

電子添文改訂のお知らせ

2023年8月

抗サイトメガロウイルス化学療法剤

劇薬、処方箋医薬品^{注)}

プレバイミス[®]錠240mg

(レテルモビル錠)

プレバイミス[®]点滴静注240mg

(レテルモビル注射液)

注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

このたび、標記製品の電子添文を以下のとおり改訂しましたのでお知らせいたします。

今後のご使用に際しましては最新の電子添文をご参照くださいますようお願い申し上げます。

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

MSD 株式会社

《改訂概要》

改訂項目	改訂内容
7. 用法及び用量に関連する注意	本剤の投与期間の目安を、「移植後100日まで」から「移植後200日まで」に変更しました。
17. 臨床成績	第Ⅲ相国際共同試験（040試験）の結果を記載するとともに記載整備を行いました。
18. 薬効薬理	

- 今回の改訂内容は医薬品安全対策情報（DSU）No.320（2023年9月）に掲載されます。
- 改訂後の電子添文全文は、PMDAホームページ「医薬品に関する情報」（<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>）ならびに弊社ホームページ（<https://www.msconnect.jp/>）に掲載しております。
- 添付文書閲覧アプリ「添文ナビ」を用いて、以下のGS1バーコードを読み取ることで、PMDAホームページ上の最新の電子添文等をご覧いただけます。

プレバイミス錠 (MSD)



(01)14987185810279

プレバイミス点滴静注 (MSD)



(01)14987185810286

《改訂内容》

改訂後	改訂前																								
<p>7. 用法及び用量に関連する注意</p> <p>7.1 略 (変更なし)</p> <p>7.2 同種造血幹細胞移植の移植当日から移植後28日目までを目安として投与を開始すること。投与期間は、患者のサイトメガロウイルス感染症の発症リスクを考慮しながら、移植後200日目までを目安とすること。</p> <p>サイトメガロウイルス血症又はサイトメガロウイルス感染症が確認された場合には、本剤の投与を中止し、サイトメガロウイルスに対する治療等、適切な対応を行うこと。[17.1.1、17.1.2 参照]</p>	<p>7. 用法及び用量に関連する注意</p> <p>7.1 略</p> <p>7.2 同種造血幹細胞移植の移植当日から移植後28日目までを目安として投与を開始すること。投与期間は、患者のサイトメガロウイルス感染症の発症リスクを考慮しながら、移植後100日目までを目安とすること。</p> <p>サイトメガロウイルス血症又はサイトメガロウイルス感染症が確認された場合には、本剤の投与を中止し、サイトメガロウイルスに対する治療等、適切な対応を行うこと。[17.1.1 参照]</p>																								
<p>17. 臨床成績</p> <p>17.1 有効性及び安全性に関する試験</p> <p>17.1.1 第Ⅲ相国際共同試験 (001試験)</p> <p>日本人を含むCMV抗体陽性の成人同種造血幹細胞移植患者 (無作為化された患者570例、うち日本人患者36例) を対象に、CMV感染症の発症抑制効果及び安全性を検討することを目的として、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験 (001試験) を実施した。移植日から移植後28日までの期間にレテルモビル480mg (シクロスポリン併用時はレテルモビル240mg) 又はプラセボの投与を開始し、1日1回、経口又は静脈内投与にて、移植後14週 (約100日) まで投与した。主要評価項目である移植後24週以内に臨床的に意味のあるCMV感染^{注1)}が認められた被験者の割合は、レテルモビル群とプラセボ群の比較において、統計学的に有意な差が認められた。</p> <p><u>注1)</u> 臨床的に意味のあるCMV感染：CMV血症の確認及び被験者の臨床状態に基づく抗CMV薬による先制治療の開始、又は終末器官におけるCMV感染症の発症</p>	<p>17. 臨床成績</p> <p>17.1 有効性及び安全性に関する試験</p> <p>17.1.1 第Ⅲ相国際共同試験</p> <p>日本人を含むCMV抗体陽性の成人同種造血幹細胞移植患者 (無作為化された患者570例、うち日本人患者36例) を対象に、CMV感染症の発症抑制効果及び安全性を検討することを目的として、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験 (001試験) を実施した。移植日から移植後28日までの期間にレテルモビル480mg (シクロスポリン併用時はレテルモビル240mg) 又はプラセボの投与を開始し、1日1回、経口又は静脈内投与にて、移植後14週まで投与した。主要評価項目である移植後24週以内に臨床的に意味のあるCMV感染[*]が認められた被験者の割合は、レテルモビル群とプラセボ群の対比較において、統計学的に有意な差が認められた。</p> <p>[*]臨床的に意味のあるCMV感染：CMV血症の確認及び被験者の臨床状態に基づく抗CMV薬による先制治療の開始、又は終末器官におけるCMV感染症の発症</p>																								
<p>表1 第Ⅲ相国際共同試験 (001試験) における有効性 (FAS)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>レテルモビル群 (325例)</th> <th>プラセボ群 (170例)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>移植後24週以内に臨床的に意味のあるCMV感染が認められた被験者の割合[†]</td> <td>37.5% (122/325例)</td> <td>60.6% (103/170例)</td> </tr> <tr> <td>プラセボとの群間差[‡] [95.02%信頼区間]</td> <td>-23.5 [-32.6, -14.5]</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>P値[‡]</td> <td><0.0001</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>[†] 移植後24週以内の治験中止例又は移植後24週時点の有効性データの欠測例は不成功例とした。</p> <p>[‡] 群間差の95.02%信頼区間及びP値はCMV感染リスク (高リスク/低リスク) を層としたMantel-Haenszel法により算出 (有意水準片側0.0249)。</p> <p>移植後24週目までに、レテルモビルの投与を受けた373例中63例 (16.9%) に副作用が認められた。主な副作用は、悪心 (7.2%)、下痢 (2.4%)、嘔吐 (1.9%) であった。[7.2 参照]</p>		レテルモビル群 (325例)	プラセボ群 (170例)	移植後24週以内に臨床的に意味のあるCMV感染が認められた被験者の割合 [†]	37.5% (122/325例)	60.6% (103/170例)	プラセボとの群間差 [‡] [95.02%信頼区間]	-23.5 [-32.6, -14.5]	-	P値 [‡]	<0.0001	-	<p>表 第Ⅲ相国際共同試験 (001試験) における有効性 (FAS)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>レテルモビル群 (325例)</th> <th>プラセボ群 (170例)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>移植後24週以内に臨床的に意味のあるCMV感染が認められた被験者の割合[†]</td> <td>37.5% (122/325例)</td> <td>60.6% (103/170例)</td> </tr> <tr> <td>プラセボとの群間差[‡] [95.02%信頼区間]</td> <td>-23.5 [-32.6, -14.5]</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>P値[‡]</td> <td><0.0001</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>[†] 移植後24週以内の治験中止例又は移植後24週時点の有効性データの欠測例は不成功例とした。</p> <p>[‡] 群間差及びP値はCMV感染リスク (高リスク/低リスク) を層としたMantel-Haenszel法により算出 (有意水準片側0.0249)。</p> <p>移植後24週目までに、レテルモビルの投与を受けた373例中63例 (16.9%) に副作用が認められた。主な副作用は、悪心 (7.2%)、下痢 (2.4%)、嘔吐 (1.9%) であった。</p>		レテルモビル群 (325例)	プラセボ群 (170例)	移植後24週以内に臨床的に意味のあるCMV感染が認められた被験者の割合 [†]	37.5% (122/325例)	60.6% (103/170例)	プラセボとの群間差 [‡] [95.02%信頼区間]	-23.5 [-32.6, -14.5]	-	P値 [‡]	<0.0001	-
	レテルモビル群 (325例)	プラセボ群 (170例)																							
移植後24週以内に臨床的に意味のあるCMV感染が認められた被験者の割合 [†]	37.5% (122/325例)	60.6% (103/170例)																							
プラセボとの群間差 [‡] [95.02%信頼区間]	-23.5 [-32.6, -14.5]	-																							
P値 [‡]	<0.0001	-																							
	レテルモビル群 (325例)	プラセボ群 (170例)																							
移植後24週以内に臨床的に意味のあるCMV感染が認められた被験者の割合 [†]	37.5% (122/325例)	60.6% (103/170例)																							
プラセボとの群間差 [‡] [95.02%信頼区間]	-23.5 [-32.6, -14.5]	-																							
P値 [‡]	<0.0001	-																							

(_____ 部：自主改訂)

改訂後

改訂前

17.1.2 第Ⅲ相国際共同試験（040試験）

移植後14週（約100日）以降もCMV感染及び感染症リスクを有するCMV抗体陽性の成人同種造血幹細胞移植患者^{注2)}（無作為化された患者220例、うち日本人患者16例）を対象に、レテルモビルの予防投与を移植後14週（約100日）から移植後28週（約200日）に延長した際の有効性及び安全性を検討することを目的として、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（040試験）を実施した。移植後約100日までレテルモビルによる予防投与を完了した患者を無作為に割り付け、レテルモビル480mg（シクロスポリン併用時はレテルモビル240mg）又はプラセボを、1日1回、経口又は静脈内投与にて、移植後28週（約200日）まで投与した。主要評価項目である移植後14週（約100日）から28週（約200日）までに臨床的に意味のあるCMV感染^{注1)}が認められた被験者の割合は、レテルモビル群とプラセボ群の比較において、統計学的に有意な差が認められた。

注1) 臨床的に意味のあるCMV感染：CMV血症の確認及び被験者の臨床状態に基づく抗CMV薬による先制治療の開始、又は終末器官におけるCMV感染症の発症

注2) 移植後14週（約100日）以降もCMV感染及び感染症リスクを有する患者として、次の基準を1つ以上満たした者が含まれた：血縁ドナーで3つのHLA遺伝子座（HLA-A、HLA-B又はHLA-DR）の少なくとも1つに1箇所以上の不一致がある、HLA半合致ドナー、非血縁ドナーで4つのHLA遺伝子座（HLA-A、HLA-B、HLA-C及びHLA-DRB1）の少なくとも1つに1箇所以上の不一致がある、臍帯血移植、ex vivo T細胞除去移植、抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン使用、アレムツズマブ使用、無作為割付け前6週以内に1mg/kg/日以上プレドニゾン（又は同等の薬剤）の全身投与

←追記

表2 第Ⅲ相国際共同試験（040試験）における有効性（FAS）

	レテルモビル（レテルモビル約200日投与）群（144例）	プラセボ（レテルモビル約100日投与）群（74例）
移植後14週から28週に臨床的に意味のあるCMV感染が認められた被験者の割合 [†]	2.8% (4/144例)	18.9% (14/74例)
プラセボとの群間差 [‡] [95.02%信頼区間]	-16.1 [-25.8, -6.4]	—
P値 [‡]	0.0005	—

[†] 移植後14週から28週以内の治験中止例で中止時にCMV血症が認められた被験者は不成功例とした。

[‡] 群間差の95.02%信頼区間及びP値はHLA半合致ドナー（該当又は非該当）を層としたMantel-Haenszel法により算出（有意水準片側0.0249）

移植後14週（約100日）から28週（約200日）までに、レテルモビルの投与を受けた144例中4例（2.8%）に副作用が認められた。主な副作用は、悪心（2.1%）、嘔吐（1.4%）であった。[7.2 参照]

17.3 その他

略（変更あり：注釈番号の付与）

17.3 その他

略

（ ）部：自主改訂）

改訂後	改訂前
<p>18. 薬効薬理</p> <p>18.1 作用機序 略（変更なし）</p> <p>18.2 <i>In vitro</i>抗ウイルス作用 略（変更なし）</p> <p>18.3 耐性ウイルス</p> <p>18.3.1 細胞培養系 CMVのDNAターミナーゼのサブユニットはCMV遺伝子のUL51、UL56及びUL89領域にコードされる。細胞培養系にてレテルモビルに低感受性のCMV変異株を分離した。その結果、pUL51 (P91S)、pUL56 (C25F、S229F、V231A/L、N232Y、V236A/L/M、E237D、L241P、T244K/R、L254F、L257F/I、K258E、F261C/L/S、Y321C、C325F/R/W/Y、L328V、M329T、A365S、N368D、R369G/M/S) 及びpUL89 (N320H、D344E) にアミノ酸置換が認められた。これらの置換を有する遺伝子組換えCMV変異株のEC₅₀値は野生株と比較して1.6～9,300倍高値を示した。</p> <p>18.3.2 臨床試験 略（変更なし） 第Ⅲ相国際共同試験（040試験）では、全投与群のうち予防不成功又は早期中止しCMV血症が認められた32例を対象に、UL51、UL56及びUL89遺伝子のすべてのコード領域のDNAシーケンス解析を実施した。レテルモビルに低感受性を示す置換は検出されなかった。</p> <p>18.4 交差耐性 略（変更なし）</p>	<p>18. 薬効薬理</p> <p>18.1 作用機序 略</p> <p>18.2 <i>In vitro</i>抗ウイルス作用 略</p> <p>18.3 耐性ウイルス</p> <p>18.3.1 細胞培養系 CMVのDNAターミナーゼのサブユニットはCMV遺伝子のUL51、UL56及びUL89領域にコードされる。細胞培養系にてレテルモビルに低感受性のCMV変異株を分離した。その結果、pUL51 (P91S)、pUL56 (C25F、S229F、V231A/L、N232Y、V236A/L/M、E237D、L241P、T244K/R、L254F、L257F/I、K258E、F261C/L/S、Y321C、C325F/R/W/Y、L328V、M329T、A365S、N368D、R369G/M/S) 及びpUL89 (N320H、D344E) に置換が認められた。これらの置換を発現した遺伝子組換えCMV変異株のEC₅₀値は野生株と比較して1.6～9,300倍高値を示した。</p> <p>18.3.2 臨床試験 略</p> <p>←追記</p> <p>18.4 交差耐性 略</p>

（ ）部：自主改訂）

《改訂理由》

7. 用法及び用量に関連する注意、17. 臨床成績、18. 薬効薬理

移植後14週（約100日）以降もCMV感染及び感染症リスクを有するCMV抗体陽性の成人同種造血幹細胞移植患者を対象に、本剤の予防投与期間の目安を移植後100日までから200日までに延長した際の有効性及び安全性を評価するプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（040試験）を実施し、その結果を基に改訂を行いました。

製品情報お問い合わせ先

MSD 株式会社

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

MSD カスタマーサポートセンター
医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-024-961
＜受付時間＞9:00～17:30（土日祝日・当社休日を除く）

2023年8月
改訂連絡番号：23-11