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240mg、同点滴静注240mg
[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 ブレパイミス錠 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: C_{29}H_{28}F_{4}N_{4}O_{4}
分子量: 572.55
化学名:
(日本名)
(4S)-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-ジヒドロキナゾリン-4-イル}酢酸
(英名)
(4S)-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] 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、認められたペ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。

[目的次] 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的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抗原血症検査陽性者により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耐容性の良好な薬剤の開発が望まれている。

レペルモビル（本薬）は、CMVのターミナー様複合体の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様複合体は、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により開発され、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ブレイムス錠240mg及び同点滴静注240mg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要

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

原薬はプロピオン酸、オキサイド、メチルアルコール及び水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、【X（【X及び【X】）、【X、【X及び【X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、【Xによる【Xの合成工程が設定されている。また、重要中間体として【X及び【X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（液相クロマトグラフィー）、光学活性体（HPLC）及び残留溶媒（ガスクロマトグラフィー）、水分、強塩素分、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。

<table>
<thead>
<tr>
<th>試験名</th>
<th>基準ロット</th>
<th>温度</th>
<th>湿度</th>
<th>保存形態</th>
<th>保存期間</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>長期保存試験</td>
<td>実生産3ロット</td>
<td>25℃</td>
<td>60%RH</td>
<td>低密度ポリエチレン袋（二重、【X）</td>
<td>24か月</td>
</tr>
<tr>
<td>加速試験</td>
<td>実生産3ロット</td>
<td>40℃</td>
<td>75%RH</td>
<td>高密度ポリエチレンドラム</td>
<td>6か月</td>
</tr>
</tbody>
</table>

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日付け医薬審査第0603004号）に基づき、二重の低密度ポリエチレン袋に【X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、【Xカ月と設定された。なお、長期保存試験は【X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、クロスカルメンソーヌトリム、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（【X）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、【X、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【X工程が重要工程とされ、また【X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、対象物質、対象物質、対象物質、対象物質、対象物質及び対象物質を特定。

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。

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［顕微物質（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を表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。

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

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日付け医薬審査第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6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240mg）

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240mgを含有する静注用注射剤である。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、バイオパラデーン低減法、対象物質、対象物質、対象物質、対象物質及び対象物質が対象化とされる。各重要工程に重要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、対象物質、対象物質、対象物質、対象物質、対象物質及び対象物質を特定。

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（亜鉛物質（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。

<table>
<thead>
<tr>
<th>試験名</th>
<th>基準ロット</th>
<th>温度</th>
<th>湿度</th>
<th>保存形態</th>
<th>保存期間</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>長期保存試験</td>
<td>実生産3ロット</td>
<td>25℃</td>
<td>60%RH</td>
<td>ガラスバイアル＋クロロプロチルゴム栓</td>
<td>24カ月</td>
</tr>
<tr>
<td>加速試験</td>
<td>実生産3ロット</td>
<td>40℃</td>
<td>75%RH</td>
<td>＋アルミニウム製キャップ</td>
<td>6カ月</td>
</tr>
</tbody>
</table>

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、これをクロロプロ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。

2.4 機構における審査の概略

機関は、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。

2.4.1 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240mg」には、「特定の製剤製造条件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。

2.4.1.1 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。機関は、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、かつ条件下で保管したとき、HP-β-CDはカ月安定であったという情報を得ている。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IPECExciptentStabilityProgramGuide2010（http://ipec-europe.org/UPLOADS/100311_IEPCStabilityGuide-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チレン...

1) 静注用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、前もって検討され、HP-β-CD以外の溶解補助剤では、HP-β-CD又は等から、HP-β-CDが選択された。

2) 具体的な試験条件（温度、湿度、暴露状況等）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 は少なくともカ月安定であると考える。

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ることを踏まえ、HP-β-CD はカ月安定であるとする申請者の説明を受入れ可能と考える。

2.R.1.2 安定性について

HP-β-CD 既承認のイトリゾール 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性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 以上で腎臓細胞の腫脹及び鰍粒、膀胱上皮細胞の腫脹、肝クッパ細胞の増加等（Food Chem Toxicol 2005; 43: 1451-9）、幼若ラットでは 50 mg/kg 以上で腎臓細胞の空胞化、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「ブレバマイス点滴静注 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、ブレバマイス点滴静注 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、尿細胞上皮細胞の空胞化、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）で十分な安定性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要

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

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。

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 500 mg 添付文書 (第 10 版) ]。
3.1.1.2 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を指標に検討した。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 とし、結果は表 4 のとおりであった。

<table>
<thead>
<tr>
<th>宿主細胞</th>
<th>被験薬</th>
<th>EC₅₀ (μmol/L)</th>
<th>CC₅₀ (μmol/L)</th>
<th>Selectivity index (CC₅₀/EC₅₀)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>HS27 細胞（包皮線維芽細胞）</td>
<td>本薬</td>
<td>0.0056</td>
<td>107</td>
<td>19,107</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>GCV</td>
<td>0.3190</td>
<td>&gt;333</td>
<td>&gt;1,044</td>
</tr>
<tr>
<td>NHDF 細胞</td>
<td>本薬</td>
<td>0.0035</td>
<td>91</td>
<td>25,899</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>GCV</td>
<td>1.9127</td>
<td>&gt;333</td>
<td>&gt;174</td>
</tr>
<tr>
<td>HELF 細胞（胎児肺線維芽細胞）</td>
<td>本薬</td>
<td>0.0035</td>
<td>63</td>
<td>17,877</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>GCV</td>
<td>2.3922</td>
<td>&gt;333</td>
<td>&gt;139</td>
</tr>
<tr>
<td>NHLF 細胞（正常肺線維芽細胞）</td>
<td>本薬</td>
<td>0.0030</td>
<td>64</td>
<td>12,903</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>GCV</td>
<td>2.0650</td>
<td>&gt;333</td>
<td>&gt;161</td>
</tr>
<tr>
<td>MRC-5 細胞（胎児肺鉱細胞系）</td>
<td>本薬</td>
<td>0.0045</td>
<td>127</td>
<td>28,015</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>GCV</td>
<td>1.6490</td>
<td>&gt;333</td>
<td>&gt;202</td>
</tr>
</tbody>
</table>

平均値

3.1.1.3 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 とし、結果は表 5 のとおりであった。

<table>
<thead>
<tr>
<th>MOI</th>
<th>EC₅₀値 (μmol/L)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>本薬</td>
<td>GCV</td>
</tr>
<tr>
<td>0.003</td>
<td>0.0013</td>
</tr>
<tr>
<td>0.01</td>
<td>0.0015</td>
</tr>
<tr>
<td>0.03</td>
<td>0.0029</td>
</tr>
<tr>
<td>0.1</td>
<td>0.0034</td>
</tr>
<tr>
<td>0.3</td>
<td>0.0036</td>
</tr>
<tr>
<td>1</td>
<td>0.0042</td>
</tr>
</tbody>
</table>

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

3.1.1.4 感染から薬剤曝露までの時間の影響（参考 CTD 4.2.1.1.3）
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。

3.1.1.5 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りず同程度であった。
### 3.1.1.6 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、各被検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検薬の濃度が EC₅₀ とされ、結果は表 6 のとおりであった。

<table>
<thead>
<tr>
<th>検討</th>
<th>血清タンパク</th>
<th>添加濃度</th>
<th>EC₅₀ (μmol/L)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>A</td>
<td>ヒト血清</td>
<td>0%（非添加）</td>
<td>0.0025, 3.19</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>5%</td>
<td>0.0035, 3.07</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>10%</td>
<td>0.0047, 3.75</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>20%</td>
<td>0.0056, 5.73</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>40%</td>
<td>0.0107, 8.74</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>100%（推定）</td>
<td>0.0224, 17.6</td>
</tr>
<tr>
<td>B</td>
<td>非添加</td>
<td>－</td>
<td>0.0035, 3.66</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>α1-酸性糖タンパク</td>
<td>1 mg/mL</td>
<td>0.0208, 1.14</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>ヒト血清アルブミン</td>
<td>43 mg/mL</td>
<td>0.0021, 2.62</td>
</tr>
</tbody>
</table>

### 3.1.1.2 CMV の臨床分離株に対する抗ウイルス活性（CTD 4.2.1.6.、参考 CTD 4.2.1.1.5）

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イマーを指標に検討された。プライマーを 50%抑制するために必要な被検薬の濃度が EC₅₀ とされ、本薬の抗ウイルス活性について、共通株（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 gB1（29 株）、gB2（27 株）、gB3（11 株）及び gB4（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（0.00014～0.00057 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、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イマー数及び試薬を添加した際の吸光度を指標に検討された。プライマー数を 50%抑制するために必要な被検薬の濃度が EC₅₀、吸光度を 50%抑制するために必要な被検薬の濃度が CC₅₀ とされ、結果は表 7 のとおりであった。

---

6）Antiviral Res 2016; 132: 204-9
7）R43K、T189M、L373I、A425V、I426T、S345A、M442T、S445N、N446 欠損、NSS449-451 欠損、T452I、S454N、G460V、A464T、G467A、V471A、V476A、E485G、V490E、E497G、D586N、S749N、V778A、S782F、V793A、P800L 及び P803A
8）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挿入に関与するとされている（J Med Viol 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毒性

<table>
<thead>
<tr>
<th>被検薬</th>
<th>CMV株</th>
<th>EC50（μmol/L）</th>
<th>CC50（μmol/L）</th>
<th>Selectivity index (CC50/EC50)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>本薬</td>
<td>14-4B</td>
<td>0.00888</td>
<td>&gt;0.1</td>
<td>&gt;11.3</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Coffman</td>
<td>0.0135</td>
<td></td>
<td>&gt;7.41</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>E. Mann</td>
<td>0.00771</td>
<td></td>
<td>&gt;13.0</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>C9207</td>
<td>0.00221</td>
<td></td>
<td>&gt;45.2</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>C9208</td>
<td>0.0180</td>
<td></td>
<td>&gt;5.56</td>
</tr>
</tbody>
</table>

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 4.2.1.1.4 ）

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、ヒト CMV、ヒトヘルペスウイルス6型並びにエブスタイン・バービユイルス）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ロシオンでは 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 4.2.1.1.11）

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 4.2.1.1.11）

HELFF 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 Kpn1 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 に対してはプラック数を、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型及びエブスタイン・バービユイルスに対しては蛻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検薬の濃度が EC50 とされた。
10) ヒトアデノウイルス 2 型に対してはプラック数を、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蛻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検薬の濃度が EC50 とされた。
12) ターミナーゼ複合体によるコンタメーダNAの切断の有無により、Kpn1 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 4.2.1.1.11）

HFF 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を電子顕微鏡を用いて定量的に検討された[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 4.2.1.1.11）

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 4.2.1.1.13）

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、さらに新鮮培地中で培養された。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 4.2.1.1.9）、4.2.1.1.11、4.3:16）

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、並びにタミナーゼ複合体領域（UL56、UL89、UL104 及び UL51 種）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 (Interivirology 1996; 39: 389-400)。


[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 のタミナーゼ阻害剤である BAY38-4766 に対する耐性ウイルスがタ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。

<table>
<thead>
<tr>
<th>CMV 株</th>
<th>EC₅₀（μmol/L） a</th>
<th>本薬に対する感受性変化 b</th>
<th>アミノ酸変異</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>野生株（AD169 株）</td>
<td>0.0046</td>
<td>3.6</td>
<td>UL56</td>
</tr>
<tr>
<td>rAR246-1</td>
<td>1.23</td>
<td>1.2</td>
<td>268</td>
</tr>
<tr>
<td>rAR246-2</td>
<td>0.37</td>
<td>4.0</td>
<td>81</td>
</tr>
<tr>
<td>rAR246-3</td>
<td>27.23</td>
<td>3.0</td>
<td>5,870</td>
</tr>
<tr>
<td>rAR246-4</td>
<td>0.13</td>
<td>4.2</td>
<td>28</td>
</tr>
<tr>
<td>rAR246-5</td>
<td>0.11</td>
<td>5.0</td>
<td>23</td>
</tr>
<tr>
<td>rAR246-6</td>
<td>0.08</td>
<td>2.9</td>
<td>17</td>
</tr>
<tr>
<td>rAR246-7</td>
<td>0.92</td>
<td>2.2</td>
<td>200</td>
</tr>
<tr>
<td>rAR246-8</td>
<td>25.01</td>
<td>2.2</td>
<td>5,413</td>
</tr>
<tr>
<td>rAR246-9</td>
<td>0.06</td>
<td>1.7</td>
<td>13</td>
</tr>
<tr>
<td>rAR246-10</td>
<td>0.09</td>
<td>1.4</td>
<td>19</td>
</tr>
</tbody>
</table>

= 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 由来の蛻光強度を指標に検討された。蛻光強度を 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 由来の蛻光強度を指標に検討された。蛻光強度を 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維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 のシークエンス結果が得られた 12 例 27 細胞から抽出された UL56 領域のアミノ酸変異が同定された。
表9 アミノ酸変異導入ウイルス株に対する抗ウイルス活性

<table>
<thead>
<tr>
<th>アミノ酸変異</th>
<th>EC₅₀ (μmol/L)</th>
<th>本薬に対する感受性変化</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>野生型**</td>
<td>0.0057</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>LS1M</td>
<td>0.0043</td>
<td>0.8</td>
</tr>
<tr>
<td>LS23A</td>
<td>0.012</td>
<td>2.1</td>
</tr>
<tr>
<td>LS236L</td>
<td>0.080</td>
<td>14</td>
</tr>
<tr>
<td>LS236M + LS257L + M329T</td>
<td>18</td>
<td>&gt;3,000</td>
</tr>
<tr>
<td>LS236L + LS257L</td>
<td>1.5</td>
<td>260</td>
</tr>
<tr>
<td>E237D</td>
<td>0.058</td>
<td>10</td>
</tr>
<tr>
<td>E237D + T244K + F261L</td>
<td>0.59</td>
<td>104</td>
</tr>
<tr>
<td>T244K</td>
<td>0.019</td>
<td>3.3</td>
</tr>
<tr>
<td>T244K + T261L</td>
<td>0.047</td>
<td>8.2</td>
</tr>
<tr>
<td>LS257L</td>
<td>0.028</td>
<td>4.9</td>
</tr>
<tr>
<td>F261L</td>
<td>0.016</td>
<td>2.8</td>
</tr>
<tr>
<td>F261C</td>
<td>0.025</td>
<td>4.4</td>
</tr>
<tr>
<td>Y321C</td>
<td>0.026</td>
<td>4.6</td>
</tr>
<tr>
<td>C325F</td>
<td>21</td>
<td>&gt;3,000</td>
</tr>
<tr>
<td>C325R</td>
<td>20</td>
<td>&gt;3,000</td>
</tr>
<tr>
<td>M329T</td>
<td>0.025</td>
<td>4.4</td>
</tr>
</tbody>
</table>

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 副次的篩選試験

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～>30μmol/Lであった22）。また、MRC-5細胞に対する本薬のCC₅₀は、>0.1μmol/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、63～127μmol/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（10μmol/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（30μmol/L）の影響がin vitroで検討された23）。本薬存在下では1.5Hz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30mg/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24)。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検薬の濃度がCC₅₀とされ
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。

* 新薬承認情報提供時予定
[修正前：野生型]
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、流液、血管拡張、立毛、行動、死亡率、体温、抑制性症状、運動不調、自発運動亢進、呼吸数及び呼吸深長、止血時間、瞳孔径、血清総コレステロール、トリグリセリッ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、胃腸系等に対する本薬の影響が検討された（表10）。

<table>
<thead>
<tr>
<th>評価器官</th>
<th>評価系</th>
<th>評価項目・方法等</th>
<th>投与量又は濃度</th>
<th>投与路</th>
<th>特記所見</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>中枢神経系</td>
<td>ラット （1群雄7例）</td>
<td>一般症状、行動及び体動</td>
<td>0.5、15、45 mg/kg</td>
<td>経口</td>
<td>1例（45 mg/kg群）で投与1週及び2時間後に常性の咀嚼行動、</td>
</tr>
<tr>
<td>心血管系</td>
<td>ハト胎児由来中枢神経細胞 （3〜10個）a）</td>
<td>ベンチクレネツラソール誘発痙攣の閾値、侵害性熱刺激受容器反射及びヘミソバルビタール誘発睡眠</td>
<td>0.5、15、45 mg/kg</td>
<td>経口</td>
<td>5 mg/kgで、ベンチクレネツラソール誘発痙攣の閾値の軽微な上昇、</td>
</tr>
<tr>
<td>覚醒イヌ</td>
<td>ハト胎児由来中枢神経細胞 （5個）</td>
<td>動脈圧、心拍数及び心電図</td>
<td>0.1、10、100 μmol/L</td>
<td>in vitro</td>
<td>Ia: 68 μmol/L (38,900 μg/mL)</td>
</tr>
<tr>
<td>心血管系</td>
<td>ハト胎児由来中央神経細胞 （5個）</td>
<td>脳機能、血行動態検査及び脳液</td>
<td>0.5、15、45 mg/kg</td>
<td>経口</td>
<td>なし</td>
</tr>
<tr>
<td>腎／泌尿器系</td>
<td>ラット （1群雄10例）</td>
<td>腎機能、血液学的検査及び腎機能</td>
<td>0.5、15、45 mg/kg</td>
<td>経口</td>
<td>用量依存的な尿中ナトリウム排泄の増加、</td>
</tr>
<tr>
<td>腎／泌尿器系</td>
<td>ラット （1群雄5例）</td>
<td>消化管輸送能</td>
<td>0.5、15、45 mg/kg</td>
<td>経口</td>
<td>用量依存的な胃内容排出速度の増加及び胃内容物の液状化</td>
</tr>
<tr>
<td>腎／泌尿器系</td>
<td>モルモット幽出回腸 （4個）</td>
<td>回腸収縮</td>
<td>10^{-2}、10^{-6} g/mL</td>
<td>in vitro</td>
<td>なし</td>
</tr>
<tr>
<td>その他</td>
<td>ラット （1群雄6例）</td>
<td>血糖値</td>
<td>0.5、15、45 mg/kg</td>
<td>経口</td>
<td>なし</td>
</tr>
</tbody>
</table>

a）非 GLP 試験

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

中枢神経系への影響について、常時性の咀嚼行動が認められ、50 mg/kg 群の16例のうち、1例にみられ、1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（Cmax）の約12倍又は約10倍の曝露が認められた（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投与量投与時の曝露量（本薬 480 mg 静脈内投与時非結合型の Cmax 約 280 μg/mL）の約137倍の濃度で hERG 電流の阻害が認められた（5.2.7 及び5.2.5参照）。

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定常状態の Cmax は、480 mg 静脈内投与：4.5 μmol/L、480 mg 静脈内投与：38 μmol/L、240 mg 静脈内投与（シクロスポリン併用）：6.8 μmol/L、240 μg 静脈内投与（シクロスポリン併用）：20 μmol/L。このうち最も高濃度であった本薬 480 mg 静脈内投与時の Cmax は、38 μmol/L（21,570 mg/mL）と Hitt らの研究結果（98.7%、4.2.2参照）から非結合型の Cmax が算出された。

プレバイミス錠 240mg、同点濃静注 240mg MSD 株式会社_審査報告書
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。個体別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液の粘度化が認められたが、硫酸パ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 素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 4.2.1.1.829）

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29）。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、明らかに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 4.2.1.1.829）

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 μmol/L）と種々の抗 HIV 薬27）との併用効果が検討された29）。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、明らかに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} 値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 1998; 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
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、gB2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ている事が報告されている（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に差が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。

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タマーダNA（一単位長のゲノムDNAが複数連続したDNA）が複製される。コンタマーダNA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、コンタマーダNA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（3.1.1.4参照）。

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500mg添付文書（第10版）、ホスカルビリ24mg/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）。

プレバイミス錠 240mg、同点滴静注 240mg MSD 株式会社 諏訪報告書
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（O20 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 标識体、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

<table>
<thead>
<tr>
<th>動物種</th>
<th>投与経路</th>
<th>投与量（mg/kg）</th>
<th>例数</th>
<th>Cmax（ng/mL）</th>
<th>tmax（h）</th>
<th>AUClkr（ng·h/mL）</th>
<th>CL（L/h/kg）</th>
<th>Vm（L/kg）</th>
<th>t1/2（h）</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>ラット</td>
<td>経口</td>
<td>1</td>
<td>雄</td>
<td>3</td>
<td>201.0</td>
<td>0.50</td>
<td>254.0</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>3</td>
<td>雄</td>
<td>3</td>
<td>652.1</td>
<td>0.50</td>
<td>1,072.0</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>10</td>
<td>雄</td>
<td>3</td>
<td>2,958.2</td>
<td>0.75</td>
<td>8,521.0</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>静脈内</td>
<td>0.3</td>
<td>雄</td>
<td>3</td>
<td>282.0</td>
<td>-</td>
<td>139.0</td>
<td>2.15</td>
<td>3.01</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>1</td>
<td>雄</td>
<td>3</td>
<td>851.0</td>
<td>-</td>
<td>523.0</td>
<td>1.91</td>
<td>1.99</td>
</tr>
<tr>
<td>サル</td>
<td>経口</td>
<td>1</td>
<td>雌</td>
<td>3</td>
<td>19.1±2.15</td>
<td>1.82±1.74</td>
<td>138±1.38</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>10</td>
<td>雌</td>
<td>3</td>
<td>510±2.87</td>
<td>3.11±1.58</td>
<td>2,886±1.88</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>静脈内</td>
<td>0.1</td>
<td>雌</td>
<td>3</td>
<td>263±1.17</td>
<td>-</td>
<td>96.4±1.10</td>
<td>1.04±1.10</td>
<td>1.30±1.83</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>1</td>
<td>雌</td>
<td>3</td>
<td>4,432±1.12</td>
<td>-</td>
<td>1,380±1.23</td>
<td>0.725±1.23</td>
<td>1.59±3.15</td>
</tr>
</tbody>
</table>

平均値±標準偏差

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も低値、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

<table>
<thead>
<tr>
<th>動物種</th>
<th>投与量（mg/kg/日）</th>
<th>例数</th>
<th>試料採取時期</th>
<th>Cmax（μg/mL）</th>
<th>tmax（h）</th>
<th>AUCl24（μg·h/mL）</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>マウス</td>
<td>40</td>
<td>雌</td>
<td>3/5時点</td>
<td>1日</td>
<td>32.3</td>
<td>18.2</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>13週</td>
<td>21.0</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>100</td>
<td>雌</td>
<td>3/5時点</td>
<td>1日</td>
<td>62.8</td>
<td>36.2</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>13週</td>
<td>32.1</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>250</td>
<td>雌</td>
<td>3/5時点</td>
<td>1日</td>
<td>134</td>
<td>76.1</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>13週</td>
<td>57.4</td>
</tr>
<tr>
<td>ラット</td>
<td>17</td>
<td>雄</td>
<td>3/5時点</td>
<td>1日</td>
<td>4.09</td>
<td>4.11</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>26週</td>
<td>4.71</td>
<td>6.92</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>50</td>
<td>雄</td>
<td>3/5時点</td>
<td>1日</td>
<td>16.3</td>
<td>18.3</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>26週</td>
<td>17.6</td>
<td>27.7</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>150</td>
<td>雄</td>
<td>3/5時点</td>
<td>1日</td>
<td>39.6</td>
<td>39.4</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>26週</td>
<td>44.6</td>
<td>62.0</td>
</tr>
<tr>
<td>サル</td>
<td>30</td>
<td>雄</td>
<td>4</td>
<td>1日</td>
<td>4.89±4.82</td>
<td>3.38±2.14</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>13週</td>
<td>1.24±0.86</td>
<td>1.57±1.02</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>100</td>
<td>雄</td>
<td>4</td>
<td>13週</td>
<td>52.9±6.53</td>
<td>54.8±17.1</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>13週</td>
<td>10.1±9.79</td>
<td>16.8±5.77</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>300/250*</td>
<td>雄</td>
<td>4</td>
<td>1日</td>
<td>36.6±16.3</td>
<td>32.6±13.9</td>
</tr>
</tbody>
</table>

平均値±標準偏差

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

プレバイミス錠 240mg、同点滴静注 240mg MSD 株式会社_審査報告書
### 表 13 木薬静脈内投与時の PK パラメータ

<table>
<thead>
<tr>
<th>動物種</th>
<th>投与量 (mg/kg/1)</th>
<th>例数</th>
<th>試料採取時期</th>
<th>Cmax (μg/mL)</th>
<th>AUC0-24 (μg·h/mL)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>10</td>
<td>亜雄各 3 点</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>1 日目</td>
<td>7.47</td>
<td>11.3</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>28 日目</td>
<td>14.1</td>
<td>22.5</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>30</td>
<td>亜雄各 3 点</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>1 日目</td>
<td>34.2</td>
<td>97.3</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>28 日目</td>
<td>43.0</td>
<td>117</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>100</td>
<td>亜雄各 3 点</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>1 日目</td>
<td>120</td>
<td>661</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>28 日目</td>
<td>272</td>
<td>646</td>
</tr>
</tbody>
</table>

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。頂側膜側から底膜膜側への浸透の通過性（Papp A→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 で頂側膜側から底膜膜側への浸透の通过係数（Papp A→B）は、6.32～10.7×10^{-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）

アルピノラット [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、大小線維、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、アルピ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、アカゲラ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界値を越えることにより検討された。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 98.0～99.0%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、カキ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

---

290 雄性アルピノラットでは経口投与後 2、4、8、16 各時間、亜雄性では静脈内投与後 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。雄性アルピノラットでは、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 α1-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、イス、サル及びヒトにおける本薬（0.1～10 μg/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 14C 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260 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 μg 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。

---

260 血液、脳、眼、腸管、腎臓、肝臓、肺、心筋、皮膚、ふどう膜
4.3.2 in vitro 代謝（CTD 4.2.2.4.1, 4.2.2.4.4, 4.2.2.6.7）

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
H3 標識体（最終濃度 5 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 試験において認めた各動物種別の本薬代謝物

<table>
<thead>
<tr>
<th>動物種</th>
<th>未変化体、M1, M2</th>
<th>未変化体、M1, M2, M5, M10</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>マウス</td>
<td>M1, M2, M3, M7</td>
<td>M1, M2, M3, M7, M8</td>
</tr>
<tr>
<td>ラット</td>
<td>M1, M2, M3, M7, M8</td>
<td>M1, M2, M3, M7, M8,</td>
</tr>
<tr>
<td>ウサギ</td>
<td>M1, M2, M3, M7, M8</td>
<td>M1, M2, M3, M7, M8, M9</td>
</tr>
<tr>
<td>イヌ</td>
<td>M1, M2, M3, M7, M8, M9</td>
<td>M1, M2, M3, M7, M8, M9</td>
</tr>
<tr>
<td>サル</td>
<td>M1, M2, M3, M7, M8, M9</td>
<td>M1, M2, M3, M7, M8, M9</td>
</tr>
<tr>
<td>ヒト</td>
<td>M1, M2, M3, M7, M8, M9</td>
<td>M1, M2, M3, M7, M8, M9</td>
</tr>
</tbody>
</table>

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コン酸

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
H3 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: 酸化の 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: アシルグルコン酸

プレバイミス錠 240mg、同点滴静注 240mg MSD 株式会社_審査報告書

20
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。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 4C 样標体（最終濃度：9.9 又は 99.2 μmol/L）を添加したとき、アシルグルコン酸酸抱合体（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 4C 样標体 3 mg/kg を単回静脈内及び経口投与したとき、胆汁中、囊中及び尿中には、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、未施行ラットの囊中には認められなかったことから、消化管でアシルグルコン酸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。

<table>
<thead>
<tr>
<th>表 15 in vivo 代謝（ラット）</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>胆管カニューレ挿入ラット a)</td>
</tr>
<tr>
<td>胆汁中</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>囊中</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>尿中</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

ラット（雄各 3 例/時点）に本薬の 4C 样標体 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) に本薬の非標体 80 mg BID を 4 日間反復経口投与後、5 日目に非標体 80 mg 及び 4C 样標体 (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。囊中（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 尿薬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（注各 4 例）及び未施行ラット（雄各 5 例）に本薬の 4C 样標体 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%（囊中 92.9%、尿中 0.8%）、経口投与では 92.4%（囊中 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

---

a) 胆汁中及び囊中は投与 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。
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14C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14C標識体（12kBq）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 汗汁中排泄（CTD 4.2.2.5.3)

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

4.5 粪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）及びUGT分子種（UGT1A1、1A4、1A6、1A9、2B7）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IC50は、54、0.34及び14μmol/Lであり、in vitroにおいて、本薬は
CYP2B6（Ki値：38μmol/L）、2C8（Ki値：0.22μmol/L）及びUGT1A1（Ki値：16μmol/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IC50は、100μmol/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）：35μmol/L、最大不活性化定数（k_{max}）：
0.0437min^{-1}（基質：ミダゾラム））を示したものので、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（CYP1A2、2B6、3A4）は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）の活性及びmRNA発現量に対する本薬（0.1〜20μmol/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：Amiodarine、CYP2C9：ジクロフェナク、CYP2C19：(S)-Mephentoin、CYP2D6：デキストロメトルファン、CYP2E1：
Chloroxazone、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。UGT1A1：17β-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) 国際共同葉巻物試験（001試験）のデータを用いて構築したP00解析モデルを用いて推定された。HSCT患者における本薬の臨床推奨用量
投与時の安定状態のCmax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。
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

22
カニクイザルの肝細胞を用いて、肝酵素誘導の代替え指標として 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 μmol/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、以下ののように説明している。


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 14C 標識体（0.5 及び 5 μmol/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 14C 標識体（0.5 μmol/L）の細胞内への取込みは、OATP1B1 基質（エステロン-3-硫酸）及び阻害剤（Cerivastatin）（それぞれ 0.14〜100 μmol/L）の添加により、それぞれ 73 及び 70%阻害され、IC₅₀ はそれぞれ 2.8 及び 7.7 μmol/L であった。OATP1B3 発現細胞における本薬の 14C 標識体（0.15 μmol/L）の細胞内への取込みは、OATP1B3 基質（Fluo-3 0.10 〜100 μmol/L）及び阻害剤（フパスタチン 0.10〜300 μmol/L）により、それぞれ 86 及び 100%阻害され、IC₅₀ はそれぞれ 32 及び 11 μmol/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 14C 標識体（10 及び 100 μmol/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 μmol/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 を発現させたプラ腎臓（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 14C 標識体（0.1 及び 1 μmol/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 μmol/L）は P-gp 基質（N-メチル・キニジン）、MRP2 基質（エステラジオール-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MDCKII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（ビタバスタチン）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、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（塩化テトラアチルアンモニウム）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MDCKII細胞又はCHO細胞を用いて、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-アミノフェン）及びOCT2基質（メトハルミン）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OATB1B3及びOAT3を阻害する可能性があると申請者は説明している。

4.R 機構における審査の概要

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要

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。薬が薬物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、哺乳動物には存在しないため（Rev Med Virol 2002; 12: 115-27）、薬物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、非飼育飼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、マウスでは動揺性低下、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。

プレバイミス錠 240mg、同点滴静注 240mg_MSD 株式会社_審査報告書
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）を通じて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）を通じて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、精巢上皮の精子の減少、サルでは流涎、嘔吐、食慾不振、軟便など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AUC0-24（それぞれ203及び46.4 μg·h/mL）は、HSCT患者における本薬ナフラビビンの静脈内投与時の曝露量（AUC0-24：100 μg·h/mL ③）のそれぞれ2.0及び0.5倍、経口投与時の曝露量（AUC0-24：60.8 μg·h/mL ③）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（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見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群で一過性の口隅り、ALT、AST、アミノトランスアミナーゼの高値、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（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（脾細胞イムノロゴミング、脾細胞数、血清IgG、IgM及びIgA測定）も実施された。180 mg/kg群で精巢における精細管の精細胞剝離、精子の滯留、精細管上皮細胞の空胞化並びに精巢上皮における精子残層及び精子減少が認められた。免疫毒性評価では180mg/kg群で脾細胞サブポリ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。

③ 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 AUC0-24 は、480 mg経口投与：34.4 μg·h/mL、240 mg 静脈内投与：100 μg·h/mL、240 mg 経口投与（シクロスポリン併用）：60.8 μg·h/mL、240 mg 静脈内投与（シクロスポリン併用）：70.3 μg·h/mL（6.2.5.2 参照）。

プレバイミス錠 240mg、同点滴静注 240mg MSD 株式会社 使用者報告書
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（各群雌雄各有 20 例）に本薬 0（溶媒）、20、60 及び 180 mg/kg が 13 週間間隔
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
（脾細胞インソフェノタイピング、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ック形成細胞アセイ）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 群で精巢及精巢上体の重量減少、精卵の精上皮の変性、精卵
上体の精子減少及精子残存の増加、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 CD45high 細胞の減少、CD45low 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、CD45total 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、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（各群雌雄各有 15 例）に本薬 0（溶媒）、17、50 及び 150 mg/kg が 26 週間間隔投与さ
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 以上の群で排便量及び体重
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、溶媒群での精巢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、本薬投与に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巢への影
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（AUC_{0-24}：568 μg·h/mL）は、
精巢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（AUC_{0-24}：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巢への影響を及ぼす可能性があると考え
ると、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（各群雌雄各有 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、口絡り、尾の腫脹、精巢・精巢上体の重量低下、精卵の精上皮の変性、精子滞留及び精
細管の空胞化、並びに精子上体の精子減少及び精子残存が認められた。活動性低下、努力呼吸、口絡り
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、と申請者は説明している。回復期間終了時に、新たに精巣上体の小型化、精卵の柔軟及び小
型化並びに精細管萎縮が認められ、精巣・精巣上体の重量低下、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存は残存し、雄性生殖器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かったことから、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 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（以下の「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 日目に切迫殺され、状態悪化の要因は不明であった。300/250 mg/kg 群では減量後も软便、水様便、食欲不振、活動性低下及び嘔吐が認められた。回復期間内には、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 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、脱毛、脱毛、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（以下の「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、肝機能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、腎機能検査の空洞化及び尿細胞検査の腎症並びにストレスに起因する二次的変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かったこと、肝機能の病理学的所見は軽度であること、250/200 mg/kg 群で認められた腎機能の病理学的所見は難治 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 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。

プレバイミス錠 240mg、同点滴静注 240mg MSD 株式会社 審査報告書
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篤化が認められた。回復期間終了時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検査試験（溶媒：0.5%クレモホール溶液）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さないと判断された。

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 AUC_{0.24}（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（AUC_{0.24}：100 及び 60.8 μg·h/mL）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（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。雌の一般状態への影響として、240 mg/kg 群で投与期間中の中摂食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 群では雌で精巣重量の減少、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、雄の精子及び雌性生殖器官の変化による二次的な影響であると考える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。

プレバイミス錠 240mg、同点静注 240mg MSD 株式会社審査報告書 28
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検薬非投与の雌と交配させた。一部の群では投与終了後に 15 週間の回復期間が設けられ、その後、被検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 濃度の低下、精巢に精細管萎縮、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、精巢上皮に精子減少及び精子断端等、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、交配後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。電子顕微鏡的検査により、粗面小胞体の拡張によるセルトリー細胞の細胞質内空胞及びセルトリー細胞の細胞間空胞が認められ、セルトリー細胞間接合部複合体の破壊に伴う血液精巢間門の機能障害又は消失が示唆された。セルトリー細胞への影響は 180 mg/kg 群で認められた血漿中インヒビン B 有意の用量差を認めたと考えられる。回復期終了時に、精巢及び精巢上体の重量減少、精巢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、精液検査の異常、血漿中インヒビン B 濃度の低下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検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 群で精巢重量の減少、精巢及び精巢上体の小型化、精巢の精細管変性、精巢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）
雄カニキザル（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 以上の群で投与前の Couples の流産 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られる。受胎能への影響として、精液検査、精巢組織のフローサイトメトリー分析、精巢体積、血中ホルモン濃度（テストステロン、インヒビン B 及び卵胞刺激ホルモン）、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) セルトリー細胞で産生される。
39) 被検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 以上の群では赤色糞分秘物、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、仙骨越弓形成）、顎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糞分秘物は、妊娠期間中の子宮内膜の周期性変化及び妊娠 15 日前後及び妊娠後半の子宮胎盤の血流増加に関連した子宮内血液の腫への拡散とすることであり、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）

妊娠ハマラヤウサギ（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）等の全生状態の悪化（頑死の状態）による 1/20 例の切迫骨壊、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囊の拡張・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 つの仙骨前越剰椎骨）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瞳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、並びに胚の発生増生に関する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、母動物の一般毒性に対する無毒性は 45 mg/kg、F1 出生児に対する無毒性は 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 個体）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 個体）に、溶媒（注射用水）及び本薬 5 mg/mL が、静脈内、皮下、筋内内又は動脈内に単回投与された。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腫脹、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 個体）に溶媒（20% (w/v) シクロデキストリン水溶液）及び本薬 2.5 及び 5.0 mg/mL が、静脈内、皮下、筋肉内又は動脈内に単回投与された。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 ともに投与 24 時間後にリングバ球及び組織球浸潤を伴う筋細胞の限局局域性死が認められ、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 0.2% 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、安全係数は 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さないと判断された。

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 個体, ①静脈内投与（ポーラス）及び筋肉内投与, ②動脈内投与（ポーラス）及び皮下投与, ③静脈内投与（15 分間持續）, ④動脈内投与（15 分間持續）] 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 個体, ①2.5 mg/mL を静脈内投与（15 分間持續）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 L mol^{-1} 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/cm² の紫外線が照射されたが、光毒性を示唆する皮膚反応、及び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
構成は、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。
申請者は以下の通り説明した。
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中隔された暴露条件下で一般毒性又は生殖発生毒性が評価されていること、及びにラット及びサルの 28 日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。

構成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
構成は、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、申請者は以下の通り説明した。
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、本薬が胎盤を通じ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暴露量（1,095 μg·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中隔された暴露量（AUC_{0-24} : 100 及び 60.8 μg·h/mL）37）のそれぞれ 11 倍及び 18 倍であった。
構成は、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、妊娠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）。

プレバイミス錠 240mg、同点滴静注 240mg MSD 株式会社 準査報告書
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発現については不明であるが、軽度な影響を受けた精巣管の基底膜近傍の明確な大型の円形空胞、並びに精巣管の精巣皮の先端部位における成熟精子及び精子残渣の滯留の形態学的特徴を踏まえると、セルロイ細胞原発性の所見（Toxicol Pathol 2001; 29: 64-76）と類似していると考える。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、以下のようになると考える。

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、ヒトの精巣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け入れ可能と考える。

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要

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

経口投与の臨床開発では、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、の規格を変更したフィルムコーティング錠）、FMI 製剤（PMF3 製剤に添加され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 試験の対象者は 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「生殖器および乳房障害」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、陰茎硬変、陰囊痛、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
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。AUClast の最小二乗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 薬 1 鉱及び 240 mg 薬 2 鉱（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 薬 2 鉱投与時に対する本薬 480 mg 鉱 1 鉱投与時の Cmax 及び AUClast の最小二乗平均の比 [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 鉱 1 鉱及び 240 mg 鉱 2 鉱を単回投与時の PK パラメータ

<table>
<thead>
<tr>
<th>剤</th>
<th>Cmax (μg/mL)</th>
<th>AUClast (μg·h/mL)</th>
<th>tmax (h)</th>
<th>t1/2 (h)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>480 mg 鉱（1 鉱）</td>
<td>14</td>
<td>11.9 (35.6)</td>
<td>83.6 (33.8)</td>
<td>3.00, 20.0, 4.00</td>
</tr>
<tr>
<td>240 mg 鉱（2 鉱）</td>
<td>14</td>
<td>11.1 (45.4)</td>
<td>76.1 (32.6)</td>
<td>3.00, 20.0, 5.00</td>
</tr>
</tbody>
</table>

幾何平均（CV%）
a 中央値（範囲）
6.1.3 食事の影響に関する試験（CTD 5.3.1.1.3 : 029 試験＜2018年3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、Cmax 1.30 [1.04, 1.62]、AUClast 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 AUClast 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、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

<table>
<thead>
<tr>
<th>食事 条件</th>
<th>例数</th>
<th>Cmax (μg/mL)</th>
<th>AUClast (μg·h/mL)</th>
<th>tmax (h)</th>
<th>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]</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>空腹時</td>
<td>14</td>
<td>11.8 (62.6)</td>
<td>85.9 (44.3)</td>
<td>2.76</td>
<td>[2.00, 5.00] 1.30 [1.04, 1.62]</td>
</tr>
<tr>
<td>食後</td>
<td>13</td>
<td>15.0 (20.9)</td>
<td>84.1 (19.2)</td>
<td>2.50</td>
<td>[1.50, 5.00] 1.00 [0.84, 1.18]</td>
</tr>
</tbody>
</table>

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 5.3.1.1.1 : 027 試験＜2018年3月～同年9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483。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。

---

483 本試験は、ブ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、耐容性及び薬物動態が評価された。
6.2.1.2 第Ⅰ相試験（CTD 5.3.3.1.2 : 032 試験＜20年3月～同年9月＞）

日本人健康女性被験者（PK 評価例数：14 例）に対して本薬の経口投与時の PK が検討された。本試験は 2 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 AUC_{0-24} 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 AUC_{0-24} 及び C_{max} の単独投与時のシクロスポリン併用投与時の平均値は、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 本薬反復経口投与の PK パラメータ

<table>
<thead>
<tr>
<th>用法・用量</th>
<th>例数</th>
<th>測定日</th>
<th>C_{max} (μg/mL)</th>
<th>AUC_{0-24} (μg·h/mL)</th>
<th>t_{max} (h)</th>
<th>t_{1/2} (h)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>本薬 480 mg QD</td>
<td>12</td>
<td>1 日目</td>
<td>22.0 (40.0)</td>
<td>141 (43.9)</td>
<td>2.50 (2.00, 3.00)</td>
<td>4.91 (16.9)</td>
</tr>
<tr>
<td>本薬 240 mg QD (8 日目のみシクロスポリン 200 mg を併用投与)</td>
<td>12</td>
<td>8 日目</td>
<td>10.2 (26.8)</td>
<td>45 (32.9)</td>
<td>2.02 (1.03, 3.00)</td>
<td>4.81 (16.3)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

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3月～20年9月＞）

外国人健康女性被験者（PK 評価例数：Part A 30 例、Part B 8 例）に対象で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 AUC_{0-24} 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

<table>
<thead>
<tr>
<th>Part</th>
<th>投与方法</th>
<th>投与量 (mg)</th>
<th>例数</th>
<th>C_{max} (μg/mL)</th>
<th>AUC_{0-24} (μg·h/mL)</th>
<th>t_{1/2} (h)</th>
<th>CL (L/h)</th>
<th>V_{d} (L)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>A</td>
<td>単回</td>
<td>120</td>
<td>6</td>
<td>7.33 (19.7)</td>
<td>13.2 (29.3)</td>
<td>11.6 (34.7)</td>
<td>9.10 (29.3)</td>
<td>152 (33.2)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>240</td>
<td>6</td>
<td>15.4 (21.7)</td>
<td>31.3 (31.1)</td>
<td>10.7 (16.3)</td>
<td>7.66 (31.1)</td>
<td>118 (37.6)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>480</td>
<td>6</td>
<td>27.0 (15.8)</td>
<td>104 (20.9)</td>
<td>12.6 (30.2)</td>
<td>4.62 (20.9)</td>
<td>83.8 (30.5)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>720</td>
<td>6</td>
<td>39.0 (7.90)</td>
<td>166 (13.5)</td>
<td>11.0 (35.6)</td>
<td>4.33 (13.5)</td>
<td>68.7 (44.4)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>960</td>
<td>6</td>
<td>56.8 (13.2)</td>
<td>244 (25.4)</td>
<td>12.3 (34.3)</td>
<td>3.94 (25.4)</td>
<td>70.1 (58.0)</td>
</tr>
<tr>
<td>B</td>
<td>単回</td>
<td>240</td>
<td>8</td>
<td>14.7 (8.24)</td>
<td>27.1 (17.3)</td>
<td>15.7 (39.1)</td>
<td>8.09 (19.7)</td>
<td>184 (34.8)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>反復（7日間）</td>
<td>240 QD</td>
<td>5</td>
<td>15.8 (13.0)</td>
<td>33.1 (19.2)</td>
<td>22.4 (84.9)</td>
<td>7.25 (19.2)</td>
<td>55.9 (45.6)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

幾何平均（CV%）

a) 静脈内投与終了時の濃度，b) 単回：AUC_{inf}，反復：AUC_{0-24}
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、Cmax 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、Cmax 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。

<table>
<thead>
<tr>
<th>投与方法</th>
<th>例数</th>
<th>測定日</th>
<th>Cmax (μg/mL)</th>
<th>AUC (μg・h/mL)</th>
<th>C12 又は C24 (μg/mL)</th>
<th>tmax (h)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>経口</td>
<td>720 mg</td>
<td>18</td>
<td>1 月目</td>
<td>18.6（30.1）</td>
<td>111（36.8）</td>
<td>3.57（82.0）</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>BID</td>
<td>17</td>
<td>1 月目</td>
<td>26.7（32.1）</td>
<td>164（44.8）</td>
<td>3.80（102）</td>
</tr>
<tr>
<td>静脈内</td>
<td>480 mg</td>
<td>9</td>
<td>1 月目</td>
<td>26.8（12.6）</td>
<td>101（28.8）</td>
<td>0.44（67.4）</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>QD</td>
<td>9</td>
<td>7 月目</td>
<td>28.4（14.4）</td>
<td>123（30.9）</td>
<td>1.08（56.2）</td>
</tr>
</tbody>
</table>

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（アシルグルコン酸抱合体、総放射能の 6.0%）及び未変化体（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）及び正常肝機能性女性被験者 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 1 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）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。

<table>
<thead>
<tr>
<th>肝機能障害の程度</th>
<th>投与量 (mg)</th>
<th>例数</th>
<th>本薬</th>
<th>Cmax (μg/mL)</th>
<th>AUC0-24（μg·h/mL）</th>
<th>t1/2 (h)</th>
<th>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）</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>Cmax &amp; AUC0-24</td>
</tr>
<tr>
<td>正常</td>
<td>60</td>
<td>8</td>
<td>総濃度</td>
<td>1.17 (74.2)</td>
<td>6.41 (54.6)</td>
<td>13.9 (38.9)</td>
<td>-</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>非結合型</td>
<td>0.011 (79.3)</td>
<td>0.060 (57.5)</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>総濃度</td>
<td>1.61 (33.0)</td>
<td>10.2 (63.0)</td>
<td>12.89 (25.9)</td>
<td>1.37 [0.87, 2.12]</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>非結合型</td>
<td>0.017 (48.4)</td>
<td>0.11 (85.1)</td>
<td>-</td>
<td>1.56 [0.93, 2.63]</td>
</tr>
<tr>
<td>正常</td>
<td>30</td>
<td>8</td>
<td>総濃度</td>
<td>0.50 (22.4)</td>
<td>2.68 (21.6)</td>
<td>12.84 (44.5)</td>
<td>-</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>非結合型</td>
<td>0.005 (32.8)</td>
<td>0.026 (25.0)</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>総濃度</td>
<td>1.17 (24.7)</td>
<td>10.3 (37.5)</td>
<td>18.66 (33.3)</td>
<td>2.34 [1.91, 2.88]</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>非結合型</td>
<td>0.016 (47.2)</td>
<td>0.14 (49.2)</td>
<td>-</td>
<td>3.29 [2.33, 4.63]</td>
</tr>
</tbody>
</table>

幾何平均（CV%）  未計測又は非該当

6.2.2.2 脳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>）

脳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）及び正常脳機能被験者（同 90 mL/min/1.73 m² 以上で、中等度又は重度脳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 OD 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 3 相試験（001 試験）データを用いた曝露一応答解析（6.2.5.3 参照）及び第 1 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）等を踏まえると、脳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。

<table>
<thead>
<tr>
<th>脳機能障害の程度</th>
<th>投与量 (mg)</th>
<th>例数</th>
<th>本薬</th>
<th>Cmax (μg/mL)</th>
<th>AUC0-24（μg·h/mL）</th>
<th>t1/2 (h)</th>
<th>最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間] （脳機能障害/脳機能正常）</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>Cmax &amp; AUC0-24</td>
</tr>
<tr>
<td>正常</td>
<td>120</td>
<td>8</td>
<td>総濃度</td>
<td>2.42 (45.2)</td>
<td>11.0 (28.4)</td>
<td>14.4 (57.5)</td>
<td>-</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>非結合型</td>
<td>0.023 (44.8)</td>
<td>0.10 (34.1)</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>総濃度</td>
<td>3.04 (42.7)</td>
<td>21.2 (40.1)</td>
<td>22.8 (55.5)</td>
<td>1.25 [0.87, 1.82]</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>非結合型</td>
<td>0.032 (39.4)</td>
<td>0.22 (36.8)</td>
<td>-</td>
<td>1.41 [0.98, 2.01]</td>
</tr>
<tr>
<td>正常</td>
<td>8</td>
<td>総濃度</td>
<td>2.57 (37.1)</td>
<td>15.7 (97.0)</td>
<td>19.7 (52.4)</td>
<td>1.06 [0.75, 1.51]</td>
<td>1.42 [0.83, 2.43]</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>非結合型</td>
<td>0.030 (35.5)</td>
<td>0.19 (96.9)</td>
<td>-</td>
<td>1.35 [0.96, 1.90]</td>
</tr>
</tbody>
</table>

幾何平均（CV%）  未計測又は非該当

49) 申請者は、曝露量（AUC）の変動許容範囲（下限值 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一応答解析の結果、及び臨床試験において本薬の Cmax 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、毒性と最も関連する 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一応答解析の結果、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義のない本薬の曝露量（AUC）の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 μg BID 経口投与時の AUC0-24 2 を乘じて算出 026 試験、6.2.1.4 参照 ] 及び静脈内投与時には 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。

プレバイミス錠 240mg、同点滴静注 240mg MSD 株式会社 参考資料
6.2.3 薬物動態的相互作用の検討

本薬と併用薬との薬物動態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。

<table>
<thead>
<tr>
<th>併用薬</th>
<th>用法・用量</th>
<th>例数</th>
<th>最小二乗幾何平均の比</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>AUC0</td>
</tr>
<tr>
<td>シクロスポリン</td>
<td>200 mg PO単回</td>
<td>12</td>
<td>2.11 [1.97, 2.26]</td>
</tr>
<tr>
<td>カプトリン</td>
<td>3 mg PO単回</td>
<td>14</td>
<td>1.02 [0.97, 1.07]</td>
</tr>
<tr>
<td>ミクロフェネール酸塩</td>
<td>1 g PO単回</td>
<td>14</td>
<td>1.18 [1.04, 1.32]</td>
</tr>
</tbody>
</table>

PO：経口投与
a) AUC：本薬 QD投与の場合はAUCQDの比、本薬 BID投与の場合はAUCBIDの比

<table>
<thead>
<tr>
<th>薬剤</th>
<th>用法・用量</th>
<th>例数</th>
<th>最小二乗幾何平均の比</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>AUC0</td>
</tr>
<tr>
<td>ミダソラム</td>
<td>1 mg IV 単回</td>
<td>16</td>
<td>1.47 [1.37, 1.58]</td>
</tr>
<tr>
<td>シクロスポリン</td>
<td>50 mg PO単回</td>
<td>14</td>
<td>1.66 [1.51, 1.82]</td>
</tr>
<tr>
<td>カプトリン</td>
<td>5 mg PO単回</td>
<td>14</td>
<td>2.42 [2.04, 2.88]</td>
</tr>
<tr>
<td>シクロスポリン</td>
<td>2 mg PO単回</td>
<td>14</td>
<td>3.40 [3.01, 3.85]</td>
</tr>
<tr>
<td>ミクロフェネール酸塩</td>
<td>1 g PO単回</td>
<td>14</td>
<td>1.08 [0.97, 1.20]</td>
</tr>
<tr>
<td>メタブラストラジオール</td>
<td>0.03 mg/0.15 mg PO単回</td>
<td>12</td>
<td>1.42 [1.32, 1.52]</td>
</tr>
<tr>
<td>レボルノベルトレート</td>
<td>0.03 mg/0.15 mg PO単回</td>
<td>12</td>
<td>1.36 [1.38, 1.43]</td>
</tr>
</tbody>
</table>

PO：経口投与、IV：静脈内投与
a) 併用投与：13例、b) AUCQDの比、c) 併用投与：12例、AUCBIDの比、e) 本邦承認薬、f) エチシニシラジオールとレボルノベルトレートの組み合わせとして併用

6.2.4 QT/QTC試験（CTD 5.3.4.1.1.004試験＜2016年5月～2016年12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QT*C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間隔の平均変動量のプラセボとの差の90%信頼区間の大きさは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動量のプラセボとの差の90%信頼区間の大きさは、それぞれ2.7 [1.05, 4.38] 及び

30）参考 CTD 5.3.3.4.4: 003 試験＜2016年5月～2016年12月＞、参考 CTD 5.3.3.4.4: 013 試験＜2016年1月～2016年12月＞、参考 CTD 5.3.4.1.01 試験＜2016年1月～2016年12月＞、参考 CTD 5.3.4.1.11: 018 試験＜2016年1月～2016年12月＞、参考 CTD 5.3.4.1.02 試験＜2016年1月～2016年12月＞、参考 CTD 5.3.4.1.03 試験＜2016年1月～2016年12月＞、参考 CTD 5.3.4.1.04 試験＜2016年1月～2016年12月＞、参考 CTD 5.3.4.1.05 試験＜2016年1月～2016年12月＞、参考 CTD 5.3.4.1.06 試験＜2016年1月～2016年12月＞、参考 CTD 5.3.4.1.07 試験＜2016年1月～2016年12月＞、参考 CTD 5.3.4.1.08 試験＜2016年1月～2016年12月＞

31）QTcの補正方法について、プラセボ投与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Fridencia法によりQTC間隔を補正したQTc間隔（QTcP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Fridencia補正法及びBazett補正法の適切性が検討された結果、両回帰の傾きの変動の95%信頼区間の大きさはいずれも0と含まれず、いずれの補正法も適切なと考えられ、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値の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）。

プレパラミス錠 240mg、同点滞静注 240mg MSD 株式会社_審査報告書
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（靜脈内投与）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 Cmax 及び AUC0-24 はそれぞれ 67.3 μg/mL 及び 282 μg·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 1 相試験 12 試験②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去を伴う 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、Vd 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
③。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 [90.7, 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 1 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④。シクロスポリンの使用の有無が共変量として含め
られたが、さらなる共変量探索においては差異を見るため、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 AUC0-24 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。

<table>
<thead>
<tr>
<th>用法・用量</th>
<th>AUC0-24 (μg·h/mL)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>本薬 480 mg QD</td>
<td>経口投与：34.4 [16.9, 73.7]</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>静脈内投与：100 [65.3, 148]</td>
</tr>
<tr>
<td>本薬 240 mg QD</td>
<td>(シクロスポリン併用)：60.8 [28.7, 122]</td>
</tr>
</tbody>
</table>

中央値 [90%予測区間]

② 005 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
③ 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、Vd 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。
④ 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思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、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。
6.2.5.3 曝露一応答解析（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}）と、主要評価項目（移植後 24 週以内に「臨床的に有意のある CMV 感染」が認められた患者（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確な関連は認められず、また主要評価項目に対して、臨床的に有意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}）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。

6.6 機構における審査の概要

6.6.1 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_{int} 及び C_{max} の幾何平均の比 [90%信頼区間] （日本人/日本人以外）は、経口投与時とそれぞれ 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、日本人及び外国人男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）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。

6.2.1.5.3 健康被験者（6.2.5.1 参照）と HSCT 患者における本薬の絶対の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。

また、本薬は OATP1B1 及び UGT1A1 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。アジア人及び白人の遺伝子多型における 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（rs418432）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 患者のもの、または母親のもの、HSCT 患者での本薬の曝露量（推定値）の分布は、日本人と外国人では同様であり、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られる。

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、以下のよう説明している。

001 試験における本薬の用法・用量は、以下のことから、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、臨床的に有意の影響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－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 AUC_{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 AUC_{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

<table>
<thead>
<tr>
<th>用法・用量</th>
<th>人種</th>
<th>AUC_{24} (μg·h/mL)</th>
<th>経口投与</th>
<th>静脈投与</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>本薬 480 mg QD</td>
<td>日本人</td>
<td>42.3 [28.3, 71.8]</td>
<td>100 [77.5, 171]</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>外国人</td>
<td>34.3 [12.1, 94.3]</td>
<td>95.8 [72.0, 147]</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>本薬 240 mg QD</td>
<td>日本人</td>
<td>64.0 [55.7, 99.1]</td>
<td>70.9 [56.6, 90.2]</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>(シクロスポリン併用)</td>
<td>外国人</td>
<td>60.2 [26.2, 115]</td>
<td>68.8 [40.0, 98.3]</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

中央値 [範囲]

80 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雑を避けるため、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。

機能は、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。

6.3 薬物動態学的相互作用について

6.3.1 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 AUC と
及 Cmax はそれぞれ平均 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、機能は、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 相詳細（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、ブラセボ群 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、ブラセボ群 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、ブラ
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）、ブラセボ群 5.6%（3/54 例）であった。これらの被験者

---

89) 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

プレバイミス錠 240mg、同点静注 240mg MSD 株式会社_審査報告書
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、ブラセボ群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、ブ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モデルに基づくシミュレーションにより、本薬とCYP2C8の基質（レバグリニド及び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、本薬とレバグリニド等の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

<table>
<thead>
<tr>
<th>併用薬</th>
<th>本薬の用量・用量</th>
<th>単独投与時における併用時の幾何平均の比 [90%信頼区間]</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>レバグリニド1mg</td>
<td>480mg OD経口投与10日間</td>
<td>2.34 [2.21, 2.48]</td>
</tr>
<tr>
<td>単回経口投与</td>
<td>480mg OD静脈内投与10日間</td>
<td>3.64 [3.41, 3.89]</td>
</tr>
<tr>
<td>ロジギラゾン4mg</td>
<td>480mg OD経口投与10日間</td>
<td>1.40 [1.36, 1.45]</td>
</tr>
<tr>
<td>単回経口投与</td>
<td>480mg OD静脈内投与10日間</td>
<td>1.55 [1.49, 1.60]</td>
</tr>
</tbody>
</table>

なお、国際共同第III相試験（001試験）では、本薬群1例、ブラセボ群2例で治験薬投与期間中にCYP2C8の基質であるレバ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バ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した、一次吸収及び非透過性肝分布を伴うFullPBPK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HSC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（CTD5.3.5.3.5）。

44

プレバイミス錠240mg、同点調製注240mg MSD株式会社 評価報告書
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

<table>
<thead>
<tr>
<th>試験番号（相）</th>
<th>対象</th>
<th>評価例数</th>
<th>用法・用量</th>
<th>主な評価項目</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>020試験（海外第Ⅱ相）</td>
<td>CMV抗体陽性のallo-HSCT患者</td>
<td>133例</td>
<td>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</td>
<td>有用性安全性PK</td>
</tr>
<tr>
<td>001試験（国際共同第Ⅲ相）</td>
<td>CMV抗体陽性のallo-HSCT患者</td>
<td>570例</td>
<td>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週間まで経口又は静脈内投与</td>
<td>有用性安全性PK</td>
</tr>
</tbody>
</table>

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、骨髄異形成症又は骨髄増殖性疾患の治療を目的として、初回のallo-HSCTが無作為分割前に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）。
- 治療薬投与開始前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、QD12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）が安全性解析対象群及びFASであり、FASが有効性解析対象群であった。

有効性について、主要評価項目である「84日間の投与と期間中にCMV感染予防不成功」となる被験者（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%
（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（① 本薬投与終了後 7 日目までに認められた有害事象）の発現割合、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。いずれの群で発現割合が 10%以下であった有害事象及び副作用は表30のとおりであった。

<table>
<thead>
<tr>
<th>事象名</th>
<th>本薬（60mg）</th>
<th>120 mg</th>
<th>本薬（120mg）</th>
<th>プラセボ</th>
<th>本薬（240mg）</th>
<th>120 mg</th>
<th>プラセボ</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>60 mg群（33例）</td>
<td>120 mg群（31例）</td>
<td>240 mg群（34例）</td>
<td>プラセボ群（33例）</td>
<td>120 mg群（31例）</td>
<td>240 mg群（34例）</td>
<td>プラセボ群（33例）</td>
</tr>
<tr>
<td>全体</td>
<td>31（93.9）</td>
<td>29（93.5）</td>
<td>34（100）</td>
<td>33（100）</td>
<td>11（33.3）</td>
<td>4（12.9）</td>
<td>2（5.9）</td>
</tr>
<tr>
<td>下痢</td>
<td>9（27.3）</td>
<td>9（29.0）</td>
<td>11（32.4）</td>
<td>10（30.3）</td>
<td>4（12.1）</td>
<td>0</td>
<td>1（2.9）</td>
</tr>
<tr>
<td>悪心</td>
<td>7（21.2）</td>
<td>8（25.8）</td>
<td>7（20.6）</td>
<td>11（33.3）</td>
<td>1（3.0）</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>痛嘔</td>
<td>4（12.1）</td>
<td>10（32.3）</td>
<td>8（23.5）</td>
<td>4（12.1）</td>
<td>3（9.1）</td>
<td>1（3.2）</td>
<td>1（2.9）</td>
</tr>
<tr>
<td>厚い</td>
<td>4（12.1）</td>
<td>3（9.7）</td>
<td>3（8.8）</td>
<td>1（3.0）</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>腎機能異常</td>
<td>5（15.1）</td>
<td>3（9.7）</td>
<td>3（8.8）</td>
<td>5（15.2）</td>
<td>1（3.0）</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>腎炎</td>
<td>1（3.0）</td>
<td>2（6.5）</td>
<td>4（11.8）</td>
<td>1（3.0）</td>
<td>1（3.2）</td>
<td>1（2.9）</td>
<td>1（3.0）</td>
</tr>
<tr>
<td>発熱</td>
<td>1（3.0）</td>
<td>1（3.2）</td>
<td>1（2.9）</td>
<td>4（12.1）</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>昼間睡眠障害</td>
<td>5（15.2）</td>
<td>6（19.4）</td>
<td>5（14.7）</td>
<td>11（33.3）</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>CMV 稜発症</td>
<td>4（12.1）</td>
<td>1（3.2）</td>
<td>1（2.9）</td>
<td>3（9.1）</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>耳鳴</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
<td>4（11.8）</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>発疹</td>
<td>4（12.1）</td>
<td>5（16.1）</td>
<td>4（11.8）</td>
<td>6（18.2）</td>
<td>1（3.0）</td>
<td>1（3.2）</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>そり痒症</td>
<td>2（6.1）</td>
<td>4（12.9）</td>
<td>5（14.7）</td>
<td>3（9.1）</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>腸炎</td>
<td>0</td>
<td>4（12.9）</td>
<td>4（11.8）</td>
<td>2（6.1）</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>疲労</td>
<td>3（9.1）</td>
<td>8（25.8）</td>
<td>4（11.8）</td>
<td>5（15.2）</td>
<td>1（3.0）</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>未梢性浮腫</td>
<td>4（12.1）</td>
<td>3（9.7）</td>
<td>8（23.5）</td>
<td>3（9.1）</td>
<td>2（6.1）</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>発熱</td>
<td>3（9.1）</td>
<td>4（12.9）</td>
<td>5（14.7）</td>
<td>6（18.2）</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>椎間板炎</td>
<td>4（12.1）</td>
<td>2（6.5）</td>
<td>5（14.7）</td>
<td>3（9.1）</td>
<td>1（3.0）</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>高カリウム血症</td>
<td>4（12.1）</td>
<td>2（6.5）</td>
<td>2（5.9）</td>
<td>1（3.0）</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>喉頭痛</td>
<td>2（6.1）</td>
<td>8（25.8）</td>
<td>5（14.7）</td>
<td>1（3.0）</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>腹痛</td>
<td>4（12.1）</td>
<td>3（9.7）</td>
<td>8（23.5）</td>
<td>3（9.1）</td>
<td>1（3.0）</td>
<td>1（3.2）</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>肝機能異常</td>
<td>2（6.1）</td>
<td>4（12.9）</td>
<td>2（5.9）</td>
<td>1（3.0）</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>疲労</td>
<td>1（3.0）</td>
<td>2（6.5）</td>
<td>4（11.8）</td>
<td>0</td>
<td>1（3.0）</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>感染症</td>
<td>3（9.1）</td>
<td>5（16.1）</td>
<td>6（17.6）</td>
<td>2（6.1）</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>急性皮膚炎</td>
<td>3（9.1）</td>
<td>0</td>
<td>5（14.7）</td>
<td>4（12.1）</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>急性うつ病</td>
<td>3（9.1）</td>
<td>0</td>
<td>5（14.7）</td>
<td>4（12.1）</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>腎機能異常</td>
<td>5（15.2）</td>
<td>5（16.1）</td>
<td>5（15.2）</td>
<td>5（15.2）</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>眼炎</td>
<td>2（6.5）</td>
<td>2（6.5）</td>
<td>2（6.5）</td>
<td>2（6.5）</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>眼部障害</td>
<td>3（9.1）</td>
<td>2（6.5）</td>
<td>4（11.8）</td>
<td>2（6.1）</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>不明</td>
<td>3（9.1）</td>
<td>4（12.9）</td>
<td>2（5.9）</td>
<td>0</td>
<td>1（3.0）</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
</tr>
</tbody>
</table>

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等各 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・バーセル氏症、アルカリアとネコ・感染、急性骨髄性白血病、白血病再発、糖尿病性のアシドーシス、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等各 1 例（重
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、再発を含む大細胞型 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、医療機関関連感染、エンテロバクター感染、ベ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（緩解期）、急性腸管移植片対宿主病、急性皮膚移植片対宿主病、癌巣、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、肝機能障害、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、医療機関関連感染、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、その他の回復であった。

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、末梢血幹細胞又は臓器移植）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-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又は おけることと設定された (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。

プラセボミスミ 240mg、同点静注 240mg MSD 株式会社 _審査報告書
無作為化された570例のうち、1回以上治療薬が投与された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、治療薬投与開始日に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薬による先制治療が開始された場合と定義）が認められた被験者の割合」は、本薬群37.5%（122/325例）、プラセボ群60.6%（103/170例）であった。両群の間差が95.02%信頼区間は-23.5～-32.6、-14.5%であり、プラセボ群に対する本薬の優位性が検証された（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）を基にしたMantel-Haenszel法）。

日本人部下集団において、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）

<table>
<thead>
<tr>
<th>事象名</th>
<th>有害事象</th>
<th>副作用</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>本薬群 (373例)</td>
<td>プラセボ群 (192例)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>本薬群 (373例)</td>
<td>プラセボ群 (192例)</td>
</tr>
<tr>
<td>全体</td>
<td>365 (97.9)</td>
<td>192 (100)</td>
</tr>
<tr>
<td>貧血</td>
<td>25 (6.7)</td>
<td>10 (5.2)</td>
</tr>
<tr>
<td>発熱性好中球減少症</td>
<td>31 (8.3)</td>
<td>18 (9.4)</td>
</tr>
<tr>
<td>血小板減少症</td>
<td>25 (6.7)</td>
<td>11 (5.7)</td>
</tr>
<tr>
<td>皮膚炎</td>
<td>22 (5.9)</td>
<td>10 (5.2)</td>
</tr>
<tr>
<td>腹部腫瘤</td>
<td>44 (11.8)</td>
<td>18 (9.4)</td>
</tr>
<tr>
<td>上腹部腫瘤</td>
<td>15 (4.0)</td>
<td>16 (8.3)</td>
</tr>
<tr>
<td>便血</td>
<td>27 (7.2)</td>
<td>20 (10.4)</td>
</tr>
<tr>
<td>下痢</td>
<td>97 (26.0)</td>
<td>47 (24.5)</td>
</tr>
<tr>
<td>口内乾燥</td>
<td>20 (5.4)</td>
<td>6 (3.1)</td>
</tr>
<tr>
<td>消化不良</td>
<td>20 (5.4)</td>
<td>7 (3.6)</td>
</tr>
<tr>
<td>慢性</td>
<td>99 (26.5)</td>
<td>45 (23.4)</td>
</tr>
<tr>
<td>口内炎</td>
<td>23 (6.2)</td>
<td>9 (4.7)</td>
</tr>
<tr>
<td>眼炎</td>
<td>69 (18.5)</td>
<td>26 (13.5)</td>
</tr>
<tr>
<td>無力症</td>
<td>23 (6.2)</td>
<td>7 (3.6)</td>
</tr>
<tr>
<td>腫脹</td>
<td>50 (13.4)</td>
<td>21 (10.9)</td>
</tr>
<tr>
<td>精神的疾患</td>
<td>46 (12.3)</td>
<td>24 (12.5)</td>
</tr>
<tr>
<td>脳症性うつ病</td>
<td>94 (14.5)</td>
<td>18 (9.4)</td>
</tr>
</tbody>
</table>


④ 中央検査機関の血球中CMV DNA量の測定でCMV血症が確認され、先制治療としてGCV、バルガシクロビル、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週間まで）は、高リスクの場合：150copies/mL以上、低リスクの場合：300copies/mL超】。

⑤ 移植後24週以内の治験薬中止例又は移植後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。

⑥ CMV感染リスクの定義は以下とおり。

**高リスク**：無作為化を開始時に、次の基準を1つ以上満たす患者：1）血球（同様ドナー）で、3つのHLA遺伝子組（A、B又はDR）の少なくとも1つと1カ所以上の不一致がある。2）非血球ドナーで、5つのHLA遺伝子組（A、B、C又はDR1）の少なくとも1つと1カ所以上の不一致がある。3）IgM陽性、4）ex vivo T細胞除去移植片の使用【alimentuminum（本邦未承認）のex vivoでの使用も含む】。

**低リスク**:高リスクの定義に該当しない患者。

プレバイミス錠 240mg、同点臨床法 240mg MSD 株式会社_審査報告書
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。いずれも治療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、いずれも治療薬との因果関係は否定された。

<table>
<thead>
<tr>
<th>有害事象</th>
<th>本薬群 (373例)</th>
<th>プラセボ群 (192例)</th>
<th>本薬群 (373例)</th>
<th>プラセボ群 (192例)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>全体</td>
<td>365 (97.9)</td>
<td>192 (100)</td>
<td>63 (16.9)</td>
<td>23 (12.0)</td>
</tr>
<tr>
<td>発熱</td>
<td>77 (20.6)</td>
<td>43 (22.4)</td>
<td>0</td>
<td>1 (0.5)</td>
</tr>
<tr>
<td>移植片対住主病</td>
<td>146 (39.1)</td>
<td>74 (38.5)</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>血圧障害</td>
<td>20 (5.4)</td>
<td>4 (2.1)</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>CMV 感染</td>
<td>31 (8.3)</td>
<td>88 (45.8)</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>気管炎</td>
<td>20 (5.4)</td>
<td>5 (2.6)</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>Cytomegalovirus 病</td>
<td>17 (4.9)</td>
<td>17 (4.9)</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>ALT 増加</td>
<td>24 (6.4)</td>
<td>16 (8.3)</td>
<td>3 (0.8)</td>
<td>2 (1.0)</td>
</tr>
<tr>
<td>AST 増加</td>
<td>19 (5.1)</td>
<td>15 (6.6)</td>
<td>2 (0.5)</td>
<td>2 (1.0)</td>
</tr>
<tr>
<td>血球ラクチン増加</td>
<td>36 (9.7)</td>
<td>13 (6.8)</td>
<td>3 (0.8)</td>
<td>1 (0.5)</td>
</tr>
<tr>
<td>食欲不振</td>
<td>38 (10.2)</td>
<td>22 (11.5)</td>
<td>2 (0.5)</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>高血圧</td>
<td>25 (6.7)</td>
<td>16 (5.2)</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>高カリウム血症</td>
<td>27 (7.2)</td>
<td>4 (2.1)</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>低カリウム血症</td>
<td>22 (5.9)</td>
<td>11 (5.7)</td>
<td>1 (0.5)</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>低マグネシウム血症</td>
<td>23 (6.2)</td>
<td>11 (5.7)</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>低カリウム血症</td>
<td>21 (5.6)</td>
<td>10 (5.2)</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>低血圧</td>
<td>26 (7.0)</td>
<td>10 (5.2)</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>胸痛</td>
<td>23 (6.2)</td>
<td>14 (7.3)</td>
<td>1 (0.5)</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>胸痛</td>
<td>19 (5.1)</td>
<td>3 (1.6)</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>四肢痛</td>
<td>19 (5.1)</td>
<td>11 (5.7)</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>末梢動揺不全</td>
<td>25 (6.7)</td>
<td>11 (5.7)</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>便血</td>
<td>52 (13.9)</td>
<td>18 (9.4)</td>
<td>2 (0.5)</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>便塊</td>
<td>27 (7.2)</td>
<td>8 (4.2)</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>不安</td>
<td>20 (5.4)</td>
<td>5 (2.6)</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>不眠症</td>
<td>34 (9.1)</td>
<td>10 (5.2)</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>急性胃腸炎</td>
<td>36 (9.7)</td>
<td>25 (13.0)</td>
<td>1 (0.3)</td>
<td>1 (0.5)</td>
</tr>
<tr>
<td>嘔吐</td>
<td>53 (14.2)</td>
<td>20 (10.4)</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>呼吸困難</td>
<td>30 (8.0)</td>
<td>6 (3.1)</td>
<td>1 (0.3)</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>著名血圧</td>
<td>23 (6.2)</td>
<td>11 (5.7)</td>
<td>0</td>
<td>1 (0.5)</td>
</tr>
<tr>
<td>血小板減少症</td>
<td>28 (7.5)</td>
<td>15 (6.8)</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>皮膚炎</td>
<td>26 (7.0)</td>
<td>8 (4.2)</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>低血圧</td>
<td>33 (8.8)</td>
<td>1 (4.7)</td>
<td>1 (0.3)</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>その他</td>
<td>26 (7.0)</td>
<td>11 (5.7)</td>
<td>1 (0.3)</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>腎障害</td>
<td>36 (10.4)</td>
<td>41 (21.4)</td>
<td>1 (0.3)</td>
<td>2 (1.0)</td>
</tr>
<tr>
<td>高血圧</td>
<td>31 (8.3)</td>
<td>21 (10.9)</td>
<td>0</td>
<td>1 (0.5)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

例数（％）

| 本薬群 (373例) | 38 例（再発急性骨髄性白血病 7 例、移植片対住主病 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 3 例、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、静脈閉塞性肝炎、気管支挙亢進症症候群、核小体疾患、急性リンパ性白血病、再発急性骨髄性白血病及び呼吸不全各 1 例）
| プラセボ群 (192例) | 17 例（移植片対住主病、敗血症性ショック及び再発急性骨髄性白血病 3 例、静脈閉塞性肝炎 2 例、免疫性血小板減少症 5 例、心不全 1 例、多発性骨髄腫不全症 1 例、肝機能異常、急性肝炎、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、治療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（ポーエン病、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）は不变であり、その他の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）

<table>
<thead>
<tr>
<th>事象群</th>
<th>例数</th>
<th>事象名</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>本薬群</td>
<td>(373例)</td>
<td>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例等)</td>
</tr>
<tr>
<td>プラセボ群</td>
<td>(92例)</td>
<td>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)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

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、治験薬との因果関しを判定された事象は、本薬群18例（悪心6例、嘔吐3例、腹痛2例、貧血、汱血球減少症、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、脱温状態各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、ポーヌ病、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（汱血球減少）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

<table>
<thead>
<tr>
<th>事象群</th>
<th>例数</th>
<th>事象名</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>本薬群</td>
<td>(373例)</td>
<td>72例 (CMV感染33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、汱血球減少症、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、中性粒球減少、ヘルペス腸膜炎、敗血症、敗血症性ショック、ウイルス症候群、消化管障害、心不全、呼吸不全、発熱及び静脈閉塞性疾病各1例)</td>
</tr>
<tr>
<td>プラセボ群</td>
<td>(192例)</td>
<td>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、ニューモノサイト症・インシデント、腸膜下血腫、ALT増加、血中クレアチニン増加、再発急性骨髄性白血病、ポーヌ病、骨髄異形成症候群、精神状態変化及び急性腎障害各1例)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

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）

<table>
<thead>
<tr>
<th>事象名</th>
<th>有害事象</th>
<th>副作用</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>全体</td>
<td>24(100)</td>
<td>11(100)</td>
</tr>
<tr>
<td>嘔吐</td>
<td>2(8.3)</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>眼瞼開大血</td>
<td>2(8.3)</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>疲労</td>
<td>3(12.5)</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>悪心</td>
<td>2(8.3)</td>
<td>1(4.2)</td>
</tr>
<tr>
<td>嘔吐</td>
<td>2(8.3)</td>
<td>1(4.2)</td>
</tr>
<tr>
<td>発熱</td>
<td>3(12.5)</td>
<td>2(18.2)</td>
</tr>
<tr>
<td>肝機能異常</td>
<td>4(16.7)</td>
<td>2(18.2)</td>
</tr>
<tr>
<td>移植片対宿主病</td>
<td>9(37.5)</td>
<td>6(54.5)</td>
</tr>
<tr>
<td>胃炎症</td>
<td>2(8.3)</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>CMV感染</td>
<td>2(8.3)</td>
<td>7(63.6)</td>
</tr>
<tr>
<td>鼻咽頭炎</td>
<td>2(8.3)</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>咽喉炎</td>
<td>3(12.5)</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>腫瘤</td>
<td>3(12.5)</td>
<td>1(9.1)</td>
</tr>
<tr>
<td>AST増加</td>
<td>2(8.3)</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>プロイド球菌検査陽性</td>
<td>2(8.3)</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>肝機能異常</td>
<td>3(12.5)</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>高血圧</td>
<td>2(8.3)</td>
<td>1(9.1)</td>
</tr>
<tr>
<td>気管支炎</td>
<td>2(8.3)</td>
<td>1(9.1)</td>
</tr>
<tr>
<td>腸管狭窄</td>
<td>0(0)</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>脳神経麻痺</td>
<td>0(0)</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>腫瘍</td>
<td>3(12.5)</td>
<td>1(9.1)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

プレバイミス錠 240mg、同点選択注 240mg MSD 株式会社_審査報告書
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、気管支肺アスピレ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腫脹炎）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（食欲不振）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ピレルギルス症各 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用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

<table>
<thead>
<tr>
<th>分類</th>
<th>名称</th>
<th>内容</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>CMV 感染症対策</td>
<td>本土</td>
<td>CMV 感染症の予防には CMV 感染症の予防に、予防的投与を含む CMV の再活性化を医師が手掛ける。既往症での治療が主である。また、予防的投与を含めている。</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>海外</td>
<td>CMV 感染症のリスクがある allo-HSCT 患者に対し、移植完 100 日までは CMV 感染症対策が行われる。</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>感染症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。</td>
</tr>
<tr>
<td>CMV 感染症の予防</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>先治治療の開始基準は CMV 感染症の再活性化を含む。</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>CMV 感染症の再活性化を含む。</td>
</tr>
<tr>
<td>CMV の主な遺伝子型</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>gB 1 及び gB 2 が多く、gB 2 及び gB 4 は少ない。</td>
</tr>
</tbody>
</table>

---

| プレバミス錠 240mg、同点滴静注 240mg MSD 株式会社・審査報告書 | 51 |
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るため、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）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（6.1.1 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、国内外で違いがあがれる部分もあるが、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。

7.R.2 有効性について

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.2.1 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て、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


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

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]%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。

---

65) CMV感染リスク（高リスク/低リスク）を構したMantel-Haenszel法により算出

プレバイミス錠 240mg、同点滴静注 240mg MSD 株式会社_審査報告書
### 表37 001試験における部分集団解析（FAS）

<table>
<thead>
<tr>
<th>CMV感染リスク</th>
<th>本薬群</th>
<th>プラセボ群</th>
<th>群間差 [95%信頼区間]</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>高リスク</td>
<td>42.2 (43/102)</td>
<td>73.3 (33/45)</td>
<td>-31.2 [-47.5, -14.9]</td>
</tr>
<tr>
<td>低リスク</td>
<td>35.4 (79/223)</td>
<td>56.0 (70/125)</td>
<td>-20.6 [-31.3, -9.8]</td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>移植前処置</th>
<th>本薬群</th>
<th>プラセボ群</th>
<th>群間差 [95%信頼区間]</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>脳癌破壊的前処置</td>
<td>39.0 (60/154)</td>
<td>58.8 (50/85)</td>
<td>-20.9 [-33.9, -7.9]</td>
</tr>
<tr>
<td>脳癌破壊的前処置</td>
<td>38.4 (33/86)</td>
<td>58.3 (28/48)</td>
<td>-19.9 [-37.7, -2.2]</td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>免疫抑制剤</th>
<th>本薬群</th>
<th>プラセボ群</th>
<th>群間差 [95%信頼区間]</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>シクロスポリン</td>
<td>35.8 (58/162)</td>
<td>66.7 (60/90)</td>
<td>-31.1 [-43.2, -19.0]</td>
</tr>
<tr>
<td>シクロスポリン</td>
<td>38.6 (56/145)</td>
<td>53.6 (37/69)</td>
<td>-15.5 [-29.8, -1.1]</td>
</tr>
</tbody>
</table>


|  | 本薬群 | プラセボ群 |
|  | 44.4 (8/18) | 55.6 (5/9) |


### 表38 001試験における副次評価項目の有効性

<table>
<thead>
<tr>
<th>移植後14週以内の「臨床的に意味のあるCMV感染」</th>
<th>本薬群</th>
<th>プラセボ群</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>19.1 (62/325)</td>
<td>50.0 (85/170)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>2.0 (5/325)</td>
<td>2.4 (3/170)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>0.4 (1/325)</td>
<td>1.4 (2/170)</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>移植後14週以内の「CMV血症の発症」</th>
<th>本薬群</th>
<th>プラセボ群</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>36.6 (119/325)</td>
<td>59.4 (101/170)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>18.8 (61/325)</td>
<td>49.4 (84/170)</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>移植後14週以内の「CMV血症の確認」</th>
<th>本薬群</th>
<th>プラセボ群</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>57.2 (186/325)</td>
<td>72.9 (124/170)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>31.7 (103/325)</td>
<td>69.4 (118/170)</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

### 2 部分集団

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①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り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的は規定していたが、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で、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

① 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

ブレイバイミス錠 240mg、同点静注 240mg MSD 株式会社_審査報告書
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例で治療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られた。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中、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なかったことから、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）

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

％（例数）

* 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損例は不成功例とされた。

7.R.2.3 耐性について

機構は、国際共同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 項における議論の中、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と確認した。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お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。

7.8.3 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時には、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、本薬が妊娠に投与された場合の妊娠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。

7.8.3.1 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 3 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、治験薬投与群、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               |                 |
| 死亡に至った有害事象 | 72（19.3）       | 98（51.0）        | 5（20.8）        | 5（45.5）        |                 |

例数（％）

a）治験薬との間違ありと判断された有害事象、b）治験担当医師により、軽度（発熱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たしたもの）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、以下同様）、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を否定された。

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、小板減少症及び生着遅延各 1 例）及びプラセボ群 3 例（ポーエン病、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、その他の回復又は消失であった。

57
プレバイミス錠 240mg、同点塗靜注 240mg MSD 株式会社_審査報告書
主な中止に至った有効例は、CMV 感染（23 例）、悪心（6 例）、移植前宿主病（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筋乱状態各 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、ポーエン病、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併用時には 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）46) 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（腎障害及び動脈腰痛症）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。

以上により、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。46) 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、及び妊娠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、以下の項目で議論する。

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]、三振律不整脈 [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、心房不全、不整脈）、洞筋機能不全各 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亜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（2.1.1.2 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。


投与局所における有害事象 71）は、本薬群 3 例[注入部位発赤、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。

<table>
<thead>
<tr>
<th>表 41 静脈内投与時の安全性の概要（001 試験、治験薬投与例、安全性解析対象群）</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>有効事象</td>
</tr>
<tr>
<td>有効事象</td>
</tr>
<tr>
<td>副作用</td>
</tr>
<tr>
<td>重度の有効事象</td>
</tr>
<tr>
<td>重篤な有効事象</td>
</tr>
<tr>
<td>死亡に至った有効事象</td>
</tr>
<tr>
<td>中止に至った有効事象</td>
</tr>
</tbody>
</table>

a) 治験薬との関連ありと判断された有効事象。
b) 治験薬担当医師により、軽度（微候又は症状が認められるが、容易に耐えられるものの）、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程度の障害を来たしたもの）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、肝機能及び腎機能に関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、静脈内投与時の有効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」を含む事項。
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」、「留置部位」と「適用部位」を含む事項。
73）MedDRA/J ver.19 の標準検査法「急性腎不全」又は「薬剤に関連する肝障害」に該当する事項。
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 以上、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する有害事象の発現状況（001試験、治療薬投与期、安全性解析対象群）

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th>本薬群 (99 例)</th>
<th>プラセボ群 (48 例)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>肝機能関連事象（全体）</td>
<td>11 (11.1)</td>
<td>4 (8.3)</td>
</tr>
<tr>
<td>ALT 増加</td>
<td>1 (1.0)</td>
<td>2 (4.2)</td>
</tr>
<tr>
<td>AST 増加</td>
<td>1 (1.0)</td>
<td>2 (4.2)</td>
</tr>
<tr>
<td>血中ALP 増加</td>
<td>1 (1.0)</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>血中ビリルピン増加</td>
<td>2 (2.0)</td>
<td>1 (2.1)</td>
</tr>
<tr>
<td>腎機能障害</td>
<td>1 (1.0)</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>腎機能異常</td>
<td>4 (4.0)</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>高ピリルピン血症</td>
<td>3 (3.0)</td>
<td>1 (2.1)</td>
</tr>
<tr>
<td>高アルブミン血症</td>
<td>1 (1.0)</td>
<td>2 (4.2)</td>
</tr>
<tr>
<td>国際標準値増加</td>
<td>0</td>
<td>1 (2.1)</td>
</tr>
<tr>
<td>腎機能障害</td>
<td>1 (1.0)</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>プロトロンピン処置延長</td>
<td>1 (1.0)</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>腎機能関連事象（全体）</td>
<td>6 (6.1)</td>
<td>3 (6.3)</td>
</tr>
<tr>
<td>急性腎障害</td>
<td>3 (3.0)</td>
<td>2 (4.2)</td>
</tr>
<tr>
<td>原尿蛋白増加</td>
<td>1 (1.0)</td>
<td>1 (2.1)</td>
</tr>
<tr>
<td>蛋白尿</td>
<td>1 (1.0)</td>
<td>1 (2.1)</td>
</tr>
<tr>
<td>緊急不全</td>
<td>1 (1.0)</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>腎機能障害</td>
<td>1 (1.0)</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>例数（%）</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

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、治療薬投与期、安全性解析対象群）

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th>本薬群 (99 例)</th>
<th>プラセボ群 (48 例)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>ALT</td>
<td>4 (4.0)</td>
<td>1 (2.1)</td>
</tr>
<tr>
<td>AST</td>
<td>3 (3.0)</td>
<td>1 (2.1)</td>
</tr>
<tr>
<td>ALP</td>
<td>1 (1.0)</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>水分ビリルピン</td>
<td>4 (4.0)</td>
<td>6 (12.5)</td>
</tr>
<tr>
<td>血中尿素窒素</td>
<td>23 (23.2)</td>
<td>15 (31.3)</td>
</tr>
<tr>
<td>クレアチニン</td>
<td>58 (58.6)</td>
<td>30 (62.5)</td>
</tr>
<tr>
<td>例数（%）</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

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、安全性解析対象群）

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th>本薬群</th>
<th>プラセボ群</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>経口投与から静脈内投与</td>
<td>切替え前（経口） 84.8%（28/33 例）</td>
<td>85.7%（18/21 例）</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>切替え後（静脈内） 81.8%（27/33 例）</td>
<td>71.4%（15/21 例）</td>
</tr>
<tr>
<td>静脈内投与から経口投与</td>
<td>切替え前（静脈内） 85.0%（51/60 例）</td>
<td>72.7%（16/22 例）</td>
</tr>
</tbody>
</table>

以上より、腎機能及び肝機能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と考える。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、以下の如く考えられる。

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に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に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鉻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、長期間で互い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、妊娠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、妊娠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、妊娠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承した。ただし、妊娠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又は妊娠している可能性のある女性の投与に先立ち、患者又はその家族に対して、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、患者又は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。
- 本薬が妊娠に投与された場合の妊娠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に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。従来、移植前に CMV 抗体陽性であった allo-HSCT 患者において、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、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
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、ウイルス量依存的移植後 1 年以内の死亡率が増加するととの報告がある（Lancet Haematol 2016; 3: e119-27）。また、先制治療に用いられる既存療法の 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 感染症の発症抑止に有効かつ忍容性の良い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、「臨床的に有意の 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 症症を抑制できれば、副作用の懸念がある既存療法の 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 患者に対してペ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 医療ジャーナル; 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ので、本薬の作用機序を検討すると、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、薬物投与のバランスを検討し、本薬を投与することには可能と考える。

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、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 患者については、本薬の作用機序等を検討すると、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、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。

以上の機薬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なる。

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 症状の抑制効果についても確認されているが、CMV 症状は 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+）の患者」であり、通常 CMV が潜伏感染している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でないと思われる。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.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 240 mg QD、シクロスポリン併用時は 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）、安全性にお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る（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 240 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、以下のようになる。
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、以下のようになる。
7.R.2.2 及び7.R.3.3で議論のとおり、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、臨床薬理学的観点を踏まえると有効性は期待でき、安全性については現時点で重大な懸念は認めされていない。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がある。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 や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 AUCo-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）及びブラセボ群 63.2%（24/38 例）と本薬 群でブ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、切替え後前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、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 66) 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られるが、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ペ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 日目までを目安とすることができる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を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
- 本薬が妊娠に投与された場合の妊娠における安全性及び児の発育
- 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 ブレイミス錠 240 mg、② 同点滴静注 240 mg
[一般名] レテロモビル
[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通」（平成20年12月25日付け20便第8号）の規定により、指名した。


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3相試験（001試験）において、生着7) 前に治療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。

7) 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は、臨床試験においては移植日 0～28 日までに治療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は個人差を生じる可能性があると考える。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
- 本薬が妊娠に投与された場合の妊娠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。

<table>
<thead>
<tr>
<th>安全性検討事項</th>
<th>重要な特定されたリスク</th>
<th>重要な潜在的リスク</th>
<th>重要な不足情報</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>該当なし</td>
<td>静脈内投与時の腎機能障害</td>
<td>生殖発生毒性</td>
<td>該当なし</td>
</tr>
<tr>
<td>有効性に関する検討事項</td>
<td>心臓障害</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

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

プレバイミス錠 240mg、同点静注 240mg MSD 株式会社 审査報告書
1.3 その他

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

本薬の開発についても期待される。

機関は、専門委員の意見を踏まえ、

に対する薬剤の開発は重要であり、本薬の開発を検討することが望ましいと考え、申請者に指示したところ、申請者は、

と回答した。

2. 機関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関の判断

2.1 適合性書面調査結果に対する機関の判断

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関は判断した。

2.2 GCP 実地調査結果に対する機関の判断

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（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関は判断した。

3. 審査報告（1）の訂正事項

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。
### 表38

<table>
<thead>
<tr>
<th>頁</th>
<th>行</th>
<th>訂正前</th>
<th>訂正後</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>54</td>
<td>4. 総合評価</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>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</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>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。</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>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、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。</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

プレバイミス錠 240mg、同点静注 240mg MSD 株式会社 審査報告書
<table>
<thead>
<tr>
<th>略語</th>
<th>英語</th>
<th>日本語</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>ALP</td>
<td>Alkaline phosphatase</td>
<td>アルカリホスファターゼ</td>
</tr>
<tr>
<td>ALT</td>
<td>Alanine aminotransferase</td>
<td>アラニンアミノトランスフェラーゼ</td>
</tr>
<tr>
<td>allo-HSCT</td>
<td>Allogeneic hematopoietic stem cell transplant</td>
<td>同種造血幹細胞移植</td>
</tr>
<tr>
<td>AST</td>
<td>Aspartate aminotransferase</td>
<td>アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ</td>
</tr>
<tr>
<td>AUC</td>
<td>Area under the plasma concentration–time curve</td>
<td>血漿中濃度－時間曲線下面積</td>
</tr>
<tr>
<td>AUC&lt;sub&gt;inf&lt;/sub&gt;</td>
<td>AUC up to infinity</td>
<td>投与開始時から投与後無限大時間までのAUC</td>
</tr>
<tr>
<td>AUC&lt;sub&gt;last&lt;/sub&gt;</td>
<td>AUC up to the last time point with a measurable concentration after dosing</td>
<td>投与後0時間から最終測定可能時点までのAUC</td>
</tr>
<tr>
<td>AUC&lt;sub&gt;0-t&lt;/sub&gt;</td>
<td>AUC up to t hours</td>
<td>投与開始時から投与後t時間までのAUC</td>
</tr>
<tr>
<td>BCRP</td>
<td>Breast cancer resistance protein</td>
<td>乳癌耐性タンパク</td>
</tr>
<tr>
<td>BID</td>
<td>bis in die</td>
<td>1日2回投与</td>
</tr>
<tr>
<td>BSEP</td>
<td>Bile salt export pump</td>
<td>胆汁酸塩輸送ポンプ</td>
</tr>
<tr>
<td>CC&lt;sub&gt;50&lt;/sub&gt;</td>
<td>50% cytotoxic concentration</td>
<td>50%細胞傷害濃度</td>
</tr>
<tr>
<td>CHO</td>
<td>Chinese hamster ovary</td>
<td>チャイニーズハムスター卵巣</td>
</tr>
<tr>
<td>CL</td>
<td>Clearance</td>
<td>クリアランス</td>
</tr>
<tr>
<td>C&lt;sub&gt;max&lt;/sub&gt;</td>
<td>Maximum plasma concentration</td>
<td>最高血漿中濃度</td>
</tr>
<tr>
<td>CMV</td>
<td>Cytomegalovirus</td>
<td>サイトメガロウイルス</td>
</tr>
<tr>
<td>C&lt;sub&gt;t&lt;/sub&gt;</td>
<td>Plasma concentration at t hours postdose</td>
<td>投与t時間後の血漿中濃度</td>
</tr>
<tr>
<td>EC&lt;sub&gt;50&lt;/sub&gt;</td>
<td>50% effective concentration</td>
<td>50%効果濃度</td>
</tr>
<tr>
<td>ED&lt;sub&gt;50&lt;/sub&gt;、ED&lt;sub&gt;90&lt;/sub&gt;</td>
<td>50%/90% effective dose</td>
<td>50%又は90%効果用量</td>
</tr>
<tr>
<td>efflux 比</td>
<td>Basal-to-apical versus apical-to-basal ratio</td>
<td>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</td>
</tr>
<tr>
<td>eGFR</td>
<td>Estimated glomerular filtration rate</td>
<td>推定糸球体ろ過量</td>
</tr>
<tr>
<td>FAS</td>
<td>Full analysis set</td>
<td>最大の解析対象集団</td>
</tr>
<tr>
<td>gB</td>
<td>Glycoprotein B</td>
<td>糖タンパクB</td>
</tr>
<tr>
<td>GFP</td>
<td>Green fluorescent protein</td>
<td>緑色蛍光タンパク</td>
</tr>
<tr>
<td>GCV</td>
<td>Ganciclovir</td>
<td>ガンシクロビル</td>
</tr>
<tr>
<td>HELF</td>
<td>Human embryonic lung fibroblast</td>
<td>ヒト胎児肺組織球</td>
</tr>
<tr>
<td>HFF</td>
<td>Human foreskin fibroblast</td>
<td>ヒト包皮線維芽</td>
</tr>
<tr>
<td>HIV</td>
<td>Human immunodeficiency virus</td>
<td>ヒト免疫不全ウイルス</td>
</tr>
<tr>
<td>HLA</td>
<td>Human leukocyte antigen</td>
<td>ヒト白血球抗原</td>
</tr>
<tr>
<td>HP-β-CD</td>
<td>Hydroxypropyl-β-cyclodextrin</td>
<td>ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン</td>
</tr>
<tr>
<td>HPLC</td>
<td>High performance liquid chromatography</td>
<td>高速液体クロマトグラフィー</td>
</tr>
<tr>
<td>HSCT</td>
<td>Hematopoietic stem cell transplant</td>
<td>造血幹細胞移植</td>
</tr>
<tr>
<td>IgA/G/M</td>
<td>Immunoglobulin A/G/M</td>
<td>免疫グロブリンA/G/M</td>
</tr>
<tr>
<td>Ki</td>
<td>Enzyme-inhibitor constant</td>
<td>酵素阻害定数</td>
</tr>
<tr>
<td>MDCK</td>
<td>Madin-Darby canine kidney</td>
<td>メイディン・ダービーイヌ腎臓</td>
</tr>
<tr>
<td>MedDRA/J</td>
<td>Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version</td>
<td>ICH国際薬用語集日本語版</td>
</tr>
<tr>
<td>MRC-5</td>
<td>Multidrug resistance-associated protein</td>
<td>ヒト胎児肺組織球</td>
</tr>
<tr>
<td>MRP</td>
<td>Multidrug resistance-associated protein</td>
<td>多剤耐性関連タンパク</td>
</tr>
<tr>
<td>NHDF</td>
<td>Normal human dermal fibroblast</td>
<td>正常ヒト皮膚線維芽</td>
</tr>
<tr>
<td>OAT</td>
<td>Organic anion transporter</td>
<td>有機アニオン輸送体</td>
</tr>
<tr>
<td>OATP</td>
<td>Organic anion transporting polypeptide</td>
<td>有機アニオン輸送ポリペプチド</td>
</tr>
<tr>
<td>OCT</td>
<td>Organic cation transporter</td>
<td>有機カチオン輸送体</td>
</tr>
<tr>
<td>PBPK</td>
<td>Physiologically-based pharmacokinetic</td>
<td>生理学的薬物動態</td>
</tr>
<tr>
<td>略語</td>
<td>英語</td>
<td>日本語</td>
</tr>
<tr>
<td>--------</td>
<td>----------------------------</td>
<td>------------------------------</td>
</tr>
<tr>
<td>PCR</td>
<td>Polymerase chain reaction</td>
<td>ポリメラーゼ連鎖反応</td>
</tr>
<tr>
<td>P-gp</td>
<td>P-glycoprotein</td>
<td>P糖タンパク</td>
</tr>
<tr>
<td>PK</td>
<td>Pharmacokinetics</td>
<td>薬物動態</td>
</tr>
<tr>
<td>PPK</td>
<td>Population pharmacokinetics</td>
<td>母集団薬物動態</td>
</tr>
<tr>
<td>QD</td>
<td>quaque die</td>
<td>1日1回</td>
</tr>
<tr>
<td>t&lt;sub&gt;max&lt;/sub&gt;</td>
<td>Time to reach maximum plasma concentration</td>
<td>最高血漿中濃度到達時間</td>
</tr>
<tr>
<td>t&lt;sub&gt;1/2&lt;/sub&gt;</td>
<td>Elimination half-life</td>
<td>消失半減期</td>
</tr>
<tr>
<td>UGT</td>
<td>Uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase</td>
<td>ウリジン5'-二リン酸グルコン酸転移酵素</td>
</tr>
<tr>
<td>UL</td>
<td>Unique long</td>
<td>独立行政法人 医薬品医療機器総合機構</td>
</tr>
<tr>
<td>V&lt;sub&gt;d&lt;/sub&gt;</td>
<td>Volume of distribution</td>
<td>分布容積</td>
</tr>
<tr>
<td>機構</td>
<td>独立行政法人 医薬品医療機器総合機構</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>本薬</td>
<td>Letermovir</td>
<td>レテルモビル</td>
</tr>
</tbody>
</table>