

審議結果報告書

令和 6 年 5 月 14 日
医薬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] 令和5年4月27日

[審 議 結 果]

令和6年5月9日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。
本品目の再審査期間は5年10カ月とされた。

[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. 腎以外の臓器移植患者を対象とした臨床試験は実施されていないことから、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、腎以外の臓器移植患者について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

令和 6 年 4 月 26 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名] ①プレバイミス錠 240 mg、②同点滴静注 240 mg
[一 般 名] レテルモビル
[申 請 者] MSD 株式会社
[申請年月日] 令和 5 年 4 月 27 日
[剤形・含量] ①1 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
②1 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] 医療用医薬品（4）新効能医薬品
[特 記 事 項] なし
[審査担当部] 新薬審査第四部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の臓器移植におけるサイトメガロウイルス感染症の発症抑制に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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

[効能又は効果]

~~同種造血幹細胞移植患者~~下記におけるサイトメガロウイルス感染症の発症抑制

同種造血幹細胞移植

臓器移植

（下線部追加、取消線部削除）

[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。

（変更なし）

[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. 腎以外の臓器移植患者を対象とした臨床試験は実施されていないことから、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、腎以外の臓器移植患者について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）

令和 6 年 3 月 28 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] 令和 5 年 4 月 27 日
[剤形・含量] ①1 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
②1 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~~下記におけるサイトメガロウイルス感染症の発症抑制

同種造血幹細胞移植

臓器移植

（下線部追加、取消線部削除）

[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。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。

（変更なし）

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
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.....	3
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.....	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
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.....	5
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.....	9
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.....	22
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	22
10. その他	22

[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

レテルモビル（本薬）は、AiCuris GmbH & Co. KG 及び Bayer Healthcare AG により創製された抗ウイルス薬であり、ヒトサイトメガロウイルス（CMV）ゲノムのパッケージングに必要な DNA ターミナーゼ複合体のサブユニットである UL56 等を阻害することにより CMV の増殖を抑制する。本邦では、本薬を有効成分とする錠剤及び注射剤が、「同種造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス感染症の発症抑制」を効能・効果として 2018 年 3 月に承認されている。

β ヘルペスウイルス亜科に属する CMV は、乳幼児期に CMV 保有者の唾液等の分泌物を介して感染（多くの場合は不顕性感染）することが多く、その後は生涯に亘り潜伏感染する。臓器移植後は一般に免疫抑制状態にあることから、移植を受けた患者自身又は潜伏感染している移植臓器の CMV が再活性化する CMV 感染症（CMV 血症を含む）を発症する場合があります、その長期予後は不良である（Curr Infect Dis Rep 2012; 14: 633-641）。なお、臓器移植後の CMV 感染リスクはドナーとレシピエントの抗 CMV 抗体の有無によって異なり、CMV 抗体陰性のレシピエント（R-）が、CMV 抗体陽性ドナー（D+）からの移植を受けることによる初感染のリスクが最も高く、次に CMV 抗体陽性のレシピエント（R+）における再活性化リスクが高いとされる（Clin Transplant 2019; 33: e13512）。

臓器移植患者における CMV 感染症の予防策として、予防投与（移植直後より抗 CMV 薬を投与する方法）及び先制治療（CMV DNA 量の測定等により CMV 感染を定期的にモニタリングし、CMV 血症が検出された場合に抗 CMV 療法を開始する方法）の 2 種類がある。本邦では、CMV 感染症治療ガイドラインにおいて、予防投与及び先制治療は同様に有用であるとされた上で、CMV 感染症発生抑制の観点から臓器によっては予防投与が推奨されている。臓器移植患者における CMV 感染症に対して予防投与で用いる薬剤として、本邦では DNA ポリメラーゼ阻害薬のバルガンシクロビルが承認されているが、白血球減少症等の骨髄抑制を生じさせるおそれがあり、腎機能が低下している患者では用量調節が必要になること、耐性ウイルスが発現した場合の治療選択肢が限られていること等から、新たな薬剤の開発が期待されている。

今般、申請者は、腎移植患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（002 試験）及び国内第Ⅲ相試験（042 試験）成績等に基づき、本薬錠剤及び注射剤について、臓器移植における CMV 感染症の発症抑制の効能・効果の追加に係る承認事項一部変更承認申請を行った。なお、2024 年 1 月時点で、本薬は米国及び欧州を含む計 32 の国又は地域において、腎移植における CMV 感染症の予防を含む効能・効果で承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

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

本申請は新効能医薬品に係るものであり、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請に際し、新たに、がん原性試験の成績及び ICH-S1B (R1) ガイドラインに基づくヒト発がんリスクに関する科学的証拠の重み付け評価の結果が提出された。

5.1 がん原性試験

CByB6F1/Tg rasH2 マウス (rasH2 トランスジェニックマウス) を用いた 26 週間経口投与がん原性試験が実施され (表 1)、本薬投与群の雌で、前胃の扁平上皮粘膜において過形成病変及び良性乳頭腫の発現頻度増加が認められたが、以下の理由から、刺激性のある本薬が高濃度で長時間滞留したことに伴う変化であり、ヒトへの外挿性は低いと判断された。

- 本薬の当該マウスへの反復投与では胃粘膜組織に炎症性細胞浸潤が認められ、前胃への慢性的な刺激により、前胃において過形成病変及び良性乳頭腫が生じたと考えられる¹⁾。
- ヒトの胃はマウスの腺胃に相当するが²⁾、本薬を反復投与したマウスの腺胃では刺激性に関連した病理組織学的な変化並びに増殖性及び腫瘍性病変は認められていない。
- ヒトは前胃を持たず、マウス前胃に類似した上皮組織が口腔、中咽頭及び食道に認められるが、解剖学的構造の面から、ヒトでは当該組織への本薬の接触時間は短く、長時間の局所刺激を受けないと考えられる。

本薬のマウスに対する非発がん量は、雄で最大耐量である 150 mg/kg/日、雌で 100 mg/kg/日と判断され、雄で 150 mg/kg/日、雌で 100 mg/kg/日を反復投与したときの血漿中本薬曝露量 (AUC_{0-24h} : 72,500 ng・h/mL [雄]³⁾、66,700 ng・h/mL [雌]⁴⁾) は、HSCT 患者に本薬 480 mg を QD で反復静脈内投与したときの曝露量 (AUC_{0-24h} : 99,960 ng・h/mL)⁵⁾ と比較して、雌雄とも 1 倍未満であった。

なお、非腫瘍性病変として、本薬投与群の肝臓で肝細胞の肥大が認められたが、肝酵素誘導に関連した適応反応と判断された。

表 1 Tg rasH2 マウスを用いたがん原性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	主な病変	雄/雌 性 匹	用量 (mg/kg/日)						非発がん量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
					溶媒 ^{a)}		陰性対照 ^{b)}	本薬				
					0	0	0	5/10	25/100	150/300		
					雌雄 各 25	雌雄 各 25	雌雄 各 25	雌雄 各 25	雌雄 各 25	雌雄 各 25		
雌雄 マウス (Tg rasH2)	強制経口	26 週間	腫瘍性病変						150 (雄) 100 (雌)	4.2.3.4.2		
			胃／前胃良性乳 頭腫	雄	0	1	0	0			1	0
				雌	0	0	1	0			0	2
			増殖性病変									
			胃／前胃限局性 反応性過形成 ^{c)}	雄	0	0	0	0			0	0
				雌	0	0	0	0			0	6
			その他所見									
			生存率 (%)	雄	100	100	96	92			84	92
雌	96	96		92	100	88	92					

¹⁾ Food Chem Toxicol 1986; 24: 1183-8、J Toxicol Environ Health B Crit Rev 2004; 7: 385-98、Toxicol Appl Pharmacol 1986; 83: 576-83、Histopathology of Preclinical Toxicity Studies: Interpretation and Relevance in Drug Safety Studies. Fourth Edition. Elsevier AP; 2012: 325-431、Toxicology 1985; 35: 1-11、Cancer Res 1987; 47: 5171-4

²⁾ Histopathology of Preclinical Toxicity Studies: Interpretation and Relevance in Drug Safety Studies. Fourth Edition. Elsevier AP; 2012: 325-431、Toxicol Sci 2007; 98: 313-26

³⁾ rasH2-Wt マウスを用いた 1 カ月間経口投与用量設定及びトキシコキネティクス試験 (CTD 4.2.3.2) において、本薬を雄に 150 mg/kg/日 で反復経口投与したときの血漿中本薬曝露量

⁴⁾ rasH2-Wt マウスを用いた探索的 2 週間経口投与トキシコキネティクス試験 (CTD 4.2.3.7.7) において、本薬を雌に 100 mg/kg/日 で反復経口投与したときの血漿中本薬曝露量

⁵⁾ 臓器移植患者に本薬を静脈内投与したときの AUC_{0-24h} は、腎移植 3 例以外のデータは得られていないことから算出されていない。

			精巣／精細管変性	雄	1	1	0	2	0	1		
				雌	—	—	—	—	—	—		
			150 雄/300 雌：肝臓肝細胞肥大									

—：評価せず

a) 0.5% (w/v) Tylose 脱イオン水、b) 脱イオン水、c) 粘膜固有層及び粘膜下層への炎症性細胞浸潤を伴う

5.R 機構における審査の概略

申請者は、本薬のがん原性について、以下のように説明している。

ICH-S1B (R1) ガイドラインに基づき、ヒト発がんリスクに関する科学的証拠の重み付け評価を行った結果 (CTD 4.2.3.4.1)、Tg rasH2 マウスを用いたがん原性試験成績 (5.1 参照) 及び初回承認時の説明内容 (プレバイミス初回審査報告書参照) を含む以下の証拠の重み付け評価結果から、本薬のがん原性の懸念は低く、ヒト発がんリスク評価に価値を付与しないと考えられることから、ラット 2 年間がん原性試験を追加実施する意義は低いと判断している。

- 本薬の作用標的であるウイルスのターミナーゼ複合体は哺乳類には存在せず、本薬のターミナーゼ阻害が発がん性を示す可能性は低く、発がんリスクが予測されるような副次的薬理作用又は標的外活性／結合は検出されていない。
- ラットを用いた 6 カ月間及びカニクイザルを用いた 9 カ月間反復経口投与毒性試験において、がん原性を予測させる増殖性及び前がん性病変は認められていない。
- Tg rasH2 マウスを用いた 6 カ月間がん原性試験、雌ラットを用いた 6 カ月間及びカニクイザルを用いた 9 カ月間反復経口投与毒性試験において、内分泌かく乱作用を示唆する所見は認められていない。なお、雄ラットを用いた 6 カ月間反復投与試験において、精巣において精細管変性等の組織傷害性が認められたが、精巣における細胞増殖並びに発がん性に関連する精原細胞、セルトリ細胞及びライディッヒ細胞の過形成は認められていない。また、雄ラットの受胎能試験においてセルトリ細胞に対する影響の二次的变化として血中インヒビン濃度低下が認められ、インヒビン α 欠損マウス及びインヒビン欠損マウスでは精巣に腫瘍発生を認めるとの報告 (APMIS 2003; 111: 174-83, Mol Endocrinol 1995; 9: 1337-45) はあるが、Tg rasH2 マウスを用いた 6 カ月間がん原性試験では精巣に腫瘍発生は認められていない。
- Ames 試験、*in vitro* 染色体異常試験及びマウスを用いた *in vivo* 小核試験が実施され、遺伝毒性を示唆する結果は認められていない。
- ラット及びカニクイザルを用いた反復投与毒性試験において免疫抑制の徴候は認められていない。

機構は、申請者の説明を了承した。

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本申請に際して実施された国内第Ⅲ相試験 (042 試験) 及び海外第Ⅲ相試験 (002 試験) では、国内外における本薬の市販製剤が使用された。

ヒト血漿中の本薬の濃度測定は、液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法 (定量下限 10.0 ng/mL) が用いられた。

6.2 臨床薬理試験

本申請に際し、腎移植患者を対象とした試験成績並びに PPK 及び PBPK 解析結果が提出された。

6.2.1 腎移植患者対象の国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2：042 試験＜2019 年 12 月～2022 年 10 月＞）

D+/R-又は D±/R+の日本人成人腎移植患者（PK 評価例数：22 例）を対象に、本薬 480 mg を QD で反復経口投与したとき、投与開始 1 週時⁶⁾の血漿中本薬 PK パラメータは表 2 のとおりであった。また、投与開始 2～28 週時の本薬投与前血漿中本薬濃度（各時点における幾何平均）は 1.38～1.62 µg/mL であり、概ね一定であった。

表 2 本薬反復経口投与時の日本人腎移植患者における投与開始 1 週時の血漿中本薬 PK パラメータ

用法・用量	例数	C _{max} (µg/mL)	C _{trough} (µg/mL)	AUC _{0-24h} (µg·h/mL)	t _{max} (h)
本薬 480 mg QD	21	17.9 (31.1)	1.70 (121.9)	156 (47.3)	2.50 [0.92, 23.35]

t_{max} 以外：幾何平均値（幾何 CV%）、t_{max}：中央値 [最小, 最大]

6.2.2 PPK 解析（参考 CTD 5.3.3.5.1）

健康被験者及び腎移植患者を対象とした臨床試験 9 試験⁷⁾の血漿中本薬 PK データ（455 例、7,540 測定点）を用いて、PPK 解析（使用ソフトウェア：NONMEM version 7.4.3）が実施された。最終モデルは、一次吸収及び一次消失過程を伴う 2-コンパートメントモデルで記述され、各パラメータに対して、以下の因子が共変量として選択された⁸⁾。

- ・ バイオアベイラビリティに対してシクロスポリンの使用の有無及び病態（健康被験者又はそれ以外）
- ・ 全身 CL に対して体重及び CL_{Cr}
- ・ 中心コンパートメントの分布容積に対して体重及び病態（健康被験者又はそれ以外）
- ・ 末梢コンパートメントの分布容積に対して体重及び人種（アジア人又はそれ以外）

最終モデルを用いて、002 試験の外国人腎移植患者（292 例）における、申請用法・用量で本薬を反復経口投与したときの定常状態の PK パラメータは、表 3 のとおりと推定された。

表 3 本薬反復経口投与時の外国人腎移植患者における定常状態の推定 PK パラメータ（ベイズ推定値）

用法・用量	C _{max} (µg/mL)	C _{trough} (µg/mL)	AUC _{0-24h} (µg·h/mL)
本薬 480 mg QD	5.20 [2.56, 11.09]	0.86 [0.32, 2.43]	62.21 [28.94, 145.33]
本薬 240 mg QD（シクロスポリン併用）	4.83 [2.38, 10.29]	0.80 [0.29, 2.25]	57.72 [26.85, 134.86]

中央値 [90%予測区間]

なお、年齢、性別、体重及び腎機能が本薬の PK に及ぼす影響は以下のとおりと推定された。

- ・ 年齢：65 歳超の集団では、65 歳以下の集団と比較して AUC_{0-24h} が 1.49 倍に増加
- ・ 性別：女性では、男性と比較して AUC_{0-24h} が 1.28 倍に増加
- ・ 体重：体重 80 kg 超の集団では、体重 80 kg 以下の集団と比較して AUC_{0-24h} が 0.74 倍に減少
- ・ 腎機能：CL_{Cr} (mL/分) が 60 以上 90 未満、30 以上 60 未満及び 15 以上 30 未満の集団では、同 90 以上の集団と比較して AUC_{0-24h} がそれぞれ 1.12 倍、1.27 倍及び 1.35 倍に増加

⁶⁾ 投与開始 6～10 日目のいずれかでの血漿中本薬濃度を測定

⁷⁾ 第Ⅰ相試験（003 試験、022 試験、026 試験、032 試験、036 試験、038 試験及び 039 試験）及び第Ⅲ相試験（002 試験及び 042 試験）。038 試験及び 039 試験は、それぞれ、健康成人を対象とした本薬 480 mg（経口）及びリファンピシン、並びに本薬 480 mg（経口）及びイトラコナゾールの薬物動態学的相互作用試験。038 試験及び 039 試験を除く 7 試験の概要は、7 項及びブレバイミス初回審査報告書を参照。

⁸⁾ バイオアベイラビリティに対してシクロスポリンの使用の有無、体重及び病態（健康被験者又はそれ以外）が、全身 CL に対してシクロスポリンの使用の有無、体重、CL_{Cr}、人種（アジア人又はそれ以外）及び病態（健康被験者又はそれ以外）が、中心コンパートメントの分布容積並びに末梢コンパートメントの分布容積に対して体重、CL_{Cr}、人種（アジア人又はそれ以外）及び病態（健康被験者又はそれ以外）が、それぞれ共変量候補として検討された。

6.2.3 曝露－応答解析（参考 CTD 5.3.3.5.1）

腎移植患者を対象とした 002 試験から得られた成績及び PPK モデル（6.2.2 参照）に基づく定常状態での本薬曝露量（AUC_{0-24h}）の個別推定値（範囲：14.34～259.33 µg·h/mL）を用いて、有効性又は安全性に関する曝露－応答解析が実施された。

本薬群の被験者を AUC_{0-24h} の四分位数で群分けしたときの移植後 52 週以内に中央判定で CMV 感染症を発症した被験者割合は、表 4 のとおりであり、検討された曝露範囲において本薬の曝露量と CMV 感染症の発症割合に明らかな関連は認められなかった。

表 4 002 試験における本薬曝露量（AUC_{0-24h}）別の移植後 52 週以内の CMV 感染症発症割合（中央判定）

第 1 四分位 ^{a)} (73 例)	第 2 四分位 ^{a)} (72 例)	第 3 四分位 ^{a)} (72 例)	第 4 四分位 ^{a)} (72 例)	合計 (289 例)
8 (11.0)	6 (8.3)	9 (12.5)	7 (9.7)	30 (10.4)

例数 (%)

a) 各四分位の AUC_{0-24h} 推定値は下位から順に 14.34～45.38、45.44～61.63、62.07～87.38、87.85～259.33 µg·h/mL

また、本薬群の被験者を AUC_{0-24h} の四分位数で群分けしたときの有害事象の発現状況は、表 5 のとおりであり、検討された曝露範囲において曝露量依存的に有害事象の発現割合が増加する傾向は認められなかった。

表 5 002 試験における本薬曝露量（AUC_{0-24h}）別の有害事象発現割合

事象名 ^{a)}	第 1 四分位 ^{b)} (73 例)	第 2 四分位 ^{b)} (73 例)	第 3 四分位 ^{b)} (73 例)	第 4 四分位 ^{b)} (73 例)
腹痛	2 (2.7)	8 (11.0)	9 (12.3)	1 (1.4)
ざ瘡	3 (4.1)	2 (2.7)	1 (1.4)	2 (2.7)
BK ポリオーマウイルス検査陽性	1 (1.4)	2 (2.7)	4 (5.5)	2 (2.7)
BK ウイルス感染	4 (5.5)	4 (5.5)	3 (4.1)	3 (4.1)
糖尿病	2 (2.7)	1 (1.4)	0 (0.0)	5 (6.8)
下痢	23 (31.5)	27 (37.0)	24 (32.9)	18 (24.7)
浮動性めまい	3 (4.1)	5 (6.8)	4 (5.5)	3 (4.1)
消化不良	4 (5.5)	4 (5.5)	7 (9.6)	3 (4.1)
血尿	3 (4.1)	2 (2.7)	6 (8.2)	3 (4.1)
感覚鈍麻	2 (2.7)	1 (1.4)	3 (4.1)	1 (1.4)
低カリウム血症	4 (5.5)	6 (8.2)	2 (2.7)	5 (6.8)
低血圧	2 (2.7)	7 (9.6)	7 (9.6)	3 (4.1)
免疫抑制剤濃度増加	1 (1.4)	2 (2.7)	3 (4.1)	4 (5.5)
腎移植拒絶反応	2 (2.7)	0 (0.0)	3 (4.1)	7 (9.6)
白血球増加症	3 (4.1)	5 (6.8)	3 (4.1)	2 (2.7)
四肢痛	3 (4.1)	4 (5.5)	2 (2.7)	0 (0.0)
錯感覚	2 (2.7)	3 (4.1)	2 (2.7)	2 (2.7)
発熱	3 (4.1)	7 (9.6)	4 (5.5)	7 (9.6)

例数 (%)、MedDRA version 25.0

a) 本薬群の 2%以上で報告され、バルガンシクロビル群とのリスク差（発現割合の群間差）が 1.4%以上の有害事象を抽出

b) 各四分位の AUC_{0-24h} 推定値は下位から順に 14.34～45.38、45.44～61.63、62.07～87.38、87.85～259.33 µg·h/mL

6.2.4 PBPK 解析（参考 CTD 5.3.5.3.1）

本薬（中程度の CYP3A 阻害薬）とエベロリムス（CYP3A 基質）併用時のエベロリムスの PK の上昇幅を検討するため、PBPK モデルを用いた解析が実施された（使用ソフトウェア：Simcyp version 20）。本薬の PBPK モデルは、*in vitro* 試験及び臨床試験データを用いて構築され、吸収モデルには一次吸収モデル、分布モデルには膜透過律速肝分布を伴う Full PBPK モデルが選択された。エベロリムスに関連するパラメータは公表文献（CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol 2020; 9: 230-7）に基づき設定され、CYP3A

に対する本薬の K_I 及び k_{intact} 値は、*in vitro* 試験⁹⁾ の結果から 35 $\mu\text{mol/L}$ 及び 2.838 h^{-1} と設定された。

上記の PBPK モデルにより推定された、日本人健康成人にエベロリムス 2 mg を単独投与時に対するエベロリムス 2 mg 及び本薬 480 mg を併用投与時のエベロリムスの C_{max} 及び AUC の幾何平均値比は、それぞれ 1.29 及び 2.50 であった¹⁰⁾。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 腎移植患者における本薬静脈内投与時の PK について

申請者は、腎移植患者における本薬静脈内投与時の PK について、以下のように説明している。

腎移植患者を対象とした臨床試験（002 試験及び 042 試験）では、本薬静脈内投与時の PK データは得られていない。本薬の PPK 解析等から想定される本薬の CL 及び分布容積に影響を及ぼす因子として、肝機能障害¹¹⁾、腎機能障害及び体重が示されたものの、腎機能障害の程度は本薬の曝露量に意味のある影響を及ぼさないと考えられ（6.2.2 参照）、本剤の臨床試験成績及び他剤の文献報告¹²⁾ から腎移植患者と HSCT 患者の肝機能及び体重に明らかな違いは認められなかった。また、PPK モデルから推定された腎移植患者と HSCT 患者における本薬の CL 及び分布容積に明確な違いは認められなかった¹³⁾。したがって、日本人腎移植患者に本薬を静脈内投与したときの曝露量は、既承認の効能である HSCT 患者での静脈内投与時の曝露量¹⁴⁾ と大きく異ならないと想定され、日本人腎移植患者に対して本薬を申請用法・用量で静脈内投与することに大きな問題はないと考えられる。

機構は、申請者の説明に加え、HSCT 患者での静脈内投与時の曝露量¹⁴⁾ は安全性及び忍容性が確認された第 I 相試験における曝露量（本薬 720 mg BID 経口投与、 $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$: 328 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ ¹⁵⁾）と比較して十分に低いことから、日本人腎移植患者に対し、HSCT 患者と同一の用法・用量とすることに関して、臨床薬理の観点からは大きな問題はないと判断した。なお、静脈内投与の可否については、臨床試験の有効性及び安全性に係る成績を踏まえて 7.R.5.1 で引き続き議論する。

6.R.2 腎以外の臓器移植患者における PK について

申請者は、腎以外の臓器移植患者における本薬の PK について臨床試験成績は得られていないものの、以下の点等から、肝機能が安定している場合には¹⁶⁾、腎移植患者における PK と大きな差異はなく、臨

⁹⁾ プレバイミス初回審査報告書 4.5.1 参照

¹⁰⁾ 本薬とエベロリムス併用時のエベロリムスの PK を推定するにあたり、以下の点から PBPK モデルの適切性が検討された。

- ・本薬 120、240 又は 480 mg QD を静脈内投与、若しくは本薬 480 mg QD を経口投与したときの本薬の曝露量について、第 I 相試験（005、011、022、026 及び 018 試験パート B）で得られた実測値と、PBPK モデル解析により得られた推定値は概ね一致し、本薬の血漿中濃度推移も両者で同様であった。
- ・CYP3A 基質（ミダゾラム）について、単独投与時に対する本薬と併用投与したときにおけるミダゾラムの曝露量比については、第 I 相試験（016 試験）において得られた実測値と、PBPK モデル解析により得られた推定値は概ね一致し、ミダゾラムの血漿中濃度推移も両者で同様であった。
- ・エベロリムス単独投与時及び CYP3A 阻害剤（ケトコナゾール、エリスロマイシン）との併用投与時におけるエベロリムスの曝露量について、実測値（CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol 2020; 9: 230-7）と PBPK モデル解析により得られた推定値は概ね一致した。

¹¹⁾ 肝機能障害者を対象とした本薬の臨床試験（015 試験）において、肝機能障害の程度で PK の変動が認められている（プレバイミス初回審査報告書 6.2.2.1 参照）

¹²⁾ Kidney Int 2023; 104: 840-50、Int J Infect Dis 2022; 125: 209-15、PLoS One 2020; 15: e0243394、Bone Marrow Transplant 2019; 54: 2102-9、Biol Blood Marrow Transplant 2011; 17: 1653-61

¹³⁾ PPK モデル（6.2.2 及びプレバイミス初回審査報告書 6.2.5.2 参照）から、腎移植患者と HSCT 患者における CL はそれぞれ 4.11 及び 4.84 L/h、分布容積はそれぞれ 52.4 及び 45.5 L と推定された。

¹⁴⁾ 本薬 480 mg 静脈内投与時の $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ （中央値 [最小, 最大]）は、日本人 HSCT 患者で 100 [77.5, 171] $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 、外国人 HSCT 患者で 95.8 [72.0, 147] $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ （いずれも 001 試験）

¹⁵⁾ $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$ を 2 倍して算出（026 試験、プレバイミス初回審査報告書 6.2.1.4 参照）

¹⁶⁾ 重度（Child-Pugh クラス C）の肝機能障害を有する患者においては本薬の血漿中濃度が上昇するおそれがあり、その旨、添付文書で注意喚起済みである。

床上意味のある変動を示す可能性は低いと説明している。

- 本薬の分布及び消失には主に肝取込みトランスポーター（OATP）及び肝臓での代謝（グルクロン酸抱合）が関与するため、肝機能が安定している場合、移植臓器によって本薬の PK に差異が生じる可能性は低いと推察される。肝機能が安定した日本人腎移植患者に本薬 480 mg を経口投与したときの PK（042 試験¹⁷⁾）： $C_{\max}$ 17.9 $\mu\text{g/mL}$ 、 $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ 156 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ は、日本人健康被験者に本薬 480 mg を経口投与したときの PK（032 試験）： $C_{\max}$ 20.8 $\mu\text{g/mL}$ 、 $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ 137 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ）と同程度であった。
- PPK モデルに基づく、腎機能（CLcr）、体重、年齢及び性別の区分別の本薬投与時の AUC に大きな差は認められなかったことから（6.2.2 参照）、移植臓器の違いによってこれらの要因に差異が生じた場合でも、本薬の PK に及ぼす影響は軽微と考えられる。
- 本薬と同様に肝臓が主な消失経路である薬剤（タクロリムス、シクロスポリン、エベロリムス及びシロリムス）を腎臓、肝臓、肺又は心臓移植患者に投与した複数の報告¹⁸⁾ において、試験間及び個体間での PK パラメータのばらつきはあるものの、移植臓器の種類（腎臓、肝臓、肺及び心臓）によって PK がばらつきを超えて大きく異なる傾向は認められなかった。
- 海外第Ⅲ相試験（002 試験）における本薬の幅広い曝露範囲（ $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ の範囲：14.34～259.33 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ）で、 $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ と有効性に明らかな相関は認められず（6.2.3 参照）、また、第Ⅰ相試験においてさらに高曝露（ $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ ：328 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ¹⁵⁾）までの安全性が確認されている。

機構は、肝機能が安定している場合に、移植臓器によって本薬の PK が臨床上的意味のある変動を示す可能性は低いとの申請者の推測を否定すべき情報は得られていないと考える。なお、腎以外の臓器移植患者への投与の可否については、7.R.4 で引き続き議論する。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請に際し、主な有効性及び安全性に関する資料として、表 6 に示す臨床試験成績が提出された。以降で用いる CMV 感染症の定義は 10.1 項参照。

表 6 主な臨床試験の概要

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目 【主要評価項目】
評価	海外	002	Ⅲ	D+/R- の成人腎移植患者	①301 ②300	①本薬群：本薬 480 mg（シクロスポリン併用時は 240 mg）を QD かつアシクロビル 400 mg を BID で経口投与、又は本薬 240 mg 若しくは 480 mg（シクロスポリン併用時は 240 mg）を 60 分かけて QD かつアシクロビル 250 mg/m ² を BID で静脈内投与。投与期間は 28 週間。 ②バルガンシクロビル群：バルガンシクロビル 900 mg を QD で経口投与、又はガンシクロビル 5 mg/kg を QD で静脈内投与。投与期間は 28 週間。	有効性 【移植後 52 週以内に中央判定で CMV 感染症を発症した被験者割合】 安全性
評価	国内	042	Ⅲ	D+/R-、D±/R+ の成人腎移植患者	22	本薬 480 mg（シクロスポリン併用時は 240 mg）を QD で経口投与又は 60 分かけて静脈内投与。投与期間は 28 週間。	安全性 有効性

D+：CMV 抗体陽性ドナー、D-：CMV 抗体陰性ドナー、D±：CMV 抗体の陽性陰性は問わないドナー
R+：CMV 抗体陽性レシピエント、R-：CMV 抗体陰性レシピエント

¹⁷⁾ Child-Pugh クラス C、又は Child-Pugh クラス B かつ Cockcroft-Gault 式で算出した CLcr が 50 mL/分未満の被験者は除外された。

¹⁸⁾ Clin Pharmacokinet 2020; 59: 1357-92、Clin Pharmacokinet 2004; 43: 623-53、AAPS J 2013; 15: 901-12、Clin Pharmacokinet 2004; 43: 83-95、Clin Pharmacokinet 2006; 45: 1135-48、Clin Pharmacol Ther 1997; 61: 416-28 及び Xenobiotica 2021; 51: 1408-15

7.1 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1：002 試験＜2018年5月～2022年4月＞）

D+/R-の外国人成人腎移植患者〔目標例数 600 例（各群 300 例）¹⁹⁾〕を対象に、本薬の有効性、安全性等を検討することを目的として、バルガンシクロビル対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が米国、オーストラリア及びドイツ等の 16 カ国で実施された。

本試験では、スクリーニング後 1～14 日以内に腎移植が行われ、腎移植後 7 日以内に無作為化された後、治験薬の投与が開始された。治験薬は 28 週間投与が継続され、52 週までフォローアップされた。なお、本試験の主な選択・除外基準は表 7 のとおりであった。

表 7 主な選択・除外基準

選択基準	1. 無作為化前 180 日以内に R-であることが確認されている。 2. スクリーニング時点で D+からの初回又は 2 回目の同種腎移植が予定されており、かつ、無作為化時点で初回又は 2 回目の同種腎移植を受けている。なお、臓器提供直前の CMV 抗体陽性輸血のみによって CMV 抗体陽性が確認されているドナーは、D+とみなさない。
除外基準	1. 過去に臓器移植又は造血幹細胞移植を受けた。ただし、過去に 1 度のみ同種腎移植を受けた被験者は組入れ可能。 2. 複数臓器の同時移植が予定されている。 3. 無作為化前 6 カ月以内に CMV 感染症の既往又は合併がある（疑い例を含む）。 4. 無作為化時点（腎移植後）の CL _{Cr} が 10 mL/分以下

用法・用量は、本薬群で本薬 480 mg（シクロスポリン併用時は 240 mg）を QD かつアシクロビル 400 mg を BID で経口投与、又は本薬 240 mg 若しくは 480 mg（シクロスポリン併用時は 240 mg）を 60 分かけて QD かつアシクロビル 250 mg/m² を BID で静脈内投与、バルガンシクロビル群では、バルガンシクロビル 900 mg を QD で経口投与、又はガンシクロビル²⁰⁾ 5 mg/kg を QD で静脈内投与することと設定された²¹⁾。

無作為化され、治験薬が 1 回以上投与された 589 例（本薬群 292 例及びバルガンシクロビル群 297 例）が安全性解析対象集団とされた。安全性解析対象集団のうち、D+/R-かつ投与開始 1 日目に CMV DNA が検出されなかった 586 例（本薬群 289 例及びバルガンシクロビル群 297 例）が FAS であり、有効性解析対象集団とされた。試験中止例は 67 例（本薬群 36 例及びバルガンシクロビル群 31 例、以下同順）であり、中止理由の内訳は、被験者による申し出 49 例（28 例及び 21 例）、死亡 6 例（3 例及び 3 例）、医師の判断 6 例（3 例及び 3 例）、追跡不能 3 例（1 例及び 2 例）及びその他 3 例（1 例及び 2 例）であった。

有効性について、主要評価項目である移植後 52 週以内に中央判定で CMV 感染症を発症した被験者割合²²⁾ は、本薬群 10.4%（30/289 例）、バルガンシクロビル群 11.8%（35/297 例）であり、群間差〔両側 95%信頼区間〕²³⁾ は -1.4% [-6.5, 3.8] で、両側 95%信頼区間の上限が事前に規定した非劣性マージン（10%）を下回ったことから、バルガンシクロビルに対する本薬の非劣性が検証された。

安全性について、治験薬投与期（治験薬最終投与 14 日後まで）に認められた有害事象及び副作用の割合は、本薬群で 92.8%（271/292 例）及び 19.9%（58/292 例）、バルガンシクロビル群で 92.9%（276/297

¹⁹⁾ 主要評価項目である移植後 52 週以内に中央判定で CMV 感染症を発症した被験者割合について、本薬群及びバルガンシクロビル群の期待割合を 17%と仮定し、非劣性マージンを 10%、有意水準両側 5%の下、検出力 90%を確保するために必要な目標例数として算出された。

²⁰⁾ バルガンシクロビルの活性代謝物

²¹⁾ 原則として、経口投与することとされ、錠剤を嚥下できない又は薬剤の消化管からの吸収を妨げる可能性のある（嘔吐、下痢又はその他の吸収不良状態）被験者には、静脈内投与が可能とされた。ただし、経口投与可能となった場合には、速やかに経口投与に切り替えることとされた。なお、各薬剤に対応するプラセボがあわせて投与され、盲検性が維持された。

²²⁾ 欠測値は非発症例として扱われた。

²³⁾ 導入時の強力な細胞溶解作用を有する T 細胞除去療法（抗胸腺細胞グロブリン、アレムツズマブ、又は muromonab-CD3）の実施の有無を層別因子とした Mantel-Haensel 法

例) 及び 35.0% (104/297 例) であり、いずれかの群で 5%以上認められた有害事象及び副作用は表 8 のとおりであった。

表 8 いずれかの群で 5%以上認められた有害事象及び副作用 (安全性解析対象集団)

事象名	有害事象		副作用	
	本薬群 (292 例)	バルガン シクロビル群 (297 例)	本薬群 (292 例)	バルガン シクロビル群 (297 例)
全体	271 (92.8)	276 (92.9)	58 (19.9)	104 (35.0)
下痢	92 (31.5)	85 (28.6)	2 (0.7)	3 (1.0)
振戦	53 (18.2)	52 (17.5)	4 (1.4)	1 (0.3)
尿路感染	41 (14.0)	42 (14.1)	0	1 (0.3)
末梢性浮腫	39 (13.4)	38 (12.8)	0	0
低マグネシウム血症	37 (12.7)	39 (13.1)	2 (0.7)	0
白血球減少症	33 (11.3)	110 (37.0)	20 (6.8)	68 (22.9)
高血圧	33 (11.3)	36 (12.1)	0	0
血中クレアチニン増加	30 (10.3)	41 (13.8)	1 (0.3)	0
低リン血症	30 (10.3)	35 (11.8)	0	1 (0.3)
高カリウム血症	27 (9.2)	32 (10.8)	0	0
悪心	25 (8.6)	33 (11.1)	2 (0.7)	1 (0.3)
発熱	21 (7.2)	15 (5.1)	0	1 (0.3)
頭痛	20 (6.8)	19 (6.4)	0	1 (0.3)
急性腎障害	20 (6.8)	17 (5.7)	0	0
腹痛	20 (6.8)	15 (5.1)	1 (0.3)	0
低血圧	19 (6.5)	13 (4.4)	0	0
疲労	18 (6.2)	32 (10.8)	1 (0.3)	2 (0.7)
貧血	18 (6.2)	29 (9.8)	2 (0.7)	5 (1.7)
嘔吐	18 (6.2)	27 (9.1)	0	0
便秘	18 (6.2)	24 (8.1)	0	1 (0.3)
消化不良	18 (6.2)	13 (4.4)	1 (0.3)	2 (0.7)
低カリウム血症	17 (5.8)	10 (3.4)	0	0
排尿困難	15 (5.1)	13 (4.4)	0	0
浮動性めまい	15 (5.1)	9 (3.0)	0	0
咳嗽	14 (4.8)	20 (6.7)	0	0
背部痛	12 (4.1)	15 (5.1)	0	0
高血糖	10 (3.4)	17 (5.7)	0	0
移植後発症糖尿病	10 (3.4)	15 (5.1)	0	0
好中球減少症	8 (2.7)	49 (16.5)	6 (2.1)	24 (8.1)
筋痙攣	8 (2.7)	15 (5.1)	0	0
呼吸困難	5 (1.7)	21 (7.1)	1 (0.3)	0
白血球数減少	3 (1.0)	16 (5.4)	3 (1.0)	12 (4.0)

例数 (%), MedDRA version 25.0

死亡例は、本薬群 2 例 (細菌性敗血症及び敗血症性ショック各 1 例) 及びバルガンシクロビル群 1 例 (心筋梗塞) 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、治験薬投与期 (治験薬最終投与 14 日後まで) 以降 52 週までに、本薬群 1 例 (肺塞栓症) 及びバルガンシクロビル群 1 例 (呼吸不全) が死亡に至ったが、いずれも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 106 例及びバルガンシクロビル群 113 例に認められ、その主な内訳は表 9 のとおりであった。このうち、治験薬との因果関係が否定されなかった事象は、本薬群 4 例 [白血球減少症及び好中球減少症各 2 例、発熱性好中球減少症、汎血球減少症、心房細動及び下痢各 1 例 (重複含む)] 及びバルガンシクロビル群 15 例 [白血球減少症 6 例、発熱性好中球減少症及び白血球数減少各 3 例、好中球減少症 2 例、悪心及び低リン血症 1 例 (重複含む)] に認められ、転帰は本薬群の 1 例 (白血球減少症) が未回復及び 1 例 (心房細動) が後遺症であり、その他はいずれも回復であった。

表 9 重篤な有害事象の主な内訳

本薬群 (292 例)	尿路感染及びリンパ嚢腫各 8 例、発熱及び急性腎障害各 7 例、血中クレアチニン増加 6 例、腎移植拒絶反応及び移植拒絶反応各 5 例、心房細動、腎盂腎炎、尿路性敗血症及び深部静脈血栓症各 4 例、移植腎の合併症及び移植後発症糖尿病各 3 例、貧血、白血球増加症、白血球減少症、好中球減少症、下痢、糖尿病、高血糖、血液量増加症、尿閉及び肺塞栓症各 2 例等（重複含む）
バルガン シクロビル群 (297 例)	白血球減少症、移植拒絶反応及び急性腎障害各 9 例、下痢 8 例、尿路感染 7 例、発熱性好中球減少症及びリンパ嚢腫各 5 例、急性心筋梗塞 4 例、好中球減少症、嘔吐、インフルエンザ、細菌性尿路感染、尿路性敗血症、移植腎の合併症、創離開、血中クレアチニン増加、白血球数減少、高カリウム血症、腎機能障害、尿管狭窄及び深部静脈血栓症各 3 例、上室性頻脈、腹痛、腎移植拒絶反応、菌血症、サイトメガロウイルス血症、ウイルス性胃腸炎、移植腎感染、RS ウイルス感染、敗血症、処置後尿漏出、腎リンパ嚢腫、各種物質毒性、移植不全、移植後発症糖尿病、呼吸困難、高血圧クリーゼ及び低血圧各 2 例等（重複含む）

投与中止に至った有害事象は、本薬群 12 例及びバルガンシクロビル群 40 例に認められ、その内訳は表 10 のとおりであった。このうち、治験薬との因果関係が否定されなかった事象は、本薬群 8 例〔好中球減少症 4 例、白血球減少症 3 例及び汎血球減少症 2 例（重複含む）〕及びバルガンシクロビル群 26 例〔白血球減少症 16 例、好中球減少症 4 例、白血球数減少 3 例、下痢、嚥下障害及び悪心各 1 例〕に認められ、転帰は本薬群 2 例（好中球減少症及び白血球減少症各 1 例）及びバルガンシクロビル群 1 例（白血球減少症）が未回復であり、その他はいずれも回復又は軽快であった。

表 10 中止に至った有害事象の内訳

本薬群 (292 例)	好中球減少症 4 例、白血球減少症 3 例、汎血球減少症 2 例、アデノウイルス感染、COVID-19 肺炎、心内膜炎及び神経系障害各 1 例（重複含む）
バルガン シクロビル群 (297 例)	白血球減少症 16 例、好中球減少症 5 例、白血球数減少 4 例、サイトメガロウイルス感染 2 例、下痢、嚥下障害、悪心、腎移植拒絶反応、移植拒絶反応、尿路性敗血症、好中球減少、高カリウム血症、低アルブミン血症、眼部リンパ腫、幻視、急性腎障害及び腎不全各 1 例（重複含む）

7.2 国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2：042 試験＜2019 年 12 月～2022 年 10 月＞）

D+/R-又はD±/R+の日本人成人腎移植患者〔目標例数約 20 例（うち、D+/R-を 10 例以上）〕を対象に、本薬の安全性、有効性等を検討することを目的として、非盲検非対照単群試験が実施された。

本試験では、スクリーニング後 1～14 日以内に腎移植が行われ、腎移植後 7 日以内に治験薬の投与が開始された。治験薬は 28 週間投与が継続され、52 週までフォローアップされた。なお、本試験の主な選択・除外基準は表 11 のとおりであった。

表 11 主な選択・除外基準

選択基準	- 以下のいずれかに合致する。なお、臓器提供直前の CMV 抗体陽性輸血のみによって CMV 抗体陽性が確認されているドナーは、D+とみなさない。 - 治験薬投与開始前 90 日以内に R-であることが確認されており、スクリーニング時点で D+からの同種腎移植が予定され、かつ、治験薬投与開始時点で同種腎移植を受けている。 - R+であることが確認されており、治験担当医師により本薬の 200 日投与が有益であると判断される。ドナーは D+又は D-いずれも許容される。 - スクリーニング時点で初回又は 2 回目の同種腎移植が予定されており、かつ、治験薬投与開始時点で初回又は 2 回目の同種腎移植を受けている。
除外基準	- 過去に臓器移植又は造血幹細胞移植を受けた。ただし、過去に 1 度のみ同種腎移植を受けた被験者は組入れ可能。 - 複数臓器の同時移植が予定されている。 - 治験薬投与開始前 6 カ月以内に CMV 感染症の既往又は合併がある（疑い例を含む）。 - 治験薬投与開始時点（腎移植後）の CL_{Cr} が 10 mL/分以下

用法・用量は、本薬 480 mg（シクロスポリン併用時は 240 mg）を QD で経口投与又は 60 分かけて静脈内投与することと設定された²⁴⁾。なお、シクロスポリン併用例及び静脈内投与例は認められなかった。

²⁴⁾ 原則として、経口投与することとされ、錠剤を嚥下できない又は薬剤の消化管からの吸収を妨げる可能性のある（嘔吐、下痢又はその他の吸収不良状態）被験者には、静脈内投与が可能とされた。ただし、経口投与可能となった場合には、速やかに経口投与に切り替えることとされた。

治験薬が1回以上投与された22例が安全性解析対象集団とされた。安全性解析対象集団のうち、D+/R-又はD±/R+、かつ投与開始1日目にCMV DNAが検出されなかった21例がFASであり、有効性解析対象集団とされた。試験中止例は2例（医師の判断2例）であった。

有効性について、移植後52週以内に中央判定でCMV感染症を発症した被験者割合²⁵⁾は9.5%（2/21例）であり、移植後28週以内では認められなかった。また、移植後52週以内に中央判定でCMV感染症を発症又は抗CMV療法を開始した被験者割合は19.0%（4/21例）であり、移植後28週以内では認められなかった。

安全性について、治験薬投与期（治験薬最終投与14日後まで）に認められた有害事象及び副作用の割合は、90.9%（20/22例）及び18.2%（4/22例）であり、2例以上認められた有害事象及び副作用は表12のとおりであった。

表12 2例以上認められた有害事象及び副作用（安全性解析対象集団、22例）

事象名	有害事象	副作用
全体	20 (90.9)	4 (18.2)
口内炎	4 (18.2)	0
下痢	3 (13.6)	1 (4.5)
尿路感染	3 (13.6)	0
好中球数減少	3 (13.6)	0
高脂血症	3 (13.6)	0
白血球減少症	2 (9.1)	1 (4.5)
悪心	2 (9.1)	1 (4.5)
貧血	2 (9.1)	0
癒痕ヘルニア	2 (9.1)	0
不眠症	2 (9.1)	0
血尿	2 (9.1)	0

例数（%）、MedDRA version 25.1

死亡例は認められなかった。

重篤な有害事象は7例〔便秘、アデノウイルス性出血性膀胱炎、带状疱疹、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、扁桃炎、尿路感染、移植腎の合併症及びリンパ嚢腫各1例（重複含む）〕に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

投与中止に至った有害事象は3例〔白血球減少症、アデノウイルス性出血性膀胱炎、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎各1例〕に認められ、このうち白血球減少症は治験薬との因果関係が否定されず、転帰は回復であった。

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

申請者は、本申請の臨床データパッケージについて、以下のように説明している。

腎移植患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（002試験）への本邦からの参加について検討したものの、以下の理由等から002試験に参加せず、日本人患者における本薬投与時の有効性及び安全性に係る成績を可能な限り収集することを目的とし、国内第Ⅲ相試験（042試験）を実施することとした。

- []に加えて、本邦での当時の腎移植の実施件数は年間約1,700件と限られ、[] D+/R-症例は約10%と報告されており（移植2018; 53: 89-108）、[]と考えられたこと。

²⁵⁾ 欠測値は非発症例として扱われた。

- 002 試験において、

と考えられたこと。

CMV 感染のモニタリングに用いられている検査手法や国内外のガイドラインで推奨されている CMV 感染対策や使用される薬剤に大きな差異はないこと等を踏まえると、042 試験で日本人腎移植患者における有効性及び安全性等を検討した上で、002 試験成績も活用して、日本人の臓器移植後 CMV 感染症の発症抑制に係る臨床データパッケージを構築することは可能と考えられた。

なお、002 試験と 042 試験で試験成績の比較が可能となるよう、可能な限り試験デザインを一致させた。両試験の試験デザインの主な相違点は以下のとおりである。

- 対象患者について

002 試験では CMV 感染及び感染症リスクの高い集団として D+/R- の患者が対象とされたが、R+ の患者も CMV 感染症発症リスクを有し、国際診療ガイドラインでは先制治療と並んで予防投与が推奨されていること（Transplantation 2018; 102: 900-931）等から、042 試験では R+ の患者も対象に加えて評価することとした。なお、002 試験成績との比較にあたっては、042 試験の D+/R- の患者集団の成績を用いることとした。

- ACV の併用について

002 試験の本薬群では、単純ヘルペスウイルス（HSV）及び水痘帯状疱疹ウイルス（VZV）感染の予防のために ACV の併用が規定されたが²⁶⁾、本邦では HSV/VZV 感染予防のための ACV 投与は一般的ではないことから、042 試験では ACV の併用を必須としなかった。なお、CMV は ACV の活性化に必要なウイルス特異的チミジンキナーゼを有しないため、ACV の CMV に対する抗ウイルス活性は極めて低く（Pharmaceutics 2023; 15: 163）、002 試験で用いられた ACV の用量では有効性に影響を及ぼす可能性はないと考えている。

機構は、申請者の説明に加え、CMV の主な gB 遺伝子型²⁷⁾ は国内外で異なるものの、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こと（プレバイミス初回審査報告書参照）等を踏まえ、002 試験及び 042 試験に基づき、日本人腎移植患者における本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。なお、本邦における本剤の臨床的位置付け等については、7.R.4 にて議論する。

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 002 試験及び 042 試験における有効性について

申請者は、腎移植患者における CMV 感染症の発症抑制に対する本剤の有効性について、以下のよう

に説明している。

002 試験及び 042 試験における主な有効性評価結果は、表 13 のとおりであった。

²⁶⁾ バルガンシクロビル群は、バルガンシクロビルに抗 HSV/VZV 活性があることから ACV の併用は規定されなかった。

²⁷⁾ エンベロープを構成する糖タンパクの一つであり、CMV の宿主細胞への吸着及び侵入に関与するとされている（J Med Virol 2015; 87: 1737-48）。

表 13 第Ⅲ相試験（002 試験及び 042 試験）における主な有効性評価結果（FAS）^{a)}

	002 試験（D+/R-）		042 試験（本薬群）		
	本薬群 (289 例)	バルガン シクロビル群 (297 例)	全体 (21 例)	D+/R- (12 例)	D±/R+ (9 例) ^{b)}
移植後 52 週以内に中央判定で CMV 感染症を発症 (002 試験の主要評価項目)	30 (10.4)	35 (11.8)	2 (9.5)	2 (16.7)	0
CMV 症候群を発症	24 (8.3)	34 (11.4)	2 (9.5)	2 (16.7)	0
臓器障害を伴う CMV 感染症を発症	6 (2.1)	1 (0.3)	0	0	0
移植後 28 週以内に中央判定で CMV 感染症を発症	0	5 (1.7)	0	0	0
CMV 症候群を発症	0	5 (1.7)	0	0	0
臓器障害を伴う CMV 感染症を発症	0	0	0	0	0
移植後 52 週以内に定量可能な CMV DNA 血症を確認	92 (31.8)	112 (37.7)	5 (23.8)	5 (41.7)	0
移植後 28 週以内に定量可能な CMV DNA 血症を確認	6 (2.1)	26 (8.8)	1 (4.8)	1 (8.3)	0
移植後 52 週以内に中央判定で CMV 感染症を発症又は 抗 CMV 療法を開始	—	—	4 (19.0)	4 (33.3)	0
移植後 28 週以内に中央判定で CMV 感染症を発症又は 抗 CMV 療法を開始	—	—	0	0	0

例数（%）、—：評価せず

a) 欠測値は非イベント発現例として扱われた。

b) D+8 例、D-1 例

米国 FDA ガイダンス（Cytomegalovirus in Transplantation: Developing Drugs to Treat or Prevent Disease Guidance for Industry）では、固形臓器移植患者における CMV 感染症の予防を評価する臨床試験の主要評価項目は、予防が必要な期間に応じて移植後 6 又は 12 カ月以内の CMV 感染症とすることが推奨されており、002 試験の主要評価項目は移植後 52 週以内に中央判定で CMV 感染症を発症した被験者割合と設定した。002 試験における主要評価項目の結果は、本薬群 10.4%（30/289 例）及びバルガンシクロビル群 11.8%（35/297 例）であり、両群の群間差〔両側 95%信頼区間〕は -1.4% [-6.5, 3.8] で、両側 95%信頼区間の上限が事前に規定した非劣性マージン（10%）を下回ったことから、バルガンシクロビルに対する本薬の非劣性が検証された。また、移植後 28 週以内に中央判定で CMV 感染症を発症した被験者はバルガンシクロビル群のみで認められ、移植後 52 又は 28 週以内に定量可能な CMV DNA 血症が認められた被験者割合は、いずれの期間でも本薬群ではバルガンシクロビル群と比較して低値であった（表 13）。

002 試験の対象被験者と同じ 042 試験の D+/R- 腎移植被験者において、移植後 52 週以内に中央判定で CMV 感染症を発症した被験者割合は 16.7%（2/12 例）であった。042 試験の被験者数は少数であり、また試験間での比較となるため、評価には限界があるものの、002 試験の本薬群の結果〔10.4%（30/289 例）〕と大きな差異はないと考えられた²⁸⁾。また、移植後 28 週以内に中央判定で CMV 感染症を発症又は抗 CMV 療法を開始した被験者は認められず、移植後 52 又は 28 週以内に定量可能な CMV DNA 血症が認められた被験者割合についても、いずれの期間でも 002 試験の本薬群の結果と大きな差異はなかった（表 13）。なお、042 試験の R+ の腎移植患者では、移植後 52 週以内に中央判定で CMV 感染症を発症した被験者及び定量可能な CMV DNA 血症が認められた被験者はいなかった。

以上より、日本人腎移植患者における CMV 感染症の発症抑制に対する本剤の有効性は期待できると考えている。

²⁸⁾ 導入時の強力な細胞溶解作用を有する T 細胞除去療法（抗胸腺細胞グロブリン、アレムツズマブ、又は muromonab-CD3）について、002 試験では実施の有無が層別因子とされたが、042 試験で使用された症例は認められなかった。一方、002 試験における移植後 52 週以内に中央判定で CMV 感染症を発症した被験者割合の部分集団解析では、導入時の T 細胞除去療法の実施有で本薬群 13.7%（18/131 例）及びバルガンシクロビル群 12.3%（17/138 例）、導入時の T 細胞除去療法の実施無で本薬群 7.6%（12/158 例）、バルガンシクロビル群 11.3%（18/159 例）であり、集団間に臨床的意味のある差は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

002 試験において、主要評価項目である移植後 52 週以内に中央判定で CMV 感染症を発症した被験者割合について、バルガンシクロビルに対する本薬の非劣性が検証されたこと、042 試験において、002 試験と同程度の有効性が確認されたことから、日本人腎移植患者における CMV 感染症の発症抑制に対する本剤の有効性は期待できると判断した。

7.R.2.2 耐性について

申請者は、本薬に対する CMV の耐性変異の発現状況について、以下のように説明している。

002 試験及び 042 試験の本薬投与例のうち、移植後 52 週以内に CMV 感染症が疑われた若しくは確認された被験者又は CMV 感染症治療薬を投与開始した被験者（計 56 例）の検体を用いて、CMV DNA ターミナーゼ複合体の構成ユニットである UL51、UL56 及び UL89 のアミノ酸配列を解析した結果、いずれの検体においても 5%以上の頻度で既知の本薬耐性関連変異²⁹⁾ は認められなかった。また、国内外の市販後安全性情報及び公表文献（Antiviral Res. 2022; 207: 105422、Bone Marrow Transplant 2023; 58: 430-6 等）において、適応外使用（CMV 治療及び二次予防）時に本薬に対する既知の CMV 耐性変異が認められているものの、本薬を臓器移植又は HSCT 後の CMV 感染症の発症抑制に投与した場合の耐性変異の発現に関する報告は多くはなかった。

機構は、現時点では本薬に対する CMV の耐性変異の発現について特段の懸念は認められていないものの、耐性変異の発現についての情報は本剤の有効性に関する重要な情報であることから、製造販売後に公表文献を含めて引き続き情報収集を行い、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と考える。

以上の本剤の有効性に係る機構の判断については、専門協議で議論する。

7.R.3 安全性について

申請者は、腎移植患者における本剤の安全性について、以下のように説明している。

002 試験及び 042 試験並びに既承認効能・効果である HSCT 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（001 試験）における安全性の概要、並びにいずれかの試験の投与群において 10%以上認められた有害事象及び 1%以上認められた副作用は、それぞれ表 14、表 15 及び表 16 のとおりであった。

²⁹⁾ UL51 領域（P91S 及び A95V）、UL56 領域（C25F、S229F、V231A/L、N232Y、V236A/L/M、E237D/G、L241P、T244K/R、L254F、L257F/I、K258E、F261C/L/S、Y321C、C325F/R/W/Y、L328V、M329T、A365S、N368D 及び R369G/M/S/T）及び UL89 領域（N320H 及び D344E）

表 14 第Ⅲ相試験（002 試験、042 試験及び 001 試験）における安全性の概要（安全性解析対象集団）^{a)}

試験名	002 試験		042 試験	001 試験	
対象患者	腎移植患者			HSCT 患者	
投与群	本薬群 (292 例)	バルガン シクロビル群 (297 例)	本薬群 (22 例)	本薬群 (373 例)	プラセボ群 (192 例)
有害事象	271 (92.8)	276 (92.9)	20 (90.9)	365 (97.9)	192 (100)
副作用	58 (19.9)	104 (35.0)	4 (18.2)	63 (16.9)	23 (12.0)
重篤な有害事象	106 (36.3)	113 (38.0)	7 (31.8)	165 (44.2)	90 (46.9)
死亡に至った有害事象	2 (0.7)	1 (0.3)	0	38 (10.2)	17 (8.9)
中止に至った有害事象	12 (4.1)	40 (13.5)	3 (13.6)	72 (19.3)	98 (51.0)

例数 (%)、MedDRA version は 002 試験、042 試験及び 001 試験でそれぞれ 25.0、25.1 及び 19.0

a) 投与期間は 002 試験及び 042 試験で移植後 28 週（約 200 日）まで、001 試験で移植後 14 週（約 100 日）まで。評価期間はいずれの試験も治験薬投与開始から最終投与 14 日後まで。

表 15 第Ⅲ相試験（002 試験、042 試験及び 001 試験）のいずれかの試験の投与群において
10%以上認められた有害事象（安全性解析対象集団）^{a)}

試験名	002 試験		042 試験	001 試験	
対象患者	腎移植患者			HSCT 患者	
投与群	本薬群 (292 例)	バルガン シクロビル群 (297 例)	本薬群 (22 例)	本薬群 (373 例)	プラセボ群 (192 例)
下痢	92 (31.5)	85 (28.6)	3 (13.6)	97 (26.0)	47 (24.5)
振戦	53 (18.2)	52 (17.5)	0	27 (7.2)	8 (4.2)
尿路感染	41 (14.0)	42 (14.1)	3 (13.6)	16 (4.3)	6 (3.1)
末梢性浮腫	39 (13.4)	38 (12.8)	0	54 (14.5)	18 (9.4)
低マグネシウム血症	37 (12.7)	39 (13.1)	0	23 (6.2)	15 (7.8)
白血球減少症	33 (11.3)	110 (37.0)	2 (9.1)	11 (2.9)	7 (3.6)
高血圧	33 (11.3)	36 (12.1)	1 (4.5)	31 (8.3)	21 (10.9)
血中クレアチニン増加	30 (10.3)	41 (13.8)	0	36 (9.7)	13 (6.8)
低リン血症	30 (10.3)	35 (11.8)	0	5 (1.3)	5 (2.6)
高カリウム血症	27 (9.2)	32 (10.8)	0	27 (7.2)	4 (2.1)
悪心	25 (8.6)	33 (11.1)	2 (9.1)	99 (26.5)	45 (23.4)
発熱	21 (7.2)	15 (5.1)	1 (4.5)	77 (20.6)	43 (22.4)
頭痛	20 (6.8)	19 (6.4)	0	52 (13.9)	18 (9.4)
腹痛	20 (6.8)	15 (5.1)	0	44 (11.8)	18 (9.4)
急性腎障害	20 (6.8)	17 (5.7)	0	36 (9.7)	25 (13.0)
疲労	18 (6.2)	32 (10.8)	0	50 (13.4)	21 (10.9)
嘔吐	18 (6.2)	27 (9.1)	0	69 (18.5)	26 (13.5)
便秘	18 (6.2)	24 (8.1)	1 (4.5)	27 (7.2)	20 (10.4)
咳嗽	14 (4.8)	20 (6.7)	0	53 (14.2)	20 (10.4)
好中球減少症	8 (2.7)	49 (16.5)	0	14 (3.8)	7 (3.6)
発疹	8 (2.7)	8 (2.7)	1 (4.5)	76 (20.4)	41 (21.4)
食欲減退	7 (2.4)	8 (2.7)	0	38 (10.2)	22 (11.5)
高脂血症	7 (2.4)	5 (1.7)	3 (13.6)	1 (0.3)	0
口内炎	3 (1.0)	2 (0.7)	4 (18.2)	23 (6.2)	9 (4.7)
CMV 感染	1 (0.3)	9 (3.0)	0	31 (8.3)	88 (45.8)
好中球数減少	0	5 (1.7)	3 (13.6)	6 (1.6)	2 (1.0)
移植片対宿主病	0	0	0	146 (39.1)	74 (38.5)
粘膜の炎症	0	0	0	46 (12.3)	24 (12.5)

例数 (%)、MedDRA version は 002 試験、042 試験及び 001 試験でそれぞれ 25.0、25.1 及び 19.0

a) 投与期間は 002 試験及び 042 試験で移植後 28 週（約 200 日）まで、001 試験で移植後 14 週（約 100 日）まで。評価期間はいずれの試験も治験薬投与開始から最終投与 14 日後まで。

表 16 第Ⅲ相試験（002 試験、042 試験及び 001 試験）のいずれかの試験の投与群において
1%以上認められた副作用（安全性解析対象集団）^{a)}

試験名	002 試験		042 試験	001 試験	
対象患者	腎移植患者			HSCT 患者	
投与群	本薬群 (292 例)	バルガン シクロビル群 (297 例)	本薬群 (22 例)	本薬群 (373 例)	プラセボ群 (192 例)
白血球減少症	20 (6.8)	68 (22.9)	1 (4.5)	0	0
好中球減少症	6 (2.1)	24 (8.1)	0	1 (0.3)	0
振戦	4 (1.4)	1 (0.3)	0	0	0
白血球数減少	3 (1.0)	12 (4.0)	0	0	0
薬物濃度治療量以上	3 (1.0)	0	0	0	0
貧血	2 (0.7)	5 (1.7)	0	1 (0.3)	0
下痢	2 (0.7)	3 (1.0)	1 (4.5)	9 (2.4)	2 (1.0)
悪心	2 (0.7)	1 (0.3)	1 (4.5)	27 (7.2)	7 (3.6)
発熱性好中球減少症	1 (0.3)	3 (1.0)	0	0	0
ALT 増加	1 (0.3)	2 (0.7)	0	3 (0.8)	2 (1.0)
発疹	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.3)	2 (1.0)
AST 増加	1 (0.3)	0	0	2 (0.5)	2 (1.0)
便秘	0	1 (0.3)	0	0	2 (1.0)
血中アルカリホスファターゼ上昇	0	0	1 (4.5)	0	0
嘔吐	0	0	0	7 (1.9)	2 (1.0)

例数（%）、MedDRA version は 002 試験、042 試験及び 001 試験でそれぞれ 25.0、25.1 及び 19.0

a) 投与期間は 002 試験及び 042 試験で移植後 28 週（約 200 日）まで、001 試験で移植後 14 週（約 100 日）まで。評価期間はいずれの試験も治験薬投与開始から最終投与 14 日後まで。

002 試験における有害事象の発現割合は、本薬群（92.8%）及びバルガンシクロビル群（92.9%）で同程度であった。主な有害事象は白血球減少症及び好中球減少症の発現割合が本薬群（それぞれ 11.3%及び 2.7%）でバルガンシクロビル群（それぞれ 37.0%及び 16.5%）より低く、副作用や投与中止に至った有害事象の発現割合についても、同様であった（表 14）。また、042 試験における有害事象、副作用及び重篤な有害事象の発現割合は、002 試験の本薬群と同程度であった（表 14）。

HSCT 患者を対象とした 001 試験と比較して、腎移植患者を対象とした臨床試験（002 試験及び 042 試験）では、重篤な有害事象、死亡に至った有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合が低かったが（表 14）、これは一般に HSCT 患者の移植後の病態が悪いことが起因していたと考えられる。また、HSCT 患者を対象とした 001 試験と比較して、腎移植患者を対象とした 002 試験では、本薬群で振戦が多く認められたが（001 試験 7.2%、002 試験 18.2%）、本薬と併用される免疫抑制剤の副作用として知られており、大部分は本薬との因果関係が否定されたものであった。その他、白血球減少症／白血球数減少及び好中球減少症も多く認められたが（表 15 及び表 16）、HSCT 患者では前処置の影響により移植時点で既に白血球が著しく減少していること及び臓器移植後は骨髓抑制をもたらすおそれがある他の薬剤を高頻度で併用することから、被験者集団の背景疾患の差を反映した可能性があると考えられた。

以上より、既承認効能・効果である HSCT 患者と比較して、腎移植患者における本剤の安全性プロファイルに明らかな差異はなく、新たな安全性上の懸念は認められていないと考える。

機構は、以下のように考える。

002 試験の本薬群における有害事象や副作用の発現状況について、バルガンシクロビル群と比較して特段の懸念は認められておらず、042 試験における発現状況との大きな差異は認められなかった。また、既承認効能・効果である HSCT 患者を対象とした 001 試験の本薬群と比較して、腎移植患者を対象とした 002 試験及び 042 試験の本薬群で新たな安全性上の懸念は認められていないことを確認し、腎移植患者に対する本剤の安全性は許容可能であると判断した。ただし、日本人腎移植患者に対する本薬の投与

とから、ドナー及びレシピエントの CMV 抗体の有無が本剤の有効性に及ぼす影響は少なく、安全性は許容可能と考えられること。

- 本剤の既承認効能である HSCT 患者対象の 001 試験では R+の患者のみが対象とされたが、R-の患者を含む使用実態下での有効性に関する情報が一般使用成績調査で収集されており、比較対照群のない調査結果ではあるものの、有効性の欠如を示唆する懸念は認められていないこと。

以上の検討を踏まえ、申請者は本剤の効能・効果として、臓器移植における CMV 感染症の発症抑制と設定した旨を説明している。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明を踏まえると、本剤の効能・効果は移植される臓器やドナー及びレシピエントの抗 CMV 抗体の有無を限定せず、臓器移植における CMV 感染症の発症抑制と設定することは可能と判断した。

なお、本邦では、臓器移植における CMV 感染症の発症抑制を目的に使用可能な薬剤としてバルガンシクロビルが承認されているが、002 試験において、有効性の主要評価項目でバルガンシクロビルに対する本薬の非劣性が検証されたこと（7.R.2 参照）、本薬はバルガンシクロビルと比較して安全性に特段の懸念は認められていないこと（7.R.3 参照）を踏まえると、本剤は臓器移植患者における CMV 感染症の発症抑制を目的に使用される薬剤として、選択肢の一つになりうると判断した。

ただし、腎以外の臓器移植患者に対する有効性及び安全性、並びに第Ⅲ相試験（002 試験及び 042 試験）に組み入れられていない又は情報が限られているドナー及びレシピエントの CMV 抗体の有無による本剤の有効性及び安全性については、製造販売後の調査等で情報収集し、新たな知見が得られた場合には速やかに医療現場に情報提供する必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議で議論する。

7.R.5 用法・用量について

機構は、6.R、7.R.2 及び 7.R.3 における検討から、臓器移植における CMV 感染症の発症抑制に対する本剤の用法・用量について、既承認の HSCT における CMV 感染症の発症抑制に対する用法・用量と同様に、480 mg（シクロスポリン併用時は 240 mg）を 1 日 1 回投与とすることは可能と考える。

なお、静脈内投与及び投与期間については、以下の項で議論する。

7.R.5.1 静脈内投与について

機構は、本剤の静脈内投与について、以下のように考える。

腎移植患者での本薬の静脈内投与例は 002 試験の 3 例のみであり、いずれも静脈内投与の期間は 3 日以内と短いため、腎移植患者における本薬の静脈内投与時の有効性及び安全性を評価することは困難であった。しかしながら、腎移植患者に本薬を静脈内投与したときの曝露量は、既に安全性及び忍容性が確認された HSCT 患者での静脈内投与時の曝露量と大きく異ならないと想定され、かつ第Ⅰ相試験における曝露量を超える可能性は低く（6.R.1 参照）、肝機能が安定している場合には、移植臓器の違いによる本薬の PK が臨床上意味のある変動を示す可能性は低いと考えられている（6.R.2 参照）。これらの説明内容を踏まえると、臓器移植患者においても HSCT 患者と同様に、経口投与可能な患者には経口投与を選択することを前提として、必要最小限の期間において静脈内投与を可能としておくことは許容でき

ると考える。

ただし、臓器移植患者に静脈内投与したときの安全性及び有効性に関する情報は製造販売後も引き続き情報収集を行い、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。

7.R.5.2 投与期間について

申請者は、本剤の投与期間について、以下のように説明している。

CMV 感染症は、移植後 1～6 カ月の免疫不全に伴う再活性化が原因である場合が多く、すべての移植臓器で共通して移植後 2～3 カ月が好発時期であり、この期間、予防投与を行うことが重要とされている（CMV 感染症治療ガイドライン）。また、D+/R-の腎移植患者を対象にバルガンシクロビルを予防投与した研究報告では、100 日間の予防投与と比較して 200 日間の予防投与でより CMV 感染症の発現率が低下したとされている（Am J Transplant. 2010; 10: 1228-37）。以上を踏まえ、002 試験及び 042 試験では、本剤の投与期間を移植後 28 週間と設定することとした。

一方、CMV 感染症治療ガイドラインにおいて、抗 CMV 薬による予防投与の期間は患者の感染リスクに応じて主に 3～6 カ月、肺移植患者において 6～12 カ月が推奨されており、移植臓器の違い、患者とドナーの血清抗体状況や移植前処置の内容等により予防投与が必要な期間は異なることから、実臨床における投与期間を一律に規定することは困難と考えられた。そのため、添付文書においては、個々の患者のリスクに応じて投与期間を設定することを推奨した上で、腎移植患者を対象に実施した 002 試験及び 042 試験の成績を踏まえ、投与期間の目安を 200 日までと設定することが適切と考えている。

機構は、以下のように考える。

臓器移植患者に対して、移植後 28 週まで本薬が投与された 002 試験において、移植後 52 週までの CMV 感染症の発症抑制効果が確認されたこと、患者個々で予防投与が必要な期間は異なるとの説明も理解できることを踏まえると、承認用法・用量における投与期間を一律には設定せず、投与期間の目安を移植後 200 日までとして、添付文書において情報提供することは可能と判断した。

ただし、医療現場では患者の状態に応じて移植後 200 日を超えて本剤が投与される場合もあると考えられることから、製造販売後には投与期間別の安全性及び有効性について情報収集し、新た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必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議で議論する。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後の調査として、以下のように計画している。

＜特定使用成績調査＞

- ・ 調査目的：使用実態下における臓器移植患者での安全性及び有効性を確認
- ・ 観察期間：本剤投与開始から投与終了（中止）後 2 週間（有効性は投与開始から 52 週間）

機構は、当該調査において、以下の点についても収集可能な計画とすることが適切と考える。

- ・ 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
- ・ ドナーとレシピエントの抗 CMV 抗体の有無別の安全性及び有効性

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

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、本品目の臓器移植における CMV 感染症の発症抑制に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は、臓器移植患者の CMV 感染症対策において新たな選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

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。

10. その他

10.1 臨床試験における CMV 感染症の定義

海外第Ⅲ相試験（002 試験）及び国内第Ⅲ相試験（042 試験）の有効性評価における CMV 感染症は、表 17 の臓器障害を伴う CMV 感染症又は CMV 症候群（確定又は疑い）と定義された。

表 17 002 試験及び 042 試験の有効性評価における CMV 感染症の定義

CMV 感染症の種別	疑い	確定
肺炎	肺炎の徴候・症状 及び CMV 検出（ウイルス分離、気管支肺胞洗浄液迅速培養又は気管支肺胞洗浄液中の CMV DNA の定量）	肺疾患の徴候・症状 及び 肺組織中の CMV 検出（ウイルス分離、迅速培養、病理組織検査、免疫組織染色又は DNA ハイブリダイゼーション法）
消化管疾患	上部・下部の消化管疾患の症状 及び 組織中の CMV の存在を示すエビデンスがある（肉眼で粘膜病変が確認できるか否かは問わない）	上部・下部の消化管疾患の症状 及び 肉眼で粘膜病変が確認できる 及び 消化管組織からの CMV 検出（病理組織検査、ウイルス分離、迅速培養、免疫組織染色又は DNA ハイブリダイゼーション法）
肝炎	該当なし	肝機能検査異常 及び 組織中に CMV 確認（病理組織検査、免疫組織染色、ウイルス分離、迅速培養又は DNA ハイブリダイゼーション法） 及び 他に肝炎の原因となるものが確認できない

CMV 感染症 の種別	疑い	確定
脳炎／脳室炎	中枢神経系症状 及び 画像評価の異常な結果又は脳波検査にて脳炎のエビ デンスが認められた 及び 脳脊髄液（血液が混入していないことを目視で確認す ること）からの CMV 検出	中枢神経系症状 及び 中枢神経系組織からの CMV 検出〔ウイルス分離、迅速培 養、免疫組織染色、 <i>in situ</i> ハイブリダイゼーション又は定量的 PCR（推奨）〕
網膜炎	該当なし	眼科医が CMV 網膜炎に典型的な病変を確認
腎炎	該当なし	腎機能障害のある患者における腎同種移植片生検検体から の CMV 検出（ウイルス分離、迅速培養、免疫組織染色、 <i>in situ</i> ハイブリダイゼーション） 及び CMV 感染の組織学的特徴
膀胱炎	該当なし	膀胱炎のある患者における膀胱生検検体からの CMV 検出 （ウイルス分離、迅速培養、免疫組織染色、 <i>in situ</i> ハイブリ ダイゼーション） 及び CMV 感染を示す組織学的特徴
心筋炎	該当なし	心筋炎のある患者における心臓生検検体からの CMV 検出 （ウイルス分離、迅速培養、免疫組織染色、 <i>in situ</i> ハイブリ ダイゼーション） 及び CMV 感染を示す組織学的特徴
脾炎	該当なし	脾炎のある患者における脾臓生検検体からの CMV 検出（ウ イルス分離、迅速培養、免疫組織染色、 <i>in situ</i> ハイブリダイ ゼーション） 及び CMV 感染を示す組織学的特徴
CMV 症候群	以下の項目の 2 つ以上に該当する： 1) 2 日以上継続する 38℃以上の発熱 2) 倦怠感あるいは疲労の新規発症又は増悪 ^{a)} 3) 24 時間以上の間隔で 2 回測定した結果に基づく 白血球減少症又は好中球減少症 ^{b)} 4) 異型リンパ球が 5%以上 5) 血小板減少症 ^{c)} 6) ALT 又は AST が基準値上限の 2 倍以上 及び 血液中の CMV を示すエビデンスがある（ウイルス分 離、迅速培養、抗原血症法、核酸検査）	該当なし

a) 倦怠感（Grade 2）：だるさ、又は元気がない；身の回り以外の日常生活動作の制限

疲労（Grade 3）：休息によって軽快しない疲労；身の回りの日常生活動作の制限

Grade は National Cancer Institute の「Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 4.0」（和訳は「有害事象共通用語基準
v4.0 日本語訳 JCOG 版」を引用）の定義に従う。

b) 24 時間以上の間隔で 2 回測定した結果に基づく白血球減少症又は好中球減少症とは、白血球数が 3,500 cells/μL 未満（臨床症状の
発症前に測定した白血球数が 4,000 cells/μL 以上だった場合）、又は白血球数が 20%超減少（臨床症状の発症前に測定した白血球数
が 4,000 cells/μL 未満だった場合）と定義する。好中球数は 1,500 cells/μL 未満、又は 20%超減少（臨床症状の発症前に測定した好
中球数が 1,500 cells/μL 未満だった場合）と定義する。

c) 血小板減少症は血小板数が 100,000 cells/μL 未満（臨床症状の発症前に測定した血小板数が 115,000 cells/μL 以上だった場合）、又
は血小板数が 20%超減少（臨床症状の発症前に測定した血小板数が 115,000 cells/μL 未満だった場合）と定義する。

以上

審査報告 (2)

令和 6 年 4 月 25 日

申請品目

[販 売 名] ①プレバイ ミス錠 240 mg、②同点滴静注 240 mg
[一 般 名] レテルモビル
[申 請 者] MSD 株式会社
[申請年月日] 令和 5 年 4 月 27 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

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

専門協議では、審査報告 (1) に記載した「7.R.2 有効性について」及び「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た。

また、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 腎以外の臓器移植患者への投与について

専門協議では、審査報告 (1) 「7.R.4 効能・効果及び臨床的位置付けについて」、「7.R.5 用法・用量について」及び「7.R.6 製造販売後の検討事項について」に関して、専門委員より機構の判断は概ね支持され、以下のような意見も出された。

- ・ 腎以外の臓器移植患者への投与について、移植後早期から本剤が投与された成績はなく、本剤が予防的に用いられる位置付けの薬剤であることを踏まえると、腎以外の臓器移植患者にも投与可能な効能・効果とすることには懸念がある。腎以外の臓器移植患者に本剤の投与を可能とする場合には、該当する全症例を対象に、本剤の安全性及び有効性に関する情報を製造販売後の調査で収集し、得られた成績を慎重に検討すべきである。
- ・ 本剤の投与について、本薬の消失に対する肝臓の寄与は大きく、臓器移植後に肝機能が安定するまで期間を要する患者も存在することから、本剤の投与に際して肝機能状態を踏まえて投与の適否を慎重に判断することは重要である。

機構は、専門委員の意見も踏まえ、製造販売後調査において腎以外の臓器移植患者については全症例を対象として安全性及び有効性に関する情報を収集するよう申請者に指示し、申請者は了解した。また、機構は、移植後の肝機能状態を踏まえた投与の適否に係る検討を促す注意喚起が必要と判断し、添付文書にその旨記載するよう申請者に指示し、申請者は対応した。

1.2 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）での検討及び専門協議での議論を踏まえ、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 18 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表 19 及び表 20 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 18 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
なし	・ 静脈内投与時における腎機能障害 ・ 生殖発生毒性 ・ 心臓障害	なし
有効性に関する検討事項		
・ CMV 抗体陽性ドナーから移植を受ける CMV 抗体陰性の同種造血幹細胞移植患者における有効性		

（本申請に伴う変更なし）

表 19 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・ 市販直後調査（臓器移植） ・ 特定使用成績調査（臓器移植）	なし	・ 医療従事者向け資材（妊婦又は妊娠している可能性のある女性及び妊娠する可能性のある女性への投与に関する適正使用のお願い）の作成及び提供 ・ 患者向け資材（本剤を処方された方及びその家族向け）の作成及び提供 ・ 市販直後調査による情報提供（臓器移植）

（下線部：今回追加）

表 20 特定使用成績調査の骨子（案）

目 的	本剤の使用実態下における臓器移植患者での安全性及び有効性を確認
調査方法	中央登録方式（腎以外の臓器移植患者は全例調査）
対象患者	本剤を投与された臓器移植（同種造血幹細胞移植を除く）患者
観察期間	本剤投与開始から投与終了（中止）後 2 週間（有効性は投与開始から 52 週間）
予定症例数	腎移植患者：25 例（目標症例数を超える見込みとなった時点で、症例登録について今後の対応を医薬品医療機器総合機構に相談する） 腎以外の臓器移植患者：登録期間中の全例
主な調査項目	患者背景及び使用理由、移植及び透析療法の状況、本剤の投与状況、前治療薬及び併用薬剤、臨床検査、CMV 感染症の状況、有害事象等

1.3 について

申請者は、本薬について、 を対象とした開発を検討している。

機構は、 CMV 感染症は発症しうることを踏まえると、 開発の必要性はあると考える。

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は、希少疾病用医薬品として承認された新有効成分含有医薬品に対する希少疾病用医薬品に指定されていない効能・効果の追加に係るものであることから、本申請に係る効能・効果の再審査期間は 5 年 10 カ月と設定することが適切と判断する。

[効能・効果]

下記におけるサイトメガロウイルス感染症の発症抑制

同種造血幹細胞移植

臓器移植

(申請時より変更なし)

[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。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。

(変更なし)

[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. 腎以外の臓器移植患者を対象とした臨床試験は実施されていないことから、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、腎以外の臓器移植患者については全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALT	Alanin aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-th}	Area under the concentration-time curve from time 0 to t hours post-dose	時間 0 から投与 t 時間後までの濃度－時間曲線下面積
BID	bis in die	1 日 2 回
CL	Clearance	クリアランス
CLcr	Creatinine clearance	クレアチニークリアランス
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CMV	Cytomegalovirus	サイトメガロウイルス
C _{trough}	Trough concentration	トラフ濃度
CV	Coefficient of variation	変動係数
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
D+	—	CMV 抗体陽性ドナー
D-	—	CMV 抗体陰性ドナー
D±	—	CMV 抗体の陽性陰性を問わないドナー
HSCT	Hematopoietic stem cell transplantation	造血幹細胞移植
ICH-S1B (R1) ガイドライン	—	「医薬品のがん原性試験に関するガイドラインの改正について」(令和 5 年 3 月 10 日付け薬生薬審発 0310 第 1 号)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
PBPK	Physiologically based pharmacokinetic	生理学的薬物速度論
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
QD	Quaque die	1 日 1 回
R+	—	CMV 抗体陽性レシピエント
R-	—	CMV 抗体陰性レシピエント
Tg	Transgenic	トランスジェニック
t _{max}	Time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
Wt	Wild type	野生型
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
CMV 感染症治療ガイドライン	—	臓器移植関連 CMV 感染症診療ガイドライン 2022 日本移植学会 臓器移植関連 CMV 感染症診療ガイドライン策定委員会 編
プレバイミス初回審査報告書	—	平成 30 年 2 月 8 日付け審査報告書「プレバイミス錠 240 mg、同点滴静注 240 mg」
001 試験	—	P001MK8228 試験（造血幹細胞移植患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験）
002 試験	—	P002MK8228 試験（腎移植患者を対象とした海外第Ⅲ相試験）

略語	英語	日本語
042 試験	—	P042MK8228 試験（腎移植患者を対象とした国内第Ⅲ相試験）
本剤	—	プレバイミス錠 240 mg、同点滴静注 240 mg
本薬	—	レテルモビル