

2024 年度 薬物治療塾 D コース前期 第 4・5 回目勉強会要旨

開催日時:2025 年 2 月 23 日(日)、3 月 23 日(日) 13:10~16:20 (Web 会議システムを用いて実施)

対象:リブテンシティ®錠 200 mg(マリバビル)

主な検討資料:医薬品インタビューフォーム(2024 年 8 月改訂(第 2 版))、審査報告書((別紙 書審査報告(1)令和 6 年 4 月 26 日、審査報告(2)令和 6 年 5 月 15 日)、申請資料概要

論文名:Maribavir for Refractory Cytomegalovirus Infections With or Without Resistance Post-Transplant: Results From a Phase 3 Randomized Clinical Trial

CID 2022;75(4):690-701

検討理由:他の抗サイトメガロウイルス剤との違いを知りたい。

PK 特徴づけシート

薬物名(一般名): マリバビル

製品名(医薬品名):リブテンシティ®錠 200 mg

参照資料:①IF 2024 年 8 月改訂(第 2 版) ②審査報告(別紙 書審査報告(1)令和 6 年 4 月 26 日) ③申請資料概要【PK パラメータ】

- 健常人を対象として実臨床での投与量を投与したデータ、もしくはそれに準じたデータを基本とする
- 体重は 60kg、体表面積は 1.6 m²を標準的値として、/kg、/m²のパラメータ値は絶対値にして考察を進める

パラメータ	値	情報源																																																																																																																																					
F	—	③2.7.1.2.5 絶対的バイオアベイラビリティ試験 P.7 TAK-620 は水への溶解度が低く、想定する投与量で安全に投与することができないため、静脈内投与用製剤は開発されなかった。静脈内投与用製剤が入手できなかったため、絶対的バイオアベイラビリティ試験は実施可能性の観点から実施しなかった。 静注データなし																																																																																																																																					
Ae (%)	—	静注投与による尿中未変化排泄率データなし																																																																																																																																					
CLtot(mL/min)	—	静注データなし ③2.7.2.2.1 臨床薬物動態及び薬力学試験 2.7.2.2.1.1 健康被験者及び HIV 感染者を対象とした薬物動態試験 (1) 安全性、忍容性及び薬物動態を評価する試験 2)海外第 1 相単回投与試験(CMAB1001 試験) P.23 表 2.7.2.2-2 健康成人男性被験者に TAK-620 を単回経口投与したときの TAK-620 及び VP 44469 の薬物動態パラメータ (CMAB1001 試験)																																																																																																																																					
<table><tr><th></th><th colspan="6">TAK-620</th></tr><tr><th>パラメータ (単位)</th><th>50 mg (N=10)</th><th>100 mg (N=10)</th><th>200 mg (N=10)</th><th>400 mg (N=10)</th><th>800 mg (N=10)</th><th>1,600 mg (N=10)</th></tr><tr><td>TAK-620</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>AUC_{last}</td><td>10.31</td><td>15.92</td><td>33.27</td><td>95.45</td><td>171.83</td><td>413.43</td></tr><tr><td>(h*µg/mL)</td><td>(32.51)</td><td>(28.36)</td><td>(47.14)</td><td>(27.35)</td><td>(30.86)</td><td>(33.47)</td></tr><tr><td>AUC_∞</td><td>10.77</td><td>16.31</td><td>34.16</td><td>97.80</td><td>183.05</td><td>436.75</td></tr><tr><td>(h*µg/mL)</td><td>(31.76)</td><td>(27.49)</td><td>(49.42)</td><td>(29.23)</td><td>(37.74)</td><td>(37.42)</td></tr><tr><td>C_{max}</td><td>2.66</td><td>3.32</td><td>7.45</td><td>16.68</td><td>26.39</td><td>48.81</td></tr><tr><td>(µg/mL)</td><td>(20.92)</td><td>(36.82)</td><td>(38.82)</td><td>(34.29)</td><td>(25.95)</td><td>(16.14)</td></tr><tr><td>t_{max} (h)</td><td>1.00</td><td>2.26</td><td>1.26</td><td>1.75</td><td>1.50</td><td>2.00</td></tr><tr><td></td><td>(0.50, 1.50)</td><td>(0.50, 5.00)</td><td>(1.00, 4.00)</td><td>(1.00, 3.00)</td><td>(1.02, 4.20)</td><td>(1.00, 3.00)</td></tr><tr><td>t_{1/2α} (h)</td><td>3.28</td><td>3.01</td><td>3.64</td><td>3.91</td><td>4.04</td><td>4.80</td></tr><tr><td></td><td>(18.61)</td><td>(15.44)</td><td>(29.98)</td><td>(20.04)</td><td>(25.24)</td><td>(31.95)</td></tr><tr><td>CL/F</td><td>5.02</td><td>6.46</td><td>6.69</td><td>4.39</td><td>4.84</td><td>4.12</td></tr><tr><td>(L/h) (a)</td><td>(27.90)</td><td>(20.70)</td><td>(30.40)</td><td>(27.21)</td><td>(31.10)</td><td>(35.69)</td></tr><tr><td>fe (%)</td><td>0.59</td><td>0.67</td><td>0.78</td><td>0.68</td><td>1.50</td><td>1.56</td></tr><tr><td></td><td>(21.63)</td><td>(54.73)</td><td>(41.46)</td><td>(24.00)</td><td>(27.22)</td><td>(27.58)</td></tr><tr><td>CL_R (L/h) (a)</td><td>0.029</td><td>0.043</td><td>0.055</td><td>0.031</td><td>0.072</td><td>0.066</td></tr><tr><td></td><td>(32.43)</td><td>(57.21)</td><td>(57.40)</td><td>(37.21)</td><td>(31.43)</td><td>(40.11)</td></tr></table>				TAK-620						パラメータ (単位)	50 mg (N=10)	100 mg (N=10)	200 mg (N=10)	400 mg (N=10)	800 mg (N=10)	1,600 mg (N=10)	TAK-620							AUC _{last}	10.31	15.92	33.27	95.45	171.83	413.43	(h*µg/mL)	(32.51)	(28.36)	(47.14)	(27.35)	(30.86)	(33.47)	AUC _∞	10.77	16.31	34.16	97.80	183.05	436.75	(h*µg/mL)	(31.76)	(27.49)	(49.42)	(29.23)	(37.74)	(37.42)	C _{max}	2.66	3.32	7.45	16.68	26.39	48.81	(µg/mL)	(20.92)	(36.82)	(38.82)	(34.29)	(25.95)	(16.14)	t _{max} (h)	1.00	2.26	1.26	1.75	1.50	2.00		(0.50, 1.50)	(0.50, 5.00)	(1.00, 4.00)	(1.00, 3.00)	(1.02, 4.20)	(1.00, 3.00)	t _{1/2α} (h)	3.28	3.01	3.64	3.91	4.04	4.80		(18.61)	(15.44)	(29.98)	(20.04)	(25.24)	(31.95)	CL/F	5.02	6.46	6.69	4.39	4.84	4.12	(L/h) (a)	(27.90)	(20.70)	(30.40)	(27.21)	(31.10)	(35.69)	fe (%)	0.59	0.67	0.78	0.68	1.50	1.56		(21.63)	(54.73)	(41.46)	(24.00)	(27.22)	(27.58)	CL _R (L/h) (a)	0.029	0.043	0.055	0.031	0.072	0.066		(32.43)	(57.21)	(57.40)	(37.21)	(31.43)	(40.11)
	TAK-620																																																																																																																																						
パラメータ (単位)	50 mg (N=10)	100 mg (N=10)	200 mg (N=10)	400 mg (N=10)	800 mg (N=10)	1,600 mg (N=10)																																																																																																																																	
TAK-620																																																																																																																																							
AUC _{last}	10.31	15.92	33.27	95.45	171.83	413.43																																																																																																																																	
(h*µg/mL)	(32.51)	(28.36)	(47.14)	(27.35)	(30.86)	(33.47)																																																																																																																																	
AUC _∞	10.77	16.31	34.16	97.80	183.05	436.75																																																																																																																																	
(h*µg/mL)	(31.76)	(27.49)	(49.42)	(29.23)	(37.74)	(37.42)																																																																																																																																	
C _{max}	2.66	3.32	7.45	16.68	26.39	48.81																																																																																																																																	
(µg/mL)	(20.92)	(36.82)	(38.82)	(34.29)	(25.95)	(16.14)																																																																																																																																	
t _{max} (h)	1.00	2.26	1.26	1.75	1.50	2.00																																																																																																																																	
	(0.50, 1.50)	(0.50, 5.00)	(1.00, 4.00)	(1.00, 3.00)	(1.02, 4.20)	(1.00, 3.00)																																																																																																																																	
t _{1/2α} (h)	3.28	3.01	3.64	3.91	4.04	4.80																																																																																																																																	
	(18.61)	(15.44)	(29.98)	(20.04)	(25.24)	(31.95)																																																																																																																																	
CL/F	5.02	6.46	6.69	4.39	4.84	4.12																																																																																																																																	
(L/h) (a)	(27.90)	(20.70)	(30.40)	(27.21)	(31.10)	(35.69)																																																																																																																																	
fe (%)	0.59	0.67	0.78	0.68	1.50	1.56																																																																																																																																	
	(21.63)	(54.73)	(41.46)	(24.00)	(27.22)	(27.58)																																																																																																																																	
CL _R (L/h) (a)	0.029	0.043	0.055	0.031	0.072	0.066																																																																																																																																	
	(32.43)	(57.21)	(57.40)	(37.21)	(31.43)	(40.11)																																																																																																																																	

		CL _R : 0.031L/h $\div$ 0.52mL/min (400 mg投与時)
Vd(L)	—	静注データなし
fuP	0.02	①P.58 (6) 血漿蛋白結合率 In vitro におけるマリバピルのヒト血漿蛋白質への結合率(平均値)は 0.05～200 μ g/mL の濃度範囲で 98.0%であった。 100%－98.0%＝2%
B/P	1.32	②P.15 4.2.3 血球移行性 ヒトの血液に本薬(0.005～10 μ g/mL)を添加したときの血液/血漿中濃度比は 1.18～1.46 であった。 1.18～1.46 $\rightarrow$ (1.18+1.46)/2 $\div$ 1.32

※Ae(%)は静注投与により得られた数値を原則とする。

【特徴付け】

パラメータ*	計算値**	基準	分類
Ae	静注データがないため特徴づけできない		不明
Vd	静注データがないため特徴づけできない		不明
EH	静注データがないため特徴づけできない		不明
ER'	(0.52/1.32)/1200 $\div$ 0.00033	<0.3	消失能依存型
fuP	0.02	<0.2	蛋白結合依存型

* :B/P、もしくは B/P＝0.5 で補正を行った場合は各パラメータに「'」をつけて記載

** :各パラメータの計算は信頼性の最も高い値が算出できる方法で検討を行う。

注 1)fuB の変化率と fuP の変化率は同一となるため、以下、薬物の全血液中非結合形分率 fuB の特徴づけは fuP の値に基づいて行う。

注 2)分類の基準については目安であり、明確にパラメータを分類するものではない。

【各パラメータの決定因子】

パラメータ	総濃度	パラメータ	非結合形濃度
	決定因子		決定因子
Vd	推定不能	Vdf	推定不能
CL _{tot}	推定不能	CL _{totf}	推定不能
CL _{po}	推定不能	CL _{pof}	推定不能
AUC _{iv}	推定不能	AUC _{ivf}	推定不能
AUC _{po}	推定不能	AUC _{pof}	推定不能
CB _{ssave}	推定不能	CB _{ssavef}	推定不能
t _{1/2}	推定不能		

【各パラメータの変動因子による変化】

binding sensitive の薬剤であるため、fuB の寄与は大きい。各パラメータの決定因子が推定できないため変動因子の影響は不明。

【蓄積率】

投与間隔 $\tau = 12\text{hr}$

$kel = CL/V_d$ or $t_{1/2}$ の値を使用して算出

①p.48 単回投与(第 I 相単回投与試験の薬物動態解析対象集団) 日本人健康成人 12 例を対象にしたマリバビル 400 mg の $t_{1/2} = 5.48\text{h}$ を使用

$\tau = n \cdot t_{1/2}$ より $n \doteq 2.19$

蓄積係数 $= 1/[1 - (1/2)^n] \doteq 1.28$

・上記の結果と、実データとの比較について検討を行う

③2.7.2.2.1 臨床薬物動態及び薬力学試験

2.7.2.2.1.1 健康被験者及び HIV 感染者を対象とした薬物動態試験

(1) 安全性、忍容性及び薬物動態を評価する試験

4) 海外第 1 相 HIV 患者対象反復投与試験(CMAA1003 試験)P.32

表 2.7.2.2-8 無症候性の CMV 排出を伴う HIV 感染男性に TAK-620 を単回経口投与 (Day 1) 及び反復経口投与 (Day 28) したときの TAK-620 の薬物動態パラメータ (CMAA1003 試験)

		TAK-620					
パラメータ	単位	100 mg (N=10)	200 mg (N=12)	400 mg (N=10)	600 mg (N=5)	900 mg (N=12)	1,200 mg (N=10)
Day 1							
AUC _{0-∞} (a)	(h*μg/mL)	12.79 (43.42)	28.79 (58.2) (i)	55.49 (33.91)	122.01 (26.14)	154.82 (33.75) (i)	206.05 (49.01)
AUC _{0-t}	(h*μg/mL)	18.24 (50.83)	36.18 (61.55)	85.25 (51.28)	164.66 (55.22)	196.78 (48.93)	309.86 (65.31)
C _{max}	(μg/mL)	3.783 (40.64)	8.154 (51.65)	18.102 (40.11)	30.551 (31.43)	35.366 (22.10)	34.005 (44.06)
t _{max}	(h)	1.5 (0.5, 3)	1.75 (1, 3)	1.5 (1, 4)	2 (1, 2)	1.5 (1, 3)	2.5 (1, 3)
t _{1/2z}	(h)	5.07 (35.56)	4.55 (34.95)	5.86 (46.13)	5.23 (62.39)	5.04 (27.95)	6.39 (43.21)
CL/F	(L/h)	7.4 (66.21)	8.57 (73.69)	5.97 (55.63)	4.35 (38.78)	5.33 (35.78)	6.51 (97.08)
fe	(%)	1.43 (42.41)	1.21 (48.42) (i)	1.49 (61.44)	2.98 (80.02) (j)	1.90 (41.68) (h)	2.47 (70.49)
TAK-620							
パラメータ	単位	100 mg TID (N=11)	200 mg TID (N=6)	400 mg TID (N=9)	600 mg BID (N=5)	900 mg BID (N=8)	1,200 mg BID (N=9)
Day 28							
AUC _{0-∞} (a)	(h*μg/mL)	17.2 (43.38)	26.73 (51.38)	77.42 (28.31)	126.76 (26.7) (k)	229.92 (44.85)	249.01 (50.74)
AUC _{0-t}	(h*μg/mL)	26.43 (58.23)	34.28 (58.55)	121.12 (42.13)	222.93 (75.55)	302.05 (56.82)	285.72 (32.35)
C _{max}	(μg/mL)	4.371 (40.23)	6.999 (39.14)	19.189 (27.21)	33.499 (41.30)	43.532 (37.85)	43.905 (38.410)
t _{max}	(h)	2 (1, 3)	1.75 (1, 3)	1.5 (1, 2)	1.5 (1, 3)	1.5 (0.5, 3)	1.5 (1, 4)
t _{1/2z}	(h)	5.67 (54.01)	3.78 (33.86)	5.37 (22.76)	6.10 (51.67)	4.73 (31.25)	5.83 (39.14) (c)
CL/F	(L/h)	7.34 (65.6)	9.81 (66.45)	5.63 (33.25)	4.01 (63.94)	4.81 (51.13)	5.96 (53.05)
Day 28 AUC _{0-t} /	Ratio	1.015 (26.46) (d)	0.970 (37.30)	1.099 (40.0)	1.117 (33.8) (e)	1.057 (49.08)	1.129 (83)
Day 1 AUC _{0-∞}	Ratio	1.407 (28.86) (d)	1.198 (41.36) (f)	1.523 (32.41)	1.24 (30.84) (e)	1.493 (44.94) (g)	1.465 (62.81)
R _{ac} (b)		1.75 (83.79)	0.93 (48.43) (c)	1.98 (112.38) (d)	4.24 (110.71)	2.97 (58.56) (h)	2.67 (67.9)
fe	(%)						

表 2.7.2.2-8 無症候性の CMV 排出を伴う HIV 感染男性に TAK-620 を単回経口投与 (Day 1) 及び反復経口投与 (Day 28) したときの TAK-620 の薬物動態パラメータ (CMAA1003 試験) より

なお、健康成人を対象とした試験は確認できず

Day1 AUC τ 55.49 h*μg/mL

Day28 AUC τ 77.42 h*μg/mL

Day28/Day1 $\doteq 1.4$

→実データとほぼ一致

【定常状態到達時間】

定常状態到達時間 $= (4 \sim 5) \times t_{1/2} \doteq 21.9 \sim 27.4$

・上記結果と、実データとの比較について検討を行う

③9. 臨床概要1 p.54

TAK-620 を 400、800 又は 1,200 mg BID で経口投与したとき、TAK-620 は t_{max} の中央値 1.52~3.48 時間で C_{max} に達し、Day 8 (Week1) までに定常状態に達すると考えられた。

③ 1.「起原又は発見の経緯及び開発の経緯」等の資料 p.12(54/220)

12.3 薬物動態(前文略)1 日 2 回投与では、2 日以内に定常状態に達し、C_{max} 及び AUC の平均蓄積比は 1.37～1.47 であった。

→もとなつたデータは確認できないものの、記載の内容は算出値とほぼ一致

<肝機能低下患者での薬物動態>

①P.61～

□マリバビル 200 mg 単回投与時の肝機能別の薬物動態パラメータ (外国人データ)

パラメータ (単位)	中等度の肝機能障害 ^a を有する被験者 (投与 B) ^b n=10	正常な肝機能を有する被験者 (投与 A) ^b n=10	投与 B/投与 A ^c (90%CI)
AUC _∞ (h・μg/mL)	78.6	62.3	1.261 (0.889, 1.787)
AUC _{∞, u} (h・μg/mL)	0.946	0.918	1.030 (0.727, 1.460)
C _{max} (μg/mL)	12.72	9.45	1.346 (1.091, 1.660)
C _{max, u} (μg/mL)	0.153	0.139	1.101 (0.892, 1.360)
t _{max} (h)	1.25 (0.5, 2)	1 (1, 5)	NA

AUC_∞：投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、AUC_{∞, u}：投与後 0 時間から無限大時間までの非結合同型血漿中濃度－時間曲線下面積、C_{max}：最高血漿中濃度、C_{max, u}：非結合同型最高血漿中濃度、NA：該当なし、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間

②P.32 重度の肝機能障害者 (Child-Pugh 分類 C)を対象とした試験は実施されていない

③2.7.2 臨床薬理試験 P.38

中等度の肝障害の定義:Child-Pugh 分類 B(7～9 点)、及び生検、超音波、若しくは磁気共鳴画像法で記録されている肝硬変、又は試験開始前 3 カ月以内の血小板数 200,000/mm³ 未満

表 2.7.2.3-1 健康被験者、腎機能障害を有する被験者、肝機能障害を有する被験者及び HIV 感染者における TAK-620 のヒト血漿中非結合同型分率 (CMAB1001 試験、CMAB1002 試験、1263-101 試験及び 1263-103 試験)

試験番号	対象集団	N	TAK-620 の血漿中非結合同型分率の平均値 (%) (標準偏差)	TAK-620 の血漿中非結合同型分率の範囲
CMAB1001	健康被験者	10	1.3 (0.5)/1.4 (0.4) (a)	0.9～2.3
1263-101	健康被験者	10	1.1 (0.2) (b)	0.8～1.4
1263-101	軽度／中等度の腎機能障害を有する被験者	9	1.2 (0.5) (b)	0.6～2.3
1263-101	高度の腎機能障害を有する被験者	8	1.5 (0.6) (b)	1.0～3.0
1263-103	健康被験者	10	1.5 (0.4) (b)	1.0～2.2
1263-103	中等度の肝機能障害を有する被験者	10	1.3 (0.4) (b)	0.8～2.0
CMAB1002	HIV 感染者	12	1.56 (0.45)/1.46 (0.33) (c)	0.94～2.47

<実データから推測される肝機能変化に応じた AUCf の変化率>

項目	肝機能に応じた変化率			推測される変化
	軽度/正常	中等度/正常	重度/正常	↓、↑、⇔
AUC	－	78.6/62.3=1.261	－	⇔ ↑
AUCf	－	0.946/0.918=1.03	－	⇔

<添付文書での肝機能変化時の用量調節について>

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.3 肝機能障害患者 重度の肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類 C) を対象とした臨床試験は実施していない。

本剤は主に肝臓で代謝されるため、重度の肝機能障害患者では本剤の血漿中濃度が増加するおそれがある。

<考察>

中等度肝機能障害時には AUC_f の大きな上昇はない。肝障害時には fuB 上昇が予測されるが、中等度では fuB の大きな変動はなく、中等度肝障害患者では健常人と同じ用量設定は妥当と考える。

重度肝機能障害持についてはデータがないため評価不能である。

<腎機能低下患者における薬物動態>

① P.60～

ロマリバビル 400 mg 単回投与時の腎機能別の薬物動態パラメータ (外国人データ)

パラメータ (単位)	軽度 ^a /中等度 ^b の腎機能障害を有する被験者 (投与 B) ^c n=10	正常な腎機能を有する被験者 (投与 A) ^c n=12	投与 B/投与 A ^d (90%CI)
AUC _∞ (h・μg/mL)	138.3	127.6	1.084 (0.806, 1.458)
AUC _{∞, u} (h・μg/mL)	1.62	1.45	1.111 (0.817, 1.510)
C _{max} (μg/mL)	20.98	21.88	0.959 (0.767, 1.200)
C _{max, u} (μg/mL)	0.246	0.236	1.043 (0.764, 1.425)
t _{max} (h)	1.8 (1, 4)	1.5 (1, 3)	NA

パラメータ (単位)	高度の腎機能障害 ^e を有する被験者 (投与 C) ^c n=8	正常な腎機能を有する被験者 (投与 A) ^c n=12	投与 C/投与 A ^d (90%CI)
AUC _∞ (h・μg/mL)	122.6	127.6	0.961 (0.701, 1.318)
AUC _{∞, u} (h・μg/mL)	1.74	1.45	1.197 (0.872, 1.643)
C _{max} (μg/mL)	20.34	21.88	0.930 (0.732, 1.180)
C _{max, u} (μg/mL)	0.289	0.236	1.226 (0.888, 1.691)
t _{max} (h)	1.8 (1, 3)	1.5 (1, 3)	NA

a : クレアチニークリアランス 50mL/min 以上 80mL/min 以下

b : クレアチニークリアランス 30mL/min 以上 50mL/min 未満

c : 幾何平均値、ただし t_{max} は中央値 (最小値, 最大値)

d : 最小二乗幾何平均値の比

e : クレアチニークリアランス 30mL/min 未満

AUC_∞ : 投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、AUC_{∞, u} : 投与後 0 時間から無限大時間までの非結合型血漿中濃度-時間曲線下面積、C_{max} : 最高血漿中濃度、C_{max, u} : 非結合型最高血漿中濃度、NA : 該当なし、t_{max} : 最高血漿中濃度到達時間

③P.37～

<実データから推測される腎機能変化に応じた AUC_f の変化率>

項目	腎機能変化に応じた変化率		推測される変化
	軽度・中等度/正常	重度/正常	(↓、↑、⇔)
AUC	138.3/127.6≒1.08	122.6/127.6≒0.96	⇔
AUC _f	1.62/1.45≒1.12	1.74/1.45=1.2	⇔

<添付文書での腎機能変化時の用量調節についての記載>

記載なし

<考察>

非結合型血漿中濃度は、腎機能変化に応じて変化ないため、用量調節については考慮する必要はないと考えられる。

【薬力学に関する検討】

③P.12 1.6 外国における使用状況等に関する資料

12.2 薬力学

曝露量－反応関係

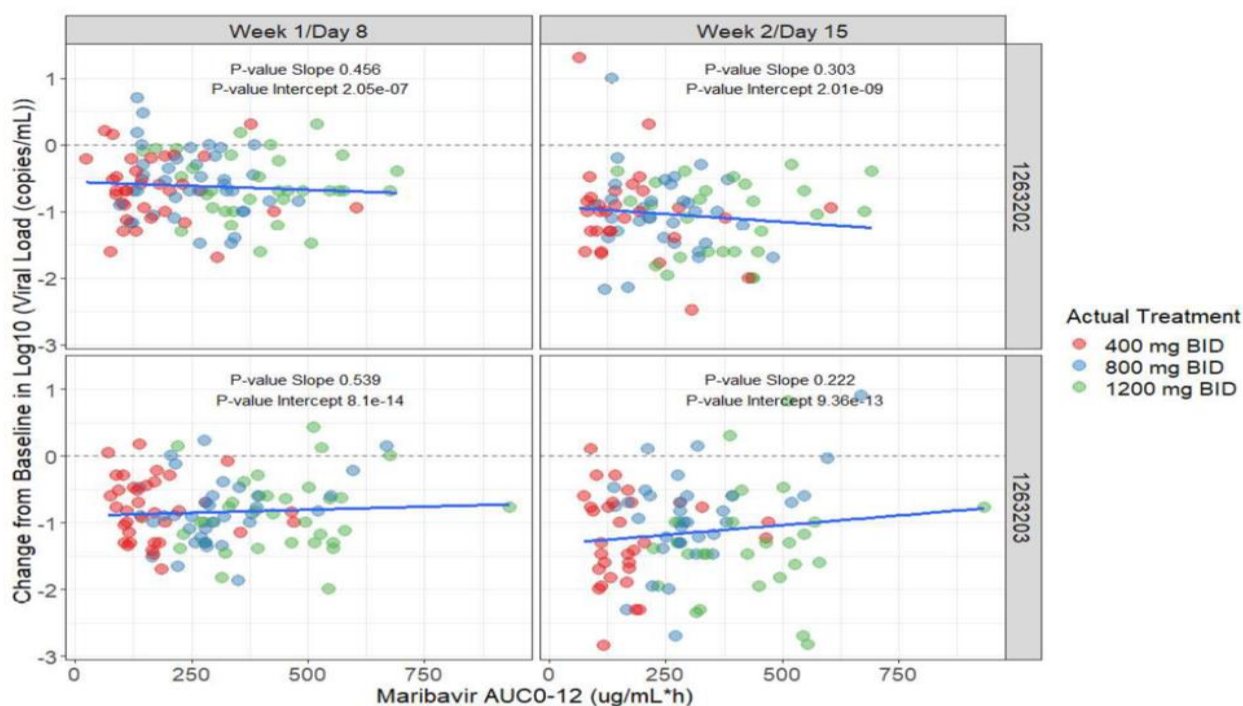
用量設定試験において、400 mg を 1 日 2 回投与、並びに推奨用量の 2 倍及び 3 倍の 1 日 2 回投与を評価したところ、ウイルス量又は血漿中 CMV DNA が定量不能となる率に曝露量－反応関係は認められなかった。

マリバビル 400 mg 1 日 2 回の用量により評価した第 3 相試験(SHP620-303 試験)では、マリバビル曝露量の増加と 8 週目に血漿中 CMV DNA 量が定量下限(LLOQ)未満であることが確認された率の増加との間に関連性はなかった。

心臓電気生理学推奨用量の 3 倍の用量(推奨用量投与後に観察された最高濃度の約 2 倍)では、臨床的に問題となる QT 間隔延長は認められない。

③2.7.2 臨床薬理試験

p.81～ 2.7.2.3.4 曝露－反応解析



BID : 1 日 2 回、AUC₀₋₁₂ : 投与後 0 から 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積

Phase 2 Exposure-Response Analysis Figure 8 (5.3.3.5-3) から引用

図 2.7.2.3-7 SHP620-202 試験（上段）及び SHP620-203 試験（下段）における TAK-620 の AUC_{T,ss} と Week 1 及び Week 2 のウイルス量のベースラインからの変化の関係

表 2.7.2.3-12 No Effect Boundary の下限及び上限

パラメータ (単位)	TAK-620 400 mg BID を経口投与したときの 曝露量 (a)	「No Effect Boundary」の下限 (TAK-620 400 mg BID を経口 投与したときの曝露量の 80%)	「No Effect Boundary」の上限 曝露量 (b)	曝露量比 (c)
C _{max} (μg/mL)	20.1	NA	46.5	2.31
AUC _τ (h*μg/mL)	142	114	406	2.86
C _{trough} (μg/mL)	5.43	4.34	NA	NA

AUC_τ: 1 投与間隔内の血漿中濃度-時間曲線下面積、BID: 1 日 2 回、C_{max}: 最高血漿中濃度、CMV: サイトメガロウイルス、C_{trough}: 血漿中トラフ濃度、NA: 該当なし

(a) 海外第 3 相試験の母集団薬物動態解析で得られた、TAK-620 400 mg BID を経口投与したすべての移植患者 (724 例) の post-hoc 推定値の幾何平均値に基づく。

(b) 海外第 3 相試験の母集団薬物動態解析で得られた、第 2 相試験で TAK-620 1,200 mg BID を経口投与した CMV 感染を有する移植患者 (232 例) の post-hoc 推定値の幾何平均値に基づく。

(c) CMV 感染を有する移植患者に TAK-620 400 mg BID を経口投与したときの定常状態における曝露量に対する TAK-620 1,200 mg BID を経口投与したときの定常状態における曝露量比。

Final Population PK Report Table 6 及び Table 7 (5.3.3.5-2) から引用

文献評価シート

薬物名(一般名): マリバビル

製品名(医薬品名): リブテンシティ[®]錠 200mg

論文名: Maribavir for Refractory Cytomegalovirus Infections With or Without Resistance Post-Transplant: Results From a Phase 3 Randomized Clinical Trial <SOLSTICE Trial> CID 2022;75(4):690-701

項目	総合評価	記載場所・評価理由など
Introduction 1. 研究目的の記載があるか。	☒ Y ☐ N ☐ NA	P691 左段の第一パラグラフ 9 行目 (Treatment-limiting...) から 現在使用可能な抗 CMV 薬の副作用に関する課題を挙げた上で、マリバビルの有用性を示唆しつつ、本試験の目的を明確に述べている。
Introduction の限界点 ・抽象的な文章のみでわかりにくい。現行治療との違いについて、客観的なデータ (CMV 感染症の死亡率を**%低下させる、等) が記載されていた方が、薬剤の特性を判断しやすい。		

Method 2. 試験デザインの記載があるか。割り付け比を含む。 ・第 3 相無作為化オープンラベル多施設実薬対照試験 ・マリバビル (400 mg を 1 日 2 回) または医師が選択した治療 (IAT; バルガンシクロビル/ガンシクロビル、ホスカルネット、シドフォビル) のいずれかに 2:1 の割合で割り付け	☒ Y ☐ N ☐ NA	P690 Abstract 中の Methods P691 Trial Design and Patients 1 行目 割り付け比を含む試験デザインが記載されている。 ※オープンラベルでの実施については「11. ブラインドについての記載があるか」に記載
3. 参加者の適格基準について、組み入れ基準 (inclusion criteria) や除外基準 (exclusion criteria) の記載があるか。 除外基準は適切か、又その除外は結果に影響がないものか。 組み入れ基準: 造血細胞移植 (HCT) または固形臓器移植 (SOT) を受けた 12 歳以上の患者で、以下の条件を満たす場合 ・血漿中にサイトメガロウイルス (CMV) 感染が確認されている。 ・CMV DNA スクリーニング値が 910 IU/mL 以上であり、1 日以上の間隔をあ	☒ Y ☐ N ☐ NA	P691 Trial Design and Patients Supplement p6 Inclusion Criteria ●除外基準は適切か？ 除外基準①: 以前に服薬遵守ができなかった被験者を組み入れることで、試

けた2回の連続検査で確認されている(検査は、施設の専門検査室または中央専門検査室の定量的ポリメラーゼ連鎖反応(qPCR)により実施)。 ・ 詳細な試験デザインは、Figure 1 に示されている。 ・ CMV 感染症が難治性(refractory)であることが必要であり、具体的には、14 日間以上の抗 CMV 治療後に CMV DNA 量が治療開始時の$1\log_{10}$ 以上減少しなかった場合と定義。 ・ 耐性 CMV 感染症(ガンシクロビル／バルガンシクロビル、ホスカルネット、および／またはシドフォビルに対する耐性関連遺伝子変異を1つ以上有するもの)を有する患者についても、難治性基準を満たせば試験に組み入れ。 <u>主な除外基準:</u> ① 適切な服薬遵守ができなかったことによる難治性または耐性 CMV 感染症の患者 ② 中枢神経系(CNS)への CMV 感染症の進展や CMV 網膜炎を有する患者 ③ 以下の薬剤の併用が必要な患者: ➢ レフルノミド(leflunomide) ➢ レテルモビル(letermovir) ➢ アルテスナイト(artesunate) ※詳細な組み入れ・除外基準については Supplement 中に記載		験結果の信頼性の低下を招く可能性がある。 除外基準②: ・本剤は CNS への移行性が低く、脳や網膜の感染症には効果が期待できない可能性がある。 ・添付文書中の効能又は効果に関する注意として「中枢神経系の CMV 感染症及び CMV 網膜炎に対する有効性・安全性は検討していない」と記載されている。 除外基準③: レテルモビル(CMV 予防薬)等の使用によりウイルス増殖の動態が変化する可能性がある。 ※Supplement p7 レテルモビルは、FDA が同薬を同種造血細胞移植患者の CMV 感染症予防薬として承認したことを受け、2018 年 3 月 26 日のプロトコル改訂により除外基準に追加された。 以上から、設定された除外基準は目的に適合していると考え。 ●水溶液の経鼻・経口胃管での投与も可としている。
4. 再現可能となるような詳細な各群の介入(治療やプロトコル)についての記載があるか。 <u>無作為化の層別化基準</u> ・移植の種類(造血細胞移植[HCT]または固形臓器移植[SOT]) ・CMV DNA レベル(最新の施設または中央検査室での qPCR スクリーニング結果に基づく) ➢ 高レベル:91,000 IU/mL 以上 ➢ 中間レベル:9,100 IU/mL 以上 91,000 IU/mL 未満 ➢ 低レベル:910 IU/mL 以上 9,100 IU/mL 未満 治療期間は 8 週間であり、その後 12 週間の追跡期間が設けられ、追跡期間中は試験で割り付けられた治療を受けない。 <u>IAT(医師が選択した治療)の選択</u> ・IAT の選択は医師の裁量に委ねられ、以下の単剤または最大 2 剤の併用療法が可能であった(補足方法参照)。 ➢ 静脈内(IV)ガンシクロビル ➢ 経口バルガンシクロビル ➢ 静脈内(IV)ホスカルネット ➢ 静脈内(IV)シドフォビル ・ガンシクロビルとバルガンシクロビルの切り替えは許可された。 <u>マリバビル救済療法</u> ・IAT 群に割り付けられた患者のうち、3 週間以上治療を継続した後で事前に規定された以下の 3 つの基準のいずれかを満たした場合、試験 3～7週目の間に医療モニターの確認を経てマリバビル救済療法への切り替えが可能であった。 1. ウイルス量の増加 ・ベースラインから $1\log_{10}$ 以上の CMV ウイルス血症(全血または血漿中の CMV DNA 量)の増加が確認された患者。 ・測定は、施設または中央の専門検査室での定量的ポリメラーゼ連鎖反応(qPCR)アッセイにより実施され、同じ検査室の結果が比較された。 ・施設の専門検査室の結果は文書化される必要があった。	■Y □N □NA	P692 左側 第二パラグラフ Eligible patients were・・・ Supplement p8 Criteria for Entry into the Rescue Arm 主要評価項目(CMV ウイルス血症の消失)の定義は明確に規定されており、一定の基準に基づいて測定が行われている。 「スクリーニング時の定量的 CMV DNA 測定用の 2 つのサンプルは、同一の検査室および同一の検体種類(全血または血漿)で評価されること(Supplement p5)」との取り決めがあり、試験データの質の担保に対する配慮が伺える。

2. 組織侵襲性 CMV 疾患の患者(以下の両方を満たす必要あり)for at least 3 weeks ・全血または血漿中の CMV DNA 量が、ベースラインから 1 log10 未満の減少にとどまる。 ➢ 測定は施設または中央の専門検査室の qPCR アッセイにより実施され、同じ検査室の結果が比較された。 ➢ 施設の専門検査室の結果は文書化される必要があった。 ・症候性の患者の場合 ➢ 組織侵襲性 CMV 疾患の症状が改善しない、または悪化したと医師が判断した場合。 ・無症候性の患者の場合 ➢ 新たに組織侵襲性 CMV 疾患を発症した場合。 3. CMV ウイルス血症が消失せず、IAT の忍容性が低下した患者 ・ウイルス血症が消失せず、抗 CMV 治療の継続が必要な患者のうち、以下のいずれかの副作用が確認された場合、マリバビル救済療法へ移行可能であった。 ➢ 急性腎障害: 血清クレアチニンがベースラインから 50%以上急激に上昇し、シドフォビルまたはホスカルネットの腎毒性与関連すると判断された場合。 ➢ 出血性膀胱炎: シドフォビルまたはホスカルネットの治療中に出血性膀胱炎を発症した場合。 ➢ 好中球減少症: ガンシクロビルまたはバルガンシクロビルの治療中に、好中球数が 500/mm³ (0.5 × 10⁹/L) 未満に低下した場合。		
5. 事前に特定され明確に定義された主要(副次的)評価項目(primary endpoint、secondary endpoints)について記載があるか 有効性 主要評価項目: 主要評価項目は、8 週目終了時点での CMV ウイルス血症(viremia) 消失の確認(早期の治療中止の有無に関わらず) 主要な副次評価項目: 8 週目終了時点での CMV ウイルス血症消失および症状の制御の達成と、それが治療終了後 8 週間(16 週目)まで維持されること(試験で割り付けられた治療のみを受けた患者が対象) 安全性 ・治療に伴う有害事象(TEAEs: Treatment-Emergent Adverse Events) ・治療に伴う重篤な有害事象(TSAEs: Treatment-Emergent Serious Adverse Events) ※TEAEs ≠ 副作用	■Y □N □NA	P692 Endpoints and Assessments 主要評価項目は、CMV 治療の短期間での有効性を評価する上で妥当な指標である。 副次評価項目は、治療の持続的な効果を検討する上で重要であり、試験目的に沿った設定といえる。 安全性評価項目も一般的な項目であり、問題はないと考えられる。
6. 疾患の重症度の判定は客観的な方法、基準であるか。 難治性の定義: 静注(IV)ガンシクロビル/経口バルガンシクロビル、IV ホスカルネット、または IV シドフォビルによる 14 日間以上の治療後に、全血または血漿中の CMV DNA レベルが治療開始時の 1log₁₀ 以上減少しなかった場合。	■Y □N □NA	Supplement p5 下から 6 行目 Refractory is defined as・・・ 難治性かどうかの判断指標である qPCR によるウイルス量評価は、臨床判断のばらつきを抑え、治療効果判定に広く用いられる客観的かつ再現性のある指標である。
7. 試験開始後のアウトカムの変更がある場合、変更内容と理由の記載があるか。	■Y □N ■NA	試験開始後のアウトカム自体の変更なし。 ただし、3 項に記載されている通り、試験開始後に「レテルモビルの併用」が除外基準として追加されており、この変更が試験結果の一般化可能性に影響を及ぼす可能性がある。
8. どのように目標症例数が決められたかの記載があるか。 <Supplement> マリバビルの第 2 相試験に基づき、本試験ではマリバビル群の 60%以上の患者が 7 週目および 8 週目に血漿中の CMV DNA が検出限界未満に達すると推定され、IAT 群では 40%の患者が同様の結果を得ると予測された。	■Y □N □NA	P693 Statistical Analysis Supplement p11 Statistical Analysis: Additional Information 本文にはないが、本文では

マリバビルの CMV DNA 減少における統計学的優越性を示すため、2 群の継続性補正カイ二乗検定 (Chi-square test of equal proportions) に基づいて計算した結果、90% の検出力 (power) を確保するためには 315 名の患者が必要であると算出された (マリバビル:IAT=2:1)。 さらに、α 水準 0.05 (両側検定) で 20% の治療差を検出することを目的とし、10% のドロップアウト率を想定して、351 名 (マリバビル 234 名、IAT 117 名) を登録・無作為化する計画となった。		Supplement を読むように記載している。
9. 事前に設定した差について、その根拠の記載があるか、またそれは臨床的に意味があるものか。	☒ Y ☐ N ☐ NA	Supplement p11 Statistical Analysis: Additional Information 本文にはないが、Supplement には記載されている。 第 2 相試験の本剤群と IAT 群の成績から 20% の治療差を想定している。20% の差は、臨床的に十分意味があるものと考えられる。
10. 中間解析が行われた場合、中止基準についての記載があるか。	☐ Y ☐ N ☒ NA	中間解析なし
11. ブラインドについての記載があるか (患者、介入者、アウトカム評価者、データ解析者)。ブラインドの方法を含む。	☒ Y ☐ N ☒ NA	オープンラベルでの実施は、試験の実行性を確保する上でやむを得ない選択であったといえる。 Supplement p5 Role of the Independent Data Monitoring Committee and Endpoint Adjudication Committee 独立データモニタリング委員会及びエンドポイント判定委員会を設置することで、データの信頼性を担保する取り組みが行われた。
12. 主要・副次的アウトカムの群間比較に用いられた統計学的手法の記載があるか。適切な方法が選択されているか。 <u>主要評価項目の解析方法:</u> ● 各治療群における主要評価項目 (8 週目終了時点での CMV ウイルス血症の消失) を達成した患者の割合の差は、以下の層別因子を考慮した Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) 加重平均を用いて算出した。 ➢ ベースライン時の中央検査室 CMV ウイルス量 (qPCR) ◇ 低ウイルス量: <9100 IU/mL ◇ 中～高ウイルス量: ≥9100 IU/mL 移植の種類 (SOT: 固形臓器移植 / HCT: 造血細胞移植) ・統計的優越性の判定基準 ➢ 8 週目終了時点での CMV ウイルス血症消失率がマリバビル群で IAT 群より高く、P 値が 0.05 以下であれば、マリバビルは IAT に対して優越性を持つと判断された。 ➢ 主要な副次評価項目 (8 週目でのウイルス血症消失 + 症状制御) も同様の方法で解析された。 <u>副次解析および感度解析:</u> ・主要評価項目は、無作為化集団における事前に規定されたサブグループにおいても解析された (層別因子を考慮した解析を含む)。 ・複数の事前指定感度解析も実施された (詳細は補足方法参照)。 ・8 週間の治療を完了した患者のサブセットにおいても、主要評価項目の解析を実施した。 <u>多重比較調整:</u> ・主要評価項目および主要な副次評価項目の仮説検定は、固定順序検定 (fixed-sequence testing procedure) を用いて、多重比較によるファミリー内第 1 種過誤率 (family-wise type 1 error rate) を両側 5% 水準で管理した。 ・その他の解析については、多重比較の補正は行われなかった (詳細は補足方	☒ Y ☐ N ☐ NA	P693 Statistical Analysis 本試験では、主要・副次評価項目の特性を考慮した解析手法が選択されている。 また、サブグループ解析や感度解析の実施により、結果の一貫性や頑健性を確認する設計となっている。

法参照)。 13. 資金提供者と他の支援者(薬剤の供給者など)の記載があるか。	☐Y ☒N ☐NA	P700 Financial support. Potential conflicts of interest. ・資金提供者の役割についての詳細な記載は本文中にない。 ・「利害関係のない研究者による試験デザインやデータ解析」の観点については明確に述べられていない。
Method の限界点 2 項 ・割り付け比が不均等(本剤:IAT=2:1)であるが、その妥当性についての記載がない。 ・IAT 群のレジメンには複数の薬剤が設定されており、薬剤ごとの組み入れ数が少ない。4 剤の治療効果はそれぞれ異なるため、マリバビル群との比較に影響を与える可能性があるのではないかと。また、そのうちシドフォビルは本邦未承認。 3 項: ・CMV 感染症は肺や消化管にも感染がみられることがあるが、本試験の組み入れ基準は血中に限定されており、除外基準が CNS のみとなっている点が気になる。 ・除外基準の一つとして、「以前の抗 CMV 治療において、服薬遵守が不十分であったことにより耐性または難治性 CMV 感染を引き起こした患者」が含まれている。服薬遵守ができなかった被験者を試験に組み入れることで、試験結果の信頼性が低下する可能性があるため、この除外基準は妥当とも考えられる。しかし一方で、一般化可能性の観点から、そのような被験者を除外することが果たして適切なかどうか？ ・本剤の水溶液は経鼻および経口胃管投与が可能とされているが、バイオアベイラビリティについての考察がなされていない。 4 項: ・実際の治療では、長期間にわたる抗 CMV 治療が必要となることが多い。しかし、本試験の結果では、8 週間を超えて投与した場合の有効性や安全性を確認することができない。 ・マリバビルのレスキューレジメンを設定した理由について、Supplement を含む論文のどこかに記載があってもよいのではないかと。また、レスキュー治療によって IAT を早期に終了する判断が働く可能性があるが、CMV 血症消失の中央値を考慮すると、最短 3 週で治療の見切りをつけるのは時期尚早ではないかと。 5 項: <プライマリーの評価を 8 週目に設定した理由について> ・ガイドラインでは、通常、2~4 週間の初期治療の後に数週間の維持療法を行うと記載されており、本試験の治療期間が 8 週間と設定されたのも、その影響を受けている可能性がある。過去の試験でも 8 週目のデータが確認されており、極端に短い期間ではないため、特に不自然ではない。しかし、なぜ 8 週間と設定されたのかについては、プライマリー評価項目にも明記されておらず、治療期間の根拠が明確に示されていない。 ・事前の研究において、時間的な推移が検討されているかが重要である。対照薬との違いが時間とともに拡大していくのであれば望ましいが、逆に縮小していく場合、意図的に設定されたプロトコルである可能性も考えられる。なお、当試験では 8 週まで投与を行い、その後セカンダリーエンドポイントとして 16 週時点での比較を行っているが、この時点では両群の差が縮まっている。 ※当試験より以前の SHP620-203 海外第 II 相で本剤又はバルガンシクロビルを最長 12 週間経口投与しており、ウイルス消失の経時的推移をみている可能性があるが、具体的なデータは見つけられなかった。 11 項:オープンラベルである点、本試験の大きな限界となっている印象を受ける。IAT 群の薬剤選択における医師の選択バイアス等により、本剤群に有利に働く可能性を排除できない。 13 項:資金提供者と他の支援者(薬剤の供給者など)の役割に関する記載が不十分。 全般的事項:生死に関わる疾患において、どの程度までが患者に不利益とならずバイアスの影響が許容されるのかについての記載がなく、患者の不利益回避とバイアス排除のバランスが適切に取られているかも明示されていない。		

Results		
14. 各群について、ランダム化割付けされた人数、意図された治療を受けた人数、主要アウトカムの解析に用いられた人数の記載があるか。フローチャートの図示を含む	■Y □N □NA	P693 RESULTS Patients Efficacy Primary Endpoint P694 Figure 2. マリバビル群: 235 名 IAT 群: 117 名 ランダム化割付けされた人数、意図された治療を受けた人数、主要アウトカムの解析に用いられた人数について記載されている。
15. 各群について、試験に登録したが最後まで治療を終了しなかった参加者(脱落者)や追跡不能者が理由とともに記載されているか。 全体で 257 人(73.0%)が試験を完了 ・マリバビル群: 199 人(84.7%) ・IAT 群: 58 人(49.6%)	■Y □N □NA	P694 Figure2 注釈 試験に登録したが最後まで治療を終了しなかった参加者(脱落者)や追跡不能者が理由とともに記載されている。 本試験では、以下のようなケースも認められており、有効性の評価においてどのように取り扱うかの判断が難しい。 ・“IAT 群に組み入れられたものの、効果が不十分でマリバビル救済療法に移行したケース” ・“IAT 群に組み入れられたものの、ウイルス量の低下または CMV 消失により、IAT の継続が有害事象のリスクと判断され、中止となったケース” 一部の項目で両群間に傾向の違いが見られ、IAT 群では同意撤回および 8 週目の治療中止率が高く、マリバビル群では死亡による中止率が高かった。投与薬剤の中止率は両群ともに高かったが、特に IAT 群で顕著であり、群間のバランスが崩れている(マリバビル群 21.7%、IAT 群 67.5%)。
16. 参加者の募集期間と追跡期間を特定する日付の記載があるか。	■Y □N □NA	日付の記載はないが、17 項の情報から推測可能。
17. 試験が終了した日付、または中止した場合にはその日付と理由の記載があるか。	■Y □N ■NA	P693 RESULTS: Patients 本試験は 2016 年 12 月から 2020 年 8 月にかけて実施された。 終了した日付(2020 年 8 月)は記載されている。 また、試験の中止はなかった。
18. 各群のベースラインにおける人口統計学(demographic)の記載があるか。臨床的特徴を示す表を含む。 ・患者の年齢中央値は 55 歳(範囲: 19~79 歳)であり、ベースライン時の患者特性は両群間で均衡していた(表 1、補足表 1 および 2 参照)。	■Y □N □NA	P695 Table 1. ベースライン時の患者特性は両群間で均衡しており、ほぼ偏りがないことが確認されている。が、「耐性を伴わない難治性 CMV 感

[illegible]

重篤な有害事象 (TESAE) : ・マリバビル群で治療関連の TESAE として、試験 7 日目に突然死が 1 例報告された。 ・担当医師の判断では、薬物相互作用による心不整脈の可能性が指摘された。 ・患者は QT 延長作用のある併用薬 (ドンペリドンおよびボサコナゾール) を投与されていた。 ・スポンサーの評価では、マリバビルとの関連性はないと判断された。 ・IAT 群では、試験 73 日目に治療関連の致死性 TESAE が 1 例発生した。 ➢ 原因: 発熱性好中球減少症、肺炎、結核 ➢ 関連薬剤: パルガンシクロビル ※詳細については Supplement に記載されている。 死亡率 (Overall Mortality) 合計 40 例の死亡が報告された (補足表 4 参照)。 CMV 疾患による死亡は 8 例 (マリバビル群: 4 例 [1.7%], IAT 群: 4 例 [3.4%])。 全死因死亡率 (All-cause mortality) ➢ マリバビル群: 11.5% ➢ IAT 群: 11.1% 免疫抑制薬の血中濃度上昇: ・血中免疫抑制薬濃度の上昇が TEAE として報告された患者数 ➢ マリバビル群: 21 人 (9.0%) タクロリムス: 19 人 シロリムス: 2 人 ➢ IAT 群 (パルガンシクロビル/ガンシクロビル): 1 人 (0.9%) 免疫抑制薬との相互作用: ・本試験では、マリバビル群で免疫抑制薬の血中濃度上昇がより頻繁に報告された (9.0% vs 0.9%)。 ＜タクロリムス: 19 例、シロリムス: 2 例＞ これは、マリバビルが P-gp (P 糖タンパク質) を阻害するためと考えられる [27]。 試験中は、マリバビル投与開始および中止後に免疫抑制薬の血中濃度を頻繁にモニタリングし、必要に応じて用量調整を行った。		P699 左側 第二パラグラフ 上から 17 行目 Increased immunosuppressant*** 治療によって発生した可能性のある、各群の重要・重篤な有害作用の記載は確認することができる。 試験全体では合計 40 例の死亡が認められている。 マリバビル群で免疫抑制薬の血中濃度上昇がより頻繁に報告されている。
Result の限界点 15 項: ・一部の項目で両群間に傾向の違いが見られ、IAT 群では同意撤回および 8 週目の治療中止率が高く、マリバビル群では死亡による中止率が高かった。 ・投与薬剤の中止率は両群ともに高かったが、特に IAT 群で顕著であり、群間のバランスが崩れている (マリバビル群 21.7%、IAT 群 67.5%)。この影響により、有効性および安全性が過大評価されることが懸念される。 18 項: ・組み入れ基準は 12 歳以上と設定されているが、実際に試験に参加したのは 19 歳以上の患者のみであった。そのため、19 歳未満の患者を対象としたデータを別途把握する必要がある。 ・「耐性を伴わない難治性 CMV 感染」の割合は、マリバビル群が 40.9%、IAT 群が 29.1%と、両群間で差が認められている。 20 項: ・不均等割り付けに加え、2 群間のバランスが崩れており、評価が難しい。 ・シドフォビルの症例数 (N=6) が少なく、マリバビルとの比較には不十分。 ・難治性 (非耐性) CMV 感染症患者のサブグループ解析では両群間で有意差が認められなかったが、サブグループ化に伴う症例数減少のみが影響? ・試験の最初の 8 週間における再発 (ウイルス血症の消失達成後) は、マリバビル群の方が高い結果となったが、このような課題となり得る情報については十分に議論されていない印象を受ける。 22 項: ・試験全体では合計 40 例の死亡が確認されているが、特に致死性 TESAE の各 1 例という数字が強調されている印象		

を受ける。

・マリバビル群において免疫抑制薬の血中濃度上昇がより頻繁に報告されたことの影響についての記載がない。

全般的事項:

・最も大きな要因として、メソッドの限界が結果に影響している印象を受ける。

・予防投与の結果が振るわなかったため、本試験で確実な結果を示さなければならない状況だったのではないか。

Discussion		
23. 臨床的重要性と統計的有意差の違いを区別しているか ・マリバビルの第2相試験に基づき、本試験ではマリバビル群の60%以上の患者が7週目および8週目に血漿中のCMV DNAが検出限界未満に達すると推定され、IAT群では40%の患者が同様の結果を得ると予測された。 ・ α 水準0.05(両側検定)で20%の治療差を検出することを目的とした。	☐ Y ☒ N ☐ NA	Supplement p11 Statistical Analysis: Additional Information 「20%の差」がどのような臨床的意義を持つのか示されておらず、臨床的に意味のある差(Δ)の設定が明確でない。
24. 試験結果の一般化について、外的妥当性や適用性の記載があるか。	☒ Y ☐ N ☐ NA	P696 DISCUSSION 第二パラグラフ 本試験の結果は特定の集団(HCTおよびSOTを受けたR/R CMV感染症の患者)における治療適用性を示しており、外的妥当性についても一定の考察がなされている。 ただし、小児や耐性CMV遺伝子を持たない患者群への適用に関しては、さらなる検討が求められる。
25. 試験の限界について記載があるか。	☒ Y ☐ N ☐ NA	P699 右側 第五パラグラフ The current study has limitations*** 試験の限界について詳細に記載されており、考慮すべきバイアスやデザイン上の課題が示されている。 しかしながら、項目が列挙されているものの、十分に掘り下げた考察がなされていない印象を受ける。
26. 結論は目的と合致しているか。研究結果で得られたことから結論が導かれているか。	☒ Y ☐ N ☐ NA	P700 第二パラグラフ In conclusion*** 有効性および安全性のデータを踏まえ、マリバビルがR/R CMV感染症に対する有望な治療選択肢であると結論付けており、試験の目的と結果の整合性が保たれている。 ただし、メリットしか書かれていない印象がある。

Discussion の限界点

23 項: マリバビル群の60%、IAT群の40%という推定値については、「臨床的に意味のある差」として解釈できる可能性があるが、その影響についての説明が不足している。より明確に「この差が患者の治療成績や生活の質にどのように影響するのか」を示すことで、臨床的な意義を明確にすることが不可欠である。

24 項:

・本試験は不均等割り付けかつ非盲検下で実施されているため、結果の解釈には慎重を期す必要がある。

・本剤に対する治療抵抗性CMVの発現可能性についての考察が行われていない。

・疾患の特性上、免疫抑制剤を使用している患者が多いと考えられるため、相互作用についてより詳細な考察が求められる。

25 項:

- ・IAT 群の中止率の考察が十分に行われていない。
- ・8 週間以後、両群間で症状の改善率の差が縮まっていることの考察がない。
- ・12 歳以上の小児や耐性 CMV 遺伝子を持たない患者群への適用について、さらなる検討が必要。
- ・被験者数の設定において、ドロップアウト率を 10%、効果の差を 20%と想定していたが、この前提が維持されていない状況で結果を論じることは妥当なのか。また、10%という中止率の見積もり自体が楽観的すぎたのではないか。

26 項:

- ・本試験のデザインは複雑であり、評価が非常に困難である。
- ・結論部分では、マリバビル投与時における免疫抑制剤のモニタリングの必要性について言及されておらず、メリットのみが記載されているため、記述が偏っている印象を受ける。
- ・本剤の有効性が 55.7%というのは低いのではないか。本剤がレスキュー目的で使用される薬剤であることを考えると、より高い有効率を示すべきではないかと思われるが、その点についての議論がなされていない。
- ・当試験後に実施された海外第Ⅲ相臨床試験(302 試験、二重盲検、1:1)においては、対照薬であるバルガンシクロビル(VGCV)に対する本剤の非劣性を検証することができなかった。そのため、本試験の結果から 302 試験につながる十分な評価が行われていなかった可能性がある。または、本試験の結果自体に偏りがあった可能性も否定できない。

Y: はい、N: いいえ、NA: Not Applicable 該当しない

<試験結果>

	outcome(+)	outcome(-)	
介入群	a 104	b 131	235
対照群	c 89	d 28	117
	193	159	352

<結果の評価>

介入群の発生率: $a/(a+b) = 44.3\% = \text{EER}$
対照群の発生率: $c/(c+d) = 76.0\% = \text{CER}$
 $\text{RR}(\text{相対リスク}) = \text{EER}/\text{CER} = 0.58$
 $\text{RR} < 1$: 介入群の方が効果大 $\text{RR} > 1$: 介入群の方が効果が劣る(害がある)
 $\text{RRR}(\text{相対リスク減少率}) = 1 - \text{RR} = 1 - 0.58 = 0.42$
 $\text{ARR}(\text{絶対リスク減少率}) = \text{CER} - \text{EER} = 0.76 - 0.44 = 0.32$
 $\text{NNT}(\text{治療必要数}) = 1/\text{ARR} = 1/0.32 = 3.1 \rightarrow 4 \text{ 名}$
 $\text{NNT}(\text{治療必要数}) = 1/\text{ARR}(\text{小数点以下を切り上げて整数値で表す})$
⑨NNT は必ず追跡期間を併記(追跡期間により結果が変わるため)
主要評価: 投与 8W 目
NNT2 桁で有用性あり 1 桁でかなり効果期待できる

審査報告書評価シート

薬物名(一般名):マリバビル

製品名(医薬品名):リブテンシティ®錠

参考資料:

審査報告書(別紙 審査報告書(1)令和6年4月26日)、添付文書(2024年8月改訂 第2版)、
医薬品リスク管理計画書(令和6年8月28日)

<承認審査の評価>

1 審査の概要

1. 有効性 海外第Ⅲ相試験(302)・303試験、国内第Ⅲ相試験3001試験

申請者 p47 7.R.2 有効性について

7.R.2.1 HSCT(造血幹細胞移植)又はSOT(固形臓器移植)後の既存の抗CMV療法に難治性のCMV感染症に対する有効性について

303試験:造血幹細胞移植又は固形臓器移植における既存の抗CMV薬に難治性のCMV感染又は感染症の患者

3001試験:日本人の造血幹細胞移植又は固形臓器移植におけるサイトメガロウイルス(CMV)感染又は感染症の患者(本剤が投与された被験者の内、直近に投与された抗CMV薬に難治性示すCMV感染又は感染症3例)

主要評価項目:試験開始後8週時点でCMV血症が消失した被験者の割合

<審査報告書の記載内容省略>

機構 p49

7.R.2.1 HSCT 又はSOT後の既存の抗CMV療法に難治性のCMV感染症に対する有効性について

<審査報告書の記載内容省略>

添付文書における記載

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

17.1.2 海外第Ⅲ相試験

意見

・日本人の難治性CMV感染症の臓器移植患者が3例と極少数であり(3001試験)、比較に限界があるとはいえ、そのうち2例が主要評価項目を満たしていないにもかかわらず、有効性を否定する結果ではないとする判断には疑問が残る。患者背景別の傾向や改善の兆しを根拠としているが、評価基準を満たしていない以上、これを有効性の裏付けとするのは慎重であるべきではないか。なお、リブテンシティ錠200mgに係る医薬品リスク管理計画書によれば、3001試験で主要評価項目を達成しなかった2例では、本剤に対する耐性関連アミノ酸置換(resistance-associated amino acid substitution:本剤RAS)が確認されている。また、303試験においても一定数の耐性例が認められており、耐性は本剤における重要な課題の一つと考えられる。

・特定のウイルス変異(UL97変異など)に対する耐性リスクが完全には明確でないため、市販後の追加の有効性・安全性の監視が必要であると考えられる。特に、UL97変異の発生頻度や変異ウイルスに対する治療継続の有効性に関するデータが不足していることから、特定使用成績調査※の実施を検討すべきではないか。

・「腎以外の固形臓器移植患者における有効性の情報は得られていないことから、製造販売後には引き続き本剤の有効性について情報収集し、得られた情報を適切に医療現場に提供する必要がある。」「本剤による治療に反応しない場合には本剤に対する耐性発現の可能性を考慮し、投与継続の可否を検討するよう注意喚起する必要がある。」との機構の指摘は妥当であると考えられる。

※使用成績調査のうち、小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害又は肝機能障害を有する患者、医薬品を長期に使用する患者、その他医薬品を使用する条件が定められた患者における副作用による疾病等の種類別の発現状況並びに品質、有効性及び安全性に関する情

報の検出又は確認をおこなう調査。

2. 安全性

申請者 p50

7.R.3.1 本剤の安全性プロファイルについて

表52～54

p52

7.R.3.2 味覚障害について

表55～56

<審査報告書の記載内容省略>

機構 p52

<審査報告書の記載内容省略>

添付文書における記載

11. 副作用

11.2 その他の副作用

意見

・「202試験における有害事象の発現割合は303試験と同程度であったが、重篤な有害事象、死亡に至った有害事象、投与中止に至った有害事象の発現割合は高い傾向が認められた。これは、202試験において治験薬の投与が最長24週間とされていたことによる曝露期間の違いに起因すると考えられた。」との記載があり、本剤の長期投与における安全性が懸念される内容となっている。一方で、p54には「本剤を最長24週間まで投与可能であった202試験における観察期間別の安全性プロファイルから、遅発性の有害事象及び副作用の発現状況を検討した結果、本剤の投与期間と有害事象又は副作用の発現割合に関連性は認められず(表57)、また、特定の遅発性有害事象の発現も認められなかった。」との記載があり、両者の記述に一貫性がない印象を受ける。“曝露期間”の違いというよりも、“試験期間”の違いを指しているのか？

・「自発報告では216件の重篤な副作用が報告されており、主な事象は、死亡28件、入院18件、サイトメガロウイルス感染16件、サイトメガロウイルス血症7件、敗血症、サイトメガロウイルス感染再燃及び急性腎障害各5件、肺炎4件並びにサイトメガロウイルス性脈絡網膜炎、サイトメガロウイルス性大腸炎、感染及び白血球減少症各3件であったが、当該調査期間までにおいて新たな安全性上の懸念は認められていない。」とある。有害事象としての報告であれば理解できるが、副作用として死亡28件が含まれているにもかかわらず、「新たな安全性上の懸念は認められていない」との評価にとどめてよいのか、疑問が残る。

・3001試験では、他の試験と比較して味覚に関する副作用の報告がかなり少なかったものの、その理由についての考察は行われていない(41例中、味覚不全2例[4.9%]、味覚障害1例[2.4%])。味覚障害は投与中、投与終了後には回復が認められているものであるため、服薬指導時には味覚障害が生じることを事前に説明し、QOLを維持できるような配慮が必要であると考ええる。

・「得られている試験成績から、本剤の安全性プロファイルは既存薬と大きく異ならず、日本人特有の新たな安全性上の懸念は認められていないことを確認した。」との機構の記載があるが、3001試験中難治性CMV感染症患者は3例、303試験中のアジア人の割合はマリバビル群で235例中9例(3.8%)、IAT群で117例中7例(6.0%)でデータ数が少ない。このような結論を導けるかについては疑問が残る。

・「日本人移植患者のCMV感染症に対する本剤の投与経験は限られていることから、本剤の安全性について製造販売後に引き続き情報収集し、得られた情報は適切に医療現場に提供する必要がある。」との機構の指摘は妥当であると考ええる。

・申請者と機構の間での臨床試験の結果に関する議論が少ない印象。

3. その他

肝機能障害患者

申請者 p32

6.2.3.1 肝機能障害者対象試験(参考CTD 5.3.3.3-3:1263-103試験<20年月～20年月>)

重度の肝機能障害者(Child-Pugh分類C)を対象とした試験実施なし

されており、本薬が主に肝臓で代謝されることが考えられること(4.3.1及び6.2.1.2参照)を踏まえ、申請者は、重度の肝機能障害患者では本薬曝露量が上昇する懸念があることを添付文書で注意喚起すると説明している。

<審査報告書の記載内容省略>

機構

特に記載なし

添付文書における記載

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.3 肝機能障害患者

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.2 肝機能障害患者

意見

・添付文書の【9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.3 肝機能障害患者】には次の様に記載されており、妥当な注意喚起であると考えます。

「重度の肝機能障害患者(Child-Pugh分類C)を対象とした臨床試験は実施されていない。本剤は主に肝臓で代謝されるため、重度の肝機能障害患者では血漿中濃度が上昇するおそれがある。」

・一方、【16.6 特定の背景を有する患者 16.6.2 肝機能障害患者】の内容は次の通り。

「マリバビル200mgを単回投与したとき、中等度肝機能障害者[Child-Pugh分類B(スコア7～9)](10例)の正常肝機能者(10例)に対する総血漿中濃度に基づくマリバビルのAUC及びC_{max}の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ1.261及び1.346であった8)(外国人データ)。」

ここでは血漿タンパク結合の結合型+非結合型の数値を用いているが、別途測定されている非結合型の数値を採用するほうが妥当ではないか。

相互作用

申請者

p35 6.R.1.1 併用薬が本薬のPKに与える影響について

p36 6.R.1.2 本薬が併用薬のPKに与える影響について

CYP3A4 及びP-gp 基質薬

BCRP基質薬

<審査報告書の記載内容省略>

機構

p35 6.R.1 薬物相互作用

6.R.1.1 併用薬が本薬のPKに与える影響について

<CYP3A4誘導薬との併用について>

・その他の中程度～強いCYP3A4誘導剤(フェニトイン、フェノバルビタール、カルバマゼピン、エファビレンツ及びリファブチン等)との併用についても、本薬の血漿中曝露量の低下が予測され、本薬の有効性が減弱するおそれがあるため、本薬との併用は推奨されず、代替薬への変更を考慮する必要があると考えます。ただし、当該CYP3A4誘導剤と併用が避けられない場合は、以下の点等を踏まえ、本薬1,200 mg BIDまでの増量を考慮することは可能と判断し

た。

➤ 他の中程度～強いCYP3A4誘導剤(フェニトイン、フェノバルビタール、カルバマゼピン、エファビレンツ、リファブチン等)のCYP3A4誘導能は、リファンピシンほど強くはないことから36)、当該CYP3A4誘導剤併用下で本薬1,200 mg BIDまで増量した場合には、非併用下で申請用法・用量(本薬400 mg BID)投与時の血漿中本薬C_{trough}と概ね同程度以上の曝露量が得られる可能性がある。

➤ 202試験及び203試験では、申請用法・用量(本薬400 mg BID)の3倍量(本薬1200 mg BID)までの安全性が確認されており、安全性プロファイルは許容可能であった(7.R.3)。

<審査報告書の記載内容省略>

添付文書における記載

10. 相互作用

10.1 併用禁忌(併用しないこと)

10.2 併用注意(併用に注意すること)

意見

・併用薬が本薬のPKに与える影響について

その他の中程度～強いCYP3A4誘導剤(フェニトイン、フェノバルビタール、カルバマゼピン、エファビレンツ及びリファブチン等)との併用について、本薬の有効性が減弱するおそれがあるため、相手薬剤によっては「併用が避けられない場合、本薬1,200 mg BIDまでの増量を考慮する」とされている。しかし、添付文書中には相互作用による影響の定量的数値の記載がなく、実際に適正な投与量を決定することは難しいのではないかと。

・IF(p12)のデータからマリバビルの適正投与量を推測することは可能だが、併用薬の投与量によっては、マリバビル1,200mgでも効果が不十分となる可能性がある。本剤においては、過量投与よりも投与量不足の方が、より深刻な問題を引き起こすと考えられる。高額な薬剤費がさらにかかることも踏まえると、本剤を増量するよりも、併用薬または本剤自体の変更を検討する方が現実的ではないかと。

■カルバマゼピン 400 mg 1日1回 ⇒ 本剤 800 mg BID 投与で No Effect Boundaryの範囲内

■フェニトイン 300 mg 1日1回 ⇒ 本剤 1,200 mg BID 投与で No Effect Boundaryの範囲内

■フェノバルビタール 100 mg 1日1回 ⇒ 本剤 1,200 mg BID 投与で No Effect Boundaryの範囲内

■エファビレン 600 mg 1日1回 ⇒ 本剤 1,200 mg BID 投与で No Effect Boundaryの下限に近づいた

・予測に用いたPBPKモデルは、本薬とBCRP基質との薬物相互作用を適切に予測可能なモデルであることを確認するためのModel Validation(本薬とBCRP基質薬との臨床薬物相互作用試験の実測データを用いたValidation等)が実施されていない。また、MATE1基質薬又はUGT1A1基質薬と本薬との併用に係る臨床薬物相互作用試験は実施されていないことを踏まえ、製造販売後も引き続き情報収集し、新たな知見が得られた場合には、速やかに臨床現場へ情報提供を行う必要があるとの機構の意見を支持。

※免疫抑制剤との併用に関しては「重要な潜在的リスク」の項に記載

用法・用量

申請者 p54

7.R.6 用法・用量について

国内診療ガイドラインでは、CMV感染症の治療における抗CMV薬の投与期間は、臨床的な改善が認められ、CMV血症が消失するまで、少なくとも2週間は投与する必要があるとされている。202試験において本剤投与後6週までにCMV血症消失を達成した被験者の割合は、本剤400 mg BID群で70.0%、本剤800 mg BID群で62.5%、本剤1,200 mg BID群で67.5%と一定の有効性が示唆されたものの、免疫抑制剤を継続的に使用した場合にCMV血症が再発する可能性が想定されることから、303試験及び3001試験では、CMV血症消失後の継続療法のための2週間を追加した合

計8週間が設定された。

<審査報告書の記載内容省略>

機構 p55

<審査報告書の記載内容省略>

添付文書における記載

6. 用法及び用量

意見

・投与量について、海外第Ⅱ相用量設定202試験において、800 mgおよび1,200 mg群では400 mg群よりも高い有効性が示されなかったことから、「通常、成人にはマリバビルとして400 mgを1日2回経口投与する」との設定は妥当であると判断した。

・重篤な有害事象、死亡に至った有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合は高い傾向に起因は、治験薬投与が最長24週間とされていたことによると記載されているが、具体的な投与期間については、長期投与した場合において、投与期間と有害事象又は副作用の発現割合に関連性は認められず、投与期間の目安の注意喚起は不要と解釈されたことについて違和感を感じた。一方、「医療現場では患者の状態に応じて24週間を超えた本剤投与がなされる可能性も考慮すると、投与期間別の安全性及び有効性の情報を製造販売後の調査等で収集し、新たな知見が得られた場合には速やかに医療現場に情報提供する必要がある。」との機構の指摘は妥当であると考え

4. 審査医薬品はどのような臨床的位置づけになっているか

申請者 p46

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 臨床データパッケージについて

本邦での本剤開発開始時には、既存の抗CMV療法に難治性（遺伝子型による抵抗性の有無を問わない）のCMV感染症を有するHSCT又はSOTレシピエントを対象とした海外第Ⅲ相試験（303試験）が先行して実施済みであり、既存の抗CMV療法による治療歴のない無症候性のCMV血症を有するHSCTレシピエントを対象とした海外第Ⅲ相臨床試験（302試験）が実施中であった。そのため、既存の抗CMV療法に難治性のCMV感染症又は無症候性のCMV血症を有するHSCT若しくはSOTレシピエントを対象とした国内第Ⅲ相試験（3001試験）の成績に、303試験成績及び302試験の想定成績を加えて、本邦において、HSCT又はSOTレシピエントのCMV感染症（既存の抗CMV療法に難治性又は治療歴の有無は問わない）の本剤の適応を取得する計画であった。しかしながら、～

<審査報告書の記載内容省略>

機構

p47 7.R.1 臨床データパッケージについて

P54 7.R.4 臨床的位置付けについて

7.R.2及び7.R.3での検討を踏まえ、本剤は臓器移植（造血幹細胞移植を含む）における既存の抗CMV療法に難治性（遺伝子型による抵抗性の有無を問わない）のCMV感染症に対する新たな治療選択肢になりうると判断した。

7.R.5 効能・効果について

7.R.1、7.R.2、7.R.3 及び 7.R.4 における検討を踏まえると、日本人 HSCT 又は SOT レシピエントにおけるCMV感染症に対する使用経験が極めて限られていること、既存の抗CMV療法による治療歴のない無症候性のCMV血症の患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験（302試験）で第一選択薬であるVGCVIに対する非劣性が検証されなかったこと等を考慮すると、海外での承認効能・効果と同様に、投与対象となる患者集団を明確にするため、以下のように効

能・効果を整備することが適切である。

< 効能・効果 >

臓器移植(造血幹細胞移植も含む)における既存の抗サイトメガロウイルス療法に難治性のサイトメガロウイルス感染症の治療 (申請時より下線部追加、取消線削除)

添付文書における記載

4. 効能又は効果

臓器移植(造血幹細胞移植も含む)における既存の抗サイトメガロウイルス療法に難治性のサイトメガロウイルス感染症

意見

・申請者の説明によると、302試験で非劣勢を示せなかったことから、当初は既存の抗サイトメガロウイルス療法に難治性のCMV感染症を対象に絞って申請したと読み取れる。しかし、実際には条件を限定せずに申請を行った結果、機構の判断により「臓器移植(造血幹細胞移植を含む)における、既存の抗サイトメガロウイルス療法に難治性のサイトメガロウイルス感染症の治療」という制限付きで承認されたものと考えられ、説明の表現にやや違和感があった。302試験で非劣勢を示せなかったことを踏まえると、機構の判断は妥当であると考えられる。

・優越性が示された 303 試験において、マリバビル群 60%、IAT 群 40%という推定値が設定されている。この差は「臨床的に意味のある差」として解釈できる可能性があるが、その具体的な臨床的影響についての説明が不足している。この差が患者の治療成績や生活の質にどのように影響するのかをより明確に示すことで、本剤の臨床的な意義を明確にすることが不可欠である。一方、3001 試験において、既存の抗 CMV 療法に難治性(遺伝子型による抵抗性の有無を問わない)の CMV 感染症を有する日本人の HSCT または SOT レシピエントでは、試験開始 8 週時点での CMV 血症消失率は 33.3%(3 例中 1 例)にとどまっている。例数が少ないという限界はあるものの、有効性の観点から見ると、本剤の臨床的位置づけにはやや懸念が残る。

・他の抗 CMV 薬の中には「中枢神経系 CMV 感染症」や「CMV 網膜炎」に使用可能なものもあるが、本剤は中枢への移行性の低さも踏まえてこれらの疾患に対する有効性および安全性が検討されておらず、その点でも相対的に利点が少ない。

・本剤は既存の抗 CMV 薬に耐性を示すウイルスに対して効果が期待できる点が大きな特徴であり、他の治療選択肢が限られる場合には有用な選択肢となる可能性があるが、他の治療薬と比較して極めて高額であるため、使用にあたっては費用対効果を慎重に検討する必要があると考える。

・添付文書には、投与上の注意に関する記載がほとんど見受けられない。添付文書でなくとも、適正使用ガイドのような形で、十分な知識を有する医師が投与を行うことや、ガイドラインを参照することなどを明記しておくことが望ましいのではないかと。本剤は内服薬であることから、危険アラートが 1 ランク下がってしまう可能性があり、その点にも注意が必要である。本来、決して気軽に使用できる薬剤ではないため、説明の文章も通常の薬剤とは異なる表現にするなど一定の配慮が求められる。また、現在では AI が添付文書を読み取って解釈する時代であり、誤読を防ぐためにも、掲載箇所や表現方法について工夫することが必要かも知れない。

②医薬品リスク管理計画書の安全性検討事項における評価

1. 重要な特定されたリスク

項目(該当なし)

評価

2. 重要な潜在的リスク

項目（ 免疫抑制剤濃度増加による重篤副作用の発現頻度の上昇 ）
評価 ・タクロリムス、シクロスポリン、エベロリムス、シロリムスは治療域が狭く、血中濃度の上昇により感染症や腎機能の低下を招き、重篤な場合には急性腎障害に至るおそれがある。当疾患の特性上、多くの患者が免疫抑制剤を使用していると考えられることから、これらを重要な潜在的リスクに設定すること妥当であるとする。

3. 重要な不足情報

項目（ 該当なし ）
評価 重要な不足情報は「該当なし」とされているが、本剤は肝臓で代謝されると推測されているにもかかわらず、重度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 C）を対象とした臨床試験が実施されていない点は、重要な不足情報に該当するのではないかと考える。

4. 有効性に関する検討事項

項目（ 臨床的な治療抵抗性 CMV の発現状況 ）
評価 ・本剤の耐性変異が臨床的な治療抵抗性に影響を与える可能性があること、国内外の臨床試験において耐性変異を有する被験者の治療成功率が低いこと等の理由から、当該項目を有効性に関する検討事項に設定することは重要であるとする。ただし、UL97 遺伝子変異のような薬剤耐性検査は、現時点では保険適用外であり、対応可能な施設も限られている。このため、実際に検査が行われるケースは少ないことが懸念され、実用面での課題が残る。

③コスト面の評価（既存薬との治療費の比較）

薬価サーチ 2025

<マリバビル>

リブテンシティ錠 200mg 添付文書 武田薬品 37,536.20 円／錠

通常、成人にはマリバビルとして 1 回 400mg を 1 日 2 回経口投与する。

8 週間(56 日)の薬剤料 ⇒ 8,408,108.8 円

<バルガンシクロビル>

バリキサ錠450mg 田辺三菱製薬 2,146.00 円／錠

1 回 900mg を 1 日 1 回、8 週間(56 日)使用した場合 ⇒ 240,352 円

<ガンシクロビル>

デノシン点滴静注用500mg 田辺三菱製薬 10,090.00／瓶

後)ガンシクロビル点滴静注用500mg「VTRS」 ヴィアトリス・ヘルスケア 3,988.00 円／瓶

後発品1Vを1日2回、8 週間(56 日)使用した場合 ⇒ 446,656 円

<ホスカルネット>

点滴静注用ホスカビル注24mg／mL 6g250mL アストラゼネカ 10,655.00 円／瓶

1V を1日2回、8週間(56 日)使用した場合 ⇒ 1,193,360 円

<シドフォビル>

本邦未承認

本剤は非常に高価であり、薬価がここまで高額になった理由には疑問が残る。通常の投与量(400mg を1日2回)で8週間の薬剤費は 8,408,108.8 円にのぼる。一方、他の抗 CMV 薬についてはバルガンシクロビル(バリキサ錠)240,352 円、ガンシクロビル(後発品)446,656 円、ホスカルネット(ホスカビル注)1,193,360 円と、本剤との比較ではいずれも低コストである。本剤は既存の抗 CMV 薬に耐性を示すウイルスに対して効果が期待できる点が大きな特徴であり、他の治療選択肢が限られる場合には有用な選択肢となる可能性があるが、他の治療薬と比較して極めて高額であるため、使用にあたっては費用対効果を慎重に検討する必要があると考える。特に、相互作用の観点から本剤の投与量を最大で 3 倍まで増量する場合、薬剤費はさらに高額となる。高額療養費制度の適用により患者負担が一定程度軽減される場合もあるが、医療機関や保険者にとっては依然として大きな経済的負担となる。特に、対象患者が限られた希少疾患領域においては、薬剤の価格設定と実際の医療資源の配分とのバランスについて、より一層の慎重な議論と対応が求められる。

また、高額医薬品は、管理上の観点から盗難や紛失といった問題が発生することもある必要があり、その点でも取り扱いに注意を要する薬剤といえる。

海外での販売価格

アメリカ合衆国: 200mg 錠剤 28 錠の供給で約 6,703 ドルと報告されている。為替レートを 1 ドル=150.5 円(2025 年 3 月現在の参考値)で計算すると、おおよそ 100 万円前後。

カナダ: 7.5 週間(52.5 日)の治療コースで約 58,128 カナダドルと推定されている。2025 年 3 月 26 日時点の為替レートである 1 ドル=150.5 円を適用すると、約 8,750,000 円。

<総合評価>

【有効性に関する評価】

<評価試験>

303 試験(D コース評価論文): 海外第Ⅲ相試験

3001 試験: 国内第Ⅲ相試験

・海外第Ⅲ相試験(SHP620-303 試験)はデザインが非常に複雑であり、評価が難しい。有効率 55.7%という結果は、レスキュー目的の薬剤としては低く、より高い効果が求められると考えるが、その点に関する議論は見受けられない。さらに、後に実施された海外第Ⅲ相試験(302 試験)では本剤の VGCV に対する非劣性が証明されておらず、303 試験の評価が不十分であった、あるいは結果に偏りがあった可能性も否定できないのではないかと。

・日本人における臨床データは限られており、日本人の難治性 CMV 感染症の臓器移植患者はわずか 3 例にとどまる。そのうち 2 例は主要評価項目を達成していないにもかかわらず、有効性を否定する結果ではないと判断されている。この点については、慎重な解釈が求められる。

・他の抗 CMV 薬の中には「中枢神経系 CMV 感染症」や「CMV 網膜炎」に使用可能なものもあるが、本剤は中枢への移行性の低さも踏まえてこれらの疾患に対する有効性および安全性が検討されておらず、その点で相対的に利点が少ない。

・本剤による治療に反応しないケースでは、CMV が本剤に対して耐性を示す可能性が指摘されており、製造販売後の情報収集と耐性発現のモニタリングが不可欠である。特に、腎移植以外の固形臓器移植患者に関する有効性のデータが不足しており、引き続き適切な情報提供が求められる。

【安全性に関する評価】

・202 試験(海外第Ⅱ相試験)では、重篤な有害事象、死亡例、投与中止に至った有害事象の発現割合が高い傾向にあった。これは曝露期間(試験期間?)の違いによるものと考えられるが、24 週間を超える長期投与による安全性に対する懸念が残る。

・本剤は CYP3A4 および P-gp を介した薬物相互作用の影響を受けやすい。免疫抑制剤(タクロリムス、シクロスポリン、エベロリムス、シロリムス)との併用により、これら薬剤の血中濃度の上昇が報告されており、これにより感染症や腎機能の低下、重篤な場合には急性腎障害のリスクが高まる可能性がある。特に、移植患者では免疫抑制剤の使用が不可避であるため、この相互作用に関する注意喚起が重要となる。

・海外の自発報告では216 件の重篤な副作用(死亡 28 件、敗血症 5 件、急性腎障害 5 件など)が報告されているが、「新たな安全性上の懸念は認められていない」との評価にとどまっている。これに関しては、慎重な経過観察と適切な情報提供が求められる。

・D コースで検討した論文(303 試験)における好中球減少(本剤群 9.4%、対照群 22.4%)は、治療下有害事象(TEAE)として報告されており、副作用とはみなされていないもよう。造血幹細胞移植や他剤の併用など複数の因子が関与していることから、副作用とは判断されなかった可能性がある。しかしながら、機構から「本薬の反復投与毒性試験で認められた赤血球系パラメータ低下について、ラット及びカニクイザルに共通し、かつ臨床曝露量近辺で認められていることから、ヒトにおいても潜在的なリスクを有する可能性があるものの、国内外臨床試験ではほとんど事象が認められていないことから、現時点において特段の注意喚起は不要であるとの申請者の方針は受入れ可能と考える。」とされていることは認識しておく必要があるだろう。

・本剤投与で、味覚障害が高頻度で生じる。アドヒアランス低下が無いよう患者への指導が必須である。

【用法・用量について】

・本剤は主に肝臓で代謝されるため、重度の肝機能障害(Child-Pugh分類C)に関する臨床試験は実施されておらず、これらの患者では血漿中濃度の上昇が懸念されることから、慎重な投与が求められる。

・また、本剤は CYP 酵素を介して代謝されるため、併用薬によっては投与量の増量が必要となる場合がある。実際には相互作用を考慮して、最大で 3 倍量まで増量される可能性があり、その結果、薬剤費が著しく高額になる点にも留意が必要である。

【まとめ】

本剤は、有効性・安全性の両面においても、現時点では十分な情報が揃っておらず、特に日本人におけるデータは限定的である点が懸念される。CYP 酵素を介した代謝を受けることがわかっているが、薬物相互作用のリスクがあり、併用薬の選択には慎重な対応が求められる。同種同効薬であるガンシクロビルおよびバルガンシクロビルとの併用は、作用機序の観点から禁忌とされており、使用上の制約となっている。また、他の抗 CMV 薬の中には「中枢神経系 CMV 感染症」や「CMV 網膜炎」に使用可能なものもあるが、本剤は中枢への移行性の低さも踏まえてこれらの疾患に対する有効性および安全性が検討されておらず、その点でも相対的に利点が少ない。加えて、本剤は極めて高額であり、費用対効果の観点からも使用が制限される可能性が高い。これらを総合的に踏まえると、本剤の使用には多くの課題が残るといえる。

一方で、本剤は既存の抗 CMV 薬に耐性を示すウイルスに対して効果が期待できるという特長があり、治療選択肢が乏しい症例においては、有用な選択肢となり得る。今後の適正使用に向けては、慎重な症例選択や併用薬への配慮に加え、製造販売後の情報収集による知見の蓄積と、それに基づく的確な情報提供が重要。その際、本剤に対する耐性を十分に評価したうえで投与することが理想である。