

リブテンシティ錠200mg に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、武田薬品工業株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

武田薬品工業株式会社

目次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯.....	2
1.5.1 起原又は発見の経緯.....	2
1.5.2 疾患の病態及び治療.....	2
1.5.3 開発の経緯.....	4
1.5.3.1 品質.....	4
1.5.3.2 非臨床試験.....	4
1.5.3.2.1 薬理試験.....	4
1.5.3.2.2 薬物動態試験.....	5
1.5.3.2.3 毒性試験.....	5
1.5.3.3 臨床試験.....	6
1.5.4 予定する効能又は効果、用法及び用量.....	11
1.5.5 治験相談等の経緯.....	11
1.5.6 本剤の特徴及び有用性.....	11
1.5.7 参考文献.....	12

表

表 1.5.3-1 開発の経緯.....	8
表 1.5.4-1 効能又は効果、用法及び用量.....	11

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

マリバビル（以下、TAK-620）は、サイトメガロウイルス（CMV）に対する新規の作用機序を有する、強力かつ選択的で経口投与可能なベンゾイミダゾールリボシド抗ウイルス薬である。既存の抗CMV治療薬がいずれもCMVのDNAポリメラーゼを阻害するのとは異なり、TAK-620は、UL97遺伝子によりコードされるキナーゼを標的とし、DNA複製又はカプシドの核外放出などの過程に必要なキナーゼ活性を阻害する[1]。そのため、TAK-620はウイルスDNAポリメラーゼ変異による薬剤耐性化の影響を受けにくく、特定のウイルスDNAポリメラーゼ変異を有する株に対しても活性を示す。UL97は、ガンシクロビルが活性型のガンシクロビル三リン酸に変換される過程で最初にガンシクロビルをリン酸化するキナーゼと同じ酵素であるため、抗ウイルス標的分子として十分な知見が得られている[2]。ガンシクロビルが活性型としてDNAポリメラーゼ阻害薬となるためにUL97キナーゼによるリン酸化を必要とするのに対し、TAK-620はUL97キナーゼを直接阻害する。In vitro試験及び臨床試験のいずれにおいても、ガンシクロビル、ホスカルネット若しくはcidofovir又はこれらの薬剤の併用投与に抵抗性を示すCMV株は、TAK-620に対して感受性を示した[3][4]。

1.5.2 疾患の病態及び治療

CMV感染症は、CMVの初感染、再感染又は再活性化によって起こる病態で、感染と感染症は異なることを明確にする必要がある。CMV感染（CMV infection）とは、血液やその他の検体から体内にCMVが同定される状態を意味し、臓器障害など臨床症状を伴うCMV感染症（CMV disease、CMV end-organ disease）からは区別される。CMV感染は、CMV感染症の前段階にあるが、CMV感染がすべてCMV感染症に移行するわけではない。CMVは、通常、幼少時に不顕性感染の形で潜伏感染し、免疫抑制状態に再活性化し、種々の病態を引き起こす。感染経路としては、唾液、尿又は母乳を介しての感染の他、輸血、性行為による感染もみられる[5]。

臓器移植（SOT）及び造血幹細胞移植（HSCT）後のCMV感染は罹患率がかなり高く、移植後にCMV感染を発症していない患者と比較して死亡リスクが高く、さらに、医療費の増加とも関連している[5][6][7][8]。CMV感染は、SOT患者では直接的にも間接的にも臓器障害及び高い死亡率の主な原因となる[6]。CMV感染を有するHSCT患者の死亡リスクはCMV感染を有しない患者より約2倍高かった[9]。

CMV感染／感染症の病態に、海外及び日本で差異は認められない。移植後のCMV感染は、ドナー組織からのCMVの感染又は移植レシピエントにおいて潜伏感染しているCMVの再活性化によって生じる。CMV感染のリスクは、ドナー及びレシピエントのCMVの血清学的状態、移植臓器の種類、宿主の免疫抑制の状態、ウイルス因子など多くの因子により影響を受ける。HSCTでは、CMV抗体陰性レシピエントにCMV抗体陽性ドナーから移植した場合のCMV感染率は20%～30%であり[10][11]、CMV抗体陽性レシピエントでは予防措置を実施しない場合に約80%でCMVが再活性化、20%～35%でCMV感染症に移行し[11]、予防措置を実施した場合でも37.5%～52.1%でCMVが再活性化するとの報告がある[12][13]。また、SOTでは、CMV抗体陰性レシピエントにCMV抗体陽性ドナーから腎移植した場合のCMV感染率及びCMV感染症発症率は、抗CMV薬の予防投与を行わなかった場合にはいずれも45%、

標準的な3ヵ月間の予防投与を行った場合にはそれぞれ20%及び3%との報告があるが[14]、予防投与時は移植後6ヵ月以降の晩期感染が好発することが知られており[15]、予防投与後もCMV感染及び感染症の発症リスクが残存している。

CMV感染の直接的な影響として、CMV複製、播種、特定臓器の組織への侵襲の結果、肺炎、胃腸炎、肝炎、脳炎及び網膜炎などの臨床症状が生じる。組織侵襲性CMV感染症又はCMV症候群として現れる直接的な影響に加えて、CMV感染は間接的な影響も及ぼす。ウイルス自体の一般的な免疫抑制作用に加え[16]、移植の導入及び維持に使用される治療の免疫抑制作用又はリンパ球減少作用により、侵襲性細菌感染又は真菌感染を発症し、死亡の一因となる[17][18][19]。

CMV感染のその他の重要な間接的影響として、心血管イベント[20]、BKウイルスの再活性化[21]及び推算糸球体濾過量の低下[22]などがある。また、免疫能が低下し、CMV抗体陽性ドナーからの同種移植組織の細胞内に潜伏ウイルスが存在する結果、CMVが移植臓器に伝播する傾向がある。さらに、CMV感染は、炎症性サイトカインの産生を促進することにより、移植組織の炎症を助長し、移植片の機能及び生命に悪影響を及ぼす[23]。

動物及びヒトを対象とした試験では、CMV感染はあらゆる種類のSOTにおける急性及び慢性の移植不全の増悪に寄与することが示されており[24][25]、肺、心、肝又は腎移植後のCMV複製と移植片拒絶反応のリスクの高さとの間に関連が報告されている（ハザード比：それぞれ5.83、2.60、2.21及び1.58）。CMV感染の相対リスクは、腎臓で最も低く肺で最も高く、臓器の種類により差があることが明らかになったが、無症候性CMV感染患者と症候性CMV感染患者との間に有意な差は認められなかった[25]。低レベルのCMV複製であっても、SOT患者における急性及び慢性同種移植片拒絶反応などの合併症を引き起こす可能性があることが報告されている[26]。

移植後のCMV感染の管理においては、血漿中CMV DNAを検出不能なレベルまで減少させることにより、免疫抑制期間中の疾患進行及び合併症の発生を予防することが重要であり、国内では、標準治療として、ガンシクロビル／バルガンシクロビルが使用される。また、ホスカルネットは、HSCT後のCMV感染／感染症に対して、ガンシクロビル／バルガンシクロビルの治療に効果不十分又は忍容性に問題があると考えられる場合に使用される。これらの薬剤は、通常の用量で投与された場合に移植後のCMV感染患者のウイルス量を減少させるが、ガンシクロビル／バルガンシクロビルによる骨髄抑制及びホスカルネットによる腎機能障害等の重大な副作用により、投与期間が制限されることがある[27][28][29]。これら重大な副作用は、骨髄が著しく抑制されているHSCT患者、臓器拒絶反応（SOT患者）又は移植片対宿主病（HSCT患者）を予防するために免疫抑制剤の投与を継続している患者及び腎臓又は他の臓器に障害を与える可能性のある他の治療を必要とする患者（HSCT及びSOT患者）において特に懸念される。また、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に共通する作用機序である、UL54遺伝子によりコードされるDNAポリメラーゼの活性阻害により、交差耐性が発現しやすくなる[30]。既存の抗CMV薬に対する薬剤耐性は、移植片の喪失や、一部の移植患者では死亡につながる可能性がある。経口のガンシクロビルを予防的に3ヵ月間投与したドナー陽性／レシピエント陰性の腎臓、肝臓又は膵臓のレシピエントの7%にガンシクロビル耐性が発現した[31]。ガンシクロビル耐性は、CMV感染症の20%を占め、発生時期が遅く（移植後中央値：10ヵ月）、より強力な免疫抑制と関連し、臨床的に重

大な懸念と考えられている。したがって、薬剤耐性及び既存の抗 CMV 薬による重度の治療制限毒性によって、HSCT 及び SOT 患者の CMV 感染／感染症における、現在の治療選択肢よりも実質的に有益な治療法に対するアンメットメディカルニーズが明らかとなっている [32]。

1.5.3 開発の経緯

国内外における開発の経緯について、表 1.5.3-1 に示した。

1.5.3.1 品質

TAK-620 錠 (200 mg) の規格及び試験方法は、実測値、物理的・化学的性質、安定性試験の成績及びロット分析結果並びに医薬品規制調和国際会議 (ICH) Q6A「新医薬品の規格及び試験方法の設定について」(平成 13 年 5 月 1 日付 医薬審発第 568 号)、ICH Q3B「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインについて」(平成 9 年 6 月 23 日付 薬審第 539 号、平成 15 年 6 月 24 日付 医薬審発第 0624001 号 一部改定、平成 18 年 7 月 3 日付 薬食審査発第 0703004 号 一部改定) 及び ICH Q3D「医薬品の元素不純物ガイドラインについて」(平成 27 年 9 月 30 日付 薬食審査発 0930 第 4 号、令和 2 年 6 月 26 日付 薬生薬審発 0626 第 1 号 一部改正、令和 5 年 1 月 20 日付 薬生薬審発 0120 第 1 号 一部改正) に基づき設定した。なお、設定した試験方法については、分析法バリデーションを実施し、採用した規格及び試験方法が妥当であることを確認した。また、試験方法は特に規定しない場合は日局の通則、製剤総則並びに一般試験法に準拠した。

TAK-620 錠 (200 mg) の安定性試験を ICH Q1A「安定性試験ガイドラインの改定について」(平成 15 年 6 月 3 日付 医薬審発第 0603001 号) 及び ICH Q1B「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドラインについて」(平成 9 年 5 月 28 日付 薬審第 422 号) に基づき実施した。また、有効期間については ICH Q1E「安定性データの評価に関するガイドラインについて」(平成 15 年 6 月 3 日付 医薬審発第 0603004 号) に基づき設定した。

TAK-620 錠 (200 mg) の瓶包装品について長期保存試験 (25°C/60%RH 及び 30°C/75%RH で 36 箇月間) 及び加速試験 (40°C/75%RH で 6 箇月間) を実施した結果、いずれの条件、いずれの試験項目においても経時的な明確な変化は認められず、安定であった。また、光安定性試験 (無包装) においても、120 万 lux·hr まで明確な変化は認められず安定であった。

長期保存試験の結果より、本剤の有効期間を室温で 36 箇月とした。

1.5.3.2 非臨床試験

1.5.3.2.1 薬理試験

TAK-620 は経口投与可能で、強力かつ選択的な CMV UL97 キナーゼに対する阻害薬であり [33]、CMV の増殖を阻害する [34]。TAK-620 は、その抗ウイルス活性を示すうえで UL97 キナーゼ (ガンシクロビル活性化に必要) によるリン酸化を必要としない。また、TAK-620 は CMV のウイルス DNA ポリメラーゼ変異の影響を受けにくく、ウイルス DNA ポリメラーゼ変異を有する株に対しても活性を示す。この作用機序は、現在承認されている CMV に対する抗ウイルス薬と比較して特異的なものである。このことは、ガンシクロビル、ホスカルネット又は cidofovir に対する耐性を有する CMV 株が TAK-620 に対して感受性を維持していた

in vitro 試験及び臨床試験から裏付けられる。また、in vitro で、TAK-620 はレテルモビル耐性 CMV 株に対する活性も有することが示された[35]。これらのことは、CMV 感染において、既存のこれら薬物治療に対する抵抗性を示す移植患者に対する、TAK-620 の有用性を示唆している[3][4][36]。

TAK-620 は、既知のエプスタイン・バーウイルス増殖阻害[37][38]を除き、単純ヘルペスウイルス 1 型、牛ウイルス性下痢ウイルス、RS ウイルス、リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス、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 などの一連の RNA ウイルス及び DNA ウイルスに対して、抗ウイルス活性を有しないことが示唆された。

また、TAK-620 は、CMV 野生型及び CMV 変異型に対してレテルモビル、ホスカルネット及び cidofovir と相加作用を示し、ガンシクロビルと拮抗作用を示すが、mechanistic target of rapamycin 阻害薬であるシロリムスと相乗作用を示したことから、TAK-620 とシロリムスとの併用は有用な組合せである可能性が示唆された[35]。

耐性変異株の出現は、抗ウイルス薬の使用により、高頻度で起こる。in vitro 試験と臨床試験の両方で、UL97 及び/又は UL27 において、TAK-620 耐性に関連したアミノ酸置換を有するウイルスが報告されている[39]。

安全性薬理試験において、中枢神経系では TAK-620 を単回経口投与したマウスにおいて、250 mg/kg の用量で活動性低下、体温低下、眼瞼痙攣及び呼吸数の変動が認められた。TAK-620 のイヌにおける心血管系及び呼吸系に対する試験では重大な影響は認められなかった。

1.5.3.2.2 薬物動態試験

In vivo 試験から、マウス、ラット及びサルにおいて TAK-620 は全身に吸収された後、主に肝臓で代謝され、酸化、N-脱アルキル化、N-グリコシド結合の加水分解及びグルクロン酸抱合から成る主要経路を介し、主にチトクローム P450 (CYP) 3A4 により代謝されることが示された。マウス、ラット、サル及びヒトにおいて、代謝物として VP 44469 (イソプロピル基の N-脱アルキル化により生成) が認められた。

In vitro データから、TAK-620 は CYP3A4 に対して弱い時間依存的阻害作用を示し、CYP3A4 及び CYP1A2 に対して弱い誘導作用を示すことが確認された。

1.5.3.2.3 毒性試験

ラット (最長 26 週間) 及びサル (最長 52 週間) を用いた反復投与毒性試験で認められた主な毒性所見は、便性状の変化及び消化管粘膜過形成などの病理組織学的変化であった。無毒性量/最小毒性量での TAK-620 の曝露量 (AUC) は、ラットでは概して臨床治療用量での AUC を下回ったが、サル 52 週間試験の低用量 100 mg/kg/日の非結合型 AUC には臨床における非結合型 AUC と比較して、わずかなマージン (約 2 倍) が存在した。さらに、これらの所見は、投与中止後に回復性を示すか、モニタリングが可能であった。ラット及びサルのいずれにおいても、TAK-620 の曝露量は VP 44469 よりも高かった。

In vitro 及び in vivo 遺伝毒性試験から得られたエビデンスに基づき、TAK-620 に遺伝毒性はないと判断された。

ラットを用いた2年間のがん原性試験では、最高用量 100 mg/kg/日まで TAK-620 に発がん性は認められなかった。しかし、CD-1 マウスを用いた2年間のがん原性試験では、150 mg/kg/日群（高用量群）の雄のみで、複数の組織に血管腫、血管肉腫及び血管腫／血管肉腫の発現頻度に増加がみられ、血管肉腫の発現頻度（12.9%）は、同じ系統のマウスの背景データにおける発現頻度（12%）をわずかに上回った。この発現頻度の増加は、75 mg/kg/日以下の群では認められず、75 mg/kg/日での非結合型濃度に基づく AUC は臨床での非結合型濃度に基づく AUC の約 2 倍高かった。雄マウスにおける血管腫／血管肉腫の発現頻度増加は、104 週間投与したときに認められたが、上述のとおり、背景データをわずかに上回る発現頻度増加であり、臨床試験（最長 24 週間まで）と投与期間が異なる状況で認められていること、104 週間投与した雌マウス及び雌雄ラットに影響がなかったこと、遺伝毒性試験で陰性であったこと、さらにマウスに比べて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%）、血管肉腫の発現様式に種差があると報告されていること[40]から、ヒトでのリスクに対して明確な外挿性を示すものではないと判断する。

ラットにおける受胎能と胚・胎児発生毒性を組み合わせた試験において、100 mg/kg/日以上で精子直線速度の低下、生存胎児数の減少、早期吸収胚数及び着床後胚死亡の増加が認められた。しかし、最高用量 400 mg/kg/日群においても受胎能及び生殖能に TAK-620 の影響は認められず、同じく胎児の骨格、外表及び内臓観察においても異常及び変異は認められなかった。ウサギを用いた胚・胎児発生毒性試験では、最高用量 100 mg/kg/日において胚・胎児の生存並びに胎児の骨格、外表及び内臓に異常及び変異は認められず、TAK-620 はラット及びウサギにおいて催奇形性を示さなかったと結論する。ラットを用いた出生前及び出生後の発生毒性試験では、150 mg/kg/日以上で、母動物によるケア不良のために出生児の生存率の低下及び身体的発達指標の遅延を伴う体重増加抑制が認められた。しかし、これらの出生児のその後の受胎能及び交尾行動、並びに妊娠維持能及び生存児出生能は、TAK-620 の影響を受けなかった。幼若ラットを用いた毒性試験で、TAK-620 を生後日数 7～34 まで投与したとき、成熟動物では観察されていない新たな毒性はみられなかった。

1.5.3.3 臨床試験

日本人の HSCT 又は SOT 患者の CMV 感染／感染症を対象とした国内第 3 相非盲検試験（TAK-620-3001 試験）並びに HSCT 又は SOT 患者における既存の抗 CMV 治療に難治性又は抵抗性の CMV 感染／感染症を対象とした海外第 2 相用量設定試験（SHP620-202 試験）及び海外第 3 相非盲検試験（SHP620-303 試験）を有効性及び安全性を検討した評価資料とした。また、日本人の薬物動態を検討した海外第 1 相単回投与試験（TAK-620-1020 試験）を評価資料とした。なお、無症候性 CMV 感染を対象とした海外第 2 相用量設定試験（SHP620-203 試験）、海外第 3 相二重盲検試験（SHP620-302 試験）及びその他臨床薬理試験等を参考資料とした。

以下に、TAK-620 の有効性及び安全性を検討した試験結果の概要を示した。

(1) TAK-620-3001 試験

HSCT 又は SOT 患者における無症候性 CMV 感染患者及びガンシクロビル、バルガンシクロビル又はホスカルネットに難治性又は抵抗性の CMV 感染／感染症を有する患者を対象に、TAK-620 400 mg 1 日 2 回 (BID) を 8 週間投与した。

主要評価項目である Week 8 終了時に CMV 血症消失を達成した割合 (8 週間の投与完了の有無を問わない) は難治性又は抵抗性の被験者で 33.3%であり、無症候性の被験者で 71.1%及び全体で 68.3%であった。

TAK-620 の忍容性は良好であり、日本人における安全性プロファイルは海外試験で認められている既存の安全性プロファイルと大きく異なることが確認された。

(2) SHP620-202 試験

HSCT 又は SOT 患者における既存の抗 CMV 治療 (ガンシクロビル、バルガンシクロビル又はホスカルネット) に難治性又は抵抗性の CMV 感染／感染症を有する患者を対象に、異なる投与量の TAK-620 を最長 24 週間投与した。

投与開始後 6 週以内に CMV 血症消失を達成した割合は、全体で 66.7% (80/120 例) であった。投与群別の投与開始後 6 週以内に CMV 血症消失を達成した割合の推定値 (95%信頼区間) は、TAK-620 400、800 及び 1,200 mg BID 群でそれぞれ 0.70 ([0.53, 0.83])、0.63 ([0.46, 0.77]) 及び 0.68 ([0.51, 0.81]) であった。

TAK-620 の忍容性は 400、800、1,200 mg BID 群で全体的に良好であり、特段の注意を要する安全性の懸念はみられなかった。

(3) SHP620-303 試験

HSCT 又は SOT 患者における既存の抗 CMV 治療 (ガンシクロビル、バルガンシクロビル、ホスカルネット又は cidofovir) に難治性又は抵抗性の CMV 感染／感染症を対象として、TAK-620 (400 mg BID) 又は治験担当医師が選択する他の抗 CMV 薬 (以下、IAT) を 8 週間投与した。

8 週間の投与完了の有無を問わず、Week 8 終了時に CMV 血症消失を達成した割合は TAK-620 群で 55.7%及び IAT 群で 23.9%であり、TAK-620 群で 2 倍以上高かった。

TAK-620 の忍容性は良好であり、既存の抗 CMV 薬にみられる臨床的に問題となる好中球減少症又は腎機能障害は TAK-620 との関連は認められず、既存の抗 CMV 治療と比較して安全性上の利点を有することが確認された。

表 1.5.3-1 開発の経緯

試験項目		実施時期	～19	19	19	19	19	20	20	20	～20	20	20	20	20	20	20	20	
品質	安定性試験 ()	原薬 製剤																	
	効力を裏付ける試験																		
薬理	副次的薬理試験																		
	安全性薬理試験																		
動態	薬物動態試験																		
毒性	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																		
	局所刺激性試験																		
	その他の毒性試験																		

表 1.5.3-1 開発の経緯（続き）

実施地域	試験項目（試験番号）	実施時期	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008		
			H8	H9	H10	H11	H12	H13	H14	H15	H16	H17	H18	H19	H20		
臨床 海外	第1相	健康被験者における薬物動態及び初期忍容性試験（CMAB1001）	1996年1月～ 1996年4月	■													
		患者における薬物動態及び初期忍容性試験（CMAB1002）	1996年3月～ 1996年5月	■													
		患者における薬物動態及び初期忍容性試験（CMAA1003）	1996年9月～ 1998年12月	■													
		患者における薬物動態及び初期忍容性試験（CMAA1004）		■													
		外因性要因を検討した薬物動態試験（1263-100）	2004年2月～ 2004年3月										■				
		内因性要因を検討した薬物動態試験（1263-101）	2004年3月～ 2004年11月										■				
		外因性要因を検討した薬物動態試験（1263-102）	2004年11月～ 2005年1月										■				
		内因性要因を検討した薬物動態試験（1263-103）	2005年4月～ 2005年6月										■				
		バイオアベイラビリティ試験（1263-104）	2005年9月～ 2005年10月										■				
		外因性要因を検討した薬物動態試験（1263-105）	2006年4月～ 2008年3月											■			
		健康被験者における薬物動態及び初期忍容性試験（1263-106）	2006年6月～ 2006年7月											■			
		外因性要因を検討した薬物動態試験（1263-107）		■													
		外因性要因を検討した薬物動態試験（1263-110）	2007年11月～ 2007年12月													■	
		バイオアベイラビリティ試験（1263-109）	2007年11月～ 2007年12月													■	
		健康被験者における薬力学試験及び薬物動態／薬力学試験（1263-108）	2007年12月～ 2008年2月													■	

1.5.4 予定する効能又は効果、用法及び用量

品質、非臨床試験及び臨床試験により、本剤の有効性・安全性が確認されたことから、表 1.5.4-1 に示す効能又は効果、用法及び用量にて医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

表 1.5.4-1 効能又は効果、用法及び用量

販売名	リブテンシティ錠 200 mg
申請区分	医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
適応症 (効能又は効果)	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
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。

1.5.5 治験相談等の経緯

本剤の開発に際し、以下の対面助言を行った。

- (1) [REDACTED] 相談 ([REDACTED]) (令和 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日、受付番号: [REDACTED])
[REDACTED] を対象とした [REDACTED]
[REDACTED] 及び [REDACTED] 及び [REDACTED] 又は [REDACTED]
[REDACTED] を対象とした [REDACTED] 及び
[REDACTED] 並びに [REDACTED]
[REDACTED] 及び [REDACTED] の結
果に基づき、[REDACTED] を含む [REDACTED] における [REDACTED]
[REDACTED]、[REDACTED] 及び
[REDACTED] について助言を得た。

1.5.6 本剤の特徴及び有用性

移植後の CMV 感染の管理においては、CMV DNA を検出不能なレベルまで減少させることにより、免疫抑制期間中の疾患進行及び合併症の発症を予防することが重要であり、標準治療として、ガンシクロビル/バルガンシクロビルが使用されている。また、ガンシクロビル/バルガンシクロビルの治療において、有効性不十分又は忍容性に問題があると考えられる場合、HSCT 後の CMV 感染/感染症に対してはホスカルネットが使用される。これらの薬剤は、通常の用量で投与した場合に未治療患者のウイルス量を減少させるが、移植患者が免疫抑制状態にあり、CMV 血症に罹患しやすい期間では、それぞれの副作用、特にガンシクロビル/バルガンシクロビルによる骨髄抑制及びホスカルネットによる腎機能障害等の重大な副作用により、これらの薬剤の総曝露量及び投与期間が制限されることがある[27][28][29]。

TAK-620 は新規の作用機序を有し、既存の抗 CMV 薬でみられる治療制限毒性がなく、安全性に大きな問題はみられなかった。また、経口投与が可能であり、腎機能障害又は肝機能障害 (軽度又は中等度) に対する用量調節も不要である。さらに、移植患者を対象とした様々な投与量及び投与期間での臨床試験の結果から、既存の抗 CMV 薬に対する TAK-620 の優位性が示され、患者にベネフィットをもたらす可能性を裏付けた。

SHP620-303 試験では、TAK-620 400 mg BID を投与したときの忍容性は良好であり、投与を継続した被験者の割合は、IAT 群と比較して TAK-620 群で高く、その結果、TAK-620 群の曝露期間 (平均値) は、IAT 群と比較して約 50%長かった (TAK-620 群: 52.5 日、IAT 群:

36.0日) (2.7.4.1.2.3 (2))。これまでに実施した臨床試験では、TAK-620の使用を制限する安全性シグナルは特定されず、特定の薬剤との併用により特定されたリスクは、モニタリングにより管理することが可能である。また、TAK-620-3001試験で日本人においても一貫した安全性プロファイルが確認され、新たな安全性シグナルは認められなかった。これらの結果は、既存の抗CMV薬よりも安全性が向上した有効な抗CMV薬であるTAK-620により、より長期間にわたる治療が可能となり、更なるベネフィットをもたらす可能性を示唆している。

TAK-620に対する耐性を有する割合は、TAK-620の未投与患者では低かったが、既存の抗CMV薬から想定されたとおり、投与患者のうちCMV血症消失を達成しなかった患者ではTAK-620に対する耐性が認められた(5.3.5.1-2)。既存の抗CMV薬に対する耐性は、抗CMV薬の過多の使用及び交差耐性獲得の可能性により高頻度で認められる。TAK-620は、特に治療の選択肢を使い切った患者に対してもCMV血症を消失させることが可能となるため、移植後のCMV感染症の治療における新たな治療選択肢として高い価値を提供することができる。

第2相及び第3相試験の結果、TAK-620の有効性及び安全性プロファイルは、HSCT患者及びSOT患者、又は様々な種類のSOT間で一貫していた。これらは、CMV感染/感染症の疾患経過及びTAK-620の抗ウイルス標的分子(UL97キナーゼ)から予想されたものであり、TAK-620を「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血症及びサイトメガロウイルス感染症の治療」の効能又は効果で申請することは妥当であると考ええる。また、TAK-620に関連するリスクは十分に認識されており、添付文書等における注意喚起により管理可能と考える。

以上のことから、TAK-620は新規の作用機序を有し、既知の治療制限毒性リスクのない良好な安全性・忍容性プロファイル及び広い治療域を有する経口投与可能な抗CMV薬として、移植患者におけるCMV感染を管理する新たな治療選択肢になると考えられる。

1.5.7 参考文献

- [1] Steingruber M, Marschall M. The cytomegalovirus protein kinase pUL97: host interactions, regulatory mechanisms and antiviral drug targeting. *Microorganisms*. 2020;8:515.
- [2] Sullivan V, Talarico CL, Stanat SC, Davis M, Coen DM, Biron KK. A protein kinase homologue controls phosphorylation of ganciclovir in human cytomegalovirus-infected cells. *Nature*. 1992;358:162-4.
- [3] Drew WL, Miner RC, Marousek GI, Chou S. Maribavir sensitivity of cytomegalovirus isolates resistant to ganciclovir, cidofovir or foscarnet. *J Clin Virol*. 2006;37:124-7.
- [4] Strasfeld L, Lee I, Tatarowicz W, Villano S, Chou S. Virologic characterization of multidrug-resistant cytomegalovirus infection in 2 transplant recipients treated with maribavir. *J Infect Dis*. 2010; 202(1):104-8.
- [5] 一般社団法人日本造血・免疫細胞療法学会. 造血細胞移植ガイドライン ウイルス感染症の予防と治療 サイトメガロウイルス感染症(第5版). 2022年6月. 2023年10月19日閲覧. https://www.jstct.or.jp/uploads/files/guideline/01_03_01_cmv05.pdf (添付なし)
- [6] Biron KK. Antiviral drugs for cytomegalovirus diseases. *Antiviral Res*. 2006;71:154-63.

- [7] Falagas ME, Paya C, Ruthazer R, Badley A, Patel R, Wiesner R, et al. Significance of cytomegalovirus for long-term survival after orthotopic liver transplantation: a prospective derivation and validation cohort analysis. *Transplantation*. 1998;66:1020-8.
- [8] San Juan R, Aguado JM, Lumberras C, Fortun J, Muñoz P, Gavalda J, et al. Impact of current transplantation management on the development of cytomegalovirus disease after renal transplantation. *Clin Infect Dis*. 2008;47:875-82.
- [9] Giménez E, Torres I, Albert E, Piñana JL, Hernández-Boluda JC, Solano C, et al. Cytomegalovirus (CMV) infection and risk of mortality in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (Allo-HSCT): A systematic review, meta-analysis, and meta-regression analysis. *Am J Transplant*. 2019;19:2479-94.
- [10] Trenchel R, Ross S, Hüsing J, Ottinger H, Elmaagacli A, Roggendorf M, et al. Reduced risk of persisting cytomegalovirus pp65 antigenemia and cytomegalovirus interstitial pneumonia following allogeneic PBSCT. *Bone Marrow Transplant*. 2000;25:665-72.
- [11] Ljungman P, Hakki M, Boeckh M. Cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2011;25:151-69.
- [12] Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, Maertens J, Dadwal SS, Duarte RF, et al. Letermovir prophylaxis for cytomegalovirus in hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med*. 2017;377(25):2433-44.
- [13] Akahoshi Y, Kimura SI, Inamoto Y, Seo S, Muranushi H, Shimizu H, et al. Effect of cytomegalovirus reactivation with or without acute graft-versus-host disease on the risk of nonrelapse mortality. *Clin Infect Dis*. 2021;73(3):e620-e628.
- [14] Lowance D, Neumayer HH, Legendre CM, Squifflet JP, Kovarik J, Brennan PJ, et al. Valacyclovir for the prevention of cytomegalovirus disease after renal transplantation. *N Engl J Med*. 1999;340:1462-70.
- [15] 日本移植学会. 臓器移植関連 CMV 感染症診療ガイドライン 2022. 2022 年 11 月. (添付なし)
- [16] Freeman RB Jr. The 'indirect' effects of cytomegalovirus infection. *Am J Transplant*. 2009;9:2453-8.
- [17] Falagas ME, Snyderman DR, Griffith J, Werner BG. Exposure to cytomegalovirus from the donated organ is a risk factor for bacteremia in orthotopic liver transplant recipients. Boston Center for Liver Transplantation CMVIG Study Group. *Clin Infect Dis*. 1996;23(3):468-74.
- [18] George MJ, Snyderman DR, Werner BG, Griffith J, Falagas ME, Dougherty NN, et al. The independent role of cytomegalovirus as a risk factor for invasive fungal disease in orthotopic liver transplant recipients. Boston Center for Liver Transplantation CMVIG-Study Group. Cytogam, MedImmune, Inc. Gaithersburg, Maryland. *Am J Med*. 1997;103(2):106-13.
- [19] Nichols WG, Corey L, Gooley T, Davis C, Boeckh M. High risk of death due to bacterial and fungal infection among cytomegalovirus (CMV)-seronegative recipients of stem cell transplants from seropositive donors: evidence for indirect effects of primary CMV infection. *J Infect Dis*. 2002;185(3):273-82.

- [20] Aguilera V, Di Maira T, Conde I, Fornés-Ferrer V, Vinaixa C, Pallarés C, et al. Cytomegalovirus reactivation in liver transplant recipients due to hepatitis C cirrhosis is associated with higher cardiovascular risk - an observational, retrospective study. *Transpl Int.* 2018;31(6):649-57.
- [21] Blazquez-Navarro A, Dang-Heine C, Wittenbrink N, Bauer C, Wolk K, Sabat R, et al. BKV, CMV, and EBV interactions and their effect on graft function one year post-renal transplantation: results from a large multi-centre study. *EBioMedicine.* 2018;34:113-21.
- [22] Lollinga WT, Rurenga-Gard L, van Doesum W, van Bergen R, Diepstra A, Vonk JM, et al. High human cytomegalovirus DNAemia early post-transplantation associates with irreversible and progressive loss of renal function - a retrospective study. *Transpl Int.* 2017;30(8):817-26.
- [23] Streblow DN, Orloff SL, Nelson JA. Acceleration of allograft failure by cytomegalovirus. *Curr Opin Immunol.* 2007;19(5):577-82.
- [24] Shah AP, Chen JM, Fridell JA. Incidence and outcomes of cytomegalovirus in pancreas transplantation with steroid-free immunosuppression. *Clin Transplant.* 2015;29(12):1221-9.
- [25] Stern M, Hirsch H, Cusini A, van Delden C, Manuel O, Meylan P, et al. Cytomegalovirus serology and replication remain associated with solid organ graft rejection and graft loss in the era of prophylactic treatment. *Transplantation.* 2014;98(9):1013-8.
- [26] Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ-transplant recipients. *N Engl J Med.* 1998;338(24):1741-51.
- [27] Boeckh M, Nichols WG, Papanicolaou G, Rubin R, Wingard JR, Zaia J. Cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients: Current status, known challenges, and future strategies. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2003;9:543-58.
- [28] Reusser P, Einsele H, Lee J, Volin L, Rovira M, Engelhard D, et al. Randomized multicenter trial of foscarnet versus ganciclovir for preemptive therapy of cytomegalovirus infection after allogeneic stem cell transplantation. *Blood.* 2002;99:1159-64.
- [29] Salzberger B, Bowden RA, Hackman RC, Davis C, Boeckh M. Neutropenia in allogeneic marrow transplant recipients receiving ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease: risk factors and outcome. *Blood.* 1997;90:2502-8.
- [30] Avery RK. Management of late, recurrent, and resistant cytomegalovirus in transplant patients. *Transplant Rev.* 2007;21:65-76.
- [31] Limaye AP, Corey L, Koelle DM, Davis CL, Boeckh M. Emergence of ganciclovir-resistant cytomegalovirus disease among recipients of solid-organ transplants. *Lancet.* 2000;356:645-9.
- [32] Avery RK, Arav-Boger R, Marr KA, Kraus E, Shoham S, Lees L, et al. Outcomes in transplant recipients treated with foscarnet for ganciclovir-resistant or refractory cytomegalovirus infection. *Transplantation.* 2016;100:e74-e80.
- [33] Shannon-Lowe CD, Emery VC. The effects of maribavir on the autophosphorylation of ganciclovir resistant mutants of the cytomegalovirus UL97 protein. *Herpesviridae.* 2010;1(1):4.
- [34] Biron KK, Harvey RJ, Chamberlain SC, Good SS, Smith AA, 3rd, Davis MG, et al. Potent and selective inhibition of human cytomegalovirus replication by 1263W94, a benzimidazole L-riboside with a unique mode of action. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46(8):2365-72.

-
- [35] Chou S, Ercolani RJ, Derakhchan K. Antiviral activity of maribavir in combination with other drugs active against human cytomegalovirus. *Antiviral Res.* 2018;157:128-33.
- [36] Papanicolaou GA, Silveira FP, Langston AA, Pereira MR, Avery RK, Uknis M, et al. Maribavir for Refractory or Resistant Cytomegalovirus Infections in Hematopoietic-cell or Solid-organ Transplant Recipients: A Randomized, Dose-ranging, Double-blind, Phase 2 Study. *Clin Infect Dis.* 2019;68(8):1255-64.
- [37] Whitehurst CB, Sanders MK, Law M, Wang FZ, Xiong J, Dittmer DP, et al. Maribavir inhibits Epstein-Barr virus transcription through the EBV protein kinase. *J Virol.* 2013;87(9):5311-5.
- [38] Zacny VL, Gershburg E, Davis MG, Biron KK, Pagano JS. Inhibition of Epstein-Barr virus replication by a benzimidazole L-riboside: novel antiviral mechanism of 5, 6-dichloro-2-(isopropylamino)-1-beta-L-ribofuranosyl-1H-benzimidazole. *J Virol.* 1999;73(9):7271-7.
- [39] Chou S, Hakki M, Villano S. Effects on maribavir susceptibility of cytomegalovirus UL97 kinase ATP binding region mutations detected after drug exposure in vitro and in vivo. *Antiviral Res.* 2012;95(2):88-92.
- [40] Cohen SM, Storer RD, Criswell KA, Doerrer NG, Dellarco VL, Pegg DG, et al. Hemangiosarcoma in rodents: mode-of-action evaluation and human relevance. *Toxicol Sci.* 2009;111(1):4-18.

目次

1.6 外国における使用状況等に関する資料2

表

表 1.6-1 米国／欧州（EU）におけるマリバビルの承認取得状況.....2

1.6 外国における使用状況等に関する資料

(1) 外国での許可及び使用状況

マリバビルは、2021年11月に米国で承認され、その後、2022年11月には欧州（EU）においても承認され、既に販売されている。その他に英国、カナダ、オーストラリア及び韓国等、46カ国で承認を取得している。（2024年2月現在）。

米国／欧州（EU）におけるマリバビルの承認取得状況を表 1.6-1 に示す。

また、米国／欧州（EU）の labeling（及び企業中核シート）を3頁以降に添付した。

表 1.6-1 米国／欧州（EU）におけるマリバビルの承認取得状況

国名	販売名	承認年月日	剤形／含量	効能・効果	用法・用量
米国	LIVTENCITY	2021年11月23日	フィルムコーティング錠／200 mg	ガンシクロビル、バルガンシクロビル、cidofovir 又はホスカルネットによる治療に難治性（遺伝子型抵抗性の有無を問わない）の、移植後におけるサイトメガロウイルス感染／感染症を有する成人及び小児患者（12歳以上、体重 35 kg 以上）の治療	推奨用量：成人及び小児（12歳以上、体重 35 kg 以上）に1回 400 mg（200 mg 錠を2錠）を1日2回経口投与（食事の有無を問わない）する。
欧州（EU）	LIVTENCITY	2022年11月9日	フィルムコーティング錠／200 mg	ガンシクロビル、バルガンシクロビル、cidofovir 又はホスカルネットを含む1種類以上の前治療に難治性（抵抗性の有無を問わない）の、造血幹細胞移植又は固形臓器移植を受けた成人患者におけるサイトメガロウイルス感染及び／又は感染症の治療	推奨用量：1回 400 mg（200 mg 錠を2錠）を1日2回（1日用量 800 mg）8週間投与する。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use LIVTENCITY safely and effectively. See full prescribing information for LIVTENCITY.

LIVTENCITY® (maribavir) tablets, for oral use
Initial U.S. Approval: 2021

INDICATIONS AND USAGE

LIVTENCITY is a cytomegalovirus (CMV) pUL97 kinase inhibitor indicated for the treatment of adults and pediatric patients (12 years of age and older and weighing at least 35 kg) with post-transplant CMV infection/disease that is refractory to treatment (with or without genotypic resistance) with ganciclovir, valganciclovir, cidofovir or foscarnet. (1, 8.4)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

400 mg (two 200 mg tablets) orally twice daily with or without food. (2.1, 8.4)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Tablets: 200 mg of maribavir. (3)

CONTRAINDICATIONS

None. (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- LIVTENCITY may antagonize the antiviral activity of ganciclovir and valganciclovir. Coadministration is not recommended. (5.1, 7.1)
- Virologic failure can occur during and after treatment with LIVTENCITY. Monitor CMV DNA levels and check for resistance if patient does not respond to treatment. Some maribavir pUL97 resistance-associated substitutions confer cross-resistance to ganciclovir and valganciclovir. (5.2, 12.4, 14.1)

- The concomitant use of LIVTENCITY and certain drugs may result in potentially significant drug interactions, some of which may lead to reduced therapeutic effect of LIVTENCITY or adverse reactions of concomitant drugs. (5.1, 5.3, 7.1, 7.2, 7.3)
- LIVTENCITY has the potential to increase the drug concentrations of immunosuppressant drugs that are CYP3A4 and/or P-gp substrates where minimal concentration changes may lead to serious adverse events (including tacrolimus, cyclosporine, sirolimus and everolimus). Frequently monitor immunosuppressant drug levels throughout treatment with LIVTENCITY, especially following initiation and after discontinuation of LIVTENCITY and adjust the dose, as needed. (5.3)

ADVERSE REACTIONS

The most common adverse events (all grades, >10%) in subjects treated with LIVTENCITY were taste disturbance, nausea, diarrhea, vomiting, and fatigue. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Takeda Pharmaceuticals America, Inc. at 1-877-TAKEDA-7 (1-877-825-3327) or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

DRUG INTERACTIONS

- Refer to the full prescribing information for important drug interactions with LIVTENCITY. (5.1, 5.3, 7)
- Coadministration with strong CYP3A4 inducers: not recommended. Refer to full prescribing information for dosage modification when coadministered with certain anticonvulsants. (2.2, 7.3)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 3/2024

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Recommended Dosage
- 2.2 Dosage Adjustment When Coadministered with Anticonvulsants
- 2.3 Administration

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Risk of Reduced Antiviral Activity When Coadministered with Ganciclovir and Valganciclovir
- 5.2 Virologic Failure During Treatment and Relapse Post-Treatment
- 5.3 Risk of Adverse Reactions or Loss of Virologic Response Due to Drug Interactions

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trials Experience

7 DRUG INTERACTIONS

- 7.1 Reduced Antiviral Activity When Coadministered with Ganciclovir or Valganciclovir
- 7.2 Potential for Other Drugs to Affect LIVTENCITY
- 7.3 Potential for LIVTENCITY to Affect Other Drugs
- 7.4 Drugs without Clinically Significant Interactions with LIVTENCITY

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

8.2 Lactation

8.4 Pediatric Use

8.5 Geriatric Use

8.6 Impaired Renal Function

8.7 Impaired Hepatic Function

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics
- 12.4 Microbiology

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES

- 14.1 Treatment of Adults with Post-Transplant CMV Infection/Disease That Is Refractory (with or without Genotypic Resistance) to Ganciclovir, Valganciclovir, Cidofovir, or Foscarnet

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

LIVTENCITY is indicated for the treatment of adults and pediatric patients (12 years of age and older and weighing at least 35 kg) with post-transplant cytomegalovirus (CMV) infection/disease that is refractory to treatment (with or without genotypic resistance) with ganciclovir, valganciclovir, cidofovir or foscarnet [see *Use in Specific Populations (8.4) and Clinical Studies (14)*].

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dosage

The recommended dosage in adults and pediatric patients (12 years of age and older and weighing at least 35 kg) is 400 mg (two 200 mg tablets) taken orally twice daily with or without food [see *Use in Specific Populations (8.4), Clinical Pharmacology (12.3) and Clinical Studies (14)*].

2.2 Dosage Adjustment When Coadministered with Anticonvulsants

If LIVTENCITY is coadministered with carbamazepine, increase the dosage of LIVTENCITY to 800 mg (four 200 mg tablets) twice daily [see *Drug Interactions (7.3)*].

If LIVTENCITY is coadministered with phenytoin or phenobarbital, increase the dosage of LIVTENCITY to 1,200 mg (six 200 mg tablets) twice daily [see *Drug Interactions (7.3)*].

2.3 Administration

The immediate-release tablets can be taken as whole, dispersed or crushed tablets by mouth, or as dispersed tablets through a nasogastric or orogastric tube (French size 10 or larger). The suspension may be prepared ahead of time and stored at room temperature for up to 8 hours.

Administration of Dispersed Tablets or Crushed Tablets by Mouth

1. Place the appropriate number of tablets for the prescribed dose into a suitable container. If desired, the tablets may be crushed. Add the appropriate volume of drinking water (other liquids have not been tested) to make a suspension (see *Table 1 below*).

Table 1: Number of Tablets and Volume of Drinking Water Needed to Make a Suspension for Administration of Dispersed or Crushed Tablets by Mouth

Recommended Dosage	Number of 200 mg Tablets	Volume of Drinking Water
400 mg	Two	30 mL
800 mg	Four	60 mL
1,200 mg	Six	90 mL

2. Swirl the container gently to keep the particles from settling, and administer the suspension before it settles. The mixture will have a bitter taste.
3. Rinse the container with 15 mL of drinking water and administer the rinse water.
4. Repeat Step 3. Visually confirm that no particles are left in the container. If particles remain, repeat Step 3.

Administration of Dispersed Tablets through a Nasogastric (NG) or Orogastric (OG) Tube

1. Remove the cap (if applicable) and plunger out of a 50 or 60 mL catheter-tip compatible syringe or equivalent. Add two tablets into the syringe body and place the plunger back in the syringe. Only two tablets can be administered via NG or OG tube at a time.
2. Draw 30 mL of drinking water (other liquids have not been tested) into the syringe and hold the syringe with the tip pointing upward. Pull the plunger further to a higher volume position to have some air space in the syringe. Place the cap back on the syringe (if applicable). Shake the syringe well (careful not to spill the contents) for about 30 to 45 seconds or until the tablets are completely dispersed.
3. Once the tablets are completely dispersed in the syringe, remove the cap from the syringe again (if applicable) and attach the syringe to the NG or OG tube and administer the dispersion before it settles.
4. Draw 15 mL of water using the same syringe and flush through the same NG or OG tube.
5. Repeat Step 4 and make sure no particles are left in the syringe by visual inspection. If particles remain, repeat Step 4.
6. For doses of 800 mg (four 200 mg tablets) and 1,200 mg (six 200 mg tablets) [see *Dosage and Administration (2.2)*], repeat Steps 1-5 until prescribed dose is reached. The same syringe, NG or OG tube can be used.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Tablet: 200 mg, blue, oval shaped convex tablet debossed with “SHP” on one side and “620” on the other side.

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Risk of Reduced Antiviral Activity When Coadministered with Ganciclovir and Valganciclovir

LIVTENCITY may antagonize the antiviral activity of ganciclovir and valganciclovir by inhibiting human CMV pUL97 kinase, which is required for activation/phosphorylation of ganciclovir and valganciclovir. Coadministration of LIVTENCITY with ganciclovir or valganciclovir is not recommended [see *Drug Interactions (7.1) and Microbiology (12.4)*].

5.2 Virologic Failure During Treatment and Relapse Post-Treatment

Virologic failure due to resistance can occur during and after treatment with LIVTENCITY. Virologic relapse during the post-treatment period usually occurred within 4-8 weeks after treatment discontinuation. Some maribavir pUL97 resistance-associated substitutions confer cross-resistance to ganciclovir and valganciclovir. Monitor CMV DNA levels and check for maribavir resistance if the patient is not responding to treatment or relapses [see *Microbiology (12.4) and Clinical Studies (14.1)*].

5.3 Risk of Adverse Reactions or Loss of Virologic Response Due to Drug Interactions

The concomitant use of LIVTENCITY and certain drugs may result in potentially significant drug interactions, some of which may lead to reduced therapeutic effect of LIVTENCITY or adverse reactions of concomitant drugs [see *Drug Interactions (7)*].

See Table 4 for steps to prevent or manage these possible or known significant drug interactions, including dosing recommendations. Consider the potential for drug interactions prior to and during LIVTENCITY therapy; review concomitant medications during LIVTENCITY therapy and monitor for adverse reactions.

Maribavir is primarily metabolized by CYP3A4. Drugs that are strong inducers of CYP3A4 are expected to decrease maribavir plasma concentrations and may result in reduced virologic response; therefore, coadministration of LIVTENCITY with these drugs is not recommended, except for selected anticonvulsants [see Dosage and Administration (2.2) and Drug Interactions (7.3)].

Use with Immunosuppressant Drugs

LIVTENCITY has the potential to increase the drug concentrations of immunosuppressant drugs that are CYP3A4 and/or P-glycoprotein (P-gp) substrates where minimal concentration changes may lead to serious adverse events (including tacrolimus, cyclosporine, sirolimus and everolimus). Frequently monitor immunosuppressant drug levels throughout treatment with LIVTENCITY, especially following initiation and after discontinuation of LIVTENCITY and adjust the immunosuppressant dose, as needed [see Drug Interactions (7.3) and Clinical Pharmacology (12.3)].

6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The safety of LIVTENCITY was evaluated in one Phase 3 multicenter, randomized, open-label, active-control trial in which 352 adult transplant recipients were randomized, and treated with LIVTENCITY (N=234) or Investigator-Assigned Treatment (IAT) consisting of monotherapy or dual therapy with ganciclovir, valganciclovir, foscarnet, or cidofovir as dosed by the investigator (N=116) for up to 8-weeks following a diagnosis of CMV infection/disease refractory to treatment (with or without genotypic resistance) with ganciclovir, valganciclovir, foscarnet or cidofovir. The mean treatment durations (SD) for LIVTENCITY and IAT were 48.6 (\pm 13.82) and 31.2 (\pm 16.91) days, respectively. The most common adverse events occurring in more than 10% of subjects receiving LIVTENCITY are outlined in Table 2.

Table 2: Adverse Events (All Grades) Reported in >10% of Subjects in the LIVTENCITY Group in Trial 303

ADVERSE EVENT	LIVTENCITY N=234 (%)	IAT ^a N=116 (%)
Taste disturbance ^b	46	4
Nausea	21	22
Diarrhea	19	21
Vomiting	14	16
Fatigue	12	9

^a IAT (Investigator-Assigned Treatment) included monotherapy or dual therapy with ganciclovir, valganciclovir, foscarnet, or cidofovir as dosed by the investigator.

^b taste disturbance includes the following reported preferred terms: ageusia, dysgeusia, hypogeusia and taste disorder.

Similar proportions of subjects experienced serious adverse events (38% in the LIVTENCITY group and 37% in the IAT group). The most common serious adverse event in both treatment groups occurred in the Infections and Infestations System Organ Class (SOC) (23% in the LIVTENCITY group and 15% in the IAT group) with CMV infection and disease being the most common in both groups.

A higher proportion of subjects in the IAT group discontinued study medication due to an adverse event compared to the LIVTENCITY group (32% in the IAT group vs 13% in the LIVTENCITY group). The most commonly reported causes that led to study drug discontinuation were neutropenia (9%) and acute kidney injury (5%) in the IAT group and dysgeusia, diarrhea, nausea, and recurrence of underlying disease (each reported at 1%) in the LIVTENCITY group.

Taste disturbance occurred in 46% of subjects treated with LIVTENCITY. These events rarely led to discontinuation of LIVTENCITY (1%) and, for 37% of the subjects, these events resolved while on therapy (median duration 43 days; range 7 to 59 days). For the subjects with ongoing taste disturbance after drug discontinuation, resolution occurred in 89%. In subjects with resolution of symptoms after drug discontinuation, the median duration of symptoms off treatment was 6 days (range 2 to 85 days).

Laboratory Abnormalities

Selected laboratory abnormalities reported in subjects with refractory (with or without genotypic resistance) CMV infections in Trial 303 are presented in [Table 3](#).

Table 3: Selected Laboratory Abnormalities Reported in Trial 303

Laboratory Parameter	LIVTENCITY N=234 n (%)	IAT N=116 n (%)
Neutrophils (cells/ μ L)		
<500	4 (2)	4 (3)
\geq 500 to <750	7 (3)	7 (6)
\geq 750 to <1,000	10 (4)	6 (5)
Hemoglobin (g/dL)		
<6.5	3 (1)	1 (1)
\geq 6.5 to <8.0	34 (15)	23 (20)
\geq 8.0 to <9.5	76 (32)	33 (28)
Platelets (cells/ μ L)		
<25,000	11 (5)	6 (5)
\geq 25,000 to <50,000	27 (12)	10 (9)
\geq 50,000 to <100,000	41 (18)	20 (17)
Creatinine (mg/dL)		
>2.5	16 (7)	12 (10)
>1.5 to \leq 2.5	78 (33)	29 (25)

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Reduced Antiviral Activity When Coadministered with Ganciclovir or Valganciclovir

LIVTENCITY is not recommended to be coadministered with valganciclovir/ganciclovir (vGCV/GCV). LIVTENCITY may antagonize the antiviral activity of ganciclovir and valganciclovir by inhibiting human CMV pUL97 kinase, which is required for activation/phosphorylation of ganciclovir and valganciclovir [*see Warnings and Precautions (5.1) and Microbiology (12.4)*].

7.2 Potential for Other Drugs to Affect LIVTENCITY

Maribavir is a substrate of CYP3A4. Coadministration of LIVTENCITY with strong inducers of CYP3A4 is not recommended, except for selected anticonvulsants [*see Dosage and Administration (2.2) and Drug Interactions (7.3)*].

7.3 Potential for LIVTENCITY to Affect Other Drugs

Maribavir is a weak inhibitor of CYP3A4, and an inhibitor of P-gp and breast cancer resistance protein (BCRP). Coadministration of LIVTENCITY with drugs that are sensitive substrates of CYP3A, P-gp and BCRP may result in a clinically relevant increase in plasma concentrations of these substrates (*see Table 4*). Table 4 provides a list of established or potentially clinically significant drug interactions, based on either clinical drug interaction studies or predicted interactions due to the expected magnitude of interaction and potential for serious adverse events or decrease in efficacy [*see Warnings and Precautions (5.3) and Clinical Pharmacology (12.3)*].

Table 4: Established and Other Potentially Significant Drug Interactions^a

Concomitant Drug Class: Drug Name	Effect on Concentration	Clinical Comments
Antiarrhythmics		
Digoxin ^b	↑ Digoxin	Use caution when LIVTENCITY and digoxin are coadministered. Monitor serum digoxin concentrations. The dose of digoxin may need to be reduced when coadministered with LIVTENCITY. ^c
Anticonvulsants		
Carbamazepine	↓ Maribavir	A dose adjustment of LIVTENCITY to 800 mg twice daily is recommended when coadministered with carbamazepine.
Phenobarbital	↓ Maribavir	A dose adjustment of LIVTENCITY to 1,200 mg twice daily is recommended when coadministration with phenobarbital.
Phenytoin	↓ Maribavir	A dose adjustment of LIVTENCITY to 1,200 mg twice daily is recommended when coadministration with phenytoin.
Antimycobacterials		
Rifabutin	↓ Maribavir	Coadministration of LIVTENCITY and rifabutin is not recommended due to potential for a decrease in efficacy of LIVTENCITY.
Rifampin ^b	↓ Maribavir	Coadministration of LIVTENCITY and rifampin is not recommended due to potential for a decrease in efficacy of LIVTENCITY.
Herbal Products		
St. John's wort	↓ Maribavir	Coadministration of LIVTENCITY and St. John's wort is not recommended due to potential for a decrease in efficacy of LIVTENCITY.
HMG-CoA Reductase Inhibitors		
Rosuvastatin ^c	↑ Rosuvastatin	The patient should be closely monitored for rosuvastatin-related events, especially the occurrence of myopathy and rhabdomyolysis. ^c
Immunosuppressants		
Cyclosporine	↑ Cyclosporine	Frequently monitor cyclosporine levels throughout treatment with LIVTENCITY, especially following initiation and after discontinuation of LIVTENCITY and adjust dose, as needed. ^c
Everolimus	↑ Everolimus	Frequently monitor everolimus levels throughout treatment with LIVTENCITY, especially following initiation and after discontinuation of LIVTENCITY and adjust dose, as needed. ^c
Sirolimus	↑ Sirolimus	Frequently monitor sirolimus levels throughout treatment with LIVTENCITY, especially following initiation and after discontinuation of LIVTENCITY and adjust dose, as needed. ^c
Tacrolimus ^b	↑ Tacrolimus	Frequently monitor tacrolimus levels throughout treatment with LIVTENCITY, especially following initiation and after discontinuation of LIVTENCITY and adjust dose, as needed. ^c

↓=decrease, ↑=increase.

^a This table is not all inclusive.

^b The interaction between LIVTENCITY and the concomitant drug was evaluated in a clinical study [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].

^c Refer to the respective prescribing information.

7.4 Drugs without Clinically Significant Interactions with LIVTENCITY

No clinically significant interactions were observed in clinical drug-drug interaction studies of LIVTENCITY and ketoconazole, antacid, caffeine, warfarin, voriconazole, dextromethorphan, or midazolam [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

No adequate human data are available to establish whether LIVTENCITY poses a risk to pregnancy outcomes. In animal reproduction studies, embryo-fetal survival was decreased in rats, but not in rabbits, at maribavir exposures less than those observed in humans at the recommended human dose (RHD) (*see Data*).

The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

Data

Animal Data

In a combined fertility and embryofetal development study, maribavir was administered to male and female rats at oral doses of 100, 200, or 400 mg/kg/day. Females were dosed for 15 consecutive days prior to pairing, throughout pairing, and up to gestation day (GD) 17, while males were dosed 29 days prior to mating and throughout mating. A decrease in the number of viable fetuses and increase in early resorptions and post-implantation losses were observed at ≥ 100 mg/kg/day (at exposures approximately half the human exposure at the RHD). Intermittent reduced body weight gain was observed in pregnant animals at ≥ 200 mg/kg/day. Maribavir had no effect on embryo-fetal growth or development at dose levels up to 400 mg/kg/day, at exposures similar to those observed in humans at the RHD.

No significant toxicological effects on embryo-fetal growth or development were observed in rabbits when maribavir was administered at oral doses up to 100 mg/kg/day from GD 8 to 20, at exposures approximately half the human exposure at the RHD.

In the pre- and post-natal developmental toxicity study, maribavir was administered to pregnant rats at oral doses of 50, 150, or 400 mg/kg/day from GD 7 to post-natal day (PND) 21. A delay in developmental milestones was observed, including pinna detachment at doses ≥ 150 mg/kg/day and eye opening and preputial separation associated with reduced bodyweight gain of the offspring at 400 mg/kg/day. In addition, decreased fetal survival and litter loss was observed due to maternal toxicity and poor maternal care, respectively, at doses ≥ 150 mg/kg/day. No effects were observed at 50 mg/kg/day (which is estimated to be less than the human exposure at the RHD). No effects on number of offspring, proportion of males, number of live pups, or survival to PND 4 were observed at any dose in the offspring born to the second generation.

8.2 Lactation

Risk Summary

It is not known whether maribavir or its metabolites are present in human or animal milk, affect milk production, or have effects on the breastfed infant. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for LIVTENCITY and any potential adverse effects to the breast-fed child.

8.4 Pediatric Use

The recommended dosing regimen in pediatric patients 12 years of age and older and weighing at least 35 kg is the same as that in adults. Use of LIVTENCITY in this age group is based on the following:

- Evidence from controlled studies of LIVTENCITY in adults
- Population pharmacokinetic (PK) modeling and simulation demonstrating that age and body weight had no clinically meaningful effect on plasma exposures of LIVTENCITY
- LIVTENCITY exposure is expected to be similar between adults and children 12 years of age and older and weighing at least 35 kg
- The course of the disease is similar between adults and pediatric patients to allow extrapolation of data in adults to pediatric patients [see *Dosage and Administration (2.2)*, *Clinical Pharmacology (12.3)* and *Clinical Studies (14)*]

The safety and effectiveness of LIVTENCITY have not been established in children younger than 12 years of age.

8.5 Geriatric Use

No dosage adjustment is required for patients over 65 years of age based on the results from population pharmacokinetics analysis [see *Clinical Pharmacology (12.3)*] and efficacy and safety data from the clinical studies. In the clinical Study 303, 54 patients aged 65 years and over were treated with LIVTENCITY. Safety, effectiveness, and pharmacokinetics were consistent between elderly patients (≥ 65 years) and younger patients (< 65 years).

8.6 Impaired Renal Function

No dose adjustment of LIVTENCITY is needed for patients with mild, moderate, or severe renal impairment [see *Clinical Pharmacology (12.3)*]. Administration of LIVTENCITY in patients with end stage renal disease (ESRD), including patients on dialysis, has not been studied.

8.7 Impaired Hepatic Function

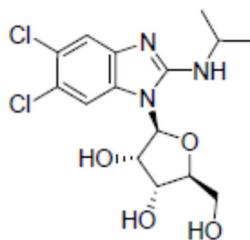
No dose adjustment of LIVTENCITY is needed for patients with mild (Child-Pugh Class A) or moderate (Child-Pugh Class B) hepatic impairment [see *Clinical Pharmacology (12.3)*]. Administration of LIVTENCITY in patients with severe hepatic impairment has not been studied.

10 OVERDOSAGE

There is no known specific antidote for LIVTENCITY. In case of overdose, it is recommended that the patient be monitored for adverse reactions and appropriate symptomatic treatment instituted. Due to the high plasma protein binding of LIVTENCITY, dialysis is unlikely to reduce plasma concentrations of LIVTENCITY significantly.

11 DESCRIPTION

LIVTENCITY tablets contain maribavir, a benzimidazole riboside CMV pUL97 protein kinase inhibitor. The chemical name of maribavir is 5,6-Dichloro-*N*-(1-methylethyl)-1- β -L-ribofuranosyl-1*H*-benzimidazol-2-amine and the structural formula is:



The molecular formula for maribavir is $C_{15}H_{19}Cl_2N_3O_4$ and its molecular weight is 376.23.

Each 200 mg tablet for oral administration contains 200 mg maribavir and the following inactive ingredients: FD&C Blue #1, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, polyethylene glycol, polyvinyl alcohol, sodium starch glycolate, titanium dioxide, and talc.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

LIVTENCITY is an antiviral drug against human CMV [see *Microbiology (12.4)*].

12.2 Pharmacodynamics

Exposure-Response

In dose-ranging studies that evaluated doses of 400 mg twice daily and twice daily doses of two and three times the recommended dose, no exposure-response relationship was observed for viral load or probability of unquantifiable plasma CMV DNA.

In Phase 3 Trial 303 that evaluated a maribavir dose of 400 mg twice daily, increasing maribavir exposure was not associated with increased probability of confirmed plasma CMV DNA < LLOQ (lower limit of quantification) at Week 8.

Cardiac Electrophysiology

At three times the recommended dose (approximately twice the peak concentration observed following the recommended dose), LIVTENCITY does not prolong the QT interval to any clinically relevant extent.

12.3 Pharmacokinetics

LIVTENCITY pharmacological activity is due to the parent drug. Following oral administration, plasma maribavir exposure (C_{max} and AUC) increased approximately dose-proportionally following a single dose of 50 to 1600 mg (0.125 to four times the recommended dose) and multiple doses up to 2400 mg per day (three times the recommended daily dose). Maribavir PK is time-independent. With twice-daily dosing, steady state is reached within 2 days, with mean accumulation ratios of C_{max} and AUC ranging from 1.37 to 1.47.

The pharmacokinetic properties of maribavir following administration of LIVTENCITY are displayed in [Table 5](#). The multiple-dose pharmacokinetic parameters are provided in [Table 6](#).

Table 5: Pharmacokinetic Properties of Maribavir

Absorption^a	
T _{max} (h), median	1.0 to 3.0
Distribution	
Mean apparent steady-state volume of distribution (V _{ss} , L)	24.9
% bound to human plasma proteins	98.0 across the concentration range of 0.05-200 µg/mL
Blood-to plasma ratio	1.37
Elimination	
Major route of elimination	Hepatic metabolism
Half-life (t _{1/2}) in transplant patients (h), mean	4.32
Oral clearance (CL/F) in transplant patients (L/h), mean	2.67
<i>Metabolism</i>	
Metabolic pathways ^b	CYP3A4 (major) and CYP1A2 (minor)
<i>Excretion</i>	
% of dose excreted as total ¹⁴ C (unchanged drug) in urine ^c	61 (<2)
% of dose excreted as total ¹⁴ C (unchanged drug) in feces ^c	14 (5.7)

^a When taken orally with a high fat, high caloric meal vs fasted, the AUC_{0-∞} and C_{max} (geometric mean ratio [90% CI] of maribavir are 0.878 [0.843, 0.915] and 0.716 [0.671, 0.764], respectively.

^b *In vitro* studies have shown that maribavir is biotransformed into a major circulating inactive metabolite: VP 44469 (N-dealkylated metabolite), with a metabolic ratio of 0.15 - 0.20. Multiple UGT enzymes, namely UGT1A1, UGT1A3, UGT2B7, and possibly UGT1A9, are involved in the glucuronidation of maribavir in humans, however, the contribution of glucuronidation to the overall clearance of maribavir is low based on *in vitro* data.

^c Dosing in mass balance study: single-dose administration of [¹⁴C] maribavir oral solution 400 mg containing 200 nCi of total radioactivity.

Table 6: Multiple-Dose Pharmacokinetic Parameters of Maribavir

Geometric Mean (% CV) ^a		
AUC _{0-tau} ^b (µg•h/mL)	C _{max} (µg/mL)	C _{tau} (µg/mL)
142 (48.5%)	20.1 (35.5%)	5.43 (85.9%)

CV=Coefficient of Variation; C_{max}=Maximum concentration; AUC_{0-tau}=Area under the time concentration curve over a dosing interval; C_{tau}=Concentration at the end of a dosing interval.

^a Pharmacokinetic parameter values based on post-hoc estimates from maribavir population pharmacokinetic model in transplant patients with CMV receiving 400 mg of LIVTENCITY twice daily with or without food.

^b tau is maribavir dosing interval: 12 hours.

Specific Populations

There were no clinically significant differences in the pharmacokinetics of maribavir based on age (18-79 years), gender, race (Caucasian, Black, Asian, or others), ethnicity (Hispanic/Latino or non-Hispanic/Latino), body weight (36 to 141 kg), transplant type, mild to severe renal impairment (measured creatinine clearance ranging from 12 to 70 mL/min), or mild to moderate hepatic impairment (Child-Pugh Class A or B).

Pediatric Patients

The pharmacokinetics of maribavir in patients less than 18 years of age have not been evaluated.

Using modeling and simulation, the recommended dosing regimen is expected to result in comparable steady-state plasma exposures of maribavir in patients 12 years of age and older and weighing at least 35 kg as observed in adults [see *Use in Specific Populations (8.4)*].

Drug Interactions

Based on *in vitro* studies, the metabolism of maribavir is not mediated by CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A5, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A10, or UGT2B15. The transport of maribavir is not mediated by organic anion transporting polypeptide (OATP)1B1, OATP1B3, or bile salt export pump (BSEP).

At clinically relevant concentrations, clinically significant interactions are not expected when LIVTENCITY is coadministered with substrates of CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2D6, CYP3A4; uridine diphosphate-glucuronosyltransferase (UGT)1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7; P-gp; BSEP; multidrug and toxin extrusion protein (MATE)1/2K; organic anion transporters (OAT)1 and OAT3; organic cation transporters (OCT)1 and OCT2; OATP1B1 and OATP1B3. In a clinical drug-drug interaction cocktail study, coadministration with maribavir had no effect on substrates of CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, and CYP3A4.

Drug interaction studies were performed with LIVTENCITY and other drugs likely to be coadministered for pharmacokinetic interactions. The effects of coadministration of other drugs on the pharmacokinetics of maribavir are summarized in [Table 7](#), and the effects of maribavir on the pharmacokinetics of coadministered drugs are summarized in [Table 8](#).

Dosing recommendations as a result of established and other potentially significant drug-drug interactions with LIVTENCITY are provided in [Table 4](#) [see *Drug Interactions (7.3)*].

Table 7: Changes in Pharmacokinetics of LIVTENCITY in the Presence of Coadministered Drugs

Coadministered Drug and Regimen		LIVTENCITY Regimen	N	Geometric Mean Ratio (90% CI) of LIVTENCITY PK with/without Coadministered Drug [No Effect=1.00]		
				AUC	C _{max}	C _{tau} ^c
Anticonvulsants						
Carbamazepine ^a	400 mg once daily	800 mg twice daily / 400 mg twice daily	200	1.40 (1.09, 1.67)	1.53 (1.22, 1.79)	1.05 (0.71, 1.40)
Phenobarbital ^a	100 mg once daily	1,200 mg twice daily / 400 mg twice daily	200	1.80 (1.18, 2.35)	2.17 (1.69, 2.57)	0.94 (0.22, 1.97)
Phenytoin ^a	300 mg once daily	1,200 mg twice daily / 400 mg twice daily	200	1.70 (1.06, 2.46)	2.05 (1.49, 2.63)	0.89 (0.26, 2.04)
Antimycobacterials						
Rifampin	600 mg once daily	400 mg twice daily	14	0.40 (0.36, 0.44)	0.61 (0.52, 0.72)	0.18 (0.14, 0.25)
Antifungals						
Ketoconazole	400 mg single dose	400 mg single dose	19	1.53 (1.44, 1.63)	1.10 (1.01, 1.19)	-

Antacids						
Aluminum hydroxide and magnesium hydroxide antacid	20 mL ^b single dose	100 mg single dose	15	0.89 (0.83, 0.96)	0.84 (0.75, 0.94)	-

^a Based on physiologically based pharmacokinetic modeling results from 10 trials of 20 subjects each. The maribavir dosing regimen and geometric mean ratios (5th percentile, 95th percentile) correspond to dose-adjusted maribavir with inducer vs 400 mg twice daily without inducer.

^b Containing 800 mg aluminum hydroxide and 800 mg magnesium hydroxide.

^c tau is maribavir dosing interval: 12 hours.

Table 8: Drug Interactions: Changes in Pharmacokinetics for Coadministered Drug in the Presence of 400 mg Twice Daily LIVTENCITY

Coadministered Drug and Regimen		N	Geometric Mean Ratio (90% CI) of Coadministered Drug PK with/without LIVTENCITY [No Effect=1.00]		
			AUC	C _{max}	C _{tau}
Immunosuppressants					
Tacrolimus	stable dose, twice daily (total daily dose: 0.5-16 mg)	20	1.51 (1.39, 1.65)	1.38 (1.20, 1.57)	1.57 (1.41, 1.74)
P-gp substrate					
Digoxin	0.5 mg single dose	18	1.21 (1.10, 1.32)	1.25 (1.13, 1.38)	-

12.4 Microbiology

Mechanism of Action

The antiviral activity of maribavir is mediated by competitive inhibition of the protein kinase activity of human CMV enzyme pUL97, which results in inhibition of the phosphorylation of proteins. Maribavir inhibited wild-type pUL97 protein kinase in a biochemical assay with an IC₅₀ value of 0.003 μM. Maribavir and its 5'-mono- and 5'-triphosphate derivatives at 100 μM had no significant effect on the incorporation of deoxynucleoside triphosphates by human CMV DNA polymerase. At a concentration of 100 μM, neither maribavir nor its 5'-triphosphate derivative inhibited CMV DNA polymerase delta, however the 5'-monophosphate derivative inhibited incorporation by polymerase delta of all 4 natural dNTPs by approximately 55%.

Antiviral Activity

Maribavir inhibited human CMV replication in virus yield reduction, DNA hybridization, and plaque reduction assays in human lung fibroblast cell line (MRC-5), human embryonic kidney (HEK), and human foreskin fibroblast (MRHF) cells. The EC₅₀ values ranged from 0.03 to 2.2 μM depending on the cell line and assay endpoint. The cell culture antiviral activity of maribavir has also been evaluated against CMV clinical isolates. The median EC₅₀ values were 0.1 μM (n=10, range 0.03-0.13 μM) and 0.28 μM (n=10, range 0.12-0.56 μM) using DNA hybridization and plaque reduction assays, respectively. No significant difference in EC₅₀ values across the four human CMV glycoprotein B genotypes (N=2, 1, 4, and 1 for gB1, gB2, gB3, and gB4, respectively) was seen.

Combination Antiviral Activity

When maribavir was tested in combination with other antiviral compounds, antagonism of the antiviral activity was seen in combination with ganciclovir. No antagonism was observed with cidofovir, foscarnet, letermovir

and rapamycin at the drugs EC₅₀ values. The pUL97 kinase activity inhibited by maribavir is necessary to activate valganciclovir/ganciclovir.

Treatment Effect in CMV Glycoprotein B (gB) Subtypes

In Trial 303, the primary endpoint response rates for LIVTENCITY across CMV gB subtypes 1, 2, 3, 4, and 5 were 65% (55/85), 39% (22/57), 54% (22/41), 67% (14/21), and 64% (7/11), respectively. The primary endpoint response rates for IAT across CMV gB subtypes 1, 2, 3, 4, and 5 were 28% (15/53), 27% (4/15), 11% (2/19), 20% (2/10), and 17% (1/6), respectively [see *Clinical Studies (14)*].

Viral Resistance

In Cell Culture

Selection of maribavir resistant virus in cell culture and genotypic plus phenotypic characterization of these has identified amino acid substitutions that confer reduced susceptibility to maribavir. Substitutions identified in pUL97 include L337M, V353A, L397R, T409M, and H411L/N/Y. These substitutions confer reductions in susceptibility that range from 3.5-fold to >200-fold. Substitutions were also identified in pUL27:R233S, W362R, W153R, L193F, A269T, V353E, L426F, E22stop, W362stop, 218delC, and 301-311del. These substitutions confer reductions in susceptibility that range from 1.7- to 4.8-fold.

In Clinical Studies

In Phase 2 Study 202 evaluating maribavir in 120 hematopoietic stem cell transplant (HSCT) or solid organ transplant (SOT) recipients with phenotypic resistance to valganciclovir/ganciclovir, DNA sequence analysis of a select region of pUL97 (amino acids 270 to 482) and pUL27 (amino acids 108 to 424) was performed on 34 paired virologic failure samples. There were 25 patients with treatment-emergent maribavir resistance-associated substitution(s) in pUL97 F342Y (4.5-fold reduction in susceptibility), T409M (78-fold reduction), H411L/Y (69- and 12-fold reduction) and/or C480F (224-fold reduction).

In Phase 3 Study 303 evaluating maribavir in patients with phenotypic resistance to valganciclovir/ganciclovir, DNA sequence analysis of the entire coding regions of pUL97 and pUL27 was performed on 134 paired sequences from maribavir-treated patients. The treatment-emergent pUL97 substitutions F342Y (4.5-fold), T409M (78-fold), H411L/N/Y (69-, 9-, and 12-fold, respectively), and/or C480F (224-fold) were detected in 58 subjects (47 subjects were on-treatment failures and 11 subjects were relapsers). One subject with the pUL27 L193F substitution (2.6-fold reduced susceptibility to maribavir) at baseline did not meet the primary endpoint.

Cross-Resistance

Cross-resistance has been observed between maribavir and ganciclovir/valganciclovir in cell culture and in clinical studies.

pUL97 valganciclovir/ganciclovir resistance-associated substitutions F342S/Y, K355del, V356G, D456N, V466G, C480R, P521L, and Y617del reduce susceptibility to maribavir >4.5-fold. Other vGCV/GCV resistance pathways have not been evaluated for cross-resistance to maribavir. pUL54 DNA polymerase substitutions conferring resistance to vGCV/GCV, cidofovir, or foscarnet remained susceptible to maribavir.

Substitutions pUL97 F342Y and C480F are maribavir treatment-emergent resistance-associated substitutions that confer >1.5-fold reduced susceptibility to vGCV/GCV, a fold reduction that is associated with phenotypic resistance to vGCV/GCV. The clinical significance of this cross-resistance to vGCV/GCV for these substitutions has not been determined. Maribavir resistant virus remained susceptible to cidofovir and foscarnet. Additionally, there are no reports of any pUL27 maribavir resistance-associated substitutions being evaluated for vGCV/GCV, cidofovir, or foscarnet cross-resistance. Given the lack of resistance-associated substitutions for these drugs mapping to pUL27, cross-resistance is not expected for pUL27 maribavir substitutions.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Two-year carcinogenicity studies were conducted in mice and rats administered oral doses up to 150 and 100 mg/kg/day, respectively. Maribavir was not carcinogenic in rats at any dose tested, corresponding to maribavir exposures less than human exposure at the RHD. At 150 mg/kg/day in male mice only, an increased incidence of hemangioma, hemangiosarcoma, and combined hemangioma/hemangiosarcoma was observed across multiple tissues, at exposures less than the human exposure at the RHD. There were no carcinogenic findings in male mice at ≤ 75 mg/kg/day and female mice at any dose.

Mutagenicity

Maribavir was negative in a bacterial mutation assay and the *in vivo* rat bone marrow micronucleus assay. Maribavir was positive in the absence of metabolic activation in the mouse lymphoma assay, and the results were equivocal in the presence of metabolic activation.

Impairment of Fertility

Although decreased sperm straight line velocity was observed in males (at maribavir exposures less than those observed in humans at the RHD), there were no effects on fertility in males or females in a combined oral fertility and embryo-fetal study in rats administered maribavir at up to 400 mg/kg/day [see *Use in Specific Populations (8.1)*].

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Treatment of Adults with Post-Transplant CMV Infection/Disease That Is Refractory (with or without Genotypic Resistance) to Ganciclovir, Valganciclovir, Cidofovir, or Foscarnet

LIVTENCITY was evaluated in a Phase 3, multicenter, randomized, open-label, active-controlled superiority trial (NCT02931539, Trial 303) to assess the efficacy and safety of LIVTENCITY compared to Investigator-Assigned Treatment (IAT) (ganciclovir, valganciclovir, foscarnet, or cidofovir) in 352 HSCT or SOT recipients with CMV infections that were refractory to treatment with ganciclovir, valganciclovir, foscarnet, or cidofovir, including CMV infections with or without confirmed resistance to 1 or more of the IATs. Subjects with CMV disease involving the central nervous system, including the retina, were excluded from the study.

Subjects were stratified by transplant type (HSCT or SOT) and screening CMV DNA levels and then randomized in a 2:1 allocation ratio to receive either LIVTENCITY 400 mg twice daily or IAT as dosed by the investigator for up to 8 weeks. After completion of the treatment period, subjects entered a 12-week follow-up phase.

The mean age of trial subjects was 53 years and most subjects were male (61%), white (76%) and not Hispanic or Latino (83%), with similar distributions across the two treatment arms. The most common treatment used in the IAT arm was foscarnet which was administered in 47 (41%) subjects followed by ganciclovir or valganciclovir, each administered in 28 (24%) subjects. Cidofovir was administered in 6 subjects, the combination of foscarnet and valganciclovir in 4 subjects and the combination of foscarnet and ganciclovir in 3 subjects. Baseline disease characteristics are summarized in [Table 9](#) below.

Table 9: Summary of Baseline Disease Characteristics in Trial 303

Characteristic	LIVTENCITY 400 mg Twice Daily N=235 n (%)	IAT N=117 n (%)
Transplant type		
HSCT	93 (40)	48 (41)
SOT	142 (60)	69 (59)
Kidney	74 (52)	32 (46)
Lung	40 (28)	22 (32)
Heart	14 (10)	9 (13)
Other (multiple, liver, pancreas, intestine)	14 (10)	6 (9)
CMV DNA levels		
Low (<9,100 IU/mL)	153 (65)	85 (73)
Intermediate (≥9,100 to <91,000 IU/mL)	68 (29)	25 (21)
High (≥91,000 IU/mL)	14 (6)	7 (6)
Confirmed symptomatic CMV infection at baseline		
No	214 (91)	109 (93)
Yes ^a	21 (9)	8 (7)
CMV syndrome (SOT only)	9 (43)	7 (88)
Tissue Invasive disease	12 (57) ^a	1 (13)

CMV=cytomegalovirus, DNA=deoxyribonucleic acid, HSCT=hematopoietic stem cell transplant, IAT=investigator assigned anti-CMV treatment, N=number of patients, SOT=solid organ transplant.

^a one of the subjects had both CMV syndrome and disease but was counted for CMV disease only.

Primary Efficacy Endpoint

The primary efficacy endpoint was confirmed CMV DNA level < LLOQ (i.e., <137 IU/mL) as assessed by COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® CMV test) at the end of Week 8. The key secondary endpoint was CMV DNA level < LLOQ and CMV infection symptom control at the end of Study Week 8 with maintenance of this treatment effect through Study Week 16.

For the primary endpoint, LIVTENCITY was statistically superior to IAT (56% vs 24%, respectively), as shown in [Table 10](#).

Table 10: Primary Efficacy Endpoint Analysis at Week 8 (Randomized Set) in Trial 303

	LIVTENCITY 400 mg Twice Daily N=235 n (%)	IAT N=117 n (%)
Primary Endpoint: Confirmed CMV DNA Level < LLOQ at Week 8^a		
Responders	131 (56)	28 (24)
Adjusted difference in proportion of responders (95% CI) ^b	33 (23, 43)	
p-value: adjusted ^b	<0.001	

CI=confidence interval; CMV=cytomegalovirus; IAT=investigator-assigned anti-CMV treatment; N=number of patients.

^a Confirmed CMV DNA level < LLOQ at the end of Week 8 (2 consecutive samples separated by at least 5 days with DNA levels < LLOQ [i.e., <137 IU/mL]).

^b Cochran-Mantel-Haenszel weighted average approach was used for the adjusted difference in proportion (maribavir – IAT), the corresponding 95% CI, and the p-value after adjusting for the transplant type and baseline plasma CMV DNA concentration. Only those with both stratification factors were included in the computation.

The reasons for failure to meet the primary endpoint are summarized in [Table 11](#).

Table 11: Analysis of Failures for Primary Efficacy Endpoint

Outcome at Week 8	LIVTENCITY N=235 n (%)	IAT N=117 n (%)
Responders (Confirmed DNA Level < LLOQ)^a	131 (56)	28 (24)
Non-responders:	104 (44)	89 (76)
Due to virologic failure^b:	80 (34)	42 (36)
• CMV DNA never < LLOQ	48 (20)	35 (30)
• CMV DNA breakthrough ^b	32 (14)	7 (6)
Due to drug/study discontinuation:	21 (9)	44 (38)
• Adverse events	8 (3)	26 (22)
• Deaths	10 (4)	3 (3)
• Withdrawal of consent	1 (<1)	9 (8)
• Other reasons ^c	2 (1)	6 (5)
Due to other reasons but remained on study^d	3 (1)	3 (3)

CMV=Cytomegalovirus, IAT=Investigator-assigned anti-CMV Treatment, MBV=maribavir.

Percentages are based on the number of subjects in the Randomized Set.

^a Confirmed CMV DNA level < LLOQ at the end of Week 8 (2 consecutive samples separated by at least 5 days with DNA levels < LLOQ [i.e., <137 IU/mL]).

^b CMV DNA breakthrough=achieved confirmed CMV DNA level < LLOQ and subsequently became detectable.

^c Other reasons=other reasons not including adverse events, deaths and lack of efficacy, withdrawal of consent, and non-compliance.

^d Includes subjects who completed study assigned treatment and were non-responders.

The treatment effect of LIVTENCITY was consistent across transplant type, age group, and the presence of CMV syndrome/disease at baseline. However, LIVTENCITY was less effective against subjects with increased CMV DNA levels ($\geq 50,000$ IU/mL) and subjects with absence of genotypic resistance (see [Table 12](#)).

Table 12: Responders by Subgroup in Trial 303

	LIVTENCITY 400 mg Twice Daily N=235		IAT N=117	
	n/N	%	n/N	%
Transplant type				
SOT	79/142	56	18/69	26
HSCT	52/93	56	10/48	21
Baseline CMV DNA viral load				
Low (<9,100 IU/mL)	95/153	62	21/85	25
Intermediate ($\geq 9,100$ to <91,000 IU/mL)	32/68	47	5/25	20
$\geq 9,100$ to <50,000 IU/mL	29/59	49	4/20	20
$\geq 50,000$ to <91,000 IU/mL	3/9	33	1/5	20
High ($\geq 91,000$ IU/mL)	4/14	29	2/7	29
Genotypic resistance to other anti-CMV agents				
Yes	76/121	63	14/69	20
No	42/96	44	11/34	32
CMV syndrome/disease at baseline				
Yes	10/21	48	1/8	13
No	121/214	57	27/109	25
Age Group				
18 to 44 years	28/55	51	8/32	25
45 to 64 years	71/126	56	19/69	28
≥ 65 years	32/54	59	1/16	6

Secondary Endpoints

[Table 13](#) shows results of the secondary endpoint, achievement of CMV DNA level < LLOQ and symptom control^a at Week 8 with maintenance through Week 16.

Table 13: Achievement of CMV DNA Level < LLOQ and CMV Infection Symptom Control at Week 8, With Maintenance Through Week 16^a

	LIVTENCITY 400 mg Twice Daily N=235 n (%)	IAT N=117 n (%)
Responders	44 (19)	12 (10)
Adjusted difference in proportion of responders (95% CI) ^b	9 (2,17)	
p-value: adjusted ^b	0.013	

^a CMV infection symptom control was defined as resolution or improvement of tissue-invasive disease or CMV syndrome for symptomatic patients at baseline, or no new symptoms for patients who were asymptomatic at baseline.

^b Cochran-Mantel-Haenszel weighted average approach was used for the adjusted difference in proportion (maribavir – IAT), the corresponding 95% CI, and the p-value after adjusting for the transplant type and baseline plasma CMV DNA concentration. Only those with both stratification factors were included in the computation.

Virologic relapse during follow-up period: After the end of treatment phase, 65/131 (50%) of subjects in the LIVTENCITY group and 11/28 (39%) subjects in the IAT group who achieved CMV DNA level < LLOQ experienced virologic relapse during the follow-up period. Most of the relapses 58/65 (89%) in LIVTENCITY group and 11/11 (100% in IAT group)] occurred within 4 weeks after study drug discontinuation; and the median time to relapse after CMV DNA level < LLOQ was 15 days (range 7, 71) in the LIVTENCITY group and 15 days (range 7, 29) in the IAT group [see *Warnings and Precautions (5.2) and Microbiology (12.4)*].

New onset symptomatic CMV infection: For the entire study period, a similar percentage of subjects in each treatment group developed new onset symptomatic CMV infection (LIVTENCITY 6% [14/235]; IAT 6% [7/113]).

Overall mortality: All-cause mortality was assessed for the entire study period. A similar percentage of subjects in each treatment group died during the trial (LIVTENCITY 11% [27/235]; IAT 11% [13/117]).

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

Tablet: 200 mg, blue, oval shaped convex tablet debossed with “SHP” on one side and “620” on the other side. They are supplied as follows:

Bottles of 28 tablets with child-resistant caps (NDC 64764-800-28)

Bottles of 56 tablets with child-resistant caps (NDC 64764-800-56)

Storage and Handling

Store at 20°C to 25°C (68°F to 77°F), brief exposure to 15°C to 30°C (59°F to 86°F) permitted [see *USP Controlled Room Temperature*].

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information and Instructions for Use).

Inform patients that LIVTENCITY may interact with other drugs. Advise patients to report to their healthcare provider the use of any other medication [see *Warnings and Precautions (5.1 and 5.3), Drug Interactions (7)*].

Distributed by:
Takeda Pharmaceuticals America, Inc.
Lexington, MA 02421

LIVTENCITY[®] and the LIVTENCITY Logo[®] are registered trademarks of Takeda Pharmaceuticals International AG.

TAKEDA[®] and the TAKEDA Logo[®] are registered trademarks of Takeda Pharmaceutical Company Limited.
©2024 Takeda Pharmaceuticals U.S.A., Inc. All rights reserved.

MAR358 R4

Patient Information
LIVTENCITY (liv-TEN-city)
(maribavir)
tablets

What is LIVTENCITY?

LIVTENCITY is a prescription medicine used to treat cytomegalovirus (CMV) infection and disease in adults and children 12 years of age and older weighing at least 77 pounds (35 kg) who have received a transplant, when their infection or disease does not respond to treatment with the medicines ganciclovir, valganciclovir, cidofovir or foscarnet.

It is not known if LIVTENCITY is safe and effective in children under 12 years of age.

Before taking LIVTENCITY, tell your healthcare provider about all your medical conditions, including if you:

- are pregnant or plan to become pregnant. It is not known if LIVTENCITY will harm your unborn baby.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if LIVTENCITY passes into your breast milk. Talk to your healthcare provider about the best way to feed your baby during treatment with LIVTENCITY.

Tell your healthcare provider about all of the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins and herbal supplements. LIVTENCITY may affect the way other medicines work, and other medicines may affect how LIVTENCITY works and cause serious side effects.

Especially tell your healthcare provider if you take a seizure (anticonvulsant) medicine.

- You can ask your healthcare provider or pharmacist for a list of medicines that interact with LIVTENCITY.
- **Do not start a new medicine without telling your healthcare provider.** Your healthcare provider will tell you if it is safe to take LIVTENCITY with other medicines.
- Know the medicines you take. Keep a list of your medicines and show it to your healthcare provider and pharmacist when you get a new medicine.

How should I take LIVTENCITY?

- Take LIVTENCITY exactly as your healthcare provider tells you to take it.
- Take LIVTENCITY 2 times a day.
- Take LIVTENCITY with or without food.
- Swallow LIVTENCITY tablets whole.
- If you are not able to swallow tablets whole, you can break apart (disperse) the tablets in drinking water **or** crush the tablets and mix with drinking water and take by mouth. **See the “Instructions for Use” for detailed instructions** on how to prepare and give a dose of LIVTENCITY tablets by dispersing or crushing tablets and taking by mouth.
- If you have a Nasogastric (NG) or Orogastric (OG) Tube (French size 10 or larger), you can disperse the tablets and take through a NG or OG tube. **See the “Instructions for Use” for detailed instructions** on how to prepare and give a dose of LIVTENCITY tablets through a NG or OG Tube.
- If you take too much LIVTENCITY, call your healthcare provider or go to the nearest hospital emergency room right away.

What are the possible side effects of LIVTENCITY?

The most common side effects of LIVTENCITY include:

- | | |
|--------------------|-------------|
| • changes in taste | • vomiting |
| • nausea | • tiredness |
| • diarrhea | |

These are not all the possible side effects of LIVTENCITY.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store LIVTENCITY?

- Store LIVTENCITY at room temperature between 68°F to 77°F (20°C to 25°C).

Keep LIVTENCITY and all medicines out of the reach of children.

General information about the safe and effective use of LIVTENCITY.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in the Patient Information leaflet. Do not use LIVTENCITY for a condition for which it was not prescribed. Do not give LIVTENCITY to other people, even if they have the same symptoms that you have. It may harm them. You can ask your pharmacist or healthcare provider for information about LIVTENCITY that is written for health professionals.

What are the ingredients in LIVTENCITY?

Active ingredient: maribavir

Inactive ingredients: FD&C Blue #1, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, polyethylene glycol, polyvinyl alcohol, sodium starch glycolate, titanium dioxide, and talc.

Distributed by: **Takeda Pharmaceuticals America, Inc.**, Lexington, MA 02421

LIVTENCITY[®] and the LIVTENCITY Logo[®] are registered trademarks of Takeda Pharmaceuticals International AG.

TAKEDA[®] and the TAKEDA Logo[®] are registered trademarks of Takeda Pharmaceutical Company Limited.

©2024 Takeda Pharmaceuticals U.S.A., Inc. All rights reserved.

For more information, go to www.explorelivtencity.com or call 1-877-TAKEDA-7 (1-877-825-3327).

This Patient Information has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

MAR358 R4

Revised: March 2024

Instructions for Use
LIVTENCITY (liv-TEN-city)
(maribavir)
tablets, for oral use

This Instructions for Use contains information on how to prepare and give a dose of LIVTENCITY tablets by breaking apart (dispersing) or crushing in drinking water and taking by mouth; **or** dispersing and giving through a Nasogastric (NG) or Orogastric (OG) Tube. Read this Instructions for Use before you prepare or give the first dose of LIVTENCITY, and each time you get a refill. Ask your healthcare provider or pharmacist if you have any questions.

Important information you need to know before preparing a dose of LIVTENCITY:

- You can break apart (disperse) the tablets in drinking water **or** crush the tablets and mix with drinking water. The tablet will not be completely dispersed in the mixture.
- **Do not** mix LIVTENCITY with any liquid other than drinking water.
- LIVTENCITY tablets that have been dispersed in drinking water can be given through a Nasogastric (NG) or Orogastric (OG) tube (French size 10 or larger).
- You can prepare the mixture ahead of time and store at room temperature 68°F to 77°F (20°C to 25°C) for up to 8 hours.

Preparing a dose of LIVTENCITY by dispersing or crushing tablets and taking by mouth:

Gather the following supplies:

- small, clean container to place tablets and water in
- drinking water

Step 1: Choose a clean, flat work surface. Place all supplies on the work surface.

Step 2: Wash and dry your hands well.

Step 3: Get the prescribed number of LIVTENCITY tablets needed to prepare the dose.

Step 4: Place the LIVTENCITY tablets into the container.

Note: If you prefer, you can crush the tablets with a spoon before adding water.

Step 5: Add the amount of drinking water needed for your prescribed dose.

Number of Tablets	Amount of Drinking Water
2	30 mL
4	60 mL
6	90 mL

Step 6: Swirl the container gently to disperse the tablets in the water and swallow the mixture right away. The mixture will have a bitter taste.

Step 7: Rinse the container with 15 mL of drinking water and swallow the mixture.

Repeat Step 7. Check that no pieces of tablet are left in the container. Repeat **Step 7** until no pieces remain.

Preparing and giving a dose of LIVTENCITY through a Nasogastric (NG) or Orogastric (OG) Tube:

Gather the following supplies:

- 50 mL or 60 mL syringe
- drinking water

Step 1: Remove the cap (if capped) and plunger out of a 50 mL or 60 mL syringe. Add 2 tablets into the syringe body and place the plunger back in the syringe.

Note: Only 2 tablets can be given through the NG or OG tube at a time.

Step 2: Withdraw 30 mL of drinking water into the syringe.

Step 3: Hold the syringe with the tip pointing upward. Pull the plunger back so there is some air space in the syringe. If there is a cap, place the cap back on the syringe. Shake the syringe well for about 30 to 45 seconds or until the tablets are completely dispersed. Be careful not to spill the contents of the syringe.

Step 4: Remove the cap (if capped) from the syringe again and attach the syringe to the NG or OG tube and give the mixture right away.

Step 5: Withdraw 15 mL of drinking water into the same syringe and flush through the NG or OG tube.

Repeat Step 5. Check that no pieces of tablet are left in the syringe. Repeat **Step 5** until no pieces remain.

Note: If your prescribed dose is more than 2 tablets, Repeat **Steps 1 through 5** until you give the full prescribed dose.

Storing LIVTENCITY:

- Store LIVTENCITY at room temperature 68°F to 77°F (20°C to 25°C).

Keep LIVTENCITY and all medicines out of the reach of children.

For more information, go to www.explorelivetency.com or call 1-877-TAKEDA-7 (1-877-825-3327).

Distributed by: **Takeda Pharmaceuticals America, Inc.**, Lexington, MA 02421

LIVTENCITY[®] and the LIVTENCITY Logo[®] are registered trademarks of Takeda Pharmaceuticals International AG.

TAKEDA[®] and the TAKEDA Logo[®] are registered trademarks of Takeda Pharmaceutical Company Limited.

©2024 Takeda Pharmaceuticals U.S.A., Inc. All rights reserved.

This Instructions for Use has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

MAR358 R4 Revised: March 2024

FPI-0341

処方情報の重要事項

これらの重要事項は、LIVTENCITY を安全かつ有効に使用するための必要な情報をすべて含むわけではない。LIVTENCITY の全処方情報を参照のこと。

LIVTENCITY (マリバビル) 錠、経口用

米国での初回承認：2021 年

適応及び使用法

本剤は、ガンシクロビル、バルガンシクロビル、cidofovir 又はホスカルネットによる治療に難治性（遺伝子型抵抗性の有無を問わない）の移植後サイトメガロウイルス感染／感染症を有する成人及び小児患者（12 歳以上、体重 35 kg 以上）の治療を適応とするサイトメガロウイルス（CMV）pUL97 キナーゼ阻害剤である。（1、8.4）

用法及び用量

1 回 400 mg（200 mg 錠を 2 錠）を 1 日 2 回、食事の有無にかかわらず経口投与する。（2.1、8.4）

剤形及び含量

錠剤：マリバビル 200 mg (3)

禁忌

なし。（4）

警告及び使用上の注意

- LIVTENCITY はガンシクロビル及びバルガンシクロビルの抗ウイルス活性に拮抗する可能性がある。併用は推奨されない。（5.1、7.1）
- ウイルス学的失敗が、LIVTENCITY による治療中及び治療後に生じる可能性がある。CMV DNA 量をモニタリングし、治療に反応しない場合は耐性を確認する。pUL97 のマリバビル耐性関連置換には、ガンシクロビル及びバルガンシクロビルに対する交差耐性をもたらすものがある。（5.2、12.4、14.1）
- LIVTENCITY と特定の薬剤を併用すると、重大な薬物相互作用が生じる可能性があり、その一部は LIVTENCITY の治療効果の低下又は併用薬の副作用発現に至る可能性がある。（5.1、5.3、7.1、7.2、7.3）
- LIVTENCITY は、CYP3A4 及び／又は P-gp の基質である免疫抑制剤（タクロリムス、シクロスポリン、シロリムス及びエベロリムスを含む）の薬物濃度を上昇させる可能性があり、ごくわずかな濃度変化によって重篤な有害事象が発現する可能性がある。LIVTENCITY による治療期間中、特に LIVTENCITY の投与開始後及び投与中止後は、免疫抑制剤の濃度を頻繁にモニタリングし、必要に応じて用量を調節すること。（5.3）

副作用

LIVTENCITY の投与を受けた被験者で最もよくみられた副作用（全グレード、10%超）は、味覚障害、悪心、下痢、嘔吐及び疲労であった。（6.1）

副作用が疑われる場合は、Takeda Pharmaceuticals America, Inc. [1-877-TAKEDA-7 (1-877-825-3327)] 又は FDA (1-800-FDA-1088 又は www.fda.gov/medwatch) まで連絡すること。

薬物相互作用

- LIVTENCITY との重要な薬物相互作用については、全処方情報を参照のこと。(5.1、5.3、7)
- 強力な CYP3A4 誘導剤との併用投与：推奨されない。特定の抗痙攣薬と併用投与する場合の用量調節については、全処方情報を参照のこと。(2.2、7.3)

17 項「患者への説明」及び FDA が承認した患者向け添付文書を参照のこと。

改訂：2024 年 3 月

全処方情報：目次*

1 効能及び効果

2 用法及び用量

2.1 推奨用量

2.2 抗痙攣薬と併用する場合の用量調節

2.3 投与方法

3 剤形及び含量

4 禁忌

5 警告及び使用上の注意

5.1 ガンシクロビル及びバルガンシクロビルと併用した場合の抗ウイルス活性低下のリスク

5.2 投与中のウイルス学的失敗及び投与後の再発

5.3 薬物相互作用による副作用又はウイルス学的反応消失のリスク

6 副作用

6.1 臨床試験での使用経験

7 薬物相互作用

7.1 ガンシクロビル又はバルガンシクロビルと併用したときの抗ウイルス活性の低下

7.2 LIVTENCITY に対する他剤の影響

7.3 他剤に対する LIVTENCITY の影響

7.4 LIVTENCITY との臨床的に重大な相互作用がみられない薬剤

8 特別な集団における使用

8.1 妊婦への投与

8.2 授乳婦への投与

8.4 小児への投与

8.5 高齢者への投与

8.6 腎機能障害患者への投与

8.7 肝機能障害患者への投与

10 過量投与

11 組成・性状

12 臨床薬理

12.1 作用機序

12.2 薬力学

12.3 薬物動態

12.4 微生物学的特性

13 非臨床毒性

13.1 がん原性、変異原性、妊孕性の低下

14 臨床試験

14.1 ガンシクロビル、バルガンシクロビル、cidofovir 又はホスカルネットに難治性（遺伝子型抵抗性の有無を問わない）の移植後 CMV 感染／感染症を有する成人患者の治療

16 包装・貯法及び取扱い上の注意

17 患者への説明

*全処方情報より省略されている項目又は小項目は記載していない。

全処方情報

1. 効能及び効果

LIVTENCITY は、ガンシクロビル、バルガンシクロビル、*cidofovir* 又はホスカルネットによる治療に難治性（遺伝子型抵抗性の有無を問わない）の、移植後におけるサイトメガロウイルス（CMV）感染／感染症を有する成人及び小児患者（12 歳以上、体重 35 kg 以上）の治療を適応とする〔特別な集団における使用（8.4）及び臨床試験（14）参照〕。

2. 用法及び用量

2.1 推奨用量

成人及び小児（12 歳以上、体重 35 kg 以上）における推奨用量は、1 回 400 mg（200 mg 錠を 2 錠）1 日 2 回の経口投与（食事の有無を問わない）である〔特別な患者集団における使用（8.4）、臨床薬理（12.3）及び臨床試験（14）を参照のこと〕。

2.2 抗痙攣薬と併用する場合の用量調節

LIVTENCITY をカルバマゼピンと併用する場合は、LIVTENCITY の用量を 800 mg（200 mg 錠を 4 錠）1 日 2 回に増量すること〔薬物相互作用（7.3）参照〕。

LIVTENCITY をフェニトイン又はフェノバルビタールと併用する場合は、LIVTENCITY の用量を 1,200 mg（200 mg 錠を 6 錠）1 日 2 回に増量すること〔薬物相互作用（7.3）参照〕。

2.3 投与方法

即放錠は、そのまま服用するか、分散若しくは粉砕して服用するか、又は分散させて経鼻胃管若しくは経口胃管（フレンチサイズ 10 以上）を通して投与することができる。懸濁液は、事前に調製し、室温で 8 時間まで保存することができる。

分散又は粉砕した錠剤の経口投与

1. 処方用量に対応する適切な数の錠剤を適切な容器に入れる。必要に応じて錠剤を粉砕してもよい。適量の飲用水（他の液体は試験していない）を加えて懸濁液とする（以下の表 1 を参照）。

表 1 分散又は粉砕した錠剤を経口投与する際に、懸濁液の調製に必要な錠剤数及び飲用水量の量

推奨用量	200 mg 錠の錠数	飲用水量の量
400 mg	2 錠	30 mL
800 mg	4 錠	60 mL
1,200 mg	6 錠	90 mL

2. 容器を静かに振り動かし粒子が沈降しないようにし、粒子が沈降する前に懸濁液を投与する。懸濁液の味は苦い。
3. 飲用水 15 mL で容器をすすぎ、そのすすぎ水を投与する。
4. 手順 3 を繰り返す。容器内に粒子が残っていないことを目視で確認する。粒子が残っている場合は手順 3 を繰り返す。

経鼻胃管（NG）又は経口胃管（OG）を介した分散させた錠剤の投与

1. 50 mL 又は 60 mL カテーテルチップ適合シリンジ又は同等品からキャップ（該当する場合）及びプランジャーを取り外す。シリンジ本体に 2 錠を入れ、プランジャーをシリンジに再度取り付ける。NG チューブ又は OG チューブを介して一度に投与できるのは 2 錠のみである。
2. 飲用水 30 mL（他の液体は試験していない）をシリンジに吸引し、シリンジの先端を上にして持つ。プランジャーをより高い容量の位置まで引き、シリンジ内に若干の空気を入れる。シリンジにキャップを取り付ける（該当する場合）。約 30～45 秒間又は錠剤が完全に分散するまで、シリンジをよく振り混ぜる（こぼれないよう注意する）。
3. 錠剤がシリンジ内に完全に分散したら、再度シリンジからキャップを外し（該当する場合）、シリンジを NG チューブ又は OG チューブに取り付け、分散液が沈降する前に投与する。
4. 同じシリンジで水 15 mL を吸引し、同じ NG チューブ又は OG チューブをフラッシングする。
5. 手順 4 を繰り返し、シリンジ内に粒子が残っていないことを目視で確認する。粒子が残っている場合は手順 4 を繰り返す。
6. 用量が 800 mg（200 mg 錠を 4 錠）及び 1,200 mg（200 mg 錠を 6 錠）〔用法及び用量（2.2）参照〕の場合は、処方された用量に達するまで手順 1～5 を繰り返す。同じシリンジ、NG チューブ又は OG チューブを使用することができる。

3. 剤形及び含量

錠剤：200 mg。青色で楕円形の凸型錠剤。片面に「SHP」、もう一方の面に「620」と刻印されている。

4. 禁忌

なし。

5. 警告及び使用上の注意

5.1 ガンシクロビル及びバルガンシクロビルと併用した場合の抗ウイルス活性低下のリスク

LIVTENCITY は、ガンシクロビル及びバルガンシクロビルの活性化／リン酸化に必要なヒト CMV pUL97 キナーゼを阻害することにより、ガンシクロビル及びバルガンシクロビルの抗ウイルス活性に拮抗する可能性がある。LIVTENCITY とガンシクロビル又はバルガンシクロビルとの併用は推奨されない〔薬物相互作用（7.1）及び微生物学的特性（12.4）参照〕。

5.2 投与中のウイルス学的失敗及び投与後の再発

耐性によるウイルス学的失敗が LIVTENCITY での治療中及び治療後に生じる可能性がある。治療後のウイルス学的再燃は、通常、投与中止後 4～8 週間以内に認められた。マリバビルに対する pUL97 耐性関連置換の一部は、ガンシクロビル及びバルガンシクロビルに対する交差耐性をもたらす。治療に反応しない場合又は再発した場合は、CMV DNA 量をモニタリングし、マリバビル耐性を確認する〔微生物学的特性（12.4）及び臨床試験（14.1）参照〕。

5.3 薬物相互作用による副作用又はウイルス学的反応消失のリスク

LIVTENCITY と特定の薬剤を併用すると、重大な薬物相互作用が生じる可能性があり、その一部はLIVTENCITY の治療効果の低下又は併用薬の副作用につながる可能性がある〔薬物相互作用(7) 参照〕。

これらの潜在的又は既知の重大な薬物相互作用を防止又は管理するための手順については、推奨用量を含めて表 4 を参照のこと。LIVTENCITY の投与前及び投与中は、薬物相互作用の可能性を考慮すること。LIVTENCITY 投与中は併用薬を確認し、副作用をモニタリングする。

マリバビルは主に CYP3A4 により代謝される。強力な CYP3A4 誘導剤はマリバビルの血漿中濃度を低下させると予想され、ウイルス学的効果を低下させる可能性がある。したがって、特定の抗痙攣薬を除き、LIVTENCITY とこれらの薬剤との併用は推奨されない〔用法及び用量 (2.2) 及び薬物相互作用 (7.3) 参照〕。

免疫抑制剤との併用

LIVTENCITY 剤は、CYP3A4 及び/又は P 糖蛋白質 (P-gp) の基質である免疫抑制剤 (タクロリムス、シクロスポリン、シロリムス、エベロリムスを含む) の薬物濃度を上昇させる可能性があり、ごくわずかな濃度変化によって重篤な有害事象が発現する可能性がある。LIVTENCITY による治療期間中、特に LIVTENCITY の投与開始後及び投与中止後は、免疫抑制剤の濃度を頻繁にモニタリングし、必要に応じて免疫抑制剤の用量を調節すること〔薬物相互作用 (7.3) 及び臨床薬理 (12.3) 参照〕。

6. 副作用

6.1 臨床試験での使用経験

臨床試験は様々な条件下で実施されるため、ある薬剤の臨床試験で認められた副作用の発現率を別の薬剤の臨床試験での発現率と直接比較することはできず、また臨床試験での発現率には臨床現場で認められる発現率が反映されていない可能性がある。

LIVTENCITY の安全性を多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、第 3 相試験 1 試験で評価した。本試験では、ガンシクロビル、バルガンシクロビル、ホスカルネット又は **cidofovir** による治療に難治性 (遺伝子型抵抗性の有無を問わない) の CMV 感染/感染症と診断された成人の移植患者 352 例を無作為化し、LIVTENCITY (234 例) 又は治験責任医師が選択した治療 (IAT: ガンシクロビル、バルガンシクロビル、ホスカルネット又は **cidofovir** による単剤又は 2 剤併用療法、116 例) を最長 8 週間投与した。LIVTENCITY 及び IAT の平均投与期間 (標準偏差) は、それぞれ 48.6 (±13.82) 日及び 31.2 (±16.91) 日であった。LIVTENCITY 群の被験者の 10%超に発現したよくみられた有害事象の概要を表 2 に示す。

表 2 SHP620-303 試験の LIVTENCITY 群の 10%を超える被験者に報告された有害事象（全グループ）

有害事象	LIVTENCITY	IAT(a)
	N=234 (%)	N=116 (%)
味覚障害(b)	46	4
悪心	21	22
下痢	19	21
嘔吐	14	16
疲労	12	9

(a) IAT（治験責任医師が選択した治療）には、治験責任医師によって投与されたガンシクロビル、バルガンシクロビル、ホスカルネット又は cidofovir の単剤療法又は 2 剤併用療法が含まれた。

(b) 味覚障害には、報告された基本語の味覚消失、味覚不全、味覚減退及び味覚障害を含む。

重篤な有害事象を発現した被験者の割合は同程度であった（LIVTENCITY 群 38%、IAT 群 37%）。両投与群で最もよくみられた重篤な有害事象は、器官別大分類（SOC）の感染症および寄生虫症の事象であり（LIVTENCITY 群 23%、IAT 群 15%）、両群で最もよくみられた重篤な有害事象は CMV 感染／感染症であった。

有害事象により治験薬の投与を中止した被験者の割合は、LIVTENCITY 群と比較して IAT 群で高かった（IAT 群 32%、LIVTENCITY 群 13%）。最も多かった治験薬投与中止理由は、IAT 群では好中球減少症（9%）及び急性腎障害（5%）、LIVTENCITY 群では味覚不全、下痢、悪心及び基礎疾患の再発（各 1%）であった。

味覚障害は LIVTENCITY 群の被験者の 46%にみられた。これらの事象により LIVTENCITY の投与中止に至ることはまれであり（1%）、被験者の 37%で投与中に回復した（持続期間の中央値：43 日、範囲：7～59 日）。投与中止後に味覚障害が継続していた被験者のうち 89%が回復した。投与中止後に症状が回復した被験者では、投与中止後の症状持続期間の中央値は 6 日（範囲：2～85 日）であった。

臨床検査値異常

SHP620-303 試験で難治性（遺伝子型抵抗性の有無を問わない）CMV 感染患者に認められた主な臨床検査値異常を表 3 に示す。

表 3 SHP620-303 試験で報告された主な臨床検査値異常

臨床検査項目	LIVTENCITY	IAT
	N=234 n (%)	N=116 n (%)
好中球数(cells/ μ L)		
<500	4 (2)	4 (3)
\geq 500~<750	7 (3)	7 (6)
\geq 750~<1,000	10 (4)	6 (5)
ヘモグロビン(g/dL)		
<6.5	3 (1)	1 (1)
\geq 6.5~<8.0	34 (15)	23 (20)
\geq 8.0~<9.5	76 (32)	33 (28)
血小板数(cells/ μ L)		
<25,000	11 (5)	6 (5)
\geq 25,000~<50,000	27 (12)	10 (9)
\geq 50,000~<100,000	41 (18)	20 (17)
クレアチニン(mg/dL)		
>2.5	16 (7)	12 (10)
>1.5~ \leq 2.5	78 (33)	29 (25)

7. 薬物相互作用

7.1 ガンシクロビル又はバルガンシクロビルと併用したときの抗ウイルス活性の低下

LIVTENCITY とバルガンシクロビル／ガンシクロビル (vGCV／GCV) との併用は推奨されない。LIVTENCITY は、ガンシクロビル及びバルガンシクロビルの活性化／リン酸化に必要なヒト CMV pUL97 キナーゼを阻害することにより、ガンシクロビル及びバルガンシクロビルの抗ウイルス活性に拮抗する可能性がある〔警告及び使用上の注意 (5.1) 及び微生物学的特性 (12.4) 参照〕。

7.2 他剤に対する LIVTENCITY の影響

マリバビルは CYP3A4 の基質である。特定の抗痙攣薬を除き、LIVTENCITY と CYP3A4 の強力な誘導剤との併用は推奨されない〔用法及び用量 (2.2) 及び薬物相互作用 (7.3) 参照〕。

7.3 LIVTENCITY に対する他剤の影響

マリバビルは CYP3A4 の弱い阻害剤であり、P-gp 及び乳癌耐性蛋白質 (BCRP) の阻害剤である。LIVTENCITY を CYP3A、P-gp 及び BCRP の高感度基質となる薬剤と併用すると、これらの基質の血漿中濃度が臨床的に問題となる増加を示す可能性がある (表 4 参照)。臨床薬物相互作用試験、又は予測される相互作用の大きさ及び重篤な有害事象の発現若しくは有効性の低下の可能性が予測される相互作用に基づき、確認された又は臨床的に重要と考えられる薬物相互作用の一覧を表 4 に示す〔警告及び使用上の注意 (5.3) 及び臨床薬理 (12.3) 参照〕。

表 4 確認された薬物相互作用及びその他の潜在的に重要な薬物相互作用(a)

併用薬の薬効群：薬剤名	濃度への影響	臨床に関するコメント
抗不整脈薬		
ジゴキシン(b)	↑ジゴキシン	LIVTENCITY とジゴキシンを併用投与する場合は注意すること。血清中ジゴキシン濃度をモニタリングする。ジゴキシンを LIVTENCITY と併用する場合は、ジゴキシンの減量が必要となる可能性がある(c)。
抗痙攣薬		
カルバマゼピン	↓マリバビル	カルバマゼピンと併用する場合、LIVTENCITY の用量を 800 mg 1 日 2 回に調節することが推奨される。
フェノバルビタール	↓マリバビル	フェノバルビタールと併用する場合、LIVTENCITY の用量を 1,200 mg 1 日 2 回に調節することが推奨される。
フェニトイン	↓マリバビル	フェニトインと併用する場合、LIVTENCITY の用量を 1,200 mg 1 日 2 回に調節することが推奨される。
抗マイコバクテリア薬		
リファブチン	↓マリバビル	LIVTENCITY 剤とリファブチンの併用投与は、LIVTENCITY の有効性が低下する可能性があるため推奨されない。
リファンピン(b)	↓マリバビル	LIVTENCITY とリファンピンの併用投与は、LIVTENCITY の有効性が低下する可能性があるため推奨されない。
生薬		
セイヨウオトギリソウ	↓マリバビル	LIVTENCITY とセイヨウオトギリソウの併用投与は、LIVTENCITY の有効性が低下する可能性があるため推奨されない。
HMG-CoA 還元酵素阻害薬		
ロスバスタチン(c)	↑ロスバスタチン	ロスバスタチン関連事象、特にミオパチー及び横紋筋融解症の発現について患者を注意深く観察すること(c)。
免疫抑制剤		
シクロスポリン	↑シクロスポリン	LIVTENCITY による治療期間全体を通じて、特に LIVTENCITY の投与開始後及び投与中止後は、シクロスポリンの濃度を頻繁にモニタリングし、必要に応じて用量を調節すること(c)。
エベロリムス	↑エベロリムス	LIVTENCITY による治療期間全体を通じて、特に LIVTENCITY の投与開始後及び投与中止後は、エベロリムスの濃度を頻繁にモニタリングし、必要に応じて用量を調節すること(c)。
シロリムス	↑シロリムス	LIVTENCITY による治療期間全体を通じて、特に LIVTENCITY の投与開始後及び投与中止後は、シロリムスの濃度を頻繁にモニタリングし、必要に応じて用量を調節すること(c)。
タクロリムス(b)	↑タクロリムス	LIVTENCITY の治療期間全体を通じて、特に LIVTENCITY の投与開始後及び投与中止後は、タクロリムスの濃度を頻繁にモニタリングし、必要に応じて用量を調節すること(c)。

↓：減少、↑：増加

(a)本表はすべてを網羅しているわけではない。

(b) LIVTENCITY と併用薬の相互作用は臨床試験で評価された〔臨床薬理 (12.3) 参照〕。

(c)それぞれの添付文書を参照のこと。

7.4 LIVTENCITY との臨床的に重大な相互作用がみられない薬剤

LIVTENCITY とケトコナゾール、制酸剤、カフェイン、ワルファリン、ポリコナゾール、デキストロメトルフアン又はミダゾラムとの臨床薬物相互作用試験において、臨床的に重要な相互作用は認められなかった〔臨床薬理 (12.3) 参照〕。

8. 特別な集団における使用

8.1 妊婦への投与

リスクの概要

LIVTENCITY が妊娠転帰にリスクをもたらすか否かを確立するヒトでの十分なデータはない。動物を用いた生殖発生毒性試験では、ヒトにヒト推奨用量（RHD）を投与したときの曝露量を下回るマリバビルの曝露量で、ラットの胚・胎児生存率が低下したが、ウサギでは低下しなかった（データ参照）。

対象集団における重大な先天異常及び流産の背景リスクは不明である。米国の一般集団では、臨床的に認識された妊娠における重大な先天異常及び流産の推定背景リスクは、それぞれ 2%~4% 及び 15%~20% である。

データ

動物でのデータ

受胎能及び胚・胎児発生に関する複合試験において、雌雄ラットにマリバビルを 100、200 又は 400 mg/kg/日の用量で経口投与した。雌には交配前 15 日間、交配期間中及び妊娠（GD）17 日まで、雄には交配前 29 日間及び交配期間中投与した。100 mg/kg/日（RHD におけるヒトでの曝露量の約半分の曝露量）以上で、生存胎児数の減少並びに早期胚吸収及び着床後胚損失の増加が認められた。妊娠動物では、200 mg/kg/日以上で体重増加抑制が散見された。マリバビルは 400 mg/kg/日（RHD におけるヒトでの曝露量と同程度の曝露量）までの用量で、胚・胎児の成長又は発生に影響を及ぼさなかった。

ウサギでは、マリバビルを 100 mg/kg/日（RHD におけるヒトでの曝露量の約半分の曝露量）までの用量で GD 8 から GD 20 まで経口投与したとき、胚・胎児の成長及び発生に重大な毒性学的影響は見られなかった。

出生前及び出生後の発生に関する毒性試験では、妊娠ラットにマリバビルを 50、150 又は 400 mg/kg/日の用量で、GD 7 から出生後（PND）21 日まで経口投与した。150 mg/kg/日以上で群で耳介剥離、400 mg/kg/日群で出生児の体重増加抑制を伴う眼瞼開裂及び包皮分離など、発育段階の遅延が認められた。また、150 mg/kg/日以上で用量では、母体毒性による胎児生存率の低下及び母体管理の不良による同腹児死亡が認められた。50 mg/kg/日（RHD におけるヒトでの曝露量より低い曝露量と推定される）では、影響は認められなかった。第 2 世代の出生児では、いずれの用量においても出生児数、雄の割合、生存児数及び PND 4 までの生存率に影響は認められなかった。

8.2 授乳婦への投与

リスクの概要

マリバビル又はその代謝物のヒト又は動物の乳汁中への移行性、乳汁産生への影響の有無、授乳中の乳児への影響の有無は不明である。発達及び健康上の母乳栄養の有益性については、母体にとっての LIVTENCITY の臨床的な必要性及び母乳育児を受ける子供への潜在的な悪影響と合わせて考慮すべきである。

8.4 小児等への投与

12歳以上かつ体重 35 kg 以上の小児患者における推奨用法・用量は、成人と同じである。この年齢群における LIVTENCITY の使用は、以下に基づいている。

- 成人を対象とした LIVTENCITY の比較対照試験から得られたエビデンス
- 年齢及び体重は、LIVTENCITY の血漿中曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼさないことを示す母集団薬物動態 (PK) モデリング及びシミュレーション
- LIVTENCITY の曝露量は、成人と 12 歳以上で体重 35 kg 以上の小児との間で同程度と予想される
- 疾患の経過は成人と小児患者で類似していることから、成人のデータを小児患者に外挿することが可能である〔用法及び用量 (2.2)、臨床薬理 (12.3) 及び臨床試験 (14) を参照のこと〕

12 歳未満の小児における LIVTENCITY の安全性及び有効性は確立されていない。

8.5 高齢者への投与

母集団薬物動態解析〔臨床薬理 (12.3) 参照〕、並びに臨床試験で得られた有効性及び安全性のデータに基づき、65 歳を超える患者に対する用量調節は不要である。SHP620-303 試験では、65 歳以上の患者 54 例に LIVTENCITY が投与された。安全性、有効性及び薬物動態は、高齢患者 (65 歳以上) と若年患者 (65 歳未満) で一致していた。

8.6 腎機能障害患者への投与

軽度、中等度又は高度の腎機能障害を有する患者に対する LIVTENCITY の用量調節は不要である〔臨床薬理 (12.3) 参照〕。透析患者を含む末期腎不全 (ESRD) 患者を対象とした LIVTENCITY の試験は実施されていない。

8.7 肝機能障害患者への投与

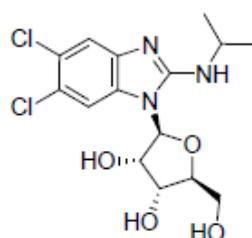
軽度 (Child-Pugh 分類 A) 又は中等度 (Child-Pugh 分類 B) の肝機能障害を有する患者に対する LIVTENCITY の用量調節は不要である〔臨床薬理 (12.3) 参照〕。高度の肝機能障害を有する患者を対象とした LIVTENCITY の試験は実施されていない。

10. 過量投与

LIVTENCITY に対する特異的な解毒剤として知られているものはない。過量投与が生じた場合は、副作用について患者を観察し、適切な対症療法を開始することが推奨される。LIVTENCITY の血漿蛋白結合率が高いため、透析によって LIVTENCITY の血漿中濃度が著しく低下する可能性は低い。

11. 組成・性状

LIVTENCITY 錠は、ベンズイミダゾールリボシドであり CMV pUL97 プロテインキナーゼ阻害剤であるマリバビルを含有する。マリバビルの化学名は、5,6-ジクロロ-N-(1-メチルエチル)-1-β-L-リボフラノシル-1H-ベンズイミダゾール-2-アミンで、構造式は以下のとおりである。



マリバビルの分子式は $C_{15}H_{19}Cl_2N_3O_4$ 、分子量は 376.23 である。

経口投与用の 200 mg 錠 1 錠中に、マリバビル 200 mg、並びに添加物として FD&C Blue#1、ステアリン酸マグネシウム、結晶セルロース、ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール、デンプングリコール酸ナトリウム、二酸化チタン及びタルクを含有する。

12. 臨床薬理

12.1 作用機序

LIVTENCITY はヒト CMV に対する抗ウイルス薬である〔微生物学的特性（12.4）参照〕。

12.2 薬力学

曝露量－反応関係

用量設定試験において、400 mg を 1 日 2 回投与、並びに推奨用量の 2 倍及び 3 倍の 1 日 2 回投与を評価したところ、ウイルス量又は血漿中 CMV DNA が定量不能となる率に曝露量－反応関係は認められなかった。

マリバビル 400 mg 1 日 2 回の用量により評価した第 3 相試験（SHP620-303 試験）では、マリバビル曝露量の増加と 8 週目に血漿中 CMV DNA 量が定量下限（LLOQ）未満であることが確認された率の増加との間に関連性はなかった。

心臓電気生理学

推奨用量の 3 倍の用量（推奨用量投与後に観察された最高濃度の約 2 倍）では、臨床的に問題となる QT 間隔延長は認められない。

12.3 薬物動態

LIVTENCITY の薬理活性は未変化体由来する。50～1,600 mg の単回経口投与（推奨用量の 0.125～4 倍）及び 2,400 mg/日までの反復経口投与（推奨 1 日用量の 3 倍）では、血漿中マリバビル曝露量（ C_{max} 及び AUC）は、ほぼ用量比例的に増加した。マリバビルの PK は非時間依存である。1 日 2 回投与では、2 日以内に定常状態に達し、 C_{max} 及び AUC の平均蓄積比は 1.37～1.47 であった。

LIVTENCITY 投与後のマリバビルの薬物動態特性を表 5 に示す。反復投与時の薬物動態パラメータを表 6 に示す。

表 5 マリバビルの薬物動態特性

吸収(a)	
t_{max} (h) 、中央値	1.0～3.0
分布	
定常状態における見かけの分布容積 (V_{ss} 、L) (平均値)	24.9
ヒト血漿蛋白結合率	0.05～200 $\mu\text{g/mL}$ の濃度範囲で 98.0%
血液／血漿比	1.37
消失	
主な消失経路	肝代謝
移植患者における半減期 ($t_{1/2}$) (h) (平均値)	4.32
移植患者における経口クリアランス (CL/F) (L/h) (平均値)	2.67
代謝	
代謝経路(b)	CYP3A4 (主代謝経路) 及び CYP1A2 (非主要代謝経路)
排泄	
尿中に総 ^{14}C (未変化体) として排泄された投与量の割合 (%)	61 (<2)
(c)	
糞便中に総 ^{14}C (未変化体) として排泄された投与量の割合 (%)	14 (5.7)
(c)	

(a) 高脂肪、高カロリー食とともに経口投与したとき、空腹時投与に対する幾何平均値の比 (90% CI) は、マリバビルの $\text{AUC}_{0-\infty}$ 及び C_{max} でそれぞれ 0.878 (0.843, 0.915) 及び 0.716 (0.671, 0.764) である。

(b) *In vitro* 試験では、マリバビルは主要な血中不活性化代謝物である VP 44469 (N-脱アルキル化体) に生体内変換され、その代謝比は 0.15～0.20 であった。ヒトでのマリバビルのグルクロン酸抱合には複数の UGT 酵素、すなわち UGT1A1、UGT1A3、UGT2B7 及びおそらく UGT1A9 が関与しているが、*in vitro* のデータに基づくと、マリバビルのクリアランス全体に対するグルクロン酸抱合の寄与は低い。

(c) マスバランス試験における投与： [^{14}C] マリバビル 400 mg の経口液剤 (総放射能 200 nCi を含む) の単回投与。

表 6 マリバビル反復投与時の薬物動態パラメータ

幾何平均値 (%CV) (a)		
$\text{AUC}_{0-\tau}$ (b) ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	C_{τ} ($\mu\text{g/mL}$)
142 (48.5%)	20.1 (35.5%)	5.43 (85.9%)

CV : 変動係数、 C_{max} : 最高濃度、 $\text{AUC}_{0-\tau}$: 投与間隔における時間濃度曲線下面積、 C_{τ} : 投与間隔終了時の濃度

(a) LIVTENCITY 400 mg を 1 日 2 回、食事の有無にかかわらず投与された移植後 CMV 患者を対象としたマリバビル母集団薬物動態モデルからの事後推定に基づく薬物動態パラメータ値。

(b) τ はマリバビルの投与間隔 : 12 時間

特別な患者集団

マリバビルの薬物動態に、年齢 (18～79 歳)、性別、人種 (白人、黒人、アジア人、その他)、民族 (ヒスパニック／ラテン系又は非ヒスパニック／ラテン系)、体重 (36～141 kg)、移植の種類、軽度～高度の腎機能障害 (クレアチニンクリアランスの測定値は 12～70 mL/分) 又は軽度～中等度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類 A 又は B) による臨床的に重要な差は認められなかった。

小児患者

18 歳未満の患者におけるマリバビルの薬物動態は評価していない。

モデリング及びシミュレーションから、12 歳以上で体重 35 kg 以上の患者に推奨投与レジメンで投与したとき、定常状態でのマリバビルの血漿中曝露量は、成人で認められた曝露量と同程度になると予想される [特別な集団への投与 (8.4) 参照]。

薬物相互作用

In vitro 試験に基づき、マリバビルは CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP3A5、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A10 又は UGT2B15 を介した代謝を受けない。マリバビルの輸送は、有機アニオン輸送ポリペプチド (OATP) 1B1、OATP1B3 又は胆汁酸塩排出ポンプ (BSEP) を介さない。治療濃度の LIVTENCITY を以下の基質と併用投与しても臨床的に重大な相互作用は生じないと考えられる：CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2E1、CYP2D6、CYP3A4；ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素 (UGT) 1A1、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A9、UGT2B7；P-gp；BSEP；多剤・毒性化合物排出蛋白 (MATE) 1/2K；有機アニオントランスポーター (OAT) 1 及び OAT3；有機カチオントランスポーター (OCT) 1 及び OCT2；OATP1B1 及び OATP1B3。カクテル法を用いた臨床薬物相互作用試験において、マリバビルとの併用投与は、CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 の基質に影響を及ぼさなかった。薬物相互作用試験では、LIVTENCITY 及び併用投与される可能性がある他の薬剤を使用し、薬物動態学的相互作用を検討した。他剤の併用がマリバビルの薬物動態に及ぼす影響を表 7 に要約し、マリバビルが併用薬の薬物動態に及ぼす影響を表 8 に要約する。LIVTENCITY との確立された薬物相互作用及びその他の潜在的に重要な薬物相互作用に基づいて推奨される用量は表 4 に示す〔薬物相互作用 (7.3) 参照〕。

表 7 併用薬の存在下における LIVTENCITY の薬物動態の変化

併用薬及び用法・用量	LIVTENCITY の 用法・用量	N	LIVTENCITY PK の幾何平均値の比 (併 用薬存在下対非存在下) (90% CI) (影響なし=1.00)			
			AUC	C _{max}	C _{tau} (c)	
抗癌薬						
カルバマゼピン(a)	400 mg 1 日 1 回	800 mg 1 日 2 回/ 400 mg 1 日 2 回	200	1.40 (1.09, 1.67)	1.53 (1.22, 1.79)	1.05 (0.71, 1.40)
フェノバルビタール(a)	100 mg 1 日 1 回	1,200 mg 1 日 2 回/ 400 mg 1 日 2 回	200	1.80 (1.18, 2.35)	2.17 (1.69, 2.57)	0.94 (0.22, 1.97)
フェニトイン(a)	300 mg 1 日 1 回	1,200 mg 1 日 2 回/ 400 mg 1 日 2 回	200	1.70 (1.06, 2.46)	2.05 (1.49, 2.63)	0.89 (0.26, 2.04)
抗マイコバクテリア薬						
リファンピン	600 mg 1 日 1 回	400 mg 1 日 2 回	14	0.40 (0.36, 0.44)	0.61 (0.52, 0.72)	0.18 (0.14, 0.25)
抗真菌薬						
ケトコナゾール	400 mg 単 回投与	400 mg 単回投与	19	1.53 (1.44, 1.63)	1.10 (1.01, 1.19)	-
制酸剤						
水酸化アルミニウム及 び水酸化マグネシウム 制酸剤	20 mL(b) 単回投与	100 mg 単回投与	15	0.89 (0.83, 0.96)	0.84 (0.75, 0.94)	-

(a) 10 試験の各 20 例から得られた、生理学的薬物動態モデリングの結果に基づく。マリバビルの用法・用量、並びに誘導剤非併用下での 400 mg 1 日 2 回投与時に対する、誘導剤併用下で用量調節したときの幾何平均値の比 (5%点、95%点) を示す。

(b) 水酸化アルミニウム 800 mg 及び水酸化マグネシウム 800 mg を含む。

(c) tau はマリバビルの投与間隔：12 時間

表 8 薬物相互作用：LIVTENCITY 400 mg 1日2回投与時の併用薬の薬物動態の変化

併用薬及び用法・用量		N	併用薬の PK の幾何平均値の比 (LIVTENCITY 存在下対非存在下) (90% CI) (影響なし=1.00)		
			AUC	C _{max}	C _{tau}
免疫抑制剤					
タクロリムス	安定用量、1日2回 (1日総投与量：0.5～16 mg)	20	1.51 (1.39, 1.65)	1.38 (1.20, 1.57)	1.57 (1.41, 1.74)
P-gp 基質					
ジゴキシン	0.5 mg 単回投与	18	1.21 (1.10, 1.32)	1.25 (1.13, 1.38)	-

12.4 微生物学的特性

作用機序

マリバビルは、ヒト CMV 酵素 pUL97 のプロテインキナーゼ活性を競合的に阻害することにより、蛋白質のリン酸化を阻害し、抗ウイルス活性を発揮する。マリバビルは、生化学アッセイにおいて野生型 pUL97 プロテインキナーゼを阻害し、その IC₅₀ 値は 0.003 μM であった。マリバビルとその 5'-一リン酸及び 5'-三リン酸誘導体は、100 μM の濃度で、ヒト CMV DNA ポリメラーゼによるデオキシヌクレオシド三リン酸の取り込みに顕著な影響を及ぼさなかった。マリバビル及びその 5'-三リン酸誘導体は、100 μM の濃度で CMV DNA ポリメラーゼデルタを阻害しなかったが、5'-一リン酸誘導体は、4 種類すべての天然 dNTP のポリメラーゼデルタによる取り込みを約 55% 阻害した。

抗ウイルス活性

マリバビルは、ヒト肺線維芽細胞株 (MRC-5)、ヒト胎児腎 (HEK) 及びヒト包皮線維芽細胞 (MRHF) を用いたウイルス収率低下、DNA ハイブリダイゼーション及びプラーク減少試験において、ヒト CMV の複製を阻害した。EC₅₀ 値は、細胞株及びアッセイのエンドポイントに応じて 0.03～2.2 μM の範囲であった。マリバビルの細胞培養における抗ウイルス活性は、CMV の臨床分離株に対しても評価されている。DNA ハイブリダイゼーション法及びプラーク減少法を用いて測定した EC₅₀ の中央値はそれぞれ 0.1 μM (n=10、範囲：0.03～0.13 μM) 及び 0.28 μM (n=10、範囲：0.12～0.56 μM) であった。4 つのヒト CMV 糖タンパク質 B 遺伝子型 (gB1、gB2、gB3 及び gB4 でそれぞれ N=2、1、4 及び 1) の間で、EC₅₀ 値に有意差は認められなかった。

併用時の抗ウイルス活性

マリバビルと他の抗ウイルス薬との併用について検討したところ、ガンシクロビルとの併用時に抗ウイルス活性の拮抗が認められた。cidofovir、ホスカルネット、レテルモビル及びラパマイシンの EC₅₀ 値では、拮抗作用は認められなかった。マリバビルにより阻害される pUL97 キナーゼ活性は、バルガンシクロビル/ガンシクロビルの活性化に必要である。

CMV 糖蛋白質 B (gB) サブタイプにおける治療効果

SHP620-303 試験において、CMV gB サブタイプ 1、2、3、4 及び 5 における LIVTENCITY の主要評価項目の奏効率は、それぞれ 65% (55/85 例)、39% (22/57 例)、54% (22/41 例)、67% (14/21 例) 及び 64% (7/11 例) であった。CMV gB サブタイプ 1、2、3、4 及び 5 における IAT の主要評価項目の奏効率は、それぞれ 28% (15/53 例)、27% (4/15 例)、11% (2/19 例)、20% (2/10 例) 及び 17% (1/6 例) であった〔臨床試験 (14) 参照〕。

ウイルス耐性

細胞培養

細胞培養におけるマリバビル耐性ウイルスの選択、並びにこれらの遺伝子型及び表現型の特性解析により、マリバビルに対する感受性の低下をもたらすアミノ酸置換が特定されている。pUL97で特定された置換は、L337M、V353A、L397R、T409M及びH411L/N/Yであった。これらの置換により、3.5倍から200倍超の感受性低下が生じる。その他にpUL27で特定された置換は、R233S、W362R、W153R、L193F、A269T、V353E、L426F、E22stop、W362stop、218delC及び301-311delであった。これらの置換により生じる感受性の低下は、1.7～4.8倍であった。

臨床試験

バルガンシクロビル／ガンシクロビルに対する表現型耐性を有する造血幹細胞移植（HSCT）又は固形臓器移植（SOT）のレシピエント120例を対象にマリバビルを評価した第2相試験（SHP620-202試験）では、ウイルス学的失敗例から得られた34組の試料について、pUL97（アミノ酸270～482）及びpUL27（アミノ酸108～424）の特定領域のDNA配列解析を行った。試験治療下でマリバビル耐性関連置換が認められた被験者は25例であり、pUL97 F342Y（感受性低下が4.5倍）、T409M（78倍）、H411L/Y（69倍及び12倍）及び／又はC480F（224倍）がみられた。

バルガンシクロビル／ガンシクロビルに対する表現型耐性を有する患者を対象にマリバビルを評価した第3相試験（SHP620-303試験）では、マリバビルを投与された患者から得られた134組の配列について、pUL97及びpUL27のコード領域全体のDNA配列解析を実施した。試験治療下で発現したpUL97の置換、F342Y（4.5倍）、T409M（78倍）、H411L/N/Y（それぞれ69倍、9倍及び12倍）及び／又はC480F（224倍）が58例で認められた（47例が治療失敗例、11例が再発例）。ベースライン時にpUL27の置換L193F（マリバビルに対する感受性が2.6倍低下）が認められた1例は、主要評価項目を達成しなかった。

交差耐性

細胞培養及び臨床試験において、マリバビルとガンシクロビル／バルガンシクロビルとの交差耐性が認められている。

pUL97のバルガンシクロビル／ガンシクロビル耐性関連置換であるF342S/Y、K355del、V356G、D456N、V466G、C480R、P521L及びY617delにより、マリバビルに対する感受性が4.5倍超低下する。他のvGCV/GCV耐性経路については、マリバビルに対する交差耐性は評価されていない。vGCV/GCV、cidofovir又はホスカルネットに対する耐性をもたらずDNAポリメラーゼpUL54の置換では、マリバビルに対する感受性は維持されていた。

pUL97の置換F342Y及びC480Fは、試験治療下で認められたマリバビル耐性関連置換であり、vGCV/GCVに対する感受性の1.5倍超の低下をもたらす。この倍率は、vGCV/GCVに対する表現型耐性と関連している。これらの置換におけるvGCV/GCVに対する交差耐性の臨床的意義は不明である。マリバビル耐性ウイルスでは、cidofovir及びホスカルネットに対する感受性は維持された。また、pUL27のマリバビル耐性関連置換については、vGCV/GCV、cidofovir又はホスカルネットとの交差耐性に関する評価は報告されていない。これらの薬剤に対する耐性関連置換はpUL27にマッピングされていないことから、pUL27のマリバビル耐性関連置換について、交差耐性は生じないと考えられる。

13 非臨床毒性

13.1 がん原性、変異原性、妊孕性の低下

マウス及びラットを用いた2年間のがん原性試験で、それぞれ150及び100 mg/kg/日までの用量で経口投与した。マリバビルは、ラットで検討したいずれの用量でもがん原性を示さなかった。これらの用量でのマリバビル曝露量は、RHDでのヒトの曝露量を下回った。150 mg/kg/日群の雄マウスのみで、複数の組織で血管腫、血管肉腫及び血管腫/血管肉腫併発の発現頻度の増加が認められた。その曝露量はRHDでのヒトの曝露量を下回った。雄マウスでは75 mg/kg/日以下の用量で、雌マウスではいずれの用量においても、がん原性所見は認められなかった。

変異原性

マリバビルは、細菌を用いた変異原性試験及びin vivoラット骨髄小核試験で陰性であった。マウスリンフォーマ試験では、マリバビルは代謝活性化の非存在下で陽性であり、代謝活性化存在下での結果は不明確であった。

妊孕性の低下

雄で精子の直線速度の低下が認められたが(RHDにおけるヒトの曝露量よりも低いマリバビル曝露量)、ラットの経口投与による受胎能及び胚・胎児発生に関する試験では、マリバビルを最大400 mg/kg/日で投与したところ、雌雄の妊孕性に影響は認められなかった〔特別な患者集団への投与(8.1)参照〕。

14 臨床試験

14.1 ガンシクロビル、バルガンシクロビル、cidofovir 又はホスカルネットに難治性(遺伝子型抵抗性の有無を問わない)の移植後CMV感染/感染症を有する成人患者の治療

LIVTENCITYは、ガンシクロビル、バルガンシクロビル、ホスカルネット又はcidofovirによる治療に難治性のCMV感染を有するHSCT又はSOTレシピエント352例〔1つ以上の治験責任医師が選択した治療(IAT)に対する抵抗性の有無を問わない〕を対象に、LIVTENCITYの有効性及び安全性をIATと比較した第3相、多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、優越性試験(NCT02931539、303試験)において評価された。網膜を含む中枢神経系のCMV感染症を有する被験者は試験から除外した。

被験者を移植の種類(HSCT又はSOT)及びスクリーニング時のCMV DNA量によって層別化した後、LIVTENCITY 400 mgの1日2回投与又はIATの投与に2:1の比で無作為に割り付け、最長8週間投与した。投与期間の終了後、被験者は12週間の追跡調査期に移行した。

被験者の平均年齢は53歳で、大部分が男性(61%)、白人(76%)、及び非ヒスパニック系/ラテン系(83%)であり、分布は両投与群で類似していた。IAT群で最も多く使用された治療薬はホスカルネットであり、47例(41%)に投与され、次いでガンシクロビル又はバルガンシクロビルが各28例(24%)に投与された。Cidofovirは6例に投与され、ホスカルネットとバルガンシクロビルの併用投与は4例、ホスカルネットとガンシクロビルの併用投与は3例で行われた。ベースライン時の疾患特性を以下の表9に要約する。

表 9 SHP620-303 試験におけるベースライン時の疾患特性の要約

特性	LIVTENCITY 400 mg 1 日 2 回 N=235 n (%)	IAT N=117 n (%)
移植の種類		
HSCT	93 (40)	48 (41)
SOT	142 (60)	69 (59)
腎臓	74 (52)	32 (46)
肺	40 (28)	22 (32)
心臓	14 (10)	9 (13)
その他 (複数臓器、肝臓、膵臓、腸)	14 (10)	6 (9)
CMV DNA 量		
低値 (<9,100 IU/mL)	153 (65)	85 (73)
中程度 (≥9,100~<91,000 IU/mL)	68 (29)	25 (21)
高値 (≥91,000 IU/mL)	14 (6)	7 (6)
ベースライン時における症候性 CMV 感染の確認		
なし	214 (91)	109 (93)
あり (a)	21 (9)	8 (7)
CMV 症候群 (SOT のみ)	9 (43)	7 (88)
組織侵襲性病変	12 (57)(a)	1 (13)

CMV : サイトメガロウイルス、DNA : デオキシリボ核酸、HSCT : 造血幹細胞移植、IAT : 治験責任医師が選択した抗 CMV 薬、N : 患者数、SOT : 固形臓器移植

(a) 1 例は CMV 症候群と CMV 感染症の両方を有していたが、CMV 感染症のみでカウントされた

有効性の主要評価項目

有効性の主要評価項目は、8 週目終了時の COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan®を用いた CMV 検査で評価した CMV DNA 量が LLOQ 未満 (137 IU/mL 未満) であることとした。主な副次評価項目は、治験薬投与後 8 週の終了時における CMV DNA 量が LLOQ 未満であること、及び CMV 感染症状コントロールであり、この治療効果を治験薬投与後 16 週まで維持することであった。

表 10 に示すとおり、主要評価項目に関して LIVTENCITY の IAT に対する優越性が認められた (それぞれ 56%対 24%)。

表 10 SHP620-303 試験における 8 週時の有効性の主要評価項目の解析 (無作為化集団)

	LIVTENCITY 400 mg 1 日 2 回 N=235 n (%)	IAT N=117 n (%)
主要評価項目 : 8 週目に確認された CMV DNA 量が LLOQ 未満であること(a)		
応答例	131 (56)	28 (24)
調整済みの応答例割合の差 (95% CI) (b)	33 (23, 43)	
p 値 : 調整済み(b)	<0.001	

CI : 信頼区間、CMV : サイトメガロウイルス、IAT : 治験責任医師が選択した抗 CMV 薬、N : 患者数

(a) 8 週目終了時の CMV DNA 量が LLOQ 未満であることが確認されている [5 日以上の間隔をあけて 2 回連続して採取した試料で、DNA 量が LLOQ 未満 (すなわち、137 IU/mL 未満) である]。

(b) Cochran-Mantel-Haenszel 加重平均法を用いて、割合の調整差 (マリバビル—IAT) とその 95% CI、移植の種類及びベースライン時の血漿中 CMV DNA 濃度で調整した p 値を求めた。両方の層別化因子を有する患者のみを計算に含めた。

主要評価項目が達成されなかった理由を表 11 に要約する。

表 11 有効性の主要評価項目の失敗例の解析

投与後 8 週の転帰	LIVTENCITY N=235 n (%)	IAT N=117 n (%)
応答例 (DNA 量が LLOQ 未満であることが確認された被験者) (a)	131 (56)	28 (24)
非応答例:	104 (44)	89 (76)
ウイルス学的失敗による(b):	80 (34)	42 (36)
CMV DNA が LLOQ 未満にならなかった	48 (20)	35 (30)
CMV DNA のブレイクスルー(b)	32 (14)	7 (6)
治験薬/試験中止のため:	21 (9)	44 (38)
有害事象	8 (3)	26 (22)
死亡	10 (4)	3 (3)
同意の撤回	1 (<1)	9 (8)
その他の理由(c)	2 (1)	6 (5)
その他の理由による (ただし試験は継続) (d)	3 (1)	3 (3)

CMV: サイトメガロウイルス、IAT: 治験責任医師が選択した抗 CMV 薬、MBV: マリバビル

割合は無作為化集団の被験者数を分母として算出した。

(a) 8 週目終了時の CMV DNA 量が LLOQ 未満であることが確認されている [5 日以上の間隔をあけて 2 回連続して採取した試料で、DNA 量が LLOQ 未満 (すなわち、137 IU/mL 未満) である]。

(b) CMV DNA ブレイクスルー: CMV DNA 濃度が LLOQ 未満であることが確認され、その後検出可能となった場合。

(c) その他の理由: 有害事象、死亡、有効性の欠如、同意の撤回及び不遵守以外の理由。

(d) 試験で割り付けられた治療を完了し、非応答例であった被験者を含む。

LIVTENCITY の治療効果は、移植の種類、年齢群及びベースライン時の CMV 症候群/感染症の有無にかかわらず一貫していた。しかし、CMV DNA 量が多い被験者 (50,000 IU/mL 以上) 及び遺伝子型抵抗性がない被験者では、LIVTENCITY の効果は低下した (表 12 参照)。

表 12 SHP620-303 試験における部分集団別の応答例

	LIVTENCITY 400 mg 1 日 2 回 N=235		IAT N=117	
	n/N	%	n/N	%
移植の種類				
SOT	79/142	56	18/69	26
HSCT	52/93	56	10/48	21
ベースライン時の CMV DNA ウイルス量				
低値 (<9,100 IU/mL)	95/153	62	21/85	25
中程度 (≥9,100~<91,000 IU/mL)	32/68	47	5/25	20
≥9,100~<50,000 IU/mL	29/59	49	4/20	20
≥50,000~<91,000 IU/mL	3/9	33	1/5	20
高値 (≥91,000 IU/mL)	4/14	29	2/7	29
他の抗 CMV 薬に対する遺伝子型抵抗性				
あり	76/121	63	14/69	20
なし	42/96	44	11/34	32
ベースライン時の CMV 症候群/感染症				
あり	10/21	48	1/8	13
なし	121/214	57	27/109	25
年齢群				
18 歳以上 44 歳以下	28/55	51	8/32	25
45 歳以上 64 歳以下	71/126	56	19/69	28
65 歳以上	32/54	59	1/16	6

副次評価項目

表 13 に副次評価項目（8 週目に CMV DNA 濃度が LLOQ 未満となり、感染症状コントロールが達成され(a)、これらが 16 週目まで維持されること）の結果を示す。

表 13 8 週目における CMV DNA 濃度 LLOQ 未満及び感染症状コントロールの達成と、16 週目までの維持(a)

	LIVTENCITY N=235 n (%)	IAT N=117 n (%)
応答例	44 (19)	12 (10)
調整済みの応答例割合の差 (95% CI) (b)	9 (2,17)	
p 値：調整済み(b)	0.013	

(a) CMV 感染症状コントロールは、ベースライン時に症候性であった患者では組織侵襲性 CMV 感染症又は CMV 症候群の消失又は改善、ベースライン時に無症候性であった患者では新たな症状がないことと定義した。

(b) Cochran-Mantel-Haenszel 加重平均法を用いて、割合の調整差（マリバビル—IAT）とその 95% CI、移植の種類及びベースライン時の血漿中 CMV DNA 濃度で調整した p 値を求めた。両方の層別化因子を有する患者のみを計算に含めた。

追跡調査期間中のウイルス学的再発：CMV DNA 量が LLOQ 未満となった LIVTENCITY 群の 65/131 例（50%）及び IAT 群の 11/28 例（39%）で、投与期終了後の追跡調査期間中にウイルス学的再発が認められた。LIVTENCITY 群の再発のほとんど（58/65 例、89%）及び IAT 群のすべての再発（11/11 例、100%）が治験薬の投与中止後 4 週間以内に認められた。また、CMV DNA 量が LLOQ 未満となつてからの再発までの期間の中央値は、LIVTENCITY 群で 15 日（範囲：7~71 日）、IAT 群で 15 日（範囲：7~29 日）であった〔警告及び使用上の注意（5.2）及び微生物学的特性（12.4）参照〕。

症候性 CMV 感染の新規発現：試験期間全体で、症候性 CMV 感染を新たに発現した被験者の割合は、各投与群で同程度であった〔LIVTENCITY 群：6% (14/235)、IAT 群：6% (7/113)〕。
全死亡率：全試験期間を通じて全死亡率を評価した。試験中に死亡した被験者の割合は、各投与群で同程度であった〔LIVTENCITY 群：11% (27/235 例)、IAT 群：11% (13/117 例)〕。

16 包装・貯法及び取扱い上の注意

錠剤：200 mg。青色で楕円形の凸型錠剤。片面に「SHP」、もう一方の面に「620」と刻印されている。以下のとおり供給される。

小児誤用防止キャップ付き 28 錠入りボトル (NDC 64764-800-28)

小児誤用防止キャップ付き 56 錠入りボトル (NDC 64764-800-56)

貯蔵・保管方法

20°C~25°C (68°F~77°F) で保存する。15°C~30°C (59°F~86°F) への短期間の曝露は許容される〔USP Controlled Room Temperature 参照〕。

17 患者への説明

FDA 承認済みの患者向け添付文書（患者向け情報及び使用説明書）を読むよう患者に指導すること。

LIVTENCITY が他の薬剤と相互作用をきたす可能性があることを患者に説明すること。他の薬剤を使用した場合は、担当の医療提供者に報告するよう患者に指導すること〔警告及び使用上の注意 (5.1 及び 5.3)、薬物相互作用 (7) を参照〕。

販売業者：

Takeda Pharmaceuticals America, Inc.

Lexington, MA 02421

LIVTENCITY 及び LIVTENCITY Logo は Takeda Pharmaceuticals International AG の登録商標である。TAKEDA 及び TAKEDA Logo は、武田薬品工業株式会社の登録商標である。

©2024 Takeda Pharmaceuticals U.S.A., Inc. 無断複写・複製・転載を禁ず

MAR358 R4

患者向け情報
LIVTENCITY (liv-TEN-city)
(マリバビル)
錠剤

LIVTENCITY とは何ですか。

LIVTENCITY は、移植を受けたことがあり、ガンシクロビル、バルガンシクロビル、cidofovir、又はホスカルネットによる治療が無効である体重が 77 ポンド (35 kg) 以上の 12 歳以上の小児及び成人に対して、サイトメガロウイルス (CMV) 感染及び感染症の治療に使用される処方薬です。

12 歳未満の小児に対する LIVTENCITY の安全性及び有効性は分かっていません。

LIVTENCITY を服用する前に、以下のような健康状態について、担当の医療提供者に伝えて下さい。

- 妊娠している、又は妊娠を計画している。LIVTENCITY が胎児に有害かどうかは分かっていません。
- 授乳中である、又は授乳を予定している。LIVTENCITY が母乳に移行するかどうかは分かっていません。LIVTENCITY による治療中の最適な授乳方法については、担当の医療提供者にご相談下さい。

使用しているすべての薬 (処方薬、市販薬、ビタミン剤、及びハーブ系サプリメントを含む) を担当の医療提供者に伝えて下さい。LIVTENCITY は他の薬の作用に影響を及ぼす可能性があり、他の薬は LIVTENCITY の作用に影響を及ぼす可能性があり、重篤な副作用が起こる可能性があります。

特に、けいれん発作治療薬 (抗けいれん薬) を使用している場合は、担当の医療提供者に伝えて下さい。

- LIVTENCITY との相互作用がある薬剤のリストについては、担当の医療提供者又は薬剤師にお尋ね下さい。
- **担当の医療提供者に相談せずに新しい薬の使用を開始しないで下さい。** LIVTENCITY を他の薬と一緒に服用しても安全かどうかは、担当の医療提供者からお知らせします。
- 使用している薬を知っておいて下さい。使用している薬のリストを保管し、新しい薬を使用するときは、担当の医療提供者や薬剤師に見せて下さい。

LIVTENCITY はどのように服用しますか。

- LIVTENCITY は医療提供者の指示どおりに服用して下さい。
- LIVTENCITY は 1 日 2 回服用して下さい。
- LIVTENCITY は食事の有無にかかわらず服用して下さい。
- LIVTENCITY 錠はそのまま飲み込んで下さい。
- 錠剤をそのまま飲み込むことができない場合は、錠剤を飲料水で割ったり (分散させたり)、錠剤を砕いたりして、飲料水と混ぜて服用して下さい。LIVTENCITY 錠を分散又は粉碎し

て服用する場合の詳しい調製方法及び投与方法については、「使用説明書」を参照して下さい。

- 経鼻胃管 (NG) 又は経口胃管 (OG) (フレンチサイズ 10 以上) がある場合、錠剤を分散させて、NG チューブ又は OG チューブから投与することができます。NG チューブ又は OG チューブから投与する場合の LIVTENCITY 錠の調製及び投与方法に関する詳細な説明は、「使用説明書」を参照して下さい。
- LIVTENCITY を服用しすぎた場合は、直ちに担当の医療提供者に電話連絡する、又は最寄りの病院の救急治療室に行ってください。

LIVTENCITY ではどのような副作用が起こる可能性がありますか。

LIVTENCITY の主な副作用は以下のとおりです。

- 味覚の変化
- 嘔吐
- 吐き気
- 疲労感
- 下痢

これらは LIVTENCITY で起こりうる副作用のすべてではありません。

副作用に関する医学的助言が必要な場合は、担当医師に電話連絡して下さい。副作用は FDA (1-800-FDA-1088) に報告することができます。

LIVTENCITY はどのように保管したらよいですか。

- LIVTENCITY は 68°F~77°F (20°C~25°C) の間の室温で保管して下さい。

LIVTENCITY 及びすべての薬剤は小児の手の届かないところに保管して下さい。

LIVTENCITY の安全かつ効果的な使用に関する一般情報

患者向け情報に記載されていない目的で薬剤が処方されることがあります。処方された以外の疾患に対して LIVTENCITY を使用しないで下さい。たとえあなたと同じ症状であっても、他の人に LIVTENCITY を与えないで下さい。相手に害を及ぼす可能性があります。医療従事者向けに作成された LIVTENCITY に関する情報については、薬剤師又は医療提供者にお尋ね下さい。

LIVTENCITY の成分は何ですか。

有効成分：マリバビル

添加剤：FD&C Blue #1、ステアリン酸マグネシウム、結晶セルロース、ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール、デンプングリコール酸ナトリウム、二酸化チタン及びタルク

販売者：Takeda Pharmaceuticals America, Inc., Lexington, MA 02421

LIVTENCITY 及び LIVTENCITY Logo は Takeda Pharmaceuticals International AG の登録商標です。

TAKEDA 及び TAKEDA Logo は、武田薬品工業株式会社の登録商標です。

©2024 Takeda Pharmaceuticals U.S.A., Inc. 無断複写・複製・転載を禁ず

さらに詳しい情報については、www.LIVTENCITY.com にアクセスする、又は 1-877-TAKEDA-7 (1-877-825-3327) に電話して下さい。

この患者向け情報は、米国食品医薬品局の承認を受けています。

MAR358 R4

改訂：2024年3月

使用説明書
LIVTENCITY (liv-TEN-city)
(マリバビル)
経口投与用錠剤

本使用説明書には、LIVTENCITY 錠を割ったり（分散）、砕いたりして飲用水に混ぜて服用する場合、又は分散させて経鼻胃管（NG）若しくは経口胃管（OG）を通して投与する場合の調製方法及び投与方法に関する情報が記載されています。LIVTENCITY を調製又は初めて投与する前と、新たに薬剤を受け取るたびに、この使用説明書をお読み下さい。質問がある場合は、担当の医療提供者又は薬剤師にお尋ね下さい。

LIVTENCITY を調製する前に知っておくべき重要な情報：

- 錠剤は、飲用水で割る（分散させる）、又は砕いて飲料水と混ぜることができます。錠剤は、混合液の中に完全には分散しません。
- LIVTENCITY は、飲用水以外の液体と混合しないで下さい。
- LIVTENCITY 錠は、飲用水に分散させてから、経鼻胃管（NG）又は経口胃管（OG）（フレンチサイズ 10 以上）を通して投与することができます。
- 分散液は、あらかじめ調製し、室温 68°F～77°F（20°C～25°C）で最長 8 時間保存することができます。

LIVTENCITY 錠を分散又は粉砕して服用する場合の調製方法：

以下の資材を用意します。

- 錠剤と水を入れる小さい清潔な容器
- 飲用水

手順 1：清潔で平坦な作業場所を選択する。すべての資材を作業場所に置く。

手順 2：手をよく洗って乾かす。

手順 3：投与量の調製に必要な規定数の LIVTENCITY 錠を用意する。

手順 4：LIVTENCITY 錠を容器に入れる。

注：好みに応じて、水を加える前にスプーンで錠剤を砕くこともできます。

手順 5：処方された用量に必要な量の飲用水を加える。

錠数	飲用水の量
2	30 mL
4	60 mL
6	90 mL

手順 6：容器を静かに振り動かして錠剤を水の中に分散させ、直ちにその混合液を飲み込む。混合液の味は苦い。

手順 7：飲用水 15 mL で容器をすすぎ、そのすすいだ水を飲む。

手順 7 を繰り返す。容器内に錠剤片が残っていないことを確認します。破片が残らなくなるまで手順 7 を繰り返す。

LIVTENCITY 錠を経鼻胃管 (NG) 又は経口胃管 (OG) を介して投与する場合の調製・投与方法 :

以下の資材を用意します。

- 50 mL 又は 60 mL のシリンジ
- 飲用水

手順 1 : 50 mL 又は 60 mL シリンジからキャップ (ある場合) 及びプランジャーを取り外す。シリンジ本体に 2 錠を入れ、プランジャーをシリンジに再度取り付ける。

注 : NG チューブ又は OG チューブから一度に投与できるのは 2 錠のみです。

手順 2 : シリンジに飲用水 30 mL を抜き取る。

手順 3 : 先端を上に向けてシリンジを持つ。プランジャーを引き戻し、シリンジ内に空気の隙間ができるようにする。キャップがある場合は、そのキャップをシリンジに取り付ける。約 30 ~45 秒間、又は錠剤が完全に分散するまで、シリンジをよく振り混ぜる。シリンジの中身が漏れないように注意すること。

手順 4 : 再度シリンジからキャップ (ある場合) を外し、シリンジを NG チューブ又は OG チューブに取り付け、混合液を直ちに投与する。

手順 5 : 同じシリンジに飲用水 15 mL を抜き取り、NG チューブ又は OG チューブに流し入れる。

手順 5 を繰り返す。 シリンジ内に錠剤片が残っていないことを確認する。破片が残らなくなるまで手順 5 を繰り返す。

注 : 処方された用量が 2 錠を超える場合は、処方された全量を投与するまで**手順 1~5** を繰り返します。

LIVTENCITY の保存 :

- LIVTENCITY は、68°F~77°F (20°C~25°C) の室温で保管して下さい。

LIVTENCITY 及びすべての薬は、小児の手の届かないところに保管して下さい。

さらに詳しい情報については、www.explorelivetency.com にアクセスするか、1-877-TAKEDA-7 (1-877-825-3327) に電話して下さい。

販売者 : **Takeda Pharmaceuticals America, Inc.**, Lexington, MA 02421

LIVTENCITY 及び LIVTENCITY Logo は Takeda Pharmaceuticals International AG の登録商標です。

TAKEDA 及び TAKEDA Logo は、武田薬品工業株式会社の登録商標です。

©2024 Takeda Pharmaceuticals U.S.A., Inc. 無断複写・複製・転載を禁ず

本使用説明書は、米国食品医薬品局の承認を受けています。

MAR358R4 改訂 : 2024 年 3 月

ANNEX I
SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

LIVTENCITY 200 mg film-coated tablets.

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each tablet contains 200 mg maribavir.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet.

Blue, oval shaped convex tablet of 15.5 mm, debossed with “SHP” on one side and “620” on the other side.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

LIVTENCITY is indicated for the treatment of cytomegalovirus (CMV) infection and/or disease that are refractory (with or without resistance) to one or more prior therapies, including ganciclovir, valganciclovir, cidofovir or foscarnet in adult patients who have undergone a haematopoietic stem cell transplant (HSCT) or solid organ transplant (SOT).

Consideration should be given to official guidance on the appropriate use of antiviral agents.

4.2 Posology and method of administration

LIVTENCITY should be initiated by a physician experienced in the management of patients who have undergone solid organ transplant or haematopoietic stem cell transplant.

Posology

The recommended dose of LIVTENCITY is 400 mg (two 200 mg tablets) twice daily resulting in a daily dose of 800 mg for 8 weeks. Treatment duration may need to be individualised based on the clinical characteristics of each patient.

Co-administration with CYP3A inducers

Co-administration of LIVTENCITY with the strong cytochrome P450 3A (CYP3A) inducers rifampicin, rifabutin or St. John's wort is not recommended due to potential for a decrease in efficacy of maribavir.

If co-administration of LIVTENCITY with other strong or moderate CYP3A inducers (e.g., carbamazepine, efavirenz, phenobarbital and phenytoin) cannot be avoided, the LIVTENCITY dose should be increased to 1 200 mg twice daily (see sections 4.4, 4.5 and 5.2).

Missed dose

Patients should be instructed that if they miss a dose of LIVTENCITY, and the next dose is due within the next 3 hours, they should skip the missed dose and continue with the regular schedule. Patients should not double their next dose or take more than the prescribed dose.

Special populations

Elderly patients

No dose adjustment is required for patients over 65 years (see sections 5.1 and 5.2).

Renal impairment

No dose adjustment of LIVTENCITY is required for patients with mild, moderate or severe renal impairment. Administration of LIVTENCITY in patients with end stage renal disease (ESRD), including patients on dialysis, has not been studied. No dose adjustments is expected to be required for patients on dialysis due to the high plasma protein binding of maribavir (see section 5.2).

Hepatic impairment

No dose adjustment of LIVTENCITY is required for patients with mild (Child-Pugh Class A) or moderate hepatic impairment (Child-Pugh Class B). Administration of LIVTENCITY in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C) has not been studied. It is not known whether exposure to maribavir will significantly increase in patients with severe hepatic impairment. Therefore, caution is advised when LIVTENCITY is administered to patients with severe hepatic impairment (see section 5.2).

Paediatric population

The safety and efficacy of LIVTENCITY in patients below 18 years of age have not been established. No data are available.

Method of administration

Oral use.

LIVTENCITY is intended for oral use only and can be taken with or without food. The film-coated tablet can be taken as a whole tablet, a crushed tablet, or a crushed tablet through a nasogastric or orogastric tube.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

Co-administration with ganciclovir or valganciclovir (see section 4.5).

4.4 Special warnings and precautions for use

Virologic failure during treatment and relapse post-treatment

Virologic failure can occur during and after treatment with LIVTENCITY. Virologic relapse during the post-treatment period usually occurred within 4-8 weeks after treatment discontinuation. Some maribavir pUL97 resistance-associated substitutions confer cross-resistance to ganciclovir and valganciclovir. CMV DNA levels should be monitored and resistance mutations should be investigated in patients who do not respond to treatment. Treatment should be discontinued if maribavir resistance mutations are detected.

CMV disease with CNS involvement

LIVTENCITY was not studied in patients with CMV CNS infection. Based on nonclinical data, CNS penetration of maribavir is expected to be low compared to plasma levels (section 5.2 and 5.3). Therefore, LIVTENCITY is not expected to be effective in treating CMV CNS infections (e.g. meningo-encephalitis).

Use with immunosuppressants

LIVTENCITY has the potential to increase the concentrations of immunosuppressants that are cytochrome P450 (CYP)3A/P-gp substrates with narrow therapeutic margins (including tacrolimus, cyclosporine, sirolimus and everolimus). The plasma levels of these immunosuppressants must be frequently monitored throughout treatment with LIVTENCITY, especially following initiation and after discontinuation of LIVTENCITY, and doses should be adjusted, as needed (see sections 4.5, 4.8 and 5.2).

Risk of adverse reactions or reduced therapeutic effect due to medicinal product interactions

The concomitant use of LIVTENCITY and certain medicinal products may result in known or potentially significant medicinal product interactions, some of which may lead to:

- possible clinically significant adverse reactions from greater exposure of concomitant medicinal products.
- reduced therapeutic effect of LIVTENCITY.

See Table 1 for steps to prevent or manage these known or potentially significant medicinal product interactions, including dosing recommendations (see sections 4.3 and 4.5).

Sodium content

This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per tablet, that is to say essentially 'sodium-free'.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Effect of other medicinal products on maribavir

Maribavir is primarily metabolised by CYP3A, and medicinal products that induce or inhibit CYP3A are expected to affect the clearance of maribavir (see section 5.2).

Co-administration of maribavir and medicinal products that are inhibitors of CYP3A may result in increased plasma concentrations of maribavir (see section 5.2). However, no dose adjustment is needed when maribavir is co-administered with CYP3A inhibitors.

Concomitant administration of strong or moderate CYP3A inducers, (such as rifampicin, rifabutin, carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, efavirenz and St John's wort), is expected to significantly

decrease maribavir plasma concentrations, which may result in decrease in efficacy. Therefore, alternative medicinal products with no CYP3A induction potential should be considered. Co-administration of maribavir with strong cytochrome P450 3A (CYP3A) inducers rifampicin, rifabutin or St. John's wort is not recommended.

If co-administration of maribavir with other strong or moderate CYP3A inducers (e.g., carbamazepine, efavirenz, phenobarbital and phenytoin) cannot be avoided, the maribavir dose should be increased to 1 200 mg twice daily (see sections 4.2 and 5.2).

Effect of maribavir on other medicinal products

Co-administration of maribavir with valganciclovir and ganciclovir is contraindicated (see section 4.3). LIVTENCITY may antagonise the antiviral effect of ganciclovir and valganciclovir by inhibiting human CMV UL97 serine/threonine kinase, which is required for activation/phosphorylation of ganciclovir and valganciclovir (see sections 4.3 and 5.1).

At therapeutic concentrations, clinically relevant interactions are not expected when maribavir is co-administered with substrates of CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2E1, 2D6, and 3A4; UGT1A1, 1A4, 1A6, 1A9, 2B7; bile salt export pump (BSEP); multidrug and toxin extrusion protein (MATE)/2K; organic anion transporters (OAT)1; organic cation transporters (OCT)1 and OCT2; organic anion transporting polypeptide (OATP)1B1 and OATP1B3 based on *in vitro* and clinical interaction results (Table 1 and section 5.2).

Maribavir acted as an inducer of CYP1A2 enzyme *in vitro*. There are no clinical data available to exclude an interaction risk via CYP1A2 induction *in vivo*. Therefore, the concomitant administration of maribavir and medicinal products that are sensitive substrates of CYP1A2 with a narrow therapeutic window (e.g., tizanidine and theophylline) should be avoided due to the risk for lack of efficacy of CYP1A2 substrates.

Co-administration of maribavir increased plasma concentrations of tacrolimus (see Table 1). When the immunosuppressants tacrolimus, cyclosporine, everolimus or sirolimus are co-administered with maribavir, immunosuppressant levels should be frequently monitored throughout treatment with maribavir, especially following initiation and after discontinuation of maribavir and dose adjusted, when needed (see sections 4.4 and Table 1).

Maribavir inhibited P-gp transporter *in vitro* at clinically relevant concentrations. In a clinical study, co-administration of maribavir increased plasma concentrations of digoxin (see Table 1). Therefore, caution should be exercised when maribavir and sensitive P-gp substrates (e.g., digoxin, dabigatran) are co-administered. Serum digoxin concentrations should be monitored, and dose of digoxin may need to be reduced, as needed (see Table 1).

Maribavir inhibited BCRP transporter *in vitro* at clinically relevant concentrations. Therefore, co-administration of maribavir with sensitive BCRP substrates such as rosuvastatin, is expected to increase their exposure and lead to undesirable effects.

In vitro, maribavir inhibits OAT3, therefore, plasma concentrations of medicinal products transported by OAT3 may be increased (e.g.: ciprofloxacin, imipenem, and cilastatin).

In vitro, maribavir inhibits MATE1. There are no clinical data available whether the co-administration of maribavir with sensitive MATE1 substrates (e.g., metformin) could potentially lead to clinically relevant interactions.

General information

If dose adjustments of concomitant medicinal products are made due to treatment with maribavir, doses should be readjusted after treatment with maribavir is completed. Table 1 provides a listing of established or potentially clinically significant medicinal product interactions. The medicinal product

interactions described are based on studies conducted with maribavir or are predicted medicinal product interactions that may occur with maribavir (see sections 4.4 and 5.2).

Table 1: Interactions and dose recommendations with other medicinal products.

Medicinal product by therapeutic area	Effect on geometric mean ratio (90 % CI) (likely mechanism of action)	Recommendation concerning co-administration with maribavir
Acid-reducing agents		
antacid (aluminium and magnesium hydroxide oral suspension) (20 mL single dose, maribavir 100 mg single dose)	↔ maribavir AUC 0.89 (0.83, 0.96) C _{max} 0.84 (0.75, 0.94)	No dose adjustment is required.
famotidine	Interaction not studied. Expected: ↔ maribavir	No dose adjustment is required.
pantoprazole	Interaction not studied. Expected: ↔ maribavir	No dose adjustment is required.
omeprazole	↔ maribavir ↑ plasma omeprazole/5-hydroxyomeprazole concentration ratio 1.71 (1.51, 1.92) at 2h post-dose (CYP2C19 inhibition)	No dose adjustment is required.
Antiarrhythmics		
digoxin (0.5 mg single dose, 400 mg twice daily maribavir)	↔ digoxin AUC 1.21 (1.10, 1.32) C _{max} 1.25 (1.13, 1.38) (P-gp inhibition)	Use caution when maribavir and digoxin are co-administered. Monitor serum digoxin concentrations. The dose of sensitive P-gp substrates such as digoxin may need to be reduced when co-administered with maribavir.
Antibiotics		
clarithromycin	Interaction not studied. Expected: ↑ maribavir (CYP3A inhibition)	No dose adjustment is required.
Anticonvulsants		
carbamazepine phenobarbital phenytoin	Interaction not studied. Expected: ↓ maribavir (CYP3A induction)	A dose adjustment of maribavir to 1 200 mg twice daily is recommended when co-administration with these anticonvulsants.
Antifungals		
ketoconazole (400 mg single dose, maribavir 400 mg single dose)	↑ maribavir AUC 1.53 (1.44, 1.63) C _{max} 1.10 (1.01, 1.19) (CYP3A and P-gp inhibition)	No dose adjustment is required.
voriconazole (200 mg twice daily, maribavir 400 mg twice daily)	Expected: ↑ maribavir (CYP3A inhibition) ↔ voriconazole AUC 0.93 (0.83, 1.05)	No dose adjustment is required.

Medicinal product by therapeutic area	Effect on geometric mean ratio (90 % CI) (likely mechanism of action)	Recommendation concerning co-administration with maribavir
	C _{max} 1.00 (0.87, 1.15) (CYP2C19 inhibition)	
Antihypertensives		
diltiazem	Interaction not studied. Expected: ↑ maribavir (CYP3A inhibition)	No dose adjustment is required.
Antimycobacterials		
rifabutin	Interaction not studied. Expected: ↓ maribavir (CYP3A induction)	Co-administration of maribavir and rifabutin is not recommended due to potential for a decrease in efficacy of maribavir.
rifampicin (600 mg once daily, maribavir 400 mg twice daily)	↓ maribavir AUC 0.40 (0.36, 0.44) C _{max} 0.61 (0.52, 0.72) C _{trough} 0.18 (0.14, 0.25) (CYP3A and CYP1A2 induction)	Co-administration of maribavir and rifampin is not recommended due to potential for a decrease in efficacy of maribavir.
Antitussives		
dextromethorphan (30 mg single dose, maribavir 400 mg twice daily)	↔ dextrophan AUC 0.97 (0.94, 1.00) C _{max} 0.94 (0.88, 1.01) (CYP2D6 inhibition)	No dose adjustment is required.
CNS stimulants		
Herbal products		
St. John's wort (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interaction not studied. Expected: ↓ maribavir (CYP3A induction)	Co-administration of maribavir and St. John's wort is not recommended due to potential for a decrease in efficacy of maribavir.
HIV antiviral agents		
Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors		
Efavirenz Etravirine Nevirapine	Interaction not studied. Expected: ↓ maribavir (CYP3A induction)	A dose adjustment of maribavir to 1 200 mg twice daily is recommended when co-administration with these a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors.
Nucleoside reverse transcriptase inhibitors		
Tenofovir disoproxil Tenofovir alafenamide Abacavir Lamivudine Emtricitabine	Interaction not studied. Expected: ↔ maribavir ↔ nucleoside reverse transcriptase inhibitors	No dose adjustment is required.
Protease inhibitors		

Medicinal product by therapeutic area	Effect on geometric mean ratio (90 % CI) (likely mechanism of action)	Recommendation concerning co-administration with maribavir
ritonavir- boosted protease inhibitors (atazanavir, darunavir, lopinavir)	Interaction not studied. Expected: ↑ maribavir (CYP3A inhibition)	No dose adjustment is required.
Integrase strand transfer inhibitors		
dolutegravir	Interaction not studied. Expected: ↔ maribavir ↔ dolutegravir	No dose adjustment is required.
HMG-CoA reductase inhibitors		
atorvastatin fluvastatin simvastatin	Interaction not studied. Expected: ↑ HMG-CoA reductase inhibitors (BCRP inhibition)	No dose adjustment is required.
rosuvastatin ^a	Interaction not studied. Expected: ↑ rosuvastatin (BCRP inhibition)	The patient should be closely monitored for rosuvastatin-related events, especially the occurrence of myopathy and rhabdomyolysis.
Immunosuppressants		
cyclosporine ^a everolimus ^a sirolimus ^a	Interaction not studied. Expected: ↑ cyclosporine, everolimus, sirolimus (CYP3A/P-gp inhibition)	Frequently monitor cyclosporine, everolimus and sirolimus levels, especially following initiation and after discontinuation of maribavir and adjust dose, as needed.
tacrolimus ^a	↑ tacrolimus AUC 1.51 (1.39, 1.65) C _{max} 1.38 (1.20, 1.57) C _{trough} 1.57 (1.41, 1.74) (CYP3A/P-gp inhibition)	Frequently monitor tacrolimus levels, especially following initiation and after discontinuation of maribavir and adjust dose, as needed.
Oral anticoagulants		
warfarin (10 mg single dose, maribavir 400 mg twice daily)	↔ S-warfarin AUC 1.01 (0.95, 1.07) (CYP2C9 inhibition)	No dose adjustment is required.
Oral contraceptives		
systemically acting oral contraceptive steroids	Interaction not studied. Expected: ↔ oral contraceptive steroids (CYP3A inhibition)	No dose adjustment is required.
Sedatives		
midazolam (0.075 mg/kg single dose, maribavir 400 mg twice daily for 7 days)	↔ midazolam AUC 0.89 (0.79, 1.00) C _{max} 0.82 (0.70, 0.96)	No dose adjustment is required.

↑ = increase, ↓ = decrease, ↔ = no change

CI = Confidence Interval

*AUC_{0-∞} for single dose, AUC₀₋₁₂ for twice daily dose daily.

Note: the table is not extensive but provides examples of clinically relevant interactions.

^a Refer to the respective prescribing information.

Paediatric population

Interaction studies have only been performed in adults.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no data of maribavir use in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). LIVTENCITY is not recommended during pregnancy and in women of childbearing potential not using contraception.

Maribavir is not expected to affect the plasma concentrations of systemically acting oral contraceptive steroids (see Section 4.5).

Breast-feeding

It is unknown whether maribavir or its metabolites are excreted in human milk. A risk to the suckling child cannot be excluded. Breast-feeding should be discontinued during treatment with LIVTENCITY.

Fertility

Fertility studies were not conducted in humans with LIVTENCITY. No effects on fertility or reproductive performance were noted in rats in a combined fertility and embryofoetal development study, however, a decrease in sperm straight line velocity was observed at doses ≥ 100 mg/kg/day (which is estimated to be < 1 times the human exposure at the recommended human dose [RHD]). There were no effects on reproductive organs in either males or females in nonclinical studies in rats and monkeys (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

LIVTENCITY has no influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

Adverse events were collected during the treatment phase and follow-up phase through Study Week 20 in the Phase 3 study (see section 5.1). The mean exposures (SD) for LIVTENCITY was 48.6 (13.82) days with a maximum of 60 days. The most commonly reported adverse reactions occurring in at least 10% of subjects in the LIVTENCITY group were: taste disturbance (46%), nausea (21%), diarrhoea (19%), vomiting (14%) and fatigue (12%). The most commonly reported serious adverse reactions were diarrhoea (2%) and nausea, weight decreased, fatigue, immunosuppressant drug level increased, and vomiting (all occurring at $< 1\%$).

Tabulated list of adverse reactions

The adverse reactions are listed below by body system organ class and frequency. Frequencies are defined as follows: very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1\ 000$ to $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ to $< 1/1\ 000$) or very rare ($< 1/10\ 000$).

Table 2: Adverse reactions identified with LIVTENCITY

System Organ Class	Frequency	Adverse reactions
Nervous system disorders	Very common	Taste disturbance*

	Common	Headache
Gastrointestinal disorders	Very Common	Diarrhoea, Nausea, Vomiting
	Common	Abdominal pain upper
General disorders and administration site conditions	Very common	Fatigue
	Common	Decreased appetite
Investigations	Common	Immunosuppressant drug level increased*, Weight decreased

Description of selected adverse reactions*

Taste disturbance

Taste disturbance (comprised of the reported preferred terms ageusia, dysgeusia, hypogeusia and taste disorder) occurred in 46% of patients treated with LIVTENCITY. These events rarely led to discontinuation of LIVTENCITY (0.9%) and, for most patients, resolved while patients remained on therapy (37%) or within a median of 7 days (Kaplan-Meier estimate, 95% CI: 4-8 days) after treatment discontinuation.

Increases in plasma levels of immunosuppressants

Immunosuppressant drug level increase (comprised of the preferred terms immunosuppressant drug level increased and drug level increased) occurred in 9% of patients treated with LIVTENCITY. LIVTENCITY has the potential to increase the drug concentrations of immunosuppressants that are CYP3A and/or P-gp substrates with narrow therapeutic ranges (including tacrolimus, cyclosporine, sirolimus and everolimus). (See sections 4.4, 4.5 and 5.2).

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

In Study 303, an accidental overdose of a single extra dose occurred in 1 LIVTENCITY-treated subject on Day 13 (1 200 mg total daily dose). No adverse reactions were reported.

In Study 202, 40 subjects were exposed to doses of 800 mg twice daily and 40 subjects were exposed to 1 200 mg twice daily for a mean of approximately 90 days. In Study 203, 40 subjects were exposed to doses of 800 mg twice daily and 39 subjects were exposed to 1 200 mg twice daily for a maximum of 177 days. There were no appreciable differences in the safety profile in either study compared to the 400 mg twice daily group in Study 303 in which subjects received maribavir for a maximum of 60 days.

There is no known specific antidote for maribavir. In case of overdose, it is recommended that the patient be monitored for adverse reactions and appropriate symptomatic treatment instituted. Due to the high plasma protein binding of maribavir, dialysis is unlikely to reduce plasma concentrations of maribavir significantly.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antivirals for systemic use, direct acting antivirals, ATC code: J05AX10.

Mechanism of action

Maribavir is a competitive inhibitor of the UL97 protein kinase. UL97 inhibition occurs at the viral DNA replication phase, inhibiting UL97 serine/threonine kinase by competitively inhibiting the binding of ATP to the kinase ATP-binding site, without affecting the concatemer maturation process, abolishing phosphotransferase inhibiting CMV DNA replication and maturation, CMV DNA encapsidation, and CMV DNA nuclear egress.

Antiviral activity

Maribavir inhibited human CMV replication in virus yield reduction, DNA hybridization, and plaque reduction assays in human lung fibroblast cell line (MRC-5), human embryonic kidney (HEK), and human foreskin fibroblast (MRHF) cells. The EC₅₀ values ranged from 0.03 to 2.2 µM depending on the cell line and assay endpoint. The cell culture antiviral activity of maribavir has also been evaluated against CMV clinical isolates. The median EC₅₀ values were 0.1 µM (n=10, range 0.03-0.13 µM) and 0.28 µM (n=10, range 0.12-0.56 µM) using DNA hybridization and plaque reduction assays, respectively. No significant difference in EC₅₀ values across the four human CMV glycoprotein B genotypes (N = 2, 1, 4, and 1 for gB1, gB2, gB3, and gB4, respectively) was seen.

Combination antiviral activity

When maribavir was tested in *in vitro* combination with other antiviral compounds, strong antagonism was seen with ganciclovir.

No antagonism was seen in combination with cidofovir, foscarnet and letermovir.

Viral resistance

In cell culture

Maribavir does not affect the UL54 encoded DNA polymerase that, when presenting certain mutations, confers resistance to ganciclovir/valganciclovir, foscarnet and/or cidofovir. Mutations conferring resistance to maribavir have been identified on gene UL97: L337M, F342Y, V353A, V356G, L397R, T409M, H411L/N/Y, D456N, V466G C480F, P521L, and Y617del. These mutations confer resistance that ranges from 3.5-fold to > 200-fold increase in EC₅₀ values. UL27 gene variants (R233S, W362R, W153R, L193F, A269T, V353E, L426F, E22stop, W362stop, 218delC, and 301311del) conferred only mild maribavir resistance (< 5fold increase in EC₅₀), while L335P conferred high maribavir resistance.

In clinical studies

In Phase 2 Study 202 and Study 203 evaluating maribavir in 279 HSCT or SOT recipients, post-treatment pUL97 genotyping data from 23 of 29 patients who initially achieved viraemia clearance and later experienced recurrent CMV infection while on maribavir showed 17 patients with mutations T409M or H411Y and 6 patients with mutation C480F. Among 25 patients who did not respond to > 14 days of maribavir therapy, 9 had mutations T409M or H411Y, and 5 patients had mutation C480F. Additional pUL27 genotyping was performed on 39 patients in Study 202 and 43 patients in Study 203. The only resistance-associated amino acid substitution in pUL27 that was not detected at baseline was G344D. Phenotypic analysis of pUL27 and pUL97 recombinants showed that pUL97 mutations T409M, H411Y, and C480F conferred 78-fold, 15-fold, and 224-fold increases,

respectively, in maribavir EC₅₀ compared with the wild-type strain, whereas the pUL27 mutation G344D showed no difference in maribavir EC₅₀ as compared to the wild-type strain.

In Phase 3 Study 303 evaluating maribavir in patients with phenotypic resistance to valganciclovir/ganciclovir, DNA sequence analysis of the entire coding regions of pUL97 and pUL27 was performed on 134 paired sequences from maribavir-treated patients. The treatment-emergent pUL97 substitutions F342Y (4.5-fold), T409M (78-fold), H411L/N/Y (69-, 9-, and 12-fold, respectively), and/or C480F (224-fold) were detected in 60 subjects and were associated with non-response (47 subjects were on-treatment failures and 13 subjects were relapsers). One subject with the pUL27 L193F substitution (2.6-fold reduced susceptibility to maribavir) at baseline did not meet the primary endpoint. In addition, the following multiple mutations were associated with non-response; F342Y+T409M+H411N (78-fold), C480F+H411L+H411Y (224-fold), F342Y+H411Y (56-fold), T409M+C480F (224-fold) and H411Y+C480F (224-fold).

Cross resistance

Cross-resistance has been observed between maribavir and ganciclovir/valganciclovir (vGCV/GCV) in cell culture and in clinical studies. In the phase 3 Study 303, a total of 44 patients in the maribavir arm had a treatment emergent resistance associated substitutions (RAS) to Investigator assigned treatment (IAT). Of these 24 had treatment-emergent C480F or the F342Y RAS, both are cross-resistant to both ganciclovir/valganciclovir and maribavir. Of these 24 patients, 1 (4%) achieved the primary endpoint. Overall, only eight of these 44 patients achieved the primary endpoint. pUL97 vGCV/GCV resistance-associated substitutions F342S/Y, K355del, V356G, D456N, V466G, C480R, P521L, and Y617del reduce susceptibility to maribavir > 4.5-fold. Other vGCV/GCV resistance pathways have not been evaluated for cross-resistance to maribavir. pUL54 DNA polymerase substitutions conferring resistance to vGCV/GCV, cidofovir, or foscarnet remained susceptible to maribavir.

Substitutions pUL97 F342Y and C480F are maribavir treatment-emergent resistance-associated substitutions that confer > 1.5-fold reduced susceptibility to vGCV/GCV, a fold reduction that is associated with phenotypic resistance to vGCV/GCV. The clinical significance of this cross-resistance to vGCV/GCV for these substitutions has not been determined. Maribavir resistant virus remained susceptible to cidofovir and foscarnet. Additionally, there are no reports of any pUL27 maribavir resistance-associated substitutions being evaluated for vGCV/GCV, cidofovir, or foscarnet cross-resistance. Given the lack of resistance-associated substitutions for these drugs mapping to pUL27, cross-resistance is not expected for pUL27 maribavir substitutions.

Clinical efficacy

A Phase 3, multi-centre, randomised, open-label, active-controlled superiority study (Study SHP620-303) assessed the efficacy and safety of LIVTENCITY treatment compared to Investigator assigned treatment (IAT) in 352 HSCT and SOT recipients with CMV infections that were refractory to treatment with ganciclovir, valganciclovir, foscarnet, or cidofovir, including CMV infections with or without confirmed resistance to 1 or more anti-CMV agents. Refractory CMV infection was defined as documented failure to achieve > 1 log₁₀ decrease in CMV DNA level in whole blood or plasma after a 14-day or longer treatment period with intravenous ganciclovir/oral valganciclovir, intravenous foscarnet, or intravenous cidofovir. This definition was applied to the current CMV infection and the most recently administered anti-CMV agent.

Patients were stratified by transplant type (HSCT or SOT) and screening CMV DNA levels and then randomised in a 2:1 ratio to receive LIVTENCITY 400 mg twice daily or IAT (ganciclovir, valganciclovir, foscarnet, or cidofovir) for an 8-week treatment period and a 12 week follow-up phase.

The mean age of trial subjects was 53 years and most subjects were male (61%), white (76%) and not Hispanic or Latino (83%), with similar distributions across the two treatment arms. Baseline disease characteristics are summarised in Table 3 below.

Table 3: Summary of the baseline disease characteristics of the study population in Study 303.

Characteristic^a	IAT	LIVTENCITY 400 mg Twice Daily
	(N=117)	(N=235)
IAT treatment prior to randomization, n (%)^b		
Ganciclovir/ Valganciclovir	98 (84)	204 (87)
Foscarnet	18 (15)	27 (12)
Cidofovir	1 (1)	4 (2)
IAT treatment after randomization, n (%)		
Foscarnet	47 (41)	n/a
Ganciclovir/ Valganciclovir	56 (48)	n/a
Cidofovir	6 (5)	n/a
Foscarnet+ Ganciclovir/Valganciclovir	7 (6)	n/a
Transplant type, n (%)		
HSCT	48 (41)	93 (40)
SOT ^c	69 (59)	142 (60)
Kidney ^d	32 (46)	74 (52)
Lung ^d	22 (32)	40 (28)
Heart ^d	9 (13)	14 (10)
Multiple ^d	5 (7)	5 (4)
Liver ^d	1 (1)	6 (4)
Pancreas ^d	0	2 (1)
Intestine ^d	0	1 (1)
CMV DNA levels category as reported by central laboratory, n (%)^c		
High	7 (6)	14 (6)
Intermediate	25 (21)	68 (29)
Low	85 (73)	153 (65)
Baseline symptomatic CMV infection^f		
No	109 (93)	214 (91)
Yes ^f	8 (7)	21 (9)
CMV syndrome (SOT only), n (%) ^{d,f,g}	7 (88)	10 (48)
Tissue invasive disease, n (%) ^{f, d, g}	1 (13)	12 (57)

CMV=cytomegalovirus, DNA=deoxyribonucleic acid, HSCT=haematopoietic stem cell transplant, IAT=investigator assigned anti-CMV treatment, max=maximum, min=minimum, N=number of patients, SOT=solid organ transplant.

^a Baseline was defined as the last value on or before the first dose date of study-assigned treatment, or date of randomisation for patients who did not receive study-assigned treatment.

^b Percentages are based on the number of subjects in the Randomized set within each column. Most recent anti-CMV agent, used to confirm refractory eligibility criteria.

^c The most recent transplant.

^d Percentages are based on the number of patients within the category.

^e Viral load was defined for analysis by the baseline central specialty laboratory plasma CMV DNA qPCR results as high ($\geq 91,000$ IU/mL), intermediate ($\geq 9,100$ and $< 91,000$ IU/mL), and low ($< 9,100$ IU/mL).

^f Confirmed by Endpoint Adjudication Committee (EAC).

^g Patients could have CMV syndrome and tissue invasive disease.

The primary efficacy endpoint was confirmed CMV viraemia clearance (plasma CMV DNA concentration below the lower limit of quantification ($< \text{LLOQ}$; i.e., < 137 IU/mL) at Week 8 regardless of whether either study-assigned treatment was discontinued before the end of the stipulated 8 weeks of therapy. The key secondary endpoint was CMV viraemia clearance and CMV infection symptom control at Week 8 with maintenance of this treatment effect through Study Week 16. CMV infection symptom control was defined as resolution or improvement of tissue-invasive disease or

CMV syndrome for symptomatic patients at baseline, or no new symptoms for patients who were asymptomatic at baseline.

For the primary endpoint, LIVTENCITY was superior to IAT (56% vs. 24%, respectively, $p < 0.001$). For the key secondary endpoint, 19% vs. 10% achieved both CMV viraemia clearance and CMV infection symptom control in the LIVTENCITY and IAT group, respectively ($p=0.013$) (See Table 4).

Table 4: Primary and key secondary efficacy endpoint analysis (randomised set) in Study 303

	IAT (N=117) n (%)	LIVTENCITY 400 mg twice daily (N=235) n (%)
Primary endpoint: CMV viraemia clearance response at week 8		
Overall		
Responders	28 (24)	131 (56)
Adjusted difference in proportion of responders (95% CI) ^a		32.8 (22.8, 42.7)
p-value: adjusted ^a		< 0.001
Key secondary endpoint: Achievement of CMV viraemia clearance and CMV infection symptom control^b at week 8, with maintenance through week 16^b		
Overall		
Responders	12 (10)	44 (19)
Adjusted difference in proportion of responders (95% CI) ^a		9.45 (2.0, 16.9)
p-value: Adjusted ^a		0.013

CI=confidence interval; CMV=cytomegalovirus; HSCT=haematopoietic stem cell transplant; IAT=investigator-assigned anti-CMV treatment; N=number of patients; SOT=solid organ transplant.

^a Cochran-Mantel-Haenszel weighted average approach was used for the adjusted difference in proportion (maribavir-IAT), the corresponding 95% CI, and the p-value after adjusting for the transplant type and baseline plasma CMV DNA concentration.

^b CMV infection symptom control was defined as resolution or improvement of tissue-invasive disease or CMV syndrome for symptomatic patients at baseline, or no new symptoms for patients who were asymptomatic at baseline.

The treatment effect was consistent across transplant type, age group, and the presence of CMV syndrome/disease at baseline. However, LIVTENCITY was less effective against subjects with increased CMV DNA levels ($\geq 50\,000$ IU/mL) and patients with absence of genotypic resistance (see table 5).

Table 5: Percentage of Responders by subgroup in Study 303

	IAT (N=117)		LIVTENCITY 400 mg Twice Daily (N=235)	
	n/N	%	n/N	%
Transplant type				
SOT	18/69	26	79/142	56
HSCT	10/48	21	52/93	56
Baseline CMV DNA viral load				
Low	21/85	25	95/153	62
Intermediate/High	7/32	22	36/82	44
Genotypic resistance to other anti-CMV agents				
Yes	14/69	20	76/121	63
No	11/34	32	42/96	44
CMV syndrome/disease at baseline				
Yes	1/8	13	10/21	48
No	27/109	25	121/214	57
Age Group				
18 to 44 years	8/32	25	28/55	51
45 to 64 years	19/69	28	71/126	56
≥ 65 years	1/16	6	32/54	59

CMV=cytomegalovirus, DNA=deoxyribonucleic acid, HSCT=haematopoietic stem cell transplant, SOT=solid organ transplant

Recurrence

The secondary endpoint of recurrence of CMV viraemia was reported in 57% of the maribavir treated patients and in 34% of the IAT treated patients. Of these, 18% in the maribavir group had recurrence of CMV viraemia while on-treatment compared to 12% the IAT group. Recurrence of CMV viraemia during follow up was seen in 39% of patients in the maribavir group and in 22% of the patients in the IAT group.

Overall mortality: All-cause mortality was assessed for the entire study period. A similar percentage of subjects in each treatment group died during the trial (LIVTENCITY 11% [27/235]; IAT 11% [13/117]).

Paediatric population

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with LIVTENCITY in one or more subsets of the paediatric population for treatment of cytomegalovirus infection (see section 4.2).

5.2 Pharmacokinetic properties

Maribavir pharmacological activity is due to the parent medicinal product. The pharmacokinetics of maribavir have been characterised following oral administration in healthy subjects and transplant patients. Maribavir exposure increased in an approximately dose proportionally manner. In healthy subjects, the geometric mean steady-state AUC_{0-t} , C_{max} and C_{trough} values were $101\ \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$, $16.4\ \mu\text{g}/\text{mL}$ and $2.89\ \mu\text{g}/\text{mL}$, respectively, following 400 mg twice daily oral maribavir doses.

In transplant recipients, maribavir steady state exposure following oral administration of 400 mg twice daily doses are provided below, based on a population pharmacokinetics analysis. Steady-state was

reached in 2 days, with an accumulation ratio of 1.47 for AUC and 1.37 for C_{max}. The intrasubject variability (< 22%) and intersubject variability (< 37%) in maribavir PK parameters are low to moderate.

Table 6: Maribavir pharmacokinetic properties in transplant recipients based on a population pharmacokinetics analysis

Parameter GM (% CV)	AUC _{0-tau} µg*h/mL	C _{max} µg/mL	C _{trough} µg/mL
Maribavir 400 mg twice daily	142 (48.5%)	20.1 (35.5%)	5.43 (85.9%)
GM: Geometric mean, % CV: Geometric coefficient of variation			

Absorption

Maribavir was rapidly absorbed with peak plasma concentrations occurring 1.0 to 3.0 hours post dose. Exposure to maribavir is unaffected by crushing the tablet, administration of crushed tablet through nasogastric (NG)/orogastric tubes or co-administration with proton pump inhibitors (PPIs), histamine H₂ receptor antagonists (H₂ blockers) or antacids.

Effect of food

In healthy subjects, oral administration of a single 400 mg dose of maribavir with a high fat, high caloric meal resulted in no change in the overall exposure (AUC) and a 28% decrease in C_{max} of maribavir, which was not considered clinically relevant.

Distribution

Based on population pharmacokinetic analyses, the apparent steady-state volume of distribution is estimated to be 24.9 L.

In vitro binding of maribavir to human plasma proteins was 98.0% over the concentration range of 0.05-200 µg/mL. *Ex vivo* protein binding of maribavir (98.5%-99.0%) was consistent with *in vitro* data, with no apparent difference observed among healthy subjects, subjects with hepatic (moderate) or renal (mild, moderate or severe) impairment, human immunodeficiency virus (HIV) patients, or transplant patients.

Maribavir may cross the blood-brain barrier in humans but CNS penetration is expected to be low compared to plasma levels (see section 4.4 and 5.3).

In vitro data indicate that maribavir is a substrate of P-glycoprotein (P-gp), breast cancer resistance protein (BCRP) and organic cation transporter 1 (OCT1) transporters. Changes in maribavir plasma concentrations due to inhibition of P-gp/BCRP/OCT1 were not clinically relevant.

Biotransformation

Maribavir is primarily eliminated by hepatic metabolism via CYP3A4 (primary metabolic pathway fraction metabolised estimated to be at least 35%), with secondary contribution from CYP1A2 (fraction metabolised estimated at no more than 25%). The major metabolite of maribavir is formed by N-dealkylation of the isopropyl moiety and is considered pharmacologically inactive. The metabolic ratio for this major metabolite in plasma was 0.15-0.20. Multiple UGT enzymes, namely UGT1A1, UGT1A3, UGT2B7, and possibly UGT1A9, are involved in the glucuronidation of maribavir in humans, however, the contribution of glucuronidation to the overall clearance of maribavir is low based on *in vitro* data.

Based on *in vitro* studies, metabolism of maribavir is not mediated by CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A5, 1A4, UGT1A6, UGT1A10, or UGT2B15.

Elimination

The elimination half-life and oral clearance of maribavir are estimated at 4.3 hours and 2.67 L/h, respectively, in transplant patients. After single dose oral administration of [¹⁴C]-maribavir, approximately 61% and 14% of the radioactivity were recovered in urine and faeces, respectively, primarily as the major and inactive metabolite. Urinary excretion of unchanged maribavir is minimal.

Special populations

Renal impairment

No clinically significant effect of mild, moderate or severe renal impairment (measured creatinine clearance ranging from 12 to 70 mL/min) was observed on maribavir total PK parameters following a single dose of 400 mg maribavir. The difference in maribavir PK parameters between subjects with mild/moderate or severe renal impairment and subjects with normal renal function was < 9%. As maribavir is highly bound to plasma proteins, it is unlikely that maribavir will be significantly removed by haemodialysis or peritoneal dialysis.

Hepatic impairment

No clinically significant effect of moderate hepatic impairment (Child-Pugh Class B, score of 7-9) was observed on total or unbound maribavir PK parameters following a single dose of 200 mg of maribavir. Compared to the healthy control subjects, AUC and C_{max} were 26% and 35% higher, respectively, in subjects with moderate hepatic impairment. It is not known whether the exposure to maribavir will increase in patients with severe hepatic impairment.

Age, gender, race, ethnicity, and weight

Age (18-79 years), gender, race (Caucasian, Black, Asian, or others), ethnicity (Hispanic/Latino or non-Hispanic/Latino) and body weight (36 to 141 kg) did not have clinically significant effect on the pharmacokinetics of maribavir based on population PK analysis.

Transplant types

Transplant types (HSCT vs. SOT) or between SOT types (liver, lung, kidney, or heart) or presence of gastrointestinal (GI) graft-versus host disease (GvHD) do not have a clinically significant impact on PK of maribavir.

5.3 Preclinical safety data

General

Regenerative anaemia and mucosal cell hyperplasia in the intestinal tract, observed with dehydration was noted in rats and monkeys, together with clinical observations of soft to liquid stool, and electrolyte changes (in monkeys only). A no observed adverse effect level (NOAEL) was not established in monkeys and was < 100 mg/kg/day, which is approximately 0.25 the human exposure at the recommended human dose (RHD). In rats the NOAEL was 25 mg/kg/day, at which exposures were 0.05 and 0.1 times the human exposure at the RHD in males and females, respectively.

Maribavir did not demonstrate phototoxicity *in vitro*, therefore, the potential for phototoxicity in humans is considered unlikely.

Maribavir was detected at low levels in the choroid plexus of rats and the brain and CSF of the monkey (see section 4.4 and 5.2).

Carcinogenesis

No carcinogenic potential was identified in rats up to 100 mg/kg/day at which exposures in males and females were 0.2 and 0.36 times, respectively the human exposure at the RHD. In male mice, an equivocal elevation in the incidence of haemangioma, haemangiosarcoma, and combined haemangioma/ haemangiosarcoma across multiple tissues at 150 mg/kg/day is of uncertain relevance in terms of its translation to human risk given the lack of an effect in female mice or in rats after 104 weeks of administration, lack of neoplastic proliferative effects in male and female mice after 13 weeks administration, the negative genotoxicity package and the difference in duration of administration in humans. There were no carcinogenic findings at the next lower dose of 75 mg/kg/day, which is approximately 0.35 and 0.25 in males and females, respectively, the human exposure at the RHD.

Mutagenesis

Maribavir was not mutagenic in a bacterial mutation assay, nor clastogenic in the bone marrow micronucleus assay. In mouse lymphoma assays, maribavir demonstrated mutagenic potential in the absence of metabolic activation and the results were equivocal in the presence of metabolic activation. Overall, the weight of evidence indicates that maribavir does not exhibit genotoxic potential.

Reproduction

Fertility

In the combined fertility and embryofoetal development study in rats, there were no effects of maribavir on fertility. However, in male rats decreases in sperm straight line velocity, were observed at doses ≥ 100 mg/kg/day (which is estimated to be less than the human exposure at the RHD), but without any impact on male fertility.

Prenatal and postnatal development

In a combined fertility and embryofoetal development study in rats, maribavir was not teratogenic and had no effect on embryofoetal growth or development at doses up to 400 mg/kg/day. A decrease in the number of viable foetuses due to increase in early resorptions and post-implantation losses was observed in females at all tested maribavir doses which were also maternally toxic. The lowest dose corresponded to approximately half the human exposure at the RHD. In the pre and postnatal developmental toxicity study conducted in rats, decreased pup survival due to poor maternal care and reduced body weight gain associated with a delay in developmental milestones (pinna detachment, eye opening and preputial separation) were observed at maribavir doses ≥ 150 mg/kg/day. Postnatal development was not affected at 50 mg/kg/day. Fertility and mating performance of the F₁ generation, and their ability to maintain pregnancy and to deliver live offspring, was unaffected up to 400 mg/kg/day.

In rabbits, maribavir was not teratogenic at doses up to 100 mg/kg/day (approximately 0.45 times the human exposure at the RHD).

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core

Microcrystalline cellulose (E460(i))
Sodium starch glycolate
Magnesium stearate (E470b)

Film-coating

Polyvinyl alcohol (E1203)
Macrogol (polyethylene glycol) (E1521)
Titanium dioxide (E171)
Talc (E553b)
Brilliant blue FCF aluminum lake (EU) (E133)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

36 months.

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 30 °C.

6.5 Nature and contents of container

High-density polyethylene (HDPE) bottles with child resistant cap.

Pack-sizes of 28, 56 or 112 (2 bottles of 56) film-coated tablets.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50-58 Baggot Street Lower
Dublin 2
D02 HW68
Ireland
E-mail: medinfoEMEA@takeda.com

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/22/1672/001
EU/1/22/1672/002
EU/1/22/1672/003

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 09 November 2022

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANUFACTURER(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE**
- B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE**
- C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION**
- D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT**

A. MANUFACTURER(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer(s) responsible for batch release

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
Co. Wicklow
Ireland

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **Periodic safety update reports (PSURs)**

The requirements for submission of PSURs for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

The marketing authorisation holder (MAH) shall submit the first PSUR for this product within 6 months following authorisation.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

- **Risk management plan (RMP)**

The marketing authorisation holder (MAH) shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the marketing authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

ANNEX III
LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

LIVTENCITY 200 mg film-coated tablets
maribavir

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each tablet contains 200 mg of maribavir.

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Film-coated tablet

28 film-coated tablets
56 film-coated tablets
112 film-coated tablets (2 bottles of 56)

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not store above 30 °C.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50-58 Baggot Street Lower
Dublin 2
D02 HW68
Ireland

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/22/1672/001 28 film-coated tablets
EU/1/22/1672/002 56 film-coated tablets
EU/1/22/1672/003 112 film-coated tablets (2 bottles of 56)

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

LIVTENCITY 200 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

PARTICULARS TO APPEAR ON THE IMMEDIATE PACKAGING

BOTTLE LABEL

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

LIVTENCITY 200 mg film-coated tablets
maribavir

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each tablet contains 200 mg of maribavir.

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Film-coated tablet

28 film-coated tablets

56 film-coated tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not store above 30 °C.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Dublin 2
Ireland

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/22/1672/001 28 film-coated tablets
EU/1/22/1672/002 56 film-coated tablets
EU/1/22/1672/003 112 film-coated tablets (2 bottles of 56)

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the patient

LIVTENCITY 200 mg film-coated tablets maribavir

▼ This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine because it contains important information for you.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist or nurse.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What LIVTENCITY is and what it is used for
2. What you need to know before you take LIVTENCITY
3. How to take LIVTENCITY
4. Possible side effects
5. How to store LIVTENCITY
6. Contents of the pack and other information

1. What LIVTENCITY is and what it is used for

LIVTENCITY is an antiviral medicine that contains the active substance maribavir.

It is a medicine used to treat adults who have had an organ or bone marrow transplant and developed a CMV ('cytomegalovirus') infection that did not go away or came back again after taking another antiviral medicine.

CMV is a virus that a lot of people have without symptoms and normally just stays in the body without causing any harm. However, if your immune system is weakened after you get an organ or bone marrow transplant, you may be at higher risk of becoming ill from CMV.

2. What you need to know before you take LIVTENCITY

Do not take LIVTENCITY

- if you are allergic to the active substance or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).
- if you take either of these medicines:
 - ganciclovir (used to manage CMV infection)
 - valganciclovir (used to manage CMV infection)

You should not be given LIVTENCITY if any of the above apply to you. If you are not sure, talk to your doctor, pharmacist or nurse before you are given LIVTENCITY.

Warnings and precautions

Talk to your doctor or pharmacist before taking LIVTENCITY if you are already being treated with cyclosporine, tacrolimus, sirolimus or everolimus (medicines to prevent transplant rejection).

Additional blood tests may be needed to check the blood levels of these medicines. High levels of these medicines may cause serious side effects.

Children and adolescents

LIVTENCITY is not for use in children and adolescents under 18 years old. This is because LIVTENCITY has not been tested in this age group.

Other medicines and LIVTENCITY

Tell your doctor or pharmacist if you are taking, have recently taken or might take any other medicines. This is because LIVTENCITY may affect the way other medicines work, and other medicines may affect how LIVTENCITY works. Your doctor or pharmacist will tell you if it is safe to take LIVTENCITY with other medicines.

There are some medicines you must not take with LIVTENCITY. See list under “Do not take LIVTENCITY”.

Also tell your doctor if you are taking any of the following medicines. This is because your doctor may have to change your medicines or change the dose of your medicines:

- rifabutin, rifampicin – for tuberculosis (TB) or related infections
- St. John's wort (*Hypericum perforatum*) – a herbal medicine for depression and sleep problems
- statins, such as atorvastatin, fluvastatin, rosuvastatin, simvastatin, pravastatin, pitavastatin – for high cholesterol
- carbamazepine, phenobarbital, phenytoin – usually for fits or seizures (epilepsy)
- efavirenz, etravirine, nevirapine - used to treat HIV infection
- antacid (aluminium and magnesium hydroxide oral suspension) – for heartburn or indigestion due to excess stomach acid
- famotidine – for heartburn or indigestion due to excess stomach acid
- digoxin – heart medicine
- clarithromycin– antibiotic
- ketoconazole and voriconazole – for fungal infections
- diltiazem – heart medicine
- dextromethorphan – cough medicine
- warfarin – anticoagulant
- oral contraceptive steroids – for birth control
- midazolam – used as a sedative

You can ask your doctor, pharmacist or nurse for a list of medicines that may interact with LIVTENCITY.

Pregnancy

If you are pregnant, think you may be pregnant, or are planning to have a baby, ask your doctor for advice before taking this medicine. LIVTENCITY is not recommended in pregnancy. This is because it has not been studied in pregnancy and it is not known if LIVTENCITY will harm your baby while you are pregnant.

Breast-feeding

If you are breast-feeding or are planning to breast-feed, tell your doctor before taking this medicine. Breast-feeding is not recommended while taking LIVTENCITY. This is because it is not known if LIVTENCITY can pass into your breast milk or if this would affect your baby.

Driving and using machines

LIVTENCITY has no influence on your ability to drive or to use machines.

LIVTENCITY contains sodium

This medicine contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per tablet, that is to say essentially 'sodium-free'.

3. How to take LIVTENCITY

Always take this medicine exactly as your doctor, pharmacist or nurse has told you. Check with your doctor, pharmacist or nurse if you are not sure.

The recommended dose is 400 mg twice a day. That means you take two tablets of LIVTENCITY 200 mg in the morning, and another two tablets of 200 mg in the evening. You can take this medicine with or without food, as a whole tablet or a crushed tablet.

If you take more LIVTENCITY than you should

If you take too much LIVTENCITY, tell your doctor straight away.

If you forget to take LIVTENCITY

If you miss a dose, and there are less than 3 hours left until your next regular dose is due, then skip the missed dose and go back to your regular schedule. Do not take a double dose to make up for a forgotten dose.

If you stop taking LIVTENCITY

Even if you feel better, do not stop taking LIVTENCITY without talking to your doctor. Taking LIVTENCITY as recommended should give you the best chance of clearing CMV infection and/or disease.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor, pharmacist or nurse.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them. Tell your doctor, pharmacist or nurse if you notice any of the following side effects:

Very common (may affect more than 1 in 10 people):

- changes in the way things taste
- feeling sick (nausea)
- diarrhoea
- being sick (vomiting)
- tiredness (fatigue)

Common (may affect up to 1 in 10 people):

- Increased blood levels of medicines used to prevent transplant rejections
- stomach (abdominal) pain
- loss of appetite
- headache
- weight loss

Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via [the national reporting system listed in Appendix V](#). By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store LIVTENCITY

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date that is stated on the carton and bottle label after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

Do not store above 30 °C.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help to protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What LIVTENCITY contains

- The active substance is maribavir. Each film-coated tablet contains 200 mg maribavir
- The other ingredients (excipients) are
 - Tablet core:
 - Microcrystalline cellulose (E460(i)), Sodium starch glycolate (see section 2), Magnesium stearate (E470b)
 - Film coating:
 - Polyvinyl alcohol (E1203), Macrogol (i.e. polyethylene glycol) (E1521), Titanium dioxide (E171), Talc (E553b), Brilliant blue FCF aluminum lake (EU) (E133)

What LIVTENCITY looks like and contents of the pack

LIVTENCITY 200 mg film coated tablets are blue, oval shaped convex debossed with “SHP” on one side and “620” on the other side.

The tablets are packaged in high-density polyethylene (HDPE) bottles with child resistant cap contains either 28, 56 or 112 (2 bottles of 56) film-coated tablets.

Not all pack sizes may be marketed.

Marketing Authorisation Holder

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50-58 Baggot Street Lower
Dublin 2
D02 HW68
Ireland

Manufacturer

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
Co. Wicklow
Ireland

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium NV
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

България

Такеда България ЕООД
Тел.: +359 2 958 27 36
medinfoEMEA@takeda.com

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s r.o.
Tel: + 420 234 722 722
medinfoEMEA@takeda.com

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf: +45 46 77 10 10
medinfoEMEA@takeda.com

Deutschland

Takeda GmbH
Tel: +49 (0)800 825 3325
medinfoEMEA@takeda.com

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

Takeda Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

España

Takeda Farmacéutica España S.A.
Tel: +34 917 90 42 22
medinfoEMEA@takeda.com

France

Takeda France SAS
Tél: + 33 1 40 67 33 00
medinfoEMEA@takeda.com

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 377 88 96
medinfoEMEA@takeda.com

Ireland

Takeda Products Ireland Ltd
Tel: 1800 937 970
medinfoEMEA@takeda.com

Lietuva

Takeda, UAB
Tel: +370 521 09 070
medinfoEMEA@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium NV
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel.: +36 1 270 7030
medinfoEMEA@takeda.com

Malta

Takeda HELLAS S.A.
Tel: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

Nederland

Takeda Nederland B.V.
Tel: +31 20 203 5492
medinfoEMEA@takeda.com

Norge

Takeda AS
Tlf: +47 800 800 30
medinfoEMEA@takeda.com

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 800-20 80 50
medinfoEMEA@takeda.com

Polska

Takeda Pharma Sp. z o.o.
Tel.: +48223062447
medinfoEMEA@takeda.com

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel: + 351 21 120 1457
medinfoEMEA@takeda.com

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenija

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.
Tel: + 386 (0) 59 082 480
medinfoEMEA@takeda.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMEA@takeda.com

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601
medinfoEMEA@takeda.com

Κύπρος

Takeda Ελλάς Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 (2) 20 602 600
medinfoEMEA@takeda.com

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh/Tel: 0800 774 051
medinfoEMEA@takeda.com

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: 020 795 079
medinfoEMEA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 2830 640 902
medinfoEMEA@takeda.com

This leaflet was last revised in

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site:
<http://www.ema.europa.eu>.

附属文書 I
製品概要

本剤は追加モニタリングの対象である。これにより、新たな安全性情報を速やかに特定することができる。医療従事者は副作用が疑われるいかなる事象も報告することが求められる。副作用の報告方法については 4.8 項を参照のこと。

1. 医薬品の名称

LIVTENCITY 200 mg フィルムコーティング錠

2. 成分及び含量

各錠剤はマリバビル 200 mg を含有する。
詳細な添加物一覧については、6.1 項を参照のこと。

3. 剤形

フィルムコーティング錠
15.5 mm の青色で楕円形の凸型錠剤。片面に「SHP」、もう一方の面に「620」と刻印されている。

4. 臨床的特性

4.1 効能・効果

LIVTENCITY は、ガンシクロビル、バルガンシクロビル、*cidofovir* 又はホスカルネットを含む 1 つ以上の前治療に難治性（抵抗性の有無を問わない）の、造血幹細胞移植（HSCT）又は固形臓器移植（SOT）を受けた成人患者におけるサイトメガロウイルス（CMV）感染及び／又は感染症の治療を適応とする。

抗ウイルス薬の適切な使用に関する正式なガイダンスを考慮すること。

4.2 用法・用量

LIVTENCITY による治療は、HSCT 又は SOT を受けた患者の管理に精通した医師が開始すること。

用量

LIVTENCITY の推奨用量は、400 mg（200 mg 錠 2 錠）の 1 日 2 回（1 日用量 800 mg）、8 週間の投与である。投与期間は、各患者の臨床特性に基づいて個別に設定する必要があることがある。

シトクロム P450（CYP）3A 誘導剤との併用

LIVTENCITY と強力な CYP3A 誘導剤であるリファンピシン、リファブチン又はセイヨウオトギリソウとの併用は、マリバビルの有効性が低下する可能性があるため推奨されない。

LIVTENCITY と他の強力又は中等度の CYP3A 誘導剤（例：カルバマゼピン、エファビレンツ、フェノバルビタール及びフェニトイン）との併用が避けられない場合は、LIVTENCITY の用量を 1 回 1,200 mg、1 日 2 回に増量すること（4.4 項、4.5 項及び 5.2 項参照）。

投薬欠落

LIVTENCITY を飲み忘れ、次の服用が 3 時間以内に予定されている場合は、飲み忘れた分をスキップし、通常のスケジュールを継続するよう患者に指示すること。患者は次の服用量を 2 倍にしたり、処方された用量を超えて服用してはならない。

特別な患者集団

高齢者

65 歳を超える患者に対する用量調節は不要である（5.1 項及び 5.2 項参照）。

腎機能障害

軽度、中等度又は高度の腎機能障害を有する患者に対する LIVTENCITY の用量調節は不要である。透析患者を含む末期腎不全患者を対象とした LIVTENCITY の臨床試験は実施されていない。マリバビルの血漿蛋白結合率は高いため、透析患者に対する用量調節は不要と考えられる（5.2 項参照）。

肝機能障害

軽度（Child-Pugh 分類 A）又は中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害を有する患者に対する LIVTENCITY の用量調節は不要である。高度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）を有する患者を対象とした LIVTENCITY の臨床試験は実施されていない。高度の肝機能障害を有する患者において、マリバビルの曝露量が著しく増加するか否かは不明である。したがって、高度の肝機能障害を有する患者に LIVTENCITY を投与する場合は注意が必要である（5.2 項参照）。

小児集団

18 歳未満の患者における LIVTENCITY の安全性及び有効性は確立されていない。データは得られていない。

投与方法

経口投与

LIVTENCITY の投与方法は経口投与のみであり、食事の有無にかかわらず服用できる。フィルムコーティング錠は、錠剤のまま、粉砕して、又は粉砕品を経鼻胃管若しくは経口胃管を通して投与することができる。

4.3 禁忌

本剤の有効成分又は 6.1 項に示す添加剤のいずれかに対する過敏症。
ガンシクロビル又はバルガンシクロビルとの併用（4.5 項参照）。

4.4 特別な警告及び使用上の注意

治療中のウイルス学的失敗及び治療後の再燃

ウイルス学的失敗は、LIVTENCITY による治療中及び治療後に生じる可能性がある。治療後のウイルス学的再燃は、通常、投与中止後 4～8 週間以内に認められた。マリバビルに対する pUL97 耐性関連置換の一部は、ガンシクロビル及びバルガンシクロビルに対する交差耐性をもたらす。治療に反応しない患者では、CMV DNA 量をモニタリングし、耐性変異を確認する必要がある。マリバビル耐性変異が認められた場合は、投与を中止する。

中枢神経系病変を伴う CMV 感染症

中枢神経系の CMV 感染患者を対象とした LIVTENCITY の臨床試験は実施されていない。非臨床データに基づき、マリバビルの中枢神経系への移行は、血漿中濃度に比べて低いと予想される（5.2 項及び 5.3 項）。したがって、LIVTENCITY は中枢神経系の CMV 感染（髄膜脳炎など）の治療には有効でないと考えられる。

免疫抑制剤との併用

LIVTENCITY は、CYP3A/P 糖蛋白質（P-gp）の基質である治療域の狭い免疫抑制剤（タクロリムス、シクロスポリン、シロリムス及びエベロリムスを含む）の濃度を上昇させる可能性がある。LIVTENCITY による治療期間を通じて、特に LIVTENCITY の投与開始後及び投与中止後に、これらの免疫抑制剤の血漿中濃度を頻回にモニタリングし、必要に応じて用量を調節すること（4.5 項、4.8 項及び 5.2 項を参照）。

医薬品との相互作用による副作用又は治療効果減弱のリスク

LIVTENCITY と特定の医薬品を併用すると、既知の又は潜在的に重大な薬物相互作用が生じる可能性がある。このような相互作用により、以下が生じる可能性がある。

- ・併用薬の曝露量の増加による臨床的に重大な副作用の可能性。
- ・LIVTENCITY の治療効果の減弱。

これらの既知の又は潜在的に重大な薬物相互作用を防止又は管理する手順については、推奨用量を含め、表 1 を参照のこと（4.3 項及び 4.5 項を参照）。

ナトリウム含量

本剤 1 錠中のナトリウム含量は 1 mmol（23 mg）未満であり、実質的に「ナトリウムフリー」である。

4.5 他の医薬品との薬物相互作用及びその他の相互作用

他の医薬品がマリバビルに及ぼす影響

マリバビルは主に CYP3A によって代謝されるため、CYP3A を誘導又は阻害する医薬品はマリバビルのクリアランスに影響を及ぼすと考えられる（5.2 項参照）。

マリバビルと CYP3A 阻害剤である医薬品を併用投与すると、マリバビルの血漿中濃度が上昇する可能性がある（5.2 項参照）。ただし、マリバビルを CYP3A 阻害剤と併用投与する場合、用量調節は不要である。

強力な又は中程度の CYP3A 誘導剤（リファンピシン、リファブチン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン、エファビレンツ、及びセイヨウオトギリソウなど）を併用投与すると、マリバビルの血漿中濃度が著しく低下すると予想され、有効性が低下する可能性がある。したがって、CYP3A 誘導作用のない代替薬を検討する必要がある。マリバビルと強力な CYP3A 誘導剤であるリファンピシン、リファブチン又はセイヨウオトギリソウとの併用投与は推奨されない。

やむを得ずマリバビルを他の強力な又は中程度の CYP3A 誘導剤（例：カルバマゼピン、エファビレンツ、フェノバルビタール、及びフェニトイン）と併用する場合は、マリバビルを 1,200 mg の 1 日 2 回投与まで増量すること（4.2 項及び 5.2 項を参照）。

他の医薬品に対するマリバビルの影響

マリバビルとバルガンシクロビル及びガンシクロビルの併用投与は禁忌である（4.3 項参照）。LIVTENCITY は、ガンシクロビル及びバルガンシクロビルの活性化／リン酸化に必要なヒト CMV UL97 セリン／スレオニンキナーゼを阻害することにより、ガンシクロビル及びバルガンシクロビルの抗ウイルス作用に拮抗する可能性がある（4.3 項及び 5.1 項を参照）。

In vitro 及び臨床での相互作用の結果に基づき、治療濃度のマリバビルを以下の基質と併用投与しても臨床的に問題となる相互作用は生じないと考えられる：CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2E1、2D6 及び 3A4；UDP-グルクロン酸転移酵素（UGT）1A1、1A4、1A6、1A9、2B7；胆汁酸塩排出ポンプ；多剤・毒性化合物排出蛋白（MATE）1/2K；有機アニオントランスポーター（OAT）1；有機カチオントランスポーター（OCT）1 及び OCT2；有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1 及び OATP1B3（表 1 及び 5.2 項）。

マリバビルは in vitro において CYP1A2 酵素の誘導剤として作用した。In vivo での CYP1A2 誘導を介した相互作用のリスクを否定する臨床データは得られていない。したがって、治療域の狭い感受性のある CYP1A2 基質である医薬品（例：チザニジン、テオフィリン）とマリバビルの併用投与は、CYP1A2 基質である医薬品の有効性が欠如するリスクがあることから、避けるべきである。

マリバビルの併用投与により、タクロリムスの血漿中濃度が上昇した（表 1 参照）。免疫抑制剤であるタクロリムス、シクロスポリン、エベロリムス又はシロリムスをマリバビルと併用投与する場合は、マリバビルによる治療期間を通じて、特に投与開始後及び中止後に、免疫抑制剤濃度を頻回にモニタリングし、必要に応じて用量を調節すること（4.4 項及び表 1 参照）。

マリバビルは in vitro で、臨床的に関連のある濃度で P-gp トランスポーターを阻害した。臨床試験では、マリバビルとの併用によりジゴキシンの血漿中濃度が上昇した（表 1 参照）。したがって、感受性のある P-gp 基質（例：ジゴキシンの及びダビガトラン）をマリバビルと併用投与する場合は注意が必要である。血清中ジゴキシンの濃度をモニタリングし、必要に応じてジゴキシンの用量を減量する必要がある（表 1 参照）。

マリバビルは in vitro で、臨床的に関連のある濃度で乳癌耐性蛋白質（BCRP）トランスポーターを阻害した。したがって、マリバビルをロスバスタチンなどの感受性のある BCRP 基質と併用すると、その曝露量が増加し、望ましくない作用に至ると考えられる。

マリバビルは in vitro で OAT3 を阻害するため、OAT3 によって輸送される医薬品（例：シプロフロキサシン、イミペネム及びシラスタチン）の血漿中濃度が上昇する可能性がある。

マリバビルは *in vitro* で MATE1 を阻害する。マリバビルと感受性のある MATE1 基質（例：メトホルミン）の併用投与によって臨床的に問題となる相互作用が生じる可能性があるか否かについて、臨床データは得られていない。

一般情報

マリバビルの投与により併用薬の用量を調節する場合は、マリバビルの投与終了後に用量を再調整すること。確認された又は臨床的に重要と考えられる薬物相互作用の一覧を表 1 に示す。表には、マリバビルを用いて実施した試験に基づく薬物相互作用、又はマリバビルとの間で生じる可能性が考えられる薬物相互作用を記載している（4.4 項及び 5.2 項を参照）。

表 1 他の医薬品との相互作用及び推奨用量

治療領域別の医薬品	幾何平均値の比に対する影響 (90% CI) (推定作用機序)	マリバビルとの併用に関する推奨事項
制酸剤		
制酸剤（水酸化アルミニウム・マグネシウム経口懸濁液） （20 mL 単回投与、マリバビル 100 mg 単回投与）	↔マリバビル AUC 0.89 (0.83, 0.96) C _{max} 0.84 (0.75, 0.94)	用量調節は不要である。
ファモチジン	相互作用は検討されていない。 予測される： ↔マリバビル	用量調節は不要である。
pantoprazole	相互作用は検討されていない。 予測される： ↔マリバビル	用量調節は不要である。
オメプラゾール	↔マリバビル ↑血漿中オメプラゾール/5-ヒドロキシオメプラゾール濃度比 投与 2 時間後で 1.71 (1.51, 1.92) (CYP2C19 阻害)	用量調節は不要である。
抗不整脈薬		
ジゴキシン （0.5 mg 単回投与、マリバビル 400 mg 1 日 2 回投与）	↔ジゴキシン AUC 1.21 (1.10, 1.32) C _{max} 1.25 (1.13, 1.38) (P-gp 阻害)	マリバビルとジゴキシンを併用投与する場合は注意すること。血清中ジゴキシン濃度をモニタリングする。マリバビルと併用投与する場合、ジゴキシンなどの感受性のある P-gp 基質の減量が必要となる場合がある。
抗生物質		
クラリスロマイシン	相互作用は検討されていない。 予測される： ↑マリバビル (CYP3A 阻害)	用量調節は不要である。
抗癌薬		
カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン	相互作用は検討されていない。 予測される： ↓マリバビル (CYP3A 誘導)	これらの抗癌薬と併用する場合は、マリバビルの用量を 1,200 mg、1 日 2 回に調節することが推奨される。

治療領域別の医薬品	幾何平均値の比に対する影響 (90% CI) (推定作用機序)	マリバビルとの併用に関する推奨事項
抗真菌薬		
ケトコナゾール (400 mg 単回投与、マリバビル 400 mg 単回投与)	↑マリバビル AUC 1.53 (1.44, 1.63) C _{max} 1.10 (1.01, 1.19) (CYP3A 及び P-gp の阻害)	用量調節は不要である。
ボリコナゾール (200 mg 1 日 2 回投与、マリバビル 400 mg 1 日 2 回投与)	予測される： ↑マリバビル (CYP3A 阻害) ↔ボリコナゾール AUC 0.93 (0.83, 1.05) C _{max} 1.00 (0.87, 1.15) (CYP2C19 阻害)	用量調節は不要である。
血圧降下薬		
ジルチアゼム	相互作用は検討されていない。 予測される： ↑マリバビル (CYP3A 阻害)	用量調節は不要である。
抗マイコバクテリア薬		
リファブチン	相互作用は検討されていない。 予測される： ↓マリバビル (CYP3A 誘導)	マリバビルとリファブチンの併用 投与は、マリバビルの有効性が低 下する可能性があるため推奨され ない。
リファンピシン (600 mg 1 日 1 回投与、マリバビル 400 mg 1 日 2 回投与)	↓マリバビル AUC 0.40 (0.36, 0.44) C _{max} 0.61 (0.52, 0.72) C _{trough} 0.18 (0.14, 0.25) (CYP3A 及び CYP1A2 の誘導)	マリバビルとリファンピシンの併用 投与は、マリバビルの有効性が低 下する可能性があるため推奨され ない。
鎮咳薬		
デキストロメトर्फアン (30 mg 単回投与、マリバビル 400 mg 1 日 2 回投与)	↔デキストルファン AUC 0.97 (0.94, 1.00) C _{max} 0.94 (0.88, 1.01) (CYP2D6 阻害)	用量調節は不要である。
中枢神経刺激薬		
生薬		
セイヨウオトギリソウ (<i>Hypericum perforatum</i>)	相互作用は検討されていない。 予測される： ↓マリバビル (CYP3A 誘導)	マリバビルとセイヨウオトギリソ ウの併用投与は、マリバビルの有 効性が低下する可能性があるため 推奨されない。
抗 HIV 薬		
非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬		
エファビレンツ エトラビルン ネビラピン	相互作用は検討されていない。 予測される： ↓マリバビル (CYP3A 誘導)	これらの非ヌクレオシド系逆転写 酵素阻害薬と併用する場合は、マ リバビルの用量を 1,200 mg、1 日 2 回に調節することが推奨される。
ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬		
テノホビルジソプロキシル テノホビルアラフェナミド アバカビル ラミブジン エムトリシタビン	相互作用は検討されていない。 予測される： ↔マリバビル ↔ヌクレオシド系逆転写酵素阻害 薬	用量調節は不要である。

治療領域別の医薬品	幾何平均値の比に対する影響 (90% CI) (推定作用機序)	マリバビルとの併用に関する推奨事項
プロテアーゼ阻害薬		
リトナビルでブーストしたプロテアーゼ阻害薬 (アタザナビル、ダルナビル、ロピナビル)	相互作用は検討されていない。 予測される： ↑マリバビル (CYP3A 阻害)	用量調節は不要である。
インテグラーゼ阻害剤		
ドルテグラビル	相互作用は検討されていない。 予測される： ↔マリバビル ↔ドルテグラビル	用量調節は不要である。
HMG-CoA 還元酵素阻害薬		
アトルバスタチン フルバスタチン シンバスタチン	相互作用は検討されていない。 予測される： ↑HMG-CoA 還元酵素阻害薬 (BCRP 阻害)	用量調節は不要である。
ロスバスタチン(a)	相互作用は検討されていない。 予測される： ↑ロスバスタチン (BCRP 阻害)	ロスバスタチン関連事象、特にミオパチー及び横紋筋融解症の発現について患者を注意深く観察すること。
免疫抑制薬		
シクロスポリン(a) エベロリムス(a) シロリムス(a)	相互作用は検討されていない。 予測される： ↑シクロスポリン、エベロリムス、シロリムス (CYP3A/P-gp 阻害)	特にマリバビルの投与開始後及び投与中止後は、シクロスポリン、エベロリムス及びシロリムスの濃度を頻繁にモニタリングし、必要に応じて用量を調節する。
タクロリムス(a)	↑タクロリムス AUC 1.51 (1.39, 1.65) C _{max} 1.38 (1.20, 1.57) C _{trough} 1.57 (1.41, 1.74) (CYP3A/P-gp 阻害)	特にマリバビルの投与開始後及び投与中止後は、タクロリムス濃度を頻繁にモニタリングし、必要に応じて用量を調節すること。
経口抗凝固薬		
ワルファリン (10 mg 単回投与、マリバビル 400 mg 1 日 2 回投与)	↔S-ワルファリン AUC 1.01 (0.95, 1.07) (CYP2C9 阻害)	用量調節は不要である。
経口避妊薬		
全身作用型経口避妊ステロイド薬	相互作用は検討されていない。 予測される： ↔経口避妊ステロイド (CYP3A 阻害)	用量調節は不要である。
鎮静薬		
ミダゾラム (0.075 mg/kg 単回投与、マリバビル 400 mg 1 日 2 回 7 日間投与)	↔ミダゾラム AUC 0.89 (0.79, 1.00) C _{max} 0.82 (0.70, 0.96)	用量調節は不要である。

↑：増加、↓：減少、↔：変化なし

CI：信頼区間

*単回投与では AUC_∞、1 日 2 回投与では AUC₁₂。

注：本表は広範囲にわたるものではないが、臨床的に重要な相互作用の例を示している。

(a) それぞれの添付文書を参照のこと。

小児集団

薬物相互作用に関する試験は成人でのみ実施されている。

4.6 受胎能、妊婦及び授乳婦への投与

妊婦

妊婦におけるマリバビルの使用に関するデータはない。動物を用いた試験で生殖毒性が認められている（5.3 項参照）。妊婦及び避妊法を使用していない妊娠可能な女性では、LIVTENCITY の使用は推奨されない。

マリバビルは全身作用型経口避妊ステロイドの血漿中濃度に影響を及ぼさないと予想される（4.5 項参照）。

授乳婦

マリバビル又はその代謝物のヒト乳汁中への移行の有無は不明である。乳児に対するリスクは否定できない。LIVTENCITY 投与中は授乳を中止すること。

受胎能

LIVTENCITY のヒトを対象とした受胎能試験は実施されていない。ラットを用いた受胎能及び胚・胎児発生に関する試験では、受胎能及び生殖能に影響は認められなかったが、100 mg/kg/日〔ヒト推奨用量（RHD）でのヒト曝露量の1倍未満と推定〕以上の用量で精子の直線速度の低下が認められた。ラット及びサルを用いた非臨床試験では、雌雄ともに生殖器への影響は認められなかった（5.3 項参照）。

4.7 運転及び機械操作能力に対する影響

LIVTENCITY は自動車の運転及び機械の操作に影響を及ぼさない。

4.8 副作用

安全性プロファイルの概要

第3相試験において、投与期及び追跡調査期の20週時まで有害事象を収集した（5.1 項参照）。LIVTENCITY の曝露期間の平均値（標準偏差）は48.6（13.82）日、最大値は60日であった。LIVTENCITY 群の被験者の10%以上に発現した、よくみられた有害事象は、味覚障害（46%）、悪心（21%）、下痢（19%）、嘔吐（14%）及び疲労（12%）であった。よくみられた重篤な有害事象は、下痢（2%）、並びに悪心、体重減少、疲労、免疫抑制剤濃度増加及び嘔吐（いずれも1%以下）であった。

有害事象一覧表

器官別大分類及び発現頻度別の有害事象の一覧を以下に示す。発現頻度の定義は、非常によくみられる（ $\geq 1/10$ ）、よくみられる（ $\geq 1/100 \sim < 1/10$ ）、ときにみられる（ $\geq 1/1,000 \sim < 1/100$ ）、まれ（ $\geq 1/10,000 \sim < 1/1,000$ ）又はきわめてまれ（1/10,000 未満）とする。

表 2 LIVTENCITY で報告された有害事象

器官別大分類	頻度分類	有害事象
神経系障害	非常によくみられる	味覚障害(a)
	よくみられる	頭痛
胃腸障害	非常によくみられる	下痢、悪心、嘔吐
	よくみられる	上腹部痛
一般・全身障害および投与部位の状態	非常によくみられる	疲労
	よくみられる	食欲減退
臨床検査	よくみられる	免疫抑制剤濃度増加(b)、体重減少

特定の有害事象に関する説明

(a) 味覚障害

味覚障害（報告された基本語の味覚消失、味覚不全、味覚減退及び味覚障害を含む）は LIVTENCITY を投与した患者の 46% にみられた。これらの事象により LIVTENCITY の投与中止に至ることはまれであり（0.9%）、ほとんどの患者では、投与継続中（37%）又は投与中止後 7 日（Kaplan-Meier 推定による中央値、95%信頼区間：4～8 日）以内に回復した。

(b) 免疫抑制剤の血漿中濃度の上昇

免疫抑制剤濃度増加（基本語の免疫抑制剤濃度増加及び薬物濃度増加を含む）は、LIVTENCITY を投与した患者の 9% にみられた。LIVTENCITY は、CYP3A 及び／又は P-gp の基質である治療域の狭い免疫抑制剤（タクロリムス、シクロスポリン、シロリムス及びエベロリムスを含む）の濃度を上昇させる可能性がある（4.4 項、4.5 項及び 5.2 項を参照）。

副作用の疑いの報告

医薬品の製造販売承認後に副作用の疑いを報告することは重要である。これにより、医薬品のベネフィット／リスクバランスを継続してモニタリングすることができる。医療従事者は、付録 V に記載されている国内の報告システムを通じてあらゆる副作用の疑いを報告することが求められる。

4.9 過量投与

SHP620-303 試験の 13 日目に、LIVTENCITY 群の 1 例で偶発的な過量投与として 1 回の追加投与（1 日総投与量：1,200 mg/日）が発生した。副作用は報告されなかった。

SHP620-202 試験では、40 例に 800 mg が 1 日 2 回、40 例に 1,200 mg が 1 日 2 回投与され、平均投与期間は約 90 日であった。SHP620-203 試験では、40 例に 800 mg が 1 日 2 回、39 例に 1,200 mg が 1 日 2 回投与され、投与期間は最大で 177 日であった。いずれの試験でも、SHP620-303 試験でマリバビル 400 mg 1 日 2 回を最大 60 日間投与した群と比較して、安全性プロファイルに明らかな差は認められなかった。

マリバビルに特異的な解毒剤は知られていない。過量投与が生じた場合は、副作用について患者を観察し、適切な対症療法を開始することが推奨される。マリバビルの血漿蛋白結合率が高いため、透析によってマリバビルの血漿中濃度が著しく低下する可能性は低い。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効分類：全身投与用抗ウイルス剤、直接作用型抗ウイルス剤、ATC コード：J05AX10。

作用機序

マリバビルは UL97 プロテインキナーゼの競合的阻害薬である。UL97 の阻害はウイルス DNA 複製段階で生じ、UL97 セリン/スレオニンキナーゼのアデノシン三リン酸 (ATP) 結合部位への ATP 結合を競合的に阻害することにより、鎖状体成熟過程に影響を与えず、これらのキナーゼを阻害する。その結果、リン酸転移酵素の作用が消失し、CMV DNA の複製及び成熟、CMV DNA のカプシド形成並びに CMV DNA の核外放出が阻害される。

抗ウイルス活性

マリバビルは、ヒト肺線維芽細胞株、ヒト胎児腎及びヒト包皮線維芽細胞を用いたウイルス収率低下、DNA ハイブリダイゼーション及びプラーク減少試験において、ヒト CMV の複製を阻害した。EC₅₀ 値は、細胞株及びアッセイのエンドポイントに応じて 0.03～2.2 µM の範囲であった。マリバビルの細胞培養における抗ウイルス活性は、CMV の臨床分離株に対しても評価されている。DNA ハイブリダイゼーション法及びプラーク減少法を用いて測定した EC₅₀ の中央値はそれぞれ 0.1 µM (n=10、範囲：0.03～0.13 µM) 及び 0.28 µM (n=10、範囲：0.12～0.56 µM) であった。4 つのヒト CMV 糖蛋白質 B 遺伝子型 (gB1、gB2、gB3 及び gB4 でそれぞれ N=2、1、4 及び 1) の間で、EC₅₀ 値に有意差は認められなかった。

併用時の抗ウイルス活性

マリバビルと他の抗ウイルス薬との併用について *in vitro* で検討したところ、ガンシクロビルとの併用時に強力な拮抗作用が認められた。

cidofovir、ホスカルネット及びレテルモビルとの併用では拮抗作用は認められなかった。

ウイルス耐性

細胞培養

マリバビルは、特定の変異を示す場合、ガンシクロビル/バルガンシクロビル、ホスカルネット及び/又は cidofovir に対する耐性を付与する UL54 がコードする DNA ポリメラーゼに影響を及ぼさない。マリバビルに対する耐性をもたらす UL97 遺伝子の変異として、L337M、F342Y、V353A、V356G、L397R、T409M、H411L/N/Y、D456N、V466G C480F、P521L 及び Y617del が特定されている。これらの変異によって耐性が生じ、EC₅₀ 値が 3.5 倍～200 倍超上昇する。UL27 遺伝子変異体 (R233S、W362R、W153R、L193F、A269T、V353E、L426F、E22stop、W362stop、218delC 及び 301311del) では軽度のマリバビル耐性 (EC₅₀ の 5 倍未満の増加) が生じたのみであったが、L335P では高度のマリバビル耐性がみられた。

臨床試験

HSCT 又は SOT のレシピエント 279 例を対象としてマリバビルを評価した第 2 相試験 (SHP620-202 試験及び SHP620-203 試験) では、最初にウイルス血症消失を達成し、その後マリバビル投与中

にCMV感染が再燃した患者29例中23例から得られた投与後のpUL97遺伝子型解析データから、17例で変異 T409M 又は H411Y、6例で変異 C480F が認められた。14日間を超えるマリバビルの投与で反応がみられなかった25例のうち、9例が変異 T409M 又は H411Y、5例が変異 C480F を有していた。SHP620-202試験では39例、203試験では43例について、追加のpUL27遺伝子型解析を実施した。ベースライン時に検出されなかったpUL27の耐性関連アミノ酸置換は、G344Dのみであった。pUL27及びpUL97組換え体の表現型解析により、pUL97のT409M、H411Y及びC480F変異体では、野生型と比較してマリバビルのEC₅₀がそれぞれ78倍、15倍及び224倍上昇したが、pUL27のG344D変異体では野生型と比較してマリバビルのEC₅₀に差がないことが示された。

バルガンシクロビル／ガンシクロビルに対する表現型耐性を有する患者を対象にマリバビルを評価した第3相試験（SHP620-303試験）では、マリバビルを投与された患者から得られた134組の配列について、pUL97及びpUL27のコード領域全体のDNA配列解析を実施した。試験治療下で発現したpUL97の置換のうち、F342Y（4.5倍）、T409M（78倍）、H411L/N/Y（それぞれ69倍、9倍及び12倍）及び／又はC480F（224倍）が60例で認められ、無応答と関連していた（47例が治療失敗例、13例が再発例）。ベースライン時にpUL27の置換L193F（マリバビルに対する感受性が2.6倍低下）が認められた1例は、主要評価項目を満たさなかった。さらに、以下の複合変異は無応答と関連していた：F342Y+T409M+H411N（78倍）、C480F+H411L+H411Y（224倍）、F342Y+H411Y（56倍）、T409M+C480F（224倍）及びH411Y+C480F（224倍）。

交差耐性

細胞培養及び臨床試験において、マリバビルとガンシクロビル／バルガンシクロビル（vGCV/GCV）との交差耐性が認められている。第3相試験（SHP620-303試験）では、マリバビル群の計44例で、治験責任医師が選択した治療（IAT）に対する、治験薬投与下で発現した耐性関連置換（RAS）が認められた。このうち24例では治験薬投与下で発現したC480F又はF342Y RASが認められた。いずれの置換もvGCV/GCVとマリバビルの両方に対して交差耐性を示す。これら24例のうち、主要評価項目を達成したのは1例（4%）であった。全体では、これら44例のうち主要評価項目を達成したのは8例のみであった。pUL97のvGCV/GCV耐性関連置換であるF342S/Y、K355del、V356G、D456N、V466G、C480R、P521L及びY617delにより、マリバビルに対する感受性が4.5倍超低下する。他のvGCV/GCV耐性経路については、マリバビルに対する交差耐性は評価されていない。vGCV/GCV、cidofovir又はホスカルネットに対する耐性をもたらすDNAポリメラーゼpUL54の置換では、マリバビルに対する感受性は維持されていた。

pUL97の置換F342Y及びC480Fは、治験薬投与下で認められたマリバビル耐性関連置換であり、vGCV/GCVに対する感受性の1.5倍超の低下をもたらす。この感受性の低下は、vGCV/GCVに対する表現型耐性と関連している。これらの置換におけるvGCV/GCVに対する交差耐性の臨床的意義は不明である。マリバビル耐性ウイルスでは、cidofovir及びホスカルネットに対する感受性は維持された。また、pUL27のマリバビル耐性関連置換については、vGCV/GCV、cidofovir又はホスカルネットとの交差耐性に関する評価は報告されていない。これらの薬剤に対する耐

性関連置換は pUL27 にマッピングされていないことから、pUL27 のマリバビル耐性関連置換では交差耐性は生じないと考えられる。

臨床的有効性

第3相、多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、優越性試験（SHP620-303 試験）で、ガンシクロビル、バルガンシクロビル、ホスカルネット又は **cidofovir** による治療に難治性の CMV 感染を有する HSCT 及び SOT レシピエント 352 例（1 剤以上の抗 CMV 薬に対する耐性の有無を問わない）を対象に、LIVTENCITY による治療の有効性及び安全性を IAT と比較評価した。難治性 CMV 感染は、ガンシクロビル静脈内投与／バルガンシクロビル経口投与、ホスカルネット静脈内投与又は **cidofovir** 静脈内投与による 14 日間以上の治療後に、全血又は血漿中の CMV DNA 量の $1 \log_{10}$ を超える減少がみられないことが確認された場合と定義した。この定義は、現在の CMV 感染及び最近投与された抗 CMV 薬に適用された。

移植の種類（HSCT 又は SOT）及びスクリーニング時の CMV DNA 量により患者を層別化した後、LIVTENCITY 400 mg の 1 日 2 回投与又は IAT（ガンシクロビル、バルガンシクロビル、ホスカルネット又は **cidofovir**）の投与に 2:1 の比で無作為に割り付け、8 週間の投与期間と 12 週間の追跡調査期を設定した。

被験者の平均年齢は 53 歳で、大部分が男性（61%）、白人（76%）、非ヒスパニック系又は非ラテン系（83%）であり、分布は両投与群で類似していた。ベースライン時の疾患特性を以下の表 3 に要約する。

表 3 SHP620-303 試験対象集団のベースライン時の疾患特性の要約

項目(a)	IAT (N=117)	LIVTENCITY 400 mg 1日2回投与 (N=235)
無作為化前の IAT 治療、n (%) (b)		
ガンシクロビル/バルガンシクロビル	98 (84)	204 (87)
ホスカルネット	18 (15)	27 (12)
cidofovir	1 (1)	4 (2)
無作為化後の IAT 治療、n (%)		
ホスカルネット	47 (41)	n/a
ガンシクロビル/バルガンシクロビル	56 (48)	n/a
cidofovir	6 (5)	n/a
ホスカルネット+ガンシクロビル/バルガンシクロビル	7 (6)	n/a
移植の種類、n (%)		
HSCT	48 (41)	93 (40)
SOT(c)	69 (59)	142 (60)
腎臓(d)	32 (46)	74 (52)
肺(d)	22 (32)	40 (28)
心臓(d)	9 (13)	14 (10)
複数臓器(d)	5 (7)	5 (4)
肝臓(d)	1 (1)	6 (4)
膵臓(d)	0	2 (1)
腸(d)	0	1 (1)
中央検査機関により報告された CMV DNA 量の分類、n (%) (e)		
高	7 (6)	14 (6)
中	25 (21)	68 (29)
低	85 (73)	153 (65)
ベースライン時の症候性 CMV 感染(f)		
なし	109 (93)	214 (91)
あり(f)	8 (7)	21 (9)
CMV syndrome (SOT のみ)、n (%) (d), (f), (g)	7 (88)	10 (48)
組織侵襲性病変、n (%) (d), (f), (g)	1 (13)	12 (57)

CMV：サイトメガロウイルス、DNA：デオキシリボ核酸、HSCT：造血幹細胞移植、IAT：治験責任医師が選択した治療、N：患者数、SOT：固形臓器移植

(a) ベースラインは、治験で割り付けられた治療の初回投与日以前、又は治験で割り付けられた治療を受けなかった患者の場合は無作為化日以前に得られた最新の値と定義した。

(b) 割合は各列の無作為化集団の被験者数に基づく。難治性の適格性基準を確認するために使用した直近の抗 CMV 薬。

(c) 直近の移植。

(d) 割合はカテゴリー内の患者数に基づく。

(e) ウイルス量は、ベースライン時の中央検査機関による血漿中 CMV DNA qPCR の測定結果で、高値 (91,000 IU/mL 以上)、中程度 (9,100 IU/mL 以上 91,000 IU/mL 未満) 及び低値 (9,100 IU/mL 未満) と定義された。

(f) 評価項目判定委員会 (EAC) により確認。

(g) 患者は CMV syndrome 及び組織侵襲性病変を有する可能性がある。

有効性の主要評価項目は、治験で割り付けた治療のいずれかが規定の 8 週間の投与終了前に中止されたかどうかにかかわらず、治験薬投与後 8 週における CMV 血症消失 [血漿中 CMV DNA 量が定量下限未満 (137 IU/mL 未満)] とした。主な副次評価項目は、治験薬投与後 8 週における CMV 血症消失及び CMV 感染症状コントロールの治験薬投与後 16 週までの維持であった。CMV 感染症状コントロールは、ベースライン時に症候性であった患者では組織侵襲性病変又は CMV syndrome の消失又は改善、ベースライン時に無症候性であった患者では新たな症状がないことと定義した。

主要評価項目に関して、LIVTENCITY の IAT に対する優越性が認められた（それぞれ 56%対 24%、 $p < 0.001$ ）。主な副次評価項目については、CMV 血症消失と CMV 感染症状コントロールの両方を達成した患者は、LIVTENCITY 群及び IAT 群でそれぞれ 19%及び 10%であった（ $p = 0.013$ ）（表 4 参照）。

表 4 SHP620-303 試験における有効性の主要評価項目及び主な副次評価項目の解析（無作為化集団）

	IAT (N=117) n (%)	LIVTENCITY 400 mg 1 日 2 回 (N=235) n (%)
主要評価項目：治験薬投与後 8 週における CMV 血症消失		
全体		
レスポンドー	28 (24)	131 (56)
レスポンドーの割合の差（調整済み）（95%信頼区間）		32.8 (22.8, 42.7)
(a)		
p 値：調整済み(a)		< 0.001
主な副次評価項目：治験薬投与後 8 週における CMV 血症消失及び CMV 感染症状コントロール(b)の治験薬投与後 16 週までの維持(b)		
全体		
レスポンドー	12 (10)	44 (19)
レスポンドーの割合の差（調整済み）（95%信頼区間）		9.45 (2.0, 16.9)
(a)		
p 値：調整済み(a)		0.013

CMV：サイトメガロウイルス、IAT：治験責任医師が選択した治療、N：患者数、SOT：固形臓器移植

(a) Cochran-Mantel-Haenszel 法を用いて、移植の種類及びベースラインの血漿中 CMV DNA 量を調整した後の調整済みリスク差（マリバビル群-IAT 群）、95%信頼区間及び p 値を算出した。

(b) CMV 感染症状コントロールは、ベースライン時に症候性であった患者では組織侵襲性病変又は CMV syndrome の消失又は改善、ベースライン時に無症候性であった患者では新たな症状がないことと定義した。

治療効果は、移植の種類、年齢群及びベースライン時の CMV syndrome／感染症の有無にかかわらず一貫していた。一方、CMV DNA 量が多い被験者（50,000 IU/mL 以上）及び遺伝子型耐性がない被験者に対しては、LIVTENCITY の効果は低下した（表 5 参照）。

表 5 SHP620-303 試験における部分集団別の応答例の割合

	IAT (N=117)		LIVTENCITY 400 mg 1日2回 (N=235)	
	n/N	%	n/N	%
移植の種類				
SOT	18/69	26	79/142	56
HSCT	10/48	21	52/93	56
ベースライン時の CMV DNA ウイルス量				
低	21/85	25	95/153	62
中/高	7/32	22	36/82	44
他の抗 CMV 薬に対する遺伝子型耐性				
あり	14/69	20	76/121	63
なし	11/34	32	42/96	44
ベースライン時の CMV syndrome/感染症				
あり	1/8	13	10/21	48
なし	27/109	25	121/214	57
年齢群				
18 歳以上 44 歳以下	8/32	25	28/55	51
45 歳以上 64 歳以下	19/69	28	71/126	56
65 歳以上	1/16	6	32/54	59

CMV：サイトメガロウイルス、DNA：デオキシリボ核酸、HSCT：造血幹細胞移植、N：患者数、SOT：固形臓器移植

再発

副次評価項目である CMV 血症の再発は、マリバビル投与患者の 57%、IAT 投与患者の 34% で報告された。このうち、投与中に CMV 血症が再発した患者は、マリバビル群の 18% に対し、IAT 群では 12% であった。追跡調査中の CMV 血症の再発は、マリバビル群の被験者の 39%、IAT 群の被験者の 22% で認められた。

全死亡率：全試験期間を通じて全死亡率を評価した。試験中に死亡した被験者の割合は、各投与群で同程度であった〔LIVTENCITY 群：11%（27/235 例）、IAT 群：11%（13/117 例）〕。

小児集団

欧州医薬品庁は、CMV 感染の治療に関して、1 つ以上の小児部分集団を対象とした LIVTENCITY の試験結果の提出期限を延期した（4.2 項参照）。

5.2 薬物動態学的特性

マリバビルの薬理活性は未変化体に由来する。マリバビルを健康被験者及び移植患者に経口投与したときの薬物動態が検討されている。マリバビルの曝露量はほぼ用量に比例して増加した。健康被験者にマリバビル 400 mg を 1 日 2 回経口投与したときの定常状態における AUC_{0-t} 、 C_{max} 及び C_{trough} の幾何平均値は、それぞれ 101 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、16.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 及び 2.89 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。母集団薬物動態解析に基づき、移植患者に 400 mg を 1 日 2 回経口投与したときのマリバビルの定常状態における曝露量を以下に示す。2 日で定常状態に到達し、蓄積係数は AUC で 1.47、 C_{max} で 1.37 であった。マリバビルの薬物動態パラメータにおける被験者内変動（22%未満）及び被験者間変動（37%未満）は、低～中程度である。

表 6 母集団薬物動態解析に基づく移植患者におけるマリバビルの薬物動態特性

パラメータの GM(%CV)	AUC _{0-tau} μg*h/mL	C _{max} μg/mL	C _{trough} μg/mL
マリバビル 400 mg を 1 日 2 回投与	142 (48.5%)	20.1 (35.5%)	5.43 (85.9%)

GM：幾何平均値、%CV：幾何変動係数

吸収

マリバビルは速やかに吸収され、投与後 1.0～3.0 時間に最高血漿中濃度に達した。マリバビルの曝露量は、錠剤の粉砕、粉砕した錠剤の経鼻胃管／経口胃管による投与、又はプロトンポンプ阻害薬、ヒスタミン H₂ 受容体拮抗薬（H₂ 遮断薬）若しくは制酸薬との併用による影響を受けない。

食事の影響

健康被験者に高脂肪、高カロリー食とともにマリバビル 400 mg を単回経口投与したとき、全体的な曝露量（AUC）に変化はなく、マリバビルの C_{max} が 28%低下したものの、臨床的に問題にならないと考えられた。

分布

母集団薬物動態解析に基づき、定常状態における見かけの分布容積は 24.9 L と推定される。In vitro におけるマリバビルのヒト血漿蛋白結合率は、濃度 0.05～200 μg/mL の範囲で 98.0% であった。マリバビルの ex vivo での蛋白結合率（98.5%～99.0%）は in vitro データと一致しており、健康被験者、肝機能障害（中等度）又は腎機能障害（軽度、中等度又は高度）を有する被験者、ヒト免疫不全ウイルス感染患者及び移植患者の間で明らかな差は認められなかった。マリバビルはヒトにおいて血液脳関門を通過する可能性があるが、中枢神経系への移行は血漿中濃度と比較して低いと予想される（4.1 項及び 5.3 項参照）。

In vitro データから、マリバビルは P-gp、BCRP 及び OCT1 の基質であることが示されている。P-gp/BCRP/OCT1 の阻害によるマリバビルの血漿中濃度の変化は臨床的に重大でなかった。

生体内変化

マリバビルは主に CYP3A4 を介した肝代謝により消失し（一次代謝経路の代謝画分は 35%以上と推定）、CYP1A2 による二次代謝（代謝画分は 25%以下と推定）を受ける。マリバビルの主要代謝物はイソプロピル部分の N-脱アルキル化によって生成され、薬理学活性を示さないと考えられる。この主要代謝物の血漿中濃度比は 0.15～0.20 であった。ヒトにおけるマリバビルのグルクロン酸抱合には、複数の UGT 酵素（UGT1A1、UGT1A3、UGT2B7、及びおそらく UGT1A9）が関与しているが、in vitro データに基づく、マリバビルの全体的なクリアランスに対するグルクロン酸抱合の寄与は小さい。

In vitro 試験に基づき、マリバビルは CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP3A5、CYP1A4、UGT1A6、UGT1A10 又は UGT2B15 を介した代謝を受けない。

排泄

移植患者におけるマリバビルの消失半減期及び経口クリアランスは、それぞれ 4.3 時間及び 2.67 L/h と推定される。[¹⁴C]-マリバビルを単回経口投与したとき、放射能の約 61%及び約 14%がそれぞれ尿中及び糞中で、主に主代謝物及び不活性代謝物として回収された。マリバビル未変化体の尿中排泄はわずかである。

特別な患者集団

腎機能障害

マリバビル 400 mg を単回投与したときのマリバビルの総薬物動態パラメータに、軽度、中等度又は高度の腎機能障害（クレアチニンクリアランスの測定値：12～70 mL/min）による臨床的に重要な影響は認められなかった。軽度／中等度又は高度の腎機能障害を有する被験者と腎機能が正常な被験者との間で、マリバビルの薬物動態パラメータの差は 9%未満であった。マリバビルの血漿蛋白結合率は高いため、マリバビルが血液透析又は腹膜透析によって著しく除去される可能性は低い。

肝機能障害

マリバビル 200 mg を単回投与したときの総マリバビル及び非結合型マリバビルの薬物動態パラメータに、中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 B、スコア 7～9）による臨床的に重要な影響は認められなかった。中等度肝機能障害被験者では、健康対照被験者と比較して、AUC 及び C_{max} がそれぞれ 26%及び 35%高かった。高度の肝機能障害を有する患者でマリバビルの曝露量が増加するか否かは不明である。

年齢、性別、人種、民族及び体重

母集団薬物動態解析に基づき、年齢（18～79 歳）、性別、人種（白人、黒人、アジア人又はその他）、民族（ヒスパニック／ラテン系又は非ヒスパニック／ラテン系）及び体重（36～141 kg）は、マリバビルの薬物動態に臨床的に重要な影響を及ぼさなかった。

移植の種類

移植の種類（HSCT 又は SOT）又は SOT の種類（肝臓、肺、腎臓又は心臓）、あるいは消化管移植片対宿主病の有無は、マリバビルの薬物動態に臨床的に重要な影響を及ぼさない。

5.3 非臨床安全性データ

全般

ラット及びサルでは、脱水とともに再生性貧血及び腸管の粘膜細胞過形成がみられ、一般状態所見として軟便～液状便及び電解質変化（サルのみ）が認められた。サルにおける無毒性量（NOEL）は確立されず、RHD におけるヒト曝露量の約 0.25 倍に相当する 100 mg/kg/日未満であった。ラットでの NOEL は 25 mg/kg/日であり、当該用量での雄及び雌における曝露量は、RHD でのヒト曝露量のそれぞれ 0.05 倍及び 0.1 倍であった。

マリバビルは *in vitro* で光毒性を示さなかったことから、ヒトにおいて光毒性を示す可能性は低いと考えられる。

ラットの脈絡叢、サルの脳及び CSF 中で低濃度のマリバビルが検出された（4.4 項及び 5.2 項参照）。

がん原性

ヒトに RHD を投与したときの曝露量の 0.2 倍（雄）及び 0.36 倍（雌）に相当する 100 mg/kg/日以下の用量で、ラットにがん原性は認められなかった。150 mg/kg/日群の雄マウスでは、複数の組織にわたる血管腫、血管肉腫及び血管腫／血管肉腫併発の増加が疑われたが、雌マウス及びラットでは投与 104 週間後に影響がみられなかったこと、投与 13 週間後の雌雄マウスで腫瘍増殖性変化がみられなかったこと、一連の遺伝毒性試験で陰性であったこと、並びにヒトでは投与期間が異なることを考慮すると、ヒトにおいてもリスクが生じるかという観点での関連性は不明確である。次に低い用量である 75 mg/kg/日〔RHD におけるヒト曝露量の約 0.35 倍（雄）及び約 0.25 倍（雌）〕では、がん原性所見は認められなかった。

変異原性

マリバビルは、細菌を用いた変異原性試験で変異原性を示さず、骨髄小核試験で染色体異常誘発性を示さなかった。マウスリンフォーマ試験において、マリバビルは代謝活性化の非存在下で変異原性を示し、代謝活性化の存在下での結果は不明確であった。全体として、科学的根拠の重要度から、マリバビルが遺伝毒性をもたないことが示された。

生殖

受胎能

ラットを用いた受胎能及び胚・胎児発生に関する複合試験では、マリバビルによる受胎能への影響は認められなかった。一方、雄ラットでは、100 mg/kg/日（ヒトに RHD を投与したときの曝露量よりも低いと推定される）以上の用量で、精子の直線速度の低下が認められたが、雄の受胎能に影響はなかった。

出生前及び出生後の発生

ラットを用いた受胎能及び胚・胎児発生に関する複合試験では、マリバビルに催奇形性はみられず、400 mg/kg/日までの用量で胚・胎児の成長又は発生に対する影響は認められなかった。検討したすべてのマリバビル用量群の雌において、早期吸収胚及び着床後胚損失率の増加による生存胎児数の減少が認められ、これらの用量では母体毒性も認められた。最低用量は RHD におけるヒト曝露量の約半分に相当した。ラットを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験では、マリバビル 150 mg/kg/日以上以上の用量で、母動物のケア不足による出生児の生存率低下及び発達マイルストーン（耳介開展、眼瞼開裂及び包皮分離）の遅延に伴う体重増加抑制が認められた。50 mg/kg/日では出生後の発生に影響は認められなかった。400 mg/kg/日までの用量で、F₁ 世代の受胎能及び交尾能、並びに妊娠を維持し生存児を出産する能力に影響は認められなかった。

ウサギでは、マリバビルは 100 mg/kg/日 (RHD でのヒト曝露量の約 0.45 倍) までの用量で催奇形性を示さなかった。

6. 製剤学的特性

6.1 添加物一覧

核錠

結晶セルロース (E460 (i))

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 (E470b)

フィルムコーティング

ポリビニルアルコール (E1203)

マクロゴール (ポリエチレングリコール) (E1521)

二酸化チタン (E171)

タルク (E553b)

ブリリアントブルーFCF アルミニウムレーキ (EU) (E133)

6.2 配合禁忌

該当なし。

6.3 有効期間

36 ヶ月

6.4 保管に関する特別な注意

30°C 以下で保存すること。

6.5 容器の性状及び内容物

小児誤用防止キャップ付きの高密度ポリエチレン (HDPE) 製ボトル。

フィルムコーティング錠 28 錠、56 錠又は 112 錠 (56 錠入り 2 ボトル) の包装サイズ。

すべての包装サイズが市販されているわけではない。

6.6 廃棄及びその他取扱いに関する特別な注意

未使用の医薬品又は廃棄物は各地域の要件に従って廃棄すること。

7. 販売承認取得者

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch

Block 2 Miesian Plaza

50-58 Baggot Street Lower

Dublin 2

D02 HW68

Ireland

E-mail: medinfoEMEA@takeda.com

8. 販売承認番号

EU/1/22/1672/001

EU/1/22/1672/002

EU/1/22/1672/003

9. 初回承認日／承認更新日

初回承認日：2022年11月9日

10. 改訂日

本医薬品に関する詳細情報は欧州医薬品庁のウェブサイト (<http://www.ema.europa.eu>) に掲載されている。



Company Core Data Sheet (CCDS)

Maribavir

Version Number: [REDACTED]

Company Core Data Sheet

Maribavir

Version [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

目次

1.7 同種同効品一覧表2

表

表 1.7-1 同種同効品一覧表（リブテンシティ錠 200 mg、点滴静注用ホスカビル注
24 mg/mL、バリキサ錠 450 mg／バリキサドライシロップ 5000 mg）2

表 1.7-2 同種同効品一覧表（デノシン点滴静注用 500 mg、プレバイミス錠 240 mg、プ
レバイミス点滴静注 240 mg）3

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-1 同種同効品一覧表（リブテンシティ錠 200 mg、点滴静注用ホスカビル注 24 mg/mL、バリキサ錠 450 mg／バリキサドライシロップ 5000 mg）

販売名	リブテンシティ錠 200 mg	点滴静注用ホスカビル注 24 mg/mL	バリキサ錠 450 mg／バリキサドライシロップ 5000 mg
一般名	マリバビル	ホスカルネットナトリウム水和物	バルガンシクロビル塩酸塩
会社名	武田薬品工業株式会社	クリニジェン株式会社	田辺三菱製薬株式会社
効能又は効果	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	<ul style="list-style-type: none"> ○ 後天性免疫不全症候群（エイズ）患者におけるサイトメガロウイルス網膜炎 ○ 造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス血症及びサイトメガロウイルス感染症 ○ 造血幹細胞移植後のヒトヘルペスウイルス 6 脳炎 	<p><製剤共通></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 下記におけるサイトメガロウイルス感染症 ○ 後天性免疫不全症候群 ○ 臓器移植（造血幹細胞移植も含む） ○ 悪性腫瘍 ○ 臓器移植（造血幹細胞移植を除く）におけるサイトメガロウイルス感染症の発症抑制 <p><ドライシロップ></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 症候性先天性サイトメガロウイルス感染症
添付文書改訂日	—	2022 年 11 月改訂	2023 年 3 月改訂

表 1.7-2 同種同効品一覧表（デノシン点滴静注用 500 mg、プレバイミス錠 240 mg、プレバイミス点滴静注 240 mg）

販売名	デノシン点滴静注用 500 mg	プレバイミス錠 240 mg	プレバイミス点滴静注 240 mg
一般名	ガンシクロビル	レテルモビル	レテルモビル
会社名	田辺三菱製薬株式会社	MSD 株式会社	MSD 株式会社
効能又は効果	下記におけるサイトメガロウイルス感染症 ○後天性免疫不全症候群 ○臓器移植（造血幹細胞移植も含む） ○悪性腫瘍	同種造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス感染症の発症抑制	同種造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス感染症の発症抑制
添付文書 改訂日	2022 年 2 月改訂	2023 年 8 月改訂	2023 年 8 月改訂

**2023年3月改訂（第3版 効能変更） D11

*2022年2月改訂（第2版）

日本標準商品分類番号

87625

貯法：室温保存
有効期間：3年
規制区分
毒薬
処方箋医薬品^注

抗サイトメガロウイルス化学療法剤

バルガンシクロビル塩酸塩製剤

バリキサ[®]錠450mgバリキサ[®]ドライシロップ5000mgVALIXA[®] Tablets, Dry syrup

	錠	ドライシロップ
承認番号	21600AMY00142	23000AMX00794
販売開始	2004年11月	2018年12月

注）注意—医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

- 1.1 本剤及び本剤の活性代謝物であるガンシクロビルの投与により、重篤な白血球減少、好中球減少、貧血、血小板減少、汎血球減少、再生不良性貧血及び骨髄抑制があらわれるので、頻回に血液学的検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、慎重に投与すること。[7.1、8.3、9.1.1、9.1.2、11.1.1、11.1.2 参照]
- 1.2 本剤の活性代謝物であるガンシクロビルを用いた動物実験において、一時的又は不可逆的な精子形成機能障害を起こすこと及び妊孕性低下が報告されていること、また、ヒトにおいて精子形成機能障害を起こすおそれがあることを患者に説明し慎重に投与すること。[15.1、15.2.3 参照]
- 1.3 本剤の活性代謝物であるガンシクロビルを用いた動物実験において、催奇形性、遺伝毒性及び発がん性のあることが報告されているので、本剤も同様の作用があると考えられることを患者に説明し慎重に投与すること。[9.4.1、9.4.2、9.5、9.6、9.7.1、15.2.1、15.2.2 参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 好中球数500/mm³未満又は血小板数25,000/mm³未満等、著しい骨髄抑制が認められる患者〔本剤の投与により重篤な好中球減少及び血小板減少が認められている。〕[7.1、8.3、11.1.1、11.1.2 参照]
- 2.2 バルガンシクロビル、ガンシクロビル又は本剤の成分、バルガンシクロビル、ガンシクロビルと化学構造が類似する化合物（アシクロビル、バラシクロビル等）に対する過敏症の既往歴のある患者
- 2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	バリキサ錠450mg	バリキサドライシロップ5000mg
有効成分	1錠中 バルガンシクロビル塩酸塩496.3mg (1錠中 バルガンシクロビルとして450mg)	1瓶、12.0g中 バルガンシクロビル塩酸塩5.51g (1瓶、12.0g中 バルガンシクロビルとして5.00g)
添加剤	クロスポビドン、酸化チタン、三二酸化鉄、ステアリン酸、セルロース、ヒプロメロース、ポビドン、ポリソルベート80、マクロゴール400	D-マンニトール、フマル酸、ポビドン、安息香酸ナトリウム、サッカリンナトリウム水和物、マルトデキストリン、プロピレングリコール、アラビアゴム末、香料

3.2 製剤の性状

販売名	バリキサ錠450mg	バリキサドライシロップ5000mg
性状・剤形	淡赤色・フィルムコーティング錠	白色～微黄色の粉末
外形		1瓶（12.0g）に精製水91mLを加えて調製した溶液は次のとおり
識別コード	VGC450	性状 無色～黄赤色の澄明な液
サイズ	長径 短径 厚さ 重量 (mm) (mm) (mm) (g) 17.0 8.0 7.0 0.62	濃度 バルガンシクロビル 50.0mg/mL 液量 (1瓶中) 100mL

**4. 効能又は効果

〈製剤共通〉

- 下記におけるサイトメガロウイルス感染症
 - 後天性免疫不全症候群
 - 臓器移植（造血幹細胞移植も含む）
 - 悪性腫瘍
 - 臓器移植（造血幹細胞移植を除く）におけるサイトメガロウイルス感染症の発症抑制
- 〈ドライシロップ〉
- 症候性先天性サイトメガロウイルス感染症

5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

- 5.1 消化管障害等が合併した患者に本剤を投与する際には、吸収が低下するおそれがあるため、本剤の使用の適否については十分検討すること。
- 〈サイトメガロウイルス感染症〉
- 5.2 本剤の投与による重篤な副作用が報告されているので、サイトメガロウイルス感染が確認された患者において、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
- 5.3 後天性免疫不全症候群患者においては、ヘモグロビン濃度8g/dL未満の患者における本剤投与の有効性及び安全性に関する情報は得られていないことから、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与を行うこと。
- 〈臓器移植（造血幹細胞移植を除く）におけるサイトメガロウイルス感染症の発症抑制〉
- 5.4 本剤の投与による重篤な副作用が報告されているので、発症リスクの高い患者（サイトメガロウイルス抗体ドナー陽性かつレシピエント陰性等）において治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
- 〈症候性先天性サイトメガロウイルス感染症〉

- **5.5 本剤の投与による重篤な副作用が報告されているので、神経学的後遺症リスクの高い中枢神経病変（難聴や網脈絡膜炎を含む）や治療が必要な臨床検査値異常等を有する患者にのみ投与すること。

****6. 用法及び用量**

〈サイトメガロウイルス感染症〉

初期治療

通常、成人にはバルガンシクロビルとして1回900mgを1日2回、食後に経口投与する。

維持治療

通常、成人にはバルガンシクロビルとして1回900mgを1日1回、食後に経口投与する。

〈臓器移植（造血幹細胞移植を除く）におけるサイトメガロウイルス感染症の発症抑制〉

通常、成人にはバルガンシクロビルとして1回900mgを1日1回、食後に経口投与する。

通常、小児にはバルガンシクロビルとして次式により算出した投与量を1日1回、食後に経口投与する。ただし、1日用量として900mgを超えないこと。推定糸球体ろ過量が150より高値の場合は150を用いること。

投与量（mg）

$$=7 \times \text{体表面積（m}^2\text{）} \times \text{推定糸球体ろ過量（mL/min/1.73m}^2\text{）}$$

〈症候性先天性サイトメガロウイルス感染症〉

通常、新生児及び乳児にはバルガンシクロビルとして1回16mg/kgを1日2回、経口投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 本剤投与中、好中球減少（500/mm³未満）、血小板減少（25,000/mm³未満）又はヘモグロビン減少（8g/dL未満）等、著しい骨髄抑制が認められた場合は、骨髄機能が回復するまで休薬すること。これより軽度の好中球減少（500～1,000/mm³）及び血小板減少（25,000～50,000/mm³）の場合は減量すること。[1.1、2.1、8.3、11.1.1 参照]

**7.2 腎障害のある患者、腎機能の低下している患者では、消失半減期が延長されるので、本剤投与にあたっては血清クレアチニン及びクレアチンクリアランスに注意すること。参考までに、投与量の調整に関し、成人における外国での標準的な本剤の減量の目安を下表に示す。[9.2、9.7.4、9.8、16.6.1 参照]

クレアチニン クリアランス (mL/min)	バリキサ錠450mgの用法及び用量	
	初期治療	維持治療、発症抑制
≥60	1回900mgを1日2回	1回900mgを1日1回
40～59	1回450mgを1日2回	1回450mgを1日1回
25～39	1回450mgを1日1回	1回450mgを1日おき (2日に1回)
10～24	1回450mgを1日おき (2日に1回)	1回450mgを週2回

クレアチニン クリアランス (mL/min)	バリキサドドライシロップ5000mgの用法及び用量	
	初期治療	維持治療、発症抑制
≥60	1回900mgを1日2回	1回900mgを1日1回
40～59	1回450mgを1日2回	1回450mgを1日1回
25～39	1回450mgを1日1回	1回225mgを1日1回
10～24	1回225mgを1日1回	1回125mgを1日1回
<10	1回200mgを週3回透析後	1回100mgを週3回透析後

推定クレアチンクリアランスは血清クレアチニン値を用いた以下の式で算出すること。

$$\text{男性の場合} = \frac{(140 - \text{年齢}[\text{年}]) \times (\text{体重}[\text{kg}])}{(72) \times (\text{血清クレアチニン値}[\text{mg/dL}])}$$

女性の場合=0.85×男性の値

〈サイトメガロウイルス感染症〉

7.3 初期治療について、21日間を超える本剤投与の有効性及び安全性に関する情報は得られていないので、21日間を超える投与は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみに限ること。[17.1.1 参照]

7.4 サイトメガロウイルス血症の陰性化を確認した場合には、初期治療を終了すること。

7.5 維持治療は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ行い、不必要な長期投与は避けること。

7.6 維持治療中に症状が悪化した場合は、初期治療に戻る等考慮すること。

〈臓器移植（造血幹細胞移植を除く）におけるサイトメガロウイルス感染症の発症抑制〉

7.7 移植後早期より投与を開始し、腎移植患者では200日まで、腎臓以外の臓器移植患者では100日までの投与を目安とすること¹⁾。

〈症候性先天性サイトメガロウイルス感染症〉

**7.8 投与期間が6ヵ月を超えた場合の有効性及び安全性に関する情報は得られておらず、非臨床試験において発がん性が報告されている点を考慮し、本剤の投与期間は6ヵ月を目安とすること。[15.2.1、15.2.2、17.1.3 参照]

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 本剤の投与による重篤な副作用が報告されていること及び本剤がサイトメガロウイルス感染症を完治させる薬剤でないことを念頭におき、本剤の使用にあたっては患者の精神面も含めて治療の要否を慎重に考えること。また、重大な副作用が発現するおそれのあること及びその内容を患者によく説明し同意を得た後投与すること。

8.2 本剤は、吸収後、速やかに活性代謝物のガンシクロビルに変換される。本剤を投与する場合には、ガンシクロビル点滴静注製剤よりもAUCが高くなることがあるので、ガンシクロビル点滴静注製剤から本剤に変更する場合は、患者の状態を十分に観察し、慎重に投与すること。[16.1.2 参照]

8.3 本剤の投与中は、血球数、血小板数等の血液学的検査を行うこと。[1.1、2.1、7.1、9.1.1、9.1.2、11.1.1、11.1.2 参照]

8.4 本剤の活性代謝物であるガンシクロビルの投与により腎不全が発現することが報告されているので、血清クレアチニン及びクレアチンクリアランスを慎重に観察すること。[11.1.3 参照]

8.5 本剤及び本剤の活性代謝物であるガンシクロビルの投与により痙攣、鎮静、めまい、運動失調、錯乱が報告されているので、本剤投与中の患者には自動車の運転、危険を伴う機械の操作等に従事させないこと。

〈サイトメガロウイルス感染症〉

8.6 サイトメガロウイルス網膜炎の投与期間については、国内外の学会のガイドライン等、最新の情報を参考にすること。

〈症候性先天性サイトメガロウイルス感染症〉

**8.7 本剤を使用する際には、国内外の学会のガイドライン等、最新の情報を参考にすること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 **薬剤等による白血球減少の既往歴のある患者**
本剤の投与により重篤な好中球減少が認められている。[1.1、8.3、11.1.1 参照]

9.1.2 **血小板減少（25,000/mm³以上100,000/mm³未満）のある患者**
本剤の投与により重篤な血小板減少が認められている。[1.1、8.3、11.1.1、11.1.2 参照]

9.1.3 **精神病、思考異常の既往歴のある患者、薬剤による精神病反応又は神経毒性を呈したことのある患者**
精神神経系障害を悪化させるおそれがある。

9.2 腎機能障害患者

ガンシクロビルの血中半減期の延長とクリアランスの低下の報告がある。[7.2、9.7.4、16.6.1 参照]

9.3 肝機能障害患者

肝機能障害を悪化させるおそれがある。

9.4 生殖能を有する者

*9.4.1 妊娠する可能性のある女性が使用する場合、投与期間中は有効な避妊を行うよう指導すること。[1.3、9.5、15.2.1 参照]

*9.4.2 パートナーが妊娠する可能性のある男性が使用する場合、投与期間中及び投与後90日間は有効な避妊を行うよう指導すること。本剤の活性代謝物であるガンシクロビルで、マ

ウスを用いた小核試験等において遺伝毒性が認められている。[1.3、15.2.1 参照]

9.5 妊婦

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。本剤の活性代謝物であるガンシクロビルを用いた動物実験（ウサギ、静脈内投与）で、妊孕性の低下、催奇形性（外形異常等）及び遺伝毒性があることが報告されている。[1.3、2.3、9.4.1、15.2.1、15.2.4 参照]

9.6 授乳婦

投与期間中は授乳しないことが望ましい。本剤の活性代謝物であるガンシクロビルを用いた動物実験（ラット）において、乳汁への移行が認められている。また、ガンシクロビルは動物実験（マウス）において発がん性が認められている。[1.3、15.2.2 参照]

9.7 小児等

〈効能共通〉

9.7.1 長期投与による発がん性及び生殖毒性の可能性があることを慎重に考慮し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。[1.3、15.2.1、15.2.2 参照]

〈症候性先天性サイトメガロウイルス感染症以外の効能〉

9.7.2 低出生体重児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

〈サイトメガロウイルス感染症の発症抑制〉

9.7.3 副作用の発現状況等を考慮し、必要に応じて投与量を調節すること²⁾。

〈症候性先天性サイトメガロウイルス感染症〉

**9.7.4 腎機能障害を有する患者には、本剤投与の適否を十分に検討の上、本剤を使用する場合には、頻回に血液学的検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、慎重に投与すること。本剤は、主として腎臓から排泄されるため、これらの患者では、腎機能が正常な患者に比べて血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。[7.2、9.2、16.6.1 参照]

9.8 高齢者

腎機能障害例への投与を参考にし、用量を調節するなど、慎重に投与すること。本剤は、主として腎臓から排泄されるが、腎機能が低下していることが多いため、高い血中濃度が持続するおそれがある。[7.2 参照]

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジドブジン	本剤の活性代謝物のガンシクロビルとの併用により、ジドブジンのAUCが17%増加したとの報告がある。また、併用により有意ではないがガンシクロビルの血漿中濃度の低下傾向がみられたとの報告がある。ガンシクロビル及びジドブジンはいずれも好中球減少、貧血の原因となる可能性があるため、併用する場合は本剤又はジドブジンを減量すること。	相加的に本剤及び併用薬剤の双方の作用を増強させる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジダノシン	本剤の活性代謝物のガンシクロビルとの併用により、ジダノシンの血漿中濃度が上昇したとの報告がある（ガンシクロビル3g/日、6g/日の経口投与で、ジダノシンのAUCが84%、124%増加、5mg/kg/日、10mg/kg/日の静脈内投与でAUCが38%、67%増加）。併用により、本剤の活性代謝物のガンシクロビルの血漿中濃度が臨床的に有意に増加したとの報告はないが、併用する場合はジダノシンの毒性を注意深く観察すること。	生物学的利用率の増加もしくは代謝の遅延が考えられる。
イミペネム・シラスタチンナトリウム	本剤の活性代謝物のガンシクロビルとの併用により、痙攣が報告されている。	機序は不明である。
骨髄抑制作用のある薬剤及び腎機能障害作用のある薬剤 ジアフェニル スルホン ビンクリスチン硫酸塩 ビンプラスチン硫酸塩 ドキソルピシン塩酸塩 ヒドロキシカルバミド フルシトシン アムホテリシンB ペンタミジン イセチオン酸塩 核酸誘導体等	本剤の活性代謝物のガンシクロビルとの併用により、毒性が増強するおそれがある。	相加的に本剤及び併用薬剤の双方の作用を増強させることが考えられる。
スルファメトキサゾール・トリメトプリム	本剤の活性代謝物のガンシクロビルとトリメトプリムの併用により、ガンシクロビルの腎クリアランスが16%低下し、血漿中消失半減期が15%延長したとの報告がある。しかし、ガンシクロビルのAUC及びC _{max} に影響はなく臨床的に有意な変化とは考えられなかった。また、トリメトプリムのC _{min} が12%上昇したとの報告がある。	機序は不明である。
シクロスポリン	本剤の活性代謝物のガンシクロビルとの併用により、シクロスポリンの薬物動態に影響を与えたとの報告はないが、血清クレアチニン濃度が上昇するとの報告がある。	機序は不明である。
プロベネシド	本剤の活性代謝物のガンシクロビルとの併用により、ガンシクロビルの腎クリアランスが20%低下し、その結果、曝露量が40%上昇したとの報告がある。	腎尿管での分泌が競合する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ミコフェノール酸 モフェチル	本剤の活性代謝物のガンシクロビルとの併用により、ガンシクロビル及びミコフェノール酸 モフェチルの代謝物であるグルクロン酸抱合体の血漿中濃度が上昇するおそれがあるが、ミコフェノール酸 モフェチルの活性代謝物の薬物動態に実質的な変化はないと考えられる。腎機能障害患者に、ミコフェノール酸 モフェチルと本剤（腎機能障害患者への推奨量）を併用する場合は、患者の症状に注意し慎重に投与すること。	腎尿管での分泌が競合する。
免疫抑制剤 プレドニゾン タクロリムス	本剤との併用により、重篤な血小板減少が報告されている。	相加的に本剤及び併用薬剤の双方の作用を増強させることが考えられる。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 白血球減少（6.4%^{注1)}、骨髄抑制、汎血球減少、再生不良性貧血、好中球減少、貧血、血小板減少（いずれも5%未満^{注1)}
投与中に重篤な白血球減少、好中球減少、貧血、血小板減少を伴う場合には、造血促進因子を投与するか又は本剤の投与を中止すること。[1.1、2.1、7.1、8.3、9.1.1、9.1.2 参照]

11.1.2 血小板減少に伴う重篤な出血（消化管出血を含む）（5%未満^{注1)}
[1.1、2.1、8.3、9.1.2 参照]

11.1.3 腎不全（頻度不明^{注2)}
[8.4 参照]

11.1.4 肺炎（5%未満^{注1)}

11.1.5 深在性血栓性静脈炎（頻度不明^{注2)}

11.1.6 痙攣、精神病性障害、幻覚、錯乱、激越（いずれも5%未満^{注1)}、昏睡（頻度不明^{注2)}

11.1.7 敗血症等の骨髄障害及び免疫系障害に関連する感染症（5%未満^{注1)}

11.2 その他の副作用

	5%未満 ^{注1)}	頻度不明 ^{注2)}
血液		低色素性貧血、好酸球増多、白血球増加症、リンパ節症(lymphadenopathy)、脾腫
全身症状	発熱、浮腫	悪寒、疲労、無力症、倦怠感、脱水、悪液質、下肢浮腫、疼痛、粘膜障害、胸痛、腹水、腹部腫脹
循環器		不整脈、高血圧、低血圧、片頭痛、静脈炎、頰脈、血管拡張
呼吸器	咳嗽	湿性咳嗽、鼻咽頭炎、上気道感染、呼吸困難、肺炎、気管支炎、ニューモシスティスカリニ肺炎、胸水、副鼻腔うっ血
過敏症	発疹、そう痒	光線過敏性反応、蕁麻疹

	5%未満 ^{注1)}	頻度不明 ^{注2)}
消化器	下痢、悪心、嘔吐、上腹部痛	腹痛、口腔カンジダ症、アフタ性口内炎、潰瘍性口内炎、嚥下障害、舌障害、食道炎、食欲不振、食欲減退、おくび、消化不良、口渇、胃炎、胃腸障害、腹部膨満、鼓腸放屁、便秘、便失禁
精神神経系		頭痛、不眠症、眩暈、神経障害、異夢、傾眠、鎮静、思考異常、異常感覚、健忘症、緊張亢進、歩行異常、不安、多幸症、情緒不安、運動失調、運動過多、振戦、せん妄、性欲減退、ミオクロヌス、躁病反応、うつ病、神経質、精神病
皮膚		皮膚炎、寝汗、脱毛、皮膚乾燥、斑状丘疹、ざ瘡、発汗、剥脱性皮膚炎
腎臓		頻尿、尿路感染、血尿
肝臓	AST上昇・ALT上昇・ALP上昇・LDH上昇等の肝機能障害、黄疸	肝炎、胆管炎
筋・骨格系	CK上昇	関節痛、両下肢痺直、筋肉痛、筋無力症、背痛、骨痛
感覚器	副鼻腔炎	弱視、網膜剥離、網膜炎、失明、眼痛、結膜炎、緑内障、霧視、眼出血、視覚障害、硝子体混濁、味覚倒錯、耳痛、耳鳴、難聴
その他	糖尿病	体重減少、インポテンス、高血糖、低血糖、乳房痛、低カルシウム血症、低カリウム血症、低蛋白血症、低ナトリウム血症、血中マグネシウム減少、蜂巣炎

注1) 副作用の発現頻度は、有害事象に基づく発現頻度及び製造販売後調査の結果を含む。

注2) 頻度不明の副作用は、本剤の外国の安全性情報又はガンシクロビル点滴静注製剤の国内の安全性情報に基づく（いずれの安全性情報も有害事象及び製造販売後調査の結果を含む）。

13. 過量投与

13.1 症状

推奨用量の少なくとも10倍以上の用量を数日間投与された腎障害（クレアチンクリアランス低下）のある患者で、致命的な骨髄抑制（骨髄無形成）がみられた例がある。また、本剤を過量投与した場合、腎毒性が増強される可能性がある。

13.2 処置

血中濃度を下げるために血液透析及び水分補給を行うことが勧められる。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意（錠）

14.1.1 本剤は催奇形性及び発がん性のおそれがあるので、錠剤を割らないこと。また、粉碎しないこと。

（ドライシロップ）

14.1.2 本剤は催奇形性及び発がん性のおそれがあるので、皮膚や粘膜に直接触れないようにすること。もし、触れた場合は石鹸と水で十分に洗浄し、眼に入った場合も水で十分に洗浄すること。

14.1.3 溶液を調製してから患者へ交付すること。

14.1.4 溶液を調製する際は、キャップを外した後、91mLの精製水を瓶に添加し、キャップで施栓する。瓶内の粉末が溶解するまで、よく振り混ぜる。

14.2 薬剤交付時の注意

(ドライシロップ)

14.2.1 患者又は保護者等に対し以下の点に注意するよう指導すること。

- ・本剤は催奇形性及び発がん性のおそれがあるので、皮膚や粘膜に直接触れないようにすること。もし、触れた場合は石鹸と水で十分に洗浄し、眼に入った場合も水で十分に洗浄すること。
- ・調製した溶液は、凍結を避けて冷蔵庫(2~8℃)に保存し、調製後49日以内に使用すること。

15. その他の注意

* 15.1 臨床使用に基づく情報

海外で実施された非無作為化非盲検の市販後臨床試験において、サイトメガロウイルス感染症の発症抑制のためバルガンシクロビルを最長200日間投与された成人の腎移植患者(24例)では、非投与患者(14例)と比較して、精子濃度が低下したとの報告がある。ただし、バルガンシクロビル投与終了6ヵ月後には、バルガンシクロビル投与患者(20例)の精子濃度は非投与患者(10例)と同程度まで回復した。[1.2、15.2.3 参照]

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 遺伝毒性：バルガンシクロビル及びその活性代謝物であるガンシクロビルにはマウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験及びマウスを用いた小核試験で遺伝毒性が認められ、さらにガンシクロビルにはヒト細胞を用いた姉妹染色体交換試験で遺伝毒性が認められた。これらの結果は、マウスを用いた試験でガンシクロビルにがん原性が認められたことと符合する。バルガンシクロビルもがん原性があると考えられる。[1.3、7.8、9.4.1、9.4.2、9.5、9.7.1 参照]

15.2.2 がん原性：バルガンシクロビルの活性代謝物であるガンシクロビルで、マウスに18ヵ月経口投与したがん原性試験において、20mg/kg/日以上での投与量で雄の包皮腺及びハーダー腺、雌の生殖器及び肝臓、雌雄の前胃等に腫瘍の発生が増加したとの報告がある。[1.3、7.8、9.6、9.7.1 参照]

15.2.3 精子形成能：動物実験(マウス、ラット、イヌ)において、バルガンシクロビルの活性代謝物であるガンシクロビルは治療濃度域以下の曝露で精子形成機能障害を起こすことが認められているため、バルガンシクロビルにおいても精子形成機能障害が考えられる。[1.2、15.1 参照]

15.2.4 胎盤通過性：ex vivoヒト胎盤モデルにおいてバルガンシクロビルの活性代謝物であるガンシクロビルは胎盤を透過することが報告されている。ガンシクロビル濃度が1~10 µg/mLにおいて、ガンシクロビルの透過に飽和が認められなかったことから、胎盤通過のメカニズムは主として単純拡散によるものと考えられる。[9.5 参照]

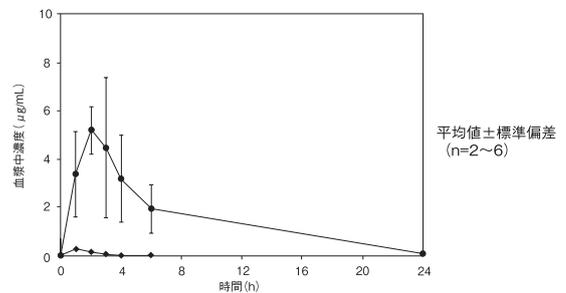
15.2.5 ヒト骨髄細胞の増殖に対する作用：バルガンシクロビルの活性代謝物であるガンシクロビルのヒト骨髄細胞の増殖に対する作用をin vitroで検討した結果、ガンシクロビルの骨髄への毒性は10 µmol/L以上であらわれており、アシクロビル(ID₅₀≥100 µmol/L)より強く、ビダラビン、トリフロロチミジン(ID₅₀=1~10 µmol/L)より弱かった。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 サイトメガロウイルス網膜炎を発症している後天性免疫不全症候群(エイズ)患者における成績

バルガンシクロビルを初期治療期間(1回900mg、1日2回)または維持治療期間(1回900mg、1日1回)に反復経口投与した時の血漿中バルガンシクロビル濃度は低く、速やかにガンシクロビルに代謝された。



(◆：バルガンシクロビル、●：ガンシクロビル)

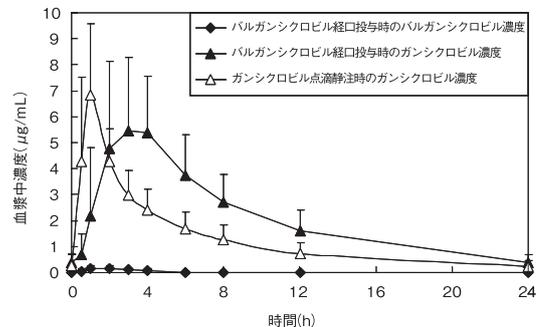
投与量	初期治療期間		維持治療期間	
	1回900mg 1日2回	1回900mg 1日1回	1回900mg 1日1回	1回900mg 1日1回
測定対象	バルガンシクロビル	ガンシクロビル	バルガンシクロビル	ガンシクロビル
AUC _{0-6h} (µg·h/mL)	0.492**	32.3**	0.427 ± 0.0981	19.9 ± 6.41
AUC _{0-24h} (µg·h/mL)	-	-	0.494**	31.2 ± 18.5
C _{max} (µg/mL)	0.261**	8.06**	0.281 ± 0.0717	6.03 ± 2.31
消失半減期 (h)	-	2.73*	-	2.95 ± 0.438

-：算出せず

*：n=1、**：n=2、その他はn=6の平均値 ± 標準偏差を示す。

16.1.2 臓器移植患者における成績

移植(造血幹細胞、肝、腎移植)後サイトメガロウイルス感染及び感染症患者に1日1回、バルガンシクロビルを反復経口投与した時の血漿中バルガンシクロビルはほとんど検出されず、速やかに活性代謝物であるガンシクロビルに代謝された。バルガンシクロビルを経口投与した時の血漿中ガンシクロビルのC_{max}はガンシクロビルを静脈内投与した時のC_{max}より小さかったが、AUC_{0-24h}はガンシクロビル静脈内投与時の1.6倍であった。[8.2 参照]



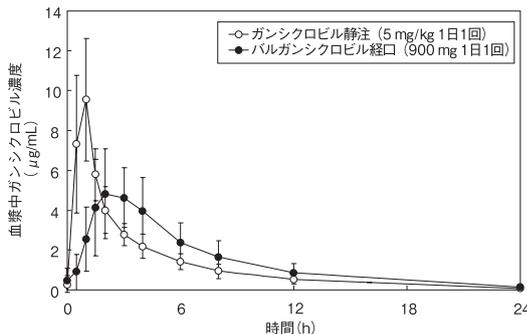
移植後CMV感染及び感染症患者に1日1回、バルガンシクロビル(900mg)を反復経口投与又はガンシクロビル(5mg/kg)を反復静脈内投与した時の血漿中バルガンシクロビル及びガンシクロビル濃度推移(推定クレアチニンクリアランスによる補正のため投与量を450mg(バルガンシクロビル)と2.5mg/kg(ガンシクロビル)に調整した腎移植患者を含む)

投与量	薬物動態パラメータ (平均値 ± 標準偏差)		
	バルガンシクロビル 経口投与		ガンシクロビル 静脈内投与
	バルガンシクロビル	ガンシクロビル	ガンシクロビル
投与量	900 (又は450) mg 1日1回		5 (又は2.5) mg/kg 1日1回
AUC _{0-24h} (µg·h/mL)	0.520 ± 0.258	51.1 ± 18.4	32.4 ± 11.5
C _{max} (µg/mL)	0.206 ± 0.121	6.74 ± 2.58	7.17 ± 2.75
生物学的利用率 (%)	-	69 ± 14	-

薬物動態パラメータ (平均値±標準偏差)			
	バルガンシクロピル 経口投与		ガンシクロピル 静脈内投与
	バルガンシ クロピル	ガンシ クロピル	ガンシクロピル
投与量	900 (又は450) mg 1日1回		5 (又は2.5) mg/kg 1日1回
消失半減期 (h)	—	5.13±1.12	5.16±1.31

16.1.3 HIV及びサイトメガロウイルス陽性患者及び健康成人における成績

バルガンシクロピル900mgを経口投与した時、血漿中バルガンシクロピル濃度は低く、そのAUC_{0-24h}及びC_{max}は血漿中ガンシクロピルの値のそれぞれ約1%及び約3%であった。バルガンシクロピル900mgを経口投与した時の血漿中ガンシクロピルのAUC_{0-24h}はガンシクロピル5mg/kgを静脈内投与した時のAUC_{0-24h}と同程度であったが、C_{max}はガンシクロピル5mg/kgを静脈内投与時の約60%であった(外国人のデータ)。



CMV網膜炎を発症しているHIV/CMV陽性患者にバルガンシクロピルを反復経口投与又はガンシクロピルを反復静脈内投与した時の血漿中濃度推移

ガンシクロピルの薬物動態パラメータ (平均値±標準偏差)		
	バルガンシクロピル 経口投与	ガンシクロピル 静脈内投与
投与量	900mg 1日1回 食後	5mg/kg 1日1回
AUC _{0-24h} (µg·h/mL)	29.1±9.7	26.5±5.9
C _{max} (µg/mL)	5.61±1.52	9.46±2.02
生物学的利用率 (%)	59.4±6.1	—
消失半減期 (h)	4.08±0.76	3.81±0.71
腎クリアランス (mL/min/kg)	3.21±0.75	2.99±0.67

健康成人、HIV陽性患者、CMV網膜炎を発症しているHIV/CMV陽性患者及びCMV網膜炎を発症していないHIV/CMV陽性患者に単回又は反復投与した時の薬物動態パラメータ(複数試験結果)

16.1.4 腎移植患者を対象とした成績

バリキサドドライシロップ5000mg又は同錠450mgをバルガンシクロピルとして900mg、1日1回2日間反復経口投与した時の薬物動態を評価した。その結果、錠剤に対するドライシロップのガンシクロピルのAUC_{0-t}及びC_{max}の最小二乗幾何平均の比[90%信頼区間]は、それぞれ1.00 [0.96, 1.04]及び0.95 [0.89, 1.01]であった³⁾(外国人のデータ)。

**16.1.5 症候性先天性サイトメガロウイルス感染症患者を対象とした成績

日本人患者(23例)に、バルガンシクロピル16mg/kgを1日2回反復経口投与した時の投与6週目(投与後90分)の血漿中ガンシクロピル濃度(平均値±標準偏差)は、4.59±1.31 µg/mLであった⁴⁾。

16.2 吸収

16.2.1 生物学的利用率

健康成人及びHIV及びサイトメガロウイルス陽性患者にバルガンシクロピル900mgを食後に経口投与した時の生物学的利用率は約60%であった(外国人のデータ)。

16.2.2 用量比例性

HIV及びサイトメガロウイルス陽性患者にバルガンシクロピルを食後に経口投与した時の血漿中ガンシクロピルのAUCは450~2625mgの投与量範囲において用量比例性を示した⁵⁾(外国人のデータ)。

16.2.3 食事の影響

バルガンシクロピルを1日1回3日間、食後に875mg経口投与した時の血漿中ガンシクロピルのAUC及びC_{max}は、空腹時の投与と比較してそれぞれ約30%及び約14%増加した。最高血漿中濃度到達時間は変わらなかった⁵⁾(外国人のデータ)。

16.3 分布

ガンシクロピルを静脈内投与した時の定常状態時の分布容積は0.680±0.161L/kgであった。ガンシクロピルの血漿蛋白結合率は0.5~51 µg/mLの濃度範囲において1~2%であった(外国人のデータ)。

16.4 代謝

血漿中には主にガンシクロピルとして存在し、バルガンシクロピルは僅かに検出されたものの速やかに消失した。血漿中にはガンシクロピル以外の代謝物は検出されなかった。¹⁴C-ガンシクロピルを単回経口投与した時の尿及び糞中代謝物量はいずれも排泄量の1~2%程度であった(外国人のデータ)。

16.5 排泄

HIV及びサイトメガロウイルス陽性患者及び健康成人にバルガンシクロピル900mgを単回経口投与した時、主な排泄経路は糸球体ろ過及び尿管分泌による尿中排泄であった。静脈内投与されたガンシクロピルの全身クリアランス及び腎クリアランスはそれぞれ3.07±0.64mL/min/kg及び2.99±0.67mL/min/kgであり、腎クリアランスは全身クリアランスの大部分を占めていた(外国人のデータ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

腎機能障害患者(クレアチンクリアランス70mL/min以下)にバルガンシクロピル900mgを単回経口投与した時、腎機能の低下に伴ってガンシクロピルの血漿からの消失は遅延し、AUCは増加した。クレアチンクリアランスとガンシクロピルの経口クリアランスとの間に相関が認められ、患者の腎機能に対応する本剤(錠剤)の減量の目安を算出した。血液透析により血漿中に存在するガンシクロピルの約50%が除去された。なお、クレアチンクリアランスが10mL/min未満の血液透析を受けている患者には、ドライシロップの投与を行うこと⁶⁾(外国人のデータ)。[7.2、9.2、9.7.4 参照]

クレアチン クリアランス (mL/min)	例数	ガンシクロピルの薬物動態パラメータ (平均値±標準偏差)		
		経口クリアランス (mL/min)	AUC _{0-t} ^{a)} (µg·h/mL)	消失半減期 (h)
51~70	6	249±99	49.5±22.4	4.85±1.4
21~50	6	136±64	91.9±43.9	10.2±4.4
11~20	6	45±11	223±46	21.8±5.2
≤10	6	12.8±8	366±66	67.5±34

a) 最終測定可能時点までのAUC

16.7 薬物相互作用

16.7.1 吸収過程における薬物相互作用

バルガンシクロピルの吸収過程にはペプチドトランスポーター(PEPT1)の関与が示唆されている。ラット小腸にバルガンシクロピル10mMを含む緩衝液を灌流した時、バルガンシクロピルの小腸透過係数に対するバラシクロピル、シクロスポリン、オメプラゾール、ネルフィナビル及びミコフェノール酸モフェチルの影響は認められなかった。

これら薬剤をヒトにおいてバルガンシクロビルと併用投与した時の相互作用は不明である。

副作用の発現頻度は、好中球数減少33.3% (8/24例)、好中球減少症8.3% (2/24例)、貧血4.2% (1/24例)であった⁹⁾。[7.8 参照]

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈エイズにおけるサイトメガロウイルス感染症〉

17.1.1 本剤の外国における臨床試験はエイズのサイトメガロウイルス網膜炎患者において実施され、ガンシクロビルの静脈内投与による初期治療と同様の効果が認められた。

(1) 初期治療

外国において、新たにサイトメガロウイルス網膜炎と診断されたHIV陽性患者160例を対象とし、本剤を経口投与した群 (900mgを1日2回3週間、その後900mgを1日1回1週間投与、80例)とガンシクロビルを静脈内投与した群 (5mg/kgを1日2回3週間、その後1日1回1週間投与、80例)との比較試験が実施された。投与4週までにサイトメガロウイルス網膜炎が進行した患者は、本剤投与群及びガンシクロビル投与群でそれぞれ、9.9% (7/71例)及び10.0% (7/70例)でほぼ同率であった⁷⁾。[7.3 参照]

(2) 維持治療

- 上記の4週間の治療 (初期治療3週間、その後維持治療1週間)に引き続き、本剤900mgを1日1回経口投与する維持治療に移行した。サイトメガロウイルス網膜炎進行までの平均時間は、初期治療で本剤を投与された群で226日 (中央値160日)、初期治療でガンシクロビルを静脈内投与された群で219日 (中央値125日)であった⁷⁾。
- 外国において、最低4週間抗サイトメガロウイルス療法を受けていたHIV陽性患者212例に本剤900mgを1日1回経口投与したオープン試験が実施された。試験期間中にサイトメガロウイルス網膜炎が進行した患者は17% (36/212例)であった⁸⁾。

〈臓器移植におけるサイトメガロウイルス感染症〉

17.1.2 国内において実施された移植後サイトメガロウイルス感染又は感染症患者を対象とした臨床薬理試験の結果、サイトメガロウイルス抗原血症検査の陽性細胞数は本剤投与によって減少した (下表参照)。
有害事象の発現頻度は、肝機能異常10.5% (4/38例)、汎血球減少症5.3% (2/38例)、好中球数減少5.3% (2/38例)、白血球数減少5.3% (2/38例)、倦怠感5.3% (2/38例)、腎機能異常5.3% (2/38例)であった。

適応疾患		例数	中央値	最小値	最大値
造血幹細胞移植	初期開始時	9	43.0	14	125
	初期8日目	9	2.0	0	19
	初期15日目	1	0.0	0	0
	初期最終評価日	9	1.0	0	11
腎移植	初期開始時	19	36.0	1	1978
	初期8日目	19	2.0	0	4116
	初期15日目	13	0.0	0	632
	初期最終評価日	19	0.0	0	260
肝移植	初期開始時	9	31.0	8	334
	初期8日目	9	0.0	0	11
	初期15日目	2	0.5	0	1
	初期最終評価日	9	0.0	0	7

CMV抗原陽性細胞数の推移 (初期治療期間)

〈症候性先天性サイトメガロウイルス感染症〉

** 17.1.3 国内医師主導治験 (非盲検単群試験)において、生後21日以内に尿中にサイトメガロウイルスが検出された2ヵ月齢以内の中中枢神経障害を有する症候性先天性サイトメガロウイルス感染症患者24例を対象に、バルガンシクロビル16mg/kgを1日2回、6ヵ月間経口投与した。
主要評価項目の投与6ヵ月後の全血中CMV量のベースラインからの変化量 (中央値)は-246.0IU/mL (95%信頼区間:-905.0~-35.0IU/mL) (p<0.0001)であった。副次評価項目の投与6ヵ月後の聴力障害レベルのベースラインからの変化が「改善+不変 (聴力は正常のまま)+不変 (聴力障害が同程度)」の患者の割合は100.0% (24/24例) (95%信頼区間:86.2~100.0%)であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

バルガンシクロビルは、ガンシクロビルのL-バリンエステル (プロドラッグ)であり、経口投与されたのち、腸管及び肝臓のエステラーゼにより速やかにガンシクロビルに変換される。プロドラッグ化により経口吸収性が大幅に改善され、高いAUCが得られる。ガンシクロビルはサイトメガロウイルス感染細胞内においてウイルス由来のプロテインキナーゼ (UL97) にリン酸化されてガンシクロビルリン酸になり、さらにウイルス感染細胞に存在するプロテインキナーゼにリン酸化されて活性型のガンシクロビル三リン酸になる。ガンシクロビル三リン酸はウイルスDNAポリメラーゼの基質であるデオキシグアノシン三リン酸 (dGTP) の取り込みを競合的に阻害し、ガンシクロビル三リン酸がDNAに取り込まれ、ウイルスDNAの延長を停止又は制限することによってDNA鎖の複製を阻害する^{10)~12)}。

18.2 抗ウイルス作用

18.2.1 ヒトサイトメガロウイルスの標準株 (AD169, Towne, Major, BT1943, Davis) に対するin vitroにおけるガンシクロビルのIC₅₀値は、0.4~7.0 μmol/Lであった。また、臨床分離株 (後天性免疫不全症候群、ヒトサイトメガロウイルス単核症及び腎移植患者等からの分離株) に対するin vitroでのガンシクロビルのIC₅₀値は、0.08~14 μmol/Lであった^{13)、15)~18)}。

18.2.2 マウスにマウスサイトメガロウイルスを接種し、感染後6時間目より、1~50mg/kgを1日2回、5日間皮下投与した実験では、ガンシクロビル投与群の生存率は25mg/kg以上の用量で75%以上であったが、対照 (生理食塩液) 群では10%であった¹⁴⁾。

18.3 薬剤耐性

免疫機能の低下した患者に発症したサイトメガロウイルス感染症の治療のためにバルガンシクロビルを長期投与した場合、ガンシクロビルに対する耐性ウイルスが検出される場合がある。耐性ウイルスには、ガンシクロビルのモノリン酸化に関与するウイルスキナーゼ (UL97) 遺伝子又はウイルスDNAポリメラーゼ (UL54) 遺伝子の変異がみられる。UL97遺伝子の変異したウイルスは、ガンシクロビルに対してのみ耐性を示し、一方、UL54遺伝子の変異したウイルスは、類似の作用機序を持つ他の抗ウイルス剤にも交差耐性を示す。サイトメガロウイルス網膜炎と診断されたAIDS患者にバルガンシクロビルが投与され、148例の患者から分離した多形核白血球について、サイトメガロウイルスの遺伝子型変異解析を実施した結果、3、6、12、18ヵ月後のUL97耐性変異体の発現率は、それぞれ2.2%、6.5%、12.8%及び15.3%であった。固形臓器移植患者に移植後10日以内から100日までバルガンシクロビルが経口投与され、移植後100日目に採血できた198例の血液サンプルから分離した多形核白血球について、遺伝子型変異解析を実施した結果、UL97耐性変異体は検出されなかった。また、移植後12ヵ月までにサイトメガロウイルス感染症が疑われた患者55名についても、UL97耐性変異体は検出されなかった^{19)~24)}。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名: バルガンシクロビル塩酸塩

(Valganciclovir Hydrochloride)

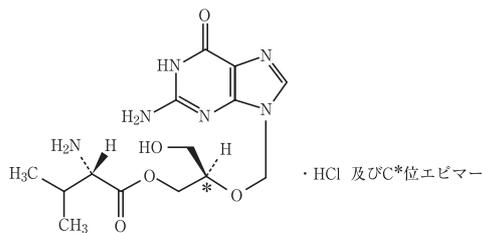
化学名: (2RS)-2-[(2-Amino-6-oxo-1,6-dihydro-9H-purin-9-yl)methoxy]-3-hydroxypropyl(2S)-2-amino-3-methylbutanoate monohydrochloride

分子式: C₁₄H₂₂N₆O₅ · HCl

分子量: 390.82

性状：白色～黄白色の粉末である。水、*N,N*-ジメチルホルムアミド又はメタノールに溶けやすく、エタノール(99.5)に溶けにくい。0.001mol/L塩酸試液に溶ける。

構造式：



20. 取扱い上の注意

〈製剤共通〉

20.1 バリキサ錠450mg及びバリキサドライシロップ5000mgの容器のキャップの開け方

キャップを瓶本体に強く押しつけたまま（カチカチ音がしない状態まで）左に回して開けること。

〈錠〉

20.2 バリキサ錠450mgの開封後の保存方法

ボトル開封後は湿気を避けて保存すること。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

〈バリキサ錠450mg〉

60錠 [ボトル (バラ)]

〈バリキサドライシロップ5000mg〉

12.0g [瓶]

23. 主要文献

- 1) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：バルガンシクロビル塩酸塩（サイトメガロウイルス感染症のリスクのある臓器移植後のサイトメガロウイルス感染予防・発症抑制（成人））
- 2) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：バルガンシクロビル塩酸塩（サイトメガロウイルス感染症のリスクのある小児（固形臓器）移植後のサイトメガロウイルス感染予防）
- 3) 田辺三菱製薬（株）：バリキサ錠450mg及びバリキサドライシロップ5000mgの生物学的同等性（社内資料）
- 4) 田辺三菱製薬（株）：症候性先天性CMV感染児を対象とした国内第Ⅲ相非盲検試験の薬物動態（社内資料）（2023年3月27日承認、CTD 2.7.2.2.1）
- 5) Brown F, et al. : Clin Pharmacokinet. 1999 ; 37 (2) : 167-176
- 6) Czock D, et al. : Clin Pharmacol Ther. 2002 ; 72 (2) : 142-150
- 7) Martin DF, et al. : N Engl J Med. 2002 ; 346 (15) : 1119-1126
- 8) Lalezari J, et al. : J Acquir Immune Defic Syndr. 2002 ; 30 (4) : 392-400
- 9) 田辺三菱製薬（株）：症候性先天性CMV感染児を対象とした国内第Ⅲ相非盲検試験（社内資料）（2023年3月27日承認、CTD 2.7.3.2.1、CTD 2.7.4.2.1）
- 10) Ashton WT, et al. : Biochem Biophys Res Commun. 1982 ; 108 (4) : 1716-1721
- 11) Smee DF, et al. : Mol Cell Biochem. 1985 ; 69 (1) : 75-81
- 12) Mar EC, et al. : J Virol. 1985 ; 53 (3) : 776-780
- 13) Cheng YC, et al. : Proc Natl Acad Sci U S A. 1983 ; 80 (9) : 2767-2770
- 14) Freitas VR, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1985 ; 28 (2) : 240-245
- 15) Plotkin SA, et al. : J Infect Dis. 1985 ; 152 (4) : 833-834
- 16) Field AK, et al. : Proc Natl Acad Sci U S A. 1983 ; 80 (13) : 4139-4143
- 17) Smith KO, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1982 ; 22 (1) : 55-61

- 18) Tocci MJ, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1984 ; 25 (2) : 247-252
- 19) Tatarowicz WA, et al. : J Infect Dis. 1992 ; 166 (4) : 904-907
- 20) Smith IL, et al. : J Infect Dis. 1997 ; 176 (1) : 69-77
- 21) Erice A, et al. : J Infect Dis. 1997 ; 175 (5) : 1087-1092
- 22) Jabs DA, et al. : J Infect Dis. 2001 ; 183 (2) : 333-337
- 23) Boivin G, et al. : J Infect Dis. 2001 ; 184 (12) : 1598-1602
- 24) Boivin G, et al. : J Infect Dis. 2004 ; 189 (9) : 1615-1618

24. 文献請求先及び問い合わせ先

田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター
〒541-8505 大阪市中央区道修町3-2-10
電話 0120-753-280

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



田辺三菱製薬株式会社
大阪市中央区道修町3-2-10

*2022年2月改訂(第2版) D7
2020年7月改訂(第1版)



貯法：室温保存
有効期間：3年
規制区分
毒薬
処方箋医薬品^注

抗サイトメガロウイルス化学療法剤

ガンシクロビル製剤

デノシン[®] 点滴静注用500mg

DENOSINE[®] for I.V. Infusion

日本標準商品分類番号
87625

承認番号 21800AMX10277
販売開始 1990年6月

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

- 1.1 本剤の投与により、重篤な白血球減少、好中球減少、貧血、血小板減少、汎血球減少、再生不良性貧血及び骨髓抑制があらわれるので、頻回に血液学的検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、慎重に投与すること。[7.3、8.2、9.1.1、9.1.2、11.1.1、11.1.2 参照]
- 1.2 動物実験において一時的又は不可逆的な精子形成機能障害を起こすこと及び妊孕性低下が報告されていること、また、ヒトにおいて精子形成機能障害を起こすおそれがあることを患者に説明し慎重に投与すること。[15.1、15.2.3 参照]
- 1.3 動物実験において、催奇形性、遺伝毒性及び発がん性のあることが報告されていることを患者に説明し慎重に投与すること。[9.4.1、9.4.2、9.5-9.7、15.2.1、15.2.2 参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 好中球数500/mm³未満又は血小板数25,000/mm³未満等、著しい骨髓抑制が認められる患者〔本剤の投与により重篤な好中球減少及び血小板減少が認められている。〕[7.3、8.2、11.1.1、11.1.2 参照]
- 2.2 ガンシクロビル、バルガンシクロビル又は本剤の成分、ガンシクロビル、バルガンシクロビルと化学構造が類似する化合物(アシクロビル、バラシクロビル等)に対する過敏症の既往歴のある患者
- 2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

有効成分 (1バイアル中)	ガンシクロビル 500mg
添加剤 (1バイアル中)	pH調整剤 適量

3.2 製剤の性状

製剤の外観	白色～淡黄白色の乾燥固体又は粉末
本剤1バイアルを注射用水10mLに溶かした液の性状	
pH	10.8～11.4

4. 効能又は効果

下記におけるサイトメガロウイルス感染症

- 後天性免疫不全症候群
- 臓器移植(造血幹細胞移植も含む)
- 悪性腫瘍

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 本剤は先天性若しくは新生児サイトメガロウイルス感染症は効能又は効果とはしていない。[9.7 参照]
- 5.2 本剤の投与による重篤な副作用が報告されているので、サイトメガロウイルス感染症と確定診断された患者若しくは臨床的にサイトメガロウイルス感染症が強く疑われる患者において、治療上の効果が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する。

6. 用法及び用量

初期治療は、通常、ガンシクロビルとして1回体重1kg当たり5mgを1日2回、12時間毎に1時間以上かけて、点滴静注する。維持治療は、後天性免疫不全症候群の患者又は免疫抑制剤投与中の患者で、再発の可能性が高い場合は必要に応じ維持治療に移行することとし、通常、体重1kg当たり1日6mgを週に5日又は1日5mgを週に7日、1時間以上かけて点滴静注する。維持治療中又は投与終了後、サイトメガロウイルス感染症の再発が認められる患者においては必要に応じて再投与として初期治療の用法・用量にて投与することができる。なお、腎機能障害のある患者に対しては、腎機能障害の程度に応じて適宜減量する。

(注射液の調製法)

1バイアル(ガンシクロビル500mgを含有)を注射用水10mLに溶解し、投与量に相当する量を1バイアル当たり通常100mLの補液で希釈する。なお、希釈後の補液のガンシクロビル濃度は10mg/mLを超えないこと。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 サイトメガロウイルス血症の陰性化を確認した場合には、初期治療を終了すること。
- 7.2 維持治療は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ行い、不必要な長期投与は避けること。
- 7.3 本剤投与中、好中球減少(500/mm³未満)又は血小板減少(25,000/mm³未満)等、著しい骨髓抑制が認められた場合は、骨髓機能が回復するまで休薬すること。これより軽度の好中球減少(500～1,000/mm³)及び血小板減少(50,000/mm³以下)の場合は減量すること。[1.1、2.1、8.2、11.1.1 参照]
- 7.4 腎機能障害例については、参考までに米国での標準的な本剤の減量の目安を下表に示す。[9.2、9.8、16.6.1 参照]

クレアチニン クリアランス値 (mL/min)	初期治療		維持治療	
	用量 (mg/kg)	投与間隔 (時間)	用量 (mg/kg)	投与間隔 (時間)
≥70	5.0	12	5.0	24
50～69	2.5	12	2.5	24
25～49	2.5	24	1.25	24
10～24	1.25	24	0.625	24
<10	1.25	透析後 週3回	0.625	透析後 週3回

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤の投与による重篤な副作用が報告されていること及び本剤がサイトメガロウイルス感染症を完治させる薬剤でないことを念頭におき、重大な副作用が発現するおそれのあること並びにその内容を患者によく説明し同意を得た後、投与すること。
- 8.2 本剤の投与中は、血球数、血小板数等の血液学的検査を行うこと。[1.1、2.1、7.3、9.1.1、9.1.2、11.1.1、11.1.2 参照]
- 8.3 本剤の投与により腎不全を起こすことが報告されているので、血清クレアチニン若しくはクレアチニンクリアランスを慎重に観察すること。[11.1.3 参照]
- 8.4 本剤の投与により痙攣、鎮静、めまい、運動失調、錯乱が報告されているので、本剤投与中の患者には自動車の運転、危険を伴う機械の操作等に従事させないこと。

- 8.5 サイトメガロウイルス網膜炎の投与期間については、国内外の学会のガイドライン等、最新の情報を参考にすること。
- 8.6 本剤の結晶が尿細管に沈着するおそれがあるので、十分な水分の補給を行い、尿への排泄を促すよう考慮すること。[16.4 参照]
9. 特定の背景を有する患者に関する注意
- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
- 9.1.1 薬剤等による白血球減少の既往歴のある患者
本剤の投与により重篤な好中球減少が認められている。[1.1、8.2、11.1.1 参照]
- 9.1.2 血小板減少（25,000/mm³以上100,000/mm³未満）のある患者
本剤の投与により重篤な血小板減少が認められている。[1.1、8.2、11.1.1、11.1.2 参照]
- 9.1.3 精神病、思考異常の既往歴のある患者、薬剤による精神病反応又は神経毒性を呈したことがある患者
精神神経系障害を悪化させるおそれがある。
- 9.2 腎機能障害患者
ガンシクロビルの血中半減期の延長とクリアランスの低下の報告がある。[7.4、16.6.1 参照]
- 9.3 肝機能障害患者
肝機能障害を悪化させるおそれがある。
- 9.4 生殖能を有する者
- *9.4.1 妊娠する可能性のある女性が使用する場合、投与期間中は有効な避妊を行うよう指導すること。[1.3、9.5、15.2.1 参照]
- *9.4.2 パートナーが妊娠する可能性のある男性が使用する場合、投与期間中及び投与後90日間は有効な避妊を行うよう指導すること。マウスを用いた小核試験等において遺伝毒性が認められている。[1.3、15.2.1 参照]
- 9.5 妊婦
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。動物実験（ウサギ、静脈内投与）で、妊孕性の低下、催奇形性（外形異常等）及び遺伝毒性があることが報告されている。[1.3、2.3、9.4.1、15.2.1、15.2.4 参照]
- 9.6 授乳婦
投与期間中は授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）において、乳汁への移行が認められている。また、本剤は動物実験（マウス）において発がん性が認められている。[1.3、15.2.2 参照]
- 9.7 小児等
長期投与による発がん性及び生殖毒性の可能性のあることを慎重に考慮し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。小児等を対象とした臨床試験は実施していない。[1.3、5.1、15.2.1、15.2.2 参照]
- 9.8 高齢者
腎機能障害例への投与を参考にし、用量を調節するなど、慎重に投与すること。本剤は、主として腎臓から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多いため、高い血中濃度が持続するおそれがある。[7.4 参照]

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジドブジン	ジドブジンのAUCが17%増加したとの報告がある。また、併用により有意ではないがガンシクロビルの血漿中濃度の低下傾向がみられたとの報告がある。ガンシクロビル及びジドブジンはいずれも好中球減少、貧血の原因となる可能性があるため、併用する場合は本剤又はジドブジンを減量すること。	相加的に本剤及び併用薬剤の双方の作用を増強させる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジダノシン	ジダノシンの血漿中濃度が上昇したとの報告がある（ガンシクロビル3g/日、6g/日の経口投与で、ジダノシンのAUCが84%、124%増加、5mg/kg/日、10mg/kg/日の静脈内投与でAUCが38%、67%増加）。併用により、ガンシクロビルの血漿中濃度が臨床的に有意に増加したとの報告はないが、併用する場合はジダノシンの毒性を注意深く観察すること。	生物学的利用率の増加もしくは代謝の遅延が考えられる。
イミペネム・シラス タチンナトリウム	痙攣が報告されている。	機序は不明である。
骨髄抑制作用のある 薬剤及び腎機能障害 作用のある薬剤 ジアフェニルスル ホン ビンクリスチン硫 酸塩 ビンブラスチン硫 酸塩 ドキソルピシン塩 酸塩 ヒドロキシカルバ ミド フルシトシン アムホテリシンB ペンタミジンイセ チオン酸塩 核酸誘導体等	毒性が増強するおそれがある。	相加的に本剤及び併用薬剤の双方の作用を増強させることが考えられる。
スルファメトキサ ゾール・トリメトプ リム	トリメトプリムの併用により、ガンシクロビルの腎クリアランスが16%低下し、血漿中消失半減期が15%延長したとの報告がある。しかし、ガンシクロビルのAUC及びC _{max} に影響はなく臨床的に有意な変化とは考えられなかった。また、トリメトプリムのC _{min} が12%上昇したとの報告がある。	機序は不明である。
シクロスポリン	シクロスポリンの薬物動態に影響を与えたとの報告はないが、血清クレアチニン濃度が上昇するとの報告がある。	機序は不明である。
プロベネシド	ガンシクロビルの腎クリアランスが20%低下し、その結果、曝露量が40%上昇したとの報告がある。	腎尿細管での分泌が競合する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ミコフェノール酸 モフェチル	ガンシクロビル及びミコフェノール酸 モフェチルの代謝物であるグルクロン酸抱合体の血漿中濃度が上昇するおそれがあるが、ミコフェノール酸 モフェチルの活性代謝物の薬物動態に実質的な変化はないと考えられる。腎機能障害患者に、ミコフェノール酸 モフェチルと本剤（腎機能障害患者への推奨量）を併用する場合は、患者の症状に注意し慎重に投与すること。	腎尿管での分泌が競合する。
免疫抑制剤 プレドニゾン タクロリムス	本剤との併用により、重篤な血小板減少が報告されている。	相加的に本剤及び併用薬剤の双方の作用を増強させることが考えられる。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 骨髄抑制、汎血球減少、再生不良性貧血、白血球減少、好中球減少、貧血、血小板減少（いずれも頻度不明）

投与中に重篤な白血球減少、好中球減少、貧血、血小板減少を伴う場合には、造血促進因子を投与するか又は本剤の投与を中止すること。[1.1、2.1、7.3、8.2、9.1.1、9.1.2 参照]

11.1.2 血小板減少に伴う重篤な出血（消化管出血を含む）（頻度不明）

[1.1、2.1、8.2、9.1.2 参照]

11.1.3 腎不全（頻度不明）

[8.3 参照]

11.1.4 膵炎（頻度不明）

11.1.5 深在性血栓性静脈炎（頻度不明）

11.1.6 痙攣、精神病性障害、幻覚、錯乱、激越、昏睡（いずれも頻度不明）

11.1.7 敗血症等の骨髄障害及び免疫系障害に関連する感染症（頻度不明）

11.2 その他の副作用

	5%以上	頻度不明
血液	好酸球増多	低色素性貧血、脾腫、貧血
全身症状		無力症、浮腫、疼痛、倦怠感、胸痛、腹部腫脹、悪寒、発熱
循環器		不整脈、低血圧、血管拡張、高血圧
呼吸器		呼吸困難、咳の増加
過敏症		そう痒、発疹
消化器	悪心	腹痛、食欲不振、鼓腸放屁、消化不良、口渇、おくび、便秘、アフタ性口内炎、便失禁、食道炎、胃炎、潰瘍性口内炎、嚥下障害、下痢、嘔吐、胃腸障害
精神神経系	頭痛（12.5%）	不眠症、眩暈、神経障害、異夢、傾眠、鎮静、思考異常、健忘症、緊張亢進、歩行異常、異常感覚、不安、多幸症、偏頭痛、情緒不安、運動過多、振戦、せん妄、性欲減退、ミオクロスム、運動失調、躁病反応、うつ病、神経質、精神病
皮膚		皮膚乾燥、斑状丘疹、ざ瘡、発汗、脱毛

	5%以上	頻度不明
腎臓	クレアチニンクリアランス低下、クレアチニン上昇、BUN上昇等の腎機能障害	頻尿、尿路感染、血尿
肝臓	AST上昇、ALT上昇、ALP上昇、LDH上昇等の肝機能障害	黄疸、肝炎
筋・骨格系		両下肢痙直、筋肉痛、筋無力症、背痛、骨痛、CK上昇、関節痛
感覚器		味覚倒錯、視覚障害、硝子体混濁、眼痛、耳痛、耳鳴、失明、結膜炎、難聴、網膜剥離、網膜炎、霧視
投与部位		静脈投与による静脈炎、痛み
その他		体重減少、感染、インポテンス、高血糖、低血糖、乳房痛、低カリウム血症、蜂巣炎、低ナトリウム血症

13. 過量投与

13.1 処置

血中濃度を下げるために透析及び水分補給を行うことが勧められる。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 補液で希釈する際、補液によっては白濁あるいは結晶が析出する場合があるのでそのような場合には投与しないこと。本剤希釈用の補液としては、生理食塩液、5%ブドウ糖液、リンゲル液あるいは乳酸リンゲル液を使用することが望ましいが、その希釈溶液の濃度は10mg/mLを超えないこと。また、配合変化が起こりやすいので、他剤（希釈用の補液は除く）との混注はしないこと。希釈した溶液は細菌汚染等を防止するため、24時間以内に使用すること。また、冷凍しないこと。

14.1.2 保存時：バイアル内にて注射用水で溶解後室温で24時間の安定性が確認されている。なお、結晶が析出するおそれがあるので、冷蔵庫保存は行わないこと。

14.1.3 本剤は注射用水で溶解後はpH約11と強アルカリ性を呈することから、取扱い時にはゴム手袋、防護メガネ等の着用が望ましい。皮膚に本溶液が付着した場合には、石鹸で洗い、水で完全に洗い落とすこと。眼に本溶液が入った場合には、15分間水で洗眼すること。また、本剤は発がん性を有する可能性があるため、繰り返し直接手で触れたり、吸入したり又は眼の中へ入れないように十分に注意すること。

14.2 薬剤投与時の注意

本剤は強アルカリ性（pH 約11）を呈することから、点滴静注部位の血管痛を訴えたり、静脈炎があらわれることがあるので、薬液が速やかに希釈分散するよう十分な血液のある静脈にのみ慎重に投与すること。

15. その他の注意

* 15.1 臨床使用に基づく情報

海外で実施された非無作為化非盲検の市販後臨床試験において、サイトメガロウイルス感染症の発症抑制のため本剤のプロドラッグであるバルガンシクロビルを最長200日間投与された成人の腎移植患者（24例）では、非投与患者（14例）と比較して、精子濃度が低下したとの報告がある。ただし、バルガンシクロビル投与終了6ヵ月後には、バルガンシクロビル投与患者（20例）の精子濃度は非投与患者（10例）と同程度まで回復した。[1.2、15.2.3 参照]

15.2 非臨床試験に基づく情報

- 15.2.1 遺伝毒性：ヒト細胞を用いた姉妹染色分体交換試験、マウスを用いた小核試験、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験では、遺伝毒性が認められた。[1.3、9.4.1、9.4.2、9.5、9.7 参照]
- 15.2.2 がん原性：マウスに18ヵ月間経口投与したがん原性試験において、20mg/kg/日以上との投与量で雄の包皮腺及びハーダー腺、雌の生殖器及び肝臓、雌雄の前胃等に腫瘍の発生が増加したとの報告がある。[1.3、9.6、9.7 参照]
- 15.2.3 精子形成能：動物実験（マウス、ラット、イヌ）において、ガンシクロビルは治療濃度域以下の曝露で精子形成機能障害を起こすことが認められている。[1.2、15.1 参照]
- 15.2.4 胎盤通過性：ex vivoヒト胎盤モデルにおいてガンシクロビルは胎盤を透過することが報告されている。ガンシクロビル濃度が1~10 µg/mLにおいて、ガンシクロビルの透過に飽和が認められなかったことから、胎盤通過のメカニズムは主として単純拡散によるものと考えられる。[9.5 参照]
- 15.2.5 ヒト骨髄細胞の増殖に対する作用：ヒト骨髄細胞の増殖に対するガンシクロビルの作用をin vitroで検討した結果、ガンシクロビルの骨髄への毒性は10 µmol/L以上であらわれており、アシクロビル (ID₅₀≥100 µmol/L) より強く、ピダラビン、トリフロロチミジン (ID₅₀=1~10 µmol/L) より弱かった。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

腎機能正常患者にガンシクロビル5mg/kgを1時間点滴静注時の平均血中半減期は約3.6時間、全身クリアランスは4.20 ± 2.13mL/min/kgであった¹⁾ (外国人のデータ)。

16.3 分布

血漿蛋白結合率は、0.5~51 µg/mLの濃度範囲において、1~2% (外国人のデータ、平衡透析法)。

16.4 代謝

大部分が未変化体のままで尿中に排泄される¹⁾ (外国人のデータ)。[8.6 参照]

16.5 排泄

患者に3日間で総量1,800~2,550mgを点滴静注したときの3日間の尿中回収率は37~126%であった¹⁾ (外国人のデータ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

腎機能障害患者に5mg/kgを1時間点滴静注時の平均血中半減期は約11.5時間、全身クリアランスは1.20 ± 0.87mL/min/kgであった¹⁾ (外国人のデータ)。[7.4、9.2 参照]

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相一般臨床試験

免疫機能の低下した患者17例（後天性免疫不全症候群、臓器移植、悪性腫瘍等）にガンシクロビルとして通常5mg/kgを12時間毎（腎機能異常患者ではクレアチニンクリアランス値を指標として適宜減量）、14~21日間点滴静注した結果、発症した重篤なサイトメガロウイルス感染症に対する感染部位別有効率は、網膜炎100%（8/8例）、肺炎66.7%（4/6例）、腎症100%（2/2例）、大腸炎、肝炎、髄膜炎がそれぞれ100%（1/1例）であった。

副作用発現頻度は50%（8例/16例）であった。主な副作用は白血球減少25%（4例/16例）及び血小板減少25%（4例/16例）であった²⁾。

17.1.2 海外一般臨床試験

米国で実施された314例の免疫低下時における重篤なサイトメガロウイルス感染症患者にガンシクロビルとして主に5mg/kgを12時間毎もしくは2.5mg/kgを8時間毎（腎不全患者ではクレアチニンクリアランス値を指標として適宜減量）、14~21日間点滴静注した結果、感染部位別有効率は、網膜炎84%（91/108例）、大腸炎83%（35/42例）、肺炎72%

（26/36例）及びその他の感染症（中枢神経、全身性など）61%（11/18例）であった。

副作用発現頻度は59%（184例/314例）であった。主な副作用は好中球減少31%（97例/314例）及び血小板減少6%（20例/314例）であった³⁾。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ガンシクロビルはサイトメガロウイルス感染細胞内においてウイルス由来のプロテインキナーゼ（UL97）にリン酸化されてガンシクロビルリン酸になり、さらにウイルス感染細胞に存在するプロテインキナーゼにリン酸化されて活性化型のガンシクロビル三リン酸になる。ガンシクロビル三リン酸はウイルスDNAポリメラーゼの基質であるデオキシグアノシン三リン酸（dGTP）の取り込みを競合的に阻害し、ガンシクロビル三リン酸がDNAに取り込まれ、ウイルスDNAの延長を停止又は制限することによってDNA鎖の複製を阻害する^{4)~6)}。

18.2 抗ウイルス作用

18.2.1 ヒトサイトメガロウイルスの標準株（AD169, Towne, Major, BT1943, Davis）に対するin vitroにおけるガンシクロビルのIC₅₀値は、0.4~7.0 µmol/Lであった。また、臨床分離株（後天性免疫不全症候群、ヒトサイトメガロウイルス単核症及び腎移植患者等からの分離株）に対するin vitroでのガンシクロビルのIC₅₀値は、0.08~14 µmol/Lであった^{7)、9)~12)}。

18.2.2 マウスにマウスサイトメガロウイルスを接種し、感染後6時間目より、1~50mg/kgを1日2回、5日間皮下投与した実験では、ガンシクロビル投与群の生存率は25mg/kg以上の用量で75%以上であったが、対照（生理食塩液）群では10%であった⁸⁾。

18.3 薬剤耐性

免疫機能の低下した患者に発症したサイトメガロウイルス感染症の治療のためにガンシクロビルを点滴静注あるいは経口で長期間投与した場合、耐性ウイルスが検出される場合がある。耐性ウイルスには、ガンシクロビルのモノリン酸化に関与するウイルスキナーゼ（UL97）遺伝子又はウイルスDNAポリメラーゼ（UL54）遺伝子の変異がみられる。UL97遺伝子が変異したウイルスはガンシクロビルに対してのみ耐性を示し、一方、UL54遺伝子が変異したウイルスは、類似の作用機序を持つ他の抗ウイルス剤にも交差耐性を示す。

サイトメガロウイルス網膜炎と診断されたAIDS患者にガンシクロビルが点滴静注され、3ヵ月以内の投与では耐性ウイルスは検出されなかったが、3ヵ月以上の投与では7.6%の患者に耐性ウイルスが検出された。

固形臓器移植患者に移植後10日以内から100日までガンシクロビルが経口投与され、移植後100日目に採血できた103例の血液サンプルから分離した多形核白血球について、サイトメガロウイルスの遺伝子型変異解析を実施した結果、2例にUL97耐性変異体（1.9%）が検出された。また、移植後12ヵ月までにサイトメガロウイルス感染症が疑われた患者33例の内、2例にUL97耐性変異体（6.1%）が検出されたが、UL54耐性変異体は検出されなかった^{13)~18)}。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ガンシクロビル（Ganciclovir）

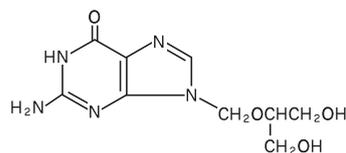
化学名：9-[[2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethoxy]methyl]guanine

分子式：C₉H₁₃N₅O₄

分子量：255.23

性状：白色~灰白色又は淡黄白色の結晶性の粉末である。水に溶けにくく、メタノール又はエタノール（95）に極めて溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。希塩酸又は希水酸化ナトリウム試液にやや溶けにくく、0.005mol/Lリン酸二水素アンモニウム溶液に溶けにくい。吸湿性である。

構造式：



22. 包装

[500mg×1瓶]

23. 主要文献

- 1) Sommadossi JP, et al. : Rev Infect Dis. 1988 ; 10 Suppl. 3 : S507-514
- 2) 正岡 徹, 他 : 臨床とウイルス. 1988 ; 16 (4) : 523-543
- 3) Buhles WC, et al. : Rev Infect Dis. 1988 ; 10 Suppl. 3 : S495-506
- 4) Ashton WT, et al. : Biochem Biophys Res Commun. 1982 ; 108 (4) : 1716-1721
- 5) Smee DF. : Mol Cell Biochem. 1985 ; 69 (1) : 75-81
- 6) Mar EC, et al. : J Virol. 1985 ; 53 (3) : 776-780
- 7) Cheng Y, et al. : Proc Natl Acad Sci U S A. 1983 ; 80 (9) : 2767-2770
- 8) Freitas VR, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1985 ; 28 (2) : 240-245
- 9) Plotkin SA, et al. : J Infect Dis 1985 ; 152 (4) : 833-834
- 10) Field AK, et al. : Proc Natl Acad Sci U S A. 1983 ; 80 (13) : 4139-4143
- 11) Smith KO, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1982 ; 22 (1) : 55-61
- 12) Tocci MJ, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1984 ; 25 (2) : 247-252
- 13) Tatarowicz WA, et al. : J Infect Dis. 1992 ; 166 (4) : 904-907
- 14) Smith IL, et al. : J Infect Dis. 1997 ; 176 (1) : 69-77
- 15) Erice A, et al. : J Infect Dis. 1997 ; 175 (5) : 1087-1092
- 16) Jabs DA, et al. : J Infect Dis. 2001 ; 183 (2) : 333-337
- 17) Drew WL, et al. : J Infect Dis. 1991 ; 163 (4) : 716-719
- 18) Boivin G, et al. : J Infect Dis. 2004 ; 189 (9) : 1615-1618

24. 文献請求先及び問い合わせ先

田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター
〒541-8505 大阪市中央区道修町3-2-10
電話 0120-753-280

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



田辺三菱製薬株式会社
大阪市中央区道修町3-2-10

2022年11月改訂（第1版）

貯 法：室温保存
有効期間：3年

日本標準商品分類番号

87625

承認番号 21700AMX00130000

販売開始 2016年11月

抗ウイルス化学療法剤
ホスカルネットナトリウム水和物注射剤
毒薬、処方箋医薬品[※]

点滴静注用

ホスカビル[®]注 24mg/mLFoscavir[®] Infusion Solution 24mg/mL

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

- 1.1 本剤の投与により腎障害があらわれるので、頻回に血清クレアチニン値等の腎機能検査を行い、腎機能に応じた用量調節を行うこと。[7.2、11.1.2 参照]
- 1.2 本剤は、電解質異常に伴う発作を誘発することがあるので、定期的に血清電解質を測定するなど、観察を十分にを行い、慎重に投与すること。[8.2、11.1.4 参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤に対し過敏症の既往歴のある患者 [8.3 参照]
- 2.2 クレアチニンクリアランス値が、0.4 mL/分/kg未満の患者 [腎障害を増悪させることがある。] [7.2、9.2.1 参照]
- 2.3 ペンタミジンイセチオン酸塩を投与中の患者 [10.1 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	点滴静注用ホスカビル注24 mg/mL
成分・含量（1 mL中）	ホスカルネットナトリウム水和物 24 mg（2.4%）
添加剤	pH調整剤（適量）

3.2 製剤の性状

販売名	点滴静注用ホスカビル注24 mg/mL
容器	250 mL入りバイアル
剤形	注射剤
色・形状	無色澄明の水溶液
pH	7.2～7.6
浸透圧比 （生理食塩液に対する比）	約1

4. 効能又は効果

- 後天性免疫不全症候群（エイズ）患者におけるサイトメガロウイルス網膜炎
- 造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス血症及びサイトメガロウイルス感染症
- 造血幹細胞移植後のヒトヘルペスウイルス6脳炎

5. 効能又は効果に関連する注意

〈造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス血症及びサイトメガロウイルス感染症〉

- 5.1 本剤は、先天性もしくは新生児サイトメガロウイルス感染症を効能・効果とはしていない。
- 5.2 本剤は、サイトメガロウイルス感染が確認された患者において、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。

- 5.3 本剤は、造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス血症及びサイトメガロウイルス感染症において、他剤の治療効果が不十分又は忍容性に問題があると考えられる場合に投与すること。
- 5.4 本剤をサイトメガロウイルス非感染者に感染予防の目的で使用しないこと。

〈後天性免疫不全症候群（エイズ）患者におけるサイトメガロウイルス網膜炎〉

- 5.5 本剤の投与により重篤な副作用が報告されていること及び本剤ではサイトメガロウイルス網膜炎を完治できないことを念頭におき、患者の精神面も含めて治療の要否を慎重に考えること。

6. 用法及び用量

〈後天性免疫不全症候群（エイズ）患者におけるサイトメガロウイルス網膜炎、造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス感染症〉

初期療法：通常、ホスカルネットナトリウム水和物として1回体重1 kgあたり60 mgを、1時間以上かけて8時間ごとに1日3回、又は1回体重1 kgあたり90 mgを、2時間以上かけて12時間ごとに1日2回、それぞれ点滴静注する。なお、初期療法は2～3週間以上行う。

維持療法：初期療法に続く維持療法には、通常、ホスカルネットナトリウム水和物として1回体重1 kgあたり90～120 mgを2時間以上かけて1日1回点滴静注する。
維持療法中に再発が認められた場合は、初期療法の用法・用量により再投与することができる。

〈造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス血症〉

初期療法：通常、ホスカルネットナトリウム水和物として1回体重1 kgあたり60 mgを、1時間以上かけて12時間ごとに1日2回点滴静注する。初期療法は1～2週間以上行う。

維持療法：通常、ホスカルネットナトリウム水和物として1回体重1 kgあたり90～120 mgを2時間以上かけて1日1回点滴静注する。
維持療法中に再発が認められた場合は、初期療法の用法・用量により再投与することができる。

〈造血幹細胞移植後のヒトヘルペスウイルス6脳炎〉

通常、ホスカルネットナトリウム水和物として1回体重1 kgあたり60 mgを、1時間以上かけて8時間ごとに1日3回点滴静注する。

なお、本剤による腎障害を軽減するため、本剤による治療中には水分補給を十分に行い、利尿を確保すること。

〈効能共通〉

〈投与方法及び希釈調製法〉

本剤を中心静脈より投与する場合は希釈せずに用いるが、末梢静脈より投与する場合には、血管への刺激を軽減するため、5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液にて2倍に希釈して用いる（12 mg/mL）こと。なお、本剤の血漿中濃度の過剰な上昇により、本剤の毒性が増強することがあるので、点滴速度に十分注意し、点滴静注以外では投与しないこと。また、点滴速度を調節するため、点滴ポンプを使用することが望ましい。

〈用量の調節〉

本剤の用量は、各患者の腎機能に応じて個別に調節すること。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス血症〉

7.1 サイトメガロウイルス血症に対して本剤を投与する場合には、臓器特異的感染症状の出現に関し注意深く経過観察を行うこと。なお、感染症状が出現した場合には、速やかにサイトメガロウイルス感染症に対する本剤投与量への変更等、適切な処置を行うこと。

〈効能共通〉

7.2 本剤の投与により重度の腎障害を起こすことがあるので、本剤投与中は、血清クレアチニン値を初期療法期には少なくとも隔日に、維持療法期では週に一度は測定し、腎機能に応じて投与量を調節すること。

なお、本剤投与中にクレアチニンクリアランス値が0.4 mL/分/kg以下になった場合には休薬し、腎機能が回復するまで投与しないこと。[1.1、2.2、9.2.1、11.1.2、16.5 参照]腎機能に応じた1回投与量調節ガイド

〈後天性免疫不全症候群（エイズ）患者におけるサイトメガロウイルス網膜炎、造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス感染症〉

初期療法：

クレアチニンクリアランス (mL/分/kg)	通常投与量180 mg/kg/日	
	点滴時間1時間以上	点滴時間2時間以上
	1日3回 (8時間毎) 1回投与量 (mg/kg)	1日2回 (12時間毎) 1回投与量 (mg/kg)
>1.4	60	90
1.4 ≥ > 1	45	70
1 ≥ > 0.8	35	50
	1日2回 (12時間毎) 1回投与量 (mg/kg)	1日1回 (24時間毎) 1回投与量 (mg/kg)
0.8 ≥ > 0.6	40	80
0.6 ≥ > 0.5	30	60
0.5 ≥ ≥ 0.4	25	50
0.4 >	投与しないこと	

維持療法：

クレアチニンクリアランス (mL/分/kg)	通常投与量90 mg/kg/日	通常投与量120 mg/kg/日
	点滴時間2時間以上	
	1日1回 (24時間毎) 1回投与量 (mg/kg)	
>1.4	90	120
1.4 ≥ > 1	70	90
1 ≥ > 0.8	50	65
	2日に1回 (48時間毎) 1回投与量 (mg/kg)	
0.8 ≥ > 0.6	80	105
0.6 ≥ > 0.5	60	80
0.5 ≥ ≥ 0.4	50	65
0.4 >	投与しないこと	

〈造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス血症〉

初期療法：

クレアチニンクリアランス (mL/分/kg)	通常投与量120 mg/kg/日	
	点滴時間1時間以上	
	1日2回 (12時間毎) 1回投与量 (mg/kg)	
>1.4	60	
1.4 ≥ > 1	45	
1 ≥ > 0.8	35	
0.8 ≥ > 0.6	25	
0.6 ≥ > 0.5	20	
0.5 ≥ ≥ 0.4	15	
0.4 >	投与しないこと	

維持療法：

クレアチニンクリアランス (mL/分/kg)	通常投与量90 mg/kg/日	通常投与量120 mg/kg/日
	点滴時間2時間以上	
	1日1回 (24時間毎) 1回投与量 (mg/kg)	
>1.4	90	120
1.4 ≥ > 1	70	90
1 ≥ > 0.8	50	65
	2日に1回 (48時間毎) 1回投与量 (mg/kg)	
0.8 ≥ > 0.6	80	105
0.6 ≥ > 0.5	60	80
0.5 ≥ ≥ 0.4	50	65
0.4 >	投与しないこと	

〈造血幹細胞移植後のヒトヘルペスウイルス6脳炎〉

クレアチニンクリアランス (mL/分/kg)	通常投与量180 mg/kg/日	
	点滴時間1時間以上	
	1日3回 (8時間毎) 1回投与量 (mg/kg)	
>1.4	60	
1.4 ≥ > 1	45	
1 ≥ > 0.8	35	
0.8 ≥ > 0.6	25	
0.6 ≥ > 0.5	20	
0.5 ≥ ≥ 0.4	15	
0.4 >	投与しないこと	

本用量調節ガイドを使用するには、クレアチニンクリアランス実測値 (mL/分) を体重 (kg) で除すか、血清クレアチニン値 (mg/100 mL) を用いて下記の計算式により、推定クレアチニンクリアランス値を求める。ただし、あくまでも推定値であるので、重症の腎障害症例においては必ずクレアチニンクリアランスを測定すること。

〔クレアチニンクリアランス計算式〕

$$\text{(男性) クレアチニンクリアランス (mL/分/kg)} = \frac{(140 - \text{年齢})}{(72 \times \text{血清クレアチニン [mg/100 mL]})}$$

$$\text{(女性) クレアチニンクリアランス (mL/分/kg)} = \frac{(140 - \text{年齢}) \times 0.85}{(72 \times \text{血清クレアチニン [mg/100 mL]})}$$

7.3 本剤の腎障害を軽減するため、本剤初回投与前及び毎回の点滴静注時には適切な水分補給を行うこと（通常、本剤初回投与前及びその後本剤を点滴静注する毎にあわせて生理食塩液0.5～1 L/回、最大2.5 L/日までを点滴静注する）。

7.4 利尿薬を併用する場合にはチアジド系利尿薬を用いる。

7.5 体重別標準的投与量

原薬：ホスカルネットナトリウム水和物、製剤：点滴静注用ホスカビル注24 mg/mL

体重	初期投与量				維持投与量		
	1回投与量		投与時間	投与間隔	1回投与量		投与時間
	原薬	製剤			原薬	製剤	
40 kg	2,400 mg 3,600 mg	100 mL 150 mL	1時間以上 2時間以上	8時間毎 12時間毎	3,600～ 4,800 mg	150～ 200 mL	2時間 以上
50 kg	3,000 mg 4,500 mg	125 mL 187.5 mL	1時間以上 2時間以上	8時間毎 12時間毎	4,500～ 6,000 mg	187.5～ 250 mL	2時間 以上
60 kg	3,600 mg 5,400 mg	150 mL 225 mL	1時間以上 2時間以上	8時間毎 12時間毎	5,400～ 7,200 mg	225～ 300 mL	2時間 以上
70 kg	4,200 mg 6,300 mg	175 mL 262.5 mL	1時間以上 2時間以上	8時間毎 12時間毎	6,300～ 8,400 mg	262.5～ 350 mL	2時間 以上
80 kg	4,800 mg 7,200 mg	200 mL 300 mL	1時間以上 2時間以上	8時間毎 12時間毎	7,200～ 9,600 mg	300～ 400 mL	2時間 以上
90 kg	5,400 mg 8,100 mg	225 mL 337.5 mL	1時間以上 2時間以上	8時間毎 12時間毎	8,100～ 10,800 mg	337.5～ 450 mL	2時間 以上
100 kg	6,000 mg 9,000 mg	250 mL 375 mL	1時間以上 2時間以上	8時間毎 12時間毎	9,000～ 12,000 mg	375～ 500 mL	2時間 以上

8. 重要な基本的注意

〈後天性免疫不全症候群（エイズ）患者におけるサイトメガロウイルス網膜炎〉

- 8.1 使用に際しては、患者又はそれに代わる適切な者に、次の事項についてよく説明し同意を得た後、使用すること。
- ・国内で実施された臨床試験の科学的なデータは少ないこと。
 - ・本剤は後天性免疫不全症候群（エイズ）患者におけるサイトメガロウイルス網膜炎の根治療法薬ではないことから、症状が進行・再発する可能性があるため、定期的に眼科学的検査を受ける必要があること。
 - ・腎障害、電解質異常に伴う発作があらわれ重篤な転帰をとることがあるので、口周囲のヒリヒリ感、四肢のしびれ知覚異常等の症状があらわれた場合には、直ちに担当医に報告すること。

〈効能共通〉

- 8.2 本剤は体内の2価陽イオンとキレートを形成し、血清中のカルシウム、マグネシウム濃度の低下を来すとの報告がある。また、血清中カリウム濃度の低下を来すことが報告されているので、本剤投与中は、定期的に血清電解質を測定するなど観察を十分に行い、口周囲のヒリヒリ感、四肢のしびれ感、知覚異常等の発現又は電解質異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。[1.2、9.1.1-9.1.3、11.1.4 参照]
- 8.3 ショック等の重篤な過敏反応の発現を予測するため、十分な問診を行うこと。また、このような症状があらわれた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。[2.1 参照]
- 8.4 泌尿・生殖器に局所刺激性による刺激感、潰瘍があらわれることがあるので、排尿後は洗浄・清拭等により衛生状態に注意すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

- 9.1.1 低カルシウム血症、低マグネシウム血症、低カリウム血症等の電解質異常のある患者
本剤のキレート作用によりカルシウム及びマグネシウムの血清中濃度の低下をさらに増強することがある。また、血清中カリウム濃度をさらに低下させることがある。[8.2 参照]
- 9.1.2 中枢神経系に合併、既往のある患者
(1) 中枢神経系に異常のある患者では、慎重に観察を行い、血清電解質の補正など適切な処置を行うこと。本剤による電解質異常により症状を悪化させることがある。[8.2 参照]

(2) 中枢神経系疾患の既往歴のある患者では、中枢神経系副作用の発現に注意すること。

9.1.3 心機能に異常のある患者

慎重に観察を行い、血清電解質の補正など適切な処置を行うこと。本剤による電解質異常により症状を悪化させることがある。[8.2 参照]

9.2 腎機能障害患者

- 9.2.1 クレアチニンクリアランス値が、0.4 mL/分/kg未満の腎機能障害患者
投与しないこと。腎障害を増悪させることがある。[2.2、7.2 参照]
- 9.2.2 クレアチニンクリアランス値が、0.4 mL/分/kg以上の腎機能障害患者
腎障害を増悪させることがある。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。動物実験（ラット）で胎盤通過性が報告されている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ラット（75 mg/kg投与）の乳汁中薬物濃度が母体血中濃度の3倍に達したとの報告がある。

9.7 小児等

- 9.7.1 治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。本剤の歯あるいは骨への沈着は、成熟動物より幼若・成長期の動物に多いことが報告されており、ヒトでも同様の作用が予想される。
- 9.7.2 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

腎機能に注意し、慎重に投与量を設定すること。一般に腎機能が低下している場合が多い。

10. 相互作用

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ペンタミジンイセチオン酸塩 ペナンボックス [2.3 参照]	腎障害の増強、低カルシウム血症が起こることがある。なお、海外で本剤とペンタミジンイセチオン酸塩（静注）との併用により、重篤な低カルシウム血症が発現し死亡した症例が報告されている。	相加的に副作用（腎障害、低カルシウム血症）が増強する。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
血清カルシウム濃度に影響を及ぼす薬剤 ループ利尿薬等 フロセミド等	低カルシウム血症が起こることがある。	本剤のキレート作用により、低カルシウム血症を呈しやすくなる。
腎毒性を有する薬剤 アミノグリコシド系抗生物質 ゲンタマイシン硫酸塩 アミカシン硫酸塩等 スルファメトキサゾール・トリメトプリム バンコマイシン塩酸塩 アムホテリシンB シクロスポリン タクロリムス水和物 メトトレキサート シスプラチン等	腎障害を増強することがある。	相加的に副作用（腎障害）が増強する。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常がみられた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック（頻度不明）

熱・悪寒、発疹等を初発症状とし、戦慄、顔面蒼白、チアノーゼ、呼吸困難等のショック様症状があらわれることがある。

11.1.2 急性腎障害（1～10%）

重度の腎障害を起こすことがある。[1.1、7.2 参照]

11.1.3 心不全（1%未満）、心停止（1%未満）、血栓性静脈炎（1～10%）

11.1.4 痙れん発作（1～10%）、テタニー（1%未満）

[1.2、8.2 参照]

11.1.5 呼吸抑制（1%未満）

11.1.6 麻痺性イレウス（1%未満）

11.1.7 失語症（1%未満）、痴呆（1%未満）

11.1.8 横紋筋融解症（頻度不明）

11.1.9 敗血症（1～10%）

11.2 その他の副作用

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
血液	貧血(28.7%)、血中ヘモグロビン減少、顆粒球減少	白血球減少、血小板減少	血栓症	白血球増多
循環器		高血圧、心電図異常、心悸亢進、浮腫、潮紅	徐脈、期外収縮、低血圧	心室性不整脈、QT間隔の延長
呼吸器			呼吸困難、喉頭炎	
過敏症		発疹、そう痒		
皮膚		皮膚潰瘍形成	皮膚障害、多汗	
腎臓	クレアチニンクリアランス低下、血清クレアチニン上昇(18.6%)等の腎機能異常	尿毒症、排尿困難、尿道障害、多尿	蛋白尿、中毒性ネフロパシー、腎尿細管障害、夜間頻尿、抗利尿ホルモン異常	腎臓痛、尿管症
代謝異常		アシドーシス、ALP上昇	血液量過多、LDH上昇、体重減少、アミラーゼ上昇、CK上昇	
電解質異常	低マグネシウム血症(14.4%)、低カリウム血症(13.8%)、低カルシウム血症(11.7%)	低リン酸血症、高リン酸血症、低ナトリウム血症	高カルシウム血症	
消化器	悪心(30.9%)・嘔吐(17.0%)	下痢、食欲不振、腹痛、便秘、消化不良、味覚倒錯	腸炎、肺炎、鼓腸放屁、口渇、口内乾燥	
精神神経系	知覚異常(12.2%)、頭痛(11.2%)	めまい・眩暈、不随意筋収縮、無力症、錯乱、知覚減退、神経障害、抑うつ、不安、疲労、倦怠感、精神病、神経過敏、興奮、攻撃性、振戦、運動失調	緊張亢進、ジスキネジア、末梢神経障害、反射亢進、昏迷、協調異常、EEG異常、傾眠、健忘	

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
泌尿生殖器				局所刺激性による生殖器の刺激、陰茎潰瘍、外陰陰潰瘍
肝臓		AST上昇、ALT上昇、γ-GTP上昇、A/G比異常		
筋肉				ミオパシー、筋炎、筋脱力、筋肉痛
注射部位		注射部位の疼痛	注射部位の炎症	
その他	発熱(10.6%)	悪寒、感染症	視覚異常、疼痛、網膜剥離、複視、耳鳴、耳痛	

13. 過量投与

13.1 症状

本剤の過量投与が、米国における189例の後天性免疫不全症候群（エイズ）患者におけるサイトメガロウイルス網膜炎を対象とした臨床試験において10例報告されている。1例は大発作、昏睡を起こし、呼吸停止、心停止により死亡した症例で、他の9例はそれぞれ推奨用量の1.14～8倍（平均4倍）の投与を受け、3例に痙れん発作、3例に腎不全、4例に四肢や口周囲知覚異常、5例でカルシウム及びリン酸塩等の電解質異常が発現した。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は保存剤が添加されていないので、開封後は24時間以内に使用すること。

14.1.2 本剤は配合変化を起こすことが知られているので、希釈液には生理食塩液及び5%ブドウ糖注射液以外は使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 局所刺激性があるため、誤って薬液が皮膚や目に触れた場合は、局所刺激及び灼熱感が生じることがある。このような場合には、流水で十分に洗浄すること。

14.2.2 配合変化を起こすため、同一カテーテルを通じて、他剤や補液を同時に投与しないこと。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 変異原性試験

CHO細胞を用いた染色体異常試験、マウス培養細胞を用いた形質転換試験及びマウスを用いた小核試験で変異原性が認められた。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

サイトメガロウイルス網膜炎の後天性免疫不全症候群患者に本剤を60 mg/kg（1時間注入、1日3回、3週間）又は90 mg/kg（2時間注入、1日2回、2週間）の用量で反復静脈内注入したときの血漿中ホスカルネット濃度は、注入終了時に約600 μmol/Lの最高濃度を示し、その後約3時間の半減期で血漿中より消失し、反復投与による蓄積傾向は認められなかった^{1),2)}（海外データ）。

16.3 分布

16.3.1 分布容積

定常状態における平均分布容積は0.3～0.6 L/kgの範囲であった^{1)~3)}（海外データ）。

16.3.2 血漿蛋白結合率

*in vitro*試験では、血漿中ホスカルネット濃度1~1000 $\mu\text{mol/L}$ で14~17%が血漿蛋白と結合する（海外データ）。

16.3.3 脳脊髄液の移行

後天性免疫不全症候群患者に本剤を56~213 mg/kgの用量で静脈内注入時の脳脊髄液中のホスカルネット濃度は、ほぼ50~250 $\mu\text{mol/L}$ で、この濃度は血漿中濃度の10~70%に相当した⁴⁾（海外データ）。

16.5 排泄

本剤を後天性免疫不全症候群患者に反復静脈内注入したときの血漿クリアランス（2臨床試験）は130 \pm 44（n=12）及び178 \pm 48 mL/分（n=10）で、連続注入したときの血漿クリアランス（2臨床試験）は152 \pm 59（n=12）及び214 \pm 25 mL/分（n=5）であった。

腎機能が正常な患者の静脈内に本剤を連続注入したとき、注入終了後12時間以内に投与量の79~92%が未変化体として尿中に排泄され、尿中排泄データより腎からの排泄機構には糸球体濾過と尿細管分泌の関与が示唆された。血漿からのホスカルネットのクリアランスは、患者のクレアチニンクリアランスに比例していたので、患者の腎機能（クレアチニンクリアランス）に応じて、投与量を個別に調整することが必要である^{5),6)}（海外データ）。[7.2 参照]

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

本剤を後天性免疫不全症候群患者（n=6）の静脈内に3日間持続注入後の血漿中ホスカルネット濃度の半減期は、0.45 \pm 0.32時間（ α 相）、3.3 \pm 1.3時間（ β 相）であった。血漿中ホスカルネットの半減期は、腎障害の重症度に比例して長くなり、24時間のクレアチニンクリアランス値が44~90 mL/分の患者における半減期は2~8時間と報告されている³⁾（海外データ）。

16.6.2 薬物暴露と腎機能低下との関連

本剤で初期療法を受けている患者データの解析から、ホスカルネットに対する累積暴露（血漿中ホスカルネット濃度-時間曲線下面積）と投与終了時における腎機能（血清クレアチニン）低下との関連性が示唆されている。

16.7 薬物相互作用

ジドブジン及びガンシクロビルとの併用による薬物動態学的相互作用の可能性は少ないことが報告されている^{7),8)}。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈後天性免疫不全症候群患者におけるサイトメガロウイルス網膜炎〉

17.1.1 国内第Ⅲ相オープン試験

後天性免疫不全症候群患者（先天性免疫不全症候群患者1例を含む）におけるサイトメガロウイルス網膜炎計10例に、初期治療として1日体重1 kgあたりホスカルネット180 mgを1日2~3回に分けて4週間点滴静注した。続く4週を維持治療とし、1日1回体重1 kgあたりホスカルネット90~120 mgを点滴静注した。初期療法期では11眼中8眼（9例）に有効（眼底所見改善度「不変」以上）であり、このうち「著明改善」（網膜炎スコアの減少率76%以上）は6眼であった。また、維持療法期では4眼中4眼（3例）に有効であった。継続観察期に移行した2例で、再燃・再発はみられなかった⁹⁾。

有害事象⁹⁾

10例中7例（70.0%）に28件の有害事象が発現し、うち、本剤との因果関係が否定されなかった有害事象（副作用）は5例（50.0%）に15件認められた。その内訳は、アナフィラキシーショック、頭部不快感、口唇のしびれ、四肢しびれ、こむら返り、喉頭浮腫、吃逆、白血球数減少、赤

血球数減少、代謝性アシドーシス、低カルシウム血症、低マグネシウム血症、低カリウム血症、高リン血症、腎不全各1件（10.0%）であった。

17.1.2 海外第Ⅰ・Ⅱ相試験

第Ⅰ相、第Ⅱ相試験のうち有効性評価を行った4試験において、後天性免疫不全症候群患者に発症したサイトメガロウイルス網膜炎に対して、初期治療として1日体重1 kgあたりホスカルネット180 mgを1日2~3回に分けて14~21日間点滴静注した。続く12週間以上を維持治療とし、1日1回体重1 kgあたりホスカルネット60~120 mgを点滴静注した。有効率は、初期療法期：87%（82/94例）、維持療法期：89%（40/45例）であった。

17.3 その他

17.3.1 水分補給による腎障害の軽減

(1) 多施設共同臨床試験において、本剤初回投与前に0.75 L及びその後本剤を点滴静注する毎にあわせて0.5~0.75 L/回の生理食塩液を点滴静注したところ、腎障害が軽減できたことが報告されている。

(2) 本剤投与時に水分補給を行わなかった症例をレトロスペクティブに、1.5~2.5 L/日の水分補給を行った症例をプロスペクティブに調査したところ、前者では腎障害（投与前値に比して25%以上の血清クレアチニン上昇）が66%に発現したのに対し、後者では13%と有意に少なく、十分な水分補給により本剤による腎障害を軽減または予防できることが示唆された。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ホスカルネットナトリウムは、DNAポリメラーゼのピロリン酸結合部位に直接作用して、DNAポリメラーゼ活性を抑制し¹⁰⁾、サイトメガロウイルス及びヒトヘルペスウイルス6の増殖を抑制する。

18.2 抗ウイルス作用

ホスカルネットナトリウムは、サイトメガロウイルスの各種分離株の*in vitro*での増殖を300~400 $\mu\text{mol/L}$ で完全に抑制した。また、*in vitro*でヒトヘルペスウイルス6に対するIC₅₀は49 \pm 2 $\mu\text{mol/L}$ であった。*in vivo*においてホスカルネットナトリウムはサイトメガロウイルス感染マウスの死亡率を減少させた^{11)~13)}。

18.3 耐性

野生型サイトメガロウイルスをホスカルネットナトリウム添加培地で継代培養することにより、ウイルスDNAポリメラーゼ遺伝子の突然変異に基づくホスカルネット耐性サイトメガロウイルス株が分離されている。したがって、ホスカルネットナトリウムに対する臨床応答が認められない場合には、耐性変異株の出現する可能性があるため、臨床分離株のホスカルネットナトリウムに対する感受性試験を行うことが望ましい。

なお、サイトメガロウイルス網膜炎を発症した後天性免疫不全症候群患者でなされた薬剤耐性の検討において、ホスカルネットナトリウムに対する耐性株は分離されなかったとの報告がある。また、ガンシクロビル耐性サイトメガロウイルス株がホスカルネットナトリウムに対して感受性を示したとの報告¹⁴⁾もあり、これまでの報告ではホスカルネットナトリウムがヒトで薬剤耐性及び交叉耐性を生じにくいことが示されている。

19. 有効成分に関する理化学的見聞

一般的名称：ホスカルネットナトリウム水和物

(Foscarnet Sodium Hydrate) (JAN)

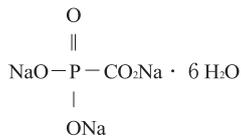
化学名：Trisodium phosphonofosphate hexahydrate

分子式：CNa₃O₅P・6H₂O

分子量：300.04

性状：ホスカルネットナトリウム水和物は、白色の結晶性の粉末である。
水にやや溶けやすく、エタノール（95）に極めて溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

化学構造式：



20. 取扱い上の注意

20.1 8℃以下では結晶が析出することがあるので、このような場合には微温湯で加温すること。

22. 包装

250 mL（1バイアル）

23. 主要文献

- 1) Taburet, A.M., et al. : Antimicrob. Agents Chemother., 1992, 36(9)1821-1824
- 2) Castelli, F., et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., 1997, 52, 397-401
- 3) Sjövall, J., et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 1988, 44(1)65-73
- 4) Raffi, F., et al. : Antimicrob. Agents Chemother., 1993, 37(9)1777-1780
- 5) Sjövall, J., et al. : Antimicrob. Agents Chemother., 1989, 37(9)1023-1031
- 6) Aweeka, F.T., et al. : J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol., 1999, 20(4)350-357
- 7) Aweeka, F.T., et al. : Antimicrob. Agents Chemother., 1992, 36(8)1773-1778
- 8) Aweeka, F.T., et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 1995, 57(4)403-412
- 9) 木村 哲 他：化学療法の領域, 2002, 18(10)77-90
- 10) Derse, D., et al. : J. Biol. Chem., 1982, 257(17)10251-10260
- 11) Wahren, B., et al. : Intervirology, 1980, 14, 7-15
- 12) Kern, E.R., et al. : Antimicrob. Agents Chemother., 1978, 14(6)817-823
- 13) Akesson-Johansson A., et al. : Antimicrob. Agents Chemother., 1990, 34(12)2417-2419
- 14) Drew, W.L., et al. : Abstract Th. B. 306 Presented at the XI International Congress on AIDS, 1996, Vancouver, Canada July 7-12

24. 文献請求先及び問い合わせ先

クリニジェン株式会社 カスタマーセンター
〒103-0027 東京都中央区日本橋1-16-3
TEL 0120-192-109（フリーダイヤル）

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元
クリニジェン株式会社
東京都中央区日本橋1-16-3
www.clinigen.co.jp

CLINIGEN

製造販売元
クリニジェン株式会社
東京都中央区日本橋1-16-3

**2023年 8月改訂 (第3版)
*2022年 1月改訂 (第2版)

日本標準商品分類番号
87625

貯法：室温保存
有効期間：3年

抗サイトメガロウイルス化学療法剤

承認番号 23000AMX00455000
販売開始 2018年 5月

レテルモビル錠

プレバイミス[®]錠240mg

劇薬

処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること

PREVYMIS[®] Tablets 240mg



1. 警告

同種造血幹細胞移植患者の感染管理に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例のみに投与すること。

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 次の薬剤を投与中の患者：ピモジド、エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン、ジヒドロエルゴタミン、メチルエルゴメトリン、エルゴメトリン [10.1 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	プレバイミス [®] 錠240mg
有効成分	レテルモビル
1錠中の分量	240mg
添加剤	結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ポビドン、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、乳糖水和物、トリアセチン、黄色三酸化鉄、カルナウバロウ

3.2 製剤の性状

販売名	プレバイミス [®] 錠240mg	
剤形・色調	楕円形・フィルムコーティング錠・黄色	
外形	表面	 長径：16.5mm 短径：8.5mm
	裏面	
	側面	 厚さ：5.2mm
重量	約618mg	
識別コード		

4. 効能又は効果

同種造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス感染症の発症抑制

6. 用法及び用量

通常、成人にはレテルモビルとして480mgを1日1回経口投与する。シクロスポリンと併用投与する場合にはレテルモビルとして240mgを1日1回経口投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 錠剤と注射剤は医師の判断で切り替えて使用することができる。

**7.2 同種造血幹細胞移植の移植当日から移植後28日目までを目安として投与を開始すること。投与期間は、患者のサイトメガロウイルス感染症の発症リスクを考慮しながら、移植後200日目までを目安とすること。サイトメガロウイルス血症又はサイトメガロウイルス感染症が確認された場合には、本剤の投与を中止し、サイトメガロウイルスに対する治療等、適切な対応を行うこと。[17.1.1、17.1.2 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度 (Child-Pugh分類C) の肝機能障害のある患者
レテルモビルの血漿中濃度が上昇するおそれがある。
[16.6.2 参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、本剤が胎児に悪影響を及ぼす可能性があることを十分に説明し、本剤投与中及び本剤投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、本剤投与の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠中に本剤を投与するか、本剤投与中の患者が妊娠した場合は、本剤投与による催奇形性等が生じる可能性があることについて、患者に十分説明すること。妊娠ラット及びウサギの器官形成期に投与したとき、臨床曝露量 (シクロスポリン併用下での240mg経口投与) のそれぞれ18倍及び2.8倍の母動物毒性を示す用量で骨格奇形、胎児体重の減少等が認められた。妊娠ラットに着床から分娩まで投与した試験では、臨床曝露量の3.7倍まで胚・胎児毒性は認められなかった。[9.4 参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物試験 (ラット) で乳汁移行が認められている¹⁾。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

レテルモビルは有機アニオン輸送ポリペプチド1B1/3 (OATP1B1/3)、P-糖蛋白 (P-gp) 及びUDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ1A1/3 (UGT1A1/3) の基質である。レテルモビルはCYP3Aの時間依存的な阻害作用、並びに乳癌耐性蛋白 (BCRP) 及びOATP1B1/3の阻害作用を有する。また、レテルモビルはCYP2C9及びCYP2C19の誘導作用を有する可能性がある。[16.7.1 参照]

10.1 併用禁忌 (併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ピモジド (オーラップ) [2.2 参照]	併用により、ピモジドの血漿中濃度が上昇し、QT延長及び心室性不整脈を引き起こすおそれがある。	レテルモビルの併用により、CYP3Aが阻害されると予測される。
エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン (クリアミン配合錠) ジヒドロエルゴタミン メチルエルゴメトリン (パルタンM) エルゴメトリン [2.2 参照]	併用により、これら麦角アルカロイドの血漿中濃度が上昇し、麦角中毒を引き起こすおそれがある。	レテルモビルの併用により、CYP3Aが阻害されると予測される。

10.2 併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3Aの基質 フェンタニル キニジン ミダゾラム等 [16.7.2 参照]	併用により、これらの薬剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。	レテルモビルの併用により、CYP3Aが阻害されると予測される。
ポリコナゾール [16.7.2 参照]	併用により、ポリコナゾールの血漿中濃度が低下する。 併用時は、ポリコナゾールの治療効果を減弱させるおそれがあるため、患者の状態を十分に観察することが推奨される。	レテルモビルの併用により、CYP2C9及びCYP2C19が誘導されると考えられる。
CYP2C9又は CYP2C19の基質 フェニトイン ワルファリン等	併用により、これらの薬剤の血漿中濃度が低下するおそれがある。 フェニトインとの併用時は、血中フェニトイン濃度を頻繁にモニタリングすること。 ワルファリンとの併用時は、INRを頻繁にモニタリングすること。	レテルモビルの併用により、CYP2C9又はCYP2C19が誘導されると予測される。
リファンピシシン [16.7.2 参照]	併用により、レテルモビルの血漿中濃度が低下する。 また、リファンピシシンの併用終了翌日に単独投与したレテルモビルの血漿中濃度がさらに低下するので、リファンピシシンの併用終了後、レテルモビルの有効性が減弱する可能性がある。	リファンピシシンの併用により、P-gp及びUGT1A1/3が誘導されると考えられる。
アトルバスタチン [16.7.2 参照]	併用により、アトルバスタチンの血漿中濃度が上昇する。 併用時は、アトルバスタチンの副作用（ミオパチー等）に注意して患者の状態を十分に観察すること。	レテルモビルの併用により、CYP3A、OATP1B1/3及び腸管のBCRPが阻害される。
シンバスタチン	併用により、これらの薬剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。 併用時は、これらの薬剤の副作用（ミオパチー等）に注意して患者の状態を十分に観察すること。	レテルモビルの併用により、CYP3A、OATP1B1/3及び腸管のBCRPが阻害されると予測される。
ロスバスタチン フルバスタチン	併用により、これらの薬剤の血漿中濃度が上昇する。 併用時は、これらの薬剤の副作用（ミオパチー等）に注意して患者の状態を十分に観察すること。	レテルモビルの併用により、OATP1B1/3及び腸管のBCRPが阻害されると予測される。
プラバスタチン ピタバスタチン	併用により、これらの薬剤の血漿中濃度が上昇する。 併用時は、これらの薬剤の副作用（ミオパチー等）に注意して患者の状態を十分に観察すること。	レテルモビルの併用により、OATP1B1/3が阻害されると予測される。
シクロスポリン [16.7.2 参照]	併用により、レテルモビル及びシクロスポリンの血漿中濃度が上昇する。 レテルモビルとの併用時及び中止時には、シクロスポリンの血漿中濃度を頻繁にモニタリングし、シクロスポリンの用量を調節すること。	レテルモビルの併用により、CYP3Aが阻害される。 シクロスポリンの併用により、OATP1B1/3が阻害される。
タクロリムス シロリムス [16.7.2 参照]	併用により、これらの薬剤の血漿中濃度が上昇する。 レテルモビルとの併用時及び中止時には、これらの薬剤の血漿中濃度を頻繁にモニタリングし、これらの薬剤の用量を調節すること。	レテルモビルの併用により、CYP3Aが阻害される。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	5%以上	1%以上5%未満	1%未満
胃腸障害	悪心	下痢、嘔吐	
免疫系障害			過敏症

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

- 14.1.1 PTPシートのまま保存し、服用直前にPTPシートから取り出すよう指導すること。
- 14.1.2 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

動物試験（ラット）において、臨床曝露量の3倍以上の曝露量で精巣毒性（精細管の変性、精子数の低値、精子の運動性低下、異常精子発現率の増加、受精能への影響等）が認められた。ラット精巣毒性に対する無毒性量での曝露量は、臨床曝露量と同程度であった。雄マウス及びサルでは、動物における最高用量〔臨床曝露量（シクロスポリン併用下での240mg経口投与）のそれぞれ5.7倍及び3.5倍〕まで精巣への影響は認められなかった。第Ⅲ相試験ではレテルモビルに関連した精巣毒性を示唆する所見は認められなかった。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 健康成人

日本人健康成人女性にレテルモビル240mg^(註)及び480mgを空腹時単回経口投与した際の、レテルモビルの薬物動態パラメータを表1に示す。レテルモビルは、投与後2.25～3.00時間で最高血漿中濃度に到達し、その後、二相性の消失を示した。レテルモビルのAUC_{0-∞}は、用量比を上回る上昇を示した。

表1 レテルモビルを空腹時単回経口投与した際の薬物動態パラメータ

用量	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	T _{max} [†] (hr)	t _{1/2} (hr)
240mg ^(註)	6	10,800 (26.6)	61,800 (43.1)	2.25 (1.00-3.00)	9.96 (23.5)
480mg	6	19,600 (30.0)	180,000 (35.1)	3.00 (3.00-5.00)	9.66 (37.2)

幾何平均（幾何平均に基づく変動係数 [%]）

†中央値（範囲）

また、日本人健康成人女性にレテルモビル480mgを反復経口投与した際、AUC_{0-24hr}及びC_{max}の幾何平均比に基づく累積係数は、それぞれ0.97及び0.94であった。

16.1.2 同種造血幹細胞移植患者

同種造血幹細胞移植患者350例（うち、日本人同種造血幹細胞移植患者23例）から得られた血漿中レテルモビル濃度データを用いて、母集団薬物動態解析を実施した。日本人同種造血幹細胞移植患者にレテルモビルを480mg、及びシクロスポリンを併用投与する場合はレテルモビルを240mgで1日1回経口投与した際の、レテルモビルの定常状態におけるAUC_{0-24hr}を表2に示す。第Ⅲ相国際共同試験（001試験）で得られた曝露量の範囲では、一貫した有効性が示されており、各投与方法における曝露量に、臨床的な違いは認められなかった。

表2 日本人同種造血幹細胞移植患者にレテルモビルを480mg、及びシクロスポリンを併用投与する場合はレテルモビルを240mgで1日1回経口投与した際の定常状態におけるAUC_{0-24hr}

投与方法	AUC _{0-24hr} [†] (ng・hr/mL)		
	例数	幾何平均	幾何平均に基づく変動係数 (%)
480mg経口投与	13	42,390	32.0
シクロスポリン併用 240mg経口投与	7	66,450	19.5

†日本人同種造血幹細胞移植患者の血漿中レテルモビル濃度データを用いた母集団薬物動態解析から得られたAUC_{0-24hr}のバイズ推定値

16.2 吸収

母集団薬物動態解析から、日本人を含む健康成人に、レテルモビルを240mg^(註)から480mgの範囲で投与した際の、レテルモビルの絶対的バイオアベイラビリティは、約94%と推定された。また、日本人を含む同種造血幹細胞移植患者に、レテルモビル480mgを1日1回投与した際の、レテルモビルの絶対的バイオアベイラビリティは、約35%と推定された。

16.2.1 シクロスポリンの影響

日本人を含む同種造血幹細胞移植患者に、レテルモビルとシクロスポリンを併用投与した際、レテルモビルの血漿中濃度が上昇した。母集団薬物動態解析から、シクロスポリンとレテルモビル240mgを1日1回併用投与した際の、レテルモビルの絶対的バイオアベイラビリティは、約85%と推定された。

16.2.2 食事の影響

外国人健康成人女性に、高脂肪・高カロリー食摂取後にレテルモビル480mgを単回経口投与した際、空腹時投与と比較して、レテルモビルのC_{max}は約30%上昇したものの、AUCは変わらなかった。

16.3 分布

母集団薬物動態解析から、日本人を含む同種造血幹細胞移植患者にレテルモビルを静脈内投与した際の、レテルモビルの定常状態における分布容積の平均値は、45.5Lと推定された。

*In vitro*データより、レテルモビルは、ヒト血漿蛋白に対し、高い結合を示した(98.7%)。レテルモビルの血中と血漿中濃度比(血中/血漿)は0.56であり、検討した濃度範囲(0.1~10mg/L)で変わらなかった。

非臨床分布試験から、レテルモビルは、消化管、胆管及び肝臓の臓器並びに組織に高濃度に分布し、脳に低濃度に分布した。

16.4 代謝

外国人健康成人に、ラベル体で標識したレテルモビルを経口投与した際、血漿中レテルモビル関連物質の大部分は未変化体であり(96.6%)、主要代謝物は検出されなかった。レテルモビルは、UGT1A1/A3を介したグルクロン酸抱合により、一部消失した。

16.5 排泄

母集団薬物動態解析から、日本人を含む同種造血幹細胞移植患者にレテルモビルを静脈内投与した際、レテルモビルの定常状態におけるクリアランスは、4.84L/hrと推定された。また、クリアランスの個体間変動は、24.6%と推定された。

外国人健康成人に、ラベル体で標識したレテルモビルを経口投与した際、総放射能の93.3%は糞中から回収された。レテルモビルは主に未変化体として糞中に排泄され、少量(6%)はアシルグルクロン酸抱合体として排泄された。また、レテルモビルの腎排泄は、わずかであった(2%未満)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害者

外国人腎機能障害者に、レテルモビルを1日1回8日間反復経口投与した際、腎機能正常者(推算糸球体濾過量が90mL/min/1.73m²以上)と比較して、レテルモビルのAUC_{0-24hr}は、中等度(推算糸球体濾過量が30~59mL/min/1.73m²)腎機能障害者では約1.9倍及び重度(推算糸球体濾過量が30mL/min/1.73m²未満)腎機能障害者では約1.4倍高かった。

16.6.2 肝機能障害者

外国人肝機能障害者に、レテルモビルを1日1回8日間反復経口投与した際、肝機能正常者と比較して、レテルモビルのAUC_{0-24hr}は、Child-Pugh分類に基づく中等度(Child-Pugh B)肝機能障害者では約1.6倍及びChild-Pugh分類に基づく重度(Child-Pugh C)肝機能障害者では約3.8倍高かった。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 *In vitro*試験

*In vitro*データから、レテルモビルは、OATP1B1/3、P-gp、BCRP、UGT1A1及びUGT1A3の基質であることが示唆された。また、レテルモビルは、CYP3Aの時間依存的な阻害作用又は誘導作用、CYP2C8の可逆的な阻害作用、CYP2B6の誘導作用を有することが示唆された。また、レテルモビルは、排出トランスポーターであるP-gp、BCRP、胆汁酸塩輸送ポンプ(BSEP)、多剤耐性関連蛋白(MRP2)、有機アニオントランスポーター(OAT3)及び肝取り込みトランスポーターであるOATP1B1/3の阻害作用を有することが示唆された。

16.7.2 臨床薬物相互作用試験

臨床薬物相互作用試験から得られた、レテルモビルの薬物動態に及ぼす併用薬の影響及び併用薬の薬物動態に及ぼすレテルモビルの影響についてそれぞれ表3及び表4に示す。[10.2 参照]

表3 レテルモビルの薬物動態に及ぼす併用薬の影響

併用薬	併用薬の投与方法	レテルモビルの投与方法	例数	レテルモビルの薬物動態パラメータの幾何平均比(併用時/非併用時)(90%信頼区間)	
				AUC	C _{max}
抗真菌薬					
フルコナゾール	400mg 単回 PO	480mg 単回 PO	14	1.11 (1.01, 1.23)	1.06 (0.93, 1.21)
イトラコナゾール	200mg QD PO	480mg QD PO	14	1.33 (1.17, 1.51)	1.21 (1.05, 1.39)
抗マイコプラズマ薬					
リファンピシン	600mg 単回 PO	480mg 単回 PO	16	2.03 (1.84, 2.26)	1.59 (1.46, 1.74)
	600mg 単回 IV	480mg 単回 PO	16	1.58 (1.38, 1.81)	1.37 (1.16, 1.61)
	600mg QD PO†	480mg QD PO	14	0.81 (0.67, 0.98)	1.01 (0.79, 1.28)
	600mg QD PO (リファンピシン併用終了後24時間)‡	480mg QD PO	14	0.15 (0.13, 0.17)	0.27 (0.22, 0.31)
免疫抑制薬					
シクロスポリン§	200mg 単回 PO	240mg QD PO	12	2.11 (1.97, 2.26)	1.48 (1.33, 1.65)
ミコフェノール酸モフェチル	1g 単回 PO	480mg QD PO	14	1.18 (1.04, 1.32)	1.11 (0.92, 1.34)
タクロリムス	5mg 単回 PO	80mg BID PO‡	14	1.02 (0.97, 1.07)	0.92 (0.84, 1.00)

外国人のデータ

QD: 1日1回投与、BID: 1日2回投与、PO: 経口投与、AUC: 単回投与の場合はAUC_{0-∞}、1日1回投与の場合はAUC_{0-24hr}、1日2回投与の場合はAUC_{0-12hr}

†投与後24時間の血漿中濃度(C_{24hr})の幾何平均比(90%信頼区間)は、0.14(0.11, 0.19)であった。

‡リファンピシン最終投与から24時間経過後のリファンピシンがレテルモビルに及ぼす影響を示す。C_{24hr}の幾何平均比(90%信頼区間)は、0.09(0.06, 0.12)であった。

§日本人のデータ

表4 併用薬の薬物動態に及ぼすレテルモビルの影響

併用薬	併用薬の投与方法	レテルモビルの投与方法	例数	併用薬の薬物動態パラメータの幾何平均比(併用時/非併用時)(90%信頼区間)	
				AUC	C _{max}
CYP3A基質					
ミダゾラム	1mg 単回 IV	240mg QD PO‡	16	1.47 (1.37, 1.58)	1.05 (0.94, 1.17)
	2mg 単回 PO	240mg QD PO‡	16	2.25 (2.04, 2.48) †	1.72 (1.55, 1.92)
P-gp基質					
ジゴキシン	0.5mg 単回 PO	240mg BID PO‡	22	0.88 (0.80, 0.96) †	0.75 (0.63, 0.89)
免疫抑制薬					
シクロスポリン	50mg 単回 PO	240mg QD PO	14	1.66 (1.51, 1.82)	1.08 (0.97, 1.19)
ミコフェノール酸モフェチル	1g 単回 PO	480mg QD PO	14	1.08 (0.97, 1.20)	0.96 (0.82, 1.12)
タクロリムス	5mg 単回 PO	480mg QD PO	13	2.42 (2.04, 2.88)	1.57 (1.32, 1.86)
シロリムス	2mg 単回 PO	480mg QD PO	13	3.40 (3.01, 3.85)	2.76 (2.48, 3.06)

併用薬	併用薬の投与方法	レテルモビルの投与方法	例数	併用薬の薬物動態パラメータの幾何平均比(併用時/非併用時)(90%信頼区間)	
				AUC	C _{max}
抗真菌薬及び抗ウイルス薬					
アシクロビル	400mg 単回 PO	480mg QD PO	13	1.02 (0.87, 1.20)	0.82 (0.71, 0.93)
フルコナゾール	400mg 単回 PO	480mg 単回 PO	14	1.03 (0.99, 1.08)	0.95 (0.92, 0.99)
イトラコナゾール	200mg QD PO	480mg QD PO	14	0.76 (0.71, 0.81)	0.84 (0.76, 0.92)
ボサコナゾール	300mg 単回 PO	480mg QD PO	13	0.98 (0.82, 1.17)	1.11 (0.95, 1.29)
ボリコナゾール	200mg BID PO	480mg QD PO	12	0.56 (0.51, 0.62)	0.61 (0.53, 0.71)
HMG-CoA還元酵素阻害剤					
アトルバスタチン	20mg 単回 PO	480mg QD PO	14	3.29 (2.84, 3.82)	2.17 (1.76, 2.67)
経口避妊薬					
エチニルエストラジオール/レボノルゲストレル	0.03mg EE 単回 PO	480mg QD PO	22	1.42 (1.32, 1.52)	0.89 (0.83, 0.96)
	0.15mg LNG 単回 PO		22	1.36 (1.30, 1.43)	0.95 (0.86, 1.04)

外国人のデータ

QD：1日1回投与、BID：1日2回投与、IV：静脈内投与、PO：経口投与、EE：エチニルエストラジオール、LNG：レボノルゲストレル、AUC：単回投与の場合はAUC_{0-∞}、1日1回投与の場合はAUC_{0-24hr}、1日2回投与の場合はAUC_{0-12hr}

† AUC_{0-last}の比

注) 本剤の用法・用量は、レテルモビルとして1日1回480mgを経口投与である。なお、シクロスポリンを併用投与する場合には、1日1回240mgを経口投与である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 第Ⅲ相国際共同試験 (001試験)

日本人を含むCMV抗体陽性の成人同種造血幹細胞移植患者(無作為化された患者570例、うち日本人患者36例)を対象に、CMV感染症の発症抑制効果及び安全性を検討することを目的として、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験(001試験)を実施した。移植日から移植後28日までの期間にレテルモビル480mg(シクロスポリン併用時はレテルモビル240mg)又はプラセボの投与を開始し、1日1回、経口又は静脈内投与にて、移植後14週(約100日)まで投与した。主要評価項目である移植後24週以内に臨床的に意味のあるCMV感染^{注1)}が認められた被験者の割合は、レテルモビル群とプラセボ群の比較において、統計学的に有意な差が認められた。

注1) 臨床的に意味のあるCMV感染：CMV血症の確認及び被験者の臨床状態に基づく抗CMV薬による先制治療の開始、又は終末器官におけるCMV感染症の発症

表1 第Ⅲ相国際共同試験(001試験)における有効性(FAS)

	レテルモビル群 (325例)	プラセボ群 (170例)
移植後24週以内に臨床的に意味のあるCMV感染が認められた被験者の割合 [†]	37.5% (122/325例)	60.6% (103/170例)
プラセボとの群間差 [‡] [95.02%信頼区間]	-23.5 [-32.6, -14.5]	-
P値 [‡]	<0.0001	-

† 移植後24週以内の試験中止例又は移植後24週時点の有効性データの欠測例は不成功例とした。

‡ 群間差の95.02%信頼区間及びP値はCMV感染リスク(高リスク/低リスク)を層としたMantel-Haenszel法により算出(有意水準片側0.0249)。

移植後24週目までに、レテルモビルの投与を受けた373例中63例(16.9%)に副作用が認められた。主な副作用は、悪心(7.2%)、下痢(2.4%)、嘔吐(1.9%)であった。[7.2 参照]

** 17.1.2 第Ⅲ相国際共同試験 (040試験)

移植後14週(約100日)以降もCMV感染及び感染症リスクを有するCMV抗体陽性の成人同種造血幹細胞移植患者^{注2)}(無作為化された患者220例、うち日本人患者16例)を対象に、レテルモビルの予防投与を移植後14週(約100日)から移植後28週(約200日)

に延長した際の有効性及び安全性を検討することを目的として、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験(040試験)を実施した。移植後約100日までレテルモビルによる予防投与を完了した患者を無作為に割り付け、レテルモビル480mg(シクロスポリン併用時はレテルモビル240mg)又はプラセボを、1日1回、経口又は静脈内投与にて、移植後28週(約200日)まで投与した。主要評価項目である移植後14週(約100日)から28週(約200日)までに臨床的に意味のあるCMV感染^{注1)}が認められた被験者の割合は、レテルモビル群とプラセボ群の比較において、統計学的に有意な差が認められた。

注1) 臨床的に意味のあるCMV感染：CMV血症の確認及び被験者の臨床状態に基づく抗CMV薬による先制治療の開始、又は終末器官におけるCMV感染症の発症

注2) 移植後14週(約100日)以降もCMV感染及び感染症リスクを有する患者として、次の基準を1つ以上満たした者が含まれた：血縁ドナーで3つのHLA遺伝子座(HLA-A、HLA-B又はHLA-DR)の少なくとも1つに1箇所以上の不一致がある、HLA半合致ドナー、非血縁ドナーで4つのHLA遺伝子座(HLA-A、HLA-B、HLA-C及びHLA-DRB1)の少なくとも1つに1箇所以上の不一致がある、臍帯血移植、ex vivo T細胞除去移植、抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン使用、アラムツスマブ使用、無作為割付け前6週以内に1mg/kg/日以上プレドニゾン(又は同等の薬剤)の全身投与

表2 第Ⅲ相国際共同試験(040試験)における有効性(FAS)

	レテルモビル(レテルモビル約200日投与)群 (144例)	プラセボ(レテルモビル約100日投与)群 (74例)
移植後14週から28週に臨床的に意味のあるCMV感染が認められた被験者の割合 [†]	2.8% (4/144例)	18.9% (14/74例)
プラセボとの群間差 [‡] [95.02%信頼区間]	-16.1 [-25.8, -6.4]	-
P値 [‡]	0.0005	-

† 移植後14週から28週以内の試験中止例で中止時にCMV血症が認められた被験者は不成功例とした。

‡ 群間差の95.02%信頼区間及びP値はHLA半合致ドナー(該当又は非該当)を層としたMantel-Haenszel法により算出(有意水準片側0.0249)

移植後14週(約100日)から28週(約200日)までに、レテルモビルの投与を受けた144例中4例(2.8%)に副作用が認められた。主な副作用は、悪心(2.1%)、嘔吐(1.4%)であった。[7.2 参照]

17.3 その他

17.3.1 心電図に及ぼす影響

TQT試験で、外国人健康成人38例を対象に、レテルモビルがQTc間隔に及ぼす影響をプラセボ及び陽性対照と比較検討した。レテルモビル960mgを単回静脈内投与^{注3)}したときのQTcP間隔(試験集団固有のべき係数で補正したQT間隔)のベースラインからの変化量のプラセボとの差[90%信頼区間]の最大値は、4.93[2.81, 7.05]ms(投与後1時間)であった。

注3) 本剤の用法・用量は、レテルモビルとして1日1回480mgを経口投与である。なお、シクロスポリンを併用投与する場合には、1日1回240mgを経口投与である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

レテルモビルはウイルスの複製に必要なCMVのDNAターミナーゼ複合体を阻害する。生化学的検討及び電子顕微鏡所見から、レテルモビルは一単位長のゲノムの生成に影響し、ウイルス粒子の形成を阻害することが明らかとなった。

18.2 In vitro抗ウイルス作用

感染細胞培養系でのCMVの臨床分離株(74株)に対するレテルモビルのEC₅₀値の範囲は0.7~6.1nMであった。

18.3 耐性ウイルス

18.3.1 細胞培養系

CMVのDNAターミナーゼのサブユニットはCMV遺伝子のUL51、UL56及びUL89領域にコードされる。細胞培養系にてレテルモビルに低感受性のCMV変異株を分離した。その結果、pUL51(P91S)、pUL56(C259F、S229F、V231A/L、N232Y、V236A/L/M、E237D、L241P、T244K/R、L254F、L257F/I、K258E、F261C/L/S、Y321C、C325F/R/W/Y、L328V、M329T、A365S、N368D、R369G/M/S)及びpUL89(N320H、D344E)にアミノ酸置換が認められた。これらの置換を有する遺伝子組換えCMV変異株のEC₅₀値は野生株と比較して1.6~9,300倍高値を示した。

** 18.3.2 臨床試験

外国人を対象とした第Ⅱ相試験(020試験)では、131例の同種造血幹細胞移植患者に60、120又は240mgのレテルモビル又はプラセボを1日1回84日間投与し、レテルモビル群のうち予防不成功となり検体が得られた12例を対象に、UL56遺伝子の231~369位のアミノ酸配列を中心にDNAシークエンス解析を実施した。60mg投与群1例でレテルモビルに低感受性を示す置換(V236M)が検出された。

第Ⅲ相国際共同試験（001試験）では、レテルモビル群のうち予防不成功となり検体が得られた50例を対象に、UL56及びUL89遺伝子のすべてのコード領域のDNAシーケンス解析を実施した。3例でレテルモビルに低感受性を示す4種類の置換がpUL56に検出された。1例でC325W及びR369Tが、他の2例で各々V236M及びE237Gの置換が検出された。

第Ⅲ相国際共同試験（040試験）では、全投与群のうち予防不成功又は早期中止しCMV血症が認められた32例を対象に、UL51、UL56及びUL89遺伝子のすべてのコード領域のDNAシーケンス解析を実施した。レテルモビルに低感受性を示す置換は検出されなかった。

18.4 交差耐性

ガンシクロビルに耐性を示すpUL97又はpUL54領域に置換を有するCMVは、レテルモビルに感受性を示した。野生型と比較してガンシクロビルに対する感受性を2.1倍低下させるpUL56 E237G置換を有する遺伝子組換えCMV株を除き、レテルモビルに対し耐性を示す置換を有する各種遺伝子組換え株は、ホスカルネット及びガンシクロビルに対して感受性を示した。

19. 有効成分に関する理化学的知見

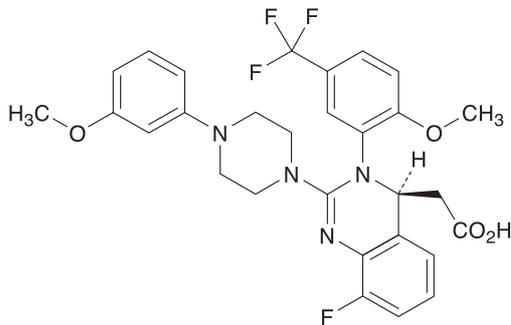
一般名：レテルモビル (Letermovir)

化学名：(4S)-2-[8-Fluoro-2-[4-(3-methoxyphenyl)piperazin-1-yl]-3-[2-methoxy-5-(trifluoromethyl)phenyl]-3,4-dihydroquinazolin-4-yl]acetic acid

分子式：C₂₉H₂₈F₄N₄O₄

分子量：572.55

構造式：



性状：白色の粉末である。

* 21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

14錠 [7錠 (PTP) × 2]

23. 主要文献

- 社内資料：レテルモビルのラット乳汁中移行に関する試験（2018年3月23日承認、CTD2.6.4.6）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

MSD株式会社 MSDカスタマーサポートセンター
東京都千代田区九段北1-13-12
医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-024-961

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

MSD株式会社

東京都千代田区九段北1-13-12

**2023年 8月改訂 (第3版)
*2022年 1月改訂 (第2版)

日本標準商品分類番号
87625

貯法：室温保存
有効期間：3年

抗サイトメガロウイルス化学療法剤

承認番号 23000AMX00456000
販売開始 2018年 5月

レテルモビル注射液

プレバイミス® 点滴静注240mg

劇薬

処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること

PREVYMIS® Intravenous Infusion 240mg



1. 警告

同種造血幹細胞移植患者の感染管理に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例のみに投与すること。

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 次の薬剤を投与中の患者：ピモジド、エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン、ジヒドロエルゴタミン、メチルエルゴメトリン、エルゴメトリン [10.1 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	プレバイミス®点滴静注240mg
有効成分	レテルモビル
1バイアル中の分量 ^(注)	240mg/12mL
添加剤	ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン 1800mg

注) 本剤は注射液吸引時の損失を考慮して、1バイアル中に250mg/12.5mLが過量充填されている。

3.2 製剤の性状

販売名	プレバイミス®点滴静注240mg
pH	7.0~8.0
浸透圧比	約1 (生理食塩液に対する比)
性状	無色澄明の液 また、製品由来の半透明又は白色の微粒子を含むことがある。

4. 効能又は効果

同種造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス感染症の発症抑制

6. 用法及び用量

通常、成人にはレテルモビルとして480mgを1日1回、約60分かけて点滴静注する。シクロスポリンと併用投与する場合にはレテルモビルとして240mgを1日1回、約60分かけて点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 錠剤と注射剤は医師の判断で切り替えて使用することができる。ただし、臨床試験において注射剤の長期投与の経験はなく、注射剤の添加剤ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンは腎機能障害のある患者で蓄積し、腎機能の悪化等を引き起こすおそれがあることから、注射剤の投与は最小限の期間とし、経口投与可能な患者には、経口投与を選択すること。[9.2.1 参照]

**7.2 同種造血幹細胞移植の移植当日から移植後28日目までを目安として投与を開始すること。投与期間は、患者のサイトメガロウイルス感染症の発症リスクを考慮しながら、移植後200日目までを目安とすること。サイトメガロウイルス血症又はサイトメガロウイルス感染症が確認された場合には、本剤の投与を中止し、サイトメガロウイルスに対する治療等、適切な対応を行うこと。[17.1.1、17.1.2 参照]

8. 重要な基本的注意

長期間に亘り点滴静注製剤を継続して使用する場合には、添加剤ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンの蓄積により腎

機能障害の悪化等を引き起こすおそれがあるため、定期的に腎機能検査を実施する等観察を十分に行うこと。[15.2.2 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 中等度又は重度 (クレアチニンクリアランス<50mL/min) の腎機能障害のある患者
定期的に腎機能検査を実施する等観察を十分に行うこと。添加剤ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンの蓄積により腎機能障害の悪化等を引き起こすおそれがある。[15.2.2 参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度 (Child-Pugh分類C) の肝機能障害のある患者
レテルモビルの血漿中濃度が上昇するおそれがある。[16.6.2 参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、本剤が胎児に悪影響を及ぼす可能性があることを十分に説明し、本剤投与中及び本剤投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、本剤投与の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠中に本剤を投与するか、本剤投与中の患者が妊娠した場合は、本剤投与による催奇形性等が生じる可能性があることについて、患者に十分説明すること。妊娠ラット及びウサギの器官形成期に投与したとき、臨床曝露量 (480mg静脈内投与) のそれぞれ11倍及び1.7倍の母動物毒性を示す用量で骨格奇形、胎児体重の減少等が認められた。妊娠ラットに着床から分娩後まで投与した試験では、臨床曝露量の2.2倍まで胚・胎児毒性は認められなかった。[9.4 参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物試験 (ラット) で乳汁移行が認められている¹⁾。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

レテルモビルは有機アニオン輸送ポリペプチド1B1/3 (OATP1B1/3)、P-糖蛋白 (P-gp) 及びUDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ1A1/3 (UGT1A1/3) の基質である。レテルモビルはCYP3Aの時間依存的な阻害作用、並びに乳癌耐性蛋白 (BCRP) 及びOATP1B1/3の阻害作用を有する。また、レテルモビルはCYP2C9及びCYP2C19の誘導作用を有する可能性がある。[16.7.1 参照]

10.1 併用禁忌 (併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ピモジド (オーラップ) [2.2 参照]	併用により、ピモジドの血漿中濃度が上昇し、QT延長及び心室性不整脈を引き起こすおそれがある。	レテルモビルの併用により、CYP3Aが阻害されると予測される。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン（クリアミン配合錠） ジヒドロエルゴタミン メチルエルゴメトリン（パルタンM） エルゴメトリン [2.2 参照]	併用により、これら麦角アルカロイドの血漿中濃度が上昇し、麦角中毒を引き起こすおそれがある。	レテルモビルの併用により、CYP3Aが阻害されると予測される。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3Aの基質 フェンタニル キニジン ミダゾラム等 [16.7.2 参照]	併用により、これらの薬剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。	レテルモビルの併用により、CYP3Aが阻害されると予測される。
ポリコナゾール [16.7.2 参照]	併用により、ポリコナゾールの血漿中濃度が低下する。 併用時は、ポリコナゾールの治療効果を減弱させるおそれがあるため、患者の状態を十分に観察することが推奨される。	レテルモビルの併用により、CYP2C9及びCYP2C19が誘導されると考えられる。
CYP2C9又はCYP2C19の基質 フェニトイン ワルファリン等	併用により、これらの薬剤の血漿中濃度が低下するおそれがある。 フェニトインとの併用時は、血中フェニトイン濃度を頻繁にモニタリングすること。 ワルファリンとの併用時は、INRを頻繁にモニタリングすること。	レテルモビルの併用により、CYP2C9又はCYP2C19が誘導されると予測される。
リファンピシシン [16.7.2 参照]	併用により、レテルモビルの血漿中濃度が低下する。 また、リファンピシシンの併用終了翌日に単独投与したレテルモビルの血漿中濃度がさらに低下するので、リファンピシシンの併用終了後、レテルモビルの有効性が減弱する可能性がある。	リファンピシシンの併用により、P-gp及びUGT1A1/3が誘導されると考えられる。
アトルバスタチン [16.7.2 参照]	併用により、アトルバスタチンの血漿中濃度が上昇する。 併用時は、アトルバスタチンの副作用（ミオパチー等）に注意して患者の状態を十分に観察すること。	レテルモビルの併用により、CYP3A、OATP1B1/3及び腸管のBCRPが阻害される。
シンバスタチン	併用により、これらの薬剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。 併用時は、これらの薬剤の副作用（ミオパチー等）に注意して患者の状態を十分に観察すること。	レテルモビルの併用により、CYP3A、OATP1B1/3及び腸管のBCRPが阻害されると予測される。
ロスバスタチン フルバスタチン	併用により、これらの薬剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。 併用時は、これらの薬剤の副作用（ミオパチー等）に注意して患者の状態を十分に観察すること。	レテルモビルの併用により、OATP1B1/3及び腸管のBCRPが阻害されると予測される。
プラバスタチン ピタバスタチン	併用により、これらの薬剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。 併用時は、これらの薬剤の副作用（ミオパチー等）に注意して患者の状態を十分に観察すること。	レテルモビルの併用により、OATP1B1/3が阻害されると予測される。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シクロスポリン [16.7.2 参照]	併用により、レテルモビル及びシクロスポリンの血中濃度が上昇する。 レテルモビルとの併用時及び中止時には、シクロスポリンの血中濃度を頻繁にモニタリングし、シクロスポリンの用量を調節すること。	レテルモビルの併用により、CYP3Aが阻害される。 シクロスポリンの併用により、OATP1B1/3が阻害される。
タクロリムス シロリムス [16.7.2 参照]	併用により、これらの薬剤の血中濃度が上昇する。 レテルモビルとの併用時及び中止時には、これらの薬剤の血中濃度を頻繁にモニタリングし、これらの薬剤の用量を調節すること。	レテルモビルの併用により、CYP3Aが阻害される。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	5%以上	1%以上5%未満	1%未満
胃腸障害	悪心	下痢、嘔吐	
免疫系障害			過敏症

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

- 14.1.1 希釈前に、変色や不溶性異物がいないか、各バイアルを確認すること。本剤は無色澄明の溶液である。また、製品由来の少量の半透明又は白色の微粒子を含むことがある。バイアル内の溶液に変色や濁り、又は異物（少量の半透明又は白色の微粒子以外）が認められた場合は使用しないこと。バイアルを振盪しないこと。
- 14.1.2 480mgの場合は2バイアルから24mLを、240mgの場合は1バイアルから12mLを採取し、日局生理食塩液又は日局5%ブドウ糖注射液250mLの点滴バッグに添加し、振盪せず静かに混和すること。本剤のバイアルは1回使い切りである。残液は使用しないこと。
- 14.1.3 混和後、本剤の希釈液は無色～黄色澄明の溶液となる。投与前の希釈液に変色や不溶性異物が目視により確認すること。変色や濁り、又は異物（少量の半透明又は白色の微粒子以外）が認められる場合には、希釈液を廃棄すること。
- 14.1.4 希釈液は、室温保存（2～30℃）では24時間以内に、冷蔵保存（2～8℃）した場合は48時間以内に使用すること。
なお、これらの時間には点滴終了までの時間が含まれる。

14.2 配合変化

本剤は他剤と配合したとき、濁りや不溶性異物が生じることがある。配合適性についてはデータが限られているが、次の薬剤は配合禁忌であり、同一の輸液ラインを通して同時に注入しないこと。
主な配合禁忌薬剤：アミオダロン塩酸塩、アムホテリシンBリポソーム、アズトレオナム、セフェピム塩酸塩、シプロフロキサシン、シクロスポリン、ジルチアゼム塩酸塩、フィルグラスチム（遺伝子組換え）、ゲンタマイシン硫酸塩、レボフロキサシン、リネゾリド、ミダゾラム、オランダセットロン塩酸塩、パロノセットロン塩酸塩

14.3 薬剤投与時の注意

- 14.3.1 必ず0.2μmインラインフィルター（ポリエーテルスルホン、ポリスルホン又は正荷電ナイロン製）を使用して投与すること。
- 14.3.2 本剤はポリウレタンを含有する輸液チューブで投与しないこと。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

- 15.2.1 動物試験（ラット）において、臨床曝露量の3倍以上の曝露量で精巣毒性（精細管の変性、精子数の低値、精子の運動性低下、異常精子発現率の増加、受胎能への影響等）が認められた。ラット精巣毒性に対する無毒性量での曝露量は、臨床曝露量と同程度であった。雄マウス及びサルでは、動物における最高用量【臨床曝露量（480mg静脈内投与）のそれぞれ3.5倍及び2.1倍】まで精巣への影

響は認められなかった。第Ⅲ相試験ではレテルモビルに関連した精巢毒性を示唆する所見は認められなかった。

15.2.2 添加剤であるヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンをラット及びイスネへ静脈内投与すると50mg/kgを超える用量で腎臓及び膀胱の空胞化等の生理学的な適応性変化を引き起こすことが報告されている²⁾。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 健康成人

日本人健康成人女性にレテルモビル240mg^{注)}及び480mgを60分かけて単回静脈内投与した際の、レテルモビルの薬物動態パラメータを表1に示す。レテルモビルは、二相性の消失を示した。また、レテルモビルのAUC_{0-∞}は、用量比を上回る上昇を示した。

表1 レテルモビルを単回静脈内投与した際の薬物動態パラメータ

用量	例数	C _{eo1} [†] (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	t _{1/2} (hr)
240mg ^{注)}	6	18,700 (16.2)	60,800 (20.2)	11.8 (64.0)
480mg	6	41,000 (21.3)	176,000 (31.9)	10.8 (33.7)

幾何平均 (幾何平均に基づく変動係数 [%])

† 静脈内投与終了時の血漿中濃度

また、日本人健康成人女性にレテルモビル480mgを反復経口投与した際、AUC_{0-24hr}及びC_{max}の幾何平均比に基づく累積係数は、それぞれ0.97及び0.94であった。

16.1.2 同種造血幹細胞移植患者

同種造血幹細胞移植患者350例 (うち、日本人同種造血幹細胞移植患者23例) から得られた血漿中レテルモビル濃度データを用いて、母集団薬物動態解析を実施した。日本人同種造血幹細胞移植患者にレテルモビルを480mg、シクロスポリンを併用投与する場合はレテルモビルを240mgで1日1回静脈内投与した際の、レテルモビルの定常状態におけるAUC_{0-24hr}を表2に示す。第Ⅲ相国際共同試験 (001試験) で得られた曝露量の範囲では、一貫した有効性が示されており、各投与方法における曝露量に、臨床的な違いは認められなかった。

表2 日本人同種造血幹細胞移植患者にレテルモビルを480mg、及びシクロスポリンを併用投与する場合はレテルモビルを240mgで1日1回静脈内投与した際の定常状態におけるAUC_{0-24hr}

投与方法	AUC _{0-24hr} [†] (ng・hr/mL)		
	例数	幾何平均	幾何平均に基づく 変動係数 (%)
480mg静脈内投与	11	101,200	24.4
シクロスポリン併用 240mg静脈内投与	6	70,810	16.5

† 日本人同種造血幹細胞移植患者の血漿中レテルモビル濃度データを用いた母集団薬物動態解析から得られたAUC_{0-24hr}のベイズ推定値

16.3 分布

母集団薬物動態解析から、日本人を含む同種造血幹細胞移植患者にレテルモビルを静脈内投与した際の、レテルモビルの定常状態における分布容積の平均値は、45.5Lと推定された。

*In vitro*データより、レテルモビルは、ヒト血漿蛋白に対し、高い結合を示した (98.7%)。レテルモビルの血中と血漿中濃度比 (血中/血漿) は0.56であり、検討した濃度範囲 (0.1~10mg/L) で変わらなかった。

非臨床分布試験から、レテルモビルは、消化管、胆管及び肝臓の臓器並びに組織に高濃度に分布し、脳に低濃度に分布した。

16.4 代謝

外国人健康成人に、ラベル体で標識したレテルモビルを経口投与した際、血漿中レテルモビル関連物質の大部分は未変化体であり (96.6%)、主要代謝物は検出されなかった。レテルモビルは、UGT1A1/1A3を介したグルクロン酸抱合により、一部消失した。

16.5 排泄

母集団薬物動態解析から、日本人を含む同種造血幹細胞移植患者にレテルモビルを静脈内投与した際、レテルモビルの定常状態におけるクリアランスは、4.84L/hrと推定された。また、クリアランスの個体間変動は、24.6%と推定された。外国人健康成人に、ラベル体で標識したレテルモビルを経口投与した際、総放射能の93.3%は糞中から回収された。レテルモビルは主に未変化体として糞中に排泄され、少量 (6%) はアシルグルクロン酸抱合体として排泄された。また、レテルモビルの腎排泄は、わずかであった (2%未満)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害者

外国人腎機能障害者に、レテルモビルを1日1回8日間反復経口投与した際、腎機能正常者 (推算糸球体濾過量が90mL/min/1.73m²以上) と比較して、レテルモビルのAUC_{0-24hr}は、中等度 (推算糸球体濾過量が30~59mL/min/1.73m²) 腎機能障害者では約1.9倍及び重度 (推算糸球体濾過量が30mL/min/1.73m²未満) 腎機能障害者では約1.4倍高かった。

16.6.2 肝機能障害者

外国人肝機能障害者に、レテルモビルを1日1回8日間反復経口投与した際、肝機能正常者と比較して、レテルモビルのAUC_{0-24hr}は、

Child-Pugh分類に基づく中等度 (Child-Pugh B) 肝機能障害者では約1.6倍及びChild-Pugh分類に基づく重度 (Child-Pugh C) 肝機能障害者では約3.8倍高かった。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 *In vitro*試験

*In vitro*データから、レテルモビルは、OATP1B1/3、P-gp、BCRP、UGT1A1及びUGT1A3の基質であることが示唆された。また、レテルモビルは、CYP3Aの時間依存的な阻害作用又は誘導作用、CYP2C8の可逆的な阻害作用、CYP2B6の誘導作用を有することが示唆された。また、レテルモビルは、排出トランスポーターであるP-gp、BCRP、胆汁酸輸送ポンプ (BSEP)、多剤耐性関連蛋白 (MRP2)、有機アニオントランスポーター (OAT3) 及び肝取り込みトランスポーターであるOATP1B1/3の阻害作用を有することが示唆された。

16.7.2 臨床薬物相互作用試験

臨床薬物相互作用試験から得られた、レテルモビルの薬物動態に及ぼす併用薬の影響及び併用薬の薬物動態に及ぼすレテルモビルの影響についてそれぞれ表3及び表4に示す。[10.2 参照]

表3 レテルモビルの薬物動態に及ぼす併用薬の影響

併用薬	併用薬の投与方法	レテルモビルの投与方法	例数	レテルモビルの薬物動態パラメータの幾何平均比 (併用時/非併用時) (90%信頼区間)	
				AUC	C _{max}
抗真菌薬					
フルコナゾール	400mg 単回 PO	480mg 単回 PO	14	1.11 (1.01, 1.23)	1.06 (0.93, 1.21)
イトラコナゾール	200mg QD PO	480mg QD PO	14	1.33 (1.17, 1.51)	1.21 (1.05, 1.39)
抗マイコプラズマ薬					
リファンピシン	600mg 単回 PO	480mg 単回 PO	16	2.03 (1.84, 2.26)	1.59 (1.46, 1.74)
	600mg 単回 IV	480mg 単回 PO	16	1.58 (1.38, 1.81)	1.37 (1.16, 1.61)
	600mg QD PO [†]	480mg QD PO	14	0.81 (0.67, 0.98)	1.01 (0.79, 1.28)
	600mg QD PO (リファンピシン併用終了後24時間) ‡	480mg QD PO	14	0.15 (0.13, 0.17)	0.27 (0.22, 0.31)
免疫抑制薬					
シクロスポリン§	200mg 単回 PO	240mg QD PO	12	2.11 (1.97, 2.26)	1.48 (1.33, 1.65)
ミコフェノール酸モフェチル	1g 単回 PO	480mg QD PO	14	1.18 (1.04, 1.32)	1.11 (0.92, 1.34)
タクロリムス	5mg 単回 PO	80mg BID PO ^{注)}	14	1.02 (0.97, 1.07)	0.92 (0.84, 1.00)

外国人のデータ

QD：1日1回投与、BID：1日2回投与、PO：経口投与、AUC：単回投与の場合はAUC_{0-∞}、1日1回投与の場合はAUC_{0-24hr}、1日2回投与の場合はAUC_{0-12hr}

† 投与後24時間の血漿中濃度 (C_{24hr}) の幾何平均比 (90%信頼区間) は、0.14 (0.11, 0.19) であった。

‡ リファンピシン最終投与から24時間経過後のリファンピシンがレテルモビルに及ぼす影響を示す。C_{24hr}の幾何平均比 (90%信頼区間) は、0.09 (0.06, 0.12) であった。

§ 日本人のデータ

表4 併用薬の薬物動態に及ぼすレテルモビルの影響

併用薬	併用薬の投与方法	レテルモビルの投与方法	例数	併用薬の薬物動態パラメータの幾何平均比 (併用時/非併用時) (90%信頼区間)	
				AUC	C _{max}
CYP3A基質					
ミダゾラム	1mg 単回 IV	240mg QD PO ^{注)}	16	1.47 (1.37, 1.58)	1.05 (0.94, 1.17)
	2mg 単回 PO	240mg QD PO ^{注)}	16	2.25 (2.04, 2.48) †	1.72 (1.55, 1.92)

併用薬	併用薬の投与方法	レテルモビルの投与方法	例数	併用薬の薬物動態パラメータの幾何平均比(併用時/非併用時)(90%信頼区間)	
				AUC	C _{max}
P-gp基質					
ジゴキシシン	0.5mg 単回 PO	240mg QD PO ^{注)}	22	0.88 (0.80, 0.96) †	0.75 (0.63, 0.89)
免疫抑制薬					
シクロスポリン	50mg 単回 PO	240mg QD PO	14	1.66 (1.51, 1.82)	1.08 (0.97, 1.19)
ミコフェノール酸モフェチル	1g 単回 PO	480mg QD PO	14	1.08 (0.97, 1.20)	0.96 (0.82, 1.12)
タクロリムス	5mg 単回 PO	480mg QD PO	13	2.42 (2.04, 2.88)	1.57 (1.32, 1.86)
シロリムス	2mg 単回 PO	480mg QD PO	13	3.40 (3.01, 3.85)	2.76 (2.48, 3.06)
抗真菌薬及び抗ウイルス薬					
アシクロビル	400mg 単回 PO	480mg QD PO	13	1.02 (0.87, 1.20)	0.82 (0.71, 0.93)
フルコナゾール	400mg 単回 PO	480mg 単回 PO	14	1.03 (0.99, 1.08)	0.95 (0.92, 0.99)
イトラコナゾール	200mg QD PO	480mg QD PO	14	0.76 (0.71, 0.81)	0.84 (0.76, 0.92)
ポサコナゾール	300mg 単回 PO	480mg QD PO	13	0.98 (0.82, 1.17)	1.11 (0.95, 1.29)
ボリコナゾール	200mg QD PO	480mg QD PO	12	0.56 (0.51, 0.62)	0.61 (0.53, 0.71)
HMG-CoA還元酵素阻害剤					
アトルバスタチン	20mg 単回 PO	480mg QD PO	14	3.29 (2.84, 3.82)	2.17 (1.76, 2.67)
経口避妊薬					
エチニルエストラジオール/レボノルゲストレル	0.03mg EE 単回 PO	480mg QD PO	22	1.42 (1.32, 1.52)	0.89 (0.83, 0.96)
	0.15mg LNG 単回 PO		22	1.36 (1.30, 1.43)	0.95 (0.86, 1.04)

外国人のデータ

QD：1日1回投与、BID：1日2回投与、IV：静脈内投与、PO：経口投与、EE：エチニルエストラジオール、LNG：レボノルゲストレル、AUC：単回投与の場合はAUC_{0-∞}、1日1回投与の場合はAUC_{0-24hr}、1日2回投与の場合はAUC_{0-12hr}

† AUC_{0-last}の比

注) 本剤の用法・用量は、レテルモビルとして1日1回480mgを静脈内投与である。なお、シクロスポリンを併用投与する場合には、1日1回240mgを静脈内投与である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 第Ⅲ相国際共同試験 (001試験)

日本人を含むCMV抗体陽性の成人同種造血幹細胞移植患者(無作為化された患者570例、うち日本人患者36例)を対象に、CMV感染症の発症抑制効果及び安全性を検討することを目的として、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験(001試験)を実施した。移植日から移植後28日までの期間にレテルモビル480mg(シクロスポリン併用時はレテルモビル240mg)又はプラセボの投与を開始し、1日1回、経口又は静脈内投与にて、移植後14週(約100日)まで投与した。主要評価項目である移植後24週以内に臨床的に意味のあるCMV感染^{注1)}が認められた被験者の割合は、レテルモビル群とプラセボ群の比較において、統計学的に有意な差が認められた。

注1) 臨床的に意味のあるCMV感染：CMV血症の確認及び被験者の臨床状態に基づく抗CMV薬による先制治療の開始、又は終末器官におけるCMV感染症の発症

表1 第Ⅲ相国際共同試験(001試験)における有効性(FAS)

	レテルモビル群(325例)	プラセボ群(170例)
移植後24週以内に臨床的に意味のあるCMV感染が認められた被験者の割合 [†]	37.5% (122/325例)	60.6% (103/170例)
プラセボとの群間差 [‡] [95.02%信頼区間]	-23.5 [-32.6, -14.5]	-
P値 [‡]	<0.0001	-

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

‡ 群間差の95.02%信頼区間及びP値はCMV感染リスク(高リスク/低リスク)を層としたMantel-Haenszel法により算出(有意水準片側0.0249)。

移植後24週目までに、レテルモビルの投与を受けた373例中63例(16.9%)に副作用が認められた。主な副作用は、悪心(7.2%)、下痢(2.4%)、嘔吐(1.9%)であった。[7.2参照]

** 17.1.2 第Ⅲ相国際共同試験(040試験)

移植後14週(約100日)以降もCMV感染及び感染症リスクを有するCMV抗体陽性の成人同種造血幹細胞移植患者^{注2)}(無作為化された患者220例、うち日本人患者16例)を対象に、レテルモビルの予防投与を移植後14週(約100日)から移植後28週(約200日)に延長した際の有効性及び安全性を検討することを目的として、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験(040試験)を実施した。移植後約100日までレテルモビルによる予防投与を完了した患者を無作為に割り付け、レテルモビル480mg(シクロスポリン併用時はレテルモビル240mg)又はプラセボを、1日1回、経口又は静脈内投与にて、移植後28週(約200日)まで投与した。主要評価項目である移植後14週(約100日)から28週(約200日)までに臨床的に意味のあるCMV感染^{注1)}が認められた被験者の割合は、レテルモビル群とプラセボ群の比較において、統計学的に有意な差が認められた。

注1) 臨床的に意味のあるCMV感染：CMV血症の確認及び被験者の臨床状態に基づく抗CMV薬による先制治療の開始、又は終末器官におけるCMV感染症の発症

注2) 移植後14週(約100日)以降もCMV感染及び感染症リスクを有する患者として、次の基準を1つ以上満たした者が含まれた：血縁ドナーで3つのHLA遺伝子座(HLA-A、HLA-B又はHLA-DR)の少なくとも1つに1箇所以上の不一致がある、HLA半合致ドナー、非血縁ドナーで4つのHLA遺伝子座(HLA-A、HLA-B、HLA-C及びHLA-DRB1)の少なくとも1つに1箇所以上の不一致がある、臍帯血移植、ex vivo T細胞除去移植、抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン使用、アラムツスマブ使用、無作為割付前6週以内に1mg/kg/日以上プロドノゾロン(又は同等の薬剤)の全身投与

表2 第Ⅲ相国際共同試験(040試験)における有効性(FAS)

	レテルモビル(レテルモビル約200日投与)群(144例)	プラセボ(レテルモビル約100日投与)群(74例)
移植後14週から28週に臨床的に意味のあるCMV感染が認められた被験者の割合 [†]	2.8% (4/144例)	18.9% (14/74例)
プラセボとの群間差 [‡] [95.02%信頼区間]	-16.1 [-25.8, -6.4]	-
P値 [‡]	0.0005	-

† 移植後14週から28週以内の治験中止例で中止時にCMV血症が認められた被験者は不成功例とした。

‡ 群間差の95.02%信頼区間及びP値はHLA半合致ドナー(該当又は非該当)を層としたMantel-Haenszel法により算出(有意水準片側0.0249)

移植後14週(約100日)から28週(約200日)までに、レテルモビルの投与を受けた144例中4例(2.8%)に副作用が認められた。主な副作用は、悪心(2.1%)、嘔吐(1.4%)であった。[7.2参照]

17.3 その他

17.3.1 心電図に及ぼす影響

TQT試験で、外国人健康成人38例を対象に、レテルモビルがQTc間隔に及ぼす影響をプラセボ及び陽性対照と比較検討した。レテルモビル960mgを単回静脈内投与^{注3)}したときのQTcP間隔(試験集団固有のべき係数で補正したQT間隔)のベースラインからの変化量のプラセボとの差[90%信頼区間]の最大値は、4.93[2.81, 7.05]ms(投与後1時間)であった。

注3) 本剤の用法・用量は、レテルモビルとして1日1回480mgを静脈内投与である。なお、シクロスポリンを併用投与する場合には、1日1回240mgを静脈内投与である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

レテルモビルはウイルスの複製に必要なCMVのDNAターミナーゼ複合体を阻害する。生化学的検討及び電子顕微鏡所見から、レテルモビルは一単位長のゲノムの生成に影響し、ウイルス粒子の形成を阻害することが明らかとなった。

18.2 In vitro抗ウイルス作用

感染細胞培養系でのCMVの臨床分離株(74株)に対するレテルモビルのEC₅₀値の範囲は0.7~6.1nMであった。

18.3 耐性ウイルス

18.3.1 細胞培養系

CMVのDNAターミナーゼのサブユニットはCMV遺伝子のUL51、UL56及びUL89領域にコードされる。細胞培養系にてレテルモビルに低感受性のCMV変異株を分離した。その結果、pUL51 (P91S)、pUL56 (C25F、S229F、V231A/L、N232Y、V236A/L/M、E237D、L241P、T244K/R、L254F、L257F/I、K258E、F261C/L/S、Y321C、C325F/R/W/Y、L328V、M329T、A365S、N368D、R369G/M/S) 及びpUL89 (N320H、D344E) にアミノ酸置換が認められた。これらの置換を有する遺伝子組換えCMV変異株のEC₅₀値は野生株と比較して1.6~9,300倍高値を示した。

** 18.3.2 臨床試験

外国人を対象とした第Ⅱ相試験 (020試験) では、131例の同種造血幹細胞移植患者に60、120又は240mgのレテルモビル又はプラセボを1日1回84日間投与し、レテルモビル群のうち予防不成功となり検体が得られた12例を対象に、UL56遺伝子の231~369位のアミノ酸配列を中心にDNAシーケンス解析を実施した。60mg投与群1例でレテルモビルに低感受性を示す置換 (V236M) が検出された。

第Ⅲ相国際共同試験 (001試験) では、レテルモビル群のうち予防不成功となり検体が得られた50例を対象に、UL56及びUL89遺伝子のすべてのコード領域のDNAシーケンス解析を実施した。3例でレテルモビルに低感受性を示す4種類の置換がpUL56に検出された。1例でC325W及びR369Tが、他の2例で各々V236M及びE237Gの置換が検出された。

第Ⅲ相国際共同試験 (040試験) では、全投与群のうち予防不成功又は早期中止しCMV血症が認められた32例を対象に、UL51、UL56及びUL89遺伝子のすべてのコード領域のDNAシーケンス解析を実施した。レテルモビルに低感受性を示す置換は検出されなかった。

18.4 交差耐性

ガンシクロビルに耐性を示すpUL97又はpUL54領域に置換を有するCMVは、レテルモビルに感受性を示した。野生型と比較してガンシクロビルに対する感受性を2.1倍低下させるpUL56 E237G置換を有する遺伝子組換えCMV株を除き、レテルモビルに対し耐性を示す置換を有する各種遺伝子組換え株は、ホスカルネット及びガンシクロビルに対して感受性を示した。

19. 有効成分に関する理化学的知見

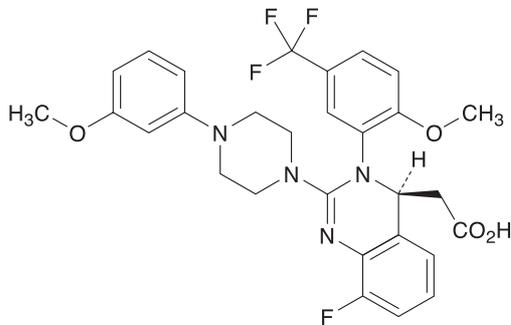
一般名：レテルモビル (Letermovir)

化学名：(4S)-2-[8-Fluoro-2-[4-(3-methoxyphenyl)piperazin-1-yl]-3-[2-methoxy-5-(trifluoromethyl)phenyl]-3,4-dihydroquinazolin-4-yl]acetic acid

分子式：C₂₉H₂₈F₄N₄O₄

分子量：572.55

構造式：



性状：白色の粉末である。

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

* 21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

1バイアル (12mL) × 10

23. 主要文献

- 社内資料：レテルモビルのラット乳汁中移行に関する試験 (2018年3月23日承認、CTD2.6.4.6)
- Gould S, et al. Food Chem Toxicol. 2005 ; 43 : 1451-9.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

MSD株式会社 MSDカスタマーサポートセンター
東京都千代田区九段北1-13-12
医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-024-961

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

MSD株式会社

東京都千代田区九段北1-13-12

目次

1.8 添付文書（案）	2
1.8.1 添付文書（案）	2
1.8.2 効能又は効果（案）及びその設定根拠	8
1.8.2.1 効能又は効果（案）	8
1.8.2.2 効能又は効果の設定根拠	8
1.8.3 用法及び用量（案）及びその設定根拠	10
1.8.3.1 用法及び用量（案）	10
1.8.3.2 用法及び用量の設定根拠	10
1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠	12
1.8.4.1 禁忌	12
1.8.4.2 効能又は効果に関連する注意	12
1.8.4.3 用法及び用量に関連する注意	13
1.8.4.4 重要な基本的注意	13
1.8.4.5 特定の背景を有する患者に関する注意	14
1.8.4.6 相互作用	15
1.8.4.7 副作用	17
1.8.4.8 その他の注意	18
1.8.4.9 参考文献	18

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

添付文書（案）を次頁に添付した。

最新の添付文書を参照すること

添付文書（案）

日本標準商品分類番号
87625

抗サイトメガロウイルス化学療法剤

マリバビル錠

リブテンシティ®錠 200 mg

LIVTENCITY® Tablets 200mg

貯法：室温保存

有効期間：3年

規制区分：処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	
販売開始	

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 ガンシクロビル又はバルガンシクロビルを投与中の患者 [10.1、18.2.1 参照]
- 2.3 リファンピシン又はセイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品を投与中の患者 [10.1、16.7.2 参照]

通常、成人にはマリバビルとして1回 400mgを1日2回経口投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

強い又は中程度のCYP3A4誘導剤（リファンピシン及びセイヨウオトギリソウ含有食品を除く）と本剤との併用は避け、代替薬への変更を考慮すること。併用が避けられない場合は、マリバビルとして1回1,200mgまでの増量（1日2回経口投与）を考慮すること。[10.2 参照]

3. 組成・性状

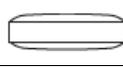
3.1 組成

販売名	リブテンシティ錠 200mg
有効成分	1錠中 マリバビルとして 200mg
添加剤	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、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、マクロゴール 4000、酸化チタン、タルク、青色1号アルミニウムレーキ

8. 重要な基本的注意

本剤による治療中及び治療後に薬剤耐性によるウイルス学的失敗が認められる可能性があるため、サイトメガロウイルス DNA 量又はサイトメガロウイルス抗原陽性細胞数等をモニタリングすること。治療に反応しない場合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こと。本剤に対する耐性を示すウイルス由来のプロテインキナーゼ（UL97）変異がガンシクロビル及びバルガンシクロビルに対する交差耐性をもたらす可能性がある。[18.2.3 参照]

3.2 製剤の性状

販売名	リブテンシティ錠 200mg	
剤形・色調	楕円形のフィルムコーティング錠・青色	
識別コード	SHP620	
形状	上面	
	下面	
	側面	
長径 (mm)	約 15.5	
短径 (mm)	約 7.8	
厚さ (mm)	約 5.0	
質量 (mg)	約 515	

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.3 肝機能障害患者

重度の肝機能障害患者（Child-Pugh分類C）を対象とした臨床試験は実施していない。本剤は主に肝臓で代謝されるため、重度の肝機能障害患者では本剤の血漿中濃度が増加するおそれがある。[16.4.1、16.6.2 参照]

9.5 妊婦

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。ラットを用いた受胎能及び胚・胎児発生試験において、本剤の臨床用量における曝露量未満の曝露量で、生存胎児数の減少、早期吸収胚数の増加及び着床後胚死亡の増加が認められている²⁾。

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。マリバビル又はその代謝物のヒトでの乳汁移行性は不明である。ラットを用いた出生前及び出生後の発生毒性試験において、本剤の臨床用量における曝露量未満と推定される曝露量で、母動物の一般毒性発現に伴う出生児の生存率の低下及び身体的発達遅延を伴う体重増加抑制が認められている²⁾。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験成績は得られていない。

4. 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

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 既存の抗サイトメガロウイルス療法の治療効果が不十分と考えられる患者に投与すること。[17.1.1、17.1.2 参照]
- 5.2 中枢神経系のサイトメガロウイルス感染症及びサイトメガロウイルス網膜炎に対する有効性及び安全性は検討していない。非臨床試験の結果から、本剤は血液脳関門を透過し得るが、中枢神経系への通過量は低いと考えられる¹⁾。

10. 相互作用

本剤は、主に薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。また、本剤は CYP3A4、P-糖蛋白（P-gp）及び乳癌耐性蛋白（BCRP）の阻害作用を有する。

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ガンシクロビル（デ	併用により、これらの薬	本剤は、これらの

6. 用法及び用量

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ノシン) バルガンシクロビル (バリキサ) [2.2、18.2.1 参 照]	剤の抗ウイルス作用が阻 害されるおそれがある。	薬剤の活性化又は リン酸化に必要な ウイルス由来の UL97を阻害する。
リファンピシン セイヨウオトギリソ ウ (St. John's Wort、セント・ジョ ーンズ・ワート) 含 有食品 [2.3、16.7.2 参 照]	本剤とリファンピシンを 併用投与したとき、本剤 の単独投与時と比較し て、本剤のAUCは40%、 C _{max} は61%に減少した。 これらの薬剤又は食品と の併用により、本剤の血 漿中濃度が大きく減少 し、本剤の有効性が減弱 するおそれがある。	これらの薬剤又は 食品は、本剤の代 謝酵素である CYP3A4を誘導す る。

10.2 併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
タクロリムス シクロスポリン エベロリムス シロリムス [16.7.2 参照]	本剤とタクロリムスを併 用投与したとき、タクロ リムスの単独投与時と比 較して、タクロリムスの AUCは151%、C _{max} は138% に増加した。 これらの薬剤との併用に より、これらの薬剤の血 漿中濃度が増加するおそ れがあるため、これらの 薬剤の血漿中濃度を頻回 に (特に本剤投与開始後 及び本剤投与中止後に) モニタリングし、必要に 応じてこれらの薬剤の用 量を調節すること。	本剤は、これらの 薬剤の代謝及び排 泄に必要な CYP3A4 及び P-gp を阻害 する。
強い又は中程度の 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 [7. 参照]	これらの薬剤との併用に より、本剤の血漿中濃度 が減少し、本剤の有効性 が減弱するおそれがある ため、併用は避け、代替 薬への変更を考慮するこ と。併用が避けられない 場合は、本剤の増量を考 慮すること。	これらの薬剤は、 本剤の代謝酵素で ある CYP3A4 を誘 導する。
ロスバスタチン	併用により、ロスバスタ チンの血漿中濃度が増加 するおそれがあるため、 ロスバスタチン関連事象 (特にミオパチー及び横 紋筋融解症) の発現を注 意深く観察すること。	本剤は、ロスバスタ チンの排泄に必 要な BCRP を阻害 する。
ジゴキシン [16.7.2 参照]	本剤とジゴキシンを併用 投与したとき、ジゴキシ ンの単独投与時と比較し て、ジゴキシンのAUCは 121%、C _{max} は125%に増加 した。 併用により、ジゴキシ ンの血漿中濃度が増加す るおそれがあるため、ジ ゴキシンの血漿中濃度を モニタリングし、必要に 応じてジゴキシンの用量 を減量すること。	本剤は、ジゴキシ ンの排泄に必要な P-gp を阻害する。
サラゾスルファピ	併用により、サラゾスル	本剤は、サラゾス

リジン	ファピリジンの血漿中濃 度が増加するおそれがあ る。	ルファピリジンの 排泄に必要な BCRP を阻害する。
-----	----------------------------------	-----------------------------------

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	10%以上	1%以上 10%未満
神経系障害	味覚障害	頭痛
胃腸障害	悪心、嘔吐、下痢	上腹部痛
全身障害	疲労	食欲不振
臨床検査		免疫抑制剤濃度増加、体重増加

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

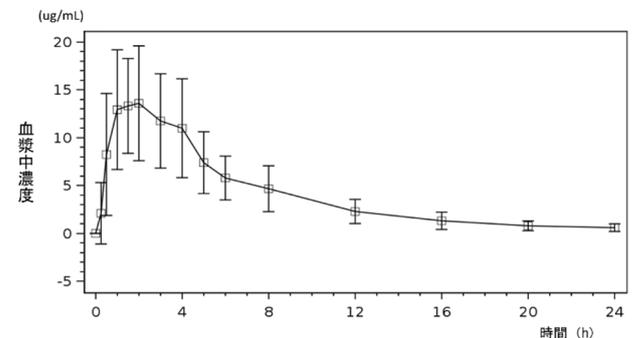
マウスを用いた2年間がん原性試験において、臨床曝露量の約4.0倍の曝露量に相当する用量で、雄マウスの複数の組織に血管腫及び血管肉腫の発生増加が報告されている²⁾。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人 (12 例) にマリバビルとして 400mg を空腹時に単回経口投与したときの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった³⁾。



血漿中濃度推移 (平均値±標準偏差)

薬物動態パラメータ

投与量	C _{max} (μg/mL)	AUC _{last} (h*μg/mL)	T _{max} (h)	t _{1/2z} (h)
400mg	17.4 (27.4)	92.3 (35.3)	1.25 [0.500, 4.00]	5.48 (32.91)

C_{max}、AUC_{last}は幾何平均値 (幾何%CV)、T_{max}は中央値 [最小値, 最大値]、t_{1/2z}は平均値 (%CV)

16.1.2 反復投与

日本人の造血幹細胞移植又は固形臓器移植患者 [サイトメガロウイルス (CMV) 感染/感染症] にマリバビルとして 400mg を1日2回反復経口投与したときの定常状態における薬物動態パラメータを母集団薬物動態モデルを用いて推定した⁴⁾。

薬物動態パラメータ

投与量	C _{max,ss} (μg/mL)	C _{trough,ss} (μg/mL)	AUC _{τ,ss} (h*μg/mL)	t _{1/2} (h)
400mg BID	29.1 (40.6)	9.89 (97.8)	221 (57.1)	8.72 (55.4)

BID: 1日2回投与

日本人患者 41 例 (国内第Ⅲ相試験) に基づく推定値、C_{max,ss}、C_{trough,ss}、AUC_{τ,ss}、t_{1/2}は幾何平均値 (幾何%CV)。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人（30例）にマリバビル 400mg を単回経口投与したとき、高脂肪食後投与の空腹時投与に対する C_{max} 、 AUC_{∞} 及び AUC_{last} の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ 0.716、0.878 及び 0.874 であった。また、低脂肪/低カロリー食後投与の空腹時投与に対する C_{max} 、 AUC_{∞} 及び AUC_{last} の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ 0.766、0.847 及び 0.841 であった⁵⁾（外国人データ）。

16.3 分布

16.3.1 分布容積

健康成人（12例）にマリバビル 400mg 単回経口投与したときのノンコンパートメント解析に基づく見かけの分布容積は 33.3L（平均値）であった⁶⁾。

16.3.2 蛋白結合率

マリバビルのヒト血漿蛋白質への結合率（平均値）は 0.05～200 μ g/mL の濃度範囲で 98.0% であった（*in vitro*）⁶⁾。マリバビルのヒト血漿蛋白結合率は *ex vivo* において、98.4%～98.9% であった⁶⁾。

16.4 代謝

16.4.1 薬物代謝

マリバビルは主に CYP3A4 を介した肝代謝により消失し、副次的に CYP1A2 が寄与する。主要代謝物はイソプロピル部分の N-脱アルキル化により生成され、薬理学的には活性がないと考えられる。ヒトにおけるマリバビルのグルクロン酸抱合には、複数の UGT（UGT1A1、UGT1A3、UGT2B7、及び UGT1A9）が関与すると考えられる。また、マリバビルの消失全体に対するグルクロン酸抱合の寄与は小さいと考えられる（*In vitro*）⁶⁾。[9.3 参照]

16.5 排泄

健康成人（12例）にマリバビル 400mg を単回経口投与したとき、クリアランスは 4.39L/h であった³⁾。健康成人（6例）に ¹⁴C 標識したマリバビルを単回経口投与したとき、試験期間中に回収された総放射能約 75% のうち、尿中は 61%、糞便中は 14% であった。尿中放射能のうち未変化体の占める割合は 1.8% であった⁷⁾（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

マリバビル 400mg を単回投与したとき、腎機能正常者（12例）、軽度/中等度腎機能障害者（軽度：クレアチニンクリアランス 50mL/min 以上 80mL/min 以下/中等度：クレアチニンクリアランス 30mL/min 以上 50mL/min 未満）（10例）及び高度腎機能障害者（高度：クレアチニンクリアランス 30mL/min 未満）（8例）において、薬物動態パラメータの比較では、軽度/中等度腎機能障害者の腎機能正常群に対する AUC 及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ 1.084、及び 0.959 であった。また、高度腎機能障害者の腎機能正常群に対する AUC 及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ 0.961 及び 0.930 であった⁸⁾（外国人データ）。

16.6.2 肝機能障害患者

マリバビル 200mg を単回投与したとき、中等度肝機能障害者〔Child-Pugh 分類 B（スコア 7～9）〕（10例）の正常肝機能者（10例）に対する総血漿中濃度に基づくマリバビルの AUC 及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ 1.261 及び 1.346 であった⁸⁾（外国人データ）。[9.3 参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 *In vitro* 試験

(1) トランスポーター

マリバビルは P-gp 及び BCRP の基質であり、P-gp (IC_{50} =33.8 μ M)、BCRP (IC_{50} =7.05 μ M) 及び MATE1 (IC_{50} =20.4 μ M) に対して阻害作用を示した⁹⁾。

(2) CYP 及び UGT 阻害作用

マリバビルは、CYP1A2 (IC_{50} =40 μ M)、CYP2C9 (IC_{50} =18 μ M)、CYP2C19 (IC_{50} =35 μ M) 及び UGT1A1 (IC_{50} =32.3 μ M) の阻害作用を示し、CYP3A4 に対して時間依存的阻害作用を示した。代謝物

VP44469 は CYP3A4 に対して阻害作用を示した (IC_{50} =30 μ M)⁹⁾。

(3) CYP 誘導作用

マリバビルは CYP1A2 及び CYP3A4 に対して誘導作用を示した⁹⁾。

16.7.2 臨床薬物相互作用試験

臨床薬物相互作用試験により、併用薬投与時のマリバビルの薬物動態に及ぼす影響及びマリバビル投与による併用薬の薬物動態に及ぼす影響を示した。[2.3、10.1、10.2 参照]

併用薬投与時のマリバビルの薬物動態に及ぼす影響

併用薬	併用薬投与方法	マリバビル投与方法 ^{注1)}	例数	マリバビルの薬物動態パラメータの最小二乗幾何平均値の比（併用時/非併用時）（90%信頼区間）	
				AUC	C_{max}
抗真菌薬（CYP3A4/5/P-gp 阻害剤） ¹⁰⁾					
ケトコナゾール	400mg SD	400mg SD	19	1.533 (1.444, 1.628)	1.097 (1.013, 1.188)
抗酸菌薬（CYP 誘導剤） ¹¹⁾					
リファンピシン	600mg QD	400mg BID	14	0.398 (0.361, 0.440)	0.612 (0.523, 0.717)
制酸剤 ¹²⁾					
水酸化アルミニウム/水酸化マグネシウム	20mL SD	100mg SD	15	0.891 (0.828, 0.958)	0.837 (0.747, 0.939)

（外国人データ）

SD：単回投与、QD：1日1回投与、BID：1日2回投与

AUC：ケトコナゾール、水酸化アルミニウム/水酸化マグネシウムは AUC_{∞} 、リファンピシンは AUC_{last}

注1) マリバビルの用法及び用量は、1回 400mg を 1日 2回経口投与である。

マリバビル（400mg BID）が併用薬の薬物動態に及ぼす影響

併用薬	併用薬投与方法	例数	併用薬の薬物動態パラメータの最小二乗幾何平均値の比（マリバビル併用時/非併用時）（90%信頼区間）	
			AUC	C_{max}
抗真菌薬（CYP2C19 基質） ¹³⁾				
ポリコナゾール	200mg BID	19	ポリコナゾール 0.93 (0.83, 1.05) ポリコナゾール-N-オキシド 1.04 (0.99, 1.10)	ポリコナゾール 1.00 (0.87, 1.15) ポリコナゾール-N-オキシド 1.01 (0.93, 1.08)
感冒薬（CYP2D6 基質） ¹⁴⁾				
デキストロメトर्फファン ^{注2,3)}	30mg SD	18	デキストロメトर्फファン 0.97 (0.95, 1.00) デキストロメトर्फファン 0.88 (0.70, 1.12)	デキストロメトर्फファン 0.94 (0.88, 1.01) デキストロメトर्फファン 0.94 (0.78, 1.14)
ジギタリス配糖体製剤（P-gp 基質） ¹⁴⁾				
ジゴキシン ^{注3)}	0.5mg SD	18	1.21 (1.10, 1.32)	1.25 (1.13, 1.38)
免疫抑制薬（CYP3A4/P-gp 基質） ¹⁵⁾				
タクロリムス	安定用量	20	1.51 (1.39, 1.65)	1.38 (1.20, 1.57)

（外国人データ）

注2) CYP2D6 活性に対する評価は、代謝物デキストロメトर्फファンの薬物動態パラメータに基づいて行った。

注3) ジゴキシン及びデキストロメトर्फファンは同時投与した。

SD：単回投与、BID：1日2回投与

AUC：ポリコナゾール、ポリコナゾール-N-オキシド、デキストロメトर्फファン及びデキストロメトर्फファンは AUC_{last} 、ジゴキシンは AUC_{∞} 、タクロリムスは AUC_{∞} 。

マリバビル（400mg BID）が CYP 基質の薬物代謝に及ぼす影響

併用薬	併用薬投与方法	例数	薬物動態パラメータの最小二乗幾何平均値の比（マリバビル併用時/非併用時）
-----	---------	----	--------------------------------------

(90%信頼区間)			
CYP2C9 基質 ¹⁶⁾			
ワルファリン ^{注4)}	10mg SD	16	S-ワルファリン AUC _∞ 比 1.01 (0.95, 1.07) C _{max} 比 1.04 (0.96, 1.12)
CYP3A4 基質 ¹⁶⁾			
ミダゾラム ^{注4)}	0.075mg/kg SD	16	ミダゾラム AUC _∞ 比 0.89 (0.79, 1.00) C _{max} 比 0.82 (0.70, 0.96) 1-ヒドロキシミダゾラム AUC _∞ 比 1.06 (0.91, 1.21) C _{max} 比 0.98 (0.71, 1.26)
CYP1A2 基質 ¹⁶⁾			
カフェイン ^{注4)}	2mg/kg SD	15	尿中カフェイン代謝物 ^{注5)} (投与後 12 時間までの尿中濃度の比) 0.86 (0.80, 0.92)

(外国人データ)

SD：単回投与

注4) ミダゾラムはマリバビル投与後 1 時間までに投与した。カフェイン及びワルファリンはオメプラゾール 40mg 及びデキストロメトトルファン 30mg とともにミダゾラム投与後 3 時間までに同時投与した。

注5) カフェイン代謝物の尿中濃度比の算出式：(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

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

日本人の造血幹細胞移植又は固形臓器移植におけるサイトメガロウイルス (CMV) 感染又は感染症の患者 (本剤が投与された被験者 41 例、このうち直近に投与された抗 CMV 薬に難治性^{注1)}を示す CMV 感染又は感染症 3 例) を対象^{注2)}に有効性及び安全性を評価する多施設共同、非盲検、単群試験を実施した。定量的ポリメラーゼ連鎖反応 (qPCR) 又は同等の定量的 CMV DNA 検査結果により CMV 感染が確認された被験者にマリバビル 400mg 日 2 回を 8 週間経口投与した。

難治性の CMV 感染又は感染症の被験者において、主要評価項目である投与開始後 8 週時点 (8 週間の投与完了の有無を問わない) の CMV 血症消失の割合は 33.3% (1/3 例) であった。

本剤が投与された被験者 41 例において、副作用発現頻度は 36.6% (15/41 例) であった。主な副作用は、悪心 14.6% (6 例)、味覚不全 4.9% (2 例) 及び頭痛 4.9% (2 例) であった¹⁷⁾。 [5.1 参照]

注1) 静注ガンシクロビル、経口バルガンシクロビル、又は静注ホスカルネットによる 14 日間以上の治療後に、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。

注2) 本剤の承認された効能又は効果は「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」である。

17.1.2 海外第Ⅲ相試験

造血幹細胞移植又は固形臓器移植における既存の抗 CMV 薬に難治性^{注3)}の CMV 感染又は感染症の患者 (無作為化された被験者 352 例) を対象に有効性及び安全性を評価する多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照試験を実施した。qPCR 又は同等の定量的 CMV DNA 検査結果により CMV 感染が確認された被験者にマリバビル 400mg 日 2 回経口投与又は治験担当医師が選択する IAT (静注ガンシクロビル、経口バルガンシクロビル、静注ホスカルネット及び静注 cidofovir (国内未承認) のうち 1 又は 2 種類) を 8 週間投与した。

主要評価項目である投与開始後 8 週時点 (8 週間の投与完了の有無を問わない) の CMV 血症消失の割合は表のとおりであり、マリバビル群と IAT 群との対比較において統計学的に有意な差が検証された。

投与開始後 8 週時点の CMV 血症消失 (無作為化集団)

	マリバビル	IAT
	235 例	117 例
CMV 血症の消失例数 (割合)	131 例 (55.7%)	28 例 (23.9%)
投与群間の割合の差 (95%信頼区間) ^{a)}	32.8 (22.80, 42.74)	
未調整の投与群間の割合の差 (95%信頼区間)	31.8 (21.81, 41.82)	
P 値：調整済み ^{a)}	p<0.001	

a) Cochran-Mantel-Haenszel 法を用いて、移植の種類及びベースラインの血漿中 CMV DNA 量を調整した後の調整済みリスク差 (マリバビル群-IAT 群)、95%信頼区間及び p 値を算出した。

副作用発現頻度は 60.3% (141/234 例) であった。主な副作用は、味覚不全 35.9% (84 例)、味覚障害 8.5% (20 例)、悪心 8.5% (20 例)、嘔吐 7.7% (18 例) 及び免疫抑制剤濃度増加 6.0% (14 例) であった。¹⁸⁾ [5.1 参照]

注3) 静注ガンシクロビル、経口バルガンシクロビル、静注ホスカルネット、又は静注 cidofovir (国内未承認) 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。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

マリバビルは CMV の増殖に必須であるウイルス由来の UL97 遺伝子によりコードされるプロテインキナーゼを阻害することでウイルス増殖を阻害する¹⁹⁾。

18.2 抗ウイルス作用

マリバビルは細胞傷害性を示さない濃度では CMV の増殖を選択的に阻害し、EC₅₀ は 0.03~2.2 μM の範囲であった (*in vitro*)¹⁹⁾。マリバビルの抗ウイルス活性は、10 種類の CMV の臨床分離株に対しても評価されており、DNA ハイブリダイゼーション法を用いて測定した EC₅₀ (中央値) は 0.1 μM (範囲：0.03~0.13 μM) であった。4 つのヒト CMV 糖蛋白質 B 遺伝子型 (gB1、gB2、gB3 及び gB4) の臨床分離株の間で、EC₅₀ に大きな差は認められなかった (*in vitro*)¹⁹⁾。

18.2.1 併用時の抗ウイルス活性

マリバビルと他の抗ウイルス薬との併用を検討した結果、マリバビルはガンシクロビルとの併用時に拮抗作用が認められた。ホスカルネット、レテルモビル及び cidofovir との併用では拮抗作用は認められなかった (*in vitro*)¹⁹⁾。 [2.2、10.1 参照]

18.2.2 耐性ウイルス

既存の抗サイトメガロウイルス薬の標的である UL54 変異はガンシクロビル/バルガンシクロビル、ホスカルネット及び cidofovir に対する耐性を付与する可能性があるが、マリバビルは UL54 遺伝子にコードされるウイルスポリメラーゼ活性に影響を及ぼさなかった。

UL97 変異 (L337M、F342Y、V353A、L397R、T409M、H411L/N/Y 及び C480F) により、EC₅₀ 値が約 3~200 倍超に上昇し、マリバビルに対する耐性を付与した。

UL27 変異 (R233S、W362R、W153R、L193F、A269T、V353E、L426F、E22stop、W362stop、218deIC、301-311del) により、軽度のマリバビルに対する耐性を付与した (EC₅₀ 値の 5 倍未満) (*in vitro*)¹⁹⁾。

海外第Ⅲ相試験においては、マリバビルに対する耐性を付与する UL97 遺伝子変異が 234 例中 60 例 (25.6%) に認められた。そのうち 18 例では試験期間を通して CMV 血症消失が認められず、試験期間中に CMV 血症消失が認められた 42 例中 39 例では CMV 血症が再発した²⁰⁾。

18.2.3 交差耐性

マリバビル及びガンシクロビルの EC₅₀ は、F342Y によりそれぞれ 4.5 及び 6.0 倍増加し、C480F によりそれぞれ 224 倍及び 2.3 倍増加した (*in vitro*)²⁰⁾。 [8. 参照]

19. 有効成分に関する理化学的知見

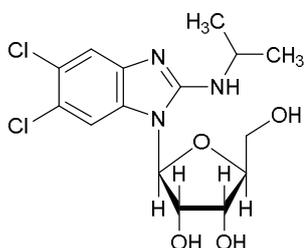
一般名：マリバビル (Maribavir) [JAN]

化学名：5,6-Dichloro-2-(propan-2-ylamino)-1-β-L-ribofuralnosyl-1H-benzimidazole

分子式：C₁₅H₁₉Cl₂N₃O₄

分子量：376.24

化学構造式：



性状：白色～オフホワイトの固体である。

20. 取扱い上の注意

20.1 ボトルキャップの開け方

キャップをボトル本体に強く押しつけたまま（カチカチ音がしない状態まで）左に回して開けること。

21. 承認条件

22. 包装

ボトル：28錠（バラ）

23. 主要文献

- 1) マリバビルの非臨床薬物動態試験成績（20XX年X月承認、CTD 2.6.4.8）
- 2) マリバビルの非臨床毒性試験成績（20XX年X月承認、CTD 2.6.6.9）
- 3) マリバビルの第1相単回投与試験成績（20XX年XX月XX日承認、CTD2.7.6.10）（社内資料）
- 4) マリバビルの薬物動態特性（PBPKモデル解析）（20XX年XX月XX日承認、CTD2.7.2.3）（社内資料）
- 5) マリバビルの食事の影響試験成績（20XX年XX月XX日承認、CTD2.7.6.1）（社内資料）
- 6) マリバビルの薬物動態特性（20XX年XX月XX日承認、CTD2.7.2.3）（社内資料）
- 7) マリバビルのマスバランス試験成績（20XX年XX月XX日承認、CTD2.7.6.6）（社内資料）
- 8) マリバビルの薬物動態特性（内因性要因）（20XX年XX月XX日承認、CTD2.7.2.3）（社内資料）
- 9) マリバビルの非臨床薬物動態試験成績（20xx年x月承認、CTD 2.6.4.7）
- 10) マリバビルの薬物相互作用検討①（20XX年XX月XX日承認、CTD2.7.6.14）（社内資料）
- 11) マリバビルの薬物相互作用検討②（20XX年XX月XX日承認、CTD2.7.6.17）（社内資料）
- 12) マリバビルの薬物相互作用検討③（20XX年XX月XX日承認、CTD2.7.6.3）（社内資料）
- 13) マリバビルの薬物相互作用検討④（20XX年XX月XX日承認、CTD2.7.6.16）（社内資料）
- 14) マリバビルの薬物相互作用検討⑤（20XX年XX月XX日承認、CTD2.7.6.18）（社内資料）
- 15) マリバビルの薬物相互作用検討⑥（20XX年XX月XX日承認、CTD2.7.6.15）（社内資料）
- 16) マリバビルの薬物相互作用検討⑦（20XX年XX月XX日承認、CTD2.7.6.13）（社内資料）
- 17) マリバビルの国内第3相試験（20XX年XX月XX日承認、CTD2.7.6.24）（社内資料）
- 18) マリバビルの外国第3相試験（20XX年XX月XX日承認、CTD2.7.6.21）（社内資料）

19) マリバビルの薬効薬理試験（20XX年XX月XX日承認、CTD2.6.2）（社内資料）

20) マリバビルの特別な試験（20XX年XX月XX日承認、CTD2.7.2.4）（社内資料）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

武田薬品工業株式会社 くすり相談室

〒103-8668 東京都中央区日本橋本町二丁目1番1号

フリーダイヤル 0120-566-587

受付時間 9:00～17:30（土日祝日・弊社休業日を除く）

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

武田薬品工業株式会社

〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号

1.8.2 効能又は効果（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 効能又は効果（案）

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

1.8.2.2 効能又は効果の設定根拠

TAK-620 は、UL97 遺伝子によりコードされるキナーゼを標的とし、DNA 複製又はカプシドの核外放出などの過程に必要なキナーゼ活性を阻害する、強力かつ選択的で経口投与可能なベンゾイミダゾールリボシド抗ウイルス薬である。

TAK-620 の臨床試験は海外で先行して開始され、造血幹細胞移植（HSCT）又は固形臓器移植（SOT）患者における既存の抗サイトメガロウイルス（CMV）治療（ガンシクロビル、バルガンシクロビル、ホスカルネット又は *cidofovir*）に難治性又は抵抗性の CMV 感染／感染症を対象とした海外第 3 相非盲検試験（SHP620-303 試験）の結果により、米国では「ガンシクロビル、バルガンシクロビル、*cidofovir* 又はホスカルネットによる治療に難治性（遺伝子型耐性の有無は問わない）の移植後の CMV 感染／CMV 感染症を有する成人及び小児患者（12 歳以上、体重 35 kg 以上）の治療」の効能・効果により 2021 年 11 月に承認された。また、欧州においては「ガンシクロビル、バルガンシクロビル、*cidofovir* 又はホスカルネットを含む 1 種類以上の前治療に抵抗性及び／又は難治性の移植後 CMV 感染及び／又は感染症を有する成人患者の治療」を効能・効果として 2022 年 11 月に承認された。その他に、英国及びカナダ等においても既存治療に難治性の CMV 感染／感染症に対する治療薬として承認されている。

国内開発においては、日本人健康被験者と非ヒスパニック系白人健康被験者を対象とした第 1 相試験（TAK-620-1020 試験）の成績を踏まえ、国内第 3 相非盲検試験（TAK-620-3001 試験）を実施した。TAK-620-3001 試験では、日本人の HSCT 又は SOT 患者における CMV 感染／感染症を有する被験者を対象に、TAK-620 400 mg を 1 日 2 回（BID）投与したときの有効性、安全性及び薬物動態を評価した。本試験の被験者には、無症候性 CMV 感染を有する患者に加えて、既存の抗 CMV 治療（ガンシクロビル、バルガンシクロビル又はホスカルネット）に難治性又は抵抗性の症候性 CMV 感染を有する患者も含めた。本試験において、TAK-620 の有効性が示唆され、安全性に問題はみられなかったことから、SHP620-303 試験の結果も踏まえ、既存治療に効果不十分又は忍容性に問題があると考えられる CMV 感染／感染症に対する治療薬として、効能又は効果を「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」とした。

TAK-620 の効能又は効果の根拠となる臨床試験成績の概要を以下に示した。

海外第 2 相用量設定試験（SHP620-202 試験）では、HSCT 又は SOT 患者における既存の抗 CMV 治療（ガンシクロビル、バルガンシクロビル又はホスカルネット）に難治性又は抵抗性の CMV 感染／感染症を有する患者を対象に、異なる投与量の TAK-620 を最長 24 週間投与した。投与開始後 6 週以内に CMV 血症消失を達成した割合は、全体で 66.7%（80/120 例）であった。投与群別の投与開始後 6 週以内に CMV 血症消失を達成した割合の推定値（95% 信頼区間）は、TAK-620 400、800 及び 1,200 mg BID 群でそれぞれ 0.70（[0.53, 0.83]）、0.63

([0.46, 0.77]) 及び 0.68 ([0.51, 0.81]) であった。TAK-620 の忍容性は 400、800 及び 1,200 mg BID 群で全体的に良好であり、特段の注意を要する安全性の懸念はみられなかった。

海外第 3 相非盲検試験（SHP620-303 試験）では、HSCT 又は SOT 患者における既存の抗 CMV 治療（ガンシクロビル、バルガンシクロビル、ホスカルネット又は cidofovir）に難治性又は抵抗性の CMV 感染／感染症を対象として、TAK-620（400 mg BID）又は治験担当医師が選択する他の抗 CMV 薬（以下、IAT）を 8 週間投与した。8 週間の投与完了の有無を問わず、Week 8 終了時に CMV 血症消失を達成した割合は TAK-620 群で 55.7% 及び IAT 群で 23.9% であり、TAK-620 群で 2 倍以上高かった。TAK-620 の忍容性は良好であり、既存の抗 CMV 薬にみられる臨床的に問題となる好中球減少症又は腎機能障害は TAK-620 との関連は認められず、既存の抗 CMV 治療と比較して安全性上の利点を有することが確認された。

日本人健康被験者と非ヒスパニック系白人健康被験者を対象とした第 1 相試験（TAK-620-1020 試験）では、日本人健康成人被験者（以下、日本人）並びに年齢、性別及び体格指数（BMI）を対応させた非ヒスパニック系白人健康成人被験者（以下、白人）を対象として、TAK-620 を経口投与した。日本人及び白人被験者の薬物動態に臨床的に意味のある差は認められなかった。

国内第 3 相非盲検試験（TAK-620-3001 試験）では、日本人の HSCT 又は SOT 患者における無症候性 CMV 感染患者及びガンシクロビル、バルガンシクロビル又はホスカルネットに難治性又は抵抗性の CMV 感染／感染症を有する患者を対象に、TAK-620 400 mg BID を 8 週間投与した。主要評価項目である Week 8 終了時に CMV 血症消失を達成した割合（8 週間の投与完了の有無を問わない）は難治性又は抵抗性の被験者で 33.3% であり、無症候性の被験者で 71.1% 及び全体で 68.3% であった。TAK-620 の忍容性は良好であり、日本人における安全性プロファイルは海外臨床試験で認められている既存の安全性プロファイルと大きく異なることが確認された。

1.8.3 用法及び用量（案）及びその設定根拠

1.8.3.1 用法及び用量（案）

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。

1.8.3.2 用法及び用量の設定根拠

1.8.3.2.1 用法

(1) 投与時期（食事の影響）

食事の影響について、海外第1相市販予定製剤（錠剤IV）を用いた食事の影響試験（TAK-620-1025試験）の結果、TAK-620の薬物動態に及ぼす食事の影響は臨床的に意味のあるものではないと考えられた（2.7.1.3.4）。

以上より、TAK-620の用法及び用量において投与時期（食事の有無）について設定しなかった。

1.8.3.2.2 用量

(1) 有効性及び安全性

CMV臨床分離株に対するプラーク減少試験で得られたin vitroの50%有効濃度の平均値は、in vitroと血漿中のタンパク結合率を考慮しており、CMV治療の初期目標としてのTAK-620のC_{trough}は6 µg/mL以上と推定された。海外第2相予防投与試験（1263-200試験）において、HSCT患者にTAK-620 400 mg BIDを投与したとき、目標とするC_{trough}（6 µg/mL）を達成し、400 mg BIDは最小有効用量に近いと考えられたことから、SHP620-202試験及びSHP620-203試験では、400、800及び1,200 mg BIDの3用量を選択した。

有効性について、SHP620-202試験では、投与開始後6週以内にCMV血症消失を達成した割合は、TAK-620 400、800及び1,200 mg BID群でそれぞれ70.0%、62.5%及び67.5%で、投与群間で同程度であり、400 mg BIDを超える用量でより高い有効性を示さなかった（2.7.3.2.2 (1)）。無症候性CMV感染を対象としたSHP620-203試験でも同様に、投与開始後6週以内にCMV血症消失を達成した割合はTAK-620 400、800及び1,200 mg BID群でそれぞれ77.5%、82.5%及び71.8%であり、投与群間で同程度であった（2.7.6.20）。

安全性について、SHP620-202試験及びSHP620-203試験のいずれでもよくみられたTEAEは、味覚異常、悪心、嘔吐、下痢及び免疫抑制剤濃度増加等であった。SHP620-202試験では、味覚異常の発現頻度は、TAK-620 400、800及び1,200 mg BID群でそれぞれ60.0%（24/40例）、62.5%（25/40例）及び72.5%（29/40例）であった（2.7.4.2.1.2 (2)）。免疫抑制剤濃度増加の発現頻度は、SHP620-202試験ではTAK-620 400、800及び1,200 mg BID群でそれぞれ10.0%（4/40例）、5.0%（2/40例）及び15.0%（6/40例）（2.7.4.2.1.2 (2)）、SHP620-203試験ではそれぞれ5.0%（2/40例）、5.0%（2/40例）及び15.4%（6/39例）であり（2.7.6.20）、いずれの試験においても最高用量で最も多くみられた。

以上のことから、第3相試験の用量として400 mg BIDが適切であると考えられた。

SHP620-303試験及びTAK-620-3001試験は400 mg BIDの用量で実施し、SHP620-303試験では有効性及び良好な安全性プロファイルが確認され、TAK-620-3001試験の結果はそれらと大きく異なるものではなかった（2.7.3.2、2.7.4.2）。

(2) 薬物動態

母集団薬物動態／薬力学的アプローチを用いて曝露－有効性を評価した (2.7.2.3.4.1)。

SHP620-202 試験及び SHP620-203 試験の有効性評価項目である、Week 1 及び 2 のウイルス量のベースラインからの変化、血漿中 CMV DNA 定量下限未満の被験者の割合及び血漿中 CMV DNA 定量下限未満までの期間、並びに CMV 再発率及び CMV 再発までの期間において、統計学的に有意な曝露－反応関係は認められず、400～1,200 mg BID を投与したときの定常状態における TAK-620 の曝露量と有効性評価項目の間に明らかな相関は認められなかった。第 2 相試験において、TAK-620 400 mg BID は 800 及び 1,200 mg BID と同様の効果が期待され、1,200 mg BID まで用量制限毒性がみられなかったことから、第 3 相試験は 400 mg BID で有効性及び安全性を評価することとした。

SHP620-303 試験の曝露－有効性解析の結果、TAK-620 の AUC_{ss} と主要評価項目及び主要な副次評価項目との間に負の相関が認められたが、ロジスティック回帰によるオッズ比が 1 に近いことから、TAK-620 の AUC_{ss} と主要評価項目及び主要な副次評価項目との間にみられた負の相関は、臨床的に意味のあるものではないと考えられた。

母集団薬物解析において、移植患者に 400 mg BID を投与したときの C_{trough} が 50%有効濃度の平均値（約 3～4 $\mu\text{g/mL}$ ）に近かったことから、CMV 治療の用量として 400 mg BID が適切であることがさらに裏付けられた (2.7.2.3.4.3 (1))。

日本人の薬物動態について、海外第 1 相日本人健康成人対象単回投与試験 (TAK-620-1020 試験) の結果、日本人及び白人被験者の薬物動態に臨床的に意味のある差は認められなかった (2.7.2.2.1.1)。

以上より、用法及び用量は「1 回 400 mg を 1 日 2 回」とした。

1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠

1.8.4.1 禁忌

1.8.4.1.1 禁忌（案）

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 ガンシクロビル又はバルガンシクロビルを投与中の患者 [10.1、18.2.1 参照]
- 2.3 リファンピシン又はセイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品を投与中の患者 [10.1、16.7.1 参照]

1.8.4.1.2 禁忌の設定根拠

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者では、本剤の投与により過敏症が再発するおそれがあることから、企業中核データシート（CCDS）に基づき設定した。
- 2.2 ガンシクロビル又はバルガンシクロビルと併用した場合には、本剤のサイトメガロウイルス（CMV）由来のプロテインキナーゼ（UL97）の阻害作用により、これらの薬剤の活性化又はリン酸化が阻害され、抗ウイルス作用が阻害されるおそれがあることから、CCDSに基づき設定した。
- 2.3 リファンピシン：
海外第1相試験（1263-110 試験）において、リファンピシン（強い CYP3A4 誘導剤）を本剤と併用投与したとき、本剤単独投与（マリバビル 400 mg 1 日 2 回）時と比較して本剤の AUC、 C_{max} 及び C_{trough} はそれぞれ約 40%、61%及び 18%に減少した。したがって、リファンピシンと本剤との併用により本剤の血漿中濃度が大きく減少し、本剤の有効性が減弱するおそれがあることから設定した（2.7.2.3.7.3（3））。
セイヨウオトギリソウ含有食品：
セイヨウオトギリソウ含有食品は、これまでの報告に基づく、強い CYP3A 誘導剤であるとみなされるべきであり、TAK-620 と併用した際の TAK-620 の用量調節を定量的に設定することは困難であると考えられるため、設定した（2.7.2.3.7.3（3））。

1.8.4.2 効能又は効果に関連する注意

1.8.4.2.1 効能又は効果に関連する注意（案）

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 既存の抗サイトメガロウイルス療法の治療効果が不十分と考えられる患者に投与すること。 [17.1.1、17.1.2 参照]
- 5.2 中枢神経系のサイトメガロウイルス感染症及びサイトメガロウイルス網膜炎に対する有効性及び安全性は検討していない。非臨床試験の結果から、本剤は血液脳関門を透過し得るが、中枢神経系への通過量は低いと考えられる。¹⁾

1.8.4.2.2 効能又は効果に関連する注意の設定根拠

- 5.1 本剤は、臓器移植〔造血幹細胞移植（HSCT）も含む〕における CMV 感染症に対し、国内で既承認の抗 CMV 治療薬であるガンシクロビル、バルガンシクロビル又はホスカルネッ

トの治療効果が不十分と考えられる患者に対する二次治療として使用する薬剤であるため設定した。

- 5.2 中枢神経系の CMV 感染症及び CMV 網膜炎に対する本剤の有効性及び安全性は検討していない。また、非臨床試験の結果から、本剤は血液脳関門を透過し得るが、中枢神経系への通過量は低いと考えられるため、CCDS に基づき設定した（2.6.4.8）。

1.8.4.3 用法及び用量に関連する注意

1.8.4.3.1 用法及び用量に関連する注意（案）

7. 用法及び用量に関連する注意

強い又は中程度の CYP3A4 誘導剤（リファンピシン及びセイヨウオトギリソウ含有食品を除く）と本剤との併用は避け、代替薬への変更を考慮すること。併用が避けられない場合は、マリバビルとして 1 回 1,200 mg までの増量（1 日 2 回経口投与）を考慮すること。[10.2 参照]

1.8.4.3.2 用法及び用量に関連する注意の設定根拠

本剤は主に薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝されることから、強い又は中程度の CYP3A4 誘導剤との併用により本剤の代謝が促進され、本剤の血漿中濃度が減少するおそれがある。したがって本剤の有効性が減弱するおそれがあることから、強い又は中程度の CYP3A4 誘導剤（リファンピシン及びセイヨウオトギリソウ含有食品を除く）との併用に関する注意事項を設定した。

1.8.4.4 重要な基本的注意

1.8.4.4.1 重要な基本的注意（案）

8. 重要な基本的注意

本剤による治療中及び治療後に薬剤耐性によるウイルス学的失敗が認められる可能性があるため、サイトメガロウイルス DNA 量又はサイトメガロウイルス抗原陽性細胞数等をモニタリングすること。治療に反応しない場合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こと。本剤に対する耐性を示すウイルス由来のプロテインキナーゼ (UL97) 変異がガンシクロビル及びバルガンシクロビルに対する交差耐性をもたらす可能性がある。[18.2.3 参照]

1.8.4.4.2 重要な基本的注意の設定根拠

本剤による治療中及び治療後に薬剤耐性によるウイルス学的失敗が認められる可能性がある。また、CMV DNA 量又は CMV 抗原陽性細胞数等をモニタリングし、治療に反応しない場合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旨及び本剤に対する耐性を示すウイルス由来の UL97 変異がガンシクロビル及びバルガンシクロビルに対する交差耐性をもたらす可能性がある旨を注意喚起する必要があることから設定した。

1.8.4.5 特定の背景を有する患者に関する注意

1.8.4.5.1 特定の背景を有する患者に関する注意（案）

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.3 肝機能障害患者

重度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 C）を対象とした臨床試験は実施していない。本剤は主に肝臓で代謝されるため、重度の肝機能障害患者では本剤の血漿中濃度が増加するおそれがある。 [16.4.1、16.6.2 参照]

9.5 妊婦

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。ラットを用いた受胎能及び胚・胎児発生試験において、本剤の臨床用量における曝露量未満の曝露量で、生存胎児数の減少、早期吸収胚数の増加及び着床後胚死亡の増加が認められている。²⁾

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。マリバビル又はその代謝物のヒトでの乳汁移行性は不明である。ラットを用いた出生前及び出生後の発生毒性試験において、本剤の臨床用量における曝露量未満と推定される曝露量で、母動物の一般毒性発現に伴う出生児の生存率の低下及び身体的発達遅延を伴う体重増加抑制が認められている。²⁾

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験成績は得られていない。

1.8.4.5.2 特定の背景を有する患者に関する注意の設定根拠

9.3 肝機能障害患者

重度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 C）を対象とした臨床試験は実施していないこと、及び本剤は主に肝臓で代謝されるため、重度の肝機能障害患者では本剤の血漿中濃度が増加するおそれがあることから設定した。

9.5 妊婦

臨床試験における妊婦の使用経験はない。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において、本剤の臨床用量における曝露量未満の曝露量で、生存胎児数の減少、早期吸収胚数の増加及び着床後胚死亡の増加が認められていることから、ヒトでの影響が懸念されるため、CCDS に基づき設定した（2.6.6.9.5）。

9.6 授乳婦

マリバビル又はその代謝物のヒトでの乳汁移行性は不明であり、乳児におけるリスクは否定できない。ラットを用いた出生前及び出生後の発生毒性試験において、本剤の臨床用量における曝露量未満と推定される曝露量で、母動物の一般毒性発現に伴う出生児の生存率の低下及び身体的発達遅延を伴う体重増加抑制が認められていることから、授乳婦及び哺乳中の児における影響が懸念されるため、CCDS に基づき設定した（2.6.6.9.5）。

9.7 小児等

HSCT 又は固形臓器移植（SOT）患者における既存の抗 CMV 治療に難治性又は抵抗性の CMV 感染／感染症において、小児等（15 歳未満の児）を対象とした臨床試験成績は得ら

れておらず、小児等に対する有効性及び安全性は確立していないことから、CCDSに基づき設定した。

1.8.4.6 相互作用

1.8.4.6.1 相互作用（案）

<p>10. 相互作用</p> <p>本剤は、主に薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。また、本剤は CYP3A4、P-糖蛋白 (P-gp) 及び乳癌耐性蛋白 (BCRP) の阻害作用を有する。</p>		
<p>10.1 併用禁忌（併用しないこと）</p>		
<p>薬剤名等</p> <p>ガンシクロビル (デノシン) バルガンシクロビル (バリキサ) [2.2、18.2.1 参照]</p>	<p>臨床症状・措置方法</p> <p>併用により、これらの薬剤の抗ウイルス作用が阻害されるおそれがある。</p>	<p>機序・危険因子</p> <p>本剤は、これらの薬剤の活性化又はリン酸化に必要なウイルス由来の UL97 を阻害する。</p>
<p>リファンピシン セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品 [2.3、16.7.2 参照]</p>	<p>本剤とリファンピシンを併用投与したとき、本剤の単独投与時と比較して、本剤の AUC は 40%、C_{max} は 61% に減少した。 これらの薬剤又は食品との併用により、本剤の血漿中濃度が大きく減少し、本剤の有効性が減弱するおそれがある。</p>	<p>これらの薬剤又は食品は、本剤の代謝酵素である CYP3A4 を誘導する。</p>
<p>10.2 併用注意（併用に注意すること）</p>		
<p>薬剤名等</p> <p>タクロリムス シクロスポリン エベロリムス シロリムス [16.7.2 参照]</p>	<p>臨床症状・措置方法</p> <p>本剤とタクロリムスを併用投与したとき、タクロリムスの単独投与時と比較して、タクロリムスの AUC は 151%、C_{max} は 138% に増加した。 これらの薬剤との併用により、これらの薬剤の血漿中濃度が増加するおそれがあるため、これらの薬剤の血漿中濃度を頻回に（特に本剤投与開始後及び本剤投与中止後に）モニタリングし、必要に応じてこれらの薬剤の用量を調節すること。</p>	<p>機序・危険因子</p> <p>本剤は、これらの薬剤の代謝及び排泄に必要な CYP3A4 及び P-gp を阻害する。</p>
<p>強い又は中程度の 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</p>	<p>これらの薬剤との併用により、本剤の血漿中濃度が減少し、本剤の有効性が減弱するおそれがあるため、併用は避け、代替薬への変更を考慮すること。併用が避けられない場合は、本剤の増量を考慮すること。</p>	<p>これらの薬剤は、本剤の代謝酵素である CYP3A4 を誘導する。</p>

[7.参照]		
ロスバスタチン	併用により、ロスバスタチンの血漿中濃度が増加するおそれがあるため、ロスバスタチン関連事象（特にミオパチー及び横紋筋融解症）の発現を注意深く観察すること。	本剤は、ロスバスタチンの排泄に必要な BCRP を阻害する。
ジゴキシン [16.7.2 参照]	本剤とジゴキシンを併用投与したとき、ジゴキシンの単独投与時と比較して、ジゴキシンの AUC は 121%、C _{max} は 125% に増加した。 併用により、ジゴキシンの血漿中濃度が増加するおそれがあるため、ジゴキシンの血漿中濃度をモニタリングし、必要に応じてジゴキシンの用量を減量すること。	本剤は、ジゴキシンの排泄に必要な P-gp を阻害する。
サラゾスルファピリジン	併用により、サラゾスルファピリジンの血漿中濃度が増加するおそれがある。	本剤は、サラゾスルファピリジンの排泄に必要な BCRP を阻害する。

1.8.4.6.2 相互作用の設定根拠

10.1 併用禁忌

ガンシクロビル、バルガンシクロビル：

「2. 禁忌」の 2.2 項参照。

リファンピシン、セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）

含有食品：

「2. 禁忌」の 2.3 項参照。

10.2 併用注意

タクロリムス、シクロスポリン、エベロリムス、シロリムス：

本剤の CYP3A4 及び P-gp 阻害作用により、これらの薬剤の代謝及び排泄が阻害され、血漿中濃度が増加するおそれがある。また、これらの薬剤の体内動態は個人内・個人間変動が大きく治療域が狭いことから、これらの薬剤の血漿中濃度を頻回に（特に本剤投与開始後及び本剤投与中止後に）モニタリングし、必要に応じてこれらの薬剤の用量を調節する必要があるため、CCDS に基づき設定した[1]（2.7.4.2.1.6）。

海外第 1 相試験（1263-105 試験）において、本剤とタクロリムスを併用投与したとき、タクロリムスの単独投与時と比較して、タクロリムスの AUC は 151%、C_{max} は 138% に増加した（2.7.2.2.1.5）。また、HSCT 又は SOT 患者における既存の抗 CMV 治療に難治性又は抵抗性の CMV 感染／感染症を対象とした海外第 3 相臨床試験（SHP620-303 試験）において、投与中の観察期間における免疫抑制剤濃度増加の副作用の発現頻度は、本剤群で 6.0%（14/234 例）であり、治験担当医師が選択する他の抗 CMV 薬（IAT）群では報告されなかった（0/116 例）。また、HSCT 又は SOT 患者における CMV 感染／感染症

を対象とした国内第3相試験（SHP620-3001試験）において、既存の抗CMV治療に難治性を示すCMV感染又は感染症患者における本剤投与中の観察期間での免疫抑制剤濃度増加の副作用の発現頻度は、33.3%（1/3例）であった。

強い又は中程度のCYP3A4誘導剤：

「7.用法及び用量に関連する注意」の7.1項参照。

ロスバスタチン：

本剤のBCRP阻害作用により、ロスバスタチンの排泄が阻害されるおそれがある。生理学的薬物モデルによるシミュレーションにより、ロスバスタチンの血漿中濃度が増加することが推定されたため、ロスバスタチン関連事象（特にミオパチー及び横紋筋融解症）の発現を注意深く観察する必要があることからCCDSに基づき設定した。

ジゴキシン：

本剤のP-gp阻害作用により、ジゴキシンの排泄が阻害され、ジゴキシンの血漿中濃度が増加しジギタリス中毒等の副作用が発現するおそれがあるため、ジゴキシンの血漿中濃度をモニタリングし、必要に応じてジゴキシンの用量を減量する必要があることからCCDSに基づき設定した。海外第1相試験（SHP620-115試験）において、本剤とジゴキシンを併用投与したとき、本剤の単独投与時と比較して、ジゴキシンのAUCは121%、C_{max}は125%に増加した（2.7.2.2.1.5）。

サラゾスルファピリジン：

生理学的薬物モデルによるシミュレーションにおいて、本剤のBCRP阻害作用により、サラゾスルファピリジンの血漿中濃度が増加することが推定されたため、CCDSに基づき設定した（2.7.2.3.7.4）。

1.8.4.7 副作用

1.8.4.7.1 副作用（案）

11. 副作用		
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。		
11.2 その他の副作用		
	10%以上	1%以上 10%未満
神経系障害	味覚障害	頭痛
胃腸障害	悪心、嘔吐、下痢	上腹部痛
全身障害	疲労	食欲不振
臨床検査		免疫抑制剤濃度増加、体重増加

1.8.4.7.2 副作用の設定根拠

11.2 その他の副作用

CCDSに基づき、設定した。発現頻度は、既存の抗CMV治療に難治性を示すCMV感染又は感染症患者を対象とした海外第3相臨床試験（SHP620-303試験）において、本剤を投与された234例で本剤投与期間中に発現した事象のうち、因果関係が否定できないと企業が判断した副作用の頻度を示した。国内第3相臨床試験（TAK-620-3001試験）における既存

の抗 CMV 治療に難治性又は抵抗性の CMV 感染／感染症の患者は 3 例であり、少数例のため比較は困難であるものの、日本人特有の安全性上の懸念は認められなかった。

1.8.4.8 その他の注意

1.8.4.8.1 その他の注意（案）

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

マウスを用いた 2 年間がん原性試験において、臨床曝露量の約 4.0 倍の曝露量に相当する用量で、雄マウスの複数の組織に血管腫及び血管肉腫の発生増加が報告されている。²⁾

1.8.4.8.2 その他の注意の設定根拠

15.2 非臨床試験に基づく情報

マウスを用いた 2 年間がん原性試験において、臨床曝露量の約 4.0 倍の曝露量に相当する用量で、雄マウスの複数の組織に血管腫及び血管肉腫の発生増加が報告されていることから設定した（2.6.6.9.4）。なお、ヒトでのリスクに対する外挿性は不明である。

1.8.4.9 参考文献

- [1] 矢野 育子. 薬物動態学の観点から見る免疫抑制薬. *Organ Biology*.2019; 26(2): 41-47. (添付なし)

目次

1.9 一般的名称に係る文書2

1.9 一般的名称に係る文書

(1) JAN

令和4年4月18日付薬生薬審発0418第1号により以下のとおり通知された。

(日本名) マリバビル

(英名) Maribavir

(化学名)

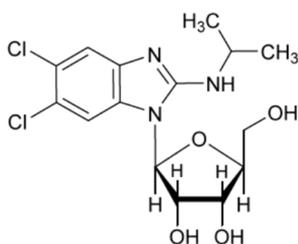
[日本名]

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-1*H*-ベンゾイミ
ダゾール

[英名]

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

(構造式)



(2) INN

Maribavir [Recommended INN: List 42, page 16, WHO Drug Information, Vol.13, No.3, 1999]

薬生薬審発 0418 第 1 号
令和 4 年 4 月 18 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところです。今般、我が国における医薬品の一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願います。

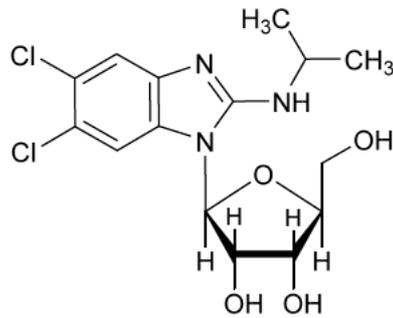
（参照）

「日本医薬品一般的名称データベース」<https://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx>
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

登録番号 303-3-B8

JAN (日本名) : マリバビル

JAN (英名) : Maribavir



C₁₅H₁₉Cl₂N₃O₄

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-1*H*-ベンゾイミダゾール

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

目次

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ2

表

表 1.10-1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ2

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

平成10年3月18日医薬審第268号医薬安全局審査管理課長通知「新医薬品の毒薬及び劇薬の指定に関する資料の提出について」に従い、作成した。

表 1.10-1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

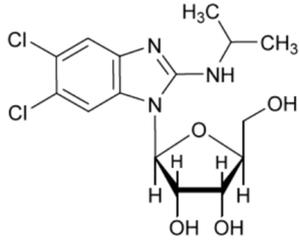
化学名・別名	5,6-Dichloro-2-(propan-2-ylamino)-1-β-L-ribofuranosyl-1H-brnzimidazole				
構造式					
効能・効果	臓器移植（造血幹細胞移植も含む）における既存の抗サイトメガロウイルス療法に難治性のサイトメガロウイルス感染症				
用法・用量	通常、成人にはマリバビルとして1回400mgを1日2回経口投与する。				
劇薬等の指定					
市販名及び有効成分・分量	原体：マリバビル 製剤：リブテンシティ錠 200mg（1錠中マリバビルとして200mg含有）				
毒性	急性毒性（単回投与毒性試験）				
	動物種	投与経路	概略の致死量（mg/kg）	LD ₅₀ （mg/kg）	
	マウス	経口	雄：500 雌：500	雄：518 雌：500	
		静脈内	雄：37.5 雌：43.75	雄：39.3 雌：51.9	
	ラット	経口	雄：1000 雌：1500	雄：1092 雌：1250	
		静脈内	雄：100 雌：87.5	雄：100.9 雌：88.8	
	亜急性毒性及び慢性毒性（反復経口投与毒性試験）				
	動物種	投与期間	投与量（mg/kg/日）	無毒性量（mg/kg/日）	主要所見
	マウス	13週	0、50、150、300、500	150	≥300：死亡、血小板数及び網状赤血球数高値、肝重量増加、脾臓重量増加（300雌のみ）、小葉中心性肝細胞肥大（雄） 500：盲腸及び結腸のびらん／潰瘍、粘膜過形成、浮腫及び炎症、小葉中心性肝細胞肥大
	ラット	30日	0、100、200、400	<100	≥100：流涎、便性状変化、脾臓重量増加（雌）、副腎重量増加、盲腸の膨満、盲腸及び結腸の粘膜過形成、十二指腸の絨毛過形成、結腸の粘膜細胞数減少 ≥200：総ビリルビン高値（雌）、肝重量増加（雌） 400：好中球高値、脾臓及び肝臓の赤血球増生（雌）
		26週	0、25、100、400	25	≥100：流涎、軟便／粘液便、体重増加抑制、尿量及び飲水量増加、総タンパク低値、トリグリセリド低値、肝細胞の細胞質変化（雄）、腎臓尿細管の色素沈着、盲腸及び結腸の粘膜過形成

表 1.10-1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（続き）

毒性（続き）	ラット （続き）			400：死亡、肝細胞の細胞質変化、十二指腸、回腸、空腸及び直腸の粘膜過形成											
	サル	30日	0、20、60、180（0、10、30、90 BID）	180	なし										
		26週	Week 1～3：0、50、100、200（0、25、50、100 BID） Week 4～26：0、100、200、400（0、50、100、200 BID）	<100	≥100：尿中ナトリウム低値（雌）、盲腸及び結腸の粘膜過形成 ≥200：軟便／液状便、赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリット低値（雌）並びに網状赤血球数高値（雌）、尿中ナトリウム低値、肝重量増加（雌）、直腸の粘膜過形成 400：赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリット低値並びに網状赤血球数高値、肝重量増加										
52週	0、100、200、400（0、50、100、200 BID） 重度の下痢が持続した高用量群については10週間の投与後に4週間休薬、その後、Week 14に300（150 BID）に減量、Week 36に投与中止	<100	≥100：軟便／下痢、大腸の液状内容物（雄）、盲腸、結腸及び直腸の粘膜過形成 ≥200：死亡（切迫剖検）、赤血球数及びヘマトクリット低値並びに網状赤血球数高値、トリグリセリド高値、大腸の液状内容物 400/300：尿量減少												
<p>BID：1日2回</p>															
副作用	1. 海外臨床試験														
	<p>副作用発現率（臨床検査値異常を含む） 141/234 = 60.3%</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>副作用の種類</th> <th>例数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>味覚不全</td> <td>84</td> </tr> <tr> <td>味覚障害</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td>悪心</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td>嘔吐</td> <td>18</td> </tr> <tr> <td>免疫抑制剤濃度増加</td> <td>14</td> </tr> </tbody> </table> <p>※上記は、400 mg（1日2回）を投与した症例を集計した。</p>				副作用の種類	例数	味覚不全	84	味覚障害	20	悪心	20	嘔吐	18	免疫抑制剤濃度増加
副作用の種類	例数														
味覚不全	84														
味覚障害	20														
悪心	20														
嘔吐	18														
免疫抑制剤濃度増加	14														
2. 国内臨床試験															
<p>副作用発現率（臨床検査値異常を含む） 15/41 = 36.6%</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>副作用の種類</th> <th>例数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>悪心</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>味覚不全</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>頭痛</td> <td>2</td> </tr> </tbody> </table> <p>※上記は、400 mg（1日2回）を投与した症例を集計した。</p>				副作用の種類	例数	悪心	6	味覚不全	2	頭痛	2				
副作用の種類	例数														
悪心	6														
味覚不全	2														
頭痛	2														
会社	武田薬品工業株式会社 製剤：輸入														

化学名の命名に関する資料は「一般的名称に係る文書」参照のこと。

TAK-620

第3部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
3.2 データ又は報告書							
3.2.S 原薬							
3.2.S.1 一般情報							
3.2.S.1.1 名称							
3.2.S.1.1-1	NOMENCLATURE	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.1.2 構造							
3.2.S.1.2-1	STRUCTURE	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.1.3 一般特性							
3.2.S.1.3-1	GENERAL PROPERTIES	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.2 製造							
3.2.S.2.1 製造業者							
3.2.S.2.1-1	MANUFACTURER(S)	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール							
3.2.S.2.2-1	DESCRIPTION OF MANUFACTURING PROCESS AND PROCESS CONTROLS	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.3 原材料の管理							
3.2.S.2.3-1	CONTROL OF MATERIALS	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理							
3.2.S.2.4-1	CONTROL OF CRITICAL STEPS AND INTERMEDIATES	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5 プロセス・バリデーション/プロセス評価							
3.2.S.2.5-1	PROCESS VALIDATION AND/OR EVALUATION	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6 製造工程の開発の経緯							
3.2.S.2.6-1	MANUFACTURING PROCESS DEVELOPMENT	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価

第3部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
3.2.S.3 特性							
3.2.S.3.1 構造その他の特性の解明							
3.2.S.3.1-1	ELUCIDATION OF STRUCTURE AND OTHER CHARACTERISTICS	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.3.2 不純物							
3.2.S.3.2-1	IMPURITIES	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.4 原薬の管理							
3.2.S.4.1 規格及び試験方法							
3.2.S.4.1-1	SPECIFICATIONS	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2 試験方法（分析方法）							
3.2.S.4.2-1	ANALYTICAL PROCEDURES – ██████████	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2-2	ANALYTICAL PROCEDURES – ██████████	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2-3	ANALYTICAL PROCEDURES – ██████████	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2-4	ANALYTICAL PROCEDURES – ██████████	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2-5	ANALYTICAL PROCEDURES – ██████████	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2-6	ANALYTICAL PROCEDURES – ██████████	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2-7	ANALYTICAL PROCEDURES – ██████████	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2-8	ANALYTICAL PROCEDURES – ██████████	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2-9	ANALYTICAL PROCEDURE – ██████████	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価

第3部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
3.2.S.4.2-10	ANALYTICAL PROCEDURE – ██████████	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2-11	ANALYTICAL PROCEDURES – ██████████	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション							
3.2.S.4.3-1	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES – ██████████	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-2	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURE – ██████████	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-3	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES – ██████████	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-4	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES – ██████████	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-5	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURE – ██████████	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-6	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES – ██████████	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-7	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES – ██████████	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-8	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES – ██████████	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-9	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES – ██████████	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-10	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES – ██████████	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.4 ロット分析							
3.2.S.4.4-1	BATCH ANALYSES	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価

第3部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
3.2.S.4.4-2	BATCH ANALYSES	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性							
3.2.S.4.5-1	JUSTIFICATION OF SPECIFICATIONS	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.5 標準品又は標準物質							
3.2.S.5-1	REFERENCE STANDARD OR MATERIALS	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.6 容器及び施栓系							
3.2.S.6-1	CONTAINER CLOSURE SYSTEM	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.7 安定性							
3.2.S.7.1 安定性のまとめ及び結論							
3.2.S.7.1-1	STABILITY SUMMARY AND CONCLUSIONS	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施							
3.2.S.7.2-1	POST-APPROVAL STABILITY PROTOCOLS AND STABILITY COMMITMENT	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3 安定性データ							
3.2.S.7.3-1	STABILITY DATA – ██████████	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-2	STABILITY DATA – ██████████	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-3	STABILITY DATA – ██████████	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-4	STABILITY DATA – ██████████	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P 製剤							
3.2.P.1 製剤及び処方							
3.2.P.1-1	DESCRIPTION AND COMPOSITION OF THE DRUG PRODUCT	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価

TAK-620

第3部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
3.2.P.2 製剤開発の経緯							
3.2.P.2.1 製剤成分							
3.2.P.2.1-1	COMPONENTS OF THE DRUG PRODUCT	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.2 製剤							
3.2.P.2.2-1	DRUG PRODUCT	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.3 製造工程の開発の経緯							
3.2.P.2.3-1	MANUFACTURING PROCESS DEVELOPMENT	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.4 容器及び施栓系							
3.2.P.2.4-1	CONTAINER CLOSURE SYSTEM	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.5 微生物学的観点からみた特徴							
3.2.P.2.5-1	MICROBIOLOGICAL ATTRIBUTES	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.6 溶解液や使用時の容器/用具との適合性							
該当なし							
3.2.P.3 製造							
3.2.P.3.1 製造者							
3.2.P.3.1-1	MANUFACTURER(S)	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.2 製造処方							
3.2.P.3.2-1	BATCH FORMULA	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール							
3.2.P.3.3-1	DESCRIPTION OF MANUFACTURING PROCESS AND PROCESS CONTROLS	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理							
3.2.P.3.4-1	CONTROL OF CRITICAL STEPS AND INTERMEDIATES	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価

第3部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
3.2.P.3.5 プロセス・バリデーション/プロセス評価							
3.2.P.3.5-1	PROCESS VALIDATION AND/OR EVALUATION	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.4 添加剤の管理							
3.2.P.4.1 規格及び試験方法							
3.2.P.4.1-1	SPECIFICATIONS FOR EXCIPIENTS	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.2 試験方法（分析方法）							
3.2.P.4.2-1	ANALYTICAL PROCEDURES FOR EXCIPIENT	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション							
3.2.P.4.3-1	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURE	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.4 規格及び試験方法の妥当性							
3.2.P.4.4-1	JUSTIFICATION OF SPECIFICATIONS	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.5 ヒト又は動物起源の添加剤							
3.2.P.4.5-1	EXCIPIENTS OF HUMAN OR ANIMAL ORIGIN	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.6 新規添加剤							
3.2.P.4.6-1	NOVEL EXCIPIENTS	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5 製剤の管理							
3.2.P.5.1 規格及び試験方法							
3.2.P.5.1-1	SPECIFICATION(S)	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2 試験方法（分析方法）							
3.2.P.5.2-1	ANALYTICAL PROCEDURES - ██████████	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2-2	ANALYTICAL PROCEDURES - ██████████ ██████████	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価

第3部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
3.2.P.5.2-3	ANALYTICAL PROCEDURES – [REDACTED]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2-4	ANALYTICAL PROCEDURES – [REDACTED]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2-5	ANALYTICAL PROCEDURES – [REDACTED]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2-6	ANALYTICAL PROCEDURES – [REDACTED]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2-7	ANALYTICAL PROCEDURES – [REDACTED]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2-8	ANALYTICAL PROCEDURES – [REDACTED]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3 試験方法（分析方法）のバリデーション							
3.2.P.5.3-1	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES – [REDACTED]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-2	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES – [REDACTED]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-3	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES – [REDACTED]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-4	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES – [REDACTED]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-5	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES – [REDACTED]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-6	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES – [REDACTED]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-7	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES – [REDACTED]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価

第3部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
3.2.P.5.3-8	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES – [REDACTED]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.4 ロット分析							
3.2.P.5.4-1	BATCH ANALYSES	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.4-2	BATCH ANALYSES	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.5 不純物の特性							
3.2.P.5.5-1	CHARACTERISATION OF IMPURITIES	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性							
3.2.P.5.6-1	JUSTIFICATION OF SPECIFICATIONS	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.6 標準品又は標準物質							
3.2.P.6-1	REFERENCE STANDARDS OR MATERIALS	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.7 容器及び施栓系							
3.2.P.7-1	CONTAINER CLOSURE SYSTEM	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.7-2	Certificate Of Compliance	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	参考
3.2.P.7-3	Certificate Of Compliance	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	参考
3.2.P.8 安定性							
3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結論							
3.2.P.8.1-1	STABILITY SUMMARY AND CONCLUSION	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施							
3.2.P.8.2-1	POST-APPROVAL STABILITY PROTOCOLS AND STABILITY COMMITMENT	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価

TAK-620

第3部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
3.3-4			-	-	海外		参考
3.3-5			-	-	海外		参考
3.3-6			-	-	海外		参考
3.3-7			-	-	海外		参考
3.3-8			-	-	海外		参考
3.3-9			-	-	海外		参考
3.3-10			-	-	海外		参考
3.3-11			-	-	海外		参考

第4部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2 試験報告書							
4.2.1 薬理試験							
4.2.1.1 効力を裏付ける試験							
4.2.1.1-1	Effects of 1263w94 on the synthesis and maturation of HCMV DNA	-	~19 年 月		海外	-	参考
4.2.1.1-2	1263W94 Inhibits HCMV by Blocking the Formation of DNA Replication Centers	-	~20 年 月		海外	-	参考
4.2.1.1-3	Effect of 1263w94 and its 5'-phosphorylated derivatives on the activity of HCMV DNA polymerase and human DNA polymerase delta	-	~19 年 月		海外	-	参考
4.2.1.1-4	VP 41263: Target Screening Report for UL97	-	19 年 月 ~ 19 年 月		海外	-	参考
4.2.1.1-5	Activity of compound 1263W94 against human cytomegalovirus	-	~19 年 月		海外	-	参考
4.2.1.1-6	Summary Report of the In Vitro Antiviral Activities of GW275175X, a Novel Anti-HCMV Agent	-	~19 年 月		海外	-	参考
4.2.1.1-7	Maribavir plaque reduction susceptibility data Cytomegalovirus isolates stratified by gB genotype	-	~20 年 月		海外	-	参考
4.2.1.1-8	Cytomegalovirus Resistance Testing of Maribavir Metabolite	-	~20 年 月		海外	-	参考
4.2.1.1-9	ANTIVIRAL SPECIFICITY OF VP 41263	-	~20 年 月		海外	-	参考
4.2.1.1-10	Effects of 1263W94 on the growth of DNA and RNA viruses	-	~19 年 月		海外	-	参考
4.2.1.1-11	Phenotypic Characterization of Cytomegalovirus (CMV) Mutations: Combination in vitro Antiviral Activity	-	20 年 月 ~ 20 年 月		海外	-	参考

第4部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.1.1-12	Inhibition of replication of human cytomegalovirus by combination of 1263w94 and 759u77	-	～19■■年■月		海外	-	参考
4.2.1.1-13	VP 41263: Inhibition of Replication of Human Cytomegalovirus by Combinations of 1263W94 and ACV, GCV, foscarnet, or HPMPc	-	～19■■年■月		海外	-	参考
4.2.1.1-14	Inhibition of replication of human cytomegalovirus by combination of 1263W94, and AZT, ddl, 3TC, 141W94, Indinavir, or 1592U89	-	～19■■年■月		海外	-	参考
4.2.1.1-15	Effect of 1263W94 in combination with known inhibitors on HIV replication in vitro	-	～19■■年■月		海外	-	参考
4.2.1.1-16	Effects of 1263W94 on the anti-HIV activity of five compounds	-	～19■■年■月		海外	-	参考
4.2.1.1-17	Human in vitro Marrow Progenitor Toxicity of 1263W94 (GR257406X), and Human in vitro Marrow Progenitor Toxicity of 1263W94 in combination with AZT (GR63367X) versus AZT Alone	-	～19■■年■月		海外	-	参考
4.2.1.1-18	Human in vitro Marrow Progenitor Toxicity of 1263W94 (GR257406X) in combination with AZT (GR63367X) versus AZT alone.	-	～19■■年■月		海外	-	参考
4.2.1.1-19	Human in vitro Marrow Progenitor Cell Toxicity of 4469W94UA and 4938W94UA	-	～19■■年■月		海外	-	参考
4.2.1.1-20	Human In Vitro Cell Line Cytotoxicities of 1263W94UJ (GR257406X)	-	～19■■年■月		海外	-	参考
4.2.1.1-21	Activity of compound 1263W94 against human cytomegalovirus strains resistant to ganciclovir, acyclovir, HPMPc, or the benzimidazole riboside lead, BDCRB	-	～19■■年■月		海外	-	参考

第4部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.1.2 副次的薬理試験							
4.2.1.2-1	PharmaScreen Evaluation of 1263W94	-	～19 年 月		海外	-	参考
4.2.1.2-2	In Vitro Autonomic Pharmacology of 1263W94 (TPZZ/95/0046/01)	-	～19 年 月		海外	-	参考
4.2.1.3 安全性薬理試験							
4.2.1.3-1	VP 41263: General Pharmacology of 1263W94 Over an Extended Dose Range in Mice	-	～19 年 月		海外	-	参考
4.2.1.3-2	VP41263: Functional HERG Inhibition Assay Using HEK 293 Transfected Cells	-	20 年 月～ 20 年 月		海外	-	参考
4.2.1.3-3	Effects of 1263W94 on cardiovascular, respiratory, and autonomic function in the anesthetized dog	-	～19 年 月		海外	-	参考
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験							
該当なし							
4.2.2 薬物動態試験							
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書							
4.2.2.1-1	QUALIFICATION OF AN LC-MS/MS METHOD FOR THE DETERMINATION OF MARIBAVIR IN RAT PLASMA (K ₂ EDTA)	-	20 年 月～ 20 年 月		海外	-	評価
4.2.2.1-2	QUALIFICATION OF AN LC-MS/MS METHOD FOR THE DETERMINATION OF MARIBAVIR IN MONKEY PLASMA (K ₂ EDTA)	-	20 年 月～ 20 年 月		海外	-	評価
4.2.2.1-3	DETERMINATION OF VP 41263 AND VP 44469 IN MOUSE PLASMA BY LC/MS/MS	-	20 年 月～ 20 年 月		海外	-	参考
4.2.2.1-4	VP 41263: Validation of an HPLC-Based Assay for 1263W94 in Rat Plasma	-	～19 年 月		海外	-	参考

第4部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.2.1-5	VALIDATION OF AN LC-MS/MS METHOD FOR THE DETERMINATION OF MARIBAVIR IN SPRAGUE DAWLEY RAT PLASMA (EDTA)	-	20 年 月 ~ 20 年 月		海外	-	評価
4.2.2.1-6	Determination of VP 41263 and VP 44469 in Rat Plasma by LC/MS/MS	-	20 年 月 ~ 20 年 月		海外	-	参考
4.2.2.1-7	Method Validation for the Robotic Assay of 1263W94 in Serum using Protein Precipitation, HPLC Separation, and UV Detection (Reference: Study No 96/BA/0009)	-	~19 年 月		海外	-	参考
4.2.2.1-8	Method Validation for the Robotic Assay of 1263W94 and 4463W94 (Primary Metabolite of 1263W94) in Serum Using Protein Precipitation, HPLC Separation, and UV Detection	-	~19 年 月		海外	-	参考
4.2.2.1-9	VP 41263: Validation of an HPLC-Based Assay for 1263W94 in Monkey Plasma	-	~19 年 月		海外	-	参考
4.2.2.1-10	BIOANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORT To establish the Long Term Frozen Stability of Maribavir (VP 41263) and VP 44469 in Rat, Rabbit, and Monkey Plasma and Serum by LC/MS/MS	-	20 年 月 ~ 20 年 月		海外	-	参考
4.2.2.2 吸収							
4.2.2.2-1	BI-DIRECTIONAL CACO-2 PERMEABILITY	-	~20 年 月		海外	-	参考
4.2.2.2-2	VP 41263: Pharmacokinetics, Brain Penetration, Oral Bioavailability and Metabolism of 1263W94 in male CD-1 Mice	-	~19 年 月		海外	-	参考
4.2.2.2-3	VP 41263: A Pharmacokinetic and Oral Bioavailability Study of 1263W94 in Male Harlan SD Rats	-	19 年 月 ~ 19 年 月		海外	-	参考

第4部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.2.2-4	A Study to Determine the Pharmacokinetics of SHP620 when Administered by a Single Intravenous or Oral Gavage Dose in Sprague Dawley Rats	-	20 年 月 ~ 20 年 月		海外	-	評価
4.2.2.2-5	A Study on the Pharmacokinetics of Maribavir in Juvenile Rats After a Single Administration of Maribavir Milled by Oral Gavage	-	20 年 月 ~ 20 年 月		海外	-	評価
4.2.2.2-6	Collection of Samples for Investigating of the Pharmacokinetics of Different Formulations of Maribavir after an Oral Dose to Monkeys	-	20 年 月 ~ 20 年 月		海外	-	評価
4.2.2.2-7	VP 41263: A Pharmacokinetic Study of 1263W94 in Cynomolgus Monkeys Following Oral and Intravenous Administration	-	19 年 月 ~ 19 年 月		海外	-	参考
4.2.2.2-8	Pharmacokinetics and Metabolism of 1263W94 in Cynomolgus Monkeys (SER 647 and SER 665)	-	~19 年 月		海外	-	参考
4.2.2.2-9	A Study to Determine the Pharmacokinetics of SHP620 when Administered by a Single Intravenous or Oral Gavage Dose in Cynomolgus Monkeys	-	20 年 月 ~ 20 年 月		海外	-	評価
4.2.2.3 分布							
4.2.2.3-1	SHP620: Binding to Cynomolgus Monkey (Male) Brain Tissue	-	20 年 月 ~ 20 年 月		海外	-	参考
4.2.2.3-2	Hepatic Uptake using Oil Spin Method for Maribavir	-	~20 年 月		海外	-	参考
4.2.2.3-3	VP 41263: Whole Body Autoradiography of 1263w94 Following a Dose of 10mg (base)/kg of ¹⁴ C-1263W94	-	~19 年 月		海外	-	参考

第4部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.2.3-4	IN VITRO PROTEIN BINDING DETERMINATION OF MARIBAVIR AND VP 44469 IN CD-1 MOUSE, HAN:WISTAR RAT, NEW ZEALAND WHITE RABBIT, AND CYNOMOLGUS MONKEY PLASMA BY EQUILIBRIUM DIALYSIS	-	~20 年 月		海外	-	参考
4.2.2.3-5	Determination of Plasma Protein Binding and Blood/Plasma Partitioning by SHP620 in Rat and Monkey	-	~20 年 月		海外	-	参考
4.2.2.3-6	VP 41263: Protein Binding of 1263W94 in Human, Monkey, Rat and Mouse Plasma	-	19 年 月 ~ 19 年 月		海外	-	参考
4.2.2.3-7	Determination of the ex vivo protein binding of maribavir in human plasma samples by equilibrium dialysis	-	~20 年 月		海外	-	参考
4.2.2.3-8	IN VITRO PROTEIN BINDING DETERMINATION OF MARIBAVIR IN CULTURE MEDIUM CONTAINING 5% OR 10% FETAL BOVINE SERUM BY EQUILIBRIUM DIALYSIS	-	~20 年 月		海外	-	参考
4.2.2.3-9	VP 41263: 1263W94: Association with Human Erythrocytes and CEM Cells, and Reversal of Inhibition of dThd Influx in Whole Blood	-	~19 年 月		海外	-	参考
4.2.2.3-10	VP 41263: Dissociation and Kinetic constants for binding of 1263w94 to Human Serum Proteins	-	~19 年 月		海外	-	参考
4.2.2.3-11	Determination of the in vitro protein binding of maribavir to human serum albumin and α 1- acid glycoprotein by equilibrium dialysis with LC/MS/MS analyses	-	~20 年 月		海外	-	参考
4.2.2.3-12	IN-VITRO ASSESSMENT OF COVALENT BINDING OF [14 C]MARIBAVIR IN HUMAN, MONKEY, RAT, AND MOUSE LIVER MICROSOMES	-	~20 年 月		海外	-	参考

TAK-620

第4部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.2.3-13	In Vitro Blood to Plasma Partitioning of SHP620 (Maribavir) in Humans	-	20 年 月 ~ 20 年 月		海外	-	評価
4.2.2.4 代謝							
4.2.2.4-1	Determination of the Metabolic Stability of SHP620 in Rat, Monkey and Human Liver Microsomes	-	20 年 月 ~ 20 年 月		海外	-	参考
4.2.2.4-2	Metabolic Stability of SHP620 in Rat, Dog, Monkey, and Human Hepatocytes	-	~20 年 月		海外	-	参考
4.2.2.4-3	Metabolism Study of [¹⁴ C]Maribavir in Liver Microsomes and Hepatocytes from Rats, Monkeys and Humans	-	20 年 月 ~ 20 年 月		海外	-	参考
4.2.2.4-4	Metabolite Profiling and Identification of SHP620 in Human Hepatocytes with and without ABT and Tienilic Acid	-	~20 年 月		海外	-	参考
4.2.2.4-5	Anabolism of 1263W94 by human fibroblasts, uninfected and infected with human cytomegalovirus	-	~19 年 月		海外	-	参考
4.2.2.4-6	IDENTIFICATION AND PROFILING OF METABOLITES OF VP 41263 IN PLASMA, URINE, AND FECES FROM CD-1 MICE FOLLOWING ADMINISTRATION OF A SINGLE ORAL OR INTRAVENOUS DOSE OF [¹⁴ C]VP 41263	-	20 年 月 ~ 20 年 月		海外	-	参考
4.2.2.4-7	Metabolite Profiles of Maribavir (SHP620) In Juvenile Male and Female Rats Administered Various Doses (0, 50, 100 and 200 Mg/Kg/Day) of SHP620 for 28 Days	-	20 年 月 ~ 20 年 月		海外	-	参考
4.2.2.4-8	Metabolite Profiling and Identification of ¹⁴ C-SHP620 in Selected Cynomolgus Monkey Samples (in Support of Study No.) and in Cynomolgus Monkey and Human PBMCs Incubated with ¹⁴ C-SHP620	-	~20 年 月		海外	-	参考

第4部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.2.4-9	METABOLITE PROFILING AND IDENTIFICATION IN HUMAN PLASMA AT 72 HOURS AFTER A SINGLE ORAL ADMINISTRATION OF 200 MG OF MARIBAVIR	-	20 年 月 ~ 20 年 月		海外	-	参考
4.2.2.4-10	EVALUATION OF CYTOCHROMES P450 INVOLVED IN THE BIOTRANSFORMATION OF VP 41263 TO VP 44469	-	~20 年 月		海外	-	参考
4.2.2.4-11	In Vitro Identification of the Human Cytochrome P450 Enzymes Involved in the Metabolism of SHP620	-	20 年 月 ~ 20 年 月		海外	-	評価
4.2.2.4-12	Further in Vitro Assessment of CYP450 Reaction Phenotyping of Maribavir	-	~20 年 月		海外	-	参考
4.2.2.5 排泄							
4.2.2.5-1	EXCRETION MASS BALANCE AND PHARMACOKINETICS OF TOTAL RADIOACTIVITY IN CD-1 MICE FOLLOWING ADMINISTRATION OF A SINGLE INTRAVENOUS OR ORAL DOSE OF [¹⁴ C]VP 41263	-	20 年 月 ~ 20 年 月		海外	-	参考
4.2.2.5-2	Metabolism and Excretion of 10mg/kg [¹⁴ C]1263W94 in Male Harlan SD Rats (EXT036)	-	~19 年 月		海外	-	参考
4.2.2.5-3	Pharmacokinetics, Distribution, and Excretion of ¹⁴ C-Maribavir Following Oral Administration to Rats	-	20 年 月 ~ 20 年 月		海外	-	評価
4.2.2.5-4	VP 41263: An Excretion and Metabolic Profiling Study of [¹⁴ C]1263W94 in Female Cynomolgus Monkeys Following Oral and Intravenous Administration	-	19 年 月 ~ 19 年 月		海外	-	参考
4.2.2.5-5	Single Dose Intravenous Biliary Excretion and Mass Balance of [¹⁴ C]-SHP620 in Intact and Bile Duct-Cannulated Monkeys	-	20 年 月 ~ 20 年 月		海外	-	評価

第4部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）							
4.2.2.6-1	In Vitro Characterization of the Inhibitory Profile of VP 41263 Toward Cytochrome P450 Enzymes in Human Liver Microsomes	-	～20 年 月		海外	-	参考
4.2.2.6-2	STUDY 1: IC ₅₀ OF MARIBAVIR FOR INHIBITION OF CYP2B6 AND CYP2C8 IN HUMAN LIVER MICROSOMES STUDY 2: EVALUATION OF THE POTENTIAL FOR TIME-DEPENDENT INHIBITION OF CYTOCHROME P450 ENZYMES IN HUMAN LIVER MICROSOMES BY MARIBAVIR	-	20 年 月～ 20 年 月		海外	-	評価
4.2.2.6-3	EVALUATION OF ENZYME INACTIVATION KINETICS OF TIME-DEPENDENT INHIBITION OF CYP3A IN HUMAN LIVER MICROSOMES BY MARIBAVIR	-	20 年 月～ 20 年 月		海外	-	評価
4.2.2.6-4	In Vitro Characterization of the Inhibitory Profile of VP44469 Toward Cytochrome P450 Enzymes in Human Liver Microsomes	-	～20 年 月		海外	-	参考
4.2.2.6-5	Identification of the UDP-Glucuronosyltransferase (UGT) Isozymes Involved in the Glucuronidation of SHP620 and Evaluation Of SHP620 as a Potential Inhibitor of UGT Enzymes	-	20 年 月～ 20 年 月		海外	-	評価
4.2.2.6-6	EVALUATION OF THE POTENTIAL FOR INDUCTION OF CYTOCHROME P450 ENZYMES IN HUMAN HEPATOCYTES BY MARIBAVIR	-	20 年 月～ 20 年 月		海外	-	評価
4.2.2.6-7	DETERMINATION OF EC ₅₀ AND E _{max} FOR INDUCTION OF CYP3A4 mRNA EXPRESSION IN HUMAN HEPATOCYTES BY MARIBAVIR	-	20 年 月～ 20 年 月		海外	-	評価
4.2.2.6-8	Assessment of VP41263 as Substrate and/or Inhibitor of P-glycoprotein in Different Cell Systems	-	20 年 月～ 20 年 月		海外	-	評価

第4部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.2.6-9	IN VITRO EVALUATION OF THE SUBSTRATE AND INHIBITOR POTENTIAL OF MARIBAVIR FOR EFFLUX AND UPTAKE TRANSPORTERS	-	20 年 月 ~ 20 年 月		海外	-	評価
4.2.2.6-10	IN VITRO EVALUATION OF THE INHIBITOR POTENTIAL OF VP44469 FOR EFFLUX AND UPTAKE TRANSPORTERS	-	20 年 月 ~ 20 年 月		海外	-	評価
4.2.2.6-11	EVALUATION OF THE INDUCTION KINETICS (EC ₅₀ AND E _{max}) OF CYTOCHROME P450 ENZYMES (CYP1A2 and CYP2B6) IN HUMAN HEPATOCYTES BY TAK-620	-	20 年 月 ~ 20 年 月		海外	-	参考
4.2.2.7 その他の薬物動態試験							
該当なし							
4.2.3 毒性試験							
4.2.3.1 単回投与毒性試験							
4.2.3.1-1	VP 41263: An Acute Oral Toxicity Study in the Mouse with 1263W94	-	19 年 月 ~ 19 年 月		海外	-	評価
4.2.3.1-2	VP 41263: An Acute Intravenous Toxicity Study in the Mouse with 1263W94	-	19 年 月 ~ 19 年 月		海外	-	評価
4.2.3.1-3	VP 41263: An Acute Oral Toxicity Study in the Rat with 1263W94	-	19 年 月 ~ 19 年 月		海外	-	評価
4.2.3.1-4	VP 41263: An Acute Intravenous Toxicity study in the Rat with 1263W94	-	19 年 月 ~ 19 年 月		海外	-	評価
4.2.3.2 反復投与毒性試験							
4.2.3.2-1	14-Day Oral Gavage Dose Range Finding Toxicity Study with VP 41263 in CD-1 Mice	-	20 年 月 ~ 20 年 月		海外	-	参考
4.2.3.2-2	13-Week Oral Gavage Toxicity Study With VP 41263 in CD-1 Mice	-	20 年 月 ~ 20 年 月		海外	-	評価

第4部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.3.2-3	Dose Range finding Toxicity Study of 1263W94 Given By Gavage to Hsd Rats for 28 Days	-	19 年 月 ~ 19 年 月		海外	-	参考
4.2.3.2-4	A 30 Day Oral Toxicity Study in Hsd: Sprague Dawley SD Rats Given 1263W94	-	19 年 月 ~ 19 年 月		海外	-	評価
4.2.3.2-5	1263W94: Six Month Oral Gavage Toxicity Study in Rats	-	19 年 月 ~ 20 年 月		海外	-	評価
4.2.3.2-6	A 28 Day Oral Range-finding Toxicity Study in Cynomolgus Monkeys Given 1263W94	-	19 年 月 ~ 19 年 月		海外	-	参考
4.2.3.2-7	A 30-Day Oral Toxicity Study in Cynomolgus Monkeys Given 1263W94	-	19 年 月 ~ 19 年 月		海外	-	評価
4.2.3.2-8	1263W94: A 26-week Oral Toxicity Study in Cynomolgus Monkeys	-	19 年 月 ~ 20 年 月		海外	-	評価
4.2.3.2-9	1263W94: A 52-Week Oral Toxicity Study in Cynomolgus Monkeys	-	19 年 月 ~ 20 年 月		海外	-	評価
4.2.3.3 遺伝毒性試験							
4.2.3.3.1 In vitro試験							
4.2.3.3.1-1	Evaluation of (1263W94) for mutagenicity using the Ames Salmonella/Microsome Plate Incorporation Test and the pre-incubation modification	-	19 年 月 ~ 19 年 月		海外	-	評価
4.2.3.3.1-2	L5178Y/tk+/- Mouse Lymphoma Mutagenesis Study with 1263w94	-	19 年 月 ~ 19 年 月		海外	-	評価
4.2.3.3.1-3	VP 41263: 1263W94UH: Mammalian cell mutation test at the thymidine kinase locus in mouse lymphoma L5178Y cells	-	19 年 月 ~ 19 年 月		海外	-	評価

第4部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.3.3.1-4	VP 41263: 1263W94: Mammalian Cell Mutation Test At the Thymidine Kinase Locus in Mouse Lymphoma L5178Y Cells	-	19 年 月～ 19 年 月		海外	-	評価
4.2.3.3.2 In vivo試験							
4.2.3.3.2-1	GR257406X (1263W94): Lack of activity in a bone marrow micronucleus test following oral administration to male and female Hans Wistar rats (R21123)	-	19 年 月～ 19 年 月		海外	-	評価
4.2.3.4 がん原性試験							
4.2.3.4.1 長期がん原性試験							
4.2.3.4.1-1	104-Week Oral Gavage Carcinogenicity and Toxicokinetic Study with VP 41263 in CD-1 Mice	-	20 年 月～ 20 年 月		海外	-	評価
4.2.3.4.1-2	104-Week Oral Gavage Carcinogenicity and Toxicokinetic Study with VP 41263 (maribavir) in Han Wistar [CrI:WI(Han)] Rats	-	20 年 月～ 20 年 月		海外	-	評価
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験							
該当なし							
4.2.3.4.3 その他の試験							
該当なし							
4.2.3.5 生殖発生毒性試験							
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験							
4.2.3.5.1-1	VP 41263: Dose Range Finding Study of 1263W94 in Pregnant CD Rats	-	19 年 月～ 19 年 月		海外	-	参考
4.2.3.5.1-2	1263W94: Oral Fertility and Embryo-Fetal Development Study in the Han Wistar Rat	-	19 年 月～ 19 年 月		海外	-	評価
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験							
4.2.3.5.2-1	VP 41263: Dose Range Finding Study of 1263W94 in NZW Rabbits	-	19 年 月～ 19 年 月		海外	-	参考
4.2.3.5.2-2	1263w94 (antiviral): A Preliminary Study to Assess the Effects of Oral Administration on Pregnant New Zealand White Rabbits	-	19 年 月～ 19 年 月		海外	-	参考

TAK-620

第4部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.3.5.2-3	1263W94: Oral Embryofetal Development Study in New Zealand White Rabbits	-	19 年 月 ~ 19 年 月		海外	-	評価
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験							
4.2.3.5.3-1	1263W94: Oral Pre- and Post-Natal Study in the Han Wistar Rat	-	19 年 月 ~ 19 年 月		海外	-	評価
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験							
4.2.3.5.4-1	An Oral (Gavage) Range-Finding Juvenile Toxicity Study of Maribavir milled in Sprague Dawley Rats, with a 2-Week Recovery and a Toxicokinetic Phase	-	20 年 月 ~ 20 年 月		海外	-	参考
4.2.3.5.4-2	An Oral (Gavage) Juvenile Toxicity Study of Maribavir milled in Sprague Dawley Rats, with a 4-Week Recovery and a Toxicokinetic Phase	-	20 年 月 ~ 20 年 月		海外	-	評価
4.2.3.5.4-3	Maribavir milled: An Oral (Gavage) Juvenile Toxicity Study in Sprague Dawley Rats, with a 4-Week Recovery Period and a Toxicokinetic Phase	-	20 年 月 ~ 20 年 月		海外	-	評価
4.2.3.6 局所刺激性試験							
4.2.3.6-1	1263W94: Acute Dermal Toxicity in the Wistar Han Rat	-	19 年 月 ~ 20 年 月		海外	-	評価
4.2.3.6-2	1263W94: Skin Sensitisation (Magnusson and Klingman Maximisation) Study In the Albino Dunkin-Hartley Guinea-Pig	-	19 年 月 ~ 20 年 月		海外	-	評価
4.2.3.6-3	1263W94: Acute Dermal Irritation in the New Zealand White Rabbit	-	19 年 月 ~ 20 年 月		海外	-	評価
4.2.3.6-4	1263W94: Acute Eye Irritation Study in the New Zealand White Rabbit	-	19 年 月 ~ 20 年 月		海外	-	評価
4.2.3.7 その他の毒性試験							
4.2.3.7.1 抗原性試験							
該当なし							

TAK-620

第4部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.3.7.2 免疫毒性試験							
4.2.3.7.2-1	Oral (Gavage) Seven-Day Immunotoxicity Study of VP 41263 in CrI:CD(SD) Rats	-	20 年 月 ~ 20 年 月		海外	-	参考
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験							
該当なし							
4.2.3.7.4 依存性試験							
該当なし							
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験							
該当なし							
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験							
4.2.3.7.6-1	In Silico toxicology Consultancy Report: Toxicological analysis of thirty-three structures related to Maribavir using Derek Nexus and Leadscope	-	~20 年 月		海外	-	参考
4.2.3.7.6-2	Bacterial Reverse Mutation Assay: 不純物A*	-	20 年 月 ~ 20 年 月		海外	-	評価
4.2.3.7.6-3	Bacterial Reverse Mutation Assay: 不純物B*	-	20 年 月 ~ 20 年 月		海外	-	評価
4.2.3.7.6-4	Bacterial Reverse Mutation Assay: 不純物C*	-	20 年 月 ~ 20 年 月		海外	-	評価
4.2.3.7.6-5	Bacterial Reverse Mutation Assay: 不純物D*	-	20 年 月 ~ 20 年 月		海外	-	評価
4.2.3.7.6-6	Bacterial Reverse Mutation Assay: 不純物E*	-	20 年 月 ~ 20 年 月		海外	-	評価
4.2.3.7.6-7	In Silico Mutagenicity Assessment of TAK-620 Potential Impurities [redacted] and [redacted]	-	20 年 月	Takeda Pharmaceutical Company Limited	海外	-	参考
4.2.3.7.6-8	Mutagenicity evaluation of impurities in SHP620	-	20 年 月	Shire	海外	-	参考

*新薬承認情報提供時に置き換え

第4部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.3.7.6-9	In Silico Mutagenicity Assessment of TAK-620 Potential Impurity ██████████	-	20██年██月	Takeda Pharmaceutical Company Limited	海外	-	参考
4.2.3.7.6-10	In Silico Mutagenicity Assessment of TAK-620 Potential Impurities ██████████, ██████████ and ██████████	-	20██年██月	Takeda Pharmaceutical Company Limited	海外	-	参考
4.2.3.7.6-11	In Silico toxicology Consultancy Report: Toxicological analysis of five structures related to Maribavir using Derek Nexus and Leadscope	-	~20██年██月	██████████	海外	-	参考
4.2.3.7.6-12	Bacterial Reverse Mutation Assay: 不純物F*	-	20██年██月~ 20██年██月	██████████	海外	-	評価
4.2.3.7.7 その他の試験							
4.2.3.7.7-1	Neutral Red Uptake Phototoxicity Assay of Maribavir in BALB/c 3T3 Mouse Fibroblasts	-	20██年██月~ 20██年██月	██████████	海外	-	評価
4.3 参考文献							
4.3-1	Potent and selective inhibition of human cytomegalovirus replication by 1263W94, a benzimidazole L-riboside with a unique mode of action.	Biron KK, Harvey RJ, Chamberlain SC, Good SS, Smith AA 3rd, Davis MG, et al.	-	-	-	Antimicrob Agents Chemother	参考
4.3-2	The effects of maribavir on the autophosphorylation of ganciclovir resistant mutants of the cytomegalovirus UL97 protein.	Shannon-Lowe CD, Emery VC	-	-	-	Herpesviridae	参考
4.3-3	A protein kinase homologue controls phosphorylation of ganciclovir in human cytomegalovirus-infected cells.	Sullivan V, Talarico CL, Stanat SC, Davis M, Coen DM, Biron KK	-	-	-	Nature	参考
4.3-4	Distinct and separate roles for herpesvirus-conserved UL97 kinase in cytomegalovirus DNA synthesis and encapsidation.	Wolf DG, Courcelle CT, Prichard MN, Mocarski ES	-	-	-	Proc Natl Acad Sci U S A	参考
4.3-5	Antiviral activity of maribavir in combination with other drugs active against human cytomegalovirus.	Chou S, Ercolani RJ, Derakhchan K	-	-	-	Antiviral Res	参考

*新薬承認情報提供時に置き換え

第4部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.3-6	Function of human cytomegalovirus UL97 kinase in viral infection and its inhibition by maribavir.	Prichard MN	-	-	-	Rev Med Virol	参考
4.3-7	Maribavir antagonizes the antiviral action of ganciclovir on human cytomegalovirus.	Chou S, Marousek GI	-	-	-	Antimicrob Agents Chemother	参考
4.3-8	Cytomegalovirus UL97 kinase mutations that confer maribavir resistance.	Chou S, Wechel LC, Marousek GI	-	-	-	J Infect Dis	参考
4.3-9	Effects on maribavir susceptibility of cytomegalovirus UL97 kinase ATP binding region mutations detected after drug exposure in vitro and in vivo.	Chou S, Hakki M, Villano S	-	-	-	Antiviral Res	参考
4.3-10	Accelerated evolution of maribavir resistance in a cytomegalovirus exonuclease domain II mutant.	Chou S, Marousek GI	-	-	-	J Virol	参考
4.3-11	Maribavir inhibits Epstein-Barr virus transcription through the EBV protein kinase.	Whitehurst CB, Sanders MK, Law M, Wang FZ, Xiong J, Dittmer DP, et al.	-	-	-	J Virol	参考
4.3-12	Advances in the genotypic diagnosis of cytomegalovirus antiviral drug resistance.	Chou S	-	-	-	Antiviral Res	参考
4.3-13	Mutations in the human cytomegalovirus UL27 gene that confer resistance to maribavir.	Chou S, Marousek GI, Senters AE, Davis MG, Biron KK	-	-	-	J Virol	参考
4.3-14	Resistance of human cytomegalovirus to the benzimidazole L-ribonucleoside maribavir maps to UL27.	Komazin G, Ptak RG, Emmer BT, Townsend LB, Drach JC	-	-	-	J Virol	参考
4.3-15	Diverse cytomegalovirus UL27 mutations adapt to loss of viral UL97 kinase activity under maribavir.	Chou S	-	-	-	Antimicrob Agents Chemother	参考
4.3-16	The biology of cytomegalovirus drug resistance.	Hakki M, Chou S	-	-	-	Curr Opin Infect Dis	参考

第4部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.3-17	Cytomegalovirus UL97 mutations in the era of ganciclovir and maribavir.	Chou S	-	-	-	Rev Med Virol	参考
4.3-18	Cytomegalovirus UL97 kinase catalytic domain mutations that confer multidrug resistance.	Chou S, Ercolani RJ, Marousek G, Bowlin TL	-	-	-	Antimicrob Agents Chemother	参考
4.3-19	Novel UL97 drug resistance mutations identified at baseline in a clinical trial of maribavir for resistant or refractory cytomegalovirus infection.	Chou S, Wu J, Song K, Bo T	-	-	-	Antiviral Res	参考
4.3-20	Drug Resistance Mutations and Associated Phenotypes Detected in Clinical Trials of Maribavir for Treatment of Cytomegalovirus Infection.	Chou S, Song K, Wu J, Bo T, Crumpacker C	-	-	-	J Infect Dis	参考
4.3-21	Human cytomegalovirus UL97 kinase is involved in the mechanism of action of methylenecyclopropane analogs with 6-ether and -thioether substitutions.	Komazin-Meredith G, Chou S, Prichard MN, Hartline CB, Cardinale SC, Comeau K, et al.	-	-	-	Antimicrob Agents Chemother	参考
4.3-22	Maribavir sensitivity of cytomegalovirus isolates resistant to ganciclovir, cidofovir or foscarnet.	Drew WL, Miner RC, Marousek GI, Chou S	-	-	-	J Clin Virol	参考
4.3-23	Maribavir for Refractory or Resistant Cytomegalovirus Infections in Hematopoietic-cell or Solid-organ Transplant Recipients: A Randomized, Dose-ranging, Double-blind, Phase 2 Study.	Papanicolaou GA, Silveira FP, Langston AA, Pereira MR, Avery RK, Uknis M, et al.	-	-	-	Clin Infect Dis	参考
4.3-24	Virologic characterization of multidrug-resistant cytomegalovirus infection in 2 transplant recipients treated with maribavir.	Strasfeld L, Lee I, Tatarowicz W, Villano S, Chou S	-	-	-	J Infect Dis	参考
4.3-25	The ontogeny of drug metabolizing enzymes and transporters in the rat.	de Zwart L, Scholten M, Monbaliu JG, Annaert PP, Van Houdt JM, Van den Wyngaert I, et al.	-	-	-	Reprod Toxicol	参考

第4部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
4.3-26	Hemangiosarcoma in rodents: mode-of-action evaluation and human relevance.	Cohen SM, Storer RD, Criswell KA, Doerrer NG, Dellarco VL, Pegg DG, et al.	-	-	-	Toxicol Sci	参考
4.3-27	Inhibition of Epstein-Barr virus replication by a benzimidazole L-riboside: novel antiviral mechanism of 5, 6-dichloro-2-(isopropylamino)-1-beta-L-ribofuranosyl-1H-benzimidazole.	Zacny VL, Gershburg E, Davis MG, Biron KK, Pagano JS	-	-	-	J Virol	参考
4.3-28	Genotoxicity profile of 1263W94. Expert report (██████████). 20██.	Kier LD	-	-	-	社内資料	参考
4.3-29	Assessment of the need to perform additional genetic toxicology studies on product 1263W94. Expert report (██████████). 20██.	Zeiger E	-	-	-	社内資料	参考
4.3-30	Activities of benzimidazole D- and L-ribonucleosides in animal models of cytomegalovirus infections.	Kern ER, Hartline CB, Rybak RJ, Drach JC, Townsend LB, Biron KK, et al.	-	-	-	Antimicrob Agents Chemother	参考

1.12 添付資料一覧

TAK-620

武田薬品工業株式会社

第5部 添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.2 全臨床試験一覧表									
52	-	全臨床試験一覧表	-	-	-	-	-	-	-
5.3 臨床試験報告書									
5.3.1 生物薬剤学試験報告書									
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書									
5311-1	TAK-620-1025	A phase I, open-label, randomized, crossover study to evaluate the effect of food on maribavir (TAK-620) pharmacokinetics in healthy adult participants	Takeda Development Center Americas, Inc	2022年5月～2022年7月	米国	海外	社内資料	参考	提出
5311-2	1263-104	Open-label, single-dose, randomized, three-way crossover study in healthy adult subjects to evaluate the relative bioavailability of old maribavir tablets (formula code 41263TAB302) and new maribavir tablets (formula code 41263TAB304) and the effect of food on the bioavailability of the new maribavir tablet		2005年9月～2005年10月	米国	海外	社内資料	参考	-
5311-3	1263-109	Open-label, single-dose, randomized, three-way crossover study in healthy adult subjects to evaluate the relative bioavailability of crushed maribavir tablets and whole maribavir tablets and the effect of antacid on the bioavailability of the whole maribavir tablet		2007年11月～2007年12月	米国	海外	社内資料	参考	提出
5311-4	TAK-620-1019	A phase I, open-label, randomized, crossover, bioavailability, dose proportionality, and food effect study comparing the pharmacokinetics and palatability of two candidate pediatric powder-for-oral-suspension formulations of maribavir to the current maribavir tablet formulation administered in healthy adult subjects	Shire	2019年10月～2020年1月	米国	海外	社内資料	参考	-
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書									
該当なし									
5.3.1.3 In vitro-In vivoの関連を検討した試験報告書									
該当なし									
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書									
5314-1		VALIDATION OF AN LC-MS/MS METHOD FOR THE DETERMINATION OF MARIBAVIR AND VP44469 (SRD007069) IN HUMAN PLASMA (EDTA)		～20 年 月		海外	-	参考	-
5314-2		DETERMINATION of VP 41263 and VP 44469 HIGH ASSAY RANGE in HUMAN PLASMA by LC/MS/MS		～20 年 月		海外	-	参考	-
5314-3		Validation of a Method for the Determination of Maribavir in Human Plasma by LC-MS/MS		～20 年 月		海外	-	参考	-

第5部 添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5314-4		VALIDATION OF AN LC-MS/MS METHOD FOR THE DETERMINATION OF MARIBAVIR IN HUMAN PLASMA (EDTA)		～20 年 月		海外	-	参考	-
5314-5		A Phase 3, Open-Label, Single-Arm Study to Assess the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Maribavir for the Treatment of Cytomegalovirus (CMV) Infection in Japanese Recipients of a Hematopoietic Stem Cell Transplant (HSCT) or Solid Organ Transplant (SOT) LC-MS/MS Determination of Maribavir in Human Plasma (K2EDTA)		～20 年 月		海外	-	参考	-
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書									
該当なし									
5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書									
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書									
5331-1	CMAB1001	An evaluation of the tolerability and pharmacokinetics of 1263W94 following oral administration of single escalating doses in healthy normal volunteers		1996年1月～ 1996年4月	英国	海外	社内資料	参考	-
5331-2	1263-106	A phase 1, open-label mass balance and metabolite profiling study following enteric administration of 400 mg of a solution formulation of [¹⁴ C]-maribavir (200 nCi) in healthy subjects		20 年 月～ 20 年 月	米国	海外	社内資料	参考	-
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書									
5332-1	CMAB1002	An evaluation of the tolerability and pharmacokinetics of maribavir following oral administration of single escalating doses in HIV-infected volunteers		1996年3月～ 1996年5月	英国	海外	社内資料	参考	-
5332-2	CMAA1003	A phase 1/2 trial to evaluate the tolerability, anti-CMV activity and pharmacokinetics of maribavir following multiple oral administration of escalating doses in HIV-infected patients with asymptomatic CMV shedding		1996年9月～ 1998年12月	米国	海外	社内資料	参考	-
5332-3	CMAA1004	A phase 1 trial to evaluate the ocular (intra-vitreous) penetration of maribavir after multiple-dose oral administration in AIDS patients with CMV retinitis		19 年 月～ 19 年 月	米国	海外	社内資料	参考	-

1.12 添付資料一覧

TAK-620

武田薬品工業株式会社

第5部 添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出	
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書										
5 3 3 3-1	TAK-620-1020	A phase 1, open-label, randomized, cross-over study to evaluate the pharmacokinetics, safety, and tolerability of a single oral dose of maribavir administered in healthy Japanese subjects compared with matched, healthy, non-Hispanic, Caucasian subjects and to assess dose-proportionality of 3 doses of maribavir in the Japanese subjects	Shire	2020年8月～ 2020年11月	米国	海外	社内資料	評価	提出	
5 3 3 3-2	1263-101	Open-label, single-dose pharmacokinetic evaluation of oral maribavir in adult subjects with renal impairment as compared to subjects with normal renal function		2004年3月～ 2004年11月	米国	海外	社内資料	参考	提出	
5 3 3 3-3	1263-103	Open-label, single-dose pharmacokinetic evaluation of oral maribavir in adult subjects with moderate hepatic impairment as compared to subjects with normal hepatic function		2005年4月～ 2005年6月	米国	海外	社内資料	参考	提出	
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書										
5 3 3 4-1	1263-100	A double-blind, placebo-controlled multiple-probe drug interaction study to assess the potential for repeat doses of maribavir to affect cytochrome P450 enzyme activity in healthy adult subjects		2004年2月～ 2004年3月	米国	海外	社内資料	参考	-	
5 3 3 4-2	1263-102	An open-label, random-sequence, two-way crossover study evaluating the effect of ketoconazole on the pharmacokinetics of maribavir in healthy adult subjects		2004年11月～ 2005年1月	米国	海外	社内資料	参考	提出	
5 3 3 4-3	1263-105	A randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the effect of repeat doses of maribavir on the pharmacokinetics of tacrolimus in stable renal transplant recipients		2006年4月～ 2008年3月	米国	海外	社内資料	参考	提出	
5 3 3 4-4	1263-107	A randomized, double-blind, placebo-controlled drug interaction study to assess the potential for repeat doses of maribavir to affect the pharmacokinetics of the cytochrome P450 2C19 substrate voriconazole in healthy adult subjects		2007年10月～ 2007年11月	米国	海外	社内資料	参考	提出	
5 3 3 4-5	1263-110	An open-label drug interaction study to assess the potential for repeat doses of rifampin to affect the pharmacokinetics of maribavir in healthy adult subjects	2007年11月～ 2007年12月	米国	海外	社内資料	参考	提出		

第5部 添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5 3 3 4-6	SHP620-115	A phase 1, open-label, 2-period fixed-sequence study to evaluate the effect of multiple doses of SHP620 (maribavir) on the pharmacokinetics of digoxin and dextromethorphan in healthy adult subjects	Shire	2016年7月～ 2016年9月	米国	海外	社内資料	参考	提出
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書									
5 3 3 5-1	SHIR-PCS-115	Modeling and Simulations to Support Dosing of Maribavir in Pediatric Subjects	[REDACTED]	～20██年█月	[REDACTED]	海外	-	参考	-
5 3 3 5-2	TGRD-PMX-TAK620-3668	Population PK Analysis of Maribavir in Healthy Subjects and in Adult Transplant Recipients with Cytomegalovirus Infections		～20██年█月		海外	-	参考	提出
5 3 3 5-3	SHIR-PCS-115	Exploratory Exposure-Response Analyses of Maribavir in Transplant Patients Infected with Cytomegalovirus (Study 1263-202 and Study 1263-203)		～20██年█月		海外	-	参考	-
5 3 3 5-4	SHIR-PMX-MARI-2220_ER303	Exposure-Response Analyses of Efficacy and Safety of Maribavir in Transplant Recipients with Cytomegalovirus Infections (Protocol SHP620-303)		～20██年█月		海外	-	参考	提出
5 3 3 5-5	TGRD-PMX-TAK620-3668_JAP	Population PK Analysis of Maribavir in Healthy Subjects and in Adult Transplant Recipients with Cytomegalovirus Infections - Evaluation of Japanese Effect		～20██年█月		海外	-	参考	提出
5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書									
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書									
5 3 4 1-1	1263-108	A randomized, phase 1, placebo- and positive-controlled four-period crossover single-dosing study of the effects of maribavir on electrocardiogram parameters (with a focus on QTc interval prolongation) in healthy male and female subjects	[REDACTED]	2007年12月～ 2008年2月	米国	海外	社内資料	参考	提出
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書									
該当なし									
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書									
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書									
5 3 5 1-1	SHP620-203	A phase 2, randomized, dose-ranging study to assess the safety and anti-cytomegalovirus (CMV) activity of maribavir versus valganciclovir for treatment of CMV infections in transplant recipients who do not have CMV organ disease	Shire	2012年5月～ 2014年7月	オーストラリア、ベルギー、ドイツ、フランス、スペイン、英国	海外	社内資料	参考	-

1.12 添付資料一覧

TAK-620

武田薬品工業株式会社

第5部 添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5 3 5 1-2	SHP620-303	A phase 3, multicenter, randomized, open-label, active-controlled study to assess the efficacy and safety of Maribavir treatment compared to investigator-assigned treatment in transplant recipients with cytomegalovirus (CMV) infections that are refractory or resistant to treatment with ganciclovir, valganciclovir, foscarnet, or cidofovir	Shire	2016年12月～2020年8月	米国、カナダ、フランス、ベルギー、スペイン、ドイツ、英国、クロアチア、デンマーク、イタリア、オーストラリア及びシンガポール	海外	社内資料	評価	提出
5 3 5 1-3	SHP620-302	A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, active controlled study to assess the efficacy and safety of maribavir compared to valganciclovir for the treatment of cytomegalovirus (CMV) infection in hematopoietic stem cell transplant recipients	Shire	2017年4月～2022年7月	米国、カナダ、スペイン、フランス、ドイツ、英国、ベルギー、イタリア、イスラエル、クロアチア、チェコ、ギリシャ、ハンガリー、ポーランド、ロシア、スイス、トルコ、中国、オーストラリア、シンガポール、韓国及びニュージーランド	海外	社内資料	参考	-
5.3.5.2 非対照試験報告書									
5 3 5 2-1	SHP620-202	A phase 2, randomized study to assess the safety and anti-cytomegalovirus (CMV) activity of different doses of maribavir for treatment of CMV infections that are resistant or refractory to treatment with ganciclovir/valganciclovir or foscarnet in transplant recipients	Shire	2012年7月～2014年12月	米国	海外	社内資料	評価	提出
5 3 5 2-2	TAK-620-3001	A phase 3, open-label, single-arm study to assess the efficacy, safety, and pharmacokinetics of maribavir for the treatment of cytomegalovirus (CMV) infection in Japanese recipients of a hematopoietic stem cell transplant (HSCT) or solid organ transplant (SOT)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	2022年1月～2023年6月	日本	国内	社内資料	評価	提出
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書									
5 3 5 3-1-01	N10325M-SHP620	Quantitative prediction of the systemic exposure of maribavir using prior in vitro and in vivo data: potential for CYP3A4 mediated drug-drug interactions with maribavir as a victim		～20 年 月		海外	-	参考	提出
5 3 5 3-1-02	N10325M-SHP620	Quantitative prediction of the systemic exposure of maribavir using prior in vitro and in vivo data: potential for CYP3A4 mediated drug-drug interactions with maribavir as a victim Amendment 1 1		～20 年 月		海外	-	参考	提出

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5 3 5 3-2	TKD-BCS-01091-R1	Expansion of the maribavir model within the Simcyp population-based simulator to include the ADAM model and subsequent evaluation of DDI liability as a perpetrator of BCRP mediated transport		~20■■年■月		海外	-	参考	提出
5 3 5 3-3	-	Maribavir Phase 2 Statin Related AE Post Hoc Analysis	Shire	~2021年1月	Shire	海外	-	参考	-
5 3 5 3-4	-	Maribavir PK Post Hoc Analysis	Shire ViroPharma	~2020年9月	Shire ViroPharma	海外	-	参考	-
5.3.5.4 その他の試験報告書									
5 3 5 4-1-01	SHP620-303	Resistance Report-Clinical Virology of Maribavir and Investigator-Assigned Anti-CMV Treatment (IAT) in Shire's Clinical Study SHP620-303	Shire	~20■■年■月	Shire	海外	-	評価	提出
5 3 5 4-1-02	SHP620-303	Resistance Report-Clinical Virology of Maribavir and Investigator-Assigned Anti-CMV Treatment (IAT) in Shire's Clinical Study SHP620-303- Addendum 1	Shire	~20■■年■月	Shire	海外	-	評価	提出
5 3 5 4-1-03	SHP620-303	Resistance Report-Clinical Virology of Maribavir and Investigator-Assigned Anti-CMV Treatment (IAT) in Shire's Clinical Study SHP620-303- Amendment 1	Takeda	~20■■年■月	Shire	海外	-	評価	提出
5 3 5 4-1-04	SHP620-303	Resistance Report-Clinical Virology of Maribavir and Investigator-Assigned Anti-CMV Treatment (IAT) in Shire's Clinical Study SHP620-303- Erratum 1	Takeda	~20■■年■月	Shire	海外	-	評価	提出
5 3 5 4-2-01	SHP620-302	Genotypic Resistance Report – Clinical Virology of Maribavir and Valganciclovir in Takeda's Clinical Study SHP620-302	Takeda	~20■■年■月	Takeda	海外	-	参考	-
5 3 5 4-2-02	SHP620-302	Genotypic Resistance Report – Clinical Virology of Maribavir and Valganciclovir in Takeda's Clinical Study SHP620-302- Erratum	Takeda	~20■■年■月	Takeda	海外	-	参考	-
5 3 5 4-2-03	SHP620-302	Genotypic Resistance Report – Clinical Virology of Maribavir and Valganciclovir in Takeda's Clinical Study SHP620-302- Erratum 2	Takeda	~20■■年■月	Takeda	海外	-	参考	-
5 3 5 4-3	TAK-620-3001	TAK-620-3001 Genotypic Resistance Report 20■■-■■-■■	Takeda	~20■■年■月	Takeda	国内	-	評価	提出

1.12 添付資料一覧

TAK-620

第5部 添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5354-3-02	TAK-620-3001	TAK-620-3001 Genotypic Resistance Report Erratum 1	Takeda	～20██年█月	Takeda	国内	-	評価	提出
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書									
536-1	-	PERIODIC BENEFIT-RISK EVALUATION REPORT For Maribavir (Maribavir – 6M - ████████20██)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	20██年█月～ 20██年█月	-	海外	社内資料	参考	-
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録									
5.3.7.1 症例一覧表									
5371-1	TAK-620-1020	症例一覧表	-	2020年8月～ 2020年11月	米国	海外	-	評価	提出
5371-2	SHP620-303	症例一覧表	-	2016年12月～ 2020年8月	米国、カナダ、フランス、ベルギー、スペイン、ドイツ、英国、クロアチア、デンマーク、イタリア、オーストラリア及びシンガポール	海外	-	評価	提出
5371-3	SHP620-202	症例一覧表	-	2012年7月～ 2014年12月	米国	海外	-	評価	提出
5371-4	TAK-620-3001	症例一覧表	-	2022年1月～ 2023年6月	日本	国内	-	評価	提出
5.3.7.2 臨床検査値変動図									
該当なし									
5.4 参考文献									
54-1	-	The cytomegalovirus protein kinase pUL97: host interactions, regulatory mechanisms and antiviral drug targeting	Steingruber M, Marschall M	-	-	-	Microorganisms	-	-
54-2	-	A protein kinase homologue controls phosphorylation of ganciclovir in human cytomegalovirus-infected cells	Sullivan V, Talarico CL, Stanat SC, Davis M, Coen DM, Biron KK	-	-	-	Nature	-	-
54-3	-	Maribavir sensitivity of cytomegalovirus isolates resistant to ganciclovir, cidofovir or foscarnet	Drew WL, Miner RC, Marousek GI, Chou S	-	-	-	J Clin Virol	-	-
54-4	-	Virologic characterization of multidrug-resistant cytomegalovirus infection in 2 transplant recipients treated with maribavir	Strasfeld L, Lee I, Tatarowicz W, Villano S, Chou S	-	-	-	J Infect Dis	-	-

1.12 添付資料一覧

TAK-620

武田薬品工業株式会社

第5部 添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5 4-5	-	Antiviral drugs for cytomegalovirus diseases	Biron KK	-	-	-	Antiviral Res	-	-
5 4-6	-	Significance of cytomegalovirus for long-term survival after orthotopic liver transplantation: a prospective derivation and validation cohort analysis	Falagas ME, Paya C, Ruthazer R, Badley A, Patel R, Wiesner R, et al	-	-	-	Transplantation	-	-
5 4-7	-	Impact of current transplantation management on the development of cytomegalovirus disease after renal transplantation	San Juan R, Aguado JM, Lumberas C, Fortun J, Muñoz P, Gavalda J, et al	-	-	-	Clin Infect Dis	-	-
5 4-8	-	Cytomegalovirus (CMV) infection and risk of mortality in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (Allo-HSCT): A systematic review, meta-analysis, and meta-regression analysis	Giménez E, Torres I, Albert E, Piñana JL, Hernández-Boluda JC, Solano C, et al	-	-	-	Am J Transplant	-	-
5 4-9	-	Reduced risk of persisting cytomegalovirus pp65 antigenemia and cytomegalovirus interstitial pneumonia following allogeneic PBSCT	Trenschel R, Ross S, Hüsing J, Ottinger H, Elmaagacli A, Roggendorf M, et al	-	-	-	Bone Marrow Transplant	-	-
5 4-10	-	Cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients	Ljungman P, Hakki M, Boeckh M	-	-	-	Hematol Oncol Clin North Am	-	-
5 4-11	-	Letermovir prophylaxis for cytomegalovirus in hematopoietic-cell transplantation	Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, Maertens J, Dadwal SS, Duarte RF, et al	-	-	-	N Engl J Med	-	-
5 4-12	-	Effect of cytomegalovirus reactivation with or without acute graft-versus-host disease on the risk of nonrelapse mortality	Akahoshi Y, Kimura SI, Inamoto Y, Seo S, Muranushi H, Shimizu H, et al	-	-	-	Clin Infect Dis	-	-
5 4-13	-	Valacyclovir for the prevention of cytomegalovirus disease after renal transplantation	Lowance D, Neumayer HH, Legendre CM, Squifflet JP, Kovarik J, Brennan PJ, et al.	-	-	-	N Engl J Med	-	-
5 4-14	-	The 'indirect' effects of cytomegalovirus infection	Freeman RB Jr	-	-	-	Am J Transplant	-	-
5 4-15	-	Exposure to cytomegalovirus from the donated organ is a risk factor for bacteremia in orthotopic liver transplant recipients	Falagas ME, Snyderman DR, Griffith J, Werner BG	-	-	-	Clin Infect Dis	-	-

1.12 添付資料一覧

TAK-620

武田薬品工業株式会社

第5部 添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5 4-16	-	The independent role of cytomegalovirus as a risk factor for invasive fungal disease in orthotopic liver transplant recipients	George MJ, Snyderman DR, Werner BG, Griffith J, Falagas ME, et al	-	-	-	Am J Med	-	-
5 4-17	-	High risk of death due to bacterial and fungal infection among cytomegalovirus (CMV)-seronegative recipients of stem cell transplants from seropositive donors: evidence for indirect effects of primary CMV infection	Nichols WG, Corey L, Gooley T, Davis C, Boeckh M	-	-	-	J Infect Dis	-	-
5 4-18	-	Cytomegalovirus reactivation in liver transplant recipients due to hepatitis C cirrhosis is associated with higher cardiovascular risk - an observational, retrospective study	Aguilera V, Di Maira T, Conde I, Fornés-Ferrer V, Vinaixa C, Pallarés C, et al	-	-	-	Transpl Int	-	-
5 4-19	-	BKV, CMV, and EBV Interactions and their effect on graft function one year post-renal transplantation: results from a large multi-centre study	Blazquez-Navarro A, Dang-Heine C, Wittenbrink N, Bauer C, Wolk K, Sabat R, et al	-	-	-	EBioMedicine	-	-
5 4-20	-	High human cytomegalovirus DNAemia early post-transplantation associates with irreversible and progressive loss of renal function - a retrospective study	Lollinga WT, Rurenga-Gard L, van Doesum W, van Bergen R, Diepstra A, Vonk JM, et al	-	-	-	Transpl Int	-	-
5 4-21	-	Acceleration of allograft failure by cytomegalovirus	Streblov DN, Orloff SL, Nelson JA	-	-	-	Curr Opin Immunol	-	-
5 4-22	-	Incidence and outcomes of cytomegalovirus in pancreas transplantation with steroid-free immunosuppression	Shah AP, Chen JM, Fridell JA	-	-	-	Clin Transplant	-	-
5 4-23	-	Cytomegalovirus serology and replication remain associated with solid organ graft rejection and graft loss in the era of prophylactic treatment	Stern M, Hirsch H, Cusini A, van Delden C, Manuel O, Meylan P, et al	-	-	-	Transplantation	-	-
5 4-24	-	Infection in organ-transplant recipients	Fishman JA, Rubin RH	-	-	-	N Engl J Med	-	-
5 4-25	-	Burden of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients: a national matched cohort study in an inpatient setting	Hakimi Z, Aballéa S, Ferchichi S, Scharn M, Odeyemi IA, Toumi M, et al	-	-	-	Transpl Infect Dis	-	-
5 4-26	-	Economic burden of preemptive treatment of CMV infection after allogeneic stem cell transplantation: a retrospective study of 208 consecutive patients	Robin C, Hémerly F, Dindorf C, Thillard J, Cabanne L, Redjoul R, et al	-	-	-	BMC Infect Dis	-	-

1.12 添付資料一覧

TAK-620

第5部 添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5 4-27	-	Cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients: Current status, known challenges, and future strategies	Boeckh M, Nichols WG, Papanicolaou G, Rubin R, Wingard JR, Zaia J	-	-	-	Biol Blood Marrow Transplant	-	-
5 4-28	-	Randomized multicenter trial of foscarnet versus ganciclovir for preemptive therapy of cytomegalovirus infection after allogeneic stem cell transplantation	Reusser P, Einsele H, Lee J, Volin L, Rovira M, Engelhard D, et al	-	-	-	Blood	-	-
5 4-29	-	Neutropenia in allogeneic marrow transplant recipients receiving ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease: risk factors and outcome	Salzberger B, Bowden RA, Hackman RC, Davis C, Boeckh M	-	-	-	Blood	-	-
5 4-30	-	Outcomes in transplant recipients treated with foscarnet for ganciclovir-resistant or refractory cytomegalovirus infection	Avery RK, Arav-Boger R, Marr KA, Kraus E, Shoham S, Lees L, et al	-	-	-	Transplantation	-	-
5 4-31	-	Management of late, recurrent, and resistant cytomegalovirus in transplant patients	Avery RK	-	-	-	Transplant Rev	-	-
5 4-32	-	Emergence of ganciclovir-resistant cytomegalovirus disease among recipients of solid-organ transplants	Limaye AP, Corey L, Koelle DM, Davis CL, Boeckh M	-	-	-	Lancet	-	-
5 4-33	-	Strategies for managing cytomegalovirus in transplant recipients	Razonable RR	-	-	-	Expert Opin Pharmacother	-	-
5 4-34	-	Incidence, risk factors and clinical consequences of neutropenia following kidney transplantation: a retrospective study	Zafrani L, Truffaut L, Kreis H, Etienne D, Rafat C, Lechaton S, et al	-	-	-	Am J Transplant	-	-
5 4-35	-	Risk factors for failure of primary (val)ganciclovir prophylaxis against cytomegalovirus infection and disease in solid organ transplant recipients	Khurana MP, Lodding IP, Mocroft A, Sørensen S Sørensen S, Perch M, Rasmussen A, et al	-	-	-	Open Forum Infect Dis	-	-
5 4-36	-	[Ganciclovir treatment failure in adult allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients with cytomegalovirus infection--a single centre experience]	Vejražková E, Hubáček P, Kutov á R, Plíšková L, Košťál M, Štěpánová V, et al	-	-	-	Epidemiol Mikrobiol Imunol	-	-
5 4-37	-	Impact of cmv replication in overall survival in allogeneic HSCT recipients	Aparicio ES, Cardeñoso L, Pereira PL, Fernandez PC, Torrecillas SG, Caso BF, et al	-	-	-	Bone Marrow Transplant	-	-

1.12 添付資料一覧

TAK-620

第5部 添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5 4-38	-	Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant patients for use in clinical trials	Ljungman P, Boeckh M, Hirsch HH, Josephson F, Lundgren J, Nichols G, et al	-	-	-	Clin Infect Dis	-	-
5 4-39	-	Cytomegalovirus Reactivation after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation is Associated with a Reduced Risk of Relapse in Patients with Acute Myeloid Leukemia Who Survived to Day 100 after Transplantation: The Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation Transplantation-related Complication Working Group	Takenaka K, Nishida T, Asano-Mori Y, Oshima K, Ohashi K, Mori T, et al	-	-	-	Biol Blood Marrow Transplant	-	-
5 4-40	-	サイトメガロウイルス感染と造血障害	安藤潔、森毅彦	-	-	-	日本内科学会雑誌	-	-
5 4-41	-	Cytomegalovirus-specific T-cell reconstitution following letermovir prophylaxis after hematopoietic cell transplantation	Zamora D, Duke ER, Xie H, Edmison BC, Akoto B, Kiener R, et al	-	-	-	Blood	-	-