

## 審議結果報告書

令和6年5月29日  
医薬局医薬品審査管理課

[販売名]       リブテンシティ錠200mg  
[一般名]       マリバビル  
[申請者名]     武田薬品工業株式会社  
[申請年月日]   令和5年11月17日

### [審議結果]

令和6年5月24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、薬事審議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

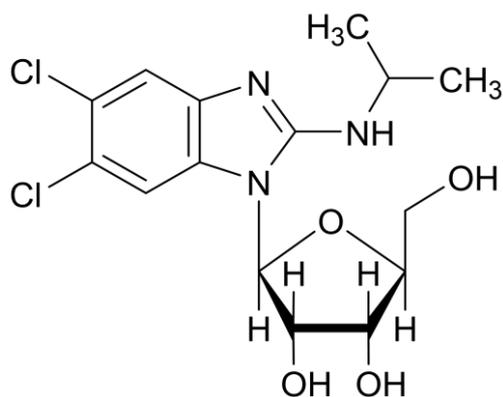
令和6年5月15日

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] リブテンシティ錠 200 mg  
[一般名] マリバビル  
[申請者] 武田薬品工業株式会社  
[申請年月日] 令和5年11月17日  
[剤形・含量] 1錠中にマリバビル 200 mg を含有するフィルムコーティング錠  
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品  
[化学構造]



分子式：  $C_{15}H_{19}Cl_2N_3O_4$

分子量： 376.24

化学名：

(日本名) 5,6-ジクロロ-2-(プロパン-2-イルアミノ)-1-β-L-リボフラノシル-1H-ベンゾイミダゾール

(英名) 5,6-Dichloro-2-(propan-2-ylamino)-1-β-L-ribofuranosyl-1H-benzimidazole

[特記事項] 希少疾病用医薬品 (指定番号： (R4薬) 第537号、令和4年3月29日付け薬生薬審発0329第1号)

[審査担当部] 新薬審査第四部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の臓器移植（造血幹細胞移植も含む）における既存の抗サイトメガロウイルス療法に難治性のサイトメガロウイルス感染症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]

臓器移植（造血幹細胞移植も含む）における既存の抗サイトメガロウイルス療法に難治性のサイトメガロウイルス感染症

[用法及び用量]

通常、成人にはマリバビルとして1回400 mgを1日2回経口投与する。

[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)

令和 6 年 4 月 26 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] リブテンシティ錠 200 mg

[一 般 名] マリバビル

[申 請 者] 武田薬品工業株式会社

[申請年月日] 令和 5 年 11 月 17 日

[剤形・含量] 1 錠中にマリバビル 200 mg を含有するフィルムコーティング錠

[申請時の効能・効果]

臓器移植（造血幹細胞移植も含む）におけるサイトメガロウイルス感染症の治療

[申請時の用法・用量]

通常、成人にはマリバビルとして 1 回 400 mg を 1 日 2 回経口投与する。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 .....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....	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 .....	5
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 .....	13
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	19
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 .....	29
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 .....	37
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 .....	55
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価 .....	56

[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、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。一般に免疫抑制状態にある固形臓器移植 (SOT) 又は造血幹細胞移植 (HSCT) 後において、移植を受けた患者自身又は移植された臓器若しくは造血幹細胞に潜伏感染している CMV が再活性化し、CMV 感染症 (CMV 血症を含む) を発症した場合、長期予後は不良となる (Antiviral Res 2006; 71: 154-63)。また、SOT 又は HSCT 後の患者で、CMV 感染症に対する早期診断及び早期治療がなされない場合には、発熱、肺炎、腸炎、肝炎、網膜炎及び脳炎等を発現し、移植臓器を失うことにもつながる。

SOT 又は HSCT 後の患者における CMV の再活性化、初感染又は再感染に対する治療として、CMV DNA 量の測定等による CMV 感染の定期的モニタリング及び CMV 感染検出時の抗 CMV 薬投与開始を行う先制治療と症候性 CMV 感染症に対する抗 CMV 薬投与の 2 種類がある (造血幹細胞移植関連 CMV 感染症ガイドライン)。現在、本邦では、抗 CMV 治療薬としてガンシクロビル、バルガンシクロビル及びホスカルネットが承認されているものの、いずれも作用機序はウイルス DNA ポリメラーゼ (pUL54) の阻害であり、*in vitro* での交差耐性や抗 CMV 治療薬投与後に抵抗性が確認された症例が報告されている (Antiviral Res 2014; 101:12-25、J Med Virol 2008; 80:1769-75)。また、既存の抗 CMV 治療薬には重篤な副作用 (ガンシクロビル及びバルガンシクロビル：骨髄抑制等、ホスカルネット：腎障害、電解質異常等) により、十分な投与量及び投与期間が確保できない場合があり、新たな治療薬の開発が求められている (Transplantation 2016; 100: e74-e80)。

マリバビル (本薬) は、米国ミシガン大学及び GlaxoSmithKlines 社によって創製された新規の抗ウイルス薬であり、CMV のウイルス DNA 複製、カプシド形成及び感染細胞の核からのウイルスカプシドの放出等の過程に必要なセリンプロテインキナーゼ pUL97 の機能を阻害する。DNA ポリメラーゼの阻害とは異なる作用機序により効果を発揮することから、pUL54 に変異がある株に対しても抗ウイルス活性を示す (Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 2365-72、Herpesviridae 2010; 1:4 等)。

本剤の開発は、HSCT 又は SOT レシピエントにおける既存治療に難治性 (遺伝子型による抵抗性の有無を問わない) の CMV 感染症に関して、海外で先行して開発が行われた。さらに HSCT 又は SOT レシピエントにおける既存の抗 CMV 療法による治療歴 (臓器移植前に実施された抗 CMV 治療は含めない。以下、同様。) のない無症候性の CMV 血症の先制治療に関する開発が進められたものの、HSCT レシピエントで対照薬であるバルガンシクロビルに対する本剤の有効性に係る非劣性が検証できなかった。このような状況を踏まえて、今般、国内第Ⅲ相試験 (3001 試験<sup>1)</sup>) 及び海外第Ⅲ相試験 (303 試験) の成績等から HSCT 又は SOT の日本人レシピエントにおける既存の抗 CMV 療法に難治性 (遺伝子型による抵抗性の有無を問わない) の CMV 感染症に対する有効性及び安全性が確認されたとして、本邦での製造販売承認申請が行われた。

海外では、2021 年 11 月に米国で、2022 年 11 月に欧州で既存の抗 CMV 療法に難治性 (遺伝子型による抵抗性の有無を問わない) の臓器移植 (造血幹細胞移植も含む) における CMV 感染症に対する治療薬として承認され、2024 年 2 月時点で 46 の国又は地域で承認されている。

<sup>1)</sup> 3001 試験では、HSCT 又は SOT 日本人レシピエントにおける無症候性の CMV 血症も含めて実施されていた。HSCT 又は SOT レシピエントの既存の抗 CMV 療法に難治性の CMV 感染症の国内患者数は極めて限られることを踏まえて、有効性については国内第Ⅲ相試験に組入れられた HSCT 又は SOT レシピエントにおける難治性の CMV 感染症の 3 例を評価対象とするものの、安全性については本剤が投与された日本人患者全体 (41 例) を評価対象とすることとした。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

### 2.1 原薬

#### 2.1.1 特性

原薬は白色～オフホワイトの固体であり、性状、溶解性、吸湿性、融点、熱分析（示差走査熱量測定法）、酸解離定数（pKa）、分配係数及び結晶多形について検討されている。原薬には、少なくとも 30 種類の結晶形が認められているが、実生産における製造方法では[ ]の結晶形[ ]のみが生成され、室温条件下で安定であることが確認されている。

原薬の化学構造は、UV-VIS、IR、NMR（<sup>1</sup>H-、<sup>13</sup>C-NMR）、質量スペクトル、元素分析、粉末 X 線回折及び単結晶 X 線構造解析により確認されている。

#### 2.1.2 製造方法

原薬は[ ]及び[ ]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（表 1）。

- CQA の特定
- 品質リスクアセスメント、実験計画法に基づく CPP の特定

表 1 原薬の管理戦略の概要

CQA	管理方法
性状	[ ]
同一性	[ ]、[ ]
類縁物質	[ ]、[ ]
[ ]	[ ]
含量	[ ]、[ ]
水分	[ ]
残留溶媒	[ ]、[ ]
強熱残分	[ ]、[ ]
結晶形	[ ]、[ ]
微生物限度	[ ]
粒子径	[ ]、[ ]

重要工程として、[ ]の[ ]工程及び[ ]の[ ]工程が設定されている。また、重要中間体として、[ ]、[ ]、[ ]及び[ ]が管理されている。

#### 2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR 及び HPLC）、純度試験〔類縁物質（HPLC）、残留溶媒（GC）〕、水分、強熱残分、微生物限度、粒子径、結晶形及び定量法（HPLC）が設定されている。

#### 2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表 2 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表2 原薬の安定性試験

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

以上より、原薬のリテスト期間は、二重の低密度ポリエチレン袋に入れ、さらに高密度ポリエチレン容器に入れて室温保存するとき、60 カ月と設定された。

## 2.2 製剤

### 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 200 mg 含有する即放性の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、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム及び<sup>2)</sup>が添加剤として含まれる。

### 2.2.2 製造方法

製剤は、滑沢剤混合、打錠、フィルムコーティング、包装・表示、試験及び保管からなる工程により製造される。なお、工程及び工程が重要工程とされ、工程、工程及び工程に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（表3）。

- CQA の特定
- CQA に影響を及ぼす可能性のある、製造工程内の物質特性及び製造工程パラメータに対する重要度分析に基づく、重要な物質特性の特定

表3 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
性状	、
同一性	
含量	、
類縁物質	
製剤均一性	、
溶出性	、
微生物限度	

### 2.2.3 製剤の管理

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

### 2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表4のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

<sup>2)</sup> 法定色素である青色1号アルミニウムレーキが使用されている。

表 4 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3 ロット	25℃	60%RH	高密度ポリエチレン瓶+アルミラ ミネートシール付きのポリプロピ レン製キャップ	36 カ月
加速試験		40℃	75%RH		6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、高密度ポリエチレン瓶に充てんし、アルミラミネートシール付きのポリプロピレン製キャップで施栓し室温保存するとき 36 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 36 カ月まで継続予定である。

## 2.R 機構における審査の概略

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

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の非臨床薬理試験として、効力を裏付ける試験、副次的薬理試験及び安全性薬理試験の成績が提出された。特に記載のない限り、本項で用いる EC<sub>50</sub> 値は平均値で示す。

### 3.1 効力を裏付ける試験

#### 3.1.1 作用機序 (参考 CTD 4.2.1.1-1~4)

CMV の増殖に必要なセリンプロテインキナーゼ pUL97 阻害に関連した<sup>3)</sup> 本薬の作用機序について詳細に検討するため、本薬、GCV、1038U90 (コンカテマー成熟阻害剤) 及び FOS を用いて CMV (AD169 株) 複製に対する抗ウイルス活性の機序として DNA 量、ウイルス力価の 72 時間産生抑制及び CMV DNA コンカテマー成熟が評価された。本薬は DNA 合成を阻害する一方で、抗ウイルス活性を示す濃度においてもコンカテマー成熟には影響を与えないことが示唆された (表 5)。

表 5 CMV 複製に対する抗ウイルス活性の機序

評価指標	EC <sub>50</sub> (μmol/L)			
	本薬	GCV	1038U90	FOS
DNA 量 (指数関数的速度定数)	0.89	30	—	—
DNA 量 (感染後 90 時間 DNA 合成量)	0.07	2	—	—
ウイルス力価 (感染 72 時間)	0.1	0.4	0.03	30
コンカテマー成熟 <sup>a)</sup>	27	>25	0.08	>500

—: データなし

使用細胞: MRC-5 (ヒト肺線維芽細胞株)

a) 1038U90 (コンカテマー成熟阻害剤) 存在下で CMV を培養し細胞内にコンカテマーを蓄積させた後、1038U90 を一旦除去し、各被験薬 (1038U90 の再添加を含む) を添加することで、ウイルス力価を指標にその後のコンカテマー成熟への影響を評価した。

本薬添加時期と DNA 合成阻害作用の関係が評価され、本薬を感染直後に添加した場合、感染後 96 時間までの DNA 合成は 95% 抑制されたが、本薬を感染 24 時間後又は 48 時間後に添加した場合、DNA 合成の抑制効果は減弱した。また、BrdU 取り込みを指標に、DNA 複製中心の形成への影響が検討された結果、本薬添加直後から複製中心の形成が阻害されることが認められた。

また、CMV DNA ポリメラーゼ (pUL54) に対する阻害活性が、<sup>[3H]</sup>デオキシヌクレオチド三リン酸 (dATP、dCTP、dGTP 及び dTTP) の活性化仔ウシ胸腺 DNA への取込みを指標に検討された結果、本薬による CMV DNA ポリメラーゼ阻害作用は示されなかった。

<sup>3)</sup> 本薬の開発に先立ち、pUL97 の阻害剤を探索するスクリーニング試験において本薬が pUL97 を阻害することが知られていた。

以上より、本薬は CMV DNA ポリメラーゼ (pUL54) には直接的に影響せず、pUL97 阻害することで主に CMV の DNA 複製中心の形成を阻害し、CMV の DNA 合成が抑制され、抗ウイルス作用を示すと考えられた。

### 3.1.2 *in vitro* 抗ウイルス活性

#### 3.1.2.1 CMV に対する抗ウイルス活性 (参考 CTD 4.2.1.1-1、5~7、21)

CMV の実験室樹立株 (AD169 株又は Towne 株) 及び臨床分離株を各種細胞に感染させ、本薬の抗ウイルス活性が検討された。各 CMV 株に対する EC<sub>50</sub> は 0.03~0.31 µmol/L (平均 0.11 µmol/L) であり、本薬の EC<sub>50</sub> は対照薬 (GCV 又は FOS) よりも低い値を示した (表 6)。

表 6 実験室樹立株及び臨床分離株に対する本薬の抗ウイルス活性

使用ウイルス株	使用細胞	試験方法	EC <sub>50</sub> (µmol/L)	
			本薬	対照薬
AD169	MRC-5	DNA ハイブリダイゼーション法	0.07	GCV : 2
臨床分離株 (10 株) <sup>a)</sup>	MRC-5	DNA ハイブリダイゼーション法	0.08	GCV : 0.59
AD169	MRC-5	DNA ハイブリダイゼーション法	0.06	GCV : 0.15
	HEL	DNA ハイブリダイゼーション法	0.03	GCV : 0.3
	MRHF	DNA ハイブリダイゼーション法	0.2	GCV : 0.5
	MRC-5	DNA ハイブリダイゼーション法	0.046	ND
		シングルサイクルウイルス増殖抑制	0.16	GCV : 0.9 FOS : 42
AD169	MRC-5	DNA ハイブリダイゼーション法	0.1	GCV : 0.53
		ウイルス増殖抑制	0.1	GCV : 0.4
Towne		ウイルス増殖抑制	0.6 <sup>b)</sup>	GCV : 1.3 <sup>b)</sup>
臨床分離株 (10 株) <sup>a)</sup>		ブランク法	0.31	GCV : 3.9
AD169	MRC-5	ELISA	0.07	ND
AD169	MRC-5	DNA ハイブリダイゼーション法	0.08	GCV : 0.31
AD169 (GCV 耐性変異株 <sup>c)</sup> )		DNA ハイブリダイゼーション法	0.1	GCV : 2.2

ND : データなし。GCV : ガンシクロビル。FOS : ホスカルネット。

MRC-5 : ヒト肺線維芽細胞株。HEL : ヒト胎児肺由来 (線維芽) 細胞株。MRHF : ヒト包皮線維芽細胞株。

a) 米国臨床分離株。b) 当該試験では EC<sub>90</sub> を算出。c) AD169 株の pUL97 に M460V、H520Q、A594V、L595del 又は A590A591C592R593del 欠損のアミノ酸変異をそれぞれ導入 (欠損) させた 5 株。

ヒト宿主細胞への侵入に関与する CMV の糖タンパク質 B にはアミノ酸配列により 4 種 (gB1、gB2、gB3 及び gB4) の多型がある。各遺伝子多型別の CMV の臨床分離株 (それぞれ 2 株、1 株、4 株及び 1 株) に対する本薬の抗ウイルス活性がブランク法により検討された。EC<sub>50</sub> は順に 0.28~0.38、0.51、0.34~0.45 及び 0.35 µmol/L であり、本薬の抗ウイルス活性に差は認められなかった。

#### 3.1.2.2 他のウイルスに対する抗ウイルス活性 (参考 CTD 4.2.1.1-9、10)

牛ウイルス性下痢ウイルス、Respiratory Syncytial ウイルス、リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス、単純ヘルペスウイルス 1 型、ワクシニアウイルス、タカリベウイルス、ロタウイルス、重症急性呼吸器症候群関連コロナウイルス、B 型肝炎ウイルス、ヒト免疫不全ウイルス、水痘帯状疱疹ウイルス及びシミアンウイルス 40 に対する本薬の抗ウイルス活性が検討され、本薬はいずれのウイルスに対しても抗ウイルス活性を示さなかった (EC<sub>50</sub> : 50 µmol/L 超)。

#### 3.1.2.3 他の抗 CMV 薬耐性株に対する抗ウイルス活性 (参考 CTD 4.2.1.1-21)

GCV 耐性、CDV 耐性又は ACV 耐性を示す CMV 株に対する本薬の抗ウイルス活性が DNA ハイブリ

ダイゼーション法又はブランク法により検討された。GCV 耐性、CDV 耐性、ACV 耐性を示す CMV 株に対しても、本薬の EC<sub>50</sub> 値は野生型 AD169 株と同様であり、抗ウイルス活性を示した (表 7)。

表 7 他の抗 CMV 薬に耐性を示す CMV 株に対する本薬の抗ウイルス活性

株名	変異タンパク質	アミノ酸変異	表現型	試験法	EC <sub>50</sub> (μmol/L)		
					本薬	GCV	ACV
AD169	—	—	—	DNA ハイブリダイゼーション 法	0.08～ 0.09	0.23 ～0.31	ND
8805rec1	pUL97	M460V	GCV 耐性		0.03	1.7	ND
9330rec5	pUL97	H520Q	GCV 耐性		0.13	1.6	ND
8702rec2	pUL97	A594V	GCV 耐性		0.13	1.8	ND
9219rec7	pUL97	L595del	GCV 耐性		0.2	1.8	ND
XbaF.4	pUL97	A590A591C592 R593del	GCV 耐性		0.03	4.1	ND
GDG'P53	pUL54	G987A	GCV 耐性		0.36	29	ND
AD169	—	—	—		2.2	4.5	52
1117 <sup>a</sup>	pUL54	K513D	GCV 耐性 CDV 耐性 ACV 高感受性	ブランク法	5.3	10	9.2
ACV'A	pUL54	M844T	GCV 耐性 ACV 耐性		2.7	7.5	156
ACV'B	pUL54	L802M	ACV 耐性		1.5	3.2	323
ACV'C	pUL54	K513D	ACV 耐性		0.35	5.7	220

ND：データなし。—：該当せず。

また、GCV に耐性を示す pUL97 のアミノ酸変異 4 種 (M460I、C592G、A594V 及び L595S)、又は GCV、FOS 若しくは CDV に耐性を示す pUL54 のアミノ酸変異 5 種 (N408K、K513E、A809V、D981L982del、及び A987G) のいずれか又は複数の変異を有する CMV 変異株に対して、本薬は抗ウイルス活性を維持していることが報告されている (J Clin Virol. 2006;37:124-7)。

さらに、LTV<sup>4)</sup> に耐性を示す CMV のターミナーゼ複合体 (pUL56) のアミノ酸変異 (V236M) を有する CMV 変異株に対しても本薬は抗ウイルス活性を示すことが報告されている (Antiviral Res. 2018;157:128-33)。

### 3.1.3 耐性プロファイル

#### 3.1.3.1 本薬の抗ウイルス活性を低下させるアミノ酸変異 (参考 CTD 4.2.1.1-8、11、参考 CTD 4.3 : Antimicrob Agents Chemother. 2013;57:3375-9、Antiviral Res. 2012;95:88-92、Antiviral Res. 2019;172:104616 等)

本薬の抗ウイルス活性を低下させるアミノ酸変異は複数の文献等で報告されており、その概要は表 8 のとおりである。pUL97 の触媒ドメインは 11 の主要な保存領域で構成され、そのうち領域 I (337～345 位アミノ酸残基) は ATP 結合部位 (P ループ)、領域 VII (481～483 位アミノ酸残基) はリン酸転移ドメイン、領域 IX (553～557 位アミノ酸残基) は基質認識部位を有している。本薬の抗ウイルス活性に影響する pUL97 のアミノ酸変異の多くは、当該領域内又はその近傍に位置していた。また、本薬の標的分子ではなく、生物学的機能は十分に解明されていないものの、pUL27 のアミノ酸変異によっても、本薬の抗ウイルス活性は低下し、pUL97 と pUL27 の両方にアミノ酸変異を有する場合には、それぞれ単独のアミノ酸変異を有する場合より、本薬の抗ウイルス活性の低下が認められた。

<sup>4)</sup> CMV 感染症に対する発症抑制薬

表 8 報告されている本薬耐性アミノ酸変異

変異	EC <sub>50</sub> (μmol/L)	EC <sub>50</sub> 増加比 <sup>a)</sup>	出典
pUL97 変異			
K335del	36.5	304.2	I
L337M	0.37~0.39	3.4~3.5	II
F342S	2.2	18.3	I
F342Y	0.51	4.6	III
V353A	1.22~2.0	10.2~15.5	I, II, IV, V
V356G	12.98	108.2	I
L397R	2.7~>28	33.8~>200	IV, V, VI, VII
T409M	10.5	75.0	IV, V
H411L	7.6	69.1	V
H411N	1	9.1	V
H411Y	1.3	11.8	V
D456N	37	284.6	VIII
V466G	38.51	320.9	I
C480F	28	233.3	IX
C480R	32.4	249.2	VIII
P521L	51.40~53.35	428.3~444.6	I
Y617del	49.7	382.3	VIII
F342Y+H411Y	6.4	58.2	III
V353A+H411L	25	227.3	V
V353A+H411Y	18	163.6	V
pUL27 変異			
Del (1~497)	0.35	3.2	X
E22stop	0.19	2.0	XI
W153R	0.16	1.7	XI
L193F	0.24	2.5	XI
218delC	0.23	2.4	XI
R233S	0.2~0.52	1.8~5.2	II, X
A269T	0.19	2.0	XI
301-311del+ A311 フレームシフト、欠失	0.29	3.1	XI
V353E	0.2	2.1	XI
W362R	0.21	1.9	X
L426F	0.21	2.2	XI
R448P	0.17	1.5	II
D534Y	0.15	1.4	II
A406V+C415STOP	0.39	3.5	X
pUL27 変異と pUL97 変異の組合せ			
R233S (pUL27) +L337M (pUL97)	0.79	7.2	II
R233S (pUL27) +V353A (pUL97)	2.94	27	II

a) 各出典における検討で用いた野生型での EC<sub>50</sub> との比較。

各出典は以下のとおり

- I) Antimicrob Agents Chemother. 2013; 57: 3375-9、II) Antiviral Res. 2012; 95: 88-92、  
 III) Antiviral Res. 2019; 172: 104616、IV) J Infect Dis. 2007; 196: 91-4、V) J Virol. 2008;  
 82: 246-53、VI) Antimicrob Agents Chemother. 2002; 46: 2365-72、VII) J Clin Virol. 2006;  
 37: 124-7、VIII) Antimicrob Agents Chemother. 2014; 58: 274-8、IX) J Infect Dis. 2022; 226:  
 576-84、X) J Virol. 2004; 78: 7124-30、XI) Antimicrob Agents Chemother. 2009; 53: 81-5

### 3.1.3.2 他の抗 CMV 薬との交差耐性について (参考 CTD 4.3 : Antimicrob Agents Chemother. 2013; 57: 3375-9、Antiviral Res.2019; 172: 104616、J Infect Dis. 2022; 226: 576-84、Antimicrob Agents Chemother. 2014; 58: 274-8.)

GCV、FOS 及び CDV に耐性を示す pUL54 のアミノ酸変異は、本薬の抗ウイルス活性に影響を示さないことが認められている (3.1.2.3 参照)。一方、本薬に耐性を示すことが認められている pUL97 の F342S、F342Y、V356G、D456N、V466G、C480F、C480R、P521L 又は Y617del のアミノ酸変異 (3.1.4.1 参照) は、pUL97 が細胞内での GCV の活性化体への変換にも関与することから、GCV と本薬の間で交差耐性

を示すことが報告されており、その概略は表9のとおりである。

表9 本薬とGCVで交差耐性が認められているアミノ酸変異と抗ウイルス活性

変異タンパク	アミノ酸変異	本薬		GCV		出典
		EC <sub>50</sub> (μmol/L)	EC <sub>50</sub> 増加比 <sup>a)</sup>	EC <sub>50</sub> (μmol/L)	EC <sub>50</sub> 増加比 <sup>a)</sup>	
pUL97	F342S	2.20	18.3	7.83	7.8	I
	V356G	12.98	108.2	5.55	5.4	
	V466G <sup>b)</sup>	38.51	320.9	11.44	11.3	
	P521L <sup>b)</sup>	51.40~53.35	428.3~444.6	17.53~17.63	17.4~17.5	
	F342Y	0.51	4.5	7.2	6.0	II
	C480F	28	224	3.10	2.3	III
	D456N <sup>b)</sup>	37	284.6	13.4	11.2	IV
	C480R <sup>b)</sup>	32.4	249.2	10.3	8.6	
Y617del <sup>b)</sup>	49.7	382.3	11.2	9.3		

—：該当せず

a) 各出典における検討で用いた野生型での EC<sub>50</sub> との比較。b) ウイルス増殖能の低下が認められている。

各出典は以下のとおり

I) Antimicrob Agents Chemother. 2013;57:3375-9、II) Antiviral Res.2019;172:104616、III) J Infect Dis. 2022;226:576-84、

IV) Antimicrob Agents Chemother. 2014;58:274-8.

### 3.1.3.3 各臨床試験で本薬投与後に認められたアミノ酸変異 (CTD 5.3.5.4-1-03、5.3.5.4-2-01、5.3.5.4-3)

海外第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験 (202 試験、203 試験、303 試験及び 302 試験) 並びに国内第Ⅲ相試験 (3001 試験) において、被験者から分離された検体を用いて CMV の pUL97 のアミノ酸配列を解析したところ、本薬投与後に本薬に対して耐性を示す既知のアミノ酸変異が認められた (表 10)。なお、同時に解析した pUL27 領域に本薬耐性に関連するアミノ酸変異は認められなかった。

表 10 臨床試験において本薬投与後に認められた本薬に対する耐性変異

試験 (解析例数)	アミノ酸変異 (例数) <sup>b)</sup>
202 試験、203 試験 (68 例) <sup>a)</sup>	T409M (19 例)、C480F (9 例)、H411Y (4 例)、T409M+C480F (2 例)、F342Y+H411Y (1 例)
3001 試験 (41 例)	C480F (2 例)、T409M、T409M+H411Y、T409M+C480F (各 1 例)
303 試験 (234 例)	T409M (15 例)、H411Y (12 例)、C480F (11 例)、T409M+H411Y (8 例)、T409M+C480F (6 例)、H411Y+C480F (2 例)、F342Y、H411N、F342Y+H411Y、H411N+C480F、F342Y+T409M+H411N、H411L/Y+C480F (各 1 例)
302 試験 (273 例)	T409M (12 例)、H411Y (6 例)、T409M+H411Y (5 例)、T409M+C480F (1 例)

a) CMV 血症消失後の再発被験者及びノンレスポonderで認められた耐性変異を統合した。

b) F342Y 及び C480F は、本薬に加えて GCV にも交差耐性を示すことが文献報告されている (3.1.3.2 項参照)。

また、3001 試験、303 試験及び 302 試験では、本薬に対する感受性には影響しない他の抗 CMV 薬に対する耐性変異も検討され、303 試験でのみ本薬投与後に当該耐性変異が認められた (表 11)。

表 11 臨床試験において本薬投与後に認められた他の抗 CMV 薬に対する耐性変異

試験 (解析例数)	耐性を示す薬剤	変異タンパク	アミノ酸変異 (例数)
303 試験 (234 例)	GCV	pUL97	A594V (3 例)、M460V (2 例)、H520Q、L595S、E596G、C603W (各 1 例)
	FOS	pUL54	S290R、V715M (各 1 例)
	CDV、GCV		N408D、L501I、T503I、K513N、L516P、P522T、A987G (各 1 例)
	CDV、FOS、GCV		C590F、L773V、S290R+G841A (各 1 例)
	FOS、GCV		pUL97+pUL54

申請者は、既存の抗 CMV 療法による治療歴のない無症候性の CMV 血症を有する HSCT レシピエントを対象とした 302 試験では、本剤の使用に起因する他の抗 CMV 薬に対する耐性変異は認められていないこと等から、303 試験で認められた当該耐性変異は、治験参加前に使用された他の抗 CMV 薬により

生じた変異が、ベースライン時には検出されず、一定の期間後に検出された結果であると説明している。

### 3.1.4 *in vivo* 抗ウイルス活性 (参考 CTD 4.3 : Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 1749-55)

CMV はヒト以外の動物には直接感染せず、また、本薬は他の動物由来のサイトメガロウイルスに対する抗ウイルス活性がない又は弱いため<sup>5)</sup>、ヒト胎児の網膜組織又は胸腺/肝臓組織を SCID マウスの眼球前房又は腎臓被膜に移植し、移植 6~14 週後に CMV (Toledo 株、網膜組織移植: 2,000~7,500 PFU、胸腺/肝臓組織移植: 2,000~9,000 PFU) を接種した網膜組織感染モデル及び胸腺/肝臓組織感染モデルを作製した。当該組織感染モデルに、ウイルス接種 24 時間後から 28 日間、本薬、GCV 又は溶媒 (0.5%メチルセルロース水溶液)<sup>6)</sup> を投与したときの眼球又は胸腺/肝臓生検組織中のウイルス力価がプラークアッセイ法により検討された。いずれのモデルにおいても、溶媒対照群と比較して、本薬投与群で GCV 投与群と同様のウイルス力価減少が示された。

### 3.1.5 細胞傷害性試験 (参考 CTD 4.2.1.1-19、20)

本薬による血液毒性リスクを評価するため、ヒト骨髄前駆細胞由来細胞 [顆粒球・マクロファージコロニー形成細胞 (CFU-GM) 及び赤芽球バースト形成細胞 (BFU-E)]、ヒト T 細胞白血病細胞株 (MOLT-4、CEM 及び CEM-CD<sup>4+</sup>細胞) 及びヒト B 細胞白血病細胞株 (IM9) における細胞傷害性が、各細胞の EC<sub>50</sub> を指標として評価された。本薬の EC<sub>50</sub> はそれぞれ 90、88、35、44、76 及び 43 µmol/L であり、抗ウイルス活性が認められる濃度よりも高かった。また、本薬の抗ウイルス活性を検討した各試験 (3.1.2.1 参照) において、MRC-5 細胞、HEL 細胞及び MRHF 細胞に対する細胞傷害性があわせて検討され、本薬の抗ウイルス活性が認められた濃度では明らかな細胞傷害性は認められなかった。

## 3.2 副次的薬理試験

### 3.2.1 代謝系、アレルギー及び炎症並びに消化器系に対する作用 (参考 CTD 4.2.1.2-1)

代謝系 (コレステロール調節作用、リポタンパク質調節作用、血糖値、ナトリウム排泄量、カリウム排泄量及び尿量)、アレルギー及び炎症 (抗炎症作用、抗アレルギー作用、H<sub>1</sub> ヒスタミン受容体拮抗作用、血小板活性化因子誘発凝集、気管収縮性、ロイコトリエン D<sub>4</sub> 受容体拮抗作用、ブラジキニン 2 受容体拮抗作用及びサブスタンス P 受容体拮抗作用) 並びに消化器系 (ストレス誘発性胃潰瘍、エタノール誘発性胃潰瘍、胃酸分泌、セロトニン受容体拮抗作用、電気刺激誘発収縮刺激性及びコレシストキニン受容体拮抗作用) に対する本薬のオフターゲット作用を *in vitro* 又は *in vivo* で検討した結果、検討された用量又は濃度において、いずれに対しても本薬の阻害又は刺激作用は示されなかった。

### 3.2.2 自律神経系に対する作用 (参考 CTD 4.2.1.2-2)

モルモット摘出回腸を用いてコリン作動性ムスカリン受容体及びヒスタミン作動性 H<sub>1</sub> 受容体に対する作用が検討され、本薬存在下 (10 µmol/L) でアセチルコリン及びヒスタミン誘発性の回腸縦走筋収縮のいずれに対しても抑制が認められた。また、ウサギ摘出大動脈を用いて α<sub>1</sub> アドレナリン受容体に対す

<sup>5)</sup> マウス、ラット、モルモット及びアカゲザルに感染するサイトメガロウイルス (MCMV、RCMV、GPCMV 及び RhCMV) に対する本薬の *in vitro* 抗ウイルス活性 (EC<sub>50</sub>) は、>11、>11、>53 及び 48 µmol/L であった (Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 2186-92)。

<sup>6)</sup> 各感染モデルにおける被験薬の用法・用量は以下のとおり。

- ・網膜組織感染モデル: 本薬 (25 又は 75 mg/kg を 14 日間は 1 日 2 回、その以降の 14 日間は 1 日 1 回で経口投与、GCV (33 mg/kg を 1 日 1 回で腹腔内投与、溶媒 (14 日間は 1 日 2 回、その以降の 14 日間は 1 日 1 回で経口投与)
- ・胸腺/肝臓組織感染モデル: 本薬 (33 又は 100 mg/kg を 1 日 2 回で経口投与)、GCV (33 mg/kg を 1 日 1 回で腹腔内投与、溶媒 (1 日 2 回で経口投与)

る作用が検討され、本薬存在下 (10  $\mu\text{mol/L}$ ) でノルアドレナリン誘発性の大動脈収縮に対する影響は認められなかった。これら試験での本薬濃度と臨床曝露量 [非結合型  $C_{\text{max}}$  ( $\mu\text{g/mL}$ )<sup>7)</sup> : 0.402 (全体集団) 又は 0.582 (日本人患者集団) ] との比は 6.7~9.1 倍であった。

申請者は、マウスを用いた非臨床安全性薬理試験並びに単回及び反復投与毒性試験 (3.3 及び 5.2 参照) において、抗コリン作用<sup>8)</sup> 又は抗ヒスタミン作用<sup>9)</sup> に関連の可能性がある一般状態所見 (活動性低下、体温低下) が認められているものの、以下の理由から臨床上の懸念となる可能性は低いと考察している。

- マウスを用いた非臨床安全性薬理試験並びに単回及び反復投与毒性試験において認められた一般状態所見は死亡発現用量で認められた所見であり、臨床曝露量より高い濃度域で発現する弱い抗コリン作用又は抗ヒスタミン作用と考えられること。
- ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験成績 (5.2 参照) では消化管運動抑制に関わる所見は認められていないこと。
- 臨床試験において抗コリン作用又は抗ヒスタミン作用関連の副作用は認められていないこと。

### 3.3 安全性薬理試験 (参考 CTD 4.2.1.3.1~3)

安全性薬理試験は、hERG 試験を除き、「安全性薬理試験ガイドラインについて」(平成 13 年 6 月 21 日付け医薬審発第 902 号) 施行以前に GLP 非準拠で実施されている。本薬について、中枢神経系、心血管系及び呼吸系への影響が検討された (表 12)。

表 12 安全性薬理試験成績の概要

項目	試験系	評価項目・方法等	投与量	投与経路	所見
中枢神経系	CD-1 マウス (雄 4 例/用量)	体重、直腸温、呼吸数、反射行動、鎮痛作用 (Irwin 法)	本薬 250、500、1,000 mg/kg	経口	250 mg/kg : 活動性低下、体温低下、眼瞼痙攣及び呼吸数の変動 500 mg/kg : 失調性歩行、粗大振戦、下痢、筋緊張低下及び反射行動の消失 1,000 mg/kg : あえぎ呼吸及びチアノーゼが先行した死亡 無影響量 : 250 mg/kg 未満
心血管系	hERG 導入 HEK-293 細胞	hERG 電流 (ホールセルパッチクランプ法)	本薬 0、58.7、188.6、568.5、1,254.0 $\mu\text{g/mL}$	<i>in vitro</i>	1,254.0 $\mu\text{g/mL}$ まで抑制なし
	ビーグル犬 (麻酔下、雄 3 例/用量)	動脈血圧、心拍数、自律神経系機能 <sup>a)</sup>	本薬 0、累計用量 43 mg/kg <sup>b)</sup>	静脈内 (ボラス投与)	30 mg/kg : 一過性の心拍数増加 自律神経系機能は影響なし 無影響量 : 10 mg/kg
呼吸系		呼吸数、分時呼吸量			10 及び 30 mg/kg : 一過性の呼吸数及び呼吸量の増加 無影響量 : 3 mg/kg

a) 累計用量 43 mg/kg において、頸動脈閉塞による血圧変化及び迷走神経刺激による心拍数変化に対する影響を評価。

b) 3、10、30 mg/kg を 30 分間隔で漸増投与。

申請者は、GLP 準拠の毒性試験成績及び臨床試験成績も踏まえた中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対する本薬の影響について、以下のように考察している。

中枢神経系への影響について、マウスを用いた単回投与毒性試験で 500 mg/kg/日以上の用量で活動

<sup>7)</sup> PPK モデルを用いて推定された CMV に感染した臓器移植患者 (全体集団及び日本人集団) に本薬 400 mg を 1 日 2 回反復投与したときの定常状態における推定  $C_{\text{max}}$  (全体集団 : 20.1  $\mu\text{g/mL}$ 、日本人集団 : 29.1  $\mu\text{g/mL}$ ) に、ヒトにおける本薬の血漿中タンパク非結合型分率 (2%、CTD 4.2.2.3-6) を掛けて算出した非結合型  $C_{\text{max}}$

<sup>8)</sup> 体温低下、頻脈、消化管運動抑制、便秘、嘔吐及び散瞳等 [Stat Pearls. Anticholinergic Medications : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555893/> (最終確認日 : 2024 年 4 月 1 日) ]

<sup>9)</sup> 沈静、消化器症状 (下痢又は便秘) 及び口喝等 [Stat Pearls. Antihistamines : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538188/> (最終確認日 : 2024 年 4 月 1 日) ]

性低下、虚脱及び死亡が認められていることに加えて、1000 mg/kg/日で痙攣、異常発声及び失調性歩行が認められたが、当該所見は死亡発現用量で認められた二次的影響と考えられ、マウス、ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験 (5.2 参照) では一般症状・行動への影響は認められなかった。また、第Ⅱ相臨床試験 (202 試験及び 203 試験) 及び第Ⅲ相臨床試験 (3001 試験、302 試験及び 303 試験) において、器官別大分類で中枢神経系に分類される副作用として主に味覚障害及び頭痛が認められているものの、ほとんどが投与中又は投与中止後に回復し、軽度又は中等度であった。

心血管系への影響について、サルを用いた反復投与毒性試験 (5.2 参照) では、本薬投与による心電図パラメータへの影響は認められていない。また、本薬は QT/QTc 評価試験 (1263-108 試験) において QT 間隔延長リスクは示されておらず、202 試験、203 試験、3001 試験、302 試験及び 303 試験において心血管系の副作用として低血圧 (2 例)、高血圧、ほてり及び洞性頻脈 (各 1 例) が認められているものの、いずれも回復し、低血圧 1 例を除いて軽度又は中等度であった。

呼吸系への影響について、マウス及びラットを用いた単回投与毒性試験でそれぞれ 1,000 及び 1,500 mg/kg/日の用量であえぎ呼吸及び努力性呼吸が認められたが、いずれの所見も死亡発現用量で認められた二次的影響と考えられ、マウス、ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験 (5.2 参照) においては呼吸系への影響は認められなかった。また、202 試験、203 試験、3001 試験、302 試験及び 303 試験において呼吸系の副作用として咽喉乾燥及び咳嗽 (各 1 例) が認められているものの、回復し、軽度であった。

以上より、申請用法・用量において、臨床使用時における本薬の中枢神経系、心血管系及び呼吸系への影響による安全性上の懸念は低いと考えている。

### 3.4 薬力学的相互作用 (参考 CTD 4.2.1.1-11、13)

本薬と他の抗 CMV 薬 (CDV、FOS、GCV 又は LTV) との併用作用が、血小板由来増殖因子  $\alpha$  受容体発現ヒト網膜色素上皮細胞株 (ARPEp) に各種耐性 CMV 株<sup>10)</sup> を感染させたチェッカーボード法により検討<sup>11)</sup> された。各耐性変異の有無に関わらず、GCV では拮抗作用、その他の抗 CMV 薬では相加作用を示すと判定された。さらに、本薬と他の抗 CMV 薬 (ACV、FOS、GCV 又は CDV) との併用作用が、MRC-5 細胞に AD169 株を感染させて検討<sup>12)</sup> され、ACV、FOS、GCV との併用で相加作用、CDV との併用で相乗作用を示すと判定された。

なお、GCV との薬力学的相互作用について、申請者は、GCV が抗 CMV 作用を示すには pUL97 によってリン酸化される必要があることから、本薬の pUL97 阻害作用を踏まえると、本薬と GCV を併用した場合には拮抗作用を示すと考えられる旨説明している。

## 3.R 機構における審査の概略

### 3.R.1 CMV に対する本薬の抗ウイルス活性及び本薬に対する耐性プロファイルについて

申請者は、以下のように説明している。

本邦で分離された臨床分離株を用いて本薬の抗ウイルス活性は検討されていないものの、以下の理由により、実験室樹立株及び米国での臨床分離株と同程度の抗ウイルス活性が本邦における臨床分離株に対しても期待できると考えている。

<sup>10)</sup> 野生型株、pUL97 T409M 株及び pUL97 H411Y 株 (本薬耐性)、pUL56 V236M 株 (LTV 耐性) 並びに pUL54 D981L982del 株 (CDV、FOS 及び GCV 耐性)

<sup>11)</sup> 判定には MacSynergy TM II プログラムが用いられた (Antiviral Res 1990; 14: 181-205)。

<sup>12)</sup> 判定には Elion GB らの方法が用いられた (J Biol Chem 1995; 208: 477-488)。

- 本邦で分離された CMV 株で報告されている pUL97 の変異として、現時点では本薬への感受性を低下させる変異は報告されていないこと (Sci Rep. 2021;11:13676、BMC Infect Dis. 2022;22:568 等)。
- 国内第Ⅲ相試験 (3001 試験) において、ベースライン時に既知の本薬耐性変異は認められておらず、本剤投与後に認められた本薬耐性変異の種類及び出現頻度は海外臨床試験と差が認められなかったこと。

機構は、以下のように考える。

現時点において得られている情報から、本邦の CMV 株を含め、CMV に対する本薬の抗ウイルス活性は期待できると判断した。

また、本薬耐性変異はこれまでに複数報告されており、当該変異を有する場合、最大で 400 倍超の抗ウイルス活性の低下が認められることを確認した。さらに、報告されている変異のうち、F342Y、T409M、C480F、H411Y 及び H411N は本剤の国内外臨床試験においても検出され、特に 202 試験及び 203 試験においては再発例及びノンレスポンスから検出されていること、そのうち F342Y 及び C480F については GCV との交差耐性を示すことを踏まえると、臨床での本剤使用により誘導される耐性変異が、本薬及び GCV の有効性に影響を与える可能性は否定できないと考える。

したがって、本邦の CMV 株の本薬に対する感受性の情報及び本薬の有効性に影響を及ぼす耐性変異に関する情報は、公表文献も含めて製造販売後も引き続き情報収集し、得られた新たな知見を速やかに医療現場に情報提供する必要がある。

#### 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

吸収、分布、代謝及び排泄に関する資料として、マウス、ラット及びサルを用いた経口又は静脈内投与時の試験成績が提出された。また、ヒト又は動物の生体試料を用いた血漿タンパク結合、血球移行性、薬物代謝酵素、薬物トランスポーター等に係る成績が提出された。

血漿中本薬は LC/MS/MS (定量下限 : 0.001 又は 0.10 µg/mL) 又は HPLC (定量下限 : 0.040 µg/mL)、血漿中 VP44469 濃度は HPLC (定量下限 : 0.080 µg/mL)、試料中の放射能濃度は定量的全身オートラジオグラフィ、液体シンチレーションカウンター又は放射能検出器付き HPLC により測定された。

特に記載のない限り、PK パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。

#### 4.1 吸収

##### 4.1.1 単回投与 (参考 CTD 4.2.2.2-2、CTD 4.2.2.2-4、4.2.2.2-9)

ラット及びサルに本薬を単回静脈内又は経口投与したときの PK パラメータは表 13 のとおりであり、本薬単回経口投与時の BA はラット及びサルでそれぞれ 98%及び 66%であった。

表 13 単回投与時の本薬の PK パラメータ

動物種 (摂餌)	投与経路	投与量 (mg/kg)	例数	t <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	AUC <sub>inf</sub> (µg·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL (mL/min/kg)	V <sub>ss</sub> (L/kg)
ラット (不明)	静脈内	5	雄	—	—	1.72±0.99	2.74±0.90	72.6±62.7	7.31±5.97
	経口	10	3	0.75 [0.5, 0.75]	0.438±0.077	3.30±0.72	—	52.0±10.1	—
サル (非絶食)	静脈内	5	雄	—	—	4.59±0.67	11.5±5.1	18.4±3.0	9.36±4.97
	経口	10	3	2.00 [2.00, 2.00]	1.50±1.04	6.21±3.59	—	32.3±14.3	—

t<sub>max</sub> : 中央値 [範囲]。— : 未算出。

#### 4.1.2 反復投与 (CTD 4.2.3.2-2、4.2.3.2-5、4.2.3.2-8)

マウス、ラット及びサルに本薬を反復経口投与したときの本薬及び主要代謝物 VP44469 (4.3 参照) の PK パラメータは表 14 のとおりであった。マウス及びラットでは、反復投与により本薬及び VP44469 の蓄積が認められたが、サルでは本薬及び VP44469 のいずれも蓄積は認められなかった。ラットでは本薬及び VP44469 の曝露量は雄よりも雌で高値傾向を示したが、マウスでは VP44469 の曝露量が雄で高値傾向を示し、サルでは本薬及び VP44469 の曝露量に性差は認められなかった。

表 14 反復経口投与時の本薬及び VP44469 の PK パラメータ

動物種	投与量 (mg/kg/日)	例数	測定時点	測定対象	t <sub>max</sub> (h)		C <sub>max</sub> (µg/mL)		AUC <sup>a)</sup> (µg·h/mL)			
					雄	雌	雄	雌	雄	雌		
マウス	50	雌雄各 4/時点	1 日目	本薬	1.0	1.0	10.0	6.87	40.5	31.0		
				VP44469	4.0	2.0	5.55	4.30	31.1	21.0		
			13 週目	本薬	2.0	1.0	7.45	6.93	34.1	27.9		
				VP44469	2.0	2.0	4.79	2.79	35.0	13.8		
			150	雌雄各 4/時点	1 日目	本薬	1.0	1.0	17.5	11.9	189	79.5
						VP44469	4.0	4.0	9.36	6.43	128	39.4
	13 週目	本薬			1.0	1.0	19.7	19.9	99.2	105		
		VP44469			2.0	1.0	11.6	6.94	143	39.4		
	300	雌雄各 4/時点	1 日目	本薬	1.0	2.0	22.5	16.1	221	233		
				VP44469	4.0	2.0	9.50	7.83	142	90.8		
			雌雄各 3~4/時点 <sup>b)</sup>	13 週目	本薬	1.0	8.0	26.7	28.9	279	407	
		週目		本薬	4.0	8.0	19.0	9.66	230	145		
VP44469				4.0	8.0	19.0	9.66	230	145			
ラット		25	雌雄各 2/時点	1 日目	本薬	1.0	1.0	1.02	2.44	6.37	12.8	
	VP44469				—	1.0	—	0.0440	—	—		
	170 日目			本薬	1.0	1.0	1.28	4.39	13.0	26.7		
				VP44469	8.0	2.0	0.0480	0.244	—	3.00		
	100			雌雄各 2/時点	1 日目	本薬	2.0	4.0	2.81	6.56	41.9	88.6
						VP44469	2.0	4.0	0.0885	0.280	—	3.55
		170 日目	本薬		1.0	8.0	4.49	7.62	57.1	153		
			VP44469		2.0	24	0.325	1.20	2.00	19.3		
	400	雌雄各 2/時点	1 日目	本薬	4.0	8.0	4.12	12.3	276	466		
				VP44469	24	24	0.204	0.743	3.86	14.8		
			170 日目	本薬	1.0	1.0	13.6	25.1	171	331		
				VP44469	2.0	8.0	1.16	6.20	19.0	107		
サル	100 <sup>c)</sup> (50 BID)	雌雄各 4	1 日目	本薬	2[2, 2]	2[2, 2]	1.11±0.29	2.13±1.57	30.2±21.4	25.0±7.2		
				VP44469	2[2, 2]	2[2, 2]	—	—	—	—		
		雄 3、雌 4	26 週目	本薬	10[2, 10]	2[2, 10]	2.63±0.52	3.31±0.77	39.5±10.4	42.6±4.9		
				VP44469	2[2, 10]	2[2, 10]	0.551 <sup>d)</sup>	0.529±0.172	6.49 <sup>d)</sup>	7.08±1.41		
		200 <sup>c)</sup> (100 BID)	雌雄各 4	1 日目	本薬	2[2, 2]	2[2, 10]	2.87±1.02	2.02±0.62	68.5±23.3	45.1±13.6	
					VP44469	2[2, 10]	2[2, 10]	—	—	—	—	
	雄 4、雌 3		26 週目	本薬	2[2, 10]	2[2, 2]	7.84±2.78	6.01±0.68	95.3±33.6	82.4±15.3		
				VP44469	2[2, 10]	2[2, 2]	1.15±0.29	0.97±0.07	13.1±3.7	13.0±1.3		
	400 <sup>c)</sup> (200 BID)	雄 7、雌 6	1 日目	本薬	2[2, 10]	2[2, 2]	5.83±0.82	8.64±3.26	102±28	111±40		
				VP44469	2[2, 10]	2[2, 4]	0.671±0.121	1.10±0.36	10.9±4.5	12.1±2.7		
		雌雄各 5	26 週目	本薬	4[2, 10]	2[2, 10]	12.9±4.8	10.2±2.3	145±30	106±25		
				VP44469	7[2, 10]	2[2, 10]	1.63±0.41	1.70±0.55	18.8±4.5	17.7±3.9		

t<sub>max</sub> : 中央値 [範囲]。— : 未算出。

a) マウス : AUC<sub>last</sub>、ラット及びサル : 1 日目は AUC<sub>inf</sub>、それ以外は AUC<sub>0-24 h</sub>。b) 一部の測定点において、雄 3 例で血漿中本薬及び VP44469 濃度が測定された。c) 1 日目から 4 週目前日までは 1 回投与量が半量で投与され、残りの試験期間は記載した用量で投与された。d) 1 例の個別値。

## 4.2 分布

### 4.2.1 組織内分布 (CTD 4.2.2.5-3、参考 CTD 4.2.3.2-6)

白色ラット及び有色ラット (1 例/時点) に本薬の <sup>14</sup>C 標識体 (10 mg/kg) を単回経口投与したときの

投与 168 時間後 (白色ラット) 又は 504 時間後 (有色ラット) までの放射能の組織分布<sup>13)</sup>が検討された。両系統ともに動脈壁、胆汁、小脳、大脳、延髄、嗅脳、水晶体、脂肪 (腹部) 及び脊髄を除く組織<sup>14)</sup>に放射能の分布が認められた。放射能濃度が最も高い組織は腎皮質であり、副腎、眼窩外涙腺、腎臓、腎髄質、大腸、肝臓及び膵臓でも高い放射能濃度<sup>15)</sup>が認められた。放射能の分布が認められた大部分の組織において投与 4 時間後までに放射能濃度が最高値を示し、その後時間の経過とともに減少し、投与 72 時間後までに有色ラットにおけるぶどう膜、眼及び有色皮膚を除き検出不可能となった。

サル (雌雄各 1 例) に本薬を 10、30 又は 90 mg/kg で 1 日 2 回 28 日間反復経口投与したとき、28 日目の脳中及び硝子体液中の本薬濃度は、それぞれ血漿中本薬濃度の 3.5~20%<sup>16)</sup>及び 1%未満であった。

ラットにおいて、脈絡叢及び下垂体を除き、脳組織及び脊髄から放射能が検出されなかったこと及びサルにおいて血漿中本薬濃度と比較して脳中本薬濃度が概ね低値であったことから、申請者は、本薬の血液脳関門の透過性は低いと考察している。

ぶどう膜における放射能濃度の最高値は白色ラットよりも有色ラットで約 6.6 倍高く、投与 504 時間後でも検出可能であったこと及び有色皮膚で投与 72 時間後まで放射能濃度が検出されたことから、本薬関連物質のメラニン含有組織への親和性が示唆された。しかし、BALB/c 3T3 マウス線維芽細胞を用いた *in vitro* 光毒性試験 (5.8.3 参照) において、本薬は最高濃度 (100 µg/mL) まで光毒性を示さなかったことから、申請者は本薬のメラニン含有組織への蓄積による安全性上の懸念は低いと考察している。

#### 4.2.2 血漿タンパク結合 (参考 CTD 4.2.2.3-4、4.2.2.3-6)

マウス、ラット、サル及びヒトの血漿に本薬 (0.05~20 µg/mL<sup>17)</sup>) を添加したときの血漿タンパク結合率 (平衡透析法) は、それぞれ 77.8~86.7、85.9~90.0、82.2~85.2 及び 94.3~99.0%であった。

マウス、ラット及びサルの血漿に VP44469 (0.3~7.5 µg/mL) を添加したときの血漿タンパク結合率 (平衡透析法) はそれぞれ 70.6~81.9、65.1~76.7 及び 75.9~81.0%であった。

#### 4.2.3 血球移行性 (参考 CTD 4.2.2.3-5、CTD 4.2.2.3-13、4.2.2.5-3)

ラット及びサルの血液に本薬 (0.5 又は 5 µmol/L) を添加したときの血球移行率は、ラットでそれぞれ 73.3%及び 70.1%、サルでそれぞれ 84.3%及び 77.0%であった。

ヒトの血液に本薬 (0.005~10 µg/mL) を添加したときの血液/血漿中濃度比は 1.18~1.46 であった。

白色ラット及び有色ラット (1 例/時点) に本薬の <sup>14</sup>C 標識体 (10 mg/kg) を単回経口投与したとき、投与 0.5~24 時間後までの放射能の血液/血漿中濃度比は、白色ラットで 1.52~2.24、有色ラットで 1.51~2.08 であった。

### 4.3 代謝

#### 4.3.1 *in vitro* 代謝 (参考 CTD 4.2.2.4-3、4.2.2.4-10、CTD 4.2.2.4-11、4.2.2.6-5)

ラット、サル及びヒトの肝ミクロソーム又は肝細胞を用いて、本薬の <sup>14</sup>C 標識体 (10 µmol/L) の代謝

<sup>13)</sup> 検討された生体内組織は次のとおり。副腎、動脈壁、胆汁、血液、骨、骨髄、小脳、大脳、脈絡叢、延髄、嗅脳、尿道球腺、盲腸、横隔膜、精巣上体、食道、眼窩外涙腺、水晶体、ぶどう膜、眼、脂肪 (腹部)、褐色脂肪、ハーダー腺、眼窩内涙腺、腎皮質、腎髄質、腎臓、大腸、肝臓、肺、リンパ節、筋肉、心筋、鼻甲介、膵臓、下垂体、包皮腺、前立腺、唾液腺、精囊、非有色皮膚、有色皮膚、小腸、脊髄、脾臓、胃、精巣、胸腺、甲状腺、膀胱、尿

<sup>14)</sup> 白色ラットでは骨、眼及び精囊でも放射能の分布が認められなかった。

<sup>15)</sup> 白色又は有色ラットで本薬の <sup>14</sup>C 標識体濃度が 2000 ng/g 超

<sup>16)</sup> 90 mg/kg BID 群の雌 1 例で血漿中濃度が低濃度だったため、脳中本薬濃度が血漿中濃度の 69%となったが、当該例での脳中本薬濃度は 90 mg/kg BID 群の雄の脳中濃度の 1/4 未満であった。

<sup>17)</sup> ヒトのみ 200 µg/mg まで

物を検討した結果、いずれの動物種においても主要代謝経路として以下の3経路が示唆された。代謝プロファイルは動物種により差が認められたものの、ヒトで検出された代謝物はラット又はサルでも検出された。

- 本薬のイソプロピル基のN-脱アルキル化により VP44469 が生成され、その後グルクロン酸抱合を受けて M1 が生成される経路
- 本薬のグルクロン酸抱合により 3 種のグルクロン酸抱合異性体 (M7a、M7b、M7c) が生成される経路
- 本薬の N-グリコシド結合が開裂することにより M9 及び M13 が生成され、その後グルクロン酸抱合によりそれぞれ M2/M3 及び M8 に代謝される経路

ヒト肝ミクロソーム及びヒト組換え CYP 分子種 (CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 又は 3A4) を用いた検討の結果、本薬から主要代謝物 (VP44469) への代謝には主に CYP1A2 及び 3A4 が関与することが示唆された。CYP1A2 及び 3A4 の  $CL_{int}$  はそれぞれ 0.06 及び 0.05  $\mu\text{L}/\text{min}/\text{pmol}$  であり、ヒト肝ミクロソームにおける CYP1A2 及び 3A4 の発現量を踏まえ、上記の  $CL_{int}$  を標準化した結果、本薬の CYP1A2 及び 3A4 による代謝の寄与率はそれぞれ 33.6% 及び 66.4% と推定された。

ヒト肝ミクロソーム及びヒト組換え UGT 分子種 (UGT1A1、1A3、1A4、1A6、1A9、1A10、2B7 及び 2B15) を用いた検討の結果、本薬の代謝に関与する主な UGT 分子種は UGT1A1、1A3 及び 2B7 であった。

#### 4.3.2 *in vivo* 代謝 (参考 CTD 4.2.2.4-6、4.2.2.4-8)

胆管カニュレーション未施行の雌雄マウスに本薬の  $^{14}\text{C}$  標識体を単回経口投与したとき、血漿中、尿中及び糞中には主に本薬 (それぞれ 48.7~60.6%、2.36~4.27% 及び 23.7~26.6%<sup>18)</sup>) 及び VP44469 (それぞれ 34.5~48.2%、11.4~24.6% 及び 21.9~33.4%<sup>18)</sup>) が認められた。胆管カニュレーション施行の雄性サルに本薬の  $^{14}\text{C}$  標識体を単回静脈内投与したとき、胆汁中で主に M5 (34.2%<sup>19)</sup>) 及び M6 (38.6%<sup>19)</sup>) が認められ、尿中及び糞中では投与放射能に対して 2% を超える代謝物は認められなかった。

#### 4.3.3 推定代謝経路

以上の *in vitro* 及び *in vivo* の代謝試験成績 (4.3.1 及び 4.3.2 参照)、並びにヒトマスバランス試験 (6.2.1.2 参照) の検討から、本薬のヒトにおける代謝経路は図 1 のとおりと推定された。

<sup>18)</sup> 血漿では血漿中総放射能に対する割合、尿又は糞中では投与放射能に対する割合を記載

<sup>19)</sup> 投与放射能に対する割合を記載

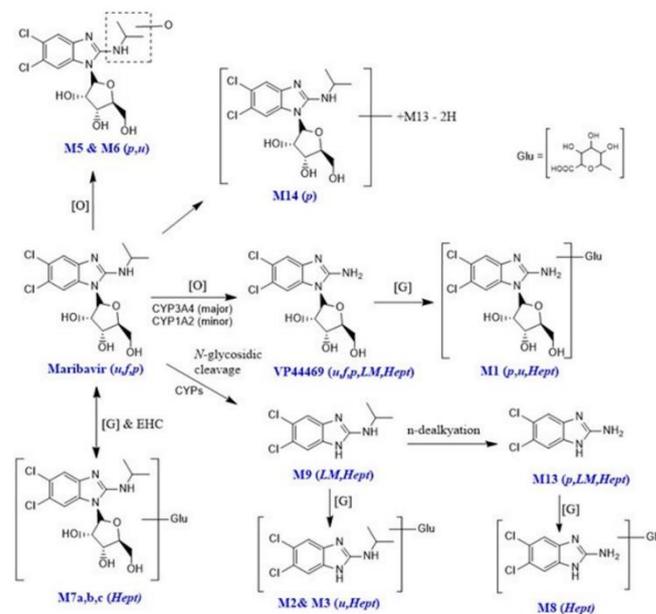


図1 ヒトにおける本薬の推定代謝経路

[O]: 酸化、[G]: グルクロニド化、EHC: 腸肝循環、u: 尿、f: 糞、p: 血漿、LM: 肝ミクロソーム、Hept: 肝細胞

## 4.4 排泄

### 4.4.1 尿、糞及び胆汁中排泄（参考 CTD 4.2.2.5-1、4.2.2.5-2、CTD4.2.2.5-3、4.2.2.5-5）

胆管カニューレーション未施行の雌雄マウスに本薬の  $^{14}\text{C}$  標識体 10 mg/kg を単回静脈内又は経口投与、胆管カニューレーション施行又は未施行の雄性ラットに本薬の  $^{14}\text{C}$  標識体 10 mg/kg を単回経口投与並びに胆管カニューレーション施行又は未施行の雄性サルに本薬の  $^{14}\text{C}$  標識体 13 mg/kg を単回静脈内投与したときの投与放射能に対する放射標識体の尿、糞及び胆汁中への排泄率は表 15 のとおりであった。胆管カニューレーション施行ラット及びサルにおいて、本薬の  $^{14}\text{C}$  標識体の大部分が胆汁中に排泄された。また、マウスでは、尿中排泄量は雄と比較して雌で高い傾向が認められた。

表 15 マウス、雄性ラット及び雄性サルにおける本薬  $^{14}\text{C}$  標識体単回投与時の排泄率

動物種	胆管カニューレーション	投与経路	投与量 (mg/kg)	例数	測定時点 (h)	投与放射能に対する回収率(%)		
						尿	糞	胆汁
マウス	未施行	静脈内	10	雄 6	0~168	23.9±7.6	61.5±2.8	—
				雌 6		40.4±8.1	44.2±4.7	—
		経口		雄 6		15.6±2.8	71.4±5.0	—
				雌 6		33.8±9.0	51.9±1.7	—
ラット	未施行	経口	10	雄 3	0~111	5.39±0.45	89.2±3.8	—
	施行			0~168	5.34±1.65	20.1±3.8	80.3±9.3	
サル	未施行	静脈内	13	雄 3	0~336	14.1±3.0	75.2±3.8	—
	施行				0~168	5.16±2.88	2.36±0.40	84.0±4.6

—: 未算出

## 4.5 薬物動態学的相互作用

### 4.5.1 薬物代謝酵素の阻害作用（参考 CTD 4.2.2.6-1、4.2.2.6-4、CTD 4.2.2.6-2、4.2.2.6-3、4.2.2.6-5）

ヒト肝ミクロソームを用いて、CYP 分子種 (CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4) に対する本薬 (0.1~100  $\mu\text{mol/L}$ ) の直接的阻害作用及び時間依存的阻害作用、並びに VP44469 (0.1

～30  $\mu\text{mol/L}$ ) の直接的阻害作用が検討され<sup>20)</sup>、結果は以下のとおりであった。

- 本薬は CYP3A4 (基質：ニフェジピン)、1A2、2C9 及び 2C19 に対して直接的阻害作用が示され、 $\text{IC}_{50}$  はそれぞれ 50、40、18 及び 35  $\mu\text{mol/L}$  であった。一方、CYP3A4 (基質：ミダゾラム及びテストステロン) 及び他の分子種に対して直接的阻害作用は示されなかった ( $\text{IC}_{50}$ : 100  $\mu\text{mol/L}$  超)。
- 本薬は CYP3A4 (基質：ミダゾラム及びテストステロン) に対して時間依存的相互作用が示された。CYP3A4 の代謝活性に対する  $K_i$  (最大不活性化速度の 50%となる濃度) 及び  $K_{\text{inact}}$ <sup>21)</sup> (最大不活性化速度定数) はミダゾラム及びテストステロンでそれぞれ 41.2  $\mu\text{mol/L}$  及び 0.0117  $\text{min}^{-1}$  並びに 167  $\mu\text{mol/L}$  及び 0.0357  $\text{min}^{-1}$  であった。
- VP44469 は CYP3A4 (基質：テストステロン) に対して直接的阻害作用が示されたが ( $\text{IC}_{50}$ : 約 30  $\mu\text{mol/L}$ )、CYP3A4 (基質：ミダゾラム及びニフェジピン) 及び他の分子種に対して、直接的阻害作用は示されなかった ( $\text{IC}_{50}$ : 30  $\mu\text{mol/L}$  超)。

ヒト肝ミクロソームを用いて、UGT 分子種 (UGT1A1、1A3、1A4、1A6、1A9 及び 2B7) に対する本薬 (0.1～500  $\mu\text{mol/L}$ ) の阻害作用が検討された<sup>22)</sup>。UGT1A1、1A3、1A9 及び 2B7 に対して本薬の阻害作用が示され、 $\text{IC}_{50}$  はそれぞれ 32.3、184、123 及び 153  $\mu\text{mol/L}$  であった。

#### 4.5.2 薬物代謝酵素の誘導作用 (CTD 4.2.2.6-7、参考 CTD4.2.2.6-11)

ヒト肝細胞を用いて、本薬 (0.5～100  $\mu\text{mol/L}$ ) による CYP 分子種 (CYP1A2、2B6 及び 3A4) 誘導作用が mRNA の発現量を指標に検討された。その結果、本薬は CYP1A2 及び CYP3A4 の誘導作用を有し、CYP2B6 の誘導作用は有さないことが示唆された。

#### 4.5.3 薬物トランスポーターの基質性 (CTD 4.2.2.6-8、4.2.2.6-9)

ヒト P-gp 又は BCRP を発現させた MDCK 細胞及び非発現 MDCK 細胞を用いた検討<sup>23)</sup>の結果、本薬は P-gp 及び BCRP の基質であることが示唆された。

ヒト OATP1B1、OATP1B3 又は OCT1 を発現させた HEK293 細胞及び非発現 HEK293 細胞を用いた取込み速度を検討<sup>24)</sup>した結果、本薬が OATP1B1 及び OATP1B3 の基質である可能性は低く、OCT1 の基質であることが示唆された。

ヒト BSEP を発現させた膜小胞を用いた検討の結果、本薬が BSEP の基質である可能性は低いことが示唆された。

#### 4.5.4 薬物トランスポーター阻害作用 (CTD 4.2.2.6-8、4.2.2.6-9、4.2.2.6-10)

Caco-2 細胞、C2BBel 細胞、ヒト OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、MATE1 又は

<sup>20)</sup> 本薬及び VP44469 の直接的阻害作用の検討で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: Bupropion、CYP2C8: パクリタキセル、CYP2C9: Tolbutamide、CYP2C19: (S)-Mephenytoin、CYP2D6: デキストロメトルファン、CYP2E1: Chlorzoxazone、CYP3A4: ミダゾラム、ニフェジピン及びテストステロン

本薬の時間依存的相互作用の検討で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、CYP2C8: Amodiaquine、CYP2C9: ジクロフェナク、CYP2C19: (S)-Mephenytoin、CYP2D6: Bufuralol、CYP3A4: ミダゾラム及びテストステロン

<sup>21)</sup> CYP3A4 の代謝活性に対する  $K_i$  及び  $k_{\text{inact}}$  は、本薬濃度 0～250  $\mu\text{mol/L}$  の範囲で検討された。

<sup>22)</sup> 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:  $\beta$ -エストラジオール、UGT1A3: ケノデオキシコール酸、UGT1A4: Trifluoperazine、UGT1A6: 4-Hydroxyindole、UGT1A9: プロポフォール、UGT2B7: ジドブジン

<sup>23)</sup> 本薬の基底膜側から頂端膜側への見かけの透過係数に対する頂端膜側から基底膜側への見かけの透過係数の比 (efflux ratio) が検討された。各トランスポーターの阻害薬として用いられた化合物は以下のとおり。P-gp: シクロスポリン A 及びケトコナゾール、BCRP: Ko143

<sup>24)</sup> 非発現細胞に対するトランスポーター発現系細胞における取込み速度の比が 2 を上回った場合、阻害剤を用いた追加検討に進む規定となっていた。

MATE2K を発現させた HEK293 細胞及び BSEP を発現させた膜小胞を用いて、本薬又は VP44469 によるトランスポーターの阻害作用を検討<sup>25)</sup>した結果、表 16 のとおりであった。

表 16 本薬及び VP44469 のトランスポーター阻害作用

トランスポーター	検討対象	検討濃度 ( $\mu\text{mol/L}$ )	IC <sub>50</sub> ( $\mu\text{mol/L}$ )	トランスポーター	検討対象	検討濃度 ( $\mu\text{mol/L}$ )	IC <sub>50</sub> ( $\mu\text{mol/L}$ )
OAT1	本薬	36	>36	P-gp	本薬	0.274~200	33.8
	VP44469	15.5	>15.5	BCRP	本薬	0.9~220	7.05
OAT3	本薬	1.4~360	33.3	OATP1B1	本薬	9~2,200	45.5
	VP44469	15.5	>15.5	OATP1B3	本薬	9~2,200	49.4
OCT2	本薬	36	>36	OCT1	本薬	9~2,200	344
	VP44469	15.5	>15.5	BSEP	本薬	1.48~359	46.5
MATE1	本薬	1.4~360	20.4				
	VP44469	15.5	>15.5				
MATE2K	本薬	36	>36				
	VP44469	15.5	>15.5				

#### 4.R 機構における審査の概略

機構は、提示された資料から、本薬の非臨床薬物動態特性は確認されたと考える。なお、本薬は主に CYP3A4 により代謝され、また薬物代謝酵素及び薬物トランスポーターに対する阻害作用や誘導作用が示唆されていること等から、本薬の臨床使用において問題となる薬物相互作用が惹起される可能性については、臨床薬物相互作用試験成績（6.2.4 参照）も踏まえ、6.R.1 項で引き続き議論する。

#### 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、幼若動物を用いた試験、局所刺激性試験及びその他の毒性試験（免疫毒性試験、光毒性試験、不純物の毒性評価及び代謝物の毒性評価）が実施された。なお、特に記載のない限り、溶媒はクエン酸緩衝液が用いられた。

##### 5.1 単回投与毒性試験

マウス及びラットを用いた経口投与及び静脈内投与による単回投与毒性試験が実施された（表 17）。経口投与時の概略の致死量はマウスで 500 mg/kg、ラットで 1,000 mg/kg と判断された。主な急性症状として、マウスでは活動性低下、虚脱、痙攣、異常発声、あえぎ呼吸及び失調性歩行が認められ、ラットでは流涎、活動性低下、虚脱、努力性呼吸、振戦及び軟便が認められた。静脈内投与時の概略の致死量はマウスで 37.5 mg/kg、ラットで 87.5 mg/kg と判断された。主な急性症状として、マウスでは痙攣、失調性歩行、あえぎ・努力性呼吸、虚脱、横臥位、活動性低下及び眼瞼下垂が認められ、ラットでは痙攣、あえぎ呼吸、浅・努力性呼吸、虚脱及び活動性低下が認められた。カニクイザルへ経口投与した場合の急性毒性が、反復経口投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-8）において評価され、最高 400 mg/kg/日の初回投与において死亡及び急性症状は認められず、概略の致死量は 400 mg/kg/日超と判断された。

<sup>25)</sup> VP44469 では OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2K に対する阻害作用が検討された。各トランスポーターの基質は以下のとおり。P-gp：ジゴキシン、BCRP：cladribine、OATP1B1 及び OATP1B3：アトルバスタチン、OAT1：para-aminohippurate、OAT3：フロセミド、OCT1 及び OCT2：1-methyl-4-phenylpyridinium iodide、MATE1 及び MATE2K：メトホルミン、BSEP：[<sup>3</sup>H] タウロコール酸

表 17 単回投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄 マウス (CD-1)	強制 経口	250、500、1000	500：死亡 2/5 例(雄)、3/5 例 <sup>a)</sup> (雌) 1000：死亡 5/5 例 <sup>a)</sup> (雌雄) 活動性低下、虚脱、痙攣、異常発声、あえぎ呼吸、失調性歩行	500	4.2.3.1-1
雌雄 マウス (CD-1)	静脈内	25(雄のみ)、 37.5、43.75、50、 62.5(雌のみ)	37.5：死亡 3/5 例(雄) 43.75：死亡 2/5 例(雄)、1/5 例(雌) 50：死亡 5/5 例(雄)、1/5 例(雌) 62.5：死亡 5/5 例(雌) 間代性痙攣、失調性歩行、あえぎ・努力性呼吸、虚脱、横臥位、 活動性低下、眼瞼下垂	雄：37.5 雌：43.75	4.2.3.1-2
雌雄 ラット (SD)	強制 経口	1,000、1,500、 2,000	1000：死亡 1/5 例(雄) ≥1500：死亡 5/5 例(雌雄) 流涎、活動性低下、肛門性器部被毛の汚れ、虚脱、努力性呼吸、 振戦、胃・腸内白色・透明粘稠性物質・黄色塊状内容物、肺スポンジ状変化	雄：1,000 雌：1,500	4.2.3.1-3
雌雄 ラット (SD)	静脈内	雄：75、100、150、 175、200 雌：50、75、87.5、 100	87.5：死亡 1/5 例(雌) 100：死亡 2/5 例(雄)、5/5 例(雌) ≥150：死亡 5/5 例(雄) 活動性低下、浅・努力性呼吸、強直性・間代性痙攣、虚脱、あ えぎ呼吸	雄：100 雌：87.5	4.2.3.1-4

a) 500 mg/kg 群の雌 1 匹、1,000 mg/kg 群の雌 1 匹は投与過誤による死亡と判断。

## 5.2 反復投与毒性試験

ラットを用いた 30 日間及び 26 週間反復経口投与毒性試験、マウスを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験が実施された(表 18)。本薬の主な毒性所見として、ラットでは一般状態悪化に伴う死亡例、小腸・大腸粘膜過形成・腸管膨満及び赤血球系パラメータの低下と関連する造血亢進が認められ、マウスでは胃・小腸・大腸の粘膜でびらん・潰瘍、小腸・大腸で粘膜上皮の過形成及び造血亢進が認められた。その他毒性所見として、ラットでビリルビン高値、マウスで血中 ALP 及びビリルビン高値が認められ、ラットで血液学的パラメータ、腎機能パラメータ、脂質、タンパク及び電解質の検査値異常が認められたが、程度は軽微であり、臨床試験において関連する臨床問題となる異常は認められないことから、ヒトにおける安全性上の懸念は低いと判断された。また、ラットにおける副腎重量高値及び胸腺重量低値はストレスに関連した二次的な変化、ラットにおける肝重量増加を伴う肝臓細胞質変化は本薬の薬物代謝酵素誘導(4.5.2 項)に関連した変化と判断された。

ラットに本薬を 26 週間反復経口投与したときの無毒性量(雌雄：25 mg/kg/日)における本薬の非結合型曝露量(AUC<sub>0-24h</sub>)は、雄で 1.54 µg・h/mL、雌で 3.18 µg・h/mL であり、ヒトに本薬の臨床用量を経口投与したときの本薬の非結合型曝露量<sup>26)</sup>(AUC<sub>0-24h</sub>：5.68 µg・h/mL、以下、「臨床曝露量」との比は、雄で約 0.27 倍、雌で約 0.56 倍であった。

<sup>26)</sup> CMV に感染した臓器移植(HSCTを含む)患者に本薬 400 mg を 1 日 2 回投与したときの定常状態での本薬の曝露量[AUC<sub>0-24</sub>の推定値は AUC<sub>τ,ss</sub>(142 h・µg/mL)に基づき、284 h・µg/mL(2×AUC<sub>τ,ss</sub>)と算出]及びヒトにおける本薬の血漿中タンパク非結合型分率(2%、CTD 4.2.2.3-6)を考慮して算出

表 18 げっ歯類反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	強制経口	30日間 (1回/日) + 回復 17日間	0、100、200、400	<p>≥100：流涎、便性状の変化、網状赤血球数高値、盲腸膨満、十二指腸絨毛過形成、盲腸・結腸粘膜過形成、結腸粘膜細胞数減少 (雌雄)、総白血球数・好中球数・リンパ球数・単球数高値、副腎・脾臓重量高値 (雌)</p> <p>≥200：肛門性器部の汚れ、総白血球数・リンパ球数・単球数高値、結腸膨満 (雄)、副腎重量高値、血中総ビリルビン高値、肝臓重量高値 (雌)</p> <p>400：好中球数高値、結腸膨満、気管支上皮変性 (雄)、肛門性器部の汚れ、脾臓赤血球増生、肝臓赤血球増生 (雌)</p> <p>200：気管支上皮変性 (雌)</p> <p>回復性あり</p>	100未満	4.2.3.2-4
雌雄ラット (Wistar)	強制経口	26週間 (1回/日) + 回復 4週間	0、25、100、400	<p>【死亡又は早期剖検例】</p> <p>400：死亡 1/24 例 (雄)、4/24 例 (雌)</p> <p>あえぎ呼吸、活動性低下、軟便、流涎、肛門性器周囲被毛汚染、努力性呼吸、体表温度低下、被毛粗造、消化管粘膜過形成、間質性肺炎、十二指腸・空腸うっ血、腸間膜リンパ節・胸腺リンパ球壊死、脾臓リンパ組織萎縮</p> <p>【生存例】</p> <p>≥25：流涎、腎臓皮質尿管上皮褐色色素沈着 (雌雄)、赤血球数低値、平均赤血球容積高値、血中総タンパク・ALP 低値、盲腸粘膜過形成 (雄)、盲腸・結腸・直腸粘膜リンパ球浸潤 (雌)</p> <p>≥100：軟便/粘液便、肛門性器部の汚れ、体重・体重増加量低値、尿中カリウム・ナトリウム低値、好中球数高値、平均赤血球血色素量高値、血中クレアチニン低値、結腸粘膜過形成 (雌雄)、尿量高値、尿中クレアチニン低値、好酸球数低値、血中 A/G 比高値、血中グロブリン・カルシウム・トリグリセリド低値、肝臓小葉中心性肝細胞細胞質変化 (雄)、平均赤血球容積高値、赤血球数・ヘマトクリット低値、血中リン高値、血中総タンパク・アルブミン・尿素窒素低値、盲腸粘膜過形成 (雌)</p> <p>回復性あり</p>	25	4.2.3.2-5
雌雄マウス (CD-1)	強制経口	13週間 (1回/日) + 回復 12週間	0、50、150、300、500	<p>【死亡又は早期剖検例】</p> <p>300：4/64 例 (雄)、2/64 例 (雌)、</p> <p>500：15/64 例 (雄)、16/64 例 (雌)</p> <p>糞量減少、呼吸不整、呼吸音、努力性呼吸、透明な口腔分泌物、被毛粗剛、頭部振戦、活動性低下</p> <p>【生存例】</p> <p>≥150：被毛粗剛、透明な口腔分泌物、平均赤血球容積・平均赤血球血色素量高値 (雄)</p> <p>≥300：円背位、糞量減少、呼吸不整、網状赤血球数高値、リンパ球数低値、肝臓重量高値 (雌雄) 半眼、血中ビリルビン・ALP 高値、肝臓小葉中心性肝細胞肥大 (雄)、被毛粗剛、透明な口腔分泌物、平均赤血球容積・好中球数高値、脾臓重量増加 (雌)</p> <p>500：盲腸粘膜過形成、盲腸炎症、結腸びらん・潰瘍 (雌雄)、胃前胃・盲腸びらん/潰瘍、結腸粘膜過形成 (雄)、半眼、平均赤血球血色素量・総ビリルビン高値、肝臓小葉中心性肝細胞肥大、胃腺胃びらん・潰瘍、十二指腸粘膜過形成、盲腸・結腸浮腫、結腸炎症</p> <p>300：胃前胃粘膜過形成 (雌)</p> <p>回復性あり</p>	150	4.2.3.2-2

カニクイザルを用いた 30 日間、26 週間及び 52 週間反復経口投与毒性試験が実施された (表 19)。主な毒性所見として、一般状態悪化に伴う死亡例、摂餌量・体重減少、脱水、下痢、軟便、衰弱及び大腸粘膜上皮の壊死・過形成が認められた。その他毒性所見として、赤血球系パラメータの低下と関連する変化、血中トリグリセリド高値、尿量減少及び尿中電解質の検査値異常が認められたが、軟便/下痢/消化管障害に伴う動物の体重及び摂餌量減量並びに一般状態悪化に関連した二次的な変化と判断された。その他、異常所見として、肝臓重量の高値が認められたが、関連する異常所見は認められず、毒性学的意義は低いと判断された。なお、本薬を 1 日 2 回 52 週間反復経口投与した場合、低用量から毒性発現が

認められ無毒性量は求められなかった。

表 19 非げっ歯類反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄 カニク イザル	強制 経口	30 日間 (2 回/日) + 回復 2 週間	0、20、60、 180	異常なし	180	4.2.3.2-7
雌雄 カニク イザル	強制 経口	26 週間 (2 回/日) + 回復 4 週間	0、50/100 <sup>a)</sup> 、 100/200 <sup>a)</sup> 、 200/400 <sup>a)</sup>	≥50/100：盲腸・結腸粘膜過形成（雌雄）、軟便/液状便、脱水、尿中ナトリウム低値（雌） 100/200：衰弱（雌） ≥100/200：直腸粘膜過形成（雌雄）、軟便/液状便（雄）、活動性低下、消瘦、赤血球数・色素量・ヘマトクリット低値、尿中ナトリウム低値、肝臓重量高値（雌） 200/400：衰弱、脱水、活動性低下、消瘦、赤血球数・色素量・ヘマトクリット低値、肝臓重量高値（雄）、網状赤血球数高値（雌）  回復性あり	50/100 未満	4.2.3.2-8
雌雄 カニク イザル	強制 経口	52 週間 (2 回/日) + 回復 4 又は 8 週間	0、100、200、 400/300 <sup>b)</sup>	【死亡又は早期剖検例】 200：1/4 例（雄） 400/300：2/6 例（雄） 下痢、軟便、活動性低下、食欲不振、円背位、脱水、直腸脱、衰弱、赤血球数低値、ヘマトクリット低値、盲腸・結腸粘膜上皮過形成、盲腸・結腸陰窩膿瘍、直腸急性炎症、脾臓・胸腺・各種リンパ節リンパ組織萎縮、尿細管拡張、盲腸・直腸腺構造拡張/嚢胞、直腸粘膜上皮壊死、肺肺炎内フィブリン等 【生存例】 ≥100：下痢、軟便、盲腸・結腸粘膜過形成（雌雄）、体重低値、好中球数高値、直腸粘膜過形成（雄） ≥200：活動性低下、円背位、網状赤血球数高値、ヘマトクリット低値、血中トリグリセリド高値（雌雄）、直腸粘膜過形成（雌） 400/300：血中 ALP 低値（雌雄）、脱水（雄）、赤血球数・リンパ球数低値（雌）  回復性あり	100 未満	4.2.3.2-9

a) 投与 4 週以降は投与量を 2 倍に増量し、100、200 及び 400 mg/kg/日を投与。b) 投与 10 週終了時点で投与を 4 週間中断し、投与 14 週以降は減量して 300 mg/kg/日を投与。投与 36 週時に投与を中止し剖検。

### 5.3 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験）、ほ乳類培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験及びラットを用いた小核試験が実施された（表 20）。ほ乳類培養細胞を用いた 3 回の遺伝子突然変異試験で弱い突然変異頻度の増加が認められた。小コロニーの増加が主に観察されたことから、染色体異常誘発性が示唆されたが、Ames 試験及びラット小核試験で陰性であったことから、本薬の遺伝毒性の懸念は低いと判断された。

表 20 遺伝毒性試験成績の概略

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処置時間)	濃度又は用量	試験 成績	添付資料 CTD
<i>in vitro</i>	Ames 試験	ネズミチフス菌： TA98、TA100、 TA102、T1535、 TA1537	S9-/+	0 <sup>a)</sup> 、6.5、20.5、65、205.5、650 µg/plate	陰性	4.2.3.3.1-1
	遺伝子 突然変異 試験	マウスリンパ腫細胞 L5178Y/tk <sup>+</sup>	S9- (4時間、軟寒天培地 アッセイ)	0 <sup>a)</sup> 、10、20、30、50、75、100、200 µg/mL	判定 不能 <sup>b)</sup>	4.2.3.3.1-2
			S9+ (4時間、軟寒天培地 アッセイ)	0 <sup>a)</sup> 、10、20、30、50、75、100、200 µg/mL	陰性	
			S9- (3時間、マイクロ タイターアッセイ)	試験1：0 <sup>a)</sup> 、50、75、100、200 µg/mL	陽性	4.2.3.3.1-3
				試験2：0 <sup>a)</sup> 、50、100、125、150、175、200 µg/mL	陽性	
			S9- (24時間、マイクロ タイターアッセイ)	試験1：0 <sup>a)</sup> 、5、10、15、20、25、50、75 µg/mL	陽性	4.2.3.3.1-4
				試験2：0 <sup>a)</sup> 、5、10、15、20、25、50 µg/mL	陽性	
	S9+ (3時間、マイクロ タイターアッセイ)	試験1：0 <sup>a)</sup> 、20、25、50、75、100、150 µg/mL	陽性			
試験2：0 <sup>a)</sup> 、5、10、25、52、75 µg/mL		陰性				
<i>in vivo</i>	ラット 小核試験	雌雄ラット(SD)骨 髄		0、400、800、1200 mg/kg/日 (経口、単回)	陰性	4.2.3.3.2-1

a) DMSO。b) 100及び200 µg/mLの濃度で観察された突然変異頻度のわずかな増加(約1.5倍及び2.2倍)は、陽性判定基準を満たさなかったため、判定不能とされ、追加試験が計画された。

#### 5.4 がん原性試験

マウスを用いた経口投与による2年間がん原性試験が実施された(表21)。本薬投与に関連する腫瘍性病変として、本薬投与群の雄で血管腫、血管肉腫及び血管腫/血管肉腫の併発の発生頻度上昇が認められた。本薬投与群の雄で細気管支肺胞腺腫、腺がん及び腺腫/腺がんが認められ、雌で子宮の腺腫、腺がん及び腺腫/腺がんの発生頻度の高値傾向が認められたが、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判断された。非腫瘍性病変として、肝臓で小葉中心性肝細胞肥大及び脾臓随外造血亢進が認められた。非発がん量は雄で75 mg/kg/日、雌で150 mg/kg/日と判断され、75 mg/kg/日における本薬の非結合型曝露量(AUC<sub>0-24h</sub>)は、雄で13.77 µg·h/mL、雌で9.72 µg·h/mLであり、臨床曝露量との比は、雄で約2.4倍、雌で約1.7倍であった。

表 21 マウス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	性 匹	用量 (mg/kg/日)					非発がん量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD	
					0		25		75 <sup>b)</sup>			150 <sup>b)</sup>
					雌雄 各 60	雌雄 各 60	雌雄 各 60	雄 79 雌 81	雄 77 雌 75			
雌雄 マウス (CD-1)	強制 経口	2年間 (1回/日)	腫瘍性病変					雄：75 雌：150	4.2.3.4.1-1			
			全身 <sup>a)</sup> /血管腫	雄	1	0	0			0	4	
				雌	2	1	1			3	0	
			全身 <sup>a)</sup> /血管肉腫	雄	3	1	4			5	10	
				雌	1	7	2			1	5	
			全身 <sup>a)</sup> / 血管腫及び肉腫	雄	4	1	4			5	14*	
				雌	3	8	3			4	5	
			肝臓/血管肉腫	雄	3	1	0			3	7	
				雌	0	2	0			0	1	
			脾臓/血管肉腫	雄	0	0	2			1	2	
				雌	0	1	0			0	0	
			骨格筋/血管肉腫	雄	0	0	0			2	1	
				雌	0	0	0			0	0	
			子宮/腺腫	雄	—	—	—			—	—	
				雌	0	0	0			1	0	
			子宮/腺がん	雄	—	—	—			—	—	
				雌	0	0	1			1	3	
			子宮/ 腺腫及び腺がん	雄	—	—	—			—	—	
				雌	0	0	1			2	3	
			肺/細気管支肺胞 腺腫	雄	12	13	11			20	12	
				雌	5	8	5			13	3	
			肺/細気管支肺胞 腺がん	雄	2	3	2			9	9	
				雌	4	3	3			5	2	
			肺/細気管支肺胞 腺腫及び腺がん	雄	13	16	13			26	19	
				雌	9	11	8			17	5	
			精巣/間細胞腫	雄	2	4	6			4	5	
				雌	—	—	—			—	—	
			他所見									
死亡率 (%)		雄	38	52	43	54	56					
		雌	53	48	58	54	69					
≥75：肝臓小葉中心性肝細胞肥大、脾臓髓外造血亢進（雄） 150：脾臓髓外造血亢進（雌）												

\*：本薬投与に関連した変化。—：非該当。

a) 全身の器官・組織に発生した個体数を合算。b) 75及び150mg/kg/日の主試験群で予想より死亡動物が多く認められたことから、投与54週より同用量のTK試験群の生存例をがん原性評価用動物として評価。

ラットを用いた経口投与による2年間がん原性試験が実施された（表22）。本薬投与による腫瘍性病変及び非腫瘍性病変の発生頻度上昇は認められなかった。本薬投与群の雄で精巣の間細胞腫、雌で肝臓の肝細胞腺腫の発生頻度が試験実施施設の背景値を上回ったが、統計学的に有意な差は認められなかったこと及び肝臓の肝細胞腺腫では関連する前がん病変の増加も認められなかったことから、本薬投与との関連性は低いと判断された。非発がん量は雌雄とも100mg/kg/日と判断され、非発がん量における本薬の非結合型曝露量（AUC<sub>0-24h</sub>）は、雄で5.96µg・h/mL、雌で11.02µg・h/mLであり、臨床曝露量との比は、雄で約1.1倍、雌で約1.9倍であった。

表 22 ラット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	性 匹	用量 (mg/kg/日)					非発がん量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
					0	0	10	30	100		
					雌雄 各 60	雌雄 各 60	雌雄 各 60	雌雄 各 60	雌雄 各 60		
雌雄 ラット (Wistar)	強制 経口	2 年間 (1 回/日)	腫瘍性病変					100	4.2.3.4.1-2		
			全身 <sup>a)</sup> /血管腫	雄	2	4	4			3	5
				雌	1	1	2			1	1
			全身 <sup>a)</sup> /血管肉腫	雄	0	1	0			0	0
				雌	0	0	1			0	2
			精巣/間細胞種	雄	0	0	3			3	4
				雌	—	—	—			—	—
			肝臓/肝細胞腺腫	雄	1	0	1			2	2
				雌	1	0	1			3	4
			その他所見							35	26.7
死亡率 (%)		雄	46.7	46.7	43.3	40	41.7				

—：非該当。a) 全身の器官・組織に発生した個体数を合算。

### 5.5 生殖発生毒性試験

ラットを用いた受胎能及び胚・胎児発生を組み合わせた試験が実施された（表 23）。本薬投与により雄では精子直線速度の低下が認められ、雌では着床前後の胚死亡率の高値が認められたが、雌雄親動物の受胎能及び生殖能に影響は認められなかった。着床前後の胚死亡率の高値に伴い生存胎児数の減少が認められ、初期胚発生及び胎児発生に対する無毒性量は求められなかった。ウサギを用いた胚・胎児発生毒性試験が実施された。本薬投与による胚・胎児発生への影響は認められなかった。本薬の胚・胎児発生に対する無毒性量（100 mg/kg/日）投与時の本薬の非結合型曝露量（AUC<sub>0-24h</sub>）は 11.78 µg・h/mL であり、臨床曝露量との比は約 2.1 倍であった。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試験が実施された。150 mg/kg/日以上で、母動物の一般毒性発現に伴う同腹児全死亡、出生児の生存率低下及び発育遅延が認められた。母動物及び出生児に対する無毒性量 50 mg/kg/日を投与したときの本薬の非結合型曝露量（AUC<sub>0-24h</sub>）の推定値は 7.54 µg・h/mL であり、臨床曝露量との比は約 1.3 倍であった。

以上の試験成績を踏まえ、申請者は、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい旨、及び授乳婦へ投与する場合には授乳しないことが望ましい旨を添付文書で注意喚起する旨を説明している。

表 23 生殖発生毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
受胎能、胚・胎児発生試験	雌雄 ラット (Wistar)	強制 経口	雄：交配前 29 日前～ 計画剖検 日（10 週 間） 雌：交配 15 日前～妊 娠 17 日 （1 回/日）	0、100、200、400	親動物 ≥100：流産、体重増加量・摂餌量低値（雌雄） 400：精巣重量低値（雄）  受胎能・初期胚発生 ≥100：精子直線速度低下、早期吸収胚数・着 床後胚死亡高値  胚・胎児発生 生存胎児数減少	親動物の一般 毒性：100  初期胚発生： 100 未満  胚・胎児発生： 100 未満	4.2.3.5.1-2
胚・胎児発生試験	雌 ウサギ (NZW)	強制 経口	妊娠 8～20 日 （1 回/日）	0、25、 50、100	母動物 影響なし  胚・胎児発生 影響なし	母動物：100 胚・胎児発生： 100	4.2.3.5.2-3

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験	雌ラット (Wistar)	強制経口	妊娠7日～生後21日 (1回/日)	0、50、150、400	母動物 【死亡例】 150：(1/24例)、400：(2/24例)  【生存例】 ≥150：流産、被毛汚れ、喘鳴、舌舐めずり、体重増加量・摂餌量低値、全胎児死亡、同腹児全死亡 400：軟便  F <sub>1</sub> 出生児 ≥150：生存率低下、耳介開展遅延 400：体重増加抑制、眼瞼開裂・包皮分離遅延  F <sub>2</sub> 出生児 なし	母動物 (一般毒性・生殖能) : 50  F <sub>1</sub> 出生児 (一般毒性・生殖能) : 50  F <sub>2</sub> (一般毒性) : 400	4.2.3.5.3-1

## 5.6 幼若動物を用いた試験

幼若ラットを用いた経口投与による反復投与毒性試験が実施された (表 24)。成熟動物で観察されていない幼若動物特有の新たな毒性所見は認められなかった。固定用量による試験の無毒性量は 100 mg/kg/日、用量漸増した試験の雄の無毒性量は 25-300 mg/kg/日、雌の無毒性量は 25-225 mg/kg/日と判断された。

表 24 幼若動物を用いた反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄幼若ラット (SD)	強制経口	生後7日～34日 (1回/日) + 回復4週間	0 <sup>a)</sup> 、25、50、100	影響なし	100	4.2.3.5.4-2
雌雄幼若ラット (SD)	強制経口	生後7日～34日 (1回/日) + 回復4週間	0 <sup>a)</sup> (雌雄)、17-200 <sup>b)</sup> 、25-300 <sup>b)</sup> (雄)、17-150 <sup>b)</sup> 、25-225 <sup>b)</sup> (雌)	≥17-200 (雄)、25-225 (雌) : 網状赤血球数高値、平均赤血球容積高値 25-300 (雄)、25-225 (雌) : ヘモグロビン分布幅高値  回復性あり	雄 : 25-300 雌 : 25-225	4.2.3.5.4-3

a) 25 mM クエン酸 (pH 2)。b) 生後7～14日に17及び25 mg/kg/日を投与、生後15～30日間では投与量を漸増 (雄 : 20～180 及又は30～270 mg/kg/日、雌 : 20～150 又は30～225 mg/kg/日)、生後31～34日では200又は300 mg/kg/日 (雄)、150又は225 mg/kg/日 (雌)を投与。

## 5.7 局所刺激性試験

ラット及びウサギを用いた皮膚刺激性試験並びにウサギを用いた眼粘膜刺激性試験が実施された (表 25)。本薬はラット及びウサギの皮膚に対して無刺激性、ウサギの眼粘膜に対して腐食性物質と判断された。

表 25 局所刺激性試験成績の概略

試験系	適用局所	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
雌雄ラット (Wistar)	皮膚	本薬 2000 mg/kg を背部皮膚に 24 時間単回半閉鎖塗布投与	散在性の小さな痲癩 (皮膚刺激性なしに分類)	4.2.3.6-1
雄ウサギ (NZW)	皮膚	蒸留水 0.5 mL で湿らせた本薬 500 mg を背部皮膚に 4 時間単回半閉鎖塗布投与	刺激性なし (皮膚刺激性なしに分類)	4.2.3.6-3
雄ウサギ (NZW)	眼粘膜	本薬 10 mg 又は 57 mg (0.1 mL) を右眼の結膜嚢に単回投与	10 mg : 瞬膜の発赤・浮腫・分泌物 (中等度) 回復性あり (眼刺激性物質に分類)  57 mg : 角膜のびまん性混濁・血管新生 (中等度)、 虹彩炎症、結膜発赤・浮腫・分泌物 (中等度)、結 膜点状出血・蒼白部分、眼周囲脱毛 (中等度) 回復性終了後 角膜のびまん性混濁及び血管新生 (眼腐食性物質に分類)	4.2.3.6-4

## 5.8 その他の試験

### 5.8.1 皮膚感作性試験

モルモットを用いた皮膚感作性試験が実施され (表 26)、本薬の皮膚感作性は認められなかった。

表 26 局所刺激性試験成績の概略

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
Maximization 法	モルモット (Hartley)	本薬 1% (0.1 mL) を肩領域に皮内投与、本薬 50% を塗布したパッチを肩領域に塗布し感作した後に、本薬 25 又は 50% を塗布したパッチで惹起。	皮膚感作性なし	4.2.3.6-2

### 5.8.2 免疫毒性試験

ラットを用いた T 細胞依存性抗体産生に関する試験が実施され、抗体産生に対する本薬の影響は認められなかった (表 27)。

表 27 免疫毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
T 細胞依存 性抗体産生	雌雄 ラット (SD)	本薬 0、10、30 及び 100 mg/kg 日を 7 日間反復経口投与。剖検 4 日前にヒツジ赤血球 (SRBC) を静脈内投与して、脾臓細胞中の抗 SRBC 抗体産生細胞数を測定	なし	4.2.3.7.2-1 (参考)

### 5.8.3 光毒性試験

本薬は 309 又は 296 nm に紫外線吸収極大が認められ、UVB に対して光吸収性を有することから、*in vitro* 光毒性試験が実施され、本薬の光毒性は認められなかった (表 28)。

表 28 光毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
光毒性試験	マウス線維芽細胞 (Balb/c 3T3)	本薬 0 <sup>a)</sup> 、1.78、3.16、5.62、10.0、17.8、31.6、56.2、100 µg/mL UVA (5 J/cm <sup>2</sup> ) 及び UVB (22 mJ/cm <sup>2</sup> ) を照射	PIF : - <sup>b)</sup> 、 MPE : 0.053, 0.003 光毒性なし	4.2.3.7.7-1

a) DMSO。b) 細胞毒性が認められないことから算出されず。

### 5.8.4 代謝物の毒性評価

ヒトにおける本薬投与に関連するすべての物質の曝露量の 10% を超える代謝物として VP44469 が同定された (6.2.1.2 参照)。ラットを用いた 26 週間経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-5)、カニクイザルを

用いた 52 週間経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-9)、マウスを用いたがん原性試験 (CTD 4.2.3.4.1-1)、及びラットを用いた受胎能と胚・胎児発生毒性を組み合わせた試験 (CTD 4.2.3.5.1-2) 等において、ヒト曝露量の 50% を超える VP44469 の曝露量が認められたことから、当該試験において VP44469 曝露に関連する毒性学上の特徴付けがなされていると申請者は説明している。

### 5.8.5 不純物の毒性評価

原薬又は製剤中に存在する、又はその製造工程中や保管中に生成する可能性がある不純物について、ICH M7 ガイドラインに基づき、公表情報及び *in silico* 変異原性モデルを用いて評価された 不純物A\*、不純物B\*、不純物C\*、不純物D\* ( )、不純物E\* 及び 不純物F\* ( ) について、Ames 試験が実施され変異原性は陰性と判断された (CTD 4.2.3.7.6-2~6、12)。既知の変異原性発がん物質である 不純物G\* ( ) について、当該物質のリスク評価に基づいた許容摂取量以下で管理される。

\* 新薬承認情報提供時に置き換え

## 5.R 機構における審査の概略

### 5.R.1 消化器への影響について

申請者は、非臨床試験において消化器への影響を示唆する毒性所見が認められていることから (5.2 参照)、ヒトでの本薬の消化器に及ぼす影響について、以下のように説明している。

ラット及びカニクイザルの反復投与毒性試験で便性状の変化又は消化管粘膜過形成が臨床曝露量の等倍又は等倍未満から認められたが、その発現機序は詳細不明である。しかしながら、海外Ⅲ相試験 (302 試験及び 303 試験) 及び国内第Ⅲ相試験 (3001 試験) 等で認められた胃腸障害に関連する有害事象の発現割合は、302 試験及び 303 試験では有害事象及び重篤な有害事象のいずれも対照薬群<sup>27)</sup> と同程度であること、死亡に至った事象はいずれの試験でも認められなかったこと、治験薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象についても転帰はいずれも回復であったこと、3001 試験では治験薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象が認められなかったこと等から、本薬をヒトに投与した際の消化管に対する安全性及び忍容性は許容可能であると考えている。

機構は、本薬の反復投与毒性試験で認められた消化管粘膜に対する毒性所見について、ラット及びカニクイザルに共通し、臨床曝露量の等倍又は臨床曝露量未満で認められ、発現機序が不明であることから、ヒトにおいても潜在的なリスクがあると考え、国内外臨床成績を踏まえると、本薬をヒトに投与した際の消化管に対する安全性及び忍容性は許容可能であるとの申請者の方針は受入れ可能と考える。

### 5.R.2 赤血球系パラメータへの影響について

申請者は、非臨床試験において赤血球系パラメータへの影響を示唆する毒性所見が認められているものの (5.2 参照)、国内外臨床試験では赤血球系パラメータに関連する有害事象はほとんど認められず、副作用は認められていないことから、赤血球系パラメータに対して临床上懸念となる影響を及ぼす可能性は低く、特段の注意喚起は不要と考えるとして説明している。

機構は、本薬の反復投与毒性試験で認められた赤血球系パラメータ低下について、ラット及びカニクイザルに共通し、かつ臨床曝露量近辺で認められていることから、ヒトにおいても潜在的なリスクを有する可能性があるものの、国内外臨床試験ではほとんど事象が認められていないことから、現時点にお

<sup>27)</sup> 302 試験では VGCV 群、303 試験では IAT 群

いて特段の注意喚起は不要であるとの申請者の方針は受入れ可能と考える。

### 5.R.3 がん原性について

申請者は、本薬のマウスを用いたがん原性試験において臨床曝露量の約 4.0 倍で認められた血管腫及び血管肉腫の発現頻度の増加について、以下のように説明している。

血管肉腫の発生に関する非遺伝毒性誘発メカニズムの起点とされる低酸素症の誘発又はマクロファージ活性化等の変化 (Toxicol Sci. 2009;111(1):4-18) は、本薬のマウス 13 週間反復投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-2) 及びがん原性試験 (CTD 4.2.3.4.1-1) において認められず、発生機序は不明であった。また、マウス 13 週間反復投与毒性試験 (剖検時週齢 19~20 週齢) で血管腫及び血管肉腫は認められておらず、マウスがん原性試験で血管腫又は血管肉腫の発生が認められた推定発症週齢 (68~69 週齢) をヒト年齢に換算した場合、少なくとも数十年に相当する投与期間を経て腫瘍が発生したことになる。なお、マウス (2~5%) に比べ、ヒトにおける自然発生性の血管肉腫の発現頻度は極めて低く (0.001%未満)、血管肉腫の発現様式に種差があると報告されている (Toxicol Sci. 2009;111(1):4-18)。

本剤の CMV 感染症に対する臨床使用期間は、2 週間から数カ月程度と想定され、CMV 感染症再発時を含めても総投与期間は最長 1 年程度と想定しており、実臨床において、血管腫及び血管肉腫が発生する可能性がある長期間の投与が行われる可能性は低いと考えている。

以上から、本剤投与による血管腫及び血管肉腫の発生機序は明確でないものの、投与期間及び種差の観点から、ヒトで当該発がんリスクが生じる可能性は低いと考えている。

機構は、以下のように考える。

当該腫瘍の発生時期を考慮すると、本剤の標準的な投与期間において、ヒトで血管腫及び血管肉腫発生が生じる可能性は低いとの申請者の説明は理解できる。しかしながら、非発がん量と臨床曝露量との間に十分な安全域を有しておらず、発生機序に基づくヒトへの外挿性が不明であることから、本薬の非臨床試験における、血管腫及び血管肉腫の発生頻度の上昇について添付文書に記載し、医療現場に情報提供する必要がある。

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

### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

生物薬剤学試験として、食事の影響を検討した試験等が提出された。

本薬の臨床試験では、主に 5 種類の製剤 (カプセル剤及び錠剤 I~IV) が用いられ、国内第 III 相試験 (3001 試験)、海外第 III 相試験 (302 及び 303 試験) 及び食事の影響試験 (TAK-620-1025 試験) で用いられた錠剤 IV が市販予定製剤とされた。各製剤が使用された臨床試験は表 29 のとおりであった。

ヒトの血漿中及び尿中の本薬及び VP44469 濃度は HPLC 法又は LC-MS/MS 法 (定量下限: 本薬及び VP44469 いずれも 5~200 ng/mL)、放射能濃度は加速器質量分析法により測定された。

表 29 本薬の開発において用いられた製剤及び各製剤が使用された臨床試験

剤形	本薬含量	臨床試験
カプセル剤	12.5 mg	第 I 相試験：CMAB1001 試験
	100 mg	第 I 相試験：CMAB1001 試験、CMAB1002 試験、CMAA1003 試験及び CMAA1004 試験
錠剤 I	100 mg	第 I 相試験：1263-100 試験、1263-101 試験、1263-102 試験、1263-103 試験及び 1263-104 試験
錠剤 II	200 mg	第 I 相試験：1263-104 試験、1263-105 試験、1263-107 試験、1263-108 試験及び 1263-110 試験 第 II 相試験：202 試験及び 203 試験
錠剤 III	100 mg	第 I 相試験：1263-108 試験及び 1263-109 試験
錠剤 IV	200 mg	第 I 相試験：SHP620-115 試験、TAK-620-1019 試験、TAK-620-1020 試験及び TAK-620-1025 試験 第 III 相試験：3001 試験、302 試験及び 303 試験

### 6.1.1 食事の影響試験（参考 CTD 5.3.1.1-1：TAK-620-1025 試験<2022 年 5 月～2022 年 7 月>）

外国人健康成人（PK 評価例数：30 例）を対象に、市販予定製剤（錠剤 IV）400 mg を空腹時、低脂肪食<sup>28)</sup>摂取後又は高脂肪食<sup>29)</sup>摂取後に単回経口投与したときの本薬の PK を検討する 6 群 3 期クロスオーバー試験が実施された。その結果、低脂肪食摂取後投与又は高脂肪食摂取後投与の本薬血漿中  $C_{max}$ 、 $AUC_{inf}$  及び  $AUC_{last}$  の最小二乗幾何平均値の空腹時投与に対する比 [90%信頼区間] は、低脂肪食摂取後投与では 0.77 [0.72, 0.82]、0.85 [0.81, 0.88] 及び 0.84 [0.81, 0.88]、高脂肪食摂取後投与では 0.72 [0.67, 0.76]、0.88 [0.84, 0.92] 及び 0.87 [0.84, 0.91] であった。食後の本薬投与時に血漿中本薬曝露量 ( $C_{max}$ 、 $AUC_{inf}$  及び  $AUC_{last}$ ) が低下する傾向が認められたものの、本薬投与における食事との関係性を設定せずに本薬が投与された海外第 III 相試験（303 試験）において、本薬の有効性が認められていること（7.2.1 参照）を踏まえると、食後投与による血漿中本薬曝露量の低下は临床上大きな問題にはならないと考える旨、申請者は説明している。

## 6.2 臨床薬理試験

臨床薬理試験として、健康被験者、CMV 感染症患者並びに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、薬物動態学的相互作用試験、QT/QTc 評価試験、母集団薬物動態解析結果等が提出された。なお、特に記載のない限り、各製剤の投与量は本薬としての投与量を示し、PK パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。

### 6.2.1 健康被験者における検討

#### 6.2.1.1 海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.3-1：TAK-620-1020 試験<2020 年 8 月～2020 年 11 月>、参考 CTD 5.3.3.1-1：CMAB1001 試験<19■■年■月～19■■年■月>）

外国人健康成人男性（PK 評価例数：各 10 例）に本薬 50～1,600 mg を空腹時単回経口投与したとき、又は日本人若しくは外国人の健康成人（PK 評価例数：各 12 例）に本薬 200～800 mg を空腹時単回経口投与したときの本薬及び VP44469 の PK パラメータは表 30 のとおりであった。日本人及び外国人ともに本薬及び VP44469 の  $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  は概ね用量に比例して増加した。本薬 400 mg を単回経口投与したときの外国人<sup>30)</sup>に対する日本人の曝露量 ( $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$ ) の最小二乗幾何平均値の比 [90%信頼区間] は本薬で 1.10 [0.92, 1.33] 及び 1.25 [0.98, 1.60]、VP44469 で 1.01 [0.85, 1.19] 及び 1.06 [0.89, 1.26] であった。

外国人に本薬 200 又は 800 mg を単回経口投与したときの本薬及び VP44469 のタンパク結合率（限外ろ過法）は本薬でいずれも 98.7%、VP44469 で 89.7 及び 92.4%であった。

<sup>28)</sup> 総カロリー400～500 kcal のうち脂質 100～125 kcal を含む食事

<sup>29)</sup> 総カロリー800～1,000 kcal のうち炭水化物 250 kcal、タンパク質 150 kcal 及び脂質 500～600 kcal を含む食事

<sup>30)</sup> 日本人健康成人に対して性別、年齢（±10 歳）及び BMI（±15%）を対応させた外国人健康成人

表 30 単回経口投与時の本薬及び VP44469 の PK パラメータ

被験者 (試験)	用量 (mg)	例数	測定対象	t <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	AUC <sub>inf</sub> (µg·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL/F (L/h)
外国人 (CMAB1001)	50	10	本薬	1.0 [0.5, 1.5]	2.66±0.56	10.8±3.4	3.28±0.61	5.02 (27.9)
			VP44469	1.5 [1.0, 4.0]	0.19±0.04	1.85±0.63	6.31±2.93	—
	100	10	本薬	2.3 [0.5, 5.0]	3.32±1.22	16.3±4.5	3.01±0.46	6.46 (20.7)
			VP44469	3.0 [1.0, 6.0]	0.32±0.08	2.90±0.38	4.96±0.69	—
	200	10	本薬	1.3 [1.0, 4.0]	7.45±2.89	34.2±16.9	3.64±1.09	6.69 (30.4)
			VP44469	2.0 [1.0, 5.0]	0.65±0.23	6.02±1.09	5.23±1.44	—
	400	10	本薬	1.8 [1.0, 3.0]	16.7±5.7	97.8±28.6	3.91±0.78	4.39 (27.2)
			VP44469	3.0 [1.0, 5.0]	1.37±0.48	16.2±5.2	5.95±1.22	—
	800	10	本薬	1.5 [1.0, 4.2]	26.4±6.9	183±69	4.04±1.02	4.84 (31.1)
			VP44469	3.0 [2.0, 5.0]	2.11±0.59	27.5±5.7	6.65±3.38	—
	1600	10	本薬	2.0 [1.0, 3.0]	48.8±7.9	437±163	4.80±1.53	4.12 (35.7)
			VP44469	4.0 [3.0, 12]	3.64±0.57	60.0±13.2	7.18±3.07	—
日本人 (TAK-620-1020)	200	12	本薬	1.0 [0.5, 4.0]	9.46±2.88	46.4±18.8	5.64±1.66	5.00 (38.9)
			VP44469	2.0 [1.0, 5.0]	0.871±0.224	8.33±2.15	6.58±1.73	—
	400	12	本薬	1.3 [0.5, 4.0]	18.0±4.5	102±36	5.48±1.80	4.39 (36.7)
			VP44469	2.0 [1.0, 5.0]	1.43±0.39	16.0±3.5 <sup>a)</sup>	7.34±2.04 <sup>a)</sup>	—
	800	12	本薬	2.5 [1.0, 4.0]	27.5±9.4	212±87	5.65±1.16	4.43 (42.0)
			VP44469	3.0 [1.5, 5.0]	2.65±1.06	30.1±7.0 <sup>b)</sup>	6.88±1.86 <sup>b)</sup>	—
外国人 (TAK-620-1020)	400	12	本薬	1.8 [0.5, 4.0]	16.3±4.2	80.9±22.8	4.81±1.39	5.49 (41.8)
			VP44469	2.0 [1.5, 5.0]	1.41±0.32	15.2±4.0 <sup>a)</sup>	5.98±1.00 <sup>a)</sup>	—

t<sub>max</sub> : 中央値 [範囲]。CL/F : 平均値 (%CV)。— : 未算出。

a) 11 例。b) 8 例。

### 6.2.1.2 マスバランス試験 (参考 CTD 5.3.3.1-2 : 1263-106 試験<20■■年■月~20■■年■月>)

外国人健康成人 (PK 評価例数 : 6 例) に、<sup>14</sup>C 標識体本薬 400 mg を含むクエン酸溶液を経鼻胃管を用いて単回経口投与したときのマスバランスが検討された。

血漿中総放射能の最高濃度は投与 1~3 時間後に認められ、投与 24 時間後までに最高濃度の約 1/30 に低下した。投与 24 時間後までの血漿中には主に本薬及び VP44469 (それぞれ血漿中総放射能の 88% 及び 12%) が検出された。

投与 144 時間後までに、投与放射能の 61.2% が尿中、13.6% が糞中に排泄された。投与 48 時間後までに検出された尿中放射能は投与放射能の 60.4% であり、このうち本薬及び VP44469 がそれぞれ投与放射能の 1.8% 及び 34.0% で検出された。投与 96 時間後までに検出された糞中放射能は投与放射能の 13.1% であり、このうち本薬及び VP44469 がそれぞれ投与放射能の 5.7% 及び 7.2% で検出された。

以上の結果及び *in vitro* 代謝試験結果 (4.3.1 参照) を踏まえ、本薬はヒトにおいて、主に肝臓で代謝されて VP44469 等の代謝物に変換されること及び主に尿中から代謝物として排泄されることが示唆された。

## 6.2.2 患者における検討

### 6.2.2.1 海外第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.2-1 : 202 試験<2012 年 7 月~2014 年 12 月>)

既存の抗 CMV 療法に難治性 (遺伝子型による治療抵抗性の有無は問わない) の CMV 感染症を有する HSCT 又は SOT レシピエント (外国人、12 歳以上、ノンコンパートメント解析による PK 評価例数 : 33 例) を対象に、本薬 400、800 又は 1,200 mg を 1 日 2 回反復経口投与したとき、本薬の PK パラメータは表 31 のとおりであり、本薬の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>last</sub> の増加度合い<sup>31)</sup>は用量比を下回るものであった。

<sup>31)</sup> 1 回用量 400 mg から 1,200 mg への 3 倍の増加に対して、本薬の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>last</sub> は 8 日目で 2.4 倍及び 2.6 倍、28 日目で 2.0 倍及び 2.3 倍の増加が認められた。

表 31 反復経口投与時の本薬の PK パラメータ

用量	例数	測定日 <sup>a)</sup>	t <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (μg/mL)	AUC <sub>last</sub> (μg·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
400 mg BID	12	8 日目	3.0 [0.9, 12]	18.5±7.4	100±50	5.56±3.85 <sup>b)</sup>
	8	28 日目	1.5 [1.0, 3.2]	17.8±8.4	90.9±64.3	4.32±1.25 <sup>c)</sup>
800 mg BID	10	8 日目	1.5 [0, 8.0]	35.1±12.0	179±70	6.08±3.51 <sup>d)</sup>
	10	28 日目	3.0 [1.0, 8.0]	25.0±9.7	139±61	6.34±1.41 <sup>e)</sup>
1200 mg BID	8	8 日目	3.0 [0, 6.0]	45.1±21.2	264±147	7.77±3.59 <sup>e)</sup>
	6	28 日目	3.5 [1.8, 4.1]	35.6±25.8	207±161	5.33±2.55 <sup>e)</sup>

t<sub>max</sub> : 中央値 [範囲]

a) 測定日として 8 日目では前後 1 日間、28 日目では前後 2 日間まで許容された。

検討例数 : b) 6 例。c) 5 例。d) 7 例。e) 3 例。

## 6.2.3 内因性要因の検討

### 6.2.3.1 肝機能障害者対象試験 (参考 CTD 5.3.3.3-3 : 1263-103 試験<20 年 月~20 年 月>)

正常な肝機能を有する外国人成人及び中等度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類クラス B) を有する外国人成人に本薬 200 mg を単回経口投与したとき、本薬及び VP44469 の PK パラメータは表 32 のとおりであった。本薬の血漿中タンパク非結合型分率は、肝機能正常者及び中等度の肝機能障害者でそれぞれ 1.5% 及び 1.3% であった。本薬 (結合型+非結合型) の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>inf</sub> は肝機能正常者よりも中等度の肝機能障害者で高値傾向を示したが、申請者は、本薬 (非結合型) の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>inf</sub> は概ね肝機能正常者と同程度であり、軽度又は中等度の肝機能障害を有する患者に対する本薬の用量調節は不要と考察している。一方で、重度の肝機能障害者 (Child-Pugh 分類 C) を対象とした試験は実施されておらず、本薬が主に肝臓で代謝されると考えられること (4.3.1 及び 6.2.1.2 参照) を踏まえ、申請者は、重度の肝機能障害患者では本薬曝露量が上昇する懸念があることを添付文書で注意喚起すると説明している。

表 32 本薬単回経口投与時の肝機能別本薬及び VP44469 の PK パラメータ

肝機能の分類	例数	測定対象	血漿タンパク結合	C <sub>max</sub> (μg/mL)		AUC <sub>inf</sub> (μg·h/mL)	
				幾何平均値	最小二乗幾何平均値の比 [90%信頼区間] (肝機能障害/肝機能正常)	幾何平均値	最小二乗幾何平均値の比 [90%信頼区間] (肝機能障害/肝機能正常)
正常 <sup>a)</sup>	10	本薬	結合型+非結合型	9.45		62.3	
			非結合型	0.139		0.918	
		VP44469	結合型+非結合型	0.85		9.54	
			非結合型				
中等度	10	本薬	結合型+非結合型	12.7	1.35 [1.09, 1.66]	78.6	1.26 [0.89, 1.79]
			非結合型	0.153	1.10 [0.89, 1.36]	0.946	1.03 [0.73, 1.46]
		VP44469	結合型+非結合型	1.01	1.19 [0.84, 1.69]	12.5	1.31 [1.01, 1.70]

a) 中等度肝機能障害を有する被験者と年齢、体重、性別及び喫煙状況を概ね一致させた肝機能正常被験者。

### 6.2.3.2 腎機能障害者対象試験 (参考 CTD 5.3.3.3-2 : 1263-101 試験<20 年 月~20 年 月>)

腎機能 [CL<sub>cr</sub> (mL/分)] が正常 (80 超)、腎機能障害の程度が軽度 (50 以上 80 以下) 若しくは中等度 (30 以上 50 未満) 又は重度 (30 未満) の外国人成人に、本薬 400 mg を単回経口投与したときの本薬及び VP44469 の PK パラメータは表 33 のとおりであった。本薬の血漿中タンパク非結合型分率は、腎機能別に正常 1.1%、軽度又は中等度 1.2% 及び重度 1.5% であった。

腎機能正常者と軽度~重度腎機能障害者で本薬の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>inf</sub> は概ね同程度であったが、VP44469 の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>inf</sub> は、腎機能正常者よりも軽度~重度腎機能障害者で高値を示した。申請者は、海外第 II 相試験 (202 試験及び 203 試験) において、申請用法・用量 (400 mg 1 日 2 回) の 3 倍の用量である 1,200 mg 1 日 2 回の反復投与で安全性が確認されていることから、腎機能障害者における VP44469 の血漿中曝露量の増加は臨床的大きな問題にはならず、本薬の用量調節は不要であると説明している。

表 33 本薬単回経口投与時の腎機能別本薬及び VP44469 の PK パラメータ

腎機能障害の程度	例数	測定対象	血漿タンパク結合	C <sub>max</sub> (µg/mL)		AUC <sub>inf</sub> (µg·h/mL)	
				幾何平均値	最小二乗幾何平均値の比 [90%信頼区間] (腎機能障害/腎機能正常)	幾何平均値	最小二乗幾何平均値の比 [90%信頼区間] (腎機能障害/腎機能正常)
正常 <sup>a)</sup>	12	本薬	結合型+非結合型	21.9		128	
			非結合型	0.236		1.45	
		VP44469	結合型+非結合型	1.75		21.8	
軽度又は中等度	10	本薬	結合型+非結合型	21.0	0.959 [0.767, 1.20]	138	1.08 [0.81, 1.46]
			非結合型	0.246	1.04 [0.764, 1.43]	1.62	1.11 [0.817, 1.51]
		VP44469	結合型+非結合型	2.38	1.37 [1.09, 1.71]	41.0	1.88 [1.51, 2.35]
			結合型+非結合型	20.3	0.930 [0.732, 1.18]	123	0.961 [0.701, 1.32]
重度	8	本薬	結合型+非結合型	20.3	0.930 [0.732, 1.18]	123	0.961 [0.701, 1.32]
			非結合型	0.289	1.23 [0.888, 1.69]	1.74	1.20 [0.872, 1.64]
		VP44469	結合型+非結合型	2.37	1.36 [1.07, 1.72]	45.4	2.08 [1.65, 2.64]

a) 腎機能障害者と年齢、体重及び性別を概ね一致させた腎機能正常者。

#### 6.2.4 薬物動態学的相互作用の検討<sup>32)</sup>

本薬と併用薬との薬物動態学的相互作用が検討され、結果は表 34 及び表 35 のとおりであった。

表 34 本薬の PK パラメータに対する併用薬の影響

本薬の用法・用量 (全て経口投与)	併用薬 <sup>a)</sup>	併用薬の用法・用量 (全て経口投与)	例数 (併用時/非併用時)	測定対象	最小二乗幾何平均値の比 [90%信頼区間] (併用時/非併用時)		
					C <sub>max</sub>	AUC <sub>inf</sub>	C <sub>trough</sub>
400 mg 単回	ケトコナゾール	400 mg 単回	19/19	本薬	1.10 [1.01, 1.19]	1.53 [1.44, 1.63]	—
				VP44469	0.598 [0.546, 0.656]	1.15 [1.08, 1.23]	—
1 日目及び 2 日目 400 mg BID 3 日目 400 mg QD	リファンピシン	600 mg QD 反復	14/14	本薬	0.612 [0.523, 0.717]	0.398 [0.361, 0.440] <sup>b)</sup>	0.183 [0.135, 0.247]
				VP44469	1.41 [1.31, 1.52]	1.00 [0.964, 1.05] <sup>b)</sup>	0.612 [0.535, 0.700]
100 mg 単回	水酸化アルミニウム及び水酸化マグネシウム	各 800 mg 単回	15/15	本薬	0.837 [0.747, 0.939]	0.891 [0.828, 0.958]	—
				VP44469	0.866 [0.755, 0.967]	1.03 [0.900, 1.18]	—

— : 未算出

a) ケトコナゾール : CYP3A4/P-gp 阻害剤、リファンピシン : CYP3A4 誘導剤、水酸化アルミニウム及び水酸化マグネシウム : 制酸剤。

b) AUC<sub>lasto</sub>

<sup>32)</sup> 参考 CTD 5.3.1.1-3 : 1263-109 試験<20 年 月~20 年 月>、参考 CTD 5.3.3.4-1 : 1263-100 試験<20 年 月~20 年 月>、参考 CTD 5.3.3.4-2 : 1263-102 試験<20 年 月~20 年 月>、参考 CTD 5.3.3.4-3 : 1263-105 試験<20 年 月~20 年 月>、参考 CTD 5.3.3.4-4 : 1263-107 試験<20 年 月~20 年 月>、参考 CTD 5.3.3.4-5 : 1263-110 試験<20 年 月~20 年 月>、参考 CTD 5.3.3.4-6 : SHP620-115 試験<2016 年 7 月~2016 年 9 月>

なお、1263-105 試験は腎移植後に腎移植片の機能が安定シタクロリムスの BID 投与が維持されている患者、それ以外の臨床試験は健康成人を対象に実施された。

表 35 併用薬の PK パラメータに対する本薬の影響

本薬の用法・用量 (全て経口投与)	併用薬 <sup>a)</sup>	併用薬の用法・用量 (全て経口投与)	例数 (併用時/ 非併用時)	測定対象	最小二乗幾何平均値の比 [90%信頼区間] (併用時/非併用時)	
					C <sub>max</sub>	AUC <sub>inf</sub>
400 mg BID	ジゴキシシン	0.5 mg 単回	18/18	ジゴキシシン	1.25 [1.13, 1.38]	1.21 [1.10, 1.32]
400 mg BID	デキストロメト トルファン	30 mg 単回	18/18	デキストロメトトルファン	0.944 [0.778, 1.14]	0.882 [0.696, 1.12] <sup>b)</sup>
				デキストロトルファン	0.943 [0.883, 1.01]	0.973 [0.949, 0.998] <sup>b)</sup>
1 日目～6 日目 400 mg BID 7 日目 400 mg QD	タクロリムス	維持用量を BID	20/20	タクロリムス	1.38 [1.20, 1.57]	1.51 [1.39, 1.65] <sup>c)</sup>
	ポリコナゾール	200 mg BID <sup>d)</sup>	19/19	ポリコナゾール	0.996 [0.865, 1.15]	0.933 [0.830, 1.05] <sup>b)</sup>
ポリコナゾール-N-オキシド				1.01 [0.932, 1.08]	1.04 [0.992, 1.10] <sup>b)</sup>	
400 mg BID	ワルファリン	10 mg 単回 (ビタミン K 10 mg と併用)	16/16	S-ワルファリン	1.04 [0.959, 1.12]	1.01 [0.953, 1.07]
400 mg BID	ミダゾラム	0.075 mg/kg 単 回	16/16	ミダゾラム	0.820 [0.699, 0.961]	0.891 [0.794, 0.998]
			16/16	1-ヒドロキシミダゾラム	0.984 [0.712, 1.26]	1.06 [0.912, 1.21]
400 mg BID	カフェイン	2 mg/kg 単回	15/15	尿中カフェイン代謝物 <sup>e)</sup>	投与 12 時間後までの尿中濃度の比 0.862 [0.803, 0.920]	

a) ジゴキシシン：P-gp の基質、デキストロメトトルファン：CYP2D6 の基質、タクロリムス：CYP3A4 及び P-gp の基質、ポリコナゾール：CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4 の基質、カフェイン：CYP1A2 の基質、ワルファリン：CYP2C9 の基質、ミダゾラム：CYP3A4 の基質。なお、臨床薬物相互作用試験 (SHP620-115 試験) において、ジゴキシシン及びデキストロメトトルファンは同時投与された。また、臨床薬物相互作用試験 (1263-100 試験) において、ミダゾラムは本薬投与 1 時間後までに投与された。カフェイン及びワルファリンはオメプラゾール 40 mg 及びデキストロメトトルファン 30 mg とともにミダゾラム投与 3 時間後までに同時投与された。

b) AUC<sub>last</sub>。c) AUC<sub>t</sub>。d) 投与 1 日目は 400 mg BID、投与最終日は 200 mg QD。e) 次の式で示すパラメータを用いてカフェイン代謝物の尿中濃度比を算出した。算出式：(1-メチルキサンチン+1-メチル尿酸+5-アセチルアミノ-6-ホルミルアミノ-3-メチルウラシル) / 1,7-ジメチル尿酸。なお、当該代謝物の尿中濃度比はカフェインの全身クリアランスと正の相関関係 (相関係数：0.77) にあり、CYP1A2 活性の評価指標のひとつとされている (Pharmacogenetics 1994; 4: 117-24, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1992; 8: 159-166)。

### 6.2.5 QT/QTc 評価試験 (参考 CTD 5.3.4.1-1 : 1263-108 試験<20 年 月～20 年 月>)

外国人健康成人 (QT/QTc 評価例数 52 例) 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、本薬 100 mg 又は 1,200 mg を単回経口投与したときの QT/QTc 間隔に及ぼす影響が検討された (4 群 4 期クロスオーバー試験、投与期間の休薬期間は 4 日間以上 14 日間以下)。本薬 100 mg 又は 1,200 mg 投与時の QTcIb 間隔のベースラインからの変化量のプラセボ投与時との差 ( $\Delta\Delta\text{QTcIb}$ ) [90%信頼区間] の最大値は、3.63 [0.98, 6.27] (本薬 100 mg、投与 22 時間後) 及び 2.57 [-0.07, 5.21] (本薬 1,200 mg、投与 3 時間後) であり、90%信頼区間の上限は 10 ms を下回った。なお、陽性対照の  $\Delta\Delta\text{QTcIb}$  [90%信頼区間] の最大値は 9.16 [6.53, 11.79] (投与 3 時間後) であった。

### 6.2.6 PPK 解析 (参考 CTD 5.3.3.5-2、5.3.3.5-5)

健康成人、肝機能障害者、腎機能障害者、腎移植後の患者及び CMV 感染症を有する HSCT 又は SOT レシピエントを対象とした臨床試験 14 試験<sup>33)</sup>から得られた血漿中本薬濃度のデータ [930 例 (7,431 測定点)] を用いて PPK 解析 (NONMEM version 7.5.1) が実施され、その後、新たに得られた国内第Ⅲ相試験 (3001 試験) の血漿中本薬濃度データ [41 例 (176 測定点)] を加えて、PPK モデルの更新が行われた。本薬の薬物動態はラグタイムを伴う 1 次吸収過程を有する 2 コンパートメントモデルにより記述

<sup>33)</sup> 健康成人を対象とした第Ⅰ相試験 (1263-100 試験、1263-102 試験、1263-104 試験、1263-109 試験、1263-110 試験、SHP620-115 試験及び TAK-620-1020 試験)、腎移植後安定期の患者を対象とした第Ⅰ相試験 (1263-105 試験)、肝機能障害を有する被験者を対象とした第Ⅰ相試験 (1263-103 試験)、腎機能障害を有する被験者を対象とした第Ⅰ相試験 (1263-101 試験)、CMV 感染症を有する HSCT 又は SOT レシピエントを対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験 (202 試験、203 試験、302 試験及び 303 試験)

され、各 PK 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<sup>34)</sup>。

- 相対的 BA (F) に対し、プロトンポンプ阻害薬の併用の有無
- 吸収速度定数 ( $K_a$ ) に対し、本薬の投与量及びプロトンポンプ阻害薬の併用の有無
- 見かけの全身クリアランス (CL/F) に対し、体重、CMV カテゴリー、強い CYP3A4 阻害剤の併用の有無、強い CYP3A4 誘導剤の併用の有無、日本人 (日本人/非日本人)
- 中心コンパートメントの見かけの分布容積 ( $V_d/F$ )、末梢コンパートメントの見かけの分布容積 ( $V_p/F$ ) 及び見かけのコンパートメント間クリアランス (Q/F) に対し、体重

構築した PPK モデルを用いて、CMV 感染症を有する HSCT 又は SOT レシピエントにおける本薬の PK パラメータ (定常状態) を推定したところ、結果は表 36 のとおりであり、外国人と比較して、日本人で本薬の血漿中曝露量 ( $C_{max}$ 、 $AUC_t$  等) は高値であった。申請者は、日本人の体重が外国人より低かったこと及び日本人では肝機能障害者が多かったことが要因<sup>35)</sup>とは考えているものの、202 試験及び 203 試験における本薬 1,200 mg BID 投与時の曝露量の範囲内であり、当該曝露域での安全性が確認されていることを踏まえると、臨床的に重大な影響を及ぼさないと説明している。

表 36 PPK モデルにより推定した CMV 感染症を有する HSCT 又は SOT レシピエントにおける本薬の PK パラメータ (定常状態)

試験	投与量 (mg)	評価例数	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	$C_{trough}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	$AUC_t$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ )	$t_{1/2}$ (h)
202 試験、203 試験、302 試験、303 試験 (外国人)	400 mg BID	724	20.2 (35.5)	5.52 (86.6)	143 (48.6)	6.81 (41.2)
3001 試験 (日本人)	400 mg BID	41	29.1 (40.6)	9.89 (97.8)	221 (57.1)	8.72 (55.4)
202 試験、203 試験 (外国人)	1,200 mg BID	232	58.8 (35.4)	15.5 (84.3)	408 (48.2)	6.83 (47.3)

幾何平均値 (CV%)

## 6.R 機構における審査の概略

### 6.R.1 薬物相互作用

#### 6.R.1.1 併用薬が本薬の PK に与える影響について

機構は、本薬が主に CYP3A4 により代謝されるとともに、P-gp を介した輸送を受けることを踏まえ、本薬と CYP3A4 阻害薬、CYP3A4 誘導薬又は P-gp 阻害薬との併用時における本薬の PK に及ぼす影響及びそれらの薬剤との併用する場合の注意喚起の必要性について、以下のように考える。

<CYP3A4 阻害薬及び P-gp 阻害薬との併用>

本薬と CYP3A4 及び P-gp の阻害薬であるケトコナゾール経口剤との併用に係る臨床薬物相互作用試験の結果、本薬の  $AUC_{inf}$  は、非併用時と比較して 1.53 倍上昇することが確認されている (6.2.4 参照)。しかしながら、202 試験及び 203 試験では、申請用法・用量 (本薬 400 mg BID) の 3 倍量 (本薬 1,200 mg BID) までの安全性が確認されており、安全性プロファイルは許容可能であったこと (7.R.3) を踏まえると、本薬と CYP3A4 阻害薬及び P-gp 阻害薬との併用について、注意喚起を設定する必要性は低い

<sup>34)</sup> 体重、身長、BMI、年齢、性別、人種又は民族 (アジア人/黒人/白人/その他)、日本人 (日本人/非日本人)、中国人 (中国人/非中国人)、肝機能 (慢性肝疾患及び肝機能障害なし/Child Pugh 分類 A/Child Pugh 分類 B)、健康状態 (健康/CMV 患者/肝機能障害/軽度又は中等度腎機能障害/重度腎機能障害/腎移植後安定期)、移植の種類 (移植なし/HSCT/SOT)、ベースラインの血漿中 CMV DNA 量、CMV 変異の有無、CMV カテゴリー (感染なし/無症候性の CMV 血症/症候性 CMV 感染症/CMV 臓器疾患又は CMV 組織侵襲性疾患)、CMV 感染症治療に対する位置付け (既存治療に難治性/未治療)、ベースラインの抗リンパ球抗体の使用、CMV 治療薬の使用歴、消化管 GVHD (なし/軽度/中等度/重度)、下痢、嘔吐、CYP3A4 誘導剤の併用、プロトンポンプ阻害薬の併用、 $H_2$  受容体阻害薬の併用、制酸剤の併用、本薬の投与量、食事 (絶食/非絶食)、製剤のロット、及び錠剤の粉碎の影響がそれぞれ共変量候補として評価された。

<sup>35)</sup> 体重 (平均値  $\pm$  標準偏差) は日本人で  $57.5 \pm 10.7$  kg、外国人で  $73.1 \pm 17.8$  kg。肝機能障害を有する被験者の割合は、日本人で 9/41 例 (22.0%)、外国人で 36/724 例 (5.0%)。

と判断した。

#### <CYP3A4 誘導薬との併用について>

本薬と強い CYP3A4 誘導薬であるリファンピシンの併用に係る臨床薬物相互作用試験の結果、本薬の AUC<sub>last</sub> 及び C<sub>trough</sub> は、非併用時と比較して、リファンピシン併用によりそれぞれ 0.398 倍及び 0.183 倍に低下することが認められている (6.2.4 参照)。臨床試験では本薬を申請用法・用量 (400 mg BID) より低用量で投与したときの有効性は検討されておらず、本薬と CYP3A4 誘導剤との併用により本薬の有効性が得られない可能性があるため、本薬と CYP3A4 誘導剤との併用は、以下のとおり、添付文書上で注意喚起する必要があると判断した。

- 202 試験及び 203 試験で投与実績のある本薬 1,200 mg BID (申請用法・用量の 3 倍量) をリファンピシン併用下で投与した場合であっても、リファンピシン非併用下で申請用法・用量 (400 mg BID) 投与時の血漿中本薬 C<sub>trough</sub> と比較して低値となることが予測され、リファンピシン併用時の本薬の適切な用量を設定できないことから、本薬とリファンピシンの併用は禁忌が適当と判断した。また、強い CYP3A4 誘導剤であるセイヨウオトギリソウ含有食品についても、同様に併用禁忌に設定することが適切と判断した。
- その他の中程度～強い CYP3A4 誘導剤 (フェニトイン、フェノバルビタール、カルバマゼピン、エファビレンツ及びリファブチン等) との併用についても、本薬の血漿中曝露量の低下が予測され、本薬の有効性が減弱するおそれがあるため、本薬との併用は推奨されず、代替薬への変更を考慮する必要があると考える。ただし、当該 CYP3A4 誘導剤と併用が避けられない場合は、以下の点等を踏まえ、本薬 1,200 mg BID までの増量を考慮することは可能と判断した。
  - ▶ 他の中程度～強い CYP3A4 誘導剤 (フェニトイン、フェノバルビタール、カルバマゼピン、エファビレンツ、リファブチン等) の CYP3A4 誘導能は、リファンピシンほど強くはないことから<sup>36)</sup>、当該 CYP3A4 誘導剤併用下で本薬 1,200 mg BID まで増量した場合には、非併用下で申請用法・用量 (本薬 400 mg BID) 投与時の血漿中本薬 C<sub>trough</sub> と概ね同程度以上の曝露量が得られる可能性がある。
  - ▶ 202 試験及び 203 試験では、申請用法・用量 (本薬 400 mg BID) の 3 倍量 (本薬 1200 mg BID) までの安全性が確認されており、安全性プロファイルは許容可能であった (7.R.3)。

なお、本薬と CYP3A4 誘導薬との併用に関する情報は限られていることから、製造販売後も引き続き情報収集し、新たな知見が得られた場合には速やかに臨床現場に情報提供を行う必要があると判断した。

#### 6.R.1.2 本薬が併用薬の PK に与える影響について

申請者は、本薬が併用薬の PK に与える影響について以下のように説明している。

本薬を申請用法・用量 (400 mg BID) で投与したとき、ジゴキシン (P-gp 基質) 及びタクロリムス (CYP3A4 及び P-gp 基質) の血漿中 AUC をそれぞれ 1.21 倍及び 1.51 倍に増加させたことから (6.2.4 参照)、これらの治療域の狭い P-gp 基質薬 (ジゴキシン) 又は CYP3A4 及び P-gp 基質薬 (タクロリムス等) との併用について添付文書上で注意喚起を行うこととする。

また、*in vitro* 試験で本薬が阻害作用を示した BCRP に関して (4.5.4 参照)、BCRP 基質と本薬との併

<sup>36)</sup> Drug Metab Pharmacokinet 2021; 41: 100414、Clin Pharmacokinet 2008; 10: 669-80

用に係る臨床薬物相互作用試験は実施していないが、PBPK モデル<sup>37)</sup>を用いて、本薬申請用法・用量 (400 mg BID) 投与時における BCRP 基質薬 (ロスバスタチン、サラゾスルファピリジン) の PK に及ぼす影響が検討された。その結果、本薬併用時の血漿中 AUC の幾何平均比は、本薬非併用時と比較して、ロスバスタチンで 2.15~2.94 倍、サラゾスルファピリジンで 3.15~3.60 倍と推定されたことから、これらの BCRP 基質薬との併用についても添付文書上で注意喚起を行うこととする。

機構は、以下のように考える。

治療域の狭い P-gp 基質薬 (ジゴキシン) 又は CYP3A4 及び P-gp 基質薬 (タクロリムス等) との併用について、添付文書上で注意喚起を設定する方針は受入れ可能である。また、本薬と BCRP 基質薬との併用については、BCRP 基質薬 (ロスバスタチン、サラゾスルファピリジン) の曝露量の上昇が予測されたことから、本薬と当該 BCRP 基質薬との併用について添付文書上で注意喚起するという申請者の方針は理解可能である。ただし、予測に用いた PBPK モデルは、本薬と BCRP 基質との薬物相互作用を適切に予測可能なモデルであることを確認するための Model Validation (本薬と BCRP 基質薬との臨床薬物相互作用試験の実測データを用いた Validation 等) が実施されていないことから、本薬と BCRP 基質薬との併用時に関する情報については、公表文献等も含め引き続き情報収集し、新たな知見が得られた場合には速やかに医療現場に情報提供する必要がある。

また、*in vitro* 試験で本薬が阻害作用を示した MATE1 及び UGT1A1 に関して (4.5.1 及び 4.5.4 参照)、現時点で本薬と MATE1 基質薬又は UGT1A1 基質薬との併用に係る注意喚起が必要となる明確な情報は得られていないものの、MATE1 基質薬又は UGT1A1 基質薬と本薬との併用に係る臨床薬物相互作用試験は実施されていないことを踏まえ、製造販売後も引き続き情報収集し、新たな知見が得られた場合には、速やかに臨床現場へ情報提供を行う必要がある。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請に際し、主な有効性及び安全性に関する資料として、表 37 に示す臨床試験成績が提出された。

<sup>37)</sup> PBPK モデルを用いた解析には、Simcyp Version 19 release 1 が使用された。本薬の吸収モデルには Advanced Dissolution, Absorption and Metabolism モデル、分布モデルには Full PBPK モデルが選択された。吸収率 (fa) は本薬のマスバランス試験 (6.2.1.2 参照) から 0.9 と設定された。消化管上皮細胞における非結合型分率 ( $f_{u, gut}$ ) は 1 (デフォルト値) と設定された。消失全体に対する寄与率 (fm) は、*in vitro* 代謝試験 (4.3.1 参照) 及びマスバランス試験の結果から、CYP3A4 で 0.35、CYP1A2 で 0.04 と設定された。本薬の腎クリアランス ( $CL_r$ ) は海外第 I 相試験 (CAMB1001 試験、6.2.1.1 参照) から 0.051 L/h と設定された。トランスポーターの阻害定数  $K_i$  ( $\mu\text{mol/L}$ ) は *in vitro* 阻害試験 (4.5.4 参照) からの推定又は Simcyp In Vitro Analysis ツールキットを用いた推定により、P-gp では 33.8 又は 1.2、BCRP では 0.23 又は 0.062、OATP1B1 では 3.03、OATP1B3 では 3.29 を用いた。

モデルの構築には、海外第 I 相試験 (CAMB1001 試験) 及びリファンピシンの薬物相互作用試験 (1263-110 試験、6.2.4 参照) における本薬単独投与時の成績が用いられた。モデルの検証は、本薬と P-gp 基質併用時について、ジゴキシンとの薬物相互作用試験 (SHP620-115 試験、6.2.4 参照) の成績に基づき行われた。

表 37 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	202	II	既存の抗 CMV 療法に難治性(遺伝子型による抵抗性の有無を問わない)の CMV 感染症を有する HSCT 又は SOT レシピエント	120	本剤 400、800 又は 1,200 mg BID を最長 24 週間経口投与。	安全性 有効性 薬物動態
評価	海外	303	III	既存の抗 CMV 療法に難治性(遺伝子型による抵抗性の有無を問わない)の CMV 感染症を有する HSCT 又は SOT レシピエント	①235 ②117	①本剤群： 本剤 400 mg BID を 8 週間経口投与。 ②治験担当医師が選択する他の抗 CMV 薬 (IAT) 群： 静注 GCV、経口 VGCV、静注 FOS 又は静注 cidofovir のうち 1 又は 2 剤を 8 週間投与。IAT 群に割り付けられた被験者の一部は、レスキュー療法として本剤 400 mg BID を 8 週間経口投与。	有効性 【試験開始 8 週終了時の CMV 血症消失の割合】 安全性 薬物動態
評価	国内	3001	III	既存の抗 CMV 療法に難治性(遺伝子型による抵抗性の有無を問わない)の CMV 感染症又は無症候性の CMV 血症を有する HSCT 又は SOT レシピエント	41	本剤 400mg BID を 8 週間経口投与。	有効性 【試験開始 8 週終了時の CMV 血症消失の割合】 安全性 薬物動態

## 7.1 第 II 相試験

### 7.1.1 海外第 II 相試験 (CTD 5.3.5.2-1: 202 試験<2012 年 7 月~2014 年 12 月>)

既存の抗 CMV 療法に難治性 (遺伝子型による抵抗性の有無を問わない) の CMV 感染症 [目標例数 120 例 (各群 40 例)] を有する HSCT 又は SOT レシピエントを対象に、本剤の安全性、有効性及び薬物動態の検討を目的とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が米国で実施された。本試験における主な選択・除外基準は表 38 のとおりであった。

表 38 主な選択・除外基準

選択基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>12 歳以上の者。</li> <li>HSCT 又は SOT レシピエント。</li> <li>血液又は血漿中に CMV 感染が認められており、中央検査機関又は治験実施医療機関での qPCR 又は同等の定量的 CMV 測定法によるスクリーニング値が 1,000 copies/mL 以上の者。</li> <li>GCV、VGCV 又は FOS に難治性<sup>a)</sup> 又は抵抗性<sup>b)</sup> の CMV 感染症が現在ある者。</li> </ol>
除外基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>治験薬の投与開始時に、GCV、VGCV、FOS、cidofovir、CMV 免疫グロブリン、レフルノミド、artesunate 又は抗 CMV 活性を有する治験薬 (未承認薬) を投与中の者。</li> <li>過去の CMV 治療への不十分なアドヒアランスにより難治性又は抵抗性の CMV 感染を有すると治験担当医師が把握している者。</li> <li>スクリーニング時に Child-Pugh 分類 C の重度の肝機能障害を有する者。</li> <li>登録時に血行動態補助のため人工呼吸又は昇圧剤が必要な者。</li> </ol>

a) 静注 GCV、経口 VGCV 又は静注 FOS (又はこれらの併用) による 2 週間以上の治療後に、血液又は血漿中 CMV DNA 量の  $1 \log_{10}$  を超える減少が未達成と確認された状態と定義された。

b) 静注 GCV、経口 VGCV 又は静注 FOS (又はこれらの併用) による 2 週間以上の治療後に、血液又は血漿中 CMV DNA 量の  $1 \log_{10}$  を超える減少が未達成と確認され、かつ GCV、VGCV 又は FOS に対する耐性に関連する CMV 遺伝子変異が 1 つ以上確認された状態と定義された。

用法・用量は、本剤 (400 mg、800 mg 又は 1,200 mg) を 1 日 2 回経口投与することと設定された。治験開始後 3 週及び 6 週の来院時にウイルス学的効果<sup>38)</sup> が得られている被験者のみ、治験担当医師の判断によりそれぞれ 3 週及び 6 週以降の治験薬投与を継続することとされ、最長 24 週間まで継続投与可能

<sup>38)</sup> ウイルス学的効果の評価はそれぞれ、以下のとおり。

week 3 来院時: week 2 の CMV DNA 量がベースラインと比較して減少した被験者。

week 6 来院時: week 5 の CMV DNA 量がベースラインと比較して  $2 \log_{10}$  以上減少した被験者、又は CMV DNA 量が定量下限未満であった被験者。

とされた。

無作為化された 120 例（本剤 400 mg 群：40 例、本剤 800 mg 群：40 例及び本剤 1,200 mg 群：40 例）の全例が治験薬投与を 1 回以上受け、ITT-S 解析対象集団及び安全性解析対象集団とされ、ITT-S 解析対象集団が有効性解析対象集団とされた。

治験中止例は、本剤 400 mg BID 群 37.5%（15/40 例）、本剤 800 mg BID 群 37.5%（15/40 例）及び本剤 1,200 mg BID 群 40.0%（16/40 例）に認められ、中止理由は死亡（本剤 400 mg BID 群 10 例、本剤 800 mg BID 群 12 例及び本剤 1,200 mg BID 群 10 例）、治験責任医師の判断（本剤 400 mg BID 群 5 例、本剤 800 mg BID 群 1 例及び本剤 1,200 mg BID 群 2 例）、被験者からの申し出（本剤 800 mg BID 群 1 例及び本剤 1,200 mg BID 群 4 例）及び追跡不能（本剤 800 mg BID 群 1 例）であった。

安全性について、治験薬の最終投与後 7 日までに認められた有害事象及び副作用の割合は、本剤 400 mg BID 群で 100%（40/40 例）及び 77.5%（31/40 例）、本剤 800 mg BID 群で 100%（40/40 例）及び 80.0%（32/40 例）、本剤 1,200 mg BID 群で 100%（40/40 例）及び 75.0%（30/40 例）であり、本剤群全体で 7.5%以上に認められた有害事象及び副作用は表 39 のとおりであった。

表 39 本剤群全体で発現割合が 7.5%以上の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		
	本剤 400 mg BID 群 (40 例)	本剤 800 mg BID 群 (40 例)	本剤 1,200 mg BID 群 (40 例)	本剤 400 mg BID 群 (40 例)	本剤 800 mg BID 群 (40 例)	本剤 1,200 mg BID 群 (40 例)
全体	40 (100)	40 (100)	40 (100)	31 (77.5)	32 (80.0)	30 (75.0)
味覚異常	24 (60.0)	25 (62.5)	29 (72.5)	24 (60.0)	25 (62.5)	29 (72.5)
悪心	15 (37.5)	12 (30.0)	14 (35.0)	7 (17.5)	8 (20.0)	10 (25.0)
嘔吐	11 (27.5)	13 (32.5)	11 (27.5)	1 (2.5)	2 (5.0)	5 (12.5)
末梢性浮腫	11 (27.5)	6 (15.0)	6 (15.0)	0	0	0
頭痛	9 (22.5)	4 (10.0)	6 (15.0)	0	1 (2.5)	3 (7.5)
疲労	8 (20.0)	10 (25.0)	7 (17.5)	1 (2.5)	1 (2.5)	2 (5.0)
貧血	7 (17.5)	7 (17.5)	10 (25.0)	3 (7.5)	2 (5.0)	2 (5.0)
発疹	7 (17.5)	6 (15.0)	3 (7.5)	3 (7.5)	2 (5.0)	3 (7.5)
サイトメガロウイルス 感染	6 (15.0)	12 (30.0)	10 (25.0)	2 (5.0)	7 (17.5)	2 (5.0)
肺炎	6 (15.0)	4 (10.0)	5 (12.5)	0	0	0
尿路感染	6 (15.0)	3 (7.5)	3 (7.5)	0	0	0
発熱	6 (15.0)	6 (15.0)	3 (7.5)	0	0	0
下痢	5 (12.5)	13 (32.5)	10 (25.0)	0	3 (7.5)	6 (15.0)
咳嗽	5 (12.5)	6 (15.0)	2 (5.0)	0	0	0
便秘	5 (12.5)	5 (12.5)	5 (12.5)	1 (2.5)	0	0
低血圧	5 (12.5)	5 (12.5)	1 (2.5)	0	0	0
脱水	5 (12.5)	4 (10.0)	3 (7.5)	0	0	0
そう痒症	5 (12.5)	1 (2.5)	5 (12.5)	3 (7.5)	0	3 (7.5)
免疫抑制剤濃度増加	4 (10.0)	2 (5.0)	6 (15.0)	3 (7.5)	2 (5.0)	6 (15.0)
呼吸困難	4 (10.0)	2 (5.0)	5 (12.5)	0	1 (2.5)	0
クロストリジウム・デ ィフィシレ感染	4 (10.0)	2 (5.0)	4 (10.0)	0	0	0
背部痛	4 (10.0)	1 (2.5)	4 (10.0)	0	0	0
腎機能障害	3 (7.5)	7 (17.5)	9 (22.5)	1 (2.5)	0	2 (5.0)
食欲減退	3 (7.5)	5 (12.5)	4 (10.0)	1 (2.5)	2 (5.0)	2 (5.0)
腹痛	3 (7.5)	4 (10.0)	3 (7.5)	0	0	0
うつ病	2 (5.0)	8 (20.0)	1 (2.5)	0	0	0
低カリウム血症	2 (5.0)	4 (10.0)	6 (15.0)	0	1 (2.5)	0
急性移植片対宿主病	2 (5.0)	4 (10.0)	3 (7.5)	0	0	0
高カリウム血症	2 (5.0)	3 (7.5)	5 (12.5)	0	0	0
体重減少	2 (5.0)	3 (7.5)	4 (10.0)	0	0	2 (5.0)
浮動性めまい	1 (2.5)	5 (12.5)	3 (7.5)	0	2 (5.0)	0

例数 (%)。MedDRA version 17.0。

死亡に至った有害事象は、本剤 400 mg BID 群 25.0% (10/40 例)、本剤 800 mg BID 群 30.0% (12/40 例) 及び本剤 1,200 mg BID 群 25.0% (10/40 例) に認められ、その内訳は表 40 のとおりであった。本剤 800 mg BID 群の 1 例 (多臓器不全) については治験薬との因果関係が否定されなかった。

表 40 死亡に至った有害事象の内訳 (安全性解析対象集団)

本剤 400 mg 群	敗血症 2 例、心肺停止、多臓器不全、サイトメガロウイルス感染、白血病再発、食道癌、中枢神経系出血、脳症、腎機能障害及び急性呼吸窮迫症候群各 1 例 (重複含む)
本剤 800 mg 群	肺炎 2 例、多臓器不全、急性移植片対宿主病、菌血症、サイトメガロウイルス性脳炎、単純ヘルペス性髄膜脳炎、敗血症、骨髄異形成症候群、移植後リンパ増殖性障害、脳出血及び腎機能障害各 1 例
本剤 1,200 mg 群	多臓器不全、敗血症、サイトメガロウイルス性肺炎及び腎機能障害各 2 例、急性移植片対宿主病、ノカルジア症、白血病再発、急性呼吸窮迫症候群及び呼吸不全各 1 例 (重複含む)

重篤な有害事象は、本剤 400 mg BID 群 70.0% (28/40 例)、本剤 800 mg BID 群 67.5% (27/40 例) 及び本剤 1,200 mg BID 群 65.0% (26/40 例) に認められ、その内訳は表 41 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、本剤 400 mg BID 群 8 例 [ (サイトメガロウイルス感染及び貧血各 2 例、悪心、急性腎前性腎不全、血液幹細胞移植不全、疲労、サイトメガロウイルス性肺炎、腎機能障害及び霧視各 1 例 (重複含む) ) ]、本剤 800 mg BID 群 7 例 [ (サイトメガロウイルス感染 3 例、悪心 2 例、下痢、労作性呼吸困難、脳症、多臓器不全及び嘔吐各 1 例 (重複含む) ) ] 及び本剤 1,200 mg BID 群 5 例 (悪心 2 例、成長障害、免疫抑制剤濃度増加及び起立性低血圧各 1 例) に認められ、転帰は本剤 400 mg BID 群 2 例 (血液幹細胞移植不全及び霧視各 1 例)、800 mg BID 群 2 例 (脳症及びサイトメガロウイルス感染各 1 例) が未回復であり、その他はいずれも軽快又は回復であった。

表 41 重篤な有害事象の内訳 (安全性解析対象集団)

本剤 400 mg 群	貧血 4 例、サイトメガロウイルス感染 3 例、腎機能障害、敗血症、肺移植拒絶反応、クロストリジウム・ディフィシル感染、白血病再発、発熱及びサイトメガロウイルス性胃腸炎各 2 例、悪心、脱水、多臓器不全、肺炎、菌血症、成長障害、サイトメガロウイルス性肺炎、急性移植片対宿主病、脳症、大腸菌性菌血症、腹痛、急性腎前性腎不全、アデノウイルス感染、虫垂炎、腹水、細菌性敗血症、胆管狭窄、血液幹細胞移植不全、細気管支炎、心タンポナーデ、中枢神経系出血、慢性閉塞性肺疾患、ウイルス性脳炎、疲労、巣状分節性糸球体硬化症、痛風、吐血、溶血、低ナトリウム血症、低血圧、頸静脈血栓症、精神状態変化、心嚢液貯留、小腸閉塞、霧視及び食道癌各 1 例 (重複含む)
本剤 800 mg 群	サイトメガロウイルス感染 5 例、悪心、腎機能障害及び敗血症各 3 例、肺炎、菌血症及び下痢各 2 例、脱水、肺移植拒絶反応、多臓器不全、成長障害、発熱、脳症、膀胱炎、尿路感染、無力症、うっ血性心不全、胆嚢炎、サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎、労作性呼吸困難、サイトメガロウイルス性脳炎、転倒、水分過負荷、胃腸出血、全身性浮腫、単純ヘルペス性髄膜脳炎、イレウス、クレブシエラ性菌血症、末梢性浮腫、汎血球減少症、パルボウイルス感染、移植後リンパ増殖性障害、脊椎炎性脊髄症及び嘔吐各 1 例 (重複含む)
本剤 1,200 mg 群	サイトメガロウイルス感染 6 例、悪心及び呼吸不全各 3 例、腎機能障害、脱水、多臓器不全、サイトメガロウイルス性肺炎及び急性呼吸窮迫症候群各 2 例、敗血症、肺移植拒絶反応、肺炎、クロストリジウム・ディフィシル感染、下痢、成長障害、白血病再発、急性移植片対宿主病、大腸菌性菌血症、膀胱炎、尿路感染、動静脈瘻部位感染、カテーテル留置部位感染、蜂巣炎、痙攣、びまん性肺胞障害、高血糖、高カリウム血症、低カリウム血症、空腸潰瘍、ノカルジア症、起立性低血圧、酸素飽和度低下、ニューモシスチス・イロペチ肺炎、RS ウイルス感染、ライノウイルス感染及び免疫抑制剤濃度増加各 1 例 (重複含む)

投与中止に至った有害事象は、本剤 400 mg BID 群 27.5% (11/40 例)、本剤 800 mg BID 群 42.5% (17/40 例) 及び本剤 1,200 mg BID 群 32.5% (13/40 例) に認められ、その内訳は表 42 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、本剤 400 mg BID 群 3 例 (サイトメガロウイルス感染、悪心及びサイトメガロウイルス性肺炎各 1 例)、本剤 800 mg BID 群 8 例 [ (サイトメガロウイルス感染 5 例、悪心、血中クレアチニン増加、下痢、脳症及び嘔吐各 1 例 (重複含む) ) ] 及び本剤 1,200 mg BID 群 4 例 (悪心、貧血、味覚異常及び免疫抑制剤濃度増加各 1 例) に認められ、転帰は本剤 800 mg BID 群 3 例 (脳症、血中クレアチニン増加及びサイトメガロウイルス感染各 1 例) が未回復、本剤 800 mg BID 群 1 例 (サイトメガロウイルス感染) が後遺症であり、その他はいずれも回復又は軽快であった。

表 42 投与中止に至った有害事象の内訳 (安全性解析対象集団)

本剤 400 mg 群	サイトメガロウイルス感染 4 例、悪心、脳症、多臓器不全、腎機能障害、サイトメガロウイルス性胃腸炎、サイトメガロウイルス性肺炎及び敗血症各 1 例
本剤 800 mg 群	サイトメガロウイルス感染 8 例、悪心、脳症、腎機能障害、菌血症、血中クレアチニン増加、サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎、下痢、嚥下障害、サイトメガロウイルス性脳炎、移植後リンパ増殖性障害及び嘔吐各 1 例 (重複含む)
本剤 1,200 mg 群	サイトメガロウイルス感染 5 例、悪心、多臓器不全、貧血、間代、味覚異常、免疫抑制剤濃度増加、肝移植拒絶反応及びニューモシスチス・イロベチ肺炎各 1 例

有効性について、主要評価項目である ITT-S 解析対象集団における投与開始 6 週以内の CMV 血症消失<sup>39)</sup> を達成した割合は本剤 400 mg BID 群で 70.0% (28/40 例)、本剤 800 mg BID 群で 62.5% (25/40 例) 及び本剤 1,200 mg BID 群で 67.5% (27/40 例) であった。

## 7.2 第Ⅲ相試験

### 7.2.1 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-3 : 303 試験<2016 年 12 月~2020 年 8 月>)

既存の抗 CMV 療法に難治性 (遺伝子型による抵抗性の有無を問わない) の CMV 感染症を有する HSCT 又は SOT レシピエント [目標例数約 351 例 (本剤群 : 234 例、IAT 群 : 117 例)<sup>40)</sup>] を対象に、本薬の有効性、安全性及び薬物動態の検討を目的とした無作為化非盲検実薬対照試験が米国、フランス、ベルギー等の 12 の国又は地域で実施された。本試験における主な選択・除外基準は表 43 のとおりであった。

表 43 主な選択・除外基準

選択基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>12 歳以上の者。</li> <li>HSCT 又は SOT レシピエント。</li> <li>CMV 感染 (1 日以上の間隔をあけて 2 回連続した評価<sup>a)</sup> で CMV DNA スクリーニング値が全血で 2,730 IU/mL 以上又は血漿で 910 IU/mL 以上) が治験実施医療機関又は中央検査機関の qPCR 又は同等の定量的 CMV DNA 検査結果により確認されている者。</li> <li>直前に投与された 4 種類の抗 CMV 薬に難治性<sup>b)</sup> を示す CMV 感染症が現在ある者。GCV、VGCV、FOS 又は cidofovir に対する耐性に関連する CMV 遺伝子変異が 1 つ以上確認された被験者であっても、難治性の CMV 感染症の定義も満たす必要がある。</li> </ol>
除外基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>過去の CMV 治療への不十分なアドヒアランスによる難治性又は抵抗性の CMV 感染症と治験担当医師が把握している者。</li> <li>試験治療開始時に CMV 感染症以外の疾患に対して GCV、VGCV、FOS 又は cidofovir の投与が必要である者又は CMV 感染に対して本剤に加え、それらの薬剤の併用が必要と考えられる者。</li> <li>試験治療開始時にレフルノミド、レテルモビル、artesunate を投与中の者。</li> <li>網膜を含む中枢神経系組織侵襲性 CMV 感染症を有する者。</li> <li>登録時に血行動態補助のため人工呼吸又は昇圧剤が必要である者。</li> <li>急性又は慢性 C 型肝炎を治療中の者。</li> </ol>

a) いずれも治験薬の初回投与前 14 日以内の検体で、そのうち 1 つは 5 日以内の検体。また、2 回の検査は同じ検査室及び同じ試料 (全血又は血漿) で実施。

b) 静注 GCV、経口 VGCV、静注 FOS、又は静注 cidofovir による 14 日間以上の治療後に、全血又は血漿中 CMV DNA 量の 1 log<sub>10</sub> を超える減少が未達成であると確認された状態。

用法・用量は、本剤群では本剤 400 mg を 1 日 2 回経口投与、IAT 群では静注 GCV/経口 VGCV、静注 FOS 又は静注 cidofovir のうち 1 又は 2 種類を治験担当医師が被験者毎に選択して投与することとされ、投与期間は 8 週間とされた。なお、IAT 群については、3 週間以上の IAT による治療後、ウイルス学的治療の失敗が明らかになった被験者 (不耐容の有無は問わない) については、メディカルモニターの判断により治験薬投与 3 週間後 (3 週間の治療経過後の来院日) からレスキュー群に移行することが可能とされた。レスキュー群では、本剤 400 mg を 1 日 2 回経口投与することとされ、投与期間は 8 週

<sup>39)</sup> ベースライン後 5 日以上の間隔をあけて 2 回連続して血漿中 CMV DNA 量 (中央検査機関で測定) が定量下限 (200 copies/mL) 未満であった場合と定義された。

<sup>40)</sup> 主要評価項目である試験開始 8 週終了時の CMV 血症消失の割合について、本剤群及び IAT 群の CMV 血症消失の達成割合を 60% 及び 40% と仮定し、割付比 2 : 1、有意水準両側 5% の下、検出力 90% を確保するために必要な例数に 10% の脱落を考慮して、目標例数は 351 例 (本剤群 234 例、IAT 群 117 例) とされた。

間とされた。

無作為化<sup>41)</sup>された 352 例（本剤群：235 例、IAT 群：117 例）が無作為化集団であり、有効性解析対象集団とされ、無作為化集団のうち、治験薬投与を 1 回以上受けた 350 例（本剤群：234 例、IAT 群：116 例<sup>42)</sup>）が安全性解析対象集団とされた。また、レスキュー群は 22 例であった。

治験中止例は、本剤群 15.3% (36/235 例) 及び IAT 群 31.6% (37/117 例) に認められ、主な中止理由は死亡（本剤群 24 例、IAT 群 8 例）、同意撤回（本剤群 8 例、IAT 群 16 例）、試験手順、来院又は服薬不遵守（本剤群 0 例、IAT 群 6 例）であった。また、レスキュー群のうち 9.1% (2/22 例) が治験中止例であり、中止理由は治験依頼者の判断（1 例）及び転院（1 例）であった。

有効性について、主要評価項目である試験開始後 8 週時点の CMV 血症消失<sup>43)</sup>の割合は、本剤群 55.7% (131/235 例)、IAT 群 23.9% (28/117 例) であり、群間差 [95%信頼区間] (p 値<sup>44)</sup>) は 31.8 [21.81, 41.82] (<0.001) で、統計学的な有意差が認められた。

安全性について、治験薬投与中の観察期間（治験薬の最終投与後 7 日まで）に認められた有害事象及び副作用は、本剤群で 97.4% (228/234 例) 及び 60.3% (141/234 例)、IAT 群で 91.4% (106/116 例) 及び 49.1% (57/116 例) であり、本剤群又は IAT 群で 5% 以上に認められた有害事象及び副作用は表 44 のとおりであった。

---

<sup>41)</sup> 移植の種類（HSCT 及び SOT）及び直近のスクリーニング時の CMV DNA 量（高値、中間値及び低値）により層別し、本剤又は IAT に 2:1 の比で無作為に割り付けた。

<sup>42)</sup> IAT 群の内訳は、GCV 投与群 28 例、VGCV 投与群 28 例、FOS 投与群 47 例、cidofovir 投与群 6 例、FOS 及び VGCV 投与群 4 例、FOS 及び GCV 投与群 3 例であった。

<sup>43)</sup> ベースライン後 5 日以上の間隔をあけて 2 回連続して血漿中 CMV DNA 量（中央検査機関で測定）が定量下限（137 IU/mL）未満と定義された。

<sup>44)</sup> 有意水準両側 5%、移植の種類及びベースラインの血漿中 CMV DNA 量を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定

表 44 本剤群又は IAT 群で割合が 5%以上の有害事象及び副作用  
(治験薬投与中の観察期間、安全性解析対象集団及びレスキュー群<sup>a)</sup>)

事象名	有害事象			副作用		
	本剤群 (234 例)	IAT 群 (116 例)	レスキュー群 (22 例)	本剤群 (234 例)	IAT 群 (116 例)	レスキュー群 (22 例)
全体	228 (97.4)	106 (91.4)	22 (100)	141 (60.3)	57 (49.1)	13 (59.1)
味覚不全	87 (37.2)	4 (3.4)	8 (36.4)	84 (35.9)	1 (0.9)	8 (36.4)
悪心	50 (21.4)	25 (21.6)	6 (27.3)	20 (8.5)	11 (9.5)	0
下痢	44 (18.8)	24 (20.7)	8 (36.4)	9 (3.8)	6 (5.2)	2 (9.1)
嘔吐	33 (14.1)	19 (16.4)	5 (22.7)	18 (7.7)	5 (4.3)	0
貧血	29 (12.4)	14 (12.1)	3 (13.6)	3 (1.3)	9 (7.8)	0
疲労	28 (12.0)	10 (8.6)	2 (9.1)	2 (0.9)	1 (0.9)	0
発熱	24 (10.3)	17 (14.7)	2 (9.1)	1 (0.4)	1 (0.9)	0
サイトメガロウイルス血症	24 (10.3)	6 (5.2)	2 (9.1)	9 (3.8)	1 (0.9)	1 (4.5)
好中球減少症	22 (9.4)	26 (22.4)	0	4 (1.7)	16 (13.8)	0
免疫抑制剤濃度増加	21 (9.0)	1 (0.9)	1 (4.5)	14 (6.0)	0	0
味覚障害	21 (9.0)	1 (0.9)	2 (9.1)	20 (8.5)	1 (0.9)	2 (9.1)
急性腎障害	20 (8.5)	11 (9.5)	3 (13.6)	4 (1.7)	9 (7.8)	0
頭痛	19 (8.1)	15 (12.9)	2 (9.1)	2 (0.9)	4 (3.4)	0
腹痛	18 (7.7)	3 (2.6)	2 (9.1)	5 (2.1)	0	0
食欲減退	18 (7.7)	9 (7.8)	1 (4.5)	3 (1.3)	3 (2.6)	0
浮動性めまい	17 (7.3)	5 (4.3)	0	2 (0.9)	1 (0.9)	0
末梢性浮腫	17 (7.3)	9 (7.8)	3 (13.6)	0	4 (3.4)	0
血中クレアチニン増加	13 (5.6)	5 (4.3)	0	1 (0.4)	3 (2.6)	1 (4.5)
呼吸困難	13 (5.6)	8 (6.9)	1 (4.5)	0	1 (0.9)	0
関節痛	13 (5.6)	3 (2.6)	1 (4.5)	1 (0.4)	1 (0.9)	0
咳嗽	13 (5.6)	7 (6.0)	5 (22.7)	0	1 (0.9)	0
サイトメガロウイルス感染再燃	12 (5.1)	3 (2.6)	0	0	1 (0.9)	0
血小板減少症	11 (4.7)	7 (6.0)	1 (4.5)	0	6 (5.2)	0
低マグネシウム血症	9 (3.8)	10 (8.6)	2 (9.1)	0	5 (4.3)	0
便秘	9 (3.8)	7 (6.0)	2 (9.1)	0	0	0
高血圧	9 (3.8)	8 (6.9)	2 (9.1)	0	0	0
低カリウム血症	8 (3.4)	11 (9.5)	4 (18.1)	1 (0.4)	5 (4.3)	0
上腹部痛	8 (3.4)	6 (5.2)	0	2 (0.9)	0	0
白血球減少症	7 (3.0)	8 (6.9)	2 (9.1)	0	5 (4.3)	0
四肢痛	5 (2.1)	6 (5.2)	2 (9.1)	0	0	0

例数 (%)。MedDRA version 23.0。

a) レスキュー群はレスキュー療法中の観察期間 (レスキュー療法開始時からレスキュー療法の最終投与後 7 日又は抗 CMV 薬の代替治療開始のいずれか早い日まで) における有害事象を記載した。

死亡に至った有害事象は、本剤群 6.8% (16/234 例)、IAT 群 5.2% (6/116 例) 及びレスキュー群 4.5% (1/22 例) に認められ、その内訳は表 45 のとおりであった。本剤群 1 例 (薬物相互作用) 及び IAT 群 1 例 (発熱性好中球減少症) については治験薬との因果関係が否定されなかった。

表 45 死亡に至った有害事象の内訳 (治験薬投与中の観察期間)

本剤群	呼吸不全 2 例、急性移植片対宿主病、白血病再発、低酸素症、心停止、再発急性リンパ性白血病、深部静脈血栓症、多臓器機能不全症候群、サイトメガロウイルス性大腸炎、薬物相互作用、サイトメガロウイルス症候群、呼吸困難、全身健康状態悪化、肺塞栓症、再発急性骨髄性白血病及び敗血症性ショック各 1 例 (重複含む)
IAT 群	白血病再発、サイトメガロウイルス性脳炎、呼吸不全、急性呼吸窮迫症候群、発熱性好中球減少症、肺炎、結核及び再発急性骨髄性白血病各 1 例 (重複含む)
レスキュー群	サイトメガロウイルス性脳炎 1 例

重篤な有害事象は、本剤群 38.5% (90/234 例)、IAT 群 37.1% (43/116 例) 及びレスキュー群 50% (11/22 例) に認められ、その内訳は表 46 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、本剤群 12 例 [急性腎障害 3 例、サイトメガロウイルス血症 2 例、悪心、嘔吐、薬物相互作用、発熱、治療不成功、肝不全、サイトメガロウイルス感染、サイトメガロウイルス症候群、胃腸炎、肝酵素上昇及び免疫抑制剤濃度増加各 1 例 (重複含む)]、IAT 群 17 例 [発熱性好中球減少症及び急性

腎障害各 4 例、好中球減少症、悪心及び嘔吐各 2 例、発熱、ウイルス性脳炎、全身健康状態異常、低カリウム血症及び腎機能障害各 1 例（重複含む）] 及びレスキュー群 1 例（サイトメガロウイルス血症 1 例）に認められ、転帰は本剤群 4 例（サイトメガロウイルス血症、肝不全、薬物相互作用及び治療不成功各 1 例）、IAT 群 2 例（発熱性好中球減少症及び全身健康状態異常各 1 例）が未回復又は死亡であり、その他はいずれも回復であった。

表 46 重篤な有害事象の内訳（治験薬投与中の観察期間）

本剤群	急性腎障害 8 例、サイトメガロウイルス血症 7 例、サイトメガロウイルス感染 6 例、下痢 4 例、貧血、腹痛、胃腸出血、発熱、サイトメガロウイルス性脳炎及び呼吸不全各 3 例、発熱性好中球減少症、血小板減少症、悪心、全身健康状態悪化、菌血症、サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎、サイトメガロウイルス感染再燃、サイトメガロウイルス症候群、大腸菌性敗血症、带状疱疹、肺炎、サイトメガロウイルス性肺炎、敗血症性ショック、ブドウ球菌性菌血症、発育不全、精神状態変化、呼吸困難、低酸素症、消化管移植片対宿主病及び深部静脈血栓症各 2 例、白血球増加症、汎血球減少症、鎌状赤血球貧血クリーゼ、血栓性微血管症、急性心筋梗塞、心停止、心膜炎、頻脈、脾炎、嘔吐、医薬品副作用、無力症、薬物相互作用、疲労、倦怠感、多臓器機能不全症候群、治療不成功、薬物性肝障害、肝不全、急性移植片対宿主病、肝移植片対宿主病、移植拒絶反応、細菌性関節炎、アスペルギルス感染、気管支肺炎アスペルギルス症、サイトメガロウイルス性大腸炎、サイトメガロウイルス性皮膚粘膜潰瘍、医療機器関連感染、医療機器関連敗血症、腸球菌性菌血症、丹毒、大腸菌性菌血症、胃腸炎、ロタウイルス胃腸炎、H1N1 インフルエンザ、带状疱疹性髄膜脳炎、感染、インフルエンザ、骨髄炎、クリプトコッカス性肺炎、ヘモフィルス性肺炎、シュードモナス性敗血症、肺結核、気道感染、水痘带状疱疹ウイルス感染、ウイルス性上気道感染、処置による気胸、移植片機能不全、ヘモグロビン減少、肝酵素上昇、免疫抑制剤濃度増加、ウイルス負荷増加、脱水、低ナトリウム血症、背部痛、再発急性リンパ性白血病、再発急性骨髄性白血病、白血病再発、腎細胞癌、血尿、胸水、気縦隔症、気胸、肺塞栓症、肺腫瘍、呼吸窮迫及び起立性低血圧各 1 例（重複含む）
IAT 群	発熱性好中球減少症、サイトメガロウイルス感染及び急性腎障害各 4 例、好中球減少症及びサイトメガロウイルス血症各 3 例、悪心、嘔吐、発熱、白血病再発及び低カリウム血症各 2 例、うっ血性心不全、大腸炎、胃腸出血、血便排泄、疾患進行、胆嚢炎、BK ウイルス感染、菌血症、細菌性腎盂腎炎、サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎、サイトメガロウイルス性脳炎、ウイルス性脳炎、単純ヘルペス、眼窩周囲蜂巣炎、肺炎、サイトメガロウイルス性肺炎、RS ウイルス感染、副鼻腔炎、レンサ球菌性菌血症、誤用量投与、脊椎骨折、全身健康状態異常、再発急性骨髄性白血病、錯感覚、物質誘発性精神病性障害、腎結石症、腎機能障害、急性呼吸窮迫症候群、急性呼吸不全、呼吸困難、低酸素症、呼吸不全及び高血圧各 1 例（重複含む）
レスキュー群	貧血 2 例、サイトメガロウイルス性大腸炎、サイトメガロウイルス感染、サイトメガロウイルス血症、サイトメガロウイルス性脳炎、带状疱疹、腎盂腎炎、気道感染、血管デバイス感染、脊椎骨折、急性腎障害、膀胱尿管逆流、咳嗽及び深部静脈血栓症各 1 例（重複含む）

投与中止に至った有害事象は、本剤群 13.2%（31/234 例）、IAT 群 31.9%（37/116 例）及びレスキュー群 4.5%（1/22 例）に認められ、その内訳は表 47 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、本剤群 11 例 [下痢、悪心、サイトメガロウイルス感染及び味覚不全各 2 例、嘔吐、発熱、肝不全、高ビリルビン血症、サイトメガロウイルス症候群、サイトメガロウイルス血症、肝酵素上昇、関節痛、及び頭痛各 1 例（重複含む）]、IAT 群 27 例 [好中球減少症 11 例、急性腎障害 6 例、血小板減少症 4 例、白血球減少症 3 例、貧血及び腎機能障害各 2 例、下痢、悪心、嘔吐、末梢性浮腫、サイトメガロウイルス血症、ウイルス性脳炎、血中クレアチニン増加、体重減少、白血球数減少、譫妄、中毒性ネフロパシー、蛋白尿及び腎不全各 1 例（重複含む）] 及びレスキュー群 1 例（血中クレアチニン増加 1 例）に認められ、転帰は本剤群 2 例 [（サイトメガロウイルス血症、高ビリルビン血症及び肝不全各 1 例（重複含む）]、IAT 群 6 例 [（急性腎障害、血小板減少症、サイトメガロウイルス血症、血中クレアチニン増加、腎機能障害、体重減少、蛋白尿及び腎不全各 1 例（重複含む）] が未回復であり、その他はいずれも回復であった。

表 47 投与中止に至った有害事象の内訳（治験薬投与中の観察期間）

本剤群	サイトメガロウイルス感染 7 例、サイトメガロウイルス血症 4 例、下痢、悪心、サイトメガロウイルス感染再燃、サイトメガロウイルス性脳炎、再発急性リンパ性白血病及び味覚不全各 2 例、嘔吐、全身健康状態悪化、発熱、肝不全、高ビリルビン血症、サイトメガロウイルス症候群、肺結核、敗血症性ショック、肝酵素上昇、関節痛、頭痛、精神状態変化、低酸素症、気縦隔症、肺塞栓症及び呼吸不全各 1 例（重複含む）
IAT 群	好中球減少症 11 例、急性腎障害 6 例、血小板減少症 4 例、白血球減少症 3 例、貧血、サイトメガロウイルス血症、腎不全及び腎機能障害各 2 例、下痢、悪心、嘔吐、末梢性浮腫、BK ウイルス感染、サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎、サイトメガロウイルス感染、サイトメガロウイルス性脳炎、ウイルス性脳炎、ウイルス性出血性膀胱炎、血中クレアチニン増加、体重減少、白血球数減少、再発急性骨髄性白血病、白血病再発、譫妄、中毒性ネフロパシー、胆嚢炎及び蛋白尿各 1 例（重複含む）
レスキュー群	血中クレアチニン増加 1 例

## 7.2.2 国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2-2：3001 試験＜2022 年 1 月～2023 年 6 月＞）

既存の抗 CMV 療法に難治性（遺伝子型による抵抗性の有無を問わない）の CMV 感染症又は無症候性の CMV 血症を有する HSCT 又は SOT レシピエント（目標例数約 47 例〔難治性の CMV 感染症：約 3 例、無症候性の CMV 血症：約 44 例〕を対象に、本薬の有効性、安全性及び薬物動態の検討を目的とした非盲検単群試験が国内で実施された。

本試験における主な選択・除外基準は表 48 のとおりであった。

表 48 主な選択・除外基準

選択基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>16 歳以上の日本国籍を有する者。</li> <li>HSCT 又は SOT レシピエント。</li> <li>CMV 感染（1 日以上の間隔をあけた 2 回連続した評価<sup>a)</sup>で CMV DNA スクリーニング値が血漿で 455 UI/mL 超）が、中央検査機関の qPCR 又は同等の定量的 CMV DNA 検査結果により確認されている者。</li> <li>治験担当医師により治療が必要と判断された、HSCT 又は SOT 後の初感染又は再活性化のいずれかの CMV 感染症があり、かつ以下のいずれかを満たす者。 <ul style="list-style-type: none"> <li>● 難治性（遺伝子型による抵抗性<sup>b)</sup>の有無を問わない）の CMV 感染症の被験者：直前に投与された抗 CMV 薬に難治性<sup>c)</sup>を示す CMV 感染症が現在ある者。</li> <li>● 無症候性の CMV 血症の被験者：Ljungman らの基準（Clin Infect Dis 2017; 64:87-91）に従った治験担当医師の判定により、ベースラインで組織侵襲性 CMV 感染症又は CMV 症候群（SOT 被験者のみ）が認められない者。</li> </ul> </li> </ol>
除外基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>治験薬の投与開始時に VGCV、GCV、FOS 又はレテルモビル<sup>®</sup>の投与を受けているか、8 週間の投与期間中にこれらの薬剤のうち 1 剤が必要になると想定される者。</li> <li>スクリーニング時及び Visit 2（Day 0）の投与前に、治験担当医師の評価により、中枢神経系組織侵襲性 CMV 感染症又は CMV 網膜炎を有すると判断された者。</li> <li>ベースライン時に血行動態補助のため人工呼吸又は昇圧剤が必要である者。</li> <li>急性又は慢性 C 型肝炎を治療中の者。</li> </ol>

a) いずれも治験薬の初回投与前 14 日以内の検体で、そのうち 1 つは 5 日以内の検体。

b) 静注 GCV、経口 VGCV 又は静注 FOS に対する耐性に関連する CMV 遺伝子変異が 1 つ以上確認された状態。

c) 静注 GCV、経口 VGCV、又は静注 FOS による 14 日間以上の治療後に、血漿中 CMV DNA 量の  $1 \log_{10}$  を超える減少が未達成であると確認された状態。

用法・用量は、本剤 400 mg を 1 日 2 回、8 週間経口投与することと設定された。

組み入れられた 41 例（難治性の CMV 感染症が 3 例<sup>45)</sup>、無症候性の CMV 血症が 38 例<sup>46)</sup>）全例が治験薬投与 1 回以上受け、最大の解析対象集団及び安全性解析対象集団とされ、最大の解析対象集団が有効性解析対象集団とされた。

治験中止例は、19.5%（8/41 例）に認められ、中止理由は同意撤回（6 例）及び死亡（2 例<sup>47)</sup>）であった。

<sup>45)</sup> 2 例が HSCT レシピエント、1 例が SOT レシピエント（腎移植 1 例）

<sup>46)</sup> 34 例が HSCT レシピエント、4 例が SOT レシピエント（腎移植 3 例、肝移植 1 例）

<sup>47)</sup> 1 例は治験薬投与期間中の死亡、他の 1 例は治験薬投与終了後 7 日後超のフォローアップ期の死亡。2 例ともに治験薬との因果関係は否定されている。

有効性について、難治性の CMV 感染症を有する HSCT 又は SOT レシピエントにおける、有効性の主要評価項目である試験開始後 8 週時点の CMV 血症消失<sup>48)</sup> の割合は、33.3% (1/3 例) であった<sup>49)</sup>。

安全性について、治験薬投与中の観察期間 (治験薬の最終投与後 7 日まで) に認められた有害事象及び副作用の割合は、本剤投与例で 87.8% (36/41 例) 及び 36.6% (15/41 例) であり、5%以上に認められた有害事象及び副作用は表 49 のとおりであった。

死亡に至った有害事象は、本剤投与例の 2.4% (1/41 例) (移植片対宿主病) に認められたが、治験薬との関連は否定された。

重篤な有害事象は、本剤投与例 19.5% (8/41 例) [発熱性好中球減少症、好中球減少症、下痢、メレナ、高ビリルビン血症、移植片対宿主病、消化管移植片対宿主病、サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎、食欲減退及び慢性気管支炎各 1 例 (重複含む)] に認められた。治験薬との因果関係が否定されなかった事象は、2 例 (発熱性好中球減少症及び高ビリルビン血症各 1 例) に認められ、転帰は 1 例 (発熱性好中球減少症) が未回復であり、高ビリルビン血症は回復であった。

投与中止に至った有害事象は、本剤投与例 22.0% (9/41 例) (発熱性好中球減少症、血栓性微小血管症、移植片対宿主病、サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎、食欲減退、移植後リンパ増殖性障害、意識レベルの低下、頭痛及び味覚障害各 1 例) に認められた。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、4 例 (発熱性好中球減少症、血栓性微小血管症、食欲減退及び頭痛各 1 例) に認められ、転帰は 1 例 (発熱性好中球減少症) 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 49 主な有害事象及び副作用 (治験薬投与中の観察期間、安全性解析対象集団)

事象名	有害事象 本剤投与例 (41 例)	副作用 本剤投与例 (41 例)
全体	36 (87.8)	15 (36.6)
悪心	10 (24.4)	6 (14.6)
貧血	7 (17.1)	1 (2.4)
発熱	6 (14.6)	1 (2.4)
頭痛	6 (14.6)	2 (4.9)
食欲減退	5 (12.2)	1 (2.4)
全身性浮腫	4 (9.8)	0
味覚障害	4 (9.8)	1 (2.4)
高血圧	3 (7.3)	1 (2.4)
末梢性浮腫	3 (7.3)	1 (2.4)

例数 (%)。MedDRA version 26.0。

## 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、以下のように説明している。

本邦での本剤開発開始時には、既存の抗 CMV 療法に難治性 (遺伝子型による抵抗性の有無を問わない) の CMV 感染症を有する HSCT 又は SOT レシピエントを対象とした海外第Ⅲ相試験 (303 試験) が先行して実施済みであり、既存の抗 CMV 療法による治療歴のない無症候性の CMV 血症を有する HSCT レシピエントを対象とした海外第Ⅲ相臨床試験 (302 試験) が実施中であった。そのため、既存の抗 CMV 療法に難治性の CMV 感染症又は無症候性の CMV 血症を有する HSCT 若しくは SOT レシピエントを対象とした国内第Ⅲ相試験 (3001 試験) の成績に、303 試験成績及び 302 試験の想定成績を加えて、本邦

<sup>48)</sup> ベースライン後 5 日以上の間隔をあけて 2 回連続して血漿中 CMV DNA 量 (中央検査機関で測定) が定量下限 (34.5 IU/mL) 未満と定義された。なお、副次評価項目として、海外第Ⅲ相試験での定義と同様の 137 IU/mL 未満と定義した場合の割合が設定された。

<sup>49)</sup> 無症候性の CMV 血症患者における試験開始 8 週終了時の CMV 血症消失の割合は 71.1% (27/38 例) であった。

において、HSCT 又は SOT レシピエントの CMV 感染症（既存の抗 CMV 療法に難治性又は治療歴の有無は問わない）の本剤の適応を取得する計画であった。

しかしながら、302 試験において本剤は対照薬である VGCV に対する非劣性が検証できなかったことから、303 試験成績に基づく欧米の既承認内容である“HSCT 又は SOT における既存の抗 CMV 療法に難治性の CMV 感染症”に適応を限定した臨床データパッケージの構築を検討した。3001 試験に組み入れられた当該被験者は 3 例と限られているものの、以下の検討内容を踏まえ、日本人の HSCT 又は SOT レシピエントにおける既存の抗 CMV 療法に難治性の CMV 感染症に対する本剤の有効性及び安全性は説明可能と考えている。

- 国内外の難治性の CMV 感染症の病態及び診断基準は類似している。
- 国内診療ガイドラインと海外診療ガイドライン<sup>50)</sup> で推奨されている CMV 感染症治療に使用される薬剤に大きな差異はない。
- 本剤投与時の安全性の評価において、投与期間及び用法・用量が同一であることから、3001 試験等で得られた無症候性の CMV 血症の被験者に関する安全性情報を利用可能である。

なお、当初より、303 試験との比較を念頭に、3001 試験の難治性又は抵抗性の CMV 感染症の組入れ基準（難治性の定義を含む）、投与期間、用法・用量及び有効性の主要評価項目（試験開始後 8 週時点の CMV 血症消失の割合）等は可能な限り一致させていた。また、両試験の選択基準における以下の相違点についても、被験者集団間の比較に影響は与えないと考えた。

- 選択基準の年齢の違い（303 試験：12 歳以上、3001 試験：16 歳以上）はあったものの、303 試験の被験者は全て 16 歳以上であった。
- CMV DNA 量の基準値の違い（303 試験：全血で 2,730 IU/mL 以上又は血漿で 910 IU/mL 以上、3001 試験：血漿で 455 IU/mL 以上）はあったものの、3001 試験に組み入れられた既存の抗 CMV 療法に難治性の CMV 感染症を有する被験者は全て血漿で 910 IU/mL 以上であった。

機構は、日本人の臓器移植（造血幹細胞移植を含む）における難治性の CMV 感染症に対する本剤の有効性及び安全性を、提出された臨床試験成績に基づき評価することは可能と判断した。

## 7.R.2 有効性について

### 7.R.2.1 HSCT 又は SOT 後の既存の抗 CMV 療法に難治性の CMV 感染症に対する有効性について

申請者は、以下のように説明している。

303 試験における主な有効性評価結果は、表 50 のとおりであった。主要評価項目である試験開始後 8 週時点で CMV 血症が消失した被験者の割合は、本剤群 55.7%（131/235 例）及び IAT 群 23.9%（28/117 例）で、群間差 [両側 95%信頼区間] は 32.8 [22.80, 42.74] であり、統計学的に有意な差が認められ、IAT に対する本剤の優越性が検証された。また、試験開始後 8 週時点で達成した CMV 血症消失及び感染症状コントロール<sup>51)</sup> が一定期間維持できた被験者割合も、IAT 群と比較して、一貫して本剤群で高い傾向が認められた。

<sup>50)</sup> Lancet Infect Dis. 2019;19(8):e260-72、Transplantation. 2018;102(6):900-31

<sup>51)</sup> ベースラインで症候性 CMV 感染症を有する被験者では組織侵襲性 CMV 感染症又は CMV 症候群の消失又は改善、無症候性の CMV 血症の被験者では無症候性状態の維持。

表 50 303 試験における主な有効性評価成績 (8 週間の治験薬投与完遂の有無を問わない、有効性解析対象集団)

	本剤群 (235 例)	IAT 群 (117 例)
試験開始後 8 週時点の CMV 血症消失の割合 (主要評価項目)	131 (55.7)	28 (23.9)
試験開始後 8 週時点で達成した CMV 血症消失及び感染症状コントロール <sup>a)</sup> が試験開始後 12 週時点まで維持できた割合	53 (22.6)	12 (10.3)
試験開始後 8 週時点で達成した CMV 血症消失及び感染症状コントロール <sup>a)</sup> が試験開始後 16 週時点まで維持できた割合	44 (18.7)	12 (10.3)
試験開始後 8 週時点で達成した CMV 血症消失及び感染症状コントロール <sup>a)</sup> が試験開始後 20 週時点まで維持できた割合	43 (18.3)	11 (9.4)

例数 (%)

a) ベースラインで症候性 CMV 感染症を有する被験者では組織侵襲性 CMV 感染症又は CMV 症候群の消失又は改善、無症候性の CMV 血症の被験者では無症候性状態の維持。

また、303 試験に組み入れられた患者背景別の試験開始後 8 週時点の CMV 血症消失の割合は表 51 のとおりであり、概ね全体集団での結果と同様の傾向を示していた。

表 51 303 試験における患者背景別の試験開始後 8 週時点の CMV 血症消失割合 (有効性解析対象集団)

		本剤群 (235 例)	IAT 群 (117 例)
性別	男性	58.8 (87/148)	23.1 (16/65)
	女性	50.6 (44/87)	25.0 (13/52)
年齢	18~44 歳	50.9 (28/55)	25.0 (8/32)
	45~64 歳	56.3 (71/126)	27.5 (19/69)
	65 歳以上	59.3 (32/54)	6.3 (1/16)
移植の種類	HSCT	55.9 (52/93)	20.8 (10/48)
	SOT	55.6 (79/142)	26.1 (18/69)
移植臓器別	心臓	42.9 (6/14)	11.1 (1/9)
	肺	47.5 (19/40)	13.6 (3/22)
	肝臓	100 (6/6)	0 (0/1)
	脾臓	0 (0/2)	該当なし
	小腸	0 (0/1)	該当なし
	腎臓	59.5 (44/74)	34.4 (11/32)
ベースラインでの、本薬以外の抗 CMV 薬に対する耐性変異の有無	有	62.8 (76/121)	20.3 (14/69)
	無	43.8 (42/96)	32.4 (11/34)
症候性 CMV 感染症の有無	有	47.6 (10/21)	12.5 (1/8)
	無	56.5 (121/214)	24.8 (27/109)
ドナーとレシピエントの抗 CMV 抗体の有無 <sup>a)</sup>	D+/R+	56.6 (30/53)	28.0 (7/25)
	D+/R-	56.3 (71/126)	28.8 (17/59)
	D-/R+	57.1 (24/42)	11.1 (3/27)
	D-/R-	50.0 (6/12)	25.0 (1/4)

CMV 血症消失の達成割合% (達成例数/評価例数)

a) 本剤群、IAT 群でそれぞれ 2 例欠測。D: ドナー。R: レシピエント。+: CMV 抗体陽性。 -: CMV 抗体陰性。

3001 試験に組み入れられた既存の抗 CMV 療法に難治性 (遺伝子型による抵抗性の有無を問わない) の CMV 感染症を有する HSCT 又は SOT レシピエントでは、有効性の主要評価項目である試験開始後 8 週時点の CMV 血症消失割合は、33.3% (1/3 例) であり、当該被験者 1 例の CMV 血症消失及び感染症状コントロールは試験開始後 20 週時点まで維持されていた。また、日本人難治性の CMV 感染症の臓器移植患者が 3 例と限られており、比較に限界はあるものの、以下の理由から、日本人における本剤の有効性を否定する結果ではないと考えている。

- 303 試験の患者背景別の有効性 (表 51) は、IAT 群に比べ、本剤群で一貫して高い傾向を示していたこと。
- 主要評価項目を達成しなかった HSCT レシピエント 1 例は、本剤投与期間中にスクリーニング時から有していた組織侵襲性 CMV 感染症症状の改善傾向を示していたこと。

- SOT レシピエント 1 例は、本剤投与による抗ウイルス効果 (CMV DNA 量の減少傾向) が一定程度示され、本剤投与期間中にスクリーニング時から有していた組織侵襲性 CMV 感染症症状の改善傾向を示していたこと。

また、3001 試験において、腎以外の SOT レシピエントにおける既存の抗 CMV 療法に難治性の CMV 感染症患者は組み入れられなかったが、以下の点から、腎以外の臓器移植患者についても腎移植患者と同様に本剤の有効性は期待できると考える。

- 本剤は UL97 遺伝子によりコードされるプロテインキナーゼを標的としており、血漿中又は侵襲された組織中の CMV に直接作用することから、移植臓器の違いが本剤の薬理作用に影響することはないと考えられること。
- 本剤は、主に消化管から吸収され、CYP3A4 を介した肝代謝によって消失するが、移植の種類 (HSCT 又は SOT)、SOT の種類 (腎臓、肺、肝臓、心臓) について、本剤の薬物動態に影響を及ぼさなかったことから (6.2.6 参照)、肝機能が安定している状況であれば、移植の種類 (SOT の種類も含む) によらず本剤の薬物動態は一定と考えられること。
- 303 試験における SOT の種類別の部分集団解析では、腎移植、肺移植、心移植、肝移植及び多臓器移植を受けた被験者のいずれにおいても、IAT 群と比べて、本剤群で一貫して高い有効性の結果が認められていること。

以上より、日本人臓器移植 (造血幹細胞移植を含む) における既存の抗 CMV 療法に難治性の CMV 感染症に対しても有効性は期待できると考えている。

機構は、以下のように考える。

3001 試験に組み入れられた難治性の日本人 CMV 感染症患者は 3 例と限られているものの、個々の症例においても改善傾向が認められていたこと、303 試験では、IAT に対する本剤の優越性が検証され、患者背景に因らず一貫して有効性が示されていること等を踏まえ、日本人臓器移植患者 (造血幹細胞移植を含む) における難治性の CMV 感染症に対する本剤の有効性は期待できるとの申請者の説明は理解できる。

ただし、既存の抗 CMV 療法に難治性の CMV 感染症を有する日本人 HSCT 及び SOT レシピエントに対する本剤の投与経験は極めて限られており、腎以外の固形臓器移植患者における有効性の情報は得られていないことから、製造販売後には引き続き本剤の有効性について情報収集し、得られた情報を適切に医療現場に提供する必要がある。

また、本剤投与中又は投与後に本剤に対して耐性を示す既知のアミノ酸変異を有する CMV が認められたことから (3.1.3.3 項参照)、本剤による治療に反応しない場合には本剤に対する耐性発現の可能性を考慮し、投与継続の可否を検討するよう注意喚起する必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議で議論する。

### 7.R.3 安全性について

#### 7.R.3.1 本剤の安全性プロファイルについて

申請者は、以下のように説明している。

既存の抗CMV療法に難治性(遺伝子型による抵抗性の有無を問わない)のCMV感染症を有するHSCT又はSOTレシピエントを対象とした海外第Ⅱ相試験(202試験)、303試験及び3001試験における安全性の概要は表52のとおりであった。また、いずれかの試験の投与群(又は本剤投与例)において、発現割合が10%以上の有害事象は表53のとおりであった。

表 52 安全性の概要(治験薬投与中の観察期間、安全性解析対象集団)<sup>a)</sup>

	202 試験			303 試験		3001 試験
	本剤 400 mg BID 群(40 例)	本剤 800 mg BID 群(40 例)	本剤 1,200 mg BID 群(40 例)	本剤群 (234 例)	IAT 群 (116 例)	本剤投与例 (41 例)
治験薬の曝露日数	85.2[9, 177]	86.0[7, 173]	89.1[5, 176]	48.6[1, 60]	31.2[3, 59]	49.7[2, 59]
有害事象	40 (100)	40 (100)	40 (100)	228 (97.4)	106 (91.4)	36 (87.8)
副作用	31 (77.5)	32 (80.0)	30 (75.0)	141 (60.3)	57 (49.1)	15 (36.6)
重篤な有害事象	28 (70.0)	27 (67.5)	26 (65.0)	90 (38.5)	43 (37.1)	8 (19.5)
死亡に至った有害事象	10 (25.0)	12 (30.0)	10 (25.0)	16 (6.8)	6 (5.2)	1 (2.4)
投与中止に至った有害事象	11 (27.5)	17 (42.5)	13 (32.5)	31 (13.2)	37 (31.9)	9 (22.0)

例数(%)。MedDRA version は202試験、303試験及び3001試験でそれぞれ17.0、23.0及び26.0。曝露日数：平均値[範囲]。

a) 投与期間は202試験で最長24週間まで、303試験及び3001試験で8週間まで。期間はいずれの試験も治験薬投与開始から最終投与7日後まで。

表 53 いずれかの試験の投与群（又は本剤投与例）において 10%以上認められた有害事象  
（治験薬投与中の観察期間、安全性解析対象集団）<sup>a)</sup>

	202 試験			303 試験		3001 試験
	本剤 400 mg BID 群(40 例)	本剤 800 mg BID 群(40 例)	本剤 1,200 mg BID 群(40 例)	本剤群 (234 例)	IAT 群 (116 例)	本剤投与例 (41 例)
治験薬の曝露日数	85.2[9, 177]	86.0[7, 173]	89.1[5, 176]	48.6[1, 60]	31.2[3, 59]	49.7[2, 59]
全体	40 (100)	40 (100)	40 (100)	228 (97.4)	106 (91.4)	36 (87.8)
味覚異常又は味覚不全 <sup>b)</sup>	24 (60.0)	25 (62.5)	29 (72.5)	87 (37.2)	4 (3.4)	2 (4.9)
悪心	15 (37.5)	12 (30.0)	14 (35.0)	50 (21.4)	25 (21.6)	10 (24.4)
嘔吐	11 (27.5)	13 (32.5)	11 (27.5)	33 (14.1)	19 (16.4)	1 (2.4)
末梢性浮腫	11 (27.5)	6 (15.0)	6 (15.0)	17 (7.3)	9 (7.8)	3 (7.3)
頭痛	9 (22.5)	4 (10.0)	6 (15.0)	19 (8.1)	15 (12.9)	6 (14.6)
疲労	8 (20.0)	10 (25.0)	7 (17.5)	28 (12.0)	10 (8.6)	0
貧血	7 (17.5)	7 (17.5)	10 (25.0)	29 (12.4)	14 (12.1)	7 (17.1)
発疹	7 (17.5)	6 (15.0)	3 (7.5)	8 (3.4)	1 (0.9)	0
サイトメガロウイルス 感染	6 (15.0)	12 (30.0)	10 (25.0)	10 (4.3)	4 (3.4)	0
肺炎	6 (15.0)	4 (10.0)	5 (12.5)	8 (3.4)	2 (1.7)	0
尿路感染	6 (15.0)	3 (7.5)	3 (7.5)	9 (3.8)	5 (4.3)	0
発熱	6 (15.0)	6 (15.0)	3 (7.5)	24 (10.3)	17 (14.7)	6 (14.6)
下痢	5 (12.5)	13 (32.5)	10 (25.0)	44 (18.8)	24 (20.7)	2 (4.9)
咳嗽	5 (12.5)	6 (15.0)	2 (5.0)	13 (5.6)	7 (6.0)	0
便秘	5 (12.5)	5 (12.5)	5 (12.5)	9 (3.8)	7 (6.0)	1 (2.4)
低血圧	5 (12.5)	5 (12.5)	1 (2.5)	7 (3.0)	3 (2.6)	0
脱水	5 (12.5)	4 (10.0)	3 (7.5)	3 (1.3)	0	0
そう痒症	5 (12.5)	1 (2.5)	5 (12.5)	5 (2.1)	0	2 (4.9)
免疫抑制剤濃度増加	4 (10.0)	2 (5.0)	6 (15.0)	21 (9.0)	1 (0.9)	1 (2.4)
呼吸困難	4 (10.0)	2 (5.0)	5 (12.5)	13 (5.6)	8 (6.9)	0
クロストリジウム・ディ フィシレ感染	4 (10.0)	2 (5.0)	4 (10.0)	1 (0.4)	0	0
背部痛	4 (10.0)	1 (2.5)	4 (10.0)	11 (4.7)	3 (2.6)	0
腎機能障害	3 (7.5)	7 (17.5)	9 (22.5)	1 (0.4)	3 (2.6)	0
食欲減退	3 (7.5)	5 (12.5)	4 (10.0)	18 (7.7)	9 (7.8)	5 (12.2)
腹痛	3 (7.5)	4 (10.0)	3 (7.5)	18 (7.7)	3 (2.6)	1 (2.4)
うつ病	2 (5.0)	8 (20.0)	1 (2.5)	2 (0.9)	3 (2.6)	0
低カリウム血症	2 (5.0)	4 (10.0)	6 (15.0)	8 (3.4)	11 (9.5)	1 (2.4)
急性移植片対宿主病	2 (5.0)	4 (10.0)	3 (7.5)	2 (0.9)	0	0
高カリウム血症	2 (5.0)	3 (7.5)	5 (12.5)	8 (3.4)	2 (1.7)	0
体重減少	2 (5.0)	3 (7.5)	4 (10.0)	7 (3.0)	2 (1.7)	1 (2.4)
浮動性めまい	1 (2.5)	5 (12.5)	3 (7.5)	17 (7.3)	5 (4.3)	1 (2.4)
サイトメガロウイルス 血症	0	0	0	24 (10.3)	6 (5.2)	0
好中球減少症	2 (5.0)	1 (2.5)	2 (5.0)	22 (9.4)	26 (22.4)	1 (2.4)

例数 (%)。MedDRA version は 202 試験、303 試験及び 3001 試験でそれぞれ 17.0、23.0 及び 26.0。曝露日数：平均値 [範囲]。

a) 投与期間は 202 試験で最長 24 週間まで、303 試験及び 3001 試験で 8 週間まで。期間はいずれの試験も治験薬投与開始から最終投与 7 日後まで。

b) 202 試験は味覚異常、303 試験及び 3001 試験は味覚不全の例数。

303 試験における有害事象の発現割合は、本剤群及び IAT 群でいずれも 90%超で同程度であり、認められた主な有害事象についても、味覚不全、サイトメガロウイルス血症、免疫抑制剤濃度増加及び腹痛を除いて、概ね同程度であった。副作用は本剤群で高い傾向が認められたが、大部分が味覚不全であり、重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象は IAT 群と同程度であった。投与中止に至った有害事象の発現割合は本剤群で低かった。

202 試験における有害事象の発現割合は 303 試験と同程度であったが、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は高い傾向が認められた。これは、202 試験において治験薬投与が最長 24 週間とされていたことによる曝露期間の違いに起因すると考えられた。さらに、本剤 400 mg BID 群、本剤 800 mg BID 群及び本剤 1,200 mg BID 群において認められた事象はいずれも同様であり、投与量の増加に伴う安全性プロファイルの変化は認められなかった。

3001 試験における安全性の概要について、投与中止に至った有害事象の発現割合を除いて 303 試験と同程度又は低い傾向が認められ、日本人被験者で特有の懸念となるような傾向は認められなかった。また、個別の事象についても、日本人被験者で発現割合が高い特有の事象は認められなかった。

また、無症候性の CMV 血症を有する HSCT 又は SOT レシピエントを対象とした 203 試験及び 302 試験について、安全性の概要は表 54 のとおりであり、本剤の安全性プロファイルは、202 試験、303 試験及び 3001 試験と大きな差異は認められなかった。

表 54 203 試験及び 302 試験における安全性の概要 (治験薬投与中の観察期間、安全性解析対象集団) <sup>a)</sup>

	203 試験				302 試験	
	本剤 400 mg BID 群(40 例)	本剤 800 mg BID 群(40 例)	本剤 1,200 mg BID 群(39 例)	VGCV 群 <sup>b)</sup> (40 例)	本剤群 (273 例)	VGCV 群 <sup>c)</sup> (274 例)
治験薬の曝露日数	50.8 [1, 92]	48.0 [3, 88]	48.1 [2, 88]	43.1 [1, 88]	44.1 [1, 62]	40.4 [1, 60]
有害事象	39 (97.5)	38 (95.0)	39 (100)	33 (82.5)	268 (98.2)	269 (98.2)
副作用	25 (62.5)	25 (62.5)	30 (76.9)	9 (22.5)	148 (54.2)	168 (61.3)
重篤な有害事象	18 (45.0)	20 (50.0)	21 (53.8)	15 (37.5)	88 (32.2)	95 (34.7)
死亡に至った有害事象	2 (5.0)	1 (2.5)	3 (7.7)	3 (7.5)	18 (6.6)	12 (4.4)
投与中止に至った有害事象	12 (30.0)	5 (12.5)	10 (25.6)	5 (12.5)	76 (27.8)	113 (41.2)

例数 (%)。MedDRA version は 203 試験は 17.0、302 試験 23.0。曝露日数：平均値 [範囲]。

a) 投与期間は 203 試験で最長 12 週間まで、302 試験で 8 週間まで。期間はいずれの試験も治験薬投与開始から最終投与 7 日後まで。

b) VGCV は腎機能に応じて用量調節された。

c) VGCV は腎機能に応じて 900 mg BID、450 mg BID 又は 450 mg QD のいずれかが選択された。

海外製造販売後安全性情報<sup>52)</sup>において自発報告では 216 件の重篤な副作用が報告されており、主な事象は、死亡 28 件、入院 18 件、サイトメガロウイルス感染 16 件、サイトメガロウイルス血症 7 件、敗血症、サイトメガロウイルス感染再燃及び急性腎障害各 5 件、肺炎 4 件並びにサイトメガロウイルス性脈絡網膜炎、サイトメガロウイルス性大腸炎、感染及び白血球減少症各 3 件であったが、当該調査期間までにおいて新たな安全性上の懸念は認められていない。

以上より、本剤投与による忍容性は許容可能であり、臨床上問題となる安全性の懸念は認められていないと考える。

機構は、得られている試験成績から、本剤の安全性プロファイルは既存薬と大きく異ならず、日本人特有の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た。ただし、本剤特有の事象として味覚障害が多く認められていることから、以下の項で追加検討を行った。

### 7.R.3.2 味覚障害について

申請者は、以下のように説明している。

202 試験、203 試験、302 試験、303 試験及び 3001 試験における治験薬投与開始から最終投与 7 日後時点までの味覚障害に関連する有害事象及び副作用の発現状況は表 55 及び表 56 のとおりであった。

<sup>52)</sup> 2021 年 11 月 23 日～2023 年 11 月 22 日時点までに集積された事象 (約 16,166 千人年)

表 55 味覚障害<sup>a)</sup>に関連する有害事象及び副作用の発現状況 (治験薬投与中の観察期間、安全性解析対象集団)

	202 試験			303 試験		3001 試験
	本剤 400 mg BID 群(40 例)	本剤 800 mg BID 群(40 例)	本剤 1,200 mg BID 群(40 例)	本剤群 (234 例)	IAT 群 (116 例)	本剤投与例 (41 例)
治験薬の曝露日数	85.2[9, 177]	86.0[7, 173]	89.1[5, 176]	48.6[1, 60]	31.2[3, 59]	49.7[2, 59]
有害事象	24 (60.0)	25 (62.5)	29 (72.5)	108 (46.2)	5 (4.3)	6 (14.6)
副作用	24 (60.0)	25 (62.5)	29 (72.5)	103 (44.0)	2 (1.7)	3 (7.3)
死亡	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0
程度が高度又は最大の事象	0	1 (2.5)	0	1 (2.4)	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	1 (2.5)	2 (0.9)	0	1 (2.4)

例数 (%)。MedDRA version は 202 試験、303 試験及び 3001 試験でそれぞれ 17.0、23.0 及び 26.0。曝露日数：平均値 [範囲]。

a) 202 試験：MedDRA 基本語が味覚消失、味覚異常及び味覚減退に該当する有害事象。303 試験及び 3001 試験：MedDRA 基本語が味覚消失、味覚不全、味覚減退及び味覚障害に該当する有害事象。

表 56 味覚障害<sup>a)</sup>に関連する有害事象及び副作用の発現状況 (治験薬投与中の観察期間、安全性解析対象集団)

	203 試験 <sup>b)</sup>				302 試験 <sup>b)</sup>	
	本剤 400 mg BID 群(40 例)	本剤 800 mg BID 群(40 例)	本剤 1,200 mg BID 群(39 例)	VGCV 群 <sup>c)</sup> (40 例)	本剤群 (273 例)	VGCV 群 <sup>d)</sup> (274 例)
治験薬の曝露日数	50.8 [1, 92]	48.0 [3, 88]	48.1 [2, 88]	43.1 [1, 88]	44.1 [1, 62]	40.4 [1, 60]
有害事象	18 (45.0)	17 (42.5)	15 (38.5)	1 (2.5)	70 (25.6)	24 (8.8)
副作用	18 (45.0)	17 (42.5)	15 (38.5)	0	58 (21.2)	18 (6.6)
死亡	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0
程度が高度又は最大の事象	0	0	0	0	1 (0.4)	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0	6 (2.2)	1 (0.4)

例数 (%)。MedDRA version は 203 試験は 17.0、302 試験は 23.0。曝露日数：平均値 [範囲]。

a) 203 試験：MedDRA 基本語が味覚消失、味覚異常及び味覚減退に該当する有害事象。302 試験：MedDRA 基本語が味覚消失、味覚不全、味覚減退及び味覚障害に該当する有害事象。

b) 投与期間は 203 試験で最長 12 週間まで、302 試験で 8 週間まで。期間はいずれの試験も治験薬投与開始から最終投与 7 日後まで

c) VGCV は腎機能に応じて用量調節された。

d) VGCV は腎機能に応じて 900 mg BID、450 mg BID 又は 450 mg QD のいずれかが選択された。

国内外第 II 相試験及び第 III 相試験では、味覚障害に関連する事象は高頻度に認められたものの、死亡又は重篤な有害事象の発現はいずれもなく、大部分が軽度又は中等度の有害事象であった。また、投与中止に至った有害事象は 202 試験で本剤 1,200 mg BID 群 1 例 (2.5%)、303 試験で本剤群 2 例 (0.9%)、3001 試験で 1 例 (2.4%)、302 試験で 6 例 (2.2%) であった。303 試験で本剤群及び本剤が投与されたレスキュー群において、味覚障害・味覚不全を発現した 119 例中 44 例 (37.0%) が投与中に回復し、回復までの期間は 43 日 (中央値、範囲：7～59 日) であった。さらに、本剤投与終了時に味覚障害が継続していた 75 例中 67 例 (89.3%) が回復し、回復するまでの期間は 6 日 (中央値) であった。

以上より、臨床試験で認められた味覚障害の大部分は軽度であり、本剤投与中又は終了後に回復が認められていることから、安全性及び忍容性は許容可能であると考えられる。

機構は、味覚障害に関連する事象について、安全性及び忍容性は許容できるとの申請者の方針は受入れ可能と考える。

機構は、本剤の安全性について、以下のように総括する。

202 試験、303 試験及び 3001 試験等の結果から、移植患者における難治性の CMV 感染症に対する本剤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、日本人移植患者の CMV 感染症に対する本剤の投与経験は限られていることから、本剤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。

以上の機構の判断については、専門協議で議論する。

#### 7.R.4 臨床的位置付けについて

機構は、7.R.2 及び 7.R.3 での検討を踏まえ、本剤は臓器移植（造血幹細胞移植を含む）における既存の抗 CMV 療法に難治性（遺伝子型による抵抗性の有無を問わない）の CMV 感染症に対する新たな治療選択肢になりうると判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論する。

#### 7.R.5 効能・効果について

機構は、以下のように考える。

7.R.1、7.R.2、7.R.3 及び 7.R.4 における検討を踏まえると、日本人 HSCT 又は SOT レシピエントにおける CMV 感染症に対する使用経験が極めて限られていること、既存の抗 CMV 療法による治療歴のない無症候性の CMV 血症の患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験（302 試験）で第一選択薬である VGCV に対する非劣性が検証されなかったこと等を考慮すると、海外での承認効能・効果と同様に、投与対象となる患者集団を明確にするため、以下のように効能・効果を整備することが適切である。

<効能・効果>

臓器移植（造血幹細胞移植も含む）における既存の抗サイトメガロウイルス療法に難治性のサイトメガロウイルス感染症の治療

（申請時より下線部追加、取消線削除）

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

機構は、本剤の用法・用量について、以下の点を踏まえて、申請のとおり「通常、成人にはマリバビルとして 400 mg を 1 日 2 回経口投与する。」と設定することは可能と判断した。

本剤の投与期間について、申請者は、以下のように説明している。

国内診療ガイドラインでは、CMV 感染症の治療における抗 CMV 薬の投与期間は、臨床的な改善が認められ、CMV 血症が消失するまで、少なくとも 2 週間は投与する必要があるとされている。202 試験において本剤投与後 6 週までに CMV 血症消失を達成した被験者の割合は、本剤 400 mg BID 群で 70.0%、本剤 800 mg BID 群で 62.5%、本剤 1,200 mg BID 群で 67.5%と一定の有効性が示唆されたものの、免疫抑制剤を継続的に使用した場合に CMV 血症が再発する可能性が想定されることから、303 試験及び 3001 試験では、CMV 血症消失後の継続療法のための 2 週間を追加した合計 8 週間が設定された。

ただし、国内診療ガイドラインでは、症候性 CMV 感染症の治療における抗 CMV 薬の投与期間は、症例毎及び臓器毎に治療への反応性や個々の患者のリスク等を踏まえて判断することが重要ともされており、添付文書において一律に投与期間を規定することは困難と考えている。本剤を最長 24 週間まで投与可能であった 202 試験における観察期間別の安全性プロファイルから、遅発性の有害事象及び副作用の発現状況を検討した結果、本剤の投与期間と有害事象又は副作用の発現割合に関連性は認められず（表

57)、また、特定の遅発性有害事象の発現も認められなかった。

以上より、本剤を長期投与した場合においても安全性上の重大な懸念が生じる可能性は低いと考えられることから、添付文書における具体的な投与期間の目安の注意喚起は不要であり、個々の患者の状態に応じた投与期間が設定されることが適切と考えられる。

表 57 観察期間別<sup>a)</sup>の安全性の概略 (202 試験、治験薬投与中の観察期間、安全性解析対象集団)

	全体	投与開始後 8 週以内	投与開始後 8 週超 16 週以下	投与開始後 16 週超
有害事象	100 (120/120)	99.2 (119/120)	87.2 (68/78)	81.0 (34/42)
副作用	77.5 (93/120)	74.2 (89/120)	24.0 (18/75)	22.0 (9/41)
重篤な有害事象	67.5 (81/120)	53.3 (64/120)	36.8 (28/76)	34.1 (14/41)
死亡に至った有害事象	20.0 (24/120)	15.8 (19/120)	4.0 (3/75)	4.9 (2/41)
投与中止に至った有害事象	33.3 (40/120)	16.7 (20/120)	20.0 (15/75)	12.2 (5/41)

% (例数)

a) 観察時期別の割合を算出する際には、当該期間中に治験薬を投与された被験者又は当該期間中に有害事象、重篤な有害事象、死亡に至った有害事象、投与中止に至った有害事象又は、若しくは副作用が発現した被験者を分母として用いる。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明を踏まえ、本剤の具体的な投与期間の目安を添付文書において記載しないことは許容可能と考える。また、医療現場では患者の状態に応じて 24 週間を超えた本剤投与がなされる可能性も考慮すると、投与期間別の安全性及び有効性の情報を製造販売後の調査等で収集し、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。

以上の用法・用量に関する機構の判断については、専門協議で議論する。

### 7.R.7 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。

<一般使用成績調査 (全例調査) >

- 日本人患者での使用実態下における安全性、有効性及び臨床経過について
- 臓器移植の種類、免疫抑制剤の使用状況、血中濃度等の背景要因別の安全性 (特に免疫抑制剤濃度増加による重篤副作用)

機構は、製造販売後調査において、以下の点についても、情報収集する必要があると考える。

- 本剤投与後の本剤に対する治療抵抗性 CMV の発現状況
- 8 週間を超える投与時の安全性

なお、国内外における臨床分離株の本剤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書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

## 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 5.3.5.2-2）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（造血幹細胞移植も含む）における既存の抗サイトメガロウイルス療法に難治性の CMV 感染症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。本品目は新規作用機序の新有効成分を含有する抗 CMV 薬であり、既存の抗 CMV 療法に難治性の CMV 感染症における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考えられる。

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。

以上

## 審査報告 (2)

令和 6 年 5 月 15 日

## 申請品目

[販 売 名]                   リブテンシティ錠 200 mg  
 [一 般 名]                   マリバビル  
 [申 請 者]                   武田薬品工業株式会社  
 [申請年月日]                令和 5 年 11 月 17 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」、「7.R.3 安全性について」、「7.R.4 臨床的位置付けについて」、「7.R.5 効能・効果について」、「7.R.6 用法・用量について」及び「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た。

## 1.1 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 58 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 59 及び表 60 に示す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を実施することが適切と判断した。

表 58 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	・免疫抑制剤濃度増加による重篤副作用の発現頻度の上昇	なし
有効性に関する検討事項		
・臨床的な治療抵抗性 CMV の発現状況		

表 59 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 ・特定使用成績調査 (全例調査)	・特定使用成績調査 (全例調査)	・市販直後調査による情報提供

表 60 特定使用成績調査計画の骨子 (案)

目 的	本剤の使用実態下における安全性及び有効性（臨床的な治療抵抗性 CMV の発現状況を含む）の検討
調査方法	中央登録方式（全例調査）
対象患者	本剤を投与された既存の抗 CMV 療法に難治性の CMV 感染症を有する臓器移植（造血幹細胞移植を含む）レシピエント
観察期間	本剤投与開始から 27 週間。27 週時点で継続投与中の場合には最終投与 7 日後まで。 （有害事象の観察期間は、投与期間に関わらず最終投与 7 日後まで。）
予定症例数	250 例
主な調査項目	患者背景、治療内容、CMV 活性、CMV 感染症の状況、CMV 以外の感染症の状況、臨床的な治療抵抗性 CMV の発現状況、移植片拒絶反応、生存状況、有害事象等

## 2. 審査報告 (1) の修正事項

審査報告 (2) 作成時に、審査報告 (1) を以下のとおり修正したが、本修正後も審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	修正前	修正後
41	表 43	b) 静注 GCV、経口 VGCV、又は静注 FOS による 14 日間以上の治療後に、全血又は血漿中 CMV DNA 量の 1 log10 を超える減少が未達成であると確認された状態。	b) 静注 GCV、経口 VGCV、静注 FOS、又は静注 <u>cidofovir</u> による 14 日間以上の治療後に、全血又は血漿中 CMV DNA 量の 1 log10 を超える減少が未達成であると確認された状態。

## 3. 総合評価

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

### [効能・効果]

臓器移植（造血幹細胞移植も含む）における既存の抗サイトメガロウイルス療法に難治性のサイトメガロウイルス感染症の治療

(申請時より下線部追加、取消線部削除)

### [用法・用量]

通常、成人にはマリバビルとして 1 回 400 mg を 1 日 2 回経口投与する。

(申請時より変更なし)

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

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
ACV	Acyclovir	アシクロビル
A/G	Albumin/Globulin ratio	アルブミン/グロブリン比
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ARPEp	human retinal pigment epithelial cell line expressing platelet-derived growth factor alpha receptor	血小板由来増殖因子 $\alpha$ 受容体発現ヒト網膜色素上皮細胞株
AUC	Area under the concentration versus time curve	濃度-時間曲線下面積
AUC <sub>inf</sub>	Area under the concentration-time curve from 0 to infinity post dose	時間0から無限大時間までの濃度-時間曲線下面積
AUC <sub>0-t h</sub>	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
AUC <sub><math>\tau</math></sub>	Area under the concentration-time curve over the dosing interval	投与間隔における濃度-時間曲線下面積
BA	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質
BID	bis in die	1日2回
BMI	Body mass index	体格指数
BSEP	Bile salt export pump	胆汁酸塩排出ポンプ
C2BBel	clone of Caco-2 cell line	—
Caco-2	Human epithelial colorectal adenocarcinoma	ヒト上皮結腸直腸癌
CDV	cidofovir	
CL	Clearance	クリアランス
CL <sub>cr</sub>	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CL <sub>int</sub>	Intrinsic clearance	固有クリアランス
C <sub>max</sub>	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CMV	Cytomegalovirus	ヒトサイトメガロウイルス
C <sub>trough</sub>	Trough concentration	トラフ濃度
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
DMSO	Dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
EC <sub>50</sub>	50% effective concentration	50%有効濃度
FOS	Foscarnet	ホスカルネット
gB	Glycoprotein B	糖タンパク B
GCV	Ganciclovir	ガンシクロビル
HEK	Human embryonic kidney	ヒト胎児腎
HEL	Human embryonic lung cell line	ヒト胎児肺由来細胞株
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HSCT	Hematopoietic stem cell transplantation	造血幹細胞移植
IAT	Investigator-assigned anti-CMV treatment	治験担当医師が選択する他の抗CMV薬
ICH	International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議

略語	英語	日本語
ICH M7 ガイドライン	—	「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性 (変異原性) 不純物の評価及び管理ガイドラインについて」の一部改正について (平成 30 年 6 月 27 日付け薬生薬審発 0627 第 1 号)
LC/MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LTV	letermovir	レテルモビル
MATE	Multidrug and toxin extrusion	—
MDCK	Madin-Darby canine Kidney	Madin-Darby イヌ腎臓
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MPE	Mean Photo Effect	平均光作用
MRC-5	Human lung fibroblast cell line	ヒト胚線維芽細胞株
MRHF	Human foreskin fibroblast cell line	ヒト包皮線維芽細胞株
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
PBPK	Physiologically based pharmacokinetic	生理学的薬物速度論
PFU	Plaque-Forming Unit	プラーク形成単位
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク質
PIF	Photo irritation factor	光刺激係数
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
QD	Quaque die	1 日 1 回
QTc	Corrected QT interval	補正した QT
QTcIb	QT rate-corrected individually with placebo QT/RR interval	プラセボの QT/RR 間隔から被験者毎に補正した QT
SCID マウス	severe combined immunodeficient mouse	重症複合型免疫不全マウス
SOT	Solid organ transplant	固形臓器移植
t <sub>1/2</sub>	Estimate of the terminal half-life	終末相の消失半減期
t <sub>max</sub>	Time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
UGT	Uridine 5' diphospho glucuronosyltransferase	ウリジン 5'ニリン酸グルクロン酸転移酵素
UL	Unique long	—
VGCV	Valganciclovir	バルガンシクロビル
V <sub>ss</sub>	Volume of distribution at steady state	定常状態時の分布容積
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内診療ガイドライン	—	臓器移植関連 CMV 感染症ガイドライン及び造血幹細胞移植関連 CMV 感染症ガイドライン
臓器移植関連 CMV 感染症ガイドライン	—	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
造血幹細胞移植関連 CMV	—	造血細胞移植ガイドライン ウイルス感染症の治療と予防 サイトメガロウイルス感染症 (第 5 版) 一般社団法人日本造血・免疫細胞

略語	英語	日本語
感染症ガイドライン		療法学会 令和4学会年度日本造血・免疫細胞療法学会ガイドライン委員会編
202 試験	—	SHP620-202 試験 [既存の抗 CMV 療法に難治性 (遺伝子型による抵抗性の有無を問わない) の CMV 感染症を有する HSCT 又は SOT レシピエントを対象とした海外第Ⅱ相試験]
203 試験	—	SHP620-203 試験 (無症候性の CMV 血症を有する HSCT 又は SOT レシピエントを対象とした海外第Ⅱ相臨床試験)
302 試験	—	SHP620-302 試験 (既存の抗 CMV 療法による治療歴のない無症候性の CMV 血症を有する HSCT レシピエントを対象とした海外第Ⅲ相臨床試験)
303 試験	—	SHP620-303 試験 [既存の抗 CMV 療法に難治性 (遺伝子型による抵抗性の有無を問わない) の CMV 感染症を有する HSCT 又は SOT レシピエントを対象とした海外第Ⅲ相試験]
3001 試験	—	TAK-620-3001 試験 [既存の抗 CMV 療法に難治性 (遺伝子型による抵抗性の有無を問わない) の CMV 感染症又は無症候性の CMV 血症を有する HSCT 又は SOT レシピエントを対象とした国内第Ⅲ相試験]
本剤	—	リブテンシティ錠 200 mg
本薬	—	マリバビル