

レテルモビルの「使用上の注意」等の改訂について

| 一般名 販売名 | 一般名 | 販売名（承認取得者） |
|--------------|---|------------|
| 効能・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 | |
| 改訂の概要 | <ol style="list-style-type: none">「用法及び用量に関連する注意」の項における本剤の投与期間の目安を、「移植後100日目まで」から、「移植後200日目まで」に変更する。「臨床成績」の項に、第Ⅲ相国際共同試験（040試験）の成績を追加する。「薬効薬理」の「耐性ウイルス」の項に、第Ⅲ相国際共同試験（040試験）の成績を追加する。 | |
| 改訂の理由及び調査の結果 | 本剤の投与を移植後14週（約100日）から移植後28週（約200日）に延長したときの有効性及び安全性の検討を目的とした第Ⅲ相国際共同試験（040試験）の成績等を踏まえ、改訂することは差し支えないと判断した。 | |

【新旧対照表】

下線は変更箇所

| 改訂前 | 改訂後 |
|--|--|
| <p>7. 用法及び用量に関連する注意</p> <p>7.1 (略)</p> <p>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 <u>100</u> 日目までを目安とすること。</p> <p>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 参照]</p> | <p>7. 用法及び用量に関連する注意</p> <p>7.1 (略)</p> <p>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 <u>200</u> 日目までを目安とすること。</p> <p>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。[<u>17.1.1</u>、<u>17.1.2</u> 参照]</p> |
| <p>17. 臨床成績</p> <p>17.1 有効性及び安全性に関する試験</p> <p>17.1.1 第Ⅲ相国際共同試験</p> <p>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 480 mg (シクロスポリン併用時はレテルモビル 240 mg) 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</p> | <p>17. 臨床成績</p> <p>17.1 有効性及び安全性に関する試験</p> <p>17.1.1 第Ⅲ相国際共同試験 (<u>001 試験</u>)</p> <p>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 480 mg (シクロスポリン併用時はレテルモビル 240 mg) 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</p> |

にて、移植後 14 週まで投与した。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*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対比較において、統計学的に有意な差が認められた。

* 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 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

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

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。

(新設)

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、アレムツズマブ使用、無作為割付け前 6 週以内に 1mg/kg/日以上 of プレドニゾロン (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 | -16.1 [-25.8, -6.4] | — |

| | | | | | | | |
|--|---|----|--|--|------------------|--------|---|
| <p>17.3 その他</p> <p>17.3.1 心電図に及ぼす影響</p> <p>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 960 mg を単回静脈内投与^{注)}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。</p> <p>注) 本剤の用法・用量は、(略)</p> | <table border="1" data-bbox="1153 188 2042 290"> <tr> <td data-bbox="1153 188 1451 240">間]</td> <td data-bbox="1451 188 1749 240"></td> <td data-bbox="1749 188 2042 240"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="1153 240 1451 290">P 値[‡]</td> <td data-bbox="1451 240 1749 290">0.0005</td> <td data-bbox="1749 240 2042 290">—</td> </tr> </table> <p>† 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。</p> <p>‡ 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)</p> <p>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。</p> <p>[7.2 参照]</p> <p>17.3 その他</p> <p>17.3.1 心電図に及ぼす影響</p> <p>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 960 mg を単回静脈内投与^{注)}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。</p> <p>注) 本剤の用法・用量は、(略)</p> | 間] | | | P 値 [‡] | 0.0005 | — |
| 間] | | | | | | | |
| P 値 [‡] | 0.0005 | — | | | | | |

| | |
|--|--|
| <p>18. 薬効薬理 18.1～18.2 (略) 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) に置換が認められた。これらの置換を<u>発現した</u>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。</p> <p>18.3.2 臨床試験 (略) 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 シークエ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。 (新設)</p> | <p>18. 薬効薬理 18.1～18.2 (略) 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<u>アミノ酸</u>置換が認められた。これらの置換を<u>有する</u>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。</p> <p>18.3.2 臨床試験 (略) 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 シークエ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</p> |
|--|--|

| | |
|----------|--|
| 18.4 (略) | <p>成功又は早期中止し CMV 血症が認められた 32 例を対象に、<u>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。</u></p> <p>18.4 (略)</p> |
|----------|--|