

審議結果報告書

令和 7 年 3 月 4 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] プレバイミス錠240mg、同点滴静注240mg、同顆粒分包20mg、
同顆粒分包120mg
[一 般 名] レテルモビル
[申 請 者 名] MSD株式会社
[申請年月日] 令和 6 年 6 月 14 日

[審 議 結 果]

令和 7 年 2 月 27 日に開催された医薬品第二部会において、プレバイミス顆粒分包 20mg 及び同顆粒分包 120mg の承認申請並びにプレバイミス錠 240mg 及び同点滴静注 240mg の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

プレバイミス顆粒分包 20mg 及び同顆粒分包 120mg は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は劇薬に該当するとされた。プレバイミス錠 240mg、同点滴静注 240mg、同顆粒分包 20mg 及び同顆粒分包 120mg の再審査期間は、同種造血幹細胞移植におけるサイトメガロウイルス感染症の発症抑制について 6 年 1 日、臓器移植におけるサイトメガロウイルス感染症の発症抑制について残余期間（令和 14 年 3 月 16 日まで）とされた。

[承 認 条 件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 腎以外の臓器移植患者を対象とした臨床試験は実施されていないことから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、腎以外の臓器移植患者については全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告書

令和7年2月19日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

- [販売名] ①プレバイミス錠 240 mg、②同点滴静注 240 mg、③同顆粒分包 20 mg、④同顆粒分包 120 mg
- [一般名] レテルモビル
- [申請者] MSD 株式会社
- [申請年月日] 令和6年6月14日
- [剤形・含量] ①1錠中にレテルモビル 240 mg を含有するフィルムコーティング錠
②1バイアル（12 mL）中にレテルモビル 240 mg を含有する水性注射剤
③④1包中にレテルモビル 20 mg 又は 120 mg を含有する顆粒剤
- [申請区分] ①②医療用医薬品（6）新用量医薬品
③④医療用医薬品（6）新用量医薬品、（8）剤形追加に係る医薬品（再審査期間中のもの）
- [特記事項] 希少疾病用医薬品（指定番号：（28薬）第374号、平成28年2月25日付け薬生審査発0225第1号）¹⁾
- [審査担当部] 新薬審査第四部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の体重5 kg以上の小児 HSCT 及び SOT 患者における CMV 感染症の発症抑制に対する有効性は期待でき、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。また、本薬顆粒分包製剤は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、劇薬に該当すると判断する。

[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の発症抑制
同種造血幹細胞移植

¹⁾ 指定された効能・効果は「造血幹細胞移植患者における下記疾患の発症抑制 サイトメガロウイルス血症、サイトメガロウイルス感染症」であり、申請効能・効果のうち臓器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は指定の対象外である。

[用法及び用量]

①

通常、成人にはレテルモビルとして 480 mg (240 mg 錠 2 錠又は 120 mg 顆粒 4 包) を 1 日 1 回経口投与する。シクロスポリンと併用投与する場合にはレテルモビルとして 240 mg (240 mg 錠 1 錠又は 120 mg 顆粒 2 包) を 1 日 1 回経口投与する。

通常、小児にはレテルモビルとして以下の用量を 1 日 1 回経口投与する。

体重	シクロスポリンの併用なし		シクロスポリンの併用あり	
	用量	包数又は錠数	用量	包数又は錠数
30 kg 以上	480 mg	120 mg 顆粒 4 包 又は 240 mg 錠 2 錠	240 mg	120 mg 顆粒 2 包 又は 240 mg 錠 1 錠
15 kg 以上 30 kg 未満	240 mg	120 mg 顆粒 2 包 又は 240 mg 錠 1 錠	120 mg	120 mg 顆粒 1 包
7.5 kg 以上 15 kg 未満	120 mg	120 mg 顆粒 1 包	60 mg	20 mg 顆粒 3 包
5 kg 以上 7.5 kg 未満	80 mg	20 mg 顆粒 4 包	40 mg	20 mg 顆粒 2 包

(下線部追加)

②

通常、成人にはレテルモビルとして 480 mg を 1 日 1 回、約 60 分かけて点滴静注する。シクロスポリンと併用投与する場合にはレテルモビルとして 240 mg を 1 日 1 回、約 60 分かけて点滴静注する。

通常、小児にはレテルモビルとして以下の用量を 1 日 1 回、約 60 分かけて点滴静注する。

体重	用量 (シクロスポリンの併用なし)	用量 (シクロスポリンの併用あり)
30 kg 以上	480 mg	240 mg
体重	用量 (シクロスポリンの併用の有無にかかわらず)	
15 kg 以上 30 kg 未満	120 mg	
7.5 kg 以上 15 kg 未満	60 mg	
5 kg 以上 7.5 kg 未満	40 mg	

(下線部追加)

③④

通常、成人にはレテルモビルとして 480 mg (240 mg 錠 2 錠又は 120 mg 顆粒 4 包) を 1 日 1 回経口投与する。シクロスポリンと併用投与する場合にはレテルモビルとして 240 mg (240 mg 錠 1 錠又は 120 mg 顆粒 2 包) を 1 日 1 回経口投与する。

通常、小児にはレテルモビルとして以下の用量を 1 日 1 回経口投与する。

体重	シクロスポリンの併用なし		シクロスポリンの併用あり	
	用量	包数又は錠数	用量	包数又は錠数
30 kg 以上	480 mg	120 mg 顆粒 4 包 又は 240 mg 錠 2 錠	240 mg	120 mg 顆粒 2 包 又は 240 mg 錠 1 錠
15 kg 以上 30 kg 未満	240 mg	120 mg 顆粒 2 包 又は 240 mg 錠 1 錠	120 mg	120 mg 顆粒 1 包
7.5 kg 以上 15 kg 未満	120 mg	120 mg 顆粒 1 包	60 mg	20 mg 顆粒 3 包
5 kg 以上 7.5 kg 未満	80 mg	20 mg 顆粒 4 包	40 mg	20 mg 顆粒 2 包

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 腎以外の臓器移植患者を対象とした臨床試験は実施されていないことから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、腎以外の臓器移植患者については全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告(1)

令和6年12月10日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] ①プレバイミス錠 240 mg、②同点滴静注 240 mg、③同顆粒 20 mg、④同顆粒 120 mg
(申請時)
- [一般名] レテルモビル
- [申請者] MSD 株式会社
- [申請年月日] 令和6年6月14日
- [剤形・含量] ①1錠中にレテルモビル 240 mg を含有するフィルムコーティング錠
②1バイアル(12 mL)中にレテルモビル 240 mg を含有する水性注射剤
③④1包中にレテルモビル 20 mg 又は 120 mg を含有する顆粒剤

[申請時の効能・効果]

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

(変更なし)

[申請時の用法・用量]

①

〈成人及び12歳以上の小児〉

通常、成人及び12歳以上の小児にはレテルモビルとして 480 mg [240 mg 錠 2 錠又は 120 mg 顆粒 4 包 (錠剤が嚥下困難な場合)] を 1 日 1 回経口投与する。シクロスポリンと併用投与する場合にはレテルモビルとして 240 mg [240 mg 錠 1 錠又は 120 mg 顆粒 2 包 (錠剤が嚥下困難な場合)] を 1 日 1 回経口投与する。

〈12歳未満の小児〉

通常、12歳未満の小児にはレテルモビルとして以下の用量を 1 日 1 回経口投与する。

体重	シクロスポリンの併用なし		シクロスポリンの併用あり	
	用量	包数又は錠数	用量	包数又は錠数
30 kg 以上	480 mg	120 mg 顆粒 4 包 又は 240 mg 錠 2 錠	240 mg	120 mg 顆粒 2 包 又は 240 mg 錠 1 錠
18 kg 以上 30 kg 未満	240 mg	120 mg 顆粒 2 包 又は 240 mg 錠 1 錠	120 mg	120 mg 顆粒 1 包
7.5 kg 以上 18 kg 未満	120 mg	120 mg 顆粒 1 包	60 mg	20 mg 顆粒 3 包
5 kg 以上 7.5 kg 未満	80 mg	20 mg 顆粒 4 包	40 mg	20 mg 顆粒 2 包
2.5 kg 以上 5 kg 未満	40 mg	20 mg 顆粒 2 包	20 mg	20 mg 顆粒 1 包

(下線部追加)

②

〈成人及び 12 歳以上の小児〉

通常、成人及び 12 歳以上の小児にはレテルモビルとして 480 mg を 1 日 1 回、約 60 分かけて点滴静注する。シクロスポリンと併用投与する場合にはレテルモビルとして 240 mg を 1 日 1 回、約 60 分かけて点滴静注する。

〈12 歳未満の小児〉

通常、12 歳未満の小児にはレテルモビルとして以下の用量を 1 日 1 回、約 60 分かけて点滴静注する。

体重	用量 (シクロスポリンの併用なし)	用量 (シクロスポリンの併用あり)
30 kg 以上	480 mg	240 mg
体重	用量 (シクロスポリンの併用の有無にかかわらず)	
18 kg 以上 30 kg 未満	120 mg	
7.5 kg 以上 18 kg 未満	60 mg	
5 kg 以上 7.5 kg 未満	40 mg	
2.5 kg 以上 5 kg 未満	20 mg	

(下線部追加)

③④

〈成人及び 12 歳以上の小児〉

通常、成人及び 12 歳以上の小児にはレテルモビルとして 480 mg [240 mg 錠 2 錠又は 120 mg 顆粒 4 包 (錠剤が嚥下困難な場合)] を 1 日 1 回経口投与する。シクロスポリンと併用投与する場合にはレテルモビルとして 240 mg [240 mg 錠 1 錠又は 120 mg 顆粒 2 包 (錠剤が嚥下困難な場合)] を 1 日 1 回経口投与する。

〈12 歳未満の小児〉

通常、12 歳未満の小児にはレテルモビルとして以下の用量を 1 日 1 回経口投与する。

体重	シクロスポリンの併用なし		シクロスポリンの併用あり	
	用量	包数又は錠数	用量	包数又は錠数
30 kg 以上	480 mg	120 mg 顆粒 4 包 又は 240 mg 錠 2 錠	240 mg	120 mg 顆粒 2 包 又は 240 mg 錠 1 錠
18 kg 以上 30 kg 未満	240 mg	120 mg 顆粒 2 包 又は 240 mg 錠 1 錠	120 mg	120 mg 顆粒 1 包
7.5 kg 以上 18 kg 未満	120 mg	120 mg 顆粒 1 包	60 mg	20 mg 顆粒 3 包
5 kg 以上 7.5 kg 未満	80 mg	20 mg 顆粒 4 包	40 mg	20 mg 顆粒 2 包
2.5 kg 以上 5 kg 未満	40 mg	20 mg 顆粒 2 包	20 mg	20 mg 顆粒 1 包

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	4
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	4
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	5
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	11
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	24
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	24

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

レテルモビル（本薬）は、AiCuris GmbH & Co. KG 及び Bayer Healthcare AG により創製された抗ウイルス薬であり、ヒトサイトメガロウイルス（CMV）ゲノムのパッケージングに必要な DNA ターミナーゼ複合体のサブユニットである UL56 等を阻害することにより CMV の増殖を抑制する。本邦では、成人の同種造血幹細胞移植（2018 年 3 月承認）及び臓器移植（2024 年 5 月承認）におけるサイトメガロウイルス感染症の発症抑制を効能・効果として、本薬を有効成分とするプレバイミス錠 240 mg 及び同点滴静注 240 mg が承認されている。

β ヘルペスウイルス亜科に属する CMV は、乳幼児期に CMV 保有者の唾液等の分泌物を介して感染（多くの場合は不顕性感染）することが多く、その後は生涯に亘り潜伏感染する。一般に免疫抑制状態にある造血幹細胞移植（HSCT）又は固形臓器移植（SOT）後において、移植を受けた患者自身又は移植された臓器若しくは造血幹細胞に潜伏感染している CMV が再活性化し、CMV 感染症（CMV 血症を含む）を発症した場合、長期予後は不良となる（*Infect Dis Clin North Am* 2022; 36: 125-146）。なお、移植後の CMV 再活性化又は感染リスクはドナー（D）とレシピエント（R）の CMV 抗体の有無（±）によって異なり、HSCT では R+、次いで D+、SOT では D+かつ R-、次いで R+の場合にリスクが高いとされる（*Clin Transplant* 2019; 33: e13512、*Hum Immunol* 2004; 65: 416-22）。

HSCT 又は SOT 患者における CMV 感染症（CMV 血症を含む）への対策として、抗 CMV 薬の予防投与（移植直後より抗 CMV 薬を投与する方法）又は先制治療（CMV DNA 量の測定等により CMV 感染を定期的にモニタリングし、CMV 血症が検出された場合に抗 CMV 療法を開始する方法）が行われている。小児 HSCT 患者に対しては、予防投与で用いる抗 CMV 薬は本邦で承認されていないため、一般に先制治療が行われている。一方、CMV 感染自体が先制治療開始の有無にかかわらず移植後の死亡率増加と関連するとの報告もあり（*Lancet Haematol* 2016; 3: e119-27）、小児 HSCT 患者に対して予防投与で用いる抗 CMV 薬の開発が期待されている。また、小児 SOT 患者に対して予防投与で用いる抗 CMV 薬として、本邦ではバルガンシクロビルが承認されているが、白血球減少症等の骨髄抑制を生じさせるおそれがあり、腎機能が低下している患者では用量調節が必要になること、耐性ウイルスが発現した場合の治療選択肢が限られていること等から、新たな抗 CMV 薬の開発が期待されている。

今般、申請者は、出生時から 18 歳未満の小児同種 HSCT 患者を対象とした臨床試験成績、本薬錠剤と顆粒剤の相対的 BA を検討した臨床試験成績等に基づき、錠剤及び注射剤について、同種造血幹細胞移植及び臓器移植における CMV 感染症の発症抑制に対する小児用量の追加に係る製造販売承認事項一部変更承認申請、並びに顆粒剤について、剤形追加及び同効能・効果に対する小児用量の追加に係る製造販売承認申請を行った。

2024 年 11 月現在、本薬の小児に対する適応として、米国において、生後 6 カ月以上かつ体重 6 kg 以上の小児同種 HSCT 及び 12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の小児腎移植における CMV 感染症の発症抑制の承認を得ている。また、本審査の過程において、本邦における顆粒剤の販売名は「プレバイミス顆粒 20 mg、同顆粒 120 mg」から「プレバイミス顆粒分包 20 mg、同顆粒分包 120 mg」に変更された。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は、錠剤及び注射剤の新用量並びに顆粒剤の新用量及び剤形追加に係るものであり、顆粒剤について、品質に関する資料が提出されている。機構において剤形追加に係る医薬品として審査を行った結果、大きな問題は認められなかった。

小児同種 HSCT 患者を対象とした国際共同後期第 II 相試験（030 試験）で使用された本薬顆粒剤は顆粒剤処方 A 及び市販候補顆粒剤であり、本薬錠剤及び本薬注射剤はいずれも市販製剤であった。顆粒剤処方 A と本薬錠剤（市販製剤）は健康成人を対象とした海外第 I 相試験（031 試験）により生物学的同等性の基準に基づき、PK の類似性が確認され、顆粒剤処方 A と市販候補顆粒剤は溶出試験により溶出挙動の同等性が確認された。

ヒト血漿中本薬濃度は液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法により測定された（定量下限：10 ng/mL）。

6.1.1 錠剤と顆粒剤の相対的 BA 及び顆粒剤と食品の混合投与時の PK の検討（CTD 5.3.1.2.1：031 試験<20 年 月～20 年 月>）

外国人健康成人女性を対象とした 4 期⁴⁾クロスオーバー試験により実施された。

本薬錠剤（市販製剤）1 錠又は顆粒剤処方 A（本薬として 240 mg）を空腹時に単回経口投与⁵⁾したときの PK パラメータは表 1 のとおりであり、本薬錠剤に対する顆粒剤処方 A 投与時の C_{max} 、 AUC_{last} 及び AUC_{inf} の最小二乗幾何平均値の比の 90%CI は、0.80～1.25 の範囲内であった。

顆粒剤処方 A を食品（バニラプリン又はアップルソース）と混合し、空腹時に単回経口投与⁶⁾したときの PK パラメータは表 2 のとおりであった。

表 1 本薬錠剤（市販製剤）及び顆粒剤処方 A を単回経口投与したときの PK パラメータ

製剤	例数	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC_{last} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	AUC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] (顆粒剤処方 A 投与時/本薬錠剤投与時)		
					C_{max}	AUC_{last}	AUC_{inf}
本薬錠剤	24	8.34 ± 2.54	45.6 ± 17.5	46.4 ± 17.6			
顆粒剤処方 A	23	8.60 ± 2.41	44.6 ± 15.7	45.2 ± 15.7	1.05 [0.97, 1.14]	1.01 [0.95, 1.06]	1.00 [0.95, 1.06]

平均値±標準偏差

表 2 顆粒剤処方 A を食品と混合して単回経口投与したときの PK パラメータ

混合した食品	例数	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC_{last} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	AUC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] (食品と混合して投与時/単独投与時)	
					C_{max}	AUC_{inf}
バニラプリン	6	10.3 ± 1.83	45.6 ± 18.2	46.2 ± 18.6	1.25 [1.13, 1.39]	1.13 [1.04, 1.22]
アップルソース	6	9.60 ± 2.24	48.6 ± 16.5	49.4 ± 16.5	1.33 [1.09, 1.63]	1.20 [1.00, 1.43]

平均値±標準偏差

6.2 臨床薬理試験

本申請に際し、PPK 解析結果等が提出された。なお、特に記載のない限り、各製剤の投与量は本薬としての投与量を示す。

⁴⁾ 第 1～3 期では 24 例に無作為の順序で本薬錠剤、顆粒剤処方 A 又は顆粒剤処方 B がそれぞれ単独で投与された。第 4 期では各 6 例に顆粒剤処方 A 又は顆粒剤処方 B が食品（バニラプリン又はアップルソース）と混合して投与された。

⁵⁾ 本薬錠剤は約 240 mL の水とともに服用することとされた。顆粒剤は容器に移して単独で服用した後、その容器を約 240 mL の水ですすいで飲むこととされた。

⁶⁾ 容器内で顆粒剤と食品（バニラプリン又はアップルソース）60 g を混合して服用した後、その容器を約 240 mL の水で 3 回に分けてすすいで飲むこととされた。

6.2.1 PPK 解析 (参考 CTD 5.3.3.5.1)

国際共同後期第Ⅱ相試験 (030 試験) から得られた血漿中本薬濃度のデータ [60 例、503 測定点 (内訳は表3 参照)] を用いて PPK 解析 (使用ソフトウェア: NONMEM version 7.5.1) が実施された。

成人 HSCT 患者の PPK モデル (プレバイミス初回審査報告書 6.2.5.2 参照) と同様の、線形の消失及び吸収遅延を伴う 2-コンパートメントモデルを用い、CL 及び BA に対して CsA 併用の有無、クリアランス (CL 及び Q) 及び分布容積 (Vc 及び Vp) に対してアロメトリックスケーリングに基づく体重の影響 (アロメトリック係数はそれぞれ 0.75 及び 1) を予め共変量として組み込んだモデルが基本モデルとされた。また、共変量探索⁷⁾の結果、新たな共変量は組み込まれず、基本モデルから、CsA 併用時及び非併用時の BA 並びに吸収遅延の影響を成人 HSCT 患者の PPK モデルにおける推定値に固定したモデルが最終モデルとされた。

表3 PPK 解析に用いたデータセットの内訳

年齢	体重	本薬の1日用量 ^{a)} (mg)				測定点数 (例数) ^{b)}			
		経口投与		静脈内投与		経口投与		静脈内投与	
		CsA 非併用	CsA 併用	CsA 非併用	CsA 併用	CsA 非併用	CsA 併用	CsA 非併用	CsA 併用
12 歳以上 18 歳未満 (Age Group 1)	規定なし	480	240	480	240	88 (8)	73 (12)	20 (3)	23 (4)
2 歳以上 12 歳未満 (Age Group 2)	30 kg 以上	480	240	240	240	6 (1)	21 (3)	13 (2)	0
	18 kg 以上 30 kg 未満	240	120	120	120	71 (6)	7 (1)	12 (2)	5 (1)
	10 kg 以上 18 kg 未満	120	60	60	60	16 (2)	34 (2)	7 (1)	24 (4)
2 歳未満 (Age Group 3)	10 kg 以上 15 kg 以下	120	60	60	60	4 (0)	11 (1)	0	6 (1)
	7.5 kg 以上 10 kg 未満 ^{c)}	80	40	40	40	0	23 (2)	0	0
		120	60	60	60	0	0	0	0
	5 kg 以上 7.5 kg 未満 ^{c)}	40	20	20	20	0	0	0	0
		60	40	40	40	8 (1)	18 (1)	5 (1)	8 (1)
	2.5 kg 以上 5 kg 未満 ^{c)}	20	10	10	10	0	0	0	0
合計						193 (18)	187 (22)	57 (9)	66 (11)
						503 (60)			

a) 1 日 1 回投与

b) 測定点は PK 評価用サンプル採取時の年齢及び体重、例数は初回投与時の年齢及び体重で区分して集計された。

c) 030 試験の Age Group 3 において、最初の 3 例の PK データに基づく中間解析で想定よりも曝露量が低値傾向を示したことから、中間解析以降は体重 10 kg 未満に対する投与量が増量された。

最終モデルにより推定された 030 試験における被験者ごとの本薬の AUC_{0-24,ss} のベイズ推定値と体重は図 1 のとおりであった。申請者は、日本人小児と外国人小児における AUC_{0-24,ss} の分布は概ね重なっており、明らかな差はないと考えられる旨を説明している。

⁷⁾ 共変量探索では、CL に対する年齢、eGFR、CL_{cr} 及び腎機能の成熟、並びに Vp に対する人種 (アジア人又はそれ以外) が検討された。

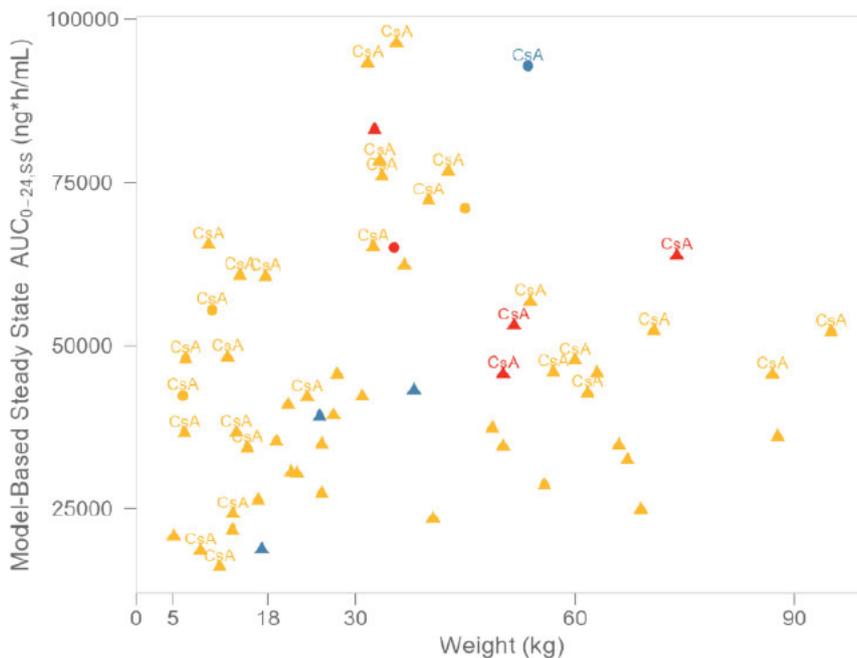


図1 030試験における被験者ごとの本薬 AUC_{0-24,ss} のベイズ推定値と体重
 ●：静脈内投与、▲：経口投与、CsA：シクロスポリン併用
 青：日本人、赤：日本人を含まないアジア人、黄色：非アジア人

本薬を申請用法・用量で小児 HSCT 患者に投与したときの本薬の AUC_{0-24,ss} について、最終モデルを用いたモンテカルロシミュレーション⁸⁾により推定した結果は表4のとおりであった。

表4 本薬を小児 HSCT 患者に申請用法・用量で投与したときの AUC_{0-24,ss} の推定値

年齢	体重	本薬の1日投与量 (mg)				AUC _{0-24,ss} (μg·h/mL) ^{a)}			
		経口投与		静脈内投与		経口投与		静脈内投与	
		CsA 非併用	CsA 併用	CsA 非併用	CsA 併用	CsA 非併用	CsA 併用	CsA 非併用	CsA 併用
12歳以上又は 30kg以上		480	240	480	240	40.4 [19.5, 82.5]	51.2 [25.3, 105]	111 [54.2, 234]	60.9 [27.7, 121]
12歳 未満	18kg以上 30kg未満	240	120	120	120	36.5 [20.5, 70.4]	47.2 [24.7, 88.2]	53.0 [27.8, 97.8]	56.4 [30.0, 103]
	7.5kg以上 18kg未満	120	60	60	60	29.6 [15.2, 56.3]	39.4 [19.5, 77.1]	42.2 [22.7, 88.0]	45.2 [22.9, 87.9]
	5kg以上 7.5kg未満	80	40	40	40	32.6 [18.0, 61.0]	42.4 [22.4, 79.8]	47.9 [26.8, 86.3]	49.5 [26.6, 92.7]
	2.5kg以上 5kg未満	40	20	20	20	21.6 [12.0, 39.0]	28.8 [15.6, 54.0]	31.5 [17.0, 58.3]	33.7 [18.5, 62.3]

a) 中央値 [90%予測区間]

6.2.2 曝露-応答解析 (参考 CTD 5.3.3.5.1)

国際共同後期第II相試験 (030試験) から得られた成績及びPPK最終モデル (6.2.1参照) に基づく本薬 AUC_{0-24,ss} の個別推定値を用いて、有効性に関する曝露-応答解析が実施された。030試験の被験者を AUC_{0-24,ss} の四分位数で群分けしたときの移植後14週又は24週以内の臨床的に意味のあるCMV感染⁹⁾

⁸⁾ 各年齢及び体重区分で、最終モデルにおけるCLの個体間変動分布に従う条件で、共変量 (年齢及び体重) の情報を National Health and Nutrition Examination Survey (米国全国健康・栄養調査) データベースから1,000例分抽出して仮想被験者を発生させ、AUC_{0-24,ss} が推定された。

⁹⁾ 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、又は臓器障害を伴うCMV感染症の発症

の発現割合は表 5 のとおりであり、検討された $AUC_{0-24,ss}$ の範囲 (16.2~96.4 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) において、 $AUC_{0-24,ss}$ と臨床的に意味のある CMV 感染の発現割合に明らかな関連は認められなかった。

表 5 030 試験における本薬 $AUC_{0-24,ss}$ 別の移植後 14 週又は 24 週以内の臨床的に意味のある CMV 感染の発現割合

評価期間	第 1 四分位まで (14 例)	第 2 四分位まで (14 例)	第 3 四分位まで ^{a)} (14 例)	最大値まで (14 例)	合計 (56 例)
14 週	1 (7.1)	1 (7.1)	2 (14.3)	1 (7.1)	5 (8.9)
24 週	1 (7.1)	2 (14.3)	2 (14.3)	2 (14.3)	7 (12.5)

例数 (%)

各集団の $AUC_{0-24,ss}$ 推定値は左列から順に、16.2~34.3、34.6~42.7、43.1~58.7、60.5~96.4 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$

a) 臨床的に意味のある CMV 感染が認められた 1 例では $AUC_{0-24,ss}$ を推定できなかったため、当該被験者の共変量及び投与情報に対応する典型的な $AUC_{0-24,ss}$ 値で代用され、結果として第 3 四分位までの集団に割り当てられた。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 小児 HSCT 患者の用法・用量について

申請者は、小児 HSCT 患者における本薬の申請用法・用量 (表 4) について、以下の点等から適切と考える旨を説明している。

- 成人 HSCT 患者の曝露一応答解析の結果 (プレバイミス初回審査報告書 6.2.5.3 参照) から、本薬は成人に承認用法・用量で投与したときに得られる曝露量範囲で一定の有効性及び安全性を示すと考えられた。CMV 感染及び感染症の病因が成人と小児で著しく異なることは考えにくいこと及び本薬はウイルスに直接作用する薬剤であることを踏まえ、小児 HSCT 患者における本薬の申請用法・用量は、成人 HSCT 患者で評価された曝露量と同程度に達するよう設定した。成人 HSCT 患者に CsA 非併用下で本薬 480 mg を経口又は静脈内投与したときの定常状態での $AUC_{0-24,ss}$ (中央値 [90% 予測区間]) は、それぞれ 34.4 [16.9, 73.7] 及び 100 [65.3, 148] $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であり (プレバイミス初回審査報告書 6.2.5.2 参照)、経口投与時の 5 パーセントイル値から静脈内投与時の 95 パーセントイル値までを小児 HSCT 患者における目標曝露量 (16.9~148 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) とした。
- 小児 HSCT 患者に本薬を申請用法・用量¹⁰⁾で投与したときの推定 $AUC_{0-24,ss}$ の 90% 予測区間は、概ね目標曝露量 ($AUC_{0-24,ss}$: 16.9~148 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) の範囲内であり、かつ実施済みの臨床試験で忍容性が認められた最高曝露量 (328 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)¹¹⁾を下回ることが示された (表 4)。
- 日本人と外国人の小児 HSCT 患者で本薬の推定曝露量に明らかな差は認められなかった (図 1)。

機構は、国際共同後期第 II 相試験 (030 試験) での組入れがなく、臨床試験成績が得られていない体重 2.5 kg 以上 5 kg 未満の小児患者について、当該体重区分の PK データを含まない PPK モデル (6.2.1 参照) に基づき曝露量を予測することが可能と考えた理由を申請者に尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。

体重 2.5 kg 以上 5 kg 未満の小児患者における PK データは得られていないため詳細な議論は困難であるものの、PPK モデル (6.2.1 参照) の共変量探索において、年齢が腎機能の成熟に及ぼす影響を成熟関数¹²⁾として CL に組み入れて検討した結果、モデルの予測精度の向上に寄与しなかった。一方、成長の

¹⁰⁾ 体重 5 kg 以上 7.5 kg 未満の被験者に対する CsA 非併用かつ経口投与時の用量について、030 試験において中間解析前 40 mg、中間解析後 60 mg とされていたが、他の年齢区分及び体重区分ではいずれも CsA 非併用かつ経口投与時の用量は CsA 併用時の 2 倍で設定されたことを踏まえ、当該体重区分でも同様に CsA 併用時の用量の 2 倍 (80 mg) とされた。

¹¹⁾ 健康成人に本薬 720 mg を 1 日 2 回 14 日間反復経口投与時の 14 日目における AUC_{0-12} : 164 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ (プレバイミス初回審査報告書 6.2.1.4 参照) を 2 倍した値。

¹²⁾ 成熟関数 = (月経後年齢) ^{γ} / [(月経後年齢) ^{γ} + (成人に対して 50% 成熟するまでの月経後年齢) ^{γ}]、 γ : Hill 係数
小児の腎機能の成熟度は、50% まで成熟するまでの月経後年齢: 47.7 及び Hill 係数: 3.4 で表現できることが報告されている (Pediatr Nephrol 2009; 24: 67-76) ことから、報告値に基づき設定された。

影響について体重を用いた標準的なアロメトリックスケーリングで表現することで、幅広い年齢範囲（2カ月齢～17歳）、体重範囲（5.14～95 kg）及び投与方法（CsA 非併用時又は併用時及び本薬静脈内投与時又は経口投与時）での小児 HSCT 患者における本薬 PK を高い精度で予測可能であったこと等から、当該 PPK モデルの予測精度は十分担保されていると考える。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明を踏まえ、体重 5 kg 以上の小児 HSCT 患者における本薬の申請用法・用量（表 4）の設定について、臨床薬理の観点から大きな問題はないと考える。一方、体重 2.5 kg 以上 5 kg 未満の小児 HSCT 患者における本薬の申請用法・用量については、以下の点から設定することは困難と考える。

- PPK モデル（6.2.1 参照）では体重を用いた標準的なアロメトリックスケーリングの適用のみで成長の影響を表現することにより、一定の予測精度が示されているとの説明について、成熟の影響が比較的小さい体重層が中心のデータセットで構築されていることによる可能性がある。一般的に新生児に該当し、成熟の影響が大きいと考えられる体重 2.5 kg 以上 5 kg 未満の患者でも同様に、PK に対する成長に関連した影響を体重のみで捉えることが可能であるかは明らかでないこと。
- 本薬は肝取込みトランスポーター（OATP1B1/3）の基質であるが、新生児におけるこれらのトランスポーターの成熟に関する報告は極めて限られており、体重 2.5 kg 以上 5 kg 未満の患者での OATP1B1/3 の影響を 5 kg 以上の患者と同程度と仮定して本薬曝露量を推定する妥当性が不明であること。

なお、小児 HSCT 患者における申請用法・用量の適切性については、030 試験の有効性及び安全性に係る成績を踏まえて、7.R.4 で引き続き議論する。

6.R.2 小児 SOT 患者の用法・用量について

申請者は、小児 SOT 患者における本薬の申請用法・用量について、以下の点等から、小児 HSCT 患者（表 4）と同一とすることが適切と考える旨を説明している。

- 成人 HSCT 患者と成人腎移植患者における本薬の絶対的 BA は、PPK モデル（プレバイミス初回審査報告書 6.2.5.2 及びプレバイミス SOT 審査報告書 6.2.2 参照）よりそれぞれ 35%及び 60%と推定され、これらの患者に対する承認用法・用量は同一であることから、成人腎移植患者に本薬を経口投与したときの曝露量は成人 HSCT 患者よりも高くなることが示されている。絶対的 BA の差異の要因として、HSCT 患者では移植前がん化学療法や放射線療法が施行され、その副作用として消化管粘膜障害による吸収低下が生じたこと等が考えられる。
- 絶対的 BA を成人 HSCT 患者と同じ値に固定した PPK モデル（6.2.1 参照）を用いて、小児 HSCT 患者の PK を高い精度で推定可能であったこと、及び HSCT の移植前処置のレジメンは成人と小児で類似していることを踏まえると、HSCT 患者と腎移植患者での絶対的 BA の差異は、成人と小児で同程度と考えられる。
- よって、小児腎移植患者に対して、本薬を小児 HSCT 患者における申請用法・用量で投与したときの曝露量は、成人腎移植患者に承認用法・用量で投与したときの曝露量と同程度になると考えられる。
- また、成人と同様に、小児でも肝機能が安定している場合には、腎移植患者と腎以外の SOT 患者における本薬の曝露量に大きな差異はないと想定される（プレバイミス SOT 審査報告書 6.R.2 参照）。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明のとおり、成人 HSCT 患者と成人腎移植患者での絶対的 BA の差異は、HSCT の移植前処置による消化管障害が要因の一つと考えられること、及び成人と小児で HSCT の移植前処置に大きな差異がないことは理解できる。また、本薬の分布及び消失過程には、主に肝取込みトランスポーター（OATP1B1/3）及び肝臓でのグルクロン酸抱合が関与し、成人では HSCT 患者と腎移植患者で PPK モデルから推定された本薬の分布容積及び CL に明確な違いがないこと（プレバイミス SOT 審査報告書 6.R.1 参照）を踏まえると、肝機能が安定している場合、HSCT 患者と SOT 患者で本薬の分布及び消失に差異が生じる可能性は低いと推察され、小児でも同様の考え方ができる可能性はある。以上より、小児 SOT 患者における臨床試験成績は得られていないものの、申請用法・用量を小児 HSCT 患者と同一とすることについて、臨床薬理の観点から一定の理解は可能と考える。

ただし、成人 HSCT 患者と成人腎移植患者における絶対的 BA の差異の要因として、HSCT の移植前処置による消化管障害以外の要因も否定できない。したがって、有効性の欠如や安全性上の懸念の有無をより慎重に評価する必要がある小児集団における、特に経口投与時の用量設定の適切性については、製造販売後に追加的な検討を可能な限り速やかに実施する必要があると考える。なお、当該検討の内容については、7.R.5 で引き続き議論する。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請に際し、有効性及び安全性に関する主な評価資料として、表 6 に示す臨床試験成績が提出された。

表 6 臨床試験の概要

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	030	II	18 歳未満の同種 HSCT 患者	65	年齢、体重及び CsA 併用有無に応じて表 8 に示す用法・用量で移植後 14 週まで経口又は静脈内投与	安全性 有効性 薬物動態

7.1 国際共同後期第 II 相試験（CTD 5.3.5.2.1、5.3.5.2.2：030 試験＜2019 年 8 月～2023 年 8 月＞）

CMV 感染及び感染症のリスクのある出生時から 18 歳未満の小児同種 HSCT 患者¹³⁾（目標症例数 60 例）を対象に、本薬の安全性、有効性及び PK を検討することを目的として、非盲検非対照試験が日本、米国、イスラエル等の 11 の国又は地域で実施された。

移植前 15 日から移植後 28 日の間にスクリーニングが行われ、移植後 28 日以内に治験薬の投与が開始された。治験薬は移植後 14 週（約 100 日）まで投与され、48 週までフォローアップされた。

主な選択・除外基準及び用法・用量は、それぞれ表 7 及び表 8 のとおりとされた。

¹³⁾ Age Group 1：12 歳～18 歳未満、Age Group 2：2 歳～12 歳未満、Age Group 3：出生時～2 歳未満

表 7 主な選択・除外基準

選択基準	<ol style="list-style-type: none"> 18歳未満 初回の同種 HSCT（骨髄移植、末梢血幹細胞移植又は臍帯血移植）のレシピエント 登録前5日以内に採取された血漿又は全血検体から CMV DNA が検出されていない 以下のいずれかに合致 Age Group 1 の場合：R+が確認されている Age Group 2 及び 3 の場合：R+が確認されている及び/又は D+が確認されている
除外基準	<ol style="list-style-type: none"> 過去に同種 HSCT を受けたことがある 登録前6カ月以内に臓器障害を伴う CMV 感染症の既往がある 同意取得時又は HSCT 実施時のいずれか早い時点から登録時までの間に、CMV 血症が確認されている 登録前5日以内に重度の肝機能障害（Child-Pugh クラス C）を有する 登録前5日以内の血清 AST 若しくは ALT が ULN の 5 倍超、又は血清総ビリルビンが ULN の 2.5 倍超 血液透析中又は末期腎機能障害 [12 歳以上：Cockcroft-Gault 式により算出した CrCL が 10 mL/分以下、12 歳未満：修正 Schwartz 式により算出した CrCL が 10 mL/分/1.73 m² 以下] を有する 中等度の肝機能障害（Child-Pugh クラス B）と中等度から重度の腎機能障害 [Age Group 1：Cockcroft-Gault 式により算出した CrCL が 50 mL/分未満、Age Group 2：修正 Schwartz 式により算出した CrCL が 50 mL/分/1.73 m² 未満、Age Group 3：修正 Schwartz 式により算出した CrCL が 20 mL/分/1.73 m² 未満] の両方を有する

表 8 本薬の用法・用量

年齢	体重	本薬の1日用量 ^{a)} (mg)			
		経口投与		静脈内投与	
		CsA 非併用	CsA 併用	CsA 非併用	CsA 併用
12歳以上18歳未満 (Age Group 1)	規定なし	480	240	480	240
2歳以上12歳未満 (Age Group 2)	30 kg 以上	480	240	240	240
	18 kg 以上 30 kg 未満	240	120	120	120
	10 kg 以上 18 kg 未満	120	60	60	60
2歳未満 (Age Group 3)	10 kg 以上 15 kg 以下	120	60	60	60
	7.5 kg 以上 10 kg 未満 ^{b)}	80	40	40	40
		120	60	60	60
	5 kg 以上 7.5 kg 未満 ^{b)}	40	20	20	20
		60	40	40	40
2.5 kg 以上 5 kg 未満 ^{b)}	20	10	10	10	
	40	20	20	20	

- ・ 経口剤（錠剤又は顆粒剤）で投与を開始することが望ましい。
 - ・ Age Group 1 では、錠剤を投与することが望ましいが、錠剤の嚥下を嫌がる又は嚥下できない被験者には顆粒剤の使用を許容する。
 - ・ 注射剤は、嚥下できない又は経口剤の吸収を妨げる可能性のある状態（例：嘔吐、下痢、吸収不良状態）の被験者にのみ使用可能であり、投与期間は原則4週間以内とする。
 - ・ 被験者の静脈内投与を必要とする状態が解消した場合は、速やかに（次回の投与時に）静脈内投与から経口投与に切り替える。
 - ・ 顆粒剤は、軟らかい食品に混ぜて投与するか、経鼻又は胃瘻チューブを介して投与する。
- a) 1日1回投与
b) Age Group 3 の最初の3例の PK データに基づく中間解析で想定よりも曝露量が低値傾向を示したことから、中間解析以降は投与量が増量された。

登録された 65 例（Age Group 1：28 例、Age Group 2：29 例、Age Group 3：8 例）のうち、治験薬が 1 回も投与されなかった Age Group 2 の 2 例を除く、63 例が安全性解析対象集団とされた。安全性解析対象集団のうち、治験薬投与開始日に CMV DNA が検出されなかった 56 例（Age Group 1：25 例、Age Group 2：24 例、Age Group 3：7 例）が FAS であり、有効性解析対象集団とされた。なお、日本人は 5 例（Age Group 1：2 例、Age Group 2：3 例）登録され、うち Age Group 2 の 1 例は治験薬が 1 回も投与されず、安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団から除外された。

試験中止例は 15 例であり、中止理由の内訳は、保護者による同意撤回 8 名、死亡 5 例及び医師の判断 2 例であった。

有効性について、移植後 14 週又は 24 週以内の臨床的に意味のある CMV 感染⁹⁾の発現割合は、全体集団でそれぞれ 19.6% (11/56 例) 及び 25.0% (14/56 例) であり、日本人集団でそれぞれ 25.0% (1/4 例)

及び 50.0% (2/4 例) であった。ドナー及びレシピエントの CMV 抗体保持状況別の移植後 14 週以内の臨床的に意味のある CMV 感染の発現割合は、表 9 のとおりであった。

表 9 ドナー及びレシピエントの CMV 抗体保持状況別の移植後 14 週以内の臨床的に意味のある CMV 感染の発現割合^{a)} (FAS)

	Age Group 1	Age Group 2	Age Group 3	全体
全体	5/25 (20.0)	4/24 (16.7)	2/7 (28.6)	11/56 (19.6)
D+/R-		0/3 (0)	2/4 (50.0)	2/7 (28.6)
D-/R+	3/8 (37.5)	2/5 (40.0)	0/3 (0)	5/16 (31.3)
D+/R+	2/17 (11.8)	2/16 (12.5)	-	4/33 (12.1)

例数 (%)、-：該当なし

a) 移植後 14 週前の試験中止又は移植後 14 週時点のデータ欠測は無効例として扱われた。

安全性について、治療期（治験薬最終投与 28 日後まで）に認められた有害事象及び副作用の割合は、それぞれ 100.0% (63/63 例) 及び 31.7% (20/63 例) であった。Age Group 1 若しくは 2 で 10%以上、又は Age Group 3 で 2 例以上認められた有害事象は表 10 のとおりであり、全副作用の内訳は表 11 のとおりであった。

表 10 Age Group 1 若しくは 2 で 10%以上、又は Age Group 3 で 2 例以上認められた有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	Age Group 1 (28 例)	Age Group 2 (27 例)	Age Group 3 (8 例)	全体 (63 例)
全体	28 (100)	27 (100)	8 (100)	63 (100)
嘔吐	14 (50.0)	20 (74.1)	3 (37.5)	37 (58.7)
発熱	11 (39.3)	13 (48.1)	3 (37.5)	27 (42.9)
下痢	12 (42.9)	12 (44.4)	0	24 (38.1)
移植片対宿主病	10 (35.7)	11 (40.7)	3 (37.5)	24 (38.1)
悪心	12 (42.9)	6 (22.2)	0	18 (28.6)
腹痛	11 (39.3)	6 (22.2)	1 (12.5)	18 (28.6)
口内炎	8 (28.6)	9 (33.3)	0	17 (27.0)
高血圧	7 (25.0)	9 (33.3)	0	16 (25.4)
血小板減少症	5 (17.9)	9 (33.3)	0	14 (22.2)
食欲減退	3 (10.7)	8 (29.6)	0	11 (17.5)
好中球減少症	2 (7.1)	8 (29.6)	1 (12.5)	11 (17.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (17.9)	4 (14.8)	1 (12.5)	10 (15.9)
頭痛	6 (21.4)	3 (11.1)	0	9 (14.3)
排尿困難	6 (21.4)	3 (11.1)	0	9 (14.3)
そう痒症	6 (21.4)	3 (11.1)	0	9 (14.3)
低カリウム血症	4 (14.3)	4 (14.8)	1 (12.5)	9 (14.3)
咳嗽	4 (14.3)	4 (14.8)	0	8 (12.7)
発疹	4 (14.3)	4 (14.8)	0	8 (12.7)
低マグネシウム血症	4 (14.3)	3 (11.1)	1 (12.5)	8 (12.7)
低アルブミン血症	3 (10.7)	5 (18.5)	0	8 (12.7)
貧血	1 (3.6)	7 (25.9)	0	8 (12.7)
口腔咽頭痛	5 (17.9)	2 (7.4)	0	7 (11.1)
頻脈	4 (14.3)	3 (11.1)	0	7 (11.1)
便秘	4 (14.3)	3 (11.1)	0	7 (11.1)
発熱性好中球減少症	3 (10.7)	4 (14.8)	0	7 (11.1)
血尿	4 (14.3)	2 (7.4)	0	6 (9.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (14.3)	1 (3.7)	1 (12.5)	6 (9.5)
腎機能障害	3 (10.7)	3 (11.1)	0	6 (9.5)
菌血症	3 (10.7)	2 (7.4)	1 (12.5)	6 (9.5)
医療機器関連感染	1 (3.6)	3 (11.1)	2 (25.0)	6 (9.5)
BK ウイルス感染	4 (14.3)	1 (3.7)	0	5 (7.9)
低血圧	3 (10.7)	2 (7.4)	0	5 (7.9)
粘膜の炎症	0	4 (14.8)	1 (12.5)	5 (7.9)
振戦	4 (14.3)	0	0	4 (6.3)
四肢痛	3 (10.7)	1 (3.7)	0	4 (6.3)
エプスタイン・バーウイルス感染再燃	2 (7.1)	0	2 (25.0)	4 (6.3)
リンパ球減少症	1 (3.6)	3 (11.1)	0	4 (6.3)
胃腸の炎症	1 (3.6)	3 (11.1)	0	4 (6.3)
無力症	1 (3.6)	3 (11.1)	0	4 (6.3)
薬物過敏症	1 (3.6)	3 (11.1)	0	4 (6.3)
鼻出血	1 (3.6)	3 (11.1)	0	4 (6.3)
脱毛症	1 (3.6)	3 (11.1)	0	4 (6.3)
紅斑	1 (3.6)	3 (11.1)	0	4 (6.3)
急性腎障害	3 (10.7)	0	0	3 (4.8)
低酸素症	3 (10.7)	0	0	3 (4.8)
鼻漏	3 (10.7)	0	0	3 (4.8)
食道炎	0	3 (11.1)	0	3 (4.8)

例数 (%、MedDRA version 25.1)

表 11 全副作用の内訳 (安全性解析対象集団)

事象名	Age Group 1 (28 例)	Age Group 2 (27 例)	Age Group 3 (8 例)	全体 (63 例)
全体	9 (32.1)	8 (29.6)	3 (37.5)	20 (31.7)
嘔吐	4 (14.3)	5 (18.5)	2 (25.0)	11 (17.5)
悪心	1 (3.6)	1 (3.7)	0	2 (3.2)
免疫抑制剤濃度増加	0	2 (7.4)	0	2 (3.2)
心房細動	1 (3.6)	0	0	1 (1.6)
薬物相互作用	1 (3.6)	0	0	1 (1.6)
血中ビリルビン増加	1 (3.6)	0	0	1 (1.6)
薬物濃度治療量以下	1 (3.6)	0	0	1 (1.6)
薬物濃度減少	1 (3.6)	0	0	1 (1.6)
腎機能障害	1 (3.6)	0	0	1 (1.6)
過敏症	0	1 (3.7)	0	1 (1.6)
潮紅	0	0	1 (12.5)	1 (1.6)

例数 (%), MedDRA version 25.1

死亡は治療期に 4 例 [カンジダ感染、多臓器機能不全症候群、移植後リンパ増殖性障害、肝脾カンジダ症、再発急性骨髄性白血病及び敗血症性ショック各 1 例 (重複含む)] 認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治療期終了後にさらに 2 例 (再発急性リンパ性白血病及び血栓性微小血管症各 1 例) が死亡に至ったが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

その他の重篤な有害事象は治療期に 35 例 [発熱 5 例、移植片対宿主病 3 例、発熱性好中球減少症、菌血症、サイトメガロウイルス感染再燃及びエプスタイン・バーウイルス感染再燃各 2 例等 (重複含む)] 認められた。このうち、治験薬との因果関係が否定されなかった事象は 2 例 (心房細動及び血中ビリルビン増加各 1 例) に認められ、転帰はいずれも回復であった。

投与中止に至った有害事象は 8 例 [アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 2 例、心房細動、血液幹細胞移植生着不全、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、薬物濃度治療量以下、ヘモグロビン減少、好中球数減少、血小板数減少、再発急性骨髄性白血病及び静脈閉塞性疾患各 1 例 (重複含む)] 認められた。このうち、治験薬との因果関係が否定されなかった事象は 2 例 (心房細動及び薬物濃度治療量以下各 1 例) に認められ、転帰はいずれも回復であった。

日本人集団 (4 例) では、全例で有害事象 [下痢及び移植片対宿主病各 3 例、口内炎及び嘔吐各 2 例等 (重複含む)] が認められた。副作用は 1 例 (嘔吐及び薬物相互作用) に認められ、嘔吐は軽度、薬物相互作用は中等度であり、転帰はいずれも回復であった。重篤な有害事象は 1 例 (気管支炎) に認められ、治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復であった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

7.R.1.1 小児 HSCT 患者における有効性について

申請者は、小児 HSCT 患者における CMV 感染症の発症抑制に対する本剤の有効性について、以下のように説明している。

小児 HSCT 患者を対象とした国際共同後期第 II 相試験 (030 試験) の全体集団における移植後 14 週又は 24 週以内の臨床的に意味のある CMV 感染の発現割合はそれぞれ 19.6% (11/56 例) 及び 25.0% (14/56 例) であり (表 12)、R+の成人 HSCT 患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (001 試験) における本薬群の結果 (移植後 14 週以内: 19.1% (62/325 例)、移植後 24 週以内: 37.5% (122/325 例)、プレバイ

ミス初回審査報告書参照)¹⁴⁾と同程度であった。Age Group 間で大きな差異は認められず、臓器障害を伴う CMV 感染症の発症は認められなかった。

030 試験の日本人部分集団における臨床的に意味のある CMV 感染の発現割合は表 13 のとおりであり、全体集団と同様の傾向を示した。030 試験は有効性に関する検証仮説を設定していないものの、以上より、本剤の有効性は日本人小児 HSCT 患者に対しても成人と同様に期待されると考える。

表 12 030 試験の全体集団における有効性の概要 (FAS)

	Age Group 1 (25 例)	Age Group 2 (24 例)	Age Group 3 (7 例)	全体 (56 例)
移植後 14 週以内の臨床的に意味のある CMV 感染の発現 ^{a)}	5 (20.0)	4 (16.7)	2 (28.6)	11 (19.6)
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	2 (8.0)	1 (4.2)	1 (14.3)	4 (7.1)
臓器障害を伴う CMV 感染症の発症	0	0	0	0
移植後 14 週前の試験中止	2 (8.0)	3 (12.5)	1 (14.3)	6 (10.7)
移植後 14 週時点のデータ欠測	1 (4.0)	0	0	1 (1.8)
移植後 24 週以内の臨床的に意味のある CMV 感染の発現 ^{b)}	6 (24.0)	6 (25.0)	2 (28.6)	14 (25.0)
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	2 (8.0)	3 (12.5)	1 (14.3)	6 (10.7)
臓器障害を伴う CMV 感染症の発症	0	0	0	0
移植後 24 週前の試験中止	4 (16.0)	3 (12.5)	1 (14.3)	8 (14.3)
移植後 24 週時点のデータ欠測	0	0	0	0

例数 (%)

- a) 移植後 14 週前の試験中止又は移植後 14 週時点のデータ欠測は無効例として扱われた。
b) 移植後 24 週前の試験中止又は移植後 24 週時点のデータ欠測は無効例として扱われた。

表 13 030 試験の日本人集団における有効性の概要 (FAS)

	Age Group 1 (2 例)	Age Group 2 (2 例)	Age Group 3 (0 例)	全体 (4 例)
移植後 14 週以内の臨床的に意味のある CMV 感染の発現 ^{a)}	1 (50.0)	0	—	1 (25.0)
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	0	0	—	0
臓器障害を伴う CMV 感染症の発症	0	0	—	0
移植後 14 週前の試験中止	1 (50.0)	0	—	1 (25.0)
移植後 14 週時点のデータ欠測	0	0	—	0
移植後 24 週以内の臨床的に意味のある CMV 感染の発現 ^{b)}	1 (50.0)	1 (50.0)	—	2 (50.0)
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	0	1 (50.0)	—	1 (25.0)
臓器障害を伴う CMV 感染症の発症	0	0	—	0
移植後 24 週前の試験中止	1 (50.0)	0	—	1 (25.0)
移植後 24 週時点のデータ欠測	0	0	—	0

例数 (%)、—：該当なし

- a) 移植後 14 週前の試験中止又は移植後 14 週時点のデータ欠測は無効例として扱われた。
b) 移植後 24 週前の試験中止又は移植後 24 週時点のデータ欠測は無効例として扱われた。

機構は、以下のように考える。

小児 HSCT 患者に本剤を申請用法・用量で投与したときの曝露量は、概ね成人 HSCT 患者で評価された目標曝露量の範囲内であったこと (6.R.1 参照) に加え、小児 HSCT 患者を対象とした国際共同後期第 II 相試験 (030 試験) における移植後 14 週又は 24 週以内の臨床的に意味のある CMV 感染の発現割合は、R+の成人 HSCT 患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (001 試験) の結果と同程度であり、全体集団と日本人集団でも明らかに差異のある傾向は認められなかったことから、日本人小児 HSCT 患者における CMV 感染症の発症抑制に対する本剤の有効性は期待できると考える。

¹⁴⁾ なお、プラセボ群の結果は、移植後 14 週以内：50.0% (85/170 例)、移植後 24 週以内：60.6% (103/170 例) であった。

7.R.1.2 小児 SOT 患者における有効性について

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

に説明している。

小児 SOT 患者を対象とした臨床試験は実施していないものの、以下の点等から、小児 SOT 患者における CMV 感染症の発症抑制に対する本剤の有効性は期待できると考える。

- 成人腎移植患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (002 試験) 及び国内第Ⅲ相試験 (042 試験) において、腎移植後の CMV 感染症の発症抑制に対する本薬の有効性が確認されていること。
- CMV 感染及び感染症の病因が成人と小児で著しく異なるとは考えにくく、本薬はウイルスに直接作用する薬剤であることを踏まえると、成人腎移植患者に対する曝露量と同程度の曝露量が得られる場合には、同程度の有効性が期待されること。
- 6.R.2 での検討から、小児 SOT 患者に本薬を申請用法・用量で投与したときの曝露量は、成人 SOT 患者に承認用法・用量で投与したときの曝露量と同程度になると考えられること。

機構は、申請者の説明を踏まえ、小児 SOT 患者における CMV 感染症の発症抑制に対する本剤の有効性は期待できると考える。ただし、6.R.2 で検討したとおり、小児 SOT 患者での用量の適切性については製造販売後に追加的な検討を可能な限り速やかに実施する必要があると考えており、当該検討内容については、7.R.5 で引き続き議論する。

7.R.1.3 耐性について

申請者は、本薬に対する CMV の耐性変異の発現状況について、以下のよう

に説明している。

国際共同後期第Ⅱ相試験 (030 試験) において、本薬投与例のうち評価可能な CMV の塩基配列データが得られた 10 例中 2 例で、CMV DNA ターミナーゼ複合体の UL56 領域に本薬に対する既知の耐性変異に関連したアミノ酸置換が認められた。このうち、本薬投与開始後 129 日目に C325W が確認された 1 例は、ベースライン時から CMV DNA が検出されており、本剤の適応は予防であり治療ではないため、当該被験者は有効性解析対象集団から除外されている。また、本薬投与開始後 54 日目に R369S が確認された 1 例は、7 日目からほとんどの来院時点で CMV DNA が検出されていたことから、CMV 感染症の発症抑制を目的とした本薬投与により耐性変異が生じたのか、CMV 血症が持続している状態で本薬の曝露を長期間受けたことにより耐性変異が生じたのかは不明である。

なお、成人 HSCT 又は腎移植患者を対象として CMV 感染症の発症抑制を目的に本薬が投与されたこれまでの臨床試験において、評価可能な CMV の塩基配列データが得られた 150 例のうち、本薬に対する既知の耐性変異に関連したアミノ酸置換が認められた被験者は 4 例であった。

以上より、CMV 感染症の発症抑制を目的とした本薬投与により、本薬に対する CMV の耐性変異が生じる確率は低いと予想され、成人患者と比較して小児患者で増加する懸念は認められていないと考える。

機構は、現時点では、CMV 感染症の発症抑制を目的とした本薬投与時における本薬に対する CMV の耐性変異発現に関する情報は限られているものの、耐性変異の発現についての情報は本剤の有効性に関する重要な情報であることから、製造販売後に公表文献を含めて引き続き情報収集を行い、新たな知見が得られた場合には、医療現場に情報提供するよう努めるべきと考える。

以上の本剤の有効性に係る機構の判断については、専門協議で議論する。

7.R.2 安全性について

7.R.2.1 本剤の安全性プロファイルについて

申請者は、本剤の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

小児 HSCT 患者を対象とした国際共同後期第Ⅱ相試験（030 試験）及び既承認の成人 HSCT 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（001 試験）における安全性の概要は表 14 のとおりであった。また、030 試験で認められた主な有害事象及び副作用は表 10 及び表 11（7.1 参照）のとおりであった。

030 試験は被験者数が限られることから安全性評価には限界があるものの、小児 HSCT 患者における本剤の忍容性は良好であり、小児 HSCT 患者で確認された安全性プロファイルは成人 HSCT 患者と概して一貫し、小児患者で新たな安全性上の懸念は確認されなかった。001 試験の本薬群と比較して、030 試験では骨髄抑制関連の有害事象（好中球減少症、リンパ球減少症、貧血、血小板減少症）の発現割合¹⁵⁾が高い傾向が認められたが、いずれも治験薬との因果関係が否定されており、大半は投与開始後 28 日以内に発現し、治験薬の中止や休薬を必要とせず回復した。

また、日本人患者集団で認められた有害事象の種類や重症度（7.1 参照）は全体集団の安全性プロファイルから外れるものではなく、日本人患者で新たな安全性上の懸念は認められなかった。

表 14 030 試験及び 001 試験における安全性の概要（安全性解析対象集団）

	030 試験 ^{a)} （小児 HSCT）				001 試験 ^{b)} （成人 HSCT）		
	全体集団				日本人集団	全体集団	
	Age Group 1 (28 例)	Age Group 2 (27 例)	Age Group 3 (8 例)	全体 (63 例)	全体 (4 例)	本薬群 (373 例)	プラセボ群 (192 例)
有害事象	28 (100)	27 (100)	8 (100)	63 (100)	4 (100)	365 (97.9)	192 (100)
副作用	9 (32.1)	8 (29.6)	3 (37.5)	20 (31.7)	1 (25.0)	63 (16.9)	23 (12.0)
重篤な有害事象	12 (42.9)	17 (63.0)	6 (75.0)	35 (55.6)	1 (25.0)	165 (44.2)	90 (46.9)
死亡に至った有害事象	3 (10.7)	1 (3.7)	0	4 (6.3)	0	38 (10.2)	17 (8.9)
投与中止に至った有害事象	5 (17.9)	2 (7.4)	1 (12.5)	8 (12.7)	0	72 (19.3)	98 (51.0)

例数 (%)

a) 投与期間：移植後 14 週まで、評価期間：治験薬投与開始から最終投与 28 日後まで、MedDRA version 25.1

b) 投与期間：移植後 14 週まで、評価期間：治験薬投与開始から最終投与 14 日後まで、MedDRA version 19.0

機構は、以下のように考える。

小児 HSCT 患者を対象とした国際共同後期第Ⅱ相試験（030 試験）において、既承認の成人 HSCT 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（001 試験）の本薬群と比較して新たな安全性上の懸念は認められず、全体集団と比較して日本人患者集団で特段の懸念は認められていないことを確認し、日本人小児患者に対する本剤の安全性は許容可能であると判断した。

7.R.2.2 注射剤の安全性について

申請者は、腎臓尿管に対する毒性を有することが示されている HP-β-CD を添加剤として含有する本薬注射剤の安全性について、以下のように説明している。

国際共同後期第Ⅱ相試験（030 試験）における治験薬の投与経路別の安全性の概要は、表 15 のとおりであった。

主な有害事象〔静脈内投与、経口投与のみ（以下同順）〕は、嘔吐（45.8%、64.1%）、発熱（41.7%、38.5%）、下痢（41.7%、28.2%）、腹痛（37.5%、17.9%）、悪心（33.3%、23.1%）、移植片対宿主病（25.0%、

¹⁵⁾ 001 試験の本薬群でそれぞれ 3.8%、0.3%、6.7%及び 6.7%、030 試験でそれぞれ 17.5%、6.3%、12.7%及び 22.2%。

30.8%) であり、030 試験の組入れ対象となる患者の医学的背景が複雑であり、各集団の被験者が少ないことで発現割合に多少の違いが認められたものの、静脈内投与を 1 回以上受けた被験者と経口投与のみを受けた被験者の安全性プロファイルは概して同程度であった。

表 15 治験薬の投与経路別の安全性の概要

	静脈内投与 ^{a)} (24 例)	経口投与 (39 例)
有害事象	24 (100.0)	39 (100.0)
副作用	8 (33.3)	12 (30.8)
重篤な有害事象	12 (50.0)	18 (46.2)
死亡に至った有害事象	0	3 (7.7)
投与中止に至った有害事象	3 (12.5)	4 (10.3)

例数 (%)

a) 静脈内投与を少なくとも 1 回以上受けた被験者

030 試験で認められた腎臓に関連する有害事象 (SOC が腎および尿路障害に分類される事象) は表 16 のとおりであり、発現割合は投与経路別の両集団で同程度であった (37.5%、25.6%)。静脈内投与を受けた 1 例 (腎機能障害) は治験薬との因果関係が否定されなかったが、転帰は回復であった。成人 HSCT 患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (001 試験) での腎臓に関連する有害事象 (SOC が腎および尿路障害に分類される事象) の発現割合 (本薬群 12.1%、プラセボ群 12.5%) と比較した場合、030 試験で高い傾向が認められたが、小児がん患者では想定される範囲と考えられる。

また、030 試験において腎機能検査値 (BUN 又は血清クレアチニン) の異常が認められた被験者は表 17 のとおりであり、静脈内投与を 1 回以上受けた被験者と経口投与のみを受けた被験者で概して類似していた。

表 16 SOC が腎および尿路障害に分類される 5%以上認められた有害事象

事象名	静脈内投与 ^{a)} (24 例)	経口投与 (39 例)
全体	9 (37.5)	10 (25.6)
排尿困難	4 (16.7)	4 (10.3)
血尿	3 (12.5)	1 (2.6)
頻尿	2 (8.3)	0
腎機能障害	3 (12.5)	2 (5.1)

例数 (%), MedDRA version 25.1

a) 静脈内投与を少なくとも 1 回以上受けた被験者

表 17 腎機能検査値 (血清クレアチニン又は BUN) の異常が認められた被験者の発現割合

		静脈内投与 ^{a)} (24 例)	経口投与 (35 例)
血清クレアチニン			
Grade 1 (ULN の 1.1 倍以上 1.3 倍以下)		0	3 (8.6)
Grade 2 (ULN の 1.3 倍超 1.8 倍以下)		1 (4.2)	3 (8.6)
Grade 3 (ULN の 1.8 倍超 3.5 倍未満)		2 (8.3)	0
Grade 4 (ULN の 3.5 倍以上)		0	1 (2.9)
BUN (mg/dL)			
Grade 1 (23 以上 27 未満)		2 (8.3)	3 (8.6)
Grade 2 (27 以上 31 以下)		2 (8.3)	4 (11.4)
Grade 3 (31 超)		1 (4.2)	3 (8.6)

例数 (%)

a) 静脈内投与を少なくとも 1 回以上受けた被験者

以上より、小児 HSCT 患者に本薬注射剤を投与したときの安全性は確認され、忍容性は良好であると考える。

機構は、以下のように考える。

国際共同後期第Ⅱ相試験（030 試験）において、小児 HSCT 患者に本薬注射剤を投与したときの安全性に特段の問題は認められていないことを確認した。ただし、030 試験において注射剤が投与された期間（中央値〔範囲〕）は 20 [2,32] 日であり、医療現場においては、患者の状態により、臨床試験よりも長期間静脈内投与が行われることも想定される。本薬注射剤に添加剤として含まれる HP-β-CD は腎臓尿細管に対する毒性を有することが報告されており（プレバイミス初回審査報告書 2.R.1.2 参照）、長期の投与により腎障害等が発現する可能性があることから、成人 HSCT 患者と同様に、注射剤の使用は必要最小限とし、経口投与が可能な患者には錠剤又は顆粒剤を選択することが重要である。また、経口投与が困難な患者等に対して長期間に亘り静脈内投与を継続する場合や腎機能障害を有する患者への静脈内投与時には、腎機能検査を実施する等、観察を慎重に行う必要がある。

以上の本剤の安全性に係る機構の判断については、専門協議で議論する。

7.R.3 臨床的位置付けについて

機構は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように考える。

現在、小児 HSCT 患者における CMV 感染症の発症抑制を目的として用いる抗 CMV 薬は本邦で承認されておらず、CMV 感染症対策としてはバルガンシクロビル等による先制治療が行われている。6.R.1、7.R.1 及び 7.R.2 での検討を踏まえると、本剤は小児 HSCT 患者における CMV 感染症の発症抑制を目的に予防投与で用いる薬剤として、新たな選択肢になりうると考える。

また、小児 SOT 患者では、CMV 感染症の発症抑制を目的として用いる抗 CMV 薬として、本邦ではバルガンシクロビルが承認されている。本剤の小児 SOT 患者における臨床試験成績は得られていないものの、6.R.2、7.R.1 及び 7.R.2 での検討を踏まえると、本剤は小児 SOT 患者における CMV 感染症の発症抑制を目的に予防投与で用いる、既承認薬と主要消失経路や安全性プロファイルが異なる薬剤として、選択肢の一つになりうると考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論する。

7.R.4 用法・用量について

機構は、6.R、7.R.1 及び 7.R.2 における検討から、体重 5 kg 以上の小児 HSCT 及び SOT 患者における CMV 感染症の発症抑制に対する本剤の用法・用量について、本薬曝露量が成人患者で評価された曝露量と同程度に達することを目標として、申請されたように設定することは可能と考える。ただし、6.R.1 で検討したとおり、臨床試験成績が得られておらず、本薬曝露量の予測精度が十分に担保されているとは言えない体重 2.5 kg 以上 5 kg 未満の小児患者における用法・用量を設定することは困難と考える。

また、海外第Ⅰ相試験（031 試験）において、本薬顆粒剤投与時の曝露量は本薬錠剤投与時と同程度になることが示されたことから（6.1 参照）、顆粒剤と錠剤は互換使用が可能と考える。よって、成人及び 12 歳以上の小児に対する申請用法・用量のうち、顆粒剤の投与を錠剤が嚥下困難な場合に限定する規定は、削除することが適切と考える。

なお、本剤の投与期間及び顆粒剤の服用方法については、以下の項で議論する。

7.R.4.1 投与期間について

申請者は、本剤の投与期間について、以下のように説明している。

HSCT 患者では、移植前処置により血球系細胞や粘膜前駆細胞が破壊され、粘膜バリア機構が一時的に不全状態となり、さらに、全ての HSCT 患者で T 細胞系、B 細胞系のリンパ球が失われ、免疫記憶による獲得免疫が欠如する。移植後 100 日あたりまではウイルスに対する感染防御機構に主要な役割を果たす細胞性免疫の障害が継続し、特に CMV による日和見感染のリスクが高いとされており、造血幹細胞移植関連 CMV 感染症ガイドラインにおいて移植後 100 日までを目安に本剤を投与することが推奨されている。したがって、国際共同後期第 II 相試験（030 試験）では本剤の投与期間を移植後 14 週（約 100 日）までと設定した。

一方、以下の点から小児患者に 100 日を超えて本剤を投与したときの安全性上の懸念は低いと考えられ、移植臓器の違い、レシピエントとドナーの CMV 抗体保有状況や移植前処置の内容等により予防投与が必要な期間は異なることから、添付文書においては、個々の患者のリスクに応じて投与期間を設定することを推奨した上で、小児患者の投与期間の目安を成人患者と同様に 200 日までと設定することが適切と考えている。

- 幼若ラットを用いた 2 週間経口投与毒性試験において、成熟ラットで認められた精巣毒性は確認されず、その他の非臨床毒性試験も含めて本薬による幼若動物の成長への影響は認められなかったこと（プレバイミス初回審査報告書参照）。
- 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成人 HSCT 患者を対象に本薬の投与期間を移植後 100 日から 200 日に延長した国際共同第 III 相試験（040 試験）、並びに成人腎移植患者を対象に本薬を 200 日投与した海外第 III 相試験（002 試験）及び国内第 III 相試験（042 試験）のいずれの試験でも、成人患者に 100 日を超えて本薬を投与したときの安全性に特段の懸念は認められていないこと。
- 030 試験における投与期間別（4 週以内、4 週超 8 週以内、8 週超 12 週以内、12 週超）の副作用発現割合は、それぞれ 18.2%（2/11 例）、33.3%（2/6 例）、17.6%（3/17 例）及び 44.8%（13/29 例）であり、一般に、投与期間が長いほど有害事象の観察期間も長くなることを考慮しても、投与期間が長くなるほど副作用の発現割合が増加する一貫した傾向は認められなかったこと。

機構は、申請者の説明を踏まえ、小児患者における投与期間の目安を成人患者と同様に移植後 200 日までとして、添付文書において情報提供することは可能と判断した。

7.R.4.2 顆粒剤の服用方法について

申請者は、顆粒剤の服用方法について、以下のように説明している。

本薬顆粒剤を口腔内に入れて服用した場合、口に入れる際に誤ってこぼしたり喉に詰まらせたりする可能性、又は嗜好性に関する懸念があったことから、以下の検討結果を踏まえ、国際共同後期第 II 相試験（030 試験）では軟らかい食品に混合して服用することを規定した。

- 相互作用及び安定性に影響を及ぼす可能性が想定される因子（pH、流動水分量、脂肪、炭水化物、及びタンパク質）を網羅した 6 種類の軟らかい食品（ジャム、プリン、ヨーグルト、アップルソー

ス、ライスシリアル及びグリーンピースピューレ) に本薬顆粒剤 (市販予定製剤) を混合した結果、いずれの食品においても成り行き温度条件下で少なくとも 30 分間安定であったこと。

- 海外第 I 相試験 (031 試験) において、食品 (バニラプリン又はアップルソース) と本薬顆粒剤を混合して服用したときの PK を検討した結果、これらの食品との混合は顆粒剤の PK に大きな影響を及ぼさなかったこと (6.1.1 参照)。

030 試験において、顆粒剤服用の際に用いられた食品は表 18 のとおりであった。一部の患者で液体 (ジュース、水、ミルク又は乳飲料等) での服用が報告されたものの、その際の嗜好性や許容性に関する評価可能な情報は乏しいことから、添付文書においては、030 試験で規定し大部分の患者で評価されたとおり、顆粒剤を服用する場合は軟らかい食品に混ぜて服用することを規定することが適切と考えた。

表 18 顆粒剤服用の際に用いられた食品

食品	使用例数	使用日数	使用のべ日数
全体	42	69 [1, 99]	2,185
ヨーグルト又はゼリー	19	11 [1, 98]	629
プリン	15	6 [1, 78]	177
すりつぶし野菜又はピューレ	14	2.5 [1, 68]	170
ジュース	11	56 [1, 98]	514
水	7	3 [1, 14]	34
ミルク又は乳飲料	6	46 [1, 98]	261
アイスクリーム	5	60 [21, 89]	306
オートミール	1	88 [88, 88]	88
その他	5	1 [1, 2]	7

使用日数：中央値[範囲]

また、以下の検討結果を踏まえ、添付文書において、経口投与が困難な場合は経鼻又は胃瘻チューブを介して投与できる旨を記載する。なお、030 試験において、経鼻チューブは 16 例で使用され、胃瘻チューブの使用例はなかった。

- 本薬顆粒剤 20~60 mg 又は 120~480 mg をそれぞれ 3 mL 又は 15 mL の液体 (牛乳、調製ミルク、アップルジュース又は水) に分散させ、シリンジ内に保持した結果、成り行き温度条件下で少なくとも 2 時間安定であったこと。
- 以下の方法で経鼻又は胃瘻チューブに本薬顆粒剤を注入した結果、ほぼ全量 (平均値として ■% 以上¹⁶⁾) がチューブ内を通過して回収できたこと。
 - 本薬顆粒剤 20~100 mg を 3 mL の液体 (牛乳、調製ミルク、アップルジュース又は水) に分散させて経鼻又は胃瘻チューブに注入した後、2 mL の液体で用いた容器やシリンジを再度すすいで注入する。
 - 本薬顆粒剤 120~480 mg を 15 mL の液体 (牛乳、調製ミルク、アップルジュース又は水) に分散させて経鼻又は胃瘻チューブに注入した後、15 mL の液体で用いた容器やシリンジを再度すすいで注入する。
- 本薬顆粒剤 480 mg を 15 mL の液体に分散させた場合、管径 8 Fr のシリコン製経鼻チューブ内を閉塞なく通過したこと。また、本薬顆粒剤 100 mg を 3 mL の液体に分散させた場合、管径 5 Fr のポリウレタン製経鼻チューブ内は閉塞なく通過したが、管径 5 Fr のシリコン製経鼻チューブでは閉塞が認められたこと。

¹⁶⁾ 水を分散液として ■■■■■ の胃瘻チューブに注入した場合、■■■■■、チューブ内に分散した本剤が蓄積する可能性があると考えられたと申請者は説明している。

製造販売後においては、軟らかい食品に混ぜて投与する場合、及び経鼻又は胃瘻チューブを介して投与する場合の具体的な推奨手順を記載した患者用説明資料を作成する。

機構は、以下のように考える。

海外第 I 相試験 (031 試験) において、食品 (バニラプリン又はアップルソース) との混合時と非混合時では本薬顆粒剤投与時の PK に大きな変化は認められなかったこと (6.1.1 参照)、並びに本薬顆粒剤は口に入れる際に誤ってこぼしたり喉に詰まらせたりするリスクが比較的低いと考えられる成人及び 12 歳以上の小児にも使用可能であることを踏まえると、軟らかい食品に混ぜずに投与する方法も選択可能にしておくことが望ましいと考える。

また、本剤の投与対象を踏まえると、経口投与が困難な患者が一定数存在すると考えられ、かつ本薬注射剤に添加剤として含まれる HP-β-CD の毒性等から注射剤の使用は必要最小限とすることが重要であるため (7.R.2.2 参照)、各種液体に混合した際の安定性や各種チューブとの適合性・閉塞性を検討した結果に基づき、経口投与が困難な場合は経鼻又は胃瘻チューブを介して投与できるよう規定することは可能と考える。

以上の用法・用量に関する機構の判断については、専門協議で議論する。

7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、承認条件¹⁷⁾に基づき、成人の腎以外の SOT 患者については全症例を対象とした使用成績調査を実施中であることから、小児用量の承認後には、当該調査の登録対象を小児の腎以外の SOT 患者にも拡大して情報収集を行うと説明している。

機構は、6.R.2 における検討を踏まえ、小児 SOT 患者での用量の適切性に関する追加的な検討を可能な限り速やかに実施するよう申請者に指示し、申請者は、以下のように説明している。

本邦において [] を対象に [] を実施することを検討したが、臨床医への聞き取り等から実施可能性は高くないと考えている。一方、米国において小児腎移植患者を対象として本剤 [] の PK を検討する臨床試験 (目標例数 [] 例¹⁸⁾) の実施を計画していることから、当該試験成績を利用して小児 SOT 患者での用量の適切性を確認する予定である。可能な限り速やかに小児 SOT 患者での用量の適切性を確認できるように、以下のような工夫を行い、現時点では、20 [] 年 [] 月までに試験を開始する予定であり、遅くとも 20 [] 年 [] 月までに最終報告書を提出できるように努める。

- [] に組入れを開始する。
- 腎移植 [] の [] 組入れを可能とする。
- [] の患者を対象とする。
- 投与期間は [] とする。

¹⁷⁾ 腎以外の SOT 患者を対象とした臨床試験は実施されていないことから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、腎以外の SOT 患者については全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

¹⁸⁾ [] ごとに [] の [] を規定する。 [] の [] を [] ために必要な [] として、今後、治験実施計画書を最終化する過程で変更する可能性がある。

- [REDACTED]に組入れを依頼する。

機構は、以下のように考える。

小児の腎以外の SOT 患者について、成人を対象に実施中の使用成績調査の登録対象に含めて情報収集を行うことは適切と考える。また、小児 SOT 患者での用量に関する検討にあたり、米国で実施予定の臨床試験成績を利用する申請者の方針は受入れ可能と考えるが、可能な限り速やかに確認できるよう引き続き努めるべきと考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論する。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の体重 5 kg 以上の小児 HSCT 及び SOT 患者における CMV 感染症の発症抑制に対する有効性は期待でき、ベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。また、本薬顆粒分包装剤は劇薬に該当すると判断する。本品目は小児 HSCT 及び SOT 患者の CMV 感染症対策において新たな選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

表 20 本薬を小児 HSCT 患者に変更後の用法・用量で投与したときの AUC_{0-24,ss} の推定値

体重	本薬の1日投与量 (mg)				AUC _{0-24,ss} (μg·h/mL) ^{a)}			
	経口投与		静脈内投与		経口投与		静脈内投与	
	CsA 非併用	CsA 併用	CsA 非併用	CsA 併用	CsA 非併用	CsA 併用	CsA 非併用	CsA 併用
30 kg 以上	480	240	480	240	39.1 [18.7, 81.3]	49.1 [23.2, 104]	111 [55.7, 218]	59.8 [28.4, 120]
15 kg 以上 30 kg 未満	240	120	120	120	38.9 [20.2, 74.3]	51.0 [26.6, 98.2]	57.2 [29.7, 113]	61.1 [29.9, 121]
7.5 kg 以上 15 kg 未満	120	60	60	60	32.0 [16.7, 59.3]	41.6 [22.3, 81.1]	46.0 [24.3, 83.9]	49.2 [25.8, 93.8]
5 kg 以上 7.5 kg 未満	80	40	40	40	30.6 [16.2, 55.0]	39.0 [20.6, 72.0]	43.4 [24.3, 81.0]	45.9 [24.9, 82.2]

a) 中央値 [90%予測区間]

以上の機構の判断については、専門委員から支持された。

1.2 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）での検討を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 21 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表 22 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 21 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
なし	<ul style="list-style-type: none"> ・ 静脈内投与時における腎機能障害 ・ 生殖発生毒性 ・ 心臓障害 	<ul style="list-style-type: none"> ・ <u>小児 SOT 患者における安全性</u>
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・ D+から移植を受ける R-の同種 HSCT 患者における有効性 ・ <u>小児 SOT 患者における有効性</u> 		

(下線部：今回追加)

表 22 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・ 市販直後調査（成人 SOT） ・ <u>市販直後調査（小児）</u> ・ <u>特定使用成績調査（SOT）^{a)}</u> ・ <u>海外薬物動態試験（小児腎移植）</u> 	<ul style="list-style-type: none"> ・ <u>特定使用成績調査（SOT）^{a)}</u> ・ <u>海外薬物動態試験（小児腎移植）</u> 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 医療従事者向け資材（妊婦又は妊娠している可能性のある女性及び妊娠する可能性のある女性への投与に関する適正使用のお願い）の作成及び提供 ・ 患者向け資材（本剤を処方された方及びその家族向け）の作成及び提供 ・ 市販直後調査による情報提供（<u>成人 SOT</u>） ・ <u>市販直後調査による情報提供（小児）</u>

a) 既承認の成人 SOT 患者を対象として実施中の特定使用成績調査（腎以外の SOT 患者は全例調査）に、小児の腎以外の SOT 患者が全例調査対象として追加された。

(下線部：今回追加又は変更)

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。

同種造血幹細胞移植におけるサイトメガロウイルス感染症の発症抑制について、希少疾病用医薬品に指定された効能・効果であること、また、本申請は小児に係る新用量医薬品としての申請であり、再審査期間は6年1日と設定することが適切と考える。

臓器移植におけるサイトメガロウイルス感染症の発症抑制について、本申請は新用量医薬品としての申請であるものの、本薬錠剤及び注射剤で既に付与されている再審査期間の残余期間が4年以上であることから、再審査期間は残余期間（令和14年3月16日まで）と設定することが適切と判断する。

[効能・効果]

下記におけるサイトメガロウイルス感染症の発症抑制

同種造血幹細胞移植

臓器移植

(変更なし)

[用法・用量]（申請時より下線部変更、取消線部削除）

①

~~—(成人及び12歳以上の小児)—~~

通常、成人及び12歳以上の小児にはレテルモビルとして480 mg (240 mg 錠2錠又は120 mg 顆粒4包 ~~—(錠剤が嚥下困難な場合)—~~) を1日1回経口投与する。シクロスポリンと併用投与する場合にはレテルモビルとして240 mg (240 mg 錠1錠又は120 mg 顆粒2包 ~~—(錠剤が嚥下困難な場合)—~~) を1日1回経口投与する。

~~—(12歳未満の小児)—~~

通常、~~12歳未満~~の小児にはレテルモビルとして以下の用量を1日1回経口投与する。

体重	シクロスポリンの併用なし		シクロスポリンの併用あり	
	用量	包数又は錠数	用量	包数又は錠数
30 kg 以上	480 mg	120 mg 顆粒4包 又は240 mg 錠2錠	240 mg	120 mg 顆粒2包 又は240 mg 錠1錠
15 kg 以上 30 kg 未満	240 mg	120 mg 顆粒2包 又は240 mg 錠1錠	120 mg	120 mg 顆粒1包
7.5 kg 以上 15 kg 未満	120 mg	120 mg 顆粒1包	60 mg	20 mg 顆粒3包
5 kg 以上 7.5 kg 未満	80 mg	20 mg 顆粒4包	40 mg	20 mg 顆粒2包
2.5 kg 以上 5 kg 未満	40 mg	20 mg 顆粒2包	20 mg	20 mg 顆粒1包

②

~~—(成人及び12歳以上の小児)—~~

通常、成人及び12歳以上の小児にはレテルモビルとして480 mg を1日1回、約60分かけて点滴静注する。シクロスポリンと併用投与する場合にはレテルモビルとして240 mg を1日1回、約60分かけて点滴静注する。

~~—(12歳未満の小児)—~~

通常、~~12歳未満~~の小児にはレテルモビルとして以下の用量を1日1回、約60分かけて点滴静注する。

体重	用量（シクロスポリンの併用なし）	用量（シクロスポリンの併用あり）
30 kg 以上	480 mg	240 mg
体重	用量（シクロスポリンの併用の有無にかかわらず）	
15 kg 以上 30 kg 未満	120 mg	
7.5 kg 以上 15 kg 未満	60 mg	
5 kg 以上 7.5 kg 未満	40 mg	
2.5 kg 以上 5 kg 未満	20 mg	

③④

—（成人及び12歳以上の小児）—

通常、成人及び12歳以上の小児にはレテルモビルとして480 mg（240 mg錠2錠又は120 mg顆粒4包—（錠剤が嚥下困難な場合）—）を1日1回経口投与する。シクロスポリンと併用投与する場合にはレテルモビルとして240 mg（240 mg錠1錠又は120 mg顆粒2包—（錠剤が嚥下困難な場合）—）を1日1回経口投与する。

—（12歳未満の小児）—

通常、12歳未満の小児にはレテルモビルとして以下の用量を1日1回経口投与する。

体重	シクロスポリンの併用なし		シクロスポリンの併用あり	
	用量	包数又は錠数	用量	包数又は錠数
30 kg 以上	480 mg	120 mg 顆粒4包 又は240 mg 錠2錠	240 mg	120 mg 顆粒2包 又は240 mg 錠1錠
15 kg 以上 30 kg 未満	240 mg	120 mg 顆粒2包 又は240 mg 錠1錠	120 mg	120 mg 顆粒1包
7.5 kg 以上 15 kg 未満	120 mg	120 mg 顆粒1包	60 mg	20 mg 顆粒3包
5 kg 以上 7.5 kg 未満	80 mg	20 mg 顆粒4包	40 mg	20 mg 顆粒2包
2.5 kg 以上 5 kg 未満	40 mg	20 mg 顆粒2包	20 mg	20 mg 顆粒1包

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 腎以外の臓器移植患者を対象とした臨床試験は実施されていないことから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、腎以外の臓器移植患者については全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALT	Alanin aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration-time curve	濃度-時間曲線下面積
AUC _{inf}	Area under the concentration-time curve from 0 to infinity post-dose	時間0から無限大時間までの濃度-時間曲線下面積
AUC _{last}	Area under the concentration-time curve from 0 to the last observed concentration post-dose	時間0から最終測定時点までの濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-t}	Area under the concentration-time curve from time 0 to t hours post-dose	時間0から投与t時間後までの濃度-時間曲線下面積
BA	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
BUN	blood urea nitrogen	血中尿素窒素
CI	Confidence interval	信頼区間
CL	Clearance	クリアランス
CL _{cr}	Creatinine clearance	クレアチニククリアランス
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CMV	Cytomegalovirus	ヒトサイトメガロウイルス
CsA	Cyclosporine A	シクロスポリン
D+	—	CMV 抗体陽性ドナー
D-	—	CMV 抗体陰性ドナー
D±	—	CMV 抗体の陽性陰性を問わないドナー
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推定糸球体ろ過量
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
HP-β-CD	Hydroxypropyl-β-cyclodextrin	ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン
HSCT	Hematopoietic stem cell transplantation	造血幹細胞移植
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
Q	Intercompartmental clearance	コンパートメント間のクリアランス
R+	—	CMV 抗体陽性レシピエント
R-	—	CMV 抗体陰性レシピエント
R±	—	CMV 抗体の陽性陰性を問わないレシピエント
SOC	System organ class	器官別大分類
SOT	Solid organ transplant	固形臓器移植
SS	Steady state	定常状態
ULN	Upper limit of normal	基準値上限
V _c	Central volume of distribution	中心コンパートメントの分布容積
V _p	Peripheral volume of distribution	末梢コンパートメントの分布容積
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
001 試験	—	P001MK8228 試験 (成人 HSCT 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験)

略語	英語	日本語
002 試験	—	P002MK8228 試験（成人腎移植患者を対象とした海外第Ⅲ相試験）
030 試験	—	P030MK8228 試験（小児同種 HSCT 患者を対象とした国際共同後期第Ⅱ相試験）
031 試験	—	P031MK8228 試験（健康成人を対象とした海外第Ⅰ相試験）
042 試験	—	P042MK8228 試験（成人腎移植患者を対象とした国内第Ⅲ相試験）
造血幹細胞移植 関連 CMV 感染症 ガイドライン	—	造血細胞移植ガイドライン ウイルス感染症の治療と予防 サイトメガロウイルス感染症（第 5 版）一般社団法人日本造血・免疫細胞療法学会 令和 4 学会年度日本造血・免疫細胞療法学会ガイドライン委員会編
プレバイミス初 回審査報告書	—	平成 30 年 2 月 8 日付け審査報告書「プレバイミス錠 240 mg、同点滴静注 240 mg」
プレバイミス SOT 審査報告書	—	令和 6 年 4 月 26 日付け審査報告書「プレバイミス錠 240 mg、同点滴静注 240 mg」
本剤	—	プレバイミス錠 240 mg、同点滴静注 240 mg、同顆粒分包 20 mg、同顆粒分包 120 mg
本薬	—	レテルモビル