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）

2.7　臨床概要

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

田辺三菱製薬株式会社

目次

略語・略号一覧 3
2.7　臨床概要 4
2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要 4
2.7.1.1　背景及び概観 4
2.7.1.2　個々の試験結果の要約 4
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析 4
2.7.1.4　付録 5

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）
CMV	Cytomegalovirus	サイトメガロウイルス
GCV	Ganciclovir	ガンシクロビル
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
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
VGCV	Valganciclovir	バルガンシクロビル

2.7　臨床概要

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

2.7.1.1　背景及び概観

バルガンシクロビル（以下，VGCV）はガンシクロビル（以下，GCV）の L-バリンエステル体（プロドラッグ）であり，経口投与後に腸管及び肝臓のエステラーゼにより速やかに加水分解され，GCV として作用を発現する．GCV は，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て抗ウイルス活性を有する．日本では，後天性免疫不全症候群，臓器移植（造血幹細胞移植も含む）及び悪性腫瘍における CMV 感染症の治療並びに臓器移植（造血幹細胞移植を除く）における CMV 感染症の発症抑制の効能・効果が承認されており，臓器移植における CMV 感染症の発症抑制については，小児の用法・用量も承認されている．

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]．しかし，[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．

本項では，ヒト血漿中 GCV 濃度の分析法の概略について示す．

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（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・タンデム質量分析法（liquid chromatography-tandem mass spectrometry，LC-MS/MS）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（5.3.5.2—1 Appendix 16.1.12）．

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

該当なし．

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし．

2.7.1.4　付録

該当なし.

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）

2.7　臨床概要

2.7.2　臨床薬理の概要

田辺三菱製薬株式会社

目次

略語・略号一覧 3
2.7.2　臨床薬理の概要 4
2.7.2.1　背景及び概観 4
2.7.2.2　個々の試験結果の要約 4
2.7.2.2.1　医師主導治験の一覧表 4
2.7.2.2.2　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） 5
2.7.2.2.3　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） 10
2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析 15
2.7.2.3.1　母集団薬物動態モデルによる薬物動態の国内外比較 15
2.7.2.3.2　用法・用量設定根拠の妥当性 16
2.7.2.4　特別な試験 18
2.7.2.5　付録 18

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）
AUC	Area under the plasma concentration/CMV whole blood viral load-time curve	血漿中濃度／血中 CMV 量-時間曲線下面積
CMV	Cytomegalovirus	サイトメガロウイルス
CL/F	Oral clearance	経口クリアランス
Ct	Threshold cycle	閾値のサイクル
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
GCV	Ganciclovir	ガンシクロビル
IE	Immediate early	最初期
IU	International unit	国際単位
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
qPCR	Quantitative polymerase chain reaction	定量的ポリメラーゼ連鎖反応
VGCV	Valganciclovir	バルガンシクロビル

2.7.2　臨床薬理の概要

2.7.2.1　背景及び概観

バルガンシクロビル（以下，VGCV）はガンシクロビル（以下，GCV）の L-バリンエステル体（プロドラッグ）であり，経口投与後に腸管及び肝臓のエステラーゼにより速やかに加水分解され，GCV として作用を発現する．GCV は，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て抗ウイルス活性を有する．国内では，後天性免疫不全症候群，臓器移植（造血幹細胞移植も含む）及び悪性腫瘍における CMV 感染症の治療並びに臓器移植（造血幹細胞移植を除く）における CMV 感染症の発症抑制の効能・効果が承認されており，臓器移植における CMV 感染症の発症抑制については，小児の用法・用量も承認されている．

今回の症候性先天性 CMV 感染症の治療の効能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において，VGCV を経口投与したときの薬物動態（以下，PK）及び薬力学（以下，PD）を検討した．

2.7.2.2　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）

これらの試験の詳細は 5.3.5.2－1（VGCV-1 試験），5.3.5.1－1（CASG112 試験）に記載している．なお，国内医師主導治験試験では，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，「2.7.3 臨床的有効性の概要」に記述している．

また，本項に提示するデータを得るために用いた生物学的分析法の詳細は，「2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要」に記述している．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，PK 評価項目の血漿中薬物濃度として GCV を測定した．

2.7.2.2.1　医師主導治験の一覧表

医師主導治験の一覧表を表 2.7.2.2－1 に示す．

表 2.7.2.2－1　医師主導治験の概要

試験	試験デザイン	用法・用量 投与期間	被験者数	PK 採血時点	PD 評価時点
VGCV-1	多施設共同，オープンラベル，単群	16 mg/kg を 1 日 2 回投与 投与期間：6 ケ月	24 名	投与 6 週後の治験薬服用 90 分後	投与開始前，投与 1，2，3，4，5，6 週後，投与 2，3，4，5，6 ケ月後，投与終了 1 ヶ月後，中止時，中止 1 ケ月後，初回投与後 6 ケ月後
CASG112	多施設共同，ランダム化，ダブルブラインド，プラセボ対照	16 mg/kg を 1 日 2 回投与 投与期間：6 ケ月（6 ケ月投与群），6 週（6 週投与群）	107 名 a)	Day 7，14，21，28，42，56，70，84，投与 4，5，6 ケ月後	Day 1，7，14，21，28，42，56，70，84，投与 4，5，6，7 ケ月後

a)　本剤の投与を受けた被験者数

2.7.2.2.2　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）

添付資料：5.3.5.2－1　評価資料

2.7.2.2.2.1　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 濃度の要約統計量を，治験薬投与開始から投与終了 1 ケ月後までに発現した有害事象の有無別に表 2.7.2.2－2 に示した．対象は，投与 6 週後の血漿中 GCV 濃度の検体が採取できた 23 名とした．全体，有害事象発現あり及び有害事象発現なしの被験者の血漿中 GCV 濃度の平均値は，それぞれ 4.59 μg/mL，4.84 μg/mL 及び 3.71 μg/mL であった．有害事象が発現した被験者（18 名）の血漿中 GCV 濃度は，発現しなかった被験者（5 名）に比して高かった．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．

表 2.7.2.2－2　治験薬投与 6 週後の血漿中 GCV 濃度（有害事象の有無別）

	要約統計量（μg/mL）					
	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
全体	23	4.59	1.31	2.81	4.24	7.32
有害事象あり	18	4.84	1.32	2.81	5.16	7.32
有害事象なし	5	3.71	0.84	3.01	3.34	4.98

5.3.5.2－1 表 11.4.4－1 より引用

2.7.2.2.2.2　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デオキシリボ核酸（以下，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全血中及び尿中の CMV 量を評価した．なお，全血中 CMV 量（log_{10}）の平均値及び標準偏差の算出において，測定限界値未満とされた場合には 1 IU/mL で補完した．

2.7.2.2.2.2.1　全血中 CMV 量

全血中 CMV 量（log_{10}）の経時的推移を図 2.7.2.2－1 及び表 2.7.2.2－3 に示した．全血中 CMV 量の平均値は，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．

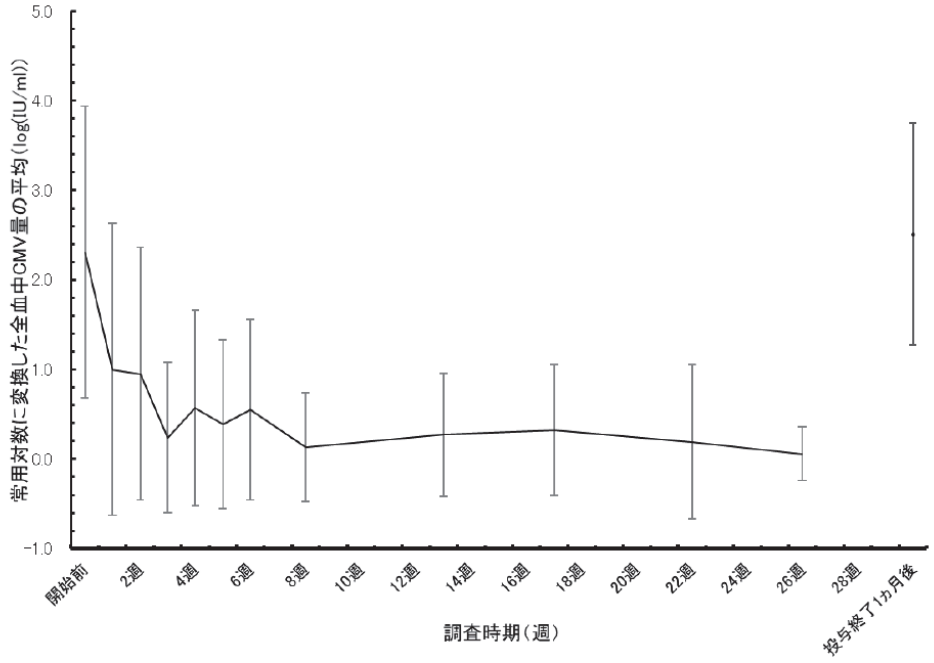


図 2.7.2.2－1　全血中 CMV 量の経時的推移

「投与終了 1 ケ月（4 週）後」には中止症例 3 例の「中止 1 ケ月後」も含まれているため，グラフは独立して表示した．

5.3.5.2－1 図 11.4.1.3－1 より引用

表 2.7.2.2－3　各時点での全血中 CMV 量の要約

時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
投与開始前	24	2.31	1.63	0.0	2.39	6.2
1 週	24	1.00	1.63	0.0	0.00	4.8
2 週	24	0.95	1.41	0.0	0.00	4.0
3 週	24	0.24	0.84	0.0	0.00	3.7
4 週	24	0.57	1.09	0.0	0.00	3.4
5 週	23	0.39	0.94	0.0	0.00	3.6
6 週	23	0.55	1.01	0.0	0.00	2.8
8 週（2 ケ月）	23	0.13	0.61	0.0	0.00	2.9
13 週（3 ケ月）	21	0.27	0.69	0.0	0.00	2.3
17 週（4 ケ月）	21	0.32	0.73	0.0	0.00	2.5
22 週（5 ケ月）	21	0.19	0.86	0.0	0.00	3.9
26 週（6 ケ月）	24 *1	0.06	0.30	0.0	0.00	1.5
投与終了 1 ケ月後	24 *2	2.51	1.24	0.0	2.73	5.1

単位：log_{10}IU/mL

*1：中止被験者 3 例の「投与 26 週後（6 ケ月）」の値を含む

*2：中止症例 3 例の「中止 1 ケ月後」の値を含む（初回投与から 8 週後，11 週後，15 週後の値）

5.3.5.2－1 表 11.4.1.3－1 より引用

2.7.2.2.2.2.2　尿中 CMV 量

尿中 CMV 量（log_{10}）の経時的推移を図 2.7.2.2－2 及び表 2.7.2.2－4 に示した．尿中 CMV 量の平均値は，投与開始前の 4.71 log_{10}IU/mL から徐々に低下し，投与 17 週後ではすべての被験者で測定限界値未満に低下したが，投与 26 週後には 0.30 log_{10}IU/mL に上昇した．なお，投与終了 1 ケ月後は 2.29 log_{10}IU/mL であった．

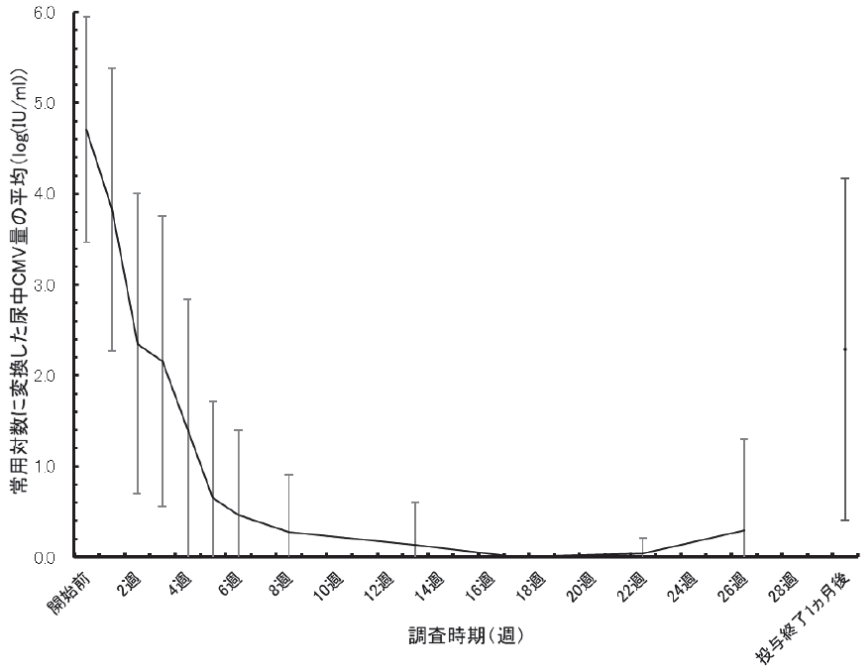


図 2.7.2.2－2　尿中 CMV 量の経時的推移

「投与終了 1 ケ月（4 週）後」には中止症例 3 例の「中止 1 ケ月後」も含まれているため，グラフは独立して表示した．

5.3.5.2－1 図 11.4.1.3－2 より引用

表 2.7.2.2－4　各時点での尿中 CMV 量の要約

時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
投与開始前	24	4.71	1.24	2.5	4.82	8.2
1 週	24	3.83	1.56	0.0	3.89	6.5
2 週	24	2.35	1.65	0.0	2.73	5.6
3 週	24	2.16	1.60	0.0	2.18	5.5
4 週	24	1.40	1.44	0.0	1.50	4.6
5 週	23	0.65	1.07	0.0	0.00	3.1
6 週	23	0.47	0.93	0.0	0.00	2.7
8 週（2 ケ月）	23	0.28	0.63	0.0	0.00	1.9
13 週（3 ケ月）	21	0.14	0.47	0.0	0.00	2.0
17 週（4 ケ月）	21	0.00	0.00	0.0	0.00	0.0
22 週（5 ケ月）	21	0.04	0.17	0.0	0.00	0.8
26 週（6 ケ月）	24 *1	0.30	1.00	0.0	0.00	3.6
投与終了 1 ケ月後	24 *2	2.29	1.88	0.0	2.79	5.3

単位：$\log_{10}$ IU/mL
*1：中止被験者 3 例の「投与 26 週後（6 ケ月）」の値を含む
*2：中止症例 3 例の「中止 1 ケ月後」の値を含む（初回投与から 8 週後，11 週後，15 週後の値）
5.3.5.2－1 表 11.4.1.3－3 より引用

2.7.2.2.2.3　血漿中 GCV 濃度と全血中 CMV 量の関係

投与 6 週後の血漿中 GCV 濃度と全血中 CMV 量（$\log_{10}$）の散布図を図 2.7.2.2－3 に示した．投与 6 週後の血漿中 GCV 濃度は服用 90 分後に採血された濃度を示しているが，これらの濃度と全血中 CMV 量に明らかな相関は認められなかった．

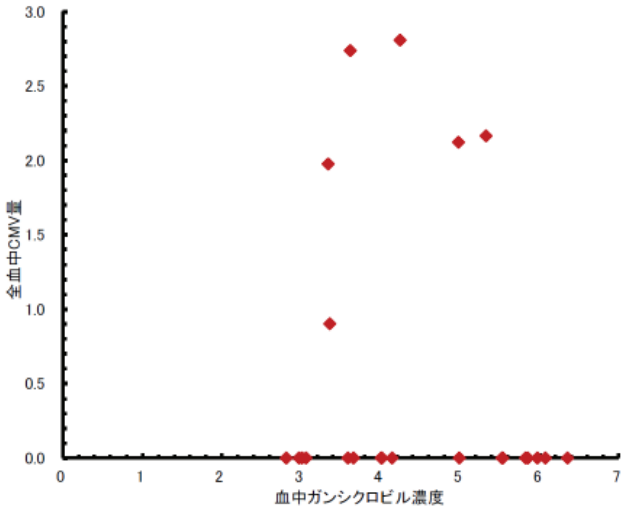


図 2.7.2.2－3　治験薬投与 6 週後の血漿中 GCV 濃度と全血中 CMV 量の散布図
単位：血漿中 GCV 濃度（μg/mL），全血中 CMV 量（$\log_{10}$IU/mL）
5.3.5.2－1 図 11.4.5－1 より引用

2.7.2.2.3　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）

添付資料：5.3.5.1－1　参考資料

2.7.2.2.3.1　薬物動態の評価

本治験では，表 2.7.2.2－1 に示した各 PK 採血時点で得られた計 957 の血漿中 GCV 濃度が測定された．本試験の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 VGCV16 mg/kg を 1 日 2 回 6 週間経口投与され，それから 6 ケ月後まで同一の用法・用量で実薬投与を継続する群（6 ケ月投与群）又はプラセボ投与へ切り替える群（6 週投与群）の 2 群にランダムに割り付けられ，ダブルブラインド下で投与された．

2.7.2.2.3.1.1　各採血時点での血漿中 GCV 濃度

試験期間中の各時点の平均血漿中 GCV 濃度推移を図 2.7.2.2－4 に，横軸にオープンラベル開始時を起点とした Day をとった個々の血漿中 GCV 濃度を図 2.7.2.2－5 に示した．

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濃度は低下した．

6 ケ月投与群の血漿中濃度は，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．

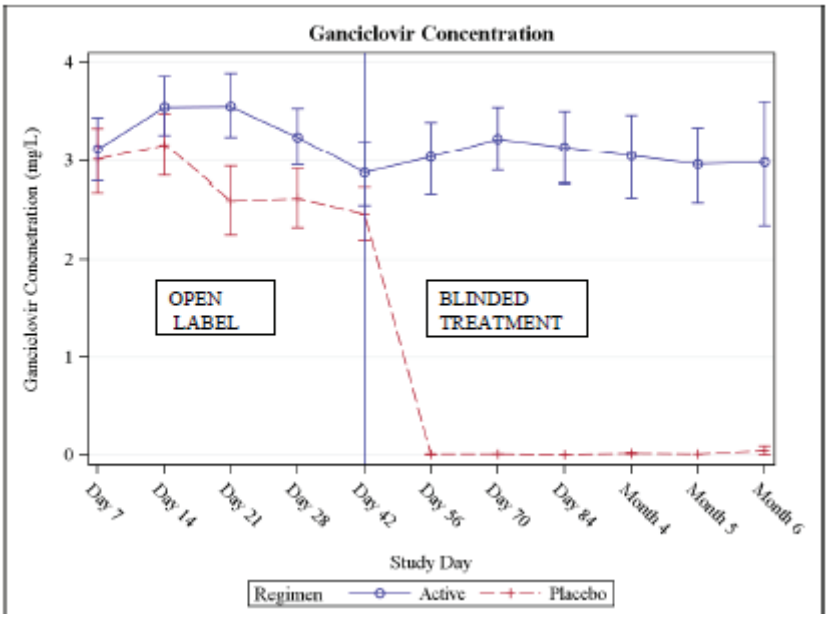


図 2.7.2.2－4　各採血時点での血漿中 GCV 濃度（平均±S.E.）

5.3.5.1－1 Figure 8b より引用

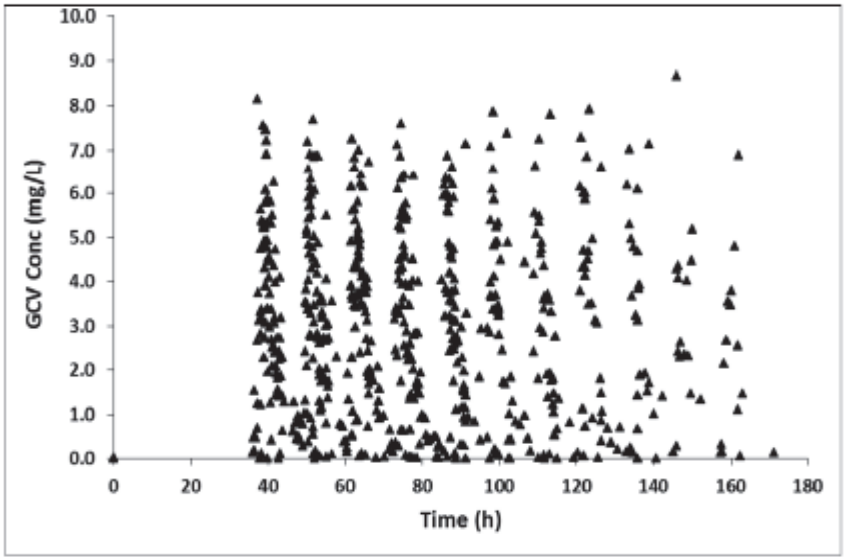


図 2.7.2.2－5　血漿中 GCV 濃度の経時的推移

5.3.5.1－1 Figure 8a より引用

2.7.2.2.3.1.2　母集団薬物動態解析

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．

PPK 解析は，ADAPT 5 のソフトウェアを用いて非線形混合効果モデルアプローチで実施した．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（SDslope）及び加法誤差モデル（SDint）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．このモデル構築過程において，モデルに組み入れる共変量の効果は視覚的判断により線形であることを仮定し，候補となる共変量間に強い相関がみられる場合には有意性の高い（基本モデルからの-2×対数尤度の減少量が最大となる）変数を優先して組み入れるが，-2×対数尤度の減少量が同様な値を示すときには，臨床的判断で組み入れる共変量を決定することとした．

最終モデルから推定されたパラメータを表 2.7.2.2－5 に示した．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．

表 2.7.2.2－5　母集団薬物動態解析の最終モデルでのパラメータ推定値の要約

Parameters (Unit)	Estimate (%SE)	Inter-individual variability (%SE)
CLt/F (L/h)	-	26.1 (11.6)
V/F (L)	8.16 (17.1)	29.4 (57.5)
Ka (1/h)	0.595 (27.6)	40.9 (72.5)
Covariates	Estimated effect (%SE)	
Weight and Scr on CLt		
CL_0	2.18 (4.09)	
CL_{wt}	0.390 (18.1)	
CL_{scr}	-0.702 (46.0)	
Residual variability		
Additive error (SDint)	0.547 (3.94)	
Proportional error (SDslope)	0.0000500 (NE)	

SE = standard error; CLt/F = oral clearance; V/F = oral distribution volume; Ka = first order absorption rate constant; scr = serum creatinine; wt = weight; NE = not estimated

CL_0 = intercept term between weight and Scr and CLt; CLwt = slope term between weight and CLt; CLscr = slope term between scr and CLt

5.3.5.1－1 Table 14f より引用

2.7.2.2.3.1.3　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 パラメータの要約統計量を表 2.7.2.2－6 に示した．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．

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．

表 2.7.2.2－6　薬物動態パラメータ

パラメータ（単位）	平均値	標準偏差	CV（%）	幾何平均値
CL/F (L/h)	2.28	0.77	33.95	2.16
V/F (L)	8.52	1.09	12.82	8.45
ka (1/h)	0.65	0.11	16.83	0.64
ke (1/h)	0.29	0.14	46.42	0.27
AUC (mg*h/L)	20.85	5.40	25.88	20.10
t1/2 (h)	2.98	1.12	37.46	2.79
体重（kg）	3.02	0.63	20.76	2.96
投与量（mg）	44.77	10.85	24.23	43.37

CV = coefficient of variation; CL/F = oral clearance; V/F = oral distribution volume; ka = first order absorption rate constant; ke = elimination constant; AUC = area under the plasma concentration-time curve; t1/2 = time of half life

5.3.5.1－1 Table 14c より引用

2.7.2.2.3.2　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. 定量的なウイルス量の考察には immediate early（IE）抗原の保存領域を検出するプライマーを用いた PCR 測定結果を用いた. 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.

2.7.2.2.3.2.1　全血中 CMV 量の経時的推移

全血中 CMV 量（$\log_{10}$）の経時的推移を図 2.7.2.2－6 に示した. 6 週投与群及び 6 ケ月投与群ともに, 全血中 CMV 量は, 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.

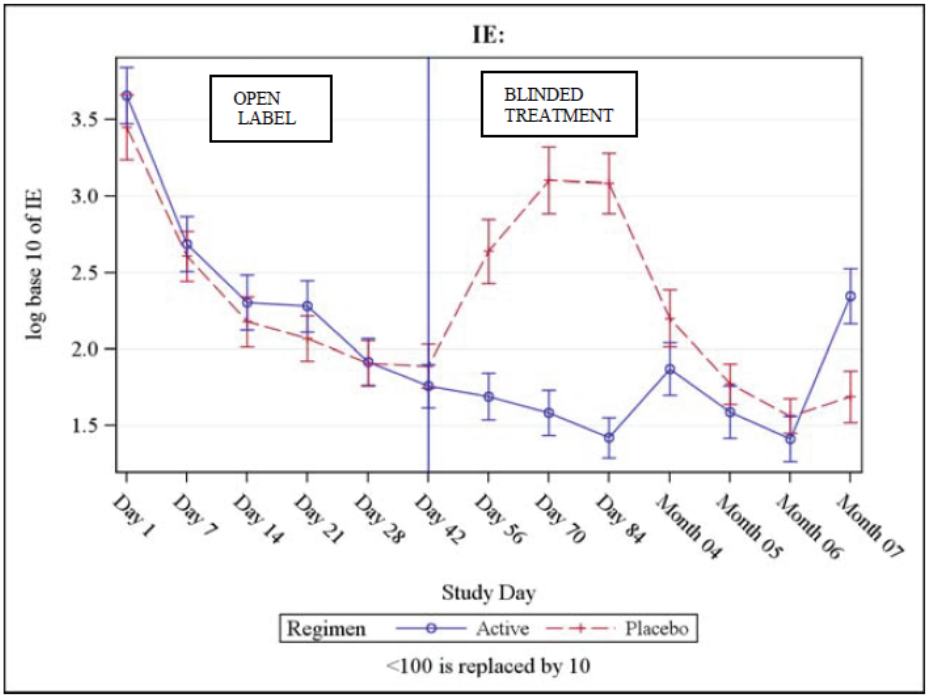


図 2.7.2.2－6　全血中 CMV 量の経時的推移

IE：IE プライマーを用いて測定された全血中 CMV 量（$\log_{10}$）（単位不明）. 測定限界（100）未満の値は 10 とした.

5.3.5.1－1 Figure 12 より引用

2.7.2.2.3.2.2　全血中 CMV 量と他の評価項目の関連性

本治験では中枢神経障害の有無で CMV 量に差異がみられるかに関心があったため, ベース

ラインの中枢神経障害の有無別にベースラインの全血中 CMV 量（log_{10}）の要約統計量を表 2.7.2.2－7 に示した．ベースラインの全血中 CMV 量が得られた 98 名のうち，中枢神経障害を有する 65 名の全血中 CMV 量の中央値は 4.06 で，中枢神経障害が認められなかった 33 名の 3.32（中央値）よりも有意に高値であった（p=0.0005）．

表 2.7.2.2－7　ベースラインの中枢神経障害の有無別ベースラインの全血中 CMV 量

要約統計量	ベースラインの全血中 CMV 量（log_{10}）			
	中枢神経障害あり	中枢神経障害なし	全体	p 値
被験者数	65	33	98	0.0005
平均値 ± 標準誤差	3.84 ± 0.15	2.94 ± 0.21	3.54 ± 0.13	
中央値	4.06	3.32	3.65	
最小値 – 最大値	1.00 – 5.65	1.00 – 5.36	1.00 – 5.65	

p 値：中枢神経障害ありと中枢神経障害なしの比較に対する Wilcoxon 検定の結果
5.3.5.1－1 Table 21a から抜粋

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 AUC の Spearman 順位相関係数を表 2.7.2.2－8 に示した．全体として相関係数は 0 に近かった．また，これらの相関関係は外れ値の影響も受けていた．

表 2.7.2.2－8　血漿中 GCV 濃度から算出した薬物動態パラメータと全血中 CMV 量（log_{10}）から算出した AUC の相関

パラメータ（単位）		$AUC_{0\text{-}M6}$	$AUC_{0\text{-}D42}$	$AUC_{D42\text{-}M6}$
CL/F (L/h)	相関係数	-0.16612	-0.17812	-0.21503
	p 値	0.1039	0.0825	0.0385
	n	97	96	93
V/F (L)	相関係数	-0.00712	-0.01604	-0.01527
	p 値	0.9448	0.8768	0.8845
	n	97	96	93
ka (1/h)	相関係数	-0.00488	-0.03514	-0.01617
	p 値	0.9622	0.7339	0.8777
	n	97	96	93
ke (1/h)	相関係数	-0.14701	-0.11275	-0.18424
	p 値	0.1507	0.2741	0.0771
	n	97	96	93
t1/2 (h)	相関係数	0.13184	0.12601	0.17477
	p 値	0.1980	0.2212	0.0938
	n	97	96	93

$AUC_{0\text{-}M6}$：投与開始から投与 6 ケ月後までに得られた全血中 CMV 量（log_{10}）から算出した AUC
$AUC_{0\text{-}D42}$：投与開始から投与 6 週後までに得られた全血中 CMV 量（log_{10}）から算出した AUC
$AUC_{D42\text{-}M6}$：投与 6 週後から投与 6 ケ月後までに得られた全血中 CMV 量（log_{10}）から算出した AUC
p 値：相関係数が 0 の帰無仮説に対する検定結果
5.3.5.1－1 Table 21c から抜粋

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1　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，PK パラメータと有意な関連を示す共変量を含めた PPK モデルを構築するとともに，CL/F などの PK パラメータを推定した（2.7.2.2.3.1.2）．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（2.7.2.2.2.1）．国内医師主導治験の血漿中 GCV 濃度データを用いた PPK 解析は実施していないが，CASG112 試験での PPK 解析の最終モデルを用いて，国内医師主導治験と同一の共変量のデータ分布に従うことを想定し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．

日本人小児の仮想的な症候性先天性 CMV 感染症患者 3000 例に VGCV 16 mg/kg を 1 日 2 回投与したときの投与 6 週後の血漿中 GCV 濃度のシミュレーション結果を，国内医師主導治験で得られた実測値とともに図 2.7.2.3－1 に示した．海外の症候性先天性 CMV 感染症患者を対象とした PPK 解析では，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（表 2.7.2.2－5）．そのため，シミュレーションでは，日本人小児の症候性先天性 CMV 感染症患者の体重及び血清クレアチニンがそれぞれ国内医師主導治験での各時点の体重及び血清クレアチニンの平均値及び標準偏差の正規分布に従うと仮定し，日本人小児に対して予測された血漿中 GCV 濃度の 2.5 パーセント点，中央値及び 97.5 パーセント点の推移を示した．日本人小児に対する血漿中 GCV 濃度の予測では，変量効果は 0 と仮定した．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，日本人小児の症候性先天性 CMV 感染症患者においても，CASG112 試験で構築された PPK モデルで十分説明可能であると考えられた．また，VGCV 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（2.7.2.3.2）．本項で述べたシミュレーションより，小児の症候性先天性 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が，こ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，VGCV 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．

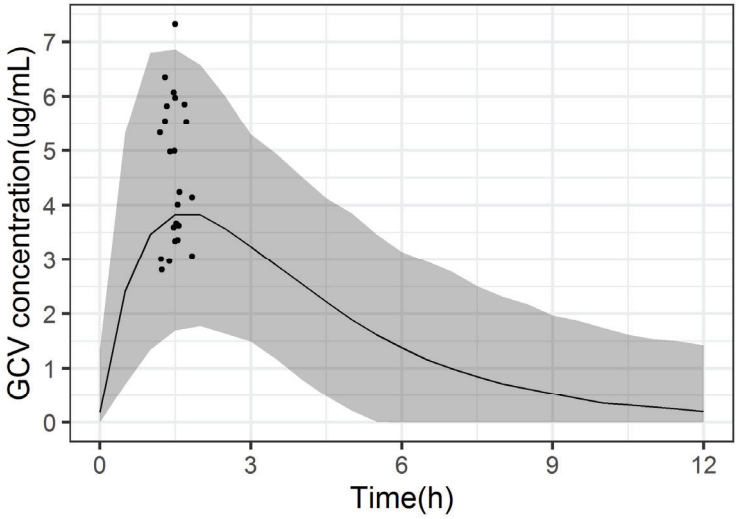


図 2.7.2.3－1 海外医師主導治験（CASG112 試験）での母集団薬物動態モデルからのシミュレーションによる日本人小児の症候性先天性 CMV 感染症患者の血漿中 GCV 濃度の予測値

実線：海外母集団薬物動態モデルをもとに予測した日本人小児の症候性先天性 CMV 感染症患者に対する血漿中 GCV 濃度の予測値の中央値
灰色部：海外母集団薬物動態モデルをもとに予測した日本人小児の症候性先天性 CMV 感染症患者に対する血漿中 GCV 濃度の予測値の 2.5 パーセント点から 97.5 パーセント点までの領域
黒点：国内医師主導治験の実測値

2.7.2.3.2　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 [13),14)]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．上記プラセボ対照ランダム化二重盲検試験において，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 $AUC_{0\text{-}12}$ の中央値は 27 mg·h/L であった [15)]．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 $AUC_{0\text{-}12}$ と同等であることが示された [1)]. 以上を根拠として, CASG112 試験における用法・用量は，VGCV 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ことから，薬物動態的観点で，VGCV 16 mg/kg を 1 日 2 回経口投与とすることは妥当と考えられた．

国内医師主導治験でも CASG112 試験と同一の用法・用量として VGCV 16 mg/kg を 1 日 2 回経口投与と設定したが，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，

薬物動態的観点で妥当な設定と考えられた．また，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 濃度についても民族差はないと考えられた（2.7.2.3.1）．以上より，日本人小児の症候性先天性 CMV 感染症患者においても，VGCV の用法・用量を 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．

以上の根拠より設定した小児の症候性先天性 CMV 感染症患者における用法･用量（16 mg/kg, 1 日 2 回）での 1 日あたりの投与量は，小児の症候性先天性 CMV 感染症患者における本剤投与の対象年齢層を 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（表 2.7.2.3－1）．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｛CASG112 試験で得られた AUC の平均値 20.85 mg· h/L（表 2.7.2.2－6）の 2 倍｝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，前述のとおり，VGCV 投与時の薬物動態について，小児の固形臓器移植患者及び症候性先天性 CMV 感染症患者のいずれにおいても民族差はないと考えられた．

表 2.7.2.3－1　症候性先天性 CMV 感染症の対象患者層（1 歳未満）における VGCV の 1 日あたりの投与量（mg）

Cr[a)] (mg/dL)	月齢	身長(cm) [b)]	体重(kg) [b)]	①　scCMV の用法用量(mg) [c)]	②　既承認の用法用量(mg) [d)]	投与量比（①/②）
0.2	出生時（男子）	49.0	3.00	96	78	1.23
	出生時（女子）	48.5	2.94	94	75	1.25
	6 ケ月齢時（男子）	67.9	8.00	256	208	1.23
	6 ケ月齢時（女子）	66.5	7.47	239	195	1.23
	1 歳時（男子）	74.8	9.24	296	258	1.15
	1 歳時（女子）	73.4	8.68	278	243	1.14

a)　Cr：血清クレアチニン値．Cr の基準値として，小児科学レクチャー 3 巻 2 号付録 https://sogo-igaku.co.jp/lec_in_ped/0302.html の該当年齢区分の 50 パーセンタイル値を小数第 2 位で四捨五入した 0.2（mg/dL）を設定した．
b)　平成 22 年 厚生労働省乳幼児身体発育調査結果 https://www mhlw.go.jp/toukei/list/73-22b.html#gaiyou
c)　小数第 1 位を四捨五入，scCMV：症候性先天性 CMV 感染症
d)　https://medical.mt-pharma.co.jp/learning/others/vlx/calculate/　算出に用いる体重は小数第 2 位を四捨五入

また，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 試験では血漿中 GCV

の PK パラメータと全血中 CMV 量の関連性が評価された．その結果，相関係数は 0 に近かったが，外れ値の影響も受けており（2.7.2.2.3.2.2），関連性を十分に評価できたとはいえなかった．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小児における用法・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た．

2.7.2.4　特別な試験

該当する試験はない．

2.7.2.5　付録

該当なし．

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）

2.7　臨床概要

2.7.3　臨床的有効性の概要

田辺三菱製薬株式会社

目次

略語・略号一覧 3
2.7.3　臨床的有効性の概要 4
2.7.3.1　背景及び概観 4
2.7.3.1.1　試験対象集団 5
2.7.3.1.2　試験デザイン 7
2.7.3.1.3　有効性評価項目 9
2.7.3.2　個々の試験結果の要約 15
2.7.3.2.1　国内医師主導治験（本治験後の観察研究の結果を含む） 15
2.7.3.2.2　CASG102 試験 16
2.7.3.2.3　CASG112 試験 18
2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析 19
2.7.3.3.1　試験対象集団 19
2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討 23
2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較 56
2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 60
2.7.3.4.1　用法・用量 60
2.7.3.4.2　特殊集団における用量 60
2.7.3.5　効果の持続，耐薬性 60

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
CI	Confidence interval	信頼区間
CMV	Cytomegalovirus	サイトメガロウイルス
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
GCV	Ganciclovir	ガンシクロビル
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
ITT	Intent-to-treat	－
[redacted]	[redacted]	－
SD	Standard deviation	標準偏差
[redacted]	[redacted]	－

2.7.3　臨床的有効性の概要

2.7.3.1　背景及び概観

症候性先天性サイトメガロウイルス（以下，CMV）感染症患者に対する本剤（バルガンシクロビル）の有効性は，国内医師主導治験「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）の結果を中心に説明する．参考データとして，国内医師主導治験の被験者を対象に行われている長期間の追跡調査である観察研究（以下，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ガンシクロビル（以下，GCV）を用いた試験である．

国内医師主導治験及び参考データである CASG102 試験，CASG112 試験の試験デザインの一覧を表 2.7.3.1－1 に示した．

表 2.7.3.1－1　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，登録時体重が 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，登録時体重が 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 　GCV：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 2.7.3.1－2 を参照，2)主要評価項目の評価例数

2.7.3.1.1　試験対象集団

2.7.3.1.1.1　国内医師主導治験

中枢神経障害を有する症候性先天性 CMV 感染と診断された新生児が対象とされた．主な選択基準は，生後 21 日以内に実施した尿中 CMV 核酸検出キットで CMV 核酸の検出，中枢神経障害｛小頭症，水頭症・脳室拡大，脳室周辺石灰沈着，大脳皮質形成不全・白質障害，網脈

絡膜炎，聴性脳幹反応（以下，ABR）異常．これらのいずれかに該当〕を有する，在胎期間 32 週以上，登録時体重が 1,800 g 以上の患者とされた．同意取得時に生後 2 ケ月以内で，同意取得後 4 週間以内に本剤が投与できる患者とされた．また，主な除外基準について，抗生物質の投与が必要な細菌感染症，患者の母親が HIV 陽性又は患者が HIV 陽性感染症，無脳症や他の原因の水頭症，以下に該当する臨床検査値異常（血清クレアチニンが 1.5 mg/dL 超，好中球数 500/mm^3 未満，血小板数 25,000/mm^3 未満），これらのいずれかに該当した場合，不適格とされた．

2.7.3.1.1.2　国内医師主導治験後の観察研究

国内医師主導治験で本剤が投与され，投薬が終了した患者（中止例を含む）が対象とされた．

2.7.3.1.1.3　CASG102 試験

中枢神経障害を有する症候性先天性 CMV 感染と診断された新生児が対象とされた．主な選択基準は，生後 1 ケ月以内に尿検体より CMV が同定され，中枢神経障害（小頭症，頭蓋内石灰化，脳脊髄液異常値，網脈絡膜炎，ABR 異常，これら一つ以上に該当）を有する，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 以上の患者とされた．また，主な除外基準について，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，クレアチニンが 1.5 mg/dL を超えている，HIV に感染している又は水無脳症，これらのいずれかに該当した場合，不適格とされた．

2.7.3.1.1.4　CASG112 試験

中枢神経障害の有無にかかわらず，症候性先天性 CMV 感染と診断された新生児が対象とされた．主な選択基準は，尿又は咽頭ぬぐい検体により培養，シェルバイアル法，又はポリメラーゼ連鎖反応法のいずれかにより CMV が同定され，原疾患に伴う症状又は中枢神経障害［血小板数減少，点状出血，肝腫大，脾腫，子宮内胎児発育遅延，肝炎（トランスアミナーゼ及び/又はビリルビンの上昇），CMV 感染症による中枢神経障害｛小頭症，放射線画像異常，脳脊髄液異常値，脳脊髄液中の CMV デオキシリボ核酸（以下，DNA）検出，網脈絡膜炎，ABR 異常｝．これら一つ以上に該当］を有する，在胎期間 32 週以上，かつ，登録時に生後 30 日以下で，登録時体重が 1,800 g 以上の患者とされた．また，主な除外基準について，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 陽性の女性から生まれたことが判明している乳児，これらのいずれかに該当した場合，不適格とされた．

以上より，これら 3 試験ともに，CMV 感染の有無を検査する手法は同一ではないが，いずれも新生児の先天性 CMV 感染症と診断された患者を対象としていた．被験者の月齢は，国内

医師主導治験では生後 3 ケ月以内を対象とし, CASG102 試験及び CASG112 試験では生後 1 ケ月以内を対象としていた．症候性先天性 CMV 感染症の臨床症状は，3 試験ともに原疾患に伴う中枢神経障害を対象とし，CASG112 試験のみで中枢神経障害以外の臨床症状でもエントリー可能としていた．また，すべての試験で，本剤の安全性プロファイルを考慮して，感染症や腎障害を有する患者は試験には登録できず，おおむね 3 試験の試験対象集団は同様と考えられた．

2.7.3.1.2　試験デザイン

2.7.3.1.2.1　国内医師主導治験

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．本剤の投与期間中は，CMV 感染症の治療薬であるガンシクロビル（本剤の活性本体），ホスカルネットナトリウム水和物，レテルモビルは併用禁止とした．また，本剤の安全性プロファイルを考慮し，好中球数減少，血小板数減少，ヘモグロビン減少，肝機能検査値高値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．基準の詳細について，表 2.7.3.1－2 に示した．

2.7.3.1.2.2　国内医師主導治験後の観察研究

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，現在も継続中である．

2.7.3.1.2.3　CASG102 試験

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．被験者は登録時に GCV 6 mg/kg/回，1 日 2 回，6 週間静脈内投与する群（以下，GCV 投与群）とプラセボの投与がない無処置の群（以下，非投与群）にランダム化割付された．また，GCV の安全性プロファイルを考慮し，好中球数減少が認められた場合には，GCV の減量，休薬及び中止規定を設けて実施された．基準の詳細について，表 2.7.3.1－2 に示した．

2.7.3.1.2.4　CASG112 試験

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．治験薬投与期間中，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）等は併用禁止とされた．また，本剤の安全性プロファイルを考慮し，好中球数減少，血小板数減少，肝機能検査値高値，腎機能値低下が認められた場合には，治験薬の減量，休薬及び中止規定を設けて実施された．基準の詳細について，表 2.7.3.1－2 に示した．

表 2.7.3.1－2　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

2.7.3.1.3　有効性評価項目

各試験で用いた有効性評価項目の一覧を表 2.7.3.1－3 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 2.7.3.1－4 に示した．本項では，各試験の評価項目を概観したうえで，共通する重要な評価項目である聴力障害，また，国内外試験における発達の評価項目（新版 K 式発達検査，Denver-II，Bayley-III）について説明する．

2.7.3.1.3.1　国内医師主導治験

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り，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）であった．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）の経時推移が設定された．聴力障害の評価として，投与 6 週後のベースラインからの変化（best ear assessment／total ear assessment）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）が設定された．

原疾患に伴う臨床症状として，血小板数減少，肝機能障害，網脈絡膜炎の改善の有無が設定された．なお，血小板数減少は 100,000/mm^3 未満，肝機能障害は AST 100 IU/L 以上と定義された．発育に係る指標として，身長，体重及び頭囲が設定され，運動発達段階の指標としては，寝返り及び首すわりが設定された．

本治験の中止例は初回投与 6 ケ月後の評価を実施しており，主要評価項目及び重要な副次評価項目において，投与 6 ケ月後の評価として採用された．その他の評価項目では，各時点データが採用された．

2.7.3.1.3.2　国内医師主導治験後の観察研究

国内医師主導治験後，1 歳から 6 歳まで 1 年ごとに診察が行われ，聴覚障害レベル（best ear assessment／total ear assessment）の評価は国内医師主導治験と同様の方法で実施されている．発育に係る指標として，身長，体重及び頭囲が設定され，神経学的発達状況，発達の評価｛新版 K 式発達検査，[redacted]（[redacted]），[redacted]（[redacted]）｝が設定されている．新版 K 式発達検査は 1 歳から[redacted]歳，[redacted]は[redacted]歳及び[redacted]歳，[redacted]は[redacted]歳で，それぞれ評価時期を設定されている．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，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），発育，神経学的発達状況，発達については新版 K 式発達検査の結果が含まれる．

2.7.3.1.3.3　CASG102 試験

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）であった．その他評価項目として，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／total ear assessment），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｝の改善の有無，発育に係る指標（体重，頭囲），Denver-II を用いた発達の評価等が設定された．

主要評価項目の対象は，すべての登録基準を満たし，かつ聴覚障害レベルの評価をベースライン及び投与 6 ケ月後に有する被験者であった．

2.7.3.1.3.4　CASG112 試験

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．副次評価項目として，全血中 CMV 量の経時推移，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／total ear assessment），投与 12 ケ月後及び 24 ケ月後の Bayley-III を用いた発達の評価が設定された．三次評価項目として，全血中 CMV 量と聴力及び発達の相関関係が検討された．また，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が評価された．発育に係る指標（身長，体重，頭囲）は安全性評価項目として評価された．

有効性の評価項目の対象は，ダブルブラインド期間に本剤の投与を 1 回以上受けた被験者，かつ各評価時点データを有する被験者について解析が行われた．

表 2.7.3.1－3　有効性評価項目の一覧

	国内医師主導治験	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]，[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，投与 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 2.7.3.1－4　主な有効性評価及び解析方法の一覧

<table>
<tr><th></th><th>国内医師主導治験</th><th>国内医師主導治験後の観察研究</th><th>CASG102 試験</th><th>CASG112 試験</th></tr>
<tr><td rowspan="2">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</td><td colspan="4">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].</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td>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].</td></tr>
<tr><td>best ear assessment による解析方法</td><td colspan="2">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．</td><td colspan="2">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．</td></tr>
<tr><td>total ear assessment による解析方法</td><td colspan="4">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．</td></tr>
<tr><td>発達の解析方法</td><td></td><td>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（Developmental Quotient，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．</td><td>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．</td><td>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．</td></tr>
</table>

＊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．

次に重要な評価項目である「聴力障害レベル」及び「発達」の評価方法について詳細を説明する．

聴力障害レベルの評価は，国内外 3 試験ともに同様な方法で行われた．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（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．ABR に基づく聴力障害レベルの分類を表 2.7.3.1－5 に，聴力障害レベルのベースラインからの変化の分類を表 2.7.3.1－6 に示した．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．CASG112 試験の主要評価項目の解析では，各被験者の投与 6 ケ月後の聴力障害レベルがベースラインよりも悪化した場合は「1」で，ベースラインと同じであれば「2」，ベースラインよりも改善した場合には，その段階に応じて「3」から「5」とし，それらの値を用い，聴力障害レベルのベースラインからの変化を解析した．

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，各評価時期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」の集団で比較検討し，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．

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．両耳で聴力障害レベルが異なる場合には，聴力機能をどの程度維持できているかで発達への影響度が変わるため，国内外 3 試験ともに best ear assessment が主たる解析に位置付けられている．ただし，best ear assessment におけるデータの取扱い方法については，以下の点が国内外試験で異なっていた．国内医師導治験では，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．それに対し，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．一方，total ear assessment のデータの取扱い方法は，国内外 3 試験ともに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ており，同様であった．

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 における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を比較することは可能と考え

た.

表 2.7.3.1－5　聴力障害レベルの分類

聴力障害レベル	ABR 出現レベル
正常な聴力	0～20 dB
軽度の聴力障害	21～45 dB
中等度の聴力障害	46～70 dB
重度の聴力障害	71 dB 以上

5.3.5.2－1　表 9.7.1.5－1 より引用一部改変

表 2.7.3.1－6　聴力障害レベルのベースラインからの変化の分類

分類	聴力障害レベルの変化
①改善	ベースラインより 6 ヵ月後のレベルが軽い
②不変（聴力は正常のまま）	ベースラインと 6 ヵ月後のレベルが同じで「正常な聴力」
③不変（聴力障害が同程度）	ベースラインと 6 ヵ月後のレベルが同じで「正常な聴力」以外
④増悪	ベースラインより 6 ヵ月後のレベルが重い

5.3.5.2－1　表 9.7.1.2－1 より引用一部改変

次に，発達の評価について，試験間の相違を説明する．各検査の評価方法や解析方法は表 2.7.3.1－4 に示した．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 であり，それぞれ異なる検査方法が用いられた．

新版 K 式発達検査は，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．Denver-II は，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．Bayley-III は，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．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ることから，これらの評価結果から本剤の発達に対する影響について検討することは可能と考えた．

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1　国内医師主導治験（本治験後の観察研究の結果を含む）

本剤が投与された被験者数は 24 名（投与完了した被験者数：21 名，投与中止した被験者数：3 名）であった．有効性の解析は，最大の解析対象集団（以下，FAS）24 名とした．

主要評価項目の「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（中央値）」は-246.0 IU/mL で，統計学的に有意な低下が認められ（$p<0.0001$），本剤投与により CMV 量が明らかに低下することが示された．全血中 CMV 量は，本剤投与開始後から速やかに低下し，投与 6 ケ月後は 6 週後に比べ，更に低下した．全血中 CMV 量が測定限界値未満の被験者の割合は，投与 6 週後で 73.9%（17／23 名），投与 6 ケ月後では 95.8%（23／24 名）で，投与 6 ケ

月後は投与 6 週後に比べ，全血中 CMV 量が測定限界値未満になる割合が高かった．

重要な副次評価項目である投与 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)」の被験者割合は 100.0%で，CASG102 試験の非投与群の同割合 59.0%を閾値とした検定において統計学的に有意な差が認められ（p<0.0001），本剤投与により聴力の悪化が抑制されることが示された．

ベースラインで認められた症候性先天性 CMV 感染症による血小板数減少，肝機能障害及び網脈絡膜炎（各 1 名）は，いずれも投与 6 ケ月後に改善が認められ，本剤投与により聴力障害以外の合併症に対しても改善効果が認められた．

発育に係る指標（身長，体重，頭囲）では，いずれも順調な発育を示し，運動発達も順調であった．

国内医師主導治験で本剤を投与された 24 名を対象に，6 歳時まで追跡調査を行う国内医師主導治験後の観察研究が実施中であり，本試験後から被験者が 6 歳になるまで 1 年ごとに発達推移が評価されている．現在，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日時点での全例の 1 歳時点の中間データを入手している．

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割合は 9 割以上であった．

新版 K 式発達検査での発達評価では，DQ が 85 以上を「正常」，70 以上 85 未満を「ボーダー」，70 未満を「発育遅滞」で分けると，「正常」13 名（54%），「ボーダー」4 名（17%），「発達遅滞」7 名（29%）であった．重度の症状や発達遅滞を生じる被験者が存在するものの，多くの被験者は順調に成長発達していた．

以上より，本剤は，症候性先天性 CMV 感染症患者に対し，投与 6 ケ月後に全血中 CMV 量を減少させ，聴力の悪化を抑制し，有効性を示した．

2.7.3.2.2　CASG102 試験

本治験で評価可能であった 100 名のうち，すべての登録基準を満たし，かつ，主要評価項目である投与 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）を評価可能であった被験者は，GCV 投与群 25 名，非投与群 17 名であった．また，発育評価（体重，頭囲）を実施可能であった被験者は，体重は，投与 6 週後は GCV 投与群 40 名，非投与群 40 名，頭囲は，投与 6 週後は GCV 投与群 41 名，非投与群 40 名であった．発達評価を実施可能であった被験者数は，投与 6 週後は GCV 投与群 34 名，非投与群 40 名，投与 6 ケ月後は GCV 投与群 35 名，非投与群 39 名，投与 12 ケ月後は GCV 投与群 35 名，非投与群 36 名であった．

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）した解析結果を示す．主要評価項目である投与 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）について，best ear assessment における「改善+不変（聴力は正常のまま）」の被験者割合は，GCV 投与群 84.0%（21／25 名），非投与群 58.8%（10／17 名）であり，群間で統計学的に有意な差が認められなかった（p=0.06）．total ear assessment における「改善+不変（聴力は正常のまま）」の耳の割合は，GCV 投与群 69.4%（34／49 耳），非投与群 38.9%（14／36 耳）であり，群間で統計学的に有意な差が認められ（p<0.01），GCV 投与により聴力の悪化が抑制された．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）」の被験者割合は，GCV 投与群 100.0%（25／25 名），非投与群 58.8%（10／17 名）であり，群間で統計学的に有意な差が認められ（p<0.01），GCV 投与により聴力の悪化が抑制された．投与 12 ケ月後以降（1 年を超えて複数回の聴力評価を受けた被験者については，最終評価を使用した）の聴力障害レベルのベースラインからの変化（best ear assessment）についても同様に，GCV 投与群では非投与群に比べ，聴力の悪化を有意に抑制することが示された．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（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 100.0%（49／49 耳），非投与群 58.3%（21／36 耳）であり，群間で統計学的に有意な差が認められ（p<0.01），GCV 投与により聴力の悪化が抑制された．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（total ear assessment）についても同様に，GCV 投与群では非投与群に比べ，聴力の悪化を有意に抑制することが示された．

発育に係る指標については，体重及び頭囲のベースラインから投与 6 週後の増加量（中央値）では，GCV 投与群は非投与群に比べ，体重（GCV 投与群：+1.2 kg，非投与群：+1.0 kg，p=0.02）及び頭囲（GCV 投与群：+3.6 cm，非投与群：+2.5 cm，p<0.01）において，いずれも統計学的に有意な増加が認められた．

発達に関しては，Denver-II による発達評価では，投与 6 ケ月後で，GCV 投与を受けていた被験者及び非投与の被験者における平均「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，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）．発達評価結果に対する聴覚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解析結果でも，GCV 投与を受けていた被験者では投与 6 ケ月後及び 12 ケ月後の平均「発達遅延数」が引き続き少なかった（それぞれ p=0.03 及び p=0.005）．

GCV を投与された症候性先天性 CMV 感染症患者では，GCV が投与されなかった患者と比べ，投与 6 ケ月後の聴力の悪化が抑制され，投与 1 年後以降も聴力の悪化が抑制され続ける可能性が示唆された．また，GCV を投与された患者では，発達予後も改善される可能性が示唆された．

2.7.3.2.3　CASG112 試験

組入れられた被験者は 109 名であった．本剤を 6 週間投与後にランダム化割付され治験薬を 1 回以上投与した被験者は 96 名｛初回投与から 6 ケ月後まで同用法用量で継続投与する群（6 ケ月投与群）：47 名，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）：49 名｝であった．主要評価項目の有効性評価例数は，6 ケ月投与群，6 週投与群ともに 43 名であった．

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）であった．本解析では，各被験者の投与 6 ケ月後の聴力障害レベルがベースラインよりも悪化した場合は「1」で，ベースラインと同じであれば「2」，ベースラインよりも改善した場合には，その段階に応じて「3」から「5」とし，聴力障害レベルのベースラインからの変化を群間比較されている．

投与 6 ケ月後の聴力障害レベルがベースラインよりも悪化した被験者は 6 ケ月投与群では 5 名，6 週投与群では 3 名，ベースラインと同じであった被験者は 6 ケ月投与群では 36 名，6 週投与群では 37 名，ベースラインよりも 1 段階改善した被験者は 6 ケ月投与群では 2 名，6 週投与群では 3 名であった．群間で統計学的に有意な差はなかった（Wilcoxon 検定：p=0.4051，Fisher の正確検定：p=0.8159）．

次に，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（聴力が正常のまま），不変（聴力障害が同程度），増悪」で分類し，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解析結果を示す．

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 6 ケ月投与群と 6 週投与群の群間で統計学的に有意な差はなかった（p=0.4413）．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．「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．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）」の耳の割合でも，6 ケ月投与群で 63.4%（52／82 耳），6 週投与群で 54.8%（46／84 耳）であったが，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 ケ月投与群に統計学的に有意な差が認められた（p=0.0381）．

発育に係る指標（身長, 体重, 頭囲）は, 6 ケ月投与群の 1 歳時点での身長（中央値）は 73 cm, 体重（中央値）は 9 kg，頭囲（中央値）は 44 cm，2 歳時点での身長（中央値）は 85 cm，体重（中央値）は 11 kg，頭囲（中央値）は 47 cm であった．1 歳及び 2 歳時点では，おおむね標準的な成長を示した．

発達については，Bayley-III による発達評価では，6 ケ月投与群は，6 週投与群と比較して，投与 24 ケ月後の言語複合スコア，受容コミュニケーション尺度スコアが高く，統計学的に有意であった（それぞれ p=0.0046，p=0.0031，ベースライン時の中枢神経障害の有無で補正した解析結果）．

症候性先天性 CMV 感染症患者の聴力障害レベルに対し，6 ケ月投与群の改善効果は 6 週投与群に比べて投与 6 ケ月後では明らかな差は認められなかったが，投与 12 ケ月後及び 24 ケ月後では改善効果は高く，その効果は 1 歳児以降も維持される可能性が示唆された．発達評価においても，投与 24 ケ月後では，6 ケ月投与群は 6 週投与群と比較し予後を改善する可能性が示唆された．

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

本剤の有効性は国内医師主導治験の結果を中心に説明し，参考データとして，国内医師主導治験後の観察研究，海外医師主導治験（CASG102 試験及び CASG112 試験）の結果も併記した．

2.7.3.3.1　試験対象集団

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を表 2.7.3.3－1 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において CASG102 試験のデータを用いて問題ないことを確認した．

表 2.7.3.3－1　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/mm³ 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/mm³ 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/mm³ 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に解析しているが，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 2.7.3.3－1 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 感染症患者が対象とされたため，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 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」[2)]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．

2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1　全血中 CMV 量の低下

本剤による全血中 CMV 量の低下作用を検討した．

なお，CASG102 試験では全血中 CMV 量は測定されていない．

2.7.3.3.2.1.1　国内医師主導治験

主要評価項目は，FAS における投与 6 ケ月後の全血中 CMV 量のベースラインからの変化量とした．

FAS における投与 6 ケ月後の全血中 CMV 量のベースラインからの変化量を表 2.7.3.3－2 に示した．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られた．

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 2.7.3.3－2　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

主要評価項目の副次解析として，FAS における投与 6 ケ月後の全血中 CMV 量が測定限界値未満の被験者割合を評価した．

FAS における投与 6 ケ月後の全血中 CMV 量が測定限界値未満の被験者割合を表 2.7.3.3－3 に示した．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は，95.8%（23／24 名）であった．

表 2.7.3.3－3　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）

	対象例数	例数	%	95%信頼区間*
投与6ケ月後の全血中CMV量における測定限界値未満の割合	24	23	95.8	79.8，99.3

＊ Wilson のスコアに基づく方法にて算出
5.3.5.2－1　Table14.2－3 より引用

FAS における全血中 CMV 量の経時推移を表 2.7.3.3－4 及び図 2.7.3.3－1 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．

表 2.7.3.3－4　全血中 CMV 量の経時推移（FAS）

項目	調査時期	例数	平均	標準偏差	最小値	中央値	最大値
全血中 CMV 量 log_{10}(IU/ml)	開始前	24	2.31	1.63	0.0	2.39	6.2
	1 週	24	1.00	1.63	0.0	0.00	4.8
	2 週	24	0.95	1.41	0.0	0.00	4.0
	3 週	24	0.24	0.84	0.0	0.00	3.7
	4 週	24	0.57	1.09	0.0	0.00	3.4
	5 週	23	0.39	0.94	0.0	0.00	3.6
	6 週	23	0.55	1.01	0.0	0.00	2.8
	2 ヵ月（8 週）	23	0.13	0.61	0.0	0.00	2.9
	3 ヵ月（13 週）	21	0.27	0.69	0.0	0.00	2.3
	4 ヵ月（17 週）	21	0.32	0.73	0.0	0.00	2.5
	5 ヵ月（22 週）	21	0.19	0.86	0.0	0.00	3.9
	6 ヵ月（26 週）	24 *1	0.06	0.30	0.0	0.00	1.5
	投与終了 1 ヵ月（4 週）後	24 *2	2.51	1.24	0.0	2.73	5.1

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．
*1：中止被験者 3 名の「初回投与 6 ケ月後（26 週後）」の値を含む．
*2：中止被験者 3 名の「中止 1 ケ月後」の値を含む（投与 8 週後，11 週後，15 週後の値）．
5.3.5.2－1　表 11.4.1.3－1 より引用

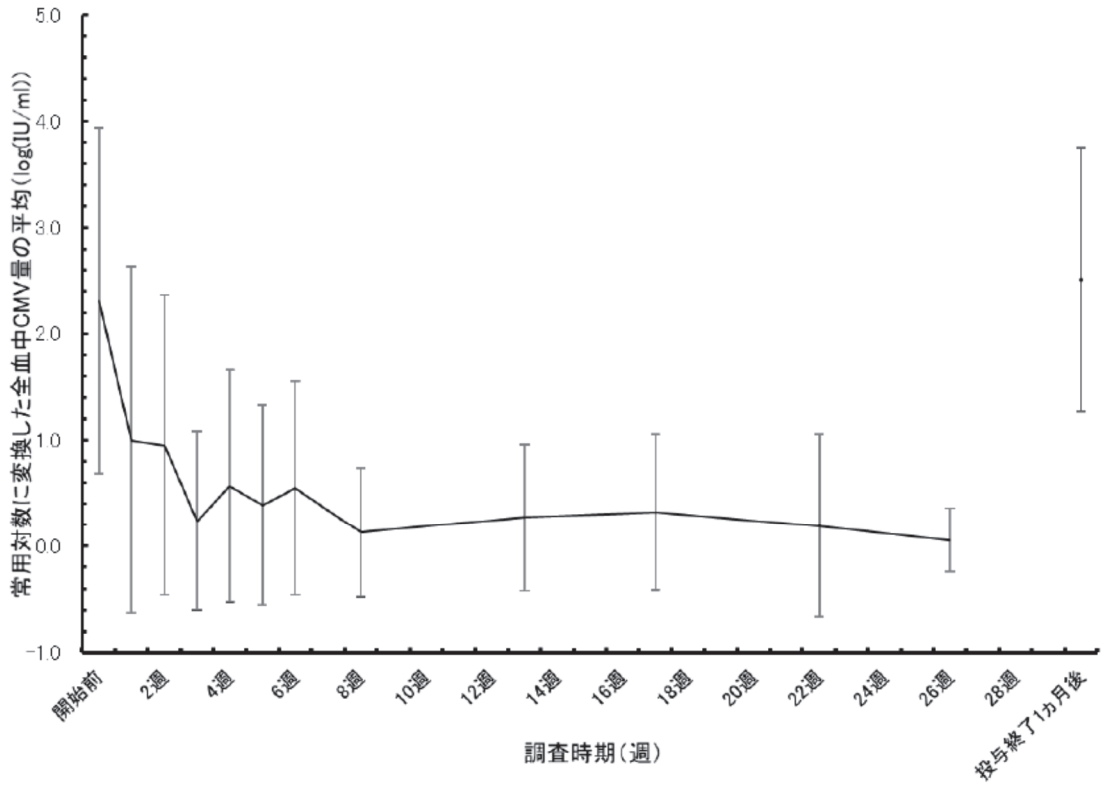


図 2.7.3.3－1　全血中 CMV 量の経時推移（FAS）

5.3.5.2－1　図 11.4.1.3－1 より引用

投与 6 週後の全血中 CMV 量の変化量を表 2.7.3.3－5 に示した．

投与 6 週後の全血中 CMV 量のベースラインからの変化量（中央値）は-220.0 IU/mL，95%CI は-1036.0～-35.0 IU/mL であった．投与 6 週後の全血中 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 2.7.3.3－5　投与 6 週後の全血中 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 週後の 全血中 CMV 量 の変化量 （IU/ml）	23	-77357.7	353970.3	-1700631	-1869.0 -10.0	0	-220.0	- 1036.0， -35.0	<0.0001

「測定限界値未満」とされた場合は，CMV 量は「1 IU/mL」で補完して，変化量を算出した．
5.3.5.2－1　表 11.4.1.4－1 より引用

全血中 CMV 量のベースラインからの変化量（中央値）は，投与 6 週後で-220.0 IU/mL，投与 6 ケ月後で-246.0 IU/mL であった．投与 6 週以降，投与 6 ケ月後まで全血中 CMV 量は低値で推移することが示された．

また，全血中 CMV 量が測定限界値未満の被験者の割合は，投与 6 週後で 73.9%（17／23 名），投与 6 ケ月後では 95.8%（23／24 名）であった．投与 6 ケ月後は投与 6 週後に比べて，全血中 CMV 量が測定限界値未満になる割合が高いことが示された．

2.7.3.3.2.1.2　CASG112 試験

本剤の 6 ケ月投与群及び 6 週投与群の全血中 CMV 量の経時推移を図 2.7.3.3－2 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．

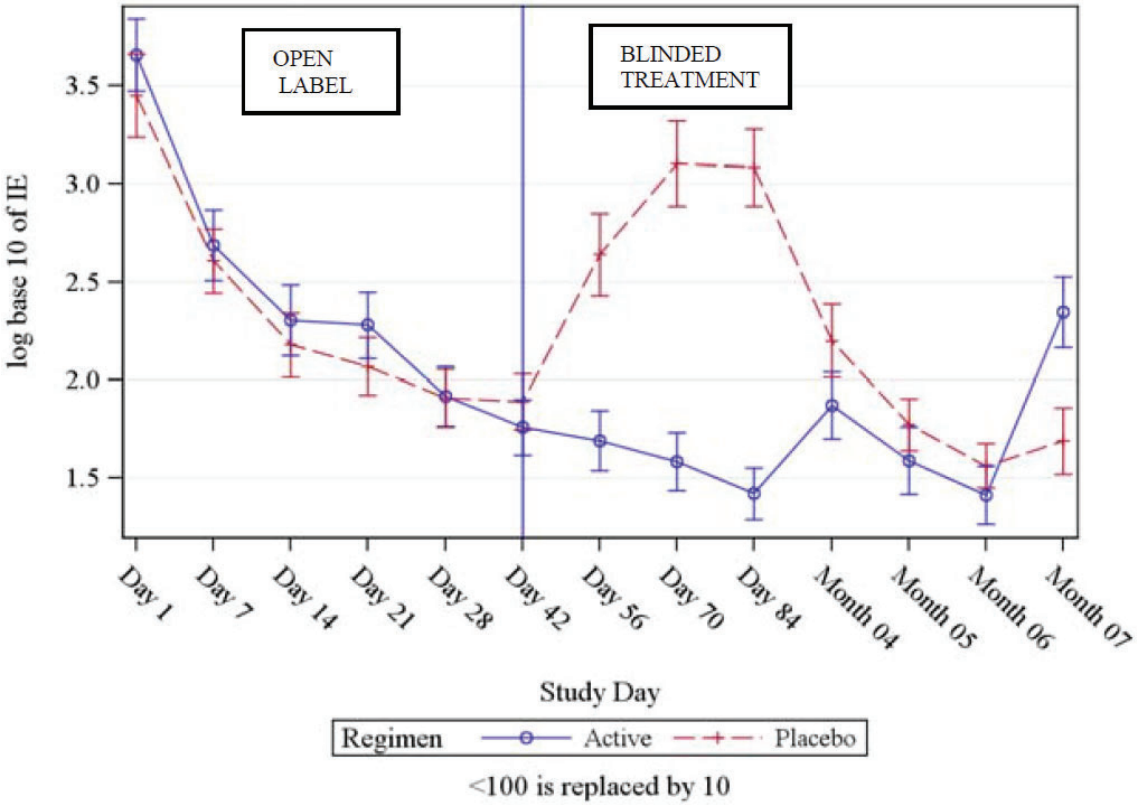


図 2.7.3.3－2　全血中 CMV 量の経時推移｛Intention-to-treat（以下，ITT）集団｝

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

国内医師主導治験の結果から，本剤は症候性先天性 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．また，CASG112 試験においても，国内医師主導治験と同様に，本剤投与による全血中 CMV 量の低下・維持作用が確認された．

2.7.3.3.2.2　聴力の悪化抑制効果

本剤による聴力の悪化抑制効果を検討した．

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効果ありと考えられている．聴力障害レベルのベースラインからの変化が「改善，不変（聴力は正常のまま）又は不変（聴力障害が同程度）」の場合を，悪化抑制の効果として評価した．

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，best ear assessment（各被験者の両耳のうち成績の良い方の評価）を主たる解析の位置づけで評価した．ただし，best ear assessment におけるデータの取扱い方法において，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．それに対し，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．

2.7.3.3.2.2.1　国内医師主導治験

2.7.3.3.2.2.1.1　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

2.7.3.3.2.2.1.1.1　best ear assessment

FAS における投与 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）について，「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 2.7.3.3－6 に，「改善+不変（聴力は正常のまま）」の被験者の割合を表 2.7.3.3－7 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られた．

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（$p<0.0001$）．

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 75.0%（18／24 名）であり，95%CI は 55.1～88.0%であった．

表 2.7.3.3－6　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

表 2.7.3.3－7　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（FAS）

N=24		例数（%）
ABR の best ear assessment 治験薬投与開始 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	18 (75.0)
	95%信頼区間*1	55.1 , 88.0

5.3.5.2－1　表 11.4.1.2－2 より引用

2.7.3.3.2.2.1.1.2　total ear assessment

FAS における投与 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）について，「改善+不変（聴力は正常のまま）+不変（聴力障害が同程度）」の耳の割合を表 2.7.3.3－8 に，「改善+不変（聴力は正常のまま）」の耳の割合を表 2.7.3.3－9 に示した．

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（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）であり，95%CI は 87.1～100.4%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（total ear assessment）における「改善+不変（聴力は正常のまま）」の耳の割合は 52.1%（25／48 耳）であり，95%CI は 37.4～66.8%であった．

表 2.7.3.3－8　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（FAS）

N=48		例数（%）
ABR の total 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	19 (39.6)
	②不変（聴力は正常のまま）	6 (12.5)
	③不変（聴力障害が同程度）	20 (41.7)
	④増悪	3 (6.3)
	①＋②＋③	45 (93.8)
	95%信頼区間*1	87.1 , 100.4

5.3.5.2－1　表 11.4.1.2－3 より引用

表 2.7.3.3－9　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（FAS）

N=48		例数（%）
ABR の total ear assessment 治験薬投与開始 6 ヵ月後の聴力障害のベースラインからの変化	①改善	19 (39.6)
	②不変（聴力は正常のまま）	6 (12.5)
	③不変（聴力障害が同程度）	20 (41.7)
	④増悪	3 (6.3)
	①＋②	25 (52.1)
	95%信頼区間*1	37.4 , 66.8

5.3.5.2－1　表 11.4.1.2－4 より引用

2.7.3.3.2.2.1.2　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

2.7.3.3.2.2.1.2.1　best ear assessment

FAS における投与 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）について，「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 2.7.3.3－10 に，「改善+不変（聴力は正常のまま）」の被験者の割合を表 2.7.3.3－11 に示した．

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）であり，95%CI は 85.7～100.0%であった．

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）」の被験者の割合は 69.6%（16／23 名）であり，95%CI は 49.1～84.4%であった．

表 2.7.3.3－10　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（FAS）

N=23		例数（%）
ABR の best ear assessment 投与 6 週後の聴力障害のベースラインからの変化	①改善	12 (52.2)
	②不変（聴力は正常のまま）	4 (17.4)
	③不変（聴力障害が同程度）	7 (30.4)
	④増悪	0 (0.0)
	①＋②＋③	23 (100.0)
	95%信頼区間*1	85.7 , 100.0

*1 Wilson のスコアに基づく方法にて算出

5.3.5.2－1　表 11.4.1.4－2 より引用

表 2.7.3.3－11　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）」の被験者の割合（FAS）

N=23		例数（%）
ABR の best ear assessment 治験薬投与開始 6 週後の聴力障害のベースラインからの変化	①改善	12 (52.2)
	②不変（聴力は正常のまま）	4 (17.4)
	③不変（聴力障害が同程度）	7 (30.4)
	④増悪	0 (0.0)
	①＋②	16 (69.6)
	95%信頼区間*1	49.1 , 84.4

*1 Wilson のスコアに基づく方法にて算出

5.3.5.2－1　表 11.4.1.4－3 より引用

2.7.3.3.2.2.1.2.2　total ear assessment

FAS における投与 6 週後の聴力障害レベルのベースラインからの変化（total ear assessment）について,「改善+不変（聴力は正常のまま）+不変（聴力障害が同程度）」の耳の割合を表 2.7.3.3－12 に,「改善+不変（聴力は正常のまま）」の耳の割合を表 2.7.3.3－13 に示した.

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（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 97.8%（45／46 耳）であり，95%CI は 93.7～102.0%であった.

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（total ear assessment）における「改善+不変（聴力は正常のまま）」の耳の割合は 50.0%（23／46 耳）であり，95%CI は 34.1～65.9%であった.

表 2.7.3.3－12　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（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（FAS）

N=46		例数（%）
ABR の total ear assessment 投与 6 週後の聴力障害のベースラインからの変化	①改善	16 (34.8)
	②不変（聴力は正常のまま）	7 (15.2)
	③不変（聴力障害が同程度）	22 (47.8)
	④増悪	1 (2.2)
	①+②+③	45 (97.8)
	95%信頼区間*1	93.7 , 102.0

*1 個人内相関を考慮した Robust Standard Error に基づく方法にて算出

5.3.5.2－1　表 11.4.1.4－4 より引用

表 2.7.3.3－13　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（total ear assessment）における「改善+不変（聴力は正常のまま）」の耳の割合（FAS）

N=46		例数（%）
ABR の total ear assessment 治験薬投与開始 6 週後の聴力障害のベースラインからの変化	①改善	16 (34.8)
	②不変（聴力は正常のまま）	7 (15.2)
	③不変（聴力障害が同程度）	22 (47.8)
	④増悪	1 (2.2)
	①＋②	23 (50.0)
	95%信頼区間*1	34.1 , 65.9

*1 個人内相関を考慮した Robust Standard Error に基づく方法にて算出

5.3.5.2－1　表 11.4.1.4－5 より引用

聴力障害レベルのベースラインからの変化（best ear assessment）が「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，投与 6 週後で 100.0%（23／23 名），投与 6 ケ月後で 100.0%（24／24 名）であり，投与 6 週後から聴力の悪化抑制効果が認められていた．

国内医師主導治験後の観察研究における全例について 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 2.7.3.3－14 に，聴力障害レベルのベースラインからの変化（total ear assessment）における耳の割合を表 2.7.3.3－15 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，国内医師主導治験時のベースラインと比較し，1 歳時点において聴力障害レベル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）においても同様な結果であった．

表 2.7.3.3－14　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

表 2.7.3.3－15　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）における耳の割合

total ear assessment　n=48	
改善の耳	18耳（38%）
不変（聴力は正常のまま）の耳	5耳（10%）
不変（聴力障害が同程度）の耳	20耳（42%）
増悪の耳	5耳（10%）

5.3.5.2－2　一般診察，成長及び聴覚評価より引用

2.7.3.3.2.2.2　CASG102 試験

GCV 6 mg/kg/回，1 日 2 回，6 週間静脈内投与した際の投与 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を best ear assessment，total ear assessment 別に，それぞれ表 2.7.3.3－16，表 2.7.3.3－17 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 GCV 投与群で 100.0%（25／25 名），非投与群で 58.8%（10／17 名）であった．また，投与 12 ケ月後以降の当該被験者の割合は GCV 投与群で 79.2%（19／24 名），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 $p<0.01$）．

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 ケ月後以降における聴力障害レベルの悪化を有意に抑制した．

表 2.7.3.3－16　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

表 2.7.3.3－17　投与 6 ケ月後又は 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）における耳の割合

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ケ月後以降	
	GCV投与群（49耳）	非投与群（36耳）	GCV投与群（48耳）	非投与群（36耳）
①改善	11耳（22%）	6耳（17%）	12耳（25%）	0耳（0%）
②不変（聴力は正常のまま）	23耳（47%）	8耳（22%）	11耳（23%）	8耳（22%）
③不変（聴力障害が同程度）	15耳（31%）	7耳（19%）	15耳（31%）	6耳（17%）
④増悪	0耳（0%）	15耳（42%）	10耳（21%）	22耳（61%）
①+②	69.4%（34／49耳）	38.9%（14／36耳）	47.9%（23／48耳）	22.2%（8／36耳）
GCV投与群 vs 非投与群（①+②）[1)]	p<0.01		p＝0.02	
①+②+③	100.0%（49／49耳）	58.3%（21／36耳）	79.2%（38／48耳）	38.9%（14／36耳）
GCV投与群 vs 非投与群（①+②+③）[1)]	p<0.01		p＝0.03	

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

2.7.3.3.2.2.3　CASG112 試験

本項では，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，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を best ear assessment 又は total ear assessment で解析し，それぞれ表 2.7.3.3－18 又は表 2.7.3.3－19 に投与群別に示した．

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）.

表 2.7.3.3－18　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 2.7.3.3－19　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，国内医師主導治験では，外部対照データとしたCASG102試験の非投与群の聴力の悪化抑制効果（59.0%）と比較して統計学的に有意な差が認められ（p<0.0001），本剤を6ケ月間投与することにより聴力の悪化抑制効果が確認された．

また，国内医師主導治験（治験後の観察研究を含む）では，投与6週後から認められた聴力の悪化抑制効果が，1歳時点でも維持されていることが確認された．CASG112試験の投与12ケ月後及び24ケ月後の解析結果においても，6ケ月間投与により聴力予後が良好であることが確認されており，聴力の悪化を抑制する効果は長期にわたり維持される可能性が示唆された．

2.7.3.3.2.3　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．

なお，CASG102試験では全血中CMV量は測定されておらず，全血中CMV量と聴力の変化との関連は評価されていない．

2.7.3.3.2.3.1　国内医師主導治験

FASにおける被験者ごとの全血中CMV量の変化と聴力予後の関連性を表 2.7.3.3－20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．なお，中止例3名は，初回投与6ケ月後データを用いて解析した．

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 2.7.3.3－20　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

2.7.3.3.2.3.2　CASG112 試験

「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（以下，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．本項では，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 2.7.3.3－21 に，全血中 CMV 量と聴力障害レベルの「増悪」との関連を表 2.7.3.3－22 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 で，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 2.7.3.3－21　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 1)（ITT 集団）

	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 2.7.3.3－22　全血中 CMV 量と聴力障害レベルの「増悪」との関連 1)（ITT 集団）

	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．

2.7.3.3.2.4　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

症候性先天性 CMV 感染症に伴う聴力障害以外の臨床症状に対する本剤の改善効果を検討した．

国内医師主導治験では，ベースラインで認められた血小板数減少，肝機能障害及び網脈絡膜炎の投与 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．

CASG102 試験では，臨床検査値異常（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）及び CMV 網膜炎の改善が評価された．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．

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．

2.7.3.3.2.4.1　国内医師主導治験

FAS におけるベースラインで認められた血小板数減少，肝機能障害及び網脈絡膜炎の投与 6 ケ月後の改善割合を表 2.7.3.3－23 に示した．

ベースラインで血小板数減少（100,000/mm^3 未満），肝機能障害（AST が 100 IU/L 以上）及び網脈絡膜炎が認められた被験者は各 1 名であり，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　ベースラインで認められた血小板数減少，肝機能障害及び網脈絡膜炎の投与 6 ケ月後の改善割合（FAS）

項目	ベースライン時に事象が認められた症例数	投与 6 ヵ月後に改善が認められた症例数	%	95%信頼区間*1
血小板数減少	1	1	100.0	20.7 , 100.0
肝機能障害	1	1	100.0	20.7 , 100.0
網膜脈絡膜炎	1	1	100.0	20.7 , 100.0

*1 Wilson のスコアに基づく方法にて算出
5.3.5.2－1　表 11.4.1.3－4 より引用

2.7.3.3.2.4.2　CASG102 試験

ベースラインで認められた血小板数減少（100,000 mm^3 以下），ALT 高値（100 IU/L 以上），ビリルビン高値の臨床検査値異常について，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結果, 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）．また，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，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）．

2.7.3.3.2.4.3　CASG112 試験

ベースライン及び投与 6 ケ月後の身体的検査で認められた肝臓，脾臓及び神経系の異常所見を，投与群別に表 2.7.3.3－24 に示した．

ベースラインで肝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 週投与群でそれぞれ 53.2%（25／47 名）及び 42.9%（21／49 名）であった．投与 6 ケ月後はそれぞれ 2.2%（1／45 名）及び 2.0%（1／49 名）であり，6 ケ月投与群及び 6 週投与群ともに，肝臓に異常所見が認められた被験者の割合は減少した．

ベースラインで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 週投与群でそれぞれ 40.4%（19／47 名）及び 46.9%（23／49 名）であった．投与 6 ケ月後はそれぞれ 8.9%（4／45 名）及び 4.1%（2／49 名）であり，6 ケ月投与群及び 6 週投与群ともに，脾臓に異常所見が認められた被験者の割合は減少した．

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 週投与群で，それぞれ 19.1%（9／47 名）及び 22.4%（11／49 名）であった．投与 6 ケ月後は 6 ケ月投与群及び 6 週投与群で，それぞれ 26.7%（12／45 名）及び 36.7%（18／49 名）に異常所見を認め，6 ケ月投与群及び 6 週投与群ともに，神経系に異常所見が認められた被験者の割合は増加したものの，6 週投与群に比べて 6 ケ月投与群の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　ベースライン及び投与 6 ケ月後の肝臓，脾臓及び神経系の異常所見の有無（安全性解析対象集団）

		ベースライン		投与 6 ケ月後	
		6 週投与群 (n=49)	6 ケ月投与群 (n=47)	6 週投与群 (n=49)	6 ケ月投与群 (n=45)
肝臓	異常	21（42.9%）	25（53.2%）	1（2.0%）	1（2.2%）
	正常	28（57.1%）	22（46.8%）	46（93.9%）	42（93.3%）
	未実施	0（0.0%）	0（0.0%）	2（4.1%）	2（4.4%）
脾臓	異常	23（46.9%）	19（40.4%）	2（4.1%）	4（8.9%）
	正常	26（53.1%）	28（59.6%）	45（91.8%）	39（86.7%）
	未実施	0（0.0%）	0（0.0%）	2（4.1%）	2（4.4%）
神経系	異常	11（22.4%）	9（19.1%）	18（36.7%）	12（26.7%）
	正常	38（77.6%）	38（80.9%）	29（59.2%）	31（68.9%）
	未実施	3（6.1%）	0（0.0%）	2（4.1%）	2（4.4%）

5.3.5.1－1　Table 11g, Table 11h, Table 11j より一部改変

国内医師主導治験では，少数例ではあるものの，本剤は症候性先天性 CMV 感染症患者の血小板数減少，肝機能障害及び網脈絡膜炎を改善することが確認された．海外医師主導治験（CASG102 試験，CASG112 試験）でも，症候性先天性 CMV 感染症に伴う聴力障害以外の所見に対する改善効果が示唆された．

2.7.3.3.2.5　発育評価

身長，体重及び頭囲から本剤の発育への影響を検討した．国内医師主導治験及び CASG102 試験では，有効性評価項目として発育への影響を評価され，CASG112 試験では，安全性評価項目として評価された．

2.7.3.3.2.5.1　国内医師主導治験

発育に係る指標（身長，体重，頭囲）の経時推移を表 2.7.3.3－25 に示した．身長，体重及び頭囲は，いずれも順調な発育を示した．

表 2.7.3.3－25　発育に係る指標（身長，体重，頭囲）の経時推移（FAS）

項目	調査時期	例数	平均	標準偏差	最小値	中央値	最大値
身長	開始前	24	50.33	4.02	41.0	51.10	58.5
	4 週	24	54.63	3.82	47.5	54.75	60.4
	6 週	23	55.48	5.05	40.2	56.80	62.0
	2 ヵ月（8 週）	23	57.60	3.14	51.0	58.60	62.5
	3 ヵ月（13 週）	21	60.89	3.06	55.1	62.20	65.5
	4 ヵ月（17 週）	21	63.06	3.31	57.5	63.40	68.5
	5 ヵ月（22 週）	21	65.07	3.07	59.8	65.20	69.5
	6 ヵ月（26 週）	24 *1	66.18	2.73	60.2	66.50	71.1
	投与終了 1 ヵ月（4 週）後	24 *2	66.40	4.83	54.0	67.75	72.1
体重	開始前	24	3303.7	894.3	1822	3347.5	5400
	4 週	24	4487.4	971.0	2770	4504.5	6405
	6 週	23	4937.5	979.7	3141	4922.0	6740
	2 ヵ月（8 週）	23	5376.7	937.0	3785	5246.0	7190
	3 ヵ月（13 週）	21	6173.5	954.2	4609	6158.0	7960
	4 ヵ月（17 週）	21	6676.4	978.8	5028	6855.0	8680
	5 ヵ月（22 週）	21	7105.6	982.5	5345	7140.0	9150
	6 ヵ月（26 週）	24 *1	7398.8	918.9	5814	7137.5	9130
	投与終了 1 ヵ月（4 週）後	24 *2	7483.2	1176.6	4630	7381.0	9530
頭囲	開始前	24	34.98	3.51	30.0	35.00	46.0
	4 週	24	37.00	2.01	32.8	36.90	40.2
	6 週	23	37.92	2.32	34.2	38.00	41.6
	2 ヵ月（8 週）	23	38.32	2.21	34.4	38.80	42.0
	3 ヵ月（13 週）	21	39.75	2.05	36.0	39.80	43.0
	4 ヵ月（17 週）	21	40.73	2.00	37.2	40.50	44.5
	5 ヵ月（22 週）	21	41.63	2.16	37.8	41.20	45.0
	6 ヵ月（26 週）	24 *1	42.38	2.13	38.0	42.55	47.5
	投与終了 1 ヵ月（4 週）後	24 *2	42.33	2.33	38.2	41.90	47.5

*1：中止被験者 3 名の「投与 6 ケ月後（26 週後）」の値を含む.
*2：中止被験者 3 名の「中止 1 ケ月後」の値を含む（投与 8 週後，11 週後，15 週後の値）.
5.3.5.2－1　表 11.4.1.3－5 より引用

国内医師主導治験後の観察研究における全例について 1 歳時点の発育に係る指標（身長，体重，頭囲）の要約統計量を表 2.7.3.3－26 に示した（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日時点の中間データ）.

発育に個人差があるものの，身長（中央値）は 73.0 cm，体重（中央値）は 8.5 kg，頭囲（中央値）は 44.5 cm と 1 歳時点ではおおむね標準的な成長を示した.

表 2.7.3.3－26　1 歳時点の発育に係る指標（身長，体重，頭囲）

	身長（cm）	体重（kg）	頭囲（cm）
中央値	73.0	8.5	44.5
最大値	77.7	11.3	47.1
最小値	65.0	6.9	40.0

5.3.5.2－2　一般診察，成長及び聴覚評価より引用

2.7.3.3.2.5.2　CASG102 試験

体重及び頭囲のベースラインから投与 6 週後の増加量（中央値）について説明する．体重について，GCV 投与群で 1.2 kg（n=40），非投与群では 1.0 kg（n=40）であった（p=0.02）．頭囲について，GCV 投与群で 3.6 cm（n=41），非投与群で 2.5 cm（n=40）であった（p<0.01）．GCV 投与群は非投与群に比べ，発育が良好であることが示された．早産の有無で補正した投与 6 週後の体重及び頭囲の増加量でも同様に GCV 投与群は非投与群に比べ，発育は良好であった．投与 6 ケ月後以降では，体重及び頭囲の発育に群間差は認められなかった（5.3.5.1—3）．

2.7.3.3.2.5.3　CASG112 試験

身長，体重及び頭囲の経時推移をそれぞれ表 2.7.3.3－27，表 2.7.3.3－28 及び表 2.7.3.3－29 に示した．

6 ケ月投与群及び 6 週投与群の 1 歳時点での身長（中央値）はそれぞれ 73 cm，73 cm．体重（中央値）はそれぞれ 9 kg，8 kg，頭囲（中央値）はそれぞれ 44 cm，44 cm であった．2 歳時点での身長（中央値）はそれぞれ 85 cm，85 cm，体重（中央値）はそれぞれ 11 kg，11 kg，頭囲（中央値）はそれぞれ 47 cm，47 cm であった．

表 2.7.3.3－27　身長の経時推移（安全性解析対象集団）

		6 ケ月投与群		6 週投与群	
項目	調査時期	例数	中央値 （最小値-最大値）	例数	中央値 （最小値-最大値）
身長 （cm）	ベースライン	47	47 （41-55）	48	48 （42-58）
	28 日（1 ケ月）	47	52 （43-59.5）	47	52 （40.5-58.3）
	42 日	47	53 （45.5-59）	49	53 （49-60）
	56 日（2 ケ月）	46	55 （49-62.5）	49	54 （39.5-63）
	84 日（3 ケ月）	47	57 （53-63）	46	58 （53-64）
	6 ケ月	43	65 （60.2-70.2）	47	65 （59.7-73.1）
	1 歳	42	73 （68-80.6）	44	73 （66-83）
	2 歳	43	85 （69-94.5）	38	85 （31.5-93.4）

5.3.5.1－1　APPENDIX 8 より一部改変

表 2.7.3.3－28　体重の経時推移（安全性解析対象集団）

		6ケ月投与群		6週投与群	
項目	調査時期	例数	中央値 （最小値-最大値）	例数	中央値 （最小値-最大値）
体重（kg）	ベースライン	47	3 （1.8-7.4）	49	3 （1.9-8.9）
	28日（1ケ月）	47	4 （2.5-5.6）	47	4 （2.6-5.2）
	42日	47	4 （3-6.3）	49	4 （2.9-5.6）
	56日（2ケ月）	46	4 （3.4-7.1）	49	4 （3.3-5.8）
	84日（3ケ月）	47	5 （3.7-8.3）	46	5 （3.9-6.9）
	6ケ月	43	7 （5.3-12.1）	46	7 （5.2-10.0）
	1歳	42	9 （5.8-15.6）	44	8 （6.4-14.0）
	2歳	43	11 （5.6-18.6）	38	11 （8.6-15.5）

5.3.5.1－1　APPENDIX 8 より一部改変

表 2.7.3.3－29　頭囲の経時推移（安全性解析対象集団）

		6ケ月投与群		6週投与群	
項目	調査時期	例数	中央値 （最小値-最大値）	例数	中央値 （最小値-最大値）
頭囲（cm）	ベースライン	47	34 （29-38）	48	33 （24.5-37.4）
	28日（1ケ月）	47	36 （31.4-40.5）	47	36 （31-40）
	42日	47	36 （29-41.5）	49	37 （31.4-40.5）
	56日（2ケ月）	45	37 （30-42）	49	38 （32.2-42.4）
	84日（3ケ月）	47	39 （33.0-43.5）	46	39 （33.2-43.2）
	6ケ月	43	42 （36.5-50）	46	42 （35.8-46.7）
	1歳	41	44 （37.6-51）	43	44 （37.5-50）
	2歳	42	47 （39.8-53）	36	47 （40.5-51.5）

5.3.5.1－1　APPENDIX 8 より一部改変

国内医師主導治験の結果から，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た．海外医師主導治験（CASG102 試験，CASG112 試験）でも同様に，順調に発育することが確認された．

2.7.3.3.2.6　発達評価

本剤による発達への影響を検討した．

国内医師主導治験では，運動発達段階（寝返り，首すわり）が評価された．また，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，新版 K 式発達検査を用いて発達を評価した．CASG102 試験では Denver-IIを用いて，CASG112 試験では Bayley-III を用いて発達を評価した．

2.7.3.3.2.6.1　国内医師主導治験

運動発達段階（寝返り，首すわり）の到達割合の経時推移を表 2.7.3.3－30 に示した．

「寝返り」ができた被験者の割合は，投与 3 ケ月後の 1 名（4.8%）から経時的に増加し，投与 6 ケ月後には 18 名（75.0%）に達した．「首すわり」ができた被験者の割合は，投与 6 週後の 1 名（4.3%）から経時的に増加し，投与 6 ケ月後には 22 名（91.7%）に達した．

表 2.7.3.3－30　運動発達段階（寝返り，首すわり）の到達割合の経時推移（FAS）

項目	投与時期	例数	到達数	%	95%信頼区間*1
寝返り	開始前	24	0	0.0	0.0 , 13.8
	4 週	24	0	0.0	0.0 , 13.8
	6 週	23	0	0.0	0.0 , 14.3
	2 ヵ月（8 週）	23	0	0.0	0.0 , 14.3
	3 ヵ月（13 週）	21	1	4.8	0.8 , 22.7
	4 ヵ月（17 週）	21	8	38.1	20.8 , 59.1
	5 ヵ月（22 週）	21	15	71.4	50.0 , 86.2
	6 ヵ月（26 週）	24 *1	18	75.0	55.1 , 88.0
	投与終了 1 ヵ月（4 週）後	24 *2	17	70.8	50.8 , 85.1
首すわり	開始前	24	0	0.0	0.0 , 13.8
	4 週	24	0	0.0	0.0 , 13.8
	6 週	23	1	4.3	0.8 , 21.0
	2 ヵ月（8 週）	23	5	21.7	9.7 , 41.9
	3 ヵ月（13 週）	21	13	61.9	40.9 , 79.2
	4 ヵ月（17 週）	21	18	85.7	65.4 , 95.0
	5 ヵ月（22 週）	21	19	90.5	71.1 , 97.3
	6 ヵ月（26 週）	24 *1	22	91.7	74.2 , 97.7
	投与終了 1 ヵ月（4 週）後	24 *2	20	83.3	64.1 , 93.3

*1：中止被験者 3 名の「投与 6 ケ月後（26 週後）」の値を含む．
*2：中止被験者 3 名の「中止 1 ケ月後」の値を含む（投与 8 週後，11 週後，15 週後の値）．
5.3.5.2－1　表 11.4.1.3－6 より引用

国内医師主導治験後の観察研究における 1 歳時点の神経学的な発達の状況について表 2.7.3.3－31 に示した.

「座る」ことができた被験者は 19 名（79%），「歩く」ことができた被験者は 5 名（21%）であった.「寝たきり」に該当した被験者は 1 名（4%）（「寝たきり」と「てんかん」の 1 名は同一被験者），てんかん 2 名（8%），麻痺 2 名（8%）（左上肢，全身弛緩）であった.「喃語」を発声できた被験者は 24 名（100%）で「単語（有意語）」を話せたのは 5 名（21%）であった.

寝たきりや麻痺を有する被験者から正常な被験者まで様々であった．一般的に，1 歳時点ではおおむね「座る」ことはできることから，本被験者集団の約 80%では運動発達は正常と考えられた．なお，言語発達に関しては，1 歳時点では評価できる段階ではなく，継続評価が必要である.

表 2.7.3.3－31　1 歳時点の神経学的な発達の状況

評価項目	あり/できる
座る	19 名（79%）
歩く	5 名（21%）
寝たきり	1 名（4%）※
てんかん	2 名（8%）※
麻痺	2 名（8%）（左上肢，全身弛緩）
熱性けいれん	0 名（0%）
喃語	24 名（100%）
単語（有意語）	5 名（21%）

※寝たきりとてんかんの 1 名は同一被験者
5.3.5.2－2　神経学的発達状況より引用

国内医師主導治験後の観察研究における 1 歳時点の新版 K 式発達検査の結果を表 2.7.3.3－32 に示した（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日時点の中間データ）.

新版 K 式発達検査は，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.「姿勢・運動」,「認知・適応」,「言語・社会」の 3 領域から評価され，本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年齢の比である発達指数（Developmental Quotient：DQ，発達年齢／実際の年齢×100）を算出する.

姿勢・運動 DQ（中央値）は 85，認知・適応 DQ（中央値）は 85，言語・社会 DQ（中央値）は 87，全領域 DQ（中央値）は 90 であった．被験者別の全領域 DQ について，DQ85 以上を「正常」，DQ70～85 未満を「ボーダー」，DQ70 未満を「遅滞」で分類した結果，「正常」13 名（54%），「ボーダー」4 名（17%），「遅滞」7 名（29%）であった．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，約 50%が正常に発達した.

表 2.7.3.3－32　1 歳時点の新版 K 式発達検査

	姿勢・運動DQ	認知・適応DQ	言語・社会DQ	全領域DQ
中央値	85	86	87	87
最大値	130	108	110	110
最小値	0	0	0	0

5.3.5.2－2　発達状況（新版 K 式発達検査）より引用

以上，重度の症状や発達遅滞を生じた被験者は存在したものの，多くの被験者は順調に成長し，正常に発達した．

2.7.3.3.2.6.2　CASG102 試験

投与 6 週後，6 ケ月後，12 ケ月後の Denver-II による平均「発達遅延数」を図 2.7.3.3－3 に示した．

Denver-II は，乳幼児時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．「個人／社会」，「微細運動」，「言語」，「粗大運動」の 4 つ領域で構成される．評価項目ごとに小児の行動を「要注意」（その年齢の小児の 75～90%ができる項目が不合格となる小児）や「発達の遅れ」（その年齢の小児の 90%以上ができる項目が不合格となる小児）を評価した．「発達の遅れ」に該当した被験者あたりの総数を「発達遅延数」とし，群間で比較した．

Denver-II を用いて評価した結果，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 2.7.3.3－3（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 2.7.3.3－3（B）}（5.3.5.1—4）．

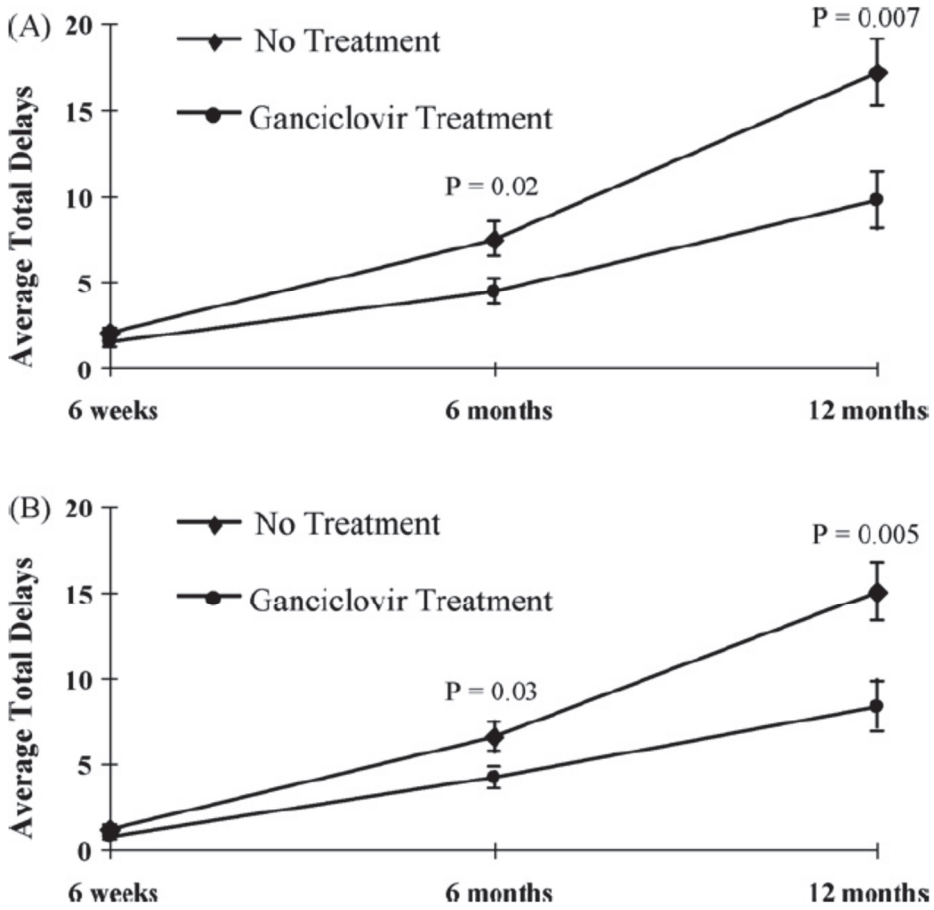


図 2.7.3.3－3　Denver-II による平均「発達遅延数」の推移

（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）
・評価例数は，投与 6 週後で 74 名（GCV 投与群 34 名，非投与群 40 名），6 ケ月後では 74 名（GCV 投与群 35 名，非投与群 39 名），12 ケ月後では 71 名（GCV 投与群 35 名，非投与群 36 名）
5.3.5.1－4　Fig 1 より引用

以上，GCV 投与群では，非投与群と比較して，Denver-II により投与 6 ケ月後及び 12 ケ月後の評価を行った結果，発達遅延数が少なかった．

2.7.3.3.2.6.3　CASG112 試験

本剤 16 mg/kg/回で 1 日 2 回を 6 週間又は 6 ケ月間経口投与した際の投与 12 ケ月後及び 24 ケ月後の発達を Bayley-III を用いて評価した結果を表 2.7.3.3－33 に示した．

Bayley-III は，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，言語複合スコア，運動複合スコアから構成され，更に言語複合スコアは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に，運動複合スコアは微細運動尺度スコアと粗大運動尺度スコアに分かれ，計 7 つのスコアを算出する．

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であり，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 2.7.3.3－33　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　Table 27e より一部改変

また，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 2.7.3.3－34 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 の評価項目の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）．

以上より，ベースラインの全血中 CMV 量が高いほど，投与 24 ケ月後に認知機能及び微細運動の神経発達転帰が不良であることが示された．

表 2.7.3.3－34　ベースライン時の全血中 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，ベースライン時の全血中 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，ベースライン時の全血中 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　Table 27f より一部改変

国内医師主導治験において，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運動発達が確認され，国内医師主導治験後の観察研究の 1 歳時点でも多くの被験者は順調に成長し，正常に発達していることが確認されている．海外医師主導治験では，CASG102 試験で GCV の 6 週間投与による発達の改善効果が認められ，CASG112 試験でも，本剤を 6 ケ月間投与した方が 6 週間投与よりも発達予後が良好であることが確認されている．

2.7.3.3.2.7　血漿中及び尿中 CMV 量の低下

本剤による血漿中 CMV 量及び尿中 CMV 量の低下作用を検討した．

なお，CASG102 試験及び CASG112 試験では，血漿中 CMV 量及び尿中 CMV 量は測定されていない．

2.7.3.3.2.7.1　国内医師主導治験

FAS における投与 6 ケ月後の血漿中 CMV 量のベースラインからの変化量を表 2.7.3.3－35 に示した．CMV 量が「測定限界値未満」であった場合は，「1 IU/mL」で補完して，変化量を算出した．

投与 6 ケ月後の血漿中 CMV 量のベースラインからの変化量（中央値）は-59.0 IU/mL, 95%CI は-161.0～-6.0 IU/mL であった．投与 6 ケ月後の血漿中 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 2.7.3.3－35　投与 6 ケ月後の血漿中 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 ヵ月後の血漿中 CMV 量の変化量（IU/mL）	24	-436.9	1054.1	-4641	-297.0 -3.0	0	-59.0	-161.0 , -6.0	<0.0001

CMV 量が「測定限界値未満」であった場合は，「1 IU/mL」で補完して，変化量を算出した．
5.3.5.2－1　表 11.4.1.3－2 より引用

FAS における尿中 CMV 量の経時推移を表 2.7.3.3－36 及び図 2.7.3.3－4 に示した．

尿中 CMV 量を常用対数に変換した CMV 量（log_{10}）の平均値±SD は，投与開始前の 4.71±1.24 log_{10}IU/mL から経時的に低下し，投与 4 ケ月後に全被験者で測定限界値未満となった．投与 6 ケ月後の平均値±SD は 0.30±1.00 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 2.29±1.88 log_{10}IU/mL と上昇した．

表 2.7.3.3－36　尿中 CMV 量の経時推移（FAS）

項目	調査時期	例数	平均	標準偏差	最小値	中央値	最大値
尿中 CMV 量 log_{10}（IU/mL）	開始前	24	4.71	1.24	2.5	4.82	8.2
	1 週	24	3.83	1.56	0.0	3.89	6.5
	2 週	24	2.35	1.65	0.0	2.73	5.6
	3 週	24	2.16	1.60	0.0	2.18	5.5
	4 週	24	1.40	1.44	0.0	1.50	4.6
	5 週	23	0.65	1.07	0.0	0.00	3.1
	6 週	23	0.47	0.93	0.0	0.00	2.7
	2 ヵ月（8 週）	23	0.28	0.63	0.0	0.00	1.9
	3 ヵ月（13 週）	21	0.14	0.47	0.0	0.00	2.0
	4 ヵ月（17 週）	21	0.00	0.00	0.0	0.00	0.0
	5 ヵ月（22 週）	21	0.04	0.17	0.0	0.00	0.8
	6 ヵ月（26 週）	24 *1	0.30	1.00	0.0	0.00	3.6
	投与終了 1 ヵ月（4 週）後	24 *2	2.29	1.88	0.0	2.79	5.3

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．
*1：中止被験者 3 名の「投与 6 ケ月後（26 週後）」の値を含む．
*2：中止被験者 3 名の「中止 1 ケ月後」の値を含む（投与 8 週後，11 週後，15 週後の値）．
5.3.5.2－1　表 11.4.1.3－3 より引用

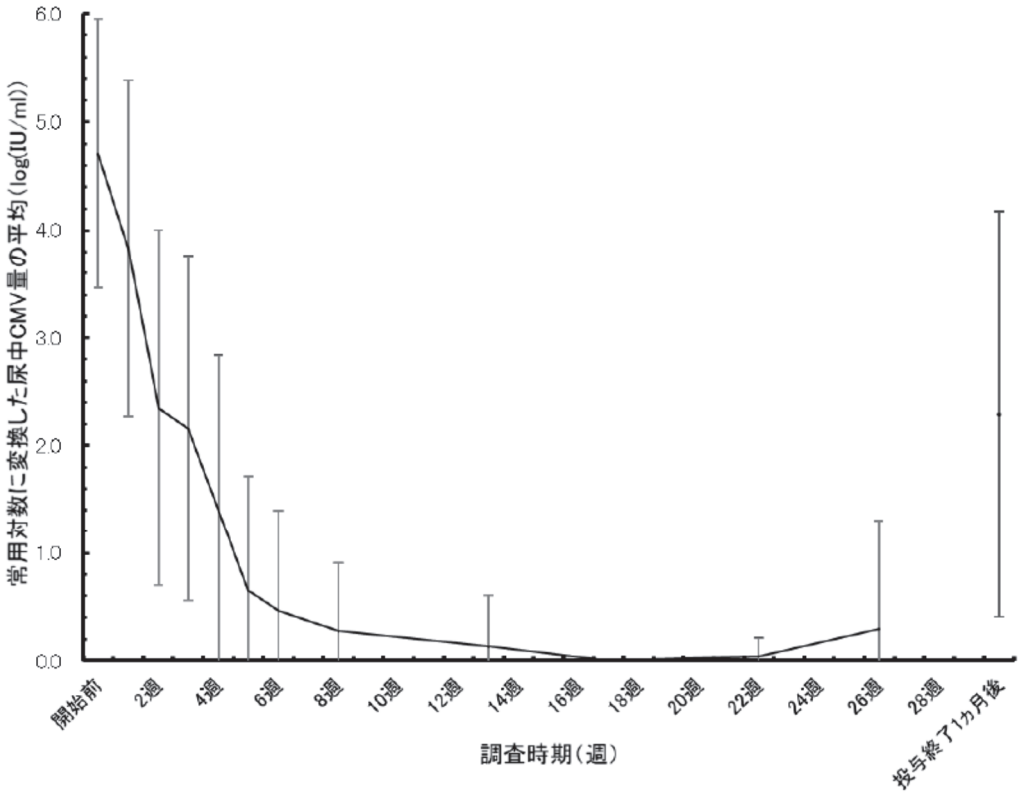


図 2.7.3.3－4　尿中 CMV 量の経時推移（FAS）

5.3.5.2－1　図 11.4.1.3－2 より引用

国内医師主導治験の結果から，本剤は，症候性先天性 CMV 感染症患者の血漿中 CMV 量及び尿中 CMV 量を低下させ，投与 6 ケ月後まで低下作用を維持することが確認された.

2.7.3.3.2.8　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.

2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較

2.7.3.3.3.1　国内医師主導治験

2.7.3.3.3.1.1　日齢群別の聴力障害レベルのベースラインからの変化

聴力障害の改善・維持効果に対する投与開始日齢による影響を確認する目的で，投与開始時の被験者の日齢の中央値（35.5 日）で 2 群（高日齢群：中央値以上，低日齢群：中央値未満）に分け，FAS における投与 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評価した．

2.7.3.3.3.1.1.1　best ear assessment

FAS における日齢群別の投与 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）について，「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 2.7.3.3－37 に，「改善+不変（聴力は正常のまま）」の被験者の割合を表 2.7.3.3－38 に示した．

日齢群別の投与 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）」の被験者の割合は，低日齢群及び高日齢群のいずれも 100.0%（12／12 名）であり，95%CI はいずれも 75.8～100.0%であった．

日齢群別の投与 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）」の被験者の割合は，低日齢群で 66.7%（8／12 名），高日齢群で 83.3%（10／12 名）であり，95%CI はそれぞれ 39.1～86.2%，55.2～95.3%であった．

表 2.7.3.3－37　日齢群別の投与 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）

		低日齢群	高日齢群
		N=12	N=12
		例数（%）	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	6 (50.0)	8 (66.7)
	②不変（聴力は正常のまま）	2 (16.7)	2 (16.7)
	③不変（聴力障害が同程度）	4 (33.3)	2 (16.7)
	④増悪	0 (0.0)	0 (0.0)
	①+②+③	12 (100.0)	12 (100.0)
	95%信頼区間[*1]	75.8 , 100.0	75.8 , 100.0

5.3.5.2－1　表 11.4.2.8－1 より引用

表 2.7.3.3－38　日齢群別の投与 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）」の被験者の割合（FAS）

		低日齢群	高日齢群
		N=12	N=12
		例数 (%)	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	6 (50.0)	8 (66.7)
	②不変（聴力は正常のまま）	2 (16.7)	2 (16.7)
	③不変（聴力障害が同程度）	4 (33.3)	2 (16.7)
	④増悪	0 (0.0)	0 (0.0)
	①＋②	8 (66.7)	10 (83.3)
	95%信頼区間*1	39.1 , 86.2	55.2 , 95.3

5.3.5.2－1　表 11.4.2.8－2 より引用

2.7.3.3.3.1.1.2　total ear assessment

FAS における日齢群別の投与 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）について，「改善+不変（聴力は正常のまま）+不変（聴力障害が同程度)」の耳の割合を表 2.7.3.3－39 に，「改善+不変（聴力は正常のまま)」の耳の割合を表 2.7.3.3－40 に示した．

日齢群別の投与 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，低日齢群で 91.7%（22／24 耳），高日齢群で 95.8%（23／24 耳）であり，95%CI はそれぞれ 81.1～102.2%，88.0～103.7%であった．

日齢群別の投与 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)」の耳の割合は，低日齢群で 37.5%（9／24 耳），高日齢群で 66.7%（16／24 耳）であり，95%CI はそれぞれ 20.7～54.3%，45.6～87.8%であった．

表 2.7.3.3－39　日齢群別の投与 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（FAS）

		低日齢群	高日齢群
		N=24	N=24
		例数（%）	例数（%）
ABR の total 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	6 (25.0)	13 (54.2)
	②不変（聴力は正常のまま）	3 (12.5)	3 (12.5)
	③不変（聴力障害が同程度）	13 (54.2)	7 (29.2)
	④増悪	2 (8.3)	1 (4.2)
	①＋②＋③	22 (91.7)	23 (95.8)
	95%信頼区間*1	81.1 , 102.2	88.0 , 103.7

5.3.5.2－1　表 11.4.2.8－3 より引用

表 2.7.3.3－40　日齢群別の投与 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）」の耳の割合（FAS）

		低日齢群	高日齢群
		N=24	N=24
		例数（%）	例数（%）
ABR の total 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	6 (25.0)	13 (54.2)
	②不変（聴力は正常のまま）	3 (12.5)	3 (12.5)
	③不変（聴力障害が同程度）	13 (54.2)	7 (29.2)
	④増悪	2 (8.3)	1 (4.2)
	①＋②	9 (37.5)	16 (66.7)
	95%信頼区間*1	20.7 , 54.3	45.6 , 87.8

5.3.5.2－1　表 11.4.2.8－4 より引用

聴力障害レベルのベースラインからの変化（best ear assessment 及び 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）」の被験者及び耳の割合は，いずれにおいても，低日齢群と高日齢群で聴力変化に大きな違いは認められず，生後 1～2 ケ月時から投与開始した場合でも，生後 1 ケ月以内に投与開始した場合と同様に聴力悪化の抑制効果が得られると考えられた．

2.7.3.3.3.1.2　休薬及び減量による治療効果への影響

国内医師主導治験では，本剤を安全に使用するために休薬及び減量の規定を設けて実施された（表 2.7.3.1－2）．本剤を休薬及び減量（規定投与量の半量）した場合の聴力への影響を検討した．

国内医師主導治験で本剤を 6 ケ月間投与継続できた被験者は 24 名中 21 名で，本剤の服薬率は 90.2%以上であった．試験期間中に本剤を休薬した被験者は 8 名（そのうち 5 名は本剤の減量も実施）で，8 名の休薬期間は 2 日から 16 日の範囲内であった．試験期間中に本剤を減量した被験者は 21 名中 5 名存在し，減量期間が 4 ケ月以上の被験者は 3 名（減量期間 : VGCV-17：149.5 日間，VGCV-18：135.5 日間，VGCV-23：132.5 日間）に認められた．これらの被験者 3 名ともに，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）では「改善」であった．

以上，国内医師主導治験では本剤の服薬率は高かったため，本剤の休薬及び減量が，聴力に及ぼす影響を正確に評価することは困難であったが，減量期間が 4 ケ月以上の被験者において，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）の「増悪」は認められなかったことから，本治験での本剤の使用方法であれば，有効性に大きな影響は及ぼさないと考えられる．

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1　用法・用量

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[1]．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[3),4),5]．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[2),6)]．

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．

2.7.3.4.2　特殊集団における用量

特殊集団における用量の検討は実施していない．

2.7.3.5　効果の持続，耐薬性

国内医師主導治験では，CASG112 試験の報告と同様に，投与終了 1 ケ月後には全血中及び尿中 CMV 量がリバウンドした．投与終了 1 ケ月後以降の CMV 量は測定しておらず，その後の経過は不明であるが，CASG112 試験と同様に，成長に伴い免疫系の発達が進むことでウイ

ルスコントロールが可能となり，CMV 量のリバウンドは自然経過で終息するものと考えられた．また，CASG112 試験では，本剤投与終了後に CMV 量の一時的なリバウンドが生じても，投与 24 ケ月後まで聴力障害の進行を抑えられることが報告されており（5.3.5.1―1），国内医師主導治験後の観察研究で 1 歳時点でも聴力の悪化を抑制できていることから，CMV 量が一時的にリバウンドしても聴力障害の進行には影響しないと考えられた．