市販直後調査
2024年8月～2025年2月

2024年8月改訂（第2版）　　日本標準商品分類番号：87625

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

抗サイトメガロウイルス化学療法剤

マリバビル錠

リブテンシティ®錠200mg

LIVTENCITY® tablets 200mg

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品[注)] 注）注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	リブテンシティ錠200 mg 1錠中 マリバビルとして200 mg
一般名	和名：マリバビル（JAN） 洋名：Maribavir（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2024年6月24日 薬価基準収載年月日：2024年8月15日 販売開始年月日：2024年8月28日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元　武田薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	武田薬品工業株式会社　くすり相談室 フリーダイヤル　0120-566-587 受付時間　9：00～17：30（土日祝日・弊社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ　https://www.takedamed.com/

本IFは2024年8月改訂の電子化された添付文書（電子添文）の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認すること。

本剤は一部、国内承認外の用法及び用量を含む臨床試験に基づいて評価され、承認されたため、国内承認外の用法及び用量を含む試験成績を掲載している。しかし、それらは適応外使用を推奨するものではない。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 －日本病院薬剤師会－

（2020 年 4 月改訂）

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第 2 小委員会が IF の位置付け、IF 記載様式、IF 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が IF 記載要領の改訂を行ってきた。

IF 記載要領 2008 以降、IF は PDF 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した IF が速やかに提供されることとなった。最新版の IF は、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品の IF の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF 記載要領 2018 が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IF に記載する項目配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IF の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って IF を作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し,その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目　　次

Ⅰ．概要に関する項目
1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的特性 1
3. 製品の製剤学的特性 2
4. 適正使用に関して周知すべき特性 2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 2
   (1) 承認条件 2
   (2) 流通・使用上の制限事項 2
6. RMP の概要 3

Ⅱ．名称に関する項目
1. 販売名 4
   (1) 和名 4
   (2) 洋名 4
   (3) 名称の由来 4
2. 一般名 4
   (1) 和名（命名法） 4
   (2) 洋名（命名法） 4
   (3) ステム（stem） 4
3. 構造式又は示性式 4
4. 分子式及び分子量 4
5. 化学名（命名法）又は本質 4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 4

Ⅲ．有効成分に関する項目
1. 物理化学的性質 5
   (1) 外観・性状 5
   (2) 溶解性 5
   (3) 吸湿性 5
   (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点 5
   (5) 酸塩基解離定数 5
   (6) 分配係数 5
   (7) その他の主な示性値 5
2. 有効成分の各種条件下における安定性 6
3. 有効成分の確認試験法、定量法 6

Ⅳ．製剤に関する項目
1. 剤形 7
   (1) 剤形の区別 7
   (2) 製剤の外観及び性状 7
   (3) 識別コード 7
   (4) 製剤の物性 7
   (5) その他 7
2. 製剤の組成 7
   (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤 7
   (2) 電解質等の濃度 7
   (3) 熱量 7

3. 添付溶解液の組成及び容量 8
4. 力価 8
5. 混入する可能性のある夾雑物 8
6. 製剤の各種条件下における安定性 8
7. 調製法及び溶解後の安定性 9
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 9
9. 溶出性 9
10. 容器・包装 9
(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報 9
(2) 包装 9
(3) 予備容量 9
(4) 容器の材質 9
11. 別途提供される資材類 9
12. その他 9

Ⅴ. 治療に関する項目
1. 効能又は効果 10
2. 効能又は効果に関連する注意 10
3. 用法及び用量 11
(1) 用法及び用量の解説 11
(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠 11
4. 用法及び用量に関連する注意 12
5. 臨床成績 14
(1) 臨床データパッケージ 14
(2) 臨床薬理試験 17
(3) 用量反応探索試験 29
(4) 検証的試験 31
(5) 患者・病態別試験 44
(6) 治療的使用 44
(7) その他 44

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 45
2. 薬理作用 45
(1) 作用部位・作用機序 45
(2) 薬効を裏付ける試験成績 45
(3) 作用発現時間・持続時間 47

Ⅶ. 薬物動態に関する項目
1. 血中濃度の推移 48
(1) 治療上有効な血中濃度 48
(2) 臨床試験で確認された血中濃度 48
(3) 中毒域 49
(4) 食事・併用薬の影響 49
2. 薬物速度論的パラメータ 55
(1) 解析方法 55
(2) 吸収速度定数 55
(3) 消失速度定数 55
(4) クリアランス 56

(5) 分布容積 56
(6) その他 56
3. 母集団（ポピュレーション）解析 56
(1) 解析方法 56
(2) パラメータ変動要因 56
4. 吸収 56
5. 分布 57
(1) 血液－脳関門通過性 57
(2) 血液－胎盤関門通過性 57
(3) 乳汁への移行性 57
(4) 髄液への移行性 57
(5) その他の組織への移行性 57
(6) 血漿蛋白結合率 58
6. 代謝 58
(1) 代謝部位及び代謝経路 58
(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率 58
(3) 初回通過効果の有無及びその割合 58
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率 58
7. 排泄 59
8. トランスポーターに関する情報 59
9. 透析等による除去率 60
10. 特定の背景を有する患者 60
11. その他 62

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由 63
2. 禁忌内容とその理由 63
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 64
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 64
5. 重要な基本的注意とその理由 64
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 65
(1) 合併症・既往歴等のある患者 65
(2) 腎機能障害患者 65
(3) 肝機能障害患者 65
(4) 生殖能を有する者 66
(5) 妊婦 66
(6) 授乳婦 67
(7) 小児等 67
(8) 高齢者 67
7. 相互作用 67
(1) 併用禁忌とその理由 68
(2) 併用注意とその理由 69
8. 副作用 73
(1) 重大な副作用と初期症状 73
(2) その他の副作用 73
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 76
10. 過量投与 76
11. 適用上の注意 76

12. その他の注意 76
(1) 臨床使用に基づく情報 76
(2) 非臨床試験に基づく情報 76

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験 77
(1) 薬効薬理試験 77
(2) 安全性薬理試験 77
(3) その他の薬理試験 78
2. 毒性試験 78
(1) 単回投与毒性試験 78
(2) 反復投与毒性試験 78
(3) 遺伝毒性試験 79
(4) がん原性試験 79
(5) 生殖発生毒性試験 79
(6) 局所刺激性試験 80
(7) その他の特殊毒性 80

Ⅹ. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分 81
2. 有効期間 81
3. 包装状態での貯法 81
4. 取扱い上の注意 81
5. 患者向け資材 81
6. 同一成分・同効薬 81
7. 国際誕生年月日 81
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 81
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 81
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 81
11. 再審査期間 82
12. 投薬期間制限に関する情報 82
13. 各種コード 82
14. 保険給付上の注意 82

ⅩⅠ. 文献

1. 引用文献 83
2. その他の参考文献 84

ⅩⅡ. 参考資料

1. 主な外国での発売状況 85
2. 海外における臨床支援情報 86
(1) 妊婦等に関する海外情報 86
(2) 小児等に関する記載 88

ⅩⅢ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 89
(1) 粉砕 89
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性 90
2. その他の関連資料 92

略語集

略語	略語内容	
AUC	area under the curve	曲線下面積
BID	bis in die	1 日 2 回投与
CI	confidence interval	信頼区間
CL	clearance	クリアランス
C_{max}	maximum concentration	最高濃度
CMV	cytomegalovirus	サイトメガロウイルス
C_{trough}	trough concentration	トラフ濃度
EC_{50}	half-maximal effective concentration	50%有効濃度
HSCT	hematopoietic cell transplantation	造血幹細胞移植
IAT	investigator-assigned treatment	治験担当医師割り付け治療
ITT	intent-to-treat	治療企図
IU	international unit	国際単位
K_i	inhibition constant	阻害定数
PBPK	physiologically-based pharmacokinetic	生理学的薬物速度論
PCR	polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
QD	quaque die	1 日 1 回投与
SOT	solid organ transplantation	固形臓器移植
$t_{1/2}$	half-life time	半減期
TEAE	treatment-emergent adverse event	治療中に発現した有害事象
t_{max}	time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
UGT	uridine diphosphate-glucuronosyltransferase	グルクロン酸転移酵素

Ⅰ．概要に関する項目

1. 開発の経緯

造血幹細胞移植（HSCT）や固形臓器移植（SOT）後はサイトメガロウイルス（CMV）感染の罹患率が高いことが知られており、臓器障害や高い死亡率を招くとともに、医療費の増大とも関連している[1-4]。そのため、移植後のCMV感染管理では、抗CMV治療薬によって血漿中CMV DNAを検出不能なレベルまで低下させることにより、免疫抑制期間中のCMV感染症への進行及び合併症の発症を抑制することが求められる。

リブテンシティ錠200mg（以下、本剤）は、CMVのDNA複製やカプシドの核外放出の過程で必要なUL97遺伝子によりコードされるプロテインキナーゼを標的とし、その活性を阻害することでCMVの複製過程を阻害する抗CMV治療薬である[5]。

本剤の臨床試験は、海外で先行して開始され、米国では既存の抗CMV治療に難治性又は抵抗性のCMV感染/感染症を有するHSCT又はSOT患者を対象とした海外第Ⅲ相検証試験（SHP620-303試験）[6,7]の結果に基づき、「ガンシクロビル、バルガンシクロビル、cidofovir※1又はホスカルネット※2による治療に難治性（遺伝子型耐性の有無を問わない）の移植後CMV感染/CMV感染症を有する成人及び小児患者（12歳以上、体重35kg以上）の治療」の効能又は効果で2021年11月に承認を取得した。

また、欧州では「ガンシクロビル、バルガンシクロビル、cidofovir※1又はホスカルネット※2を含む1種類以上の前治療に抵抗性及び/又は難治性の移植後CMV感染及び/又は感染症を有する成人患者の治療」の効能又は効果で2022年11月に承認を取得し、英国及びカナダ等においても、既存治療に難治性のCMV感染/感染症に対する治療薬として承認されている（英国：2022年11月承認、カナダ：2022年9月承認）。

国内では、CMV感染/感染症を有する日本人のHSCT又はSOT患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（TAK-620-3001試験）を実施し、本剤の有効性、安全性が検討され、海外第Ⅲ相検証試験（SHP620-303試験）の結果も踏まえ、医薬品製造販売承認申請を行い、2024年6月に成人において「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」を効能又は効果として承認を取得した。

※1：本邦未承認薬
※2：SOT患者に対する適応は本邦承認外

2. 製品の治療学的特性

（1）リブテンシティは、経口の抗サイトメガロウイルス（CMV）治療薬*である。

*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

（2）リブテンシティは、CMVの増殖に必須であるウイルス由来のUL97遺伝子によりコードされるプロテインキナーゼを阻害することでウイルス増殖を抑制する。

（「Ⅵ．2．**薬理作用**」の項参照）

（3）海外第Ⅲ相検証試験において、リブテンシティは優れたCMV血症消失作用を示した。

既存の抗CMV薬に難治性又は抵抗性のCMV感染/感染症を有するHSCT又はSOT患者352例を対象としたSHP620-303試験において、主要評価項目である投与期間8週終了時点でCMV血症消失を達成した患者割合は、リブテンシティ400 mg 1日2回投与群で55.7%、治験担当医師が選択する他の抗CMV薬（IAT）群で23.9%であった。層別因子を調整した投与群間差は、32.8%（95%信頼区間（CI）：22.80, 42.74%）であり、統計学的に有意な差が検証された（p<0.001、Cochran-Mantel-Haenszel検定）。

また、主要な副次評価項目である 16 週時点における投与期間 8 週終了時点に達成した CMV 血症消失と感染症状コントロールの維持が確認された患者割合は、リブテンシティ 400 mg 1 日 2 回投与群で 18.7%、IAT 群で 10.3%であった。層別因子を調整した投与群間差は、9.5%（95%CI：2.02, 16.88%）であり、統計学的に有意な差が検証された（p=0.013、Cochran-Mantel-Haenszel 検定）。

注）海外第Ⅲ相検証試験（SHP620-303 試験）は国内承認外の用法及び用量（1 日のみ偶発的に 1,200 mg/日が投与された症例、経口胃管経路を介して粉砕した薬剤が投与された症例）が含まれるが、承認時評価資料のため紹介する。

（「**Ⅴ．5. 臨床成績**」の項参照）

（4）主な副作用（発現頻度 10%以上）は、味覚障害、悪心、嘔吐、下痢、疲労であった。

（「**Ⅴ．5. 臨床成績**」及び「**Ⅷ．8. 副作用**」の項参照）

注）

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

6. 用法及び用量
通常、成人にはマリバビルとして 1 回 400 mg を 1 日 2 回経口投与する。

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	有
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

（2024年8月時点）

本剤は、「臓器移植（造血幹細胞移植も含む）におけるサイトメガロウイルス感染症の治療」を予定される効能又は効果として 2022 年 3 月 29 日に希少疾病用医薬品の指定[指定番号:(R4 薬)第 537 号]を受けている。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

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。

2） 国内での治験症例が極めて限られていることから、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、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。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
なし	・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	なし
有効性に関する検討事項		
・臨床的な治療抵抗性 CMV の発現状況		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動 ・市販直後調査 ・特定使用成績調査（全例調査）
有効性に関する調査・試験の計画の概要
・特定使用成績調査（全例調査）

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動 ・市販直後調査による情報提供

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認すること。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

リブテンシティ錠 200 mg

(2) 洋名

LIVTENCITY tablets 200 mg

(3) 名称の由来

"Living with Tenacity"を示唆する造語

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

マリバビル（JAN）

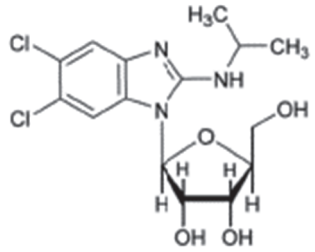
(2) 洋名（命名法）

Maribavir（JAN）

(3) ステム（stem）

VIR：抗ウイルス剤

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：$C_{15}H_{19}Cl_2N_3O_4$、分子量：376.24

5. 化学名（命名法）又は本質

5,6-ジクロロ-2-(プロパン-2-イルアミノ)-1-β-L-リボフラノシル-1*H*-ベンゾイミダゾール

5,6-Dichloro-2-(propan-2-ylamino)-1-β-L-ribofura1nosyl-1*H*-benzimidazole

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

TAK-620

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～オフホワイトの固体である。

(2) 溶解性

溶媒	25℃での溶解度（mg/mL）
メタノール	151.3
2-プロパノール	151.9
ジメチルスルホキシド	>171.8
アセトニトリル	16.4
エタノール	147.4
酢酸エチル	106.4
N,N-ジメチルアセトアミド	>168.5
n-ヘプタン	<1
トルエン	<1
アセトン	198.3
ジメチルホルムアミド	3.5
酢酸イソプロピル	243

（承認時資料：2024 年 6 月）

(3) 吸湿性

なし（常温で 0.1% w/w 未満の吸湿性を有し、0～90% RH で 0.05%未満の重量増加を示す。）

（承認時資料：2024 年 6 月）

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融解開始温度 197.6℃、融解ピーク温度 199℃

（承認時資料：2024 年 6 月）

(5) 酸塩基解離定数

pKa=5.20 及び 11.68（滴定法）

（承認時資料：2024 年 6 月）

(6) 分配係数

Log P = 2.86（1-オクタノール/0.15 mol/L 塩化カリウム水溶液で電位差測定；pH 2.0～12.2）

Log D（pH7.4）= 2.83

（承認時資料：2024 年 6 月）

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	温度	湿度	光	包装・保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃	60% RH		二重ポリエチレン袋／ポリエチレン容器	1、3、6、9、12、18、24、36、48、60箇月	60箇月まで規格内であった。
加速試験	40℃	75% RH		二重ポリエチレン袋／ポリエチレン容器	1、3、6箇月	6 箇月まで規格内であった。
苛酷試験（温度）	60℃			二重ポリエチレン袋／ポリエチレン容器	1箇月	1 箇月まで規格内であった。
苛酷試験（光）			ICH Q1B オプション1	・シャーレ ・対照（上記をアルミホイルで覆った）		規格内であった。

ICH Q1B オプション 1：D65/ID65 の放射基準に類似の出力を示すように設計されたフィルター付きキセノンランプを使用。総照度 120 万 lux·hr。

測定項目：性状、確認試験、純度試験、水分、強熱残分、微生物限度、粒子径、結晶形、定量（含量）

（承認時資料：2024 年 6 月）

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

液体クロマトグラフィー（保持時間）

液体クロマトグラフィー（紫外可視吸収スペクトル）

定量法

液体クロマトグラフィー

Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

錠剤（フィルムコーティング錠）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	リブテンシティ錠 200 mg	
剤形・色調	楕円形のフィルムコーティング錠・青色	
識別コード	SHP 620	
形状	上面	
	下面	
	側面	
長径（mm）	約 15.5	
短径（mm）	約 7.8	
厚さ（mm）	約 5.0	
質量（mg）	約 515	

(3) 識別コード

表示部位：錠剤

表示内容：SHP 620

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	リブテンシティ錠 200 mg
有効成分	1 錠中 マリバビルとして 200 mg
添加剤	結晶セルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、マクロゴール 4000、酸化チタン、タルク、青色 1 号アルミニウムレーキ

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

製剤に混在する可能性のある夾雑物はすべて原薬由来（合成中間体、副反応生成物）である。製剤特有の分解生成物は認められていない。

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	温度	湿度	光	包装・保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃	60% RH		瓶包装品[a]（28 錠/瓶）	0、1、3、6、9、12、18、24、36、48 箇月	継続中 36 箇月まで規格内であった。
	30℃	75% RH		瓶包装品[a]（28 錠/瓶）	0、1、3、6、9、12、18、24、36、48 箇月	継続中 36 箇月まで規格内であった。
加速試験	40℃	75% RH		瓶包装品[a]（28 錠/瓶）	0、1、3、6 箇月	6 箇月まで規格内であった。
光安定性試験			ICH Q1B オプション 2	・シャーレ：無包装 ・対照（上記をアルミホイルで覆った） ・瓶包装品[a]（28 錠/瓶）	120 万 lux・hr	規格内であった。

a：高密度ポリエチレン製の瓶にポリプロピレン製のアウターキャップ、インナーキャップ、アルミラミネートシールで構成されるチャイルドレジスタンス機能付キャップをしたもの。

ICH Q1B オプション 2：総照度 137.4 万 lux·hr、総近紫外放射エネルギー379.53W·h/m^2

測定項目：性状、確認試験、純度試験、製剤均一性（質量偏差）、溶出性、微生物限度、定量（含量）

（承認時資料：2024 年 6 月）

■非包装状態の安定性

リブテンシティ錠 200mg を 30℃/75%RH、高密度ポリエチレン製の瓶（開放）の条件下で保存した場合、いずれも 6 ヵ月後まで、特に問題となる変化は認められなかった。

また、40℃/75%RH、高密度ポリエチレン製の瓶（開放）の条件下で保存した場合、いずれも 6 ヵ月後まで、特に問題となる変化は認められなかった。

保存条件：30℃/75%RH、開放

リブテンシティ錠 200mg（Lot No.：4047053）

測定項目	イニシャル	1 ヵ月	3 ヵ月	6 ヵ月
外観（色調・形状）	青色のフィルムコーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし
類縁物質（総量）	ND	ND	ND	ND
溶出性（30 分）（%）	95.0	100.1	96.5	90.7
含量（%）	100.9	100.9	101.6	101.7
硬度（kp）	18.2	12.3	13.1	12.3
水分（%）	2.9	4.0	3.6	4.4

ND：not detected

保存条件：40℃/75%RH、開放

リブテンシティ錠 200mg（Lot No.：4047053）

測定項目	イニシャル	1 ヵ月	3 ヵ月	6 ヵ月
外観（色調・形状）	青色のフィルムコーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし
類縁物質（総量）	ND	ND	ND	ND
溶出性（30 分）（%）	95.0	84.9	94.1	94.4
含量（%）	100.9	100.7	100.7	101.7
硬度（kp）	18.2	13.4	14.4	13.9
水分（%）	2.9	3.1	3.8	4.0

ND：not detected

（武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス）

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

9. 溶出性

試験法：パドル法、50 rpm

試験液：溶出試験用塩酸溶液 900 mL

結果：30 分間の溶出率（Q 値）75%

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

ボトルキャップの開け方

キャップをボトル本体に強く押しつけたまま（カチカチ音がしない状態まで）左に回して開けること。

(2) 包装

ボトル：28 錠（バラ）

(3) 予備容量

(4) 容器の材質

バイアル：高密度ポリエチレン（HDPE）

キャップ：ポリプロプレン、アルミラミネートシール

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

Ⅴ. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

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

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意
5.1 既存の抗サイトメガロウイルス療法の治療効果が不十分と考えられる患者に投与すること。［17.1.1、17.1.2 参照］
5.2 中枢神経系のサイトメガロウイルス感染症及びサイトメガロウイルス網膜炎に対する有効性及び安全性は検討していない。非臨床試験の結果から、本剤は血液脳関門を透過し得るが、中枢神経系への通過量は低いと考えられる[8)]。

＜解説＞

5.1 本剤は、臓器移植（造血幹細胞移植（HSCT）も含む）患者における CMV 感染症に対し、国内で既承認の抗 CMV 治療薬（ガンシクロビル、バルガンシクロビル又はホスカルネット[注 1)]）による効果が不十分な症例に対する治療として使用する薬剤であるため設定した。
本効能又は効果取得にあたり、本剤の有効性及び安全性を検討した主要な国内外の臨床試験の対象患者を以下に示す。（「Ⅴ. 5. **臨床成績**」の項参照）

・国内第Ⅲ相試験（TAK-620-3001 試験）：日本人の HSCT 又は固形臓器移植（SOT）患者における無症候性 CMV 感染患者及び既存の抗 CMV 薬（ガンシクロビル、バルガンシクロビル又はホスカルネット[注 1)]）に難治性又は抵抗性の CMV 感染／感染症を有する患者[注 2)]
・海外第Ⅲ相試験（SHP620-303 試験）：既存の抗 CMV 薬（ガンシクロビル、バルガンシクロビル、ホスカルネット[注 1)] 又は cidofovir [注 3)]）に難治性又は抵抗性の CMV 感染／感染症を有する HSCT 又は SOT 患者

注 1）SOT 患者に対する適応は本邦承認外。
注 2）TAK-620-3001 試験の 41 例（最大の解析集団）には既存の抗 CMV 治療に難治性又は抵抗性の CMV 感染／感染症以外の患者も含まれるため、本剤の効能又は効果に関連する注意の 5.1 項「既存の抗サイトメガロウイルス療法の治療効果が不十分と考えられる患者に投与すること。」に留意して投与患者を選択すること。
注 3）本邦未承認薬

5.2 中枢神経系の CMV 感染症のある移植患者及び CMV 網膜炎を有する移植患者を対象とした臨床試験は実施していないため、中枢神経系の CMV 感染症及び CMV 網膜炎に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。また、非臨床試験の結果から、本剤は血液脳関門を透過し得るものの、中枢神経系への通過量は低いと考えられる。
雄ラット（Sprague-Dawley：7 匹、Long Evans：9 匹）に ^{14}C 標識したマリバビル 10 mg/kg を単回経口投与したとき、脳及び脊髄から放射能は検出されず、通過量は定量不能であったことから、マリバビルの血液脳関門の透過性は低いと考えられた。また、雄マウス（CD-1：2 匹）にマリバビル 10 mg/kg を静脈内投与後 10 分の脳ホモジネート中マリバビル濃度は血漿中濃度の 5%未満であった[8)]。
なお、本剤の主要な国内外の第Ⅲ相試験（TAK-620-3001 試験、SHP620-303 試験）では、中枢神経系組織侵襲性 CMV 感染症又は CMV 網膜炎を有する患者は除外された。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

> 6. 用法及び用量
>
> 通常、成人にはマリバビルとして 1 回 400 mg を 1 日 2 回経口投与する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

CMV 臨床分離株に対するプラーク減少試験で得られた *in vitro* の 50%有効濃度の平均値は、*in vitro* と血漿中のタンパク結合率を考慮しており、CMV 治療の初期目標としての本剤の C_{trough} は 6 μg/mL 以上と推定された。

海外第Ⅱ相予防投与試験（1263-200 試験）において、HSCT 患者に本剤 400 mg BID を投与したとき、目標とする C_{trough}（6 μg/mL）を達成し、400 mg BID は最小有効用量に近いと考えられたことから、SHP620-202 試験及び SHP620-203 試験では、400、800 及び 1,200 mg BID の 3 用量を選択した。

有効性について、SHP620-202 試験では、投与開始後 6 週以内に CMV 血症消失を達成した割合は、本剤 400、800 及び 1,200 mg BID 群でそれぞれ 70.0%、62.5%及び 67.5%で、投与群間で同程度であり、400 mg BID を超える用量でより高い有効性を示さなかった。無症候性 CMV 感染を対象とした SHP620-203 試験でも同様に、投与開始後 6 週以内に CMV 血症消失を達成した割合は本剤 400、800 及び 1,200 mg BID 群でそれぞれ 77.5%、82.5%及び 71.8%であり、投与群間で同程度であった。

安全性について、SHP620-202 試験及び SHP620-203 試験のいずれでもよくみられた TEAE は、味覚異常、悪心、嘔吐、下痢及び免疫抑制剤濃度増加等であった。SHP620-202 試験では、味覚異常の発現頻度は、本剤 400、800 及び 1,200 mg BID 群でそれぞれ 60.0%（24/40 例）、62.5%（25/40 例）及び 72.5%（29/40 例）であった。免疫抑制剤濃度増加の発現頻度は、SHP620-202 試験では本剤 400、800 及び 1,200 mg BID 群でそれぞれ 10.0%（4/40 例）、5.0%（2/40 例）及び 15.0%（6/40 例）、SHP620-203 試験ではそれぞれ 5.0%（2/40 例）、5.0%（2/40 例）及び 15.4%（6/39 例）であり、いずれの試験においても最高用量で最も多くみられた。

以上のことから、第Ⅲ相試験の用量として 400 mg BID が適切であると考えられた。

SHP620-303 試験及び TAK-620-3001 試験は 400 mg BID の用量で実施し、SHP620-303 試験では有効性及び良好な安全性プロファイルが確認され、TAK-620-3001 試験の結果はそれらと大きく異なるものではなかった。

（「Ⅴ．4. 用法及び用量に関連する注意」及び「Ⅴ．5. 臨床成績」の項参照）

注）本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはマリバビルとして 1 回 400 mg を 1 日 2 回経口投与する。」である。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

強い又は中程度の CYP3A4 誘導剤（リファンピシン及びセイヨウオトギリソウ含有食品を除く）と本剤との併用は避け、代替薬への変更を考慮すること。併用が避けられない場合は、マリバビルとして 1 回 1,200 mg までの増量（1 日 2 回経口投与）を考慮すること。[10.2 参照]

＜解説＞

本剤は主に薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝されることから、強い又は中程度の CYP3A4 誘導剤との併用により本剤の代謝が促進され、本剤の血中濃度が減少するおそれがある。したがって本剤の有効性が減弱するおそれがあることから、強い又は中程度の CYP3A4 誘導剤（リファンピシン及びセイヨウオトギリソウ含有食品を除く）との併用に関する注意事項を設定した。「**Ⅷ. 7. (2) 併用注意とその理由**」の項を参照すること。

・リファンピシン及びその他の CYP3A の強い誘導剤（フェニトイン及びカルバマゼピン）並びに中程度の誘導剤（フェノバルビタール及びエファビレンツ）がマリバビルの曝露量に及ぼす影響を、PBPK モデル[注 1)]を用いて予測したところ、マリバビル 400 mg 1 日 2 回単剤投与に対する各薬剤（リファンピシン 600 mg 1 日 1 回、フェニトイン 300 mg 1 日 1 回、カルバマゼピン 400 mg 1 日 1 回、フェノバルビタール 100 mg 1 日 1 回及びエファビレンツ 600 mg 1 日 1 回）併用投与の最小二乗幾何平均値の比は、AUC_{τ}でそれぞれ 0.34、0.57、0.70、0.60 及び 0.56、C_{max} でそれぞれ 0.54、0.68、0.77、0.72 及び 0.74、C_{trough} でそれぞれ 0.04、0.30、0.53、0.31 及び 0.21 であった。これらの結果から、CYP3A 誘導剤とマリバビルとの間の薬物相互作用の影響の大きさは、リファンピシン>エファビレンツ>フェノバルビタール=フェニトイン>カルバマゼピンであった。さらに、本剤 400 mg 1 日 2 回単独投与に対する併用投与のマリバビルの AUC_{τ}及び C_{trough} 比は、いずれの薬剤においても「No Effect Boundary」[注 2)]の下限未満であった。一方で、カルバマゼピン 400 mg 1 日 1 回併用時にマリバビル 800 mg 1 日 2 回[注 3)]投与した場合、マリバビル 400 mg 1 日 2 回単独投与に対するマリバビルの曝露量比は「No Effect Boundary」[注 2)]の範囲内となり、フェニトイン 300 mg 1 日 1 回又はフェノバルビタール 100 mg 1 日 1 回併用時にマリバビル 1,200 mg 1 日 2 回[注 3)]投与した場合、マリバビル 400 mg 1 日 2 回単独投与に対するマリバビルの曝露量比は「No Effect Boundary」[注 2)]の範囲内であった。また、エファビレンツ 600 mg 1 日 1 回併用時にマリバビル 1,200 mg 1 日 2 回投与した場合、マリバビル 400 mg 1 日 2 回単独投与に対するマリバビルの C_{trough} 比は 0.62 となり「No Effect Boundary」[注 2)]の下限に近づいた。

・海外第Ⅲ相試験の母集団薬物動態モデルでは、強い CYP3A 誘導剤が CL/F の共変量として含まれた。なお、中程度又は弱い CYP3A 誘導剤がマリバビルの薬物動態に及ぼす影響は、入手可能なデータが限られているため、海外第Ⅲ相試験の母集団薬物動態解析で評価できなかった。強い CYP3A 誘導剤（avasimibe[注 4)]、カルバマゼピン、フェニトイン、リファンピシン、リファブチン及びセント・ジョーンズ・ワート）は SHP620-202 試験及び SHP620-303 試験で併用禁止薬として指定されていた。海外第Ⅲ相試験の母集団薬物動態解析の対象とした CMV 感染を有する患者 724 例のうち、薬物動態評価用検体採取期間中に強い CYP3A 誘導剤を併用した被験者はわずか 0.4%であり、これらの被験者におけるマリバビルの CL/F は CYP3A 誘導剤を併用しなかった被験者と比較して 2.27 倍に上昇した。

注）本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはマリバビルとして 1 回 400 mg を 1 日 2 回経口投与する。」である。

以上を踏まえて、リファンピシン及びセイヨウオトギリソウ含有食品を除く、強い又は中程度のCYP3A 誘導剤（カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール、エファビレンツ、リファブチン等）とマリバビルとの併用は避けることが望ましいと考えられるが、併用が避けられない場合には、マリバビルとして 1 回 1,200 mg までの増量（1 日 2 回経口投与）を考慮することとした。「Ⅷ．2．**禁忌内容とその理由**」の項を参照すること。

PBPK：physiologically based pharmacokinetic（生理学的薬物速度論）、AUC_{τ}：1 投与間隔内の血漿中濃度－時間曲線下面積、CL/F：見かけの全身クリアランス

注 1） マリバビルの物理化学的特性、*in vitro* 試験データ及び臨床試験でマリバビル 400 mg 単回経口投与時の薬物動態データに基づき、マリバビルと CYP3A4 阻害剤又は誘導剤との併用によるマリバビル薬物動態に及ぼす影響を予測する PBPK モデルを構築した［解析ソフト：Simcyp Population-based Simulator Version 17（PBPK のモデリングとシミュレーションツール）、分布：肝臓と小腸の代謝を考慮した full PBPK モデル、吸収：簡易な 1 次吸収モデル、吸収率：0.9］。*In vitro* で評価したヒト肝ミクロソーム、ヒト肝細胞、組換え CYP 及び組換え UGT のデータ並びにマリバビル 400 mg 単回経口投与時の CL/F の平均値（1263-106 試験）を組み合わせ、マリバビルの消失全体に対する CYP3A4（寄与率 0.35）、CYP1A2（寄与率 0.04）及び未確認の消失経路（UGT を含む）の相対的寄与を割り当て、マリバビル 50～1,600 mg 単回経口投与時の腎クリアランス（0.051 L/h）もモデルに含めた。

注 2）No Effect Boundary の有効性に基づく曝露量の下限及び安全性に基づく曝露量の上限の定義を以下に示す。

・No Effect Boundary の有効性に基づく曝露量の下限

マリバビル 400 mg 1 日 2 回以上の用量において、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験でのマリバビルの曝露－有効性関係に明らかな相関がみられなかったことに基づき、「No Effect Boundary」の下限として、マリバビル 400 mg 1 日 2 回を経口投与したときの AUC_{τ} 及び C_{trough} の 80%（それぞれ 114 h・μg/mL 及び 4.34 μg/mL）を定義した。

・No Effect Boundary の安全性に基づく曝露量の上限

第Ⅲ相試験の用量である 400 mg 1 日 2 回の 3 倍の用量（1,200 mg 1 日 2 回）まで安全性評価項目に対する臨床的に問題となる明らかな用量依存性が認められていないことから、用量制限毒性に関連する曝露量の上限は確立されていない。第Ⅲ相試験（SHP620-303 試験及び SHP620-302 試験）の曝露－安全性解析では、発現頻度、程度及び特に注目すべき有害事象と血漿中曝露量との間に臨床的に意味のある関係は認められなかった。海外第Ⅲ相試験の母集団薬物動態解析に基づき、マリバビル 1,200mg 1 日 2 回を経口投与したときの AUC 及び C_{max} の幾何平均値は、それぞれ 406h・μg/mL 及び 46.5μg/mL と推定されたことから、「No Effect Boundary」の上限としてこれらの値を定義しました。

注 3）本剤の承認された用法及び用量は「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。」である。

注 4）本邦未承認薬

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

評価資料

試験番号	試験相	目的	対象	用法・用量
TAK-620-3001	国内第Ⅲ相	有効性、安全性及び薬物動態の検討	日本人の HSCT 又は SOT 患者における CMV 感染／感染症	本剤 400 mg BID を 8 週間経口投与
SHP620-303	海外第Ⅲ相	本剤と IAT の有効性及び安全性を比較検討	HSCT 又は SOT 患者における既存の抗 CMV 治療に難治性又は抵抗性の CMV 感染／感染症	本剤群：本剤 400 mg BID を 8 週間経口投与 IAT 群：静注ガンシクロビル／経口バルガンシクロビル、静注ホスカルネット又は静注 cidofovir のうち 1 又は 2 種類を 8 週間投与。IAT 群に割り付けられた被験者の一部は、レスキュー療法として本剤 400 mg BID を 8 週間経口投与。
SHP620-202	海外第Ⅱ相	安全性及び抗 CMV 活性を検討	HSCT 又は SOT 患者における既存の抗 CMV 治療に難治性又は抵抗性の CMV 感染／感染症	本剤 400、800 又は 1200 mg BID を最長 24 週間経口投与
TAK-620-1020	海外第Ⅰ相	薬物動態、安全性及び忍容性の検討 日本人における用量比例性の検討	日本人及び白人健康成人	白人：本剤 400 mg を絶食下で単回経口投与 日本人：投与期 1 では本剤 400 mg を絶食下で単回経口投与、投与期 2 及び 3 では本剤 200 及び 800 mg を絶食下で単回経口投与

注）本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人には、マリバビルとして 1 回 400 mg を 1 日 2 回経口投与する。」である。

参考資料

試験番号	試験相	目的	対象	用法・用量
SHP620-302	海外第Ⅲ相	本剤とバルガンシクロビルの有効性及び安全性を比較検討	HSCT 患者における無症候性 CMV 感染	本剤群：プラセボ及び本剤 400 mg BID を 8 週間経口投与 バルガンシクロビル群：プラセボ及び腎機能に応じてバルガンシクロビル 900 mg、450 mg BID 又は 450 mg QD のいずれかを 8 週間経口投与 （バルガンシクロビルの投与量は、腎機能障害及び好中球減少症により調整）
SHP620-203	海外第Ⅱ相	本剤とバルガンシクロビルの安全性及び抗 CMV 活性を比較検討	HSCT 又は SOT 患者における無症候性 CMV 感染	本剤群：本剤 400、800 又は 1200 mg BID を最長 12 週間経口投与 バルガンシクロビル群：バルガンシクロビル〔Week 1～3：900 mg BID、Week 3～：900 mg QD)（腎機能に応じて用量調節)〕を最長 12 週間経口投与
1263-108	海外第Ⅰ相	心電図への影響（QTc 延長）を検討	健康成人	各投与期にプラセボ、本剤 100 mg、本剤 1,200 mg 又はモキシフロキサシン 400 mg を絶食下で単回経口投与
1263-100	海外第Ⅰ相	CYP プローブ基質（CYP1A2、2C9、2C19、2D6 及び 3A)との薬物相互作用を検討	健康成人	本剤 400 mg 又はプラセボを BID で 10 日間経口投与 Day -4 及び Day 7 にミダゾラムシロップ 0.075 mg/kg を絶食下で経口投与(Day 7 は、本剤又はプラセボの朝の投与後約 1 時間に投与)。Day -4 及び Day 7 のミダゾラムの投与後約 3 時間に以下のすべてを経口投与。 ·カフェイン 2 mg/kg（50 mg 単位の最も近い値に丸める） ·ワルファリン 10 mg 及びビタミン K 10 mg ·オメプラゾール 40 mg ·デキストロメトルファン 30 mg
1263-102	海外第Ⅰ相	ケトコナゾールとの薬物相互作用を検討	健康成人	各期に本剤 400 mg を単独で又はケトコナゾール 400 mg と併用して単回経口投与
1263-105	海外第Ⅰ相	タクロリムスとの薬物相互作用を検討	腎移植後安定期の患者	本剤 400 mg 又はプラセボ、及びタクロリムスを Day 1～Day 7 朝まで BID で経口投与
1263-107	海外第Ⅰ相	ボリコナゾールとの薬物相互作用を検討	健康成人	ボリコナゾールを-Day 5 に 400 mg BID 及び Day -4～Day 7 朝まで 200 mg BID、本剤 400 mg 又はプラセボを Day 1～Day 7 朝まで BID で経口投与
1263-110	海外第Ⅰ相	リファンピシンとの薬物相互作用を検討	健康成人	Day 1～3 は本剤 400 mg BID、Day 4～12 はリファンピシン 600 mg QD、Day 13～15 は本剤 400 mg BID 及びリファンピシン 600 mg QD を併用投与

注）本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはマリバビルとして 1 回 400 mg を 1 日 2 回経口投与する。」である。

試験番号	試験相	目的	対象	用法・用量
SHP620-115	海外第Ⅰ相	ジゴキシン及びデキストロメトルファンとの薬物相互作用を検討	健康成人	Day 1 はジゴキシン 0.5 mg 及びデキストロメトルファン 30 mg 絶食下で単回経口投与、Day 8～15 は本剤 400 mg を BID で経口投与、Day 13 の朝は本剤、ジゴキシン及びデキストロメトルファンを絶食下で併用投与
1263-101	海外第Ⅰ相	薬物動態、安全性及び忍容性を検討	腎機能正常者及び腎機能障害者（軽度、中等度及び高度）	本剤 400 mg を絶食下で単回経口投与
1263-103	海外第Ⅰ相	薬物動態、安全性及び忍容性を検討する。	肝機能正常者及び中等度肝機能障害者	本剤 200 mg を絶食下で単回経口投与
CMAB1002	海外第Ⅰ相	安全性、忍容性、薬物動態及び食事の影響を検討	HIV 感染成人男性	第 1～4 期：各期に本剤 100、400、800 若しくは 1600 mg 又はプラセボを絶食下で単回経口投与 第 5 期：本剤 400 mg を食後に単回経口投与
CMAA1003	海外第Ⅰ相	反復投与したときの忍容性、抗 CMV 活性及び薬物動態を検討	無症候性の CMV 排出を伴う HIV 感染成人男性	Main 群：本剤 100 mg TID、200 mg TID、400 mg TID 又は 600 mg BID を 28 日間経口投与 Satellite 群：本剤 100 mg TID、200 mg TID、400 mg TID、900 mg BID、1,200 mg BID 又は対応するプラセボを 28 日間経口投与
CMAA1004	海外第Ⅰ相	眼内への浸透性を検討	HIV 感染成人男性	本剤 800 mg TID を 7 日間経口投与後 Day 8 に 800 mg を単回経口投与、又は 1,200 mg BID を 7 日間経口投与後 Day 8 に 1,200 mg を単回経口投与
CMAB1001	海外第Ⅰ相	単回投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態を検討	健康成人男性	本剤 50、100、200、400、800 及び 1,600 mg（初回投与量 50 mg）又は対応するプラセボを絶食下で単回経口投与
1263-106	海外第Ⅰ相	マスバランス及び代謝物を検討	健康成人	^{14}C 標識マリバビル（200 nCi）400 mg を含むクエン酸溶液 10 mL（pH 2.10）を経鼻胃管で単回投与
TAK-620-1025	海外第Ⅰ相	市販予定製剤（錠剤 IV）を用いて食事の影響を検討	健康成人	本剤の市販予定製剤（錠剤 IV）400 mg を絶食下で単回経口投与又は低脂肪／低カロリー食後若しくは高脂肪／高カロリー食後に単回経口投与
TAK-620-1019	海外第Ⅰ相	相対的バイオアベイラビリティを検討（小児用製剤候補及び錠剤 IV）	健康成人	本剤の錠剤 IV 又は 2 種類の小児用経口懸濁液用散剤（32.5% w/w 及び 36.1% w/w）200 mg を絶食下で単回経口投与

注）本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはマリバビルとして 1 回 400 mg を 1 日 2 回経口投与する。」である。

試験番号	試験相	目的	対象	用法・用量
1263-109	海外第Ⅰ相	相対的バイオアベイラビリティ及び制酸剤の影響を検討（錠剤 III 及び粉砕した錠剤 III）	健康成人	本剤 100 mg の錠剤（錠剤 III）又は粉砕した錠剤を絶食下で単回経口投与
1263-104	海外第Ⅰ相	相対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響を検討（錠剤 I 及び II）	健康成人	本剤の錠剤 I 400 mg を絶食下で、錠剤 II 400 mg を絶食下で、又は錠剤 II 400 mg を中程度の高脂肪食摂取後に単回経口投与

注）本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人には、マリバビルとして 1 回 400 mg を 1 日 2 回経口投与する。」である。

(2) 臨床薬理試験

1) 海外第Ⅰ相試験[TAK-620-1020 試験][9)]

■試験概要

目的	薬物動態、安全性及び忍容性を検討する
試験デザイン	非盲検、無作為化、クロスオーバー、一部固定投与順序試験 非ヒスパニック系白人健康成人被験者（以下、白人）と日本人健康成人被験者（以下、日本人）は、性別、年齢（±10 歳）及び BMI（±15%）を対応させた。 治験薬の初回投与前 28 日以内にスクリーニングを実施し、被験者は Day -1 に入院した。 コホート A（白人）は 28 日間のスクリーニング期及び投与期 1 で構成され、Day 1 に本剤 400 mg を単回投与し、Day 2 に退院した。 コホート B（日本人）は 28 日間のスクリーニング期及び 3 つの投与期で構成され、休薬期間は少なくとも 72 時間とした。投与期 1 では Day 1 に本剤 400 mg を単回投与し、投与期 2 及び 3 では Day 1 に本剤 200 mg を単回投与後本剤 800 mg を単回投与する群又は本剤 800 mg を単回投与後本剤 200 mg を単回投与する群に無作為に割り付けた。 すべての被験者（日本人及び白人）は試験開始前に通常の食事を摂取した。 すべての投与期において Day 1（投与後 24 時間まで）は同一の食事を投与の約 4 時間後に摂取した。 すべての被験者に、治験薬の最終投与から 7 日後（±4 日）に電話による追跡調査を実施した。
対象・例数	日本人健康成人 12 例及び非ヒスパニック系白人健康成人被験者（以下、白人）12 例

注）本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはマリバビルとして 1 回 400 mg を 1 日 2 回経口投与する。」である。

主な選択基準	1. 日本人は日本国内で出生し、10 年を超えて日本国外に居住しておらず、両親及び祖父母全員が日本人である者。白人は、両親及び祖父母全員が非ヒスパニック系白人である者。 2. 同意取得時の年齢が 18 歳以上 55 歳以下の者 3. 治験実施計画書で許容される避妊条件を遵守することに同意する男性又は妊娠中若しくは授乳中でない女性、又は妊娠の可能性がない女性 4. スクリーニング評価で治験担当医師が健康と判断した者。健康とは、既往歴及び手術歴並びにバイタルサイン、12 誘導心電図、血液学的検査、生化学検査（スクリーニング時は TSH 及び遊離 T4 を含む）及び尿検査等の検査後に活動性及び慢性疾患が認められないことと定義した。
主な除外基準	投与期 1 の Day 1 前 7 日以内に既知の CYP3A モジュレーターを摂取した者。
投与方法	白人は本剤 400 mg を絶食下で単回経口投与した。日本人は投与期 1 では本剤 400 mg を絶食下で単回経口投与、投与期 2 及び 3 では割り付けられた投与順序に従い、本剤 200 及び 800 mg を絶食下で単回経口投与した。
評価項目	**【薬物動態】** 本剤及びその代謝物（VP44469）の血漿中濃度及び薬物動態パラメータ〔C_{max}、t_{max}、AUC_{last}、AUC_{∞}、AUC_{extrap}%、λ_z、$t_{1/2z}$、CL/F、V_z/F 及び t_{lag}、投与量（本剤 400 mg）で補正した AUC_{last}、AUC_{∞}及び C_{max}（日本人のみ）〕 **【安全性】** TEAE（例数、程度、重篤度、因果関係）、バイタルサイン、臨床検査値及び心電図のベースラインからの変化
解析計画	**【解析対象集団】** 薬物動態解析対象集団：治験薬を少なくとも 1 回以上投与され、評価可能な投与後の薬物動態データ（濃度推移）を有する被験者 安全性データの解析対象集団：治験薬を少なくとも 1 回以上投与され、投与後の安全性評価を少なくとも 1 回以上実施した被験者 **【薬物動態】** 薬物動態解析対象集団を対象として以下の解析を行った。 本剤及び VP44469 の血漿中薬物動態パラメータの記述統計量（例数、算術平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値及び%CV）を要約した。また、C_{max}、AUC_{last}及び AUC_{∞}並びに投与量で補正した C_{max}、AUC_{last}及び AUC_{∞}の幾何平均値、その 95%信頼区間及び幾何%CV を算出した。 C_{max} 及び AUC の投与量に対する散布図を示した。本剤 400 mg で補正した C_{max}、AUC_{last}及び AUC_{∞}の箱ひげ図を示した。 日本人と性別、年齢及び BMI を対応させた白人の薬物動態パラメータを比較するため、分散分析モデルを用いて本剤 400 mg を投与したときの C_{max}、AUC_{last}及び AUC_{∞}を対数変換し、コホート間の差異を検討した。日本人と白人の薬物動態パラメータの幾何平均値の比及びその 90%信頼区間を算出した。また、対数変換した投与量で補正した C_{max}、AUC_{last}及び AUC_{∞}の以下の用量間の差異を検討した。 ・日本人コホートは本剤 200 mg 及び白人コホートは 400 mg で推定した。 ・日本人コホートは本剤 800 mg 及び白人コホートは 400 mg で推定した。 薬物動態パラメータの幾何平均値の比及びその 90%信頼区間を算出した。本剤 400 mg における幾何平均値の比のフォレストプロットを作成した。

注）本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはマリバビルとして 1 回 400 mg を 1 日 2 回経口投与する。」である。

	VP44469 についても同様の解析を実施した。 対数変換した薬物動態パラメータと対数変換した投与量に線形性があると仮定したパワーモデルを用いて、本剤及び VP44469 の C_{max}、AUC_{last}、AUC_{∞}について、日本人における用量比例性を評価した。 ln（薬物動態パラメータ）=α（切片）+β（傾き）×ln（投与量）+ランダムエラー 用量比例性は平均の傾きとそれに対応するパワーモデルから算出した両側90%信頼区間を評価した。 傾きの 90%信頼区間が 1+ln[0.8]/ln[r]～1+ln[1.25]/ln[r]の範囲内の場合に用量比例性があると判定した。r は用量範囲を表す比率であり、最高用量／最低用量と定義した。投与量を 2 倍にしたときの薬物動態パラメータの増加率とその 90%信頼区間を示した。 **【安全性】** 安全性データの解析対象集団を対象として以下の集計を行った。 各投与期の治験薬の初回投与前に収集した最後の値をベースラインとした。 ベースライン後、治験薬の最終投与から 7 日後までのデータを対象とした。 TEAE、重篤な TEAE、治験薬との因果関係が否定できない TEAE、治験薬の投与中止に至った TEAE、死亡に至った TEAE を集計した。有害事象は MedDRA Ver.23.0 を用いて読み替えた。味覚不全、悪心、嘔吐、下痢及び好中球減少症の TEAE を要約した。TEAE は、治験薬の投与開始から最終投与後 7 日までに発現した有害事象、又は治験薬投与前に発現し、治験薬の投与開始から最終投与後 7 日までに悪化した事象と定義した。 治験薬との因果関係は以下のように分類・定義した。 関連あり：治験薬投与との時間的関係に説得力があり及び／又は既知又は疑わしい反応パターンに従っており、被験者の臨床症状、他の治療又は事故によって説明できない 関連なし：被験者の基礎疾患、併用療法又は事故等の他の要因により容易に説明可能であり、治験薬投与との時間的又は生物学的関係がない 臨床検査値（血液学的検査、生化学検査、尿検査）及びバイタルサイン（収縮期及び拡張期血圧、脈拍数、体温、呼吸数、体重）の記述統計量並びに各時点におけるベースラインからの変化量を示した。また、定性的な臨床検査値について、シフト表を作成した。 心電図パラメータ（心拍数、PR 間隔、RR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔、QTc）の記述統計量及び各時点におけるベースラインからの変化量を示した。定性的な心電図結果について、シフト表を作成した。

コホート A 及び B では Day 1 の投与前並びに投与後 0.25、0.5、1、1.5、2、3、4、5、6、8、12、16、20 及び 24 時間に薬物動態評価用検体を採取した。

24 例（白人 12 例及び日本人 12 例）が組み入れられ、全例が試験を完了した。24 例全例を安全性データの解析対象集団及び薬物動態解析対象集団とした。

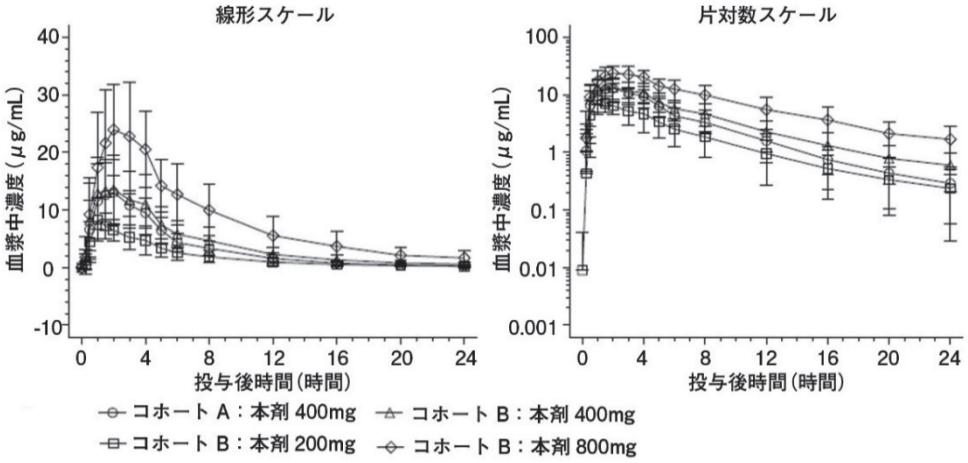
白人と日本人は、性別、年齢（±10 歳）及び BMI（±15%）を対応させた。BMI の平均値（標準偏差）は白人で 24.51（2.52）kg/m^2、日本人で 23.60（2.05）kg/m^2 であった。

注）本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはマリバビルとして 1 回 400 mg を 1 日 2 回経口投与する。」である。

・薬物動態

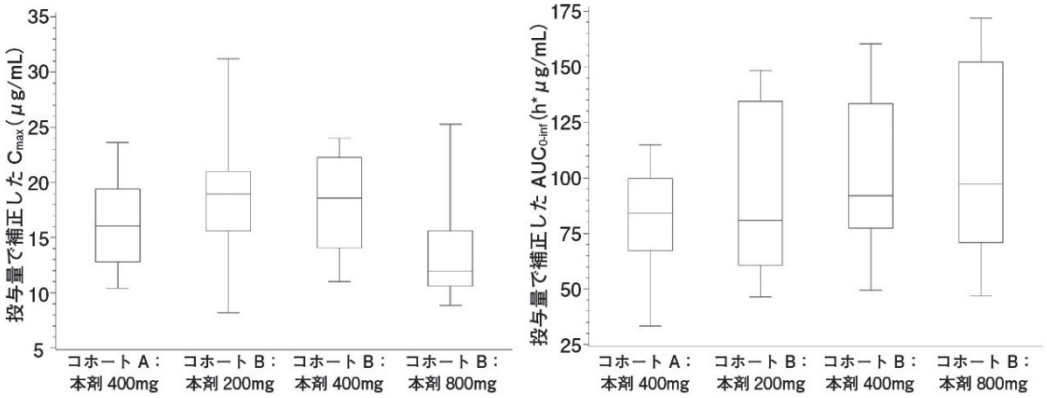
本剤の血漿中濃度は投与後 0.500～4.00 時間に C_{max} に到達後、一相性の消失を示し、投与後 24 時間（最後の薬物動態評価用検体採取時間）まで評価可能であった。白人に本剤を 400 mg の用量で単回経口投与したときと、日本人に本剤を 200、400 又は 800 mg の用量で単回経口投与したときの平均血漿中濃度推移は類似していた。

□本剤を 200、400 又は 800 mg の用量で経口投与したときの平均血漿中濃度推移（薬物動態解析対象集団）



日本人に本剤を 200、400 又は 800 mg の用量で単回経口投与したとき、投与量で補正した AUC は異なる投与量間で同程度であり、AUC はほぼ用量に比例して増加したが、C_{max} は用量比をやや下回って増加した。白人と日本人に本剤を 400 mg の用量で経口投与したときの C_{max} 及び AUC_{∞} の最小二乗幾何平均値の比（日本人／白人）はそれぞれ 110.41%（90%CI：91.70%～132.94%）及び 125.08%（90%CI：97.99%～159.64%）で、臨床的に意味のある差はないと考えられた。
以上より、日本人及び白人被験者における本剤の薬物動態に臨床的に意味のある差は認められなかった。また、日本人被験者に本剤を 200 mg から 800 mg まで単回経口投与したとき、曝露量（C_{max} 及び AUC_{∞}）はほぼ用量に比例して増加した。

□投与量で補正した本剤の C_{max} 及び AUC_{∞}（薬物動態解析対象集団）



投与量ごとの C_{max} 及び AUC_{∞} を用量 400 mg 相当に補正して示した。

注）本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはマリバビルとして 1 回 400 mg を 1 日 2 回経口投与する。」である。

□本剤 400 mg を単回経口投与したときの薬物動態（薬物動態解析対象集団）

パラメータ（単位）	日本人（n=12）	白人（n=12）	日本人／白人 [d]
AUC_{∞}（h・μg/mL）[a]	96.7（37.08）	77.3（34.67）	125.08（97.99, 159.64）
C_{max}（μg/mL）[a]	17.4（27.35）	15.8（26.55）	110.41（91.70, 132.94）
t_{max}（h）[b]	1.25（0.500, 4.00）	1.75（0.500, 4.00）	NA
$t_{1/2z}$（h）[c]	5.48（32.91）	4.81（29.00）	NA
CL/F（L/h）[c]	4.39（36.67）	5.49（41.84）	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、CL/F：見かけの全身クリアランス、C_{max}：最高血漿中濃度、NA：該当なし、$t_{1/2z}$：終末相における消失半減期、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間

a：幾何平均値（幾何変動係数）

b：中央値（最小値、最大値）

c：平均値（%変動係数）

d：最小二乗幾何平均値の比（%）及び 90%信頼区間

・安全性

TEAE の発現頻度は 29.2%（7/24 例）であり、合計 9 件の TEAE がみられた。

内訳は、味覚不全 7 件及び傾眠 2 件であり、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。

いずれの TEAE も程度は軽度であり回復した。

死亡、重篤な TEAE、治験薬の投与中止に至った TEAE はみられなかった。

□TEAE の概略（安全性データの解析対象集団）

	コホート A（白人）	コホート B（日本人）			全体（n=24）
	400 mg（n=12）	200 mg（n=12）	400 mg（n=12）	800 mg（n=12）	
TEAE	4（33.3）	1（8.3）	2（16.7）	0	7（29.2）
治験薬との因果関係が否定できない TEAE	4（33.3）	1（8.3）	2（16.7）	0	7（29.2）

臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図について、臨床的に意味のあるベースラインからの変化及び各投与で明らかな違いはみられなかった。

臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図に関連する TEAE はみられなかった。

注）本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはマリバビルとして 1 回 400 mg を 1 日 2 回経口投与する。」である。

2) 国内第Ⅲ相試験[TAK-620-3001 試験][10)]

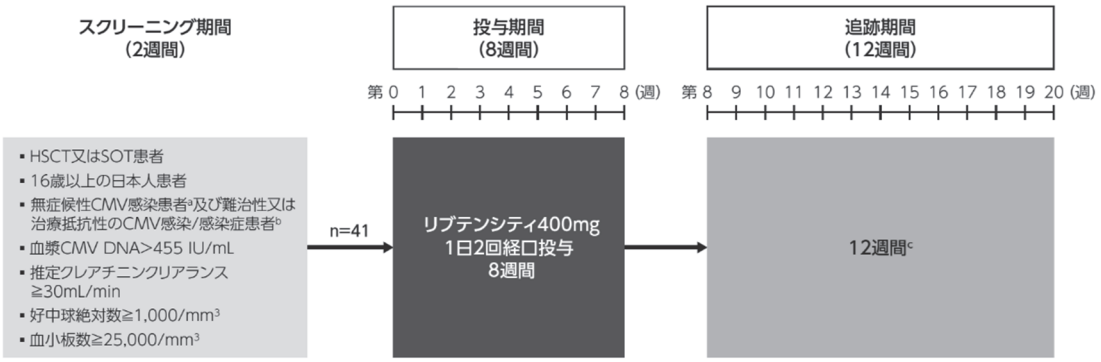
注：本試験には、国内承認外の効能又は効果（既存の抗サイトメガロウイルス療法に難治性を示すと考えられる場合以外の症例）が含まれるが、承認時評価資料のため掲載する。なお、有効性の結果は、国内承認範囲内の症例群のみを紹介する。

■試験概要

目的	日本人のサイトメガロウイルス（CMV）感染/感染症を有する造血幹細胞移植（HSCT）又は固形臓器移植（SOT）患者を対象として、リブテンシティの有効性及び安全性を検討する。
試験デザイン	第Ⅲ相、多施設共同、非盲検試験
対象・例数	日本人の CMV 感染/感染症を有する HSCT 又は SOT 患者 41 例（無症候性で難治性・抵抗性のない患者：38 例、難治性又は抵抗性の患者：3 例）
主な選択基準	1. 日本国籍を有する日本人で、同意取得時の年齢が 16 歳以上である者 2. HSCT 又は SOT レシピエント 3. CMV 感染（1 日以上の間隔をあけて 2 回連続した評価で CMV DNA スクリーニング値が血漿で 455 IU/mL 超）が、中央検査機関の定量 PCR（qPCR）又は同等の定量的 CMV DNA 検査結果により確認されている者。 いずれも治験薬の初回投与前 14 日以内の検体で、そのうち 1 つは 5 日以内の検体である必要がある。 4. 治験担当医師により治療が必要と判断された、HSCT 又は SOT 後の初感染又は再活性化のいずれかの CMV 感染/感染症が現在あり、以下のいずれかがある者 ・無症候性の患者：Ljungman らの基準に従った治験担当医師の判定により、ベースラインで組織侵襲性 CMV 感染症又は CMV 症候群（SOT 患者のみ）が認められない者 ・難治性又は抵抗性の患者：直近に投与された抗 CMV 薬に難治性を示す CMV 感染/感染症が現在ある者。難治性は、静注ガンシクロビル/経口バルガンシクロビル、又は静注ホスカルネット[注 1)] による 14 日間以上の治療後に、血漿中 CMV DNA 量の 1 $\log_{10}$ を超える減少が未達成であると確認された状態と定義する。抵抗性は、ガンシクロビル、バルガンシクロビル又はホスカルネット[注 1)] に対する耐性に関連する CMV 遺伝子変異が 1 つ以上確認された状態と定義する。 5. スクリーニング検査で、以下の検査結果（中央検査機関又は治験実施医療機関）を有する者 ・好中球絶対数が 1,000/mm^3（1.0×10^9/L）以上 ・血小板数が 25,000/mm^3（25×10^9/L）以上 ・ヘモグロビンが 8g/dL 以上 ・推定クレアチニンクリアランスが 30mL/min 以上（Modification of Diet in Renal Disease による推算糸球体濾過率） 6. 妊娠可能な女性の場合、スクリーニング時の血清 hCG 妊娠検査が陰性である者

	実施医療機関の要件に従って追加で尿検査を実施してもよいが、適格性の判定には不十分である。性的にアクティブで妊娠可能な女性は、治験実施計画書に規定した避妊要件を遵守することに同意しなければならない。男性の場合、治験薬の投与中及び治験薬の最終投与後 90 日間、治験実施計画書に規定した許容可能な避妊法を用いることに同意しなければならない。 7. 錠剤を飲み込むことができる者 8. 8 週間以上の生存が見込まれる者 9. 体重が 40kg 以上である者 等
主な除外基準	1. 治験担当医師の評価により、中枢神経系組織侵襲性 CMV 感染症又は CMV 網膜炎を有する者 2. 治験薬の投与開始時にバルガンシクロビル、ガンシクロビル、ホスカルネット[注 1)]、又はレテルモビルの投与を受けているか、8 週間の投与期間中にこれらの薬剤のうち 1 剤が必要である者 レテルモビル投与中の患者は、治験薬の初回投与の 3 日前に中止する。ガンシクロビル、バルガンシクロビル及びホスカルネット[注 1)] は、治験薬の初回投与前に中止する。 3. 治験薬の初回投与前 24 時間以内に、経口投与を妨げる高度の嘔吐、下痢又はその他の高度の胃腸疾患を有する者 4. ベースライン時に血行動態補助のため人工呼吸又は昇圧剤が必要である者 5. 妊娠中又は授乳中の女性 6. 過去に本試験を完了、中止又は脱落した者 7. リブテンシティの投与を受けた者 8. 治験実施医療機関又は中央検査機関での検査結果で、スクリーニング時に血清 AST 若しくは ALT が ULN の 5 倍超又は総ビリルビンが ULN の 3.0 倍以上である者（ジルベール症候群が確認されている場合を除く） 9. HIV 陽性である者 10. 活動性の悪性腫瘍を有する者（黒色腫以外の皮膚癌は除く） 11. 急性又は慢性 C 型肝炎を治療中の者 等
投与方法	リブテンシティ 400 mg を 1 日 2 回、8 週間経口投与した。

■ **試験デザイン**



a：無症候性 CMV 感染患者とは、Ljungman らの基準に従った治験担当医師の判定により、ベースラインで組織侵襲性 CMV 感染症又は CMV 症候群（SOT 患者のみ）が認められない者と定義した。

b：難治性又は抵抗性の CMV 感染/感染症患者とは、直近に投与された抗 CMV 薬に難治性を示す CMV 感染/感染症がある者。難治性は、静注ガンシクロビル/経口バルガンシクロビル、又は静注ホスカルネット[注1)] による 14 日間以上の治療後に、血漿中 CMV DNA 量の 1 $\log_{10}$ を超える減少が未達成であると確認された状態と定義した。抵抗性は、ガンシクロビル、バルガンシクロビル又はホスカルネット[注1)] に対する耐性に関連する CMV 遺伝子変異が 1 つ以上確認された状態と定義した。

c：追跡期間における評価は 9、10、11、12、14、16、18 及び 20 週時点に行った。

評価項目	**【主要評価項目】** ・投与期間 8 週終了時点における CMV 血症消失が確認された患者割合 ・安全性〔試験治療下で発現した有害事象（TEAE）、重篤な TEAE、投与中止に至った有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図及び身体所見、免疫抑制剤濃度〕 **【副次評価項目】** ・12 週時点、16 週時点及び 20 週時点における投与期間 8 週終了時点に達成した CMV 血症消失と感染症状コントロールの維持が確認された患者割合　等
解析計画	**解析対象集団** 最大の解析対象集団（治験薬を少なくとも 1 回以上投与されたすべての患者）：41 例 安全性データの解析対象集団（治験薬を少なくとも 1 回以上投与されたすべての患者）：41 例 **有効性解析** ・主要な有効性解析は最大の解析対象集団を対象として実施した。 ・主要評価項目である投与期間 8 週終了時点における CMV 血症消失を達成した患者割合及びその 95%信頼区間（CI）を算出した。 ・副次評価項目は記述的に要約した。 **安全性解析** ・安全性データの解析対象集団を対象として実施した。 ・安全性の観察期間として、投与中の観察期間及び試験全体の観察期間を設定した。投与中の観察期間は治験薬の投与開始時から治験薬の最終投与後 7 日までとし、抗 CMV 薬の代替治療に移行した患者については、治験薬の投与開始時から治験薬の最終投与後 7 日まで又は抗 CMV 薬の代替治療の開始までのいずれか早い日までとした。試験全体の観察期間は治験薬の投与開始時から試験終了時までとした。 ・有害事象は MedDRA Ver.26.0 を用いて読み替えた。TEAE は治験薬の初回投与以降に発現した有害事象又は治験薬の初回投与以降に悪化した事象と定義した。治験薬との因果関係については「治験薬投与との時間的関係に説得力があり及び/又は既知又は疑わしい反応パターンに従っており、患者の臨床症状、他の治療又は事故によって説明できない」場合に「関連あり」とした。有害事象の程度は 3 段階（軽度、中等度、高度）で判定した。また、CTCAE に従って有害事象を評価した。 ・臨床検査値、バイタルサイン、身体所見及び心電図について記述統計量を記載した。また、免疫抑制剤濃度増加について治験薬との因果関係を評価した。

注 1：SOT 患者に対する適応は本邦承認外である。

■患者背景（最大の解析対象集団）

項目	カテゴリー		（n=41）
年齢（歳）	中央値（最小値, 最大値）		56.0（22, 68）
性別	女性		21（51.2%）
	男性		20（48.8%）
移植の種類	HSCT		36（87.8%）
	HSCT の種類	自家移植	2（4.9%）
		同種移植	34（82.9%）
	原疾患	急性骨髄性白血病	17（41.5%）
		慢性骨髄性白血病	1（2.4%）
		急性リンパ性白血病	3（7.3%）
		非ホジキンリンパ腫	4（9.8%）
		骨髄異形成症候群	8（19.5%）
		その他の骨髄性悪性腫瘍	3（7.3%）
		その他	0
	SOT		5（12.2%）
	移植臓器	肝臓	1（2.4%）
		腎臓	4（9.8%）
CMV DNA 量	高値 [a]		0
	中間値 [b]		13（31.7%）
	低値 [c]		28（68.3%）
ベースライン時の CMV 感染	CMV 症候群（SOT 患者）		0
	組織侵襲性 CMV 感染症		2（4.9%）
	無症候性 CMV 感染		39（95.1%）

a：ベースライン時の血漿中 CMV DNA 量 91,000 IU/mL 以上
b：ベースライン時の血漿中 CMV DNA 量 9,100 IU/mL 以上 91,000 IU/mL 未満
c：ベースライン時の血漿中 CMV DNA 量 9,100 IU/mL 未満

有効性の結果については、解析対象 41 例中、国内承認範囲内の症例 3 例に限定して紹介する。

■有効性

・主要評価項目：投与期間 8 週終了時点における CMV 血症消失が確認された患者割合

難治性又は抵抗性の患者 3 例において、8 週間の投与完了の有無を問わず、8 週終了時点に CMV 血症消失が確認された患者は 3 例中 1 例であった。

・副次評価項目：12 週時点、16 週時点及び 20 週時点における投与期間 8 週終了時点に達成した CMV 血症消失と感染症状コントロールの維持が確認された患者割合

難治性又は抵抗性の患者 3 例において、8 週間の投与完了の有無を問わず、8 週終了時点において、CMV 血症消失及び感染症状コントロールを達成した患者は 3 例中 1 例であった。

12 週時点において治療効果の維持が確認された患者は 3 例中 1 例、16 週時点において治療効果の維持が確認された患者は 3 例中 1 例、20 週時点において治療効果の維持が確認された患者は 3 例中 1 例であった。

■安全性

・安全性データの解析対象集団及び曝露期間

安全性データの解析対象集団（治験薬を少なくとも 1 回以上投与されたすべての患者）は、41 例であった。

治験薬の初回投与日から最終投与日までの日数に基づく曝露期間の平均値（標準偏差）は、49.7（13.37）日であった。

・主要評価項目：安全性（TEAE、重篤な TEAE、投与中止に至った有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図及び身体所見、免疫抑制剤濃度）（安全性データの解析対象集団）

副作用

本試験における副作用の発現頻度は、36.6%（15/41 例）であった。

□投与中の観察期間[a]に認められた副作用の発現頻度（安全性データの解析対象集団）

安全性解析対象例数	41
副作用発現例数（%）	15（36.6）

a：治験薬の投与開始時から治験薬の最終投与後 7 日までとし、抗 CMV 薬の代替治療に移行した患者については、治験薬の投与開始時から治験薬の最終投与後 7 日まで又は抗 CMV 薬の代替治療の開始までのいずれか早い日まで

主な副作用（3%以上）は、悪心 14.6%（6/41 例）、味覚不全、頭痛が各 4.9%（2/41 例）であった。

□投与中の観察期間[a]に認められた副作用（安全性データの解析対象集団）

	n=41
悪心	6（14.6）
味覚不全	2（4.9）
頭痛	2（4.9）
貧血	1（2.4）
血球減少症	1（2.4）
発熱性好中球減少症	1（2.4）
血栓性微小血管症	1（2.4）
腹痛	1（2.4）
嘔吐	1（2.4）
顔面浮腫	1（2.4）
末梢性浮腫	1（2.4）
発熱	1（2.4）
肝不全	1（2.4）
高ビリルビン血症	1（2.4）
肝酵素上昇	1（2.4）
免疫抑制剤濃度増加	1（2.4）
好中球数減少	1（2.4）
食欲減退	1（2.4）
低マグネシウム血症	1（2.4）
味覚障害	1（2.4）
高血圧	1（2.4）

例数（%） MedDRA/J Ver. 26.0

同一患者において、同一の有害事象が発現した場合には、基本語ごとに 1 回のみカウントした。同一の基本語の TEAE を 2 件以上発現した場合は、最も試験治療と因果関係が高いものを集計した。

a：治験薬の投与開始時から治験薬の最終投与後 7 日までとし、抗 CMV 薬の代替治療に移行した患者については、治験薬の投与開始時から治験薬の最終投与後 7 日まで又は抗 CMV 薬の代替治療の開始までのいずれか早い日まで

重篤な副作用は発熱性好中球減少症、高ビリルビン血症が各 2.4%（1/41 例）であった。

□投与中の観察期間[a]に認められた重篤な副作用（安全性データの解析対象集団）

	n=41
全体	2（4.9）
発熱性好中球減少症	1（2.4）
高ビリルビン血症	1（2.4）

例数（%） MedDRA/J Ver. 26.0
同一患者において、同一の有害事象が発現した場合には、基本語ごとに 1 回のみカウントした。同一の基本語の TEAE を 2 件以上発現した場合は、最も試験治療と因果関係が高いものを集計した。
a：治験薬の投与開始時から治験薬の最終投与後 7 日までとし、抗 CMV 薬の代替治療に移行した患者については、治験薬の投与開始時から治験薬の最終投与後 7 日まで又は抗 CMV 薬の代替治療の開始までのいずれか早い日まで

投与中止に至った副作用は発熱性好中球減少症、血栓性微小血管症、食欲減退、頭痛が各 2.4%（1/41 例）であった。

□投与中の観察期間[a]に認められた投与中止に至った副作用（安全性データの解析対象集団）

	n=41
全体	4（9.8）
発熱性好中球減少症	1（2.4）
血栓性微小血管症	1（2.4）
食欲減退	1（2.4）
頭痛	1（2.4）

例数（%） MedDRA/J Ver. 26.0
同一患者において、同一の有害事象が発現した場合には、基本語ごとに 1 回のみカウントした。同一の基本語の TEAE を 2 件以上発現した場合は、最も試験治療と因果関係が高いものを集計した。
a：治験薬の投与開始時から治験薬の最終投与後 7 日までとし、抗 CMV 薬の代替治療に移行した患者については、治験薬の投与開始時から治験薬の最終投与後 7 日まで又は抗 CMV 薬の代替治療の開始までのいずれか早い日まで

死亡に至った副作用は認められなかった。

・臨床検査値、バイタルサイン、心電図及び身体所見

臨床検査値、バイタルサイン、心電図及び身体所見は下表のとおりであった。

□臨床検査値（安全性データの解析対象集団）

	ベースライン時（n=41）	投与中の観察期間[a]終了時（n=41）	ベースラインからの変化量（n=41）
ヘモグロビン（g/L）	98.0	89.0	−7.0
白血球数（$\times 10^9$/L）	5.00	5.70	0.80
リンパ球数（$\times 10^9$/L）	1.20	1.20	−0.10
好中球数（$\times 10^9$/L）	3.30	3.60	0.50
血小板数（$\times 10^9$/L）	78.0	156.0	72.0
網状赤血球数/赤血球数（%）	2.70	3.80	1.20
クレアチニン（μmol/L）	73.372	76.908	2.652
尿素窒素（mmol/L）	5.355	5.676	0.143

中央値
a：治験薬の投与開始時から治験薬の最終投与後 7 日までとし、抗 CMV 薬の代替治療に移行した患者については、治験薬の投与開始時から治験薬の最終投与後 7 日まで又は抗 CMV 薬の代替治療の開始までのいずれか早い日まで

□バイタルサイン及び身体所見（安全性データの解析対象集団）

	ベースライン時	投与中の観察期間[a]終了時
脈拍数、n	41	41
≦50bpm	0	0
≧100bpm	9（22.0）	14（34.1）
≧120bpm	1（2.4）	4（9.8）
収縮期血圧、n	41	41
<90mmHg	2（4.9）	2（4.9）
≧140mmHg	7（17.1）	5（12.2）
≧160mmHg	0	0
拡張期血圧、n	41	41
<60mmHg	5（12.2）	0
≧90mmHg	3（7.3）	2（4.9）
≧100mmHg	1（2.4）	1（2.4）
体重、n	41	40
ベースライン時から 7%以上の減少	NA	1（2.5）
ベースライン時から 7%以上の増加	NA	7（17.5）
体温、n	41	41
<35℃	0	0
>39℃	0	0

例数（%）

a：治験薬の投与開始時から治験薬の最終投与後 7 日までとし、抗 CMV 薬の代替治療に移行した患者については、治験薬の投与開始時から治験薬の最終投与後 7 日まで又は抗 CMV 薬の代替治療の開始までのいずれか早い日まで

NA：該当なし

□心電図（安全性データの解析対象集団）

	ベースライン時	投与中の観察期間[a]終了時	試験全体の観察期間[b]終了時
心拍数、n	41	32	40
≦50bpm	0	0	1（2.5）
≧100bpm	9（22.0）	5（15.6）	6（15.0）
PR 間隔、n	41	32	40
>200msec	0	0	1（2.5）
QRS 期間、n	41	32	40
≧120msec	1（2.4）	1（3.1）	1（2.5）
補正 QT 間隔、n	41	32	40
≧450msec、<480msec	9（22.0）	7（21.9）	8（20.0）
≧480msec、<500msec	4（9.8）	3（9.4）	2（5.0）
≧500msec	0	1（3.1）	2（5.0）

例数（%）

a：治験薬の投与開始時から治験薬の最終投与後 7 日までとし、抗 CMV 薬の代替治療に移行した患者については、治験薬の投与開始時から治験薬の最終投与後 7 日まで又は抗 CMV 薬の代替治療の開始までのいずれか早い日まで

b：治験薬の投与開始時から試験終了時まで

・免疫抑制剤濃度

投与中の観察期間における治験薬との因果関係が否定できない免疫抑制剤濃度増加は 2.4%（1/41 例）に認められた。

(3) 用量反応探索試験

海外第Ⅱ相用量設定試験[SHP620-202 試験](海外データ)

HSCT 又は SOT 患者における既存の抗 CMV 治療に難治性又は抵抗性の CMV 感染／感染症を対象として、被験者を移植の種類（HSCT 又は SOT）で層別し、本剤 400、800 又は 1,200 mg BID 群に 1：1：1 の比で無作為に割り付け、最長 24 週間経口投与した。

有効性評価項目として設定した、投与開始後 6 週以内の CMV 血症消失を達成した割合は、全体で 66.7%（80/120 例）であった。投与群別の投与開始後 6 週以内に CMV 血症消失を達成した割合の推定値（95%信頼区間）は、400、800 及び 1,200 mg 群でそれぞれ 0.70（0.53, 0.83）、0.63（0.46, 0.77）及び 0.68（0.51, 0.81）であり、400 mg BID を超える用量でより高い有効性を示さなかった。

□投与開始後 6 週以内の CMV 血症消失（SHP620-202 試験：ITT-S 解析対象集団）

	400 mg（n=40）	800 mg（n=40）	1200 mg（n=40）	全体（n=120）
欠測[a]	0	0	2（5.0%）	2（1.7%）
CMV 血症消失を達成した被験者	28（70.0%）	25（62.5%）	27（67.5%）	80（66.7%）
投与群別治療効果推定値				
割合の推定値[b]	0.70	0.63	0.68	0.67
95%信頼区間[c]	0.53, 0.83	0.46, 0.77	0.51, 0.81	0.57, 0.75

a：評価期間（6 週間）内にベースライン後の血漿中 CMV DNA 量を測定していない被験者
b：分子は MV 血症消失を達成した被験者数、分母は ITT-S 解析対象集団の被験者数
c：Clopper-Pearson 信頼限界を用いて算出
ITT-S 解析対象集団：無作為化され、治験薬を少なくとも 1 回以上投与されたすべての被験者

安全性について、よくみられた TEAE は、味覚異常、悪心、嘔吐、サイトメガロウイルス感染及び下痢等であった。

□全体で 10%以上にみられた TEAE（ITT-S 解析対象集団）

	400 mg（n=40）	800 mg（n=40）	1200 mg（n=40）	全体（n=120）
味覚異常	24（60.0）	25（62.5）	29（72.5）	78（65.0）
悪心	15（37.5）	12（30.0）	14（35.0）	41（34.2）
嘔吐	11（27.5）	13（32.5）	11（27.5）	35（29.2）
サイトメガロウイルス感染	6（15.0）	12（30.0）	10（25.0）	28（23.3）
下痢	5（12.5）	13（32.5）	10（25.0）	28（23.3）
疲労	8（20.0）	10（25.0）	7（17.5）	25（20.8）
貧血	7（17.5）	7（17.5）	10（25.0）	24（20.0）
末梢性浮腫	11（27.5）	6（15.0）	6（15.0）	23（19.2）
頭痛	9（22.5）	4（10.0）	6（15.0）	19（15.8）
腎機能障害	3（7.5）	7（17.5）	9（22.5）	19（15.8）
発疹	7（17.5）	6（15.0）	3（7.5）	16（13.3）
便秘	5（12.5）	5（12.5）	5（12.5）	15（12.5）
肺炎	6（15.0）	4（10.0）	5（12.5）	15（12.5）
発熱	6（15.0）	6（15.0）	3（7.5）	15（12.5）
咳嗽	5（12.5）	6（15.0）	2（5.0）	13（10.8）
食欲減退	3（7.5）	5（12.5）	4（10.0）	12（10.0）
脱水	5（12.5）	4（10.0）	3（7.5）	12（10.0）

注）本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはマリバビルとして 1 回 400 mg を 1 日 2 回経口投与する。」である。

	400 mg （n=40）	800 mg （n=40）	1200 mg （n=40）	全体 （n=120）
低カリウム血症	2（5.0）	4（10.0）	6（15.0）	12（10.0）
免疫抑制剤濃度増加	4（10.0）	2（5.0）	6（15.0）	12（10.0）
尿路感染	6（15.0）	3（7.5）	3（7.5）	12（10.0）

TEAE：試験治療下で発現した有害事象 例数（%）
ITT-S 解析対象集団：無作為化され、治験薬を少なくとも 1 回以上投与されたすべての被験者
同一の被験者において、同一の基本語の有害事象が複数回発現した場合は、1 回のみカウントした。
MedDRA/J Ver.17.0

注）本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはマリバビルとして 1 回 400 mg を 1 日 2 回経口投与する。」である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

海外第Ⅲ相検証試験[SHP620-303 試験]（海外データ）[6,7]

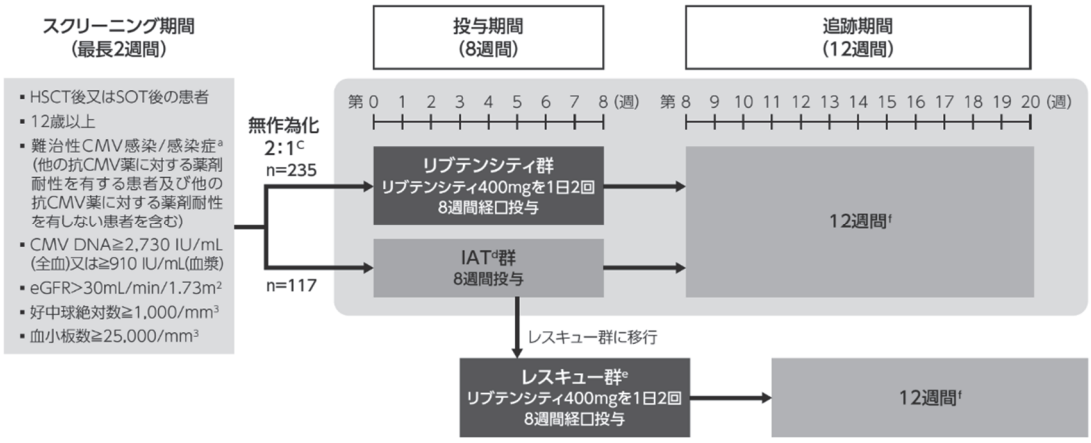
注:本試験には、国内承認外の用法及び用量(1 日のみ偶発的に 1,200 mg/日が投与された症例、経口胃管経路を介して粉砕した薬剤が投与された症例)が含まれるが、承認時評価資料のため掲載する。

■試験概要

目的	既存の抗サイトメガロウイルス（CMV）薬（ガンシクロビル、バルガンシクロビル、ホスカルネット[注1]又は cidofovir[注2]）に難治性[a]又は抵抗性[b]の CMV 感染/感染症を有する造血幹細胞移植（HSCT）又は固形臓器移植（SOT）患者を対象として、リブテンシティの有効性及び安全性を検討する。 〔主目的〕投与期間 8 週終了時点の CMV 血症消失について、リブテンシティと治験担当医師が選択する他の抗 CMV 薬（IAT）の有効性を比較検討する。 〔主要な副目的〕投与期間 8 週終了時点の CMV 血症消失及び症候性 CMV 感染（組織侵襲性 CMV 感染症及び CMV 症候群）の消失又は改善、並びに 16 週時点までの治療効果の維持について、リブテンシティと IAT の有効性を比較検討する。
試験デザイン	第Ⅲ相、多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照試験（検証試験）
対象・例数	既存の抗 CMV 薬に難治性[a]又は抵抗性[b]の CMV 感染/感染症を有する HSCT 又は SOT 患者 352 例
主な選択基準	1. HSCT 又は SOT レシピエント 2. CMV 感染（1 日以上の間隔をあけて 2 回連続した評価で CMV DNA スクリーニング値が全血で 2,730 IU/mL 以上又は血漿で 910 IU/mL 以上）が治験実施医療機関又は中央検査機関の定量 PCR（qPCR）又は同等の定量的 CMV DNA 検査結果により確認されている者 いずれも無作為化前 14 日以内の検体で、そのうち 1 つは 5 日以内の検体である必要があり、 2 回の検査は同じ検査室及び同じ試料（全血又は血漿）で実施する。 3. 直近に投与された 4 種類の抗 CMV 薬に難治性を示す CMV 感染がある者。 4. 同意取得時の年齢が 12 歳以上である者 5. 体重が 35 kg 以上である者 6. スクリーニング検査で、以下の検査結果（中央検査機関又は治験実施医療機関）を有する者 ・好中球絶対数が 1,000/mm^3（1.0×10^9/L）以上 ・血小板数が 25,000/mm^3（25×10^9/L）以上 ・ヘモグロビンが 8g/dL 以上 ・eGFR が 30 mL/min/1.73m^2 超（18 歳以上は Modification of Diet in Renal Disease の推算式、18 歳未満は Schwartz の推算式） 7. 妊娠可能な女性の場合、スクリーニング時の血清 β-hCG 妊娠検査が陰性である者。実施医療機関の要件に従って追加で尿検査を実施してもよい。性的にアクティブで妊娠可能な女性は、治験実施計画書に規定した避妊要件を遵守することに同意しなければならない。男性の場合、試験治療の投与中及び試験治療の最終投与後 90 日間（ホスカルネット[注1]を投与された場合は 180 日間）、治験実施計画書に規定した許容可能な避妊法を用いることに同意しなければならない。 8. 錠剤を飲み込むことができる又は錠剤を粉砕及び/又は水分散して経鼻胃管又は経口胃管により投与することができる者 9. 8 週間以上の生存が見込まれる者 等

主な除外基準	1. 過去の CMV 治療への不十分なアドヒアランスによる難治性又は抵抗性の CMV 感染と治験担当医師が把握している者 2. 試験治療開始時に CMV 以外の疾患に対してガンシクロビル、バルガンシクロビル、ホスカルネット[注1]又は cidofovir [注2]の投与が必要又は CMV 感染に対してリブテンシティの併用が必要である者 3. 試験治療開始時にレフルノミド、レテルモビル、artesunate [注2]を投与中の者 4. 試験治療の初回投与前 24 時間以内に、経口若しくは経腸投与を妨げる高度の嘔吐、下痢又はその他の高度の胃腸疾患を有する者 5. 網膜（CMV 網膜炎等）を含む中枢神経系組織侵襲性 CMV 感染症を有する者 6. 治験実施医療機関又は中央検査機関での検査結果で、スクリーニング時に血清 AST 若しくは ALT が ULN の 5 倍超又は総ビリルビンが ULN の 3.0 倍以上である者（ジルベール症候群が確認されている場合を除く）。ただし、生検で CMV 肝炎が確認された患者は AST 又は ALT が ULN の 5 倍超でも許容する。 7. HIV 陽性である者 8. 登録時に血行動態補助のため人工呼吸又は昇圧剤が必要である者 9. 妊娠中又は授乳中の女性 10. リブテンシティの投与を受けた者 11. 活動性の悪性腫瘍を有する者（黒色腫以外の皮膚癌を除く） 12. 急性又は慢性 C 型肝炎を治療中の者 等
投与方法	リブテンシティ群はリブテンシティ 400 mg を 1 日 2 回、8 週間経口投与した。 IAT 群は静注ガンシクロビル/経口バルガンシクロビル、静注ホスカルネット[注1]又は静注 cidofovir [注2]のうち 1 又は 2 種類を 8 週間投与した。 IAT 群に割り付けられた患者の一部は、レスキュー群としてリブテンシティ 400 mg を 1 日 2 回、8 週間経口投与した。

■試験デザイン



a：難治性はガンシクロビル/バルガンシクロビル、ホスカルネット[注1]又は cidofovir [注2]による 14 日間以上の治療後に、全血又は血漿中 CMV DNA 量の 1 $\log_{10}$ を超える減少が未達成であると確認された状態と定義した。

b：抵抗性は、ガンシクロビル/バルガンシクロビル、ホスカルネット[注1]及び/又は cidofovir [注2]に対する耐性に関連する CMV 遺伝子変異が 1 つ以上確認された患者で、難治性の定義も満たす者と定義した。

c：患者の無作為化にあたっては、移植の種類（HSCT、SOT）、スクリーニング時の全血又は血漿中の CMV DNA 量（高値：CMV DNA が全血では 273,000 IU/mL 以上、血漿では 91,000 IU/mL 以上；中間値：全血では 27,300 IU/mL 以上 273,000 IU/mL 未満、血漿では 9,100 IU/mL 以上 91,000 IU/mL 未満；低値：全血では 2,730 IU/mL 以上 27,300 IU/mL 未満、血漿では 910 IU/mL 以上 9,100 IU/mL 未満）で層別した。

d：IAT（治験担当医師が選択する他の抗 CMV 薬）の選択肢は、静注ガンシクロビル/経口バルガンシクロビル、静注ホスカルネット[注1]又は静注 cidofovir [注2]のうち 1 又は 2 種類。

e：3 週間以上の投与後、臨床的に不耐容の有無にかかわらず、ウイルス学的治療の不成功が明らかになった患者のみレスキュー群に移行することとした。

f：追跡期間における評価は 9、10、11、12、14、16、18 及び 20 週時点に行った。

評価項目	**【主要評価項目（検証的な解析項目）】** ・投与期間 8 週終了時点における CMV 血症消失が確認された患者割合 **【主要な副次評価項目（検証的な解析項目）】** ・16 週時点における投与期間 8 週終了時点に達成した CMV 血症消失と感染症状コントロールの維持が確認された患者割合 **【その他の副次評価項目】** ・12 週時点及び 20 週時点における投与期間 8 週終了時点に達成した CMV 血症消失と感染症状コントロールの維持が確認された患者割合 ・CMV 再発 ・レスキュー療法開始後 8 週終了時点における CMV 血症消失が確認された患者割合 等 **【探索的評価項目】** ・試験期間中の CMV 血症消失までの期間等 **【安全性評価項目】** ・試験治療下で発現した有害事象（TEAE）、重篤な TEAE 等

注 1：SOT 患者に対する適応は本邦承認外である。

注 2：本邦未承認薬である。

解析計画	**解析対象集団** 無作為化集団（無作為化されたすべての患者）：リブテンシティ群 235 例、IAT 群 117 例 安全性データの解析対象集団（試験治療のいずれかを投与されたすべての患者）：リブテンシティ群 234 例、IAT 群 116 例 レスキュー集団（レスキュー群に組み入れられ、レスキュー療法としてリブテンシティを投与されたすべての患者）：22 例 **有効性評価** ・主要な有効性解析は無作為化集団を対象として実施した。 ・主要評価項目について、Cochran-Mantel-Haenszel 法を用いて、投与群間のレスポンダーの割合の差を算出し、移植の種類及びベースライン時の血漿中 CMV DNA 量を層別因子とし、Cochran-Mantel-Haenszel 検定を実施した。Cochran-Mantel-Haenszel 検定の p 値が 0.05 以下であれば、統計学的に有意な差が検証されたと結論づけられるとした（検証的な解析項目）。主要な副次評価項目についても、主要評価項目と同様の解析を行った（検証的な解析項目）。 ・検証的な解析項目である主要評価項目及び主要な副次評価項目の仮説検定は、固定順序手順を用いて多重性の調整を行い、family-wise Type 1 error rate を有意水準 5%で調整した。主要評価項目におけるレスポンダーの割合がリブテンシティ群で高く、投与群間の調整済み（Cochran-Mantel-Haenzel 法を用いて、移植の種類及びベースラインの血漿中 CMV DNA 量を調整した）の差の検定が統計学的に有意であり、主要な副次評価項目におけるレスポンダーの割合がリブテンシティ群で高く統計学的に有意な場合に、IAT 群と比較してリブテンシティ群で治療効果の持続性が高いと判断した。 ・その他の副次評価項目である 12 週時点及び 20 週時点における投与期間 8 週終了時点に達成した CMV 血症消失と感染症状コントロールの維持が確認された患者割合について、Cochran-Mantel-Haenszel 法を用いて、投与群間のレスポンダーの割合の差を算出し、移植の種類及びベースライン時の血漿中 CMV DNA 量を層別因子として、Cochran-Mantel- Haenszel 検定を実施した（多重性未調整）。 ・その他の副次評価項目である CMV の再発は投与期間 8 週終了時点に CMV 血症消失を達成した患者のうち、臨床的に意味のある CMV 再発がみられた患者割合を算出した。 ・その他の副次評価項目であるレスキュー療法開始後 8 週終了時点における CMV 血症消失が確認された患者割合は、レスキュー集団を対象として、CMV 血症消失が確認された患者割合を算出した。 ・探索的評価項目である試験期間中の CMV 血症消失までの期間は、無作為化集団を解析対象として、Kaplan-Meier 法を用いて記述的に要約し、投与群間の比較は log-rank 検定を実施した（多重性未調整）。 ・主要評価項目について、他の抗 CMV 薬に対する薬剤耐性の有無別、移植の種類別、ベースラインの血漿中 CMV DNA 量別のサブグループ解析を事前に規定して実施した。 **安全性評価** ・安全性の解析では、投与中の観察期間を主要な観察期間とした。投与期間中の観察期間は、安全性データの解析対象集団では、試験治療開始時から試験治療の最終投与後 7 日（cidofovir [注 2] の場合は 21 日）までとした。試験治療からリブテンシティのレスキュー療法又は抗 CMV 薬の代替治療に移行した患者については、試験治療開始時から試験治療の最終投与後 7 日（cidofovir [注 2] の場合は 21 日）又はリブテンシティのレスキュー療法若しくは抗 CMV 薬の代替治療の開始のいずれか早い日までとした。 ・安全性の評価項目について、投与群別の要約統計量を算出した。有害事象は MedDRA Ver.23.0 を用いて読み替えた。TEAE は、投与中の観察期間及びレスキュー療法中の観察期間にみられた有害事象と定義し、試験治療との因果関係については「試験治療との時間的関係に説得力があり及び/又は既知又は疑わしい反応パターンに従っており、患者の臨床症状、他の治療又は事故によって説明できない」場合に「関連あり」とした。

■患者背景（無作為化集団）

項目	カテゴリー		リブテンシティ群（n=235）	IAT群（n=117）
年齢（歳）	中央値（最小値, 最大値）		57.0（19, 79）	54.0（19, 77）
性別	男性		148（63.0%）	65（55.6%）
	女性		87（37.0%）	52（44.4%）
人種	白人		179（76.2%）	87（74.4%）
	黒人/アフリカ系アメリカ人		29（12.3%）	18（15.4%）
	アジア人		9（3.8%）	7（6.0%）
	その他		16（6.8%）	5（4.3%）
	データなし		2（0.9%）	0
民族	ヒスパニック/ラテン		14（6.0%）	7（6.0%）
	非ヒスパニック/ラテン		198（84.3%）	95（81.2%）
	報告なし		19（8.1%）	12（10.3%）
	不明		4（1.7%）	3（2.6%）
移植の種類	HSCT		93（39.6%）	48（41.0%）
	HSCTの種類	自家移植	1（0.4%）	0
		同種移植	92（39.1%）	48（41.0%）
	原疾患	急性骨髄性白血病	36（15.3%）	18（15.4%）
		慢性骨髄性白血病	2（0.9%）	0
		急性リンパ性白血病	12（5.1%）	7（6.0%）
		非ホジキンリンパ腫	9（3.8%）	4（3.4%）
		骨髄異形成症候群	11（4.7%）	8（6.8%）
		その他の骨髄性悪性腫瘍	2（0.9%）	1（0.9%）
		その他	21（8.9%）	10（8.5%）
	SOT		142（60.4%）	69（59.0%）
	移植臓器	心臓	14（6.0%）	9（7.7%）
		肺	40（17.0%）	22（18.8%）
		肝臓	6（2.6%）	1（0.9%）
		膵臓	2（0.9%）	0
		小腸	1（0.4%）	0
		腎臓	74（31.5%）	32（27.4%）
		複数臓器	5（2.1%）	5（4.3%）
CMV DNA量	低値[a]		153（65.1%）	85（72.6%）
	中間値[b]		68（28.9%）	25（21.4%）
	高値[c]		14（6.0%）	7（6.0%）
ベースライン時の症候性CMV感染	なし		214（91.1%）	109（93.2%）
	あり		21（8.9%）	8（6.8%）
	CMV症候群（SOT患者）		10（4.3%）	7（6.0%）
	組織侵襲性CMV感染症		12（5.1%）	1（0.9%）
抗CMV薬の予防投与	なし		135（57.4%）	72（61.5%）
	あり		100（42.6%）	45（38.5%）

a：ベースライン時の血漿中 CMV DNA 量 9,100 IU/mL 未満
b：ベースライン時の血漿中 CMV DNA 量 9,100 IU/mL 以上 91,000 IU/mL 未満
c：ベースライン時の血漿中 CMV DNA 量 91,000 IU/mL 以上

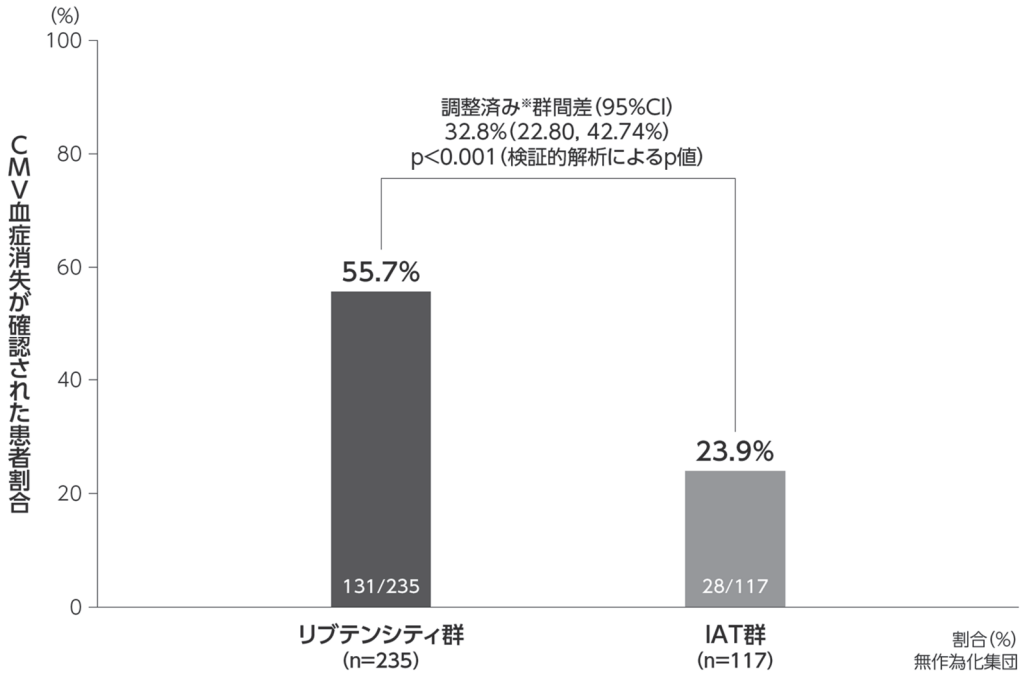
■有効性

・主要評価項目：投与期間 8 週終了時点における CMV 血症消失が確認された患者割合（無作為化集団）（検証的な解析結果）

8 週間の投与完了の有無を問わず、8 週終了時点に CMV 血症消失が確認された患者（レスポンダー）の割合はリブテンシティ群で 55.7%、IAT 群で 23.9%であり、未調整の投与群間の割合の差は、31.8%（95%CI：21.81, 41.82%）であった。

Cochran-Mantel-Haenszel 法により算出した投与群間のレスポンダーの割合の差（調整済み※）は、32.8%（95%CI：22.80, 42.74%）であり、層別因子で調整した Cochran-Mantel- Haenszel 検定の結果、リブテンシティ群と IAT 群で統計学的に有意な差が検証された（p<0.001）。

□投与期間 8 週終了時点における CMV 血症消失[a]が確認された患者割合（主要評価項目：検証的な解析結果）



a：CMV 血症消失は、ベースライン後 5 日以上の間隔をあけて 2 回連続して血漿中 CMV DNA 量（中央検査機関で測定）が定量下限（137 IU/mL）未満を達成した場合と定義した。

検定方法：移植の種類及びベースライン時の血漿中 CMV DNA 量を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定

層別因子：移植の種類（HSCT 又は SOT）及びベースライン時の血漿中 CMV DNA 量（低値：9,100 IU/mL 未満、中間値/高値：9,100 IU/mL 以上）

※：Cochran-Mantel-Haenzel 法を用いて、移植の種類及びベースラインの血漿中 CMV DNA 量を調整した。

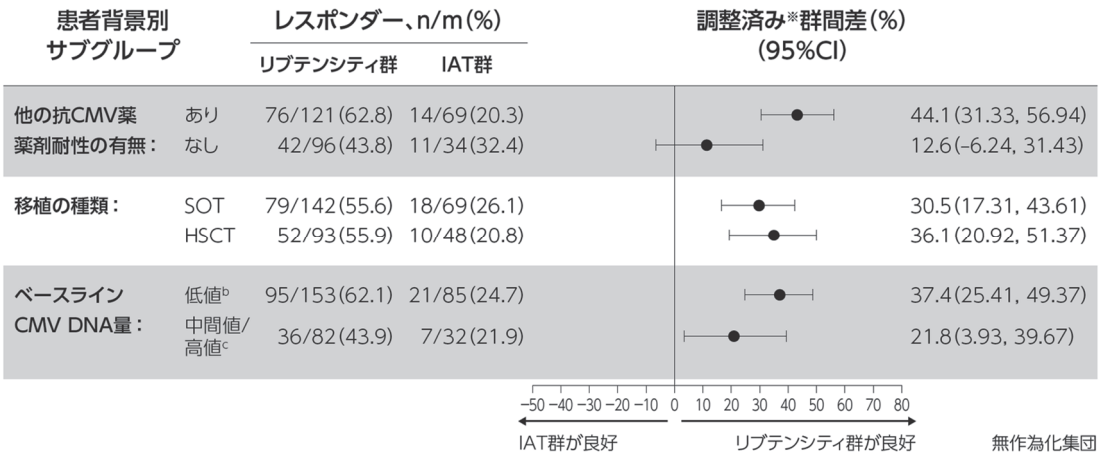
・主要評価項目のサブグループ解析：投与期間 8 週終了時点における CMV 血症消失が確認された患者割合（無作為化集団）

主要評価項目の他の抗 CMV 薬に対する薬剤耐性の有無別、移植の種類別、ベースラインの血漿中 CMV DNA 量別のサブグループ解析結果は以下のとおりであった。

他の抗 CMV 薬に対する薬剤耐性を有する患者における投与期間 8 週終了時点に CMV 血症消失が確認された患者（レスポンダー）の割合は、リブテンシティ群で 62.8%に対し、IAT 群で 20.3%で、層別因子を Cochran-Mantel-Haenszel 加重平均を用いて調整した投与群間のレスポンダーの割合の差は 44.1%（95%CI：31.33, 56.94%）であった。

他の抗 CMV 薬に対する薬剤耐性を有しない患者におけるレスポンダーの割合は、リブテンシティ群で 43.8%に対し、IAT 群で 32.4%で、調整済み※投与群間差は 12.6%（95%CI : −6.24, 31.43%）であった。
SOT 患者におけるレスポンダーの割合は、リブテンシティ群で 55.6%に対し、IAT 群で 26.1%で、調整済み※投与群間差は 30.5%（95%CI : 17.31, 43.61%）であった。
HSCT 患者におけるレスポンダーの割合は、リブテンシティ群で 55.9%に対し、IAT 群で 20.8%で、調整済み※投与群間差は 36.1%（95%CI : 20.92, 51.37%）であった。
ベースライン CMV DNA 量が低値の患者におけるレスポンダーの割合は、リブテンシティ群で 62.1%に対し、IAT 群で 24.7%で、調整済み※投与群間差は 37.4%（95%CI : 25.41, 49.37%）であった。
ベースライン CMV DNA 量が中間値/高値の患者におけるレスポンダーの割合は、リブテンシティ群で 43.9%に対し、IAT 群で 21.9%で、調整済み※投与群間差は 21.8%（95%CI : 3.93, 39.67%）であった。

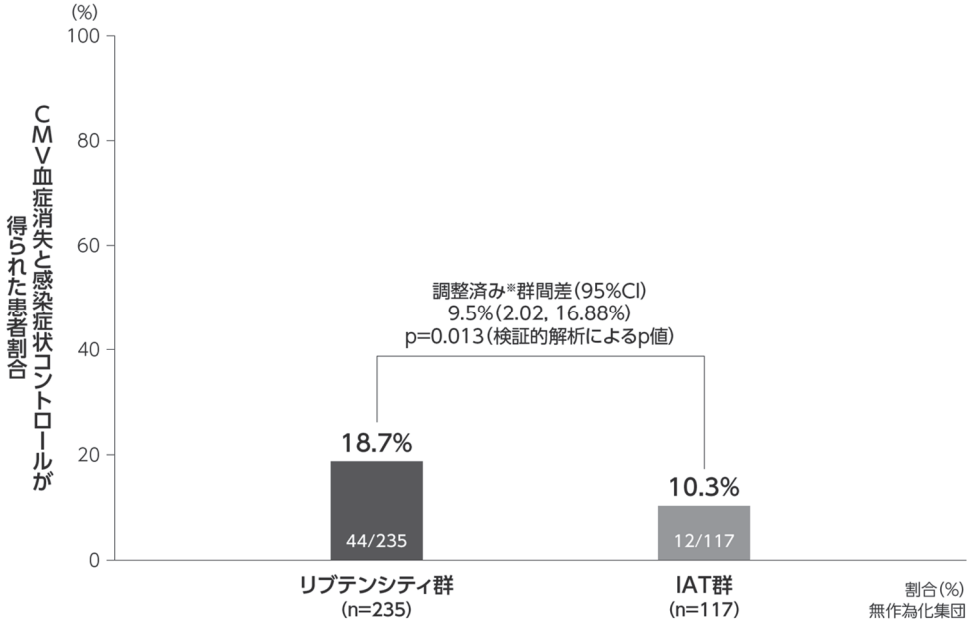
□投与期間 8 週終了時点における CMV 血症消失[a]が確認された患者割合
（主要評価項目のサブグループ解析）



a：CMV 血症消失は、ベースライン後 5 日以上の間隔をあけて 2 回連続して血漿中 CMV DNA 量（中央検査機関で測定）が定量下限（137 IU/mL）未満を達成した場合と定義した。
b：9,100 IU/mL 未満
c：9,100 IU/mL 以上
解析方法：Cochran-Mantel-Haenszel 法を用いて、投与群間のレスポンダーの割合の差を算出
層別因子：移植の種類（HSCT 又は SOT）及びベースライン時の血漿中 CMV DNA 量（低値：9,100 IU/mL 未満、中間値/高値：9,100 IU/mL 以上）
※：Cochran-Mantel-Haenzel 法を用いて、移植の種類及びベースラインの血漿中 CMV DNA 量を調整した。

・主要な副次評価項目：16 週時点における投与期間 8 週終了時点に達成した CMV 血症消失と感染症状コントロールの維持が確認された患者割合（無作為化集団）（検証的な解析結果）
投与期間 8 週終了時点に CMV 血症消失を達成した患者は、いずれも感染症状コントロールを達成した。8 週間の投与完了の有無を問わず、8 週終了時点に CMV 血症消失及び感染症状コントロールを達成し、16 週時点まで治療効果の維持が確認された患者（レスポンダー）の割合は、リブテンシティ群で 18.7%、IAT 群で 10.3%であった。
Cochran-Mantel-Haenszel 法により算出した投与群間のレスポンダーの割合の差（調整済み※）は 9.5%（95%CI : 2.02, 16.88%）であり、層別因子で調整した Cochran-Mantel- Haenszel 検定の結果、リブテンシティ群と IAT 群で統計学的に有意な差が検証された（p=0.013）。

□16 週時点における投与期間 8 週終了時点に達成した CMV 血症消失[a]と感染症状コントロール[b]の維持が確認された患者割合（主要な副次評価項目：検証的な解析結果）



a：CMV 血症消失は、ベースライン後 5 日以上の間隔をあけて 2 回連続して血漿中 CMV DNA 量（中央検査機関で測定）が定量下限（137 IU/mL）未満を達成した場合と定義した。

b：感染症状コントロールは、ベースラインで症候性の患者では組織侵襲性 CMV 感染症又は CMV 症候群の消失又は改善、無症候性の患者では無症候性状態の維持と定義した。

検定方法：移植の種類及びベースライン時の血漿中 CMV DNA 量を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定

層別因子：移植の種類（HSCT 又は SOT）及びベースライン時の血漿中 CMV DNA 量（低値：9,100 IU/mL 未満、中間値/高値：9,100 IU/mL 以上）

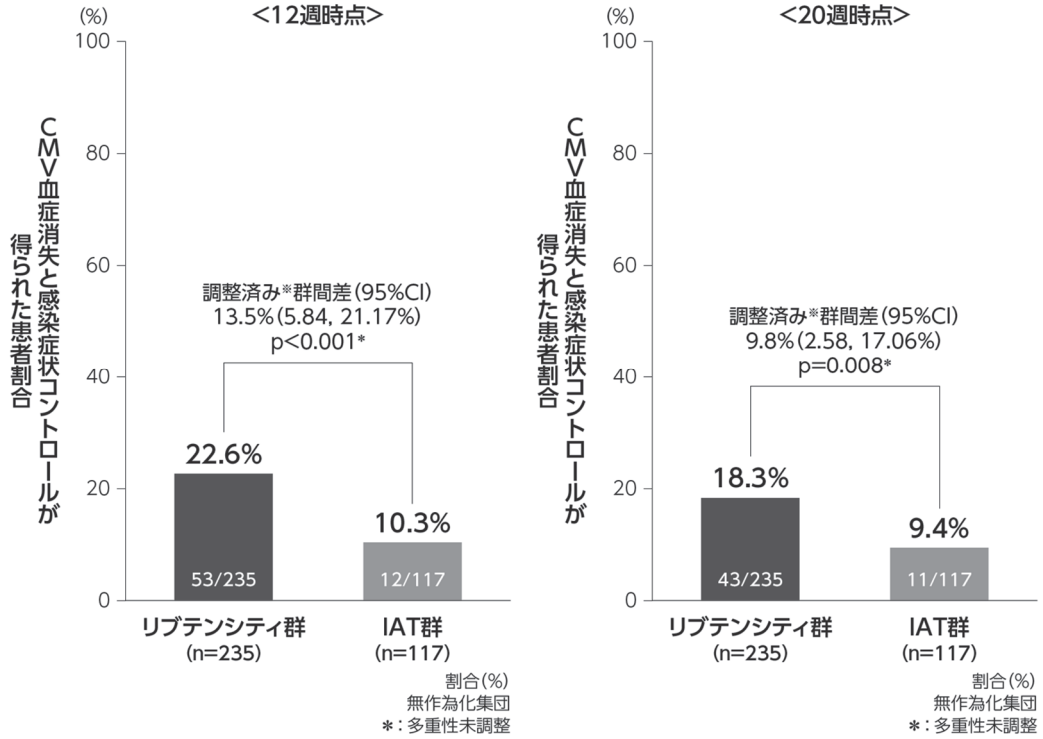
※：Cochran-Mantel-Haenzel 法を用いて、移植の種類及びベースラインの血漿中 CMV DNA 量を調整した。

・**その他の副次評価項目：12 週時点及び 20 週時点における投与期間 8 週終了時点に達成した CMV 血症消失と感染症状コントロールの維持が確認された患者割合（無作為化集団）**

投与期間 8 週終了時点に CMV 血症消失及び感染症状コントロールを達成し、12 週時点まで治療効果の維持が確認された患者（レスポンダー）の割合は、リブテンシティ群で 22.6%、IAT 群で 10.3%であった。Cochran-Mantel-Haenszel 法により算出した投与群間のレスポンダーの割合の差（調整済み※）は 13.5%（95%CI：5.84, 21.17%）であった（p<0.001、多重性未調整、Cochran-Mantel-Haenszel 検定）。

20 週時点まで治療効果の維持が確認されたレスポンダーの割合は、リブテンシティ群で 18.3%、IAT 群で 9.4%であった。Cochran-Mantel-Haenszel 法により算出した投与群間のレスポンダーの割合の差（調整済み※）は 9.8%（95%CI：2.58, 17.06%）であった（p=0.008、多重性未調整、Cochran-Mantel-Haenszel 検定）。

□12 週時点及び 20 週時点における投与期間 8 週終了時点に達成した CMV 血症消失[a]と感染症状コントロール[b]の維持が確認された患者割合（その他の副次評価項目）



a：CMV 血症消失は、ベースライン後 5 日以上の間隔をあけて 2 回連続して血漿中 CMV DNA 量（中央検査機関で測定）が定量下限（137 IU/mL）未満を達成した場合と定義した。

b：感染症状コントロールは、ベースラインで症候性の患者では組織侵襲性 CMV 感染症又は CMV 症候群の消失又は改善、無症候性の患者では無症候性状態の維持と定義した。

検定方法:移植の種類及びベースライン時の血漿中 CMV DNA 量を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定

層別因子：移植の種類（HSCT 又は SOT）及びベースライン時の血漿中 CMV DNA 量（低値：9,100 IU/mL 未満、中間値/高値：9,100 IU/mL 以上）

※：Cochran-Mantel-Haenzel 法を用いて、移植の種類及びベースラインの血漿中 CMV DNA 量を調整した。

・その他の副次評価項目：CMV 再発（無作為化集団）

投与期間 8 週終了時点に CMV 血症消失を達成した患者における、追跡期間中に抗 CMV 薬による代替治療を要した臨床的に意味のある CMV 再発がみられた患者の割合は、リブテンシティ群で 26.0%、IAT 群で 35.7%であった。

□CMV 再発[a]（その他の副次評価項目）

	リブテンシティ群 （n=235）	IAT 群 （n=117）
投与期間 8 週終了時点に CMV 血症消失[b]を達成した患者、m	131	28
臨床的に意味のある CMV 再発[a]がみられた患者、n/m（%）	34/131（26.0）	10/28（35.7）

a：CMV 再発は、CMV 血症消失が確認された後、5 日以上の間隔をあけて 2 回連続して、血漿中 CMV DNA 量が定量下限（137 IU/mL）以上と定義した。臨床的に意味のある CMV 再発は、8 週終了時点に CMV 血症消失を達成した患者において、追跡期間中に抗 CMV 薬による代替治療を要した CMV 再発と定義した。

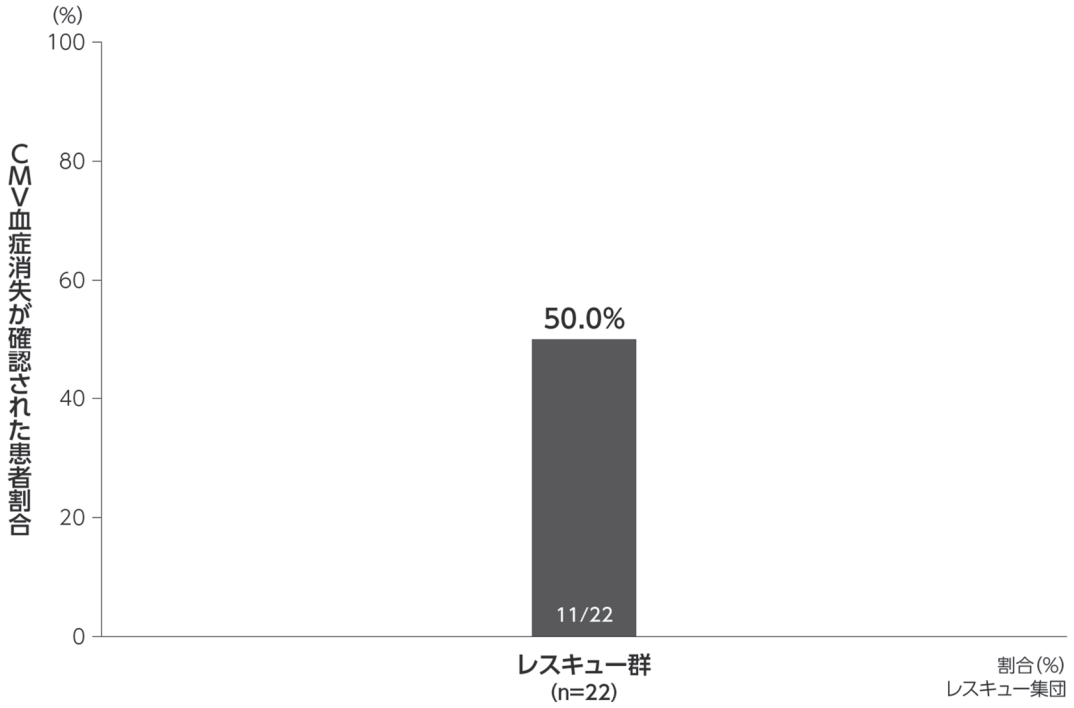
b：CMV 血症消失は、ベースライン後 5 日以上の間隔をあけて 2 回連続して血漿中 CMV DNA 量（中央検査機関で測定）が定量下限（137 IU/mL）未満を達成した場合と定義した。

・その他の副次評価項目：レスキュー療法開始後 8 週終了時点における CMV 血症消失が確認された患者割合（レスキュー集団）

IAT 群のうち 22 例がレスキュー群に組み入れられ、リブテンシティが投与された。

このうち 11 例（50.0%）がレスキュー療法開始後 8 週終了時点における CMV 血症消失を達成した。

□レスキュー療法開始後 8 週終了時点における CMV 血症消失[a]が確認された患者割合（その他の副次評価項目）

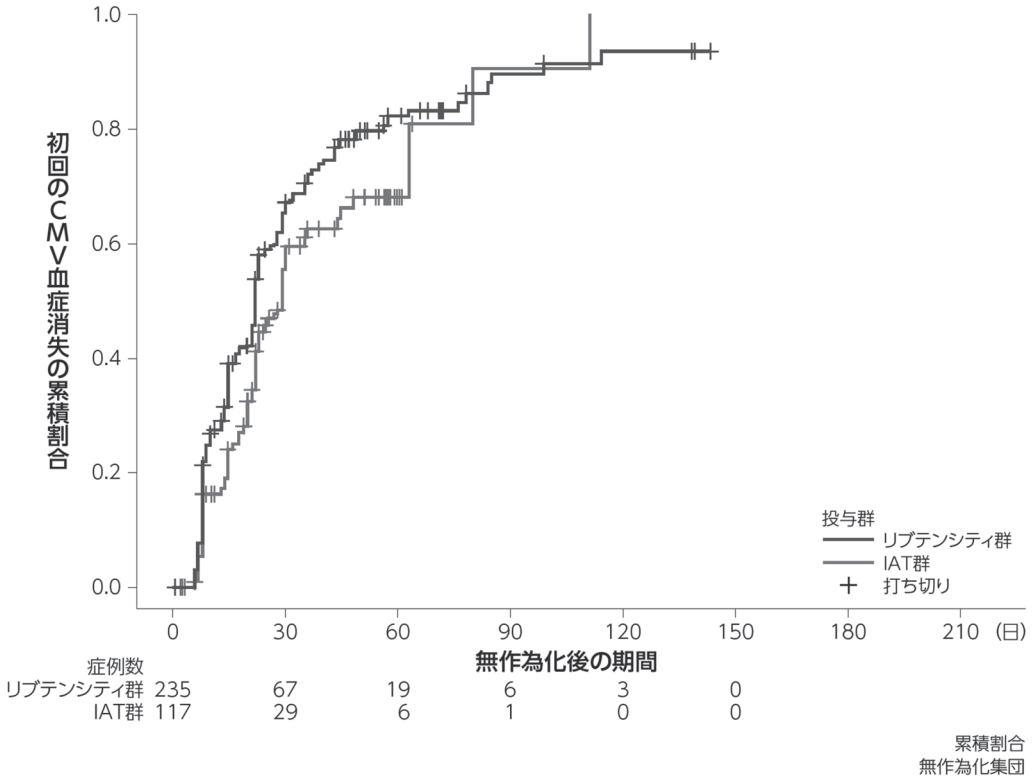


a : CMV 血症消失は、レスキュー療法開始後 5 日以上の間隔をあけて 2 回連続して血漿中 CMV DNA 量（中央検査機関で測定）が定量下限（137 IU/mL）未満を達成した場合と定義した。

・探索的評価項目：試験期間中の CMV 血症消失までの期間（無作為化集団）

試験期間中における CMV 血症消失を達成した患者は、リブテンシティ群 184 例（78.3%）及び IAT 群 65 例（55.6%）であった。CMV 血症消失を達成しなかった患者は、最後の CMV DNA 評価日、又は代替の抗 CMV 治療又はリブテンシティのレスキュー療法のいずれか早い方の開始日で打ち切りとした。CMV 血症消失までの期間の中央値はそれぞれ 17.0 日及び 20.0 日であった。Kaplan-Meier 推定値に基づく試験期間中の CMV 血症消失までの期間の中央値は、リブテンシティ群で 22.0 日（95%CI：21.0, 23.0 日）及び IAT 群で 29.0 日（95%CI：22.0, 35.0 日）であった（p=0.030、多重性未調整、log-rank 検定）。

□試験期間中の CMV 血症消失[a]までの期間[b]（探索的評価項目）



	リブテンシティ群（n=235）	IAT 群（n=117）
CMV 血症消失[a]までの期間[b]の Kaplan-Meier 推定値の中央値（95%CI）（日）	22.0（21.0, 23.0）	29.0（22.0, 35.0）
log-rank 検定	p＝0.030*	

a：CMV 血症消失は、ベースライン後 5 日以上の間隔をあけて 2 回連続して血漿中 CMV DNA 量（中央検査機関で測定）が定量下限（137 IU/mL）未満を達成した場合と定義した。
b：CMV 血症消失までの期間は、上記の 2 回連続した血漿中 CMV DNA 量が定量下限（137 IU/mL）未満のうち、初回の CMV 血症消失日－無作為化日＋1 日と定義した。
*：両側 p 値、多重性未調整

■安全性

・安全性データの解析対象集団及び曝露期間

安全性データの解析対象集団（試験治療のいずれかを投与されたすべての患者）は、リブテンシティ群 234 例、IAT 群 116 例であった。

曝露期間の平均値（標準偏差）は、リブテンシティ群で 52.5（11.81）日、IAT 群で 36.0（18.06）日であった。

・安全性評価項目：副作用の概要（安全性データの解析対象集団）

本試験における投与中の観察期間における副作用の発現頻度は、リブテンシティ群で 60.3%（141/234 例）、IAT 群で 49.1%（57/116 例）であった。

□投与中の観察期間に認められた副作用の発現頻度（安全性データの解析対象集団）

	リブテンシティ群	IAT 群
安全性解析対象例数	234	116
副作用発現例数（%）	141（60.3）	57（49.1）

主な副作用（5%以上）は、リブテンシティ群で味覚不全が 35.9%（84/234 例）、悪心、味覚障害が各 8.5%（20/234 例）、嘔吐が 7.7%（18/234 例）、免疫抑制剤濃度増加が 6.0%（14/234 例）、IAT 群で好中球減少症が 13.8%（16/116 例）、悪心が 9.5%（11/116 例）、貧血、急性腎障害が各 7.8%（9/116 例）、血小板減少症、下痢が各 5.2%（6/116 例）であった。

□投与中の観察期間にいずれかの群で 5%以上に認められた副作用（安全性データの解析対象集団）

	リブテンシティ群（n=234）	IAT 群（n=116）
味覚不全	84（35.9）	1（0.9）
悪心	20（8.5）	11（9.5）
味覚障害	20（8.5）	1（0.9）
嘔吐	18（7.7）	5（4.3）
免疫抑制剤濃度増加	14（6.0）	0
下痢	9（3.8）	6（5.2）
好中球減少症	4（1.7）	16（13.8）
急性腎障害	4（1.7）	9（7.8）
貧血	3（1.3）	9（7.8）
血小板減少症	0	6（5.2）

例数（%）　MedDRA/J Ver. 23.0
同一患者において、同一の有害事象が発現した場合には、基本語ごとに 1 回のみカウントした。同一の基本語の TEAE を 2 件以上発現した場合は、最も試験治療と因果関係が高いものを集計した。

重篤な副作用は、リブテンシティ群で急性腎障害 1.3%（3/234 例）、サイトメガロウイルス血症 0.9%（2/234 例）、悪心、嘔吐、薬物相互作用、発熱、治療不成功、肝不全、サイトメガロウイルス感染、サイトメガロウイルス症候群、胃腸炎、肝酵素上昇、免疫抑制剤濃度増加が各 0.4%（1/234 例）に認められ、IAT 群で急性腎障害、発熱性好中球減少症が各 3.4%（4/116 例）、好中球減少症、悪心、嘔吐が各 1.7%（2/116 例）、発熱、ウイルス性脳炎、全身健康状態異常、低カリウム血症、腎機能障害が各 0.9%（1/116 例）に認められた。

□投与中の観察期間に認められた重篤な副作用（安全性データの解析対象集団）

	リブテンシティ群（n=234）	IAT 群（n=116）
全体	12（5.1）	17（14.7）
急性腎障害	3（1.3）	4（3.4）
サイトメガロウイルス血症	2（0.9）	0
悪心	1（0.4）	2（1.7）
嘔吐	1（0.4）	2（1.7）
薬物相互作用	1（0.4）	0
発熱	1（0.4）	1（0.9）
治療不成功	1（0.4）	0
肝不全	1（0.4）	0
サイトメガロウイルス感染	1（0.4）	0
サイトメガロウイルス症候群	1（0.4）	0
胃腸炎	1（0.4）	0
肝酵素上昇	1（0.4）	0

	リブテンシティ群（n=234）	IAT 群（n=116）
免疫抑制剤濃度増加	1（0.4）	0
発熱性好中球減少症	0	4（3.4）
好中球減少症	0	2（1.7）
ウイルス性脳炎	0	1（0.9）
全身健康状態異常	0	1（0.9）
低カリウム血症	0	1（0.9）
腎機能障害	0	1（0.9）

例数（%）　MedDRA/J Ver. 23.0
同一患者において、同一の有害事象が発現した場合には、基本語ごとに 1 回のみカウントした。同一の基本語の TEAE を 2 件以上発現した場合は、最も試験治療と因果関係が高いものを集計した。

投与中止に至った副作用は、リブテンシティ群で下痢、悪心、サイトメガロウイルス感染、味覚不全が各 0.9%（2/234 例）、嘔吐、発熱、肝不全、高ビリルビン血症、サイトメガロウイルス症候群、サイトメガロウイルス血症、肝酵素上昇、関節痛、頭痛が各 0.4%（1/234 例）に認められ、IAT 群で好中球減少症が 9.5%（11/116 例）、急性腎障害が 5.2%（6/116 例）、血小板減少症が 3.4%（4/116 例）、白血球減少症が 2.6%（3/116 例）、貧血、腎機能障害が各 1.7%（2/116 例）、下痢、悪心、嘔吐、末梢性浮腫、サイトメガロウイルス血症、ウイルス性脳炎、血中クレアチニン増加、体重減少、白血球数減少、譫妄、中毒性ネフロパシー、蛋白尿、腎不全が各 0.9%（1/116 例）に認められた。

□投与中の観察期間に認められた投与中止に至った副作用（安全性データの解析対象集団）

	本剤群（n=234）	IAT 群（n=116）
全体	11（4.7）	27（23.3）
下痢	2（0.9）	1（0.9）
悪心	2（0.9）	1（0.9）
サイトメガロウイルス感染	2（0.9）	0
味覚不全	2（0.9）	0
嘔吐	1（0.4）	1（0.9）
発熱	1（0.4）	0
肝不全	1（0.4）	0
高ビリルビン血症	1（0.4）	0
サイトメガロウイルス症候群	1（0.4）	0
サイトメガロウイルス血症	1（0.4）	1（0.9）
肝酵素上昇	1（0.4）	0
関節痛	1（0.4）	0
頭痛	1（0.4）	0
好中球減少症	0	11（9.5）
急性腎障害	0	6（5.2）
血小板減少症	0	4（3.4）
白血球減少症	0	3（2.6）
貧血	0	2（1.7）
腎機能障害	0	2（1.7）
末梢性浮腫	0	1（0.9）
ウイルス性脳炎	0	1（0.9）
血中クレアチニン増加	0	1（0.9）
体重減少	0	1（0.9）
白血球数減少	0	1（0.9）

	本剤群（n=234）	IAT 群（n=116）
譫妄	0	1（0.9）
中毒性ネフロパシー	0	1（0.9）
蛋白尿	0	1（0.9）
腎不全	0	1（0.9）

例数（%）　MedDRA/J Ver. 23.0
同一患者において、同一の有害事象が発現した場合には、基本語ごとに 1 回のみカウントした。同一の基本語の TEAE を 2 件以上発現した場合は、最も試験治療と因果関係が高いものを集計した。

死亡に至った副作用は、リブテンシティ群で薬物相互作用が 0.4%（1/234 例）、IAT 群で発熱性好中球減少症が 0.9%（1/116 例）であった。

□投与中の観察期間に認められた死亡に至った副作用（安全性データの解析対象集団）

	本剤群（n=234）	IAT 群（n=116）
全体	1（0.4）	1（0.9）
薬物相互作用	1（0.4）	0
発熱性好中球減少症	0	1（0.9）

例数（%）　MedDRA/J Ver. 23.0
同一患者において、同一の有害事象が発現した場合には、基本語ごとに 1 回のみカウントした。同一の基本語の TEAE を 2 件以上発現した場合は、最も試験治療と因果関係が高いものを集計した。

2）安全性試験
該当資料なし

(5) 患者・病態別試験
該当資料なし

(6) 治療的使用
1）使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容
特定使用成績調査（全例調査）（販売開始時より実施予定）
臓器移植（造血幹細胞移植を含む）における既存の抗 CMV 治療に難治性の CMV 感染症の患者における使用実態下での本剤の安全性、有効性（臨床的な治療抵抗性 CMV の発現状況を含む）及び臨床経過について検討する。安全性については、臓器移植の種類、免疫抑制剤の使用状況／血中濃度等の背景要因別の安全性（特に免疫抑制剤濃度増加による重篤副作用）について検討する。

2）承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要
「Ⅰ. 5. (1) **承認条件**」の項参照

(7) その他

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

ホスカルネットナトリウム水和物、バルガンシクロビル塩酸塩、ガンシクロビル、レテルモビル

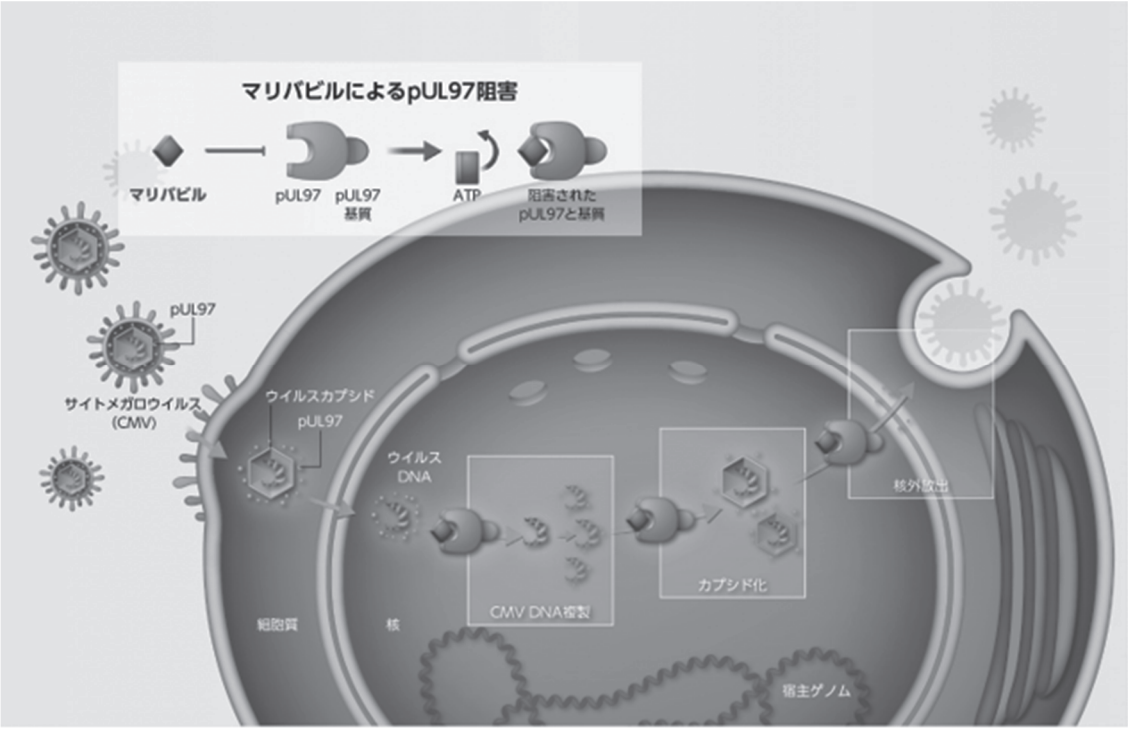
注意：関連のある化合物の効能又は効果等は最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

サイトメガロウイルス（CMV）は、ヒトの宿主細胞に吸着して侵入すると、ウイルス DNA が核内へ放出され、ウイルス合成機能によって複製される。複製された DNA はカプシドに封入され、核外に放出された後、テグメントやエンベロープといった構造を獲得し、完全な CMV となって細胞外へ放出され、他の細胞へと感染が広がる[11]。

マリバビルは、CMV の増殖に必須である UL97 プロテインキナーゼを阻害することで[5,12]、ウイルス DNA の複製[13,14]、カプシド形成[14]、形成されたカプシドの核外放出[15]など、CMV の複製過程における複数の段階に作用し、CMV の増殖を抑制する[16]。



（イメージ図）

(2) 薬効を裏付ける試験成績

マリバビルは細胞傷害性を示さない濃度では CMV の増殖を選択的に阻害し、EC_{50} は 0.03～2.2 μM の範囲であった（*in vitro*）。[17]

1）臨床分離株に対する抗ウイルス作用（*in vitro*）[17]

MRC-5 細胞を用いた DNA ハイブリダイゼーション試験により、10 種類の CMV 臨床分離株に対するマリバビルの抗ウイルス活性を測定した結果、マリバビルの EC_{50} の中央値及び平均値は、それぞれ 0.1 μM、0.08 μM（範囲：0.03～0.13 μM）であった。

□CMV 臨床分離株に対するマリバビルの抗ウイルス活性

ウイルス株	EC_{50}（μM）の平均値 [a]	
	DNA ハイブリダイゼーション試験	プラーク減少試験
AD169（実験室樹立株）	0.04	0.97
C8301	0.04	0.12
C8501	0.10	0.34
C8910	0.12	0.19
C9207	0.03	0.44
C8303	0.09	0.54
C8302	0.10	0.16
C8803	0.13	0.21
C8912	0.04	0.21
C9003	0.12	0.56
C9213	0.04	0.40

EC_{50}：50%有効濃度

a：2 つの独立した試験での測定値の平均値を表す。

2）糖蛋白質 B 遺伝子型別の抗ウイルス作用（*in vitro*）[17)]

10 種類の CMV 臨床分離株について、MRHF 細胞又は HEL 細胞を用いてプラーク減少試験を実施した結果、マリバビルの EC_{50} の平均値は 0.41 μM であった。4 つのヒト CMV 糖蛋白質 B 遺伝子型（gB1、gB2、gB3 及び gB4）別では、遺伝子型 gB1（2 種類）では 0.28～0.38 μM、遺伝子型 gB2（1 種類）では 0.51 μM、遺伝子型 gB3（4 種類）では 0.34～0.45 μM、遺伝子型 gB4（1 種類）では 0.35 μM であり、臨床分離株の間で EC_{50} に大きな差は認められなかったことから、gB 遺伝子型はマリバビルの感受性に対してほとんど影響を及ぼさないことが示された。

3）併用時の抗ウイルス活性（*in vitro*）[17)]

マリバビルと他の抗ウイルス薬との併用を検討した結果、マリバビルはガンシクロビルとの併用時に拮抗作用が認められた。ホスカルネット、レテルモビル及び cidofovir との併用では拮抗作用は認められなかった（*in vitro*）。（「Ⅷ．2．**禁忌内容とその理由**」及び「Ⅷ．7．(2) **併用注意とその理由**」の項参照）

4）耐性ウイルス（*in vitro*）[17)]

既存の抗サイトメガロウイルス薬の標的である UL54 変異はガンシクロビル／バルガンシクロビル、ホスカルネット及び cidofovir に対する耐性を付与する可能性があるが、マリバビルは UL54 遺伝子にコードされるウイルスポリメラーゼ活性に影響を及ぼさなかった。

UL97 変異（L337M、F342Y、V353A、L397R、T409M、H411L/N/Y 及び C480F）により EC_{50} 値が約 3～200 倍超に上昇したことから、UL97 変異はマリバビルに対する耐性を付与すると考えられた。

また、UL27 変異（R233S、W362R、W153R、L193F、A269T、V353E、L426F、E22stop、W362stop、218delC、301-311del）も、マリバビルに対する軽度の耐性を付与した（EC_{50} 値の 5 倍未満）。

5）交差耐性（*in vitro*）[18)]

マリバビル及びガンシクロビルの EC_{50} は、UL97 変異 F342Y によりそれぞれ 4.5 及び 6.0 倍増加し、C480F によりそれぞれ 224 倍及び 2.3 倍増加した。（「Ⅷ．5．**重要な基本的注意とその理由**」の項参照）

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

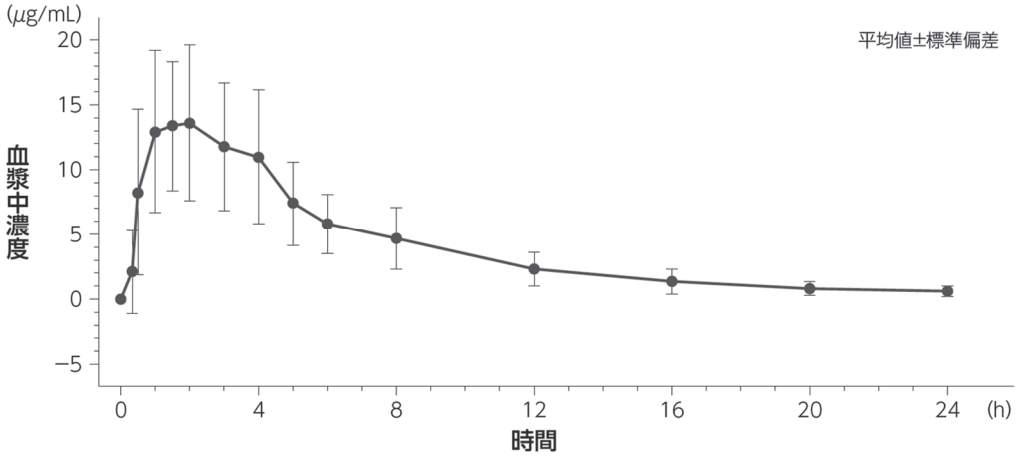
該当記載なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

単回投与（第Ⅰ相単回投与試験の薬物動態解析対象集団）[9)]

日本人健康成人 12 例を対象に、マリバビル 400 mg を空腹時に単回経口投与したときの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

□マリバビル 400 mg 単回投与時の血漿中濃度推移（日本人健康成人）



□マリバビル 400 mg 単回投与時の薬物動態パラメータ（日本人健康成人）

投与量	C_{max}（μg/mL）	AUC_{last}（h・μg/mL）	t_{max}（h）	$t_{1/2z}$（h）
400 mg	17.4（27.4）	92.3（35.3）	1.25［0.500, 4.00］	5.48（32.91）

C_{max}、AUC_{last} は幾何平均（幾何%CV）、t_{max} は中央値［最小値, 最大値］、$t_{1/2z}$ は平均値（%CV）
C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_{last}：投与後 0 時間から最終定量可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、$t_{1/2z}$：終末相における消失半減期

反復投与（国内第Ⅲ相試験の薬物動態解析対象集団）[19)]

CMV 感染/感染症を有する日本人 HSCT 又は SOT 患者〔無症候性 CMV 感染に加えて、既存の抗 CMV 治療（ガンシクロビル、バルガンシクロビル又はホスカルネット*）に難治性又は抵抗性の症候性 CMV 感染/感染症を含む〕41 例を対象に、マリバビル 400 mg を 1 日 2 回、8 週間経口投与したとき、母集団薬物動態モデルを用いて推定した定常状態における薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

*SOT 患者に対する適応は本邦承認外

□マリバビル 400 mg 1 日 2 回反復投与時の薬物動態パラメータ（CMV 感染/感染症を有する日本人 HSCT 又は SOT 患者）

投与量	$C_{max,\,ss}$（μg/mL）	$C_{trough,\,ss}$（μg/mL）	$AUC_{\tau,\,ss}$（h・μg/mL）	$t_{1/2}$（h）
400 mg BID	29.1（40.6）	9.89（97.8）	221（57.1）	8.72（55.4）

日本人患者 41 例（国内第Ⅲ相試験）に基づく推定値、$C_{max,\,ss}$、$C_{trough,\,ss}$、$AUC_{\tau,\,ss}$、$t_{1/2}$ は幾何平均値（幾何%CV）
$C_{max,\,ss}$：定常状態における最高血漿中濃度、$C_{trough,\,ss}$：定常状態における最小血漿中濃度、$AUC_{\tau,\,ss}$：定常状態における 1 投与間隔での血漿中濃度－時間曲線下面積、$t_{1/2}$：消失半減期

(3) 中毒域

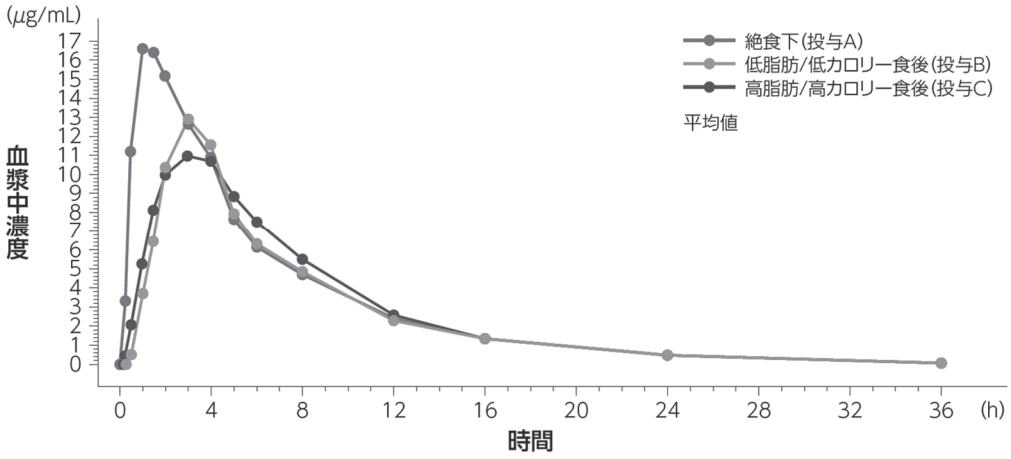
該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響 [20)]

外国人健康成人 30 例を対象に、マリバビル 400 mg を単回経口投与したとき、空腹時投与に対する高脂肪/高カロリー食後投与の C_{max}、AUC_{∞}及び AUC_{last} の最小二乗幾何平均値の比はそれぞれ 0.716、0.878 及び 0.874 であった。また、絶食下投与に対する低脂肪/低カロリー食後投与の C_{max}、AUC_{∞}及び AUC_{last} の最小二乗幾何平均値の比はそれぞれ 0.766、0.847 及び 0.841 であった。

□マリバビル 400 mg 単回投与時の食事別の血漿中濃度推移（外国人データ）



□マリバビル 400 mg 単回投与時の食事別の薬物動態パラメータ（外国人データ）

パラメータ（単位）	低脂肪/低カロリー食後（投与 B）		絶食下（投与 A）		最小二乗幾何平均値の比（%）（投与 B/投与 A）	90%CI	個体内 CV（%）
	n	最小二乗幾何平均値	n	最小二乗幾何平均値			
C_{max}（μg/mL）	29	13.61	30	17.77	76.62	71.78, 81.78	14.99
AUC_{∞}（h・μg/mL）	29	89.93	30	106.1	84.74	81.28, 88.34	9.55
AUC_{last}（h・μg/mL）	29	86.72	30	103.1	84.13	80.74, 87.66	9.41

パラメータ（単位）	高脂肪/高カロリー食後（投与 C）		絶食下（投与 A）		最小二乗幾何平均値の比（%）（投与 C/投与 A）	90%CI	個体内 CV（%）
	n	最小二乗幾何平均値	n	最小二乗幾何平均値			
C_{max}（μg/mL）	30	12.72	30	17.77	71.61	67.14, 76.37	14.99
AUC_{∞}（h・μg/mL）	30	93.22	30	106.1	87.84	84.30, 91.53	9.55
AUC_{last}（h・μg/mL）	30	90.04	30	103.1	87.35	83.87, 90.96	9.41

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_{last}：投与後 0 時間から最終定量可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積、C_{max}：最高血漿中濃度

2）薬物相互作用

①マリバビルの CYP 及び UGT 阻害作用[21)]

マリバビルは、CYP1A2（IC_{50}=40 μM）、CYP2C9（IC_{50}=18 μM）、CYP2C19（IC_{50}=35 μM）及び UGT1A1（IC_{50}=32.3 μM）の阻害作用を示し、CYP3A4 に対して時間依存的阻害作用を示した。代謝物 VP44469 は CYP3A4 に対して阻害作用を示した（IC_{50}=30 μM）。

②マリバビルの CYP 誘導作用[21)]

マリバビルは CYP1A2 及び CYP3A4 に対して誘導作用を示した。

③マリバビルの薬物動態に他の薬剤が及ぼす影響

＜ケトコナゾール（外国人データ）＞[22)]

マリバビルの薬物動態に、CYP3A4/5 及び P 糖蛋白質（P-gp）阻害剤であるケトコナゾールが及ぼす影響について検討した。

健康成人男性及び女性 19 例を対象に、被験者を投与順序 1（第 1 期で 1 日目にマリバビル 400 mg を投与し、第 2 期で 8 日目にケトコナゾール 400 mg の投与後 1 時間にマリバビル 400 mg を投与）又は投与順序 2（第 1 期で 1 日目にケトコナゾール 400 mg の投与後 1 時間にマリバビル 400 mg を投与し、第 2 期で 8 日目にマリバビル 400 mg を投与）に割り付け、薬剤を経口投与した。

マリバビル単独投与時、マリバビルとケトコナゾール併用投与時のマリバビル及びマリバビルの主要代謝物である VP44469 の薬物動態パラメータは下表のとおりであった。

□マリバビル単独投与時及びケトコナゾールと併用投与時のマリバビル及び VP44469 の薬物動態パラメータ（外国人データ）

パラメータ（単位）	マリバビル＋ケトコナゾール[a]（n=19）	マリバビル[a]（n=19）	マリバビル＋ケトコナゾール/マリバビル[b]（90%CI）
マリバビル			
AUC_{∞}（h・μg/mL）	183	119	1.533（1.444, 1.628）
C_{max}（μg/mL）	21.3	19.4	1.097（1.013, 1.188）
t_{max}（h）	1.5（1.0, 4.0）	1.5（1.0, 4.0）	NA
$t_{1/2z}$（h）	6.59	5.48	1.202（1.131, 1.278）
CL/F（L/h）	2.2	3.4	0.652（0.614, 0.693）
CL_R（L/h）	0.023	0.055	0.420（0.352, 0.502）
VP44469			
AUC_{∞}（h・μg/mL）	19.7	17.1	1.153（1.083, 1.228）
C_{max}（μg/mL）	0.9	1.6	0.598（0.546, 0.656）
t_{max}（h）	4.0（2.0, 12.0）	2.0（1.0, 4.0）	NA
$t_{1/2z}$（h）	10.73	6.62	1.620（1.429, 1.836）
CL_R（L/h）[c]	5.963	6.601	0.912（0.682, 1.219）

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、CI：信頼区間、CL/F：見かけの全身クリアランス、CL_R：腎クリアランス、C_{max}：最高血漿中濃度、NA：該当なし、$t_{1/2z}$：終末相における消失半減期、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間

a：幾何平均値、ただし t_{max} は中央値（最小値, 最大値）　b：最小二乗幾何平均値の比

＜リファンピシン（外国人データ）＞[23)]

マリバビルの薬物動態に、CYP3A 誘導剤であるリファンピシンが及ぼす影響について検討した。健康成人男性及び女性 14 例を対象に、1、2 日目はマリバビル 400 mg を 1 日 2 回経口投与、3 日目は朝のみマリバビル 400 mg を経口投与した。4～12 日目はリファンピシン 600 mg を 1 日 1 回経口投与、13、14 日目はマリバビル 400 mg を 1 日 2 回経口投与、リファンピシン 600 mg を 1 日 1 回経口投与、15 日目の朝はマリバビル 400 mg 及びリファンピシン 600 mg を経口投与した。

マリバビル単独投与時及びマリバビルとリファンピシン併用投与時のマリバビル及びマリバビルの主要代謝物である VP44469 の薬物動態パラメータは下表のとおりであった。

□マリバビル単独投与時及びリファンピシンと併用投与時のマリバビル及び VP44469 の薬物動態パラメータ（外国人データ）

パラメータ（単位）	マリバビル＋リファンピシン[a]（n=14）	マリバビル[a]（n=14）	マリバビル＋リファンピシン/マリバビル[b]（90%CI）
マリバビル			
AUC_{last}（h・μg/mL）	34.5	86.6	0.398（0.361, 0.440）
C_{max}（μg/mL）	9.88	16.2	0.612（0.523, 0.717）
C_{trough}（μg/mL）	0.41[c]	2.24	0.183（0.135, 0.247）
t_{max}（h）	1.0（1.0, 3.0）	1.3（1.0, 4.0）	NA
$t_{1/2z}$（h）	2.67	3.79	0.704（0.603, 0.822）
CL/F（L/h）	11.6	4.62	2.505（2.269, 2.766）
VP44469			
AUC_{last}（h・μg/mL）	12.9	12.9	1.004（0.964, 1.046）
C_{max}（μg/mL）	2.13	1.51	1.412（1.309, 1.522）
C_{trough}（μg/mL）	0.40	0.65	0.612（0.535, 0.700）
t_{max}（h）	1.8（1.0, 3.0）	2.0（1.5, 4.0）	NA
$t_{1/2z}$（h）	4.66	7.23	0.644（0.526, 0.788）

AUC_{last}：投与後 0 時間から最終定量可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積、CI：信頼区間、CL/F：見かけの全身クリアランス、C_{max}：最高血漿中濃度、C_{trough}：血漿中トラフ濃度、NA：該当なし、$t_{1/2z}$：終末相における消失半減期、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間

a：幾何平均値、ただし t_{max} は中央値（最小値, 最大値）　b：最小二乗幾何平均値の比　c：n=13

＜水酸化アルミニウム/水酸化マグネシウム（外国人データ）＞[24)]

マリバビルの薬物動態に、制酸剤である水酸化アルミニウム/水酸化マグネシウムが及ぼす影響について検討した。

健康成人男性及び女性 15 例を対象に、被験者を 3 つの投与順序（A/B/C、B/C/A 又は C/A/B）のいずれかに無作為に割り付け、投与 A ではマリバビルを粉砕した錠剤 100 mg、投与 B ではマリバビルの未粉砕の錠剤 100 mg、投与 C ではアルミニウム及びマグネシウムを含有する制酸剤 20 mL を投与した 10 分後にマリバビルの錠剤 100 mg を絶食下で単回経口投与した。

投与 B 及び投与 C におけるマリバビルの薬物動態パラメータは下表のとおりであった。

□マリバビル単独投与時及び水酸化アルミニウム/水酸化マグネシウムと併用投与時のマリバビルの薬物動態パラメータ（外国人データ）

パラメータ（単位）	マリバビル＋水酸化アルミニウム/水酸化マグネシウム（投与C：n=15）	マリバビル（投与B：n=15）	投与C/投与B[a]（90%CI）
AUC_{last}（h・μg/mL）[b]	19.4	22.1	0.880（0.818, 0.945）
AUC_{∞}（h・μg/mL）[b]	21.7	24.3	0.891（0.828, 0.958）
C_{max}（μg/mL）[b]	4.64	5.54	0.837（0.747, 0.939）
t_{max}（h）[c]	1.5（0.5, 4.0）	1.0（0.5, 2.0）	NA[d]

AUC_{last}：投与後 0 時間から最終定量可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積、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、CI：信頼区間、C_{max}：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
a：最小二乗幾何平均値の比　b：幾何平均値　c：中央値（最小値, 最大値）
d：t_{max} は順位に基づく分散分析を用いて解析した（p=0.142）。

注）本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはマリバビルとして 1 回 400 mg を 1 日 2 回経口投与する。」である。

④マリバビルが併用薬の薬物動態に及ぼす影響

＜ボリコナゾール（外国人データ）＞[25)]

マリバビルが、CYP2C19 基質であるボリコナゾールの薬物動態に及ぼす影響について検討した。健康成人男性及び女性 23 例を対象に、−5 日目にボリコナゾール 400 mg、1 日 2 回経口投与、−4～6 日目にボリコナゾール 200 mg、1 日 2 回経口投与した。被験者をマリバビル又はプラセボに 5：1 の比で無作為に割り付け、1～6 日目のボリコナゾール投与時にマリバビル 400 mg 又はプラセボを 1 日 2 回経口投与し、7 日目の朝にボリコナゾール及びマリバビル/プラセボを最終投与した。ボリコナゾール単独投与時及びマリバビル併用投与時のボリコナゾール及びその代謝物であるボリコナゾール-N-オキシドの薬物動態パラメータは下表のとおりであった。

□ボリコナゾール単独投与時及びマリバビルと併用投与時のボリコナゾール及びボリコナゾール-N-オキシドの薬物動態パラメータ（外国人データ）

パラメータ（単位）	ボリコナゾール＋マリバビル[a]（n=19）	ボリコナゾール[a]（n=19）	ボリコナゾール＋マリバビル/ボリコナゾール[b]（90%CI）
ボリコナゾール			
AUC_{last}（h・μg/mL）	15.71	16.84	0.933（0.830, 1.048）
C_{max}（μg/mL）	2.70	2.71	0.996（0.865, 1.147）
t_{max}（h）	2.0（1.0, 4.0）	1.5（1.0, 3.0）	NA
ボリコナゾール-N-オキシド			
AUC_{last}（h・μg/mL）	43.44	41.70	1.042（0.992, 1.095）
C_{max}（μg/mL）	4.37	4.35	1.005（0.932, 1.084）
t_{max}（h）	3.0（0.0, 12.0）	4.0（1.5, 10.0）	NA
ボリコナゾール-N-オキシド/ボリコナゾール			
AUC_{last}比	2.77	2.48	1.117（1.019, 1.225）

AUC_{last}：投与後 0 時間から最終定量可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積、CI：信頼区間、C_{max}：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
a：幾何平均値、ただし t_{max} は中央値（最小値, 最大値）　b：最小二乗幾何平均値の比

（承認時資料：2024 年 6 月）

＜ジゴキシン、デキストロメトルファン（外国人データ）＞[26)]

マリバビルが、P-gp 基質であるジゴキシン（ジギタリス配糖体製剤）及び CYP2D6 基質であるデキストロメトルファン（感冒薬）の薬物動態に及ぼす影響について検討した。

健康成人男性及び女性 18 例を対象に、1 日目にジゴキシン 0.5 mg 及びデキストロメトルファン 30 mg を単回経口投与し、その後 7 日間の休薬期間を設け、8～15 日目にマリバビル 400 mg、1 日 2 回を経口投与した。13 日目の朝のマリバビル投与時にジゴキシン 0.5 mg 及びデキストロメトルファン 30 mg を単回経口投与した。

ジゴキシン、デキストロメトルファン単独投与時及びマリバビル併用投与時のジゴキシン、デキストロメトルファンの薬物動態パラメータは下表のとおりであった。なお、デキストロメトルファンの個々の血漿中濃度は投与後 5 時間以降に定量限界未満に達したため、CYP2D6 活性に対する作用の評価は、代謝物であるデキストロルファンの薬物動態パラメータに基づいて行った。

□ジゴキシン単独投与時及びマリバビルと併用投与時のジゴキシンの薬物動態パラメータ（外国人データ）

パラメータ（単位）	ジゴキシン＋マリバビル[a]（n=18）	ジゴキシン[a]（n=18）	ジゴキシン＋マリバビル/ジゴキシン[b]（90%CI）
AUC_{∞}（h・μg/mL）	38.1	31.6	1.206（1.099, 1.324）
C_{max}（ng/mL）	2.42	1.94	1.248（1.130, 1.378）
t_{max}（h）	1.0（0.5, 2.0）[c]	1.0（0.5, 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、CI：信頼区間、C_{max}：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

a：幾何平均値、ただし t_{max} は中央値（最小値, 最大値）　b：最小二乗幾何平均値の比　c：n=17

□デキストロメトルファン単独投与時及びマリバビルと併用投与時のデキストロメトルファン及びデキストロルファンの薬物動態パラメータ（外国人データ）

パラメータ（単位）	デキストロメトルファン＋マリバビル[a]（n=18）	デキストロメトルファン[a]（n=18）	デキストロメトルファン/デキストロルファン[b]（90%CI）
デキストロメトルファン			
AUC_{last}（h・ng/mL）	6.22	7.06	0.882（0.696, 1.118）
C_{max}（ng/mL）	1.08	1.14	0.944（0.778, 1.144）
t_{max}（h）	3.0（2.0, 5.0）c	3.0（1.5, 5.0）	NA
デキストロルファン			
AUC_{last}（h・ng/mL）	2,140	2,200	0.973（0.949, 0.998）
AUC_{∞}（h・ng/mL）	2,180	2,240	0.971（0.943, 0.999）
C_{max}（ng/mL）	408	433	0.943（0.883, 1.007）
t_{max}（h）	2.0（1.0, 4.0）[c]	2.0（1.5, 3.0）	NA
デキストロメトルファン/デキストロルファン			
AUC_{last}比	0.0029	0.0032	0.905（0.721, 1.138）

AUC_{last}：投与後 0 時間から最終定量可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積、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、CI：信頼区間、C_{max}：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

a：幾何平均値、ただし t_{max} は中央値（最小値, 最大値）　b：最小二乗幾何平均値の比　c：n=17

＜タクロリムス（外国人データ）＞[27)]

マリバビルが、CYP3A4 及び P-gp 基質であるタクロリムスの薬物動態に及ぼす影響について検討した。腎移植後安定期で、タクロリムス 1 日 2 回投与（12 時間ごと）を維持する 25 例を対象に、−1 日目に患者をマリバビル若しくはプラセボに 4 : 1 の割合で割り付け、1〜6 日目はタクロリムス及びマリバビル 400 mg/プラセボを 1 日 2 回（12 時間ごと）併用投与し、7 日目の朝にタクロリムス及びマリバビル 400 mg/プラセボを併用投与した。腎移植後安定期の患者におけるタクロリムス単独投与時及びマリバビル併用投与時のタクロリムスの血漿中濃度に基づく薬物動態パラメータは下表のとおりであった。

□腎移植後安定期の患者におけるタクロリムス単独投与時及びマリバビルと併用投与時のタクロリムスの薬物動態パラメータ（外国人データ）

パラメータ（単位）	タクロリムス＋マリバビル[a]（n=20）	タクロリムス[a]（n=20）	タクロリムス＋マリバビル/タクロリムス[b]（90%CI）
AUC_{τ}（h・ng/mL）	166	110	1.511（1.386, 1.648）
C_{max}（ng/mL）	26.1	19.0	1.376（1.202, 1.574）
C_{trough}（ng/mL）	8.82	5.64	1.566（1.409, 1.740）
t_{max}（h）	2.0（1.0, 3.0）	1.5（0.5, 3.0）	NA

AUC_{τ}：1 投与間隔内の血漿中濃度－時間曲線下面積、CI：信頼区間、C_{max}：最高血漿中濃度、C_{trough}：血漿中トラフ濃度、NA：該当なし、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間
a：幾何平均値、ただし t_{max} は中央値（最小値, 最大値）　b：最小二乗幾何平均値の比

⑤マリバビルが CYP 基質の薬物動態に及ぼす影響 [28)]

マリバビルが、CYP プローブ基質〔カフェイン（CYP1A2 基質）、ワルファリン（CYP2C9 基質）、ミダゾラム（CYP3A4 基質）〕の薬物動態に及ぼす影響について検討した。

健康成人男性及び女性 20 例を対象に、−4 日目に CYP 分子種のプローブ基質〔カフェイン（2 mg/kg）、ワルファリン（10 mg）＋ビタミン K（10 mg）、又はミダゾラム（0.075 mg/kg）〕を単回経口投与した。その後、被験者を性別で層別し、マリバビル又はプラセボに 4 : 1 の割合で無作為割り付けし、1〜10 日目にマリバビル 400 mg 又はプラセボを 1 日 2 回経口投与した。7 日目にマリバビル 400 mg 又はプラセボを経口投与後に、プローブ基質を再度経口投与した。

カフェイン単独投与時及びマリバビル併用投与時のカフェイン代謝物の尿中濃度比は下表のとおりであった。

□カフェイン単独投与時及びマリバビル併用投与時のカフェイン代謝物の尿中濃度比（外国人データ）

パラメータ	カフェイン＋マリバビル[a]（n=15）	カフェイン[a]（n=15）	カフェイン＋マリバビル/カフェイン[b]（90%CI）
1X＋1U＋AFMU）/17U	3.88	4.50	0.86（0.80, 0.92）

1U : 1-メチル尿酸、17U : 1,7-ジメチル尿酸、1X : 1-メチルキサンチン、AFMU : 5-アセチルアミノ-6-ホルミルアミノ-3-メチルウラシル
a：幾何平均値　b：最小二乗幾何平均値の比

ワルファリン単独投与時及びマリバビル併用投与時の S-ワルファリンの AUC_∞は下表のとおりであった。

□ワルファリン単独投与時及びマリバビル併用投与時の S-ワルファリンの AUC_∞（外国人データ）

パラメータ（単位）	ワルファリン＋マリバビル[a]（n=16）	ワルファリン[a]（n=16）	ワルファリン＋マリバビル/ワルファリン[b]（90%CI）
S-ワルファリンの AUC_∞（h・μg/mL）	13.85	13.69	1.01（0.953, 1.07）

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、CI：信頼区間
a：幾何平均値　b：最小二乗幾何平均値の比

S-ワルファリンの C_{max} の最小二乗平均値の比（マリバビル併用投与時/単独投与時）は 1.04（90%CI：0.96, 1.12）であった。

ミダゾラム単独投与時及びマリバビル併用投与時のミダゾラムの CL/F 及び 1-ヒドロキシミダゾラムの AUC_∞は下表のとおりであった。

□ミダゾラム単独投与時及びマリバビル併用投与時のミダゾラムの CL/F 及び 1-ヒドロキシミダゾラムの AUC_∞（外国人データ）

パラメータ（単位）	ミダゾラム＋マリバビル[a]（n=16）	ミダゾラム[a]（n=16）	ミダゾラム＋マリバビル/ミダゾラム[b]（90%CI）
ミダゾラムの CL/F（L/h）	104.16	92.50	1.13（1.01, 1.24）
1-ヒドロキシミダゾラムのAUC_∞（h・ng/mL）	31.28	29.53	1.06（0.91, 1.21）

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、CI：信頼区間、CL/F：見かけの全身クリアランス
a：幾何平均値　b：最小二乗幾何平均値の比

ミダゾラムの AUC_∞の最小二乗平均値の比（マリバビル併用投与時/単独投与時）は 0.89（90%CI：0.79, 1.00）、C_{max} の最小二乗平均値の比（マリバビル併用投与時/単独投与時）は 0.82（90%CI：0.70, 0.96）であった。
1-ヒドロキシミダゾラムの C_{max} の最小二乗平均値の比（マリバビル併用投与時/単独投与時）は 0.98（90%CI：0.71, 1.26）であった。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

消失速度定数をモデルに依存しない解析により算出した。
見かけの全身クリアランス、見かけの分布容積をノンコンパートメント解析により算出した。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

健康成人にマリバビル 400 mg を単回経口投与したとき、終末相における消失速度定数（λ_z）は、絶食下で平均 0.144（標準偏差 0.0463）h^{-1}（30 例）、低脂肪／低カロリー食後で平均 0.139（標準

偏差 0.0455）h^{-1}（29 例）、高脂肪／高カロリー食後で平均 0.143（標準偏差 0.0500）h^{-1}（30 例）であった。

（承認時資料：2024 年 6 月）

(4) クリアランス（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、マリバビル 400 mg を単回経口投与したとき、ノンコンパートメント解析に基づくマリバビルの見かけの全身クリアランス（CL/F）は 4.39 L/h であった。

（承認時資料：2024 年 6 月）

(5) 分布容積 [29)]

日本人健康成人 12 例を対象に、マリバビル 400 mg 単回経口投与したときのノンコンパートメント解析に基づく見かけの分布容積は 33.3L（平均値）であった。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

ラグタイムありの 1 次吸収を伴う 2-コンパートメントモデル

(2) パラメータ変動要因

海外第 I 相試験、第 II 相試験 2 試験（SHP620-202 試験及び SHP620-203 試験）、第 III 相試験 2 試験（SHP620-303 試験及び SHP620-302 試験）及び国内第 III 相試験（TAK-620-3001 試験）のデータを用いて母集団薬物動態モデルを構築した。データセットには、TAK-620-3001 試験の 41 例から得られた 176 点（データセット全体の 2.3%）を含む、971 例から得られた 7,607 点の本剤の血漿中濃度データが含まれた。

母集団薬物動態モデルのパラメータ推定値は、吸収速度定数（K_a）が 0.699（1/h）、見かけの全身クリアランス（CL/F）が 3.97（L/h）、中心コンパートメントと末梢コンパートメント間の見かけのコンパートメント間クリアランス（Q/F）が 1.29（L/h）、中心コンパートメントの見かけの分布容積（V_c/F）が 17.6（L）、末梢コンパートメントの見かけの分布容積（V_p/F）が 7.26（L）であった。本剤の薬物動態に年齢、性別、人種又は体重に関連する臨床的に意味のある影響は認められなかった。日本人患者での曝露量が非日本人患者に比し高くなることが示唆されたが、非日本人患者に対する日本人患者の曝露量比の 90%信頼区間の上限はいずれも、特段の注意を要する安全性の懸念がないことが確認されている第Ⅱ相試験の最大用量（1,200 mg BID）での曝露量比（「No Effect Boundary」の上限）を超えるものではなく、臨床的に問題となるものではないと考えた。

（承認時資料：2024 年 6 月）

4. 吸収

日本人の健康被験者にマリバビルを 400 mg の用量で単回経口投与したとき、マリバビルは速やかに吸収され、C_{max} は投与後 0.500～4.00 時間に認められた。

マスバランス試験で、尿中に回収された総放射能及び未変化体として糞便中に回収された放射能の割合に基づき、経鼻胃管を用いて単回経口投与したマリバビルのうち吸収された割合は投与量の 61%～94%と推定された。

（承認時資料：2024 年 6 月）

(参考)[マウス、ラット、サル]
マリバビルの経口バイオアベイラビリティはマウスで 69%、ラットで 92%～98%、サルで 42%～112%であった。

（承認時資料：2024 年 6 月）

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

(参考)[ラット]
ラットに ^{14}C 標識マリバビルを経口投与したとき、マリバビルは全身に広く分布したが、マリバビルの血液脳関門の透過性は低く、通過量は定量不能であった。

（承認時資料：2024 年 6 月）

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

(参考)[サル]
カニクイザルを用いた 28 日間反復投与毒性試験において、脳脊髄液中のマリバビル濃度は対応する血漿中濃度の約 1%～2%であった。

（承認時資料：2024 年 6 月）

(5) その他の組織への移行性

(参考)[ラット]
雄白色ラット（Sprague-Dawley、7 匹）及び雄有色ラット（Long Evans、9 匹）に ^{14}C 標識マリバビル 10 mg/kg を単回経口投与し、白色ラットでは投与後 0.5～168 時間まで、有色ラットでは投与後 0.5～504 時間までの時点で、無処置屠殺体における総放射能の組織分布を定量的全身オートラジオグラフィーにより測定した。
^{14}C 標識マリバビル由来放射能の血中及び血漿中の最高濃度は、白色ラット及び有色ラットで経口投与後のそれぞれ 4 及び 0.5 時間に認められた。放射能濃度は低下し、両系統とも投与後 48 時間までに血中及び血漿中から検出不能となった。血液／血漿中濃度比から、薬剤関連物質（DRM）は主に血中の血球画分に分布していることが示された。血中及び血漿中の $t_{1/2}$ は、有色ラット及び白色ラットで同程度であった。また、最終測定可能時点までの AUC（AUC_{last}）もラットの両系統間で同程度であったが、血漿中の値は血中の値の 1/2 であった。
DRM は両系統のラットで組織に広く分布していた。白色ラット及び有色ラットにおいてそれぞれ概して投与後 4 時間及び 0.5 時間の時点で最高組織中濃度に達し、投与後 24 時間までに概して定量下限未満となった。放射能濃度は眼、ブドウ膜及び有色皮膚を除き、投与後 72 時間後までに検出不能となった。
放射能濃度は腎皮質、腎臓及び肝臓で最も高かった。顕著に高い放射能濃度（^{14}C 標識マリバビル 1,000 ng/g 超相当）が認められたその他の組織は、概して、放射能濃度が高い順に、腎髄質＞副腎＞ブドウ膜（有色ラット）＞眼窩外涙腺＞ハーダー腺＞膵臓＞眼窩内涙腺＞小腸＞大腸＞心筋＞食道＞唾液腺＞有色皮膚（有色ラット）＞下垂体であった。尿中及び血液中でも高い濃度が

認められた。組織／血漿濃度比は概して 1 を上回ったことから、初期の測定時点で薬剤関連放射能は組織に分布していたことが示された。
ブドウ膜における放射能濃度は、有色ラットで白色ラットよりも約 6 倍高く、最終測定時点でも測定可能であったことから、投与後 504 時間より後の時点も薬剤関連放射能が滞留することが示された。有色皮膚でも投与後 72 時間まで放射能濃度が検出された。これらの結果は、薬剤関連放射能がメラニン含有組織に分布することを示すものである。すべての個体で脳及び脊髄から放射能が検出されなかったことから、マリバビルの血液脳関門の透過性は低いことが示された。

（承認時資料：2024 年 6 月）

(6) 血漿蛋白結合率 [29)]

In vitro におけるマリバビルのヒト血漿蛋白質への結合率（平均値）は 0.05～200 μg/mL の濃度範囲で 98.0%であった。また、*ex vivo* におけるマリバビルのヒト血漿蛋白への結合率は 98.4～98.9%であった。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路 [29)]

マリバビルは主に肝臓において代謝される。
主な代謝経路は、肝臓中の CYP3A4 を介した酸化的脱アルキル化であり、これにより主要代謝物として薬理学的に不活性な VP 44469 が生成される。また、CYP1A2 も VP 44469 の生成に関与している可能性があり、*in vitro* 試験の結果から、ヒトにおけるマリバビルの CYP 代謝には CYP3A4 が約 70～85%、CYP1A2 が約 15～30%寄与すると考えられる。
一方、ヒトにおけるマリバビルのグルクロン酸抱合には複数の UGT（UGT1A1、UGT1A3、UGT2B7 及び UGT1A9）が関与することが示されているが、*in vitro* 試験の結果から、ヒトにおいてグルクロン酸抱合はマリバビルの主要な代謝経路でないと考えられた。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

肝ミクロソーム及び初代培養肝細胞を用いた試験において、CYP3A4 阻害剤ケトコナゾール及び CYP3A4 中和抗体の存在下でマリバビルの代謝が阻害されたことから、マリバビルの代謝に関与する主要な CYP 分子種は CYP3A4 であることが示唆された。また、低い程度で CYP1A2 も寄与することが示唆された。

（承認時資料：2024 年 6 月）

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

マリバビルの主要代謝物である VP 44469（N-脱アルキル化代謝物）は、マリバビルと比較して弱い抗 CMV 活性を示し、EC_{50} は CMV 野生型株 T2211 では 100 倍を超え、CMV 変異株 T2890 では約 12 倍高かった。

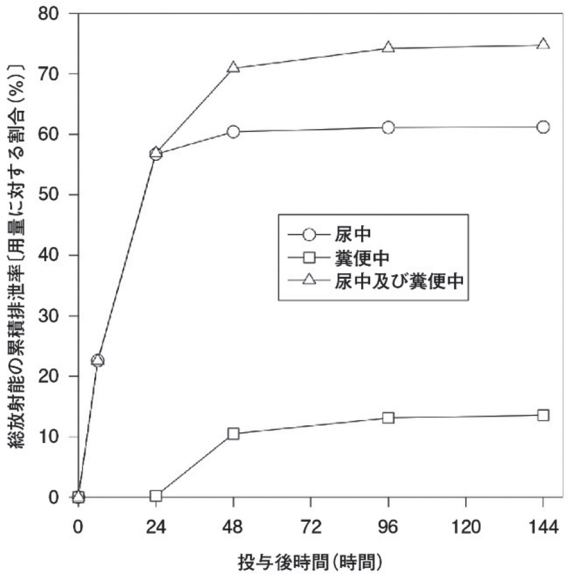
（承認時資料：2024 年 6 月）

7. 排泄 [30)]

健康成人（12 例）にマリバビル 400 mg を単回経口投与したとき、クリアランスは 4.39 L/h であった。

健康成人（6 例）に ^{14}C 標識したマリバビルを単回経口投与したとき、試験期間中に回収された総放射能約 75%のうち、尿中は 61%、糞便中は 14%であった。尿中放射能のうち未変化体の占める割合は 1.8%であった（外国人データ）。

□^{14}C 標識マリバビルを単回経口投与したときの尿中及び糞便中の総放射能の累積排泄率



8. トランスポーターに関する情報

阻害作用 [21)]

P-gp 阻害能についての Caco-2 細胞を用いた検討において、マリバビルは 200 μM の濃度でジゴキシンの排出比を 15.9 から 2.39 に低下させ、IC_{50} は 33.8 μM であった。

BCRP 阻害能についての clone of Caco-2 cell line（C2BBe1）細胞を用いた検討において、マリバビルの IC_{50} は 7.05 μM であった。BSEP 発現細胞の膜ベシクル及び ^{3}H 標識タウロコール酸（プローブ基質）を用いた検討において、マリバビルの IC_{50} は 46.5 μM であった。

肝／腎取込みトランスポーター阻害能についての、肝トランスポーターOATP1B1、OATP1B3、OCT1、又は腎トランスポーターOAT1、OAT3、OCT2、MATE1、MATE2K のそれぞれを発現させた HEK-293 細胞を用いた検討において、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OAT3 及び MATE1 に対するマリバビルの IC_{50} はそれぞれ 45.5、49.4、344、33.3 及び 20.4 μM であった。マリバビルは OAT1、OCT2 及び MATE2K のプローブ基質取り込みに対し 50%を超える阻害作用を示さなかった。

VP 44469 の腎トランスポーター阻害能についての、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1、MATE2K のそれぞれを発現させた HEK-293 細胞を用いた検討において、VP 44469 は OAT1、OAT3、OCT2、MATE1、MATE2K に対する阻害作用を示さなかった。（*in vitro*）

基質となる可能性

P-gp の基質となる可能性について、multidrug resistance-1 遺伝子を導入した Madin-Darby イヌ腎臓（MDCK）細胞（MDR1-MDCK）を用いた検討において、陽性対照としたジゴキシンの排出比（MDR1-MDCK での排出比／MDCK 細胞での排出比）は 66.4 であったのに対し、マリバビルの排出比は 5、50 及び 500 μM の濃度でそれぞれ 28.8、47.8 及び 4.48 であった。P-gp 阻害剤シクロ

スポリン A 10 μM 又はケトコナゾール 20 μM の存在下で、MDR1-MDCK での排出比は 114 からそれぞれ 2.47 及び 0.99 に低下したことから、マリバビルは P-gp の基質であると考えられた。
BCRP の基質となる可能性についての、BCRP 発現 MDCK 細胞（BCRP-MDCK）及び MDCK 細胞を用いたマリバビルの双方向の膜透過性についての検討において、マリバビルの排出比（BCRP-MDCK での排出比／MDCK 細胞での排出比）は 0.5、5、25 及び 50 μM の濃度でそれぞれ 27.0、29.1、22.3 及び 17.1 であった。排出比は検討したすべての条件で 2.00 を上回り、排出は BCRP 阻害剤 Ko143 の存在下で 93%減少したことから、マリバビルは BCRP の基質であると考えられた。
BSEP の基質となる可能性についての、BSEP 発現細胞の膜ベシクルを用いた取込みアッセイにおいて、マリバビル（0.7～70μM）の取込み速度の比が 2 を下回ったため、マリバビルは BSEP の基質ではないと考えられた。
肝／腎取込みトランスポーターの基質となる可能性についての、OATP1B1、OATP1B3、OCT1 それぞれを発現させた HEK-293 細胞株用いた検討において、対照細胞と比較して、OCT1 発現細胞ではマリバビルの取込み速度の比が 2 を上回り、取込み速度は OCT1 阻害剤レパグリニドの存在下で低下したことから、マリバビルは OCT1 の基質であると考えられた。ミカエリス・メンテン定数（K_m）は 4.85 μM であった。OATP1B1 発現細胞及び OATP1B3 発現細胞ではマリバビルの取込みに変化はみられなかったことから、マリバビルは OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではないことが示唆された。

（承認時資料：2024 年 6 月）

9. 透析等による除去率

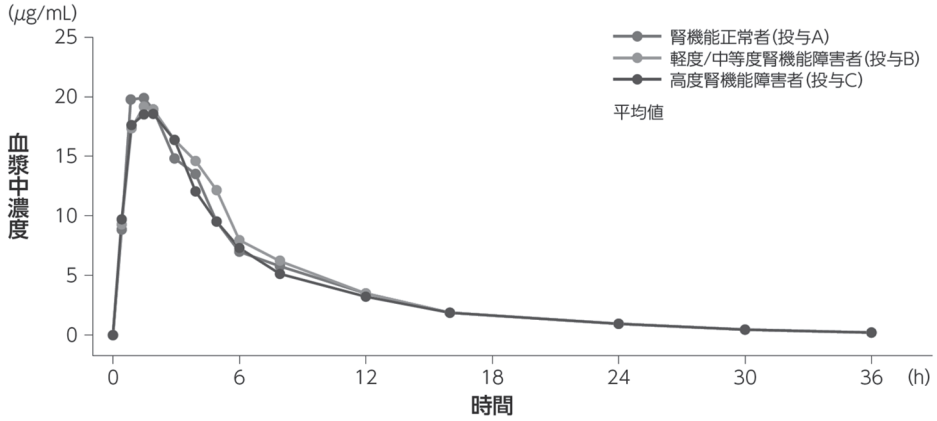
該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害患者（外国人データ）[31)]

腎機能正常者（投与 A、12 例）、軽度/中等度腎機能障害者（投与 B、10 例）及び高度腎機能障害者（投与 C、8 例）を対象とした、マリバビル 400 mg を単回投与したときの薬物動態パラメータの比較では、投与 A 群に対する投与 B 群の AUC 及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比はそれぞれ 1.084 及び 0.959 であった。また、投与 A 群に対する投与 C 群の AUC 及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比はそれぞれ 0.961 及び 0.930 であった。

□マリバビル 400 ㎎ 単回投与時の腎機能別の血漿中濃度推移（外国人データ）



軽度腎機能障害：クレアチニンクリアランス 50mL/min 以上 80mL/min 以下
中等度腎機能障害：クレアチニンクリアランス 30mL/min 以上 50mL/min 未満
高度腎機能障害：クレアチニンクリアランス 30mL/min 未満

□マリバビル 400 ㎎ 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）
$AUC_{\infty,u}$（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

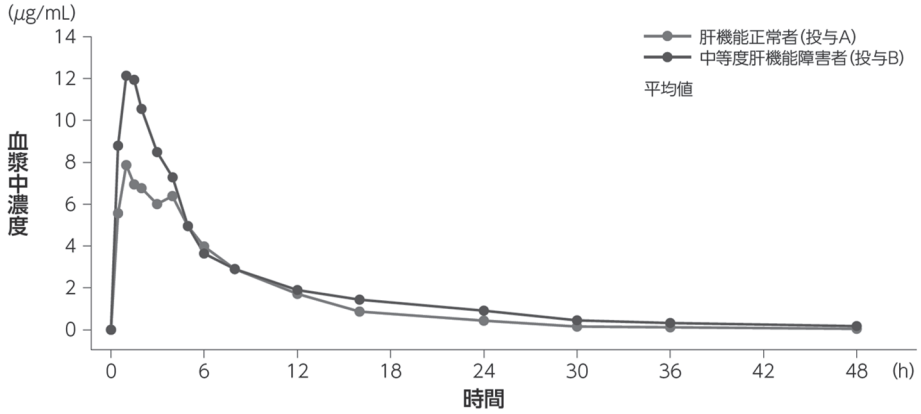
パラメータ（単位）	高度の腎機能障害[e]を有する被験者（投与 C）[c] n=8	正常な腎機能を有する被験者（投与 A）[c] n=12	投与 C/投与 A[d]（90%CI）
AUC_{∞}（h・μg/mL）	122.6	127.6	0.961（0.701, 1.318）
$AUC_{\infty,u}$（h・μg/mL）	1.74	1.45	1.197（0.872, 1.643）
C_{max}（μg/mL）	20.34	21.88	0.930（0.732, 1.180）
$C_{max,u}$（μg/mL）	0.289	0.236	1.226（0.888, 1.691）
t_{max}（h）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

a ：クレアチニンクリアランス 50mL/min 以上 80mL/min 以下
b：クレアチニンクリアランス 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：クレアチニンクリアランス 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、$AUC_{\infty,u}$：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

（2）肝機能障害患者（外国人データ）[31)]

中等度肝機能障害者（投与 B、10 例）及び肝機能正常者（投与 A、10 例）を対象に、マリバビル 200 mg を単回投与したとき、肝機能正常者（10 例）に比べ、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。

□マリバビル 200 ㎎ 単回投与時の肝機能別の血漿中濃度推移（外国人データ）



中等度肝機能障害：Child-Pugh 分類 B（スコア 7～9）、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 ヵ月以内の血小板数 200,000/mm^3 未満

□マリバビル 200 ㎎ 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）
$AUC_{\infty,u}$（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、$AUC_{\infty,u}$：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

a：Child-Pugh 分類 B（スコア 7～9）、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 ヵ月以内の血小板数 200,000/mm^3 未満

b：幾何平均値、ただし t_{max} は中央値（最小値, 最大値）

c：最小二乗幾何平均値の比

注）本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはマリバビルとして 1 回 400 mg を 1 日 2 回経口投与する。」である。

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 ガンシクロビル又はバルガンシクロビルを投与中の患者［10.1、18.2.1 参照］
2.3 リファンピシン又はセイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品を投与中の患者［10.1、16.7.2 参照］

＜解説＞

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者では、本剤の投与により過敏症が再発するおそれがあるため、本剤を投与しないこと。投与前には十分な問診を行い、本剤の成分を含む製剤に対し過敏症の既往歴がないか確認すること。

なお、本剤の組成は次のとおりである。

［組成］

販売名	リブテンシティ錠 200 mg
有効成分	1 錠中マリバビルとして 200 mg
添加剤	結晶セルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、マクロゴール 4000、酸化チタン、タルク、青色 1 号アルミニウムレーキ

2.2 ガンシクロビル又はバルガンシクロビルと併用した場合に、本剤のサイトメガロウイルス（CMV）由来のプロテインキナーゼ（UL97）の阻害作用により、ガンシクロビル又はバルガンシクロビルの活性化又はリン酸化が阻害され、抗ウイルス作用が阻害されるおそれがある。ガンシクロビル又はバルガンシクロビルを投与中の患者には本剤を投与しないこと。

2.3 強い CYP3A4 誘導剤であるリファンピシン及びセイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品と本剤との併用により、本剤の血漿中濃度が減少し、本剤の有効性が減弱して抗ウイルス作用が阻害されるおそれがある。リファンピシン又はセイヨウオトギリソウ含有食品と本剤を併用しないこと。

・海外第 I 相試験（1263-110 試験）において、強い CYP3A4 誘導剤であるリファンピシン（600 mg 1 日 1 回）をマリバビル 400 mg 1 日 2 回と併用投与したとき、マリバビル単独投与時と比較してマリバビルの AUC は 40%、C_{max} は 61%、C_{trough} は 18%に減少した。

■健康成人にマリバビル 400 mg 1 日 2 回を単独投与又はリファンピシン 600 mg と併用投与した際のマリバビルの薬物動態パラメータの比較（外国人データ））［海外第 I 相試験（1263-110 試験）］

	AUC_{last}	C_{max}	C_{trough}
マリバビル単独（A 群）の幾何平均値	86.6 h･μg/mL	16.2 μg/mL	2.24 μg/mL
マリバビル＋リファンピシン併用（B 群）の幾何平均値	34.5 h･μg/mL	9.88 μg/mL	0.41 μg/mL
B 群/A 群の最小二乗幾何平均値の比（90%CI）	0.398（0.361, 0.440）	0.612（0.523, 0.717）	0.183（0.135, 0.247）

各群 n=14（B 群の C_{trough} のみ n=13）
薬物動態パラメータを対数変換後、投与と患者の影響を考慮して分散分析を行い、投与間の最小二乗平均値の差及びその標準誤差を算出した。その結果を逆対数変換し、A 群に対する B 群の幾何平均値の比及びその 90%信頼区間（CI）を算出した。

【方法】外国人健康成人 15 例（非喫煙者、年齢 18～55 歳、BMI 18.5～35 kg/m^2 の健康成人男女）を対象に、1 及び 2 日目にマリバビル 400 mg を 12 時間ごとに投与し、3 日目は朝のみ投与した。4～12 日目にリファンピシン 600 mg を 1 日 1 回午前に投与し、13 及び 14 日目にマリバビル 400 mg 12 時間ごと＋リファンピシン 600 mg 1 日 1 回を併用投与、15 日目の朝にマリバビル及びリファンピシンを最終投与した。3 日目（マリバビル単独投与）及び 15 日目（マリバビルとリファンピシン併用投与）に投与後 12 時間までの薬物動態を評価した。

・セイヨウオトギリソウ含有食品については、セイヨウオトギリソウ含有食品に含まれるハイパフォリンの含有量は幅広く [32]、CYP3A 誘導作用の程度に高い不確実性があること、及び高い含有量のハイパフォリンの試験成績での臨床的エビデンスに基づくと、強い CYP3A 誘導剤とみなされるべきであり [33-36]、セイヨウオトギリソウと併用した場合のマリバビルの用量調節を定量的に設定することは困難であると考えられる。したがって、セイヨウオトギリソウ含有食品とマリバビルを併用しないこと。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ．2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ．4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

本剤による治療中及び治療後に薬剤耐性によるウイルス学的失敗が認められる可能性があるため、サイトメガロウイルス DNA 量又はサイトメガロウイルス抗原陽性細胞数等をモニタリングすること。治療に反応しない場合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こと。本剤に対する耐性を示すウイルス由来のプロテインキナーゼ（UL97）変異がガンシクロビル及びバルガンシクロビルに対する交差耐性をもたらす可能性がある。［18.2.3 参照］

＜解説＞

本剤による治療中及び治療後に薬剤耐性によるウイルス学的失敗が認められる可能性がある。また、CMV DNA 量又は CMV 抗原陽性細胞数等をモニタリングし、治療に反応しない場合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旨及び本剤に対する耐性を示すウイルス由来のプロテインキナーゼ（UL97）変異がガンシクロビル及びバルガンシクロビルに対する交差耐性をもたらす可能性がある旨を注意喚起するために設定した。

電子添文の「18.2.3 交差耐性」を参照すること。

・国内第Ⅲ相試験（TAK-620-3001 試験）における遺伝子型解析の結果では、既存の抗 CMV 薬に難治性又は抵抗性の患者 3 例中 2 例で UL97 遺伝子の既知のマリバビルに対する耐性関連アミノ酸置換（resistance-associated amino acid substitutions）（マリバビル RAS）が認められた。うち 1 例は抗 CMV 薬の代替治療に移行する前の試験期間中のいずれかの時点に CMV 血症消失を達成した被験者であり、マリバビルを投与中に CMV 血症が再発した。

・海外第Ⅲ相試験（SHP620-303 試験）において、試験治療下で発現したマリバビル RAS は治験担当医師が選択する他の抗 CMV 薬（IAT）群 116 例で認められなかった[注)]。マリバビル群では、試験治療下で発現したマリバビル RAS は 234 例中 60 例（25.6%）に認められた。これらのマリバビル RAS はいずれも UL97 遺伝子に認められ、60 例中 49 例（81.7%）の被験者で主要評価項目（マリバビルの 8 週間の投与終了時の CMV 血症消失）を達成しなかった。マリバビル RAS を発現した 60 例中 18 例では試験期間を通して CMV 血症消失が認められず、試験期間中に CMV 血症消失が認められた被験者は 42 例（70.0%）であった。この 42 例のレスポンダーのうち、39 例（92.9%）でマリバビルを投与中又は投与終了後に CMV 血症が再発した[18)]。

注）IAT 群からマリバビルレスキュー群に移行した 22 例中 5 例にマリバビル RAS が認められたが、ここには含まれていない。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

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。［16.4.1、16.6.2 参照］

＜解説＞

重度の肝機能障害患者(Child-Pugh 分類 C)を対象とした本剤の臨床試験は実施していないこと、及び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ことから設定した。

本剤は、軽度（Child-Pugh 分類 A）又は中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害を有する患者に対して用量調節は必要ないと考えられる。ただし、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体内からの消失が遅延し本剤の血漿中濃度が増加するおそれがある。

電子添文の「16.4.1 薬物代謝」及び「16.6.2 肝機能障害患者」を参照すること。

・外国人の中等度肝機能障害者（Child-Pugh 分類 B）10 例及び肝機能正常者 10 例を対象に、マリバビル 200 mg を単回投与したとき、中等度肝機能障害者では肝機能正常者に比べ、総血漿中濃度に基づくマリバビルの AUC_{∞}及び C_{max} はそれぞれ 26.1%及び 34.6%高値であった。

■中等度の肝機能障害者及び肝機能正常者にマリバビル 200 mg を単回経口投与したときのマリバビルの薬物動態パラメータの比較（外国人データ））［海外第Ⅰ相試験（1263-103 試験）］

パラメータ	対象	幾何平均値	最小二乗幾何平均値の比（90%CI）[a)]
AUC_{∞}	正常な肝機能者（n=10） 中等度の肝機能障害者（n=10）	62.3 h･μg/mL 78.6 h･μg/mL	1.261（0.889, 1.787）
C_{max}	正常な肝機能者（n=10） 中等度の肝機能障害者（n=10）	9.45 μg/mL 12.72 μg/mL	1.346（1.091, 1.660）

薬物動態パラメータを対数変換し、一元配置分散分析を用いて比較した。
マリバビルの血漿中非結合型分率±標準偏差は、肝機能正常者 1.5±0.4%、中等度の肝機能障害者 1.3±0.4%であった。
a）中等度の肝機能障害者／肝機能正常者
CI：信頼区間
【方法】外国人の中等度肝機能障害者※10 例、並びに年齢、体重、性別及び喫煙状況をほぼ一致させた肝機能正常者 10 例を対象にマリバビル 200 mg を単回経口投与し、薬物動態評価のため投与前及び投与後 48 時間まで血漿検体を採取した。投与前並びに投与後 2 及び 12 時間のマリバビルの血漿蛋白結合率を、平衡透析法により検討した。
※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 ヵ月以内の血小板数 200,000/mm^3 未満と定義した。

■参考：〈Child-Pugh 分類〉

	1 点	2 点	3 点
脳　症	ない	軽度	ときどき昏睡
腹　水	ない	少量	中等量
血清ビリルビン値（mg/dL）	2.0 未満	2.0～3.0	3.0 超
血清アルブミン値（g/dL）	3.5 超	2.8～3.5	2.8 未満
プロトロンビン活性値（%）	70 超	40～70	40 未満

各項目のポイントを加算してその合計点で分類する。
• Child-Pugh A：5～6 点
• Child-Pugh B：7～9 点
• Child-Pugh C：10～15 点

出典：日本肝癌研究会編「臨床・病理 原発性肝癌取扱い規約 第 6 版補訂版（2019 年）」（金原出版）

注）本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはマリバビルとして 1 回 400 mg を 1 日 2 回経口投与する。」である。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。ラットを用いた受胎能及び胚・胎児発生試験において、本剤の臨床用量における曝露量未満の曝露量で、生存胎児数の減少、早期吸収胚数の増加及び着床後胚死亡の増加が認められている[37)]。

＜解説＞

臨床試験における妊婦の使用経験はない。ラットを用いた受胎能及び胚・胎児発生試験では、本剤の臨床用量における曝露量未満の曝露量で、生存胎児数の減少、早期吸収胚数の増加及び着床後胚死亡の増加が認められていることから、ヒトでの影響が懸念されるため設定した。
マリバビルの主要な生殖発生毒性試験における主な所見は以下のとおりである[37)]。

・雌雄ラットを用いた受胎能と胚・胎児発生毒性を組み合わせた試験（各 24 匹、100、200、400 mg/kg/日を、雌には交配前 15 日間、交配期間中及び妊娠 17 日まで、雄には交配前 29 日間、交配期間中及び剖検までの計 10 週間強制経口投与）では、100 mg/kg/日以上で、生存胎児数の減少並びに早期吸収胚数及び着床後胚死亡の増加が認められた。妊娠動物では、200 mg/kg/日以上で体重増加抑制が散見された。マリバビルは 400 mg/kg/日（ヒト推奨用量におけるヒトでの曝露量と同程度の曝露量）までの用量で、受胎能及び生殖能には影響せず、催奇形性を示さなかった。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。マリバビル又はその代謝物のヒトでの乳汁移行性は不明である。ラットを用いた出生前及び出生後の発生毒性試験において、本剤の臨床用量における曝露量未満と推定される曝露量で、母動物の一般毒性発現に伴う出生児の生存率の低下及び身体的発達遅延を伴う体重増加抑制が認められている[37]。

＜解説＞

マリバビル又はその代謝物のヒトでの乳汁移行性は不明であり、乳児におけるリスクは否定できない。ラットを用いた出生前及び出生後の発生毒性試験において、本剤の臨床用量における曝露量未満と推定される曝露量で、母動物の一般毒性発現に伴う出生児の生存率の低下及び身体的発達遅延を伴う体重増加抑制が認められていることから、授乳婦及び哺乳中の児における影響が懸念されるため設定した[37]。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験成績は得られていない。

＜解説＞

造血幹細胞移植（HSCT）又は固形臓器移植（SOT）患者における既存の抗 CMV 治療に難治性又は抵抗性の CMV 感染／感染症において、小児等（15 歳未満の児）を対象とした臨床試験成績は得られておらず、小児等に対する有効性及び安全性は確立していないことから設定した。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は、主に薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。また、本剤は CYP3A4、P-糖蛋白（P-gp）及び乳癌耐性蛋白（BCRP）の阻害作用を有する。

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ガンシクロビル（デノシン） バルガンシクロビル（バリキサ） ［2.2、18.2.1 参照］	併用により、これらの薬剤の抗ウイルス作用が阻害されるおそれがある。	本剤は、これらの薬剤の活性化又はリン酸化に必要なウイルス由来の UL97 を阻害する。

＜解説＞

ガンシクロビル又はバルガンシクロビルと併用した場合には、これらの薬剤の活性化又はリン酸化に必要な CMV 由来の UL97 が本剤によって阻害されることにより、これら薬剤の抗ウイルス作用が阻害されるおそれがある。「Ⅷ. 2. **禁忌内容とその理由** 2.2」及び電子添文の「18.2.1 併用時の抗ウイルス活性」を参照すること。

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リファンピシン（リファジン） セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品 ［2.3、16.7.2 参照］	本剤とリファンピシンを併用投与したとき、本剤の単独投与時と比較して、本剤の AUC は 40%、C_{max} は 61%に減少した。 これらの薬剤又は食品との併用により、本剤の血漿中濃度が大きく減少し、本剤の有効性が減弱するおそれがある。	これらの薬剤又は食品は、本剤の代謝酵素である CYP3A4 を誘導する。

＜解説＞

本剤は主に薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝されることから、強い CYP3A4 誘導剤であるリファンピシン又はセイヨウオトギリソウ含有食品との併用により本剤の代謝が促進され、本剤の血漿中濃度が減少するおそれがある。したがって本剤の有効性が減弱するおそれがあることから、これらの薬剤と本剤を併用しないこと。「Ⅷ. 2. **禁忌内容とその理由** 2.3」及び電子添文の「16.7.2 臨床薬物相互作用試験」を参照すること。

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
タクロリムス シクロスポリン エベロリムス シロリムス ［16.7.2 参照］	本剤とタクロリムスを併用投与したとき、タクロリムスの単独投与時と比較して、タクロリムスの AUC は 151%、C_{max} は 138%に増加した。 これらの薬剤との併用により、これらの薬剤の血漿中濃度が増加するおそれがあるため、これらの薬剤の血漿中濃度を頻回に（特に本剤投与開始後及び本剤投与中止後に）モニタリングし、必要に応じてこれらの薬剤の用量を調節すること。	本剤は、これらの薬剤の代謝及び排泄に必要な CYP3A4 及び P-gp を阻害する。

＜解説＞

本剤の CYP3A4 及び P-gp 阻害作用により、タクロリムス、シクロスポリン、エベロリムス、シロリムスの代謝及び排泄が阻害され、血漿中濃度が増加するおそれがある。また、これらの薬剤の体内動態は個人内・個人間変動が大きく治療域が狭いことから、これらの薬剤の血漿中濃度を頻回に（特に本剤投与開始後及び本剤投与中止後に）モニタリングし、必要に応じてこれらの薬剤の用量を調節する必要があるため設定した。

電子添文の「16.7.2 臨床薬物相互作用試験」を参照すること。

・海外第 I 相試験（1263-105 試験）において、マリバビルとタクロリムスを併用投与したとき、タクロリムスの単独投与時と比較して、タクロリムスの AUC_{τ} は約 151%、C_{max} は約 138%、C_{trough} は約 157%に増加した。

■腎移植後安定期の患者におけるタクロリムス単独投与時及びマリバビルとの併用投与時のタクロリムスの薬物動態パラメータの比較（外国人データ）［海外第 I 相試験（1263-105 試験）］

	AUC_{τ}	C_{max}	C_{trough}
タクロリムス単独（A 群）の幾何平均値	110 h･ng/mL	19.0 ng/mL	5.64 ng/mL
タクロリムス＋マリバビル併用（B 群）の幾何平均値	166 h･ng/mL	26.1 ng/mL	8.82 ng/mL
B 群/A 群の最小二乗幾何平均値の比（90%CI）	1.511（1.386, 1.648）	1.376（1.202, 1.574）	1.566（1.409, 1.740）

各群 n=20

薬物動態パラメータは、分散分析を用いて比較した。

CI：信頼区間、AUC_{τ}：1 投与間隔内の血漿中濃度－時間曲線下面積

【方法】腎移植片の機能が安定し、タクロリムス 1 日 2 回（12 時間ごと）投与を維持している腎移植後安定期の外国人患者 25 例を対象に、マリバビル 400 mg 群又はプラセボ群に 4:1 の比率で割り付け、タクロリムス継続下で 1～6 日目はマリバビル又はプラセボを 1 日 2 回併用経口投与し、7 日目の朝にタクロリムスとマリバビル又はプラセボを最終投与した。薬物動態評価のため、マリバビル又はプラセボ投与 1 日前及び 7 日目の朝の投与前と投与後 12 時間まで血液検体を採取した。

造血幹細胞移植（HSCT）又は固形臓器移植（SOT）患者を対象とした主要な臨床試験において、特に注目すべき有害事象として収集した「免疫抑制剤濃度増加」（MedDRA 基本語で「免疫抑制剤濃度増加」に該当する有害事象）は、以下のとおりであった。

・国内第Ⅲ相試験（TAK-620-3001 試験）：マリバビル投与中における「免疫抑制剤濃度増加」の副作用発現頻度は、2.4%（1/41 例）[注]であり、このうち既存の抗 CMV 治療に難治性又は抵抗性の CMV 感染／感染症の被験者では 3 例中 1 例であった。
・海外第Ⅲ相試験（SHP620-303 試験）：既存の抗 CMV 治療に難治性又は抵抗性の CMV 感染／感染症におけるマリバビル投与中の「免疫抑制剤濃度増加」の副作用発現頻度は、マリバビル群で 6.0%（14/234 例）であり、治験担当医師が選択する他の抗 CMV 薬（IAT）群では報告されなかった（0/116 例）。

注) TAK-620-3001 試験の全症例 41 例の中には既存の抗 CMV 治療に難治性又は抵抗性の CMV 感染／感染症以外の患者も含まれるため、本剤の効能又は効果に関連する注意の 5.1 項「既存の抗サイトメガロウイルス療法の治療効果が不十分と考えられる患者に投与すること。」に留意して投与患者を選択すること。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強い又は中程度の 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 ［7.参照］	これらの薬剤との併用により、本剤の血漿中濃度が減少し、本剤の有効性が減弱するおそれがあるため、併用は避け、代替薬への変更を考慮すること。併用が避けられない場合は、本剤の増量を考慮すること。	これらの薬剤は、本剤の代謝酵素である CYP3A4 を誘導する。

＜解説＞

本剤は主に薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝されることから、強い又は中程度の CYP3A4 誘導剤との併用により本剤の代謝が促進され、本剤の血漿中濃度が減少するおそれがある。したがって本剤の有効性が減弱するおそれがあることから、強い又は中程度の CYP3A4 誘導剤（リファンピシン及びセイヨウオトギリソウ含有食品を除く）との併用に関する注意事項を設定した（「**Ⅴ．4. 用法及び用量に関連する注意**」の項参照）。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ロスバスタチン	併用により、ロスバスタチンの血漿中濃度が増加するおそれがあるため、ロスバスタチン関連事象（特にミオパチー及び横紋筋融解症）の発現を注意深く観察すること。	本剤は、ロスバスタチンの排泄に必要な BCRP を阻害する。

＜解説＞

本剤の breast cancer resistance protein（BCRP）阻害作用により、ロスバスタチンの排泄が阻害されるおそれがある。PBPK モデルに基づくシミュレーションにより、ロスバスタチンの血漿中濃度が増加することが推定されたため、スタチンに関連した副作用（特にミオパチー及び横紋筋融解症）の発現を注意深く観察する必要があることから設定した。

・PBPK モデルにおいて、20～50 歳の仮想患者 10 例（女性の割合 50%）を対象に、Ki 値を *In vitro* IC_{50} からの推定値と Simcyp In Vitro Analysis（SIVA）モデルからの推定値を用いて 10 回シミュレーションを実施した（各併用薬のデータは、Simcyp に組み込まれている検証済みの化合物ライブラリを使用）。マリバビル 400 mg 1 日 2 回投与と併用した際のロスバスタチンの C_{max} は 3.40～4.97 倍、AUC は 2.15～2.94 倍に増加することが予測された。

■健康被験者におけるロスバスタチン単独投与時又はマリバビル 400 mg 1 日 2 回との併用投与時のロスバスタチンの曝露量の予測値の要約（PBPK モデル）

基質及び投与レジメン	Ki（μM）	Ki 推定アプローチ	曝露量の比（BCRP 基質＋マリバビル併用投与と BCRP 基質単独投与の比）	
			AUC_{∞}	C_{max}
ロスバスタチン 20 mg	0.23	*In vitro* IC_{50} からの推定	2.15	3.40
	0.062	SIVA モデル	2.94	4.97

BCRP：breast cancer resistance protein、IC_{50}：50%阻害濃度、Ki：阻害定数、PBPK：生理学的薬物速度論、SIVA：Simcyp In Vitro Analysis ツールキット

【方法】マリバビルと CYP3A4 阻害剤又は誘導剤との併用によるマリバビル薬物動態に及ぼす影響を予測するため構築した PBPK モデルの吸収に関して、Advanced Dissolution, Absorption and Metabolism（ADAM）モデルに変更し、マリバビルと BCRP 基質との薬物相互作用を検討した。（PBPK モデルの構築に関しては「**Ⅴ．4．用法及び用量に関連する注意** 注 1」の項参照）

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジゴキシン ［16.7.2 参照］	本剤とジゴキシンを併用投与したとき、ジゴキシンの単独投与時と比較して、ジゴキシンの AUC は 121%、C_{max} は 125%に増加した。 併用により、ジゴキシンの血漿中濃度が増加するおそれがあるため、ジゴキシンの血漿中濃度をモニタリングし、必要に応じてジゴキシンの用量を減量すること。	本剤は、ジゴキシンの排泄に必要な P-gp を阻害する。

＜解説＞

本剤の P-gp 阻害作用により、ジゴキシンの排泄が阻害され、ジゴキシンの血漿中濃度が増加しジギタリス中毒等の副作用が発現するおそれがあるため、ジゴキシンの血漿中濃度をモニタリングし、必要に応じてジゴキシンの用量を減量する必要があることから設定した。

電子添文の「16.7.2 臨床薬物相互作用試験」を参照すること。

・海外第 I 相試験（SHP620-115 試験）において、マリバビルとジゴキシンを併用投与したとき、マリバビルの単独投与時と比較して、ジゴキシンの AUC_{∞} は約 121%、C_{max} は約 125%に増加した。

■健康成人におけるジゴキシン単独投与時及びマリバビルとの併用投与時のジゴキシンの薬物動態パラメータの比較（外国人データ）［海外第Ⅰ相試験（SHP620-115 試験）］

	AUC_{∞}	C_{max}
ジゴキシン単独（A 群）の幾何平均値	31.6 h･ng/mL	1.94 ng/mL
ジゴキシン＋マリバビル併用（B 群）の幾何平均値	38.1 h･ng/mL	2.42 ng/mL
B 群/A 群の最小二乗幾何平均値の比（90%CI）	1.206（1.099, 1.324）	1.248（1.130, 1.378）

各群 n=18

投与群を固定効果、被験者をランダム効果とした線形混合効果モデルを用いて対数変換した薬物動態パラメータを投与群間（A 群と B 群）で比較した。両側 90%CI が 0.75～1.33 の範囲内の場合に同等と判定した。

CI：信頼区間

【方法】外国人健康成人 18 例（年齢 18～50 歳、BMI 18.5～30.0 kg/m^2 の健康成人男女）を対象に、1 日目にジゴキシン 0.5 mg 及びデキストロメトルファン 30 mg を単回経口投与、8～15 日目にマリバビル 400 mg 1 日 2 回を経口投与し、13 日目の朝はマリバビル、ジゴキシン及びデキストロメトルファンを併用投与した。ジゴキシン及びデキストロメトルファンの薬物動態評価のため 1～4 日目、13～16 日目、マリバビルの薬物動態評価のため 13 日目の朝の投与後 12 時間まで血液検体を採取した。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
サラゾスルファピリジン	併用により、サラゾスルファピリジンの血漿中濃度が増加するおそれがある。	本剤は、サラゾスルファピリジンの排泄に必要な BCRP を阻害する。

＜解説＞

PBPK モデルによるシミュレーションにおいて、本剤の BCRP 阻害作用により、サラゾスルファピリジンの血漿中濃度が増加することが推定されたため設定した。

・PBPK モデルにおいて、20～50 歳の仮想患者 10 例（女性の割合 50%）を対象に、Ki 値を *In vitro* IC_{50} からの推定値と Simcyp In Vitro Analysis（SIVA）モデルからの推定値を用いて 10 回シミュレーションを実施した（各併用薬のデータは、Simcyp に組み込まれている検証済みの化合物ライブラリを使用）。マリバビル 400 mg 1 日 2 回投与と併用した際のサラゾスルファピリジンの C_{max} は 3.33～3.74 倍、AUC は 3.15～3.60 倍に増加することが予測された。

■健康被験者におけるサラゾスルファピリジン単独投与時又はマリバビル 400 mg 1 日 2 回との併用投与時のサラゾスルファピリジンの曝露量の予測値の要約（PBPK モデル）

基質及び投与レジメン	Ki（μM）	Ki 推定アプローチ	曝露量の比（BCRP 基質＋マリバビル併用投与と BCRP 基質単独投与の比）	
			AUC_{∞}	C_{max}
サラゾスルファピリジン 2000 mg	0.23	*In vitro* IC_{50} からの推定	3.15	3.33
	0.062	SIVA モデル	3.60	3.74

BCRP：breast cancer resistance protein、IC_{50}：50%阻害濃度、Ki：阻害定数、PBPK：生理学的薬物速度論、SIVA：Simcyp In Vitro Analysis ツールキット

【方法】マリバビルと CYP3A4 阻害剤又は誘導剤との併用によるマリバビル薬物動態に及ぼす影響を予測するため構築した PBPK モデルの吸収に関して、Advanced Dissolution, Absorption and Metabolism（ADAM）モデルに変更し、マリバビルと BCRP 基質との薬物相互作用を検討した。（PBPK モデルの構築に関しては「**Ⅴ．4. 用法及び用量に関連する注意** 注 1」の項参照）

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわ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、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

＜解説＞

副作用は、国内外の臨床試験成績に基づいて設定した。

発現頻度は、既存の抗 CMV 治療に難治性又は抵抗性の CMV 感染／感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（SHP620-303 試験）において、本剤を投与された 234 例で本剤投与期間中に発現した事象に基づき示した。なお、国内第Ⅲ相試験（TAK-620-3001 試験）における既存の抗 CMV 治療に難治性又は抵抗性の CMV 感染／感染症患者は 3 例であり、少数例のため比較評価は困難であった。

(1) 重大な副作用と初期症状

設定されていない

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	10%以上	1%以上 10%未満
神経系障害	味覚障害	頭痛
胃腸障害	悪心、嘔吐、下痢	上腹部痛
全身障害	疲労	食欲不振
臨床検査		免疫抑制剤濃度増加、体重増加

＜解説＞

■味覚障害

国内外の第Ⅲ相試験（TAK-620-3001 試験、SHP620-303 試験）で認められた味覚障害（MedDRA 基本語で、味覚消失、味覚不全、味覚減退及び味覚障害に該当する有害事象で治験薬との因果関係が否定できない事象）の主な特徴は以下のとおりであった。

＜国内第Ⅲ相試験（TAK-620-3001 試験）＞

①味覚障害の発現頻度は 7.3%（3/41 例）[注)]であった（味覚不全 2 例及び味覚障害 1 例）。うち、既存の抗 CMV 治療に難治性又は抵抗性の CMV 感染／感染症患者における発現はなかった。

②重篤な味覚障害及びマリバビルの投与中止に至った味覚障害は認められなかった。

注) TAK-620-3001 試験の全症例 41 例の中には既存の抗 CMV 治療に難治性又は抵抗性の CMV 感染／感染症以外の患者も含まれるため、本剤の効能又は効果に関連する注意の 5.1 項「既存の抗サイトメガロウイルス療法の治療効果が不十分と考えられる患者に投与すること。」に留意して投与患者を選択すること。

＜海外第Ⅲ相試験（SHP620-303 試験）＞

①味覚障害の発現頻度は 44.0%（103/234 例）であった［味覚不全 84 例、味覚障害 20 例、味覚消失 1 例（重複症例あり）］

②症状の多くが苦味や金属味等であった。

③重篤な味覚障害は認められなかった。マリバビルの投与中止に至った味覚障害が 2 例に認められたが、いずれも軽度又は中等度かつ非重篤であり回復した。

④マリバビル投与中に味覚障害（有害事象）を発現した 119 例中 44 例（37.0%）は投与中に回復した。また、マリバビル投与終了時に味覚障害が継続していた 75 例中 67 例（89.3%）はマリバビル投与終了後に回復し、投与終了後に味覚障害が回復するまでの期間の中央値は 6 日（範囲：2～85 日）であった。

■承認時までの副作用プロファイル

国内第Ⅲ相試験（TAK-620-3001 試験）

■副作用の発現状況

	既存の抗 CMV 治療に 難治性又は抵抗性の被験者	全体
安全性解析対象例数	3	41
副作用発現例数（%）	3（100.0）	15（36.6）

■副作用の種類別発現頻度

副作用	すべての副作用 例数（%）	
	既存の抗 CMV 治療に 難治性又は抵抗性の被験者	全体
悪心	1（33.3）	6（14.6）
味覚不全	0	2（4.9）
頭痛	0	2（4.9）
貧血	0	1（2.4）
血球減少症	1（33.3）	1（2.4）
発熱性好中球減少症	0	1（2.4）
血栓性微小血管症	0	1（2.4）
腹痛	0	1（2.4）
嘔吐	0	1（2.4）
顔面浮腫	1（33.3）	1（2.4）
末梢性浮腫	0	1（2.4）
発熱	0	1（2.4）
肝不全	1（33.3）	1（2.4）
高ビリルビン血症	0	1（2.4）
肝酵素上昇	0	1（2.4）
免疫抑制剤濃度増加	1（33.3）	1（2.4）
好中球数減少	0	1（2.4）
食欲減退	0	1（2.4）
低マグネシウム血症	0	1（2.4）
味覚障害	0	1（2.4）
高血圧	0	1（2.4）

本表は、MedDRA/J Ver.26.0 に収載されている用語（Preferred Term：基本語）で表示している。
同一の患者において、同一の副作用が発現した場合は、基本語ごとに 1 回のみカウントした。
観察期間は、治験薬の投与開始時から治験薬の最終投与後 7 日までとした。抗 CMV 薬の代替治療に移行した患者については、治験薬の投与開始時から治験薬の最終投与後 7 日まで又は抗 CMV 薬の代替治療の開始までのいずれか早い日までとした。

注) TAK-620-3001 試験の全症例 41 例の中には既存の抗 CMV 治療に難治性又は抵抗性の CMV 感染／感染症以外の患者も含まれるため、本剤の効能又は効果に関連する注意の 5.1 項「既存の抗サイトメガロウイルス療法の治療効果が不十分と考えられる患者に投与すること。」に留意して投与患者を選択すること。

海外第Ⅲ相試験（SHP620-303 試験）

■副作用の発現状況

	本剤群	IAT 群
安全性解析対象例数	234	116
副作用発現例数（%）	141（60.3）	57（49.1）

■副作用の種類別発現頻度（いずれかの群で副作用発現頻度が 5%以上）

副作用	すべての副作用 例数（%）	
	本剤群	IAT 群
味覚不全	84（35.9）	1（0.9）
悪心	20（8.5）	11（9.5）
味覚障害	20（8.5）	1（0.9）
嘔吐	18（7.7）	5（4.3）
免疫抑制剤濃度増加	14（6.0）	0
下痢	9（3.8）	6（5.2）
急性腎障害	4（1.7）	9（7.8）
好中球減少症	4（1.7）	16（13.8）
貧血	3（1.3）	9（7.8）
血小板減少症	0	6（5.2）

本表は、MedDRA/J Ver.23.0 に収載されている用語（Preferred Term：基本語）で表示している。
同一の患者において、同一の副作用が発現した場合は、基本語ごとに 1 回のみカウントした。
観察期間は、治験薬の投与開始時から治験薬の最終投与後 7 日までとした。試験治療からマリバビルのレスキュー療法又は抗 CMV 薬の代替治療に移行した患者については、治験薬の投与開始時から治験薬の最終投与後 7 日まで又はマリバビルのレスキュー療法若しくは抗 CMV 薬の代替治療の開始までのいずれか早い日までとした。
IAT：治験担当医師が選択する他の抗 CMV 薬

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

設定されていない

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

マウスを用いた 2 年間がん原性試験において、臨床曝露量の約 4.0 倍の曝露量に相当する用量で、雄マウスの複数の組織に血管腫及び血管肉腫の発生増加が報告されている[37)]。

＜解説＞

マウスを用いた 2 年間がん原性試験において、臨床曝露量の約 4.0 倍の曝露量に相当する用量で、雄マウスの複数の組織に血管腫及び血管肉腫の発生増加が報告されていることから設定した。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に及ぼす影響（マウス、ラット及びサル）

試験項目	動物種 (n/群)	投与経路/投与期間/投与方法	投与量	試験結果
中枢神経系	CD-1マウス （雄4）	経口投与/単回投与	250、500、 1,000 mg/kg	250 mg/kg：活動性低下、体温低下、眼瞼痙攣及び呼吸数の変動 500 mg/kg：失調性歩行、粗大振戦、下痢及び筋緊張低下 1,000 mg/kg：あえぎ呼吸及びチアノーゼが先行した死亡 無影響量：250 mg/kg未満 LD_{50}：500～1,000 mg/kg
中枢神経系	CD-1マウス （雄10～16、雌10～16）	経口投与/最長13週間の反復投与	0、50、 150、300、 500 mg/kg/日	300 mg/kg/日以上：活動性低下、体表温低下及び呼吸不整
中枢神経系	Han Wistarラット （雄16～24、雌16～24）	経口投与/最長26週間の反復投与	0、25、100、 400 mg/kg/日	400 mg/kg/日までの用量の初回投与時に一般状態所見はなし
中枢神経系	カニクイザル （雄4～6、雌4～6）	経口投与/最長52週間の反復投与	0、100、200、 400/300 mg/kg/日	400 mg/kg/日までの用量の初回投与時に一般状態所見はなし

（承認時資料：2024 年 6 月）

2) 心血管系・呼吸系に及ぼす影響（*in vitro* 及びイヌ）

試験項目	動物種 (n/群)	投与経路/投与期間/投与方法	投与量	試験結果
心血管系	HEK293細胞	*in vitro*	0、58.7、 188.6、568.5、 1,254 μg/mL	1,254 μg/mLまでhERG電流に対して影響はなし
心血管系/呼吸系	イヌ（雄3）	静脈内ボーラス投与/3回	0、3、10、30 mg/kg （累計用量 43 mg/kg）	30 mg/kg：心拍数の一過性の増加が認められたが、その後初期値未満に減少 10 mg/kg以上：一過性の呼吸数及び呼吸量の増加 平均動脈血圧又は自律神経機能に対して明らかな影響はなし

（承認時資料：2024 年 6 月）

(3) その他の薬理試験

マリバビルは、*in vitro* と *in vivo* の広範なプロファイリングパネル試験において、検討された用量又は濃度で中枢神経系、心血管系、消化器系、代謝系及び微生物に対するオフターゲット作用は観察されなかった。

（承認時資料：2024 年 6 月）

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験（マウス、ラット）

動物種 （n/群）	投与経路/投与量	LD_{50}	試験結果
CD-1マウス （雌雄各5）	強制経口 250、500、1,000 mg/kg	雄：518 mg/kg 雌：500 mg/kg	500 mg/kg以上：死亡（投与日又は投与1日後） 500 mg/kg以上：活動性低下、虚脱 1,000 mg/kg：痙攣、異常発声、あえぎ呼吸及び失調性歩行（投与日）
Sprague-Dawley ラット （雌雄各5）	強制経口 1,000、1,500、2,000 mg/kg	雄：1,092 mg/kg 雌：1,250 mg/kg	1,000 mg/kg以上：死亡（投与日又は投与1日後） 1,000 mg/kg以上：虚脱、流涎、活動性低下及び肛門性器部の被毛の汚れ 1,500 mg/kg以上：努力性呼吸、振戦及び軟便

LD_{50}：50%致死量

（承認時資料：2024 年 6 月）

(2) 反復投与毒性試験（ラット、サル）

動物種/投与期間 （n/群）	投与経路/投与量	試験結果
Han Wistarラット/26週間経口投与毒性試験及び4週間回復性試験 （主試験：雌雄各16、対照群及び高用量群、回復性試験：雌雄各8）	強制経口 0、25、100、400 mg/kg/日 1日1回	無毒性量：25 mg/kg/日 25 mg/kg/日以上：流涎 100 mg/kg/日以上：軟便/粘液便、体重増加抑制、飲水量及び尿量増加、腎尿細管の色素沈着、肝細胞の細胞質変化（雄）、盲腸及び結腸の粘膜過形成 400 mg/kg/日：死亡、肝細胞の細胞質変化、十二指腸、回腸、空腸及び直腸の粘膜過形成
カニクイザル/52週間経口投与毒性試験及び4週間又は8週間回復性試験 （主試験：雌雄各4、対照群、中用量群及び高用量群、回復性試験：雄1~2、雌2）	強制経口 0、100、200、400/300 mg/kg/日（0、50、100、200/150 mg/kg、1日2回）	最小毒性量：100 mg/kg/日 100 mg/kg/日以上：軟便/下痢、大腸の液状内容物（雄）、盲腸、結腸及び直腸の粘膜過形成 200 mg/kg/日以上：死亡（切迫剖検）、赤血球数及びヘマトクリット低値並びに網状赤血球数高値、トリグリセリド高値、大腸の液状内容物 400/300 mg/kg/日：尿量減少

（承認時資料：2024 年 6 月）

(3) 遺伝毒性試験（*in vitro*、ラット）

1) 細菌を用いる復帰突然変異試験（Ames 試験）

ネズミチフス菌株を用いる Ames 試験において、プレート法では、最高 650 μg/プレートまで、プレインキュベーション法では 205.5 μg/プレートまで処理しても、マリバビルの *in vitro* 変異原性は認められなかった。

（承認時資料：2024 年 6 月）

2) L5178Y 細胞を用いるマウスリンフォーマ Tk 試験

L5178Y 細胞を用いるマウスリンフォーマ Tk 試験では、代謝活性化系（ラット肝 S9）非存在下において、マリバビルは弱い染色体異常誘発性を示した。

（承認時資料：2024 年 6 月）

3) *In vivo* ラット骨髄小核試験

雌雄 Han Wistar ラット（雌雄各 5 匹/群/時点）にマリバビル（0、400、800、1,200 mg/kg）を単回経口投与し、投与 24 及び 48 時間後の骨髄を用いて遺伝毒性を評価した。その結果、最高用量 1,200 mg/kg を投与しても小核多染性赤血球の顕著な増加は認められず、マリバビルは染色体異常誘発性を有さないと考えられた。

（承認時資料：2024 年 6 月）

(4) がん原性試験（マウス、ラット）

1) CD-1 マウス

CD-1 マウス（雌雄各 60 匹/群）に、マリバビル（0、25、75、150 mg/kg/日）を 1 日 1 回、104 週間強制経口投与した。その結果、150 mg/kg/日群の雄でのみ、複数の組織における血管腫、血管肉腫及び血管腫/血管肉腫の発現頻度増加が認められた。血管肉腫の発現頻度（12.9%）はこの系統のマウスについて報告された背景データの値（12%）を 0.9%超えたが、これら血管腫瘍の形態も、本試験の対照群で観察されたものと類似していた。また、雌では血管腫瘍の発現頻度の増加は認められなかった。

（承認時資料：2024 年 6 月）

2) Han Wistar ラット

Han Wistar ラット（雌雄各 60 匹/群）にマリバビル（0、10、30、100 mg/kg/日）を 1 日 1 回、104 週間強制経口投与した。その結果、マリバビルの発がん性は確認されなかった。

（承認時資料：2024 年 6 月）

(5) 生殖発生毒性試験（ラット、ウサギ）

1) Han Wistar ラットを用いた受胎能と胚･胎児発生毒性を組み合わせた試験

Han Wistar ラット（雌雄各 24 匹/群）に、マリバビル（0、100、200、400 mg/kg/日）を 1 日 1 回、雄には交配前 29 日間、交配期間中及び計画剖検までの計 10 週間、雌には交配前 15 日間、交配期間中及び妊娠日（GD）17 まで強制経口投与した。

マリバビルの投与により、100 mg/kg/日以上で、雄では精子の直線速度の低下、雌では生存胎児数の減少、早期吸収胚数の増加及び着床後胚死亡の増加が認められたが、受胎能、生殖能及び胎児の形態への影響は 400 mg/kg/日まで認められなかった。

（承認時資料：2024 年 6 月）

2）New Zealand White ウサギを用いた胚･胎児発生毒性試験

New Zealand White ウサギ（雌 22 匹/群）に、マリバビル（0、25、50、100 mg/kg/日）を 1 日 1 回、GD8～GD20 まで強制経口投与した結果、100 mg/kg/日においても胚・胎児の生存及び形態への影響は認められなかった。

（承認時資料：2024 年 6 月）

3）Han Wistar ラットを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験

Han Wistar ラット（雌 24 匹/群）に、マリバビル（0、50、150、400 mg/kg/日）を 1 日 1 回、GD7～生後日数（PND）21 まで強制経口投与した。

F0 世代では、150 mg/kg/日群で母体毒性による全胎児死亡が、150 mg/kg/日以上の群では母動物によるケア不良のために、PND8 までに同腹児の全出生児が死亡した母動物数の増加が認められた。一方、妊娠期間、分娩時間、出産率及び剖検にマリバビルの影響は認められなかった。

F1 世代では、主に 400 mg/kg/日群で身体的発達指標の遅延及び体重増加の抑制がみられたが、性比、出生率、運動協調性、聴覚、検眼鏡検査、学習及び記憶、自発活動、性周期、交尾前間隔、交尾率及び受胎率、妊娠期間並びに出産率に影響は認められなかった。F2 世代では、出生児数、性比、生存児数及び PND4 までの生存率にマリバビルの影響は認められなかった。

無毒性量は、F0 及び F1 世代で 50 mg/kg/日、F2 世代で 400 mg/kg/日であった。

（承認時資料：2024 年 6 月）

4）幼若 Sprague-Dawley ラットを用いた毒性試験

Sprague-Dawley ラット（雌雄各 10 匹/群）にマリバビル（1 回目試験：0、25、50、100 mg/kg/日、2 回目試験：初回用量を低及び高用量群でそれぞれ 17 及び 25 mg/kg/日とし、雄では 200 及び 300 mg/kg/日、雌では 150 及び 225 mg/kg/日の最終用量まで漸増）を 1 日 1 回、PND7～34 まで強制経口投与した。その結果、成熟動物で発現した事象以外の新たな毒性は認められなかった。なお、本試験における無毒性量は 1 回目試験が 100 mg/kg/日、2 回目試験が雄及び雌のそれぞれの最高用量である 25～300 mg/kg/日及び 25～225 mg/kg/日と考えられた。

（承認時資料：2024 年 6 月）

(6) 局所刺激性試験

マリバビルはラット及びウサギにおいて皮膚刺激性物質とはみなされず、モルモットにおいて皮膚感作性物質とはみなされなかった。ウサギを用いた眼刺激性試験においては、10 mg で軽度の眼刺激性、57 mg で眼腐食性が認められた。

(7) その他の特殊毒性

1）光毒性試験

マウスの線維芽細胞株（BALB/c 3T3）を用いたニュートラルレッド取込み試験により、UV 照射下及び非照射下におけるマリバビル（評価濃度：1.78、3.16、5.62、10.0、17.8、31.6、56.2、100 μg/mL）曝露下での光毒性を評価した結果、UV 照射の有無にかかわらず、50%阻害濃度を算出できなかったことから、マリバビルが光毒性を示す可能性は低いと考えられた。

（承認時資料：2024 年 6 月）

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製　　剤：リブテンシティ錠　劇薬、処方箋医薬品[注)]

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：マリバビル　劇薬

2. 有効期間

3 年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

20.1 ボトルキャップの開け方

キャップをボトル本体に強く押しつけたまま（カチカチ音がしない状態まで）左に回して開けること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬:点滴静注用ホスカビル注 24mg/ml、バリキサ錠 450 mg、バリキサドライシロップ 5000 mg、デノシン点滴静注用 500 mg、プレバイミス錠 240 mg、プレバイミス点滴静注 240 mg

7. 国際誕生年月日

2021 年 11 月 23 日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
リブテンシティ錠 200 mg	2024 年 6 月 24 日	30600AMX00161	2024 年 8 月 15 日	2024 年 8 月 28 日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

10 年間：2024 年 6 月 24 日～2034 年 6 月 23 日（希少疾病用医薬品）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第 107 号（平成 18 年 3 月 6 日付）に基づき、2025 年 8 月末日までは、1 回 14 日分を限度とした投薬しか認められない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJ コード）	HOT（9 桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
リブテンシティ錠 200 mg	6250055F1027	6250055F1027	129710201	622971001

14. 保険給付上の注意

該当しない

ＸⅠ．文献

1. 引用文献

1) 一般社団法人日本造血・免疫細胞療法学会. 造血細胞移植ガイドライン ウイルス感染症の予防と治療サイトメガロウイルス感染症（第 5 版）. 2022 年 6 月.（2024 年 6 月閲覧）https://www.jstct.or.jp/uploads/files/guideline/01_03_01_cmv05.pdf
2) Biron KK. Antiviral Res. 2006; 71 (2-3) : 154-163. (PMID: 16765457)
3) Falagas ME, et al. Transplantation. 1998; 66 (8) : 1020-1028. (PMID: 9808486)
4) San Juan R, et al. Clin Infect Dis. 2008; 47 (7) : 875-882. (PMID: 18752439)
5) Steingruber M, et al. Microorganisms. 2020; 8 (4) : 515. (PMID: 32260430)
6) マリバビルの海外第Ⅲ相試験（2024 年 6 月 24 日承認、CTD2.7.6.21）（社内資料）
7) Avery RK, et al. Clin Infect Dis. 2022; 75 (4) : 690-701. (PMID: 34864943)
8) マリバビルの非臨床薬物動態試験成績（2024 年 6 月 24 日承認、CTD 2.6.4.8）
9) マリバビルの第Ⅰ相単回投与試験成績（2024 年 6 月 24 日承認、CTD2.7.6.10）（社内資料）
10) マリバビルの国内第Ⅲ相試験（2024 年 6 月 24 日承認、CTD2.7.6.24）（社内資料）
11) Crough T, et al. Clin Microbiol Rev. 2009; 22 (1) : 76-98. (PMID: 19136435)
12) Shannon-Lowe CD, et al. Herpesviridae. 2010; 1 (1) : 4. (PMID: 21429239)
13) Biron KK, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2002; 46 (8) : 2365-2372. (PMID: 12121906)
14) Wolf DG, et al. Proc Natl Acad Sci USA. 2001; 98 (4) : 1895-1900. (PMID: 11172047)
15) Krosky PM, et al. J Virol. 2003; 77 (2) : 905-914. (PMID: 12502806)
16) Prichard MN. Rev Med Virol. 2009; 19 (4) : 215-229. (PMID: 19434630)
17) マリバビルの薬効薬理試験（2024 年 6 月 24 日承認、CTD2.6.2）（社内資料）
18) マリバビルの特別な試験（2024 年 6 月 24 日承認、CTD2.7.2.4）（社内資料）
19) マリバビルの薬物動態特性（PBPK モデル解析）（2024 年 6 月 24 日承認、CTD2.7.2.3）（社内資料）
20) マリバビルの食事の影響試験成績（2024 年 6 月 24 日承認、CTD2.7.6.1）（社内資料）
21) マリバビルの非臨床薬物動態試験成績（2024 年 6 月 24 日承認、CTD 2.6.4.7）
22) マリバビルの薬物相互作用検討①（2024 年 6 月 24 日承認、CTD2.7.6.14）（社内資料）
23) マリバビルの薬物相互作用検討②（2024 年 6 月 24 日承認、CTD2.7.6.17）（社内資料）
24) マリバビルの薬物相互作用検討③（2024 年 6 月 24 日承認、CTD2.7.6.3）（社内資料）
25) マリバビルの薬物相互作用検討④（2024 年 6 月 24 日承認、CTD2.7.6.16）（社内資料）
26) マリバビルの薬物相互作用検討⑤（2024 年 6 月 24 日承認、CTD2.7.6.18）（社内資料）
27) マリバビルの薬物相互作用検討⑥（2024 年 6 月 24 日承認、CTD2.7.6.15）（社内資料）
28) マリバビルの薬物相互作用検討⑦（2024 年 6 月 24 日承認、CTD2.7.6.13）（社内資料）
29) マリバビルの薬物動態特性（2024 年 6 月 24 日承認、CTD2.7.2.3）（社内資料）
30) マリバビルのマスバランス試験成績（2024 年 6 月 24 日承認、CTD2.7.6.6）（社内資料）
31) マリバビルの薬物動態特性（内因性要因）（2024 年 6 月 24 日承認、CTD2.7.2.3）（社内資料）
32) Nicolussi S, et al. Br J Pharmacol. 2020; 177 (6): 1212-1226. (PMID: 31742659)
33) Mueller SC, et al. Eur J Clin Pharmacol. 2006; 62 (1) : 29-36. (PMID: 16341856)
34) Fuchs I, et al. Eur J Clin Pharmacol. 2013; 69 (3) : 507-513. (PMID: 22968811)
35) Gibbons JA, et al. Clin Pharmacokinet. 2015; 54 (10) : 1057-1069. (PMID: 25929560)
36) Ramsden D, et al. Drug Metab Dispos. 2019; 47 (10) : 1206-1221. (PMID: 31439574)
37) マリバビルの非臨床毒性試験成績（2024 年 6 月 24 日承認、CTD 2.6.6.9）

2. その他の参考文献

該当資料なし

ⅩⅡ. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は 2021 年 11 月に米国で承認され、その後、2022 年 11 月には欧州（EU）においても承認され、既に販売されている。その他に英国、カナダ、オーストラリア及び韓国等、46 ヵ国で承認を取得している。(2024 年 2 月現在)。

米国／欧州における本剤の承認取得状況

国名	販売名	承認 年月日	剤型 含量	効能又は効果 用法及び用量
米国	LIVTENCITY	2021 年 11 月 23 日	フィルムコーティング錠 200 mg	【効能又は効果】 ガンシクロビル、バルガンシクロビル、cidofovir 又はホスカルネットによる治療に難治性（遺伝子型抵抗性の有無を問わない）の、移植後におけるサイトメガロウイルス感染／感染症を有する成人及び小児患者（12 歳以上、体重 35kg 以上）の治療 【用法及び用量】 推奨用量：成人及び小児（12 歳以上、体重 35kg 以上）に 1 回 400 mg（200 mg 錠を 2 錠）を 1 日 2 回経口投与（食事の有無を問わない）する。
欧州 （EU）	LIVTENCITY	2022 年 11 月 9 日	フィルムコーティング錠 200 mg	【効能又は効果】 ガンシクロビル、バルガンシクロビル、cidofovir 又はホスカルネットを含む 1 種類以上の前治療に難治性（抵抗性の有無を問わない）の、造血幹細胞移植又は固形臓器移植を受けた成人患者におけるサイトメガロウイルス感染及び／又は感染症の治療 【用法及び用量】 推奨用量：1 回 400 mg（200 mg 錠を 2 錠）を 1 日 2 回（1 日用量 800 mg）8 週間投与する。投与期間は、各患者の臨床特性に基づいて個別に設定する必要が生じることがある。

日本における承認事項は以下のとおりである。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

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

6. 用法及び用量

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

本ページには、国内承認外の効能又は効果、用法及び用量を含む。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦等に関する海外情報

本邦の電子添文「9.5 妊婦」及び「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国及び欧州の添付文書及びオーストラリアの分類とは異なる。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。ラットを用いた受胎能及び胚・胎児発生試験において、本剤の臨床用量における曝露量未満の曝露量で、生存胎児数の減少、早期吸収胚数の増加及び着床後胚死亡の増加が認められている[37)]。

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。マリバビル又はその代謝物のヒトでの乳汁移行性は不明である。ラットを用いた出生前及び出生後の発生毒性試験において、本剤の臨床用量における曝露量未満と推定される曝露量で、母動物の一般毒性発現に伴う出生児の生存率の低下及び身体的発達遅延を伴う体重増加抑制が認められている[37)]。

米国の添付文書（2024 年 3 月改訂）

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

No adequate human data are available to establish whether LIVTENCITY poses a risk to pregnancy outcomes. In animal reproduction studies, embryo-fetal survival was decreased in rats, but not in rabbits, at maribavir exposures less than those observed in humans at the recommended human dose (RHD) (see Data).

The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

Data

Animal Data

In a combined fertility and embryofetal development study, maribavir was administered to male and female rats at oral doses of 100, 200, or 400 mg/kg/day. Females were dosed for 15 consecutive days prior to pairing, throughout pairing, and up to gestation day (GD) 17, while males were dosed 29 days prior to mating and throughout mating. A decrease in the number of viable fetuses and increase in early resorptions and post-implantation losses were observed at ≥100 mg/kg/day (at exposures approximately half the human exposure at the RHD). Intermittent reduced body weight gain was observed in pregnant animals at ≥200 mg/kg/day. Maribavir had no effect on embryo-fetal growth or development at dose levels up to 400 mg/kg/day, at exposures similar to those observed in humans at the RHD.

No significant toxicological effects on embryo-fetal growth or development were observed in rabbits when maribavir was administered at oral doses up to 100 mg/kg/day from GD 8 to 20, at exposures approximately half the human exposure at the RHD.

In the pre-and post-natal developmental toxicity study, maribavir was administered to pregnant rats at oral doses of 50, 150, or 400 mg/kg/day from GD 7 to post-natal day (PND) 21. A delay in developmental milestones was observed, including pinna detachment at doses ≥150 mg/kg/day and eye opening and preputial separation associated with reduced bodyweight gain of the offspring at 400 mg/kg/day. In

addition, decreased fetal survival and litter loss was observed due to maternal toxicity and poor maternal care, respectively, at doses ≥150 mg/kg/day. No effects were observed at 50 mg/kg/day (which is estimated to be less than the human exposure at the RHD). No effects on number of offspring, proportion of males, number of live pups, or survival to PND 4 were observed at any dose in the offspring born to the second generation.

8.2 Lactation

Risk Summary

It is not known whether maribavir or its metabolites are present in human or animal milk, affect milk production, or have effects on the breastfed infant. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for LIVTENCITY and any potential adverse effects to the breast-fed child.

欧州の添付文書（2024 年 2 月改訂）

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no data of maribavir use in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). LIVTENCITY is not recommended during pregnancy and in women of childbearing potential not using contraception.

Maribavir is not expected to affect the plasma concentrations of systemically acting oral contraceptive steroids (see Section 4.5).

Breast-feeding

It is unknown whether maribavir or its metabolites are excreted in human milk. A risk to the suckling child cannot be excluded. Breast-feeding should be discontinued during treatment with LIVTENCITY.

Fertility

Fertility studies were not conducted in humans with LIVTENCITY. No effects on fertility or reproductive performance were noted in rats in a combined fertility and embryofoetal development study, however, a decrease in sperm straight line velocity was observed at doses ≥ 100 mg/kg/day (which is estimated to be < 1 times the human exposure at the recommended human dose [RHD]). There were no effects on reproductive organs in either males or females in nonclinical studies in rats and monkeys (see section 5.3).

オーストラリアの分類

An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy	D（2022 年 10 月）

参考：分類の概要

D : Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

(2) 小児等に関する記載

本邦の電子添文「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書記載内容とは異なる。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験成績は得られていない。

米国の添付文書（2024 年 3 月改訂）

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.4 Pediatric Use

The recommended dosing regimen in pediatric patients 12 years of age and older and weighing at least 35 kg is the same as that in adults. Use of LIVTENCITY in this age group is based on the following:

·Evidence from controlled studies of LIVTENCITY in adults

·Population pharmacokinetic (PK) modeling and simulation demonstrating that age and body weight had no clinically meaningful effect on plasma exposures of LIVTENCITY

·LIVTENCITY exposure is expected to be similar between adults and children 12 years of age and older and weighing at least 35 kg

·The course of the disease is similar between adults and pediatric patients to allow extrapolation of data in adults to pediatric patients [see Dosage and Administration (2.2), Clinical Pharmacology (12.3) and Clinical Studies (14)]

The safety and effectiveness of LIVTENCITY have not been established in children younger than 12 years of age.

ⅩⅢ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない用法に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(1) 粉砕

粉砕後の安定性

リブテンシティ錠 200mg の粉砕後の安定性は、それぞれ以下のとおりであった。

■保存条件：30℃/75%RH、高密度ポリエチレン製の瓶、開栓

リブテンシティ錠 200mg［Lot No.：4047053］

測定項目	イニシャル	2 週	1 ヵ月	2 ヵ月	3 ヵ月
性状	白色の粉末及び青色の粒子	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
類縁物質（総量）	ND	ND	ND	ND	ND
含量（%）	101.5	99.2	99.2	99.4	100.1
水分（%）	2.4	3.9	3.1	4.2	3.8

ND：not detected

■保存条件：40℃/75%RH、高密度ポリエチレン製の瓶、開栓

リブテンシティ錠 200mg［Lot No.：4047053］

測定項目	イニシャル	2 週	1 ヵ月	2 ヵ月	3 ヵ月
性状	白色の粉末及び青色の粒子	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
類縁物質（総量）	ND	ND	ND	ND	ND
含量（%）	101.5	99.1	100.0	99.9	99.7
水分（%）	2.4	3.7	3.3	3.9	3.5

ND：not detected

■保存条件：25℃/60%RH、ICH Q1B オプション 2（総照度 120 万 lux·hr、総近紫外放射エネルギー200W·h/m²）

リブテンシティ錠 200mg［Lot No.：4047053］

測定項目	イニシャル	7 日
性状	白色の粉末及び青色の粒子	変化なし
類縁物質（総量）	ND	ND
含量（%）	101.8	99.7
水分（%）	2.3	2.9

ND：not detected

■保存条件：遮光

リブテンシティ錠 200mg［Lot No.：4047053］

測定項目	イニシャル	7 日
性状	白色の粉末及び青色の粒子	変化なし
類縁物質（総量）	ND	ND
含量（%）	101.8	100.2
水分（%）	2.3	2.6

ND：not detected

（武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス）

【参考】

健康成人における粉砕した錠剤及び未粉砕の錠剤の血中濃度（外国人データ）［海外第Ⅰ相試験（1263-109 試験）］[24)]

健康成人 15 例を対象に、錠剤Ⅲ（マリバビル 100 mg）を粉砕した錠剤又は未粉砕の錠剤で単回経口投与した海外第Ⅰ相相対的バイオアベイラビリティ試験において、未粉砕の錠剤に対する粉砕した錠剤のすべての薬物動態パラメータの最小二乗幾何平均値の比の 90%信頼区間は、生物学的同等性の基準である 0.80～1.25 の範囲内であった。t_{max} にも統計学的に有意な差は認められなかった（p=0.142、順位に基づく分散分析）。また、錠剤Ⅲと錠剤Ⅳ（本剤）を単回投与したときの相対的バイオアベイラビリティを比較した結果、用量で補正した AUC_{∞} に臨床的に意味のある差は認められず、C_{max} は同程度であった。t_{max} については差は認められなかった（p=0.290、Wilcoxon 順位和検定）。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

1) 簡易懸濁液の安定性

プラスチックカップ内でリブテンシティ錠 200mg 2 錠に 55℃の水 30mL を加え、室温で保存した。錠剤は約 30 秒で容易に崩壊し、4 時間後においても、カップ内壁面の固着や凝集等はなく、容易に懸濁・洗浄された。

■リブテンシティ錠 200mg 簡易懸濁液の含量（%LC）

		0 時間	0.5 時間	1 時間	2 時間	4 時間
含量（%LC）	Replicate 1	101.3	101.7	101.1	99.7	100.4
	Replicate 2	101.4	97.9	100.8	101.2	100.0
	Replicate 3	100.4	101.4	100.0	101.2	100.4

LC：label claim

（武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス）

2) 懸濁液の安定性

【直接懸濁】プラスチックもしくは紙カップ内でリブテンシティ錠 200mg 2 錠に水 30mL を加え、錠剤が崩壊するのを約 1 分間待ち、均質な液体となるよう 30 秒間軽くかき混ぜた。

【粉砕後懸濁】リブテンシティ錠 200mg 2 錠を乳鉢で細かく砕いた後、プラスチックもしくは紙カップ内に移し、水 30mL を加え同様にかき混ぜた。

懸濁直後（0 時間）、室温保存 4、8 時間後の懸濁液及びカップ洗浄液の有効成分含量を HPLC で測定した。懸濁液調製後 0、4、8 時間のいずれにおいても不純物は検出されず（検出限界：0.02%）、有効成分含量に問題となる変化は認められなかった。

■リブテンシティ錠 200mg 直接懸濁液の含量（%LC）

	プラスチックカップ		紙カップ	
	含量（%LC）	0 時間との比	含量（%LC）	0 時間との比
0 時間	100.8	N/A	101.5	N/A
4 時間	100.9	1.00	100.8	0.99
8 時間	100.7	1.00	99.9	0.98

LC：label claim　N/A：該当せず

■リブテンシティ錠 200mg 粉砕後懸濁液の含量（%LC）

	プラスチックカップ		紙カップ	
	含量（%LC）	0 時間との比	含量（%LC）	0 時間との比
0 時間	100.5	N/A	100.2	N/A
4 時間	100.0	0.99	99.9	1.00
8 時間	100.6	1.00	99.2	0.99

LC：label claim　N/A：該当せず

（武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス）

3）投与チューブの通過性

シリンジ内でリブテンシティ錠 200mg 2 錠に水 30mL を加えて懸濁液を調製し、投与チューブを通過させた後の懸濁液の含量を測定した。1 日 2 回の投与を模して、シリンジを水 15mL で洗浄した後、リブテンシティ錠 200mg 2 錠に水 30mL を加えて分散させ、同一チューブを通過した懸濁液の含量を測定した。

1 回目及び 2 回目のいずれの投与チューブの懸濁液の通過性にも問題はなかった。

■リブテンシティ錠 200mg 懸濁液のチューブ通過後の含量（%LC）

		1 回目		2 回目	
		含量（%LC）	%RSD	含量（%LC）	%RSD
NG/OG チューブ（8Fr.）	ポリ塩化ビニル製	101.0	0.8	100.9	0.8
	ポリウレタン製	100.8	0.3	101.3	0.2
NG/OG チューブ（10Fr.）	ポリ塩化ビニル製	101.3	0.3	100.8	0.6
	ポリウレタン製	99.3	0.9	100.5	0.1

LC：label claim　RSD：相対標準偏差

（武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス）

【参考】

米国の添付文書（2024 年 3 月改訂）では以下のように記載されている。

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.3 Administration

The immediate-release tablets can be taken as whole, dispersed or crushed tablets by mouth, or as dispersed tablets through a nasogastric or orogastric tube (French size 10 or larger). The suspension may be prepared ahead of time and stored at room temperature for up to 8 hours.

Administration of Dispersed Tablets or Crushed Tablets by Mouth

1. Place the appropriate number of tablets for the prescribed dose into a suitable container. If desired, the tablets may be crushed. Add the appropriate volume of drinking water (other liquids have not been tested) to make a suspension (see Table 1 below).

Table 1: Number of Tablets and Volume of Drinking Water Needed to Make a Suspension for Administration of Dispersed or Crushed Tablets by Mouth

Recommended Dosage	Number of 200 mg Tablets	Volume of Drinking Water
400 mg	Two	30 mL
800 mg	Four	60 mL
1,200 mg	Six	90 mL

2. Swirl the container gently to keep the particles from settling, and administer the suspension before it settles. The mixture will have a bitter taste.
3. Rinse the container with 15 mL of drinking water and administer the rinse water.
4. Repeat Step 3. Visually confirm that no particles are left in the container. If particles remain, repeat Step 3.

Administration of Dispersed Tablets through a Nasogastric (NG) or Orogastric (OG) Tube

1. Remove the cap (if applicable) and plunger out of a 50 or 60 mL catheter-tip compatible syringe or equivalent. Add two tablets into the syringe body and place the plunger back in the syringe. Only two tablets can be administered via NG or OG tube at a time.
2. Draw 30 mL of drinking water (other liquids have not been tested) into the syringe and hold the syringe with the tip pointing upward. Pull the plunger further to a higher volume position to have some air space in the syringe. Place the cap back on the syringe (if applicable). Shake the syringe well (careful not to spill the contents) for about 30 to 45 seconds or until the tablets are completely dispersed.
3. Once the tablets are completely dispersed in the syringe, remove the cap from the syringe again (if applicable) and attach the syringe to the NG or OG tube and administer the dispersion before it settles.
4. Draw 15 mL of water using the same syringe and flush through the same NG or OG tube.
5. Repeat Step 4 and make sure no particles are left in the syringe by visual inspection. If particles remain, repeat Step 4.
6. For doses of 800 mg (four 200 mg tablets) and 1,200 mg (six 200 mg tablets) *[see Dosage and Administration (2.2)]*, repeat Steps 1-5 until prescribed dose is reached. The same syringe, NG or OG tube can be used.

2. その他の関連資料

該当資料なし