

審議結果報告書

平成 30 年 3 月 8 日

医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] プレバイミス錠240 mg、同点滴静注240 mg
[一 般 名] レテルモビル
[申 請 者 名] MSD株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 29 年 7 月 28 日

[審 議 結 果]

平成 30 年 3 月 2 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 10 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

[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。

審査報告書

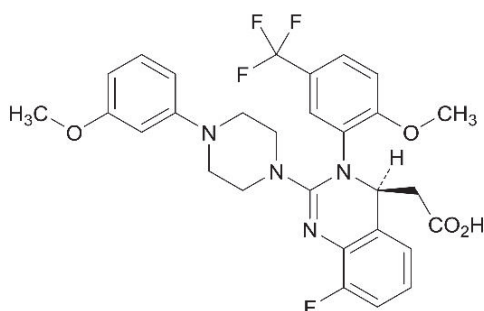
平成 30 年 2 月 8 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] ① プレバイミス錠 240 mg、② 同点滴静注 240 mg
[一 般 名] レテルモビル
[申 請 者] MSD 株式会社
[申請年月日] 平成 29 年 7 月 28 日
[剤形・含量] ① 1 錠中にレテルモビル 240 mg を含有するフィルムコーティング錠
② 1 バイアル (12 mL) 中にレテルモビル 240 mg を含有する水性注射剤
[申請区分] ①、② 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]



分子式 : C₂₉H₂₈F₄N₄O₄

分子量 : 572.55

化学名 :

(日本名)

(4*S*)-2-{8-フルオロ-2-[4-(3-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル]-3-[2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-3,4-ジヒドロキノズリン-4-イル}酢酸

(英 名)

(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

[特 記 事 項] 希少疾病用医薬品 (指定番号 : (28 薬) 第 374 号、平成 28 年 2 月 25 日付け薬生審査
発 0225 第 1 号)

[審査担当部] 新薬審査第四部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、プレバイミス錠 240 mg 及び同点滴静注 240 mg のサイトメガロウイルス感染症の発症抑制効果は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

- ①、② 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

[用法及び用量]

- ① 通常、成人にはレテルモビルとして 480 mg 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 240 mg を 1 日 1 回経口投与する。
- ② 通常、成人にはレテルモビルとして 480 mg 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 240 mg を 1 日 1 回、約 60 分かけて点滴静注する。

[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。

審査報告（1）

平成 29 年 12 月 22 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販 売 名] ① プレバイミス錠 240 mg、② 同点滴静注 240 mg
- [一 般 名] レテルモビル
- [申 請 者] MSD 株式会社
- [申請年月日] 平成 29 年 7 月 28 日
- [剤形・含量] ① 1 錠中にレテルモビル 240 mg を含有するフィルムコーティング錠
② 1 バイアル（12 mL）中にレテルモビル 240 mg を含有する水性注射剤
- [申請時の効能・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又はサイトメガロウイルス感染症の予防
- [申請時の用法・用量] ① 通常、成人にはレテルモビルとして 480 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、シクロスポリンを併用投与する場合にはレテルモビルを 1 日 1 回 240 mg に減量する。
② 通常、成人にはレテルモビルとして 480 mg を 1 日 1 回、約 60 分かけて点滴静注する。なお、シクロスポリンを併用投与する場合にはレテルモビルを 1 日 1 回 240 mg に減量する。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	6
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	16
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	24
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	33
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	45
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	66
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	67

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

βヘルペスウイルス亜科に属するヒトサイトメガロウイルス（CMV）は、通常、乳幼児期に CMV 保有者の唾液等の分泌物を介して感染し（多くの場合は不顕性感染）、その後は生涯に亘り潜伏感染する。日本人成人における CMV 抗体保有率は 80～90%と報告されているが、近年は抗体保有率の低下傾向が報告されている（造血細胞移植学会ガイドライン 第1巻 医薬ジャーナル; 2014. p. 126-61、日周産期・新生児会誌 2010; 46: 1273-9、産婦人科治療 2008; 97: 485-93）。潜伏感染している CMV は、免疫抑制、炎症、感染、ストレス等により再活性化が生じることが知られている。特に免疫抑制状態下の同種造血幹細胞移植（allo-HSCT）患者では、CMV の再活性化等により、CMV 感染症を発症するリスクがある。allo-HSCT 患者で CMV 感染症が発症すると、全身状態の悪化や死亡に至ることがあるため、CMV 感染症は重大な合併症の一つであり、国内診療ガイドラインでは、allo-HSCT 患者における CMV 感染症対策の実施が推奨されている（造血細胞移植学会ガイドライン 第1巻 医薬ジャーナル; 2014. p. 126-61）。同診療ガイドラインにおいて、allo-HSCT 施行後の CMV 感染症対策として、予防的投与と先制治療が記載されているが、本邦で allo-HSCT 患者に対する CMV 感染症の予防的投与の適応で承認されている薬剤はなく、医療機関では、CMV 抗原血症検査陽性等により CMV 血症が確認された後等のタイミングで抗 CMV 薬を投与する先制治療が主に実施されている。一方、CMV が再活性化すると、先制治療の施行の有無によらず、ウイルス量依存的に移植後 1 年以内の全死亡率が増加するとの報告がある（Lancet Haematol 2016; 3: e119-27）。また、先制治療に用いられる既承認の抗 CMV 薬は、骨髄毒性や腎毒性等の懸念もある。したがって、医療現場からは、allo-HSCT 施行後の CMV 感染症の発症抑制に有効かつ忍容性の良好な薬剤の開発が望まれている。

レテルモビル（本薬）は、CMV のターミナーゼ複合体の UL56 領域を阻害することによりウイルスの増殖を抑制すると考えられている。ウイルスターミナーゼ複合体は、ウイルスの子孫 DNA を一単位長のゲノムへ切断し、空のウイルスカプシドに誘導する。本薬は、AiCuris GmbH & Co. KG 及び Bayer Healthcare AG により創製され、米国 Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.が開発権を取得し、allo-HSCT 患者を対象とした日本を含む国際共同第Ⅲ相試験（001 試験）等を実施した。今般、申請者は、allo-HSCT 患者を対象とした臨床試験成績等に基づきプレバイミス錠 240 mg 及び同点滴静注 240 mg の製造販売承認申請を行った。

海外においては、2017 年 11 月時点で、本薬は米国及びカナダで承認され、欧州等で審査中である。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 特性

原薬は白色の粉末であり、熱分析、溶解性、旋光性、結晶多形、吸湿性、分配係数、pH 及び解離定数について検討されている。

原薬は 1 つの不斉中心を有し、その化学構造は紫外可視吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル、核磁気共鳴スペクトル（¹H-及び ¹³C-NMR）、質量スペクトル及び単結晶 X 線結晶構造解析により確認されている。

2.1.2 製造方法

原薬は [REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] を出発物質として合成される。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている。

- 重要品質特性として、**（ ）**、**（ ）**、**（ ）**、**（ ）**、**（ ）**を特定。
- 品質リスクアセスメントに基づく重要工程パラメータの特定。
- 原材料、出発物質及び中間体の管理基準の設定、並びに工程管理項目の特定。
- 原薬の管理基準の設定。

重要工程として、**（ ）**による**（ ）**の合成工程が設定されている。また、重要中間体として**（ ）**、**（ ）**及び**（ ）**が設定され、それぞれ管理項目及び管理値が設定されている。

2.1.3 原薬の管理

規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（赤外吸収スペクトル測定法）、純度試験〔類縁物質（HPLC）、光学異性体（HPLC）及び残留溶媒（ガスクロマトグラフィー）〕、水分、強熱残分、エンドトキシン、微生物限度及び定量法（HPLC）が設定されている。なお、エンドトキシン及び微生物限度は注射剤の製造に使用される原薬のみに適用される。

2.1.4 原薬の安定性

実施された主な安定性試験は表 1 のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は無包装下で光に不安定であった。

表 1 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3 ロット	25℃	60%RH	低密度ポリエチレン袋（二重、 （ ） 入り）＋高密度ポリエチレンドラム	24 カ月
加速試験	実生産 3 ロット	40℃	75%RH		6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、「安定性データの評価に関するガイドラインについて」（平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審発第 0603004 号）に基づき、二重の低密度ポリエチレン袋に**（ ）**と共に入れ、これを高密度ポリエチレンドラムに入れ、遮光下で室温保存するとき、**（ ）** カ月と設定された。なお、長期保存試験は**（ ）** カ月まで継続予定とされている。

2.2 製剤（プレバイミス錠 240 mg）

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 錠中に原薬 240 mg を含有するフィルムコーティング錠である。製剤には、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ポビドン、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、オパドライ II イエロー（**（ ）**）及びカルナウバロウが添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は、混合、滑沢混合、**（ ）**、**（ ）**、滑沢混合、打錠、コーティング、光沢化、包装、表示、試験及び保管からなる工程により製造される。これらの工程のうち**（ ）**工程が重要工程とされ、また**（ ）**及び包装工程にそれぞれ工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている。

- 重要品質特性として、XXXXXXXXXX、XXXX、XXXXXXXXXX、XXXX、XXXXXXXXXX、XXXX及びXXXXXXXXXXを特定。
- 品質リスクアセスメント、目標製品プロファイルを指標とした製剤開発、並びに多因子及び単一因子実験に基づく重要工程パラメータの特定。
- XXXXXXXXXXにおけるデザインスペースの開発。

2.2.3 製剤の管理

規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（HPLC）、純度試験〔類縁物質（HPLC）〕、製剤均一性（質量偏差試験）、微生物限度、溶出性（HPLC）及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

実施された主な安定性試験は表 2 のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 2 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3 ロット	30℃	75%RH	PTP（両面アルミニウム）包装	24 カ月
加速試験	実生産 3 ロット	40℃	75%RH		6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、安定性データの評価に関するガイドラインについて（平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審発第 0603004 号）に基づき、PTP（両面アルミニウム）に包装し、室温保存するとき、36 カ月と設定された。なお、申請者は長期保存試験はXXXX カ月まで継続予定と説明している。

2.3 製剤（プレバイミス点滴静注 240 mg）

2.3.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 バイアル中に原薬 240 mg を含有する静注用水性注射剤である。製剤には、ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン（HP-β-CD）、塩化ナトリウム、水酸化ナトリウム及び注射用水が添加剤として含まれる。

2.3.2 製造方法

製剤は、薬液調製、バイオバーデン低減ろ過、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、包装、表示、試験及び保管からなる工程により製造される。これらの工程のうち、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXX及びXXXXXXXXXX工程が重要工程とされ、各重要工程にそれぞれ工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている。

- 重要品質特性として、XXXXXXXXXX、XXXX、XXXXXXXXXX、XXXX、XXXXXXXXXX、XXXX、XXXX、XXXX、XXXXXXXXXX及びXXXXを特定。
- 目標製品プロファイルの決定。
- 品質リスクアセスメントによる重要工程パラメータの特定。

2.3.3 製剤の管理

規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（HPLC）、pH、純度試験〔類縁物質（HPLC）〕、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.3.4 製剤の安定性

実施された主な安定性試験は表 3 のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

表 3 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3 ロット	25℃	60%RH	ガラスバイアル+クロロブチルゴム栓	24 カ月
加速試験	実生産 3 ロット	40℃	75%RH	+アルミニウム製キャップ	6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、安定性データの評価に関するガイドラインについて（平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審発第 0603004 号）に基づき、ガラスバイアルに充てんし、これをクロロブチルゴム栓及びアルミニウム製キャップで密栓し、遮光下で室温保存するとき、36 カ月と設定された。なお、申請者は長期保存試験は 6 カ月まで継続予定と説明している。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料、以下の検討等から、原薬及び各製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

2.R.1 新添加剤について

静注用水性注射剤「プレバイミス点滴静注 240 mg」には、「特定の製剤や特定の条件下においてのみ使用が認められた添加物の取扱いについて」（平成 21 年 6 月 23 日付け厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡）において、特定の製剤又は特定の条件下においてのみ使用が認められるとされている HP-β-CD が添加剤として含まれる¹⁾。

2.R.1.1 規格及び試験方法並びに安定性について

HP-β-CD は米国薬局方及び欧州薬局方適合品である。機構は、提出された HP-β-CD の規格及び試験方法は適切に設定されていることを確認した。

HP-β-CD の安定性について、申請者は以下のように説明している。

HP-β-CD の製造業者である 〇〇社にて実施された安定性試験において、二重のポリエチレン袋に入れ、さらにこれを高密度ポリエチレン容器に入れ、〇〇かつ〇〇条件下で保管したとき、HP-β-CD は 〇〇 カ月安定であったという情報を得ている²⁾。なお、当該安定性試験は、医薬品添加物国際協議会（IPEC）による添加剤の安定性に関するガイドラインである IPEC Excipient Stability Program Guide 2010（http://ipeceurope.org/UPLOADS/100311_IPECStabilityGuide-Final.pdf＜2017 年 12 月確認＞）に準じて実施されている。また、HP-β-CD を二重のポリエチレン袋に入れ、さらにこれを高密度ポリエ

¹⁾ 静注用水性注射剤の溶解補助剤として含まれている。溶解補助剤の選択に際して、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇及び〇〇が検討されたが、HP-β-CD 以外の溶解補助剤では、〇〇又は〇〇等から、HP-β-CD が選択された。

²⁾ 具体的な試験条件（温度、湿度、曝光状況等）及び成績は、HP-β-CD の製造業者から申請者に開示されなかった。なお、HP-β-CD は 〇〇 カ月間安定であったとする旨の陳述書が、HP-β-CD の製造業者から申請者に提出されている。

チレン容器に入れ、 かつ 条件下にて申請者が実施した安定性試験（ ロットのみ）では、 カ月安定であった。以上より、HP-β-CD は少なくとも カ月は安定であると考ええる。

機構は、 等管理された試験条件下において HP-β-CD の安定性が確認されていると考えられること等を踏まえ、HP-β-CD は カ月安定であるとする申請者の説明は受入れ可能と考える。

2.R.1.2 安全性について

HP-β-CD は既承認のイトリゾール注 1%に添加剤として含まれているが、同品目の審査において、HP-β-CD は腎臓又は肝臓に与える影響に対する安全域が非常に狭いことから、使用前例として取り扱わないことが適切と判断されている（平成 18 年 8 月 10 日付けイトリゾール注 1%審査報告書）。

HP-β-CD の反復静脈内投与毒性試験において、成熟ラットでは 100 mg/kg 以上で腎尿細管の腫脹及び顆粒、膀胱上皮細胞の腫脹、肝クッパー細胞の増加等（Food Chem Toxicol 2005; 43: 1451-9）、幼若ラットでは 50 mg/kg 以上で腎尿細管の空胞化、腎盂、尿管及び膀胱の尿路上皮細胞の空胞化等（Reprod Toxicol 2015; 56: 87-96）、イヌでは 400 mg/kg 以上で膀胱及び腎盂上皮細胞の腫脹、ALT、AST 及びビリルビンの増加等（Food Chem Toxicol 2005; 43: 1451-9）が認められた。

機構は、以下のように考える。

静注用水性注射剤「プレバイミス点滴静注 240 mg」の適応となる疾患の重篤性及び他の溶解補助剤を用いた試作製剤の検討結果¹⁾を考慮すると、プレバイミス点滴静注 240 mg での HP-β-CD の使用はやむを得ない。ただし、ラット及びイヌを用いた HP-β-CD の毒性試験で、尿細管上皮細胞の空胞化、肝酵素の上昇等が認められた投与量からは、臨床使用で想定される HP-β-CD の 1 日最大投与量（72 mg/kg）で十分な安全域は確保されていないこと等から、HP-β-CD については、本製剤を使用前例としては取り扱わないことが適切である。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の薬理作用は、効力を裏付ける試験、副次的薬理試験、安全性薬理試験及び薬力学的薬物相互作用試験において検討された。なお、特に記載がない限り、CMV はヒト CMV を示す。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *in vitro* 抗ウイルス活性

3.1.1.1 CMV の実験室株に対する抗ウイルス活性

3.1.1.1.1 CMV の実験室株（野生株及び変異株）に対する抗ウイルス活性（参考 CTD 4.2.1.1.3³⁾）

NHDF 細胞に CMV AD169 株又は UL97 領域にアミノ酸変異（M460I）を有する CMV AD169 株⁴⁾を感染させ、本薬及び GCV の抗ウイルス活性が細胞変性効果を指標に検討された。細胞変性を 50%抑制するために必要な被験薬の濃度が EC₅₀ とされ、CMV AD169 株及び変異株に対する EC₅₀（平均値）は、本薬では 0.0051 及び 0.0039 μmol/L、GCV では 2.4 及び 12 μmol/L であった。

³⁾ Antimicrob Agents Chemother 2010; 54: 1290-7

⁴⁾ UL97 領域の変異は GCV に対して耐性を示すとされている [デノシン点滴静注用 500 mg 添付文書（第 10 版）]。

3.1.1.1.2 各種線維芽細胞における抗ウイルス活性（参考 CTD 4.2.1.1.2）

各種線維芽細胞に GFP 発現 CMV AD169 株を感染させ、各被験薬の抗ウイルス活性及び宿主細胞に対する細胞傷害性が蛍光強度を指標に検討された。GFP 由来の蛍光強度及び試薬を添加した際の生細胞由来の蛍光強度を 50%抑制するために必要な被験薬の濃度がそれぞれ EC₅₀ 及び CC₅₀ とされ、結果は表 4 のとおりであった。

表 4 各種線維芽細胞における抗ウイルス活性及び宿主細胞に対する細胞傷害性

宿主細胞	被験薬	EC ₅₀ (μmol/L)	CC ₅₀ (μmol/L)	Selectivity index (CC ₅₀ /EC ₅₀)
HS27 細胞 (包皮線維芽細胞)	本薬	0.0056	107	19,107
	GCV	0.3190	>333	>1,044
NHDF 細胞	本薬	0.0035	91	25,899
	GCV	1.9127	>333	>174
HELf 細胞 (胎児肺線維芽細胞)	本薬	0.0035	63	17,877
	GCV	2.3922	>333	>139
NHLF 細胞 (正常肺線維芽細胞)	本薬	0.0050	64	12,903
	GCV	2.0650	>333	>161
MRC-5 細胞 (胎児肺線維芽細胞)	本薬	0.0045	127	28,015
	GCV	1.6490	>333	>202

平均値

3.1.1.1.3 感染多重度の影響（参考 CTD 4.2.1.1.2）

NHDF 細胞に GFP 発現 CMV AD169 株を感染させ、各被験薬の抗ウイルス活性に及ぼす感染多重度の影響が GFP 由来の蛍光強度を指標に検討された。蛍光強度を 50%抑制するために必要な被験薬の濃度が EC₅₀ とされ、結果は表 5 のとおりであった。

表 5 抗ウイルス活性に及ぼす感染多重度の影響

MOI	EC ₅₀ 値 (μmol/L)	
	本薬	GCV
0.003	0.0013	0.9902
0.01	0.0015	0.6843
0.03	0.0029	1.7379
0.1	0.0034	2.2063
0.3	0.0036	6.5093
1	0.0042	5.2580

平均値 MOI (Multiplicity of infection) : 感染多重度

3.1.1.1.4 感染から薬剤曝露までの時間の影響（参考 CTD 4.2.1.1.3³⁾）

NHDF 細胞に GFP 発現 CMV AD169 株を感染させ、感染 0～144 時間後に EC₅₀ 値の約 10 倍濃度の本薬 (50 nmol/L)、GCV (20 μmol/L) 又は陽性対照 [BAY38-4766 (11 μmol/L)] を添加し、感染 7 日後の GFP 由来の蛍光強度を指標として、感染から被験薬曝露までの時間の抗ウイルス活性に対する影響が検討された。GCV では、感染後 33 時間までの添加により、ほぼ完全に感染細胞でのウイルスの増殖は阻害されたが*、それ以降の添加では、阻害作用は減弱した。本薬及び BAY38-4766 では、感染後 57 時間 (CMV の 1 複製サイクルに相当) までの添加により、ほぼ完全に増殖が阻害されたが、それ以降の添加では、阻害作用は減弱した。

3.1.1.1.5 薬剤添加時期（感染前後）の影響（参考 CTD 4.2.1.1.7）

NHDF 細胞に、GFP 発現 CMV AD169 株を感染させる 2 時間前又は感染 2 時間後に、本薬又は GCV を添加したときの抗ウイルス活性が GFP 由来の蛍光強度を指標に検討された。蛍光強度を 50%抑制するために必要な被験薬の濃度が EC₅₀ とされ、感染前被験薬添加時及び感染後被験薬添加時の EC₅₀ は、本薬では 0.0029 及び 0.0025 μmol/L、GCV では 2.5 及び 2.0 μmol/L であり、いずれの被験薬も添加時期によらず同程度であった。

3.1.1.1.6 血清タンパクの影響（参考 CTD 4.2.1.1.2）

NHDF 細胞に GFP 発現 CMV AD169 株を感染させ、各被験薬の抗ウイルス活性に対する血清タンパクの影響が GFP 由来の蛍光強度を指標に検討された。蛍光強度を 50%抑制するために必要な被験薬の濃度が EC₅₀ とされ、結果は表 6 のとおりであった。

表 6 抗ウイルス活性に対する血清タンパクの影響

検討	血清タンパク	添加濃度	EC ₅₀ (μmol/L)	
			本薬	GCV
A	ヒト血清	0% (非添加)	0.0025	3.19
		5%	0.0035	3.07
		10%	0.0047	3.75
		20%	0.0056	5.73
		40%	0.0107	8.74
		100% (推定)	0.0224	17.6
B	非添加	—	0.0035	3.66
	α1-酸性糖タンパク	1 mg/mL	0.0208	1.14
	ヒト血清アルブミン	45 mg/mL	0.0021	2.62

平均値

3.1.1.2 CMV の臨床分離株に対する抗ウイルス活性（CTD 4.2.1.1.6、参考 CTD 4.2.1.1.5⁵⁾）

NHDF 細胞又は初代ヒト線維芽細胞にドイツで分離された CMV の臨床分離株（74 株）を感染させ、本薬及び GCV の抗ウイルス活性がプラーク数を指標に検討された。プラーク数を 50%抑制するために必要な被験薬の濃度が EC₅₀ とされ、本薬の抗ウイルス活性について、基準株（Merlin 株、EC₅₀ 0.0031 μmol/L）に対する各臨床分離株の EC₅₀ の比は 0.2～2.0 であった。また、臨床分離株から 27 種類の UL56 領域のアミノ酸変異⁶⁾ が同定されたが、いずれも本薬に対する感受性に影響を及ぼさなかった。

また、gB 遺伝子型⁷⁾ が特定された gB 1（29 株）、gB 2（27 株）、gB 3（11 株）及び gB 4（3 株）の、本薬の EC₅₀（平均値）はそれぞれ 0.0023、0.0022、0.0022 及び 0.0029 μmol/L であった。

1995 年から 2014 年の間に分離された臨床分離株 50 株に対する本薬の EC₅₀ は低値（0.00014～0.0057 μmol/L）であり、本薬に対する感受性の低下傾向は認められていない、と申請者は説明している。

MRC-5 細胞に米国で分離された CMV の臨床分離株を感染させ、本薬及び GCV の抗ウイルス活性及び宿主細胞に対する細胞傷害性がプラーク数及び試薬を添加した際の吸光度を指標に検討された。プラーク数を 50%抑制するために必要な被験薬の濃度が EC₅₀、吸光度を 50%抑制するために必要な被験薬の濃度が CC₅₀ とされ、結果は表 7 のとおりであった。

⁵⁾ Antiviral Res 2016; 132: 204-9

⁶⁾ R43K、T189M、L373I、A425V、I426T、S435A、M442T、S445N、N446 欠損、N554A-451 欠損、T452I、S454N、G460V、A464T、G467A、V471A、V476A、E485G、V490E、E497G、D586N、S749N、V778A、S782F、V793A、P800L 及び P803A

⁷⁾ エンベロープを構成する糖タンパクの一つであり、CMV の宿主細胞への吸着及び侵入に関与するとされている（J Med Virol 2015; 87: 1737-48）。

表 7 CMV の臨床分離株に対する抗ウイルス活性及び宿主細胞に対する細胞傷害性

被験薬	CMV 株	EC ₅₀ (μmol/L)	CC ₅₀ (μmol/L)	Selectivity index (CC ₅₀ /EC ₅₀)
本薬	14-4B	0.00888	>0.1	>11.3
	Coffman	0.0135		>7.41
	E. Mann	0.00771		>13.0
	C9207	0.00221		>45.2
	C9208	0.0180		>5.56
GCV	14-4B	8.06	>100	>12.4
	Coffman	7.36		>13.6
	E. Mann	11.5		>8.70
	C9207	4.25		>23.5
	C9208	12.1		>8.26

平均値

3.1.1.3 各種ウイルスに対する抗ウイルス活性（参考 CTD 4.2.1.1.4⁸⁾）

各種ヘルペスウイルス（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、マウス CMV、ラット CMV、ヒトヘルペスウイルス 6 型並びにエプスタイン・バーウイルス）に対する本薬の EC₅₀ は、マウス CMV では 4.5 μmol/L、その他のウイルスでは 10 μmol/L 超であった⁹⁾。

ヘルペスウイルス以外の各種ウイルスに対する本薬の EC₅₀ は、ヒトアデノウイルス 2 型及び A 型インフルエンザウイルスでは 10 μmol/L 超、ヒト免疫不全ウイルス 1 型では 11 μmol/L 超、B 型肝炎ウイルスでは 30 μmol/L 超、C 型肝炎ウイルスレプリコンでは 32 μmol/L 超であった¹⁰⁾。

3.1.2 作用機序

3.1.2.1 CMV DNA の複製及び感染性粒子産生に対する作用（参考 CTD 4.2.1.1.1¹¹⁾）

NHDF 細胞に CMV AD169 株を感染させ、EC₅₀ の約 10 倍濃度の本薬（50 nmol/L）、GCV（20 μmol/L）又は溶媒存在下で培養後の CMV DNA 量がリアルタイム PCR 法により測定された。感染後 24 時間以降の細胞では、GCV では CMV DNA 複製は抑制されたが、本薬では CMV DNA 複製の抑制は認められなかった。また、当該検討により得られた培養上清を HFF 細胞に添加し、培養後の感染細胞数を指標に CMV の感染性粒子産生が検討された。その結果、本薬又は GCV を含む培養上清では、感染細胞数が減少し、本薬及び GCV は CMV の感染性粒子産生を抑制することが示唆された。

3.1.2.2 CMV DNA の切断に対する作用（参考 CTD 4.2.1.1.1¹¹⁾）

HELF 細胞に CMV AD169 株又は CMV のターミナーゼ複合体の UL56 領域にアミノ酸変異を有する株（CMV AD169-rAIC246-1 株、3.1.3.1 参照）を感染させ、本薬又は溶媒存在下で培養後、単離された DNA を制限酵素 *KpnI* 処理し、DNA 断片の長さを指標にターミナーゼ複合体による CMV DNA の切断の状況が検討された¹²⁾。CMV AD169 株感染細胞から単離された CMV DNA では、EC₅₀ の 0.05～50 倍濃度の本薬（0.2～200 nmol/L）の添加により約 4 kB の DNA 断片が溶媒添加時と比較して減少したが、

⁸⁾ Antimicrob Agents Chemother 2012; 56: 1135-7

⁹⁾ 水痘・帯状疱疹ウイルス、単純ヘルペスウイルス 2 型、マウス CMV 並びにラット CMV に対してはプラーク数を、ヒトヘルペスウイルス 6 型に対しては DNA 量を、単純ヘルペスウイルス 1 型及びエプスタイン・バーウイルスに対しては蛍光強度を指標に検討され、それぞれの指標を 50%抑制するために必要な被験薬の濃度が EC₅₀ とされた。

¹⁰⁾ ヒトアデノウイルス 2 型に対してはプラーク数を、B 型肝炎ウイルスに対しては DNA 量を、ヒト免疫不全ウイルス 1 型及び A 型インフルエンザウイルスに対しては蛍光強度を、C 型肝炎ウイルスに対しては RNA 量を指標に検討され、それぞれの指標を 50%抑制するために必要な被験薬の濃度が EC₅₀ とされた。

¹¹⁾ J Virol 2011; 85: 10884-93

¹²⁾ ターミナーゼ複合体によるコンカテマー DNA の切断の有無により、*KpnI* 処理後の断片の長さは、それぞれ 4 及び 8.4 kB となる。

変異ウイルス株感染細胞から単離された CMV DNA では減少しなかった。この結果から、本薬はターミナーゼ複合体による CMV DNA の切断を阻害することが示唆された。

3.1.2.3 カプシドの成熟及びウイルス粒子の産生に対する作用（参考 CTD 4.2.1.1.1¹³⁾）

NHDF 細胞に CMV AD169 株を感染させ、本薬又は溶媒存在下で培養後、カプシドの成熟及びウイルス粒子の産生状況が電子顕微鏡を用いて定性的に検討された¹³⁾。本薬処理により、溶媒処理と比較して、細胞核内のカプシド A（DNA を含まない空のカプシド）及びカプシド C（ゲノム DNA を含む成熟体）の数が減少し、カプシド B（足場タンパクを含み、DNA を含まないカプシド）が増加し、細胞質では、ウイルス粒子は認められなくなり、デンスボディ（単一のテグメントタンパク及びエンベロープからなる高電子密度粒子）のみ認められた。この結果から、本薬によるカプシドの成熟及びウイルス粒子の産生の阻害が示唆された。

3.1.2.4 CMV のタンパク合成に対する作用（参考 CTD 4.2.1.1.1¹⁴⁾）

NHDF 細胞に CMV AD169 株を感染させ、EC₅₀ の約 10 倍濃度の本薬（50 nmol/L）、GCV（20 µmol/L）又は溶媒存在下で培養し、前初期、初期及び後期の順に転写翻訳される各段階での遺伝子産物の発現が検討された。GCV により、初期及び後期の遺伝子産物の発現が阻害されたのに対して、本薬ではいずれの遺伝子産物の発現にも影響は認められなかった。

3.1.2.5 抗ウイルス作用の可逆性の検討（参考 CTD 4.2.1.1.3³⁾）

本薬の抗 CMV 活性の可逆性を検討するために¹⁴⁾、NHDF 細胞に CMV AD169 株を感染させ、被験薬除去後の CMV の感染性粒子産生が検討された。EC₅₀ 値の約 10 倍濃度の本薬（50 nmol/L）又は GCV（20 µmol/L）の存在又は非存在下で培養後、被験薬を除去し、さらに新鮮培地で培養された。本薬及び GCV 除去後の CMV の感染性粒子産生量は、いずれも経時的に増加し、それぞれ 48 及び 72 時間後に約 10⁶ 感染単位/mL に達したことから、本薬及び GCV の抗ウイルス作用は可逆的であることが示唆された。

3.1.3 耐性プロファイル

3.1.3.1 変異誘導ウイルス株に対する抗ウイルス活性（参考 CTD 4.2.1.1.9¹⁵⁾、4.2.1.1.11¹⁶⁾、4.3 : 16¹⁷⁾）

NHDF 細胞に CMV AD169 株を感染させ、本薬存在下で培養した後¹⁸⁾ の CMV AD169 株に対する、本薬及び GCV の抗ウイルス活性、並びにターミナーゼ複合体領域¹⁹⁾（UL56、UL89、UL104 及び UL51 領域）におけるアミノ酸変異が、それぞれ細胞変性効果及び DNA 配列を指標に検討された。細胞変性を 50%抑制するために必要な被験薬の濃度が EC₅₀ とされ、結果は表 8 のとおりであった。なお、UL89 領

¹³⁾ CMV のカプシドは、カプシド A（DNA を含まない空のカプシド）、カプシド B（足場タンパクを含み、DNA を含まないカプシド）及びカプシド C（ゲノム DNA を含む成熟体）に分類される。DNA のパッケージングの前又は同時に、カプシド B の足場タンパクの分解及び除去が起こり、DNA のパッケージングによりカプシド C が形成される。カプシド A はカプシド C の前駆体ではなく DNA の無効なパッケージングの結果、形成される（Intervirology 1996; 39: 389-400）。

¹⁴⁾ *in vitro* においてヘルペスウイルスに活性を有する penciclovir は薬剤除去後も抗ウイルス作用が持続することが報告されている（Antimicrob Agents Chemother 1987; 31: 1238-42）。

¹⁵⁾ Antimicrob Agents Chemother 2014; 58: 610-13

¹⁶⁾ J Infect Dis 2016; 213: 23-30

¹⁷⁾ Antimicrob Agents Chemother 2015; 59: 6588-93

¹⁸⁾ CMV AD169 株を感染させた NHDF 細胞を本薬存在下（EC₅₀ の約 10 倍濃度）で継代培養、又は CMV を本薬濃度を段階的に増加させながら培養された。

¹⁹⁾ CMV のターミナーゼ阻害剤である BAY38-4766 に対する耐性ウイルスがターミナーゼ複合体領域に変異を有することから、当該領域におけるアミノ酸変異が検討された。

域に認められたアミノ酸変異（A345S）は、本薬に対する感受性株でも認められる変異であり、本薬の有効性に影響を及ぼさないと考える、と申請者は説明している。

表 8 アミノ酸変異誘導後のウイルス株に対する抗ウイルス活性及びターミナーゼ複合体領域のアミノ酸変異

CMV 株	EC ₅₀ (μmol/L) ^{a)}		本薬に対する 感受性変化 ^{b)}	アミノ酸変異			
	本薬	GCV		UL56	UL89	UL104	UL51
野生株 (AD169 株)	0.0046	3.6					
rAIC246-1	1.23	1.2	268	L241P	—	—	—
rAIC246-2	0.37	4.0	81	R369S	A345S	—	—
rAIC246-3	27.23	3.0	5,870	C325Y	—	—	—
rAIC246-4	0.13	4.2	28	V231L	—	—	—
rAIC246-5	0.11	5.0	23	R369M	—	—	—
rAIC246-6	0.08	2.9	17	R369M	—	—	—
rAIC246-7	0.92	2.2	200	L241P	—	—	—
rAIC246-8	25.01	2.2	5,413	C325Y	—	—	—
rAIC246-9	0.06	1.7	13	R369G	—	—	—
rAIC246-10	0.09	1.4	19	V236M	A345S	—	—

—：検出されず

a) 平均値、b) 変異株に対する本薬の EC₅₀/野生株に対する本薬の EC₅₀

上記の検討より同定された UL56 領域の各種アミノ酸変異（V231L、V236M、L241P、C325Y、R369M、R369G、R369S）を GFP 発現 CMV AD169 株に導入し、これらの変異導入株を感染させた NHDF 細胞を用いて、各被験薬の抗ウイルス活性が GFP 由来の蛍光強度を指標に検討された。蛍光強度を 50%抑制するために必要な被験薬の濃度が EC₅₀ とされ、その結果、本薬に対する感受性変化〔変異株に対する本薬の EC₅₀/野生株に対する本薬の EC₅₀ (0.0030 μmol/L)〕は 5～8,796 であった。

海外第Ⅱ相試験（020 試験、7.1 参照）の本薬群の被験者のうち、CMV 血症又は CMV 感染症を発症した被験者の臨床分離株から同定された UL56 領域のアミノ酸変異（L134V/Q228H、V236M、D414N、S227I 及び R410G）²⁰⁾ を GFP 発現 CMV AD169 株に導入し、これらの変異導入株を感染させた NHDF 細胞を用いて、各被験薬の抗ウイルス活性が GFP 由来の蛍光強度を指標に検討された。蛍光強度を 50%抑制するために必要な被験薬の濃度が EC₅₀ とされ、変異導入株の感受性変化〔変異株の EC₅₀/野生株の EC₅₀ (0.0029 μmol/L)〕は、V236M 変異導入株では 46 であり、その他の変異導入株では 0.2～0.9 であった。また、各変異導入株の複製能が検討され、いずれの変異株も野生株と比較して、ウイルス複製能の変化は認められなかった。

また、HFF 細胞に CMV T4138 株を感染させ、本薬濃度を段階的に増加させながら継代培養した後に認められた UL56 領域の変異を同定し、その変異を導入した遺伝子組換え株に対する本薬の抗ウイルス活性は表 9 のとおりであった。

²⁰⁾ 海外後期第Ⅱ相試験（020 試験）の本薬投与群での CMV 感染予防不成功被験者のうち、CMV DNA のシーケンス結果が得られた 12 例 27 検体から抽出された UL56 領域のアミノ酸変異が同定された。

表9 アミノ酸変異誘導ウイルス株に対する抗ウイルス活性

アミノ酸変異	EC ₅₀ (μmol/L) ^{a)}	本薬に対する感受性変化 ^{b)}
野生型*	0.0057	
L51M	0.0043	0.8
V231A	0.012	2.1
V236L	0.080	14
V236M + L257I + M329T	18	>3,000
V236L + L257I	1.5	260
E237D	0.058	10
E237D + T244K + F261L	0.59	104
T244K	0.019	3.3
T244K + F261L	0.047	8.2
L257I	0.028	4.9
F261L	0.016	2.8
F261C	0.025	4.4
Y321C	0.026	4.6
C325F	21	>3,000
C325R	20	>3,000
M329T	0.025	4.4

a) 平均値、b) 変異株に対する本薬の EC₅₀/野生株に対する本薬の EC₅₀

3.1.3.2 CMV の UL56 及び UL89 領域のアミノ酸変異 (CTD 4.2.1.1.10)

米国国立生物工学情報センターに登録されている DNA 配列から推定した CMV の UL56 及び UL89 領域のアミノ酸配列と CMV Merlin 株の両領域のアミノ酸配列の一致性が検討された。UL56 領域には、44 カ所に変異が認められたが、本薬の非臨床試験及び臨床試験で同定されている本薬に対する感受性に影響を及ぼす UL56 領域の変異 (3.1.3.1 参照) は認められなかった、と申請者は説明している。なお、UL89 領域には、18 カ所に変異が認められたが、これらの変異株の本薬に対する感受性は検討されていない。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 各種細胞株に対する細胞傷害性 (参考 CTD 4.2.1.2.1)

マウス、ラット及びヒトの細胞株²¹⁾に対する本薬の CC₅₀ は、27～>30 μmol/L であった²²⁾。また、MRC-5 細胞に対する本薬の CC₅₀ は、>0.1 μmol/L であり (3.1.1.2 参照)、ヒトの包皮、皮膚及び肺由来の線維芽細胞に対する本薬の CC₅₀ は、63～127 μmol/L であった (3.1.1.1.2 参照)。

3.2.2 標的分子以外に及ぼす影響 (参考 CTD 4.2.1.2.2)

63 種類の各種受容体、イオンチャネル、酵素等に及ぼす本薬 (10 μmol/L) の影響が、放射能標識リガンドを用いて検討された。いずれの分子に対しても本薬の影響は認められなかった。

3.2.3 生理機能に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.2.3)

各種生理機能に及ぼす本薬 (30 μmol/L) の影響が *in vitro* で検討された²³⁾。本薬存在下では 1.5 Hz のフィールド刺激によるモルモット摘出左心房の変力作用及び同摘出右心房の自発活動時の変時作用は認められなかった。また、ラット摘出大動脈及び門脈並びにモルモット摘出回腸及び気管において、カリウムイオン誘発収縮に対して本薬添加の影響は認められなかった。

マウス又はラットに対して本薬 30 mg/kg 経口投与時の、各種生体機能に及ぼす本薬の影響が検討された²³⁾。マウスでは本薬投与 90 分後の血糖値が、溶媒投与時と比較して 1.4 倍上昇した。この上昇は

²¹⁾ 肝臓及び腎臓由来の上皮細胞、心筋細胞、胚及び皮膚由来の線維芽細胞、単球、T リンパ球、マクロファージ、神経芽細胞腫並びに肝細胞癌細胞

²²⁾ 蛍光強度を指標に検討され、試薬を添加した際の生細胞由来の蛍光強度を 50%抑制するために必要な被験薬の濃度が CC₅₀ とされた。

²³⁾ 開発の初期段階での探索的な検討として、非 GLP 下で実施された。

毒性学的には意味のない変化であったと申請者は説明している。その他の生理機能〔マウス：下痢、唾液分泌、涙流、血管拡張、立毛、行動、死亡率、体温、抑制性症状、運動協調性、自発運動亢進、呼吸数及び呼吸深度、止血時間、瞳孔径、血清総コレステロール、トリグリセリド及び高比重リポタンパク、ALT 並びに消化管輸送能、ラット：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）、尿量並びにナトリウム及びカリウム排泄量〕について、本薬投与の影響は認められなかった。

3.3 安全性薬理試験（CTD 4.2.1.3.2、4.2.1.3.4～4.2.1.3.11、参考 CTD 4.2.1.3.1、4.2.1.3.3）

中枢神経系、心血管系、呼吸系、腎／泌尿器系、胃腸管系等に対する本薬の影響が検討された（表 10）。

表 10 安全性薬理試験の概要

評価器官	試験系	評価項目・方法等	投与量又は濃度	投与経路	特記所見
中枢神経系	ラット (1 群雄 6 例)	一般症状、行動及び体温	0、5、15、45 mg/kg	経口	1 例（45 mg/kg 群）で投与 15 及び 2 時間後に常同性の咀嚼行動。
	ラット (1 群雄 7～8 例)	ペンチレンテトラゾール誘発痙攣の閾値、侵害性熱刺激受容反応及びヘキソバルビタール誘発睡眠持続時間	0、5、15、45 mg/kg	経口	5 mg/kg で、ペンチレンテトラゾール誘発痙攣の閾値の軽微な上昇。
心血管系	ヒト胎児由来腎臓細胞 (3～4 標本) ^{a)}	hERG 電流	0、1、10、100 µmol/L	<i>in vitro</i>	IC ₅₀ : 68 µmol/L (38,900 ng/mL)
	チャイニーズハムスター卵巣細胞 (5 標本)	hERG 電流	8.9、29、86 µmol/L	<i>in vitro</i>	IC ₅₀ : 67 µmol/L (38,400 ng/mL)
	覚醒イヌ (1 群雄又は雌 5 例) ^{a)}	動脈圧、心拍数及び心電図	0、1、3、10 mg/kg	経口	なし
心血管系、呼吸系	麻酔イヌ (1 群雄又は雌 3 例)	血行動態、心電図及び呼吸機能	0、5、15、45 mg/kg	十二指腸内	なし
腎／泌尿器系	ラット (1 群雄 10 例)	腎機能、血液学的検査及び脂質代謝	0、5、15、45 mg/kg	経口	用量依存的な尿中ナトリウム排泄の増加。
胃腸管系	ラット (1 群雄 5 例)	消化管輸送能	0、5、15、45 mg/kg	経口	用量依存的な胃内容排出速度の減少及び腸内容物の液状化
	モルモット摘出回腸 (4 標本)	回腸の収縮	10 ⁻⁷ 、10 ⁻⁶ g/mL	<i>in vitro</i>	なし
その他	ラット (1 群雄 6 例)	血糖値	0、5、15、45 mg/kg	経口	なし

a) 非 GLP 試験

申請者は、中枢神経系、心血管系、呼吸系、腎／泌尿器系及び胃腸管系等に対する本薬の影響について、以下のように説明している。

中枢神経系への影響について、常同性の咀嚼行動が認められたが、45 mg/kg 群の 1/6 例のみで発現した一過性の所見であり、ラットでは自然発生的に認められる行動であるため、特段の問題はない。また、反復投与毒性試験において、HSCT 患者における本薬臨床推奨投与時の曝露量（C_{max}）の約 12 倍又は約 10 倍の曝露が認められたサル（250 mg/kg/日投与群）及びラット（100 mg/kg/日投与群）において、一般症状・行動への影響は認められなかった（5.2.7 及び 5.2.5 参照）。

心血管系への影響について、*in vitro* では、HSCT 患者における本薬臨床推奨用量投与時の曝露量（本薬 480 mg 静脈内投与時の非結合型の C_{max} 約 280 ng/mL）²⁴⁾ の約 137 倍の濃度で hERG 電流の阻害が認

²⁴⁾ 国際共同第Ⅲ相試験（001 試験）のデータを用いて構築した PPK 解析モデルを用いて推定された。HSCT 患者に本薬の臨床推奨用量投与時の定常状態の C_{max} は、480 mg 経口投与：4.5 µmol/L、480 mg 静脈内投与：38 µmol/L、240 mg 経口投与（シクロスポリン併用）：6.8 µmol/L、240 mg 静脈内投与（シクロスポリン併用）：20 µmol/L。このうち最も高値であった本薬 480 mg 静脈内投与時の C_{max} : 38 µmol/L (21,570 ng/mL) とヒト血漿中タンパク結合率（98.7%、4.2.2 参照）から非結合型の C_{max} が算出された。

められたが、HSCT 患者の曝露量 (C_{max}) の等倍又は 1.5 倍の曝露が認められた麻酔イヌ (45 mg/kg 群) での安全性薬理試験及びサル (250 mg/kg 投与群) の反復投与毒性試験 (5.2.7 参照) では、本薬投与による心電図等への影響は認められなかった。

腎／泌尿器系への影響について、ラットへの本薬投与により用量依存的な尿中ナトリウム排出の増加が認められた。各個体の尿中ナトリウム排出量の個体間変動が大きく、本薬投与との関連性は明確ではなく毒性学的に意義のない変化であると判断した。

胃腸管系への影響について、ラットの消化管輸送能の検討において、本薬投与により用量依存的な胃内容物の排出速度低下及び腸内容物の液状化が認められたが、硫酸バリウムの輸送距離を指標とした検討では本薬投与の影響は認められなかった。また、ラットの反復投与毒性試験 (5.2.3 及び 5.2.4 参照) では消化管機能への影響を示唆する臨床所見や消化管の病理組織学的変化は認められていない。

以上より、臨床使用時に本薬が中枢神経系、心血管系、呼吸系、腎／泌尿器系、胃腸管系等に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

3.4 薬力学的薬物相互作用試験

3.4.1 他の抗 CMV 薬との併用効果 (参考 CTD 4.2.1.1.8²⁵⁾)

NHDF 細胞に GFP 発現 CMV AD169 株を感染させ、本薬と他の抗 CMV 薬 (GCV、Cidofovir、ホスカルネット又はアシクロビル) との併用効果が検討された²⁶⁾。本薬と検討されたいずれの被験薬との併用時においても、相加作用が認められ、明らかな拮抗作用は認められなかった。

3.4.2 抗 HIV 薬との併用効果 (参考 CTD 4.2.1.1.8²⁵⁾)

NHDF 細胞に GFP 発現 CMV AD169 株又は MT-4 細胞に HIV-1 LAI 株を感染させ、本薬 (3.0 $\mu\text{mol/L}$) と種々の抗 HIV 薬²⁷⁾ との併用効果が検討された²⁸⁾。検討されたいずれの被験薬との併用時においても、本薬の抗 CMV 活性及び抗 HIV 薬の抗 HIV-1 活性に対して、明らかな影響は認められなかった。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本薬の抗ウイルス活性について

申請者は、本薬の CMV に対する抗ウイルス活性の経年変化及び地域差について、以下のように説明している。

in vitro 抗ウイルス活性の検討から、本薬の抗 CMV 活性が確認された (3.1.1 参照)。また、19 年 から 20 年までの間にドイツで分離された臨床分離株に対する本薬の EC_{50} は基準株と比較して高い傾向は認められず、自然発生的な感受性の低下傾向は認められなかった (3.1.1.2 参照)。

CMV の病原性に関与する遺伝子産物の一つである gB の遺伝子多型について文献を調査した (Arch Virol 2008; 153: 667-74、J Med Virol 2015; 87: 1441-5 等)。国内臨床分離株では、gB 1 及び gB 3 の頻度が高く、gB 2 及び gB 4 の頻度は低かった。国際共同第Ⅲ相試験 (001 試験、7.2 参照) に参加した日本

²⁵⁾ Antimicrob Agents Chemother 2015; 59: 3140-8

²⁶⁾ 2 種類の方法により検討された。①Prichard 及び Shipman が示した Bliss の独立モデル (Antiviral Res 1990; 14: 181-205) により平均体積 [($\mu\text{mol/L}$) ²⁹%] が算出され、平均体積が -50 未満の場合に「拮抗作用」、-50 以上 50 以下の場合に「相加作用」、50 超の場合に「相乗作用」と判断された。②Chou 及び Talalay が示した Loewe の加算モデル (Adv Enzyme Regul 1984; 22: 27-55) により CI (combination index) 値の加重平均が算出され、加重平均が 0.8 未満の場合に「相乗作用」、0.8 以上 1.2 以下の場合に「相加作用」、1.2 超の場合に「拮抗作用」と判断された。

²⁷⁾ エムトリシタビン、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩、エファビレンツ、エトラビリン、ネビラピン、リルビピリン、アタナザビル、ダルナビル、ロビナビル、リトナビル、ラルテグラビル及びエルテグラビル

²⁸⁾ 併用時の EC_{50} / 非併用時の EC_{50} が 2.5 を超えた場合、併用効果ありとされた。

人のうち、CMV 血症又は CMV 感染症を発症した被験者での gB 遺伝子型解析においても同様の結果であった。一方、ドイツで分離された臨床分離株では、gB 2 の頻度が高く、国内臨床分離株における頻度と異なる分布が認められた（3.1.1.2 参照）。また、gB 遺伝子型には、地域（米国、イタリア及びアフリカ）及び患者背景により差が認められることが報告されている（AIDS Res Hum Retroviruses 1998; 14: 533-6）。国内外の gB 遺伝子型の分布は異なるものの、各 gB 遺伝子型の CMV の本薬に対する感受性は、いずれの遺伝子型に対しても明らかな違いは認められなかったことから（3.1.1.2 参照）、CMV の分離地域が本薬の抗ウイルス活性に影響を及ぼす可能性は低い。

また、米国国立生物工学情報センターに登録されている CMV の UL56 及び UL89 領域のアミノ酸変異について検討したところ、本薬の非臨床及び臨床試験で同定された本薬に対する感受性に影響する UL56 領域の変異（3.1.3 参照）は認められず、2017 年 7 月時点で国内外において本薬は上市されていないことから、現時点で CMV の本薬に対する感受性の低下の懸念は少ないことが示唆された。

機構は、以下のように考える。

提出された資料から、CMV に対する本薬の抗ウイルス活性が示されていることを確認した。また、国内外での gB 遺伝子型の分布は異なるが、いずれの gB 遺伝子型でも本薬の抗ウイルス活性が確認されたこと等を踏まえると、現時点で本薬に対する感受性に地域差が認められる可能性は低い。ただし、CMV の病原性に関与する遺伝子多型、及び国内臨床分離株の本薬に対する感受性の情報は得られていないことから、これらの知見については公表文献を含めて製造販売後も引き続き情報収集し、新たな知見が得られた場合には、速やかに医療現場に提供することが重要である。

3.R.2 本薬の作用機序及び耐性プロファイルについて

申請者は、本薬の作用機序及び耐性プロファイルについて、以下のように説明している。

CMV が宿主細胞に感染すると、核内で CMV DNA ポリメラーゼによりコンカテマー DNA（一単位長のゲノム DNA が複数連結した DNA）が複製される。コンカテマー DNA は CMV DNA ターミナーゼ複合体（UL56、UL89、UL104 及び UL51）により切断され、ウイルスカプシドにパッケージングされる。核内で成熟したウイルスカプシドは、細胞質に放出され、テグメントタンパクで覆われ、小胞又はゴルジ体でエンベロープを獲得し、感染性粒子となり、細胞外に放出される（Virus Res 2009; 143: 222-34）。

作用機序に関する検討及び耐性プロファイルに関する検討から、本薬はウイルスの複製に必要な CMV DNA ターミナーゼ複合体の UL56 領域に作用し、コンカテマー DNA の切断を阻害することが示唆された（3.1.2 及び 3.1.3 参照）。また、本薬は GCV とは異なり、CMV の DNA 複製及びタンパク合成に影響を及ぼさないこと（3.1.2.1 及び 3.1.2.4 参照）、並びに GCV よりもウイルス複製サイクルのより後期に作用することが示唆された（3.1.1.1.4 参照）。

本邦で CMV 感染症の治療薬として承認されている GCV 及びホスカルネットは DNA ポリメラーゼを阻害することにより CMV DNA の複製を抑制するとされている〔デノシン点滴静注用 500 mg 添付文書（第 10 版）、ホスカビル注 24 mg/mL 添付文書（第 10 版）〕。本薬は、GCV やホスカルネットとは異なる作用機序により、抗 CMV 活性を示すことから、これらの薬剤との交差耐性は生じないと考えられる。なお、GCV に対して耐性を示す UL97 領域の変異を有する CMV AD169 株に対しても、本薬は抗 CMV 活性を示すことが確認された（3.1.1.1 参照）。

in vitro 変異誘導試験において、CMV DNA ターミナーゼ複合体 UL56 領域のアミノ酸変異 (V231A/L、V236L/M、E237D、L241P、T244K、L257I、F261L/C、Y321C、C325F/R/Y、M329T 及び R369G/M/S) により、本薬に対する感受性低下が認められた (3.1.3.1 参照)。

海外第Ⅱ相試験 (020 試験) の本薬群の被験者のうち、CMV 血症又は CMV 感染症を発症した被験者の臨床分離株からは、UL56 領域の 6 種類のアミノ酸変異 (L134V、Q228H、V236M、D414N、S227I 及び R410G) が同定され、V236M 変異では本薬に対する感受性の低下が確認された (3.1.3.1 参照)。また、国際共同第Ⅲ相試験 (001 試験) の本薬群の被験者のうち、CMV 血症又は CMV 感染症を発症した被験者の血漿より抽出した CMV DNA からは、UL56 領域の V236M 及び C325W 変異 (各 1 例) が同定された。なお、C325W 変異について、本薬に対する感受性は検討されていないが、*in vitro* では C325 位のアミノ酸変異 (C325Y/F/R) により、本薬に対する感受性低下が確認されている。

機構は、以下のように考える。

提出された非臨床試験成績から、本薬の作用機序について確認した。

また、CMV DNA ターミナーゼ複合体の UL56 領域のアミノ酸変異 (V231A/L、V236L/M、E237D、L241P、T244K、L257I、F261L/C、Y321C、C325F/R/Y、M329T 及び R369G/M/S) が、本薬に対する感受性に影響を及ぼすことを確認した。また、これらのアミノ酸変異のうち、V236M 変異及び C325 位の変異 (C325W 変異) が本薬群の被験者のうち、CMV 血症又は CMV 感染症を発症した被験者の血漿より抽出された CMV DNA から同定されたことを確認した。ただし、臨床試験において、CMV の本薬に対する耐性変異について得られている情報は限られていることから、本薬に対する耐性変異に関する情報について、公表文献を含めて製造販売後も引き続き収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に提供することが重要である。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

マウス、ラット、サルに本薬の放射性標識体又は非標識体を投与したときの PK が検討された。本薬の血漿中濃度は、液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法 (定量下限 0.1～21 ng/mL) で測定された。生体試料中の放射能濃度は液体シンチレーション計測法又は加速器質量分析法で測定された。本薬の代謝物は、高速液体クロマトグラフィーを用いて測定された。なお、特に記載のない限り、PK パラメータは平均値で示している。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与試験 (CTD 4.2.2.2.1、4.2.2.2.2)

ラット及びサルに本薬 (ラットの 3 mg/kg 経口投与並びにラット及びサルの 1 mg/kg 静脈内投与では ¹⁴C 標識体、その他は非標識体) を単回経口又は静脈内投与した時の血漿中の PK パラメータは、表 11 のとおりであった。本薬の経口投与時のバイオアベイラビリティは、ラットでは 54.8%、サルでは 14.3% であった。

表 11 本薬単回経口及び静脈内投与時の PK パラメータ

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	CL (L/h/kg)	V _{ss} (L/kg)	t _{1/2} (h)
ラット	経口	1	雄 3/時点	201	0.50	254	—	—	3.12
		3	雄 3/時点	652	0.50	1,072	—	—	2.42
		10	雄 3/時点	2,958	0.75	8,521	—	—	1.28
	静脈内	0.3	雄 3/時点	282	—	139	2.15	3.01	—
		1	雄 3/時点	851	—	523	1.91	1.99	1.84
		—	—	—	—	—	—	—	—
サル	経口	1	雌 3	19.1 ± 2.15	1.82 ± 1.74	138 ± 1.38	—	—	10.5 ± 1.21
		10	雌 3	510 ± 2.87	3.11 ± 1.58	2,886 ± 1.88	—	—	10.7 ± 1.16
		—	—	—	—	—	—	—	—
	静脈内	0.1	雌 3	263 ± 1.17	—	96.4 ± 1.10	1.04 ± 1.10	1.30 ± 1.83	4.91 ± 1.50
		1	雌 3	4,432 ± 1.12	—	1,380 ± 1.23	0.725 ± 1.23	1.59 ± 3.15	11.2 ± 2.82
		—	—	—	—	—	—	—	—

幾何平均又は幾何平均±標準偏差 V_{ss}: 定常状態の分布容積、—: 算出されず

4.1.2 反復投与試験 (CTD 4.2.3.2.1、4.2.3.2.5、4.2.3.2.8、4.2.3.2.11、4.2.3.2.14)

マウス、ラット及びサルに本薬を反復経口又は静脈内投与したときの PK パラメータは、表 12 及び表 13 のとおりであった。

検討された用量範囲で、用量と曝露量との関係について、ラット及びサルでは、雌雄ともに用量比を上回る AUC の増加が認められたが、マウスでは雌雄で一貫した傾向は認められなかった。反復投与による蓄積性は、マウス及びサルでは用量比を下回る低下傾向、ラットでは同程度又は 2 倍程度の増加傾向が認められた。性差について、マウスでは 1 日目は雄で雌より高値であったが、13 週目では概ね同程度、ラットでは雄で雌より低値、サルでは雌雄で明らかな差は認められなかった。

表 12 本薬反復経口投与時の PK パラメータ

動物種	投与量 (mg/kg/日)	例数	試料採取時期	C _{max} (µg/mL)		t _{max} (h)		AUC ₀₋₂₄ (µg·h/mL)	
				雄	雌	雄	雌	雄	雌
マウス	40	雌雄各 3/時点	1 日目	32.3	18.2	1.00	1.00	295	105
		雌雄各 3/時点	13 週目	21.0	11.0	1.00	1.00	72.3	61.2
	100	雌雄各 3/時点	1 日目	62.8	36.2	4.00	1.00	415	384
		雌雄各 3/時点	13 週目	32.1	37.9	1.00	1.00	182	368
	250	雌雄各 3/時点	1 日目	134	76.1	4.00	6.00	1,275	585
		雌雄各 3/時点	13 週目	57.4	56.2	6.00	4.00	349	366
ラット	17	雌雄各 3/時点	1 日目	4.09	4.11	1.00	1.00	15.5	20.2
		雌雄各 3/時点	26 週間	4.71	6.92	1.00	2.00	25.6	25.3
	50	雌雄各 3/時点	1 日目	16.3	18.3	2.00	4.00	90.4	126
		雌雄各 3/時点	26 週間	17.6	27.7	4.00	4.00	130	276
	150	雌雄各 3/時点	1 日目	39.6	39.4	4.00	8.00	399	484
		雌雄各 3/時点	26 週間	44.6	62.0	4.00	4.00	568	747
サル	30	雌雄各 4	1 日目	4.89 ± 4.82	3.38 ± 2.14	2.00 ± 1.15	2.00 ± 1.15	15.8 ± 18.4	11.9 ± 7.10
		雌雄各 4	13 週目	1.24 ± 0.86	1.57 ± 1.02	0.63 ± 0.25	1.50 ± 1.00	4.68 ± 1.50	6.63 ± 1.44
	100	雌雄各 4	1 日目	52.9 ± 6.53	54.8 ± 17.1	3.75 ± 1.50	3.00 ± 0.00	431 ± 74.7	355 ± 121
		雌雄各 4	13 週目	10.1 ± 9.79	16.8 ± 5.77	2.50 ± 1.00	2.50 ± 1.00	41.4 ± 29.7	74.3 ± 21.4
	300/250 ^{a)}	雌雄各 6	1 日目	123 ± 55.2	78.6 ± 41.4	7.17 ± 2.99	5.50 ± 4.04	1,859 ± 979	1,011 ± 888
		雄 6 雌 5	13 週目	35.6 ± 16.3	26.8 ± 13.9	4.50 ± 3.67	5.40 ± 3.91	195 ± 64.4	166 ± 80.1

平均値又は平均値±標準偏差

a) 300 mg/kg 群では一般状態の悪化が認められたため、投与 11 日以降は 250 mg/kg に減量された。

表 13 本薬静脈内投与時の PK パラメータ

動物種	投与量 (mg/kg/日)	例数	試料採取 時期	C ₀ (μg/mL)		AUC ₀₋₂₄ (μg・h/mL)	
				雄	雌	雄	雌
ラット	10	雌雄各 3/時点	1 日目	7.47	8.00	11.3	15.6
		雌雄各 3/時点	28 日目	14.1	23.4	22.5	28.7
	30	雌雄各 3/時点	1 日目	34.2	45.0	97.3	148
		雌雄各 3/時点	28 日目	43.0	74.2	117	150
	100	雌雄各 3/時点	1 日目	120	142	661	876
		雌雄各 2 又は 3/時点	28 日目	272	165	646	719
サル	10	雌雄各 3	1 日目	36.4 ± 2.34	41.4 ± 4.47	15.7 ± 4.47	18.8 ± 2.26
		雌雄各 3	28 日目	39.0 ± 7.95	35.1 ± 6.33	14.4 ± 3.53	15.9 ± 1.88
	30	雌雄各 3	1 日目	105 ± 31.9	125 ± 21.7	102 ± 19.6	170 ± 67.3
		雌雄各 3	28 日目	124 ± 23.9	155 ± 13.7	89.0 ± 11.7	109 ± 19.2
	100	雌雄各 5	1 日目	277 ± 62.4	323 ± 96.1	978 ± 205	1,017 ± 235
		雌雄各 5	28 日目	224 ± 54.6	275 ± 25.1	435 ± 52.8	401 ± 77.2

平均値又は平均値±標準偏差

4.1.3 *in vitro* における膜透過性 (CTD 4.2.2.3.1、4.2.2.3.2)

結腸癌由来 Caco-2 細胞を用いて、本薬の膜透過性が検討された。頂側膜側から側底膜側への見かけの透過性 ($P_{app A \rightarrow B}$) は本薬 10 μmol/L で 1.39×10^{-6} cm/s であった (対照：低膜透過性の Lucifer Yellow は 0.673×10^{-6} cm/s)。また、Caco-2 細胞を用いた別の検討では、本薬 0.2~10 μmol/L での頂側膜側から側底膜側への見かけの透過係数 ($P_{app A \rightarrow B}$) は、 $6.32 \sim 10.7 \times 10^{-6}$ cm/s であった。

4.2 分布

4.2.1 組織内分布 (CTD 4.2.2.3.3)

アルビノラット [雄 2 例 (静脈内投与) 又は 6 例 (経口投与)、雌 2 例 (経口投与)] に本薬の ¹⁴C 標識体 3 mg/kg を単回経口又は静脈内投与したときの放射能の組織分布²⁹⁾ が、定量的全身オートラジオグラフィーを用いて検討された。雄性ラットに経口投与したときの組織中放射能濃度は、消化管内容物、胆管及び肝臓で高値を示し、腎臓、肺、心臓、消化管、脳等、広範囲の分布が確認され、投与 168 時間後には、腎皮質、髓放線、肝臓、消化管内容物及び生殖腺以外の組織でバックグラウンド値 (8 Bq/mL 未満と定義) となった。また、雌性ラットへの投与や静脈内投与においても、各組織への広範囲の分布が確認された。

有色ラット (雄 1 例) に本薬の ¹⁴C 標識体 3 mg/kg を単回経口投与し、投与 24 時間後の放射能の組織分布が検討された。有色ラットにおける放射能の組織分布は、アルビノラットと同様であり、眼や有色皮膚等のメラニン含有組織に対する特異的な分布は認められなかった。

4.2.2 血漿タンパク結合及び血球移行性 (CTD 4.2.2.3.5、4.2.2.3.7、5.3.3.3.1、5.3.3.3.2)

マウス、ラット、ウサギ、イヌ、アカゲザル及びヒトにおける本薬 (0.2~50 μg/mL) の血漿タンパク結合率が限外ろ過法により検討された。ヒト以外の各動物種における血漿タンパク結合率 (検討濃度における個別値の範囲) は 97.3%以上、ヒトでは 98.3~99.0%であった。なお、ヒト血漿タンパク結合率は、検討された pH 範囲 (pH 7.2~7.8) において、明らかな変化は認められなかった。

また、カニクイザルにおける本薬 (0.57 及び 5.7 μg/mL) の血漿タンパク結合率が平衡透析法により検討され、血漿タンパク結合率は 97.4 及び 94.8%であった。

腎機能障害被験者及び肝機能障害被験者と健康被験者の血漿タンパク結合率が平衡透析法により検討され、中等度 (eGFR : 30~59 mL/min/1.73m²) 及び重度 (同 : 30 mL/min/1.73m² 未満) の腎機能障害

²⁹⁾ 雄性アルビノラットでは経口投与後 2、4、8、24、72 及び 168 時間、若しくは静脈内投与後 5 分及び 2 時間における放射能の組織分布が検討された。雌性アルビノラットでは、経口投与後 2 及び 24 時間における放射能の組織分布が検討された。

被験者（本薬 120 mg QD 8 日間投与）の血漿中本薬のタンパク結合率（それぞれ 99.0 及び 98.8%）は、健康被験者（99.1%）と同程度であった。また、中等度（Child-Pugh 分類：B）及び重度（同：C）の肝機能障害被験者（本薬 30 又は 60 mg QD 8 日間）の血漿中本薬のタンパク結合率（それぞれ 98.9 及び 98.6%）は、健康被験者（99.1 及び 99.0%）と同程度であった。

ヒト血清アルブミン（40 g/L）及び α 1-酸性糖タンパク質（0.7 g/L）存在下における本薬のタンパク結合率は、94.8 及び 78.1%であった。

ラット、イヌ、サル及びヒトにおける本薬（0.1～10 μ g/mL）の血液／血漿濃度比は、それぞれ 0.64、0.49、0.61 及び 0.56 であり、検討した濃度範囲では濃度に依存した明らかな変化は認められなかった。

4.2.3 胎盤通過性（CTD 4.2.2.3.4）

妊娠 18 日のアルビノラット（雌 5 例）に ^{14}C 標識体 3 mg/kg を単回経口投与したときの母動物及び胎児における組織内放射能濃度が測定された。検討された胎児組織³⁰⁾では、投与 1～8 時間後に放射能が検出され、投与 4 時間後に最も高値を示した。なお、母動物の胎盤、子宮では投与 1～24 時間後に放射能が検出され、羊水では投与 8 時間後まで定量下限値未満であったが、投与 24 時間後に低濃度の放射能が検出された（0.010 μ g eq./g）。

4.3 代謝

4.3.1 推定代謝経路

4.3.2 及び 4.3.3 項での検討結果より、本薬の代謝経路は図 1 のとおりと推定された。

³⁰⁾ 血液、脳、眼、腸管、腎臓、肝臓、肺、心筋、皮膚、ぶどう膜

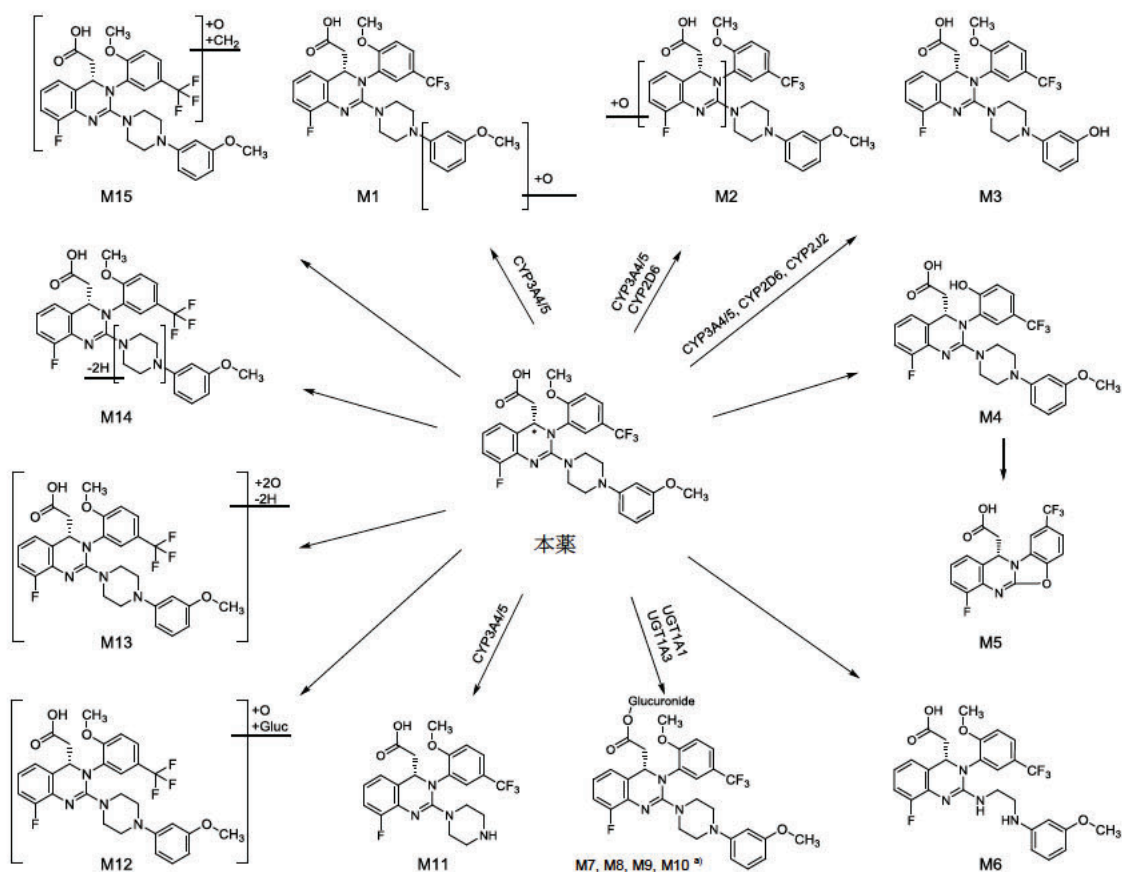


図1 本薬の推定代謝経路 (CTD 2.6.5.20 引用)

a) M8, M9 and M10 are drug glucuronide isomers

4.3.2 *in vitro* 代謝 (CTD 4.2.2.4.1、4.2.2.4.4、4.2.2.6.7) ³¹⁾

マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒトの肝ミクロソーム又は初代培養肝細胞に、本薬の ¹⁴C 標識体 (最終濃度 5 又は 20 µmol/L) を添加し、代謝物が検討された。結果は表 14 のとおりであった。

表 14 *in vitro* 試験において認められた各動物種別の本薬代謝物

動物種	肝ミクロソームを用いた試験系	肝細胞を用いた試験系
マウス	未変化体、M1、M2	未変化体、M1、M7、M8、M9、M11、M12、M13、M14
ラット	未変化体、M1、M2、M4、M14	未変化体、M2、M3、M6、M7、M8、M9、M11、M12、M14
ウサギ	未変化体、M1、M2、M4、M5、M11、M14	未変化体、M5、M7、M8、M9
イヌ	未変化体、M1、M2、M3、M6、M14	未変化体、M7、M8、M9、M11、M15
サル	未変化体、M1、M2、M3、M4、M14	未変化体、M7、M8、M9、M11、M14
ヒト	未変化体、M1、(M10) ^{a)}	未変化体、M2、M3、M7、M8、M9、M11

a) ヒト組換え UGT 分子種 (UGT1A1 及び UGT1A3) 発現細胞のミクロソームを用いた試験において、認められたアシルグルクロン酸抱合体

ヒト肝ミクロソーム及びヒト組換え CYP 発現系 (CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9-Arg、2C9-Cys、2C18、2C19、2D6、2E1、2J2、3A4、3A5 及び 4A11) を用いて、本薬の代謝が検討された。ヒト肝ミクロソームに本薬の ¹⁴C 標識体 (最終濃度 : 9.9 µmol/L) を添加したとき、非特異的 CYP 阻害剤である 1-アミノ

³¹⁾ 本項に記載した代謝物は次のとおり。M1 : 水酸化体、M2 : 酸化体、M3 : O-脱メチル化体、M4 : 酸化的 O-脱メチル化体、M5 : M4 から求核置換反応により生成した代謝物、M6、M11、M14 : N-脱アルキル化体、M7、M8、M9、M10 : アシルグルクロン酸抱合体、M12 : 酸化グルクロン酸抱合体、M13 : 酸化体、M15 : 酸化メチル化体

ベンゾトリアゾールにより、本薬の代謝は完全に阻害された。CYP2C8/3A、3A 及び 2C9 阻害剤により、本薬の代謝は、それぞれ 44.6%、81.9～85.7%及び 27.7%阻害された。一方、CYP1A2、2C19、2D6 及び 2E1 阻害剤では、顕著な阻害は認められなかった³²⁾。また、CYP 発現系では、本薬は主に CYP3A4 及び 3A5 により代謝され、CYP2D6 及び 2J2 によっても代謝された。

ヒト組換え UGT 発現系 (UGT1A1、1A3、1A4、1A6、1A7、1A8、1A9、1A10、2B4、2B7、2B15 及び 2B17) を用いて、本薬の代謝が検討された。本薬の ¹⁴C 標識体 (最終濃度：9.9 又は 99.2 µmol/L) を添加したとき、アシルグルクロン酸抱合体 (M7) への代謝には、主に UGT1A1 及び 1A3 が関与することが示唆された。

4.3.3 *in vivo* 代謝 (CTD 4.2.2.4.3、5.3.3.1.7)

胆管カニューレ挿入ラット及び未施行ラット (いずれも雄各 5 例) に本薬の ¹⁴C 標識体 3 mg/kg を単回静脈内及び経口投与したとき、胆汁中、糞中及び尿中には、表 15 の代謝物が認められた。胆管カニューレ挿入ラットの胆汁中に認められた M7 は、未施行ラットの糞中には認められなかったことから、消化管でアシルグルクロン酸抱合体が加水分解されていることが示唆されたと申請者は説明している。

表 15 *in vivo* 代謝 (ラット)

	胆管カニューレ挿入ラット ^{a)}	未施行ラット ^{b)}
胆汁中	未変化体 (静脈内：15.7%、経口：8.3%) M1 (静脈内：21.7%、経口：7.7%) M7 (静脈内：21.3%、経口：35.5%) 構造未同定の代謝物 (静脈内：33.4%、経口：26.1%)	未検討
糞中	未変化体 (静脈内：1.4%、経口：4.8%) M1 (静脈内：0.6%、経口：4.3%) 構造未同定の代謝物 (静脈内：0.2%、経口：6.2%)	未変化体 (静脈内：14.7%、経口：11.4%) M1 (静脈内：23.7%、経口：19.7%) 構造未同定の代謝物 (静脈内：53.8%、経口：59.8%)
尿中	未変化体 (静脈内：0.10%) M1 (静脈内：0.01%) 構造未同定の代謝物 (静脈内：0.08%)	未検討

a) 胆汁中及び糞中は投与 24 時間まで、尿中 (静脈内投与のみ検討) は投与 8 時間まで、b) 投与 48 時間まで

ラット (各雄 3 例/時点) に本薬の ¹⁴C 標識体 1 mg/kg を単回静脈内投与又は 3 mg/kg を経口投与したとき、投与 24 時間までの血漿中放射能濃度の大部分は未変化体であり、また主要代謝物として M5 が認められ、M5 の AUC は血漿中放射能の AUC の約 25%であった。

健康男性被験者 (8 例) に本薬の非標識体 80 mg BID を 4 日間反復経口投与後、5 日目に非標識体 80 mg 及び ¹⁴C 標識体 (12 kBq) を投与したとき、投与 48 時間までの血漿中放射能濃度の 96.6%が未変化体であり、残りの放射能は構造未同定の 3 種類の代謝物であった。ラット血漿中で認められた M5 はヒト血漿中では検出されなかった。糞中 (投与後 24 から 96 時間後まで) からは主に未変化体 (70.5%) が認められ、その他、M7 (6.0%)、構造未同定の 4 種の代謝物 (それぞれ 4%) が認められた。

4.4 排泄

4.4.1 尿糞中排泄及び胆汁中排泄 (CTD 4.2.2.2.2、4.2.2.5.1、5.3.3.1.7)

胆管カニューレ挿入ラット (雄各 4 例) 及び未施行ラット (雄各 5 例) に本薬の ¹⁴C 標識体 3 mg/kg を単回静脈内及び経口投与したときの排泄が検討された。未施行ラットにおける放射能は、投与 168 時間までに、静脈内投与では 93.8% (糞中 92.9%、尿中 0.8%)、経口投与では 92.4% (糞中 91.4%、尿中 0.6%) が排泄された。胆管カニューレ挿入ラットにおける放射能は、投与後 24 時間までに、静脈内投

³²⁾ 各分子種に対する阻害剤として用いられた化合物は、次のとおり。CYP1A2: Furofylline、CYP2C8: Quercetin、CYP2C9: Sulfaphenazole、CYP2D6: キニジン、CYP2E1: 4-Methylpyrazole、CYP2C19: Benzylphenobarbital、CYP3A: Azamulin、ケトコナゾール

与では 95.9% (胆汁中 92.1%、糞中 2.24%、尿中 0.2%)、経口投与では 98.5% (胆汁中 77.6%、糞中 15.3%、尿中 0.1%) が排泄された。

サル (雌 3 例) に本薬の ^{14}C 標識体 1 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与後 168 時間までに放射能は 92.0% (糞中 86.9%、尿中 4.1%) が排泄された。

健康男性被験者 (8 例) に本薬の非標識体 80 mg BID を 4 日間反復経口投与後、5 日目に非標識体 80 mg 及び ^{14}C 標識体 (12 kBq) を投与したとき、放射能は投与 336 時間までに 94.7% (糞中 93.3%、尿中 1.4%) が排泄された。

4.4.2 乳汁中排泄 (CTD 4.2.2.5.3)

分娩後 10 日目の授乳中ラット (3 例/時点) に本薬 10 mg/kg を単回投与したときの乳汁中排泄が検討され、投与 2、4、8 及び 12 時間後の乳汁中本薬濃度は、それぞれ 671、364、31.4 及び 3.9 ng/mL であった。

4.5 薬物動態学的相互作用

4.5.1 酵素阻害及び酵素誘導作用 (CTD 4.2.2.6.2、4.2.2.6.4、4.2.2.6.6、4.2.2.6.19)

CYP 分子種 (CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4/5) ³³⁾ 及び UGT 分子種 (UGT1A1、1A4、1A6、1A9、2B7) ³⁴⁾ に対する本薬の阻害作用がヒト肝ミクロソームを用いて検討された。CYP2B6、2C8 及び UGT1A1 に対する本薬の IC_{50} は、54、0.34 及び 14 $\mu\text{mol/L}$ であり、*in vitro* において、本薬は CYP2B6 (K_i 値 : 38 $\mu\text{mol/L}$)、2C8 (K_i 値 : 0.22 $\mu\text{mol/L}$) 及び UGT1A1 (K_i 値 : 16 $\mu\text{mol/L}$) に対する阻害作用を示した。その他の CYP 分子種及び UGT 分子種に対する本薬の IC_{50} は、100 $\mu\text{mol/L}$ 超であった。また、これらの CYP 分子種に対する本薬の時間依存的な阻害作用が検討され、本薬は CYP3A に対して時間依存的な阻害作用 [最大不活性化の 50% 濃度 (K_i) : 35 $\mu\text{mol/L}$ 、最大不活性化定数 (k_{inact}) : 0.0437 min^{-1} (基質 : ミダゾラム)] を示したものの、その他の CYP 分子種に対しては、時間依存的な阻害作用を示さなかった。

以上の結果、HSCT 患者に本薬臨床推奨用量投与時の曝露量³⁵⁾、血漿中タンパク結合率、腸管内の理論上の最高濃度及び静的薬物速度論モデルに基づく検討等を踏まえると、臨床使用時に、本薬は投与経路にかかわらず、肝臓の CYP2C8、CYP3A 及び UGT1A1 を阻害し、また経口投与時に、腸管の CYP3A 及び UGT1A1 を阻害する可能性がある、と申請者は説明している。

CYP 分子種 (CYP1A2、2B6 及び 3A4) ³⁶⁾ 活性及び mRNA 発現量に対する本薬 (0.1~20 $\mu\text{mol/L}$) の誘導作用がヒト初代培養肝細胞を用いて検討された結果、本薬は CYP3A4 の mRNA 発現量を増加させたが、酵素活性の亢進は認められなかった。また、CYP2B6 の mRNA 発現量の増加及び酵素活性の亢進が認められた。検討した濃度範囲では、CYP1A2 の誘導は認められなかった。

³³⁾ 各分子種の基質として用いられた化合物は次のとおり。CYP1A2 : フェナセチン、CYP2A6 : Coumarin、CYP2B6 : エファビレンツ、CYP2C8 : Amodiaquine、CYP2C9 : ジクロフェナク、CYP2C19 : (S)-Mephenytoin、CYP2D6 : デキストロメトルファン、CYP2E1 : Chlorzoxazone、CYP3A4/5 : テストステロン、ミダゾラム

³⁴⁾ 各分子種の基質として用いられた化合物は次のとおり。UGT1A1 : 17 β -エストラジオール、UGT1A4 : Trifluoperazine、UGT1A6 : 1-Naphthol、UGT1A9 : プロポフォール、UGT2B7 : モルヒネ

³⁵⁾ 国際共同第Ⅲ相試験 (001 試験) のデータを用いて構築した PPK 解析モデルを用いて推定された、HSCT 患者に本薬の臨床推奨用量投与時の定常状態の C_{max} は、480 mg 経口投与 : 4.5 $\mu\text{mol/L}$ 、480 mg 静脈内投与 : 38 $\mu\text{mol/L}$ 、240 mg 経口投与 (シクロスポリン併用) : 6.8 $\mu\text{mol/L}$ 、240 mg 静脈内投与 (シクロスポリン併用) : 20 $\mu\text{mol/L}$ 。

³⁶⁾ 各分子種の基質として用いられた化合物は次のとおり。CYP1A2 : フェナセチン、CYP2B6 : Bupropion、CYP3A4 : テストステロン

カニクイザルの肝細胞を用いて、肝酵素誘導の代替指標として CYP3A64 の mRNA 発現量に対する本薬の影響が検討された結果、本薬 (0.1~30 $\mu\text{mol/L}$) は濃度依存的に CYP3A64 の mRNA 発現量を増加させた。

以上の結果より、申請者は、以下のように説明している。

in vitro 試験で認められた CYP3A4 及び CYP2B6 に対する誘導作用は核内受容体であるプレグナン X 受容体 (PXR) 及び構成的アンドロスタン受容体 (CAR) を介することが想定され、PXR 及び CAR は CYP3A4、2B6、2C9 及び 2C19 等の代謝酵素やトランスポーターの発現を活性化させることが知られていること (Drug Metab Pharmacokinet 2008; 23: 45-53、Adv Drug Deliv Rev 2010; 62: 1238-49、Cancer Chemother Pharmacol 2010; 66: 765-71 等) から、本薬はヒトにおいて、PXR や CAR を介した CYP3A4 及び CYP2B6、2C9 及び 2C19 等の代謝酵素及びトランスポーターの発現を誘導する可能性がある。

4.5.2 薬物トランスポーターの基質性 (CTD 4.2.2.6.1、4.2.2.6.3、4.2.2.6.13、4.2.2.6.14、4.2.2.6.18)

肝への取込みに関与する OATP1B1、1B3 若しくは 2B1、OCT1 又は OAT1 を発現させた CHO 細胞を用いて、本薬がこれらのトランスポーターの基質となる可能性が検討された。その結果、OATP1B1 又は 1B3 発現細胞における本薬の ^{14}C 標識体 (0.5 及び 5 $\mu\text{mol/L}$) の細胞内蓄積量は非発現細胞と比較して高く、OATP2B1、OCT1 又は OAT1 発現細胞では、非発現細胞と比較して本薬の細胞内蓄積量に明らかな影響は認められなかった。OATP1B1 発現細胞における本薬の ^{14}C 標識体 (0.5 $\mu\text{mol/L}$) の細胞内への取込みは、OATP1B1 基質 (エストロン-3-硫酸) 及び阻害剤 (Cerivastatin) (それぞれ 0.14~100 $\mu\text{mol/L}$) の添加により、それぞれ 73 及び 70%阻害され、 IC_{50} はそれぞれ 2.8 及び 7.7 $\mu\text{mol/L}$ であった。OATP1B3 発現細胞における本薬の ^{14}C 標識体 (0.15 $\mu\text{mol/L}$) の細胞内への取込みは、OATP1B3 基質 (Fluo-3 0.10~100 $\mu\text{mol/L}$) 及び阻害剤 (フルバスタチン 0.10~300 $\mu\text{mol/L}$) により、それぞれ 86 及び 100%阻害され、 IC_{50} はそれぞれ 32 及び 11 $\mu\text{mol/L}$ であった。

ヒト P-gp、MRP2、BCRP 又は BSEP を発現させた昆虫細胞 Sf9 細胞の膜小胞を用いて、本薬がこれらのトランスポーターの基質となる可能性が検討された。その結果、BSEP 発現細胞由来の膜小胞を用いた検討では、ATP 存在下における本薬の ^{14}C 標識体 (10 及び 100 $\mu\text{mol/L}$) の小胞内蓄積量は、ATP 非存在下の 1.2~1.4 倍であった。一方、P-gp、MRP2 及び BCRP 発現細胞由来の膜小胞を用いた検討では、ATP の有無によらず、影響は認められなかった。

ヒト BCRP を発現した MDCK II 細胞を用いて、本薬が BCRP の基質となる可能性が検討された。その結果、非発現細胞に対する BCRP 発現細胞での本薬 (1 $\mu\text{mol/L}$) の efflux 比は 2.0 であり、BCRP の阻害剤である Ko143 存在下における efflux 比は 0.75 に低下した。

ヒト P-gp を発現させたブタ腎臓 (LLC-PK1) 細胞を用いて、本薬が P-gp の基質となる可能性が検討された。その結果、非発現細胞に対する P-gp 発現細胞での本薬の ^{14}C 標識体 (0.1 及び 1 $\mu\text{mol/L}$) の efflux 比はそれぞれ 21.3 及び 13.9 であった。

以上より、本薬は OATP1B1 及び 1B3、P-gp、BCRP 並びに BSEP の基質である可能性が示唆された。

4.5.3 薬物トランスポーターの阻害作用 (CTD 4.2.2.6.1、4.2.2.6.13、4.2.2.6.14)

ヒト P-gp、MRP2、BCRP 又は BSEP を発現させた昆虫 Sf9 細胞の膜小胞を用いて、本薬のこれらのトランスポーターに対する阻害作用が検討された。その結果、本薬 (0.14~100 $\mu\text{mol/L}$) は P-gp 基質 (N-メチル-キニジン)、MRP2 基質 (エストラジオール-17- β -D-グルクロニド)、BCRP 基質 (メトトレキ

サート) 及び BSEP 基質 (タウロコール酸) の膜小胞内への取込みを阻害し、IC₅₀ はそれぞれ 13.7、47.2、29.1、30.4 µmol/L であった。

ヒト肝取込みトランスポーターである OATP1B1 及び 1B3 を発現する MDCK II 細胞を用いて、本薬の OATP1B1 及び 1B3 の阻害作用が検討された。その結果、本薬 (0~25 µmol/L) は OATP1B1 基質 (ピタバスタチン) 及び OATP1B3 基質 (スルホプロモフタレイン) の細胞内取込みを阻害し、IC₅₀ はそれぞれ 2.9、1.1 µmol/L であった。

ヒト肝取込みトランスポーターである OATP1B1、1B3、2B1 及び OCT1 を発現した CHO 細胞を用いて、本薬のこれらのトランスポーターに対する阻害作用が検討された。その結果、本薬 (0.14~100 µmol/L) は OATP1B1 基質 (エストロン-3-硫酸)、OATP1B3 基質 (Fluo-3)、OATP2B1 基質 (エストロン-3-硫酸)、OCT1 基質 (塩化テトラエチルアンモニウム) の細胞内取込みを阻害し、IC₅₀ はそれぞれ 13、2.2、30 及び 65 µmol/L であった。

ヒト腎取込みトランスポーターである OAT1、OAT3 又は OCT2 を発現させた MDCK II 細胞又は CHO 細胞を用いて、本薬の OAT1、OAT3 及び OCT2 に対する阻害作用が検討された。その結果、本薬 (0~25 µmol/L) は、OAT3 基質 (エストロン-3-硫酸) の細胞内取込みを阻害し、IC₅₀ は 2.5 µmol/L であった。また、本薬 (100 µmol/L) は OAT1 基質 (p-アミノ馬尿酸) 及び OCT2 基質 (メトホルミン) の細胞内取込みを約 50%阻害した。

以上の結果、HSCT 患者における本薬臨床推奨用量投与時の曝露量³⁵⁾、タンパク結合率、腸管内の理論上の最高濃度等を考慮すると、臨床使用時に本薬は、投与経路にかかわらず肝臓の P-gp、MRP2、BCRP 及び BSEP を阻害し、経口投与時に腸管の P-gp 及び BCRP を阻害し、静脈内投与時に OATP1B3 及び OAT3 を阻害する可能性があるとして申請者は説明している。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された本薬に関する非臨床試験成績に基づく PK に関して、添付文書 (案) における注意喚起の内容等を確認し、特段の問題はないと判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験及びその他の毒性試験 (光毒性試験) が実施された。本薬が薬理作用を発現すると考えられるウイルスのターミナーゼ複合体は、ほ乳動物には存在しないため (Rev Med Virol 2002; 12: 115-27)、薬理作用に起因する毒性は発現しないと考えると申請者は説明している。毒性試験では、本薬の経口投与後の曝露の観点から、非げっ歯類としてサルが用いられた。

なお、特に記載のない限り、*in vivo* 試験の溶媒は 0.5% (w/v) メチルヒドロキシエチルセルロース水溶液が用いられた。

5.1 単回投与毒性試験 (CTD 4.2.3.1.1)

マウス及びラットを用いて経口及び静脈内投与による急性毒性が評価された。

NMRI マウス (雌 6 例) 及び Wistar 系ラット (雌 6 例) に本薬 2,000 mg/kg が単回経口投与され、マウスでは活動性低下、立毛、眼裂狭小及び下痢、ラットでは 1/6 例の死亡、立毛、摂水量増加及び下痢が認められた。以上より、経口投与の概略の致死量はマウスでは 2,000 mg/kg 超、ラットでは 2,000 mg/kg と判断された。

NMRI マウス（雌各 3 又は 6 例）及び Wistar 系ラット（雌各 3 又は 6 例）に本薬（溶媒：ポリエチレングリコール 400）30 及び 200 mg/kg が静脈内投与された。マウス、ラットともに、いずれの用量群でも腹臥位、振戦、活動性低下、眼裂狭小、投与部位での局所刺激性による尾の青変色及び脱落が認められ、200 mg/kg 群では全例が死亡し、痙攣及び努力呼吸が認められた。以上より、静脈内投与の概略の致死量はマウス、ラットともに 200 mg/kg と判断された。

5.2 反復投与毒性試験

マウス（13 週間）、ラット（4 週間、13 週間、26 週間）及びサル（4 週間、13 週間、39 週間）を用いた反復経口投与毒性試験、並びにラット（28 日間）及びサル（28 日間）を用いた反復静脈内投与毒性試験が実施された。主な毒性変化として、ラットでは精細管の変性、精巣上体の精子の減少、サルでは流涎、嘔吐、食欲不振、軟便等の消化器系障害が認められた。

ラット 26 週間経口投与毒性試験の 50 mg/kg 及びサル 39 週間経口投与毒性試験の無毒性量 (100 mg/kg) における AUC_{0-24} （それぞれ 203 及び $46.4 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ）は、HSCT 患者における本薬臨床推奨用量の静脈内投与時の曝露量 ($AUC_{0-24} : 100 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)³⁷⁾ のそれぞれ 2.0 及び 0.5 倍、経口投与時の曝露量 ($AUC_{0-24} : 60.8 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)³⁷⁾ のそれぞれ 3.3 及び 0.8 倍であった。

5.2.1 マウス 13 週間経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2.1)

ICR マウス（各群雌雄各 12 例）に本薬 0（溶媒）、40、100 及び 250 mg/kg が 13 週間経口投与された。40 mg/kg 以上の群で本薬投与時の適応性変化と考えられる肝重量の増加を伴う小葉中心性の肝細胞肥大及びストレスに起因する二次的変化と考えられる副腎皮質の肥大、100 mg/kg 以上の群で体重増加抑制、250 mg/kg 群で一過性の口擦り、ALT、AST、グロブリン及び総ビリルビンの高値、アルブミン、アルブミン／グロブリン比、カリウム、クレアチニン及びコレステロールの低値、並びに肝細胞の空胞化が認められた。

以上より、無毒性量は 100 mg/kg と判断された。

5.2.2 ラット 4 週間経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2.3)

Wistar 系ラット（各群雌雄各 10 例）に本薬 0（溶媒）、20、60 及び 180 mg/kg が 4 週間経口投与された。当該試験では免疫毒性評価（脾細胞イムノフェノタイピング、脾細胞数、血清 IgG、IgM 及び IgA 測定）も実施された。180 mg/kg 群で精巣における精細管の精細胞剥離、精子の滞留、精細管上皮細胞の空胞化並びに精巣上体における精子残屑及び精子減少が認められた。免疫毒性評価では 180 mg/kg 群で脾細胞サブポピュレーション数の変動（CD8 陽性細胞の減少、B 細胞及び抗原提示細胞の増加）が認められたが、これらの変動は軽微であったこと及び免疫毒性を示唆する所見がその他の検査項目に認められていないことから、毒性学的意義は低いと考える、と申請者は説明している。

以上より、無毒性量は雄で 60 mg/kg、雌で 180 mg/kg と判断された。

³⁷⁾ 国際共同第Ⅲ相試験（001 試験）のデータを用いて構築した PPK 解析モデルを用いて推定された、HSCT 患者に本薬投与時の AUC_{0-24} は、480 mg 経口投与： $34.4 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、480 mg 静脈内投与： $100 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、240 mg 経口投与（シクロスポリン併用）： $60.8 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、240 mg 静脈内投与（シクロスポリン併用）： $70.3 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ （6.2.5.2 参照）。

5.2.3 ラット 13 週間経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2.4)

Wistar 系ラット（各群雌雄各 10 又は 20 例）に本薬 0（溶媒）、20、60 及び 180 mg/kg が 13 週間経口投与された。一部の動物では投与終了後に 4 週間の回復期間が設けられた。当該試験では免疫毒性評価（脾細胞イムノフェノタイピング、脾細胞数、血清 IgG、IgM 及び IgA 測定並びに T 細胞依存性抗体産生の検討のためのプラーク形成細胞アッセイ）も実施された。60 mg/kg 以上の群で本薬投与時の適応反応と考えられる肝重量増加、180 mg/kg 群で精巣及び精巣上体の重量減少、精巣の精上皮の変性、精巣上体の精子減少及び精子残屑の増加、並びに本薬投与時の適応反応と考えられる肝細胞肥大及び小葉中心性の脂肪沈着パターンが認められた。回復期間終了時には全ての所見に回復性が認められた。免疫毒性評価では 60 mg/kg 以上の群で CD45^{high} 細胞の減少、CD45^{low} 細胞及びヘルパー T 細胞の増加、180 mg/kg 群で B 細胞、抗原提示細胞、CD45^{total} 細胞及び脾細胞の増加が認められたが、これらの変動は軽微であったこと及び免疫毒性を示唆する所見がその他の検査項目に認められていないことから、毒性学的意義は低いと考える、と申請者は説明している。

以上より、無毒性量は雄で 60 mg/kg/day、雌で 180 mg/kg と判断された。

5.2.4 ラット 26 週間経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2.5)

Wistar 系ラット（各群雌雄各 15 例）に本薬 0（溶媒）、17、50 及び 150 mg/kg が 26 週間経口投与された。一部の動物では投与終了後に 4 週間の回復期間が設けられた。50 mg/kg 以上の群で摂餌量及び体重増加量の減少が認められたが、関連する観察・検査項目への影響が認められないことから、毒性学的意義は低いと考える、と申請者は説明している。150 mg/kg 群で精細管の空胞化及び萎縮が認められたが、発現例数、溶媒群での精巣における当該病理組織所見の発生状況、試験実施施設における背景値等から、偶発的な変化であると申請者は説明している。回復期間終了時に、本薬投与と関連する変化は認められなかった。

以上より、無毒性量は 150 mg/kg と判断された。なお、当該試験では本薬投与と関連する精巣への影響は認められておらず、その理由は不明であるが、150 mg/kg 群の曝露量（AUC₀₋₂₄：568 µg・h/mL）は、精巣への影響が認められたラット 13 週間反復投与毒性試験の 180 mg/kg 群の曝露量（AUC₀₋₂₄：330 µg・h/mL）を上回っていたことから、150 mg/kg 投与時の曝露量は精巣への影響を及ぼす可能性があると考え、と申請者は説明している。

5.2.5 ラット 28 日間静脈内投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2.8)

Wistar 系ラット（各群雌雄各 10 例）に本薬 0（溶媒：30%（w/v）HP-β-CD を含む 5%（w/v）ブドウ糖注射液）、10、30 及び 100 mg/kg が 28 日間静脈内投与された。一部の動物では投与終了後に 2 週間の回復期間が設けられた。HP-β-CD の投与に起因する変化として溶媒群及び本薬群ともに、腎皮質及び髄質外帯の尿細管上皮の細胞質の空胞化、肺胞で泡沫状マクロファージの蓄積が認められた。本薬群でのこれらの所見の発現率及び重篤度は、溶媒群と同程度であった。100 mg/kg 群では一過性の活動性低下、努力呼吸、口擦り、尾の腫脹、精巣・精巣上体の重量低値、精巣の精上皮の変性、精子滞留及び精細管の空胞化、並びに精巣上体の精子減少及び精子残屑が認められた。活動性低下、努力呼吸、口擦り及び尾の腫脹は、一過性でありその他の一般状態への影響が認められないことから、毒性学的意義は低いと考える、と申請者は説明している。回復期終了時に、新たに精巣上体の小型化、精巣の柔化及び小型化並びに精細管萎縮が認められ、精巣・精巣上体の重量低値、精細管細胞の空胞化、並びに精巣上体の精子減少及び精子残屑は残存し、雄性生殖器管の毒性所見の回復性は認められなかった。精細管萎縮

については、28 日間の投与期間終了時の個体には認められていないことから、自然発生性の変化である可能性が高いと申請者は説明している。

以上より、無毒性量は雄で 30 mg/kg、雌で 100 mg/kg と判断された。

5.2.6 サル 4 週間経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2.10)

アカゲサル（各群雌雄各 3 例）に本薬 0（溶媒）、10、30 及び 100 mg/kg が 4 週間経口投与された。100 mg/kg 群で軟便、液状便、流涎、体重減少及び分葉核好中球の増加が認められた。体重減少は試験終了時まで一部に一部の個体で回復傾向が認められ、生化学検査及び病理組織学的検査でも異常が認められないことから、無毒性量は 100 mg/kg と判断された。

5.2.7 サル 13 週間経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2.11)

カニクイザル（各群雌雄各 4 又は 6 例）に本薬 0（溶媒）、30、100 及び 300 mg/kg が 13 週間経口投与された。300 mg/kg 群では嘔吐、食欲不振、軟便、水様便、活動性低下及び円背位の一般状態の変化が認められたため、投与 11 日目以降は 250 mg/kg に減量された（以下、「300/250 mg/kg 群」）。一部の動物では投与終了後に 4 週間の回復期間が設けられた。300/250 mg/kg 群の 1/12 例の一般状態の悪化は減量後も改善しなかったため、18 日目に休薬、21 日目に切迫屠殺されたが、状態悪化の要因は不明であった。300/250 mg/kg 群では減量後も軟便、水様便、食欲不振、活動性低下及び嘔吐が認められた。回復期間には、全ての所見に回復性が認められた。

以上より、無毒性量は 100 mg/kg と判断された。

5.2.8 サル 39 週間経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2.12)

カニクイザル（各群雌雄各 4 又は 6 例）に本薬 0（溶媒）、25、100 及び 250 mg/kg が 39 週間経口投与された。250 mg/kg 群で体重及び体重増加量の低値、脱水、消瘦、円背位並びに活動性低下が認められたため、投与 9 週以降は 200 mg/kg に減量された（以下、「250/200 mg/kg 群」）。一部の動物では投与終了後に 6 週間の回復期間が設けられた。25 mg/kg 以上の群でヘモグロビン濃度及び赤血球数の低値、100 mg/kg 以上の群で投与直後の流涎及び嘔吐、肝臓のグリコーゲンの枯渇、250/200 mg/kg 群で体重増加量及びコレステロールの低値、腎臓尿管の空胞化及び尿管腎症並びにストレスに起因する二次的变化と考えられる胸腺の萎縮が認められた。なお、250/200 mg/kg 群では減量後に概ね一般状態の改善が認められたが、2/12 例では体重低値、投与への抵抗等のため 20 又は 37 週目に投与終了し、6 週間又は 9 週間の休薬期間が設けられ、休薬終了時には一般状態の改善が認められた。100 mg/kg 以下の群で認められた血液及び血清生化学的検査の変動の程度は小さく、これに関連した病理組織学的変化が認められないこと、肝臓の病理学的所見は軽微であること、250/200 mg/kg 群で認められた腎臓の病理学的所見はそれぞれ 1 例のみに認められ軽度であること等から、毒性学的な意義は小さいと申請者は説明している。回復期間終了時にすべての所見に回復性が認められた。

以上より無毒性量は 100 mg/kg と判断された。

5.2.9 サル 28 日間静脈内投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2.14)

カニクイザル（各群雌雄各 3 又は 5 例）に本薬 0（溶媒：30% w/v HP- β -CD を含む 5% グルコース溶液）、10、30 及び 100 mg/kg が 28 日間静脈内投与された。投与終了後に一部の動物では 2 週間の回復期間が設けられた。

全身に対する影響として、10 mg/kg 以上の群では精巣・精巣上体の体重比重量の増加が認められたが、その増加の程度は用量との関係がなく、病理組織学的所見も認められないことから、毒性学的意義は不明であると申請者は説明している。投与局所に対する影響として、溶媒群並びに 10 及び 30 mg/kg 群で認められた注射部位の静脈、静脈周囲及び筋組織の炎症性変化並びに出血の程度は同程度であったことから、溶媒による軽微な刺激性が示唆された。100 mg/kg 群での注射部位の筋組織の炎症性変化の程度は溶媒群と比較して重症化が認められた。回復期間終了時に全ての所見に回復性が認められた。

以上より、全身毒性に対する無毒性量は 100 mg/kg、投与局所に対する無毒性量は 30 mg/kg と判断された。

5.3 遺伝毒性試験 (CTD 4.2.3.3.1.2、4.2.3.3.1.4、4.2.3.3.2.1)

細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames 試験)、チャイニーズハムスター V79 細胞を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた骨髄小核試験 (溶媒：0.5%クレモール溶液) が実施された。いずれの試験も結果は陰性であり本薬は遺伝毒性を有しないと判断された。

5.4 がん原性試験

本薬は予定される臨床投与期間が 6 カ月未満であること、反復投与毒性試験において増殖性病変等の発がん性を示唆する所見が認められなかったこと等より、がん原性試験は実施されていない。

5.5 生殖発生毒性試験

ラット及びサルを用いた受胎能に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生毒性試験、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験、幼若ラット毒性試験が実施された。

本薬投与に関連して、ラット及びウサギの胚・胎児において骨格奇形、変異等が認められた。胚・胎児発生に対する無毒性量は、ラットにおいて 50 mg/kg と判断されており、このときの AUC₀₋₂₄ (259 µg・h/mL) は、HSCT 患者における本薬臨床推奨用量の静脈内及び経口投与時の曝露量 (AUC₀₋₂₄：100 及び 60.8 µg・h/mL)³⁷⁾ のそれぞれ 2.6 倍及び 4.3 倍であった。

なお、ラットにおいて、本薬の胎盤通過及び乳汁中排泄が確認されている (4.2.3 及び 4.4.2 参照)。

5.5.1 ラットを用いた受胎能及び初期胚発生に関する経口投与試験 (CTD 4.2.3.5.1.2)

Wistar 系ラット (各群雌雄各 24 例) に本薬 0 (溶媒)、15、60、240 mg/kg を、雄には交配前 10 週間から交配期間を通して剖検までの約 15 週間、雌には交配前 2 週間から交配期間を通して妊娠 7 日までの約 6 週間経口投与された。雄の一般状態への影響として、240 mg/kg 群で投与期間中の摂餌量及び体重増加量の減少等が認められた。受胎能及び初期胚発生への影響として、240 mg/kg 群では雄で精巣重量の減少、精細管変性、精巣上体の精子残屑及び精子減少、精液検査で異常精子の発現率の上昇、精子数減少及び精子運動性低下、雌では受胎率の減少、平均着床前胚死亡数の増加並びに平均着床部位数及び生存胚数の減少が認められた。雌で認められたこれらの変化は、雄の精子及び雄性生殖器官の変化による二次的な影響であると考えたと申請者は説明している。

以上より、雄の一般毒性及び受胎能に対する無毒性量は 60 mg/kg、雌の一般毒性並びに受胎能及び初期胚発生に対する無毒性量は 240 mg/kg と判断された。

5.5.2 雄ラットを用いた受胎能及び初期胚発生に関する経口投与試験 (CTD 4.2.3.5.1.3)

雄 Wistar 系ラット（各群 44 例）に本薬 0（溶媒）、30、60 及び 180 mg/kg が交配前 15 週間から交配期間を通して剖検まで約 19 週間経口投与された。投与終了時に雄を被験薬非投与の雌と交配させた。一部の雄では投与終了後に 15 週間の回復期間が設けられ、その後、被験薬非投与の雌と交配させた。一般状態への影響として、180 mg/kg 群で摂餌量及び平均体重増加量の減少等が認められた。受胎能への影響として、180 mg/kg 群で血漿中インヒビン B 濃度の低値、精巣に精細管萎縮、精細管細胞の空胞化、精上皮細胞の剥離及び多核細胞の増加、精巣上体に精子減少及び精子残屑等、精液検査で異常精子の発現率の上昇、精子数低値及び精子運動性低下が認められ、交配雌では着床前胚死亡率の高値が認められ、精子及び雄生殖器官の変化による二次的影響と考えられた。電子顕微鏡学的検査により、粗面小胞体の拡張によるセルトリ細胞の細胞質内空胞及びセルトリ細胞の細胞間空胞が認められ、セルトリ細胞間接合体複合体の破壊に伴う血液精巣関門の機能障害又は消失が示唆された。セルトリ細胞への影響は 180 mg/kg 群で認められた血漿中インヒビン B³⁸⁾ 濃度の顕著な低値と関連していると考えられる。回復期間終了時に、精巣及び精巣上体の重量減少、精巣の精細管萎縮及び精細管細胞の空胞化、精巣上体の精子減少、精液検査値の異常、血漿中インヒビン B 濃度の低値並びに着床後胚死亡率の高値が認められ、雄性生殖器官に対する毒性に明らかな回復性は認められなかった。

以上より、雄の受胎能に対する無毒性量は 60 mg/kg と判断された。

5.5.3 雄ラットを用いた受胎能に関する経口投与試験 (CTD 4.2.3.5.1.4)

雄 Wistar Hannover ラット（各群 22 例）に本薬 0（溶媒：0.5% (w/v) メチルヒドロキシエチルセルロースの脱イオン水溶液）、30、60 及び 180 mg/kg が交配前 15 週間から交配期間を通して剖検前日まで約 17 週間経口投与された。投与終了時に雄を被験薬非投与の雌と交配させた。一般状態への影響として、180 mg/kg 群で平均摂餌量及び体重増加量の減少が認められた。受胎能への影響として、180 mg/kg 群で精巣重量の減少、精巣及び精巣上体の小型化、精巣の精細管変性、精巣上体の精子減少及び精細胞の残渣、精液検査で精子濃度及び運動性の低下、雄の授胎率（妊娠雌／交配雌）及び交配雌の受胎率（妊娠雌／同居雌）の低値が認められた。

以上より、雄の一般毒性及び受胎能に対する無毒性量は 60 mg/kg と判断された。

5.5.4 雄サルを用いた受胎能に関する 13 週間経口投与試験 (CTD 4.2.3.5.1.5)

雄カニクイザル（各群 6 例）に本薬 0（溶媒）、60、120 及び 240 mg/kg が 13 週間経口投与された。一部の動物では投与終了後に 8 週間の回復期間が設けられた。一般状態への影響として、60 mg/kg 以上の群で投与前後の流涎³⁹⁾、120 mg/kg 以上の群で軟便及び液状便が認められたが、その他の観察・検査項目に影響が認められなかったことから、毒性学的意義は低いと考える、と申請者は説明している。受胎能への影響として、精液検査、精巣組織のフローサイトメトリー分析、精巣体積、血中ホルモン濃度（テストステロン、インヒビン B 及び卵巣刺激ホルモン）、器官重量、並びに雄性生殖器系の肉眼的検査及び精子形成段階の評価を含む病理組織学的評価が実施され本薬投与に関連した変化は認められなかった。

以上より、雄の受胎能に対する無毒性量は 240 mg/kg と判断された。

³⁸⁾ セルトリ細胞で産生される。

³⁹⁾ 被験薬の不味によるものと考えられると申請者は説明している。

5.5.6 ラットを用いた胚・胎児発生経口投与試験 (CTD 4.2.3.5.2.3)

妊娠 Wistar 系ラット（各群 22 例）に本薬 0（溶媒）、10、50 及び 250 mg/kg が妊娠 6 日から妊娠 17 日まで経口投与された。

母動物の一般状態に対する影響として、50 mg/kg 以上の群では赤色腔分泌物、250 mg/kg 群で流涎、立毛、明色便、軟便、体表冷感、足上げ歩行、摂餌量減少を伴う糞量の減少、摂水量及び排尿量の増加、体重減少及び平均体重増加量の低下、脾臓縮小、胃粘膜の黒点、小腸無内容物、盲腸の黒褐色内容物、副腎肥大、並びに胎盤重量の低値が認められた。胚・胎児に対する影響として、250 mg/kg 群では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。一方、10 mg/kg 以上の群で認められた胎児の眼奇形及び 250 mg/kg 群で認められた胎児の多発性心血管奇形については、発現率が試験実施施設の背景値の範囲内であることから、本薬投与との関連性は低いと考えると申請者は説明している。50 mg/kg 以上の群の母動物で認められた赤色腔分泌物は、妊娠期間中の子宮内膜の周期性変化及び妊娠 15 日前後での子宮胎盤の血流増加に関連した子宮内血液の腔への溢出によるものであり、通常妊娠時に認められる所見であり（Anat Rec 1939; 74: 273-95）、着床後の胚の生存率への影響は認められなかったと申請者は説明している。

以上より、母動物の一般毒性及び胚・胎児発生に対する無毒性量はいずれも 50 mg/kg と判断された。

5.5.7 ウサギを用いた胚・胎児発生経口投与試験 (CTD 4.2.3.5.2.8)

妊娠ヒマラヤウサギ（各群 20 例）に本薬 0（溶媒）、25、75 及び 225 mg/kg が妊娠 6 日から妊娠 20 日まで経口投与された。母動物の一般状態に対する影響として、225 mg/kg 群で体重、摂餌量及び摂水量の低値、尿の変色（緑色）等の全身状態の悪化（瀕死の状態）による 1/20 例の切迫屠殺、一般状態の悪化による 3/20 例の流産、生存胎児を有する動物における絶対体重増加量の減少、盲腸及び大腸にガス貯留又は硬化内容物、肝臓の硬化並びに胆嚢の拡張・充満が認められた。胚・胎児に対する影響として、225 mg/kg 群で全胚吸収、着床後胚死亡率、骨格奇形（第 13 肋骨を伴う 1 つの仙骨前過剰椎骨）及び骨格変異（第 13 肋骨の非結合コンマ形、完全肋骨）の発現率の上昇が認められた。

以上より、母動物の一般毒性及び胚・胎児発生に対する無毒性量はいずれも 75 mg/kg と判断された。

5.5.8 ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する経口投与試験 (CTD 4.2.3.5.3.1)

妊娠 Wistar Hannover ラット（各群 24 例）に本薬 0（溶媒）、10、45 及び 180 mg/kg が妊娠 6 日から分娩後 22 日まで経口投与された。母動物に対する影響として、180 mg/kg 群で投与初日の体重減少、腹仔死亡の増加が認められた。F₁ 動物に対する影響として、180 mg/kg 群で出生 1 日から 21 日、出生 12 週から 16 週、妊娠 0 日から 3 日の体重増加量の低値及び平均膈開口期の遅延が認められたが、生殖能への影響は認められなかったことから、毒性学的意義は低いと考える、と申請者は説明している。本薬投与に関連した神経学的発達、生殖能、受胎能及びその他の身体発達の各パラメータへの影響、並びに精巣の病理組織学的所見は認められなかった。

以上より、母動物の一般毒性に対する無毒性量は 45 mg/kg、F₁ 出生児に対する無毒性量は 180 mg/kg と判断された。

5.5.9 幼若ラット 2 週間経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.5.4.1)

14 日齢の雄 Wistar Hannover ラット (各群 5 例) に本薬 0 (溶媒)、60 及び 180 mg/kg が 2 週間経口投与され、雄性生殖器の病理学的変化も含め、本薬投与に関連する所見は認められなかった。

以上より、無毒性量は 180 mg/kg と判断された。

5.6 局所刺激性試験 (CTD 4.2.3.6.4 及び 4.2.3.6.5)

局所刺激性試験が 2 試験実施された。

New Zealand White ウサギ (雄 24 例) に、溶媒 (注射用水) 及び本薬 5 mg/mL が、静脈内、皮下、筋肉内又は動脈内⁴⁰⁾ に単回投与された。各個体の右側に溶媒、左側に本薬が投与された。投与 24 時間後に、静脈内、筋肉内及び動脈内投与で水腫、紅斑等の軽度の局所刺激性を示す所見が認められたが、皮下投与では本薬の刺激性を示す所見は認められなかった。投与 96 時間後に、すべての投与経路において、投与部位の異常所見に回復性が認められた。

New Zealand White ウサギ (雄 24 例) に溶媒 (20% (w/v) シクロデキストリン水溶液) 及び本薬 2.5 又は 5.0 mg/mL が、静脈内、皮下、筋肉内又は動脈内⁴¹⁾ に単回投与された。各個体の右側に溶媒、左側に本薬が投与された。2.5 及び 5.0 mg/mL の本薬を静脈内、動脈内又は皮下に投与したところ、局所刺激性を示す所見は認められなかった。筋肉内投与では 2.5 及び 5.0 mg/mL とともに投与 24 時間後にリンパ球及び組織球浸潤を伴う筋細胞の限局性壊死が認められ、当該所見の重篤度は濃度依存的に悪化し、また 5.0 mg/mL では投与 24 時間後に筋間浮腫が認められた。96 時間後に、いずれの本薬濃度でも投与部位の異常所見に回復性が認められた。

点滴静注剤の臨床使用における局所刺激性のリスクについて、臨床使用時の本薬濃度は約 0.2% (w/v) であり、臨床試験において注射部位反応は軽度で、かつ発現も稀であったことから (7.R.3.3 参照)、局所刺激性のリスクは低いと判断した、と申請者は説明している。

5.7 その他の毒性試験

5.7.1 不純物の毒性評価

原薬に含まれる本薬の光学異性体について、一般毒性及び遺伝毒性が評価された。

規格値 (■%) 以上の光学異性体を含むバッチを用いたラット 13 週間反復経口投与毒性試験 (5.2.3 参照) において、当該試験の無毒性量 (60 mg/kg) に含有される光学異性体の含有量のヒト等価用量と本薬の臨床最大投与量に含有される光学異性体の含有量を比較したとき、安全域は 1.2 倍であった。また、光学異性体を規格値以上含むバッチを用いた本薬の遺伝毒性試験 (5.3 参照) より、光学異性体は遺伝毒性を有しないと判断された。

以上より、光学異性体が規格値上限まで含有された製剤において、光学異性体による安全性上の懸念は小さいと判断された。

⁴⁰⁾ 投与経路毎に 4 つのグループ [各 6 例、①静脈内投与 (ボーラス) 及び筋肉内投与、②動脈内投与 (ボーラス) 及び皮下投与、③静脈内投与 (15 分間持続)、④動脈内投与 (15 分間持続)] に分けられた。

⁴¹⁾ 本薬濃度及び投与経路毎に 4 つのグループ [各 6 例、①2.5 mg/mL を静脈内投与 (15 分間持続) 及び皮下投与、②2.5 mg/mL を筋肉内投与及び動脈内投与、③5.0 mg/mL を静脈内投与 (15 分間持続) 及び皮下投与、④5.0 mg/mL を筋肉内投与及び動脈内投与] に分けられた。

5.7.2 光毒性試験 (CTD 4.2.3.7.7.3)

本薬の 290 nm でのモル吸光係数は、「医薬品の光安全性評価ガイドラインについて」（平成 26 年 5 月 21 日付け薬食審査発 0521 第 1 号）における光毒性評価の閾値 ($1,000 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) を超えることから、光毒性試験が実施された。

雌 Long-Evans ラットに本薬 0 (溶媒)、100 又は 500 mg/kg が QD 3 日間経口投与された。最終投与から 4 時間後、ラットの皮膚及び眼に 10 J/cm^2 の紫外線が照射されたが、光毒性を示唆する皮膚反応、並びに眼科学的検査及び眼の病理組織学的検査において異常所見は認められなかった。

以上より、本薬が光毒性を有する可能性は低いと判断した、と申請者は説明している。

5.R 機構における審査の概略

提出された資料及び以下の検討により、本薬の臨床使用に際し、毒性学的観点からは特段の問題はないと考える。

5.R.1 静脈内投与経路における毒性評価について

機構は、静脈内投与での反復投与毒性試験がラット及びサル 28 日間投与のみであること、及び生殖発生毒性が経口投与のみで評価されていることについて、本薬を静脈内投与した場合の長期間の一般毒性及び生殖発生毒性の評価の充足性について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。

ラットの 26 週間及びサルの 39 週間までの反復経口投与毒性試験、経口投与で実施された生殖発生毒性試験では、HSCT 患者における本薬臨床推奨用量の静脈内投与時の曝露量を超える曝露条件で一般毒性又は生殖発生毒性が評価されていること、並びにラット及びサルの 28 日間静脈内及び 4 週間経口投与毒性試験成績から、経口投与及び静脈内投与で類似した全身毒性プロファイルが示されたことから、経口投与毒性試験の成績も踏まえて、静脈内投与時の安全性は説明可能と考える。

機構は申請者の説明を了承した。

5.R.2 胚・胎児への影響について

機構は、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生試験 (5.5.6 及び 5.5.7 参照) で認められた胎児骨格の奇形又は変異について、申請者に説明を求め、申請者は以下のように説明した。

ラット及びウサギで認められた胎児骨格の異常所見は、いずれも母動物毒性を示す用量で認められたものの、本薬が胎盤を通過し胎児に分布することから (4.2.3 参照)、本薬投与の直接作用に起因する可能性を否定できない。ラットで胚・胎児毒性が認められた曝露量 ($1,095 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) は、HSCT 患者における本薬臨床推奨用量の静脈内及び経口投与時の曝露量 ($\text{AUC}_{0-24} : 100$ 及び $60.8 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)³⁷⁾ のそれぞれ 11 倍及び 18 倍であった。

機構は、本薬投与によりラット及びウサギで胎児骨格の異常所見等が認められていることを踏まえ、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への本薬の投与については、臨床の項において議論する (7.R.3.4 参照)。

5.R.3 精巣への影響について

機構は、ラットを用いた毒性試験で認められた精巣毒性について、申請者に説明を求め、申請者は以下のように説明した。

ラットで認められた精巣毒性の機序については不明であるが、軽微な影響を受けた精細管の基底膜近傍の明確な大型の円形空胞、並びに精細管の精上皮の先端部位における成熟精子及び精子残渣の滞留の形態学的特徴を踏まえると、セルトリ細胞原発性の所見（Toxicol Pathol 2001; 29: 64-76）と類似していると考ええる。また、マウス及びサルでは、精巣毒性は認められなかったことから、精巣毒性はラットに特異的な変化であると考ええる。

HSCT 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（001 試験）において、本薬又はプラセボを 14 週間投与した男性被験者（本薬群 194 例、プラセボ群 103 例）における本薬の精巣機能への影響について検討するため、ベースライン時、治験薬投与終了時（14 週目）及び移植後 24 週目に、血清インヒビン B、黄体ホルモン、卵胞刺激ホルモン及びテストステロン値を測定した⁴²⁾。その結果、これらの値のベースライン時からの変動は、本薬群とプラセボ群で同様の傾向であった。また、同試験における男性生殖器に関連する有害事象⁴³⁾は、本薬群とプラセボ群で同様であり、重篤な事象は認められなかった。

以上より、ヒトにおいて本薬による精巣毒性が発現する可能性は低いと考える。ただし、ラットで認められた精巣毒性については、添付文書において情報提供する予定である。

機構は、以下のように考える。

ラットで認められた本薬の精巣毒性は、詳細な発生機序は不明であるが、マウス及びカニクイザルで同様の所見は観察されていないことを確認した。また、ヒトの精子形成サイクルを上回る、14 週間本薬を投与した国際共同第Ⅲ相試験（001 試験）において、本薬投与による精巣毒性を示唆する事象は認められなかったことを確認した。これらのことから、申請用法・用量において、精巣毒性がヒトでの安全性上の懸念となる可能性は低いとする申請者の説明は受入れ可能と考える。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

経口剤の臨床開発では、本薬を含有する 4 種類の製剤 [PMF1 製剤（フィルムコーティング錠）、PMF2 製剤（PMF1 製剤の ██████████、及び添加剤である ██████████ の規格を変更したフィルムコーティング錠）、PMF3 製剤（PMF2 製剤の ██████████、██████████ の規格及び ██████████ の ██████████ を変更したフィルムコーティング錠）、FMI 製剤（PMF3 製剤に ██████████ を添加したフィルムコーティング錠）] が主に用いられた⁴⁴⁾。PMF1 製剤、PMF2 製剤、PMF3 製剤及び FMI 製剤は、██████████、██████████

⁴²⁾ 001 試験の対象は HSCT 患者であり、男性生殖機能に影響する可能性がある免疫抑制剤等が使用され、全身状態が良好ではない患者であることも考慮し、患者への負担を考慮し、精液検査は実施せず、精巣機能の代替マーカーとして血清インヒビン B、黄体ホルモン、卵胞刺激ホルモン及びテストステロン値を測定したと申請者は説明している。なお、これらのマーカーは、米国食品医薬品局が公表している開発中薬剤の精巣毒性及び評価に関するガイダンス案（Testicular Toxicity Evaluation During Drug Development Guidance for Industry DRAFT GUIDANCE; July 2015）に、精巣毒性により影響を受けるマーカーとして記載されている。

⁴³⁾ MedDRA/J ver.19 の器官別大分類「生殖系および乳房障害」に該当する事象と定義された。男性被験者において治験薬投与期間中に認められた有害事象は亀頭包皮炎、勃起不全、性器紅斑、性器潰瘍形成、陰茎灼熱感、陰茎痛、陰囊紅斑、陰囊刺激症状、陰囊痛、精巣痛であり、各事象の発現割合は、本薬群及びプラセボ群いずれも 0～0.5%であり、同程度であった。

⁴⁴⁾ 各製剤を用いた臨床試験は、以下のとおり。

PMF1 製剤：第 I 相試験（P014 試験、P015 試験、P016 試験、P017 試験、P018 試験、P022 試験、P025 試験、P026 試験及び P027 試験）及び第 II 相試験（P020 試験）。PMF2 製剤：第 I 相試験（P006 試験）。PMF3 製剤：第 I 相試験（P023 試験、P029 試験、P028

のグレード又はが異なるものの、の及びは類似していることから、溶出試験により製剤の類似性が評価された。PMF1 製剤と PMF3 製剤の溶出試験⁴⁵⁾ 並びに PMF3 製剤と FMI 製剤の溶出試験⁴⁶⁾ の結果、それぞれ製剤間の溶出挙動の同等性が確認された。国際共同第Ⅲ相試験（001 試験）では PMF3 製剤及び FMI 製剤が用いられ、国内市販用製剤は、錠剤表面の刻印以外は FMI 製剤と同一である。

注射剤の臨床開発では、HP-β-CD を溶解補助剤として含有する水性注射剤が主に用いられた⁴⁷⁾。当該製剤は、容器及び施栓系以外は国内市販用製剤と同一である。

本項では、主要な生物薬剤学試験（絶対的 BA 試験、相対的 BA 試験及び食事の影響に関する試験）の成績について記載する。ヒト血漿中及び尿中の本薬の濃度測定には、液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法〔定量下限 血漿中 0.10～10.0 ng/mL、尿中 1.00～10 ng/mL〕が用いられた。なお、特に記載がない限り、PK パラメータは幾何平均として示す。

6.1.1 絶対的バイオアベイラビリティ試験（参考 CTD 5.3.1.1.2：017 試験＜20 年 月～20 年 月＞）

外国人健康女性被験者（PK 評価例数：12 例）を対象に、本薬 30 mg（PMF1 製剤）を単回経口投与又は、本薬 30 mg を 30 分かけて単回静脈内投与したときの本薬の PK が 2 処置 2 期クロスオーバー試験にて検討された。AUC_{last} の最小二乗幾何平均の比に基づく絶対的バイオアベイラビリティ〔90%信頼区間〕は 75.8〔68.4, 84.0〕%であった。

6.1.2 相対的バイオアベイラビリティ試験（参考 CTD 5.3.1.2.2：028 試験＜20 年 月～同年 月＞）

外国人健康女性被験者（PK 評価例数：14 例）を対象に、本薬の 480 mg 錠 1 錠及び 240 mg 錠 2 錠（いずれも PMF3 製剤）を空腹時に単回経口投与したときの本薬の PK が 2 処置 2 期クロスオーバー試験にて検討され、結果は表 16 のとおりであった。本薬 240 mg 錠 2 錠投与時に対する本薬 480 mg 錠 1 錠投与時の C_{max} 及び AUC_{last} の最小二乗幾何平均の比〔90%信頼区間〕は、それぞれ 1.07〔0.95, 1.21〕及び 1.10〔1.02, 1.18〕であった。

表 16 480 mg 錠 1 錠及び 240 mg 錠 2 錠を単回投与時の PK パラメータ

	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC _{last} (µg·h/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)
480 mg 錠 (1 錠)	14	11.9 (35.6)	83.6 (33.8)	3.00 [2.00, 4.00]	11.0 (42.6)
240 mg 錠 (2 錠)	14	11.1 (45.4)	76.1 (32.6)	3.00 [2.00, 5.00]	11.7 (41.8)

幾何平均 (CV%)

a) 中央値 [範囲]

試験、P032 試験、P033 試験、P034 試験及び P035 試験）及び第Ⅲ相試験（P001 試験）。FMI 製剤：第Ⅰ相試験（P003 試験及び P036 試験）及び第Ⅲ相試験（P001 試験）。

⁴⁵⁾ 試験液 (pH 1.2、6.8 及び水) を用いたパドル法 (50 回転/分、pH については 100 回転/分の条件でも実施) で検討された。

⁴⁶⁾ 規格に設定した溶出試験法〔37±0.5℃、パドル法、回転/分、mmol/L 緩衝液 % (w/v) 添加〕、pH で検討された。

⁴⁷⁾ 非臨床試験及び開発初期の臨床試験（017 試験及び 018 試験）においては、を溶解補助剤として含有する製剤が用いられたが、当該製剤を投与された被験者において、軽度から中等度の注射部位刺激感及び血栓性静脈炎が認められたことから、以降の臨床試験では HP-β-CD を溶解補助剤として含有する製剤が用いられた。

6.1.3 食事の影響に関する試験 (CTD 5.3.1.1.3 : 029 試験<20 年 月>)

外国人健康女性被験者 (PK 評価例数 : 14 例) を対象に、本薬 480 mg 錠 (PMF3 製剤) 1 錠を空腹時又は高脂肪食 (約 920 kcal、脂肪 58.4 g) 摂取開始後 30 分に単回経口投与したときの本薬の PK が 2 処置 2 期クロスオーバー試験にて検討され、結果は表 17 のとおりであった。本薬の空腹時投与に対する食後投与の本薬の曝露量の最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間] は、 $C_{\max}$ 1.30 [1.04, 1.62]、 AUC_{last} 1.00 [0.84, 1.18] であった。

申請者は、空腹時投与と食後投与の本薬の AUC_{last} は同程度であり、臨床的に意味のある影響はないと説明している。

また、申請者は、国内市販予定製剤 (FMI 製剤 240 mg 錠) と PMF3 製剤 240 mg 錠の違いは の有無のみであり、両製剤間での溶出挙動の同等性が確認されていること及び PMF3 製剤の 480 mg 錠と 240 mg 錠の PK は同様であったこと (6.1.2 参照) から、029 試験のデータを用いて国内市販予定製剤の食事の影響は評価可能と説明している。

表 17 空腹時投与又は食後投与における本薬の PK パラメータ

食事条件	例数	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	AUC_{last} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$t_{\max}$ (h) ^{a)}	空腹時投与に対する食後投与の 最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間]	
					$C_{\max}$	AUC_{last}
空腹時	14	11.8 (62.6)	85.9 (44.3)	2.76 [2.00, 5.00]	1.30 [1.04, 1.62]	1.00 [0.84, 1.18]
食後	13	15.0 (20.9)	84.1 (19.2)	2.50 [1.50, 5.00]		

幾何平均 (CV%)

a) 中央値 [範囲]

6.2 臨床薬理試験

本申請に際し、健康被験者、HSCT 患者、肝機能又は腎機能障害を有する被験者を対象とした試験、及び薬物動態学的相互作用試験の成績、PBPK モデル解析結果並びに PPK 解析結果が提出された。ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験は非臨床薬物動態の項に記載した (4.2~4.5 参照)。なお、特に記載のない限り、PK パラメータは幾何平均として示している。

6.2.1 健康被験者における検討

6.2.1.1 第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1.1 : 027 試験<20 年 月~同年 月>)

日本人健康女性被験者 (PK 評価例数 : 各用量各 6 例) を対象に、本薬 240~720 mg を単回経口投与、又は本薬 240~960 mg を 60 分かけて単回静脈内投与したときの血漿中の本薬の PK が検討された⁴⁸⁾。結果は表 18 のとおりであった。なお、いずれの投与経路及び用量においても、認められた有害事象はいずれも軽度であり、有害事象による死亡、中止例、重篤な有害事象は認められなかった。

⁴⁸⁾ 本試験は、プラセボ対照用量漸増単回投与試験であり、パート 1 では本薬を単回経口投与したとき、パート 2 では本薬を単回静脈内投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態が評価された。

表 18 本薬単回経口又は静脈内投与時の PK パラメータ

投与経路	投与量 (mg)	例数	C _{max} (µg/mL) ^{a)}	AUC _{inf} (µg·h/mL)	t _{max} (h) ^{b)}	t _{1/2} (h)	CL/F 又は CL (L/h)	V _z /F 又は V _z (L)
経口	240	6	10.8 (26.6)	61.8 (43.1)	2.25 [1.00, 3.00]	9.96 (23.5)	3.88 (43.1)	55.8 (63.8)
	480	6	19.6 (30.0)	180 (35.1)	3.00 [3.00, 5.00]	9.66 (37.2)	2.67 (35.1)	37.3 (72.8)
	720	6	30.6 (30.8)	303 (52.9)	4.00 [2.50, 8.00]	13.3 (49.9)	2.38 (52.9)	45.8 (103.1)
静脈内	240	6	18.7 (16.2)	60.8 (20.2)	—	11.8 (64.0)	3.95 (20.2)	67.2 (75.6)
	480	6	41.0 (21.3)	176 (31.9)	—	10.8 (33.7)	2.73 (31.9)	42.5 (62.8)
	960	6	80.3 (15.6)	500 (31.6)	—	12.4 (49.3)	1.92 (31.6)	34.2 (61.5)

幾何平均 (CV%) — : 非該当

CL/F : 見かけのクリアランス、V_z : 終末相の分布容積、V_z/F : 終末相の見かけの分布容積

a) 静脈内投与では、投与終了時の濃度、b) 中央値 [範囲]

6.2.1.2 第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1.2 : 032 試験 < 20 年 月 ~ 同年 月 >)

日本人健康女性被験者 (PK 評価例数 : 14 例) を対象に本薬経口投与時の PK が検討された。本試験は二期で構成され、第 1 期では本薬 480 mg を QD 7 日間反復経口投与、第 2 期では本薬 240 mg を QD 8 日間反復経口投与後、8 日目にシクロスポリンを単回併用投与時の本薬の PK がそれぞれ検討された。結果は表 19 のとおりであった。本薬 480 mg QD 7 日間反復投与後の AUC₀₋₂₄ 及び C_{max} に基づく累積係数 (7 日目 / 1 日目) は、それぞれ 0.97 及び 0.94 であった。また、本薬 240 mg を QD 8 日間反復投与における本薬の AUC₀₋₂₄ 及び C_{max} の単回投与時に対するシクロスポリン併用投与時の幾何平均の比は、それぞれ 2.11 及び 1.48 であった。なお、いずれの投与経路及び用量においても、認められた有害事象はいずれも軽度又は中等度であり、有害事象による死亡、中止例、重篤な有害事象は認められなかった。

表 19 本薬反復経口投与時の PK パラメータ

用法・用量	例数	測定日	C _{max} (µg/mL)	AUC ₀₋₂₄ (µg·h/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)
本薬 480 mg QD	12	1 日目	22.0 (40.0)	141 (43.9)	2.50 [2.00, 3.00]	4.91 (16.9)
	12	7 日目	20.8 (48.7)	137 (55.0)	2.25 [2.00, 5.00]	10.5 (60.2)
本薬 240 mg QD (8 日目のみシクロスポリン 200 mg を併用投与)	13	1 日目	8.51 (26.9)	40.0 (31.0)	2.00 [1.00, 5.00]	5.10 (12.1)
	12	7 日目	9.68 (30.4)	49.9 (32.9)	2.00 [1.00, 3.00]	5.74 (20.3)
	12	8 日目	14.3 (20.3)	105 (26.8)	2.02 [1.03, 3.00]	4.81 (16.3)

幾何平均 (CV%)

a) 中央値 [範囲]

6.2.1.3 第 I 相試験 (参考 CTD 5.3.3.1.13 : 005 試験 < 20 年 月 ~ 20 年 月 >)

外国人健康女性被験者 (PK 評価例数 : Part A 30 例、Part B 8 例) を対象に本薬単回又は反復静脈内投与時の PK が検討された。本試験は 2 つの Part から構成され、Part A では、本薬 120 ~ 960 mg を 30 分 (120 及び 240 mg) 又は 60 分 (480、720 及び 960 mg) かけて単回静脈内投与、Part B では、本薬 240 mg を 30 分かけて単回又は QD 7 日間反復投与後の本薬の PK がそれぞれ検討された。結果は表 20 のとおりであった。反復投与では、投与 5 日後に定常状態に到達し、投与 7 日目の本薬の C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ の累積係数 (反復投与 7 日目 / 単回投与時) は、1.03 及び 1.18 であった。

表 20 本薬単回又は反復静脈内投与時の PK パラメータ

Part	投与方法	投与量 (mg)	例数	C _{max} (µg/mL) ^{a)}	AUC (µg·h/mL) ^{b)}	t _{1/2} (h)	CL (L/h)	V _d (L)
A	単回	120	6	7.33 (19.7)	13.2 (29.3)	11.6 (34.7)	9.10 (29.3)	152 (33.2)
		240	6	15.4 (21.7)	31.3 (31.1)	10.7 (16.3)	7.66 (31.1)	118 (37.6)
		480	6	27.0 (15.8)	104 (20.9)	12.6 (30.2)	4.62 (20.9)	83.8 (30.5)
		720	6	39.0 (7.90)	166 (13.5)	11.0 (35.6)	4.33 (13.5)	68.7 (44.4)
		960	6	56.8 (13.2)	244 (25.4)	12.3 (34.3)	3.94 (25.4)	70.1 (58.0)
B	単回	240	8	14.7 (8.24)	27.1 (17.3)	15.7 (39.1)	8.09 (19.7)	184 (34.8)
	反復 (7 日間)	240 QD	5	15.8 (13.0)	33.1 (19.2)	22.4 (84.9)	7.25 (19.2)	55.9 (45.6)

幾何平均 (CV%)

a) 静脈内投与終了時の濃度、b) 単回 : AUC_{inf}、反復 : AUC₀₋₂₄

6.2.1.4 第 I 相試験（参考 CTD 5.3.3.1.12 : 026 試験<20 年 月~20 年 月>）

外国人健康女性被験者（PK 評価例数：経口投与 18 例、静脈内投与 9 例）を対象に、本薬 720 mg を BID 14 日間反復経口投与、又は本薬 480 mg を 60 分かけて QD 7 日間反復静脈内投与し、本薬の PK が検討された。結果は表 21 のとおりであり、本薬 720 mg を BID 14 日間反復経口投与時、投与 9 日目までに定常状態に到達し、投与 14 日目の本薬の AUC₀₋₁₂、C_{max} 及び C₁₂ の累積係数（14 日目／1 日目）は、それぞれ 1.50、1.44 及び 1.08 であった。本薬 480 mg を QD 7 日間反復静脈内投与時、投与 4 日目までに定常状態に到達し、投与 7 日目の本薬の AUC₀₋₂₄、C_{max} 及び C₂₄ の累積係数（7 日目／1 日目）は、それぞれ 1.22、1.06 及び 2.46 であった。

表 21 本薬反復経口投与又は静脈内投与時の PK パラメータ

投与方法		例数	測定日	C _{max} (µg/mL) ^{a)}	AUC (µg·h/mL) ^{b)}	C ₁₂ 又は C ₂₄ (µg/mL) ^{c)}	t _{max} (h) ^{d)}
経口	720 mg BID	18	1 日目	18.6 (30.1)	111 (36.8)	3.57 (82.0)	3.00 [2.02, 5.03]
		17	14 日目	26.7 (32.1)	164 (44.8)	3.80 (102)	3.00 [2.00, 5.02]
静脈内	480 mg QD	9	1 日目	26.8 (12.6)	101 (28.8)	0.44 (67.4)	—
		9	7 日目	28.4 (14.4)	123 (30.9)	1.08 (56.2)	—

幾何平均 (CV%)

a) 静脈内投与では投与終了時の濃度、b) 経口：AUC₀₋₁₂、静脈内：AUC₀₋₂₄、c) 経口：C₁₂、静脈内：C₂₄、d) 中央値 [範囲]

6.2.1.5 マスバランス試験（参考 CTD 5.3.3.1.7 : 021 試験 Part 3<20 年 月~同年 月>）

外国人健康男性被験者（PK 評価例数：8 例）を対象に、本薬の非標識体 80 mg を BID 4 日間反復経口投与、5 日目に ¹⁴C 標識体を含む本薬 80 mg を単回経口投与時のマスバランスが検討された。投与後 336 時間までの、投与放射能に対する尿中及び糞中の累積総放射能排泄率（平均値）は、それぞれ 1.43 及び 93.3% であった。投与後 0~24 時間までに血漿中総放射能の 84.1% が得られ、大部分が未変化体（総放射能の 96.6%）であった。投与後 24~96 時間までの糞中総放射能の 97.3% が得られ、未変化体（総放射能の 70.5%）、代謝物 M7（アシルグルクロン酸抱合体、総放射能の 6.0%）及び構造未同定の代謝物（16.8%）が検出された。

6.2.2 内因性要因の検討

6.2.2.1 肝機能障害被験者を対象とした試験（参考 CTD 5.3.3.3.1 : 015 試験<20 年 月~20 年 月>）

肝機能障害を有する外国人女性被験者 16 例 [中等度（Child-Pugh 分類：B）及び重度（同：C）各 8 例] 及び正常肝機能女性被験者 16 例（中等度又は重度肝機能障害を有する被験者とそれぞれ年齢、BMI 及び人種を一致させた被験者各 8 例）を対象に、本薬（中等度：60 mg、重度：30 mg）を QD 8 日間反復経口投与時の本薬の PK が検討された。結果は表 22 のとおりであった。

015 試験の結果、並びに国際共同第Ⅲ相試験（001 試験）のデータを用いた曝露一応答解析（6.2.5.3 参照）及び第 I 相試験を含む臨床試験成績より設定された本薬の曝露量（AUC）の変動許容範囲

(0.5～3.0)⁴⁹⁾等を踏まえ、重度肝機能障害を有する患者に対しては添付文書において慎重投与として設定することを予定している、と申請者は説明している。

表 22 肝機能障害被験者及び肝機能正常被験者に本薬を反復経口投与時の PK パラメータ

肝機能障害の程度	投与量 (mg)	例数	本薬	C _{max} (μg/mL)	AUC ₀₋₂₄ (μg・h/mL)	t _{1/2} (h)	最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間] (肝機能障害/肝機能正常)	
							C _{max}	AUC ₀₋₂₄
正常	60	8	総濃度	1.17 (74.2)	6.41 (54.6)	13.9 (38.9)	—	—
			非結合同型	0.011 (79.3)	0.060 (57.5)	—	—	—
中等度	60	8	総濃度	1.61 (33.0)	10.2 (63.0)	12.89 (25.9)	1.37 [0.87, 2.12]	1.59 [0.98, 2.57]
			非結合同型	0.017 (48.4)	0.11 (85.1)	—	1.56 [0.93, 2.63]	1.81 [1.03, 3.20]
正常	30	8	総濃度	0.50 (22.4)	2.68 (21.6)	12.84 (44.5)	—	—
			非結合同型	0.005 (32.8)	0.026 (25.0)	—	—	—
重度	30	8	総濃度	1.17 (24.7)	10.3 (37.5)	18.66 (33.3)	2.34 [1.91, 2.88]	3.82 [2.94, 4.97]
			非結合同型	0.016 (47.2)	0.14 (49.2)	—	3.29 [2.33, 4.63]	5.36 [3.86, 7.44]

幾何平均 (CV%) — : 非該当

6.2.2.2 腎機能障害被験者を対象とした試験 (参考 CTD 5.3.3.3.2 : 006 試験<20 年 月～20 年 月>)

腎機能障害を有する外国人被験者 16 例 [中等度 (eGFR : 30～59 mL/min/1.73 m²) 及び重度 (同 : 30 mL/min/1.73 m² 未満の透析未施行) 各 8 例] 及び正常腎機能被験者 (同 90 mL/min/1.73 m² 以上で、中等度又は重度腎機能障害を有する被験者とそれぞれ性別、年齢及び BMI を一致させた被験者) 8 例を対象に、本薬 120 mg を QD 8 日間反復経口投与したときの本薬の PK が検討された。結果は表 23 のとおりであった。

006 試験の結果、並びに国際共同第Ⅲ相試験 (001 試験) データを用いた曝露－応答解析 (6.2.5.3 参照) 及び第Ⅰ相試験を含む臨床試験成績より設定された本薬の曝露量 (AUC) の変動許容範囲 (0.5～3.0)⁴⁹⁾等を踏まえると、腎機能障害を有する患者での用量調節は不要である、と申請者は説明している。

表 23 腎機能障害被験者及び腎機能正常被験者に本薬を反復経口投与時の PK パラメータ

腎機能障害の程度	投与量 (mg)	例数	本薬	C _{max} (μg/mL)	AUC ₀₋₂₄ (μg・h/mL)	t _{1/2} (h)	最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間] (腎機能障害／腎機能正常)	
							C _{max}	AUC ₀₋₂₄
正常	120	8	総濃度	2.42 (45.2)	11.0 (28.4)	14.4 (57.7)	—	—
非結合同型			0.023 (44.8)	0.10 (34.1)	—	—	—	
中等度		8	総濃度	3.04 (42.7)	21.2 (40.1)	22.8 (55.5)	1.25 [0.87, 1.82]	1.92 [1.43, 2.58]
			非結合同型	0.032 (39.4)	0.22 (36.8)	—	1.41 [0.98, 2.01]	2.15 [1.59, 2.91]
重度		8	総濃度	2.57 (37.1)	15.7 (97.0)	19.7 (52.4)	1.06 [0.75, 1.51]	1.42 [0.83, 2.43]
			非結合同型	0.030 (35.5)	0.19 (96.9)	—	1.35 [0.96, 1.90]	1.81 [1.04, 3.12]

幾何平均 (CV%) — : 未算出又は非該当

⁴⁹⁾ 申請者は、曝露量 (AUC) の変動許容範囲 (下限値 0.5、上限値 3.0) の設定について、以下のように説明している。

低用量で検討した海外第Ⅱ相試験のデータを用いた曝露－応答解析の結果、及び臨床試験において本薬の C_{max} と関連する安全性所見が認められなかったことを踏まえ、臨床的に重要な変化を判断する指標として、毒性と最も関連しうる PK パラメータである AUC を選択した。国際共同第Ⅲ相試験 (001 試験) のデータを用いた曝露－応答解析の結果、得られた本薬の曝露量 (AUC) の範囲で、AUC と有効性及び安全性に関連が認められなかったが (6.2.5.3 参照)、以下の検討に基づき、本薬の有効性及び安全性に臨床的に意味がない本薬の曝露量 (AUC) の相対的な範囲として変動許容範囲を設定した。

下限値 : 001 試験を含む PPK 解析の結果、HSCT 患者に本薬投与時の最低曝露量となる本薬 480 mg を経口投与したときの曝露量 (AUC) の推定値の 90%信頼区間の下限値 (16.9 μg・h/mL) が、中央値 (34.4 μg・h/mL) の 0.5 倍であったこと (6.2.5.2 参照)。

上限値 : 第Ⅰ相試験において、安全性が許容可能であることが確認された曝露量 (経口投与時は AUC₀₋₂₄ 328 μg・h/mL [本薬 720 mg BID 経口投与時の AUC₀₋₁₂ を 2 倍して算出 (026 試験、6.2.1.4 参照)] 及び静脈内投与時は AUC₀₋₂₄ 282 μg・h/mL (004 試験、6.2.4 参照)) は、HSCT 患者に対する本薬投与時の AUC (推定値) 100 μg・h/mL (6.2.5.2 参照) の約 3 倍であったこと。

6.2.3 薬物動態学的相互作用の検討⁵⁰⁾

本薬と併用薬との薬物動態学的相互作用を検討することを目的として、12 試験が実施された。本薬又は併用薬の PK パラメータの非併用時に対する併用時の最小二乗幾何平均の比は、表 24 及び表 25 のとおりであった。

表 24 本薬の PK パラメータに及ぼす併用薬の影響

併用薬	用法・用量		例数	最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間] (併用/非併用)	
	併用薬	本薬		AUC ^{a)}	C _{max}
シクロスポリン	200 mg PO 単回	240 mg PO QD	12	2.11 [1.97, 2.26]	1.48 [1.33, 1.65]
タクロリムス	5 mg PO 単回	80 mg PO BID	14	1.02 [0.97, 1.07]	0.92 [0.84, 1.00]
ミコフェノール酸モフェチル	1 g PO 単回	480 mg PO QD	14	1.18 [1.04, 1.32]	1.11 [0.92, 1.34]

PO：経口投与

a) AUC：本薬 QD 投与の場合は AUC₀₋₂₄ の比、本薬 BID 投与の場合は AUC₀₋₁₂ の比

表 25 併用薬の PK パラメータに及ぼす本薬の影響

薬剤	用法・用量		例数	最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間] (併用/非併用)	
	併用薬	本薬		AUC _{inf}	C _{max}
ミダゾラム	1 mg IV 単回	240 mg PO QD	16	1.47 [1.37, 1.58]	1.05 [0.94, 1.17]
	2 mg PO 単回	240 mg PO QD	16	2.25 [2.04, 2.48] ^{b)}	1.72 [1.55, 1.92]
シクロスポリン	50 mg PO 単回	240 mg PO QD	14	1.66 [1.51, 1.82]	1.08 [0.97, 1.19]
タクロリムス	5 mg PO 単回	480 mg PO QD	14 ^{a)}	2.42 [2.04, 2.88]	1.57 [1.32, 1.86]
シロリムス	2 mg PO 単回	480 mg PO QD	14 ^{a)}	3.40 [3.01, 3.85]	2.76 [2.48, 3.06]
ミコフェノール酸モフェチル	1 g PO 単回	480 mg PO QD	14	1.08 [0.97, 1.20]	0.96 [0.82, 1.12]
ジゴキシシン	0.5 mg PO 単回	240 mg PO BID	22	0.88 [0.80, 0.96] ^{b)}	0.75 [0.63, 0.89]
アトルバスタチン	20 mg PO 単回	480 mg PO QD	14 ^{a)}	3.29 [2.84, 3.82]	2.17 [1.76, 2.67]
アシクロビル	400 mg PO 単回	480 mg PO QD	16 ^{a)}	1.02 [0.87, 1.20]	0.82 [0.71, 0.93]
ポリコナゾール	200 mg PO BID	480 mg PO QD	14 ^{c)}	0.56 [0.51, 0.62] ^{d)}	0.61 [0.53, 0.71]
ボサコナゾール ^{e)}	300 mg PO 単回	480 mg PO QD	16 ^{a)}	0.98 [0.82, 1.17]	1.11 [0.95, 1.29]
エチニルエストラジオール ^{f)}	0.03 mg/0.15 mg PO 単回	480 mg PO QD	22	1.42 [1.32, 1.52]	0.89 [0.83, 0.96]
レボノルゲストレル ^{f)}				1.36 [1.30, 1.43]	0.95 [0.86, 1.04]

PO：経口投与、IV：静脈内投与

a) 併用投与：13 例、b) AUC_{last} の比、c) 併用投与：12 例、d) AUC₀₋₁₂ の比、e) 本邦未承認、f) エチニルエストラジオールとレボノルゲストレルの配合剤として投与

6.2.4 QT/QTc 試験 (CTD 5.3.4.1.1：004 試験<20 年 月～20 年 月>)

外国人健康女性被験者 38 例を対象に、モキシフロキサシン (400 mg 単回経口投与) を陽性対照として、プラセボ又は本薬 480 若しくは 960 mg を 60 分かけて単回静脈内投与したときの QTc 間隔に対する影響を検討することを目的として、4 処置 4 期クロスオーバー試験が実施された。モキシフロキサシン投与後の QTcP 間隔⁵¹⁾ のベースラインからの平均変化量のプラセボとの差 [90%信頼区間] の最大値は 12.2 [10.7, 13.8] ms (投与後 4 時間) であった。本薬 480 又は 960 mg 投与後の QTcP 間隔のベースラインからの平均変化量のプラセボとの差 [90%信頼区間] の最大値は、それぞれ 2.72 [1.05, 4.38] 及

⁵⁰⁾ 参考 CTD 5.3.3.4.3：003 試験<20 年 月～同年 月>、参考 CTD 5.3.3.4.4：013 試験<20 年 月～同年 月>、参考 CTD 5.3.3.4.1：016 試験<20 年 月～同年 月>、参考 CTD 5.3.3.1.11：018 試験 パート C<20 年 月～20 年 月>、参考 CTD 5.3.3.4.6：022 試験<20 年 月～20 年 月>、参考 CTD 5.3.3.4.10：023 試験<20 年 月～同年 月>、参考 CTD 5.3.3.4.8：025 試験<20 年 月～同年 月>、CTD 5.3.3.1.2：032 試験<20 年 月～同年 月>、参考 CTD 5.3.3.4.9：033 試験<20 年 月～同年 月>、参考 CTD 5.3.3.4.7：034 試験<20 年 月～20 年 月>、参考 CTD 5.3.3.4.11：035 試験<20 年 月～20 年 月>、参考 CTD 5.3.3.4.5：036 試験<20 年 月～同年 月>。

⁵¹⁾ QTc の補正法について、プラセボ投与時及び投与前のデータを用いて、ホルター心電図で測定した RR 間隔に対する Fridericia 法により心拍数で補正した QT 間隔 (QTcF 間隔) 又は Bazett 法により心拍数で補正した QT 間隔 (QTcB 間隔) の線形回帰モデルにより Fridericia 補正法及び Bazett 補正法の適切性が検討された結果、回帰直線の傾きの推定値の 95%信頼区間にはいずれも 0 が含まれず、いずれの補正法も適さないと考えられ、本試験では、投与群毎に QT 間隔の対数変換値に対して対数変換した RR 間隔を共変量とした線形回帰モデルを用い、そこから推定された回帰係数を補正係数として補正した QTc 間隔が解析に用いられた (QTcP)。

び 4.93 [2.81, 7.05] ms (投与後 1 時間) であり、90%信頼区間の上限値が 10 ms を下回ったことから、本薬 960 mg (静脈内投与) までの用量範囲内で、QTc 間隔の延長作用はないと申請者は説明している。なお、本薬 960 mg を単回静脈内投与時の C_{max} 及び AUC_{0-24} はそれぞれ 67.3 $\mu\text{g/mL}$ 及び 282 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。

6.2.5 PPK 解析及び曝露－応答解析

6.2.5.1 健康被験者の PK データを用いた PPK 解析 (参考 CTD 5.3.3.5.2)

第 I 相試験 12 試験⁵²⁾ から得られた健康被験者の本薬の PK データ (280 例、9,008 測定点) を用いて、PPK 解析 (NONMEM version 7.3) が実施された。最終モデルは、CL 及びコンパートメント間の CL に対する非線形性及び CL の自己誘導を有する一次消失を伴う 4-コンパートメントモデルで記述された。また経口吸収は、トランジットコンパートメントを有する吸収過程モデルを用いて記述された。共変量の検討の結果、最大 CL に対して体重、 V_d に対して体重及びアジア人がそれぞれ共変量として選択された⁵³⁾。本薬 240 mg 及び 480 mg を QD 反復投与時の定常状態における CL は、ベースラインよりもそれぞれ 20.1 及び 17.1%増加すると推定された。健康被験者に本薬を経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティ [95%信頼区間] は 93.8 [90.6, 97.4] %と推定された。

なお、体重の影響について、白人において、平均体重 67.1 kg の集団よりも 80~100 kg の集団で AUC が 18.7%低値であることが推定されたが、曝露量の変化はわずかであり、体重別の用量調節は不要である、と申請者は説明している。

6.2.5.2 健康被験者及び患者の PK データを用いた PPK 解析 (参考 CTD 5.3.3.5.3)

第 I 相試験 3 試験 (022 試験、026 試験及び 032 試験)、海外第 II 相試験 (020 試験) 及び国際共同第 III 相試験 (001 試験) から得られた健康被験者又は HSCT 患者の本薬の PK データ (399 例、2,888 測定点) を用いて、PPK 解析 (NONMEM version 7.3) が実施された。最終モデルは、線形の消失及び吸収遅延を伴う 2-コンパートメントモデルで記述された⁵⁴⁾。シクロスポリンの使用の有無が共変量として含まれたが、さらなる共変量探索において残差変動が大きくなるため、健康被験者での PPK 解析 (6.2.5.1 参照) で選択された共変量以外に追加されなかった。HSCT 患者に対して、本薬 480 mg 又はシクロスポリンとの併用で本薬 240 mg を経口投与又は静脈内投与時の、最終モデルを用いたシミュレーションにより推定された定常状態における本薬の AUC_{0-24} は表 26 のとおりであった。HSCT 患者に対して、本薬 480 mg を経口投与又は本薬 240 mg とシクロスポリンを併用投与したときの絶対的バイオアベイラビリティはそれぞれ約 35%及び約 85%、定常状態の CL はそれぞれ 4.84 L/h 及び 3.38 L/h と推定された。

表 26 定常状態における本薬の PK パラメータ (最終モデルを用いたシミュレーションによる推定値)

用法・用量	AUC_{0-24} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	
	経口投与	静脈内投与
本薬 480 mg QD	34.4 [16.9, 73.7]	100 [65.3, 148]
本薬 240 mg QD (シクロスポリン併用)	60.8 [28.7, 122]	70.3 [46.2, 106]

中央値 [90%予測区間]

⁵²⁾ 005 試験、009 試験、014 試験、017 試験、018 試験、021 試験、022 試験、026 試験、027 試験、028 試験、029 試験及び 032 試験

⁵³⁾ CL に関して、体重、年齢、性別、民族 (白人及びその他/黒人/アジア人)、rs4149056 (OATP1B1/1B3)、rs2306283 (OATP1B1/1B3)、UGT1A1*6、 V_d に関して、体重、アジア人、年齢、性別、rs4149056 (OATP1B1/1B3)、rs2306283 (OATP1B1/1B3)、UGT1A1*6 が共変量として検討された。

⁵⁴⁾ 国際共同第 III 相試験 (001 試験) では、本薬 480 mg 又はそれと同程度の曝露量が得られると想定されるシクロスポリン併用で本薬 240 mg の用量で実施されたこと、また、本薬の薬物濃度測定用検体は定常状態でのみ採取されたことから、健康被験者での PPK 解析 (6.2.5.1 参照) のモデルと比較して簡略化したモデルが用いられた。

健康被験者（6.2.5.1 参照）と HSCT 患者における本薬の絶対的バイオアベイラビリティの差異について、申請者は以下のように説明している。

HSCT 患者は移植前に、がん化学療法や放射線療法を施行されており、これらの副作用として消化管粘膜障害が知られている。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及びボサコナゾー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（Biol Blood Marrow Transplant 2003; 9: 304-11、Eur J Drug Metab Pharmacokinet 2017; 42: 183-9、Eur J Clin Pharmacol 2016; 72: 953-63）。したがって、本薬についても、HSCT 患者でがん化学療法等による消化管粘膜障害により、本薬の消化管吸収が低下した可能性が高いと考える。

6.2.5.3 曝露－応答解析（参考 CTD 5.3.5.3.4）

国際共同第Ⅲ相試験（001 試験）のデータを用いて、HSCT 患者における本薬臨床推奨用量投与時の曝露量の推定値（ AUC_{0-24} ）⁵⁵⁾ 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」が認められた患者の割合）との関連が検討された。その結果、得られた曝露量の範囲内で、主要評価項目と本薬の曝露量に明らかな関連は認められず、また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。

また、HSCT 患者における本薬の曝露量の推定値（ AUC_{0-24} ）⁵⁵⁾ と臨床的に特に注目した有害事象（心臓障害、消化器障害、急性腎不全及び耳及び迷路障害）との関連が検討された。その結果、得られた曝露量の範囲内では、これらの有害事象の発現割合と本薬の曝露量に関連は認められなかった。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 本薬の PK の国内外差について

申請者は、日本人と外国人における本薬の PK について、以下のように説明している。

日本人及び外国人女性健康被験者に、本薬 480 mg を単回投与したときの AUC_{inf} 及び C_{max} の幾何平均の比 [90%信頼区間]（日本人／日本人以外）⁵⁶⁾ は、経口投与時はそれぞれ 2.53 [1.88, 3.39] 及び 1.52 [1.16, 1.98]、静脈内投与時はそれぞれ 1.69 [1.28, 2.23] 及び 1.51 [1.25, 1.84] であった。また、日本人及び外国人女性健康被験者に本薬 480 mg QD を反復経口投与したときの AUC_{0-24} 及び C_{max} の幾何平均の比 [90%信頼区間]（日本人／日本人以外）⁵⁷⁾ はそれぞれ 1.92 [1.40, 2.64] 及び 1.60 [1.22, 2.09] であり、単回投与と同様の傾向であった。

また、国際共同第Ⅲ相試験（001 試験）のデータを含む PPK 解析の結果、HSCT 患者における日本人及び外国人の曝露量の推定値は表 27 のとおりであり、日本人の曝露量の分布は外国人の曝露量の分布と概ね重なっていた。

⁵⁵⁾ 本薬の曝露量と主要評価項目の関係の検討に用いた曝露量の推定値は、シクロスポリンの併用の有無及び投与経路を考慮し、各投与条件でのベイズ推定値から、各投与回数で重み付けられ、算出された。また、本薬の曝露量と臨床的に特に注目した有害事象の関係の検討に用いた曝露量は、当該有害事象発現日における投与条件でのベイズ推定値として算出された。

⁵⁶⁾ 日本人の PK パラメータは 027 試験（6.2.1.1 参照）を、外国人の PK パラメータは 005 及び 022 試験の PK パラメータを用いて、民族を因子とした分散分析モデルを用いて算出された。

⁵⁷⁾ 日本人の PK パラメータは 032 試験（6.2.1.2 参照）を、外国人の PK パラメータは 022 試験の PK パラメータを用いて、民族を因子とした分散分析モデルを用いて算出された。

表 27 定常状態における人種別の本薬の PK パラメータ (最終モデルに基づくベイズ推定値)

用法・用量	人種	AUC ₀₋₂₄ (μg・h/mL)	
		経口投与	静脈内投与
本薬 480 mg QD	日本人	42.3 [28.3, 71.8]	100 [77.5, 171]
	外国人	34.3 [12.1, 94.3]	95.8 [72.0, 147]
本薬 240 mg QD (シクロスポリン併用)	日本人	64.0 [55.7, 99.1]	70.9 [56.6, 90.2]
	外国人	60.2 [26.2, 115]	68.8 [40.0, 98.3]

中央値 [範囲]

また、本薬は OATP1B1/3 及び UGT1A1/3 の基質であり (4.3.2 及び 4.5.2 参照)、OATP1B1 及び UGT1A1 の遺伝子多型がアジア人と白人の薬物動態の差異に寄与することが報告されていることから (Clin Pharmacol Ther 2010; 87: 130-3、Clin Pharmacol Ther 2013; 94: 37-51、Clin Pharmacol Ther 2009; 85: 623-7)、本薬の PK に対するこれらの遺伝子多型⁵⁸⁾の影響について、薬理遺伝学的解析を実施した。アジア人及び白人における OATP1B1 の劣性対立遺伝子 (rs4149056) を有さない被験者に対するヘテロ接合体 (1 コピー) を有する被験者の AUC の幾何平均の比はそれぞれ 1.42 及び 1.16、またアジア人及び全被験者における UGT1A1 の劣性対立遺伝子 (rs4148323) を有さない被験者に対するヘテロ接合体又はホモ接合体 (1 コピー以上) の被験者の AUC の幾何平均の比はそれぞれ 1.46 及び 1.36 であり、これらの遺伝子多型の影響はわずかであった。なお、健康被験者での PPK 解析では、いずれの遺伝子多型も、本薬の曝露量に影響を及ぼさなかった。

以上より、健康被験者での本薬の曝露量 (推定値) は、日本人では外国人よりも高かったものの、HSCT 患者での本薬の曝露量 (推定値) の分布は、日本人と外国人でほぼ同様であり、いずれの臨床試験においても日本人の安全性プロファイルは良好であったこと (6.2.1.1、6.2.1.2 及び 7.R.3.1 参照) から、日本人と外国人の本薬の曝露量の差異は臨床上特段問題とはならないと考える。

機構は、日本人に対する本薬の投与経験は限られているものの、日本人と外国人の曝露量の比較、臨床試験における安全性プロファイル等より、日本人と外国人の曝露量の差異は臨床上特段の問題とはならないとの申請者の説明を了承した。

6.R.2 第Ⅲ相試験における用法・用量の設定について

申請者は、本薬の国際共同第Ⅲ相試験 (001 試験) における用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

001 試験における本薬の用法・用量は、以下の点から、錠剤及び注射剤いずれも、本薬 480mg QD 又はシクロスポリンを併用投与する場合は本薬 240mg QD と設定した。なお、経口投与時の食事の影響について、臨床的に意味のある影響はないと考えられたことから (6.1.3 参照)、食事の規定は設定しなかった。

- CMV 抗体陽性の allo-HSCT 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験 (020 試験、7.1 参照) で得られたデータを用いた探索的な曝露一応答解析の結果、CMV 血症又は CMV 感染症の発症例は本薬の定常状態の AUC₀₋₂₄ が 45 μg・h/mL を下回る被験者でのみ認められた。PPK 解析に基づくシミュレーションにより、本薬 480 mg を QD 経口投与したとき、90%を超える患者で、定常状態の AUC₀₋₂₄ が 45 μg・h/mL 以上を達成することが推測されたこと。
- 本薬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薬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、シクロスポリンを併用する場合には本薬 240 mg

⁵⁸⁾ 検討された遺伝子多型はそれぞれ次の通り。OATP1B1：一塩基多型 (SNP) である rs4149056、rs2306283 及び rs4149032。UGT1A1：SNP である UGT1A1*6 (rs4148323) 及び UGT1A1*28 (プロモーター領域の TA 繰り返し配列の変異体)。

投与することで、本薬 480 mg QD 経口投与したときと同程度の曝露が得られることが推測されたこと。

- 健康被験者を対象とした第 I 相試験（017 試験）において、本薬を経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティが高かったこと（6.1.1 参照）。
- 健康被験者での本薬の曝露量は、日本人で外国人よりも高かったものの、日本人健康被験者の安全性プロファイルは良好であったこと（6.R.1 参照）。

001 試験における注射剤の点滴時間は、以下の点等から、本薬 240 及び 480 mg 投与時のいずれも 60 分（調製液量 250 mL）と設定して実施した。

- 第 I 相試験（004 及び 005 試験、6.2.4 及び 6.2.1.3 参照）で、調製液量（150 又は 300 mL）に応じて点滴時間を 30 又は 60 分と設定し、本薬単回静脈内投与にて、本薬濃度 3.2 mg/mL までの安全性及び忍容性が確認されたこと。
- 第 I 相試験（026 試験、6.2.1.4 参照）で本薬 480 mg を 60 分かけて 7 日間反復静脈内投与したときの、安全性及び忍容性が確認されたこと。
- 治験実施施設における混乱を避けるため、点滴時間及び調製液量は本薬の用量（240 及び 480 mg）によらず同一とすること。

機構は、国際共同第Ⅲ相試験（001 試験）における用法・用量の設定根拠を確認した。なお、本薬の有効性、安全性、用法・用量等については、7.R 項で議論する。

6.R.3 薬物動態学的相互作用について

6.R.3.1 ポリコナゾールとの薬物相互作用について

本薬と CYP2C9 及び 2C19 の基質であるポリコナゾールの併用により、ポリコナゾールの AUC₀₋₁₂ 及び C_{max} はそれぞれ約 44 及び 39%低下することが示された（6.2.3 参照）。本薬の投与対象は allo-HSCT 患者であり、真菌感染等のリスクがあり、ポリコナゾールを含む抗真菌薬との併用が想定されることから、機構は、本薬がポリコナゾールの有効性に及ぼす影響について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

allo-HSCT 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（020 試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（001 試験）で、ポリコナゾール併用例における真菌感染関連事象⁵⁹⁾ の発現状況を検討した。

第Ⅱ相試験（020 試験）では、ポリコナゾール併用例は 60/131 例（本薬 60 mg 群 16/33 例、本薬 120 mg 群 12/31 例、本薬 240 mg 群 19/34 例、プラセボ群 13/33 例）であり、当該患者集団における有害事象発現状況として、本薬 60 mg 群 2/16 例、本薬 120 mg 群 2/12 例、本薬 240 mg 群 1/19 例、プラセボ群 0/13 例に認められた。本薬とポリコナゾールの併用期間と当該事象の発現時期が重複していた被験者は認められなかった。

国際共同第Ⅲ相試験（001 試験）では、ポリコナゾール併用例は 160/565 例（本薬群 106/373 例、プラセボ群 54/192 例）であり、当該患者集団における、治験薬投与期間中に真菌による日和見感染が認められた被験者の割合は本薬群 11.3%（12/106 例）、プラセボ群 5.6%（3/54 例）であった。これらの被験者

⁵⁹⁾ 治験薬投与期間中にポリコナゾールを 1 回以上投与された被験者において、020 試験では MedDRA/J ver.13 及び 001 試験では MedDRA/J ver.19 の器官別大分類「感染症および寄生虫症」に該当する有害事象から、基本語で真菌感染に該当する事象が抽出された。

のうち、治験薬とポリコナゾールの併用期間と当該事象の発現期間が重複していた 10 例（本薬群 8 例、プラセボ群 2 例）の詳細を確認した結果、本薬の併用によるポリコナゾールの曝露量の低下が、ポリコナゾールの有効性に影響を及ぼすと結論付けることは困難であるものの、その可能性は完全には否定できない。

以上の結果やポリコナゾールの曝露量低下の程度を考慮し、本薬とポリコナゾールとの併用については、「併用注意」として注意喚起する。

機構は、臨床試験における本薬とポリコナゾールの併用例に関する情報は限られているものの、本薬とポリコナゾールの併用により、ポリコナゾールの曝露量が低下することが確認され（6.2.3 参照）、国際共同第Ⅲ相試験（001 試験）のポリコナゾール併用例において、プラセボ群よりも本薬群で真菌感染を認めた被験者の割合が高かったこと等を踏まえ、本薬とポリコナゾールとの併用について、「併用注意」として注意喚起するとの申請者の対応は適切であると判断した。

6.R.3.2 CYP2C8 を介した薬物相互作用について

申請者は、本薬の CYP2C8 を介した薬物相互作用について、以下のように説明している。

in vitro での検討結果等から、臨床使用において、本薬が CYP2C8 の阻害を介した薬物相互作用を生じる可能性が示唆された（4.5.1 参照）。CYP2C8 の基質と本薬を併用したときの薬物動態又は安全性を検討する臨床試験は実施していないが、Simcyp を用いた PBPK モデル⁶⁰⁾ に基づくシミュレーションにより、本薬と CYP2C8 の基質（レパグリニド及び rosiglitazone）を併用したときの薬物相互作用について検討した。結果は表 28 のとおりであり、本薬の CYP2C8 阻害作用により、これらの薬剤の血漿中濃度が上昇する可能性があり、本薬とこれらの薬剤を併用する場合には、併用薬の安全性についてモニタリングが推奨されることから、本薬とレパグリニド等の CYP2C8 の基質との併用については、添付文書において「併用注意」として注意喚起する予定である。

表 28 PBPK モデルによる薬物相互作用のシミュレーション結果

併用薬	本薬の用量・用量	単独投与時に対する併用時の幾何平均の比 [90%信頼区間]	
		AUC _{inf}	C _{max}
レパグリニド 1 mg 単回経口投与	480 mg QD 経口投与 10 日間	2.34 [2.21, 2.48]	1.57 [1.52, 1.61]
	480 mg QD 静脈内投与 10 日間	3.64 [3.41, 3.89]	1.78 [1.73, 1.83]
rosiglitazone 4 mg 単回経口投与	480 mg QD 経口投与 10 日間	1.40 [1.36, 1.45]	1.04 [1.03, 1.04]
	480 mg QD 静脈内投与 10 日間	1.55 [1.49, 1.60]	1.05 [1.04, 1.06]

なお、国際共同第Ⅲ相試験（001 試験）では、本薬群 1 例、プラセボ群 2 例で治験薬投与期間中に CYP2C8 の基質であるレパグリニドが投与され、本薬群で低血糖等の糖尿病や血糖値管理に関連する有害事象は認められていない。

機構は、以下のように考える。

本薬の CYP2C8 の阻害作用については、実測値に基づく検討がなされておらず、本薬と CYP2C8 の基質との薬物相互作用の評価については PBPK モデルを用いて検討されているのみであり、臨床使用における本薬とレパグリニドとの薬物相互作用が十分に評価できているとは判断できない。したがって、現

⁶⁰⁾ 本薬の PBPK モデルは、*in vitro* 試験及び臨床試験データを用いて構築された、一次吸収及び膜透過律速肝分布を伴う Full PBPK モデルであり、臨床試験で得られた本薬の PK の実測値との比較により、健康被験者及び HSCT 患者に本薬を反復投与したときの血漿中濃度推移の予測精度が確認されている（CTD 5.3.5.3.5）。

時点で得られている情報からレパグリニドを併用注意に設定することの適切性を判断できる情報は不足している。

本薬の *in vitro* 試験、静的薬物速度論モデル、PBPK モデル等により、臨床使用において本薬が CYP2C8 の阻害に起因する薬物相互作用を生じる可能性が確認された時点で、本薬と CYP2C8 の基質との臨床薬物相互作用試験を計画・実施する必要があると考える。現時点では本薬と CYP2C8 の基質との薬物相互作用に関する情報は限られていることから、製造販売後において、引き続き CYP2C8 の基質と併用した場合の安全性に関する情報等を収集し、新たな知見が得られた場合には、速やかに医療現場に適切に情報提供する必要がある。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請に際し、有効性及び安全性に関する評価資料として、表 29 に示す臨床試験成績が提出された。

表 29 臨床試験の概要

試験番号 (相)	対象	評価例数	用法・用量	主な評価項目
020 試験 (海外第Ⅱ相)	CMV 抗体陽性の allo-HSCT 患者	133 例	本薬 60、120 若しくは 240 mg QD 又はプラセボ QD を 12 週間経口投与	有効性 安全性 PK
001 試験 (国際共同第Ⅲ相)	CMV 抗体陽性の allo-HSCT 患者	570 例	本薬 480 mg QD 若しくはシクロスポリン併用で 240 mg QD、又はプラセボ QD を、移植後 14 週後ま で経口又は静脈内投与	有効性 安全性

7.1 海外第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.1.2 : 020 試験<2010 年 3 月～2011 年 10 月>)

CMV 抗体陽性の成人 allo-HSCT 患者 (目標例数 132 例) を対象に、本薬の有効性、安全性及び PK を検討することを目的として、プラセボを対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験がドイツ及び米国の 19 施設で実施された。本試験の主な選択基準は以下のとおりであった。

- ・ 移植前 1 年以内に血清中 CMV IgG 抗体陽性が確認された患者。
- ・ 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、骨髄異形成又は骨髄増殖性疾患の治療を目的として、初回の allo-HSCT が無作為割付け前 40 日以内に施行された患者。
- ・ HLA 型 (A、B、C 及び DR) が一致したドナーから骨髄又は末梢血幹細胞移植を受けた患者。
- ・ 移植後、生着の所見が認められた患者 (連続する 3 検査日以上で好中球数 500 /mm³ 以上を維持されている)。
- ・ 治験薬投与開始前 5 日以内に、CMV の活発な増殖が確認されていない。

用法・用量は、本薬 60、120 若しくは 240 mg 又はプラセボを、QD 12 週間 (84 日間) 経口投与することと設定された。

無作為化された 133 例のうち、治験薬が 1 回以上投与された 131 例 (本薬 60 mg 群 33 例、120 mg 群 31 例、240 mg 群 34 例、プラセボ群 33 例) が安全性解析対象集団及び FAS であり、FAS が有効性解析対象集団であった。

有効性について、主要評価項目である「84 日間の投与期間中に『CMV 感染予防不成功』となった被験者 [84 日以内に、CMV 血症⁶¹⁾ 又は終末器官での CMV 感染症が認められた、又はその他の理由 (有害事象、同意撤回等) により 84 日以内に治験薬投与中止となった被験者と定義] の割合」は、本薬 60 mg 群 48.5% (16/33 例)、120 mg 群 32.3% (10/31 例)、240 mg 群 29.4% (10/34 例) 及びプラセボ群 63.6%

⁶¹⁾ 治験実施施設による血液検査で、連続する 2 つの時点で、CMV 陽性が確認 (このうち 1 検体は、中央検査機関の PCR 検査により CMV 陽性が確認) され、治験薬投与中止され、CMV に対する治療が開始された場合。

(21/33 例) であった。

治験薬投与終了後 7 日目までに認められた有害事象（臨床検査値異常変動を含む）の発現割合は、本薬 60 mg 群 93.9% (31/33 例)、120 mg 群 93.5% (29/31 例)、240 mg 群 100% (34/34 例)、プラセボ群 100% (33/33 例) であり、副作用⁶²⁾（臨床検査値異常変動を含む）の発現割合は、本薬 60 mg 群 33.3% (11/33 例)、120 mg 群 12.9% (4/31 例)、240 mg 群 5.9% (2/34 例)、プラセボ群 33.3% (11/33 例) であった。いずれかの群で発現割合が 10%以上であった有害事象及び副作用は表 30 のとおりであった。

表 30 いずれかの群で発現割合が 10%以上の有害事象及び副作用^{a)}（安全性解析対象集団）

事象名	有害事象				副作用			
	60 mg 群 (33 例)	120 mg 群 (31 例)	240 mg 群 (34 例)	プラセボ群 (33 例)	60 mg 群 (33 例)	120 mg 群 (31 例)	240 mg 群 (34 例)	プラセボ群 (33 例)
全体	31 (93.9)	29 (93.5)	34 (100)	33 (100)	11 (33.3)	4 (12.9)	2 (5.9)	11 (33.3)
下痢	9 (27.3)	9 (29.0)	11 (32.4)	10 (30.3)	4 (12.1)	0	1 (2.9)	2 (6.1)
悪心	7 (21.2)	8 (25.8)	7 (20.6)	11 (33.3)	1 (3.0)	0	0	2 (6.1)
嘔吐	4 (12.1)	10 (32.3)	8 (23.5)	4 (12.1)	3 (9.1)	1 (3.2)	1 (2.9)	0
便秘	4 (12.1)	3 (9.7)	3 (8.8)	1 (3.0)	0	0	0	0
腹痛	3 (9.1)	3 (9.7)	3 (8.8)	5 (15.2)	1 (3.0)	0	0	1 (3.0)
消化不良	1 (3.0)	2 (6.5)	4 (11.8)	1 (3.0)	0	1 (3.2)	1 (2.9)	1 (3.0)
上腹部痛	1 (3.0)	2 (6.5)	4 (11.8)	2 (6.1)	0	1 (3.2)	0	0
口内乾燥	1 (3.0)	1 (3.2)	1 (2.9)	4 (12.1)	0	0	0	1 (3.0)
CMV 感染	6 (18.2)	6 (19.4)	5 (14.7)	11 (33.3)	0	0	0	0
カンジダ症	4 (12.1)	1 (3.2)	1 (2.9)	3 (9.1)	0	0	0	0
鼻咽頭炎	0	0	4 (11.8)	0	0	0	0	0
発疹	4 (12.1)	5 (16.1)	4 (11.8)	6 (18.2)	1 (3.0)	1 (3.2)	0	0
そう痒症	2 (6.1)	4 (12.9)	5 (14.7)	3 (9.1)	0	0	0	0
紅斑	0	4 (12.9)	4 (11.8)	2 (6.1)	0	0	0	0
疲労	3 (9.1)	8 (25.8)	4 (11.8)	5 (15.2)	1 (3.0)	0	0	1 (3.0)
末梢性浮腫	4 (12.1)	3 (9.7)	8 (23.5)	3 (9.1)	2 (6.1)	0	0	0
発熱	3 (9.1)	4 (12.9)	5 (14.7)	6 (18.2)	0	0	0	1 (3.0)
食欲減退	4 (12.1)	2 (6.5)	5 (14.7)	3 (9.1)	1 (3.0)	0	0	0
高カリウム血症	4 (12.1)	2 (6.5)	2 (5.9)	1 (3.0)	0	0	0	0
咳嗽	2 (6.1)	8 (25.8)	5 (14.7)	1 (3.0)	0	0	0	0
頭痛	4 (12.1)	3 (9.7)	8 (23.5)	3 (9.1)	1 (3.0)	1 (3.2)	0	1 (3.0)
背部痛	2 (6.1)	4 (12.9)	2 (5.9)	1 (3.0)	0	0	0	0
筋痙攣	1 (3.0)	2 (6.5)	4 (11.8)	0	1 (3.0)	0	0	0
急性皮膚移植片 対宿主病	3 (9.1)	5 (16.1)	6 (17.6)	2 (6.1)	0	0	0	0
急性腸管移植片 対宿主病	3 (9.1)	0	5 (14.7)	4 (12.1)	0	0	0	0
腎不全	5 (15.2)	5 (16.1)	3 (8.8)	2 (6.1)	1 (3.0)	0	0	1 (3.0)
眼乾燥	1 (3.0)	2 (6.5)	5 (14.7)	1 (3.0)	0	0	0	0
貧血	3 (9.1)	2 (6.5)	4 (11.8)	2 (6.1)	0	0	0	0
不眠症	5 (15.2)	4 (12.9)	2 (5.9)	0	1 (3.0)	0	0	0

例数 (%)

a) 治験薬投与開始から投与終了後 7 日目まで

治験薬投与終了後 7 日目までに、死亡は、本薬 60 mg 群 2 例（急性腸管移植片対宿主病及び急性骨髄性白血病各 1 例）、240 mg 群 1 例（肺炎）、プラセボ群 1 例（細菌性肺炎）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。なお、観察期間終了後に本薬 120 mg 群 1 例（肺炎）で死亡が認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

治験薬投与終了後 7 日目までに、重篤な有害事象は、本薬 60 mg 群 9 例〔急性腸管移植片対宿主病 2 例、肺炎、エプスタイン・バーウイルス感染、アルカリゲネス感染、急性骨髄性白血病、白血病再発、糖尿病性ケトアシドーシス、高カリウム血症、低血糖症、肝機能検査、発熱及び脊椎圧迫骨折各 1 例（重

⁶²⁾ 治験責任医師により治験薬との因果関係が、「おそらく関連あり」、「関連がある可能性が高い」又は「確実に関連あり」と判定された有害事象。

複含む)]、120 mg 群 12 例 [肺炎、CMV 感染、腸球菌性菌血症、RS ウイルス肺炎、敗血症性ショック、急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、再発びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、骨髄異形成症候群、意識消失、錯感覚、失神、胃炎、嘔吐、肝酵素上昇、発熱性好中球減少症、静脈閉塞性肝疾患及び肺塞栓症各 1 例 (重複含む)]、240 mg 群 9 例 [肺炎及び急性腸管移植片対宿主病各 2 例、エプスタイン・バーウイルス感染、菌血症、クロストリジウム感染、ヒトヘルペスウイルス 6 感染、口腔感染、原発性異型肺炎、白血病再発、リンパ腫及び心膜炎各 1 例 (重複含む)]、プラセボ群 12 例 [CMV 感染及び発熱各 2 例、原発性異型肺炎、医療機器関連感染、エンテロバクター感染、ヘルペスウイルス感染、細菌性肺炎、上気道感染、急性骨髄性白血病 (寛解期)、急性腸管移植片対宿主病、急性皮膚移植片対宿主病、痙攣、悪心及び発熱性好中球減少症 (重複含む)] に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

中止に至った有害事象は、本薬 60 mg 群 9 例 [CMV 感染 5 例、肝機能検査、ALT 増加、AST 増加、血中 ALP 増加、CMV 検査陽性、急性腸管移植片対宿主病、急性肝移植片対宿主病、嘔吐、下痢、及び胆石症各 1 例 (重複含む)]、120 mg 群 9 例 [CMV 感染 6 例、肝酵素上昇、トランスアミナーゼ上昇、静脈閉塞性肝疾患及び好中球減少症各 1 例 (重複含む)]、240 mg 群 7 例 (CMV 感染 2 例、ヒトヘルペスウイルス 6 感染、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、急性腸管移植片対宿主病、嘔吐及びリンパ腫各 1 例)、プラセボ群 19 例 [CMV 感染 10 例、悪心、好中球減少症、発熱及び頭痛各 2 例、CMV 血症、医療機器関連感染、細菌性肺炎、CMV 検査陽性、下痢、腹痛、霧視及び悪寒各 1 例 (重複含む)] に認められた。このうち、治験薬との因果関係ありと判定された有害事象は、本薬 60 mg 群 2 例 [ALT 増加、AST 増加、血中 ALP 増加、嘔吐及び下痢各 1 例 (重複含む)]、120 mg 群 1 例 (トランスアミナーゼ上昇)、240 mg 群 2 例 (嘔吐及び γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加各 1 例)、プラセボ群 3 例 [頭痛、発熱、悪心、腹痛、下痢及び霧視各 1 例 (重複含む)] であり、これらの転帰は、本薬 120 mg 群 1 例 (トランスアミナーゼ上昇) 及び 240 mg 群 1 例 (γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加) が未回復であり、その他は回復であった。

7.2 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.3 : 001 試験<2014 年 6 月～2016 年 9 月>)

CMV IgG 抗体陽性の成人 allo-HSCT 患者 (目標例数 540 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的として、プラセボを対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が日本、米国、スペイン等 20 カ国の 67 施設で実施された。本試験の主な選択基準は以下のとおりであった。

- 移植前 1 年以内に血清中 CMV 抗体陽性が確認されている。
- 初回の allo-HSCT (骨髄、末梢血幹細胞又は臍帯血移植) が施行され、無作為割付け時に当該移植施行後 28 日以内の患者。
- 無作為割付け前 5 日以内に採取された血漿検体から CMV DNA が検出されていない。

用法・用量は、海外第Ⅱ相試験 (020 試験) のデータを用いた曝露一応答解析結果等を踏まえ、本薬 480 mg (シクロスポリン併用時は本薬 240 mg) 又はプラセボを QD、経口投与又は 60 分かけて静脈内投与⁶³⁾ することと設定された (6.R.2 参照)。また、移植日 0～28 日目までに治験薬投与を開始し、移植後 14 週目まで投与することと設定された。

⁶³⁾ 原則として、経口投与することとされたが、錠剤を嚥下できない又は薬剤の消化管から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) の被験者には、静脈内投与ができるとされ、経口投与可能となった場合には、速やかに経口投与に切り替えることとされた。静脈内投与は原則 4 週間以内とされたが、被験者の状態により治験担当医師の判断で 4 週間を超える静脈内投与も可能とされた。

無作為化された 570 例のうち、1 回以上治験薬が投与された 565 例（本薬群 373 例、プラセボ群 192 例）が安全性解析対象集団であった。このうち、治験薬投与開始日に CMV DNA が検出された本薬群 48 例及びプラセボ群 22 例を除く 495 例（本薬群 325 例、プラセボ群 170 例）が FAS であり、有効性解析対象集団であった。安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団のうち、日本人は、それぞれ 35 例（本薬群 24 例、プラセボ群 11 例）及び 30 例（本薬群 24 例、プラセボ群 6 例）であった。

有効性について、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』（終末器官で CMV 感染症を発症した場合、又は CMV 血症の確認及び臨床状態に基づき抗 CMV 薬による先制治療⁶⁴⁾ が開始された場合と定義）が認められた被験者の割合⁶⁵⁾」は、本薬群 37.5% (122/325 例)、プラセボ群 60.6% (103/170 例) であった。両群の群間差 [95.02%信頼区間] は -23.5 [-32.6, -14.5] % であり、プラセボに対する本薬の優越性が検証された [片側 $p < 0.0001$ 、有意水準片側 0.0249、CMV 感染リスク（高リスク／低リスク）⁶⁶⁾ を層とした Mantel-Haenszel 法]。

日本人部分集団において、移植後 24 週以内に「臨床的に意味のある CMV 感染」が認められた患者の割合は、本薬群 54.2% (13/24 例)、プラセボ群 50.0% (3/6 例) であった。

治験薬投与期（治験薬投与終了後 14 日目まで）に認められた有害事象（臨床検査値異常変動を含む）の発現割合は、本薬群 97.9% (365/373 例)、プラセボ群 100% (192/192 例) であり、副作用（臨床検査値異常変動を含む）の発現割合は、本薬群 16.9% (63/373 例)、プラセボ群 12.0% (23/192 例) であった。いずれかの群で発現割合が 5%以上の有害事象及び副作用は表 31 のとおりであった。

表 31 いずれかの群で発現割合が 5%以上の有害事象及び副作用（治験薬投与期、安全性解析対象集団）

事象名	有害事象		副作用	
	本薬群 (373 例)	プラセボ群 (192 例)	本薬群 (373 例)	プラセボ群 (192 例)
全体	365 (97.9)	192 (100)	63 (16.9)	23 (12.0)
貧血	25 (6.7)	10 (5.2)	1 (0.3)	0
発熱性好中球減少症	31 (8.3)	18 (9.4)	0	0
血小板減少症	25 (6.7)	11 (5.7)	1 (0.3)	0
眼乾燥	22 (5.9)	10 (5.2)	1 (0.3)	0
腹痛	44 (11.8)	18 (9.4)	3 (0.8)	1 (0.5)
上腹部痛	15 (4.0)	16 (8.3)	0	0
便秘	27 (7.2)	20 (10.4)	0	2 (1.0)
下痢	97 (26.0)	47 (24.5)	9 (2.4)	2 (1.0)
口内乾燥	20 (5.4)	6 (3.1)	0	0
消化不良	20 (5.4)	7 (3.6)	1 (0.3)	0
悪心	99 (26.5)	45 (23.4)	27 (7.2)	7 (3.6)
口内炎	23 (6.2)	9 (4.7)	0	1 (0.5)
嘔吐	69 (18.5)	26 (13.5)	7 (1.9)	2 (1.0)
無力症	23 (6.2)	7 (3.6)	0	0
疲労	50 (13.4)	21 (10.9)	2 (0.5)	1 (0.5)
粘膜の炎症	46 (12.3)	24 (12.5)	0	0
末梢性浮腫	54 (14.5)	18 (9.4)	2 (0.5)	1 (0.5)

⁶⁴⁾ 中央検査機関の血漿中 CMV DNA 量の測定で CMV 血症が確認され、先制治療として GCV、パルガンシクロビル、ホスカルネット又は cidofovir（本邦未承認）のいずれかの投与が開始された場合と定義された。治験実施計画書において、先制治療開始の目安とする CMV DNA 量として、以下のとおり記載されている [治験薬投与期間中（移植後 14 週目まで）は、高リスクの場合：150 copies/mL 以上、低リスクの場合：300 copies/mL 超、治験薬投与終了後の後観察期は、感染リスクによらず 300 copies/mL 超]。

⁶⁵⁾ 移植後 24 週以内の治験中止例又は移植後 24 週時点の有効性評価の欠測例は不成功例として解析された。

⁶⁶⁾ CMV 感染リスクの定義は以下とおり。

高リスク：無作為割付け時に、次の基準を 1 つ以上満たす患者：①血縁（同胞）ドナーで、3 つの HLA 遺伝子座（A、B 又は DR）の少なくとも 1 つに 1 カ所以上の不一致がある、②ハプロタイプ一致ドナー、③非血縁ドナーで、4 つの HLA 遺伝子座（A、B、C 又は DRB1）の少なくとも 1 つに 1 カ所以上の不一致がある、④臍帯血移植、⑤ *ex vivo* T 細胞除去移植片の使用 [alemtuzumab（本邦未承認）の *ex vivo* での使用も含む]、⑥全身性コルチコステロイド（プレドニゾロン換算で 1 mg/kg/日以上のコルチコステロイド）の使用を必要とするグレード 2 以上の移植片対宿主病]。

低リスク：高リスクの定義に該当しない患者。

事象名	有害事象		副作用	
	本薬群 (373 例)	プラセボ群 (192 例)	本薬群 (373 例)	プラセボ群 (192 例)
全体	365 (97.9)	192 (100)	63 (16.9)	23 (12.0)
発熱	77 (20.6)	43 (22.4)	0	1 (0.5)
移植片対宿主病	146 (39.1)	74 (38.5)	0	0
菌血症	20 (5.4)	4 (2.1)	0	0
CMV 感染	31 (8.3)	88 (45.8)	0	0
肺炎	20 (5.4)	5 (2.6)	0	0
ウイルス血症	11 (2.9)	11 (5.7)	0	0
ALT 増加	24 (6.4)	16 (8.3)	3 (0.8)	2 (1.0)
AST 増加	19 (5.1)	13 (6.8)	2 (0.5)	2 (1.0)
血中クレアチニン増加	36 (9.7)	13 (6.8)	3 (0.8)	1 (0.5)
食欲減退	38 (10.2)	22 (11.5)	2 (0.5)	0
高血糖	25 (6.7)	10 (5.2)	0	0
高カリウム血症	27 (7.2)	4 (2.1)	0	0
低カリウム血症	22 (5.9)	11 (5.7)	0	1 (0.5)
低マグネシウム血症	23 (6.2)	15 (7.8)	0	0
低ナトリウム血症	21 (5.6)	10 (5.2)	0	0
関節痛	26 (7.0)	10 (5.2)	0	0
背部痛	23 (6.2)	14 (7.3)	0	1 (0.5)
筋肉痛	19 (5.1)	3 (1.6)	0	0
四肢痛	19 (5.1)	11 (5.7)	0	0
浮動性めまい	25 (6.7)	11 (5.7)	0	0
頭痛	52 (13.9)	18 (9.4)	2 (0.5)	0
振戦	27 (7.2)	8 (4.2)	0	0
不安	20 (5.4)	5 (2.6)	0	0
不眠症	34 (9.1)	10 (5.2)	0	0
急性腎障害	36 (9.7)	25 (13.0)	1 (0.3)	1 (0.5)
咳嗽	53 (14.2)	20 (10.4)	0	0
呼吸困難	30 (8.0)	6 (3.1)	1 (0.3)	0
鼻出血	23 (6.2)	11 (5.7)	0	1 (0.5)
口腔咽頭痛	28 (7.5)	15 (7.8)	0	0
皮膚乾燥	26 (7.0)	8 (4.2)	0	0
紅斑	33 (8.8)	11 (5.7)	1 (0.3)	0
そう痒症	26 (7.0)	11 (5.7)	1 (0.3)	0
発疹	76 (20.4)	41 (21.4)	1 (0.3)	2 (1.0)
高血圧	31 (8.3)	21 (10.9)	0	1 (0.5)

例数 (%)

死亡に至った有害事象は、本薬群 38 例、プラセボ群 17 例に認められ、その内訳は表 32 のとおりであった。いずれも治験薬との因果関係は否定された。なお、投与終了後 14 日目以降、移植後 24 週までの観察期間中に死亡に至った有害事象は本薬群 23 例、プラセボ群 21 例に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

表 32 死亡に至った有害事象の内訳（治験薬投与期）

本薬群 (373 例)	38 例（再発急性骨髄性白血病 7 例、移植片対宿主病 5 例、敗血症及び敗血症性ショック各 3 例、肺炎、再発急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病及び呼吸不全各 2 例、血小板減少症、心不全、急性肝不全、静脈閉塞性肝疾患、気管支肺アスペルギルス症、クレブシエラ性敗血症、急性リンパ性白血病、再発びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、菌状息肉症、再発菌状息肉症、ナチュラルキラー細胞白血病、再発形質細胞性骨髄腫及び静脈閉塞性疾患各 1 例）
プラセボ群 (192 例)	17 例（移植片対宿主病、敗血症性ショック及び再発急性骨髄性白血病各 3 例、静脈閉塞性肝疾患 2 例、免疫性血小板減少性紫斑病、心原性ショック、多臓器機能不全症候群、肝機能異常、細菌性敗血症、気管支肺アスペルギルス症、ニューモシスチス・イロペチ肺炎、敗血症、急性骨髄性白血病及び骨髄異形成症候群各 1 例）

重篤な有害事象は、本薬群 165 例及びプラセボ群 90 例であり、主な事象は表 33 のとおりであった。このうち、治験薬との因果関係ありと判定された事象は、本薬群 3 例（汎血球減少症、血小板減少症及び生着遅延各 1 例）及びプラセボ群 3 例（ボーエン病、精神状態変化及び急性腎障害各 1 例）であり、これらの転帰は、本薬群 1 例（汎血球減少）は不変であり、その他は回復又は消失であった。な

お、投与終了後 14 日目以降、移植後 24 週までの観察期間中に重篤な有害事象は本薬群 28 例、プラセボ群 19 例に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

表 33 重篤な有害事象の内訳（治験薬投与期）

本薬群 (373 例)	165 例（移植片対宿主病 37 例、再発急性骨髄性白血病 11 例、CMV 感染 10 例、肺炎 8 例、発熱 7 例、急性腎障害 5 例、敗血症性ショック 4 例、下痢 2 等）
プラセボ群 (192 例)	90 例（移植片対宿主病 20 例、CMV 感染 13 例、急性腎障害 9 例、敗血症性ショック 5 例、再発急性骨髄性白血病 7 例、下痢 5 例、発熱 4 例、肺炎 3 例等）

中止に至った有害事象は、本薬群 72 例、プラセボ群 98 例に認められ、その内訳は表 34 のとおりであった。このうち、治験薬との因果関ありと判定された事象は、本薬群 18 例〔悪心 6 例、嘔吐 3 例、腹痛 2 例、貧血、汎血球減少症、血小板減少症、下痢、過敏症、生着遅延、血中クレアチニン増加、錯乱状態各 1 例（重複含む）〕、プラセボ群 7 例（悪心 2 例、口腔内潰瘍形成、血中クレアチニン増加、ボーエン病、精神状態変化、急性腎障害各 1 例）であり、これらの転帰は、本薬群 1 例（汎血球減少）及びプラセボ群 1 例（血中クレアチニン増加）は未回復であり、その他は回復又は軽快であった。

表 34 中止に至った有害事象の内訳

本薬群 (373 例)	72 例（CMV 感染 23 例、悪心 6 例、再発急性骨髄性白血病 4 例、嘔吐及び移植片対宿主病各 3 例、血小板減少症、腹痛、静脈閉塞性肝疾患、肺炎、血中クレアチニン増加各 2 例、貧血、白血球減少症、好中球減少症、汎血球減少症、心不全、下痢、急性肝不全、過敏症、気管支肺アスペルギルス症、帯状疱疹、ヘルペス性髄膜脳炎、敗血症、敗血症性ショック、ウイルス血症、生着遅延、肝酵素上昇、骨髄異形成症候群、脳出血、脳症、頭痛、錯乱状態、呼吸不全、発疹及び静脈閉塞性疾患各 1 例）
プラセボ群 (192 例)	98 例（CMV 感染 75 例、悪心、静脈閉塞性肝疾患、移植片対宿主病及び敗血症性ショック各 2 例、好中球減少症、下痢、口腔内潰瘍形成、細菌性敗血症、気管支肺アスペルギルス症、口腔ヘルペス、ニューモシスチス・イロペチイ肺炎、硬膜下血腫、ALT 増加、血中クレアチニン増加、再発急性骨髄性白血病、ボーエン病、骨髄異形成症候群、精神状態変化及び急性腎障害各 1 例）

日本人部分集団において、治験薬投与期に認められた有害事象（臨床検査値異常変動含む）の発現割合は、本薬群 100%（24/24 例）、プラセボ群 100%（11/11 例）であり、副作用（臨床検査値異常変動含む）の発現割合は、本薬群 16.7%（4/24 例）、プラセボ群 18.2%（2/11 例）であった。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は表 35 のとおりであった。

表 35 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象及び副作用（治験薬投与期、日本人部分集団）

事象名	有害事象		副作用	
	本薬群 (24 例)	プラセボ群 (11 例)	本薬群 (24 例)	プラセボ群 (11 例)
全体	24 (100)	11 (100)	4 (16.7)	2 (18.2)
動悸	2 (8.3)	0	0	0
結膜出血	2 (8.3)	0	0	0
腹痛	3 (12.5)	0	0	0
悪心	2 (8.3)	0	1 (4.2)	0
嘔吐	2 (8.3)	1 (9.1)	1 (4.2)	0
発熱	3 (12.5)	2 (18.2)	0	0
肝機能異常	4 (16.7)	2 (18.2)	0	1 (9.1)
移植片対宿主病	9 (37.5)	6 (54.5)	0	0
菌血症	2 (8.3)	0	0	0
CMV 感染	2 (8.3)	7 (63.6)	0	0
鼻咽頭炎	2 (8.3)	0	0	0
肺炎	3 (12.5)	0	0	0
敗血症	3 (12.5)	1 (9.1)	0	0
AST 増加	2 (8.3)	0	0	0
ブドウ球菌検査陽性	2 (8.3)	0	0	0
食欲減退	3 (12.5)	0	1 (4.2)	0
高血糖	2 (8.3)	1 (9.1)	0	0
低カリウム血症	2 (8.3)	1 (9.1)	0	0
関節痛	2 (8.3)	0	0	0
筋骨格硬直	0	2 (18.2)	0	0
頭痛	3 (12.5)	1 (9.1)	0	0

事象名	有害事象		副作用	
	本薬群 (24 例)	プラセボ群 (11 例)	本薬群 (24 例)	プラセボ群 (11 例)
全体	24 (100)	11 (100)	4 (16.7)	2 (18.2)
感覚鈍麻	2 (8.3)	0	0	0
腎機能障害	3 (12.5)	2 (18.2)	1 (4.2)	1 (9.1)
発疹	8 (33.3)	2 (18.2)	0	1 (9.1)
高血圧	2 (8.3)	0	0	0

例数 (%)

死亡に至った有害事象は、本薬群 1 例（心不全）であり、治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、本薬群 3 例（心不全、気管支肺アスペルギルス症及び血小板数減少各 1 例）、プラセボ群 1 例（アデノウイルス性出血性膀胱炎）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。なお、投与終了後 14 日目以降、移植後 24 週までの観察期間中に死亡に至った有害事象はプラセボ群 1 例（再発急性骨髄性白血病）、死亡以外の重篤な有害事象はプラセボ群 1 例（食欲減退）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

中止に至った有害事象は、本薬群 5 例（CMV 感染 2 例、嘔吐、心不全及び気管支肺アスペルギルス症各 1 例）、プラセボ群 5 例（CMV 感染 5 例）に認められた。本薬群の 1 例（嘔吐）は治験薬との因果関係ありと判定されたが、中止後に回復した。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 臨床データパッケージについて

本申請において、CMV 抗体陽性の allo-HSCT 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（001 試験）の成績を含む臨床試験成績に基づき臨床データパッケージが構築されている。

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（001 試験）成績を含む臨床試験成績に基づき、日本人における本薬の有効性及び安全性を評価する適切性について、以下のように説明している。

CMV 感染症は一旦発症すると重症化し、重篤な転帰に至ることもあるため、国内外の診療ガイドラインにおいて、allo-HSCT 施行後の CMV 感染症対策を行うことが推奨されている（造血細胞移植学会ガイドライン 第 1 巻 医薬ジャーナル; 2014. p. 126-61、Biol Blood Marrow Transplant 2009; 15: 1143-238）。国内外における allo-HSCT 患者の CMV 感染症対策等は表 36 のとおりである。

表 36 国内外における allo-HSCT 患者の CMV 感染症対策等

		日本	海外
診療ガイドラインの記載 [国内：造血細胞移植学会ガイドライン 第 1 巻 医薬ジャーナル; 2014. p. 126-61、海外：Biol Blood Marrow Transplant 2009; 15: 1143-238]	CMV 感染症対策	CMV 抗体陽性の allo-HSCT 患者に対する CMV 感染症の予防には、造血回復後に抗ウイルス薬を投与する予防的投与と、CMV の再活性化をモニタリングして、ある一定基準以上に陽性化が見られた時点で抗ウイルス薬の投与を開始する先制治療がある。現在では先制治療が主流である。国内で予防的投与の適応で承認されている薬剤はない。先制治療として、第一選択は GCV であり、この他、ホスカルネットが選択肢となる。	CMV 感染症のリスクがある allo-HSCT 患者に対して、移植後 100 日までは CMV 感染症対策が行われる。患者の状態や医療機関の環境等を踏まえたリスクベネフィット評価を行い、予防的投与又は先制治療を選択する。第一選択は GCV である。この他、先制治療では、ホスカルネットや cidofovir（本邦未承認）が、予防的投与ではホスカルネット、アシクロビル、バラシクロビルが選択肢となる。
	先制治療の開始基準	CMV 感染モニタリングを行い、CMV 感染症発症のハイリスク患者を選択して、先制治療が開始される。先制治療の開始基準、投与量は標準化されておらず、各症例のリスクに応じた判断が必要である。	移植後 100 日以内の HSCT 患者では、血液検査で CMV 抗原血症又は CMV DNA の検出が確認されたら、GCV による先制治療を開始する。
CMV の主な遺伝子型		gB 1 及び gB 3 が多く、gB 2 及び gB 4 は少ない（Arch Virol 2008; 153: 667-74、J Med Virol 2015; 87: 1441-5 等）。	ドイツでは gB 1 及び gB 2 が多い（Antiviral Res 2016; 132: 204-9）。米国、イタリア、ジンバブエでは、地域、疾患により遺伝子型の分布が異なるとの報告がある（AIDS Res Hum Retroviruses 1988; 14: 533-6）。

CMV 感染症対策として推奨されている「先制治療」について、既出の国内診療ガイドラインでは、allo-HSCT 患者に対する CMV 感染症対策として施行されるものであり、HSCT 施行後に CMV 感染モニタリングを行い、CMV の再活性化を検出し、CMV 感染症発症のハイリスク患者を選別して抗ウイルス剤の投与を開始する方法であるが、先制治療の開始基準等は標準化されておらず、個々の患者のリスクに応じた判断が必要とされている。HSCT 施行後に低レベルの CMV 血症が確認された場合でも、無治療で陰性化する場合もあれば、ウイルスが増殖し、CMV 感染症を発症する場合もあることから、医療現場では個々の患者のリスク因子又は臨床状態に応じて、医師が先制治療の施行の適否を判断する。001 試験では、先制治療の開始は、本薬の有効性評価に係る重要な因子であることから、先制治療開始の目安とする血中 CMV DNA 量（CMV 感染リスク等に応じて 150 copies/mL 以上又は 300 copies/mL 超）⁶⁴⁾を治験実施計画書に規定した。

CMV の主な gB 遺伝子型について、国内外で異なることが示唆されたが、いずれの gB 遺伝子に対しても、本薬の抗ウイルス活性が確認された（3.1.1.2 参照）。

また、001 試験開始前に実施された第 I 相試験における PK データにおいて、健康被験者での本薬の曝露量は、日本人では外国人よりも高かったが、日本人被験者の安全性は良好であることが確認された（6.R.1 参照）。

以上より、allo-HSCT 患者における CMV 感染症対策や CMV の遺伝子型等について、国内外で違いが認められる部分もあるが、本薬の有効性及び安全性に大きく影響するものではないと判断し、allo-HSCT 患者を対象とした国内臨床試験の実施可能性の観点等から、国際共同第Ⅲ相試験（001 試験）に日本からも参加する開発戦略を選択した。

001 試験の結果、本薬の有効性及び安全性が確認されたことから（7.R.2 及び 7.R.3 参照）、当該試験成績を含む臨床データパッケージにより、日本人での本薬の有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

機構は、申請者の説明は受入れ可能であり、国際共同第Ⅲ相試験（001 試験）を含む臨床試験成績に基づき、日本人における本薬の有効性及び安全性を評価する方針とした。なお、本薬の有効性及び安全性については 7.R.2 及び 7.R.3 で議論する。

7.R.2 有効性について

機構は、以下の検討を行った結果、日本人 allo-HSCT 患者における CMV 感染症の発症抑制における本薬の有効性は期待できると判断した。

ただし、日本人 allo-HSCT 患者に対する本薬の投与経験は限られていること、静脈内投与の有効性について得られている情報は限られていることから、日本人 allo-HSCT 患者に対する本薬の有効性については、投与経路の情報も含めて、製造販売後に引き続き情報収集し、得られた情報は適切に医療現場に提供する必要がある。また、本薬に対する耐性変異に関する情報について、公表文献を含めて製造販売後に引き続き収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に情報提供することが重要である。

以上の機構の判断については、専門協議で議論する。

7.R.2.1 国際共同第Ⅲ相試験（001 試験）における有効性について

申請者は、allo-HSCT 患者を対象とした 001 試験における有効性の主要評価項目の設定根拠について、以下のように説明している。

本薬は、allo-HSCT 患者における CMV 感染症対策における予防的投与の位置付けの薬剤として開発することとし、001 試験における主要評価項目は、移植後 24 週以内に「臨床的に意味のある CMV 感染」が認められた被験者の割合と設定した。「臨床的に意味のある CMV 感染」は以下のいずれかの場合と定義した。

- 終末器官での CMV 感染症の発症が確認された場合
- CMV 血症の確認及び臨床状態に基づき抗 CMV 薬による先制治療が開始された場合⁶⁴⁾

HSCT 患者が CMV 感染症を発症すると、全身状態の悪化や重篤な転帰に至ることがあるため、国内外の診療ガイドラインにおいて、CMV 感染症対策として先制治療が推奨されている（7.R.1 参照）。先制治療の開始について、国内外で共通した基準はないが、国内外の多くの医療現場では、CMV 血症を確認後、CMV 感染症の発症前に、個々の患者の臨床状態に応じて、GCV 等による先制治療が実施される（Biol Blood Marrow Transplant 2011; 17:664-73）。先制治療の導入により、allo-HSCT 患者で CMV 感染症の発症リスクが最も高くなるとされる移植後 100 日間における CMV 感染症の発症率は、先制治療が汎用される以前と比べ低下したことが報告されており（Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2011; 2011: 305-9、Blood 2004; 103: 2003-8 等）、先制治療は CMV 感染症の発症抑制に重要と考えられる。一方、CMV が再活性化すると、先制治療の施行の有無によらず、ウイルス量依存的に移植後 1 年以内の全死亡率が増加するとの報告があり（Lancet Haematol 2016; 3: e119-27）、CMV 血症を予防することも、HSCT 患者の予後に重要と考えられる。そのため 001 試験の主要評価項目である「臨床的に意味のある CMV 感染」の定義に、CMV 感染症の発症だけでなく、CMV 血症に基づく先制治療の開始を含めた。

また、allo-HSCT 施行後に CMV 感染症対策を講じない場合、CMV の再活性化は主に移植後 24 週間以内に認められ、特に移植後 14 週間（約 100 日間）はリスクが最も高いことが報告されている（Bone Marrow Transplant 2007; 40: 125-36、Lancet Infect Dis 2011; 11: 284-92 等）ことから、001 試験では投与期間を移植後 14 週まで、有効性の主要評価期間を移植後 24 週と設定した。

また、申請者は、CMV 感染症の発症抑制における本薬の有効性について以下のように説明している。

① 全体集団

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」が認められた被験者の割合⁶⁵⁾は、本薬群 37.5%（122/325 例）及びプラセボ群 60.6%（103/170 例）、両群の群間差 [95.02%信頼区間] は -23.5 [-32.6, -14.5] %⁶⁷⁾ であり、対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本薬の優越性が検証された（7.2 参照）。また、部分集団解析に関して、移植後 24 週以内の「臨床的に意味のある CMV 感染」が認められた被験者の割合について、リスク分類別、移植前処置レジメン及び併用免疫抑制剤レジメン別の結果は表 37 のとおりであり、いずれの集団でも、プラセボ群と比較して本薬群で低かった。

⁶⁷⁾ CMV 感染リスク（高リスク／低リスク）を層とした Mantel-Haenszel 法により算出

表 37 001 試験における部分集団解析 (FAS) ^{a)}

		本薬群	プラセボ群	群間差 [95%信頼区間]
CMV 感染リスク ^{b)}	高リスク	42.2 (43/102)	73.3 (33/45)	-31.2 [-47.5, -14.9]
	低リスク	35.4 (79/223)	56.0 (70/125)	-20.6 [-31.3, -9.8]
移植前処置	骨髄破壊の前処置	39.0 (60/154)	58.8 (50/85)	-20.9 [-33.9, -7.9]
	強度減弱前処置	38.4 (33/86)	58.3 (28/48)	-19.9 [-37.7, -2.2]
	骨髄非破壊の前処置	34.1 (29/85)	67.6 (25/37)	-33.2 [-51.4, -15.0]
免疫抑制剤 ^{c)}	シクロスポリン	35.8 (58/162)	66.7 (60/90)	-31.1 [-43.2, -19.0]
	タクロリムス	38.6 (56/145)	53.6 (37/69)	-15.5 [-29.8, -1.1]
	その他	44.4 (8/18)	55.6 (5/9)	—
	不明	—	50.0 (1/2)	—

% (例数) — : 非該当

a) 移植後 24 週以内の治験中止例又は移植後 24 週時点の有効性データの欠測例は不成功例とされた。

b) 高リスク：無作為割付け時に、次の基準を 1 つ以上満たす患者：①血縁（同胞）ドナーで、3 つの HLA 遺伝子座（A、B 又は DR）の少なくとも 1 つに 1 カ所以上の不一致がある、②ハプロタイプ一致ドナー、③非血縁ドナーで、4 つの HLA 遺伝子座（A、B、C 又は DRB1）の少なくとも 1 つに 1 カ所以上の不一致がある、④臍帯血移植、⑤ *ex vivo* T 細胞除去移植片の使用 [アレムツズマブの *ex vivo* での使用も含む]、⑥全身性コルチコステロイド（プレドニゾロン換算で 1 mg/kg/日以上のコルチコステロイド）の使用を必要とするグレード 2 以上の移植片対宿主病。低リスク：高リスクの定義に該当しない患者。

c) シクロスポリン非併用では本薬 480 mg QD、シクロスポリン併用では本薬 240 mg QD。シクロスポリンを 1 回以上投与された被験者は「シクロスポリン」に分類された。

副次評価項目等に係る有効性は表 38 のとおりであり、移植後 14 週以内に「臨床的に意味のある CMV 感染」が認められた患者の割合、及び移植後 14 週又は 24 週以内に先制治療が開始された被験者の割合について、本薬群はプラセボ群に比べ低い傾向が認められ、終末器官で CMV 感染症を発症した被験者の割合は、本薬とプラセボ群で同程度であったものの、CMV 感染症が発症する前に先制治療が施行されたためと考えられた。また、探索的な評価項目である移植後 14 週又は 24 週以内に CMV 血症が確認された患者の割合について、いずれも本薬群はプラセボ群に比べ低い傾向が認められた。

以上より、CMV 感染症の発症抑制における本薬の有効性が確認されたと判断した。

表 38 001 試験における副次評価項目等の有効性 (FAS)

	全体集団		日本人部分集団	
	本薬群 (325 例)	プラセボ群 (170 例)	本薬群 (24 例)	プラセボ群 (6 例)
移植後 14 週以内の「臨床的に意味のある CMV 感染」 ^{a)}	19.1 (62/325)	50.0 (85/170)	25.0 (6/24)	33.3 (2/6)
移植後 24 週以内の「終末器官での CMV 感染症の発症」 ^{b)}	2.0 (5/325)	2.4 (3/170)	0	0
移植後 14 週以内の「終末器官での CMV 感染症の発症」 ^{b)}	0.4 (1/325)	1.4 (2/170)	0	0
移植後 24 週以内の「先制治療の開始」 ^{a)}	36.6 (119/325)	59.4 (101/170)	54.2 (13/24)	50.0 (3/6)
移植後 14 週以内の「先制治療の開始」 ^{a)}	18.8 (61/325)	49.4 (84/170)	25.0 (6/24)	33.3 (2/6)
移植後 24 週以内の「CMV 血症の確認」	57.2 (186/325)	72.9 (124/170)	79.2 (19/24)	100 (6/6)
移植後 14 週以内の「CMV 血症の確認」	31.7 (103/325)	69.4 (118/170)	25.0 (6/24)	100 (6/6)

% (例数)

a) 移植後 24 週以内の治験中止例又は移植後 24 週時点の有効性データの欠測例は不成功例とされた。

b) 治験担当医師により、終末器官での CMV 感染症（疑い例含む）と判定された被験者について、盲検下の独立判定委員会による評価を受け、独立判定委員会の評価が解析に用いられた。

② 日本人部分集団

日本人部分集団における移植後 24 週以内に「臨床的に意味のある CMV 感染」が認められた被験者の割合は、本薬群 54.2% (13/24 例)、プラセボ群 50.0% (3/6 例) であり、全体集団と日本人部分集団とで異なる傾向が認められた。しかしながら、以下の点を踏まえると、全体集団の結果と同様に、日本人 allo-HSCT 患者に対しても本薬の有効性は期待できる。

- allo-HSCT 患者の CMV 感染症対策や CMV 遺伝子型、本薬投与時の PK 等の国内外差が本薬の有効性に大きな影響を及ぼす可能性は低いと考えたこと（6.R.1 及び 7.R.1 参照）。

- 日本人部分集団では、本薬群の 3 例が有効性と関連のない理由⁶⁸⁾により中止され、プラセボ群では有効性と関連のない理由による中止例は認められなかった。有効性解析では、事前の解析計画に従い、これらの被験者については不成功例として扱ったが、日本人部分集団では本薬群 24 例、プラセボ群 6 例と少なかったことから、有効性解析結果に対する中止例の影響が大きかったと考えられたこと。
- 先制治療が施行された被験者(治験薬中止例又は移植後 24 週時点の有効性データの欠測例を除く)のうち、先制治療開始時の CMV DNA 量が「検出されたが定量下限 (150 copies/mL) 未満」であった被験者の割合は、日本人部分集団及び全体集団でそれぞれ 61.5% (8/13 例) 及び 27.0% (34/126 例)、「300 copies/mL 超」であった被験者の割合はそれぞれ 38.5% (5/13 例) 及び 59.5% (75/126 例) であった。国内外で共通した先制治療の開始基準はなく、001 試験においても先制治療の目安は規定していたが、実際の施行の要否・開始時期については治験担当医師の判断に委ねると規定しており、001 試験での日本人部分集団では全体集団よりも早期に先制治療の施行が判断された被験者が多かったと考えられたこと。
- 移植後 24 週以内に CMV 血症が認められた被験者の割合は、プラセボ群 100% (6/6 例)、本薬群 79.2% (19/24 例) であり、本薬群で低値であったこと。
- 移植後 14 週以内に「臨床的に意味のある CMV 感染」が認められた日本人部分集団の割合は、プラセボ群 [33.3% (2/6 例)] より本薬群 [25.0% (6/24 例)] で低値であり、本薬群で治験薬投与終了以降の不成功例が多かった。本薬投与終了後の血中 CMV DNA 量の増加、及び先制治療が開始された被験者の増加は、全体集団と日本人部分集団のいずれでも認められ、投与終了以降の本薬の有効性は、全体集団と日本人部分集団で差異はないと考えたこと。

機構は、以下のように考える。

allo-HSCT 患者を対象とした 001 試験における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」が認められた患者の割合について、プラセボに対する本薬の優越性が検証されたことを確認した。また、以下の点を踏まえると、日本人部分集団の結果は日本人患者における本薬の有効性を否定するものではなく、全体集団の結果に基づいて日本人 allo-HSCT 患者に対する本薬の有効性を評価することが適切である。ただし、日本人に対する本薬の投与経験は限られていることから、日本人 allo-HSCT 患者における本薬の有効性について製造販売後に情報収集し、得られた情報は、適切に医療現場に提供する必要がある。

- allo-HSCT 患者の CMV 感染症対策や CMV 遺伝子型、本薬投与時の PK 等の国内外差が本薬の有効性に大きな影響を及ぼす可能性は低く (6.R.1 及び 7.R.1 参照)、現時点で本薬に対する CMV の感受性に地域間差が認められる可能性は低いと考えられること (3.R.1 参照)
- 日本人部分集団において、移植後 24 週以内に「臨床的に意味のある CMV 感染」が認められた患者の割合はプラセボ群に比べて本薬群で高値を示したものの、先制治療の開始に対する医師判断の違いや日本人部分集団の評価例数が少なかったことが影響したと考えられること
- 探索的な評価項目である移植後 24 週の CMV 血症が確認された被験者の割合等より、本薬の有効性が期待できると考えられる結果が確認されたこと

⁶⁸⁾ 心不全 (合併症の悪化) による死亡 1 例 (治験薬との因果関係なし) 及び同意撤回 2 例

7.R.2.2 投与経路別の有効性について

国際共同第Ⅲ相試験（001 試験）の投与経路について、原則として、経口投与することとされたが、被験者の状態に応じて、静脈内投与が可能とされていた⁶³⁾。

申請者は、001 試験における投与経路別の有効性について、以下のように説明している。

投与経路別（投与期間を通じて経口投与のみ若しくは静脈内投与のみの被験者、又は経口投与と静脈内投与の切替えが行われた被験者）での、移植後 24 週以内に「臨床的に意味のある CMV 感染」が認められた被験者の割合は表 39 のとおりであり、経口投与のみの被験者及び経口投与と静脈内投与の切替えが行われた被験者では、本薬群でプラセボ群よりも低値であった。一方、静脈内投与のみの被験者では本薬群及びプラセボ群の全例が不成功例であったが、プラセボ群 1 例を除く 7 例で治験薬投与中止に至っていた〔投与期間は 2～28 日間、中止理由は有害事象（5 例）、医師判断（1 例）及び効果不十分（1 例）〕。静脈内投与のみの被験者は経口投与への切替えが困難な被験者であり、全身状態が不良であったことが、このような結果となった要因と考えた。なお、経口投与と静脈内投与の切替えが行われた被験者のうち、一定期間、静脈内投与された（最大 47 日）被験者でも、本薬の CMV 感染症の発症抑制効果が認められたことから、いずれの投与経路でも本薬の有効性は期待できる。

表 39 投与経路別の移植後 24 週以内に「臨床的に意味のある CMV 感染」が認められた被験者の割合（001 試験、FAS）^{a)}

	本薬群	プラセボ群
経口投与のみ	34.2 (80/234)	58.9 (76/129)
静脈内投与のみ	100 (5/5)	100 (3/3)
経口投与と静脈内投与の切替え	43.0 (37/86)	63.2 (24/38)

%（例数）

a) 移植後 24 週以内の治験中止例又は移植後 24 週時点の有効性データの欠測例は不成功例とされた。

機構は、投与経路別の有効性について、以下のように考える。

本薬経口投与時の有効性について、001 試験の投与経路別の結果から確認した。

本薬静脈内投与のみの被験者では、全例が不成功例であったが、該当する被験者が極めて限られていたこと、及び 001 試験では静脈内投与は原則として経口投与が困難な場合とされていたため⁶³⁾、静脈内投与のみの被験者では、経口投与が可能であった被験者と全身状態が異なっていた可能性があることから、当該結果から静脈内投与時の有効性について結論付けることは困難である。一方、以下の点から、本薬静脈内投与時の有効性は期待できると判断することは可能である。ただし、投与経路別の有効性については、静脈内投与の投与期間も含めて、製造販売後に引き続き情報収集し、新たな知見が得られた場合には適切に医療現場に提供する必要がある。

- allo-HSCT 患者に対して、本薬 480 mg 又はシクロスポリンとの併用下で本薬 240 mg 投与時の、定常状態における本薬の AUC₀₋₂₄（推定値）は、静脈内投与では経口投与よりも高値であったこと（6.2.5.2 参照）
- 経口投与と静脈内投与の切替えが行われた被験者では、「臨床的に意味のある CMV 感染」が認められた被験者の割合は、本薬群はプラセボ群より低く、切替え例の中には一定期間、静脈内投与された被験者が存在していたこと

7.R.2.3 耐性について

機構は、国内外の臨床試験において認められた本薬に対する耐性変異について、以下のように考える。

3.R.2 項における議論のとおり、*in vitro* 試験成績から、CMV DNA ターミナーゼ複合体の UL56 領域のアミノ酸変異は CMV の本薬に対する感受性に影響を及ぼす可能性があり、このうち、V236M 変異及び

C325 位の変異（C325W 変異）が、臨床試験の CMV 感染症発症抑制の不成功例において認められたことを確認した。ただし、CMV の本薬に対する感受性の低下及び臨床的な有効性との関連について得られている情報は限られていることから、本薬に対する耐性変異に関する情報について、公表文献を含めて製造販売後に引き続き収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に情報提供することが重要である。

7.R.3 安全性について

機構は、以下の検討を行った結果、allo-HSCT 患者に対する本薬の安全性は許容可能であると判断した。

ただし、日本人 allo-HSCT 患者に対する本薬の投与経験は限られていること、静脈内投与時の安全性について得られている情報は限られていることから、これらの情報は製造販売後に引き続き収集し、適切に医療現場に提供する必要がある。また、本薬が妊婦に投与された場合の妊婦及び児の転帰についても、製造販売後に情報収集するとともに、新たな知見が得られた場合は速やかに医療現場に情報提供する必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議で議論する。

7.R.3.1 本薬の安全性プロファイルについて

申請者は、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

国際共同第Ⅲ相試験（001 試験）の全体集団及び日本人部分集団における安全性の概要は表 40 のとおりであった。

表 40 安全性の概要（001 試験、治験薬投与期、安全性解析対象集団）

	全体集団		日本人部分集団	
	本薬群（373 例）	プラセボ群（192 例）	本薬群（24 例）	プラセボ群（11 例）
有害事象	365（97.9）	192（100）	24（100）	11（100）
副作用 ^{a)}	63（16.9）	23（12.0）	4（16.7）	2（18.2）
重度の有害事象 ^{b)}	159（42.6）	84（43.8）	4（16.7）	2（18.2）
重篤な有害事象	165（44.2）	90（46.9）	3（12.5）	1（9.1）
死亡に至った有害事象	38（10.2）	17（8.9）	1（4.2）	0
中止に至った有害事象	72（19.3）	98（51.0）	5（20.8）	5（45.5）

例数（%）

a) 治験薬との関連ありと判断された有害事象、b) 治験担当医師により、軽度（徴候又は症状が認められるが、容易に耐えられるもの）、中等度（通常の活動に支障を来す程度の不快感をもたらすもの）、重度（仕事又は通常の活動が不可能な程度の障害を来したものの）のいずれかに判定。

① 全体集団

主な死亡に至った有害事象は、再発急性骨髄性白血病（本薬群 7 例、プラセボ群 3 例、以下同順）、移植片対宿主病（5 例、3 例）、敗血症性ショック（3 例、3 例）であった。死亡に至った有害事象は全て治験薬との因果関係は否定された。

主な重篤な有害事象は、移植片対宿主病（37 例、20 例）、CMV 感染（10 例、13 例）、再発急性骨髄性白血病（11 例、7 例）、急性腎障害（5 例、9 例）、肺炎（8 例、3 例）、発熱（7 例、4 例）、敗血症性ショック（4 例、5 例）であった。重篤な有害事象のうち、本薬群 3 例（汎血球減少症、血小板減少症及び生着遅延各 1 例）及びプラセボ群 3 例（ボーエン病、精神状態変化及び急性腎障害各 1 例）は治験薬との因果関係ありと判定され、転帰は、本薬群 1 例（汎血球減少）は不変、その他は回復又は消失であった。

主な中止に至った有害事象は、CMV 感染（23 例、75 例）、悪心（6 例、2 例）、移植片対宿主病（3 例、2 例）であった。中止に至った有害事象のうち、本薬群 18 例〔悪心 6 例、嘔吐 3 例、腹痛 2 例、貧血、汎血球減少症、血小板減少症、下痢、過敏症、生着遅延、血中クレアチニン増加及び錯乱状態各 1 例（重複含む）〕、プラセボ群 7 例（悪心 2 例、口腔内潰瘍形成、血中クレアチニン増加、ボーエン病、精神状態変化及び急性腎障害各 1 例）は治験薬との因果関係ありと判定され、転帰は、本薬群 1 例（汎血球減少）及びプラセボ群 1 例（血中クレアチニン増加）は未回復、その他は回復又は軽快であった。中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群（51.0%）で本薬群（19.3%）よりも高かったが、これは CMV 感染により中止に至った被験者の割合が本薬群 6.2% (23/373 例) よりもプラセボ群 39.1% (75/192 例) で高かったためと考える。

本薬群でプラセボ群よりも発現割合が 5%以上高かった有害事象は、心臓障害（器官別大分類別）〔本薬群 12.6%（47/373 例）、プラセボ群 6.3%（12/192 例）〕、及び高カリウム血症〔本薬群 7.2%（27/373 例）、プラセボ群 2.1%（4/192 例）〕であった。高カリウム血症は、重篤な事象や中止に至った事象は認められず、治験薬との因果関係は全て否定されたことから、安全性上の重大な懸念とはならないと考えられた。心臓障害については、7.R.3.2 項で詳細に検討する。

なお、001 試験において、本薬の用量はシクロスポリン非併用時は 480 mg QD、シクロスポリン併用時では 240 mg QD と設定して実施したが、シクロスポリンの併用有無にかかわらず認められた有害事象は概ね同様であった。

海外第Ⅱ相試験（020 試験、7.1 参照）の本薬群で、死亡に至った有害事象は、本薬 60 mg 群 2 例（急性腸管移植片対宿主病及び急性骨髄性白血病各 1 例）及び 240 mg 群 1 例（肺炎）、重篤な有害事象は本薬 60 mg 群 9 例（急性腸管移植片対宿主病 2 例等）、120 mg 群 12 例（肺炎、CMV 感染各 1 例等）及び 240 mg 群 9 例（肺炎及び急性腸管移植片対宿主病各 2 例等）に認められた。また、CMV 血症患者を対象とした臨床試験（019 試験）⁶⁹⁾ では、死亡に至った有害事象は認められず、重篤な有害事象は、本薬 80 mg QD 群 1 例（腎障害及び動静脈瘻瘤）に認められた。020 試験及び 019 試験で認められた死亡及び重篤な有害事象はいずれも本薬との因果関係は否定された。

以上より、allo-HSCT 患者において認められた有害事象等の発現割合はプラセボ投与時と概ね同様であり、本薬投与時の安全性プロファイルは許容可能と考える。

② 日本人部分集団

死亡に至った有害事象は本薬群 1 例（心不全）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、本薬群 3 例（心不全、気管支肺アスペルギルス症及び血小板数減少各 1 例）、プラセボ群 1 例（アデノウイルス性出血性膀胱炎）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

中止に至った有害事象は、本薬群 5 例（CMV 感染 2 例、嘔吐、心不全及び気管支肺アスペルギルス症各 1 例）、プラセボ群 5 例（CMV 感染 5 例）に認められた。本薬群の 1 例（嘔吐）は治験薬との因果関係ありと判定され、転帰は回復であった。

以上より、日本人部分集団における有害事象等の発現割合は全体集団と同程度であり、認められた有害事象についても日本人で特有の懸念となるような事象は認められていなかったことから、日本人 allo-HSCT 患者についても、本薬投与時の安全性に特段の懸念は認められないと考えた。

⁶⁹⁾ 参考 CTD 5.3.5.1.1。腎移植又は腎及び膵移植を施行され、CMV 血症が発現した患者に対して、先制治療目的に本薬 40 mg BID又は 80 mg QD 投与時の安全性、有効性等の検討を目的とした海外第Ⅱ相試験。

機構は、以下のように考える。

001 試験等の結果から、造血器悪性腫瘍の知識と経験を有する医師の管理下において、allo-HSCT 患者に対する本薬の安全性は許容可能であると判断した。また、現時点で得られているデータからは、日本人に対して特有の懸念となる事象は認められていないことを確認した。ただし、日本人 allo-HSCT 患者に対する本薬の投与経験は限られていることから、本薬の安全性について、製造販売後に引き続き情報収集し、得られた情報は適切に医療現場に提供する必要がある。

なお、本薬投与に伴う心臓への影響、注射剤投与時の安全性、及び妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する投与については、以下の項で議論する。

7.R.3.2 心臓障害関連事象について

001 試験において、心臓障害関連事象⁷⁰⁾の発現割合は、本薬群 12.6% (47/373 例) 及びプラセボ群 6.3% (12/192 例) であり、本薬群で高値であった。

申請者は、本薬投与による心臓障害関連事象について、以下のように説明している。

001 試験で認められた主な心臓障害に関連する事象は、頻脈 [本薬群 4.0% (15/373 例)、プラセボ群 2.1% (4/192 例) (以下、同順)]、心房細動 [3.5% (13/373 例)、1.0% (2/192 例)]、心不全 [1.3% (5/373 例)、0 例]、洞性頻脈 [1.1% (4/373 例)、1.6% (3/192 例)]、心房粗動 [1.1% (4/373 例)、0 例] 等であり、ほとんどが軽度又は中等度であった。重篤な有害事象は本薬群 6 例 (心房細動、心房粗動、心膜炎、心不全、不整脈、洞結節機能不全各 1 例)、プラセボ群 1 例 (心原性ショック 1 例) に認められたが、治験薬との因果関係はいずれも否定され、本薬群では心不全 1 例 (死亡) を除き、転帰は回復であった。死亡例を除き、中止例は認められなかった。また、バイタルサイン (拡張期血圧、収縮期血圧及び心拍数) や心電図パラメータ (PR、QT 間隔等) についても、本薬群に特徴的な傾向は認められなかった。

以上より、001 試験において本薬群の心臓障害関連事象の発現割合はプラセボ群よりも高いものの、ほとんどが軽度又は中等度であり、いずれも因果関係は否定されていること、本薬群に特徴的な傾向は認められていないこと、安全性薬理試験、毒性試験及び QT/QTc 試験において、本薬の心臓に及ぼす影響は示唆されていないこと (3.2、5.2 及び 6.2.4 参照) から、本薬投与により心臓に関連する安全性上の懸念が生じる可能性は低いと考える。

機構は、001 試験において認められた心臓障害関連事象の発現状況、非臨床試験結果、QT/QTc 試験結果等を踏まえ、本薬投与により心臓に関連する安全性上の懸念が生じる可能性は低いとする申請者の説明は受入れ可能と考える。ただし、本薬投与時の心臓障害関連事象について、製造販売後に新たな知見が得られた場合には医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

7.R.3.3 注射剤の安全性について

allo-HSCT 患者に対して、本薬 480 mg 又はシクロスポリンとの併用下で本薬 240 mg 投与時の、定常状態における本薬の AUC₀₋₂₄ (推定値) は、静脈内投与では経口投与よりも高値であった (6.2.5.2 参照)。また、本薬注射剤は、添加剤として HP-β-CD を含有しており (2.3.1 参照)、HP-β-CD は、反復静脈内投与毒性試験で尿細管上皮細胞の空胞化、肝酵素の上昇等が報告されている (2.R.1.2 参照)。

⁷⁰⁾ MedDRA/J ver.19 の器官別大分類「心臓障害」に該当する事象。

申請者は、本薬注射剤投与時の安全性について、以下のように説明している。

001 試験の投与経路について、原則として、経口投与することとされたが、被験者の状態に応じて、静脈内投与は可能とされていた⁶³⁾。当該試験における、本薬注射剤の静脈内投与時の安全性の概要は表 41 のとおりであり、有害事象の発現割合はプラセボ群よりも本薬群で高かったが、重度、重篤、死亡に至った及び中止に至った有害事象はプラセボ群よりも本薬群で低値であった。主な有害事象は、移植片対宿主病〔本薬群 11.1% (11/99 例)、プラセボ群 16.7% (8/48 例)、以下、同順〕、発熱性好中球減少症〔11.1% (11/99 例)、8.3% (4/48 例)〕、下痢〔11.1% (11/99 例)、8.3% (4/48 例)〕、発熱〔10.1% (10/99 例)、10.4% (5/48 例)〕及び粘膜の炎症〔7.1% (7/99 例)、14.6% (7/48 例)〕であった。

投与局所における有害事象⁷¹⁾は、本薬群 3 例〔注入部位紅斑、注入部位炎症、注入部位疼痛及び注入部位腫脹各 1 例（重複含む）〕に認められ、いずれも軽度であり、転帰は回復であった。プラセボ群で投与局所における有害事象は認められなかった。また、第 I 相試験において本薬の注射剤（HP-β-CD を含有する製剤）が投与された 92 例（併合データ）のうち、投与局所における有害事象⁷²⁾は 36 例で認められ、このうち 14 例〔カテーテル留置部位静脈炎（5 例）、カテーテル留置部位疼痛及びカテーテル留置部位関連反応（各 4 例）等〕は本薬との因果関係ありと判定されたが、いずれも軽度であり、注入部位反応 1 例を除き転帰は回復であった。

表 41 静脈内投与時の安全性の概要（001 試験、治験薬投与期、安全性解析対象集団）

	本薬群（99 例）	プラセボ群 ^{a)} （48 例）
有害事象	84（84.8）	35（72.9）
副作用 ^{a)}	9（9.1）	2（4.2）
重度の有害事象 ^{b)}	22（22.2）	16（33.3）
重篤な有害事象	16（16.2）	13（27.1）
死亡に至った有害事象	3（3.0）	3（6.3）
中止に至った有害事象	7（7.1）	10（20.8）

例数（%）

a) 治験薬との関連ありと判断された有害事象、b) 治験担当医師により、軽度（徴候又は症状が認められるが、容易に耐えられるもの）、中等度（通常の活動に支障を来す程度の不快感をもたらすもの）、重度（仕事又は通常の活動が不可能な程度の障害を来したもののいずれかに判定、c) 生理食塩液又は 5%ブドウ糖水溶液が用いられた。

また、静脈内投与時の肝機能及び腎機能に関連する有害事象⁷³⁾の発現状況は表 42、肝臓及び腎臓に関連する臨床検査値についてグレード 3 以上⁷⁴⁾の異常変動が認められた被験者の割合は表 43 のとおりであり、静脈内投与時の有害事象及び臨床検査値の異常変動の発現状況は両投与群で概ね同様であった。

⁷¹⁾ MedDRA/J ver.19 の基本語に「注入部位」を含む事象。

⁷²⁾ MedDRA/J ver.19 の器官別大分類「一般・全身障害および投与部位の状態」に該当し、基本語に「注入部位」、「注射部位」、「カテーテル留置部位」、「穿刺部位」及び「適用部位」を含む事象。

⁷³⁾ MedDRA/J ver.19 の標準検索式「急性腎不全」又は「薬剤に関連する肝障害」に該当する事象。

⁷⁴⁾ 各臨床検査値の変動について、以下の場合グレード 3 以上に該当すると定義された。ALT 増加、AST 増加及びアルカリホスファターゼ増加：正常値上限の 5 倍以上、総ビリルビン増加：正常値上限の 2.6 倍以上、血中尿素窒素：31 mg/dL 超、クレアチニン：正常値上限の 1.8 倍以上又はベースラインの 1.5 倍以上の増加

表 42 肝機能及び腎機能に関連する有害事象の発現状況（001 試験、治験薬投与期、安全性解析対象集団）

	本薬群（99 例）	プラセボ群（48 例）
肝機能関連事象（全体）	11（11.1）	4（8.3）
ALT 増加	1（1.0）	2（4.2）
AST 増加	1（1.0）	2（4.2）
血中 ALP 増加	1（1.0）	0
血中ビリルビン増加	2（2.0）	1（2.1）
肝性脳症	1（1.0）	0
肝機能異常	4（4.0）	0
高ビリルビン血症	3（3.0）	1（2.1）
低アルブミン血症	1（1.0）	2（4.2）
国際標準比増加	0	1（2.1）
肝損傷	1（1.0）	0
プロトロンビン時間延長	1（1.0）	0
腎機能関連事象（全体）	6（6.1）	3（6.3）
急性腎障害	3（3.0）	2（4.2）
尿中蛋白陽性	0	1（2.1）
蛋白尿	1（1.0）	1（2.1）
腎不全	1（1.0）	0
腎機能障害	1（1.0）	0

例数（%）

表 43 グレード 3 以上の臨床検査値異常変動の発現状況（001 試験、治験薬投与期、安全性解析対象集団）

	本薬群（99 例）	プラセボ群（48 例）
ALT	4（4.0）	1（2.1）
AST	3（3.0）	1（2.1）
ALP	1（1.0）	0
総ビリルビン	4（4.0）	6（12.5）
血中尿素窒素	23（23.2）	15（31.3）
クレアチニン	58（58.6）	30（62.5）

例数（%）

なお、経口投与と静脈内投与の切替え例（本薬群 93 例、プラセボ群 43 例）について、切替え前後の有害事象の発現割合は、表 44 のとおりであり、切替え前後で明らかな差異は認められなかった。

表 44 切替え例の有害事象の発現割合（001 試験、安全性解析対象集団）

		本薬群	プラセボ群
経口投与から 静脈内投与	切替え前（経口）	84.8%（28/33 例）	85.7%（18/21 例）
	切替え後（静脈内）	81.8%（27/33 例）	71.4%（15/21 例）
静脈内投与から 経口投与	切替え前（静脈内）	85.0%（51/60 例）	72.7%（16/22 例）
	切替え後（経口）	91.7%（55/60 例）	100%（22/22 例）

以上より、腎臓及び肝臓に対する影響も含め、本薬注射剤の静脈内投与時の安全性について特段の懸念はないものとする。ただし、HP- β -CD の毒性試験で報告されている毒性所見については、添付文書において注意喚起を行う。

機構は、以下のように考える。

001 試験における、本薬注射剤の静脈内投与時の有害事象及び臨床検査値異常の発現状況等はプラセボ投与時と概ね同様であることを確認した。ただし、001 試験の被験者に対して施行された注射剤の投与期間〔中央値（範囲）〕は、12（1～47）日であり、医療現場においては、患者の状態により、臨床試験よりも長期間、静脈内投与が行われることも想定される。HP- β -CD の毒性試験では腎毒性等が報告されており（2.R.1.2 参照）、より長期の投与により腎障害等が発現する可能性があることから、本薬を投与する場合、経口投与が可能な患者には錠剤の経口投与を選択することが重要である。また、経口投与が困難な患者等に対して、長期間に亘り静脈内投与を継続する場合や腎機能障害を有する患者への静脈内投与時等には、腎機能検査を実施する等、観察を慎重に行う必要がある。したがって、これらについ

て、医療現場に適切に注意喚起を行う必要がある。また、本薬静脈内投与時の安全性については、製造販売後に引き続き情報収集し、得られた情報は適切に医療現場に提供する必要がある。

7.R.3.4 妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する投与について

本薬の胚・胎児発生毒性試験において、胎児骨格の異常所見等が認められている（5.R.2 参照）。

申請者は、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本薬の投与について、以下のように説明している。

今回の承認申請における本薬の投与対象は allo-HSCT 患者であり、移植の前処置としてがん化学療法又は全身放射線療法が施行されることから、妊娠中の女性患者は移植の適応とはならない。また、一般的に HSCT 施行後は少なくとも 2 年間は避妊が推奨される（Bone Marrow Transplant 2012; 47: 337-41）ことから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性患者に対して本薬が投与される可能性は低いと考えられる。しかしながら、妊婦又は妊娠している可能性のある女性患者に投与される可能性は完全には否定できず、そのような場合においては、本薬投与による催奇形性等のリスクについて、添付文書で十分に注意喚起した上で、本薬投与の有益性が危険性を上回ると判断される場合には、本薬を使用する機会を提供することが可能と考える。

なお、本薬の第 I 相試験において、本薬の投与終了後に妊娠検査陽性が確認された被験者が 1 例確認され、妊娠転帰は人工妊娠中絶であった。

機構は、申請者の説明を概ね了承した。ただし、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への本薬の投与に際しては、本薬投与が胎児に及ぼす影響を考慮し、以下の対応がなされる必要があると考える。

- 医療上の有益性と危険性を判断するための本薬の情報として、本薬を用いた胚・胎児発生毒性試験の成績等について、情報提供資料等により医療現場に適切に情報提供すること。
- 妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本薬の投与に先立ち、患者やその家族に対して、本薬投与による催奇形性等のリスクについての説明が行われ、患者やその家族がその内容を十分に理解した上で本薬が投与されるよう、情報提供資料を作成する等して、情報提供及び注意喚起を周知徹底すること。
- 本薬が妊婦に投与された場合の妊婦における安全性及び児の転帰について、産婦人科医とも連携して製造販売後に情報収集し、重要な知見が得られた場合は速やかに医療現場に情報提供すると共に、得られた情報に基づき適切な対応を検討すること。

7.R.4 臨床的位置付けについて

申請者は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

免疫抑制状態にある allo-HSCT 患者では、潜伏感染していた CMV の再活性化等による CMV 感染症の発症リスクが高い。実際に、移植前に CMV 抗体陽性であった allo-HSCT 患者のうち、CMV 感染症対策を講じない場合、約 80% の患者で CMV が再活性化し、20～35% の患者が CMV 感染症を発症することが報告されている（Hematol Oncol Clin North Am 2011; 25: 151-69）。HSCT 患者において CMV 感染症が発症すると、全身状態の悪化や死亡に至る場合もあり、国内外の診療ガイドラインにおいて、CMV 感染症対策が推奨されている（7.R.1 参照）。これらの診療ガイドラインには、allo-HSCT 施行後の CMV 感染症対策として、予防的投与と先制治療が記載されているが、本邦で allo-HSCT 患者に対する CMV 感染症の予防的投与の適応で承認されている薬剤はなく、医療機関では、CMV 血症確認後等のタイミ

ングで抗 CMV 薬を投与する先制治療が主に実施されている。一方、CMV が再活性化すると、先制治療の施行の有無によらず、ウイルス量依存的に移植後 1 年以内の全死亡率が増加するとの報告がある (Lancet Haematol 2016; 3: e119-27)。また、先制治療に用いられる既承認の抗 CMV 薬は、骨髄毒性や腎毒性等の懸念もある。したがって、医療現場からは、allo-HSCT 施行後の CMV 感染症の発症抑制に有効かつ忍容性の良好な薬剤の開発が望まれている。

本薬は、国際共同第Ⅲ相試験 (001 試験) において、CMV 抗体陽性の成人 allo-HSCT 患者に対して、「臨床的に意味のある CMV 感染」の予防効果及び良好な安全性が確認された (7.R.2 及び 7.R.3 参照)。

本薬は予防的投与の位置付けの薬剤であり、本薬により CMV 血症を抑制できれば、副作用の懸念がある既承認の抗 CMV 薬による先制治療を回避することが可能となり、また allo-HSCT 患者の予後の改善に繋がる可能性もある。したがって、本薬は、allo-HSCT 患者に対してベネフィットをもたらす薬剤となると考えられる。

機構は、CMV 抗体陽性ドナーから移植を受ける CMV 抗体陰性の allo-HSCT 患者への本薬の投与について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

CMV 抗体陰性の allo-HSCT 患者に対し、CMV 抗体陽性ドナーから移植した場合、20～30%で CMV 感染が認められることが、国内診療ガイドラインに記載されている (造血細胞移植学会ガイドライン 第 1 巻 医薬ジャーナル; 2014. p. 126-61)。これらの患者に対する本薬の有効性及び安全性について検討した臨床試験は実施していないものの、本薬の作用機序を勘案すると、CMV 抗体陽性患者と同様に、有効性は期待でき、安全性についても許容可能であることが想定される。したがって、CMV 抗体陽性ドナーから移植を受ける CMV 抗体陰性の allo-HSCT 患者には、医師が以上のような背景を十分に理解した上で、個々の患者について、ベネフィット・リスクのバランスを検討し、本薬を投与することは可能と考える。

機構は、以下のように考える。

国際共同第Ⅲ相試験 (001 試験) 成績を踏まえると、CMV 抗体陽性の allo-HSCT 患者における本薬の CMV 感染症の発症抑制効果は認められ (7.R.2 参照)、安全性についても許容可能である (7.R.3 参照)。また、CMV 抗体陽性ドナーから移植を受ける CMV 抗体陰性の allo-HSCT 患者について、本薬の作用機序等を勘案すると、本薬の一定の有効性は期待でき、安全性についても許容可能と想定される。allo-HSCT 患者において、CMV 感染症は、重篤な転帰に至る場合もあり、予後に影響を及ぼす重大な合併症であることを踏まえると、CMV 抗体陽性ドナーから移植を受ける CMV 抗体陰性の allo-HSCT 患者に対しても本薬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。

以上より、本薬は allo-HSCT 施行後の CMV 感染症の発症抑制を目的とした薬剤として、臨床的意義はある。

ただし、CMV 抗体陽性ドナーから移植を受ける CMV 抗体陰性の allo-HSCT 患者に対する本薬の有効性及び安全性の情報は得られていないことから、製造販売後には、これらの情報についても収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に情報提供する必要がある。

以上の機構の判断については専門協議で議論する。

7.R.5 効能・効果について

本薬の承認申請効能・効果は「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又はサイトメガロウイルス感染症の予防」である。

機構は、本薬の効能・効果について以下のように考える。

国際共同第Ⅲ相試験（001 試験）における本薬の有効性について、主要評価項目や副次評価項目等の結果から、日本人 allo-HSCT 患者における CMV 感染症の発症抑制効果は期待できると判断した（7.R.2 参照）。なお、001 試験の結果から本薬の CMV 血症の抑制効果についても確認されているが、CMV 血症は CMV 感染症に進展し得る一連の事象であることから、本薬の効能・効果においてはこれらを併せて「CMV 感染症」とすることが適切である。一方、001 試験の対象患者は、「CMV IgG 抗体陽性（R+）のレシピエント」であり、すなわち CMV が潜伏感染している患者が対象であるため、承認申請効能・効果に含まれている「サイトメガロウイルス感染」の抑制効果については、001 試験の結果からは明らかとなっていないと考える。したがって、本薬の効能・効果は、「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」とすることが適切と考える。

以上の機構の判断については専門協議で議論する。

7.R.6 用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量の設定根拠について以下のように説明している。

国際共同第Ⅲ相試験（001 試験）において、本薬の用法・用量をシクロスポリン非併用時は 480 mg QD、シクロスポリン併用時では 240 mg QD（6.R.2 参照）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、本薬の有効性が確認され（7.R.2 参照）、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（7.R.3 参照）。また、日本人部分集団について、001 試験で得られたデータは限られているものの、全体集団と同様の有効性が期待でき（7.R.2.1 参照）、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（7.R.3 参照）。

したがって、本薬の用量は経口剤、注射剤いずれも、シクロスポリン非併用時は 480 mg QD、シクロスポリン併用時は 240 mg QD と設定し、注射剤については、60 分かけて点滴静注と設定することが適切と判断した。

機構は、以下のように考える。

本薬の有効性（7.R.2 参照）及び安全性（7.R.3 参照）に関する検討、並びに以下の検討を踏まえ、本薬の用法・用量を、シクロスポリン非併用時は 480 mg QD、シクロスポリン併用時は 240 mg QD、経口投与（経口剤）又は 60 分かけて点滴静注（注射剤）と設定することは可能と判断した。

以上の機構の判断については専門協議で議論する。

7.R.6.1 静脈内投与について

機構は、本薬の静脈内投与について、以下のように考える。

7.R.2.2 及び 7.R.3.3 での議論のとおり、本薬の静脈内投与時のデータについて、例数や投与期間等に関して十分なデータが得られているとは言い難い。ただし、臨床薬理学的観点も踏まえると有効性は期待でき、安全性について現時点で重大な懸念は認められていない。allo-HSCT 患者は全身状態が不良な

場合もあり、経口投与が困難な患者も一定の割合で存在することを踏まえると、静脈内投与の選択肢を提供することは臨床的に意義はある。ただし、7.R.3.3 項における議論のとおり、本薬を投与する場合、経口投与可能な患者には錠剤を選択することが重要である。

7.R.6.2 経口投与と静脈内投与の切替えについて

申請者は、経口投与と静脈内投与の切替えについて、以下のように説明している。

allo-HSCT 患者において、本薬 480 mg 又はシクロスポリンとの併用下で本薬 240 mg 投与時の血漿中本薬の AUC₀₋₂₄（推定値）は、経口投与では静脈内投与より低値であった（6.2.5.2 参照）。しかしながら、国際共同第Ⅲ相試験（001 試験）では、原則、経口投与とし、患者の状態に応じて静脈内投与も可能と設定したことから、大部分の被験者では経口投与され、本薬の有効性が確認された（7.R.2.1 参照）。また、経口投与と静脈内投与との切替え例における、移植後 24 週以内に「臨床的に意味のある CMV 感染」が認められた被験者の割合は、本薬群 43.0%（37/86 例）及びプラセボ群 63.2%（24/38 例）と本薬群でプラセボ群よりも低値であり切替え例でも有効性が確認されている（7.R.2.2 参照）。また、安全性について、経口投与と静脈内投与の切替え例（経口投与から静脈内投与、又は静脈内投与から経口投与）において、切替え前後で有害事象の発現状況に明らかな差異は認められなかった（7.R.3.3 表 44 参照）。

以上より、本薬は、患者の状態に応じて経口投与と静脈内投与を切り替えて投与することは可能であると判断した。

機構は、患者の状態に応じて経口投与と静脈内投与を切り替えて投与することは可能であるとする申請者の説明は受入れ可能であると判断した。ただし、7.R.2.2、7.R.3.3 及び 7.R.6.1 項での議論のとおり、経口投与可能な場合は錠剤を選択するよう、注意喚起を行う必要があると考える。また、製造販売後には、投与経路別の情報も含めて、本薬の安全性及び有効性について情報収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に情報提供する必要があると考える。

7.R.6.3 投与期間について

申請者は、本薬の投与期間について、以下のように説明している。

allo-HSCT 患者において、移植後の適切な CMV 感染症対策を行わない場合、CMV の再活性化は主に移植後 24 週間以内に認められ、特に移植後 14 週間（約 100 日間）はリスクが高いことが報告されている（Bone Marrow Transplantat 2007; 40: 125-36、Lancet Infect Dis 2011; 11: 284-92 等）。また、国内診療ガイドラインにおいて、CMV 感染モニタリングは少なくとも移植後 100 日までは行う旨が推奨されている（造血細胞移植学会ガイドライン第 1 巻 医薬ジャーナル 2014; 15-44）。したがって、001 試験では、本薬の投与期間を、移植後 14 週目まで（約 100 日間）と設定した。001 試験の結果、移植後 14 週目までの本薬投与により、移植後 24 週までの CMV 感染症の発症抑制効果が確認された。

一方、移植後 24 週以内に「臨床的に意味のある CMV 感染」が認められた被験者の割合は、本薬群で 37.5%であり、移植後 14 週時点（19.1%）から増加し、本薬終了以降の不成功例が認められた。また、投与終了以降における部分集団別の「臨床的に意味のある CMV 感染」が認められた被験者の割合は、移植片対宿主病の発現有無別では有 19.8%及び無 4.7%、ステロイド投与の有無別では有 14.6%及び無 3.6%、ベースライン時の CMV 感染リスク⁶⁾ 別では高 17.6%及び低 9.7%であり、移植片対宿主病やステロイド投与等の免疫抑制状態、CMV 感染リスクを有する患者で、投与終了後に CMV 感染症を発症するリスクがより高いと考えられた。したがって、これらの患者では移植後 100 日を超えて本薬を投与す

ることで更なる CMV 感染症発症抑制効果が得られる可能性がある。

以上より、現時点で得られている情報からは投与期間を移植後 100 日までを目安とすることは適切と考えるが、投与期間に関する情報は、製造販売後に引き続き情報収集すると共に、今後、海外にて本薬の投与期間を 200 日まで延長した場合のベネフィットについて検討するための臨床試験を実施する予定である。

機構は、以下のように考える。

allo-HSCT 患者に対して、移植後 14 週目まで本薬が投与された 001 試験において、移植後 24 週までの CMV 感染症の発症抑制効果が確認されたこと、及び allo-HSCT 施行後、特に 100 日間は CMV 感染症の発症リスクが高いとされていることを踏まえると、本薬の投与期間は移植後 100 日までを目安とすることを添付文書で情報提供する必要がある。一方、allo-HSCT 施行後の免疫機能の回復は個々の患者により異なること、001 試験で移植後 14 週以降 24 週までの期間に「臨床的に意味のある CMV 感染」が認められた被験者も確認されていること等から、医療現場では患者の状態に応じて移植後 100 日を超えて CMV 感染の予防を必要とする場合もあると考えられる。したがって、製造販売後には投与期間別の安全性及び有効性について情報収集すると共に、今後実施予定の臨床試験成績も含めて、より適切な本薬の投与期間を検討し、必要に応じて医療現場に情報提供する必要がある。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、本薬の製造販売後の調査について、以下のように計画している。

＜使用成績調査＞

- ・ 調査目的：使用実態下における安全性及び有効性に関する情報の検出・確認
- ・ 調査予定例数：登録期間中に本薬が使用された全ての症例
- ・ 観察期間：本薬投与開始から 1 年間
- ・ 実施期間：6 年間（登録期間：4 年間）

機構は、製造販売後には、以下の点についても検討する必要があると考える。

- ・ 投与経路別の安全性及び有効性（特に静脈内投与時の安全性及び有効性）
- ・ 投与期間別の安全性及び有効性
- ・ 本薬が妊婦に投与された場合の妊婦における安全性及び児の転帰
- ・ CMV 抗体陽性ドナーから移植を受ける CMV 抗体陰性の allo-HSCT 患者における安全性及び有効性

また、国内外における臨床分離株の本薬に対する感受性及び耐性変異に関する情報について、製造販売後に公表文献を含めて収集する必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論する。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本薬の成人 allo-HSCT 患者における CMV 感染症の発症抑制効果は期待でき、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、allo-HSCT 患者の CMV 感染症対策において新たな選択肢となり得る薬剤であり、臨床的意義があると考ええる。

機構は、専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

平成 30 年 2 月 8 日

申請品目

[販 売 名] ① プレバイミス錠 240 mg、② 同点滴静注 240 mg
[一 般 名] レテルモビル
[申 請 者] MSD 株式会社
[申請年月日] 平成 29 年 7 月 28 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した論点（「7.R.2 有効性について」、「7.R.4 臨床的位置付けについて」、「7.R.5 効能・効果について」及び「7.R.6 用法・用量について」）に関する機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

1.1 安全性について

専門協議では、審査報告 (1) の「7.R.3 安全性について」に関する機構の判断は、専門委員から支持され、追加で以下のような意見が出された。

- 本薬のように allo-HSCT 後早期に投与される薬剤は、生着への影響の有無が薬剤の有用性を判断する上で重要である。本薬投与後の生着への影響の有無については、医療現場に情報提供を行うことが望ましい。

機構は、専門委員からの意見を踏まえ、以下のような検討を行った。

国際共同第Ⅲ相試験（001 試験）において、生着⁷⁵⁾前に治験薬投与が開始された被験者における観察期間中の生着率は本薬群 95.4%（226/237 例）及びプラセボ群 91.3%（105/115 例）、生着までの期間の中央値（範囲）はそれぞれ 19（7～49）日及び 18（10～41）日であり、いずれも本薬群とプラセボ群とで同程度であることを確認した。

機構は、これらの情報について、情報提供用資材により医療現場に提供するよう申請者に指示したところ、申請者は了承した。

⁷⁵⁾ 001 試験では、3 日連続して好中球絶対数が 500 /mm³ 以上の場合を「生着」と定義された。

1.2 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議では、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」に関する機構の判断は、専門委員から支持され、追加で以下のような意見が出された。

- 本薬の投与開始時期について、臨床試験においては移植日 0～28 日目までに治験薬投与を開始する旨が規定されていたが、医療現場では、原疾患の状態、慢性移植片対宿主病の治療による免疫機能の変化等により、CMV 感染症の発症リスクが上がる時期は患者ごとに異なるため本薬の投与開始時期に個人差が生じる可能性があると考ええる。製造販売後において、本薬の投与開始時期や CMV 感染症発症のリスク因子についても情報収集を行い、これらが有効性に及ぼす影響について検討する必要がある。

機構は、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」等での検討及び専門協議での議論を踏まえ、製造販売後の調査で得られるデータに基づき、以下の点について検討し、新たな知見が得られた場合には、適切に医療現場に提供すべきと考える。

- 投与経路別の安全性及び有効性（特に静脈内投与時の安全性及び有効性）
- 投与期間別の安全性及び有効性
- 投与開始時期別の有効性
- 患者背景別（CMV 感染症発症リスク因子、移植前処置、免疫抑制剤等）の安全性及び有効性
- 本薬が妊婦に投与された場合の妊婦における安全性及び児の転帰
- CMV 抗体陽性ドナーから移植を受ける CMV 抗体陰性の allo-HSCT 患者における安全性及び有効性
- CYP2C8 の基質と併用した場合の安全性

さらに、CMV の病原性に関与する gB 遺伝子型以外の遺伝子多型及び国内外における臨床分離株の本薬に対する感受性及び耐性変異に関する情報について、公表文献を含めて収集する必要があると考える。

以上の点について申請者に指示したところ、申請者は了承した。

機構は、以上の議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 45 に示す各検討事項を設定すること、並びに表 46 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。また、使用成績調査計画の骨子（案）は表 47 のとおり提出された。

表 45 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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
該当なし	・ 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	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 46 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・ 市販直後調査 ・ 使用成績調査	・ 市販直後調査による情報提供 ・ 医療従事者向け資料の作成及び提供 ・ 患者向け資料の作成及び提供

目的	使用実態下における安全性及び有効性に関する情報の検出・確認
調査方法	全例調査方式
対象患者	本薬が投与された allo-HSCT 患者
調査期間（観察期間）	6 年間（投与開始日から 1 年間）
予定症例数	登録期間中に本薬を投与した全ての症例（登録見込み症例数 450 例）
主な調査項目	重点調査項目：静脈内投与時における腎機能障害、心臓障害、CMV 感染症の有無 その他：患者背景、移植の状況、本薬の投与状況、併用薬・併用療法、安全性

本薬の投与対象について、専門委員から、以下のような意見が出された。

CMV は [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted]
[redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] ことも想定されること等から、今後、
[redacted] 本薬の開発についても期待される。

2. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.3、CTD 5.3.5.1.5）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

審査報告（１）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（１）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前			訂正後		
54	表 38		全体集団			全体集団	
			本薬群 (325 例)	プラセボ群 (170 例)		本薬群 (325 例)	プラセボ群 (170 例)
		移植後 24 週以内 の「終末器官での CMV 感染症の発症」 ^{b)}	2.0 (5/325)	2.4 (3/170)	移植後 24 週以内 の「終末器官 での CMV 感染 症の発症」 ^{b)}	1.5 (5/325)	1.8 (3/170)
		移植後 14 週以内 の「終末器官での CMV 感染症の発症」 ^{b)}	0.4 (1/325)	1.4 (2/170)	移植後 14 週以内 の「終末器官 での CMV 感染 症の発症」 ^{b)}	0.3 (1/325)	1.2 (2/170)

4. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は希少疾病用医薬品であることから、再審査期間は 10 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はいずれも劇薬と判断する。

〔効能又は効果〕（申請時より下線部変更、取り消し線部削除）
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又はサイトメガロウイルス感染症の発症抑制

〔用法及び用量〕（申請時より下線部変更、取り消し線部削除）
＜プレバイミス錠 240 mg＞
通常、成人にはレテルモビルとして 480 mg を 1 日 1 回経口投与する。~~なお、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 240 mg を 1 日 1 回経口投与する。~~

＜プレバイミス点滴静注 240 mg＞
通常、成人にはレテルモビルとして 480 mg を 1 日 1 回、約 60 分かけて点滴静注する。~~なお、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 240 mg を 1 日 1 回、約 60 分かけて点滴静注する。~~

〔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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
allo-HSCT	Allogeneic hematopoietic stem cell transplant	同種造血幹細胞移植
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 plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{inf}	AUC up to infinity	投与開始時から投与後無限大時間までの AUC
AUC _{last}	AUC up to the last time point with a measurable concentration after dosing	投与後 0 時間から最終測定可能時点までの AUC
AUC _{0-t}	AUC up to t hours	投与開始時から投与後 t 時間までの AUC
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BID	bis in die	1 日 2 回投与
BSEP	Bile salt export pump	胆汁酸塩輸送ポンプ
CC ₅₀	50% cytotoxic concentration	50%細胞傷害濃度
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CL	Clearance	クリアランス
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CMV	Cytomegalovirus	サイトメガロウイルス
C _t	Plasma concentration at t hours postdose	投与 t 時間後の血漿中濃度
EC ₅₀	50% effective concentration	50%効果濃度
ED ₅₀ 、ED ₉₀	50%/90% effective dose	50%又は 90%効果用量
efflux 比	Basal-to-apical versus apical-to-basal ratio	頂側膜側から側底膜側方向に対する側底膜側から頂側膜側方向の透過係数の比
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
gB	Glycoprotein B	糖タンパク B
GFP	Green fluorescent protein	緑色蛍光タンパク
GCV	Ganciclovir	ガンシクロビル
HELF	Human embryonic lung fibroblast	ヒト胎児肺線維芽
HFF	Human foreskin fibroblast	ヒト包皮線維芽
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HLA	Human leukocyte antigen	ヒト白血球抗原
HP-β-CD	Hydroxypropyl-β-cyclodextrin	ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HSCT	Hematopoietic stem cell transplant	造血幹細胞移植
IgA/G/M	Immunoglobulin A/G/M	免疫グロブリン A/G/M
K _i	Enzyme-inhibitor constant	酵素阻害定数
MDCK	Madin-Darby canine kidney	メイディン・ダービーイヌ腎臓
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MRC-5		ヒト胎児肺線維芽
MRP	Multidrug resistance-associated protein	多剤耐性関連タンパク
NHDF	Normal human dermal fibroblast	正常ヒト皮膚線維芽
OAT	Organic anion transporter	有機アニオン輸送体
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオン輸送体
PBPK	Physiologically-based pharmacokinetic	生理学的薬物動態

略語	英語	日本語
PCR	Polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
P-gp	P-glycoprotein	P 糖タンパク
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
QD	quaque die	1 日 1 回
$t_{\max}$	Time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
UGT	Uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase	ウリジン 5'-二リン酸グルクロン酸転移酵素
UL	Unique long	
V_d	Volume of distribution	分布容積
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本薬	Letermovir	レテルモビル