

電子添文改訂のお知らせ

2024年5-6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)}

プレバイミス[®]錠240mg

(レテルモビル錠)

プレバイミス[®]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、標記製品の電子添文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最新の電子添文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
1. 警告	「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」の適応追加に伴い、記載を追加・整備しました。
4. 効能又は効果	
5. 効能又は効果に関連する注意	
7. 用法及び用量に関連する注意	
9. 特定の背景を有する患者に関する注意	
10. 相互作用	
11. 副作用	
15. その他の注意	
16. 薬物動態	
17. 臨床成績	
18. 薬効薬理	
21. 承認条件	
23. 主要文献	

- 今回の改訂内容は医薬品安全対策情報（DSU）No.327（2024年6月）に掲載されます。
- 改訂後の電子添文全文は、PMDAホームページ「医薬品に関する情報」（<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>）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。
- 添付文書閲覧アプリ「添文ナビ」を用いて、以下のGS1バーコードを読み取ることで、PMDAホームページ上の最新の電子添文等をご覧いただけます。

プレバイミス錠 (MSD)



プレバイミス点滴静注 (MSD)



《改訂内容》

改訂後	改訂前
<p><錠240mg、点滴静注240mg共通></p> <p>1. 警告 <u>〈同種造血幹細胞移植〉</u> 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、本剤の投与が適切と判断される症例のみに投与すること。</p>	<p><錠240mg、点滴静注240mg共通></p> <p>1. 警告 ←追記 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、本剤の投与が適切と判断される症例のみに投与すること。</p>
<p><錠240mg、点滴静注240mg共通></p> <p>4. 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 <input type="checkbox"/>同種造血幹細胞移植 <input type="checkbox"/>臓器移植</p>	<p><錠240mg、点滴静注240mg共通></p> <p>4. 効能又は効果 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 ←追記</p>
<p><錠240mg、点滴静注240mg共通></p> <p>5. 効能又は効果に関連する注意 <u>〈臓器移植〉</u> 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。</p>	<p><錠240mg、点滴静注240mg共通></p> <p>←新設</p>
<p><錠240mg></p> <p>7. 用法及び用量に関連する注意 <u>〈効能共通〉</u> 7.1 錠剤と注射剤は医師の判断で切り替えて使用することができる。 7.2 <u>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。[17.1.1-17.1.4 参照]</u> <u>〈同種造血幹細胞移植〉</u> 7.3 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200日目までを目安とすること。[17.1.1、17.1.2 参照]</p> <p><u>〈臓器移植〉</u> 7.4 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こと。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こと。[9.3.1、16.6.2、17.1.3、17.1.4 参照]</p>	<p><錠240mg></p> <p>7. 用法及び用量に関連する注意 ←追記 7.1 錠剤と注射剤は医師の判断で切り替えて使用することができる。 ←追記 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200日目までを目安とすること。 <u>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、17.1.2 参照]</u> ←追記</p>

(_____部：改訂、部：移動、 ——部：削除)

改訂後	改訂前
<p><点滴静注240mg> 7. 用法及び用量に関連する注意</p> <p>〈効能共通〉</p> <p>7.1 錠剤と注射剤は医師の判断で切り替えて使用することができる。 以下略（変更なし）</p> <p>7.2 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。[17.1.1-17.1.4 参照]</p> <p>〈同種造血幹細胞移植〉</p> <p>7.3 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200日目までを目安とすること。[17.1.1、17.1.2 参照]</p> <p>〈臓器移植〉</p> <p>7.4 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こと。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こと。[9.3.1、16.6.2、17.1.3、17.1.4 参照]</p>	<p><点滴静注240mg> 7. 用法及び用量に関連する注意</p> <p>←追記</p> <p>7.1 錠剤と注射剤は医師の判断で切り替えて使用することができる。 以下略</p> <p>←追記</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200日目までを目安とすること。 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、17.1.2 参照]</p> <p>←追記</p>
<p><錠240mg> 9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.3 肝機能障害患者</p> <p>9.3.1 重度（Child-Pugh分類C）の肝機能障害のある患者 レテルモビルの血漿中濃度が上昇するおそれがある。 [7.4、16.6.2 参照]</p> <p>9.4 略（変更なし）</p> <p>9.5 妊婦</p> <p>妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、本剤投与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こと。妊娠中に本剤を投与するか、本剤投与中の患者が妊娠した場合は、本剤投与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こと。</p> <p>妊娠ラット及びウサギの器官形成期に投与したとき、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）のそれぞれ18倍及び2.8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3.7倍まで胚・胎児毒性は認められなかった。[9.4 参照]</p> <p>9.6~9.7 略（変更なし）</p>	<p><錠240mg> 9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.3 肝機能障害患者</p> <p>9.3.1 重度（Child-Pugh分類C）の肝機能障害のある患者 レテルモビルの血漿中濃度が上昇するおそれがある。 [16.6.2 参照]</p> <p>9.4 略</p> <p>9.5 妊婦</p> <p>妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、本剤投与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こと。妊娠中に本剤を投与するか、本剤投与中の患者が妊娠した場合は、本剤投与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こと。</p> <p>妊娠ラット及びウサギの器官形成期に投与したとき、臨床曝露量（シクロスポリン併用下での240mg経口投与）のそれぞれ18倍及び2.8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3.7倍まで胚・胎児毒性は認められなかった。[9.4 参照]</p> <p>9.6~9.7 略</p>

(_____ 部：改訂、 _____ 部：移動)

改訂後	改訂前																					
<p><点滴静注240mg></p> <p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.2 略 (変更なし)</p> <p>9.3 肝機能障害患者</p> <p>9.3.1 重度 (Child-Pugh分類C) の肝機能障害のある患者 レテルモビルの血漿中濃度が上昇するおそれがある。 [7.4、16.6.2 参照]</p> <p>9.4 略 (変更なし)</p> <p>9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、本剤投与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こと。妊娠中に本剤を投与するか、本剤投与中の患者が妊娠した場合は、本剤投与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こと。 妊娠ラット及びウサギの器官形成期に投与したとき、同種造血幹細胞移植患者の臨床曝露量 (480mg静脈内投与) のそれぞれ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2.2倍まで胚・胎児毒性は認められなかった。[9.4 参照]</p> <p>9.6~9.7 略 (変更なし)</p>	<p><点滴静注240mg></p> <p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.2 略</p> <p>9.3 肝機能障害患者</p> <p>9.3.1 重度 (Child-Pugh分類C) の肝機能障害のある患者 レテルモビルの血漿中濃度が上昇するおそれがある。 [16.6.2 参照]</p> <p>9.4 略</p> <p>9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、本剤投与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こと。妊娠中に本剤を投与するか、本剤投与中の患者が妊娠した場合は、本剤投与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こと。 妊娠ラット及びウサギの器官形成期に投与したとき、臨床曝露量 (480mg静脈内投与) のそれぞれ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2.2倍まで胚・胎児毒性は認められなかった。[9.4 参照]</p> <p>9.6~9.7 略</p>																					
<p><錠240mg、点滴静注240mg共通></p> <p>10. 相互作用</p> <p>略 (変更なし)</p> <p>10.2 併用注意 (併用に注意すること)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>略 (変更なし)</td> <td>略 (変更なし)</td> <td>略 (変更なし)</td> </tr> <tr> <td>タクロリムス シロリムス [16.7.2 参照]</td> <td>併用により、これらの薬剤の血中濃度が上昇する。レテルモビル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こと。</td> <td>レテルモビルの併用により、CYP3Aが阻害される。</td> </tr> <tr> <td>エベロリムス [16.7.3 参照]</td> <td>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こと。</td> <td>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。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	略 (変更なし)	略 (変更なし)	略 (変更なし)	タクロリムス シロリムス [16.7.2 参照]	併用により、これらの薬剤の血中濃度が上昇する。レテルモビル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こと。	レテルモビルの併用により、CYP3Aが阻害される。	エベロリムス [16.7.3 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こと。	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。	<p><錠240mg、点滴静注240mg共通></p> <p>10. 相互作用</p> <p>略</p> <p>10.2 併用注意 (併用に注意すること)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>略</td> <td>略</td> <td>略</td> </tr> <tr> <td>タクロリムス シロリムス [16.7.2 参照]</td> <td>併用により、これらの薬剤の血中濃度が上昇する。レテルモビル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こと。</td> <td>レテルモビルの併用により、CYP3Aが阻害される。</td> </tr> </tbody> </table> <p>←追記</p>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	略	略	略	タクロリムス シロリムス [16.7.2 参照]	併用により、これらの薬剤の血中濃度が上昇する。レテルモビル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こと。	レテルモビルの併用により、CYP3Aが阻害される。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																				
略 (変更なし)	略 (変更なし)	略 (変更なし)																				
タクロリムス シロリムス [16.7.2 参照]	併用により、これらの薬剤の血中濃度が上昇する。レテルモビル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こと。	レテルモビルの併用により、CYP3Aが阻害される。																				
エベロリムス [16.7.3 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こと。	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。																				
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																				
略	略	略																				
タクロリムス シロリムス [16.7.2 参照]	併用により、これらの薬剤の血中濃度が上昇する。レテルモビル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こと。	レテルモビルの併用により、CYP3Aが阻害される。																				

() 部：改訂)

改訂後	改訂前																											
<p><錠240mg、点滴静注240mg共通> 11. 副作用 11.2 その他の副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>1%以上5%未満</th> <th>1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>血液及びリンパ系障害</td> <td>白血球減少症</td> <td>好中球減少症</td> </tr> <tr> <td>胃腸障害</td> <td>悪心、下痢、嘔吐</td> <td></td> </tr> <tr> <td>免疫系障害</td> <td></td> <td>過敏症</td> </tr> <tr> <td>臨床検査</td> <td></td> <td>白血球数減少</td> </tr> </tbody> </table>		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	<p><錠240mg、点滴静注240mg共通> 11. 副作用 11.2 その他の副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>5%以上</th> <th>1%以上5%未満</th> <th>1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>胃腸障害</td> <td>悪心</td> <td>下痢、嘔吐</td> <td></td> </tr> <tr> <td>免疫系障害</td> <td></td> <td></td> <td>過敏症</td> </tr> </tbody> </table>		5%以上	1%以上5%未満	1%未満	胃腸障害	悪心	下痢、嘔吐		免疫系障害			過敏症
	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																										
	5%以上	1%以上5%未満	1%未満																									
胃腸障害	悪心	下痢、嘔吐																										
免疫系障害			過敏症																									
<p><錠240mg> 15. その他の注意 15.2 非臨床試験に基づく情報 動物試験（ラット）において、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）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5.7倍及び3.5倍）まで精巣への影響は認められなかった。第Ⅲ相試験ではレテルモビル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。</p>	<p><錠240mg> 15. その他の注意 15.2 非臨床試験に基づく情報 動物試験（ラット）において、臨床曝露量の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（シクロスポリン併用下での240mg経口投与）のそれぞれ5.7倍及び3.5倍〕まで精巣への影響は認められなかった。第Ⅲ相試験ではレテルモビル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。</p>																											
<p><点滴静注240mg> 15. その他の注意 15.2 非臨床試験に基づく情報 15.2.1 動物試験（ラット）において、同種造血幹細胞移植患者の臨床曝露量（480mg静脈内投与）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相試験ではレテルモビル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。 15.2.2 略（変更なし）</p>	<p><点滴静注240mg> 15. その他の注意 15.2 非臨床試験に基づく情報 15.2.1 動物試験（ラット）において、臨床曝露量の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（480mg静脈内投与）のそれぞれ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相試験ではレテルモビル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。 15.2.2 略</p>																											

(_____部：改訂、 _____部：移動)

改訂後	改訂前											
<p><錠240mg> 16. 薬物動態 16.1 血中濃度 16.1.1~16.1.2 略 (変更なし) 16.1.3 腎移植患者 日本人腎移植患者にレテルモビルを480mgで1日1回経口投与した際の定常状態におけるAUC_{0-24hr}を表3に示す。</p> <p>表3 日本人腎移植患者にレテルモビルを480mgで1日1回経口投与した際の定常状態におけるAUC_{0-24hr}</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与方法</th> <th colspan="3">AUC_{0-24hr}[†] (ng・hr/mL)</th> </tr> <tr> <th>例数</th> <th>幾何平均</th> <th>幾何平均に基づく変動係数 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>480mg経口投与</td> <td>21</td> <td>156,000</td> <td>47.3</td> </tr> </tbody> </table> <p>†日本人腎移植患者の血漿中レテルモビル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</p> <p>また、外国人腎移植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。</p> <p>16.2~16.5 略 (変更なし)</p>	投与方法	AUC _{0-24hr} [†] (ng・hr/mL)			例数	幾何平均	幾何平均に基づく変動係数 (%)	480mg経口投与	21	156,000	47.3	<p><錠240mg> 16. 薬物動態 16.1 血中濃度 16.1.1~16.1.2 略 ←追記</p> <p>16.2~16.5 略</p>
投与方法		AUC _{0-24hr} [†] (ng・hr/mL)										
	例数	幾何平均	幾何平均に基づく変動係数 (%)									
480mg経口投与	21	156,000	47.3									
<p><点滴静注240mg> 16. 薬物動態 16.1~16.5 略 (変更なし)</p>	<p><点滴静注240mg> 16. 薬物動態 16.1~16.5 略</p>											

() 部：改訂)

改訂後	改訂前
<p><錠240mg、点滴静注240mg共通></p> <p>16.6 特定の背景を有する患者</p> <p>16.6.1 腎機能障害者</p> <p>外国人腎機能障害者を対象とした臨床試験で、レテルモビルを1日1回8日間反復経口投与した際、腎機能正常者（推算糸球体濾過量が90mL/min/1.73m²以上）と比較して、レテルモビルのAUC_{0-24hr}は、中等度（推算糸球体濾過量が30～59mL/min/1.73m²）腎機能障害者では約1.9倍及び重度（推算糸球体濾過量が30mL/min/1.73m²未満）腎機能障害者では約1.4倍高かった。</p> <p>外国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（クレアチニンクリアランスが30mL/min以上60mL/min未満）及び重度（クレアチニンクリアランスが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レテルモビルの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。</p> <p>16.6.2 肝機能障害者</p> <p>外国人肝機能障害者に、レテルモビルを1日1回8日間反復経口投与した際、肝機能正常者と比較して、レテルモビルのAUC_{0-24hr}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。[7.4、9.3.1 参照]</p> <p>16.7 薬物相互作用</p> <p>16.7.1 略（変更なし）</p> <p>16.7.2 略</p> <p>16.7.3 生理学的薬物速度論モデルによるシミュレーション</p> <p><u>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を単独投与したときに対し、レテルモビル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された。</u>[10.2 参照]</p> <p>注) 略（変更なし）</p>	<p><錠240mg、点滴静注240mg共通></p> <p>16.6 特定の背景を有する患者</p> <p>16.6.1 腎機能障害者</p> <p>外国人腎機能障害者に、レテルモビルを1日1回8日間反復経口投与した際、腎機能正常者（推算糸球体濾過量が90mL/min/1.73m²以上）と比較して、レテルモビルのAUC_{0-24hr}は、中等度（推算糸球体濾過量が30～59mL/min/1.73m²）腎機能障害者では約1.9倍及び重度（推算糸球体濾過量が30mL/min/1.73m²未満）腎機能障害者では約1.4倍高かった。</p> <p>←追記</p> <p>16.6.2 肝機能障害者</p> <p>外国人肝機能障害者に、レテルモビルを1日1回8日間反復経口投与した際、肝機能正常者と比較して、レテルモビルのAUC_{0-24hr}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。</p> <p>16.7 薬物相互作用</p> <p>16.7.1 略</p> <p>16.7.2 略</p> <p>←追記</p> <p>注) 略</p>

(_____ 部：改訂、16.7.3項 _____ 部：錠240mgの場合：2) / 点滴静注240mgの場合：3))

改訂後	改訂前									
<p><錠240mg、点滴静注240mg共通></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 (同種造血幹細胞移植)</p> <p>17.1.1~17.1.2 略 (臓器移植)</p> <p>17.1.3 第三相海外試験 (002試験)</p> <p>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)を実施した。移植日から移植後7日までの期間にレテルモビル480mg^{注3)}(シクロスポリン併用時はレテルモビル240mg)又はバルガンシクロピル900mg(静脈内投与の場合はガンシクロピル5mg/kg)の投与を開始し、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。レテルモビル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ピルを投与し、バルガンシクロピル群の被験者にはアシクロピルのプラセボを投与した。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表3のとおりであった。10%の非劣性マージンに基づき、レテルモビルはバルガンシクロピルに対して非劣性を示した^{注5)}。</p> <p>注3) シクロスポリン非併用時に静脈内投与する場合は、レテルモビル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である(シクロスポリン併用時)。</p> <p>表3 第三相海外試験(002試験)における有効性(FAS)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">レテルモビル群 (289例)</th> <th style="text-align: center;">バルガンシクロピル群 (297例)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>移植後52週以内にCMV感染症を発症した被験者[†]の割合[‡]</td> <td style="text-align: center;">10.4% (30/289例)</td> <td style="text-align: center;">11.8% (35/297例)</td> </tr> <tr> <td>バルガンシクロピル群との群間差 [95%信頼区間][§]</td> <td style="text-align: center;">-1.4 [-6.5, 3.8]</td> <td style="text-align: center;">—</td> </tr> </tbody> </table> <p>† 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</p> <p>‡ 治験中止例は不成功例としない。</p> <p>§ 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</p>		レテルモビル群 (289例)	バルガンシクロピル群 (297例)	移植後52週以内にCMV感染症を発症した被験者 [†] の割合 [‡]	10.4% (30/289例)	11.8% (35/297例)	バルガンシクロピル群との群間差 [95%信頼区間] [§]	-1.4 [-6.5, 3.8]	—	<p><錠240mg、点滴静注240mg共通></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>←追記 17.1.1~17.1.2 略 ←追記</p>
	レテルモビル群 (289例)	バルガンシクロピル群 (297例)								
移植後52週以内にCMV感染症を発症した被験者 [†] の割合 [‡]	10.4% (30/289例)	11.8% (35/297例)								
バルガンシクロピル群との群間差 [95%信頼区間] [§]	-1.4 [-6.5, 3.8]	—								

(部：改訂、17.1.3項 部：錠240mgの場合：5) / 点滴静注240mgの場合：6)

改訂後	改訂前
<p>移植後28週までに、レテルモビル群で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、レテルモビル群で白血球減少症 (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%) であった。[7.2、7.4 参照]</p> <p>17.1.4 第Ⅲ相国内試験 (042試験)</p> <p>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) を実施した。移植日から移植後7日までの期間にレテルモビル480mg (シクロスポリン併用時はレテルモビル240mg) 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) まで投与した。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) であった。</p> <p>移植後28週までに、レテルモビルの投与を受けた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%) であった。[7.2、7.4 参照]</p> <p>17.3 略</p>	<p>←追記</p> <p>17.3 略</p>

() 部 : 改訂

改訂後	改訂前
<p><錠240mg、点滴静注240mg共通></p> <p>18. 薬効薬理</p> <p>18.1~18.2 略(変更なし)</p> <p>18.3 耐性ウイルス</p> <p>18.3.1 細胞培養系</p> <p>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、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。</p> <p>18.3.2 臨床試験</p> <p>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。</p> <p>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、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。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。</p> <p>外国人腎移植患者を対象とした第Ⅲ相海外試験 (002試験) では、レテルモビル群のうち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。</p> <p>日本人腎移植患者を対象とした第Ⅲ相国内試験 (042試験) では、レテルモビル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。</p> <p>18.4 略(変更なし)</p>	<p><錠240mg、点滴静注240mg共通></p> <p>18. 薬効薬理</p> <p>18.1~18.2 略</p> <p>18.3 耐性ウイルス</p> <p>18.3.1 細胞培養系</p> <p>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。</p> <p>18.3.2 臨床試験</p> <p>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。</p> <p>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>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。</p> <p>←追記</p> <p>18.4 略</p>

() 部：改訂

改訂後	改訂前
<p><錠240mg、点滴静注240mg共通></p> <p>21. 承認条件</p> <p>21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。</p> <p>21.2 <u>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。</u></p>	<p><錠240mg、点滴静注240mg共通></p> <p>21. 承認条件</p> <p>医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。</p> <p>←追記</p>

(_____ 部：改訂)

《改訂理由》

1. 警告、4. 効能又は効果、5. 効能又は効果に関連する注意、7. 用法及び用量に関連する注意、9. 特定の背景を有する患者に関する注意、10. 相互作用、11. 副作用、15. その他の注意、16. 薬物動態、17. 臨床成績、18. 薬効薬理、21. 承認条件、23. 主要文献

「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」の適応追加に伴い、記載を追加・整備しました。なお、前項《改訂内容》では、本適応追加に基づく主な変更箇所のみを記載し、23. 主要文献では記載を省略しています。

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）

2024年5月
改訂連絡番号：24-11

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 <https://www.msd.co.jp/>