letermovir (JAN)

レテルモビル

抗サイトメガロウイルス化学療法剤

625

【基本電子添文】 プレバイミス顆粒分包・錠・点滴静注2025年3月改訂

【製品】 規制等：〔劇〕〔処方〕《プレバイミス錠240mg, 点滴静注240mg 2018.03.23承認》
 プレバイミス *Prevymis* 顆粒分包20・120mg 錠240mg 点滴静注240mg (MSD)

【組成】〔顆粒〕：1包中20mg, 120mg

〔錠剤〕：1錠中240mg

〔注射液〕：1バイアル (12mL) 中240mg[※]。pH：7.0～8.0

浸透圧比：約1

※：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

【効能・効果】 次におけるサイトメガロウイルス感染症の発症抑制 ①同種造血幹細胞移植 ②臓器移植

効能関連注意 臓器移植：腎移植以外の臓器移植患者を対象に本剤の有効性及び安全性を評価する臨床試験は実施していない

【用法・用量】 レテルモビルとして ①成人には480mgを1日1回経口投与又は約60分かけて点滴静注。シクロスポリンと併用投与する場合には240mgを1日1回経口投与又は約60分かけて点滴静注 ②小児には次の用量を1日1回経口投与又は約60分かけて点滴静注

体重	経口：シクロスポリンの併用なし	経口：シクロスポリンの併用あり	静注：シクロスポリンの併用なし	静注：シクロスポリンの併用あり
30kg以上	480mg	240mg	480mg	240mg
15kg以上 30kg未満	240mg	120mg	120mg	120mg
7.5kg以上 15kg未満	120mg	60mg	60mg	60mg
5kg以上 7.5kg未満	80mg	40mg	40mg	40mg

用法関連注意 ①効能共通 ③経口剤（錠剤及び顆粒剤）と注射剤は医師の判断で切り替えて使用できる。なお、体重30kg未満の小児では、切り替える際に用量の調節が必要となる場合がある。〔注射液追記〕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（特定背景関連注意①参照） ④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、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（臨床成績①a⑦～①b④参照） ⑤同種造血幹細胞移植：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。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（臨床成績①a⑦～⑦参照） ③臓器移植：移植後早期より投与を開始し、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。ただし、レテルモビルは主に肝を介して消失するため、移植後に肝機能が安定しない場合、血漿中濃度が上昇するおそれがあることから、投与可否を慎重に判断する（特定背景関連注意②、薬物動態⑥b、臨床成績①b⑦④参照）

【警告】 同種造血幹細胞移植：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、本剤が適切と判断される症例のみに投与する

【禁忌】 ①本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 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（相互作用①参照）

【重要な基本的注意】 〔注射液〕長期間に亘り点滴静注製剤を継続して使用する場合、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（その他の注意②参照） **【特定背景関連注意】** ①腎機能障害患者 〔注射液〕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。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（その他の注意②参照） ②肝機能障害患者 重度（Child-Pugh分類C）の肝機能障害のある患者：本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある（用法関連注意③、薬物動態⑥b参照） ③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、投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導する（特定背景関連注意④参照） ④妊婦：妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、本剤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。妊娠中に投与するか、投与中の患者が妊娠した場合は、本剤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。妊娠ラット及びウサギの器官形成期に投与したとき、成人同種造血幹細胞移植患者の臨床曝露量（シクロスポリン併用下での240mg経口投与、注射液は480mg静注）のそれぞれ、錠剤は18倍及び2.8倍、注射液は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、錠剤は3.7倍、注射液は2.2倍まで胚・胎児毒性は認められなかった（特定背景関連注意③参照） ⑤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。動物試験（ラット）で乳汁移行が認められている ⑥小児等 臓器移植：小児等を対象とした臨床試験は実施していない

【相互作用】 本剤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。本剤は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、

CYP2C9及びCYP2C19の誘導作用を有する可能性がある（薬物動態⑦a参照）

①併用禁忌

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ビモジド（オーラップ） （禁忌②参照）	併用により、ビ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	本剤の併用により、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・イン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（バルタンM） エルゴメトリン （禁忌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	本剤の併用により、CYP3Aが阻害されると予測される

②併用注意

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 （薬物動態⑦b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	本剤の併用により、CYP3Aが阻害されると予測される
ポリコナゾール （薬物動態⑦b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	本剤の併用により、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。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	本剤の併用により、CYP2C9又はCYP2C19が誘導されると予測される
リファンピシン （薬物動態⑦b参照）	併用により、本剤の血漿中濃度が低下する。また、リファンピシンとの併用終了翌日に単独投与した本剤の血漿中濃度が更に低下するので、リファンピシンとの併用終了後、本剤の有効性が減弱する可能性がある	リファンピシンの併用により、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 （薬物動態⑦b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	本剤の併用により、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	本剤の併用により、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		本剤の併用により、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 ビタバスタチン		本剤の併用により、OATP1B1/3が阻害されると予測される

シクロスポリン （薬物動態⑦b参照）	併用により、本剤及びシクロスポリンの血中濃度が上昇する。本剤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	本剤の併用により、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 （薬物動態⑦b参照）	併用により、これらの薬剤の血中濃度が上昇する。本剤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	本剤の併用により、CYP3Aが阻害される
エベロリムス （薬物動態⑦c参照）	併用により、エベロリムスの血中濃度が上昇するおそれがある。レテルモビルとの併用時及び中止時には、エベロリムスの血中濃度を頻繁にモニタリングし、エベロリムスの用量を調節する	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

【副作用】 次の副作用が現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

その他の副作用

	1%以上5%未満	1%未満
血液及びリンパ系障害	白血球減少症	好中球減少症
胃腸障害	悪心、下痢、嘔吐	
免疫系障害		過敏症
臨床検査		白血球数減少

【適用上の注意】 ①薬剤交付時の注意 ④〔錠剤〕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 ⑤〔顆粒〕⑦スティックパックのまま保存し、服用直前にスティックパックから取り出すよう指導する ⑧軟らかい食品に混ぜて経口投与することが望ましい。また、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。患者又は保護者等に対し、患者用説明文書を参照するよう指導する (1)経鼻又は胃瘻チューブを介して投与する場合、本剤を室温の液体※が入った容器に入れて10分程度静置する。顆粒が崩壊した後にシリンジで混合して、全量をシリンジ、及び経鼻又は胃瘻チューブを用いて投与する (2)その後、容器やシリンジを室温の液体※ですすぎ、すすいだ全量をシリンジ、及び経鼻又は胃瘻チューブを用いて投与する (3)最後に、経鼻又は胃瘻チューブに水を流して投与する。※：胃瘻チューブを介して投与する場合、チューブ内に本剤が残存する可能性があるため、水の使用は推奨されない ②〔注射液〕④薬剤調製時の注意 ⑦希釈前に、変色や不溶性異物がないか、各バイアルを確認する。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。バイアルを振とうしない ⑧バイアルから溶液を採取して生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液が入った点滴バッグに添加し、振とうせず静かに混和する。60～480mgを投与する場合、バイアルからの採取液量、点滴バッグの液量は次を参照し、点滴バッグの総液量を投与する

投与量	バイアルからの採取液量	点滴バッグの液量
480mg	24mL (12mL×2バイアル)	250mL
240mg	12mL	250mL
120mg	6mL	75mL

60mg	3mL	50mL
------	-----	------

40mgを投与する場合、1バイアル（レテルモビル濃度20mg/mL）から5mLを採取し、45mLの生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液が入った点滴バッグに添加し、振とうせず静かに混和する。当該希釈液を20mL投与する ㉞バイアルは1回使い切りである。残液は使用しない ㉟混和後、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ないか目視により確認する。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 ㊱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。なお、これらの時間には点滴終了までの時間が含まれる ㊲配合変化：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。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、オンダンセトロン塩酸塩、パロノセトロン塩酸塩 ㊳薬剤投与時の注意 ㊴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 ㊵ポリウレタンを含有する輸液チューブで投与しない 【その他の注意】 非臨床試験に基づく情報 ㊶動物試験（ラット）において、成人同種造血幹細胞移植患者の臨床曝露量（錠剤はシクロスポリン併用下での240mg経口投与、注射液は480mg静注）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（臨床曝露量のそれぞれ、錠剤は5.7倍及び3.5倍、注射液は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相試験では本剤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 ㊷〔注射液〕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ヌへ静注すると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 ㊸〔注射液〕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が投与された複数の動物種（マウス、ラット及びネコ）において、聴覚パラメータの変化及び内耳の外有毛細胞の減少が報告されている。なお、ラットでは、最大推奨臨床用量の約3倍（体表面積換算値）である2,000mg/kgの投与においてこれらの所見が認められた 【取扱い上の注意】 〔注射液〕外箱開封後は遮光して保存する 【保存等】 室温保存。有効期間：3年 【承認条件】 ㊹医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施する ㊺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、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

【薬物動態】（本剤の用法・用量は、成人には1日1回480mgを経口投与又は静注。シクロスポリンを併用する場合には、1

日1回240mgを経口投与又は静注） ㊻血中濃度 ㊼健康成人（日本人女性） ㊽〔経口剤〕240mg及び480mgを空腹時単回経口投与時の、薬物動態パラメータ〔幾何平均（幾何平均に基づく変動係数 [%]）、 T_{max} は中央値（範囲）〕を次表に示す。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。AUC_{0-∞}は、用量比を上回る上昇を示した

用量（例数）	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
240mg（6例）	10,800 (26.6)	61,800 (43.1)	2.25 (1.00-3.00)	9.96 (23.5)
480mg（6例）	19,600 (30.0)	180,000 (35.1)	3.00 (3.00-5.00)	9.66 (37.2)

㊾〔注射液〕240mg及び480mgを60分かけて単回静注時の、薬物動態パラメータ〔幾何平均（幾何平均に基づく変動係数 [%]）、C_{eo i} は静注終了時の血漿中濃度〕を次表に示す。本剤は二相性の消失を示し、AUC_{0-∞}は、用量比を上回る上昇を示した

用量（例数）	C _{eo i} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
240mg（6例）	18,700 (16.2)	60,800 (20.2)	11.8 (64.0)
480mg（6例）	41,000 (21.3)	176,000 (31.9)	10.8 (33.7)

㊿480mgを反復経口投与時、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 ㊽成人同種造血幹細胞移植患者：350例（うち、日本人患者23例）から得られた血漿中本剤濃度データを用いて、母集団薬物動態解析を実施。日本人患者に本剤を480mg、及びシクロスポリンを併用投与する場合は本剤を240mgで1日1回経口投与又は静注時の、本剤の定常状態におけるAUC_{0-24hr}[※] (ng·hr/mL) を次表に示す。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。※：日本人患者の血漿中本剤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

投与方法（例数）	幾何平均	幾何平均に基づく変動係数（%）
480mg経口投与（13例） シクロスポリン併用	42,390	32.0
240mg経口投与（7例）	66,450	19.5
480mg静注（11例） シクロスポリン併用	101,200	24.4
240mg静注（6例）	70,810	16.5

㊽〔経口剤〕成人腎移植患者：日本人患者（21例）に480mgで1日1回経口投与時の定常状態におけるAUC_{0-24hr}（日本人患者の血漿中濃度データを用いたノンコンパートメント解析から得られたAUC_{0-24hr}の推定値）は、156,000 (47.3) ng·hr/mL〔幾何平均（幾何平均に基づく変動係数 [%]）〕。また、外国人患者を対象とした第Ⅲ相海外試験（002試験）で得られた曝露量の範囲（AUC_{0-24hr}：14,300～259,000ng·hr/mL）では、一貫した有効性が示された ㊾小児同種造血幹細胞移植患者 ㊿〔経口剤〕60例（うち、日本人患者4例）から得られた血漿中濃度データを用いて、母集団薬物動態解析を実施。本剤を1日1回経口投与時の、本剤の定常状態におけるAUC_{0-24hr}を次表に示す。小児患者の曝露量は、すべての体重区分で、成人患者で得られた曝露量の範囲内

体重	シクロスポリン非併用時の投与量	AUC _{0-24h} r (ng・hr/mL) ※	シクロスポリン併用時の投与量	AUC _{0-24h} r (ng・hr/mL) ※
30kg以上	480mg	39,100 [18,700, 81,300]	240mg	49,100 [23,200, 104,000]
15kg以上 30kg未満	240mg	38,900 [20,200, 74,300]	120mg	51,000 [26,600, 98,200]
7.5kg以上 15kg未満	120mg	32,000 [16,700, 59,300]	60mg	41,600 [22,300, 81,100]
5kg以上 7.5kg未満	80mg	30,600 [16,200, 55,000]	40mg	39,000 [20,600, 72,000]

※：中央値 [90%予測区間]、小児同種造血幹細胞移植患者の母集団薬物動態モデルを用いた個体間変動を考慮したシミュレーションに基づき算出 ①〔注射液〕60例（うち、日本人患者4例）から得られた血漿中濃度データを用いて、母集団薬物動態解析を実施。本剤を1日1回静注時の、本剤の定常状態におけるAUC_{0-24h}を次表に示す。小児患者の曝露量は、すべての体重区分で、成人患者で得られた曝露量の範囲内

体重	シクロスポリン非併用時の投与量	AUC _{0-24h} r (ng・hr/mL) ※	シクロスポリン併用時の投与量	AUC _{0-24h} r (ng・hr/mL) ※
30kg以上	480mg	111,000 [55,700, 218,000]	240mg	59,800 [28,400, 120,000]
15kg以上 30kg未満	120mg	57,200 [29,700, 113,000]	120mg	61,100 [29,900, 121,000]
7.5kg以上 15kg未満	60mg	46,000 [24,300, 83,900]	60mg	49,200 [25,800, 93,800]
5kg以上 7.5kg未満	40mg	43,400 [24,300, 81,000]	40mg	45,900 [24,900, 82,200]

※：中央値 [90%予測区間]、小児同種造血幹細胞移植患者の母集団薬物動態モデルを用いた個体間変動を考慮したシミュレーションに基づき算出 ②〔経口剤〕吸収：母集団薬物動態解析から、日本人を含む健康成人に、240mgから480mgの範囲で投与時の、絶対的バイオアベイラビリティは、約94%と推定。また、日本人を含む成人同種造血幹細胞移植患者に、480mgを1日1回投与時の、絶対的バイオアベイラビリティは、約35%と推定 ③シクロスポリンの影響：日本人を含む成人同種造血幹細胞移植患者に、本剤とシクロスポリンを併用投与時、本剤の血漿中濃度が上昇。母集団薬物動態解析から、シクロスポリンと本剤240mgを1日1回併用投与時の、本剤の絶対的バイオアベイラビリティは、約85%と推定 ④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480mgを単回経口投与時、空腹時投与と比較して、C_{max}は約30%上昇したものの、AUCは変わらなかった ⑤分布 ⑥母集団薬物動態解析から、日本人を含む成人同種造血幹細胞移植患者に本剤を静注時の、定常状態における分布容積の平均値は、45.5Lと推定 ⑦in vitroデータより、本剤は、ヒト血漿蛋白に対し、高い結合を示した（98.7%）。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 ⑧非臨床分布試験から、本剤は、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 ④代謝：外国人健康成人に、ラベル体で標識した本剤を経口投与時、血漿中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。本剤は、UGT1A1/1A3を介したグルクロン酸抱合により、一部消失 ⑤排泄 ⑥母集団薬物動態解析から、日本人を含む成人同種造血幹細胞移植患者に本剤を静注時、定常状態におけるクリアランスは、4.84L/hrと推定。また、クリアランスの個体間変動は、24.6%と推定 ⑦外国人健康成人に、ラベル体で標識した本剤を経口投与時、総放射能の93.3%は糞中から回収。本剤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、本剤の腎排泄は、わずかであった（2%未満） ⑧特定の背景を有する患者 ⑨腎機能障害者 ⑩外国人成人腎機能障害者を対象とした臨床試験で、本剤を1日1回8日間反復経口投与時、成人腎機能正常者（推算糸球体ろ過量が90mL/min/1.73m²以上）と比較して、AUC_{0-24h}は、中等度（30~59mL/min/1.73m²）腎機能障害者では約1.9倍及び重度

（30mL/min/1.73m²未満）腎機能障害者では約1.4倍高かった ⑪外国人成人腎移植患者における母集団薬物動態解析から、軽度（クレアチニンクリアランスが60mL/min以上90mL/min未満）、中等度（30mL/min以上60mL/min未満）及び重度

（15mL/min以上30mL/min未満）の腎機能障害を有する被験者におけるAUCは、クレアチニンクリアランスが90mL/min以上の被験者と比較してそれぞれ約1.1倍、1.3倍及び1.4倍高かったが、臨床的に意味はないと考えられた ⑫肝機能障害者：外国人成人肝機能障害者に、本剤を1日1回8日間反復経口投与時、成人肝機能正常者と比較して、AUC_{0-24h}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（用法関連注意③、特定背景関連注意④参照） ⑬薬物相互作用 ⑭in vitro試験：in vitroデータから、本剤は、OATP1B1/3、P-gp、BCRP、UGT1A1及びUGT1A3の基質であることを示唆。また、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を示唆。また、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を示唆 ⑮臨床薬物相互作用試験：健康成人を対象とした臨床薬物相互作用試験から得られた、本剤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本剤の影響についてそれぞれ次表に示す（相互作用④参照）（外国人のデータ。QD：1日1回投与、BID：1日2回投与、IV：静注、PO：経口投与、EE：エチルエストロジオール、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_{0-24h}、1日2回投与の場合はAUC_{0-12h}）

《本剤の薬物動態に及ぼす併用薬の影響》

#1：本剤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）〕

	併用薬 投与方法 [例 数]	本剤 投与方法	AUC ^{#1}	C _{max} ^{#1}
抗真菌薬	フルコナゾール 400mg 単回 PO [14例]	480mg 単回 PO	1.11 (1.01, 1.23)	1.06 (0.93, 1.21)

	イトラコナゾール 200mg QD PO [14例]	480mg 単回 QD PO	1.33 (1.17, 1.51)	1.21 (1.05, 1.39)
抗マイコバクテリア薬	リファンピシン 600mg 単回 PO [16例]	480mg 単回 PO	2.03 (1.84, 2.26)	1.59 (1.46, 1.74)
	リファンピシン 600mg 単回 IV [16例]	480mg 単回 PO	1.58 (1.38, 1.81)	1.37 (1.16, 1.61)
	リファンピシン 600mg QD PO *1 [14例]	480mg QD PO	0.81 (0.67, 0.98)	1.01 (0.79, 1.28)
	リファンピシン 600mg QD PO [14例] (リファンピシン併用終了後24時間) *2	480mg QD PO	0.15 (0.13, 0.17)	0.27 (0.22, 0.31)
免疫抑制薬	シクロスポリン※1 200mg 単回 PO [12例]	240mg QD PO	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 [14例]	480mg QD PO	1.18 (1.04, 1.32)	1.11 (0.92, 1.34)
	タクロリムス 5mg 単回 PO [14例]	80mg BID PO	1.02 (0.97, 1.07)	0.92 (0.84, 1.00)

*1: 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)。*2: 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本剤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)。※1: 日本人のデータ
《併用薬の薬物動態に及ぼす本剤の影響》
*2: 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)〕

	併用薬 投与方法 [例数]	本剤 投与方法	AUC#2	C _{max} #2
CYP3A基質	ミダゾラム 1mg 単回 IV [16例]	240mg QD PO	1.47 (1.37, 1.58)	1.05 (0.94, 1.17)
	ミダゾラム 2mg 単回 PO [16例]	240mg QD PO	2.25 (2.04, 2.48) ※2	1.72 (1.55, 1.92)
P-gp基質	ジゴキシン 0.5mg 単回 PO [22例]	240mg BID PO	0.88 (0.80, 0.96) ※2	0.75 (0.63, 0.89)
免疫抑制薬	シクロスポリン 50mg 単回 PO [14例]	240mg QD PO	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 [14例]	480mg QD PO	1.08 (0.97, 1.20)	0.96 (0.82, 1.12)
	タクロリムス 5mg 単回 PO [13例]	480mg QD PO	2.42 (2.04, 2.88)	1.57 (1.32, 1.86)
	シロリムス 2mg 単回 PO [13例]	480mg QD PO	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 [13例]	480mg QD PO	1.02 (0.87, 1.20)	0.82 (0.71, 0.93)
	フルコナゾール 400mg 単回 PO [14例]	480mg 単回 PO	1.03 (0.99, 1.08)	0.95 (0.92, 0.99)
	イトラコナゾール 200mg QD PO [14例]	480mg QD PO	0.76 (0.71, 0.81)	0.84 (0.76, 0.92)
	ボサコナゾール 300mg 単回 PO [13例]	480mg QD PO	0.98 (0.82, 1.17)	1.11 (0.95, 1.29)
	ポリコナゾール 200mg BID PO [12例]	480mg QD PO	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 [14例]	480mg QD PO	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 [22例]	480mg QD PO	1.42 (1.32, 1.52)	0.89 (0.83, 0.96)
	エチニルエストラジオール/レボノルゲストレル 0.15mg LNG 単回 PO [22例]			

※2: AUC_{0-last} の比

◎生理学的薬物速度論モデルによるシミュレーション: 生理学的薬物速度論モデルによるシミュレーションにおいて、CYP3A基質であるエベロリムス2mgを単独投与時に対し、本剤480mgとの併用時では、エベロリムスのAUCは2.5倍に増加すると推定(相互作用②参照) 【臨床成績】 ①有効性及び安全性に関する試験 ③同種造血幹細胞移植 ⑦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(無作為に化された患者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二重盲検並行群間比較試験(001試験)を実施。移植日から移植後28日までの期間に本剤480mg(シクロスポリン併用時は本剤240mg)又はプラセボの投与を開始し、1日1回、経口又は静注にて、移植後14週(約100日)まで投与 (1)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★1が認められた被験者の割合は、本剤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

《第Ⅲ相国際共同試験(001試験)における有効性(FAS)》

	本剤群	プラセボ群
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※1	37.5% (122/325例)	60.6% (103/170例)
プラセボとの群間差※2 [95.02%信頼区間]	-23.5 [-32.6, -14.5]	—
p値※2	<0.0001	—

※1: 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。※2: 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）

(2)移植後24週までに、本剤の投与を受けた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%）（用法関連注意①②参照）
 ④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★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、本剤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。移植後約100日まで本剤による予防投与を完了した患者を無作為に割り付け、本剤480mg（シクロスポリン併用時は本剤240mg）又はプラセボを、1日1回、経口又は静注にて、移植後28週（約200日）まで投与（1）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★¹が認められた被験者の割合は、本剤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

《第Ⅲ相国際共同試験（040試験）における有効性（FAS）》

	本剤群 (本剤約200日投与)	プラセボ群 (本剤約100日投与)
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※ ¹	2.8% (4/144例)	18.9% (14/74例)
プラセボとの群間差※ ² [95.02%信頼区間]	-16.1 [-25.8, -6.4]	—
p値※ ²	0.0005	—

※¹：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。※²：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）

(2)移植後14週（約100日）から28週（約200日）までに、本剤の投与を受けた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%）（用法関連注意①②参照）
 ⑤後期第Ⅱ相国際共同試験（030試験）：CMV感染及び感染症リスクを有する出生時から18歳未満の小児同種造血幹細胞移植患者（組み入れられた患者65例、うち日本人患者5例）を対象に、本剤投与時の薬物動態、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、単群非盲検試験（030試験）を実施。移植日から移植後28日までの期間に年齢、体重及び剤形に基づく用量の投与を開始し、1日1回、経口又は静注にて、移植後14週（約100日）まで投与（1）有効性評価項目は、移植後24週以内の臨床的に意味のあるCMV感染★¹で、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★³は25.0%（14/56例）（2）移植後48週までに、本剤の投与を受けた63例中20例（31.7%）に副作用が認められた。主な副作用は嘔吐（17.5%）（用法関連注意①②参照）。★¹：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。★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/日以上ブレドニゾロン（又は同等の薬剤）の全身投与。★³：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
 ⑥臓器移植
 ⑦第Ⅲ相海外試験（002試験）：CMV抗体陽性のドナーより移植を受けるCMV抗体陰性の外国人成人腎移植患者（無作為化された患者601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、無作為化二重盲検実薬対照非劣性試験（002試験）を実施。移植日から移植後7日までの期間に本剤480mg[#]（シクロスポリン併用時は240mg）又はバルガンシクロビル900mg（静注の場合はガンシクロビル5mg/kg）の投与を開始し、1日1回、経口又は静注にて、移植後28週（約200日）まで投与。本剤群の被験者には単純ヘルペスウイルス及び水痘帯状疱疹ウイルスの予防のためアシクロビルを投与し、バルガンシクロビル群の被験者にはアシクロビルのプラセボを投与。[#]：シクロスポリン非併用時に静注する場合は、本剤240mg又は480mg投与のいずれかに割り付けられる試験デザインであったが、240mgで投与された被験者は1例であった。本剤の承認用量は480mg（シクロスポリン非併用時）（1）主要評価項目である移植後52週以内にCMV感染症を発症した被験者の割合は次表のとおり。10%の非劣性マージンに基づき、本剤はバルガンシクロビルに対して非劣性を示した

《第Ⅲ相海外試験（002試験）における有効性（FAS）》

	本剤群	バルガンシクロビル群
移植後52週以内にCMV感染を発症した被験者の割合※ ¹	10.4% (30/289例)	11.8% (35/297例)
バルガンシクロビル群との群間差※ ³ [95%信頼区間]	-1.4 [-6.5, 3.8]	—

※¹：独立した中央判定委員会でCMV感染症（臓器障害を伴うCMV感染症又はCMV症候群）と判定された被験者。※²：治験中止例は不成功例としない。※³：群間差の95%信頼区間は、導入時に強力な細胞溶解作用を有する抗リンパ球免疫療法（実施又は未実施）を層としたMantel-Haenszel法により算出
 (2)移植後28週までに、本剤群で292例中58例（19.9%）、バルガンシクロビル群で297例中104例（35.0%）に副作用が認められた。主な副作用（2%以上）は、本剤群で白血球減少症（6.8%）及び好中球減少症（2.1%）、バルガンシクロビル群で白血球減少症（22.9%）、好中球減少症（8.1%）及び白血球数減少（4.0%）（用法関連注意①②③参照）
 ④第Ⅲ相国内試験（042試験）：ドナー又はレシピエントいずれかのCMV抗体が陽性の日本人成人腎移植患者（22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、単群非盲検試験（042試験）を実施。移植日から移植後7日までの期間に480mg（シクロスポリン併用時は240mg）の投与を開始し、1日1回、経口投与にて、移植後28週（約200日）まで投与（1）移植後52週以内にCMV感染症を発症した被験者（独立した中央判定委員会で臓器障害を伴うCMV感染症又はCMV症候群と判

定された被験者)の割合は、9.5% (2/21例) (2)移植後28週までに、本剤の投与を受けた22例中4例 (18.2%) に副作用が認められた。報告された副作用は白血球減少症、下痢、悪心及び血中アルカリホスファターゼ増加 (各1例、4.5%) (用法関連注意①②③参照) ②その他 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、本剤が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。本剤960mgを単回静注[※]時の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)。[※]：本剤の用法・用量は、成人には1日1回480mgを経口投与又は静注。シクロスポリンを併用する場合には、1日1回240mgを経口投与又は静注 【薬効薬理】 ①作用機序：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。生化学的な検討及び電子顕微鏡所見から、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 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EC₅₀値の範囲は0.7~6.1nmol/L ③耐性ウイルス ④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。細胞培養系にて本剤に低感受性のCMV変異株を分離。その結果、pUL51 (P91S, A95V), 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 ⑤臨床試験 ⑥外国人を対象とした第II相試験 (020試験) では、131例の成人同種造血幹細胞移植患者に60、120又は240mgの本剤又はプラセボを1日1回84日間投与し、本剤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。60mg投与群1例で本剤に低感受性を示す置換 (V236M) を検出 ⑦成人同種造血幹細胞移植患者を対象とした第III相国際共同試験 (001試験) では、本

剤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。3例で本剤に低感受性を示す4種類の置換をpUL56で検出。1例でC325W及びR369T、他の2例で各々V236M及びE237Gの置換を検出 ⑧成人同種造血幹細胞移植患者を対象とした第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。本剤に低感受性を示す置換は検出されなかった ⑨小児同種造血幹細胞移植患者を対象とした後期第II相国際共同試験 (030試験) では、CMV血症が認められ検体が得られた10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。2例で本剤に低感受性を示す置換をpUL56で検出。1例でR369S、他の1例でC325Wの置換を検出 ⑩外国人成人腎移植患者を対象とした第III相海外試験 (002試験) では、本剤群のうちCMV感染症を発症又は早期中止しCMV血症が認められ検体が得られた52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。本剤に低感受性を示す置換は検出されなかった ⑪日本人成人腎移植患者を対象とした第III相国内試験 (042試験) では、本剤の投与を受けた被験者のうちCMV感染症を発症又はCMV血症が認められ検体が得られた4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。本剤に低感受性を示す置換は検出されなかった ⑫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、本剤に感受性を示した。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、本剤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

【性状】 レテルモビルは白色の粉末である

【備考】 再審査期間中 (成人同種造血幹細胞移植について2018年3月23日から10年、小児同種造血幹細胞移植について2025年3月27日から6年1日、臓器移植について2032年3月16日まで)