

添付文書改訂のお知らせ

2020年9月

抗サイトメガロウイルス化学療法剤

劇薬、処方箋医薬品^{注)}

プレバミス[®]錠 240mg

(レテルモビル錠)

抗サイトメガロウイルス化学療法剤

劇薬、処方箋医薬品^{注)}

プレバミス[®]点滴静注 240mg

(レテルモビル注射液)

注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

このたび、標記製品の添付文書を以下のとおり改訂しましたのでお知らせいたします。

今後のご使用に際しましては新しい添付文書をご参照くださいますようお願い申し上げます。

弊社製品のご使用にあたって、副作用等臨床上好ましくない事象をご経験の際には、弊社MRまでご連絡くださいますようお願い申し上げます。

MSD 株式会社

《改訂概要》

改訂項目	改訂内容
16. 薬物動態	新たに得られたイトラコナゾールとの薬物相互作用試験の結果を追記しました。
18. 薬効薬理	新たに得られた情報を追記しました。

- 改訂後の添付文書全文は、医薬品医療機器総合機構の情報提供ホームページ (<https://www.pmda.go.jp/>) ならびに弊社ホームページ (<https://www.msconnect.jp/>) に掲載しております。
- 流通在庫の関係から、改訂添付文書を封入した製品がお手元に届くまでには若干の日数を要しますので、今後のご使用に際しましては、本改訂内容をご参照くださいますようお願い申し上げます。

《改訂内容》

改訂後（新記載要領）						改訂前（旧記載要領）																																																																																																																																																	
<p>16. 薬物動態 (略：変更なし)</p> <p>16.7.2 臨床薬物相互作用試験 (略：変更なし)</p> <p>表3 レテルモビルの薬物動態に及ぼす併用薬の影響</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">併用薬</th> <th rowspan="2">併用薬の投与方法</th> <th rowspan="2">レテルモビルの投与方法</th> <th rowspan="2">例数</th> <th colspan="2">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)</th> </tr> <tr> <th>AUC</th> <th>C_{max}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6">抗真菌薬</td> </tr> <tr> <td>フルコナゾール</td> <td>400mg 単回 PO</td> <td>480mg 単回 PO</td> <td>14</td> <td>1.11 (1.01, 1.23)</td> <td>1.06 (0.93, 1.21)</td> </tr> <tr> <td>イトラコナゾール</td> <td>200mg QD PO</td> <td>480mg QD PO</td> <td>14</td> <td>1.33 (1.17, 1.51)</td> <td>1.21 (1.05, 1.39)</td> </tr> </tbody> </table> <p>(略：変更無し)</p> <p>外国人のデータ (以下脚注略：変更なし)</p> <p>表4 併用薬の薬物動態に及ぼすレテルモビルの影響</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">併用薬</th> <th rowspan="2">併用薬の投与方法</th> <th rowspan="2">レテルモビルの投与方法</th> <th rowspan="2">例数</th> <th colspan="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)</th> </tr> <tr> <th>AUC</th> <th>C_{max}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6">(略：変更なし)</td> </tr> <tr> <td colspan="6">抗真菌薬及び抗ウイルス薬</td> </tr> <tr> <td>アシクロビル</td> <td>400mg 単回 PO</td> <td>480mg QD PO</td> <td>13</td> <td>1.02 (0.87, 1.20)</td> <td>0.82 (0.71, 0.93)</td> </tr> <tr> <td>フルコナゾール</td> <td>400mg 単回 PO</td> <td>480mg 単回 PO</td> <td>14</td> <td>1.03 (0.99, 1.08)</td> <td>0.95 (0.92, 0.99)</td> </tr> <tr> <td>イトラコナゾール</td> <td>200mg QD PO</td> <td>480mg QD PO</td> <td>14</td> <td>0.76 (0.71, 0.81)</td> <td>0.84 (0.76, 0.92)</td> </tr> <tr> <td>ボサコナゾール</td> <td>300mg 単回 PO</td> <td>480mg QD PO</td> <td>13</td> <td>0.98 (0.82, 1.17)</td> <td>1.11 (0.95, 1.29)</td> </tr> <tr> <td>ポリコナゾール</td> <td>200mg BID PO</td> <td>480mg QD PO</td> <td>12</td> <td>0.56 (0.51, 0.62)</td> <td>0.61 (0.53, 0.71)</td> </tr> </tbody> </table> <p>(略：変更なし)</p> <p>外国人のデータ (以下脚注略：変更なし)</p>						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)	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}	(略：変更なし)						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)	ポリコナゾール	200mg BID PO	480mg QD PO	12	0.56 (0.51, 0.62)	0.61 (0.53, 0.71)	<p>【薬物動態】 (略)</p> <p>6. 薬物相互作用（点滴静注では項番号は5.項） (略)</p> <p>(2)臨床薬物相互作用試験 (略)</p> <p>表3 レテルモビルの薬物動態に及ぼす併用薬の影響</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">併用薬</th> <th rowspan="2">併用薬の投与方法</th> <th rowspan="2">レテルモビルの投与方法</th> <th rowspan="2">例数</th> <th colspan="2">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)</th> </tr> <tr> <th>AUC</th> <th>C_{max}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6">抗真菌薬</td> </tr> <tr> <td>フルコナゾール</td> <td>400mg 単回 PO</td> <td>480mg 単回 PO</td> <td>14</td> <td>1.11 (1.01, 1.23)</td> <td>1.06 (0.93, 1.21)</td> </tr> </tbody> </table> <p>(略)</p> <p>非日本人のデータ (以下脚注略)</p> <p>表4 併用薬の薬物動態に及ぼすレテルモビルの影響</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">併用薬</th> <th rowspan="2">併用薬の投与方法</th> <th rowspan="2">レテルモビルの投与方法</th> <th rowspan="2">例数</th> <th colspan="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)</th> </tr> <tr> <th>AUC</th> <th>C_{max}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6">(略)</td> </tr> <tr> <td colspan="6">抗真菌薬及び抗ウイルス薬</td> </tr> <tr> <td>アシクロビル</td> <td>400mg 単回 PO</td> <td>480mg QD PO</td> <td>13</td> <td>1.02 (0.87, 1.20)</td> <td>0.82 (0.71, 0.93)</td> </tr> <tr> <td>フルコナゾール</td> <td>400mg 単回 PO</td> <td>480mg 単回 PO</td> <td>14</td> <td>1.03 (0.99, 1.08)</td> <td>0.95 (0.92, 0.99)</td> </tr> <tr> <td>ボサコナゾール</td> <td>300mg 単回 PO</td> <td>480mg QD PO</td> <td>13</td> <td>0.98 (0.82, 1.17)</td> <td>1.11 (0.95, 1.29)</td> </tr> <tr> <td>ポリコナゾール</td> <td>200mg BID PO</td> <td>480mg QD PO</td> <td>12</td> <td>0.56 (0.51, 0.62)</td> <td>0.61 (0.53, 0.71)</td> </tr> </tbody> </table> <p>(略)</p> <p>非日本人のデータ (以下脚注略)</p>						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)	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}	(略)						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)	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)	ポリコナゾール	200mg BID PO	480mg QD PO	12	0.56 (0.51, 0.62)	0.61 (0.53, 0.71)
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)																																																																																																																																																		
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}																																																																																																																																																		
(略：変更なし)																																																																																																																																																							
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)																																																																																																																																																		
ポリコナゾール	200mg BID PO	480mg QD PO	12	0.56 (0.51, 0.62)	0.61 (0.53, 0.71)																																																																																																																																																		
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)																																																																																																																																																		
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}																																																																																																																																																		
(略)																																																																																																																																																							
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)																																																																																																																																																		
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)																																																																																																																																																		
ポリコナゾール	200mg BID PO	480mg QD PO	12	0.56 (0.51, 0.62)	0.61 (0.53, 0.71)																																																																																																																																																		

(_____ 部：自主改訂、=====部：削除、~~~~~部：新記載要領への移行に伴う改訂)

改訂後（新記載要領）	改訂前（旧記載要領）
<p><u>18. 薬効薬理</u> (略：変更なし)</p> <p><u>18.3 耐性ウイルス</u> <u>18.3.1 細胞培養系</u> 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。<u>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。</u>これらの置換を発現した遺伝子組換えCMV変異株のEC₅₀値は野生株と比較して<u>1.6～9,300倍高値を示した。</u></p> <p><u>18.3.2 臨床試験</u> 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。</p> <p><u>18.4 交差耐性</u> 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。</p>	<p>【薬効薬理】 (略)</p> <p>3. 耐性ウイルス 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。いずれの変異もUL56領域に認められ、主にアミノ酸配列の231～369位（V231A/L、V236L/M、E237D、L241P、T244K/R、L257I、F261C/L/S、Y321C、C325F/R/Y、M329T、R369G/M/S）に認められた。これら変異株のEC₅₀値は野生株と比較して<u>13～5,870倍高値を示した。</u>UL89領域にはレテルモビルに対する感受性の低下を誘導する変異はみられなかった。</p> <p>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変異（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28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変異（V236M）が検出され、1例で細胞培養系において低感受性を示したC325位の変異（C325W）が検出された。</p> <p>4. 交差耐性 ガンシクロビルに耐性を示すUL97又はUL54領域に変異を有するウイルスに対して、レテルモビルは抗ウイルス作用を示した。レテルモビルに低感受性を示すウイルスに対して、ガンシクロビル及びホスカルネットは抗ウイルス作用を示した。</p>

(_____ 部：自主改訂、 _____ 部：削除、 ~~~~~ 部：新記載要領への移行に伴う改訂)

《改訂理由》

16. 薬物動態 16.7.2 臨床薬物相互作用試験

イトラコナゾールとの薬物相互作用試験の結果を新たに記載しました。

18. 薬効薬理 18.3. 耐性ウイルス及び18.4 交差耐性

本添付文書の薬効薬理項で記載の臨床試験結果に関し、薬理作用について最新の情報が得られたため、新たに記載しました。

《参考》

新記載要領に基づく改訂等に伴い、添付文書全体の記載を整備しました。

新記載要領の概要については、日本製薬工業協会（製薬協）作成の説明資料をご参照ください。

(<http://www.jpma.or.jp/medicine/shinyaku/tiken/allotment/descriptions.html>)

製品情報お問い合わせ先

MSD カスタマーサポートセンター

医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-024-961

<受付時間>9:00～17:30（土日祝日・当社休日を除く）

2020年9月

MSD 株式会社

〒102-8667 東京都千代田区九段北 1-13-12
ホームページ <http://www.msd.co.jp/>