目次

2.2 緒言 2

2.2 緒言

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で必要なキナーゼ活性を阻害する。

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。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。CMV感染を有する同種HSCT患者の死亡リスクはCMV感染を有しないHSCT患者より約2倍高かった。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。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。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。

TAK-620の臨床試験は海外で先行して開始され、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。

今般、TAK-620-3001 試験の結果が得られ、SHP620-303 試験の結果も踏まえ、TAK-620 が臓器移植後の CMV 感染／感染症において、既存の抗 CMV 薬の臨床上の課題を解決しうる、臨床的に意義のある新規作用機序の抗 CMV 治療薬であると判断し、以下の内容により医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

販売名	リブテンシティ錠 200 mg
原薬の一般名	マリバビル
企業名	武田薬品工業株式会社
剤形	フィルムコーティング錠
申請区分	医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
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。