バリキサ® ドライシロップ 5000mg

（バルガンシクロビル塩酸塩製剤）

製造販売承認事項一部変更承認申請書

添付資料

第 2 部（モジュール 2）

2.5　臨床に関する概括評価

田辺三菱製薬株式会社

目次

略語・略号一覧 5
2.5　臨床に関する概括評価 7
2.5.1　製品開発の根拠 7
2.5.1.1　薬理学的分類の特定 7
2.5.1.2　治療，予防，診断の目標となる疾患（目標適応症）の臨床的/病態生理学的側面 7
2.5.1.2.1　症候性先天性 CMV 感染症の病態，疫学 7
2.5.1.2.2　症候性先天性 CMV 感染症に対する治療の現状 8
2.5.1.3　目標適応症に対して申請医薬品の試験を行ったことを支持する科学的背景 9
2.5.1.4　臨床開発計画 9
2.5.1.4.1　国内の臨床開発の経緯 9
2.5.1.4.2　臨床データパッケージ 11
2.5.1.4.3　海外の状況 11
2.5.1.5　試験のデザイン，実施，解析に関して，現行の標準的方法との一致点，不一致点 12
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価 13
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価 14
2.5.3.1　背景及び概観 14
2.5.3.2　個々の試験結果の要約 14
2.5.3.2.1　国内医師主導治験：症候性先天性 CMV 感染児を対象とした国内第 III 相非盲検試験（VGCV-1） 14
2.5.3.2.2　海外医師主導治験：症候性先天性 CMV 感染児を対象とした第 III 相二重盲検試験（CASG112） 15
2.5.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析 16
2.5.3.3.1　母集団薬物動態モデルによる薬物動態の国内外比較 16
2.5.3.3.2　用法・用量設定根拠の妥当性 17
2.5.3.4　特別な試験 18
2.5.4　有効性の概括評価 19
2.5.4.1　有効性評価に用いた試験 19
2.5.4.2　試験デザイン及び試験対象集団 19
2.5.4.2.1　試験デザイン 19
2.5.4.2.2　被験者背景 27
2.5.4.3　症候性先天性 CMV 感染症に対する有効性 31
2.5.4.3.1　全血中 CMV 量の低下作用 31

2.5.4.3.2　聴力の悪化抑制効果 34
2.5.4.3.3　全血中 CMV 量と聴力予後の関連 40
2.5.4.3.4　症候性先天性 CMV 感染症に伴う臨床症状（聴力障害以外）の改善効果 42
2.5.4.3.5　発育及び発達への影響 43
2.5.4.3.6　有効性評価結果のまとめ 46
2.5.4.4　用法・用量の考察 46
2.5.5　安全性の概括評価 48
2.5.5.1　安全性の評価方法 48
2.5.5.2　被験薬及び対照薬投与の対象となった患者集団の特徴及び曝露の程度 49
2.5.5.2.1　被験者集団の特徴 49
2.5.5.2.2　曝露状況 50
2.5.5.3　有害事象の概観 51
2.5.5.4　比較的よく見られる有害事象 52
2.5.5.5　重篤な有害事象 54
2.5.5.5.1　死亡 54
2.5.5.5.2　その他の重篤な有害事象 54
2.5.5.6　その他の重要な有害事象 55
2.5.5.6.1　治験中止に至った有害事象 55
2.5.5.6.2　本剤の休薬に至った有害事象 55
2.5.5.6.3　添付文書で注意喚起している重要な事象 57
2.5.5.7　臨床検査，バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 58
2.5.5.8　用法・用量の考察 60
2.5.5.9　薬物相互作用 60
2.5.5.10　妊婦及び授乳時の使用 60
2.5.5.11　過量投与に対する反応 60
2.5.5.12　依存性，反跳現象，薬物乱用 61
2.5.5.13　市販後データ 61
2.5.5.14　文献情報 61
2.5.5.14.1　症候性先天性 CMV 感染症の診療ガイドライン 61
2.5.5.14.2　臨床研究報告 62
2.5.5.15　安全性に関する結論 62
2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論 64
2.5.6.1　治療の背景 64
2.5.6.1.1　疾患又は症状 64
2.5.6.1.2　現行の治療 64

2.5.6.2　ベネフィット 65
2.5.6.3　リスク 65
2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価 66
2.5.7　参考文献 67

略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
ABR	Auditory brainstem response	聴性脳幹反応
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the curve	曲線下面積
$AUC_{0\text{-}24}$	Area under the plasma concentration-time curve from zero up to 24 hours	投与開始から 24 時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積
CI	Confidence interval	信頼区間
CMV	Cytomegalovirus	サイトメガロウイルス
CL/F	Oral clearance	経口クリアランス
CRP	C-reactive protein	C 反応性蛋白
Ct	Threshold cycle	閾値のサイクル
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
DQ	Developmental quotient	発達指数
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
G-CSF	Granulocyte colony stimulating factor	顆粒球コロニー刺激因子
GCV	Ganciclovir	ガンシクロビル
Hb	Hemoglobin	ヘモグロビン
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
Ht	Hematocrit	ヘマトクリット
ITT	Intent-to-treat	－
IU	International unit	国際単位
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法
MCH	Mean corpuscular hemoglobin	平均赤血球ヘモグロビン量
[redacted]	[redacted]	－
MCHC	Mean corpuscular hemoglobin concentration	平均赤血球ヘモグロビン濃度
MCV	Mean corpuscular volume	平均赤血球容積
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
NIAID	The National Institute of Allergy and Infectious Diseases	米国国立アレルギー感染症研究所
NIBSC	National institute for biological standards and control	国立生物学標準管理研究所
PD	Pharmacodynamic(s)	薬力学

PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PT	Preferred term	基本語
qPCR	Quantitative polymerase chain reaction	定量的ポリメラーゼ連鎖反応
QOL	Quality of life	生活の質
SD	Standard deviation	標準偏差
SOC	System organ class	器官別大分類
VGCV	Valganciclovir	バルガンシクロビル
[redacted]	[redacted]	－

2.5　臨床に関する概括評価

2.5.1　製品開発の根拠

2.5.1.1　薬理学的分類の特定

本剤はバルガンシクロビル（以下，VGCV）を有効成分とし，F. Hoffmann-La Roche Ltd（ロシュ社）により開発されたガンシクロビル（以下，GCV）の L-バリンエステル体（プロドラッグ）である．本剤は経口投与後，主に腸管壁及び肝臓で速やかに加水分解され，GCV として，サイトメガロウイルス（以下，CMV）をはじめとするヘルペスウイルス科に属するウイルスに対し抗ウイルス活性を示す．GCV は，CMV 感染細胞内においてリン酸化され，ウイルスデオキシリボ核酸（以下, DNA）の延長を停止又は制限することによって CMV の複製を阻害する．

本剤は，米国，欧州など約 100 ケ国で，「後天性免疫不全症候群（エイズ）患者における CMV 網膜炎」及び「固形臓器移植を受けた CMV 感染症リスクのある成人及び小児の CMV 感染予防」の効能・効果で承認されている．国内では，「後天性免疫不全症候群（エイズ）患者におけるサイトメガロウイルス網膜炎の治療」の効能・効果で 2004 年 11 月に承認された．その後，2009 年 5 月に「後天性免疫不全症候群，臓器移植（造血幹細胞移植も含む），悪性腫瘍におけるサイトメガロウイルス感染症」に対する効能が追加承認された．更に，2016 年 8 月に「臓器移植（造血幹細胞移植を除く）におけるサイトメガロウイルス感染症の発症抑制」の効能・効果が追加承認され，2018 年 8 月に「臓器移植（造血幹細胞移植を除く）におけるサイトメガロウイルス感染症の発症抑制」に対する小児の用法・用量が追加承認された．小児への投与に際しては，錠剤の用量（450 mg）未満の用量調整が必要な場合もあるため，2018 年 8 月に内服液用ドライシロップ剤の剤形追加が承認されている．

2.5.1.2　治療，予防，診断の目標となる疾患（目標適応症）の臨床的/病態生理学的側面

2.5.1.2.1　症候性先天性 CMV 感染症の病態，疫学

ヒト CMV は，主に幼小児期に不顕性感染の形で感染し，生涯その宿主に潜伏感染し，免疫抑制状態下で再活性化し，種々の病態を引き起こす．このウイルスが感染症を発症するのは，主に胎児，未熟児，臓器等の移植後，エイズ患者，先天性免疫不全患者などである [1)]．

先天性 CMV 感染症は，妊婦が CMV の初感染，再感染を受けた場合，又は再活性化を認めた場合に，ウイルスが妊婦の胎盤を経由して胎児に感染して発症する疾患である．日本人では，妊婦の約 3 割が CMV 抗体陰性である．CMV 抗体陰性の妊婦は 1～2%の頻度で，妊娠中に母体が CMV に初感染し，そのうち 30～40%で胎児感染に至る．母体内で CMV 感染した胎児の 10%未満は死産となり，出生児は先天性 CMV 感染症になる．全体の約 7 割を占める CMV 抗体陽性の妊婦においても，CMV の再活性化又は再感染により，0.5～1%の頻度で出生児は先天性 CMV 感染症になるとされている [2)]．TORCH 症候群（母体の症状は軽微であるが，妊娠中の感染によって胎児に奇形又は重篤な母子感染症を引き起こす恐れのある疾患の総称）の中で，CMV は最も高頻度に胎内感染を起こし，かつ乳幼児に神経学的後遺症を残す疾患として

極めて重要である．国内では，先天性 CMV 感染症の確定診断は，生後 3 週間以内の新生児尿を用いた CMV 核酸検出法で行われている [2]．

先天性 CMV 感染症は，出生時から症状を呈する症候性と，症状の無い無症候性の患者が存在し [2]，症候性先天性 CMV 感染症は，最近の国内の疫学調査報告によると，先天性 CMV 感染症患者の 30～41%が該当する [3),4]．先天性 CMV 感染症の症状として，小頭症，水頭症，脳室拡大，脳室周囲石灰化，大脳皮質形成不全，肝脾腫，肝機能障害，黄疸，出血斑，ブルーベリーマフィン斑，感音性難聴，網脈絡膜炎，在胎不当過少等が知られており [1),2]，そのうち小頭症，水頭症，脳室拡大，脳室周囲石灰化，大脳皮質形成不全，感音性難聴，網脈絡膜炎は，症候性先天性 CMV 感染症による中枢神経障害とされている [5]．症候性先天性 CMV 感染症患者の 40～90%では，感音性難聴，精神発達遅滞，運動障害等の神経学的後遺症が残り，予後は厳しいとされている [2]．特に中枢神経障害を有する患者では，神経学的後遺症のリスクが高くなるとの報告がある [16]．また，先天性 CMV 感染症に伴う感音性難聴は，しばしば遅発性かつ進行性で幼児期発症もある [2]．なお，出生時に無症候の先天性 CMV 感染症患者においても，その 7～12%では，遅発性に症候性患者と同様の神経学的後遺症が発現する [6]．海外でも同様の病態，診断方法及び疫学が確認されている [7),8),9),10),11),12]．国内の疫学情報は限られるものの，症候性先天性 CMV 感染症の病態及び疫学に，国内外で大きな相違はない．

出生時の症状や遅発性の神経学的後遺症により，教育的・社会的予後を損なわせるため，早期の診断及び治療介入が必要とされている [1),4),8),13]．重篤かつ永続する後遺症は，精神発達遅滞等の脳障害と難聴と報告されており [14]，聴力の悪化抑制が患者の機能的能力に関連し生活の質（以下，QOL）に影響するとされている（5.3.5.1—3）．早期の診断及び治療により，聴力及び精神運動発達の予後を改善させることが報告されている [5]．

2.5.1.2.2　症候性先天性 CMV 感染症に対する治療の現状

症候性先天性 CMV 感染症は，CMV 感染により引き起こされる疾患であり，CMV に対する抗ウイルス療法が神経学的かつ聴力的予後を改善させることが判明している [5]が，国内及び海外ともに，症候性先天性 CMV 感染症の適応を有する薬剤は存在しない．

承認薬剤がない中，海外では，国際先天性 CMV 感染症学会の「International Congenital Cytomegalovirus Recommendations Group」[8]において，「中枢神経障害（聴力障害含む）」又は「原疾患に伴う臨床症状を複数併発」するような「中等度から重度」の症候性先天性 CMV 感染症に対して，本剤による 6 ケ月投与が推奨されている．また，欧州小児感染症学会の「A European Expert Consensus Statement」[7]では，重症度に応じて本剤の治療対象及び期間が定義されている．「中枢神経障害又は聴力障害」を有する重度の症候性先天性 CMV 感染症に対して，本剤の 6 ケ月投与が第一選択薬とされ，「その他の重度に該当する原疾患に伴う臨床症状（生命を脅かす疾患，重度の単一臓器疾患又は中枢神経障害を伴わない多臓器病変）」を有する重度の患者に対しては，本剤の 6 週から 6 ケ月投与が推奨され，「原疾患に伴う臨床検査値異常（血小板数減少や肝機能障害等）を持続的，又は 3 つ以上有する」ような中等度の患者に対しては，専

門医と協議の上，本剤の 6 週から 6 ケ月投与を考慮することとされている．これら 2 つのガイドラインでは，「原疾患に伴う一過性の臨床症状を 1 つ又は 2 つ有するケース」を「軽度」として本剤の投与対象外にした考え方は共通しているが，国際先天性 CMV 感染症学会では「中等度から重度」としているのに対し，欧州小児感染症学会では，「中等度」と「重度」を区別しており，原疾患に伴う症状の程度や数により重症度の考え方が異なる．

2.5.1.3　目標適応症に対して申請医薬品の試験を行ったことを支持する科学的背景

本剤は，CMV に対する抗ウイルス活性を有するため，症候性先天性 CMV 感染症に対する CMV 低下作用が期待される．

症候性先天性 CMV 感染症に対しては，海外医師主導治験において，本剤の活性本体である GCV を 6 週間静脈内投与した場合に，聴力の悪化抑制効果及び精神発達の改善効果が認められ（5.3.5.1—3）（5.3.5.1—4），経口製剤である本剤は 6 ケ月間投与した方が 6 週間投与よりも聴力や精神発達の予後が良好であることが報告されている（5.3.5.1—2）．これらの報告を踏まえ，国際先天性 CMV 感染症学会の「International Congenital Cytomegalovirus Recommendations Group」[8]において，「中等度から重度」の症候性先天性 CMV 感染症に対して，本剤による 6 ケ月投与が推奨されている．また，欧州小児感染症学会の「A European Expert Consensus Statement」[7]では，「中枢神経障害又は聴力障害」を有する重度の症候性先天性 CMV 感染症に対して，本剤の 6 ケ月投与が第一選択薬とされ，「その他の重度に該当する原疾患に伴う臨床症状（生命を脅かす疾患，重度の単一臓器疾患又は中枢神経障害を伴わない多臓器病変）」を有する重度の患者に対しては，本剤の 6 週から 6 ケ月投与が推奨されている．国内においても，症候性先天性 CMV 感染症に対する本剤の有効性及び安全性を示唆する臨床研究データが多数報告されている[4),6),13),15),16),17),18)]．

2.5.1.4　臨床開発計画

2.5.1.4.1　国内の臨床開発の経緯

海外医師主導治験において，症候性先天性 CMV 感染症に対する本剤の有用性が見出されたことから，日本人の症候性先天性 CMV 感染症患者を対象とした医師主導治験「症候性先天性サイトメガロウイルス感染児を対象としたバルガンシクロビル塩酸塩ドライシロップの有効性および安全性を評価する多施設共同非盲検単群試験」（以下，国内医師主導治験）が計画された．

2.5.1.4.1.1　[redacted]相談

国内医師主導治験の[redacted]相談申込者として，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に[redacted]相談（受

付番号：#[redacted]）が実施され，[redacted]医師主導治験計画の妥当性について相談された．相談の結果，医薬品医療機器総合機構から以下の助言を受けた．

(1) [redacted]国内医師主導治験を計画・実施することは受入れ可能と考える．

(2) 国内医師主導治験計画について，[redacted]計画・実施することが最も適切と考える．[redacted]と考える．

(3) 国内医師主導治験について，多施設共同単群試験（オープンラベル試験）として計画・実施すること，[redacted]評価することが適切と考える．

(4) 国内医師主導治験の対象患者について，提示された選択基準及び除外基準を設定することに異論はない．

(5) 国内医師主導治験の[redacted]することは可能と考える．

その後，[redacted]相談（受付番号：#[redacted]）の結果を踏まえ，国立研究開発法人日本医療研究開発機構からの助成を受け，国立大学法人神戸大学医学部附属病院小児科の野津寛大教授を代表者として，症候性先天性 CMV 感染症患者を対象とした国内医師主導治験（VGCV-1 試験）が実施された．

2.5.1.4.1.2　希少疾病用医薬品指定

2022 年 1 月 28 日に希少疾病用医薬品の指定を申請し，2022 年 5 月 26 日付けで，バルガンシクロビル塩酸塩は「症候性先天性サイトメガロウイルス感染症の治療」を予定効能・効果として，希少疾病用医薬品に指定されている．

2.5.1.4.1.3　事前面談

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に事前面談（[redacted] 号）を実施し[redacted]について相談した．相談の結果，医薬品医療機器総合機構から以下の助言を受けた．

(1) 提示された[redacted]否定するものではないと考える．

2.5.1.4.2　臨床データパッケージ

本剤の臨床データパッケージを表 2.5.1.4－1 に示す.

日本人の症候性先天性 CMV 感染症患者に対する本剤の有効性及び安全性を評価するための評価資料は国内医師主導治験（VGCV-1 試験）とした．また，参考資料として，「症候性先天性サイトメガロウイルス感染症児を対象としたバルガンシクロビル医師主導治験後の追跡調査」（国内医師主導治験の被験者が 6 歳になるまで 1 年ごとに聴力障害や発達推移等を評価している観察研究，以下，国内医師主導治験後の観察研究））の 1 歳時の中間データを用いた．更に，国内医師主導治験の試験デザインや有効性評価等を決める上で，重要な試験であった海外医師主導治験 2 試験（CASG102 試験及び CASG112 試験）も参考資料とした.

表 2.5.1.4－1　臨床データパッケージ

	評価資料	参考資料
国内	・国内医師主導治験（VGCV-1 試験） 添付資料番号：5.3.5.2－1	・国内医師主導治験後の観察研究 添付資料番号：5.3.5.2－2
海外	－	・海外医師主導治験（CASG102 試験） 添付資料番号：5.3.5.1－3，5.3.5.1－4 ・海外医師主導治験（CASG112 試験） 添付資料番号：5.3.5.1－1，5.3.5.1－2

上記臨床データパッケージにより，以下の効能又は効果，用法及び用量にて，承認事項一部変更承認申請を行うこととした.

【効能又は効果】

症候性先天性サイトメガロウイルス感染症

【用法及び用量】

通常，新生児及び乳児にはバルガンシクロビルとして 1 回 16 mg/kg を 1 日 2 回，経口投与する.

2.5.1.4.3　海外の状況

海外では，ロシュ社が米国国立アレルギー感染症研究所（NIAID）に協力し，海外医師主導治験（CASG102 試験，CASG112 試験等）が実施された.

[redacted]ロシュ社が 20[redacted]海外医師主導治験（CASG112 試験）を[redacted]

[redacted]ロシュ社は[redacted]

[redacted]CASG112 試験[redacted]

ロシュ社は[redacted]CASG112 試験[redacted]ロシュ社は[redacted]した.

以上のことから，海外では，症候性先天性 CMV 感染症の治療に係る本剤の希少疾病医薬品指定又は効能追加承認が取得されている国，並びに取得が計画されている国はない.

2.5.1.5　試験のデザイン，実施，解析に関して，現行の標準的方法との一致点，不一致点

国内医師主導治験では，症候性先天性 CMV 感染症が進行性の疾患であり，重篤な転帰をきたす可能性があることから，プラセボ対照群の設定は倫理的に困難と考えられた.[redacted]相談（受付番号 : #[redacted]）における医薬品医療機器総合機構の助言を踏まえ，国内医師主導治験はオープンラベル単群試験として実施された．また，国内医師主導治験は，ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則に留意し，医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）を遵守して実施された.

国内医師主導治験は，海外医師主導治験（CASG102 試験や CASG112 試験）と類似した試験デザインで実施されているため，国内医師主導治験の結果とこれらの試験結果を含めて検討することで，本剤の有用性は判断可能と考える．また，症候性先天性 CMV 感染症では，感染症治療後の長期予後が重要となるため，国内医師主導治験後の観察研究の中間データで，日本人の長期予後のデータを補完した.

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

今回の症候性先天性 CMV 感染症の適応追加に関する医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請にあたり，症候性先天性 CMV 感染症患者を対象とした国内医師主導治験及び海外医師主導治験が実施され，これらの治験では，[redacted]変更はないため，本申請において生物薬剤学試験は新たに実施していない．

VGCV は，投与後，活性代謝物である GCV に速やかに代謝されるため，薬物動態（以下，PK）評価項目の血漿中薬物濃度として GCV を測定した．国内医師主導治験では，血漿中 GCV 濃度を[redacted]で測定した．海外医師主導治験では，血漿中 GCV 濃度を[redacted]で測定した．

国内医師主導治験では，液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析（liquid chromatography-tandem mass spectrometry，LC-MS/MS）法を用いてヒト血漿中 GCV 濃度を分析した．血漿中 GCV の検量線範囲は 0.04～20.0 μg/mL であった．GCV の保持時間に妨害ピークは見られなかったことから，選択性が確認された．GCV 分析の精度及び真度は，試験前に設定した基準｛精度（変動係数）が 15%以下，かつ真度（相対誤差）が±15%以内，定量限界では精度が 20%以下，かつ真度が±20%以内｝を満たした．

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1　背景及び概観

症候性先天性 CMV 感染症患者を対象とした国内医師主導治験及び海外医師主導治験において，VGCV を経口投与したときの PK 及び薬力学（以下，PD）を検討した．

2.5.3.2　個々の試験結果の要約

本項では，以下の医師主導治験から得られた PK 及び PD に関する結果を要約する．

(1) 国内医師主導治験：症候性先天性 CMV 感染児を対象とした国内第 III 相非盲検試験（VGCV-1 試験）
(2) 海外医師主導治験：症候性先天性 CMV 感染児を対象とした第 III 相二重盲検試験（CASG112 試験）

なお，国内医師主導治験では，PD 評価項目である全血中 CMV 量は，主要評価項目としても評価されている．有効性評価項目としての全血中 CMV 量の結果の詳細は，「2.5.4 」に記述している．

2.5.3.2.1　国内医師主導治験：症候性先天性 CMV 感染児を対象とした国内第 III 相非盲検試験（VGCV-1）

2.5.3.2.1.1　薬物動態の評価

VGCV 16 mg/kg を 1 日 2 回経口投与したときの投与 6 週後における服用 90 分後の血漿中 GCV 濃度の平均値は，4.59 μg/mL であった．また，被験者全体の血漿中 GCV 濃度の範囲は 2.81～7.32 μg/mL であった．

2.5.3.2.1.2　薬力学の評価

PD 評価項目として，国内医師主導治験では，[redacted]で定量的ポリメラーゼ連鎖反応（以下，qPCR）を用いてヒト検体（全血，血漿及び尿）中 CMV 量を測定した．これらの検体から抽出した DNA 試料及び既知のコピー数のコントロールプラスミドを用いた検量線試料の qPCR を行い，DNA 試料の閾値のサイクル（以下，Ct 値）から検体中のコピー数を算出した．DNA 試料の Ct 値が 50 サイクルを超えた場合は，測定限界値未満とした．検体中のコピー数から，WHO International Standard｛国立生物学標準管理研究所（NIBSC） code: 09/162｝による国際単位（以下，IU）値換算係数（2.5）を用いて IU 値（IU/mL）を換算した．

VGCV 16 mg/kg を 1 日 2 回経口投与したときの CMV 量を評価した．

全血中 CMV 量（$\log_{10}$）の平均値は，投与開始前の 2.31 $\log_{10}$IU/mL から投与 1 週後には 1.00 $\log_{10}$IU/mL，投与 3 週後には 0.24 $\log_{10}$IU/mL に減少した後は増減を繰り返し，投与 8～26 週後は 0.32 $\log_{10}$IU/mL 以下の低い状態で維持した．投与 26 週後は 0.06 $\log_{10}$IU/mL まで減少し，24 名中 23 名で測定限界値未満であった．なお，投与終了 1 ケ月後は 2.51 $\log_{10}$IU/mL とリ

バウンドした．投与 6 ケ月後の全血中 CMV 量のベースラインからの変化量の平均値は-74208.8 IU/mL（95%信頼区間：-905.0～-35.0 IU/mL）であり，投与開始前からの有意な減少を示した．

2.5.3.2.2　海外医師主導治験：症候性先天性 CMV 感染児を対象とした第 III 相二重盲検試験（CASG112）

2.5.3.2.2.1　薬物動態の評価

2.5.3.2.2.1.1　各採血時点での血漿中 GCV 濃度

オープンラベル期間において，投与 7 日後の 6 週投与群（オープンラベル期間：実薬投与，ダブルブラインド期間：プラセボ投与）の血漿中 GCV 濃度の平均は 6 ケ月投与群に比して低かったが，その差は統計学的に有意でなかった．ダブルブラインド期間では，6 週投与群の平均血漿中 GCV 濃度は低下した．6 ケ月投与群の血漿中 GCV 濃度は，オープンラベル期間及びダブルブラインド期間を通して安定した推移を示した．

2.5.3.2.2.1.2　母集団薬物動態

100 名の被験者からなる計 626 の VGCV 投与時の定常状態の血漿中 GCV 濃度データを用いて，母集団薬物動態（以下，PPK）解析を実施した．基本モデルは 1 次吸収過程及び 1 次消失過程を伴う 1-コンパートメントモデルとした．また，PK パラメータの個体間誤差は対数正規分布に従うことを仮定し，誤差分散は比例誤差モデル及び加法誤差モデルからなる混合誤差モデルを適用した．基本モデルの構築後，変数増加法によりモデルへの共変量の組み入れを有意水準 0.01 で評価し，最終モデルを構築した．その結果，最終モデルでは，体重と血清クレアチニンがクリアランスと有意な関連を示す共変量として組み入れられた．

2.5.3.2.2.1.3　血漿中 GCV の薬物動態パラメータ

VGCV 投与後の血漿中 GCV 濃度が得られた計 100 名の被験者の PK パラメータを算出した．PK パラメータは，6 ケ月投与群の被験者では VGCV 投与開始から投与 6 ケ月後まで，6 週投与群の被験者では VGCV 投与開始から投与 6 週後までの血漿中 GCV 濃度を用いて算出した．その結果，CL/F（経口クリアランス），分布容積，吸収速度定数，消失速度定数，及び半減期は，それぞれ 2.28 L/h，8.52 L，0.65/h，0.29/h，2.98 h であった．

2.5.3.2.2.2　薬力学の評価

PD 評価項目として，血中 CMV 量を[redacted]で測定した．

VGCV 16 mg/kg を 1 日 2 回経口投与したときの全血中 CMV 量を評価した．なお，全血中

CMV 量の値の分布は歪んでいるため，常用対数に変換した値を解析に用いた．また，測定限界値（100，単位不明）未満とされた場合には 10 で補完した．

2.5.3.2.2.2.1　全血中 CMV 量の経時的推移

全血中 CMV 量は，6 週投与群及び 6 ケ月投与群ともに，オープンラベル期間において投与開始から同様に減少した．6 ケ月投与群では投与 12 週後まで全血中 CMV 量は減少し続けた．6 週投与群では，VGCV の投与終了時点（投与 6 週後）から投与 12 週後まで全血中 CMV 量はリバウンドしたものの，その後減少した．6 ケ月投与群でも，VGCV 投与終了から 1 ケ月後の投与 7 ケ月後に全血中 CMV 量のリバウンドが認められた．

2.5.3.2.2.2.2　全血中 CMV 量と他の評価項目の関連性

血漿中 GCV 濃度から算出した PK パラメータと全血中 CMV 量（$\log_{10}$）から算出した曲線下面積（以下，AUC）について，全体として Spearman の相関係数は 0 に近かった．また，これらの相関関係は外れ値の影響を受けていた．

2.5.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.5.3.3.1　母集団薬物動態モデルによる薬物動態の国内外比較

CASG112 試験では，症候性先天性 CMV 感染症患者に VGCV 16 mg/kg を 1 日 2 回投与したときの各時点の血漿中 GCV 濃度データを併合して PPK 解析を実施した．一方，国内医師主導治験では，症候性先天性 CMV 感染症患者に CASG112 試験と同一の用法・用量である VGCV 16 mg/kg を 1 日 2 回投与したときの投与 1.5 時間後の血漿中 GCV 濃度のみを得た．CASG112 試験での PPK 解析の最終モデルを用いて，日本人小児の症候性先天性 CMV 感染症患者に VGCV 16 mg/kg を 1 日 2 回投与したときの血漿中 GCV 濃度推移のシミュレーションを実施し，国内医師主導治験での実測値と比較した．

その結果，国内医師主導治験で得られた血漿中 GCV 濃度の実測値の大部分は，PPK モデルから予測された血漿中 GCV 濃度の 2.5～97.5 パーセント点の範囲内に含まれており，症候性先天性 CMV 感染症患者の血漿中 GCV 濃度が国内外で同程度であることが示唆された. VCGV は, 日本人小児の固形臓器移植患者に国内承認用量と同一の海外承認用量を投与した場合においても外国人小児患者と同程度の曝露量が得られ，民族差がないことが確認されている．小児の症候性先天性 CMV 感染症患者に対するシミュレーションの結果は小児の固形臓器移植患者に対する曝露量比較の結果（1.13.1-15 Module 1.13.4.1－3 参照）と同様であり，VCGV 投与時の GCV 曝露量に民族差がないことを支持するものであると考えられた．

2.5.3.3.2　用法・用量設定根拠の妥当性

CASG112 試験における用法・用量は，海外新生児の症候性先天性 CMV 感染症患者を対象に GCV を投与したランダム化比較試験 [22), 23)]及び海外新生児の症候性先天性 CMV 感染症患者を対象に VGCV を投与した海外医師主導治験（CASG109 試験）の結果をもとに設定した．上記ランダム化比較試験において，GCV 6 mg/kg を 1 日 2 回 6 週間静脈内投与したとき聴力及び精神発達の改善が認められた．また，同一の用法・用量で実施された試験での投与後 12 時間までの曝露量（以下，$AUC_{0\text{-}12}$）の中央値は 27 mg· h/L であった [24)]．これらの結果を受け，CASG109 試験では $AUC_{0\text{-}12}$ が 27 mg· h/L に達する VGCV の用法・用量を検討し，VGCV 15.62 mg/kg を 1 日 2 回経口投与したときの血漿中 GCV 濃度から算出した $AUC_{0\text{-}12}$ が 27.35 mg · h/L で GCV 6 mg/kg を 1 日 2 回静脈内投与したときの $AUC_{0\text{-}12}$（27 mg· h/L，中央値）と同等であることが示された [19)]．以上を根拠として，CASG112 試験における用法・用量は，VCGV 16 mg/kg を 1 日 2 回経口投与と設定された．CASG112 試験の結果より，PPK モデルより推定された PK パラメータは CASG109 試験と同様の値を示した．国内医師主導治験でも CASG112 試験と同一の用法・用量として VCGV 16 mg/kg を 1 日 2 回経口投与と設定したが，症候性先天性 CMV 感染症患者を対象とした CASG112 試験の血漿中 GCV 濃度を用いたシミュレーションより，日本人小児の症候性先天性 CMV 感染症患者の血漿中 GCV 濃度の実測値は外国人と同様であることが示唆され, 小児の症候性先天性 CMV 感染症患者を対象とした血漿中 GCV 濃度について民族差はないと考えられた. したがって, 日本人及び外国人のいずれにおいても，症候性先天性 CMV 感染症患者に VCGV 16 mg/kg を 1 日 2 回経口投与とすることは薬物動態的観点で妥当と考えられた.

症候性先天性 CMV 感染症患者における用法・用量（16 mg/kg，1 日 2 回）の 1 日あたりの投与量は，症候性先天性 CMV 感染症患者における本剤の対象年齢層を 1 歳未満と想定すると，本剤の既承認の小児の用法・用量（7×体表面積×推定糸球体ろ過量，1 日 1 回）の 1.14～1.25 倍と高くなる．そこで，小児の症候性先天性 CMV 感染症患者における曝露量を既承認の用法･用量での曝露量と比較した. その結果, 小児の症候性先天性 CMV 感染症患者に 16 mg/kg を 1 日 2 回投与したときの 1 日曝露量（$AUC_{0\text{-}24}$）は 41.7 mg·h/L であったのに対し，既承認用量で小児の固形臓器移植患者に投与したときの $AUC_{0\text{-}24}$ の平均値は 35.6～69.4 mg·h/L であり（WV16726 試験，1.13.1-15 Module 1.13.4.1－3 参照），大きな差はなかった．また，小児の固形臓器移植患者において日本人と外国人に同一の用法･用量で投与したとき同程度の曝露量が得られることが確認されていること及び国内外で成人の薬物動態に明らかな民族差は認められていないこと（1.13.1-15 Module 1.13.4.1－3 参照）からも，VGCV 投与時の薬物動態について民族差はないと考えられた.

VGCV 投与時のウイルス量の減少と PK の関係について，海外の固形臓器移植後 CMV 感染症予防における VGCV 錠と GCV カプセルを比較した二重盲検実薬対照試験（PV16000）では，血漿中 GCV の $AUC_{0\text{-}24}$ が>40 mg· h/L の患者で CMV 陽性となった患者が少なかったことから，$AUC_{0\text{-}24}$ と抗 CMV 活性には相関があることが示されている（1.13.1-7 Module 2.7.2 参照）．外国人小児の症候性先天性 CMV 感染症患者を対象とした CASG112 試験における血漿中 GCV の

PK パラメータと全血中 CMV 量の関連性は，外れ値の影響も受けており十分に評価できたとはいえなかった（2.7.2.2.3.2.2）．しかしながら，前述のとおり，対象患者は異なるものの VGCV 投与時の $AUC_{0\text{-}24}$ と抗 CMV 活性には相関が認められていること，外国人小児の症候性先天性 CMV 感染症患者に 16 mg/kg を 1 日 2 回投与したときの 1 日曝露量は既承認用量投与時と大きな差はなかったこと，小児の症候性先天性 CMV 感染症患者に VGCV を投与したときの薬物動態について民族差はないと考えられたことを踏まえると，小児の症候性先天性 CMV 感染症患者においてもウイルス量の減少と PK に相関関係はあると考えられた．

以上より，本申請で予定している日本人小児の症候性先天性 CMV 感染症患者に対する用法・用量においても，既承認の用法・用量と大きく変わらない曝露量が得られ，PK とウイルス量に相関関係があると考えられることから，日本人小児の症候性先天性 CMV 感染症患者に対する用法・用量（16 mg/kg，1 日 2 回）は妥当であると考えられた．

2.5.3.4　特別な試験

該当する試験はない．

2.5.4　有効性の概括評価

2.5.4.1　有効性評価に用いた試験

本剤の有効性は，国内医師主導治験（VGCV-1 試験）の成績に基づいて評価した．参考データとして，国内医師主導治験後の観察研究と，国内医師主導治験の試験デザインの根拠となっている海外医師主導治験（CASG102 試験，CASG112 試験）の結果も説明する．なお，CASG102 試験は本剤の活性本体である GCV を用いた試験である．

2.5.4.2　試験デザイン及び試験対象集団

2.5.4.2.1　試験デザイン

国内医師主導治験及び参考データである CASG102 試験及び CASG112 試験の試験デザインの一覧を表 2.5.4.2－1 に示した．

国内医師主導治験は，中枢神経障害を有する症候性先天性 CMV 感染症患者を対象に，オープンラベル単群試験として実施された．被験者には本剤を 1 回 16 mg/kg で 1 日 2 回，6 ケ月間経口投与され，有効性を評価された．

CASG102 試験は，中枢神経障害を有する症候性先天性 CMV 感染症患者を対象に GCV の有効性を非投与の場合と比較したオープンラベル・ランダム化比較試験であった．GCV 投与群は GCV を 12 mg/kg/日（6 mg/kg/回，1 日 2 回）を 6 週間静脈内投与し，非投与群は無処置（プラセボの投与なし）で経過観察された．

CASG112 試験は，中枢神経障害の有無を問わず症候性先天性 CMV 感染症患者を対象に，本剤を 6 週間投与又は 6 ケ月間投与した際の有効性を比較したプラセボ対照ダブルブラインド・ランダム化比較試験であった．試験期間はオープンラベル期間とダブルブラインド期間に分かれており，すべての被験者は，登録後にオープンラベルで本剤 16 mg/kg/回，1 日 2 回を 6 週間経口投与され，その 6 週時点で，6 ケ月後まで同用法用量で継続投与する群（以下，6 ケ月投与群）又はプラセボ投与へ切り替える群（以下，6 週投与群）の 2 群にランダム化割付され，ダブルブラインド下で投与が行われた．

また，国内外 3 試験ともに，本剤の安全性プロファイルを考慮し，好中球数減少などが認められた場合には，本剤の減量，休薬及び中止規定を設けて実施された（表 2.5.4.2－2 参照）．

国内医師主導治験後の観察研究では，国内医師主導治験に参加した被験者を対象に，通常保険診療でフォローアップを行い，1 歳から 6 歳まで 1 年ごとに聴力障害，発育，発達等に関する追跡調査が行われている．なお，申請時点においても継続中である．

表 2.5.4.2－1　試験デザイン一覧

	国内医師主導治験（評価資料）	CASG102 試験（参考資料）	CASG112 試験（参考資料）
試験対象患者	中枢神経障害を有する症候性先天性 CMV 感染症の患者	中枢神経障害を有する症候性先天性 CMV 感染症の患者	原疾患に伴う症状又は中枢神経障害を有する症候性先天性 CMV 感染症の患者
主な選択・除外基準	・在胎期間 32 週以上，登録体重が 1,800 g 以上の患者 ・治験薬投与が同意取得後 4 週間以内に行える患者（同意取得は生後 2 ケ月以内） ・抗生物質の投与が必要な細菌感染症，ヒト免疫不全ウイルス（以下，HIV）陽性感染症（母又は患児），無脳症や他の原因の水頭症，臨床検査値異常（血清クレアチニンが 1.5 mg/dL 超，好中球数 500/mm³ 未満，血小板数 25,000/mm³ 未満）に該当しない患者	・在胎期間 32 週以上，かつ，生後 1 ケ月以下で，出生時体重が 1,200 g 以上の患者 ・死亡が切迫している，他の抗ウイルス薬又は免疫グロブリンの投与を受けている，腎機能障害（血清クレアチニン 1.5 mg/dL 超），HIV 感染症，水無脳症に該当しない患者	・在胎期間 32 週以上，かつ，登録時に生後 30 日以下で，登録体重が 1,800 g 以上の患者 ・死亡が切迫している，経口薬の吸収を妨げる可能性のある消化管異常，腎機能不全，本剤の市販薬等の抗ウイルス薬の投与を受けている母親からの授乳，HIV 陽性感染症（母）に該当しない患者
試験デザイン	オープンラベル単群試験	オープンラベル・ランダム化比較試験	プラセボ対照ダブルブラインド・ランダム化比較試験
投与群	本剤：16 mg/kg/回で 1 日 2 回，6 ケ月間経口投与	GCV 投与群 　6 mg/kg/回で 1 日 2 回，6 週間静脈内投与 非投与群 　無処置（プラセボの投与なし）	6 ケ月投与群 　本剤：16 mg/kg/回で 1 日 2 回，6 ケ月間経口投与 6 週投与群 　本剤：16 mg/kg/回で 1 日 2 回，6 週間経口投与し，それ以降は 6 ケ月後までプラセボ経口投与
治験薬投与例数	24 名（目標症例数 25 名）	GCV 投与群：25 名 [2)] 非投与群：17 名 [2)]	6 ケ月投与群：47 名 6 週投与群：49 名 （目標症例数 104 名）
併用禁止薬	CMV 感染症の治療薬（ガンシクロビル，ホスカルネットナトリウム水和物，レテルモビル）	（併用薬禁止薬の情報なし）	CMV 感染症の治療薬（アシクロビル，バラシクロビル，ホスカルネット）や抗ウイルス薬（ファムシクロビル）等
治験薬の減量，休薬及び中止規定 [1)]	好中球数減少，血小板数減少，ヘモグロビン減少及び肝機能検査値高値の場合，治験薬の減量，休薬及び中止規定あり	好中球数減少の場合，治験薬の減量，休薬及び中止規定あり	好中球数減少，血小板数減少，肝機能検査値高値，腎機能低下（クレアチニンクリアランスが低値）の場合，治験薬の減量，休薬及び中止規定あり

1) 詳細は，表 2.5.4.2－2 を参照
2) 主要評価項目の評価例数

表 2.5.4.2－2　減量又は休薬（中断）の基準（国内医師主導治験，CASG102 試験，CASG112 試験）

	国内医師主導治験	CASG102試験	CASG112試験
好中球数減少			
休薬規定	治験薬の投与開始後に好中球数が500/mm³未満となった場合は，治験薬の投与を休薬する．750/mm³以上まで回復した場合は規定用量での投与を再開可能とした．		治験薬の投与開始後に，1週間以内に繰返し，好中球数が500/mm³以下となった場合，治験薬の投与を休薬する．750/mm³を超えるまで回復した場合は規定用量での投与を再開可能とした．
減量規定	再び750/mm³未満となった場合は，治験薬の用量を50%に減量する．	骨髄抑制が再発した場合は，治験薬の用量を50%に減量する．	1週間以内に再び750/mm³以下となった場合は，治験薬の用量を50%に減量する．
中止規定	減量した用量で500/mm³未満となった場合は，治験薬の投与を中止する．	減量した用量で骨髄抑制が持続した場合は，治験薬の投与を中止する．	減量した用量で1週間以内に500/mm³以下となった場合は，治験薬の投与を中止する．
血小板数減少			
休薬規定	治験薬の投与開始後に血小板数が50,000/mm³未満となった場合は，治験薬の投与を休薬する．50,000/mm³以上に回復した場合は規定用量で治験薬の投与を再開可能とした．	規定なし	治験薬の投与開始後に，1週間以内に繰返し，血小板数が50,000/mm³以下（又はベースライン値の50%以下）となった場合は，治験薬の投与を休薬する．50,000/mm³以上（又はベースライン値の50%超）まで回復した場合は規定用量で治験薬の投与を再開可能とした．
ヘモグロビン減少			
休薬規定	治験薬の投与開始後にヘモグロビン値が8 g/dL未満となった場合は，治験薬の投与を休薬する．8 g/dL以上に回復した場合は規定用量で治験薬の投与を再開可能とした．	規定なし	規定なし
肝機能検査値高値			
休薬規定	治験薬の投与開始後にアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下，AST）又はアラニンアミノトランスフェラーゼ（以下，ALT）の値がベースラインの10倍以上（又は500 U/L以上）になった場合は，治験薬の投与を休薬する．AST又はALTの値がベースラインの10倍未満（又は500 U/L未満）に回復した場合は，規定用量で治験薬の投与を再開可能とした．	規定なし	治験薬の投与開始後に，1週間以内に繰返し，ALTの値がベースライン値の10倍を超えた場合は，治験薬の投与を休薬する．ベースライン値の5倍未満に回復した場合は治験薬の投与を再開可能とした．

中止規定	再びAST又はALTの値がベースラインの10倍以上（又は500 U/L以上）になった場合は治験薬の投与を中止する.	規定なし	再びALTの値がベースライン値の10倍を超えた場合は治験薬の投与を中止する.
腎機能値低下			
減量規定	規定なし	規定なし	治験薬の投与開始後に推定クレアチニンクリアランスが10～19 mL/min/1.73 m^2の場合は治験薬の投与量を減量（16 mg/kg/回，1日1回）する.
中止規定	規定なし	規定なし	治験薬の投与開始後に推定クレアチニンクリアランスが10 mL/min/1.73 m^2未満の場合は治験薬の投与を中止する.

5.3.5.1—1，5.3.5.1—3，5.3.5.2—1 より引用

各試験で用いた有効性評価項目の一覧を表 2.5.4.2－3 に示した．また，主な有効性評価項目及び解析方法の一覧については，表 2.5.4.2－4 に示した．

国内医師主導治験では，主要評価項目は投与 6 ケ月後の全血中 CMV 量のベースラインからの変化量であった．重要な副次評価項目は，投与 6 ケ月後の聴力障害レベルのベースラインからの変化（best ear assessment／total ear assessment）とした．本評価では，投与 6 ケ月後の聴力障害レベルのベースラインからの変化を 4 段階「改善，不変（聴力は正常のまま），不変（聴力障害が同程度），増悪」に分類し，各割合を元に，聴力に対する影響が評価された．副次評価項目は，CMV 量に関連した項目として，CMV 量（全血中，血漿中及び尿中）の経時推移，原疾患に伴う臨床症状として，血小板数減少（100,000/mm^3 未満），肝機能障害（AST 100 IU/L 以上）及び網脈絡膜炎の改善の有無，発育に係る指標（身長，体重，頭囲），運動発達段階の指標（寝返り，首すわり）が設定された．

国内医師主導治験後の観察研究では，聴力障害レベルは国内医師主導治験と同じ方法で評価されている．発育に係る指標（身長，体重，頭囲）や神経学的発達状況（歩く，座る等）に加え，発達評価は新版 K 式発達検査を用いて評価されている．なお，本申請資料には 1 歳時の中間データ（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日時点）を示した．

CASG112 試験では，全血中 CMV 量が測定され，全血中 CMV 量と聴力及び発達の相関も評価された．CASG102 試験では全血中 CMV 量は測定されなかった．

CASG102 試験では，主要評価項目は，投与 6 ケ月後の聴力障害レベルのベースラインからの変化（best ear assessment／total ear assessment）とし，その変化を 4 段階「改善，不変（聴力は正常のまま），不変（聴力障害が同程度），増悪」に分類し，各割合を元に，聴力に対する影響が評価された．CASG112 試験では，主要評価項目は，投与 6 ケ月後の聴力障害レベルのベースラインからの変化（best ear assessment）とした．本評価では，投与 6 ケ月後の聴力障害レベルのベースラインからの変化を 5 段階「1（悪化），2（同程度），3（1 段階改善）~5（3 段階改善）」に分類し，その分布が評価された．副次評価項目は，国内医師主導治験及び CASG102 試験と同じ，投与 6 ケ月後の聴力障害レベルのベースラインからの変化（best ear assessment／

total ear assessment）とし，4 段階「改善，不変（聴力は正常のまま），不変（聴力障害が同程度），増悪」に分類し，各割合を元に，聴力に対する影響が評価された．また，その他評価項目として CASG102 試験では投与 12 ケ月以降，CASG112 試験では投与 12 ケ月及び 24 ケ月後の聴力障害レベルのベースラインからの変化（best ear assessment／total ear assessment）も評価された．

原疾患に伴う臨床症状については，CASG102 試験では，血小板数減少，ALT 高値，ビリルビン高値や臓器腫大（脾腫，肝腫大）及び CMV 網膜炎について評価された．CASG112 試験では，原疾患に伴う臨床症状に対する有効性評価は聴力障害レベルのみであったが，安全性評価の身体的検査として心血管系，呼吸器系，消化器系（肝臓及び脾臓）及び神経系の異常所見の有無の評価がされた．

発達の評価については，CASG102 試験では Denver-II を用い，投与 6 週後，12 ケ月後及び 24 ケ月後に評価され，CASG112 試験では Bayley-III を用い，投与 12 ケ月後及び 24 ケ月後に評価された．

表 2.5.4.2－3　有効性評価項目の一覧

	国内医師主導治験	国内医師主導治験後の観察研究	CASG102 試験	CASG112 試験
有効性評価期間	投与開始後 6 ケ月間	6 歳まで（1 歳ごとに評価）	投与開始後 24 ケ月間	投与開始後 24 ケ月間
主要評価項目	全血中 CMV 量（投与 6 ケ月後のベースラインからの変化量）	－	聴力障害レベル（投与 6 ケ月後のベースラインからの変化，best ear assessment／total ear assessment）[1]	・聴力障害レベル（投与 6 ケ月後のベースラインからの変化，best ear assessment）[2]
重要な副次評価項目	聴力障害レベル（投与 6 ケ月後のベースラインからの変化，best ear assessment／total ear assessment）[1]	－	－	－
上記以外の評価項目	・CMV 量（全血中，血漿中及び尿中）の経時推移 ・聴力障害レベル（投与 6 週後のベースラインからの変化及び日齢群別の投与 6 ケ月後のベースラインからの変化，best ear assessment／total ear assessment）[1] ・原疾患に伴う臨床症状（血小板数減少，肝機能障害，網脈絡膜炎） ・発育に係る指標（身長，体重，頭囲） ・運動発達段階の指標（寝返り，首すわり）	・聴力障害レベル（best ear assessment／total ear assessment）[1] ・発育に係る指標（身長，体重，頭囲） ・神経学的発達状況 [3] ・発達（新版 K 式発達検査，[redacted]）	・聴力障害レベル（投与 12 ケ月後以降のベースラインからの変化，best ear assessment／total ear assessment）[1] ・原疾患に伴う臨床症状｛血小板数減少，ALT 高値，ビリルビン高値，臓器腫大（脾腫，肝腫大），CMV 網膜炎｝ ・発育に係る指標（体重，頭囲） ・発達（投与 6 週後，12 ケ月後及び 24 ケ月後に Denver-II を用いて評価）	・全血中 CMV 量の経時推移 ・聴力障害レベル（投与 6 ケ月後，12 ケ月後及び 24 ケ月後のベースラインからの変化，best ear assessment／total ear assessment）[1] ・発達（投与 12 ケ月後及び 24 ケ月後に Bayley-III を用いて評価） ・全血中 CMV 量と聴力及び発達の相関 ・原疾患に伴う臨床症状 [4] ・発育に係る指標（身長，体重，頭囲）[5]
best ear assessment による解析方法	片耳ごとにベースラインからの変化を評価したうえで，両耳のうち成績が良い方の結果を用いた．本方法ではベースラインと評価時点の耳は同一で，左右のどちらかになる．		片耳ごとにベースラインからの変化を評価するのではなく，ベースライン及び評価時点で聴力障害レベルが良い方の耳を比較した結果を用いた．ベースラインと評価時点で，左右の耳が異なるケースがあり得る．	

1)　評価時点のベースラインからの聴力障害レベルの変化を 4 段階「改善，不変（聴力は正常のまま），不変（聴力障害が同程度），増悪」に分類し，各割合から評価
2)　評価時点のベースラインからの聴力障害レベルの変化を 5 段階「1（悪化），2（同程度），3（1 段階改善）~5（3 段階改善）」に分類し，その分布を評価
3)　「寝たきり」「座る」「歩く」「走る」「麻痺」「熱性けいれん」「てんかん」「喃語」「単語（有意語）」の状況を診察
4)　安全性評価の身体的検査として，心血管系，呼吸器系，消化器系（肝臓及び脾臓）及び神経系の異常所見の有無を評価
5)　安全性評価項目として評価

表 2.5.4.2－4　主な有効性評価及び解析方法の一覧

	国内医師主導治験	国内医師主導治験後の観察研究	CASG102 試験	CASG112 試験
各評価時点の聴力障害レベルのベースラインからの変化の解析方法	各評価時点のベースラインからの聴力障害レベルの変化を 4 段階「改善，不変（聴力は正常のまま），不変（聴力障害が同程度），増悪」に分類し，各割合から評価した [1].			
				投与 6 ケ月後のベースラインからの聴力障害レベルの変化を 5 段階「1（悪化），2（同程度），3（1 段階改善）~5（3 段階改善）」に分類し，その分布を評価した [2].
best ear assessment による解析方法	片耳ごとにベースラインからの変化を評価したうえで，両耳のうち成績が良い方の結果を用いた．本方法ではベースラインと評価時点の耳は同一で，左右のどちらかになる．		片耳ごとにベースラインからの変化を評価するのではなく，ベースライン及び評価時点で聴力障害レベルが良い方の耳を比較した結果を用いた．ベースラインと評価時点で，左右の耳が異なるケースがあり得る．	
total ear assessment による解析方法	被験者の片耳ごとにベースラインからの変化を評価し，両耳のデータを解析に用いた．			
発達の解析方法		新版 K 式発達検査： ・子供のとる行動や反応を実際の同年齢と比較し，発達水準を調べるための検査法である． ・検査項目は「姿勢・運動」，「認知・適応」，「言語・社会」の 3 領域から構成される． ・検査結果から発達水準を年齢で示した発達年齢と，その発達年齢と実際の同年齢の比である発達指数（以下，DQ．発達年齢／実際の年齢×100）を算出する ・本研究では DQ85 以上：正常，DQ70～85 未満：ボーダー，DQ70 未満：遅滞と分類した．	Denver-II： ・乳幼児期の子供の相対的な発達の程度を評価するための発達検査法である． ・検査項目は「個人／社会」，「微細運動」，「言語」，「粗大運動」の 4 領域で構成される． ・各領域は，該当する年齢ごとの小児が順調に発達していれば達成できる判定項目により構成される． ・判定項目ごとに小児の行動で「発達遅延」の有無を評価した． ・被験者あたりの「発達遅延数」を，群間で比較した．	Bayley-III： ・認知，言語，運動の個別調査と保護者用の社会情動及び適応行動質問紙からなる総合的な発達検査法である． ・認知複合スコア（受容コミュニケーション尺度スコアと表出コミュニケーション尺度スコア），言語複合スコア及び運動複合スコア（微細運動尺度スコアと粗大運動尺度スコア）から構成される． ・すべての複合スコアは 40~160 であり，スコアが高いほど発達転帰が良好であることを示す．また，尺度スコアは 1～19 であり，スコアが高いほど発達転帰が良好であることを示す．

＊CASG112 試験では 2)が主要評価項目の解析に用いられ，1)が副次評価項目の解析に用いられた．

重要な評価項目である「聴力障害レベル」の評価方法及び解析方法について試験間の相違を説明する．

聴力障害レベルの評価は，国内外 3 試験ともに同様の方法で行われた．聴力障害レベルの程度は，被験者が新生児／乳児であることから，被験者の聴性脳幹反応（以下，ABR）に基づき評価された．各評価時点の聴力障害レベルは 4 段階（ABR の出現レベルが正常：0～20 dB，軽度：21～45 dB，中等度：46～70 dB，重度：71 dB 以上）で評価し，各評価時点のベースラインからの聴力変化を 4 段階「改善，不変（聴力は正常のまま），不変（聴力障害が同程度），増悪」に分類して解析された．この分類による解析手法は，国内医師主導治験の重要な副次評価項目と CASG102 試験の主要評価項目，CASG112 試験の副次評価項目で用いられた．

一般的に新生児／乳児の発達において聴力の維持は重要であり，症候性先天性 CMV 感染症は進行性の疾患であることから，出生時の聴力を維持させ，悪化させないことが重要と考えられている．そのため，各評価時点のベースラインからの聴力変化の解析では，主に，ベースラインの聴力が改善又は維持されている「改善，不変（聴力が正常のまま），不変（聴力障害が同程度）」の集団と「増悪」の集団で比較し，聴力障害レベルに対する本剤の悪化抑制効果を検討した．

また，聴力障害レベルの悪化抑制効果の解析では，best ear assessment（各被験者の両耳のうち成績の良い方の評価）又は total ear assessment（各被験者で評価が可能であった左右の両耳の評価）の 2 つの方法で検討した．小児の発達において，より正常に近い聴力レベルの維持が重要となることから，両耳で聴力障害レベルが異なる場合には，国内外 3 試験ともに best ear assessment が主たる解析の位置付けとして行われている．ただし，best ear assessment でのデータの取扱い方法で，国内外試験で異なる部分があった．国内医師主導治験では，各被験者の片耳ごとにベースラインからの変化を評価したうえで, 両耳のうち成績が良い方の結果が用いられた．本方法ではベースラインと評価時点の耳は同一で，左右のどちらかであった．一方，海外医師主導治験（CASG102 試験及び CASG112 試験）では，片耳ごとにベースラインからの変化を評価するのではなく, ベースライン及び評価時点で聴力障害レベルが良い方の耳を比較した結果が用いられた．ベースラインと評価時点で，左右の耳が異なるケースがあり得た．total ear assessment のデータの取扱いは，国内外 3 試験ともに同様であった．以上のように，国内医師主導治験と，海外医師主導治験（CASG102 試験及び CASG112 試験）の聴力測定方法，聴力障害レベルの分類方法, 及び聴力障害レベルのベースラインからの変化の分類方法は同様であり，best ear assessment でのデータの取扱い方法に違いがあったものの，聴力障害レベルに対する本剤の悪化抑制効果について国内外の試験結果は比較可能と考えた．

次に，発達の評価について，試験間の相違を説明する．国内医師主導治験後の観察研究では新版 K 式発達検査，CASG102 試験では Denver-II，CASG112 試験では Bayley-III と異なる検査方法が用いられた．いずれの評価方法も小児の発達状況を評価するために，確立された検査方法であり，本剤の発達に対する影響について評価可能と考えた．各検査内容の詳細は，表 2.5.4.2－4 に示した．

2.5.4.2.2　被験者背景

国内医師主導治験及び海外医師主導治験（CASG102 試験，CASG112 試験）の試験対象集団の被験者背景一覧を表 2.5.4.2－5 に示した．なお，国内医師主導治験後の観察研究は，国内医師主導治験の追跡調査であるため，本項に該当するデータはない．

最初に CASG102 試験及び CASG112 試験について，各試験内の投与群間での被験者背景を比較し，国内外試験の比較を行った．また，国内医師主導治験では，重要な副次的評価項目の投与 6 ケ月後の聴力障害レベル（best ear assessment）は外部対照データと比較検討している．外部対照データとして，CASG102 試験の非投与群（無処置）の 6 ケ月後の聴力データを用いているため，国内医師主導治験と CASG102 試験の非投与群の被験者背景等を比較し，国内医師主導治験の解析で CASG102 試験のデータを用いて問題ないことを確認した．

表 2.5.4.2－5　試験対象集団の被験者背景一覧

	国内医師主導治験	CASG102 試験		CASG112 試験	
		GCV 投与群	非投与群	6 ケ月投与群	6 週投与群
治験薬投与例数	n=24	n=25 [4]	n=17 [4]	n=47	n=49
在胎週数（中央値）	38.43 週	38 週	38 週	37 週　（n=43）	38 週　（n=45）
年齢 [1]（中央値）	35.5 日齢	8 日齢	11 日齢	14 日齢	19 日齢
身長 [2]（中央値）	51.10 cm	データなし	データなし	47 cm	48 cm　（n=48）
体重 [2]（中央値）	3.3475 kg	2.55 kg	2.3 kg	3 kg	3 kg
頭囲 [2]（中央値）	35.00 cm	31 cm	31 cm	34 cm	33 cm　（n=48）
原疾患に伴う中枢神経障害あり	100%（24 名）	100%（25 名）	100%（17 名）	72 3%（34 名）	59.2%（29 名）
	・小頭症：8.3%（2 名） ・水頭症・脳室拡大：50.0%（12 名） ・脳室周辺石灰沈着：12.5%（3 名） ・大脳皮質形成不全：29.2%（7 名） ・白質障害：33.3%（8 名） ・網脈絡膜炎：4 2%（1 名） ・ABR 異常：87.5%（21 名）	・頭蓋内石灰化：88%（21／24 名） ・脳脊髄液異常値：43%（9／21 名）	・頭蓋内石灰化：88%（14／16 名） ・脳脊髄液異常値：60%（9／15 名）	・小頭症：29.8%（14 名） ・網脈絡膜炎：4.3%（2 名） ・神経画像検査異常：80.0%（36／45 名） ・脳脊髄液中の CMV DNA 検出：6.4%（3 名）	・小頭症：34.7%（17 名） ・網脈絡膜炎：2.0%（1 名） ・神経画像検査異常：74.5%（35／47 名） ・脳脊髄液中の CMV DNA 検出：4.1%（2 名）
原疾患に伴う中枢神経障害以外の臨床症状あり	・100,000/mm^3 未満の血小板数減少：4.2%（1 名） ・AST 100 IU/L 以上の肝機能障害：4.2%（1 名）	・100,000/mm^3 以下の血小板数減少：42%（10／24 名） ・ALT 100 IU/L 以上の肝機能障害：22%（5／23 名） ・ビリルビン異常：13%（3／24 名）[5] ・肝腫大：64%（16／25 名）[5] ・脾腫：60%（15／25 名）[5]	・100,000/mm^3 以下の血小板数減少：41%（7／17 名） ・ALT 100 IU/L 以上の肝機能障害：18%（3／17 名） ・ビリルビン異常：25%（4／16 名）[5] ・肝腫大：76%（13／17 名）[5] ・脾腫：76%（13／17 名）[5]	・血小板数減少：80.8%（38 名）[5] ・点状出血：46.8%（22 名）[5] ・肝腫大：55.3%（26 名）[5] ・脾腫：48.9%（23 名）[5] ・子宮内胎児発育遅延：36 2%（17 名）[5] ・肝炎（トランスアミナーゼ及び/又はビリルビンの上昇）：44.7%（21 名）[5]	・血小板数減少：69.4%（34 名）[5] ・点状出血：40.8%（20 名）[5] ・肝腫大：42.9%（21 名）[5] ・脾腫：44.9%（22 名）[5] ・子宮内胎児発育遅延：44.9%（22 名）[5] ・肝炎（トランスアミナーゼ及び/又はビリルビンの上昇）：51.0%（25 名）[5]
ベースラインの聴力障害レベル（両耳の最良の耳）[3]	n=24	n=25	n=17	n=43	n=43
	正常：20.8%（5 名）	正常：60%（15 名）	正常：59%（10 名）	正常：74.4%（32 名）	正常：58.1%（25 名）
	軽度：54.2%（13 名）	軽度：20%（5 名）	軽度：29%（5 名）	軽度：11.6%（5 名）	軽度：18.6%（8 名）
	中等度：20.8%（5 名）	中等度：0%（0 名）	中等度：6%（1 名）	中等度：7.0%（3 名）	中等度：4.7%（2 名）
	重度：4.2%（1 名）	重度：20%（5 名）	重度：6%（1 名）	重度：7.0%（3 名）	重度：18.6%（8 名）

1) 国内医師主導治験では本剤投与開始時データ，CASG102 試験,CASG112 試験ではベースライン時データを用いた.
2) 国内医師主導治験，CASG102 試験，CASG112 試験ともにベースライン時データを用いた.
3) ベースラインの聴力障害レベル（両耳の最良の耳）について，カテゴリー別に示した.
4) 主要評価項目の評価例数
5) 治験担当医師が原疾患に伴う中枢神経障害以外の臨床症状と判定したもの

(1)　各試験内での比較

CASG102 試験では，聴力や発達を評価できた被験者ごとで解析しているが，解析対象集団別の被験者背景及び基準値について，GCV 投与群と非投与群との間に大きな差異はなかった（5.3.5.1—3）（5.3.5.1—4）．また，CASG112 試験の被験者背景及び基準値について，6 ケ月投与群と 6 週投与群との間に大きな差異を認めなかった（5.3.5.1—1）（5.3.5.1—2）．

(2)　国内外 3 試験の比較

国内医師主導治験及び海外医師主導治験（CASG102 試験及び CASG112 試験）の被験者背景及び基準値を比較した．本項では，各データは，国内医師主導治験（24 名），CASG102 試験の 6 ケ月後に聴力を評価した集団の投与群別データ（GCV 投与群 25 名／非投与群 17 名），CASG112 試験の 6 週後でランダム化された集団の投与群別データ（6 ケ月投与群 47 名／6 週投与群 49 名）を中心に，この順序で示した．ただし，CASG102 試験及び CASG112 試験では各項目で欠測データが複数あるため，各評価例数の詳細は表 2.5.4.2－5 に示した．また，各データの表示形式は原データのまま記載し，試験間で単位が異なるものは揃えた（国内医師主導治験の体重は g から kg に変換した）．

被験者背景の各項目（中央値）を，国内医師主導治験，CASG102 試験 GCV 投与群，同非投与群，CASG112 試験 6 ケ月投与群，同 6 週投与群の順に以下に示した．在胎期間は，38.43 週，38 週，38 週，37 週，38 週で，被験者の在胎期間は，試験間で類似していた．投与開始時又はベースラインの年齢は，それぞれ 35.5 日齢，8 日齢，11 日齢，14 日齢，19 日齢であり，身長は，51.10 cm，データなし，データなし，47 cm，48 cm であり，体重は，3.3475 kg，2.55 kg，2.3 kg，3 kg，3 kg であり，頭囲は，35.00 cm，31 cm，31 cm，34 cm，33 cm であった．投与開始時又はベースラインの年齢は，国内医師主導治験の方が海外医師主導治験（CASG102 試験及び CASG112 試験）よりも高く，身長，体重及び頭囲についても数値が大きかった．それらの差異の原因は，被験者の選択基準が国内医師主導治験では生後 3 ケ月以内であったのに対し，CASG102 試験及び CASG112 試験では生後 1 ケ月以内であったことによると考えられた．

ベースラインの聴力障害レベル（両耳の最良の耳）について，カテゴリー別（正常な聴力，軽度の聴力障害，中等度の聴力障害，重度の聴力障害）に示した．各カテゴリーの被験者の割合は，国内医師主導治験，CASG102 試験 GCV 投与群，同非投与群，CASG112 試験 6 ケ月投与群，同 6 週投与群の順に，正常な聴力の耳を有する被験者割合は，20.8%，60%，59%，74.4%，58.1%であり，軽度の聴力障害は，54.2%，20%，29%，11.6%，18.6%であり，中等度の聴力障害は，20.8%，0%，6%，7.0%，4.7%であり，重度の聴力障害は，4.2%，20%，6%，7.0%，18.6%であった．

国内医師主導治験は，CASG102 試験及び CASG112 試験と比べ，正常な聴力の耳を有する被験者割合は約 2 割と低く，軽度及び中等度の聴力障害の被験者割合は合わせて約 8 割と海外 2 試験よりも高いことから，国内医師主導治験の聴力障害レベルの重症度は，海外 2 試験よりも高いと考えた．

原疾患に伴う中枢神経障害及びそれ以外の臨床症状について，試験ごとに述べる．

国内医師主導治験は，中枢神経障害を有する症候性先天性 CMV 感染症患者が対象とされたため，すべての患者でいずれかの中枢神経障害を有しており，その内訳は，小頭症 8.3%，水頭症・脳室拡大 50.0%，脳室周辺石灰沈着 12.5%，大脳皮質形成不全 29.2%，白質障害 33.3%，網脈絡膜炎 4.2%，ABR 異常 87.5%であった．また，原疾患に伴う中枢神経障害以外の臨床症状として，100,000/mm^3 未満に減少した血小板数減少や AST が 100 IU/L 以上に高値となった肝機能障害が認められ，2 症状ともに被験者割合は 4.2%であった．

CASG102 試験は，中枢神経障害を有する症候性先天性 CMV 感染症患者を対象とされたため，すべての患者がいずれかの中枢神経障害を有しており，その内訳は，GCV 投与群／非投与群の順に，頭蓋内石灰化は 88%／88%，脳脊髄液異常値は 43%／60%であった．また，原疾患に伴う中枢神経障害以外の臨床症状は，血小板数減少（100,000/mm^3 以下）は 42%／41%，肝機能障害（ALT 100 IU/L 以上）は 22%／18%，ビリルビン異常は 13%／25%，肝腫大は 64%／76%，脾腫は 60%／76%に認められた．

CASG112 試験では，中枢神経障害の有無にかかわらず，症候性先天性 CMV 感染症患者が対象とされた．中枢神経障害を有する被験者割合は，6 ケ月投与群は 72.3%，6 週投与群は 59.2%で，6 ケ月投与群の方がやや高かった（$p = 0.20$）．中枢神経障害の内訳は，6 ケ月投与群／6 週投与群の順に，小頭症 29.8%／34.7%，網脈絡膜炎 4.3%／2.0%，神経画像検査異常 80.0%／74.5%，脳脊髄液中の CMV DNA 検出 6.4%／4.1%であった．また，CASG112 試験では，治験担当医師が原疾患に伴う中枢神経障害以外の臨床症状と判定したものは，6 ケ月投与群／6 週投与群の順に，血小板数減少 80.8%／69.4%，点状出血 46.8%／40.8%，肝腫大 55.3%／42.9%，脾腫 48.9%／44.9%，子宮内胎児発育遅延 36.2%／44.9%，肝炎（トランスアミナーゼ及び/又はビリルビンの上昇）44.7%／51.0%であった．

ベースライン時の全血中 CMV 量は，国内医師主導治験では，測定限界値未満（5 名）を除いた 19 名の中央値は 470.0 IU/mL，最小値は 11 IU/mL，最大値は 1,701,276 IU/mL であった．CASG112 試験では，全血中 CMV 量が測定された 98 名の CMV 量（log_{10}）の中央値（計測値の単位は不明）は 3.65，最小値は 1.00，最大値は 5.65 であった．なお，最小値の「1.00」は「測定限界値未満」を示す．98 名のうち，中枢神経障害を有する 65 名の CMV 量（log_{10}）（中央値）は 4.06 で，中枢神経障害が認められなかった 33 名の 3.32 よりも統計学的に有意に高値であった（$p=0.0005$）．国内医師主導治験及び CASG112 試験ともに，ベースライン時の全血中 CMV 量にはバラツキが大きく，ベースライン時には全血中 CMV 量が測定限界値未満の被験者も含まれていた．

以上より，国内医師主導治験及び CASG102 試験では，被験者全員が先天性 CMV 感染症による中枢神経障害を有しており，CASG112 試験では中枢神経障害を有する被験者割合は約 7 割で，中枢神経障害以外の臨床症状のみを有する被験者は約 3 割であり，欧州小児感染症学会の「A European Expert Consensus Statement」[7]で重度に該当する被験者が多かった．また，原疾患に伴う中枢神経障害以外の臨床症状として，血小板数減少や肝機能障害の症状を有す

る被験者は国内外 3 試験で共通して認められた．聴力障害レベル（両耳の最良の耳）については，国内医師主導治験は，軽度及び中等度の聴力障害の被験者割合は合わせて約 8 割と海外 2 試験よりも高かったことから，国内医師主導治験の聴力障害レベルの重症度は，海外 2 試験よりも高いと考えた．

(3)　国内医師主導治験と CASG102 試験の非投与群の比較

前項「(2) 国内外 3 試験の比較」で述べたように，国内医師主導治験は，CASG102 試験の非投与群よりもベースライン時の年齢が高かった．また，両試験ともに被験者全員が原疾患に伴う中枢神経障害を有していた．原疾患に伴う血小板数減少（国内医師主導治験は 100,000/mm^3 未満，CASG102 試験は 100,000/mm^3 以下）及び肝機能障害（国内医師主導治験は AST 100 IU/L 以上，CASG102 試験は ALT 100 IU/L 以上）を合併した被験者割合は，国内医師主導治験よりも CASG102 試験の方が高かった（国内医師主導治験／CASG102 試験の順に示す．血小板数減少は 4.2%／41%，肝機能障害は 4.2%／18%）．聴力障害レベル（両耳の最良の耳）については，国内医師主導治験では軽度及び中等度の聴力障害の被験者割合は合わせて約 8 割で，CASG102 試験よりも高かった（国内医師主導治験／CASG102 試験の順に示す．正常 20.8%／59%，軽度 54.2%／29%，中等度 20.8%／6%，重度 4.2%／6%）．

以上，国内医師主導治験と CASG102 試験の被験者背景は，ベースライン時の年齢はやや異なるものの，全員が中枢神経障害を合併しており，大きな差異はないと考えられた．また，ベースライン時の聴力障害レベルでは，国内医師主導治験の方が CASG102 試験の非投与群よりも重症度が高い被験者が多かったことから，国内医師主導治験の方が本剤の効果判定がより難しい集団と考えられる．したがって，国内医師主導治験の投与 6 ケ月後の聴力障害レベル（best ear assessment）の評価において，外部対照として CASG102 試験の非投与群（無処置）の 6 ケ月後の聴力データと比較検討することは問題ないと考えた．

2.5.4.3　症候性先天性 CMV 感染症に対する有効性

2.5.4.3.1　全血中 CMV 量の低下作用

国内医師主導治験では，主要評価項目として投与 6 ケ月後の全血中 CMV 量のベースラインからの変化量（最大の解析対象集団．以下，FAS）を検討し，その結果を表 2.5.4.3－1 に示した．なお，投与 6 ケ月後の解析には，中止例 3 名の初回投与 6 ケ月後データも含めて解析された．

投与 6 ケ月後の全血中 CMV 量のベースラインからの変化量（中央値）は-246.0 IU/mL，95%信頼区間（以下，CI）は-905.0～-35.0 IU/mL であった．投与 6 ケ月後の全血中 CMV 量のベースラインからの変化量について，統計学的に有意な低下が認められた（$p<0.0001$）．

表 2.5.4.3－1　国内医師主導治験の「投与 6 ケ月後の全血中 CMV 量のベースラインからの変化量（FAS）」

	例数	平均値	標準偏差	最小値	第 1 四分位値 第 3 四分位値	最大値	中央値	95% 信頼 区間	Wilcoxon
投与 6 ヵ月後 の全血中 CMV 量 の変化量 （IU/mL）	24	-74208.8	346672.2	-1701275	-1456.0 -22.5	0	-246.0	-905.0, -35.0	<0.0001

CMV 量が「測定限界値未満」であった場合は，「1 IU/mL」で補完したうえで，変化量を算出した．
5.3.5.2－1　表 11.4.1.1－1 より引用

また，主要評価項目（副次解析）の投与 6 ケ月後の全血中 CMV 量が測定限界値未満の被験者割合（FAS）は 95.8%（23／24 名）であった．

国内医師主導治験での全血中 CMV 量の経時推移を図 2.5.4.3－1 に示した．

全血中 CMV 量を常用対数に変換した CMV 量（$\log_{10}$）の平均値±標準偏差（以下，SD）は，投与開始前の 2.31±1.63 $\log_{10}$IU/mL から，速やかに低下し，投与 6 週後は 0.55±1.01 $\log_{10}$IU/mL で，それ以降は投与 5 ケ月後まで 0.13～0.32 $\log_{10}$IU/mL の範囲で推移し，投与 6 ケ月後は 0.06±0.30 $\log_{10}$IU/mL であった．なお，投与終了 1 ケ月後の CMV 量（$\log_{10}$）の平均値±SD は 2.51±1.24 $\log_{10}$IU/mL とリバウンドが認められた．

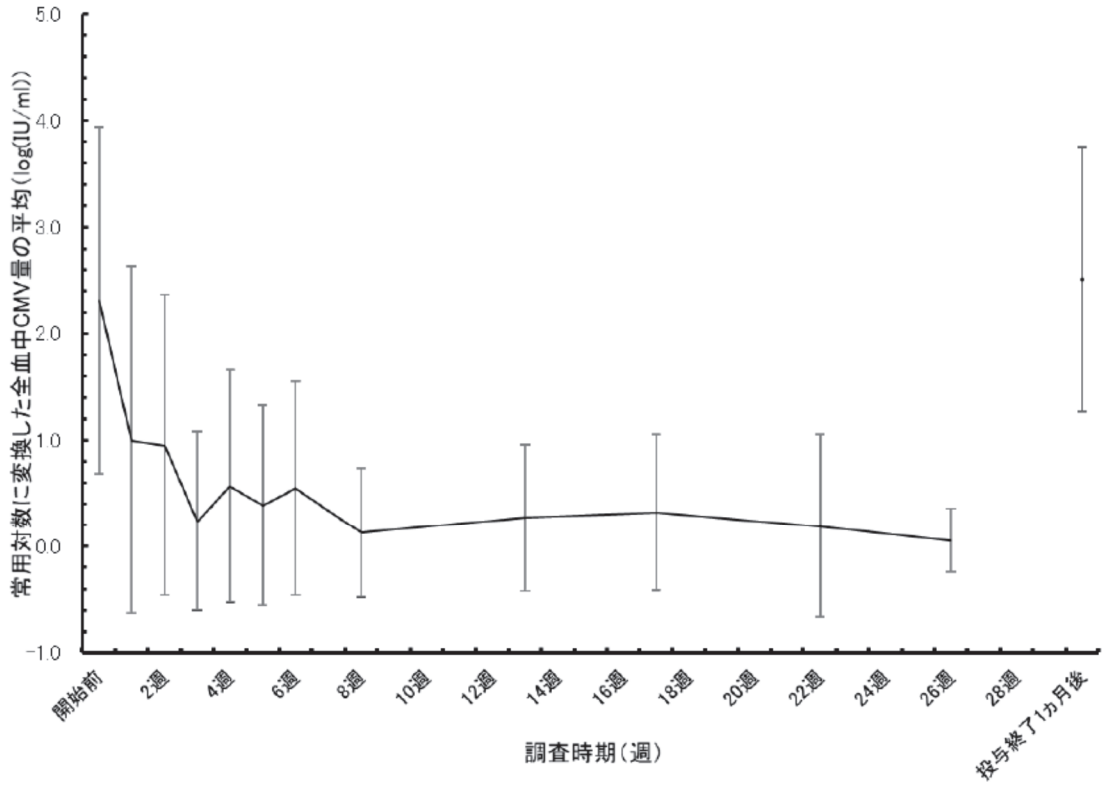


図 2.5.4.3－1　国内医師主導治験の「全血中 CMV 量の経時推移（FAS）」
5.3.5.2－1　図 11.4.1.3－1 より引用

CASG112 試験の全血中 CMV 量の経時推移を図 2.5.4.3－2 に示した．全血中 CMV 量は，6 ケ月投与群及び 6 週投与群ともに，本剤の投与開始早期から低下し，投与 6 週後（Day 42）にかけて経時的に低下した．6 ケ月投与群では投与 6 ケ月後（Month 06）まで本剤が投与され，投与期間中の全血中 CMV 量は低値で推移した．6 ケ月投与群の全血中 CMV 量は本剤投与終了 1 ケ月後（Month 07）にリバウンドが認められた．6 週投与群では，本剤の投与は 6 週後（Day 42）までであり，その後 Day 56 から Day 84 にかけて全血中 CMV 量はリバウンドしたものの，その後は低下し，投与 5 ケ月後（Month 05）以降は Day 42 よりも低値であった．

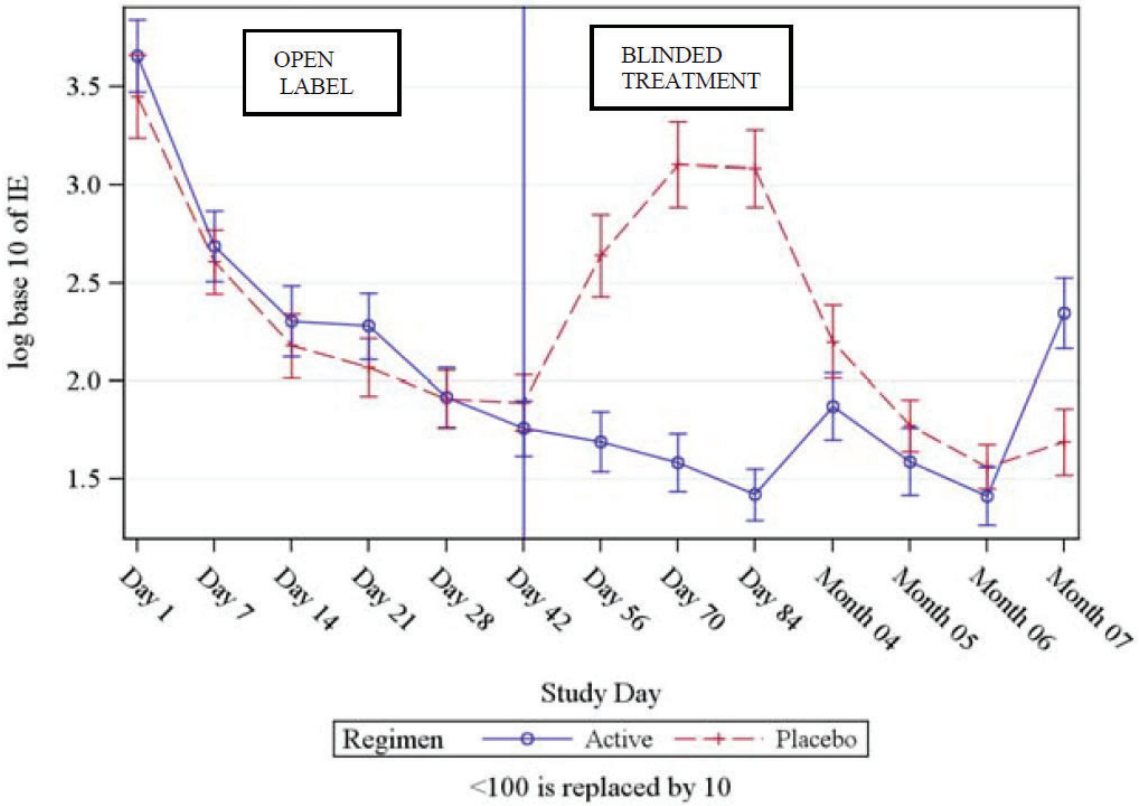


図 2.5.4.3－2　CASG112 試験の「全血中 CMV 量の経時推移｛Intention-to-treat（以下，ITT 集団）｝」

縦軸は CMV 量（log_{10}）で示した．測定限界値未満は CMV 量（log_{10}）で 1 に置き換えた．
Active：6 ケ月投与群，Placebo：6 週投与群（6 週以降はプラセボが投与された）
5.3.5.1—1　Figure 12 より引用

以上より，本剤の 6 ケ月投与により，症候性先天性 CMV 感染症患者の全血中 CMV 量を速やかに低下させ，投与 6 ケ月後まで低下作用が維持したことから，本疾患での CMV に対する抗ウイルス効果が確認された．

2.5.4.3.2　聴力の悪化抑制効果

一般的に症候性先天性 CMV 感染症は進行性の疾患であることから，聴力を維持し悪化させないことが重要である．

国内医師主導治験の重要な副次評価項目の投与 6 ケ月後の聴力障害レベルのベースラインからの変化（best ear assessment）における「改善+不変（聴力は正常のまま）+不変（聴力障害が同程度)」の被験者の割合を表 2.5.4.3－2 に示した．なお，投与 6 ケ月後の解析には，中止例 3 名の初回投与 6 ケ月後データも含めて解析された．

投与 6 ケ月後の聴力障害レベルのベースラインからの変化 (best ear assessment) における「改善+不変（聴力は正常のまま）+不変（聴力障害が同程度)」の被験者の割合は 100.0%（24／24 名）であり，95%CI は 86.2～100.0%であった．投与 6 ケ月後の聴力障害レベルのベースラインからの変化（best ear assessment）における「改善+不変（聴力は正常のまま）+不変（聴力障害が同程度)」の被験者の割合について，閾値として設定した 59.0%との間に統計学的に有意な差が認められた（p<0.0001）．

表 2.5.4.3－2　国内医師主導治験の「投与 6 ケ月後の聴力障害レベルのベースラインからの変化（best ear assessment）における「改善+不変（聴力は正常のまま）+不変（聴力障害が同程度)」の被験者の割合（FAS)」

N=24		例数（%）
ABR の best ear assessment 投与 6 ヵ月後の聴力障害のベースラインからの変化	①改善	14 (58.3)
	②不変（聴力は正常のまま）	4 (16.7)
	③不変（聴力障害が同程度）	6 (25.0)
	④増悪	0 (0.0)
	①＋②＋③	24 (100.0)
	95%信頼区間*1	86.2 , 100.0
	閾値	59.0
	p 値	<0.0001

5.3.5.2－1　表 11.4.1.2－1 より引用

国内医師主導治験の投与 6 ケ月後の聴力障害レベルのベースラインからの変化（total ear assessment）における「改善+不変（聴力は正常のまま）+不変（聴力障害が同程度)」の耳の割合は 93.8%（45／48 耳）で，95%CI は 87.1～100.4%であり，best ear assessment と同様な結果であった．

また，国内医師主導治験の投与 6 週後の聴力障害レベルのベースラインからの変化（best ear assessment）における「改善+不変（聴力は正常のまま）+不変（聴力障害が同程度)」の被験者の割合は 100.0%（23／23 名）で，95%CI は 85.7～100.0%であり，投与 6 週後から聴力障害レベルの悪化を抑制した．

国内医師主導治験後の観察研究の 1 歳時点の聴力障害レベルのベースラインからの変化（best ear assessment）における被験者の割合を表 2.5.4.3－3 に示した（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日時点における中間データ）．1 歳時点の聴力障害レベルのベースラインからの変化（best ear assessment）では，「改善」の被験者の割合は 54%（13／24 名），「不変（聴力は正常のまま）」の被験者の割合は 8%（2／24 名），「不変（聴力障害が同程度）」の被験者の割合は 29%（7／24 名）で，治験時のベースラインから 1 歳児まで聴力の悪化が抑制された被験者の割合は 9 割以上であった．1 歳時点の聴力障害レベルのベースラインからの変化（total ear assessment）においても同様の結果であった．

表 2.5.4.3－3　国内医師主導治験後の観察研究の「1 歳時点の聴力障害レベルのベースラインからの変化（best ear assessment）における被験者の割合」

best ear assessment　n=24	
改善の人	13 名（54%）
不変（聴力は正常のまま）の人	2 名（8%）
不変（聴力障害が同程度）の人	7 名（29%）
増悪の人	2 名（8%）

5.3.5.2－2　一般診察，成長及び聴覚評価より引用

CASG102 試験の投与 6 ケ月後及び投与 12 ケ月後以降の聴力障害レベルのベースラインからの変化（best ear assessment）における「改善+不変（聴力は正常のまま）+不変（聴力障害が同程度）」の被験者の割合を表 2.5.4.3－4 に示した．聴力障害レベルのベースラインからの変化の群間比較には，ベースラインの ABR 等の背景因子で調整（ロジスティック回帰）した解析結果を示した．投与 6 ケ月後の当該被験者の割合は GCV 投与群 100.0%（25／25 名）に対し，非投与群 58.8%（10／17 名），投与 12 ケ月後以降の当該被験者の割合は GCV 投与群 79.2%（19／24 名）に対し，非投与群で 31.6%（6／19 名）であった．GCV 投与群は非投与群に比べて，投与 6 ケ月後及び 12 ケ月後以降の聴力障害レベルのベースラインからの変化（best ear assessment）における「改善+不変（聴力は正常のまま）+不変（聴力障害が同程度）」の被験者の割合が統計学的に有意に高かった（いずれも $p<0.01$）．

また，CASG102 試験の投与 6 ケ月後の聴力障害レベルのベースラインからの変化（total ear assessment）における「改善+不変（聴力は正常のまま）+不変（聴力障害が同程度）」の耳の割合は GCV 投与群で 100.0%（49／49 耳），非投与群で 58.3%（21／36 耳）であった．投与 12 ケ月後以降で該当する耳の割合は GCV 投与群で 79.2%（38／48 耳），非投与群で 38.9%（14／36 耳）であった．GCV 投与群は非投与群に比べて，投与 6 ケ月後及び 12 ケ月後以降の聴力障害レベルのベースラインからの変化（total ear assessment）における「改善+不変（聴力は正常のまま）+不変（聴力障害が同程度）」の耳の割合が統計学的に有意に高かった（それぞれ $p<0.01$，$p=0.03$）．

GCV 投与群では非投与群に比べ，ベースラインから投与 6 ケ月後及び 12 ケ月後以降の聴力

障害レベルの悪化を有意に抑制した.

表 2.5.4.3－4　CASG102 試験の「投与 6 ケ月後及び 12 ケ月後以降の聴力障害レベルのベースラインからの変化（best ear assessment）における被験者の割合」

best ear assessment	聴力障害レベルのベースラインからの変化			
	投与6ケ月後		投与12ケ月後以降	
	GCV投与群（25名）	非投与群（17名）	GCV投与群（24名）	非投与群（19名）
①改善	6名（24%）	5名（29%）	4名（17%）	0名（0%）
②不変（聴力は正常のまま）	15名（60%）	5名（29%）	8名（33%）	5名（26%）
③不変（聴力障害が同程度）	4名（16%）	0名（0%）	7名（29%）	1名（5%）
④増悪	0名（0%）	7名（41%）	5名（21%）	13名（68%）
①+②	84.0%（21／25名）	58.8%（10／17名）	50.0%（12／24名）	26.3%（5／19名）
GCV投与群 vs 非投与群（①+②）[1)]	p＝0.06		p＝0.07	
①+②+③	100.0%（25／25名）	58.8%（10／17名）	79.2%（19／24名）	31.6%（6／19名）
GCV投与群 vs 非投与群（①+②+③）[1)]	p<0.01		p<0.01	

1) ベースラインの ABR 等の背景因子で調整（ロジスティック回帰）した
5.3.5.1―3　Table III 及び Table IV より一部改変

CASG112 試験の投与 6 ケ月後，12 ケ月後又は 24 ケ月後の聴力障害レベルのベースラインからの変化を, best ear assessment 又は total ear assessment で解析した結果を, それぞれ表 2.5.4.3－5 又は表 2.5.4.3－6 に示した．なお，本項では国内医師主導治験及び CASG102 試験と同様に, 各評価時点のベースラインからの聴力障害レベルの変化を 4 段階（改善から増悪）で行い，ベースライン時の中枢神経障害の有無を共変量として調整した結果を示した.

投与 6 ケ月後の聴力障害レベルのベースラインからの変化（best ear assessment）における「改善+不変（聴力は正常のまま）＋不変（聴力障害が同程度）」の被験者の割合は，6 ケ月投与群で 88.4%（38／43 名），6 週投与群で 93.0%（40／43 名）であった．投与 12 ケ月後では，6 ケ月投与群で 92.7%（38／41 名），6 週投与群で 87.5%（35／40 名）であった．投与 24 ケ月後では，6 ケ月投与群で 91.9%（34／37 名），6 週投与群で 93.5%（29／31 名）であった．投与 6 ケ月後, 12 ケ月後及び24 ケ月後の聴力障害レベルのベースラインからの変化（best ear assessment）において，両群ともに，改善又は不変の被験者の割合は高く，統計学的に有意な群間差は認められなかった（それぞれ p=0.4413，p=0.4513，p=0.8315）.「total ear assessment」による投与 6 ケ月後，12 ケ月後及び 24 ケ月後の聴力障害レベルのベースラインからの変化における「改善+不変（聴力は正常のまま）＋不変（聴力障害が同程度）」の結果は「best ear assessment」の結

果と同様に，統計学的に有意な群間差は認められなかった．

投与 6 ケ月後の聴力障害レベルのベースラインからの変化（best ear assessment）における「改善+不変（聴力は正常のまま）」の被験者の割合は，6 ケ月投与群で 69.8%（30／43 名），6 週投与群で 60.5%（26／43 名）であった．投与 12 ケ月後では，6 ケ月投与群で 78.0%（32／41 名），6 週投与群で 62.5%（25／40 名）であった．投与 24 ケ月後では，6 ケ月投与群で 86.5%（32／37 名），6 週投与群で 71.0%（22／31 名）であった．6 ケ月投与群の方が 6 週投与群に比べ，いずれの時点でも聴力障害レベルのベースラインからの変化（best ear assessment）における「改善+不変（聴力は正常のまま）」の被験者の割合は多かったものの，統計学的に有意な差は認められなかった（それぞれ p=0.2392，p=0.0519，p=0.0702）．一方，投与 6 ケ月後の聴力障害レベルのベースラインからの変化（total ear assessment）における「改善+不変（聴力は正常のまま）」の耳の割合においても，投与 6 ケ月後では，6 ケ月投与群で 63.4%（52／82 耳），6 週投与群で 54.8%（46／84 耳）と統計学的に有意な差は認められなかった（p=0.1951）が，投与 12 ケ月後では，6 ケ月投与群で 73.4%（58／79 耳），6 週投与群で 57.1%（44／77 耳）であり，6 週投与群と 6 ケ月投与群との間に統計学的に有意な差が認められた（p=0.0137）．投与 24 ケ月後でも，6 ケ月投与群で 77.1%（54／70 耳），6 週投与群で 63.8%（37／58 耳）であり，6 週投与群と 6 ケ月投与群との間に統計学的に有意な差が認められた（p=0.0381）．

本剤を 6 ケ月間投与した方が，6 週間投与に比べ，投与 12 ケ月後及び 24 ケ月後における聴力の悪化を抑制した．

表 2.5.4.3－5　CASG112 試験の「投与 6 ケ月後，12 ケ月後及び 24 ケ月後の聴力障害レベルのベースラインからの変化（best ear assessment）における被験者の割合（ITT 集団）」

best ear assessment	聴力障害レベルのベースラインからの変化					
	投与6ケ月後		投与12ケ月後		投与24ケ月後	
	6ケ月 投与群 （43名）	6週 投与群 （43名）	6ケ月 投与群 （41名）	6週 投与群 （40名）	6ケ月 投与群 （37名）	6週 投与群 （31名）
①改善	2名（4.7%）	3名（7.0%）	2名（4.9%）	2名（5.0%）	2名（5.4%）	2名（6.5%）
②不変（聴力は正常のまま）	28名（65.1%）	23名（53.5%）	30名（73.2%）	23名（57.5%）	30名（81.1%）	20名（64.5%）
③不変（聴力障害が同程度）	8名（18.6%）	14名（32.6%）	6名（14.6%）	10名（25.0%）	2名（5.4%）	7名（22.6%）
④増悪	5名（11.6%）	3名（7.0%）	3名（7.3%）	5名（12.5%）	3名（8.1%）	2名（6.5%）
①+②	69.8% （30／43名）	60.5% （26／43名）	78.0% （32／41名）	62.5% （25／40名）	86.5% （32／37名）	71.0% （22／31名）
6ケ月投与群 vs 6週投与群（①+②）[1)]	p＝0.2392		p＝0.0519		p＝0.0702	
①+②+③	88.4% （38／43名）	93.0% （40／43名）	92.7% （38／41名）	87.5% （35／40名）	91.9% （34／37名）	93.5% （29／31名）
6ケ月投与群 vs 6週投与群（①+②+③）[1)]	p＝0.4413		p＝0.4513		p＝0.8315	

1) ベースラインの中枢神経障害の有無を共変量として調整した.

5.3.5.1－1　Table 26a-c より一部改変

表 2.5.4.3－6　CASG112 試験の「投与 6 ケ月後，12 ケ月後及び 24 ケ月後の聴力障害レベルのベースラインからの変化（total ear assessment）における耳の割合（ITT 集団）」

total ear assessment	聴力障害レベルのベースラインからの変化					
	投与6ケ月後		投与12ケ月後		投与24ケ月後	
	6ケ月 投与群 （82耳）	6週 投与群 （84耳）	6ケ月 投与群 （79耳）	6週 投与群 （77耳）	6ケ月 投与群 （70耳）	6週 投与群 （58耳）
①改善	6耳（7.3%）	7耳（8.3%）	6耳（7.6%）	4耳（5.1%）	6耳（8.6%）	2耳（3.5%）
②不変（聴力は正常のまま）	46耳（56.1%）	39耳（46.4%）	52耳（65.8%）	40耳（50.6%）	48耳（68.6%）	35耳（60.3%）
③不変（聴力障害が同程度）	19耳（23.2%）	29耳（34.5%）	15耳（19.0%）	23耳（29.9%）	8耳（11.4%）	16耳（27.6%）
④増悪	11耳（13.4%）	9耳（10.7%）	6耳（7.6%）	10耳（13.0%）	8耳（11.3%）	5耳（8.6%）
①+②	63.4% （52／82耳）	54.8% （46／84耳）	73.4% （58／79耳）	57.1% （44／77耳）	77.1% （54／70耳）	63.8% （37／58耳）
6ケ月投与群 vs 6週投与群（①+②）[1)]	p＝0.1951		p＝0.0137		p＝0.0381	
①+②+③	86.6% （71／82耳）	89.3% （75／84耳）	92.4% （73／79耳）	87.0% （67／77耳）	88.6% （62／70耳）	91.4% （53／58耳）
6ケ月投与群 vs 6週投与群（①+②+③）[1)]	p＝0.6117		p＝0.3365		p＝0.6871	

1) ベースラインの中枢神経障害の有無を共変量として調整した.

5.3.5.1－1　Table 26a-c より一部改変

以上より，本剤を 6 ケ月間投与することにより聴力の悪化を抑制できることが確認され，その効果は 1 歳以降も維持される可能性が示唆された．

2.5.4.3.3　全血中 CMV 量と聴力予後の関連

本剤による全血中 CMV 量の低下作用と聴力予後の関連性を検討した．

国内医師主導治験の全血中 CMV 量の変化と聴力予後の関連性を表 2.5.4.3－7 に示した．被験者ごとに，投与 6 ケ月後の全血中 CMV 量がベースラインと比べ小さかった場合は「低下」，大きかった場合は「上昇」に分類した．なお，ベースライン及び投与 6 ケ月後の全血中 CMV 量がいずれも測定限界値未満の場合は「測定限界値未満」とした．また，聴力の変化についても，被験者ごとに，投与 6 ケ月後の聴力障害レベルのベースラインからの変化（best ear assessment）を「改善」「不変（聴力は正常のまま）」「不変（聴力障害が同程度）」「増悪」に分類した．

全血中 CMV 量が「低下」した被験者は 19 名（79.2%）で，「上昇」した被験者はいなかった．「測定限界値未満」の被験者は，5 名（20.8%）であった．全血中 CMV 量が「低下」した 19 名のうち，12 名で聴力障害レベルが「改善」し，3 名は「不変（聴力は正常のまま）」，4 名は「不変（聴力障害が同程度）」であり，聴力障害レベルが「増悪」した被験者はいなかった．また，全血中 CMV 量が「測定限界値未満」の 5 名のうち，2 名で聴力障害レベルが「改善」し，1 名は「不変（聴力は正常のまま）」，2 名は「不変（聴力障害が同程度）」であり，聴力障害レベルが「増悪」した被験者はいなかった．

表 2.5.4.3－7　国内医師主導治験の「全血中 CMV 量の変化と聴力予後の関連性（FAS）」

N=24		聴力障害レベルの変化（best ear assessment）				
		①改善	②不変（聴力は正常のまま）	③不変（聴力障害が同程度）	④増悪	①+②+③
全血中 CMV 量変化	1) 低下	12 (50.0)	3 (12.5)	4 (16.7)	0 (0.0)	19 (79.2)
	2) 上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	3) 測定限界値未満 a)	2 (8.3)	1 (4.2)	2 (8.3)	0 (0.0)	5 (20.8)
	1) + 2) + 3)	14 (58.3)	4 (16.7)	6 (25.0)	0 (0.0)	24 (100.0)

例数（%）

a) ベースライン及び投与 6 ケ月後の全血中 CMV 量がいずれも測定限界値未満の被験者

5.3.5.4－2　Table 2.7.3 より一部改変

CASG112 試験では，全血中 CMV 量の変化と聴力の変化との関連が検討されている．「ベースラインから投与 6 週後まで」と「投与 6 週後から投与 6 ケ月後まで」の全血中 CMV 量の変化をウイルス量曲線下面積（AUC）として算出し，聴力の変化の指標を各評価時点のベースラインからの聴力障害レベル（total ear assessment）が「改善＋不変（聴力が正常のまま）」又は「増悪」として検討された．

CASG112 試験の全血中 CMV 量と聴力障害レベルの「改善＋不変（聴力が正常のまま）」と

の関連を表 2.5.4.3－8 に，全血中 CMV 量と聴力障害レベルの「増悪」との関連を表 2.5.4.3－9 に示した．

期間別の全血中 CMV 量（AUC）と聴力障害レベルの「改善＋不変（聴力が正常のまま）」との関連では，推定 AUC 係数が正の数値で全血中 CMV 量（AUC）が低下した場合，聴力障害レベルが悪化する関係を意味し，推定 AUC 係数が負の数値で全血中 CMV 量（AUC）が低下した場合，聴力障害レベルの悪化が抑制される関係を意味している．

「ベースラインから投与 6 週後まで」について，投与 6 ケ月後は統計学的に有意な関連性は認められなかったが（推定 AUC 係数は-0.0497，p=0.3886），投与 12 ケ月後及び 24 ケ月後では，推定 AUC 係数は，それぞれ-0.155，-0.1978，p 値はそれぞれ p=0.0297，p=0.0436，統計学的に有意な関連性があり，全血中 CMV 量の低下と聴力障害レベルの悪化抑制の関連性が認められた．「投与 6 週後から投与 6 ケ月後まで」については，投与 6 ケ月後，12 ケ月後及び 24 ケ月後のいずれにおいても，全血中 CMV 量と聴力障害レベルの間に統計学的に有意な関連性は認められなかった（p 値は，いずれの時点においても 0.05 を上回った）．

表 2.5.4.3－8　CASG112 試験の「全血中 CMV 量と聴力障害レベルの「改善＋不変（聴力が正常のまま）」との関連（ITT 集団）」[1)]

	ベースラインから投与 6 週後までの全血中 CMV 量（AUC）		投与 6 週後から投与 6 ケ月後までの全血中 CMV 量（AUC）	
	推定 AUC 係数 [2)]	p 値	推定 AUC 係数 [2)]	p 値
投与 6 ケ月後	-0.0497	0.3886	-0.0196	0.1271
投与 12 ケ月後	-0.155	0.0297	-0.0191	0.1978
投与 24 ケ月後	-0.1978	0.0436	-0.0202	0.2376

1) 各評価時点のベースラインからの聴力障害レベル（total ear assessment）については，ベースラインの中枢神経障害の有無を共変量として調整した．
2) 推定 AUC 係数が正の数値で全血中 CMV 量（AUC）が低下した場合，聴力障害レベルが悪化する関係を意味し，推定 AUC 係数が負の数値で全血中 CMV 量（AUC）が低下した場合，聴力障害レベルの悪化が抑制される関係を意味している．
5.3.5.1－1　Table 28c より一部改変

また，期間別の全血中 CMV 量（AUC）と聴力障害レベルの「増悪」との関連については，推定 AUC 係数が正の数値で全血中 CMV 量（AUC）が低下した場合，聴力障害レベルの悪化が抑制される関係を意味し，推定 AUC 係数が負の数値で全血中 CMV 量（AUC）が低下した場合，聴力障害レベルが悪化する関係を意味している．

「ベースラインから投与 6 週後まで」及び「投与 6 週後から投与 6 ケ月後まで」の全血中 CMV 量の変化は，いずれの時点の聴力障害レベルにおいても，統計学的に有意な関連性は認められなかった（p 値は，いずれの時点においても 0.05 を上回った）．

表 2.5.4.3－9　CASG112 試験の「全血中 CMV 量と聴力障害レベルの「増悪」との関連（ITT 集団）」[1)]

	ベースラインから投与 6 週後までの全血中 CMV 量（AUC）		投与 6 週後から投与 6 ケ月後までの全血中 CMV 量（AUC）	
	推定 AUC 係数 [2)]	p 値	推定 AUC 係数 [2)]	p 値
投与 6 ケ月後	0.0941	0.2262	0.033	0.0568
投与 12 ケ月後	0.1713	0.0648	0.0023	0.9202
投与 24 ケ月後	0.1511	0.1451	0.017	0.518

1) 各評価時点のベースラインからの聴力障害レベル（total ear assessment）については，ベースラインの中枢神経障害の有無を共変量として調整した．
2) 推定 AUC 係数が正の数値で全血中 CMV 量（AUC）が低下した場合，聴力障害レベルの悪化が抑制される関係を意味し，推定 AUC 係数が負の数値で全血中 CMV 量（AUC）が低下した場合，聴力障害レベルが悪化する関係を意味している．
5.3.5.1－1　Table 28d より一部改変

また，本試験の公表論文（5.3.5.1—2）では，投与群と全血中 CMV 量（AUC）との相互作用を調整した解析において，6 ケ月投与群では全血中 CMV 量（AUC）が低い方が高い方に比べて，投与 6 ケ月後，12 ケ月後及び 24 ケ月後の聴力障害レベルが良好であることが示されたが（いずれも $p<0.01$），6 週投与群では関連はみられなかった（いずれも $p>0.68$）．

国内医師主導治験のデータを被験者ごとに分析した結果，本剤により全血中 CMV 量の低下作用を認めた被験者では，聴力障害レベルの悪化が抑制されており，全血中 CMV 量の低下と聴力の悪化抑制の関連性が確認された．また，CASG112 試験から，治療の最初の 6 週間に全血中 CMV 量を下げる方が，その後の聴力予後が良好となる可能性も示唆された．

2.5.4.3.4　症候性先天性 CMV 感染症に伴う臨床症状（聴力障害以外）の改善効果

国内医師主導治験では，原疾患に伴う血小板数減少，肝機能障害及び網脈絡膜炎に対する投与 6 ケ月後の改善割合が評価された．なお，「血小板数減少」はベースラインの血小板数が 100,000/mm^3 未満，「肝機能障害」はベースラインの AST が 100 IU/L 以上と定義された．ベースラインで血小板数減少，肝機能障害及び網脈絡膜炎が認められた被験者は各 1 名で，いずれも投与 6 ケ月後に改善が認められた（表 2.7.3.3－23）．

CASG102 試験では，ベースラインで認められた臨床検査値異常（血小板数減少，ALT 高値，ビリルビン高値）について，各所見が改善するまでの期間を GCV 投与群と非投与群で比較した．なお，「血小板数減少」は血小板数が 100,000/mm^3 以下，「ALT 高値」は ALT が 100 IU/L 以上と定義されたが，「ビリルビン高値」の定義は不明である．血小板数減少及びビリルビン高値については群間に統計学的に有意な差は認められなかったが，ALT 高値については，GCV 投与群の方が非投与群よりも有意に早く改善した（改善までの期間の中央値はそれぞれ 19 日及び 66 日，$p=0.03$）．ベースラインで認められた臓器腫大（脾腫，肝腫大）及び CMV 網膜炎については，各所見が改善するまでの期間に投与群間で統計学的な有意差は認められなかった（5.3.5.1－3）．

CASG112 試験では，症候性先天性 CMV 感染症に伴う聴力障害レベル以外の臨床症状に対し有効性評価は実施されていないが，安全性評価の身体的検査として心血管系，呼吸器系，消化器系（肝臓及び脾臓）及び神経系の異常の有無が評価されており，症候性先天性 CMV 感染症の臨床症状に関連すると考えられる消化器系（肝臓及び脾臓）及び神経系の身体所見について検討した．なお，各所見の確認方法及び異常所見の定義は不明である．ベースラインで肝臓又は脾臓に異常所見が認められた被験者の割合は，6 ケ月投与群及び 6 週投与群ともに全体の 4～5 割程度で，投与 6 ケ月後には両群ともに 1 割以下に減少し，群間で大きな違いがなかった．ベースラインで神経系に異常所見が認められた被験者の割合は，6 ケ月投与群及び 6 週投与群ともに全体の 2 割程度で，投与 6 ケ月後は両群ともに若干増加し 3 割程度であったが，6 ケ月投与群は 6 週投与群に比べ，異常所見が認められた被験者の割合は少なかった（表 2.7.3.3－24）．

以上より，本剤は症候性先天性 CMV 感染症に伴う，重度な血小板数減少及び肝機能検査値異常等について，改善効果が認められた．

2.5.4.3.5　発育及び発達への影響

発育に係る指標として，国内医師主導治験では，被験者の身長，体重及び頭囲を計測したが，評価期間中はいずれも順調な発育を示し，国内医師主導治験後の観察研究においても，1 歳時点まではおおむね標準的な発育が認められた（表 2.7.3.3－25）（表 2.7.3.3－26）．また，CASG102 試験及び CASG112 試験でも同様な結果が示されており，本剤投与により順調に発育することが確認された（5.3.5.1－3）（表 2.7.3.3－27）（表 2.7.3.3－28）（表 2.7.3.3－29）．

発達に係る指標として，国内医師主導治験では，運動発達段階（寝返り，首すわり）が評価され，投与 6 ケ月後では全体の 7 割以上の被験者が当該運動を実施できることが確認された（表 2.7.3.3－30）．国内医師主導治験後の観察研究では，1 歳時点の神経学的な発達状況（座る，歩く等）を診察し，全体の約 8 割では運動発達は正常と考えられた（表 2.7.3.3－31）．また，新版 K 式発達検査を用いた発達評価では，正常から発達遅滞と評価された被験者まで幅広く存在したが，全体の約 5 割が正常に発達していることが確認された（表 2.7.3.3－32）．CASG102 試験では Denver-II を用いて発達が評価された．投与 6 ケ月後では，GCV 投与群及び非投与群の平均「発達遅延数」は，それぞれ 4.46 回及び 7.51 回であった．投与 12 ケ月後で，平均「発達遅延数」は，それぞれ 10.06 回と 17.14 回であった．GCV 投与群では非投与群と比較して，成長に伴い平均「発達遅延数」が有意に減少した（投与 6 ケ月後及び 12 ケ月後でそれぞれ p=0.02 及び p=0.007）｛図 2.5.4.3－3（A）｝．発達の評価に対する聴力障害の影響を最小限に抑えるため，解析から言語カテゴリーを除外した結果，GCV 投与群の投与 6 ケ月後及び 12 ケ月後の平均「発達遅延数」は，同様に少なかった（それぞれ p=0.03 及び p=0.005）｛図 2.5.4.3－3（B）｝（5.3.5.1－4）．

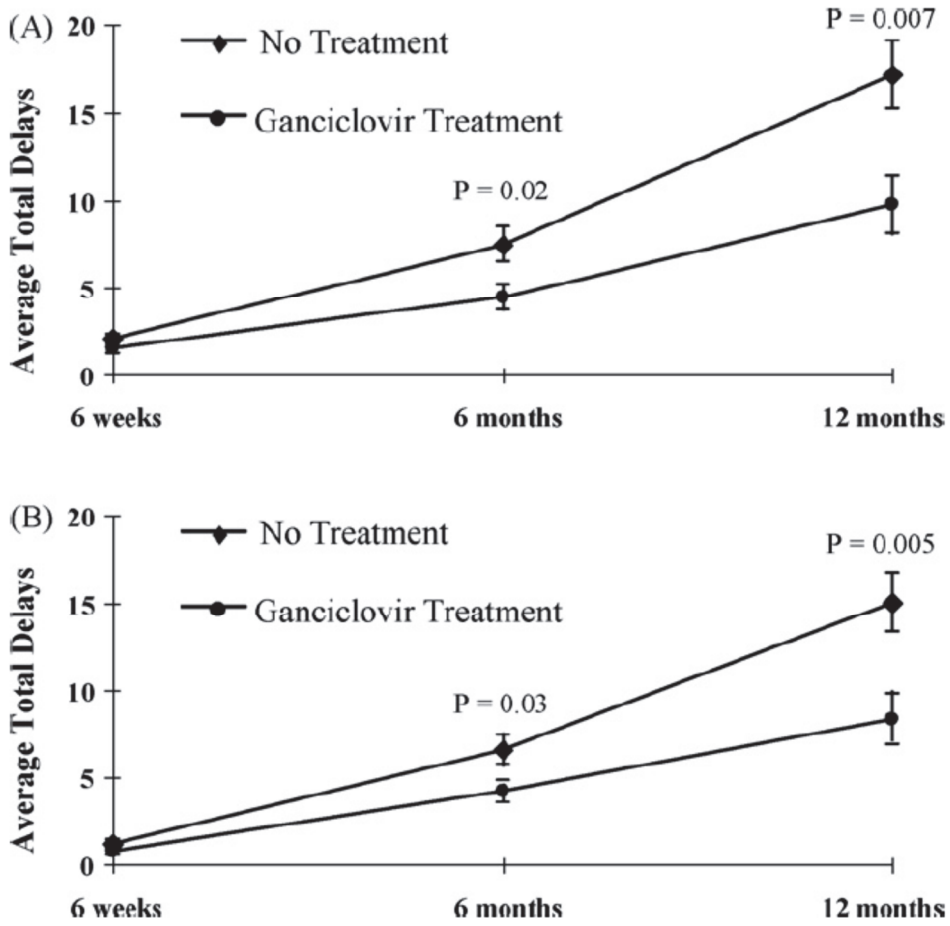


図 2.5.4.3－3　CASG102 試験の「Denver-II による平均（発達遅延数）の推移」

（A）個人／社会，微細運動，言語，粗大運動の 4 領域の結果（平均±標準誤差）
（B）個人／社会，微細運動，粗大運動の 3 領域の結果（言語を除く）の結果（平均±標準誤差）
投与 6 週後の評価例数は GCV 投与群 34 名，非投与群 40 名，6 ケ月後は GCV 投与群 35 名，非投与群 39 名，12 ケ月後では GCV 投与群 35 名，非投与群 36 名
5.3.5.1－4　Fig 1 より引用

CASG112 試験では Bayley-III を用いて発達が評価された．投与 12 ケ月及び投与 24 ケ月後の発達を評価した結果を表 2.5.4.3－10 に示した．ベースラインの中枢神経障害の有無を共変量として調整した場合，6 ケ月投与群では 6 週投与群に比べ，投与 24 ケ月後の言語複合スコア及び受容コミュニケーション尺度スコアが有意に高かった（それぞれ有意水準 $p < 0.0071$ を満たした）．

表 2.5.4.3－10　CASG112 試験の「Bayley-III の発達評価の結果（ITT 集団）」

	投与12ケ月後		投与24ケ月後	
Bayley-IIIの評価項目	治療効果推定値[1)]	p値	治療効果推定値[1)]	p値
認知複合スコア	10.3241	0.0128	7.7737	0.0309
言語複合スコア	10.4779	0.0098	11.5138	0.0046
受容コミュニケーション尺度スコア	1.3318	0.0665	2.068	0.0031
表出コミュニケーション尺度スコア	1.6073	0.0172	1.716	0.02
運動複合スコア	9.0988	0.0322	11.3974	0.0113
微細運動尺度スコア	1.3271	0.096	1.5645	0.0607
粗大運動尺度スコア	1.1939	0.0839	1.7232	0.0185

1) 治療効果推定値は，6 ケ月投与群と 6 週投与群の被験者間で推定された平均転帰スコアの差を示し，治療効果推定値が正の数値の場合は，6 ケ月投与群の被験者の平均スコアが 6 週投与群より高いことを意味している．
ベースラインの中枢神経障害の有無を共変量として調整した．
5.3.5.1－1　Table27e より一部改変

CASG112 試験では，ベースラインの全血中 CMV 量と Bayley-III を用いた発達評価との関連を検討されており，その結果を表 2.5.4.3－11 に示した．

推定ウイルス量係数は，ベースラインの全血中 CMV 量の変化に伴う，発達の各評価スコアの変化の推定値を示しており，正の数値の場合は，ベースラインの全血中 CMV 量が高いほど，発達の各評価スコアが良くなる関連を示し，負の数値の場合はベースラインの全血中 CMV 量が高いほど，発達の各評価スコアが悪くなる関連を示している．

投与 12 ケ月後では，ベースラインの全血中 CMV 量と Bayley-III の評価項目すべてで統計学的に有意な関連は認められなかった．一方で，投与 24 ケ月後では，ベースラインの全血中 CMV 量と言語複合スコア，受容コミュニケーション尺度スコア，表出コミュニケーション尺度スコア，運動複合スコア及び粗大運動尺度スコアには統計学的に有意な関連は認められなかったが，ベースラインの全血中 CMV 量と認知複合スコア及び微細運動尺度スコアとの間には統計学的に有意な負の関連が認められた（推定ウイルス量係数は，それぞれ-4.5911 及び-1.122．p 値は，それぞれ p=0.0059 及び p=0.003 で有意水準 $p < 0.0071$ を満たした）．

表 2.5.4.3－11　CASG112 試験の「ベースラインの全血中 CMV 量と Bayley-III を用いた発達評価の関連（ITT 集団）」

	投与 12 ケ月後		投与 24 ケ月後	
Bayley-III の評価項目	推定ウイルス量係数 1)	p 値	推定ウイルス量係数 1)	p 値
認知複合スコア	-4.263	0.0238	-4.5911	0.0059
言語複合スコア	-0.4741	0.7936	-3.6118	0.0505
受容コミュニケーション尺度スコア	0.0977	0.7576	-0.6476	0.0488
表出コミュニケーション尺度スコア	-0.2953	0.3137	-0.5785	0.0716
運動複合スコア	-3.3186	0.0988	-4.8891	0.0191
微細運動尺度スコア	-0.5851	0.092	-1.122	0.003
粗大運動尺度スコア	-0.5234	0.1211	-0.7615	0.0236

1) 正の数値の場合は，ベースラインの全血中 CMV 量が高いほど，発達の各評価スコアが良くなる関連を示し，負の数値の場合は，ベースラインの全血中 CMV 量が高いほど，発達の各評価スコアが悪くなる関連を示している．

5.3.5.1－1　Table27f より一部改変

以上より，本剤の投与を受けた症候性先天性 CMV 感染症患者では順調な発育が確認され，発達においても改善効果を示す可能性が示唆された．

2.5.4.3.6　有効性評価結果のまとめ

国内医師主導治験の結果から，症候性先天性 CMV 感染症患者に対して，本剤 16 mg/kg を 1 日 2 回，6 ケ月間，経口投与することにより，全血中 CMV 量の有意な低下が認められ，抗ウイルス効果が確認できた．また，原疾患に伴う中枢神経障害の一つである聴力障害についても，本剤は悪化を抑制した．被験者ごとの評価においても，本剤投与により全血中 CMV 量が低下した被験者では聴力の悪化が抑制された．更に，本剤は，原疾患に伴う重度な血小板数減少及び肝機能検査値異常，網脈絡膜炎も改善した．国内医師主導治験後の観察研究の 1 歳時点での聴力障害レベルの評価でも多くの被験者で聴力悪化が抑制され，発達評価においても問題なく推移している．これらの結果は，海外医師主導治験でも同様な結果であった．

以上より，本剤は，聴力障害を含む中枢神経病変や，治療が必要な臨床検査値異常等を有する症候性先天性 CMV 感染症患者に対して，有効と考えた．

2.5.4.4　用法・用量の考察

国内医師主導治験は，症候性先天性 CMV 感染症を対象に抗ウイルス薬を用いて，本邦で初めて実施された臨床試験である．本疾患の病態，診断方法及び疫学について，国内外で大きな差異はない．

国内医師主導治験開始前に実施された海外医師主導治験 CASG102 試験では，本剤の活性本体である GCV を用い，症候性先天性 CMV 感染症患者に対する有効性が検討された．GCV 6 mg/kg 1 日 2 回の 6 週間静脈内投与は，無処置の場合と比較し，聴力の悪化を抑制し，発達予後も改善する可能性が示唆されている．その後，薬物動態試験により，GCV の曝露量として，GCV の 6 mg/kg 静脈内投与に相当する投与量は本剤の 16 mg/kg 経口投与となることが確認された[19]．本剤 16 mg/kg を 1 日 2 回，6 ケ月間又は 6 週間経口投与した CASG112 試験において，6 ケ月間投与の方が 6 週間投与よりも，全血中 CMV 量を低下させている期間は長く，より聴力の悪化を抑制し，発達予後も改善する可能性が示唆されている．

これらのエビデンスを基に，近年，国内で報告された臨床研究では，本剤 16 mg/kg を 1 日 2 回，6 ケ月間投与が使用されている[4),16),17)]．また，海外では，国際先天性 CMV 感染症学会の「International Congenital Cytomegalovirus Recommendations Group」や欧州小児感染症学会の先天性 CMV 感染症に関する「A European Expert Consensus Statement」で，症候性先天性 CMV 感染症に対して，本剤の使用が推奨されている[7),8)]．

本剤は，既適応症の開発において，ヒトでの薬物動態で民族差は認められていないこと（2.7.2.3.2）から，国内医師主導治験の用法・用量は，CASG112 試験と同様に，本剤 16 mg/kg を 1 日 2 回，6 ケ月間の経口投与とし，日本人の症候性先天性 CMV 感染症患者に対する有効性が検討された．本剤の本用法・用量において，投与 6 ケ月後の時点まで，すべての被験者で全血中 CMV 量の低下作用が認められ，聴力の悪化抑制が確認された．また，国内医師主導治験後の観察研究の 1 歳時点では，聴力の悪化抑制は維持しており，多くの被験者が順調に成長し，正常に発達した．

以上より，症候性先天性 CMV 感染症患者に対する本剤の用法・用量について，1 回 16 mg/kg を 1 日 2 回，6 ケ月間経口投与とすることは妥当と考えた．

2.5.5　安全性の概括評価

2.5.5.1　安全性の評価方法

PBRER（2021 年 3 月発行）によると，2021 年 3 月時点で，本剤は，新生児を含めた小児から成人まで幅広い年齢層を対象に，累計約 152 万人に投与されている．本剤の市販後データや，これまで約 1,900 名を対象として実施された臨床試験や文献調査の結果から，本剤のリスクは特定されており，既適応症では本剤の安全性プロファイルは十分に確立されている．また，4 ケ月齢未満の小児と成人の間で本剤の安全性プロファイルは同様であることが確認されている．なお，本剤は，国内外の小児の固形臓器移植患者に同一の用法・用量で投与した場合に薬物動態に民族差はないことも確認されている．

本剤は国内外ともに症候性先天性CMV感染症の効能効果に係る承認は得られていない．しかしながら，本疾患に対する本剤の有用性について様々な研究が国内外で行われている．臨床試験としては，海外では症候性先天性CMV感染症患者を対象に実施した臨床試験（CASG112試験等）が実施されており，国内では，今回承認申請に用いた医師主導治験が実施された．国内医師主導治験では，日本人の症候性先天性CMV感染症に対する本剤の有効性及び安全性が検討された．また，国内医師主導治験で本剤を投与された被験者を対象に，6歳時点まで聴力・視覚障害の有無や成長・発達等に関してフォローアップを行う目的の観察研究で安全性の追跡調査が行われている．

本剤の症候性先天性 CMV 感染症患者に対する安全性は，国内医師主導治験の結果を中心に検討した．国内医師主導治験の評価例数は 24 名と限られていることから，本剤の安全性評価を補完すべく，国内医師主導治験の実施にあたり，試験デザイン，投与対象や投与期間等を参考にした CASG112 試験の結果を参考データとして示した．

国内医師主導治験後の観察研究のデータは，1 歳時の中間データ（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日時点）では有害事象の報告は無かったため，本項では説明せずに，詳細は 2.7.4.2.3 に示した．

安全性評価に用いた国内医師主導治験及び CASG112 試験の試験デザインを表 2.5.5.1－1 に示した．

表 2.5.5.1－1　安全性評価に用いた国内医師主導治験及び CASG112 試験の試験デザイン

試験名 （施設数） （解析対象）	対象 疾患	投与開始時 年齢 性別	試験実施 期間	試験 デザイン	本剤の投与	投与 被験者数	安全性 評価項目	安全性 評価期間
国内医師主導治験 （6 施設） （24 名）	症候性先天性 CMV 感染症	14-66 日 男 12 女 12	2020.2.3 ～ 2021.5.17	多施設共同，オープンラベル，単群	・16 mg/kg/回，1 日 2 回，6 ケ月経口投与	24	有害事象，臨床検査	本剤投与 1 日目から本剤最終投与 1 ケ月後
CASG112 試験 （40 施設） （109 名）	症候性先天性 CMV 感染症	2-30 日 男 60 女 36	2008.6.23 ～ 2013.5.16	多施設共同，ランダム化，ダブルブラインド	・16 mg/kg/回，1 日 2 回，6 ケ月経口投与 ・16 mg/kg/回，1 日 2 回，6 週経口投与	47 49	有害事象，臨床検査	本剤投与 1 日目から本剤最終投与 30 日後まで

症候性先天性 CMV 感染症の治療では，本剤の投与対象は新生児又は乳児となるため，小児患者を対象に実施された本剤の臨床試験のうち，本剤を長期間投与し，かつ国内医師主導治験の対象年齢に近い 0 歳児の投与が比較的多い WV16726 試験の安全性データや本剤のグローバル安全性データベース，国内市販後データから，新生児及び乳児に対する本剤の安全性を評価した．

更に，本剤の安全性を慎重に検討するために，検索語「symptomatic congenital cytomegalovirus disease and valganciclovir」で文献検索し，海外医師主導治験，GCV の臨床研究報告，レビュー論文及び無症候性先天性 CMV 感染症患者を含む報告を除き，症例数 20 名以上，投与期間 6 週以上，かつ生後 4 ケ月以内に投与を開始した臨床研究の公表文献の成績を示した．

2.5.5.2　被験薬及び対照薬投与の対象となった患者集団の特徴及び曝露の程度

2.5.5.2.1　被験者集団の特徴

安全性解析対象集団は，国内医師主導治験では，本剤を 1 回以上投与された 24 名，CASG112 試験では，当該治験に登録された 109 名（本剤未投与 2 名含む）であった．CASG112 試験に関しては，安全性解析対象の 109 名のうち，本剤の投与期間及び安全性評価期間が国内医師主導治験と同一である 6 ケ月投与群 47 名の結果を中心に述べる．

(1)　国内医師主導治験

国内医師主導治験の被験者背景の概略を示す．

投与開始時の年齢（中央値）は 35.5 日，最小 14 日，最大 66 日であった．出生時体重（中央値）は 2,437.0 g であり，最小 1,304 g，最大 3,306 g であった．ベースライン時の体重（中央値）は 3,347.5 g であり，最小 1,822 g，最大 5,400 g であった．在胎期間（中央値）は 38.43 週，最小 34.0 週，最大 41.7 週であった．

本治験の被験者は全例で中枢神経障害を認め，登録時の CMV 感染症の症状別の内訳（重複あり）は，小頭症 8.3%（2／24 名），水頭症・脳室拡大 50.0%（12／24 名），脳室周辺石灰沈着 12.5%（3／24 名），大脳皮質形成不全 29.2%（7／24 名），白質障害 33.3%（8／24 名），網脈絡膜炎 4.2%（1／24 名），ABR 異常 87.5%（21／24 名）であった．また，原疾患による中枢神経障害以外の臨床症状は，血小板数減少 4.2%（1／24 名），肝機能障害 4.2%（1／24 名）に認められた（表 2.7.4.1－5）．

(2)　CASG112 試験

CASG112 試験の被験者背景の概略を示す．

ダブルブラインド下で治験薬を 1 回以上投与した ITT 集団の 96 名の本剤投与開始時の年齢（中央値）は 15 日であり，最小 2 日，最大 30 日であった．出生時体重（中央値）は 2,425 g であり，最小 1,190 g，最大 4,238 g であった．ベースライン時の体重（中央値）は 3 kg であり，最小 1.8 kg，最大 7.4 kg であった．在胎期間（中央値）は 37 週

であり，最小 32 週，最大 41 週であった．

6 ケ月投与群の本剤投与開始時の年齢（中央値）は 14 日であり，最小 5 日，最大 30 日であった．出生時体重（中央値）は 2,433 g であり，最小 1,405 g，最大 4,238 g であった．在胎期間（中央値）は 37 週であり，最小 32 週，最大 40 週であった．

登録時の CMV 感染症の症状別の割合は，ITT 集団の 96 名では血小板数減少の症状が 75.0%（72／96 名）と最も多く，次いで中枢神経障害が 65.6%（63／96 名）に認められた．肝炎（トランスアミナーゼ及び/又はビリルビンの上昇）が 47.9%（46／96 名）に認められた．中枢神経障害の症状には，小頭症，放射線画像異常，脳脊髄液異常値，網脈絡膜炎，ABR 異常，脳脊髄液中の CMV DNA 検出などがあった．これらの CMV 感染症の症状別での被験者割合において，6 ケ月投与群と 6 週投与群の群間で統計的な有意差は認められなかった（表 2.7.4.1－6，表 2.7.4.1－7）．

以上，被験者背景について，国内医師主導治験の本剤投与開始時の年齢（中央値）は 35.5 日であり，CASG112 試験の 6 ケ月投与群の 14 日と比較すると高かった．これは，国内医師主導治験では本剤投与開始時期を最長で生後 3 ケ月まで許容している一方，CASG112 試験では生後 1 ケ月以内としたことによるものと考えられる．また，中枢神経障害の症状を有する患者は，国内医師主導治験では中枢神経障害の症状を有する患者を対象としたため全例であったが，CASG112 試験では約 7 割であった．中枢神経障害以外の臨床症状としては，合併率に差異はあるものの，血小板数減少，肝機能障害が共通して認められた．それ以外の被験者背景に大きな差異は認められなかった．

2.5.5.2.2　曝露状況

(1) 国内医師主導治験

国内医師主導治験の曝露状況の概略を示す．

本治験では本剤 32 mg/kg/日（16 mg/kg/回，2 回/日）を 6 ケ月間投与した．本治験で本剤を 1 回以上投与された被験者は 24 名であった．

投与完了例が 21 名，中止例が 3 名であった．投与完了例での投与期間は 175～189 日，投与回数は 321～378 回，服薬率は 90.2～100.0%であった．中止例での投与期間は 37～79 日，投与回数は 44～136 回，服薬率は 59.5～86.1%であった．

試験期間中に本剤の投与量を 50%に減量した被験者は 5 名で，減量理由はすべて好中球数減少で，5 名の減量期間はそれぞれ 10.5，14，132.5，135.5 及び 149.5 日であった．試験期間中に本剤を休薬した被験者は 8 名（本剤を減量した 5 名を含む）で，休薬理由は好中球数減少が 7 名，ヘモグロビン（以下，Hb）減少 1 名であった．8 名の休薬期間は 2 日から 16 日の範囲内であった．24 名全体での 6 ケ月期間中の服薬率は 95.52%と高かった（表 2.7.4.1－3，表 2.7.4.1－4）．

(2)　CASG112 試験

CASG112 試験の曝露状況の概略を示す.

本治験では，本剤 32 mg/kg/日（16 mg/kg/回，2 回/日）を 6 週間投与した後，初回投与から 6 ケ月後まで本剤を継続投与する群（6 ケ月投与群）又は投与 6 週後からプラセボ投与へ切り替える群（6 週投与群）にダブルブラインド下でランダム化割付された.

6 ケ月投与群にランダム化割付された被験者 47 名のうち，6 ケ月間の投与の完了例は 41 名で，中止例は 6 名であった.

以上, 国内医師主導治験と CASG112 試験の 6 ケ月投与群では, 本剤を 32 mg/kg/日（16 mg/kg/回，2 回/日）で 6 ケ月間投与しており，同一の用法・用量である．国内医師主導治験の曝露状況は良好であった．CASG112 試験の 6 ケ月投与群の曝露状況もおおむね良好と考え，国内医師主導治験の結果を CASG112 試験の 6 ケ月投与群の結果と比較することは問題ないと考えた.

2.5.5.3　有害事象の概観

国内医師主導治験の有害事象は，ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）のバージョン 24.0 を用いてコード化し，器官別大分類（以下，SOC）及び基本語（以下，PT）別に集計した．CASG112 試験は, ICH 国際医薬用語集（以下, MedDRA）バージョン 12.1 を用い器官分類（Body system）又は SOC 別に集計した．各試験の有害事象の重症度分類の基準を表 2.7.4.2－1 に示した．各試験で設定された好中球数減少，血小板数減少，Hb 減少，肝機能検査値高値，腎機能値低下の有害事象発生時の本剤又はプラセボの休薬，減量及び中止規定を表 2.7.4.1－2 に示した.

(1)　国内医師主導治験

有害事象の発現割合は 79.2%（19／24 名）であった．重症度別では Grade 1 が 41.7%（10／24 名）と最も多く，次いで Grade 2 が 33.3%（8／24 名），Grade 3 は 4.2%（1／24 名）であり，Grade 4 の事象は発現しなかった．副作用の発現割合は 45.8%（11／24 名）であった．死亡例は認められなかった．注目すべき重要な有害事象（投与中止に該当する白血球減少，好中球減少，貧血，血小板減少，汎血球減少，再生不良性貧血及び骨髄抑制）の発現割合は 12.5%（3／24 名）であり，事象名は「好中球数減少」又は「好中球減少症」であった．このうち「好中球数減少」を発現した 1 名は重篤な有害事象に該当した．重篤な有害事象は前述の 1 名のみに発現し，発現割合は 4.2%（1／24 名）であった．本事象は本剤との因果関係ありと判断され，重篤な副作用にも該当した．治験中止に至った有害事象の発現割合は 12.5%（3／24 名）であり，注目すべき重要な有害事象と同一の 3 名であった．本剤の休薬に至った有害事象は 8 名に発現した（表 2.7.4.2－2）.

(2)　CASG112 試験

本治験の有害事象の発現割合は，重篤な有害事象を除いて集計した．副作用でも同様に集計した．好中球減少症の有害事象はすべて本剤との因果関係ありとした．また，好中球数が 500/mm^3 未満の場合はすべて重篤な有害事象とし，治験薬との因果関係ありとした．

6 ケ月投与群の有害事象（重篤な有害事象を除く）の発現割合は 95.7%（45／47 名）であった．重症度別では，Grade 2 が 47 名中 20 名と最も多く，次いで Grade 1 が 16 名，Grade 3 が 8 名であり，Grade 4 は 1 名であった．6 ケ月投与群の副作用（重篤な副作用を除く）の発現割合は 38.3%（18／47 名）であった．死亡例は認められなかった．6 ケ月投与群の重篤な有害事象の発現割合は 23.4%（11／47 名）であった．重症度別では，Grade 1 が 47 名中 5 名と最も多く，次いで Grade 2 及び Grade 4 がそれぞれ 3 名であった．重篤な有害事象のうち 2 名は本剤との因果関係が否定されず，重篤な副作用に該当した．6 ケ月投与群において，治験中止に至った有害事象はなく，本剤の休薬に至った有害事象（重篤な有害事象を除く）は 3 名，本剤の休薬に至った重篤な有害事象は 2 名に発現した（表 2.7.4.2－3，表 2.7.4.2－4）．

以上，国内医師主導治験における有害事象の発現割合は 79.2%（19／24 名），副作用の発現割合は 45.8%（11／24 名）であった．有害事象の重症度は，ほとんどが Grade 1 又は Grade 2 であった．死亡例は認められず，重篤な有害事象及び重篤な副作用の発現割合は 4.2%（1／24 名）であった．

CASG112 試験では，有害事象の取り扱い方法が国内医師主導治験とは異なるため，有害事象等の発現割合の厳密な比較はできないものの，6 ケ月投与群の有害事象（重篤な有害事象を除く）の発現割合は 95.7%（45／47 名）で，国内医師主導治験と同様に高値であったが，CASG112 試験でも死亡例は認められなかった．

2.5.5.4　比較的よく見られる有害事象

(1)　国内医師主導治験

最も多く認められた有害事象の SOC は，「皮膚および皮下組織障害」｛58.3%（14／24 名）｝であり，次いで「感染症および寄生虫症」｛37.5%（9／24 名）｝，「臨床検査」｛33.3%（8／24 名）｝，「血液およびリンパ系障害」｛25.0%（6／24 名）｝，「胃腸障害」｛20.8%（5／24 名）｝であった．最も多く発現した有害事象は，「おむつ皮膚炎」｛37.5%（9／24 名）｝であり，次いで「好中球数減少」｛33.3%（8／24 名）｝，「便秘」｛20.8%（5／24 名）｝，「貧血」，「上咽頭炎」及び「乳児湿疹」｛それぞれ 16.7%（4／24 名）｝であった．「好中球減少症」の発現割合は 8.3%（2／24 名）であった．本治験の解析時に医師記載有害事象名を MedDRA に読み替えた際，好中球減少関連の有害事象は，SOC「臨床検査」，PT「好

中球数減少」に分類された事象と，SOC「血液およびリンパ系障害」，PT「好中球減少症」に分類された事象が存在した．この 2 事象を合算すると，本治験では好中球減少関連の事象の発現が最も多かった．副作用は，「好中球数減少」{33.3%（8／24 名）}，「好中球減少症」{8.3%（2／24 名）}，「貧血」{4.2%（1／24 名）} であった．感染症に関連する事象は発現しなかった（表 2.7.4.2－5，表 2.7.4.2－6）．

Grade 4 の有害事象は発現しなかった．Grade 3 の有害事象を発現した被験者は「好中球数減少」の 1 名であった．Grade 2 は 8 名に発現し，「好中球数減少」3 名，「好中球減少症」，「膿痂疹」，「上咽頭炎」，「中耳炎」，「おむつ皮膚炎」，「皮脂欠乏性湿疹」は各 1 名であった．その他の有害事象は Grade 1 であった．Grade 4 の副作用は発現しなかった．Grade 3 の副作用を発現した被験者は「好中球数減少」の 1 名であった．Grade 2 は 4 名で，「好中球数減少」3 名及び「好中球減少症」1 名であった．その他の副作用は Grade 1 であった（表 2.7.4.2－7，表 2.7.4.2－8）．

注目すべき重要な有害事象は，「好中球数減少」2 名及び「好中球減少症」1 名の計 3 名に認められた．発現した事象の重症度は Grade 2 が 2 名，Grade 3 が 1 名であり，Grade 3 の 1 名は重篤な有害事象に該当した．いずれも本剤との因果関係ありと判断されており，本治験を中止した後に回復した（表 2.7.4.2－9）．

本治験では血漿中 GCV 濃度と有害事象の関係について検討されている．血漿中 GCV 濃度は投与 6 週後の 1 時点（本剤投与後 90 分後）のみ測定された．投与 6 週後の血漿中 GCV 濃度が測定された 23 名のうち，18 名で有害事象が認められ，5 名では有害事象は認められなかった．有害事象が認められた 18 名の血漿中 GCV 濃度（平均値±SD）は 4.84±1.32 μg/mL，有害事象が認められなかった 5 名では 3.71±0.84 μg/mL であり，有害事象が認められた被験者集団の方が，血漿中 GCV 濃度はやや高かった．なお，有害事象が認められた 18 名のうち，重篤な有害事象を発現した被験者は 1 名のみであった（表 2.7.4.2－10）．

(2)　CASG112 試験

6 ケ月投与群で最も多く認められた有害事象（重篤な有害事象を除く）の Body system は，「感染症および寄生虫症（Infections and infestations）」（88 件）であり，次いで「胃腸障害（Gastrointestinal disorders）」（54 件），「皮膚および皮下組織障害（Skin and subcutaneous tissue disorders）」（35 件），「臨床検査（Investigations）」（32 件），「血液およびリンパ系障害（Blood and lymphatic system disorders）」（28 件）であった（表 2.7.4.2－11）．6 ケ月投与群の副作用（重篤な副作用を除く）の発現割合は，38.3%（18／47 名）であった．6 ケ月投与群で最も多く認められた副作用は「好中球減少症（Neutropenia）」（12 件）であり，次いで「貧血（Anaemia）」及び「肝機能検査異常（Liver function test abnormal）」（各 3 件），「新生児好中球減少症（Neutropenia neonatal）」，「ヘモグロビン異常（Haemoglobin abnormal）」，「好中球数減少（Neutrophil count decreased）」（各 2 件）で，

それ以外の事象は各 1 件であった．これらの副作用のうち，本剤投与により予測されない事象として「二酸化炭素減少（Carbon dioxide decreased）」が 1 件発現したが，本事象の重症度は Grade 1 で，無処置で発現当日に回復した．

重症度別では，6 ケ月投与群で Grade 4 の副作用が 4 件認められた．内訳は，「好中球減少症」2 件，「貧血」及び「肝機能検査異常」が各 1 件であった．「好中球減少症」2 件はいずれも好中球数が 500/mm^3 未満となったため重篤な有害事象に該当したが，2 件中 1 件目は，本剤の減量や休薬は行われず，その他の処置もなく回復した．2 件目は本剤の休薬及び顆粒球コロニー刺激因子（以下，G-CSF）投与により回復した．「貧血」は本剤の休薬中に発現し，その他の処置なく回復した．「肝機能検査異常」は，投与開始 4 ケ月目に発現したが，無処置で発現約 1 ケ月後に回復し，投与を完了した．Grade 4 の有害事象はすべて本剤との因果関係ありと評価された．

以上，国内医師主導治験で発現した有害事象は，SOC「皮膚および皮下組織障害」，「感染症および寄生虫症」，「臨床検査」，「血液およびリンパ系障害」及び「胃腸障害」に属する事象が多く認められた．副作用は，好中球数減少に関連する事象及び「貧血」が多く認められた．CASG112 試験では，有害事象（重篤な有害事象を除く）は，Body system「感染症および寄生虫症」，「胃腸障害」及び「皮膚および皮下組織障害」，「臨床検査」及び「血液およびリンパ系障害」に属する事象が多く認められた．国内医師主導治験の SOC とは順序が異なるものの，多く認められた Body system の項目は同様であることから，国内医師主導治験の発現傾向と臨床的に意義のある差はないと考えた．また，副作用は好中球減少に関連する事象及び「貧血」が多く，国内医師主導治験の発現傾向と類似していた．

2.5.5.5　重篤な有害事象

2.5.5.5.1　死亡

国内医師主導治験及び CASG112 試験では死亡例は認められなかった．

2.5.5.5.2　その他の重篤な有害事象

(1) 国内医師主導治験

重篤な有害事象は，「好中球数減少」{4.2%（1／24 名）} のみであった．本事象は本剤との因果関係ありと判断され，重篤な副作用に該当した（表 2.7.4.2－12）．

(2) CASG112 試験

本治験では，好中球減少症の有害事象は本剤との因果関係は関連ありと取り扱われ，好中球数が 500/mm^3 未満の場合は重篤な有害事象に分類された．

6 ケ月投与群の重篤な有害事象は 11 名に 18 件発現した．内訳は，「好中球減少症」3

件,「細気管支炎（Bronchiolitis）」及び「胃食道逆流性疾患（Gastroesophageal reflux disease）」が各 2 件,「先天性舌小帯短縮症（Ankyloglossia congenital）」,「中耳炎（Otitis media）」,「咳嗽（Cough）」,「血性下痢（Diarrhoea haemorrhagic）」,「貧血」,「ウイルス性気道感染（Respiratory tract infection viral）」,「新生児哺乳障害（Feeding disorder neonatal）」,「脱水（Dehydration）」,「嘔吐（Vomiting）」,「頭部損傷（Head injury）」,「RS ウイルス感染（Respiratory syncytial virus infection）」が各 1 件であった．6 ケ月投与群で重篤な有害事象により治験を中止した被験者はおらず，発現した事象はすべて回復した．

本治験では好中球数が 500/mm^3 未満の場合は「重篤な有害事象」に分類されており，3 件が該当したが，3 件中 1 件目は，本剤の減量や休薬は行われず，その他の処置もなく回復した．2 件目は，最終投与 1 ケ月後に発現し，無処置で回復した．3 件目は，本剤の休薬及び G-CSF 投与により回復した．

重篤な有害事象 18 件のうち，重篤な副作用は「好中球減少症」2 件及び「貧血」1 件の計 3 件（2 名）であった．

2.5.5.6　その他の重要な有害事象

本剤の安全性を検討するうえで重要と考えられる「治験中止に至った有害事象」,「本剤の休薬に至った有害事象」及び「添付文書で注意喚起している重要な事象」を評価した．

2.5.5.6.1　治験中止に至った有害事象

(1)　国内医師主導治験

治験中止に至った有害事象は,「好中球数減少」2 名及び「好中球減少症」1 名の計 3 名に認められ,「注目すべき重要な有害事象」と同一であった．このうち「好中球数減少」の 1 名は重篤な有害事象と判定された（2.5.5.4，2.5.5.5.2 参照）．3 名のいずれのケースでも，本剤投与の休薬又は減量や G-CSF 投与により好中球数は一時的に回復したものの，本剤投与を再開後に好中球数が再び減少したため治験中止と判断された．治験を中止した 3 名の有害事象の発現時期はそれぞれ投与 9 日目, 48 日目, 65 日目であり，治験中止と判断された時期は投与開始後約 1 ケ月から約 2 ケ月半の間であった．治験中止から 28～56 日後に 3 名ともに基準範囲内に回復した（好中球数は 1,060～2,290/mm^3）．

(2)　CASG112 試験

有害事象により治験を中止した被験者はいなかった．

2.5.5.6.2　本剤の休薬に至った有害事象

(1)　国内医師主導治験

本剤の休薬に至った有害事象は 8 名に発現した．内訳は，「好中球数減少」5 名，「好中球減少症」2 名，「貧血」1 名であり，「貧血」以外は本剤との因果関係ありと判断された．これらの事象の重症度は Grade 1 又は Grade 2 であった．

本剤の休薬に至った有害事象のうち，「好中球数減少」（5 名）及び「好中球減少症」（2 名）は，投与 9 日目～156 日目の間に発現し，7 名中 6 名は投与開始後約 2 ケ月以内に発現した．「貧血」（1 名）の発現時期は，投与 57 日目であった．

治験中に本剤の休薬が 2 回行われた事象は，「好中球減少症」の 1 件（登録番号；[redacted]）のみで，それ以外は 1 回のみであった．本剤の休薬期間は，「好中球数減少」（5 名）及び「好中球減少症」（2 名）に対しては，休薬 1 回あたり 2～10.5 日間で，「貧血」（1 名）に対しては 16 日間であった．

本剤の休薬に至った有害事象が認められた 8 名のうち，5 名（「好中球数減少」3 名，「好中球減少症」1 名，「貧血」1 名）では当該有害事象は回復し，本剤の投与を再開したうえで，治験を完了した．ただし，「好中球数減少」2 名及び「好中球減少症」1 名の計 3 名では，本剤の投与再開後にも，好中球数減少が繰り返し認められたため，本剤の規定投与量の半量で投与を継続された．本剤の休薬に至った有害事象が認められた 8 名のうち，残り 3 名（「好中球数減少」2 名及び「好中球減少症」1 名）では，当該有害事象が回復せずに，治験を中止した．

(2)　CASG112 試験

6 ケ月投与群において，本剤の休薬に至った有害事象（重篤な有害事象を除く）は 3 名に発現した．内訳は，「好中球減少症」，「上気道感染（Upper respiratory tract infection）」，及び「栄養補給管合併症（Feeding tube complication）」が各 1 名で，「好中球減少症」のみ本剤との因果関係がありと判断された．これらの事象の重症度は Grade 1 又は Grade 2 であった．本剤の休薬に至った有害事象のうち，「好中球減少症」は投与 14 日目，「上気道感染」は投与 42 日目，「栄養補給管合併症」は投与 28 日目に発現した．いずれの事象も回復し，本剤の休薬に至った有害事象を発現した 3 名とも本治験を完了した．

6 ケ月投与群において，本剤の休薬に至った重篤な有害事象は 2 名に発現した．内訳は，「好中球減少症」（Grade 4）及び「胃食道逆流性疾患」（Grade 1）が各 1 名で，「好中球減少症」のみ本剤との因果関係がありと判断された．本剤の休薬に至った重篤な有害事象のうち，「好中球減少症」は投与 42 日目に，「胃食道逆流性疾患」は投与 34 日目に発現した．本剤の休薬期間は，「好中球減少症」に対しては 111 日間，「胃食道逆流性疾患」に対しては半日のみであった．いずれの事象も休薬後に回復し，本剤の投与を再開した．「好中球減少症」を発現した 1 名は本治験を完了し，「胃食道逆流性疾患」を発現した 1 名は同意撤回により本治験を中止した（2.5.5.5.2，表 2.7.4.2－13，表 2.7.4.2－14 参照）．

2.5.5.6.3　添付文書で注意喚起している重要な事象

本剤の添付文書の警告欄では「重篤な白血球減少，好中球減少，貧血，血小板減少，汎血球減少，再生不良性貧血及び骨髄抑制，精子形成機能障害，妊孕性低下，催奇形性，遺伝毒性，発がん性」を注意喚起している．また，本剤の添付文書で重大な副作用として「白血球減少，骨髄抑制，汎血球減少，再生不良性貧血，好中球減少，貧血，血小板減少」，「血小板減少に伴う重篤な出血（消化管出血を含む）」，「腎不全」，「膵炎」，「深在性血栓性静脈炎」，「痙攣，精神病性障害，幻覚，錯乱，激越，昏睡」，「敗血症等の骨髄障害及び免疫系障害に関連する感染症」も注意喚起している．国内医師主導治験及び CASG112 試験でこれらの事象の発生有無について評価した．

(1)　国内医師主導治験

添付文書で注意喚起している重要な事象のうち，本治験で認められた重篤な副作用は，好中球減少のみであった．

本治験では，血球減少関連の事象を評価するため，「投与中止に該当する白血球減少，好中球減少，貧血，血小板減少，汎血球減少，再生不良性貧血及び骨髄抑制」を注目すべき重要な有害事象と定義し，治験が実施された．注目すべき重要な有害事象は，「好中球数減少」2 名及び「好中球減少症」1 名の計 3 名に認められた（2.5.5.4，2.5.5.6.1 参照）．発現した事象の重症度は Grade 2 が 2 名，Grade 3 が 1 名であり，Grade 3 の 1 名は重篤な有害事象に該当した．いずれも本剤との因果関係ありと判断された．3 名のいずれのケースでも，本剤投与の休薬又は減量や G-CSF 投与により好中球数は一時的に回復したものの，本剤投与を再開後に好中球数が再び減少したため治験中止と判断された．治験を中止した 3 名の有害事象の発現時期はそれぞれ投与 9 日目，48 日目，65 日目であり，中止時期は投与開始後約 1 ケ月から約 2 ケ月半の間であった．治験中止から 28～56 日後に 3 名ともに，基準範囲内に回復した．

(2)　CASG112 試験

添付文書で注意喚起している重要な事象のうち，本治験で認められた重篤な副作用は，好中球減少及び貧血のみであった．

重篤な副作用として 2 名に「好中球減少症」（2 件），「貧血」（1 件）が発現したが，治験中止に至った事象はなかった．

以上，国内外の医師主導治験では，添付文書で注意喚起している重要な事象は好中球減少及び貧血のみで，それ以外の事象は認められなかった．

2.5.5.7　臨床検査，バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

臨床検査，バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目のうち，国内医師主導治験及び CASG112 試験では臨床検査のみ測定された．

国内医師主導治験及び CASG112 試験での臨床検査は，各実施医療機関にて測定された．測定値は各実施医療機関の基準値を基に基準範囲内外のフラグを立て，集計された．ただし，両試験ともに測定値の基準範囲外への変動が高低のいずれであるのかの記載が治験総括報告書にはないため，「新しい小児の臨床検査基準値ポケットガイド第 2 版（2014 年発行）[20]」又は「こどもの検査値ノート 第 2 版（2004 年発行）[21]」の基準値を参考に評価した．

(1)　国内医師主導治験

本治験の血液学的検査及び生化学的検査は，投与開始前にはスクリーニング時及びベースライン時に行い，投与開始後は投与 6 週までは週 1 回以上の頻度で実施され，その後は投与終了 1 ケ月後まで月 1 回の頻度で実施された．なお，尿検査は実施されなかった．

治験中に測定されたすべての臨床検査値を対象に，臨床検査項目ごとに基準範囲外の検査値を有する被験者割合を算出した．また，本剤投与後に臨床的に問題ある検査値変動と判断された被験者割合も算出した．

基準範囲外の検査値を有する被験者割合が 50%以上の臨床検査項目は，好中球数 75.0%（18／24 名），赤血球数 70.8%（17／24 名），ヘマトクリット（以下，Ht）62.5%（15／24 名），平均赤血球容積（MCV）62.5%（15／24 名），Hb 58.3%（14／24 名），平均赤血球ヘモグロビン量（以下，MCH）58.3%（14／24 名），平均赤血球ヘモグロビン濃度（以下，MCHC）54.2%（13／24 名），ALT 54.2%（13／24 名），血小板数 50.0%（12／24 名）であった．

本剤投与後に臨床的に問題ある検査値変動と判断された臨床検査項目は，好中球数 45.8%（11／24 名）が最も多く，次いで，好中球 20.8%（5／24 名），赤血球数及び Hb はともに 16.7%（4／24 名），Ht，MCHC 及び C 反応性蛋白（以下，CRP）はともに 8.3%（2／24 名）の順であった．これらの本剤投与後に臨床的に問題ある検査値変動と判断された臨床検査項目のうち，好中球数，好中球，赤血球数，Hb 及び Ht の項目のすべての測定値は基準範囲よりも低く，MCHC 及び CRP の項目のすべての測定値は基準範囲よりも高かった．これらの異常変動が認められた時期に「好中球数減少」13 件，「好中球減少症」3 件，「貧血」4 件，「上咽頭炎」3 件，「中耳炎」，「膿痂疹」及び「蕁麻疹」が各 1 件の有害事象が報告されたが，「中耳炎」を除き，すべて回復した．本剤の休薬規定である好中球数が 500/mm^3 未満に減少した被験者は 24 名中 6 名で，6 名中 4 名は投与 1 ケ月以内に 500/mm^3 未満に減少した．6 名中 1 名で重篤な有害事象「好中球数減少」が認められた．SOC の「臨床検査」に分類された有害事象は「好中球数減少」のみであった．

白血球分画を除く各臨床検査値（24 名の平均値）のうち，本剤投与前に基準範囲外であった臨床検査項目は MCH のみで，基準範囲より高値であったが，本剤投与後に更なる悪化方向への変動はなく，基準範囲内に推移した．また，本剤投与前の臨床検査値が基準範囲内であった臨床検査項目は，投与後も基準範囲内で推移し，基準範囲外には変動しなかった（表 2.7.4.3

－1，表 2.7.4.8－1 参照）.

(2)　CASG112 試験

血液学的検査（白血球数，Hb，好中球数，血小板数）は，投与開始から投与 4 週までは週 1 回，投与 12 週（3 ケ月）までは 2 週に 1 回，その後は投与終了 1 ケ月後まで月 1 回の頻度で行われた．生化学的検査（ALT，AST，ビリルビン，クレアチニン）は，投与 1 週及び 3 週を除き，血液学的検査と同様な頻度で実施された．尿検査は実施されなかった．

6 ケ月投与群において，本剤投与後に基準範囲外の臨床検査値を有する被験者割合が増加した臨床検査項目は，Hb，好中球数，ALT，ビリルビン，クレアチニンであった．これらの項目において，本剤投与前及び本剤投与後（最大値）の基準範囲外の検査値を有する被験者割合は，Hb はそれぞれ 35.6%（16／45 名），56.5%（26／46 名，Day 14），好中球数はそれぞれ 17.8%（8／45 名），57.8%（26／45 名，Day 28），ALT はそれぞれ 37.8%（17／45 名），44.4%（20／45 名，Day 56），ビリルビンはそれぞれ 36.4%（16／44 名），40.9%（18／44 名，Day 28），クレアチニンはそれぞれ 36.4%（16／44 名），42.6%（20／47 名，Day 14）であり，本剤投与後に基準範囲外の検査値を有する被験者割合が最も増加した臨床検査項目は好中球数で，Day 28 の時点であった．好中球数の項目で基準範囲外となった臨床検査値のほとんどは，基準範囲より低かった．好中球数が 500/mm^3 未満に減少した被験者は 47 名中 3 名で，500/mm^3 未満に減少した時期はそれぞれ投与 42 日，73 日，7 ケ月（最終投与 1 ヶ月後）であった．2 名は処置なしで回復した．投与 42 日目に 500/mm^3 未満に減少した 1 名は，本剤の休薬及び G-CSF 投与により回復した．SOC の「臨床検査」に分類された副作用は「肝機能検査値異常」3 件，「好中球数減少」2 件，「ヘモグロビン異常」2 件，「二酸化炭素減少」1 件，「好中球数異常（Neutrophil count abnormal）」1 件，「白血球数減少（White blood cell count decreased）」1 件であり，本剤を休薬することなくすべて回復した．

6 ケ月投与群の本剤投与前の各臨床検査値（平均値）のうち，基準範囲外であった臨床検査項目は Hb（高値），血小板数（低値），ALT（高値），AST（高値），ビリルビン（高値），クレアチニン（高値）であった．いずれの項目においても，本剤投与後に更なる悪化方向への変動はなく，ほとんどが基準範囲内に推移した（表 2.7.4.8－2，表 2.7.4.8－3 参照）.

以上，国内医師主導治験では，本剤投与後に臨床的に問題ありと判断された臨床検査値の変動が好中球数，好中球，赤血球数や Hb の項目で多く認められ，関連する有害事象として「好中球数減少」や「貧血」などが認められたが，重篤と判断された「好中球数減少」を含め，ほとんどが回復した．CASG112 試験でも臨床検査値異常に関連した有害事象は「好中球数減少」が多く，国内医師主導治験と同様な結果であった．両試験ともに好中球数が 500/mm^3 未満となり，本剤の休薬に至る事象は本剤投与開始 2 ケ月以内に発現しやすい傾向があった．

2.5.5.8　用法・用量の考察

CASG112 試験では，症候性先天性 CMV 感染症患者を対象に，本剤 16 mg/kg を 1 日 2 回，を 6 週間又は 6 ケ月間投与した際の安全性を評価した結果，6 週投与群と 6 ケ月投与群はともに，安全性に大きな問題はなく，6 ケ月投与群は 6 週投与群と比べ有害事象又は重篤な有害事象の発現頻度の増加は認められなかった（2.7.6.1）.

既適応症では本剤の安全性プロファイルに人種差は認められていないことから，国内医師主導治験における用法・用量は，CASG112 試験と同一の本剤 16 mg/kg を 1 日 2 回，6 ケ月間経口投与とし，日本人の症候性先天性 CMV 感染症患者に対する安全性が検討された．有害事象及び副作用ともに，好中球減少関連の発現割合が最も高かった．死亡例は認められず，重篤な有害事象及び重篤な副作用は 1 名のみで，事象名は「好中球数減少」であった．治験中止に至った有害事象は 3 名に発現し，事象名は「好中球数減少」又は「好中球減少症」であった．3 名ともに本剤の減量，休薬等の適切な処置を行うことで，好中球数は回復した.

国際先天性 CMV 感染症学会の「International Congenital Cytomegalovirus Recommendations Group」や欧州小児感染症学会の先天性 CMV 感染症に関する「A European Expert Consensus Statement」においても，本剤 16 mg/kg を 1 日 2 回，6 ケ月間経口投与が推奨されている．本剤投与にあたり，副作用として好中球減少症が多いことや，新生児に対する本剤の長期的な副作用の情報が不足していることが注意喚起されている[7),8)]. 国内で実施された症候性先天性 CMV 感染症患者を対象とした本剤の臨床研究報告でも，副作用のほとんどは好中球減少症で，その他に懸念される安全性リスクは確認されなかった（2.7.4.7.2）.

以上のことから，症候性先天性 CMV 感染症患者に対し，本剤 16 mg/kg を 1 日 2 回，6 ケ月間経口投与する用法・用量は，安全性上，適切と考えた.

2.5.5.9　薬物相互作用

国内医師主導治験及び CASG112 試験では薬物相互作用に関する新たな情報は得られていない．したがって，現行の添付文書の「相互作用」の項に新たに追記すべき事項はない.

2.5.5.10　妊婦及び授乳時の使用

国内医師主導治験及び CASG112 試験の対象は新生児及び乳児であるため，妊娠及び授乳時における安全性に関する新たな情報は得られていない. したがって, 現行の添付文書の「妊婦」,「授乳婦」の項に新たに追記すべき事項はない.

2.5.5.11　過量投与に対する反応

国内医師主導治験及び CASG112 試験では, 過量投与に関する新たな情報は得られていない.

したがって，現行の添付文書の「過量投与」の項に新たに追記すべき事項はない.

2.5.5.12　依存性，反跳現象，薬物乱用

本剤及び本剤の活性本体である GCV の非臨床試験において依存性及び薬物乱用を示唆する報告はない．反跳現象については検討していない.

2.5.5.13　市販後データ

国内の使用成績調査としては，「後天性免疫不全症候群における使用成績調査」及び「臓器移植（造血幹細胞移植も含む）における使用成績調査」が実施されているため，これらの調査結果を分析した. 両調査ともに, 血球減少に関する副作用が最も多く認められた. 臓器移植（造血幹細胞移植も含む）における調査では，1 歳未満を含む小児患者の安全性プロファイルに成人患者と明らかな差異はなかった.

本剤及び GCV のグローバル安全性データベースから小児での安全性プロファイルを分析した．更に，本剤の国内市販後データを用い，国内医師主導治験の被験者と同じ年齢層となる生後 10 ケ月以内に発現した副作用を分析した．グローバル安全性データベースを用いた検討では，新生児及び乳児に対する本剤の血球減少のリスクは，2 歳超の小児及び成人よりも高いことが明らかになっているものの，新生児及び乳児での全般的な安全性プロファイルは，既知の安全性プロファイルとおおむね類似していることが確認されている.

国内市販後データからも，生後 10 ケ月以内の新生児又は乳児では血球減少に関する副作用が最も多く認められたが, 新生児及び乳児に本剤を使用する際に新たな懸念事項は認められなかった．ただし，グローバル安全性データベースや国内市販後データにおける用法・用量は，症候性先天性 CMV 感染症患者を対象とした用法・用量よりもやや低用量であることに注意が必要である.

2.5.5.14　文献情報

症候性先天性 CMV 感染症の診療ガイドライン及び臨床研究の文献報告における本剤の安全性情報を調査した.

2.5.5.14.1　症候性先天性 CMV 感染症の診療ガイドライン

国際先天性 CMV 感染症学会の「International Congenital Cytomegalovirus Recommendations Group」[8)]では，本剤の使用にあたっては，好中球減少症などの既知のリスク及び，性腺形成不全や発がん性などの潜在的なリスクと，治療の有益性のバランスを考慮することとされている.

欧州小児感染症学会の「A European Expert Consensus Statement」[7)]では，本剤の安全性に関し

て，よく見られる副作用は好中球減少症であり，好中球減少症は一般に投与開始から 1 ケ月以内に発現するとされている. 新生児に対する本剤の長期的な副作用は評価されていないと述べられている.

2.5.5.14.2　臨床研究報告

国内外における症候性先天性 CMV 感染症患者に対する本剤の臨床使用実態を調べるために文献調査を行った. 検索データベースとして PubMed を用い，検索語「symptomatic congenital cytomegalovirus disease and valganciclovir（検索日：2022/4/25）」で文献検索した結果，70 件の文献が該当した．本調査では無症候性先天性 CMV 感染症患者を対象とした臨床研究報告，GCV の臨床研究報告，海外医師主導治験（CASG112 試験）の報告，及び総説は対象から除き，症例数 20 名以上，投与期間 6 週以上，かつ生後 4 ケ月以内に投与が開始された臨床研究 5 件を確認した（表 2.7.4.7－1）．国内外の臨床研究として報告された，症候性先天性 CMV 感染症患者への本剤使用時の安全性データは，国内医師主導治験及び既承認疾患への使用で認められた範囲内のものであり，本剤の安全性に関して新たな懸念事項は認められなかった.

2.5.5.15　安全性に関する結論

症候性先天性 CMV 感染症患者を対象とした国内医師主導治験において，本剤の安全性を検討した．有害事象の発現割合は 79.2%（19／24 名），副作用の発現割合は 45.8%（11／24 名）であった．有害事象及び副作用ともに，好中球減少関連の事象が最も多く発現した．死亡例は認められず，重篤な有害事象及び重篤な副作用は 1 名に発現し，事象名は「好中球数減少」であった．治験中止に至った有害事象は 3 名に発現し，事象名は「好中球数減少」又は「好中球減少症」であった.

国内医師主導治験と同一の用法・用量で実施した CASG112 試験の 6 ケ月投与群でも死亡例はなく，副作用は好中球減少に関連する事象及び「貧血」が多く，重篤な副作用は「好中球減少症」と「貧血」のみで，有害事象の発現傾向や重篤度は，国内医師主導治験と同様であった．また，CASG112 試験の 6 ケ月投与群は，6 週投与群と比べ有害事象又は重篤な有害事象の発現頻度の増加は認められなかった.

国内医師主導治験及び CASG112 試験では，有害事象に対し本剤の休薬を必要とし，本剤の添付文書の警告欄又は重大な副作用に該当した事象は「好中球数減少」及び「好中球減少症」のみであった．国内外試験で本剤投与後に好中球減少が認められた被験者では，既存の添付文書と同様に，本剤の投与を減量／休薬することや G-CSF 投与等の適切な処置を行うことにより，好中球数減少はすべて回復し，半数以上の被験者は本剤の投与を再開し，継続できた．よって，症候性先天性 CMV 感染症における好中球減少のリスクは既適応症におけるリスクを上回るものではないと考えた.

また，本剤の市販後データから，新生児及び乳児では，2 歳超の小児及び成人と比べて血球

減少の報告割合が高いことを除き, 新生児及び乳児での安全性プロファイルは既知の安全性プロファイルと大きな差異は認められなかった. 本剤の既適応症における小児の市販後データには，症候性先天性 CMV 感染症患者を対象とした用法・用量よりも，本剤の投与期間が短く，曝露量が少ないデータも含まれている可能性があるため, 本結果を解釈するうえで注意を要するものの, 市販後データからは新生児及び乳児に本剤を使用する際の新たな懸念事項は認められなかった.

以上より，症候性先天性 CMV 感染症患者への本剤使用時の安全性リスクは，既適応症でのリスクを上回るものではないと考えた．ただし，本剤の作用機序を鑑みると，既適応症で注意喚起されている重要な事象は，症候性先天性 CMV 感染症患者においても発現するリスクが否定できない．よって，既適応症と同様に，十分な注意喚起や情報提供を行い，慎重に投与することで，本剤のリスク管理は可能と考えた．

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1　治療の背景

2.5.6.1.1　疾患又は症状

先天性 CMV 感染症は，CMV が胎盤を経由して胎児に感染し[1)]，感音性難聴，精神発達遅滞，運動遅滞などの神経学的後遺症が残る疾患である[2)]．

先天性 CMV 感染症は，出生時から症状を呈する症候性と，症状の無い無症候性の患者が存在する[2)]．脳画像検査異常，難聴，眼科検査異常，臓器に関連する異常など，軽度なものから重度まで多彩な症状を呈するが，そのうち小頭症，水頭症，脳室拡大，脳室周囲石灰化，大脳皮質形成不全，感音性難聴，網脈絡膜炎は，症候性先天性 CMV 感染症による中枢神経障害とされ[5)]，これら中枢神経障害を有する患者では，神経学的後遺症のリスクが高くなる[16)]．なお，無症候性先天性 CMV 感染症患者においても，その 7～12%では，遅発性に症候性患者と同様の神経学的後遺症が発現する[6)]．出生時の症状や遅発性の神経学的後遺症により，教育的・社会的予後を損なわせ，特に難聴や精神発達遅滞などの脳障害は，重篤かつ永続する後遺症と報告されており[14)]，聴力の悪化抑制が患者の機能的能力に関連し QOL に影響するとされている（5.3.5.1—3）．よって，早期の診断及び抗ウイルス薬による治療介入が必要となっている[4),13)]．

先天性 CMV 感染症は，国内外ともに，新生児期の尿検査などで CMV が検出された場合に確定診断される[2),7),8)]．一方，症候性先天性 CMV 感染症の重症度について，国内では診断基準はなく，海外においても統一された診断基準はない[5),7),8)]．

2.5.6.1.2　現行の治療

症候性先天性 CMV 感染症は，胎児が CMV に感染することにより起こる疾患であり，CMV に対する抗ウイルス療法が神経学的かつ聴力的予後を改善させることが判明している[5)]．

国内外で症候性先天性 CMV 感染症の適応を有する薬剤は存在しないが，海外医師主導治験である CASG102 試験及び CASG112 試験の結果を基に，海外では 2 つのガイドラインにて，本剤による治療が推奨されている．国際先天性 CMV 感染症学会の「International Congenital Cytomegalovirus Recommendations Group」[8)]において，「中枢神経障害（聴力障害含む）」又は「原疾患に伴う臨床症状を複数併発」するような「中等度から重度」の症候性先天性 CMV 感染症に対して，本剤による 6 ケ月投与が推奨されている．また，欧州小児感染症学会の「A European Expert Consensus Statement」[7)]では，重症度に応じて本剤の治療対象及び期間が定義されている．「中枢神経障害又は聴力障害」を有する重度の症候性先天性 CMV 感染症に対して，本剤の 6 ケ月投与が第一選択薬とされ，「その他の重度に該当する原疾患に伴う臨床症状（生命を脅かす疾患，重度の単一臓器疾患又は中枢神経障害を伴わない多臓器病変）」を有する重度の患者に対しては，本剤の 6 週から 6 ケ月投与が推奨され，「原疾患に伴う臨床検査値異常（血小板数減少や肝機能障害等）を持続的，又は 3 つ以上有する」ような中等度の患者に対しては，専門医と協議の上，本剤の 6 週から 6 ケ月投与を考慮することとされている．

これら 2 つのガイドラインでは，「原疾患に伴う一過性の臨床症状を 1 つ又は 2 つ有するケース」を「軽度」として本剤の投与対象外にした考え方は共通しているが，国際先天性 CMV 感染症学会では「中等度から重度」としているのに対し，欧州小児感染症学会では，「中等度」と「重度」を区別しており，原疾患に伴う症状の程度や数により重症度の考え方が異なる．

本疾患は有効な治療法がないため，実臨床では保護者の希望に沿って医師の判断で，本剤の適応外の治療がなされているのが現状である．

2.5.6.2　ベネフィット

国内医師主導治験は中枢神経障害を有する被験者を対象に実施され，海外医師臨床試験でも中枢神経障害を有する被験者が大半を占めており，本剤の有効性を検討した被験者集団は，症候性先天性 CMV 感染症の「重度」に該当する病変を有する被験者が多いと考えられた．本剤は，これらの被験者集団に対し，全血中 CMV 量を低下させる抗ウイルス効果を示し，難聴や発達遅延などの神経学的後遺症の発生を抑制した．また，原疾患に伴う重度な血小板数減少及び肝機能検査値異常にも改善効果を示す可能性が認められた．CASG112 試験では，被験者の約 3 割が中枢神経障害を有していなかったが，難聴や発達遅延，原疾患に伴う肝機能障害で同様の効果が確認されており，患者の臨床症状の違いに関わらず，本剤の効果は認められた．海外では，国際先天性 CMV 感染症学会の「International Congenital Cytomegalovirus Recommendations Group」[8]及び欧州小児感染症学会の「A European Expert Consensus Statement」[7]でも中等度から重度の症候性先天性 CMV 感染症に対して本剤の使用が推奨されている．

これらより，本剤 16 mg/kg を 1 日 2 回，6 ケ月間，経口投与することは，症候性先天性 CMV 感染症に対し，新たな治療の選択肢になると考えた．

2.5.6.3　リスク

国内医師主導治験の結果より，有害事象及び副作用ともに，好中球減少関連の事象が最も多く発現した．重篤な有害事象，重篤な副作用，治験中止に至った有害事象については，すべて好中球減少に関連する事象であった．死亡例は認められなかった．CASG112 試験の 6 ケ月投与群でも死亡例はなく，副作用は好中球減少に関連する事象及び「貧血」が多く，重篤な副作用も「好中球減少症」と「貧血」のみであった．よって，国内外で有害事象の発現傾向や重篤度は同様と考えた．

国内医師主導治験及び CASG112 試験では，有害事象に対し本剤の休薬を必要とし，本剤の添付文書の警告欄又は重大な副作用に該当した事象は「好中球数減少」及び「好中球減少症」のみであった．国内外試験で本剤投与後に好中球減少が認められた被験者では，既存の添付文書と同様に，本剤の投与を減量／休薬することや G-CSF 投与等の適切な処置を行うことにより，好中球数減少はすべて回復し，半数以上の被験者は本剤の投与を再開し，継続できた．よ

って，症候性先天性 CMV 感染症における好中球減少のリスクは，既適応症の安全性リスクを上回るものではないと考えた．

また，本剤の市販後データから，本適応症の対象となる新生児及び乳児では，2 歳超の小児及び成人と比べて血球減少の報告割合が高いことを除き，既知の安全性プロファイルと大きな差異は認められなかった．本剤の既適応症における小児の市販後データには，症候性先天性 CMV 感染症患者を対象とした用法用量よりも，本剤の投与期間が短く，曝露量が少ないデータも含まれているため，本結果を解釈する上で注意を要するものの，市販後データからは新生児及び乳児に本剤を使用する際に新たな懸念事項は認められなかった．

以上より，症候性先天性 CMV 感染症患者に対する本剤の安全性リスクは，既適応症でのリスクを上回るものではないと考えた．ただし，本剤の作用機序を鑑みると，既適応症で注意喚起されている重要な事象は，症候性先天性 CMV 感染症患者においても発現するリスクが否定できない．よって，既適応症と同様に，十分な注意喚起や情報提供を行い，慎重に投与することで，本剤のリスク管理は可能と考えた．

2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価

本剤は，後天性免疫不全症候群，臓器移植（造血幹細胞移植も含む），悪性腫瘍におけるサイトメガロウイルス感染症，臓器移植（造血幹細胞移植を除く）におけるサイトメガロウイルス感染症の発症抑制の適応を有し，これらの既適応症において CMV に対する抗ウイルス効果が確認されている．症候性先天性 CMV 感染症においても，本剤は全血中 CMV 量を低下させ，難聴や発達遅延などの神経学的後遺症の抑制効果が確認された．先天性 CMV 感染症は，CMV 感染により引き起こされる疾患であり，症候性先天性 CMV 感染症では，難聴や発達遅延などの神経学的後遺症により予後は厳しいとされ [2]，特に中枢神経障害を有する患者では，神経学的後遺症のリスクが高くなるとの報告がある [16]．よって，早期診断及び抗ウイルス薬による治療介入が極めて重要である．

本剤の症候性先天性 CMV 感染症患者で最も注意すべき安全性リスクは，好中球減少などの血球減少であったが，既存の添付文書と同様に，本剤の投与を減量／休薬することや G-CSF 投与等の適切な処置により対処可能であった．また，国内外の市販後データの分析から，新生児及び乳児に本剤を使用した際のリスクとして，血球減少のリスク以外に，新たな懸念事項は認められなかった．よって，症候性先天性 CMV 感染症患者に対する本剤の安全性リスクは，既適応症でのリスクを上回るものではないと考えた．ただし，本剤の作用機序を鑑みると，既適応症で注意喚起されている重要な事象は，症候性先天性 CMV 感染症患者においても発現するリスクが否定できないため，慎重に投与することが必要である．

以上のことから，症候性先天性 CMV 感染症患者のうち，神経学的後遺症リスクが高い，中枢神経病変（難聴，網脈絡膜炎を含む）や，治療が必要な臨床検査値異常等を有する患者において，本剤投与によるベネフィットは，リスクを上回ると考えた．

2.5.7　参考文献

1) 多屋馨子．サイトメガロウイルス感染症とは．国立感染症研究所感染症情報センター．IDWR 2003 年第 15 号［閲覧日：2021 年 9 月 1 日］．Available from: https://www.niid.go.jp/niid/ja/kansennohanashi/407-cmv-intro.html（資料番号：5.4—1）
2) 山田秀人．新たな妊婦と新生児の CMV スクリーニング方法．厚生労働科学研究費補助金成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業：先天性サイトメガロウイルス感染症対策のための妊婦教育の効果の検討，妊婦・新生児スクリーニング体制の構成及び感染新生児の発症リスク同定に関する研究．最近の研究成果［インターネット］．神戸大学医学部産科婦人科学教室．2017［閲覧日：2022 年 5 月 16 日］.Available from: https://www.med.kobe-u.ac.jp/cmv/new_results.html（資料番号：5.4—2）
3) Koyano S, Inoue N, Oka A, Moriuchi H, Asano K, Ito Y, et al. for the Japanese Congenital Cytomegalovirus Study Group. Screening for congenital cytomegalovirus infection using newborn urine samples collected on filter paper: feasibility and outcomes from a multicenter study. BMJ Open. 2011; 1: e000118.（資料番号：5.4—3）
4) Yamada H, Tanimura K, Fukushima S, Fujioka K, Deguchi M, Sasagawa Y, et al. A cohort study of the universal neonatal urine screening for congenital cytomegalovirus infection. J Infect Chemother. 2020;26:790-4.（資料番号：5.4—4）
5) 森内浩幸．先天性 CMV 感染治療プロトコール．小児感染免疫. 2010;22(4):385-9.（資料番号：5.4—5）
6) Koyano S, Morioka I, Oka A, Moriuchi H, Asano K, Ito Y, et al. for the Japanese Congenital Cytomegalovirus Study Group. Congenital cytomegalovirus in Japan: More than 2 year follow up of infected newborns. Pediatr Int. 2018; 60:57-62.（資料番号：5.4—6）
7) Luck SE, Wieringa JW, Blázquez-Gamero D, Henneke P, Schuster K, Butler K, et al. Congenital cytomegalovirus - a European expert consensus statement on diagnosis and management. Pediatr Infect Dis J. 2017;36:1205-13.（資料番号：5.4—7）
8) Rawlinson WD, Boppana SB, Fowler KB, Kimberlin DW, Lazzarotto T, Alain S, et al. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. Lancet Infect Dis. 2017;17:e177-88.（資料番号：5.4—8）
9) Dollard SC, Grosse SD, Ross DS. New estimates of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection. Rev Med Virol. 2007;17:355-63.（資料番号：5.4—9）
10) Dreher AM, Arora N, Fowler KB, Novak Z, Britt WJ, Boppana SB, et al. Spectrum of disease and outcome in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. J Pediatr. 2014;164:855-9.（資料番号：5.4—10）
11) Boppana SB, Fowler KB, Vaid Y, Hedlund G, Stagno S, Britt WJ, et al. Neuroradiographic findings in the newborn period and long-term outcome in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. Pediatrics 1997;99:409-14.（資料番号：5.4—11）
12) Stagno S, Whitley RJ, Herpesvirus infections of pregnancy. part I : cytomegalovirus and epstein–barr virus infections. New Eng J Med. 1985;313:1270-4.（資料番号：5.4—12）
13) Nishida K, Morioka I, Nakamachi Y, Kobayashi Y, Imanishi T, Kawano S, et al. Neurological outcomes in symptomatic congenital cytomegalovirus-infected infants after introduction of newborn urine screening and antiviral treatment. Brain Dev. 2016;38:209-16.（資料番号：5.4—13）
14) 母子感染の予防と診療に関する研究班．国立研究開発法人日本医療研究開発機構　成育疾患克服等総合研究事業．母子感染の実態把握及び検査・治療に関する研究：平成 27 年度分担研究報告書—［閲覧日：2022 年 3 月 31 日］．　Available from: http://cmvtoxo.umin.jp/doc/h27_part.pdf（資料番号：5.4—14）

15) Kawada J, Torii Y, Kawano Y, Suzuki M, Kamiya Y, Kotani T, et al. Viral load in children with congenital cytomegalovirus infection identified on newborn hearing screening. J Clin Virol. 2015;65:41-5.（資料番号：5.4—15）
16) Fukushima S, Morioka I, Ohyama S, Nishida K, Iwatani S, Fujioka K, et al. Prediction of poor neurological development in patients with symptomatic congenital cytomegalovirus diseases after oral valganciclovir treatment. Brain Dev. 2019;41:743-50.（資料番号：5.4—16）
17) Ohyama S, Morioka I, Fukushima S, Yamana K, Nishida K, Iwatani S, et al. Efficacy of valganciclovir treatment depends on the severity of hearing dysfunction in symptomatic infants with congenital cytomegalovirus infection. Int J Mol Sci. 2019;20:1388.（資料番号：5.4—17）
18) Suganuma E, Sakata H, Adachi N, Asanuma S, Furuichi M, Uejima Y, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of oral valganciclovir in patients with congenital cytomegalovirus infection. J Infect Chemother. 2021;27:185-91.（資料番号：5.4—18）
19) Kimberlin DW, Acosta EP, Sánchez PJ, Sood S, Agrawal V, Homans J, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic assessment of oral valganciclovir in the treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus disease. J Infect Dis. 2008;197:836-45.（資料番号：5.4—19）
20) 田中敏章, 編著. 小児の臨床検査基準値ポケットガイド. 第 2 版. 東京: じほう; 2014.（資料番号：5.4—20）
21) 戸谷誠之, 宮坂勝之, 白幡聡, 編集. こどもの検査値ノート. 第 2 版. 東京: 医学書院; 2004.（資料番号：5.4—21）
22) Kimberlin DW, Lin CY, Sanchez PJ, Demmler GJ, Dankner W, Shelton M, et al. Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital ncyromegalovirus disease involving the central newvous system: a randomized, controlled trial. J Pediatr. 2003;143:16-25.（資料番号：5.4—25）
23) Oliver SE, Cloud GA, Sánchez PJ, Demmler GJ, Dankner W, Shelton M, et al. Neurodevelopmental outcomes following ganciclovir therapy in symptomatic congenital cytomegalovirus infections involving the central nervous system. J Clin Virol. 2009;46:S22-6.（資料番号：5.4—26）
24) Trang JM, Kidd L, Gruber W, Storch G, Demmler G, Jacobs R, et al. Linear single‐dose pharmacokinetics of ganciclovir in newborns with congenital cytomegalovirus infections. Clin Pharmacol Ther. 1993;53(1):15-21.（資料番号：5.4—27）