又は調査開始時点から 2 年経過後に中間集計を実施し、中間報告書を作成のうえ、提出する。

調査終了 9 ヶ月後（最終報告書作成時）：登録症例全例のデータ固定後に最終集計を実施し、最終報告書を作成のうえ、提出する。

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。

- ・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討する。
- ・新たな安全性検討事項に対するリスク最小化計画の策定要否について検討する。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の項参照。

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 電子添文により情報提供及び注意喚起を行う。	
追加のリスク最小化活動	
市販直後調査による情報提供	
	実施期間：販売開始後 6 ヶ月間 評価、報告の予定時期：調査終了後 2 ヶ月以内

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告、文献・学会情報及び外国措置情報等の収集・評価・分析を実施し、それらの結果に基づく安全対策を検討し、実行する。				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
市販直後調査	該当せず	販売開始 6 ヶ月後	実施中	調査終了後 2 ヶ月以内
特定使用成績調査（全例調査）	250 例／250 例	安全性定期報告時	実施中	
		中間集計実施 9 ヶ月後（中間報告書作成時）		50 例の安全性評価対象症例の調査票固定時点から 9 ヶ月後又は調査開始後 2 年経過時点から 9 ヶ月後（中間報告書作成時）
		調査終了 9 ヶ月後（最終報告書作成時）		調査終了 9 ヶ月後（最終報告書作成時）

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
特定使用成績調査（全例調査）	250 例／250 例	安全性定期報告時	実施中	
		中間集計実施 9 ヶ月後（中間報告書作成時）		50 例の安全性評価対象症例の調査票固定時点から 9 ヶ月後又は調査開始後 2 年経過時点から 9 ヶ月後（中間報告書作成時）
		調査終了 9 ヶ月後（最終報告書作成時）		調査終了 9 ヶ月後（最終報告書作成時）

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文により情報提供及び注意喚起を行う。		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況

市販直後調査による情報提供	販売開始 6 ヶ月後	<u>実施中</u>
---------------	------------	------------