### 2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性

国内医師主導治験においては, 評価できた被験者数が少ないため背景因子別集計による検討は困難であることから，部分集団別の解析は実施していない.

#### 2.7.4.5.1　内因性要因

小児患者を対象とした臨床試験（薬物動態試験を含む）の結果を基に，新生児及び乳児における本剤の安全性プロファイルを説明する. ロシュ社が治験依頼者又はサポートして行われた小児患者を対象とした本剤の臨床試験は 7 試験あり，詳細を表 2.7.4.5－1 に示した. 既に参考データとして示している CASG112 試験を除く 6 試験のうち，本剤の投与期間が国内医師主導治験と同様に長期間であり，かつ国内医師主導治験の対象年齢に近い 0 歳児への投与が行われている臨床試験は，固形臓器移植患者を対象とした治験（WV16726 試験）のみであった. WV16726 試験は，既承認の小児の投与量算出式を基に，被験者への投与が行われたため，1 日あたりの本剤の曝露量は国内医師主導治験よりも少ない（表 2.7.2.3－1）と考えられる. また，WV16726 試験の投与期間は 100 日間で，国内医師主導治験の投与期間（6 ケ月間）よりも短く，国内医師主導治験とは異なる点はあるものの，WV16726 試験の結果から本剤の新生児及び乳児の安全性プロファイルは検討可能と考え，WV16726 試験の安全性情報の要約を以下に示す.

表 2.7.4.5－1　本剤の小児患者を対象とした臨床試験の概要

| Study No. | Study Design | Population | No. of Patients Enrolled | No. of Patients per study/ arm | Dose, Route, and Regimen | Treatment Duration |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Evidence from studies with GCV treatment** | | | | | | |
| **Treatment of congenital CMV infection** | | | | | | |
| CASG109 [16] | Phase I/II, Open-label PK | Neonates and young infants with symptomatic congenital CMV disease (age: ≤ 30 days) | 24 | GCV: 24/24 | GCV: 6 mg/kg dose IV BID | Protocol Version 1.0 (n=5): 6 weeks GCV; days 5-6 and 35-36 VGCV Protocol Version 2.0/3.0 (n=19): 2 weeks GCV; thereafter 4 weeks VGCV |
| | | | | | VGCV: 14 mg/kg/dose BID (n=14), 20 mg/kg/dose BID (n=4), 16 mg/kg/dose BID (n=6). | |
| **Prophylaxis of CMV disease in transplant recipients** | | | | | | |
| WP16303 | Multi-center, Open-label, Not randomized, Non-comparator | Pediatric liver transplant patients at risk of developing CMV disease or EBV infection (Age: 6 months−16 years: Infant: N=9 Children: N=8 ≥12yr: N=3) | 20 | GCV: 20/20 patients available for safety analysis; | GCV, 200 mg/m$^2$ IV, BID and | GCV up to Day 12 |
| | | | | VGCV: 17/20 patients available for safety analysis | VGCV POS 520 mg/m$^2$ PO, BID adjusted for renal function | VGCV Days 13-14 |
| WP16296 [11] | Multi-center, open-label, not Randomized | Pediatric kidney transplant patients at risk of developing CMV | 26 | GCV: 26/26 patients available for safety analysis; VGCV: | GCV, 200 mg/m$^2$ IV, QD | Days 1 & 2 |

表 2.7.4.5－1　本剤の小児患者を対象とした臨床試験の概要（続き）

| Study No. | Study Design | Population | No. of Patients Enrolled | No. of Patients per study/ arm | Dose, Route, and Regimen | Treatment Duration |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | disease (Age: 1−16 years: Infant: N=1, Children: N=11, ≥12yr: N=14) | | 25/26 patients available for safety analysis | VGCV POS 260 mg/m2PO QD<br>VGCV POS 520 mg/m2 PO, QD adjusted for renal function | Day 3<br>Day 4 |
| **Evidence from studies with VGCV treatment alone** | | | | | | |
| **Treatment of congenital CMV infection** | | | | | | |
| CASG112 [17] | Phase III, Randomized | Infants ≤ 30 days of age with symptomatic congenital CMV disease | 109 (97 patients were randomized 1:1 following 6 weeks of VGCV treatment) | 96 patients available for safety analysis (47 patients in group 1 up to 6 months VGCV treatment/ 49 patients in group 2 up to 6 weeks VGCV treatment followed by up to 6 months placebo) | Up to 6 weeks: VGCV POS, 16 mg/kg/dose BID<br>6 weeks to 6 months: VGCV POS, 16 mg/kg/dose BID or matching placebo. | Up to 6 months with two years follow-up |
| **Prophylaxis of CMV disease in transplant recipients** | | | | | | |
| WV16726 | Multi-center, Open-label, Single dose level, Non-comparator | Pediatric solid organ transplant (kidney, liver, heart) at risk of developing CMV disease | 63 | 63 patients available for safety analysis | VGCV FCT or POS PO, QD dose (mg) = 7 × BSA × CrCLS | Up to 100 days |

表 2.7.4.5－1　本剤の小児患者を対象とした臨床試験の概要（続き）

| Study No. | Study Design | Population | No. of Patients Enrolled | No. of Patients per study/ arm | Dose, Route, and Regimen | Treatment Duration |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | (Age: 3 months−16 years: Infant: N=17; Children: N=21; ≥12 years: N=25) | | | | |
| NV25409 [13] | Phase IV, Open-Label, Non-comparator | Pediatric kidney transplant patients (age: 4 months - ≤ 16 years: Infant: N=6; Children: N=18; ≥12 years: N=32 | 57 | 56 patients available for safety analysis | VGCV POS or FCT, dose (mg) = 7 × BSA × CrCLS | Up to 200 days prophylaxis with follow-up until week 52 |
| NP22523 [12] | Phase I, Open-Label Non-comparator PK | Pediatric heart transplant patients (Age: < 4 months). | 14 | 14 patients available for safety analysis | VGCV POS, dose (mg) = 7 × BSA × CrCLS | Two days prophylaxis with 7 days follow-up |

BSA = body surface area; BID = twice daily; CMV = CMV; CrCLS = Schwartz estimated creatinine clearance; EBV = Epstein-Barr virus; FCT = film-coated tablet; GCV = gancyclovir; IV = intravenous; QD = once daily; PK = pharmacokinetics; PO = orally; POS = powder for oral solution; VGCV = Valganciclovir.
5.3.6－3　Table 4 より一部改変

WV16726 試験は，CMV 感染症のリスクがある生後 3 ケ月以上 16 歳以下の固形臓器（腎臓，肝臓，心臓）移植患者を対象とした．本剤の投与は，移植後可能な限り早期（移植後 1～2 日以内が望ましい）に開始し，最長 100 日間継続した．本剤の 1 日投与量は，体表面積と推定糸球体ろ過量を用いて算出し｛投与量（mg）= 7 mg×体表面積（$m^2$）×推定クレアチニンクリアランス（mL/min/1.73 $m^2$）｝，1 日投与量として 900 mg を超えない範囲とした．

本治験に登録された 63 名を安全性解析対象とした．本剤の投与完了は 56 名で，投与中止は 7 名であった．平均投与期間は 91.5 日であり，その内訳は 0～7 週間が 10%（6／63 名），8～14 週間が 79%（50／63 名），15～21 週間が 11%（7／63 名）であった．

年齢は，2 歳以下が 17 名（0 歳 : 10 名，1 歳 : 3 名，2 歳 : 4 名），2 歳超 12 歳未満が 21 名，12 歳以上が 25 名であった．体重の中央値（最小値～最大値）は，2 歳以下が 7.10 kg（5.2～13.6），2 歳超 12 歳未満が 20.90 kg（10.2～35.7），12 歳以上が 48.50 kg（26.0～91.0）であった．

治療期間中の有害事象の発現割合は，94%（59／63 名）であった．高頻度（10%以上）に認められた治療期間中の有害事象は，「下痢」32%（20／63 名），「発熱」24%（15／63 名），「上気道感染」22%（14／63 名），「高血圧」22%（14／63 名），「嘔吐」21%（13／63 名），「貧血」14%（9／63 名），「好中球減少症」13%（8／63 名），「便秘」11%（7／63 名），「悪心」11%（7／63 名）及び「移植拒絶反応」10%（6／63 名）であった．治療期間の有害事象の大部分は軽度（227／400 件）又は中等度（143／400 件）であり，大部分は治験責任医師により本剤と関連なしと判定された（371／400 件）．

本剤と関連ありと判定された主な有害事象は，Body system「胃腸障害」13 件（特に「下痢」）及び Body system「血液およびリンパ系障害」6 件（特に「好中球減少症」及び「貧血」）であった．3 名が治験薬投与後に発現した有害事象により治験を中止した．その内訳は，1 名は重度の「好中球減少症」（本剤と関連あり）が 1 名，「トランスアミナーゼ上昇」（本剤と関連あり）が 1 名，「腸閉塞」（本剤と関連あり）が 1 名であった．

治療期間中の血液学的有害事象の発現割合は，32%（20／63 名）であった．2 名以上に認められた事象は，「貧血」14%（9／63 名），「好中球減少症」13%（8／63 名），「白血球増加症」3%（2／63 名），「血小板血症」3%（2／63 名）であった．年齢別の血液学的有害事象の発現割合は，2 歳以下が 59%（10／17 名），2 歳超 12 歳未満が 29%（6／21 名），12 歳以上が 12%（3／25 名）であった．「貧血」の発現割合は，2 歳以下が 41%（7／17 名），2 歳超 12 歳未満が 10%（2／21 名），12 歳以上が 0%（0／25 名），「好中球減少症」の発現割合は，2 歳以下が 24%（4／17 名），2 歳超 12 歳未満が 10%（2／21 名），12 歳以上が 8%（2／25 名）であり，2 歳以下で血球に関する有害事象の発現割合が高かった．

投与期間中の重篤な有害事象の発現割合は，43%（27／63 名）に認められた．投与期間中に最も高頻度に発現した重篤な有害事象は，Body system「感染症および寄生虫症」14%（9／63 名）及び Body system「胃腸障害」11%（7／63 名）であった．重篤な有害事象の発現割合は，2 歳超 12 歳未満及び 12 歳以上よりも 2 歳以下で高かった（それぞれ 65%，38%及び 32%）．この結果は，2 歳以下の年齢層における移植管理の難しさを反映している．特定の重篤な有害事象について，年齢群間で特記すべき差は認められなかった．

以上，固形臓器移植患者を対象とした治験では，本剤の血球減少のリスクは，低年齢層で高かったが，新生児及び乳児の本剤の安全性プロファイルは成人と臨床的意義のある差はなく，新たな安全性の懸念は認められなかった．

#### 2.7.4.5.2　外因性要因

国内医師主導治験において，外因性要因の検討は実施していない．

#### 2.7.4.5.3　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．

#### 2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用

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．

#### 2.7.4.5.5　過量投与

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．

#### 2.7.4.5.6　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薬物依存性を示唆する報告はない．

#### 2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象

離脱症状及び反跳現象については検討していない．

#### 2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

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中枢神経系に対する作用は報告されておらず，自動車運転及び機械操作に対する影響等は臨床試験で検討されていない．

### 2.7.4.6　市販後データ

本項では，まず，本剤の国内外における承認状況を示し，国内で実施された既承認疾患における使用成績調査の結果を示した．次に，本剤の活性本体である GCV と本剤の安全性プロファイルは，おおむね同様であることが確認されているため，GCV を含めたグローバル安全性データベースから本剤の小児での安全性プロファイルを示した．更に，国内の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検討した．

#### 2.7.4.6.1　薬剤承認状況

国内では，2004 年 11 月 5 日に後天性免疫不全症候群における CMV 網膜炎の治療薬として承認され，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 CMV 感染症，2016 年 8 月に臓器移植（造血幹細胞移植を除く）における CMV 感染症の発症抑制に対する追加適応が取得されている．その後，2018 年 8 月に臓器移植（造血幹細胞移植を除く）における CMV 感染症の発症抑制に対する小児の用法・用量として，体表面積と推定糸球体ろ過量を用いて 1 日投与量を算出し，1 日用量として 900 ㎎を超えない範囲で，1 日 1 回投与する用法・用量が承認されている．今回，承認申請する症候性先天性 CMV 感染症に対する用法・用量は 32 mg/kg/日（16 mg/kg/回，2 回/日）投与で，既承認の小児の用法・用量とは異なっている．

国内の使用成績調査としては，2015 年 2 月の再審査申請に添付した「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以下に示した．再審査申請資料を 5.3.6－1 に添付した．また，小児の用法・用量が承認されている「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」に関する使用成績調査は実施していないため，副作用・感染症自発報告を基に，国内医師主導治験の被験者と同じ年齢層となる生後 10 ケ月齢以内で本剤が使用された際の副作用を分析した．

本剤は，米国で「後天性免疫不全症候群（エイズ）患者における CMV 網膜炎の治療」及び「ハイリスク｛ドナーCMV 血清陽性／レシピエント CMV 血清陰性（D+/R-）｝の腎臓，心臓又は腎臓－膵臓の移植患者における CMV 感染症の予防」の効能・効果，欧州で「後天性免疫不全症侯群（エイズ）患者におけるサイトメガロウイルス（CMV）網膜炎の初期治療及び維持療法」及び「CMV 陽性ドナーから固形臓器移植を受けた CMV 陰性患者における CMV 感染症の予防」の効能・効果で承認されている．小児に対しては，米国では「CMV 感染症の発症リスクがある 4 ケ月齢から 16 歳の腎臓，1 ケ月齢から 16 歳の心臓の移植患者における CMV 感染症の予防」，欧州では「CMV 感染症の発症リスクがある出生時からの小児固形臓器移植患者における CMV 感染症の予防」で承認されている．

#### 2.7.4.6.2　使用成績調査の結果

##### 2.7.4.6.2.1　後天性免疫不全症候群における使用成績調査

本調査は，承認条件に基づき，後天性免疫不全症候群における CMV 感染症の治療に対し，本剤が使用される患者の使用実態下における安全性及び有効性を把握する目的で実施した．観察期間としては，本剤の投与開始から投与終了日の 2 週後（最終投与終了日＋14 日）までとした．本調査は 2004 年 11 月から 2013 年 3 月の期間で実施し，副作用の集計には MedDRA/J バージョン 17.0 を用いた．

24 施設から収集された 211 名のうち，全例を安全性解析対象症例とした．安全性解析対象症例の平均年齢（最小～最大）は 42.5 歳（22～77 歳），1 日平均投与量は 1,057.6 mg，平均投

与期間は 213.2 日であった.

副作用発現割合は，22.3%（47／211 名）であった．5%以上に発現した副作用の器官別大分類は，「血液およびリンパ系障害」9.0%（19／211 名），「臨床検査」6.6%（14／211 名）であった．2%以上に発現した副作用は，「汎血球減少症」3.8%（8／211 名），「白血球数減少」3.3%（7／211 名），「貧血」2.8%（6／211 名）であり，血球減少に関する副作用が最も多く認められた．

重篤な副作用発現割合は，12.3%（26／211 名）であった．3%以上に発現した重篤な副作用の器官別大分類は，「血液およびリンパ系障害」7.6%（16／211 名），「臨床検査」3.3%（7／211 名）であった．3 名以上に発現した重篤な副作用は，「汎血球減少症」3.8%（8／211 名），「白血球数減少」2.8%（6／211 名），「骨髄機能不全」1.9%（4／211 名）であり，血球減少に関する重篤な副作用が最も多く認められた．

#### 2.7.4.6.2.2　臓器移植（造血幹細胞移植も含む）における使用成績調査

本調査は，承認条件に基づき，臓器移植（造血幹細胞移植も含む）における CMV 感染症の治療に対し，本剤が使用される患者の使用実態下における安全性及び有効性を把握する目的で実施した．観察期間としては，本剤の投与開始から投与終了日の 2 週後（最終投与終了日＋14 日）までとした．本調査は 2009 年 5 月から 2011 年 10 月 31 日の期間で実施し，副作用の集計には MedDRA/J バージョン 17.0 を用いた．

115 施設（診療科数）から 712 名（固形臓器移植：341 名，造血幹細胞移植：371 名）の調査票を収集した．712 名のうち，安全性解析除外症例 32 名を除く，680 名（固形臓器移植：325 名，造血幹細胞移植：355 名）を安全性解析対象症例とした．安全性解析対象症例の平均年齢（最小～最大）は 44.8 歳（0.0～76.0 歳），1 日平均投与量は 908.8 mg，平均投与期間は 30.6 日であった．

副作用発現割合は，23.2%（158／680 名）であった．5%以上に発現した副作用の器官別大分類は，「血液およびリンパ系障害」5.7%（39／680 名），「臨床検査」15.0%（102／680 名）であった．2%以上に発現した副作用は，「白血球数減少」10.4%（71／680 名），「血小板数減少」4.9%（33／680 名），「汎血球減少症」2.6%（18／680 名）であり，血球減少に関する副作用が最も多く認められた．

重篤な副作用発現割合は，15.7%（107／680 名）であった．3%以上に発現した重篤な副作用の器官別大分類は，「臨床検査」10.0%（68／680 名），「血液およびリンパ系障害」4.9%（33／680 名）であった．5 名以上に発現した重篤な副作用は，「白血球数減少」7.2%（49／680 名），「血小板数減少」3.2%（22／680 名），「汎血球減少症」2.4%（16／680 名），「好中球数減少」1.3%（9／680 名），「血小板減少症」0.9%（6／680 名），「貧血」0.7%（5／680 名）であり，血球減少に関する重篤な副作用が最も多く認められた．

また，小児（15 歳未満）の固形臓器移植患者 27 名（1 歳未満：5 名，1 歳以上 2 歳未満：5 名，2 歳以上 15 歳未満：17 名）での副作用発現割合は 11.1%（3/27 名）であり，年齢別の層別解析で有意差は認められなかった．3 名に発現した副作用は，「好中球数減少」2 名（0 歳，

14 歳），「白血球数減少」1 名（8 歳）であった．いずれも小児以外でも認められている事象であり，小児患者 27 名（1 歳未満 5 名を含む）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．

#### 2.7.4.6.3　グローバル安全性データベースを用いた小児での安全性プロファイルの検討

本剤の活性本体である GCV と本剤の安全性プロファイルは，おおむね同様であることが確認されている．よって，本剤の小児での安全性プロファイルは，GCV を含めたグローバル安全性データベースから示した．

4 ケ月齢未満の患者集団に対する本剤の安全性プロファイルについて，ロシュ社が作成した本剤の定期的ベネフィット・リスク評価報告（以下，PBRER）で検討されている．PBRER（20[redacted]年）を 5.3.6－2 に添付した．

2001 年 3 月から 20[redacted] 年[redacted] 月までに臨床試験や市販後の副作用報告から集積された安全性情報には，4 ケ月齢未満の患者（年齢情報が欠測だが新生児と報告された患者を含む）計 153 名に報告された有害事象は，既知の本剤の安全性プロファイルの範囲内であった．

次に，グローバル安全性データベースから得られたデータに基づき，小児集団における本剤の全般的な安全性プロファイルについて，ロシュ社が作成した DSR（20[redacted] 年）及び PBRER（20[redacted] 年）で検討された．DSR[redacted]（20[redacted] 年），PBRER（20[redacted] 年）及び最新の PBRER（20[redacted]年）を 5.3.6－3，5.3.6－4，5.3.6－5 に添付した．

グローバル安全性データベースには，自発報告，臨床試験，市場調査結果などの非自発的な安全性情報が集積されている．このうち，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までに報告された 11,617 名，25,969 件の有害事象を対象に解析した．

本データベースのデータでは，投与患者の総数及び累積投与期間が不明であり，詳細な定量的解析は不可能であることから，各年齢層での有害事象の総数に対する特定の有害事象の割合（報告比）を比較した．

GCV のみの投与時に報告された例数及び有害事象数を年齢区分別に表 2.7.4.6－1 に示した．新生児（28 日齢未満）50 名から計 89 件の有害事象（62 件の重篤な有害事象）が報告された．

表 2.7.4.6－1　GCV のみの投与時に報告された例数及び有害事象数

| Age group | Cases | AEs | Serious AEs | Fatal AEs |
|---|---|---|---|---|
| Neonate | 50 | 89 | 62 | 1 |
| Infants | 119 | 286 | 158 | 23 |
| Children | 154 | 370 | 169 | 32 |
| Adolescents | 91 | 243 | 116 | 22 |
| Adults | 4629 | 12058 | 6366 | 1311 |
| **TOTAL** | **5043** | **13046** | **6871** | **1389** |

5.3.6－3　Table 6 より引用

SOC「血液およびリンパ系障害」の事象の報告比は，新生児では 37%と最も高く，次いで乳

児（29 日齢~2 歳未満）で 21%，小児（2 歳超 12 歳未満）で 15%，成人（18 歳超）は 13%であった．その他，新生児又は乳児で新たな安全性の懸念事項は認められなかった．

報告された事象を造血障害による血球減少症の MedDRA 標準検索式（以下，SMQ）でさらに層別化した結果を表 2.7.4.6－2 に示した．

新生児及び乳児を合算した際の報告比と成人との報告比の差は白血球減少症が最も多かった．新生児で最も多く報告された事象は好中球減少症（報告比：19%）であり，乳児での報告比は 6%，小児では 2%，成人では 3%であった．

表 2.7.4.6－2　SMQ 別の造血障害による血球減少症

| Medical Concept, MedDRA SMQ<br>Medical Concept, MedDRA SMQ | Neonates (Total # of AEs=89)<br>N (Reporting ratio) | Infants (Total # of AEs=119)<br>N (Reporting ratio) | Child (Total # of AEs=154)<br>N (Reporting ratio) | Adolescents (Total # of AEs= 243)<br>N (Reporting ratio) | Adults (Total # of AEs=12058)<br>N (Reporting ratio) | All age groups (Total # of AEs=13046)<br>N (Reporting ratio) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Hematopoietic Leukopenia | 27 (30%) | 27 (9%) | 25 (7%) | 19 (8%) | 840 (7%) | 1046 (8%) |
| Hematopoietic thrombocytopenia | 8 (9%) | 13 (5%) | 17 (5%) | 11 (5%) | 318 (3%) | 407 (3%) |
| Hematopoietic cytopenias affecting more than one cell line | 5 (6%) | 7 (2%) | 5 (1%) | 9 (4%) | 244 (2%) | 296 (2%) |

5.3.6－3　Table 15 より引用

以上，血球減少症の報告比は，2 歳超の小児及び成人と比較して新生児（28 日齢未満）及び乳児（29 日齢～2 歳未満）で高かったものの，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た．

### 2.7.4.6.4　国内感染症・副作用自発報告で生後 10 ケ月以内に報告された副作用

国内医師主導治験では，生後 3 ケ月以内に本剤の投与を開始し，約 7 ケ月間観察を行っていることから，本分析では，国内感染症・副作用自発報告（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）で収集した副作用（初回）が生後 10 ケ月以内に発現した症例を対象とした．年齢区分が「新生児」，年齢区分が「幼児」かつ年齢が「300 日以内」，年齢区分が「幼児」かつ年齢が「10 ケ月以内」のいずれかに該当する症例を抽出した．副作用を表 2.7.4.6－3 に，重篤な副作用を表 2.7.4.6－4 に示した．なお，副作用の集計には MedDRA/J バージョン 24.1 を用いた．

年齢の報告があった 54 名の初回副作用発現時の平均年齢（最小～最大）は 97.4 日（5～285 日）であった．

副作用は，67 名 88 件の報告があった．最も多く報告された副作用の器官別大分類は，「臨床検査」35 名 38 件で，次いで「血液およびリンパ系障害」26 名 29 件であった．最も多く報告された副作用は，「好中球数減少」27 名 30 件で，次いで「好中球減少症」18 名 18 件，「貧

血」9 名 9 件であり，血球減少に関する副作用が最も多く認められ，それ以外の副作用は 2 名以下であった．

重篤な副作用は，37 名 50 件の報告があった．最も多く報告された重篤な副作用の器官別大分類は，「血液およびリンパ系障害」19 名 22 件で，次いで「臨床検査」15 名 16 件であった．最も多く報告された重篤な副作用は，「好中球減少症」15 名 15 件で，次いで「好中球数減少」11 名 12 件，「貧血」5 名 5 件であり，血球減少に関する重篤な副作用が最も多く認められ，それ以外の重篤な副作用は 2 名以下であった．

表 2.7.4.6－3　国内感染症・副作用自発報告で収集した副作用

| System Organ Class<br>Preferred Term | n | e |
|---|---|---|
| Any System Organ Class | 67 | 88 |
| 感染症および寄生虫症 | 1 | 1 |
| 膿痂疹 | 1 | 1 |
| 血液およびリンパ系障害 | 26 | 29 |
| 好中球減少症 | 18 | 18 |
| 貧血 | 9 | 9 |
| 血小板減少症 | 1 | 1 |
| 骨髄抑制 | 1 | 1 |
| 代謝および栄養障害 | 4 | 5 |
| 高カリウム血症 | 2 | 2 |
| 低カルシウム血症 | 2 | 2 |
| ビタミンD欠乏 | 1 | 1 |
| 心臓障害 | 1 | 1 |
| 頻脈 | 1 | 1 |
| 胃腸障害 | 4 | 5 |
| 下痢 | 2 | 2 |
| 消化不良 | 1 | 1 |
| 腹部膨満 | 1 | 1 |
| 嘔吐 | 1 | 1 |
| 肝胆道系障害 | 4 | 4 |
| 肝障害 | 2 | 2 |
| 肝機能異常 | 1 | 1 |
| 胆汁うっ滞 | 1 | 1 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 3 | 3 |
| おむつ皮膚炎 | 1 | 1 |

表 2.7.4.6－3　国内感染症・副作用自発報告で収集した副作用（続き）

| System Organ Class<br>Preferred Term | n | e |
|---|---|---|
| 脱毛症 | 1 | 1 |
| 発疹 | 1 | 1 |
| 生殖系および乳房障害 | 1 | 1 |
| 性器出血 | 1 | 1 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 1 | 1 |
| 発熱 | 1 | 1 |
| 臨床検査 | 35 | 38 |
| 好中球数減少 | 27 | 30 |
| 血小板数減少 | 2 | 2 |
| 顆粒球数減少 | 2 | 2 |
| Ｃ－反応性蛋白増加 | 1 | 1 |
| 肝酵素上昇 | 1 | 1 |
| 白血球数減少 | 1 | 1 |
| 抱合ビリルビン増加 | 1 | 1 |

5.3.5.4—2　Table 2_7_4_2 より引用

表 2.7.4.6－4　国内感染症・副作用自発報告で収集した重篤な副作用

| System Organ Class<br>Preferred Term | n | e |
|---|---|---|
| Any System Organ Class | 37 | 50 |
| 感染症および寄生虫症 | 1 | 1 |
| 膿痂疹 | 1 | 1 |
| 血液およびリンパ系障害 | 19 | 22 |
| 好中球減少症 | 15 | 15 |
| 貧血 | 5 | 5 |
| 血小板減少症 | 1 | 1 |
| 骨髄抑制 | 1 | 1 |
| 代謝および栄養障害 | 3 | 4 |
| 低カルシウム血症 | 2 | 2 |
| ビタミンD欠乏 | 1 | 1 |
| 高カリウム血症 | 1 | 1 |
| 心臓障害 | 1 | 1 |
| 頻脈 | 1 | 1 |
| 胃腸障害 | 2 | 2 |
| 下痢 | 2 | 2 |
| 肝胆道系障害 | 3 | 3 |
| 肝障害 | 2 | 2 |
| 胆汁うっ滞 | 1 | 1 |
| 生殖系および乳房障害 | 1 | 1 |
| 性器出血 | 1 | 1 |
| 臨床検査 | 15 | 16 |
| 好中球数減少 | 11 | 12 |
| 血小板数減少 | 2 | 2 |
| 顆粒球数減少 | 2 | 2 |

5.3.5.4—2　Table 2_7_4_3 より引用

以上，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 ケ月以内の新生児及び乳児では血球減少に関する副作用が多く認められたが，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での用法・用量は，症候性先天性 CMV 感染症患者を対象とした用法・用量よりも本剤の曝露量が少ないことに注意が必要である．

### 2.7.4.7　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.

#### 2.7.4.7.1　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」[6]では,「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.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」[2]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の臨床症状（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.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.

#### 2.7.4.7.2　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や GCV の臨床研究報告,総説は対象から除いた.その結果,海外医師主導治験（CASG112 試験）の報告以外で,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を 5 件確認した.その詳細を表 2.7.4.7－1 に示す.

5 件の臨床研究のうち,国内の前向き研究は 2 件,海外の後ろ向き研究は 3 件であった.これらの臨床研究では症候性先天性 CMV 感染症患者を対象とし,本剤を 32 mg/kg/日以上の用量で 6 週間以上投与した.うち 2 件の研究では,本剤の投与前に,GCV 10 mg/kg/日を 6 週間投与した患者も含まれた.

5 件の臨床研究において,本剤投与により最も多く報告された有害事象又は副作用は好中球減少症であった.有害事象として報告された好中球減少症の発現割合は,国内では 38%（10／26 名）[4],海外では 4.6%（3／66 名）[12]及び 28.8%（46／160 名）[11]であった.副作用として報

告された好中球減少症の発現割合は，国内では 33%（7／21 名）[3]，海外では 22%（33／149 名）[10]であった．国内医師主導治験における好中球減少症及び好中球数減少の発現割合は，それぞれ有害事象，副作用ともに 8.3%及び 33.3%であり，おおむね国内外の報告と大きな違いはなかった．

5 件中 4 件の臨床研究で，好中球減少症により本剤の投与を休薬したケースが存在することが報告されている．いずれの報告においても，本剤投与中に好中球数が 500/mm$^3$ 未満に減少した患者は休薬した．休薬を必要とした好中球減少症の発現割合は，それぞれ，国内では 31%（8／26 名）[4]，海外では 1%（2／149 名）[10]，6%（9／160 名）[11]，2%（1／66 名）[12]であった．国内医師主導治験において休薬を必要とした好中球減少関連の有害事象の発現割合は 29%（7／24 名）であり，国内の臨床研究報告と大きな違いはなかった．海外の臨床研究報告の Ziv L.らの報告 [11]では国内医師主導治験に比べ頻回に血液学的検査を実施しておらず，その他 3 件の報告では血液学的検査の実施頻度は不明であった．本剤投与中の血液検査の頻度の違いが，試験間での好中球減少症の発現割合の差に影響している可能性がある．

本剤による好中球減少症の発現時期については，2 件の臨床研究報告で言及されていた．好中球減少症の発現時期は，Bilavsky E.らの報告では，すべての好中球減少症が本剤投与開始後 3 ケ月以内であり [10]，Ziv L.らの報告では，46 名のうち 39 名が投与開始後 3 ケ月以内であった [11]．これらは，国内医師主導治験における好中球数の推移とも一致する結果であった．

本剤投与後の好中球減少症以外の有害事象は，国内外各 1 件の臨床研究で報告されていた．Ohyama S.らの報告 [4]では，好中球減少症 10 名（38%）以外に，血小板減少症 2 名（8%），性器出血 1 名（4%），膿痂疹 1 名（4%），低カルシウム血症 1 名（4%），Ziv L.らの報告 [11]では，好中球減少症 9 名（28.8%）以外に，貧血 12 名（7.5%）であった．2 つの臨床研究報告で報告された有害事象のうち，国内医師主導治験では認められず，本剤の既承認疾患における添付文書にも記載されていない事象は，性器出血であったが，これは 1 名のみの報告であった．

以上のように，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．

表 2.7.4.7－1　臨床研究一覧

| 国内／海外<br>前向き／後ろ向き研究 | 報告者（公表時期） | 投与例数 | 投与量及び投与期間 | 投与開始時年齢<br>観察期間 | 安全性に関する情報 |
|---|---|---|---|---|---|
| 国内<br>前向き研究 | Fukushima S.らの報告（2019 年）[3] | 21 | バルガンシクロビル（以下，VGCV）32 mg/kg/日，<br>6 週又は 6 ケ月 | 生後 13 日（中央値）<br>18 ケ月 | 副作用：<br>9 名（43%）<br>好中球減少症 7 名（33%） |
| 国内<br>前向き研究 | Ohyama S.らの報告（2019 年）[4] | 26 | VGCV 32 mg/kg/日，<br>6 週又は 6 ケ月 | 生後 12 日（中央値）<br>6 ケ月 | 有害事象：<br>好中球減少症 10 名（38%）<br>血小板減少症 2 名（8%）<br>性器出血，膿痂疹，低カルシウム血症各 1 名（4%）<br><br>好中球減少症の 10 名のうち，8 名は休薬を必要とした．5 名は G‐CSF 投与を必要とした．3 名は投与量を半減して継続した． |
| 海外<br>後ろ向き研究 | Bilavsky E.らの報告（2016 年）[10] | 149 | GCV 10 mg/kg/日，6 週<br>＋VGCV 34 mg/kg/日，6 週<br>＋VGCV 17 mg/kg/日，1 歳まで<br>又は<br>VGCV 34 mg/kg/日，12 週<br>＋VGCV 17 mg/kg/日，1 歳まで | 生後 4 週間以内<br>40.2 ケ月（中央値） | 副作用：<br>好中球減少症 33 名（22%）<br><br>好中球減少症は，すべて投与開始後 3 ケ月以内に認められた．33 名のうち 2 名は重度の好中球減少症（好中球数 500/$mm^3$ 未満）を発現し，休薬を要した． |

表 2.7.4.7－1　臨床研究一覧（続き）

| 国内／海外<br>前向き／後ろ向き研究 | 報告者（公表時期） | 投与例数 | 投与量及び投与期間 | 投与開始時年齢<br>観察期間 | 安全性に関する情報 |
|---|---|---|---|---|---|
| 海外<br>後ろ向き研究 | Ziv L.らの報告（2019 年）[11] | 160 | VGCV 34 mg/kg/日，3 ケ月<br>+ VGCV 17 mg/kg/日，1 歳まで | 生後 4 週間以内<br>5 歳まで | 血液学的有害事象：<br>好中球減少症 46 名（28.8%）<br>貧血 12 名（7.5%）<br><br>好中球減少症は，投与開始 3 ケ月後までに 39 名，その 9 ケ月後までに 7 名に認められた．好中球減少症の 46 名のうち，9 名は休薬を必要とした．<br>貧血はすべて投与 3 ケ月後までに発現し，12 名のうち Hb 値が 7 g/dL 未満となったのは 4 名であり，4 名とも輸血を必要とした． |
| 海外<br>後ろ向き研究 | Dorfman L.らの報告（2020 年）[12] | 66 | GCV 10 mg/kg/日，6 週<br>+ VGCV 34 mg/kg/日，6 週<br>+ VGCV 17 mg/kg/日，1 歳まで<br>又は<br>VGCV 34 mg/kg/日，12 週<br>+ VGCV 17 mg/kg/日，1 歳まで | 生後 14 週（平均値）<br>44.1 ケ月（平均値） | 有害事象：<br>好中球減少症 3 名（4.6%）<br><br>好中球減少症の 3 名のうち，1 名は休薬を必要とした． |

## 2.7.4.8　付録

表 2.7.4.8－1　臨床検査値の要約統計量（国内医師主導治験）

| 項目 | 調査時期 | 例数 | 平均 | 標準偏差 | 最小値 | 中央値 | 最大値 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 赤血球 | 投与開始 | 24 | 364.7 | 68.2 | 261 | 349.5 | 569 |
| ×10^4/uL | 1週 | 24 | 334.5 | 54.1 | 262 | 332.5 | 455 |
| | 2週 | 24 | 334.5 | 45.8 | 267 | 336.5 | 410 |
| | 3週 | 24 | 342.3 | 38.6 | 280 | 335.0 | 414 |
| | 4週 | 24 | 348.4 | 41.9 | 260 | 351.5 | 419 |
| | 5週 | 23 | 357.7 | 43.1 | 282 | 349.0 | 430 |
| | 6週 | 23 | 361.9 | 49.3 | 286 | 359.0 | 467 |
| | 2カ月後(8週) | 23 | 367.1 | 54.8 | 238 | 370.0 | 459 |
| | 3カ月後(13週) | 21 | 429.6 | 42.1 | 360 | 433.0 | 506 |
| | 4カ月後(17週) | 21 | 451.4 | 36.9 | 391 | 448.0 | 532 |
| | 5カ月後(22週) | 21 | 469.6 | 43.9 | 404 | 463.0 | 566 |
| | 6カ月後(26週) | 24 | 473.3 | 45.3 | 419 | 464.5 | 608 |
| 白血球数 | 投与開始 | 24 | 10.52 | 2.86 | 4.7 | 10.30 | 17.0 |
| ×10^3/uL | 1週 | 24 | 8.81 | 2.86 | 5.0 | 8.00 | 15.9 |
| | 2週 | 24 | 7.76 | 2.26 | 4.9 | 7.20 | 14.2 |
| | 3週 | 24 | 7.30 | 1.78 | 4.7 | 6.85 | 11.2 |
| | 4週 | 24 | 7.05 | 1.59 | 3.8 | 7.35 | 9.1 |
| | 5週 | 23 | 7.41 | 1.99 | 4.0 | 7.30 | 13.6 |
| | 6週 | 23 | 7.02 | 1.52 | 4.2 | 7.10 | 10.0 |
| | 2カ月後(8週) | 23 | 7.52 | 2.12 | 3.8 | 7.60 | 10.6 |
| | 3カ月後(13週) | 21 | 8.46 | 2.54 | 4.4 | 8.50 | 15.3 |
| | 4カ月後(17週) | 21 | 8.40 | 2.73 | 5.1 | 7.40 | 13.8 |
| | 5カ月後(22週) | 21 | 7.86 | 1.69 | 4.8 | 7.90 | 10.4 |
| | 6カ月後(26週) | 24 | 9.26 | 2.75 | 5.4 | 8.80 | 18.2 |
| 血小板数 | 投与開始 | 24 | 37.91 | 15.52 | 8.7 | 39.80 | 65.8 |
| ×10^4/uL | 1週 | 24 | 43.19 | 14.98 | 13.9 | 41.60 | 73.3 |
| | 2週 | 24 | 48.95 | 13.23 | 23.0 | 49.10 | 77.0 |
| | 3週 | 24 | 52.04 | 13.75 | 25.5 | 49.70 | 82.1 |
| | 4週 | 24 | 53.35 | 14.71 | 29.5 | 50.75 | 85.7 |
| | 5週 | 23 | 52.11 | 13.14 | 34.1 | 48.70 | 78.9 |
| | 6週 | 23 | 49.17 | 13.13 | 29.2 | 44.40 | 79.8 |
| | 2カ月後(8週) | 23 | 49.76 | 10.36 | 29.9 | 48.50 | 69.6 |
| | 3カ月後(13週) | 21 | 45.04 | 10.16 | 32.4 | 40.80 | 71.6 |
| | 4カ月後(17週) | 21 | 40.00 | 9.64 | 26.3 | 37.40 | 61.5 |
| | 5カ月後(22週) | 21 | 37.58 | 10.96 | 19.2 | 36.40 | 57.9 |
| | 6カ月後(26週) | 24 | 38.65 | 13.73 | 15.1 | 37.65 | 80.0 |
| Hb | 投与開始 | 24 | 11.94 | 2.53 | 8.5 | 11.65 | 20.1 |
| g/dL | 1週 | 24 | 10.51 | 1.54 | 8.3 | 10.45 | 15.1 |
| | 2週 | 24 | 10.28 | 1.16 | 8.4 | 10.40 | 13.3 |
| | 3週 | 24 | 10.38 | 0.84 | 8.9 | 10.30 | 12.4 |
| | 4週 | 24 | 10.42 | 0.98 | 8.4 | 10.60 | 12.3 |
| | 5週 | 23 | 10.58 | 0.92 | 8.9 | 10.50 | 12.5 |
| | 6週 | 23 | 10.56 | 1.08 | 9.0 | 10.50 | 12.6 |
| | 2カ月後(8週) | 23 | 10.47 | 1.33 | 7.1 | 10.40 | 12.3 |
| | 3カ月後(13週) | 21 | 11.95 | 0.97 | 10.5 | 11.90 | 13.6 |
| | 4カ月後(17週) | 21 | 12.24 | 0.77 | 10.8 | 12.30 | 13.9 |
| | 5カ月後(22週) | 21 | 12.52 | 1.10 | 10.8 | 12.70 | 15.1 |
| | 6カ月後(26週) | 24 | 12.50 | 1.35 | 10.6 | 12.30 | 16.3 |

表 2.7.4.8－1　臨床検査値の要約統計量（国内医師主導治験）（続き）

| 項目 | 調査時期 | 例数 | 平均 | 標準偏差 | 最小値 | 中央値 | 最大値 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Ht | 投与開始 | 24 | 34.51 | 7.48 | 25.0 | 32.70 | 56.2 |
| % | 1週 | 24 | 30.53 | 5.00 | 23.9 | 30.00 | 45.1 |
| | 2週 | 24 | 30.04 | 3.72 | 23.9 | 30.45 | 38.7 |
| | 3週 | 24 | 30.34 | 3.12 | 25.0 | 30.20 | 37.6 |
| | 4週 | 24 | 30.58 | 3.38 | 22.4 | 31.00 | 37.2 |
| | 5週 | 23 | 31.11 | 2.77 | 26.6 | 31.00 | 37.2 |
| | 6週 | 23 | 31.25 | 4.01 | 24.3 | 30.80 | 39.6 |
| | 2ヵ月後(8週) | 23 | 30.90 | 4.42 | 19.8 | 30.90 | 39.0 |
| | 3ヵ月後(13週) | 21 | 35.60 | 3.33 | 29.4 | 35.10 | 43.0 |
| | 4ヵ月後(17週) | 21 | 36.60 | 3.18 | 32.1 | 36.00 | 43.0 |
| | 5ヵ月後(22週) | 21 | 37.94 | 3.60 | 31.6 | 37.40 | 48.5 |
| | 6ヵ月後(26週) | 24 | 37.98 | 4.10 | 33.6 | 37.10 | 51.6 |
| MCV | 投与開始 | 24 | 94.39 | 6.11 | 81.6 | 94.85 | 108.9 |
| fL | 1週 | 24 | 91.54 | 5.78 | 79.8 | 91.55 | 106.0 |
| | 2週 | 24 | 90.21 | 5.63 | 78.1 | 89.70 | 102.9 |
| | 3週 | 24 | 88.93 | 5.48 | 78.0 | 89.00 | 100.6 |
| | 4週 | 24 | 88.06 | 5.41 | 76.0 | 88.40 | 98.2 |
| | 5週 | 23 | 87.32 | 5.75 | 76.3 | 87.40 | 96.7 |
| | 6週 | 23 | 86.78 | 6.01 | 75.0 | 86.00 | 96.0 |
| | 2ヵ月後(8週) | 23 | 84.35 | 5.51 | 75.0 | 84.00 | 97.0 |
| | 3ヵ月後(13週) | 21 | 83.01 | 5.21 | 73.0 | 83.70 | 94.0 |
| | 4ヵ月後(17週) | 21 | 81.21 | 4.91 | 71.0 | 82.40 | 88.2 |
| | 5ヵ月後(22週) | 21 | 80.86 | 5.12 | 71.3 | 82.00 | 89.0 |
| | 6ヵ月後(26週) | 24 | 80.47 | 5.61 | 67.1 | 80.00 | 90.8 |
| MCH | 投与開始 | 24 | 32.67 | 1.91 | 28.2 | 32.95 | 35.3 |
| pg | 1週 | 24 | 31.54 | 1.87 | 27.8 | 31.80 | 34.5 |
| | 2週 | 24 | 30.88 | 1.82 | 27.6 | 30.90 | 34.1 |
| | 3週 | 24 | 30.47 | 1.84 | 27.1 | 30.30 | 35.3 |
| | 4週 | 24 | 30.01 | 1.68 | 26.7 | 30.10 | 32.6 |
| | 5週 | 23 | 29.71 | 1.52 | 26.3 | 30.00 | 31.7 |
| | 6週 | 23 | 29.34 | 1.70 | 26.0 | 29.20 | 32.3 |
| | 2ヵ月後(8週) | 23 | 28.65 | 1.66 | 25.5 | 28.70 | 31.3 |
| | 3ヵ月後(13週) | 21 | 27.91 | 1.70 | 24.5 | 28.10 | 30.2 |
| | 4ヵ月後(17週) | 21 | 27.21 | 1.92 | 23.3 | 27.30 | 30.7 |
| | 5ヵ月後(22週) | 21 | 26.77 | 2.12 | 21.8 | 26.70 | 31.1 |
| | 6ヵ月後(26週) | 24 | 26.48 | 2.31 | 21.2 | 26.70 | 31.1 |
| MCHC | 投与開始 | 24 | 34.66 | 1.32 | 32.2 | 34.60 | 37.2 |
| % | 1週 | 24 | 34.53 | 1.30 | 31.5 | 34.75 | 37.4 |
| | 2週 | 24 | 34.29 | 1.45 | 31.0 | 34.60 | 37.2 |
| | 3週 | 24 | 34.31 | 1.47 | 31.5 | 34.50 | 37.3 |
| | 4週 | 24 | 34.15 | 1.44 | 30.9 | 34.50 | 37.5 |
| | 5週 | 23 | 34.06 | 1.24 | 31.8 | 33.80 | 36.5 |
| | 6週 | 23 | 33.93 | 1.60 | 31.6 | 33.80 | 37.1 |
| | 2ヵ月後(8週) | 23 | 34.00 | 1.24 | 30.8 | 33.90 | 36.1 |
| | 3ヵ月後(13週) | 21 | 33.68 | 1.45 | 31.1 | 33.80 | 36.4 |
| | 4ヵ月後(17週) | 21 | 33.55 | 1.77 | 30.5 | 33.70 | 36.7 |
| | 5ヵ月後(22週) | 21 | 33.07 | 1.82 | 30.4 | 33.00 | 37.9 |
| | 6ヵ月後(26週) | 24 | 33.02 | 1.51 | 31.0 | 33.25 | 36.6 |

表 2.7.4.8－1　臨床検査値の要約統計量（国内医師主導治験）（続き）

| 項目 | 調査時期 | 例数 | 平均 | 標準偏差 | 最小値 | 中央値 | 最大値 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 好中球 | 投与開始 | 24 | 18.53 | 9.01 | 6.0 | 19.00 | 43.0 |
| % | 1週 | 24 | 15.61 | 5.07 | 7.0 | 15.25 | 28.0 |
| | 2週 | 24 | 17.19 | 6.46 | 3.5 | 16.00 | 34.0 |
| | 3週 | 24 | 18.15 | 6.38 | 6.0 | 18.00 | 34.0 |
| | 4週 | 24 | 18.18 | 6.45 | 6.0 | 18.50 | 32.0 |
| | 5週 | 23 | 17.63 | 7.10 | 5.0 | 19.00 | 29.0 |
| | 6週 | 23 | 22.62 | 8.63 | 11.0 | 20.00 | 39.5 |
| | 2ヵ月後(8週) | 23 | 19.50 | 8.80 | 7.0 | 19.50 | 43.0 |
| | 3ヵ月後(13週) | 21 | 23.26 | 10.43 | 12.0 | 22.00 | 57.0 |
| | 4ヵ月後(17週) | 21 | 25.91 | 12.48 | 8.5 | 20.00 | 57.0 |
| | 5ヵ月後(22週) | 21 | 21.22 | 8.43 | 5.0 | 22.00 | 39.2 |
| | 6ヵ月後(26週) | 24 | 26.34 | 9.44 | 14.0 | 24.50 | 45.5 |
| 好中球数 | 投与開始 | 24 | 1.903 | 1.176 | 0.67 | 1.610 | 5.25 |
| ×10^3/uL | 1週 | 24 | 1.344 | 0.559 | 0.40 | 1.235 | 3.04 |
| | 2週 | 24 | 1.349 | 0.656 | 0.21 | 1.380 | 3.40 |
| | 3週 | 24 | 1.287 | 0.426 | 0.41 | 1.370 | 2.13 |
| | 4週 | 24 | 1.260 | 0.475 | 0.38 | 1.250 | 2.10 |
| | 5週 | 23 | 1.313 | 0.746 | 0.38 | 1.190 | 3.94 |
| | 6週 | 23 | 1.598 | 0.725 | 0.66 | 1.560 | 3.10 |
| | 2ヵ月後(8週) | 23 | 1.483 | 0.843 | 0.48 | 1.450 | 3.57 |
| | 3ヵ月後(13週) | 21 | 2.031 | 1.611 | 0.79 | 1.810 | 8.72 |
| | 4ヵ月後(17週) | 21 | 2.217 | 1.435 | 0.58 | 1.760 | 6.10 |
| | 5ヵ月後(22週) | 21 | 1.610 | 0.616 | 0.40 | 1.580 | 2.74 |
| | 6ヵ月後(26週) | 24 | 2.385 | 0.925 | 1.04 | 2.185 | 3.96 |
| リンパ球 | 投与開始 | 24 | 67.48 | 11.08 | 39.0 | 65.00 | 86.0 |
| % | 1週 | 24 | 77.09 | 6.43 | 62.0 | 78.00 | 88.0 |
| | 2週 | 24 | 78.40 | 7.07 | 62.5 | 78.75 | 92.5 |
| | 3週 | 24 | 78.78 | 6.94 | 62.0 | 79.00 | 92.0 |
| | 4週 | 24 | 78.80 | 6.81 | 67.0 | 78.30 | 94.0 |
| | 5週 | 23 | 78.99 | 7.79 | 65.0 | 79.00 | 93.0 |
| | 6週 | 23 | 73.55 | 8.05 | 55.4 | 75.00 | 87.0 |
| | 2ヵ月後(8週) | 23 | 76.65 | 8.47 | 55.0 | 77.00 | 91.0 |
| | 3ヵ月後(13週) | 21 | 73.28 | 10.30 | 40.0 | 74.00 | 83.4 |
| | 4ヵ月後(17週) | 21 | 70.20 | 12.60 | 40.0 | 75.00 | 89.0 |
| | 5ヵ月後(22週) | 21 | 75.58 | 8.33 | 58.7 | 74.00 | 92.0 |
| | 6ヵ月後(26週) | 24 | 68.90 | 8.97 | 53.0 | 69.75 | 83.0 |
| 単球 | 投与開始 | 24 | 8.28 | 2.63 | 1.0 | 9.00 | 12.0 |
| % | 1週 | 24 | 2.41 | 1.38 | 0.5 | 2.00 | 5.5 |
| | 2週 | 24 | 1.31 | 1.01 | 0.0 | 1.00 | 4.0 |
| | 3週 | 24 | 1.30 | 0.98 | 0.0 | 1.00 | 4.0 |
| | 4週 | 24 | 1.40 | 1.24 | 0.0 | 1.00 | 4.7 |
| | 5週 | 23 | 1.86 | 1.69 | 0.0 | 1.70 | 7.0 |
| | 6週 | 23 | 2.25 | 2.15 | 0.0 | 2.00 | 9.0 |
| | 2ヵ月後(8週) | 23 | 1.77 | 1.34 | 0.0 | 1.00 | 5.0 |
| | 3ヵ月後(13週) | 21 | 1.83 | 1.21 | 0.0 | 1.70 | 5.0 |
| | 4ヵ月後(17週) | 21 | 1.86 | 1.56 | 0.0 | 1.70 | 7.0 |
| | 5ヵ月後(22週) | 21 | 1.83 | 1.64 | 0.0 | 1.60 | 6.0 |
| | 6ヵ月後(26週) | 24 | 2.57 | 1.73 | 0.0 | 3.00 | 7.0 |

表 2.7.4.8－1　臨床検査値の要約統計量（国内医師主導治験）（続き）

| 項目 | 調査時期 | 例数 | 平均 | 標準偏差 | 最小値 | 中央値 | 最大値 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 好酸球 | 投与開始 | 24 | 4.38 | 2.77 | 0.0 | 4.00 | 11.0 |
| % | 1週 | 24 | 4.10 | 2.32 | 1.0 | 4.00 | 10.0 |
| | 2週 | 24 | 2.33 | 1.84 | 0.0 | 2.00 | 7.0 |
| | 3週 | 24 | 0.86 | 1.08 | 0.0 | 0.85 | 4.0 |
| | 4週 | 24 | 0.66 | 0.95 | 0.0 | 0.15 | 4.0 |
| | 5週 | 23 | 0.65 | 1.07 | 0.0 | 0.00 | 4.0 |
| | 6週 | 23 | 0.76 | 1.01 | 0.0 | 0.00 | 3.0 |
| | 2ヵ月後(8週) | 23 | 0.83 | 1.27 | 0.0 | 0.00 | 4.7 |
| | 3ヵ月後(13週) | 21 | 0.73 | 0.93 | 0.0 | 0.40 | 3.0 |
| | 4ヵ月後(17週) | 21 | 0.97 | 1.36 | 0.0 | 0.30 | 4.0 |
| | 5ヵ月後(22週) | 21 | 0.57 | 0.73 | 0.0 | 0.00 | 2.0 |
| | 6ヵ月後(26週) | 24 | 1.40 | 1.70 | 0.0 | 1.00 | 7.0 |
| 好塩基球 | 投与開始 | 24 | 0.23 | 0.49 | 0.0 | 0.00 | 2.0 |
| % | 1週 | 24 | 0.29 | 0.53 | 0.0 | 0.00 | 2.0 |
| | 2週 | 24 | 0.30 | 0.44 | 0.0 | 0.00 | 1.0 |
| | 3週 | 24 | 0.40 | 0.49 | 0.0 | 0.00 | 1.0 |
| | 4週 | 24 | 0.45 | 0.59 | 0.0 | 0.00 | 2.0 |
| | 5週 | 23 | 0.61 | 0.83 | 0.0 | 0.00 | 3.0 |
| | 6週 | 23 | 0.46 | 0.54 | 0.0 | 0.40 | 2.0 |
| | 2ヵ月後(8週) | 23 | 0.77 | 0.58 | 0.0 | 1.00 | 2.0 |
| | 3ヵ月後(13週) | 21 | 0.61 | 0.66 | 0.0 | 0.50 | 2.0 |
| | 4ヵ月後(17週) | 21 | 0.61 | 0.65 | 0.0 | 0.50 | 2.0 |
| | 5ヵ月後(22週) | 21 | 0.43 | 0.66 | 0.0 | 0.00 | 2.0 |
| | 6ヵ月後(26週) | 24 | 0.35 | 0.56 | 0.0 | 0.00 | 2.0 |
| 異型リンパ球 | 投与開始 | 24 | 0.35 | 0.54 | 0.0 | 0.00 | 2.0 |
| % | 1週 | 24 | 0.30 | 0.45 | 0.0 | 0.00 | 1.0 |
| | 2週 | 24 | 0.35 | 0.56 | 0.0 | 0.00 | 2.0 |
| | 3週 | 24 | 0.39 | 0.59 | 0.0 | 0.00 | 2.0 |
| | 4週 | 24 | 0.40 | 0.68 | 0.0 | 0.00 | 2.7 |
| | 5週 | 23 | 0.22 | 0.52 | 0.0 | 0.00 | 2.0 |
| | 6週 | 23 | 0.23 | 0.45 | 0.0 | 0.00 | 1.3 |
| | 2ヵ月後(8週) | 23 | 0.47 | 0.65 | 0.0 | 0.00 | 2.0 |
| | 3ヵ月後(13週) | 21 | 0.22 | 0.47 | 0.0 | 0.00 | 1.3 |
| | 4ヵ月後(17週) | 21 | 0.40 | 0.54 | 0.0 | 0.00 | 1.5 |
| | 5ヵ月後(22週) | 21 | 0.33 | 0.66 | 0.0 | 0.00 | 2.0 |
| | 6ヵ月後(26週) | 24 | 0.44 | 0.61 | 0.0 | 0.00 | 2.0 |
| CRP | 投与開始 | 24 | 0.103 | 0.195 | 0.01 | 0.025 | 0.80 |
| mg/dL | 1週 | 24 | 0.111 | 0.387 | 0.00 | 0.010 | 1.92 |
| | 2週 | 24 | 0.115 | 0.341 | 0.01 | 0.010 | 1.66 |
| | 3週 | 24 | 0.117 | 0.393 | 0.00 | 0.010 | 1.95 |
| | 4週 | 24 | 0.102 | 0.268 | 0.01 | 0.010 | 1.27 |
| | 5週 | 23 | 0.075 | 0.197 | 0.01 | 0.010 | 0.96 |
| | 6週 | 23 | 0.137 | 0.288 | 0.00 | 0.010 | 1.18 |
| | 2ヵ月後(8週) | 23 | 0.078 | 0.117 | 0.01 | 0.030 | 0.53 |
| | 3ヵ月後(13週) | 21 | 0.045 | 0.062 | 0.01 | 0.010 | 0.26 |
| | 4ヵ月後(17週) | 21 | 0.249 | 0.579 | 0.01 | 0.020 | 2.11 |
| | 5ヵ月後(22週) | 21 | 0.079 | 0.155 | 0.00 | 0.030 | 0.73 |
| | 6ヵ月後(26週) | 24 | 0.093 | 0.170 | 0.01 | 0.025 | 0.83 |