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

2.7.6　個々の試験のまとめ

田辺三菱製薬株式会社

目次

略語・略号一覧.....3
2.7.6　個々の試験のまとめ.....4
2.7.6.1　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）.5
2.7.6.1.1　試験方法.....5
2.7.6.1.2　結果の要約.....14
2.7.6.1.3　結論.....49
2.7.6.2　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）.....50
2.7.6.2.1　試験方法.....50
2.7.6.2.2　結果の要約.....58
2.7.6.2.3　結論.....87

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
CL/F	Oral clearance	経口クリアランス
CMV	Cytomegalovirus	サイトメガロウイルス
CRP	C-reactive protein	C 反応性蛋白
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
G-CSF	Granulocyte colony stimulating factor	顆粒球コロニー刺激因子
GCV	Ganciclovir	ガンシクロビル
Hb	Hemoglobin	ヘモグロビン
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
Ht	Hematocrit	ヘマトクリット
ITT	Intent-to-treat	－
MCH	Mean corpuscular hemoglobin	平均赤血球ヘモグロビン量
MCHC	Mean corpuscular hemoglobin concentration	平均赤血球ヘモグロビン濃度
MCV	Mean corpuscular volume	平均赤血球容積
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
PCR	Polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PPS	Per protocol set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
PT	Preferred term	基本語
SAS	Safety analysis set	安全性解析対象集団
SD	Standard deviation	標準偏差
SE	Standard error	標準誤差
SOC	System organ class	器官別大分類

2.7.6　個々の試験のまとめ

表 2.7.6－1　治験一覧

試験番号	地域	試験名	対象	デザイン	試験の目的	投与量	投与期間	投与例数	添付資料番号
CASG112	海外	症候性先天性サイトメガロウイルス（以下, CMV）感染児を対象とした第 III 相二重盲検試験	症候性先天性 CMV 感染症患者	多施設共同 ランダム化 ダブルブラインド プラセボ対照	有効性 安全性	16 mg/kg/回, 1 日 2 回	6 週又は 6 ケ月	6 週投与群：49 名 6 ケ月投与群:47 名	5.3.5.1 － 1， 5.3.5.1－2（参考）
VGCV-1	国内	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	症候性先天性 CMV 感染症患者	多施設共同 オープンラベル 単群	有効性 安全性	16 mg/kg/回, 1 日 2 回	6 ケ月	24 名	5.3.5.2－1（評価）

2.7.6.1　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）

添付資料：5.3.5.1－1，5.3.5.1－2　参考資料

2.7.6.1.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.1－1 に示した．

表 2.7.6.1－1　試験方法

項目	内容
試験課題名	A Phase III, Randomized, Placebo-Controlled, Blinded Investigation of Six Weeks vs. Six Months of Oral Valganciclovir Therapy In Infants With Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection
試験番号	CASG112
試験実施国，実施施設数	米国及び英国，40 施設
試験実施期間	2008 年 6 月 23 日（最初の被験者の登録日）～2013 年 5 月 16 日（最後の被験者の最終来院日）
フェーズ	第 III 相
目的	症候性先天性 CMV 感染症患者を対象とし，バルガンシクロビル（以下，本剤）の 6 週投与と 6 ケ月投与における有効性及び安全性を比較する．また，全血中 CMV 量の変化量と聴力及び発達との相関を検討する．
試験デザイン	多施設共同，ランダム化，ダブルブラインド，プラセボ対照 試験デザインは図 2.7.6.1－1 に示した．治療期間は 6 ケ月間，後観察期間は 18 ケ月間であった．登録されたすべての被験者に，オープンラベルで本剤を 6 週間経口投与した．6 週間投与継続した被験者を，投与 6 週の時点で，投与 6 ケ月後まで同一の用法用量で継続投与する群（6 ケ月投与群）又は 6 週後からプラセボ投与へ切り替える群（6 週投与群）に 1：1 の比率でランダムに割付け，ダブルブラインド下で投与した．
被験者数	［計画時］104 名 ［解析時］ 有効性解析対象集団｛intent-to-treat（以下，ITT）集団｝：96 名（6 週投与群：49 名，6 ケ月投与群：47 名） 安全性解析対象集団：109 名

表 2.7.6.1－1　試験方法（続き）

項目	内容
対象	［選択基準］ (1)　被験者の親又は法的保護者から文書による同意が得られた患者 (2)　尿又は咽頭ぬぐい検体を用いた培養，シェルバイアル法又はポリメラーゼ連鎖反応（以下，PCR）検査において CMV が検出された患者 (3)　以下のいずれかの症状を呈する症候性先天性 CMV 感染症患者 1)　血小板数減少 2)　点状出血 3)　肝腫大 4)　脾腫 5)　子宮内胎児発育不全 6)　肝炎（トランスアミナーゼ及び／又はビリルビンの上昇） 7)　CMV 感染症に伴う中枢神経障害｛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，聴性脳幹反応（以下，ABR）異常｝ (4)　登録時，生後 30 日以内の患者 (5)　登録時，体重 1,800 g 以上の患者 (6)　在胎期間 32 週以上で出生した患者 ［除外基準］ (1)　死に瀕している患者 (2)　他の抗ウイルス薬又は免疫グロブリンを投与中の患者 (3)　経口薬の吸収を妨げる可能性のある消化管異常を有する患者（例：壊死性腸炎の既往） (4)　組み入れ時に，クレアチニンクリアランスが 10 mL/min/1.73 m^2 未満の腎機能不全が確認された患者 (5)　ガンシクロビル（以下，GCV），本剤，ホスカルネット，シドフォビル，又はマリビビルの投与を受けている母親からの授乳を受けた患者 (6)　ヒト免疫不全ウイルス（以下，HIV）陽性の母親から生まれた患者（ただし，治験参加のための HIV 検査は不要） (7)　他の治験薬の投与を受けている患者
被験製剤（ロット番号），用法用量及び投与方法	被験製剤：バルガンシクロビル（ロット番号；#[redacted]，#[redacted]，#[redacted]，#[redacted]，#[redacted]） 用法用量及び投与方法： 被験製剤は 1 瓶 12 g 中にバルガンシクロビル 5 g を含有しており，バルガンシクロビル濃度 50 mg/mL の溶液 100 mL に調製された．1 回 16 mg/kg を 1 日 2 回経口投与した．すべての被験者に対して 6 週間投与した後，6 ケ月投与群のみ投与 6 ケ月後まで投与を継続した．
対照製剤（ロット番号），用法用量及び投与方法	対照製剤：プラセボ（ロット番号；#[redacted]，#[redacted]） 用法用量及び投与方法： 対照製剤は 1 瓶 9 g のプラセボ粉末であり，100 mL の溶液に調製された．6 週投与群に対して，投与 6 週後から投与 6 ケ月後まで，被験製剤と同様の用法用量で経口投与した．

表 2.7.6.1－1　試験方法（続き）

項目	内容
本剤又はプラセボの減量，休薬及び中止規定	本剤又はプラセボの投与中に以下に該当した場合は，本剤又はプラセボの減量，休薬及び中止を行った． (1)　好中球減少症 好中球数が 1 週間以内に繰り返し 500/mm^3 以下となった場合は，本剤又はプラセボを休薬した．750/mm^3 を超えるまで回復した場合は規定用量で本剤又はプラセボの投与を再開可能とした． 再び，1 週間以内に繰り返し 750/mm^3 以下となった場合は，本剤又はプラセボの用量を 50%に減量した．減量した用量で 500/mm^3 以下となった場合は，本剤又はプラセボの投与を中止した． 治験責任医師の医学的判断のもと顆粒球コロニー刺激因子（以下，G-CSF）の投与を可能とした．G-CSF を投与した場合においても，上記ルールを適用することとした． (2)　血小板数減少 ベースラインの血小板数が 100,000/mm^3 以上の場合：血小板数が 1 週間以内に繰り返し 50,000/mm^3 以下となった場合は，本剤又はプラセボを休薬した．50,000/mm^3 以上まで回復した場合は，規定用量で本剤又はプラセボの投与を再開可能とした． ベースラインの血小板数が 100,000/mm^3 以下の場合：血小板数が 1 週間以内に繰り返しベースライン値の 50%以下となった場合は本剤又はプラセボを休薬した．ベースライン値の 50%を超えるまで回復した場合は，規定用量で本剤又はプラセボの投与を再開可能とした． (3)　腎機能障害 推定クレアチニンクリアランスが 20 mL/min/1.73 m^2 以上の場合は規定用量で本剤又はプラセボを投与した．推定クレアチニンクリアランスが 10～19 mL/min/1.73 m^2 の場合は本剤又はプラセボを減量（16 mg/kg/回，1 日 1 回）し，10 mL/min/1.73 m^2 未満の場合は本剤又はプラセボの投与を中止した． 推定クレアチニンクリアランスは以下の計算式に基づき算出した． 推定クレアチニンクリアランス（mL/min/1.73 m^2）=k 値*×身長（cm）÷血漿クレアチニン（mg/dL） *k 値は以下を用いた． • 出生体重が 2,500 g 未満の場合，生後 1 年間は k=0.33 • 在胎週数相当の出生体重の場合，生後 1 年間は k=0.45 (4)　肝毒性 アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下，ALT）が 1 週間以内に繰り返しベースライン値の 10 倍を超えた場合は，本剤又はプラセボを休薬した．ベースライン値の 5 倍未満に低下した場合は本剤又はプラセボの投与を再開し，再び ALT がベースライン値の 10 倍を超えた場合は本剤又はプラセボの投与を中止した．
試験期間	治療期間：6 ケ月間 後観察期間：18 ケ月間

表 2.7.6.1－1　試験方法（続き）

項目	内容
主な評価項目	(1)　主要評価項目 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；各被験者の両耳のうち成績の良い方の評価） (2)　副次評価項目 1)　本剤の投与中止又は不可逆的な転帰に至った有害事象 2)　投与 12 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） 3)　投与 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） 4)　投与 6，12 及び 24 ケ月後の聴力障害レベルのベースラインからの最大変化（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） 5)　投与 6，12 又は 24 ケ月後の聴力障害レベルのベースラインからの変化（total ear assessment） 6)　投与 12 ケ月後の Bayley 乳幼児発達検査 - 第 3 版（以下，Bayley-III）を用いた発達評価 7)　投与 24 ケ月後の Bayley-III を用いた発達評価 (3)　三次評価項目 1)　本剤又はプラセボとの因果関係ありと判断された有害事象 2)　全血中 CMV 量のベースラインからの変化と投与 12 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）の関連性 3)　本剤の母集団薬物動態
検査・観察スケジュール	表 2.7.6.1－2 に示した．
主な統計手法	(1)　有効性 有効性評価項目は，ITT 集団を対象として投与群別に集計した． 1)　主要評価項目 各時点の聴力障害レベルは，ABR 出現レベルに基づき 4 段階で分類した（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）．best ear assessment では，各時点で両耳のうち成績の良い方の評価を用いて（各時点で別の耳が採用されることを許容した），聴力障害レベルのベースラインからの変化を 5 段階で分類した（1：悪化，2：不変，3：1 ポイント改善，4：2 ポイント改善，5：3 ポイント改善）．

表 2.7.6.1－1　試験方法（続き）

項目	内容
主な統計手法（続き）	2)　副次評価項目 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）について，「改善+不変（聴力は正常のまま）」と「不変（聴力障害は同程度）+増悪」，「改善+不変（聴力は正常のまま）+不変（聴力障害は同程度）」と増悪，の 2 種類の比較を行った．ロジスティックモデルを用いて，事前に規定した 1）共変量による調整なし，2）ベースラインの中枢神経障害の有無を共変量とした調整ありの解析を行った．更に，追加解析として 3）ベースラインの中枢神経障害の有無，ベースラインの年齢，及び早産児か否かを共変量とした調整ありの解析を行い，合計 3 通りの手法で解析された． 発達評価における本剤の治療効果の推定は，一般線形モデルを用いて，聴力障害レベルのベースラインからの変化と同様の 3 通りの解析を行った． 3)　三次評価項目 「ベースラインから投与 6 週後まで」と「投与 6 週後から投与 6 ケ月後まで」の全血中 CMV 量の変化をウイルス量曲線下面積（AUC）として算出し，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）が「改善＋不変（聴力が正常のまま）」又は「増悪」別に，全血中 CMV 量（AUC）と聴力変化との相関を，ロジスティック回帰分析を用いて検討した． (2)　安全性 登録されたすべての被験者を対象とした．安全性データは，本剤の投与開始～投与 7 ケ月後まで収集された． 有害事象の発現割合は，ICH 国際医薬用語集（MedDRA）バージョン 12.1 を用い器官分類（Body system）又は器官別大分類（SOC）別に集計した． 臨床検査は各実施医療機関で測定され，各実施医療機関の基準値を基に基準範囲内外のフラグを立て，集計された． 発育に係る指標（身長，体重及び頭囲）は要約統計量を算出し，Wilcoxon 順位和検定を用いて投与群間で比較した．身体的検査（心血管系，肝臓，神経系，肺，脾臓）において異常所見を認めた割合は，Fisher 正確確率検定を用いて比較した． (3)　薬物動態及び薬力学 母集団薬物動態解析を，ADAPT 5 を用いた非線形混合効果モデルアプローチにより実施した．

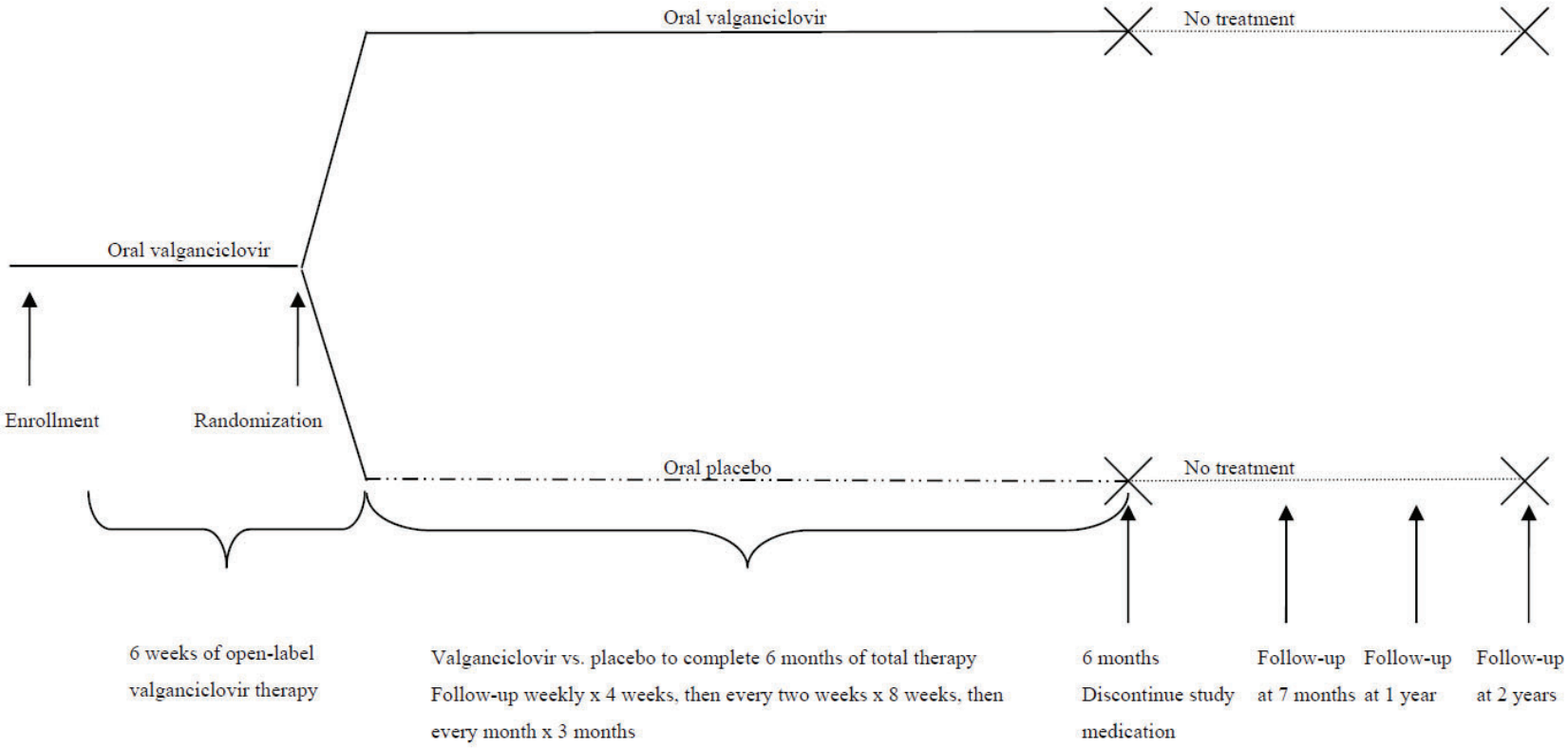


図 2.7.6.1－1　試験デザイン

5.3.5.1－1　2.1.より引用

表 2.7.6.1－2　検査・観察スケジュール

	Study Day									Study Month					
	1 (day −3 to day 1)	7 (week 1) (± 2 days)	14 (week 2) (± 2 days)	21 (week 3) (± 2 days)	28 (week 4) (± 2 days)	42 (week 6) (± 3 days)	56 (week 8) (± 3 days)	70 (week 10) (± 3 days)	84 (week 12) (± 3 days)	4 (± 10 days)	5 (± 10 days)	6 (± 10 days)	7 (± 10 days)	12 (± 30 days)	24 (± 30 days)
Baseline demographics[a]	X														
Hematology Safety Labs[b]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Chemistry Safety Labs[c]	X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Physical Examination[d]	X		X		X		X		X			X	X		
Growth Parameters[e]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Adverse Event Assessment	X[f]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Concurrent Medications	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
Hearing Assessment	X[g]											X[h]		X[h]	X[h]
Neurodevelopmental Assessment[i]														X	X

表 2.7.6.1−2　検査・観察スケジュール（続き）

Virology Specimen for CMV Viral Load[j]	X[k]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X[k]	X[k]		
Ganciclovir Population Pharmacokinetics/Adherence[l]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
Determination of appropriate dose	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X				
Valganciclovir Administration[m]	←					→									
Valganciclovir vs. Placebo Administration[n]							←					→			
Total volume of blood required	2.0 mL	1.2 mL	2.2 mL	1.2 mL	2.2 mL	2.2 mL	2.2 mL	2.2 mL	2.2 mL	2.2 mL	2.2 mL	2.2 mL	2.0 mL		

a) Baseline demographics and birth history consist of date of birth; gender; race; ethnicity; birth weight; length at birth, if available; head circumference at birth, if available; weight at time of study enrollment; and gestational age at birth. Degree of CMV disease involvement consists of neuroimaging abnormalities, including intracranial calcifications (any neuroimaging study from birth through Study Day 7 is acceptable for study purposes; CT scan is the recommended imaging modality); chorioretinitis at baseline (any ophthalmologic examination from birth through Study Day 7 is acceptable for study purposes); petechiae at any time from birth through study enrollment; thrombocytopenia at any time from birth through enrollment, if obtained; hepatomegaly at any time from birth through study enrollment, if noted; splenomegaly at any time from birth through study enrollment, if noted; CSF white blood cell count at any time from birth through study enrollment, if obtained; CSF protein concentration at any time from birth through study enrollment, if obtained; CSF CMV PCR at any time from birth through study enrollment, if performed; seizures at any time from birth through study enrollment, if noted; elevated transaminases at any time from birth through study enrollment, if obtained; elevated bilirubin at any time from birth through study enrollment, if obtained.

b) WBC with differential, Hgb, Plt (approximate total blood needed for these tests is 0.5 cc).

c) AST, ALT, TBili, creatinine (approximate total blood needed for these tests is 1.0 cc). With the exception of the creatinine and ALT assessments, those lab tests which are unable to be obtained due to lack of sufficient blood at a given study visit will not be reported as protocol deviations.

d) Physical examination consists of cardiac, respiratory, gastrointestinal (hepatomegaly, splenomegaly), and neurologic examinations.

e) Growth parameters consist of length, weight, and head circumference.
f) Adverse events as defined in Section 9 and that occur following the first dose of blinded study medication.
g) BSER (to assess neuro-otologic status) and OAEs (DPOAE or TEOAE) will be obtained. If the BSER is abnormal, then bone conduction will be obtained to distinguish between sensorineural hearing loss, conductive loss, or mixed loss. If the OAEs are abnormal, then acoustic immittance measures (tympanometry and acoustic reflexes) will be obtained to better define the middle or inner ear abnormality (e.g., otitis media) (window: Study Day -3 to Study Day 7).
h) BSER and/or VRA (to assess neuro-otologic status) and OAEs (DPOAE or TEOAE) will be obtained. If the BSER and/or VRA is abnormal, then bone conduction will be obtained to distinguish between sensorineural hearing loss, conductive loss, or mixed loss. If the OAEs are abnormal, then acoustic immittance measures (tympanometry and acoustic reflexes) will be obtained to better define the middle or inner ear abnormality (e.g., otitis media) (window: -10 to +30 days).
i) Bayley Scales of Infant and Toddler Development.
j) Required amount of whole blood for CMV PCR is at least 0.5 mL.
k) Urine collection by bagged specimen will be attempted on Study Day 1 (Window: Study Day -3 to Study Day 7), Study Month 6 (Window: -10 to +30 days), and Study Month 7 (Window: ± 10 days). If urine is obtainable, it will be frozen and sent to the [redacted] for processing. If urine is not obtainable, a protocol deviation will not be reported.
l) Required amount of whole blood for plasma ganciclovir determination is at least 0.2 mL.
m) Valganciclovir administration begins on Day 1 of the study; drug should be administered within 49 days of reconstitution.
n) Valganciclovir or placebo should be administered within 49 days of reconstitution.

5.3.5.1－1　7.3.7. Statistical Analysis Plan 4.5 より引用

2.7.6.1.2　結果の要約

2.7.6.1.2.1　被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.1－2 に示した.

同意取得被験者は 109 名であり，そのうち 2 名が本剤投与前に脱落し，オープンラベルで本剤の投与を受けたのは 107 名であった．97 名がオープンラベルの 6 週間投与を完了し，6 ケ月投与群又は 6 週投与群にランダムに割付けられた．しかし，このうち 1 名はダブルブラインド下での投与を受ける前に中止したため，ダブルブラインド下で少なくとも 1 回投与を受けたのは 96 名であった．各群の被験者は，6 ケ月投与群 47 名，6 週投与群 49 名であった.

オープンラベル期間中に治験を中止した被験者は 11 名であり, そのうち 10 名はランダム化を受けず中止し, 1 名はランダム化された後, ダブルブラインド下での投与を受けず中止した. 11 名の中止理由は, 親又は法的保護者による同意撤回又はプロトコル不遵守であった. なお, 被験者 ID ; [redacted] は，オープンラベル期に有害事象を発現したため治験責任医師により中止を勧告されたことから中止例として本集計に含めたが，実際には投与を中止せず，6 ケ月投与群に割付けられ，投与を完了した.

ダブルブラインド期間中に治験を中止した被験者は 6 ケ月投与群で 6 名，6 週投与群で 3 名であり，中止理由はプロトコル不遵守（6 ケ月群 4 名，6 週投与群 2 名），親又は法的保護者による同意撤回（6 ケ月群 1 名，6 週投与群 1 名），及びその他（6 ケ月投与群 1 名）であった. ダブルブラインド期間中に有害事象による中止はなかった.

本治験では登録したすべての被験者を解析に含めた. ランダム化割付を受けた被験者のみを対象とした解析では，ダブルブラインド下で本剤又はプラセボを 1 回以上投与した被験者のみを ITT 解析に含めた.

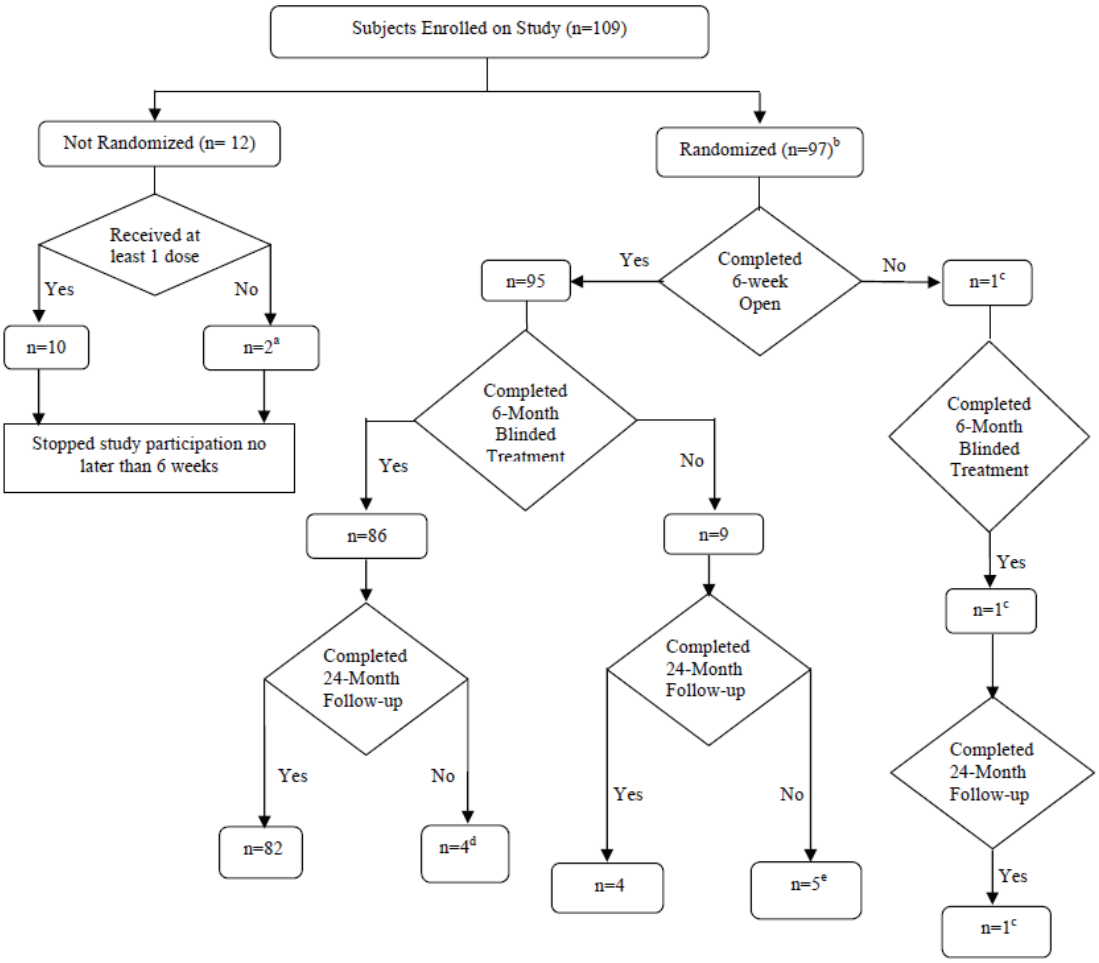


図 2.7.6.1－2　被験者の内訳

a) Study drug was not administered for subjects [redacted] and [redacted].

b) Subject A* discontinued 6 weeks drug treatment due to Adverse Event and Investigator Recommended Discontinuation of open label on Day 23* . Subject randomized and then completed 6 months study drug treatment.

c) [redacted] was randomized to Active but was never given the blinded drug and hence was never counted as randomized in the analyses comparing the randomized treatment group

d) Subjects [redacted], [redacted], [redacted], and [redacted] completed 6 months blinded treatment and lost prior to 24 month follow-up visit.

e) Subjects [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], and [redacted]

5.3.5.1－1　Figure 3 より引用

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6.1.2.2　被験者背景

被験者の人口統計学的特性及びベースラインの特性を表 2.7.6.1－3 に示した．

男性の割合は，6 ケ月投与群で 66.0%（31／47 名），6 週投与群で 59.2%（29／49 名）であった．人種は白人｛6 ケ月投与群 68.0%（32／47 名），6 週投与群 65.3%（32／49 名）｝，民族は非ヒスパニック又は非ラテン系｛6 ケ月投与群 68.1%（32／47 名），6 週投与群 73.5%（36／49 名）｝が多かった．

被験者の在胎期間（中央値），ベースラインの日齢（中央値），出生時体重（中央値）は，6 ケ月投与群で 37 週，14 日，2433 g，6 週投与群で 38 週，19 日，2418 g であった．

ベースラインに最も多く認められた先天性 CMV 感染症の症状は，血小板数減少｛6 ケ月投与群 80.8%（38／47 名），6 週投与群 69.4%（34／49 名）｝であり，次いで中枢神経障害｛6 ケ月投与群 72.3%（34／47 名），6 週投与群 59.2%（29／49 名）｝であった．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%（14／47 名），34.7%（17／49 名），網脈絡膜炎 4.3%（2／47 名），2.0%（1／49 名），神経画像検査異常 80.0%（36／47 名），74.5%（35／49 名），脳脊髄液中の CMV DNA 検出 6.4%（3／47 名），4.1%（2／49 名）であった．

投与 6 ケ月後の評価が可能であった被験者集団の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，6 ケ月投与群，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，74.4%（32／43 名），58.1%（25／43 名），軽度の聴力障害は，11.6%（5／43 名），18.6%（8／43 名），中等度の聴力障害は，7.0%（3／43 名），4.7%（2／43 名）であり，重度の聴力障害は，7.0%（3／43 名），18.6%（8／43 名）であった．

被験者の人口統計学的特性及びベースラインの特性に関して，投与群間で統計学的に有意な差は認められなかった．なお，ランダム化群と非ランダム化群の比較においても，同様であった．

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 量の要約統計量を表 2.7.6.1－4 に示した．

ベースラインの全血中 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（$\log_{10}$）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 よりも統計学的に有意に高値であった（p=0.0005）．

表 2.7.6.1－3　人口統計学的特性及びベースライン特性（ITT 集団）

	6 Months of Therapy (N=47)	6 Weeks of Therapy (N=49)	P-value
Gender [N (%)]			
Female	16 (34.0)	20 (40.8)	0.53
Male	31 (66.0)	29 (59.2)	
Race, as recorded in medical record [N (%)]			
African American	9 (19.1)	13 (26.5)	0.70
American Indian / Alaska Native	2 (4.3)	0 (0.0)	
Asian	2 (4.3)	2 (4.1)	
Caucasian	32 (68.0)	32 (65.3)	
Other	2 (4.3)	2 (4.1)	
Ethnicity [N (%)]			
Hispanic/Latino	13 (27.6)	12 (24.5)	0.79
Not Hispanic/Latino	32 (68.1)	36 (73.5)	
Unknown	2 (4.3)	1 (2.0)	
Gestational Age by Category [N (%)]			
Preterm (32 to ≤ 37 weeks gestational age)	24 (51.1)	22 (44.9)	0.68
Term (> 37 weeks gestational age)	23 (48.9)	27 (55.1)	
Gestational Age by Weeks			
N	43	45	0.70
Mean ± SE	37.5 ± 0.3	37.1 ± 0.4	
Median	37	38	
Min-Max	32-40	32-41	
Birth Weight (grams)			
N	46	48	0.95
Mean ± SE	2558.3±90.2	2508.1±82.7	
Median	2433	2418	
Min-Max	1405-4238	1190-3950	

表 2.7.6.1－3　人口統計学的特性及びベースライン特性（ITT 集団）（続き）

Age at enrollment (by grouping) [N (%)]			
< 7 days	6 (12.8)	7 (14.3)	0.08
7-14 days	19 (40.4)	12 (24.5)	
15-21 days	10 (21.3)	6 (12.2)	
21- < 30 days	12 (25.5)	24 (49.0)	
Age at Enrollment (by days)			
N	47	49	0.22
Mean ± SE	15.4 ± 1.1	18.0 ± 1.3	
Median	14	19	
Min-Max	5-30	2-30	
Extent of CMV Disease* [N (%)]			
Thrombocytopenia	38 (80.8)	34 (69.4)	0.24
Petechiae	22 (46.8)	20 (40.8)	0.68
Hepatomegaly	26 (55.3)	21 (42.9)	0.31
Splenomegaly	23 (48.9)	22 (44.9)	0.84
Intrauterine growth restriction	17 (36.2)	22 (44.9)	0.41
Hepatitis (elevated transaminases or bilirubin)	21 (44.7)	25 (51.0)	0.55
Central nervous system involvement	34 (72.3)	29 (59.2)	0.20
Microcephaly	14 (29.8)	17 (34.7)	0.19
Chorioretinitis	2 (4.3)	1 (2.0)	1.00
Cerebrospinal Fluid Results†			
White Blood Cell count (cells/mm^3)			
N	9	5	0.90
Mean ± SE	87.9 ± 71.7	20.0 ± 6.5	
Median	14	16	
Min-Max	2-660	3-37	
Total Protein concentration (mg/dL)			
N	10	8	0.90
Mean ± SE	144.4 ± 21.3	132.6 ± 12.0	
Median	116	142	

表 2.7.6.1－3　人口統計学的特性及びベースライン特性（ITT 集団）（続き）

Min-Max	71-256	76-169	
CSF CMV PCR			
Positive	3 (6.4)	2 (4.1)	0.85
Negative	6 (12.8)	3 (6.1)	
Unknown	3 (6.4)	4 (8.2)	
Not Done	35 (74.5)	40 (81.6)	
Neuroimaging Results (MRI, CT, HUS) [N (%)]			
Normal	9 (20.0)	12 (25.5)	0.62
Abnormal	36 (80.0)	35 (74.5)	
Baseline BSER (best ear) for subjects evaluable at 6 months [N (%)]			
	N=43	N=43	0.17
Normal	32 (74.4)	25 (58.1)	
Mild	5 (11.6)	8 (18.6)	
Moderate	3 (7.0)	2 (4.7)	
Severe	3 (7.0)	8 (18.6)	
Baseline BSER (total ears) for subjects evaluable at 6 months [N (%)]			
Left ear	N=40	N=41	0.39
Normal	25 (62.5)	21 (51.2)	
Mild	7 (17.5)	5 (12.2)	
Moderate	3 (7.5)	4 (9.8)	
Severe	5 (12.5)	11 (26.8)	
Right ear	N=42	N=43	0.45
Normal	30 (71.4)	24 (55.8)	
Mild	4 (9.5)	8 (18.6)	
Moderate	2 (4.8)	2 (4.7)	
Severe	6 (14.3)	9 (20.9)	
Baseline BSER (best ear) for subjects evaluable at 12 months [N (%)]			
	N=41	N=40	0.34
Normal	31 (75.6)	26 (65.0)	
Mild	5 (12.2)	9 (22.5)	
Moderate	3 (7.3)	1 (2.5)	

表 2.7.6.1－3　人口統計学的特性及びベースライン特性（ITT 集団）（続き）

Severe	2 (4.9)	4 (10.0)	
Baseline BSER (total ears) for subjects evaluable at 12 months [N (%)]			
Left ear	N=40	N=39	0.93
Normal	25 (62.5)	22 (56.4)	
Mild	7 (17.5)	7 (17.9)	
Moderate	3 (7.5)	3 (7.7)	
Severe	5 (12.5)	7 (17.9)	
Right ear	N=39	N=38	0.81
Normal	29 (74.4)	25 (65.8)	
Mild	4 (10.3)	7 (18.4)	
Moderate	1 (2.6)	1 (2.6)	
Severe	5 (12.8)	5 (13.2)	
Baseline BSER (best ear) for subjects evaluable at 24 months [N (%)]			
	N=37	N=31	0.16
Normal	31 (83.8)	21 (67.7)	
Mild	4 (10.8)	7 (22.6)	
Moderate	2 (5.4)	2 (6.5)	
Severe	0 (0.0)	1 (3.2)	
Baseline BSER (total ears) for subjects evaluable at 24 months [N (%)]			
Left ear	N=34	N=28	0.87
Normal	25 (73.5)	18 (64.3)	
Mild	5 (14.7)	5 (17.9)	
Moderate	2 (5.9)	3 (10.7)	
Severe	2 (5.9)	2 (7.1)	
Right ear	N=38	N=30	0.80
Normal	28 (73.7)	20 (66.7)	
Mild	3 (7.9)	5 (16.7)	
Moderate	4 (10.5)	2 (6.7)	
Severe	3 (7.9)	3 (10.0)	

* Subjects could have multiple manifestations of CMV disease

† Cerebrospinal fluid not required by study, but results recorded if obtained for clinical purposes

5.3.5.1－2　Table S1 より引用

表 2.7.6.1－4　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

	CNS Involvement	No CNS	Baseline	
				p-Value
Baseline Log IE				
N	65	33	98	0.0005
Mean ± SE	3.84 ± 0.15	2.94 ± 0.21	3.54 ± 0.13	
Median	4.06	3.32	3.65	
(Min-Max)	1.00 - 5.65	1.00 - 5.36	1.00 - 5.65	
Qualitative (combination of IE and gbBHQ)				
Both Negative	4 (6.15)	5 (15.15)	9 (9.18)	0.1594
Other	61 (93.85)	28 (84.85)	89 (90.82)	
TOTAL	**65 (66.3)**	**33 (33.7)**	**98 (100.0)**	

5.3.5.1－1　Table 21a より引用

2.7.6.1.2.3　有効性

2.7.6.1.2.3.1　主要評価項目

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）を表 2.7.6.1－5 に示した.

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．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，投与群間で統計学的に有意な差は認められなかった（Wilcoxon 検定：p=0.4051，Fisher 正確確率検定：p=0.8159）.

表 2.7.6.1－5　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，ITT 集団）

Treatment Arm	Worsened	No Change	1 pt Improvement	**Total**
Active	5	36	2	**43**
Placebo	3	37	3	**43**
Total	**8**	**73**	**5**	**86**
Wilcoxon test : p=0.4051		**Fisher's exact test: p=0.8159**		

Active：本剤 6 ケ月投与群，Placebo：本剤 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　Table 22a より引用

2.7.6.1.2.3.2　副次評価項目

(1) 投与 6 ケ月後，12 ケ月後，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 及び total ear assessment）

投与 6 ケ月後，12 ケ月後，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，それぞれ，表 2.7.6.1－6，表 2.7.6.1－7，及び表 2.7.6.1－8 に示した．

本評価項目は，1）共変量による調整なし，2）ベースラインの中枢神経障害の有無を共変量とした調整あり，3）ベースラインの中枢神経障害の有無，ベースラインの年齢，及び早産児か否かを共変量とした調整あり，の 3 通りの解析を行ったが，以下に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述べる．

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)」の被験者数は，6 ケ月投与群で 43 名中 38 名，6 週投与群で 43 名中 40 名であった．投与 12 ケ月後では，6 ケ月投与群で 41 名中 38 名，6 週投与群で 40 名中 35 名であった．投与 24 ケ月後では，6 ケ月投与群で 37 名中 34 名，6 週投与群で 31 名中 29 名であった．いずれの時点においても，「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）．

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「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)」の被験者数は，6 ケ月投与群で 43 名中 30 名，6 週投与群で 43 名中 26 名であった．投与 12 ケ月後では，6 ケ月投与群で 41 名中 32 名，6 週投与群で 40 名中 25 名であった．投与 24 ケ月後では，6 ケ月投与群で 37 名中 32 名，6 週投与群で 31 名中 22 名であった．いずれの時点においても，「改善+不変（聴力は正常のまま)」の被験者の割合について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=0.2392，p=0.0519，p=0.0702）．

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)」の耳の数は，6 ケ月投与群で 82 耳中 52 耳，6 週投与群で 84 耳中 46 耳であり，統計学的に有意な群間差は認められなかったが（p=0.1951），投与 12 ケ月後では，6 ケ月投与群で 79 耳中 58 耳，6 週投与群で 77 耳中 44 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 70 耳中 54 耳，6 週投与群で 58 耳中 37 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）．

表 2.7.6.1－6　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，total ear assessment）（ITT 集団）

	Best ear assessment				Total ear assessment			
	Active (n=43)		Placebo (n=43)		Active (n=82)		Placebo (n=84)	
Improved hearing between baseline and follow-up	2 (4.7%)		3 (7.0%)		6 (7.3%)		7 (8.3%)	
No change – normal hearing at baseline and follow-up	28 (65.1%)		23 (53.5%)		46 (56.1%)		39 (46.4%)	
No change – same degree of hearing loss at both baseline and follow-up	8 (18.6%)		14 (32.6%)		19 (23.2%)		29 (34.5%)	
Worsening hearing between baseline and follow-up	5 (11.6%)		3 (7.0%)		11 (13.4%)		9 (10.7%)	
Unadjusted analysis of change in hearing assessment	**Best ear assessment[a]**				**Total ear assessment[b]**			
	Improved /Protected vs. other[d]: p=0.4977				Improved/Protected vs. other[d]: p=0.3441			
	Deteriorated vs. other[e]: p=0.7130				Deteriorated vs. other[e]: p=0.6843			
Logistic regression analyses of change in hearing assessment adjusted for CNS at baseline	**Best ear assessment[c]**				**Total ear assessment[c]**			
	Hearing Improved or Protected[d]		Hearing Deteriorated[e]		Hearing Improved or Protected[d]		Hearing Deteriorated[e]	
	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
	1.75 (0.69,4.43)	0.2392	0.55 (0.12,2.51)	0.4413	1.69 (0.76,3.73)	0.1951	1.32 (0.45,3.85)	0.6117
Logistic regression analyses of change in hearing assessment adjusted for CNS at baseline +age+ (pre-term/term)	**Best ear assessment[c]**				**Total ear assessment[c]**			
	Hearing Improved or Protected[d]		Hearing Deteriorated[e]		Hearing Improved or Protected[d]		Hearing Deteriorated[e]	
	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
	1.83 (0.70,4.74)	0.2155	0.61 (0.13,2.96)	0.5411	1.70 (0.77,3.79)	0.1915	1.36 (0.49,3.77)	0.5604

a: Fisher's exact test; b: Logistic regression analysis using generalized estimating equations; c: Regular logistic regression analysis adjusted for covariates; d: Improvement plus "no change: normal to normal"; e: Worsened versus others

Active：本剤 6 ケ月投与群，Placebo：本剤 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　Table 26a より引用

表 2.7.6.1－7　投与 12 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）（ITT 集団）

	Best ear assessment				Total ear assessment			
	Active (n=41)		Placebo (n=40)		Active (n=79)		Placebo (n=77)	
Improved hearing between baseline and follow-up	2 (4.9%)		2 (5.0%)		6 (7.6%)		4 (5.1%)	
No change – normal hearing at baseline and follow-up	30 (73.2%)		23 (57.5%)		52(65.8%)		40 (50.6%)	
No change – same degree of hearing loss at both baseline and follow-up	6 (14.6%)		10 (25.0%)		15 (19.0%)		23 (29.9%)	
Worsening hearing between baseline and follow-up	3 (7.3%)		5 (12.5%)		6 (7.6%)		10 (13.0%)	
Unadjusted analysis of change in hearing assessment	**Best ear assessment[a]**				**Total ear assessment[b]**			
	Improved/Protected vs other[d]: p=0.1494				Improved /Protected vs. other[d]: p=0.0762			
	Deteriorated vs. other[e]: p=0.4821				Deteriorated vs. other[e]: p=0.3355			
Logistic regression analyses of change in hearing assessment adjusted for CNS at baseline	**Best ear assessment[c]**				**Total ear assessment[b]**			
	Hearing Improved or Protected[d]		Hearing Deteriorated[e]		Hearing Improved or Protected[d]		Hearing Deteriorated[e]	
	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	P
	2.81 (0.99,7.99)	0.0519	1.81 (0.39,8.40)	0.4513	3.04 (1.26,7.35)	0.0137	0.53 (0.14,1.94)	0.3365
Logistic regression analyses of change in hearing assessment adjusted for CNS at baseline +age+ (pre-term/term)	**Best ear assessment[c]**				**Total ear assessment[c]**			
	Hearing Improved or Protected[d]		Hearing Deteriorated[e]		Hearing Improved or Protected[d]		Hearing Deteriorated[e]	
	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	P
	3.02 (0.96, 9.48)	0.0588	1.60 (0.31,8.19)	0.5722	3.34 (1.31, 8.53)	0.0117	0.58 (0.17,2.03)	0.3972

a: Fisher's exact test; b: Logistic regression analysis using generalized estimating equations; c: Regular logistic regression analysis adjusted for covariates; d: Improvement plus "no change: normal to normal"; e: Worsened versus others

Active：本剤 6 ケ月投与群，Placebo：本剤 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　Table 26b より引用

表 2.7.6.1－8　投与 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）（ITT 集団）

	Best ear assessment		Total ear assessment	
	Active (n=37)	Placebo (n=31)	Active (n=70)	Placebo (n=58)
Improved hearing between baseline and follow-up	2 (5.4%)	2 (6.5%)	6 (8.6%)	2 (3.5%)
No change – normal hearing at baseline and follow-up	30 (81.1%)	20 (64.5%)	48 (68.6%)	35 (60.3%)
No change – same degree of hearing loss at both baseline and follow-up	2 (5.4%)	7 (22.6%)	8 (11.4%)	16 (27.6%)
Worsening hearing between baseline and follow-up	3 (8.1%)	2 (6.5%)	8 (11.3%)	5 (8.6%)
Unadjusted analysis of change in hearing assessment	**Best ear assessment[a]**		**Total ear assessment[b]**	
	Improved /Protected vs. other[d]: p=0.1404		Improved / Protected vs. other[d]: p=0.1292	
	Deteriorated vs. other[e]: p=1.0000		Deteriorated vs. other[e]: p=0.6188	
Logistic regression analyses of change in hearing assessment adjusted for CNS at baseline	**Best ear assessment[c]**		**Total ear assessment[b]**	
	Hearing Improved or Protected[d]	Hearing Deteriorated[e]	Hearing Improved or Protected[d]	Hearing Deteriorated[e]
	OR (95% CI) / p	OR (95% CI) / p	OR (95% CI) / p	OR (95% CI) / p
	3.28 (0.91,11.9) / 0.0702	1.23 (0.18,8.33) / 0.8315	2.61 (1.05, 6.43) / 0.0381	1.27 (0.40,4.02) / 0.6871
Logistic regression analyses of change in hearing assessment adjusted for CNS at baseline +age+ (pre-term/term)	**Best ear assessment[c]**		**Total ear assessment[b]**	
	Hearing Improved or Protected[d]	Hearing Deteriorated[e]	Hearing Improved or Protected[d]	Hearing Deteriorated[e]
	OR (95% CI) / p	OR (95% CI) / p	OR (95% CI) / p	OR (95% CI) / p
	3.74 (0.92, 15.23) / 0.0656	1.27 (0.15,10.81) / 0.8293	2.66 (1.02, 6.91) / 0.0444	1.02 (0.34,3.08) / 0.9739

a: Fisher's exact test; b: Logistic regression analysis using generalized estimating equations; c: Regular logistic regression analysis adjusted for covariates; d: Improvement plus "no change: normal to normal"; e: Worsened versus others

Active：本剤 6 ケ月投与群，Placebo：本剤 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　Table 26c より引用

(2)　投与 12 ケ月後及び 24 ケ月後の Bayley-III を用いた発達評価

投与 12 ケ月後及び 24 ケ月後の Bayley-III を用いた発達評価の結果を表 2.7.6.1－9 に示した.

Bayley-III は，認知複合スコア，言語複合スコア，及び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 つのスコアが算出される.

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 週投与群より 6 ケ月投与群の被験者の平均スコアが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 2.7.6.1－9　投与 12 ケ月後及び 24 ケ月後の Bayley-III に基づく発達評価（ITT 集団）

	投与12ケ月後		投与24ケ月後	
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

(3)　ベースラインの全血中 CMV 量と投与 12 ケ月後及び 24 ケ月後の Bayley-III を用いた発達評価の関連性

ベースラインの全血中 CMV 量と投与 12 ケ月後及び 24 ケ月後の Bayley-III を用いた発達評価の関連性を検討した結果を表 2.7.6.1－10 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，Bayley-III を用いた発達評価スコアの変化の推定値を示しており，正の数値の場合は，ベースラインの全血中 CMV 量が高いほど，発達の各評価スコアが良くなる関連を示し，負の数値の場合は，

ベースラインの全血中 CMV 量が高いほど，発達の各評価スコアが悪くなる関連を示している．

投与 12 ケ月後では，ベースラインの全血中 CMV 量と Bayley-III の評価項目すべてで統計学的に有意な関連は認められなかった．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に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発達転帰が不良であることが示された．

表 2.7.6.1－10　ベースラインの全血中 CMV 量と投与 12 ケ月後及び 24 ケ月後の Bayley-III を用いた発達評価の関連性（ITT 集団）

	投与 12 ケ月後		投与 24 ケ月後	
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，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，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

2.7.6.1.2.3.3　その他の副次評価項目

(1)　全血中 CMV 量の経時推移

全血中 CMV 量の経時推移を図 2.7.6.1－3 に示した．

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．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．

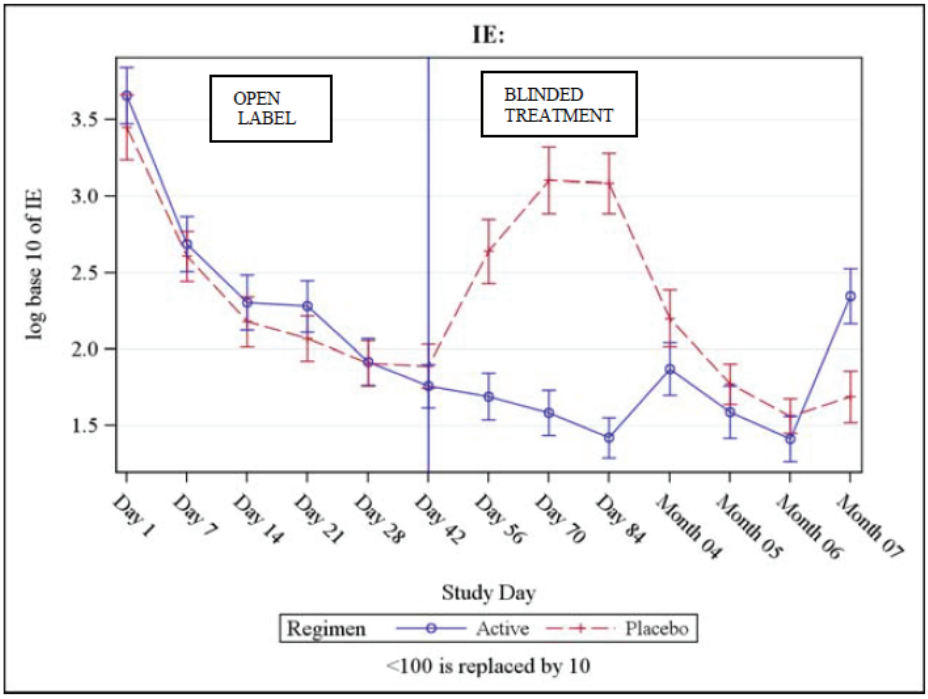


図 2.7.6.1－3　全血中 CMV 量の経時推移（ITT 集団）

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：本剤 6 ケ月投与群，Placebo：本剤 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

(2)　全血中 CMV 量のベースラインからの変化と投与 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）の関連性

「ベースラインから投与 6 週後まで」と「投与 6 週後から投与 6 ケ月後まで」の全血中 CMV 量の変化をウイルス量曲線下面積（AUC）として算出し，聴力の変化の指標を各評価時点のベースラインからの聴力障害レベル（total ear assessment）が「改善＋不変（聴力が正常のまま）」又は「増悪」として検討された．全血中 CMV 量のベースラインからの変化と聴力障害レベルのベースラインから変化（total ear assessment）「改善＋不変（聴力が正常のまま）」の関連性を検討した結果を表 2.7.6.1－11 に，全血中 CMV 量のベースラインからの変化と聴力障害レベルのベースラインから変化（total ear assessment）「増悪」の関連性を検討した結果を表 2.7.6.1－12 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 ケ月後及び投与 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」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)」との関連については，投与 6 ケ月後，投与 12 ケ月後及び投与 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 2.7.6.1－11　全血中 CMV 量のベースラインからの変化と聴力障害レベルのベースラインから変化（total ear assessment）「改善＋不変（聴力が正常のまま)」の関連性 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 2.7.6.1－12　全血中 CMV 量のベースラインからの変化と聴力障害レベルのベースラインから変化（total ear assessment）「増悪」の関連性 [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

2.7.6.1.2.4　安全性

安全性の解析では本治験に組み入れられたすべての被験者を対象とし，1）ランダム化群と非ランダム化群，2）6 ケ月投与群と 6 週投与群で要約した．以下，本項では 6 ケ月投与群と 6 週投与群での要約を中心に述べる．

2.7.6.1.2.4.1　治験薬投与状況

6 ケ月投与群の 47 名のうち，6 ケ月間の投与の完了例は 41 名で，中止例は 6 名であった．6 週投与群の 49 名のうち，6 ケ月の投与の完了例は 46 名で，中止例は 3 名であった．

2.7.6.1.2.4.2　有害事象

(1)　有害事象の簡潔な要約

安全性解析対象集団における有害事象（重篤な有害事象を除く）の要約を表 2.7.6.1－13 に，重篤な有害事象の要約を表 2.7.6.1－14 に示した．有害事象の重症度は，NIH Division of AIDS toxicity table（5.3.5.1－1　APPENDIX 22 参照）に基づき判定した．

有害事象（重篤な有害事象を除く）の発現割合は，それぞれ，6 ケ月投与群で 95.7%（45／47 名），6 週投与群で 95.9%（47／49 名）であった．重症度別では，いずれの投与群においても，ほとんどの有害事象は Grade 1（表中は Mild と表記）又は Grade 2（表中は Moderate と表記）であった．副作用（重篤な副作用を除く）の発現割合は，6 ケ月投与群で 38.3%（18／47 名），6 週投与群で 36.7%（18／49 名）であった．

死亡例は認められなかった．

重篤な有害事象の発現割合は，6 ケ月投与群で 23.4%（11／47 名），6 週投与群で 38.8%（19／49 名）であった．重症度別では，6 ケ月投与群は Grade 1 が 47 名中 5 名と最も多く，次い

で Grade 2 及び Grade 4（表中は Life Threatening と表記）がそれぞれ 3 名であった．6 週投与群は Grade 2 が 49 名中 7 名と最も多く，次いで Grade 4 が 5 名，Grade 3（表中は Severe と表記）が 4 名，Grade 1 が 3 名であった．重篤な副作用を発現した被験者は，6 ケ月投与群で 2 名，6 週投与群で 10 名であった．

治験中止に至った有害事象は認められなかった．治験薬の休薬に至った有害事象（重篤な有害事象を除く）は 6 ケ月投与群で 3 名，6 週投与群で 1 名に発現した．治験薬の休薬に至った重篤な有害事象は 6 ケ月投与群で 2 名，6 週投与群で 3 名に発現した．

表 2.7.6.1－13　有害事象（重篤な有害事象を除く）の要約（安全性解析対象集団）

	Active	Placebo	Randomized	P-Value
Number of Subjects with versus without AEs (%)				
# of Subjects with at least an AE	45 (95.7)	47 (95.9)	92 (95.8)	~1.0
# of Subjects without any AE	2 (4.3)	2 (4.1)	4 (4.2)	
# of AEs				
Number of Subjects with AE	45	47	92	
Mean # of AEs ± SE	7.0 ± 0.9	7.4 ± 0.9	7.2 ± 0.6	0.5297
Median # of AEs	5	6	6	
(Min-Max)	1 - 28	1 - 32	1 - 32	
Intensity[a] N(%)				
Mild	16 (34.0)	13 (26.5)	29 (30.2)	0.6028
Moderate	20 (42.6)	26 (53.1)	46 (47.9)	
Severe	8 (17.0)	8 (16.3)	16 (16.7)	
Life Threatening	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)	
Relation[b] N(%)				
Associated (or Related)	18 (38.3)	18 (36.7)	36 (37.5)	~1.0
Not Associated (or Not Related)	27 (57.4)	29 (59.2)	56 (58.3)	

a) If a subject has more than one AE, the intensity of the most severe AE is considered in this table.

b) A subject with more than one AE will be counted under “Associated” if at least one of those AEs are classified as “Associated”. A subject is counted under “Not Associated” if all AEs for that subject are classified as “Not Associated”.

Active：本剤 6 ケ月投与群，Placebo：本剤 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　Table 17e より引用

表 2.7.6.1－14　重篤な有害事象の要約（安全性解析対象集団）

	Active	Placebo	Randomized	P-Value
Number of Subjects with versus without SAEs N (%)				
# of Subjects with at least an SAE	11 (23.4)	19 (38.8)	30 (31.3)	0.1260
# of Subjects without any SAE	36 (76.6)	30 (61.2)	66 (68.8)	
# of SAEs				
Number of Subjects with SAE	11	19	30	
Mean ± SE	1.6 ± 0.2	1.3 ± 0.1	1.4 ± 0.1	0.3186
Median	1	1	1	
(Min-Max)	1 - 3	1 - 2	1 - 3	
Intensity/Grade N (%)				
1: Mild	5 (45.5)	3 (15.8)	8 (26.7)	0.2523
2: Moderate	3 (27.3)	7 (36.8)	10 (33.3)	
3: Severe	0 (0.0)	4 (21.1)	4 (13.3)	
4: Life Threatening	3 (27.3)	5 (26.3)	8 (26.7)	
Relation N (%)				
Associated (or Related)	2 (18.2)	10 (52.6)	12 (40.0)	0.1213
Not Associated (or Not Related)	9 (81.8)	9 (47.4)	18 (60.0)	

If a subject has more than one AE, the intensity of the most severe AE is considered in this table.
A subject with more than one AE will be counted under “Associated” if at least one of those AEs are classified as “Associated”. A subject is counted under “Not Associated” if all AEs for that subject are classified as “Not Associated”.
Active：本剤 6 ケ月投与群，Placebo：本剤 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　Table 18b より引用

(2)　有害事象及び副作用

有害事象（重篤な有害事象を除く）の Body system は，6 ケ月投与群では「感染症および寄生虫症（Infections and infestations）」（88 件），「胃腸障害（Gastrointestinal disorders）」（54 件），「皮膚および皮下組織障害（Skin and subcutaneous tissue disorders）」（35 件），「臨床検査（Investigations）」（32 件），「血液およびリンパ系障害（Blood and lymphatic system disorders）」（28 件）の順に多く，6 週投与群では「感染症および寄生虫症」(76 件)，「胃腸障害」(70 件)，「血液およびリンパ系障害」(51 件)，「皮膚および皮下組織障害」(34 件)，「臨床検査」(30 件)の順であった．

副作用（重篤な副作用を除く）の SOC 及び基本語（以下，PT）別の一覧を表 2.7.6.1－15 に示した．

副作用（重篤な副作用を除く）の SOC は，6 ケ月投与群，6 週投与群ともに「血液およびリンパ系障害（Blood and lymphatic system disorders）」{25.5%（12／47 名），28.6%（14／49 名）}が最も多く，次いで「臨床検査（Investigations）」{17.0%（8／47 名），14.3%（7／49 名）}であった．

多く認められた副作用は，6 ケ月投与群では，「好中球減少症（Neutropenia）」（12 件），「貧

血（Anaemia）」及び「肝機能検査異常（Liver function test abnormal）」（各 3 件）であり，6 週投与群では「好中球減少症」（30 件），「貧血」（9 件），「下痢（Diarrhoea）」及び「肝機能検査異常」（各 6 件）であった．

表 2.7.6.1－15　副作用（重篤な副作用を除く）（安全性解析対象集団）

	Active (N=47)	Placebo (N=49)	Randomized (N=96)
# of Events			
TOTAL	33	65	98
# of Subjects Having AE			
TOTAL N (%)	18 (38.0)	18 (36.7)	36 (37.5)
Blood and Lyumphatic System Disorders			
# of Subjects N (%)	12 (25.5)	14 (28.6)	26 (27.1)
# of Events	18	40	58
Anaemia	3	9	12
Neutropenia	12	30	42
Neutropenia neonatal	2	0	2
Thrombosytopenia	1	1	2
Gastrointestinal disorders			
# of Subjects N (%)	2 (4.3)	6 (12.2)	8 (8.3)
# of Events	2	10	12
Diarrhoea	1	6	7
Flatulence	0	1	1
Gastrooesophageal reflux disease	0	1	1
Vomiting	1	2	3
General discorders and administration site conditions			
# of Subjects N (%)	1 (2.1)	0 (--)	1(1.0)
# of Events	1	0	1
Irritability	1	0	1
Immune system disorders			
# of Subjects N (%)	1 (2.1)	0 (--)	1(1.0)
# of Events	1	0	1
Milk allergy	1	0	1

表 2.7.6.1－15　副作用（重篤な副作用を除く）（安全性解析対象集団）（続き）

	Active (N=47)	Placebo (N=49)	Randomized (N=96)
Hepatobiliary disorders			
# of Subjects N (%)	0 (--)	1 (2.0)	1 (1.0)
# of Events	0	1	1
Hyperbilirubinaemia	0	1	1
Investigations			
# of Subjects N (%)	8 (17.0)	7 (14.3)	15 (15.6)
# of Events	10	12	22
Aspartate aminotransferase increased	0	1	1
Carbon dioxide decreased	1	0	1
Eosinophil count increased	0	1	1
Haemoglobin abnormal	2	0	2
Haemoglobin decreased	0	1	1
Liver function test abnormal	3	6	9
Neutrophil count abnormal	1	0	1
Neutrophil count decreased	2	2	4
Weight decreased	0	1	1
White blood cell count decreased	1	0	1
Musculoskeletal and connective tissue disorders			
# of Subjects N (%)	0 (--)	1 (2.0)	1 (1.0)
# of Events	0	1	1
Temporomandibular joint syndrome	0	1	1
Nervous system disorders			
# of Subjects N (%)	1 (2.0)	0 (--)	1(1.0)
# of Events	1	0	1
Poor quality sleep	1	0	1
Skin and subcutaneous tissue disorders			
# of Subjects N (%)	0 (--)	1 (2.0)	1 (1.0)
# of Events	0	1	1
Rash macular	0	1	1

Active：本剤 6 ケ月投与群，Placebo：本剤 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　Table 13a より引用

(3)　重症度別の有害事象及び副作用

Grade 4 の有害事象（重篤な有害事象を除く）が認められた Body system は，6 ケ月投与群の「臨床検査」{2.1%（1／47 名）} のみであった．事象名は「肝機能検査異常」であり，投与開始 4 ケ月目に発現したが｛投与開始日：ALT 155 IU/L，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下，AST）220 IU/L，発現日：ALT 879 IU/L, AST 772 IU/L｝，後遺症なく回復した．

重症度及び Body system 別の有害事象の発現傾向は，投与群間で大きな違いはなかった．「血液およびリンパ系障害」及び「胃腸障害」については，6 ケ月投与群よりも 6 週投与

群で有害事象の件数が多かったが（前項［(2)有害事象及び副作用］参照），有害事象を発現した被験者数では投与群間で統計学的に有意な差は認められなかった. 有害事象の件数の差は，Body system が同じ複数の有害事象を発現した被験者に起因すると考えられた.

重症度別の副作用（重篤な副作用を除く）の件数を表 2.7.6.1－16 に示した.

Grade 4 の副作用（重篤な副作用を除く）は，6 ケ月投与群で 1 件のみ発現した．事象名は「肝機能検査異常」であり，Grade 4 の有害事象で述べた事象と同一であった.

Grade 1 及び Grade 2 の副作用は，6 ケ月投与群に比較して 6 週投与群で統計学的に有意に多かった（p=0.0042，p=0.0432）.

表 2.7.6.1－16　重症度別の副作用（重篤な副作用を除く）（安全性解析対象集団）

	Active N (%)	Placebo N (%)	Randomized N (%)	P-value
Severity/Toxicity				
Mild	16 (48.5)	39 (60.0)	55 (56.1)	0.0042
Moderate	9 (27.3)	21 (32.3)	30 (30.6)	0.0432
Severe	7 (21.2)	5 (7.7)	12 (12.2)	0.5184
Life threatening	1 (3.0)	0 (0)	1 (1.0)	-
Death	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Total	33 (100.0)	65 (100.0)	98 (100.0)	

Using Poisson regression to model the actual number of AEs experienced by these 96 subjects, the p-value to compare the two treatment groups for each severity level.
Active：本剤 6 ケ月投与群，Placebo：本剤 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　Table 13b より引用

(4)　死亡，その他の重篤な有害事象及び本剤休薬に至った有害事象

1)　死亡

本治験では死亡例は認められなかった.

2)　重篤な有害事象

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

重篤な有害事象は，6 ケ月投与群で 11 名 18 件，6 週投与群で 19 名 25 件発現した．治験中止に至った重篤な有害事象はなく，すべての重篤な有害事象は回復した．2 件以上認められた重篤な有害事象は，6 ケ月投与群で「好中球減少症」（3 件），「細気管支炎（Bronchiolitis）」及び「胃食道逆流性疾患（Gastroesophageal reflux disease）」（各 2 件），6 週投与群で「好中球減少症」（9 件），「RS ウイルス感染（Respiratory syncytial virus infection）」（3 件），「貧血」（2 件）であった.

Grade 4 の重篤な有害事象が認められた Body system は，6 ケ月投与群，6 週投与群ともに「血液およびリンパ系障害」のみであり，事象名は 6 ケ月投与群では「好中球減少症」（3 件），「貧血」（1 件），6 週投与群では「好中球減少症」（7 件），「貧血」（1 件）であった．重症度及び Body system 別の重篤な有害事象の発現割合について，投与群間で統計学的に有意な差は認められなかった．

重篤な副作用の SOC 及び PT 別の一覧を表 2.7.6.1－17 に示した．

重篤な副作用は，6 ケ月投与群で 2 名 3 件，6 週投与群で 10 名 11 件発現した．6 ケ月投与群では「好中球減少症」（2 件）及び「貧血」（1 件），6 週投与群では「好中球減少症」（9 件）及び「貧血」（2 件）が認められた．

6 ケ月投与群の重篤な副作用はすべて Grade 4 であった．6 週投与群における Grade 4 の重篤な副作用は「好中球減少」（7 件）及び「貧血」（1 件）であり，その他の重篤な副作用は Grade 3 であった．

表 2.7.6.1－17　重篤な副作用（安全性解析対象集団）

	Active (NA=47) N (%)	Placebo (NP=49) N (%)	Randomized (NR=96) N (%)
# of Events			
TOTAL	3	11	14
# of Subjects Having SAE			
TOTAL N (%)	2 (4.3)	10 (20.4)	12 (12.5)
Blood and Lyumphatic System Disorders			
# of Subjects N (%)	2 (4.3)	10 (20.4)	12 (12.5)
# of Events	3	11	14
Anaemia	1	2	3
Neutropenia	2	9	11

Active：本剤 6 ケ月投与群，Placebo：本剤 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　Table 13c より引用

3)　本剤の休薬に至った有害事象

本剤の休薬に至った有害事象（重篤な有害事象を除く）を表 2.7.6.1－18 に示した．

治験薬の休薬に至った有害事象（重篤な有害事象を除く）は，6 ケ月投与群で 3 名，6 週投与群で 1 名に発現した．内訳は，6 ケ月投与群では「好中球減少症」，「上気道感染（Upper respiratory tract infection）」，及び「栄養補給管合併症（Feeding tube complication）」（各 1 名），6 週投与群では「発疹（Rash）」（1 名）であり，「好中球減少症」は本剤との因果関係ありであった．

表 2.7.6.1－18　本剤の休薬に至った有害事象（重篤な有害事象を除く）（安全性解析対象集団）

PID #	System Organ Class (SOC)	Preferred Term	Onset Date	Study Day	Resolved Date	Duration of AE (Days)	Severity	Relation to Product	Outcome	Study Drug Action Taken	Therapy Group
[redacted]	Blood and lymphatic system disorders	Neutropenia	[redacted]	Day 7	[redacted]	47	Moderate	Not Associated	Resolved w/o Sequale	Discontinued	N/A
[redacted]	Blood and lymphatic system disorders	Neutropenia	[redacted]	Day 7			Moderate	Not Associated	Ongoing	Discontinued	N/A
[redacted]	Infections and infestations	Upper respiratory tract infection	[redacted]	Day 42	[redacted]	20	Mild	Not Associated	Resolved w/o Sequale	Investigational Temporarily Held	Active
A*	Blood and lymphatic system disorders	Neutropenia	[redacted]	Day 14	[redacted]	28	Moderate	Associated	Resolved w/o Sequale	Not Changed*	Active
[redacted]	Injury, poisoning and procedural complications	Feeding tube complication	[redacted]	Day 28	[redacted]	1	Moderate	Not Associated	Resolved w/o Sequale	Investigational Temporarily Held	Active
[redacted]	Skin and subcutaneous tissue disorders	Rash	[redacted]	Day 56			Mild	Not Associated	Ongoing	Investigational Temporarily Held	Placebo

Subject A discontinued 6 weeks drug treatment due to Adverse Event and Investigator Recommended Discontinuation on Day 23* . This information was obtained from End of Study Drug Treatment form but was linked to this AE. Later on this subject completed 6 months study drug treatment.
Active：本剤 6 ケ月投与群，Placebo：本剤 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　Table 19a より引用　　*新薬承認情報提供時に置き換え

本剤の休薬に至った重篤な有害事象を表 2.7.6.1－19 に示した．

治験薬の休薬に至った重篤な有害事象は 6 ケ月投与群で 2 名，6 週投与群で 3 名に発現した．内訳は，6 ケ月投与群では「好中球減少症」及び「胃食道逆流性疾患」（各 1 名），6 週投与群では「好中球減少症」（3 名）であり，「好中球減少症」はすべて治験薬との因果関係ありであった．

表 2.7.6.1－19　本剤の休薬に至った重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

Center	PID #2	SAE Event	Date of Enrollment	Study Day	Onset Date	Severity	Relationship to Study Product	Subject Outcome	Duration of AE (Days)*	Study Product Status	SAE Category	Therapy Group
[redacted]	[redacted]	Respiratory distress	[redacted]	20	[redacted]	Severe	Not Associated	Resolved w/ Sequale	30*	Permanently discontinued	Hospitalization	N/A
[redacted]	[redacted]	Neutropenia	[redacted]	146	[redacted]	Life-threatening	Associated	Resolved w/o Sequale	24*	Temporarily withheld	Serious as assessed by the Investigator	Placebo
[redacted]	[redacted]	Neutropenia	[redacted]	24	[redacted]	Life-threatening	Associated	Resolved w/o Sequale	15*	Temporarily withheld	Serious as assessed by the Investigator	Placebo
[redacted]	[redacted]	Neutropenia	[redacted]	28	[redacted]	Life-threatening	Associated	Resolved w/o Sequale	8*	Temporarily withheld	Immediately life threatening	Placebo
[redacted]	[redacted]	Neutropenia	[redacted]	42	[redacted]	Life-threatening	Associated	Resolved w/o Sequale	86*	Temporarily withheld	Neutropenia	Active
[redacted]	[redacted]	Gastroesophageal reflux	[redacted]	34	[redacted]	Mild	Not Associated	Resolved w/ Sequale	2*	(Other)subject missed one dose of study medication	Hospitalization	Active

Active：本剤 6 ケ月投与群，Placebo：本剤 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　Table 19b より引用

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6.1.2.4.3　臨床検査値の評価

本治験の臨床検査は各実施医療機関で測定され，各実施医療機関の基準値を基に基準範囲内外のフラグを立て，集計された．

白血球数の経時推移を表 2.7.6.1－20 に示した．6 ケ月投与群の白血球数は，投与 56 日（Day 56）から投与 6 ケ月（Month 6）に，6 週投与群よりも統計学的に有意に低下した．しかしながら，白血球数はいずれの群も正常範囲内であり，投与 7 ケ月（Month 7）には投与群間で有意な差は認めなかった．

ヘモグロビン（以下，Hb），好中球数及び血小板数の経時推移は，投与群間で大きな違いは認められなかった．AST 及び ALT は，6 ケ月投与群において投与 4 ケ月～7 ケ月に 6 週投与群よりも高値を示したが，いずれの群も正常範囲内での変動であった．

表 2.7.6.1－20　白血球数の経時推移（安全性解析対象集団）

		Therapy Group															P-Value
		Active					Placebo					Randomized					
		N	Mean	SE	10%	90%	N	Mean	SE	10%	90%	N	Mean	SE	10%	90%	
WBC	Baseline	45	11.1	0.5	7.6	15.4	48	10.9	0.5	7.1	16.2	93	11.0	0.4	7.2	15.4	0.7072
	Day 7	43	9.7	0.5	6.2	12.9	45	10.3	0.5	7.1	14.1	88	10.0	0.3	6.5	13.3	0.4275
	Day 14	46	9.0	0.4	5.7	12.2	49	10.0	0.4	6.2	14.3	95	9.5	0.3	5.9	12.7	0.1982
	Day 21	43	9.1	0.4	6.8	11.9	49	9.0	0.3	5.9	12.5	92	9.0	0.3	6.1	12.0	0.8698
	Day 28	45	8.8	0.3	6.5	12.2	47	9.7	0.4	6.1	14.0	92	9.2	0.3	6.2	12.9	0.1862
	Day 42	44	9.2	0.4	6.4	12.0	49	9.4	0.4	5.7	13.0	93	9.3	0.3	6.0	12.9	0.8060
	Day 56	45	8.7	0.3	5.8	11.4	49	10.4	0.4	7.1	15.0	94	9.6	0.3	6.1	12.8	0.0065
	Day 70	47	9.2	0.5	5.7	14.3	46	11.1	0.5	7.6	15.2	93	10.2	0.3	6.3	14.6	0.0043
	Day 84	44	9.2	0.4	6.2	12.6	46	11.6	0.5	7.2	16.3	90	10.4	0.4	6.3	15.3	0.0020
	Month 4	44	9.6	0.4	6.3	12.5	46	12.0	0.5	8.0	15.9	90	10.8	0.3	7.3	14.9	0.0006
	Month 5	41	9.4	0.5	6.1	13.5	46	11.5	0.4	8.4	15.2	87	10.5	0.3	6.5	14.8	0.0010
	Month 6	39	9.3	0.5	5.5	14.4	47	12.2	0.6	7.4	17.8	86	10.9	0.4	6.2	15.8	0.0011
	Month 7	42	11.0	0.6	7.1	16.5	45	12.3	0.6	7.5	17.4	87	11.7	0.4	7.1	16.9	0.0687

Active：本剤 6 ケ月投与群，Placebo：本剤 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　Table 20b より抜粋して引用

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

本治験ではバイタルサインは測定されなかった．

(1)　発育に係る指標（身長，体重及び頭囲）

身長，体重及び頭囲の経時推移をそれぞれ表 2.7.6.1－21，表 2.7.6.1－22 及び表 2.7.6.1－23 に示した．

6 ケ月投与群及び 6 週投与群のベースラインの身長｛平均値±標準誤差（以下，SE）｝はそれぞれ，47.5 ± 0.5 cm，47.9 ± 0.5 cm，体重（平均値±SE）は 2.9 ± 0.1 kg，3.0 ± 0.1 kg，頭囲（平均値±SE）は 33.2 ± 0.4 cm，32.8 ± 0.4 cm であった．1 歳時点では，身長（平均値±SE）はそれぞれ，73.3 ± 0.5 cm，73.2 ± 0.6 cm，体重（平均値±SE）は 9.0 ± 0.3 kg，8.8

± 0.2 kg，頭囲（平均値±SE）は 44.6 ± 0.4 cm，43.9 ± 0.5 cm であった．2 歳時点では，身長（平均値±SE）はそれぞれ，85.1 ± 0.7 cm，83.5 ± 1.5 cm，体重（平均値±SE）は 11.3 ± 0.3 kg，11.4 ± 0.3 kg，頭囲（平均値±SE）は 46.9 ± 0.4 cm，45.9 ± 0.5 cm であった．ベースラインから 2 歳時点の各評価時点の身長，体重及び頭囲の平均値について，投与群間で統計学的に有意な差は認められなかった．

表 2.7.6.1－21　身長の推移（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	平均値±SE	例数	平均値±SE
身長（cm）	ベースライン	47	47.5 ± 0.5	48	47.9 ± 0.5
	28 日（1 ケ月）	47	51.6 ± 0.5	47	51.7 ± 0.5
	42 日	47	53.3 ± 0.5	49	53.3 ± 0.4
	56 日（2 ケ月）	46	55.0 ± 0.5	49	54.6 ± 0.5
	84 日（3 ケ月）	47	57.6 ± 0.4	46	58.1 ± 0.4
	6 ケ月	43	65.1 ± 0.4	47	65.3 ± 0.5
	1 歳	42	73.3 ± 0.5	44	73.2 ± 0.6
	2 歳	43	85.1 ± 0.7	38	83.5 ± 1.5

5.3.5.1－1　APPENDIX 8 より一部改変

表 2.7.6.1－22　体重の推移（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	平均値±SE	例数	平均値±SE
体重（kg）	ベースライン	47	2.9 ± 0.1	49	3.0 ± 0.1
	28 日（1 ケ月）	47	3.7 ± 0.1	47	3.6 ± 0.1
	42 日	47	4.2 ± 0.1	49	4.0 ± 0.1
	56 日（2 ケ月）	46	4.6 ± 0.1	49	4.4 ± 0.1
	84 日（3 ケ月）	47	5.4 ± 0.1	46	5.1 ± 0.1
	6 ケ月	43	7.2 ± 0.2	46	6.8 ± 0.2
	1 歳	42	9.0 ± 0.3	44	8.8 ± 0.2
	2 歳	43	11.3 ± 0.3	38	11.4 ± 0.3

5.3.5.1－1　APPENDIX 8 より一部改変

表 2.7.6.1－23　頭囲の推移（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	平均値±SE	例数	平均値±SE
頭囲（cm）	ベースライン	47	33.2 ± 0.4	48	32.8 ± 0.4
	28 日（1 ケ月）	47	35.7 ± 0.3	47	35.5 ± 0.3
	42 日	47	36.4 ± 0.4	49	36.0 ± 0.3
	56 日（2 ケ月）	45	37.1 ± 0.4	49	36.9 ± 0.3
	84 日（3 ケ月）	47	38.6 ± 0.3	46	38.4 ± 0.3
	6 ケ月	43	42.0 ± 0.4	46	41.3 ± 0.4
	1 歳	41	44.6 ± 0.4	43	43.9 ± 0.5
	2 歳	42	46.9 ± 0.4	36	45.9 ± 0.5

5.3.5.1－1　APPENDIX 8 より一部改変

(2)　身体的検査

各時点における身体所見（心血管系，肝臓，神経系，肺，脾臓）の異常が認められた割合を表 2.7.6.1－24，表 2.7.6.1－25，表 2.7.6.1－26，表 2.7.6.1－27 及び表 2.7.6.1－28 に示した．

投与 14 日（肝臓の異常）及び投与 7 ケ月後（脾臓の異常）を除き，6 ケ月投与群と 6 週投与群で身体所見の異常が認められた割合に統計学的に有意な差は認められなかった．

投与 14 日に肝臓に異常が認められた割合は，6 ケ月投与群 53.2%（25／47 名），6 週投与群 30.6%（15／49 名）であり，6 ケ月投与群では 6 週投与群よりも統計学的に有意に多かった（p=0.0379）．投与 7 ケ月後に脾臓の異常が認められた割合は，6 ケ月投与群 13.3%（6／47 名），6 週投与群 0%（0／49 名）であり，6 ケ月投与群では 6 週投与群よりも統計学的に有意に多かった（p=0.0265）．

表 2.7.6.1－24　身体的検査（心血管系）（安全性解析対象集団）

	Active N (%)	Placebo N (%)	Randomized N (%)	P-Value
Baseline				
Abnormal	4 (8.5)	4 (8.2)	8 (8.3)	~1.0
Normal	43 (91.5)	45 (91.8)	88 (91.7)	
Not Done	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Total	**47 (100.0)**	**49 (100.0)**	**96 (100.0)**	
Day 14				
Abnormal	0 (0.0)	2 (4.1)	2 (2.1)	0.4950
Normal	47 (100)	47 (95.9)	94 (97.9)	
Not Done	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Total	**47 (100.0)**	**49 (100.0)**	**96 (100.0)**	
Day 28				
Abnormal	0 (0.0)	4 (8.3)	4 (4.2)	0.1170
Normal	47 (100)	43 (89.6)	90 (94.7)	
Not Done	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (1.1)	
Total	**47 (100.0)**	**48 (100.0)**	**95 (100.0)**	
Day 56				
Abnormal	0 (0.0)	4 (8.2)	4 (4.2)	0.1178
Normal	46 (97.9)	45 (91.8)	91 (94.8)	
Not Done	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)	
Total	**47 (100.0)**	**49 (100.0)**	**96 (100.0)**	
Day 84				
Abnormal	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.0)	0.4946
Normal	47 (100)	45 (91.8)	92 (95.8)	
Not Done	0 (0.0)	3 (6.1)	3 (3.1)	
Total	**47 (100.0)**	**49 (100.0)**	**96 (100.0)**	
Month 6				
Abnormal	1 (2.2)	1 (2.0)	2 (2.1)	~1.0
Normal	42 (93.3)	46 (93.9)	88 (93.6)	
Not Done	2 (4.4)	2 (4.1)	4 (4.3)	
Total	**45 (100.0)**	**49 (100.0)**	**94 (100.0)**	
Month 7				
Abnormal	1 (2.2)	1 (2.0)	2 (2.1)	~1.0
Normal	42 (93.3)	45 (91.8)	87 (92.6)	
Not Done	2 (4.4)	3 (6.1)	5 (5.3)	
Total	**45 (100.0)**	**49 (100.0)**	**94 (100.0)**	

Active：本剤 6 ケ月投与群，Placebo：本剤 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　Table 11f より引用

表 2.7.6.1－25　身体的検査（肝臓）（安全性解析対象集団）

	Active N (%)	Placebo N (%)	Randomized N (%)	P-Value
Baseline				
Abnormal	25 (53.2)	21 (42.9)	46 (47.9)	0.4139
Normal	22 (46.8)	28 (57.1)	50 (52.1)	
Not Done	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Total	**47 (100.0)**	**49 (100.0)**	**96 (100.0)**	
Day 14				
Abnormal	25 (53.2)	15 (30.6)	40 (41.7)	0.0379
Normal	22 (46.8)	34 (69.4)	56 (58.3)	
Not Done	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Total	**47 (100.0)**	**49 (100.0)**	**96 (100.0)**	
Day 28				
Abnormal	15 (31.9)	17 (35.4)	32 (33.7)	0.8279
Normal	32 (68.1)	30 (62.5)	62 (65.3)	
Not Done	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (1.1)	
Total	**47 (100.0)**	**48 (100.0)**	**95 (100.0)**	
Day 56				
Abnormal	12 (25.5)	15 (30.6)	27 (28.1)	0.6557
Normal	34 (72.3)	34 (69.4)	68 (70.8)	
Not Done	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)	
Total	**47 (100.0)**	**49 (100.0)**	**96 (100.0)**	
Day 84				
Abnormal	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.0)	0.4946
Normal	47 (100)	45 (91.8)	92 (95.8)	
Not Done	0 (0.0)	3 (6.1)	3 (3.1)	
Total	**47 (100.0)**	**49 (100.0)**	**96 (100.0)**	
Month 6				
Abnormal	1 (2.2)	1 (2.0)	2 (2.1)	~1.0
Normal	42 (93.3)	46 (93.9)	88 (93.6)	
Not Done	2 (4.4)	2 (4.1)	4 (4.3)	
Total	**45 (100.0)**	**49 (100.0)**	**94 (100.0)**	
Month 7				
Abnormal	1 (2.2)	1 (2.0)	2 (2.1)	~1.0
Normal	42 (93.3)	45 (91.8)	87 (92.6)	
Not Done	2 (4.4)	3 (6.1)	5 (5.3)	
Total	**45 (100.0)**	**49 (100.0)**	**94 (100.0)**	

Active：本剤 6 ケ月投与群，Placebo：本剤 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　Table 11g より引用

表 2.7.6.1－26　身体的検査（神経系）（安全性解析対象集団）

	Active N (%)	Placebo N (%)	Randomized N (%)	P-Value
Baseline				
Abnormal	9 (19.1)	11 (22.4)	20 (20.8)	0.8032
Normal	38 (80.9)	38 (77.6)	76 (79.2)	
Not Done	0 (0.0)	3 (6.1)	3 (3.1)	
Total	**47 (100.0)**	**49 (100.0)**	**96 (100.0)**	
Day 14				
Abnormal	9 (19.1)	7 (14.3)	16 (16.7)	0.5908
Normal	38 (80.9)	42 (85.7)	80 (83.3)	
Not Done	0 (0.0)	3 (6.1)	3 (3.1)	
Total	**47 (100.0)**	**49 (100.0)**	**96 (100.0)**	
Day 28				
Abnormal	10 (21.3)	11 (22.9)	21 (22.1)	~1.0
Normal	37 (78.7)	36 (75.0)	73 (76.8)	
Not Done	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (1.1)	
Total	**47 (100.0)**	**48 (100.0)**	**95 (100.0)**	
Day 56				
Abnormal	10 (21.3)	12 (24.5)	22 (22.9)	0.8109
Normal	36 (76.6)	37 (75.5)	73 (76.0)	
Not Done	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)	
Total	**47 (100.0)**	**49 (100.0)**	**96 (100.0)**	
Day 84				
Abnormal	9 (19.1)	14 (28.6)	23 (24.0)	0.2366
Normal	38 (80.9)	32 (65.3)	70 (72.9)	
Not Done	0 (0.0)	3 (6.1)	3 (3.1)	
Total	**47 (100.0)**	**49 (100.0)**	**96 (100.0)**	
Month 6				
Abnormal	12 (26.7)	18 (36.7)	30 (31.9)	0.3722
Normal	31 (68.9)	29 (59.2)	60 (63.8)	
Not Done	2 (4.4)	2 (4.1)	4 (4.3)	
Total	**45 (100.0)**	**49 (100.0)**	**94 (100.0)**	
Month 7				
Abnormal	16 (35.6)	19 (38.8)	35 (37.2)	0.8284
Normal	27 (60.0)	27 (55.1)	54 (57.4)	
Not Done	2 (4.4)	3 (6.1)	5 (5.3)	
Total	**45 (100.0)**	**49 (100.0)**	**94 (100.0)**	

Active：本剤 6 ケ月投与群，Placebo：本剤 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　Table 11h より引用

表 2.7.6.1－27　身体的検査（肺）（安全性解析対象集団）

	Active N (%)	Placebo N (%)	Randomized N (%)	P-Value
Baseline				
Abnormal	2 (4.3)	3 (6.1)	5 (5.2)	~1.0
Normal	45 (95.7)	46 (93.9)	91 (94.8)	
Not Done	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Total	**47 (100.0)**	**49 (100.0)**	**96 (100.0)**	
Day 14				
Abnormal	2 (4.3)	3 (6.1)	5 (5.2)	~1.0
Normal	45 (95.7)	46 (93.9)	91 (94.8)	
Not Done	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Total	**47 (100.0)**	**49 (100.0)**	**96 (100.0)**	
Day 28				
Abnormal	0 (0.0)	2 (4.2)	2 (2.1)	0.4946
Normal	47 (100)	45 (93.8)	92 (96.8)	
Not Done	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (1.1)	
Total	**47 (100.0)**	**48 (100.0)**	**95 (100.0)**	
Day 56				
Abnormal	1 (2.1)	2 (4.1)	3 (3.1)	~1.0
Normal	45 (95.7)	47 (95.9)	92 (95.8)	
Not Done	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)	
Total	**47 (100.0)**	**49 (100.0)**	**96 (100.0)**	
Day 84				
Abnormal	1 (2.1)	1 (2.0)	2 (2.1)	~1.0
Normal	46 (97.9)	45 (91.8)	91 (94.8)	
Not Done	0 (0.0)	3 (6.1)	3 (3.1)	
Total	**47 (100.0)**	**49 (100.0)**	**96 (100.0)**	
Month 6				
Abnormal	3 (6.7)	3 (6.1)	6 (6.4)	~1.0
Normal	40 (88.9)	44 (89.8)	84 (89.4)	
Not Done	2 (4.4)	2 (4.1)	4 (4.3)	
Total	**45 (100.0)**	**49 (100.0)**	**94 (100.0)**	
Month 7				
Abnormal	1 (2.2)	2 (4.1)	3 (3.2)	~1.0
Normal	42 (93.3)	44 (89.8)	86 (91.5)	
Not Done	2 (4.4)	3 (6.1)	5 (5.3)	
Total	**45 (100.0)**	**49 (100.0)**	**94 (100.0)**	

Active：本剤 6 ケ月投与群，Placebo：本剤 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　Table 11i より引用

表 2.7.6.1－28　身体的検査（脾臓）（安全性解析対象集団）

	Active N (%)	Placebo N (%)	Randomized N (%)	P-Value
Baseline				
Abnormal	19 (40.4)	23 (46.9)	42 (43.8)	0.5438
Normal	28 (59.6)	26 (53.1)	54 (56.3)	
Not Done	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Total	**47 (100.0)**	**49 (100.0)**	**96 (100.0)**	
Day 14				
Abnormal	16 (34.0)	20 (40.8)	36 (37.5)	0.5325
Normal	31 (66.0)	29 (59.2)	60 (62.5)	
Not Done	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Total	**47 (100.0)**	**49 (100.0)**	**96 (100.0)**	
Day 28				
Abnormal	13 (27.7)	18 (37.5)	31 (32.6)	0.3804
Normal	34 (72.3)	29 (60.4)	63 (66.3)	
Not Done	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (1.1)	
Total	**47 (100.0)**	**48 (100.0)**	**95 (100.0)**	
Day 56				
Abnormal	10 (21.3)	16 (32.7)	26 (27.1)	0.2580
Normal	36 (76.6)	33 (67.3)	69 (71.9)	
Not Done	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)	
Total	**47 (100.0)**	**49 (100.0)**	**96 (100.0)**	
Day 84				
Abnormal	9 (19.1)	9 (18.4)	18 (18.8)	~1.0
Normal	38 (80.9)	37 (75.5)	75 (78.1)	
Not Done	0 (0.0)	3 (6.1)	3 (3.1)	
Total	**47 (100.0)**	**49 (100.0)**	**96 (100.0)**	
Month 6				
Abnormal	4 (8.9)	2 (4.1)	6 (6.4)	0.4199
Normal	39 (86.7)	45 (91.8)	84 (89.4)	
Not Done	2 (4.4)	2 (4.1)	4 (4.3)	
Total	**45 (100.0)**	**49 (100.0)**	**94 (100.0)**	
Month 7				
Abnormal	6 (13.3)	0 (0.0)	6 (6.4)	0.0265
Normal	37 (82.2)	46 (93.9)	83 (88.3)	
Not Done	2 (4.4)	3 (6.1)	5 (5.3)	
Total	**45 (100.0)**	**49 (100.0)**	**94 (100.0)**	

Active：本剤 6 ケ月投与群，Placebo：本剤 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　Table 11j より引用

2.7.6.1.2.5　薬物動態

(1)　血漿中 GCV 濃度の経時推移

各採血時点の平均血漿中 GCV 濃度推移を図 2.7.6.1－4 に，血漿中 GCV 濃度の経時推移を図 2.7.6.1－5 に示した．

オープンラベル期間中，投与 7 日後の GCV 濃度は，6 週投与群において 6 ケ月投与群よりも低かったが，その差は統計学的に有意ではなかった．

ダブルブラインド期間中は 6 週投与群の平均血漿中 GCV 濃度は低下した．6 ケ月投与群の平均血漿中 GCV 濃度はオープンラベル期間及びダブルブラインド期間を通して安定していた．

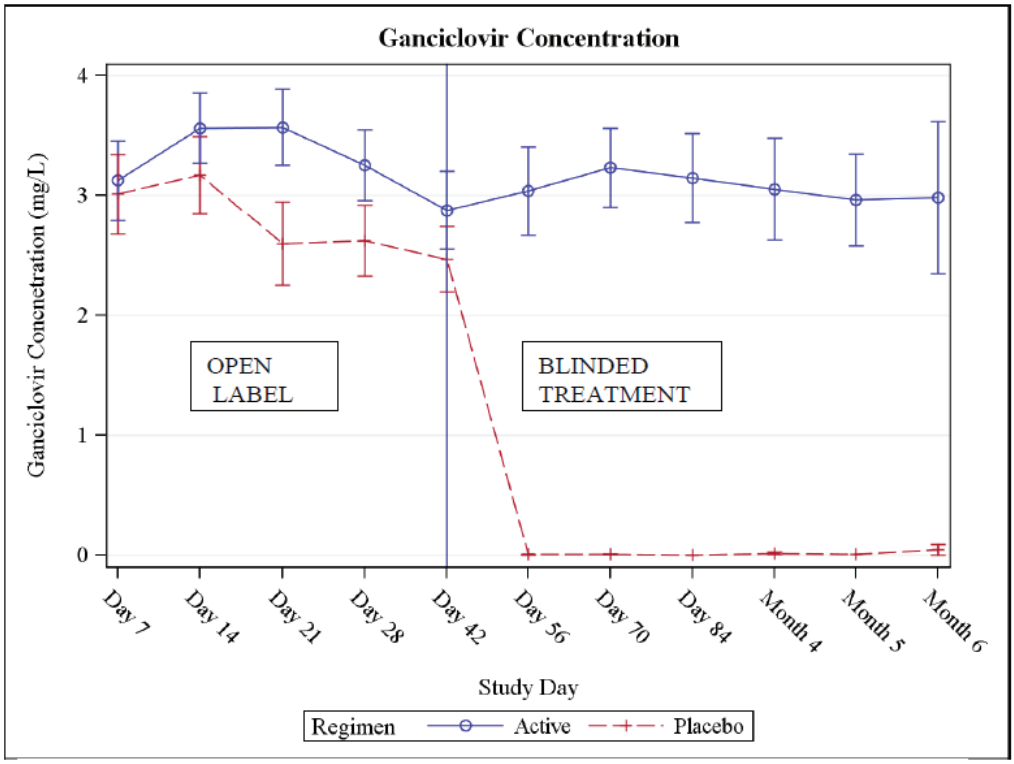


図 2.7.6.1－4　各採血時点の血漿中 GCV 濃度（平均値±SE）

Using Wilcoxon test at each of the visit in the Open label phase, only Day 21 showed significant differences in ganciclovir concentration (p=0.0351)
Active：本剤 6 ケ月投与群，Placebo：本剤 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 8b より引用

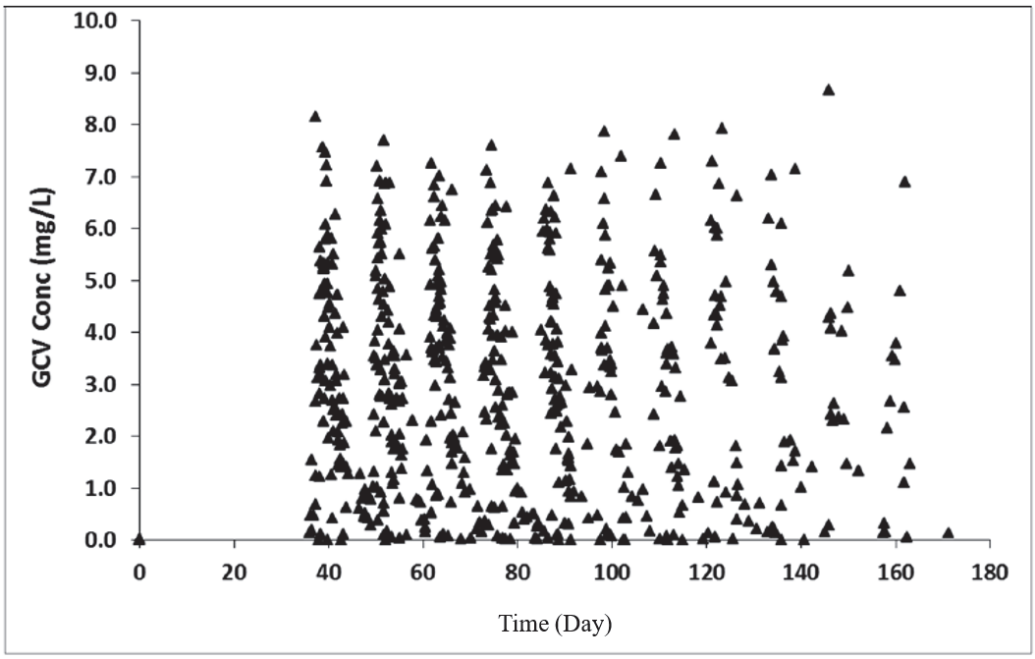


図 2.7.6.1－5　血漿中 GCV 濃度の経時推移

5.3.5.1－1　Figure 8a より一部改変

(2)　薬物動態パラメータ

利用可能なデータを有する全被験者における薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.6.1－29 に示した.

薬物動態パラメータは, 6 ケ月投与群の被験者では本剤投与開始から投与 6 ケ月後まで, 6 週投与群の被験者では本剤投与開始から投与 6 週後までの血漿中 GCV 濃度を算出対象とした.

CL/F，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 2.7.6.1－29　薬物動態及び薬力学パラメータ（利用可能データを有するすべての被験者；n=100）

	CL/F (L/h)	V/F (L)	Ka (h⁻¹)	Ke (h⁻¹)	T1/2 (h)	Wt (kg)	Dose (mg)	AUC (mgxh/L)
AVG	2.28	8.52	0.65	0.29	2.98	3.02	44.77	20.85
SD	0.77	1.09	0.11	0.14	1.12	0.63	10.85	5.40
CV%	33.95	12.82	16.83	46.42	37.46	20.76	24.23	25.88
GM	2.16	8.45	0.64	0.27	2.79	2.96	43.37	20.10

CL/F = oral clearance; V/F = oral distribution volume; Ka = first order absorption rate constant; Ke = elimination constant; T1/2 = time of half life; wt = weight; AUC = area under the curve

5.3.5.1－1　Table 14c より引用

(3)　母集団薬物動態

母集団薬物動態解析には，100 名の被験者からなる計 626 の定常状態の血漿中 GCV 濃度データを用いた．母集団薬物動態解析は，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，薬物動態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母集団薬物動態パラメータを表 2.7.6.1－30 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 2.7.6.1－30　母集団薬物動態パラメータ（最終モデル）

Parameters	**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)	
CLwt	0.390 (18.1)	
CLscr	-0.702 (46.0)	
Residual variability		
Additive error (SDint)	0.547 (3.94)	
Proportional error (SDslope)	0.500E-04 (NE)	

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

(4)　薬物動態パラメータと全血中 CMV 量の相関

「ベースラインから投与 6 ケ月後まで」，「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 量の変化を AUC として算出し，薬物動態パラメータと全血中 CMV 量の Spearman 順位相関係数を表 2.7.6.1－31 に示した．

薬物動態パラメータと全血中 CMV 量の変化との相関は非常に低く，外れ値の影響を受

けていた．したがって，GCV 曝露量と全血中 CMV 量の変化との間に臨床的に意味のある関連性は認められないと考えられた．

表 2.7.6.1－31　薬物動態パラメータと全血中 CMV 量の相関

		AUC (D1-M6)	AUC (D1-D42)	AUC (D42-M6)
IPAM 40	Corr	0.11454	0.14937	0.16023
	p-value	0.2639	0.1463	0.125
	n	97	96	93
IPAM 50	Corr	0.05008	0.01435	0.06939
	p-value	0.6261	0.8896	0.5087
	n	97	96	93
IPAM 60	Corr	0.04972	0.06137	0.12854
	p-value	0.6286	0.5525	0.2195
	n	97	96	93
CL/F (L/hr)	Corr	-0.16612	-0.17812	-0.21503
	p-value	0.1039	0.0825	0.0385
	n	97	96	93
V/F (L)	Corr	-0.00712	-0.01604	-0.01527
	p-value	0.9448	0.8768	0.8845
	n	97	96	93
Ka (hr^{-1})	Corr	-0.00488	-0.03514	-0.01617
	p-value	0.9622	0.7339	0.8777
	n	97	96	93
Ke (hr^{-1})	Corr	-0.14701	-0.11275	-0.18424
	p-value	0.1507	0.2741	0.0771
	n	97	96	93
T ½ (hr)	Corr	0.13184	0.12601	0.17477
	p-value	0.198	0.2212	0.0938
	n	97	96	93

5.3.5.1－1　Table 21c より引用

2.7.6.1.3　結論

- 本剤の 6 ケ月間投与は少なくとも 2 歳時点までの聴力の転帰を改善し，6 ケ月投与群では 6 週投与群よりも，24 ケ月後の発達の転帰が良好であることが示唆された．
- 本剤の 6 ケ月投与の忍容性は良好であり，臨床的に重要な有害事象は好中球減少症であると考えられた．

2.7.6.2　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）

添付資料：5.3.5.2－1　評価資料

2.7.6.2.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.2－1 に示した．

表 2.7.6.2－1　試験方法

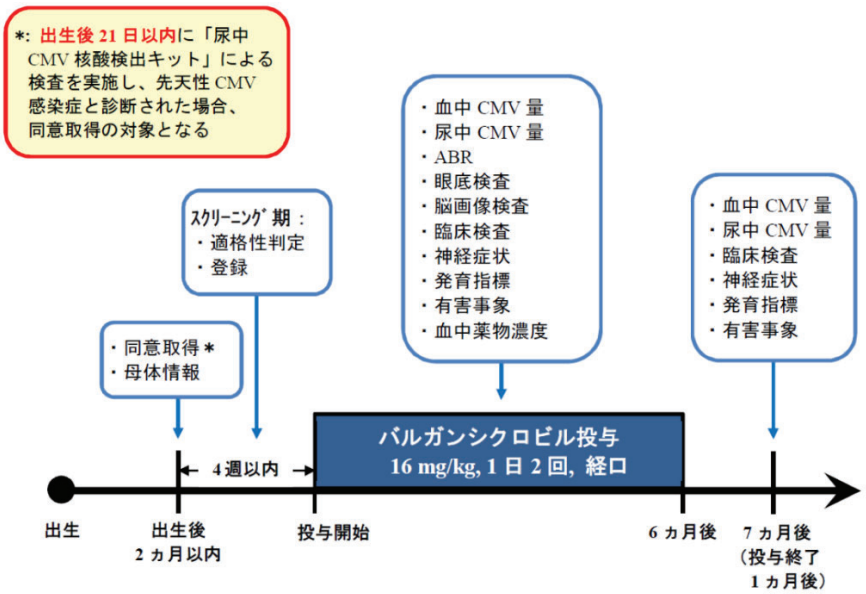
項目	内容
試験課題名	症候性先天性サイトメガロウイルス感染児を対象としたバルガンシクロビル塩酸塩ドライシロップの有効性および安全性を評価する多施設共同非盲検単群試験
試験番号	VGCV-1
試験実施国，実施施設数	日本，6 施設
試験実施期間	2020 年 2 月 3 日（最初の被験者の同意取得日）～2021 年 5 月 [redacted] 日（最後の被験者の観察終了日）
フェーズ	第 III 相
目的	症候性先天性 CMV 感染児を対象とし，本剤の有効性及び安全性を評価する．
試験デザイン	多施設共同，オープンラベル，単群  中枢神経障害を呈する症候性先天性 CMV 感染症と診断された新生児を対象とし，生後 2 ケ月以内に被験者の代諾者から文書による同意を取得した後，スクリーニング検査を行い，適格性を判定した．同意取得後 4 週間以内に被験者登録を行い，本剤の投与を開始した．本剤 1 回 16 mg/kg を 1 日 2 回，6 ケ月間経口投与し，有効性（全血中 CMV 量のベースラインからの変化量など）及び安全性（有害事象及び副作用の発現など）を評価した．また，投与終了 1 ケ月後の CMV 量等の測定及び安全性の評価を行った．

表 2.7.6.2－1　試験方法（続き）

項目	内容
被験者数	［計画時］25 名 ［解析時］ 有効性解析対象集団｛最大の解析対象集団；Full analysis set（以下，FAS）｝：24 名 有効性解析対象集団｛治験実施計画書に適合した解析対象集団；Per protocol set（以下，PPS）｝：24 名 安全性解析対象集団｛Safety analysis set（以下，SAS）｝：24 名
対象	［選択基準］ (1)　生後 21 日以内に実施した尿中 CMV 核酸検出キットで CMV 核酸が検出された先天性 CMV 感染症患者 (2)　以下のいずれかの中枢神経障害を呈する患者 1)　小頭症 2)　水頭症・脳室拡大 3)　脳室周辺石灰沈着 4)　大脳皮質形成不全・白質障害 5)　網脈絡膜炎 6)　ABR 異常 (3)　同意取得時，生後 2 ケ月以内の患者 (4)　在胎期間 32 週以上で出生した患者 (5)　登録時体重 1,800 g 以上の患者 (6)　本治験への登録前に治験の内容について十分な説明を行い，治験への参加に被験者の代諾者から文書による同意が得られた患者 ［除外基準］ (1)　抗生物質の投与が必要な細菌感染症の患者 (2)　血清クレアチニンが 1.5 mg/dL を超える患者 (3)　無脳症，他の原因の水頭症の患者 (4)　好中球数 500/mm^3 未満又は血小板数 25,000/mm^3 未満の患者 (5)　患者の母親が HIV 陽性又は患者本人が HIV 陽性感染症の患者 (6)　治験責任医師又は治験分担医師が本治験の対象として不適格であると判断した患者
被験製剤（ロット番号），用法用量及び投与方法	被験製剤：バルガンシクロビル塩酸塩ドライシロップ（ロット番号；[redacted]，[redacted]） 用法用量及び投与方法： 1 回 16 mg/kg を 1 日 2 回，6 ケ月間経口投与した．被験製剤は 1 瓶 12.0 g 中にバルガンシクロビル塩酸塩 5.51 g（バルガンシクロビルとして 5.00 g）を含有しており，バルガンシクロビル濃度 50.0 mg/mL の溶液 100 mL を調製して投与した．
対照製剤（ロット番号），用法用量及び投与方法	該当なし

表 2.7.6.2－1　試験方法（続き）

項目	内容
本剤の減量，休薬及び中止規定	本剤の投与中に以下に該当した場合は，本剤の減量，休薬及び中止を行った．下記に示す基準はあくまで指標であり，下記の基準値より正常値に近い値でも被験者の安全性に関わると治験責任医師又は治験分担医師の判断があれば，本剤の減量や休薬を行った．また，下記の基準に該当する場合でも本剤の投与を行う際には，事前に治験調整委員会に相談し，判断を仰ぐ必要があるとした．なお，休薬期間が連続 2 ケ月（60 日）を超えた場合は，当該被験者への本剤の投与を中止した． (1)　好中球 本剤の投与開始後に好中球数が 500/mm^3 未満となった場合は，本剤の投与を休薬した．750/mm^3 以上まで回復した場合は規定用量で本剤の投与を再開可能とした． 再び 750/mm^3 未満となった場合は，本剤の用量を 50%に減量した．減量した用量で 500/mm^3 未満となった場合は，本剤の投与を中止した． なお，G-CSF を使用する際には，好中球数が 500/mm^3 未満となった場合で，感染所見がない場合は 1 週間休薬後も 500/mm^3 未満であれば投与することができることとした．感染所見がある場合は休薬せずに G-CSF を投薬できることとした． (2)　血小板 本剤の投与開始後に血小板数が 50,000/mm^3 未満となった場合は，本剤の投与を休薬した．50,000/mm^3 以上に回復した場合は規定用量で本剤の投与を再開可能とした．なお，血小板輸血を行う際には血小板数が 50,000/mm^3 未満となった場合，投与できることとした． (3)　Hb 本剤の投与開始後に Hb 値が 8 g/dL 未満となった場合は，本剤を休薬した．8 g/dL 以上に回復した場合は規定用量で本剤の投与を再開可能とした．なお，赤血球輸血を行う際には Hb 値が 8 g/dL 未満となった場合，投与できることとした． (4)　肝機能 AST 又は ALT の値がベースラインの 10 倍以上あるいは 500 U/L 以上になった場合は，本剤を休薬した．ベースラインの 10 倍未満あるいは 500 U/L 未満に回復した場合は，規定用量で本剤の投与を再開可能とした．なお，溶血した場合は AST ではなく ALT を採用した．再びベースラインの 10 倍以上あるいは 500 U/L 以上になった場合は本剤の投与を中止した．
試験期間	スクリーニング期間：最長 4 週間 治療期間：6 ケ月 後観察期間：1 ケ月

表 2.7.6.2－1　試験方法（続き）

項目	内容
評価項目	［有効性］ (1)　主要評価項目 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 (2)　重要な副次評価項目 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 (3)　その他の副次評価項目 1)　全血中 CMV 量の経時推移 2)　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 3)　尿中 CMV 量の経時推移 4)　ベースラインで認められた血小板数減少，肝機能障害，網脈絡膜炎の改善 5)　発育に係る指標（身長，体重，頭囲），運動発達段階の到達（寝返り，首すわり） (4)　探索的評価項目（追加項目） 1)　投与 6 週後の全血中 CMV 量の変化量 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 3)　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 ［安全性］ (1)　有害事象及び副作用 (2)　重篤な有害事象 (3)　注目すべき重要な有害事象：投与中止に該当する白血球減少，好中球減少，貧血，血小板減少，汎血球減少，再生不良性貧血，及び骨髄抑制 ［薬物動態］ 投与 6 週後の血漿中 GCV 濃度
検査・観察スケジュール	表 2.7.6.2－2 に示した．
統計手法	(1)　本剤の投与状況 本剤の服薬期間及び各時点での服薬率と投与量を要約した． (2)　有効性 1)　主要評価項目 FAS，PPS を対象とした． 主要評価項目の主たる解析は，投与 6 ケ月後の全血中 CMV 量の変化量の中央値とその 95%信頼区間（以下，CI）を算出し，Wilcoxon 符号順位検定を有意水準 5%（両側）で行った． 主要評価項目の副次解析は，投与 6 ケ月後の全血中 CMV 量が測定限界値未満の被験者数，割合，割合の 95%CI を算出した．CI の算出には Wilson のスコアに基づく方法を用いた． 2)　重要な副次評価項目 FAS，PPS を対象とした．各時点の聴力障害レベルは，ABR 出現レベルに基づき 4 段階で分類した（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

表 2.7.6.2－1　試験方法（続き）

項目	内容
統計手法（続き）	～70 dB，重度の聴力障害：71 dB 以上）．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，①改善，②不変（聴力は正常のまま），③不変（聴力障害は同程度），④増悪の 4 段階に分類し，以下の解析を行った． • best ear assessment（各被験者の両耳のうち成績の良い方の評価） ①+②+③及び①+②の割合とその 95%CI を算出した．CI の算出には Wilson のスコアに基づく方法を用いた．階層手順に基づき，主要評価項目において有意差が認められた場合のみ，聴力障害レベルのベースラインからの変化について，帰無仮説として「①+②+③の割合が 59.0%以下とする」の 1 標本の割合の検定を片側有意水準 2.5%で実施した． • 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） ①+②+③及び①+②の割合とその 95%CI を算出した．CI の算出には個人内相関を考慮して Robust Standard Error に基づく方法を用いた． 3)　その他の副次評価項目 FAS を対象とした． 全血中 CMV 量の経時推移 各時点の全血中 CMV 量の要約統計量を算出した． 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 投与 6 ケ月後の血漿中 CMV 量の変化量の中央値とその 95%CI を算出した．投与 6 ケ月後の血漿中 CMV 量が測定限界値未満の被験者数，割合，割合の 95%CI を算出した． 尿中 CMV 量の経時推移 各時点の尿中 CMV 量の要約統計量を算出した． ベースラインで認められた血小板数減少，肝機能障害，網脈絡膜炎の改善 投与 6 ケ月後に血小板数減少，肝機能障害，網脈絡膜炎の改善が認められた被験者数，割合，割合の 95%CI を算出した． 発育に係る指標 各時点の身長，体重，頭囲の要約統計量を示した．また，各時点での運動発達段階（寝返り，首すわり）についての到達の割合と 95%CI を算出した． (3)　安全性 SAS を対象とし，記述的な解析を行った． 1)　有害事象 有害事象は本剤の投与開始～投与終了後 1 ケ月の期間収集した．有害事象は，ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）バージョン 24.0 を用いてコード化し，SOC 及び PT 別に集計した．

表 2.7.6.2－1　試験方法（続き）

項目	内容
統計手法（続き）	2)　臨床検査値 各時点の臨床検査値の測定値の要約統計量を算出した．基準範囲外の検査値及び臨床的に問題となると定義された検査値を示した被験者数と割合を記述した． (4)　薬物動態 FAS を対象とした． 投与 6 週後の血漿中 GCV 濃度の個別測定値が測定された被験者数，平均値，標準偏差，最小値，中央値，最大値を示した． 有害事象の有無別に，血漿中 GCV 濃度の平均値，標準偏差，最大値，最小値，中央値を示した． 投与 6 週後の血漿中 GCV 濃度と全血中 CMV 量について散布図を作成し評価した． (5)　感度解析 FAS，PPS を対象とした． (6)　探索的解析（追加解析） FAS，PPS を対象とし，以下の解析を行った． 1)　投与 6 週後の全血中 CMV 量の変化量 投与 6 週後の全血中 CMV 量の変化量の中央値とその 95%CI を算出した． 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 • best ear assessment（各被験者の両耳のうち成績の良い方の評価） ①+②+③及び①+②の割合とその 95%CI を算出した． • の 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） ①+②+③及び①+②の割合とその 95%CI を算出した． 3)　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 投与開始時の被験者の日齢の中央値で 2 群（高日齢群，低日齢群）に分け，それぞれの群において重要な副次評価項目の解析と同様の解析を行った．

表 2.7.6.2－2　検査・観察スケジュール

	投与前		治療期												投与終了1カ月後（投与終了4週後）	休薬（中断）・中止			
	出生後	投与開始前（スクリーニング）	投与開始	投与1週後	投与2週後	投与3週後	投与4週後	投与5週後	投与6週後	投与2カ月後（投与8週後）	投与3カ月後（投与13週後）	投与4カ月後（投与17週後）	投与5カ月後（投与22週後）	投与6カ月後（投与26週後）		休薬（中断）時	中止時	中止1カ月後（中止4週後）	初回投与後6カ月後（初回投与後26週後）
許容範囲(日)				±2 [1]	±2 [1]	±2 [1]	±2 [1]	±2 [1]	±2 [1]	±7	±7	±7	±7	±7	±7			±7	±7
同意取得	X [2]																		
母体情報	X																		
適格性判定		X [3]																	
被験者背景		X																	
登録		X [4]																	
入院(入)/外来(外)		入/外 [5]	入/外 [5]	入/外 [5]	入/外 [5]	入/外 [5]	入/外 [5]	入/外 [5]	入/外 [5]	外	外	外	外	外	外	入/外 [6]	入/外 [6]	外	外
治験薬投与			X [7]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X [8]					
血中 CMV 量 [9]		X [10]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X [11]	X	X
尿中 CMV 量 [9]		X [10]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X [11]	X	X
ABR [12]		X [13]							X [14]					X			X [15]		X
眼底検査		X [13]		異常が認められれば実施															
脳画像検査		X [13]												X					X
臨床検査(血液) [16]		X [13]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X [11]	X	X
神経症状(痙攣等)		X [10]					X		X	X	X	X	X	X	X			X	X
発育に係る指標 [17]		X [13]					X		X	X	X	X	X	X	X			X	X
有害事象			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
血中薬物濃度測定									X [18]										
投与量算出のための体重測定			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X						
服薬状況(服薬率) [19]				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X		

CMV: Cytomegalovirus,　ABR: Auditory Brainstem Response

1) 年末年始やゴールデンウィークなど土日祝日を含めて 5 連休以上の場合，許容範囲は±3 とした．
2) 同意取得は，出生後 2 ケ月以内に行った．
3) 同意取得後，スクリーニング検査を行い，適格性を判定した．適格と判定された場合，被験者登録を行った．
4) 登録は，同意取得後 4 週間以内に本剤投与が開始できるように行った．
5) 主治医により安全性が確認できれば外来での管理も可とした．
6) 中止時又は中断時の状況（投与期間）により，入院又は外来となった．
7) 本剤は，同意取得後 4 週間以内に投与を開始した．
8) 本剤の投与期間は 1 日 2 回継続し，6 ケ月間行った．投与 6 ケ月後の来院日には新たな投与は行わなかった．
9) 各実施医療機関では採血・採尿を行った．血液採取量は約 1.5 mL とした．尿採取量は約 2 mL とした．なお，血中 CMV 量（全血，血漿）及び尿中 CMV 量の測定は[redacted]で実施した．採尿用のス

ピッツ管は原則として指定のものを使用した．採血用のスピッツ管は指定しなかった．
10) 投与開始前の観察・検査（血中 CMV 量，尿中 CMV 量，神経症状）は，投与開始前に実施した．ただし，神経症状（痙攣，麻痺）については同意取得前に実施された観察データがあれば，投与開始前データとして採用することは可とした．
11) 中止時の血中 CMV 量，尿中 CMV 量，臨床検査の採血・採尿の許容範囲は，＋2 日とした．
12) ABR の測定は 20 dB まで行った（ただし，ABR が認められた段階で終了した）．測定開始の強さ（dB）や測定幅（例えば，10 dB ごと，あるいは 20 dB ごと等）は自由としたが，ABR が認められた場合は 10 dB 幅での詳細な測定を行った．
13) 投与開始前の観察・検査（ABR，眼底検査，脳画像検査，臨床検査，発育に係る指標）は，登録前に実施した．ただし，同意取得前に実施された観察・検査データがあれば，投与開始前データとして採用することは可とした．脳画像検査については，前医でのデータも可とした．
14) 投与 6 週後の ABR の測定日の許容範囲は，±7 日とした．
15) 中止時の ABR の測定日の許容範囲は，＋21 日（3 週間）とした．
16) 投与開始後に血球数の低下が始まるので，投与開始後は最低でも週 1 回以上，また血球数減少が患者のリスクとして重大となるような場合（白血球数，血小板数，Hb 値等が投与前から低値の患者）は週 2 回以上の頻度で実施することが適当と考えられた．その後は，血液学的検査値の推移を考慮して，バルガンシクロビル投与中は適切な頻度で検査を継続することとした．血液採取量は約 1 mL とした．
なお，実施する臨床検査項目は，「赤血球数，白血球数，血小板数，Hb，Ht，MCV，MCH，MCHC，白血球 5 分画，血液像（原則目視，不可能な場合機械判定），CRP，AST，ALT，LD，CK，TP，Alb，BUN，Cr，Na，K，Cl，Ca，P」とした．
17) 「発育に係る指標」として，「身長，体重，頭囲，寝返り，首すわり」の 5 項目を調査した．
18) 血漿中 GCV 濃度測定のための血液採取は，本剤服用 90 分後（許容範囲：±20 分）に行った．血液採取量は約 0.5 mL とした．血漿中 GCV 濃度の測定は住化分析センターで実施した．採血用のスピッツ管は原則として指定のものを使用した．
19) 被験者の代諾者は，本剤の投与量及び投与時刻を服薬日誌に記録した．なお，服薬率については，観察日に服薬日誌に基づき，治験責任医師又は治験分担医師が算出した．
5.3.5.2－1　表 9.5.1.1－1 より引用

2.7.6.2.2　結果の要約

2.7.6.2.2.1　被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.2－1 に示した.

同意取得症例は 29 名，そのうち 4 名が不適格であり，登録症例は 25 名であった．不適格と判断された理由は，「無症候性のため（選択基準の中枢神経障害を有しない）」2 名，「同意撤回」2 名であった.

登録症例 25 名のうち，1 名は本剤投与開始前に頭蓋内出血とそれに伴うてんかんの治療で他院へ入院が必要となったため，治験実施は不可能と判断し，本剤を投与することなく脱落した．したがって，投与症例は 24 名であった.

治療期間中に投与を中止した被験者は 3 名であった．中止理由は，3 名とも好中球数減少によるものであり，うち 1 名は本治験の中止基準に則り中止し，また，2 名は中止基準に合致しないが被験者の安全性を考慮し中止した．21 名は治療期間を完了した.

登録症例 25 名のうち，本剤未投与であった 1 名を除く 24 名が FAS 及び SAS に含まれた．PPS 除外症例はなく，PPS の解析対象も 24 名であり，FAS，SAS 及び PPS は同一解析対象集団となった.

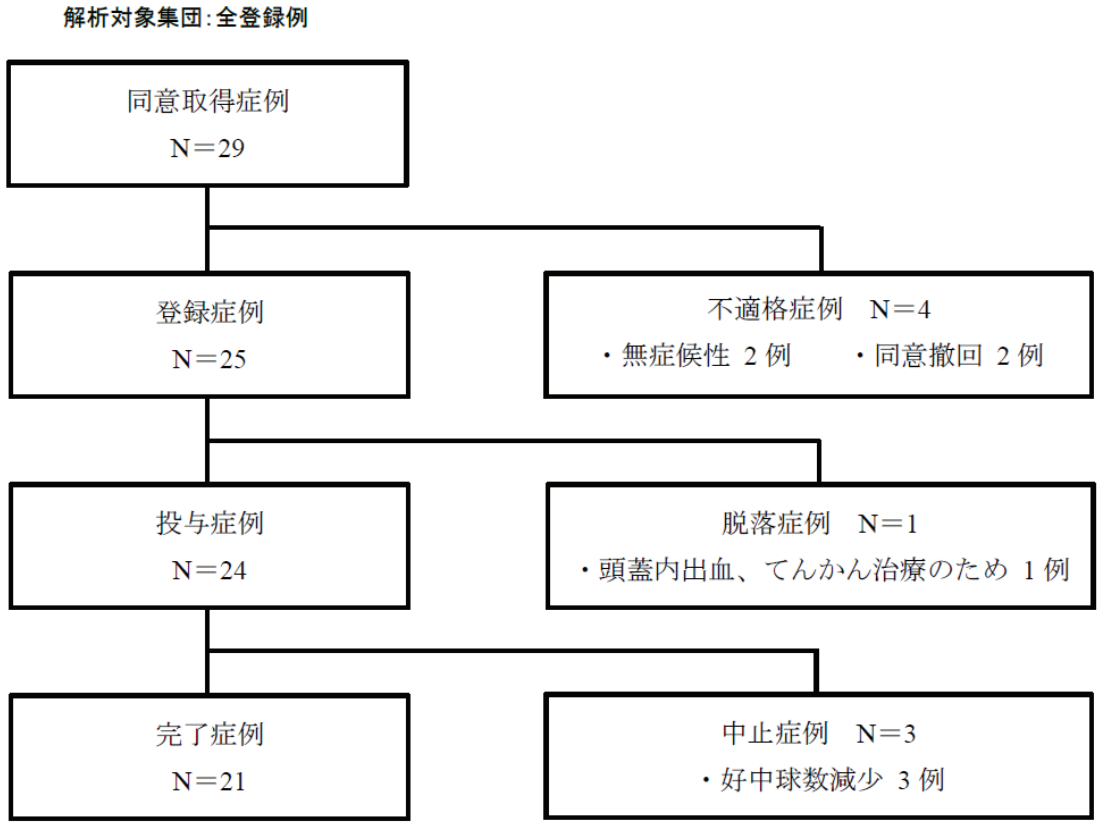


図 2.7.6.2－1　被験者の内訳

5.3.5.2－1　図 10.1－1 より引用

2.7.6.2.2.2　被験者背景

被験者の人口統計学的特性及びベースラインの特性を表 2.7.6.2－3 に示した.

投与開始時の年齢（中央値）は 35.5 日，出生時身長（中央値）は 46.85 cm，出生時体重（中央値）は 2,437.0 g，在胎期間（中央値）は 38.43 週であった.

すべての被験者に中枢神経障害を認め，その内訳（重複あり）は，小頭症 8.3%（2／24 名），水頭症・脳室拡大 50.0%（12／24 名），脳室周辺石灰沈着 12.5%（3／24 名），大脳皮質形成不全 29.2%（7／24 名），白質障害 33.3%（8／24 名），網脈絡膜炎 4.2%（1／24 名），ABR 異常 87.5%（21／24 名）であった．また，原疾患による中枢神経障害以外の臨床症状は，血小板数減少 4.2%（1／24 名），肝機能障害 4.2%（1／24 名）に認められた. なお, 血小板数が 100,000/mm^3 未満を血小板数減少，AST が 100 IU/L 以上を肝機能障害と定義した.

ベースラインの全血中 CMV 量が測定限界値未満の被験者を除く 19 名における，全血中 CMV 量は，平均 93,739.8 IU/mL，最小 11 IU/mL，最大 1,701,276 IU/mL であった.

ベースラインの聴力障害レベル（両耳の最良）について，正常な聴力の耳を有する被験者割合は 20.8%（5／24 名），軽度の聴力障害は 54.2%（13／24 名），中等度の聴力障害は 20.8%（5／24 名），重度の聴力障害は 4.2%（1／24 名）であった.

表 2.7.6.2－3　人口統計学的特性及びベースラインの特性（FAS）

		N=24(%)
同意取得時年齢（日齢）		
	例数	24
	平均	32.4
	標準偏差	12.4
	中央値	30.0
	最小 - 最大	9 - 62
投与開始時年齢（日齢）		
	例数	24
	平均	38.2
	標準偏差	13.3
	中央値	35.5
	最小 - 最大	14 - 66
出生時身長（cm）		
	例数	24
	平均	45.86
	標準偏差	3.64
	中央値	46.85
	最小 - 最大	37.0 - 51.0
出生時体重（g）		
	例数	24
	平均	2367.9
	標準偏差	521.7
	中央値	2437.0
	最小 - 最大	1304 - 3306
出生時胸囲（cm）		
	例数	24
	平均	29.20
	標準偏差	2.43
	中央値	29.55
	最小 - 最大	23.5 - 33.5
出生時頭囲（cm）		
	例数	24
	平均	31.20
	標準偏差	2.31
	中央値	31.65
	最小 - 最大	23.5 - 35.0
在胎週数（週）		
	例数	24
	平均	37.95
	標準偏差	2.18
	中央値	38.43
	最小 - 最大	34.0 - 41.7
中枢神経障害有無		
	なし	0(0.0)
	あり	24(100.0)
	小頭症	2(8.3)
	水頭症・脳室拡大	12(50.0)
	脳室周辺石灰沈着	3(12.5)
	大脳皮質形成不全	7(29.2)
	白質障害	8(33.3)
	網膜脈絡膜炎	1(4.2)
	聴性脳幹反応（ABR）異常	21(87.5)
血小板数減少		
	なし	23(95.8)
	あり	1(4.2)
肝機能障害		
	なし	23(95.8)
	あり	1(4.2)
網膜脈絡膜炎		
	なし	22(91.7)
	あり	1(4.2)
	欠測	1(4.2)
全血中 CMV 量（ベースライン）		
	例数	19*
	平均	93739.8
	標準偏差	389400.6
	中央値	470.0
	最小 - 最大	11 - 1701276
聴覚障害レベル（左）（ベースライン）		
	正常な聴力	5(20.8)
	軽度の聴覚障害	11(45.8)
	中等度の聴覚障害	6(25.0)
	重度の聴覚障害	2(8.3)
聴覚障害レベル（右）（ベースライン）		
	正常な聴力	3(12.5)
	軽度の聴覚障害	11(45.8)
	中等度の聴覚障害	6(25.0)
	重度の聴覚障害	4(16.7)
聴覚障害レベル（両耳の最良）（ベースライン）		
	正常な聴力	5(20.8)
	軽度の聴覚障害	13(54.2)
	中等度の聴覚障害	5(20.8)
	重度の聴覚障害	1(4.2)

*：測定限界値未満（5 例）を除く

5.3.5.2－1　表 11.2－1 より引用

2.7.6.2.2.3　有効性

2.7.6.2.2.3.1　主要評価項目

主たる解析として，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評価した．

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 2.7.6.2－4 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て解析された．投与 6 ケ月後の全血中 CMV 量のベースラインからの変化量（中央値）は-246.0 IU/mL，95%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 2.7.6.2－4　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」で補完して，変化量を算出した．
5.3.5.2－1　表 11.4.1.1－1 より引用

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 2.7.6.2－5 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 2.7.6.2－5　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）

	対象症例数	例数	%	95%信頼区間*1
投与開始6ヵ月時点の全血中CMV量 における測定限界値以下の割合	24	23	95.8	79.8 , 99.3

*1：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

2.7.6.2.2.3.2　重要な副次評価項目

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 及び total ear assessment）を評価した．

(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 2.7.6.2－6 に，「改善+不変（聴力は正常のまま）」の被験者の割合を表 2.7.6.2－7 に示した．なお，中止例 3 名の初回投与 6 ケ月後データも含めて解析された．

投与 6 ケ月後の聴力障害レベルのベースラインからの変化（best ear assessment）における「改善+不変（聴力は正常のまま）+不変（聴力障害が同程度）」の被験者の割合は 100.0%（24／24 名）であり，95%CI は 86.2～100.0%であった．投与 6 ケ月後の聴力障害レベルのベースラインからの変化（best ear assessment）における「改善+不変（聴力は正常のまま）+不変（聴力障害が同程度）」の被験者の割合について，閾値として設定した 59.0%との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 2.7.6.2－6　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

*1：Wilson のスコアに基づく方法にて算出

5.3.5.2－1　表 11.4.1.2－1 より引用

表 2.7.6.2－7　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

*1：Wilson のスコアに基づく方法にて算出
5.3.5.2－1　表 11.4.1.2－2 より引用

(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 2.7.6.2－8 に，「改善+不変（聴力は正常のまま）」の耳の割合を表 2.7.6.2－9 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 2.7.6.2－8　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

*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 11.4.1.2－3 より引用

表 2.7.6.2－9　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

*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 11.4.1.2－4 より引用

2.7.6.2.2.3.3　その他の副次評価項目

(1)　全血中 CMV 量の経時推移

FAS における全血中 CMV 量の経時推移を表 2.7.6.2－10 及び図 2.7.6.2－2 に示した. 全血中 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 ケ月後の全血中 CMV 量（$\log_{10}$）の平均値±SD は 2.51±1.24 $\log_{10}$IU/mL とリバウンドした.

表 2.7.6.2－10　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

*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（初回投与から 8 週後，11 週後，15 週後の値）
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．
5.3.5.2－1　表 11.4.1.3－1 より引用

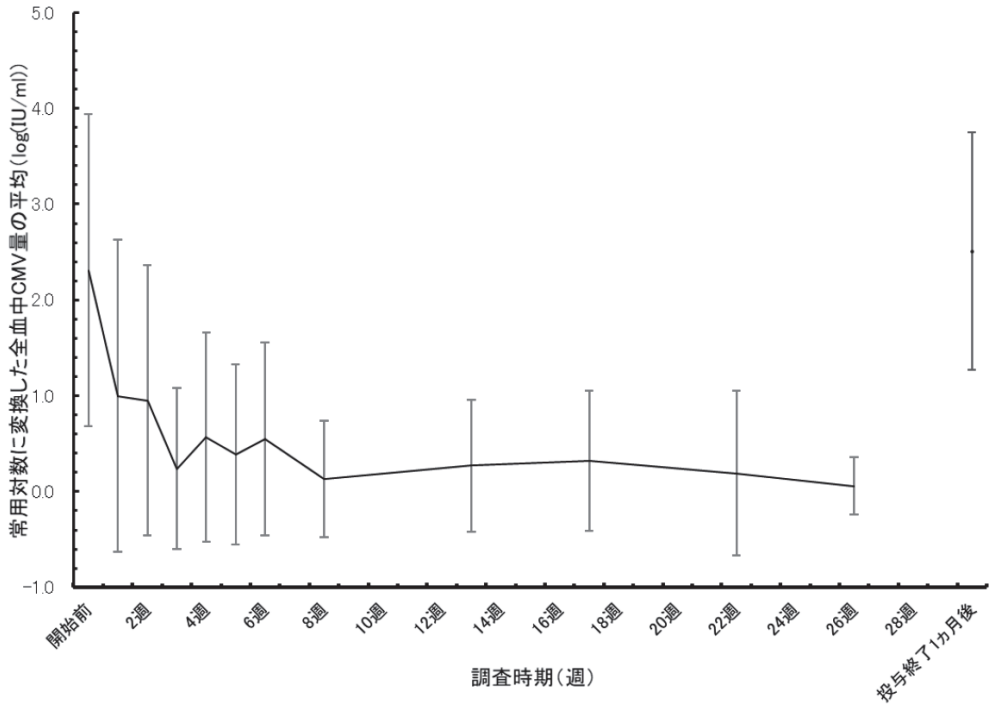


図 2.7.6.2－2　全血中 CMV 量の経時推移（FAS）

「投与終了 1 ケ月（4 週）後」には，中止被験者 3 名の「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．
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．
5.3.5.2－1　図 11.4.1.3－1 より引用

(2)　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 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 2.7.6.2－11 に示した.

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 2.7.6.2－11　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

(3)　尿中 CMV 量の経時推移

FAS における尿中 CMV 量の経時推移を表 2.7.6.2－12 及び図 2.7.6.2－3 に示した.

尿中 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 ケ月後の尿中 CMV 量（log_{10}）の平均値±SD は 2.29±1.88 log_{10}IU/mL と上昇した.

表 2.7.6.2－12　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

*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（初回投与から 8 週後，11 週後，15 週後の値）
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．
5.3.5.2－1　表 11.4.1.3－3 より引用

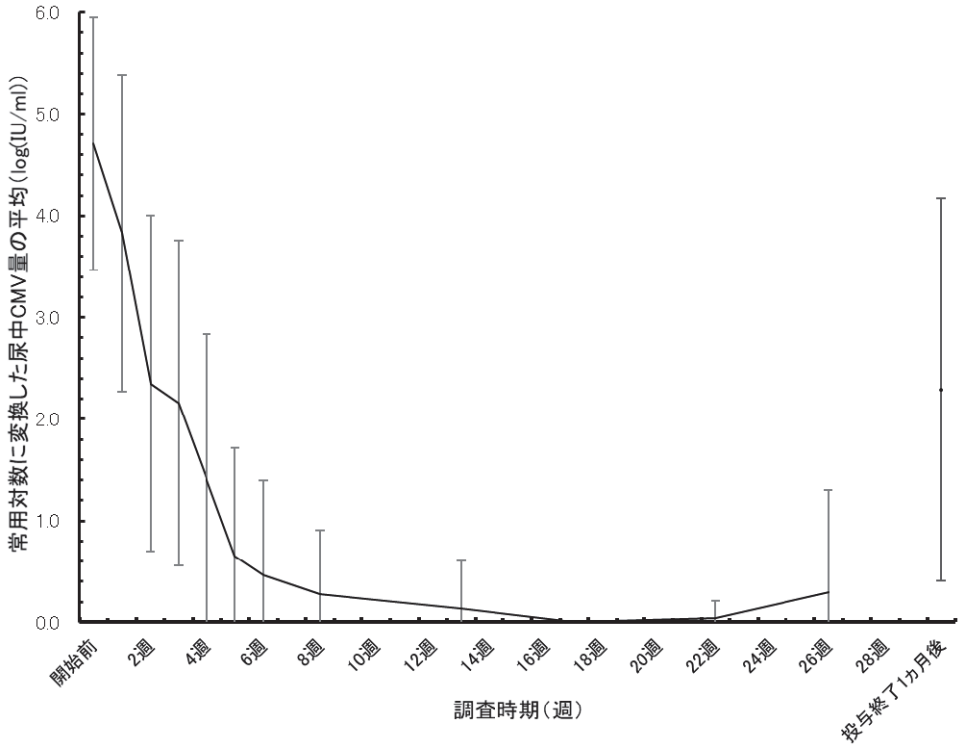


図 2.7.6.2－3　尿中 CMV 量の経時推移（FAS）

「投与終了 1 ケ月（4 週）後」には，中止被験者 3 名の「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．
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．
5.3.5.2－1　図 11.4.1.3－2 より引用

(4)　ベースラインで認められた血小板数減少，肝機能障害，網脈絡膜炎の改善

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 ケ月後の改善を表 2.7.6.2－13 に示した．ベースラインにおける血小板数が 100,000/mm^3 未満を血小板数減少，AST が 100 IU/L 以上を肝機能障害と定義した．

ベースラインで血小板数減少, 肝機能障害及び網脈絡膜炎が認められた被験者は各 1 名であり，いずれも投与 6 ケ月後に改善が認められた．

表 2.7.6.2－13　ベースラインで認められた血小板数減少，肝機能障害，網脈絡膜炎の改善（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

(5)　発育に係る指標

1)　発育に係る指標（身長，体重，頭囲）の経時推移

発育に係る指標（身長，体重，頭囲）の経時推移を表 2.7.6.2－14 に示した．身長，体重，頭囲はいずれも順調な発育を示した．

表 2.7.6.2－14　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「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（初回投与から 8 週後，11 週後，15 週後の値）
5.3.5.2－1　表 11.4.1.3－5 より引用

2)　運動発達段階（寝返り，首すわり）の到達割合の経時推移

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 2.7.6.2－15 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 4.8%（1／21 名）から経時的に増加し，投与 6 ケ月後には 75.0%（18／24 名）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 4.3%（1／23 名）から経時的に増加し，投与 6 ケ月後には 91.7%（22／24 名）に達した．

表 2.7.6.2－15　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：Wilson のスコアに基づく方法にて算出
*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（初回投与から 8 週後，11 週後，15 週後の値）
5.3.5.2－1　表 11.4.1.3－6 より引用

2.7.6.2.2.3.4　探索的評価項目

(1)　投与 6 週後の全血中 CMV 量の変化量

FAS における投与 6 週後の全血中 CMV 量の変化量を表 2.7.6.2－16 に示した．

投与 6 週後の全血中 CMV 量の変化量（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 2.7.6.2－16　投与 6 週後の全血中 CMV 量の変化量（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

5.3.5.2－1　表 11.4.1.4－1 より引用

(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

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 及び total ear assessment）を評価した．

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 2.7.6.2－17 に，「改善+不変（聴力は正常のまま）」の被験者の割合を表 2.7.6.2－18 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 2.7.6.2－17　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 2.7.6.2－18　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)　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 2.7.6.2－19 に，「改善+不変（聴力は正常のまま）」の耳の割合を表 2.7.6.2－20 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 2.7.6.2－19　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 2.7.6.2－20　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

(3)　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

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．

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 2.7.6.2－21 に，「改善+不変（聴力は正常のまま）」の被験者の割合を表 2.7.6.2－22 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 2.7.6.2－21　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

*1：Wilson のスコアに基づく方法にて算出
5.3.5.2－1　表 11.4.2.8－1 より引用

表 2.7.6.2－22　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

*1：Wilson のスコアに基づく方法にて算出
5.3.5.2－1　表 11.4.2.8－2 より引用

2)　total ear assessment

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 2.7.6.2－23 に，「改善+不変（聴力は正常のまま）」の耳の割合を表 2.7.6.2－24 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 2.7.6.2－23　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

*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 11.4.2.8－3 より引用

表 2.7.6.2－24　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

*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 11.4.2.8－4 より引用

2.7.6.2.2.3.5　被験者ごとの有効性データ

全血中 CMV 量，血漿中 CMV 量，尿中 CMV 量，ABR，発育に係る指標及び血漿中 GCV 濃度について，被験者ごとの一覧を 5.3.5.2－1 付録 16.2.6 に添付した．

2.7.6.2.2.4　安全性

2.7.6.2.2.4.1　本剤の投与状況

本剤の投与状況を表 2.7.6.2－25 に示した．

服薬率は以下の計算式に基づき算出した．

$$\text{服薬率（各時点）（\%）} = \frac{\text{前回の visit から今回の visit までに実際に投与した回数}}{\text{前回の visit から今回の visit までに投与する予定であった回数*}} \times 100$$

*：「投与する予定であった回数」とは，本剤を投与する実期間を指した．休薬（中断）期間がある場合は，その期間を除いた期間（投与する実期間）の投与回数を分母とした．

$$\text{服薬率（期間中）（\%）} = \frac{\text{実際に投与した回数の総数}}{\text{本剤服薬期間（日）*×2 回}} \times 100$$

*：「本剤服薬期間（日）」とは，各被験者の「投与開始日」と「投与終了日」から算出した期間を指した．なお，休薬（中断）期間は除かなかった．
本剤服薬期間（日）＝（投与終了・中止日）－（初回投与開始日）+1

本剤の服薬期間は，平均 167.4 日，最短 37 日，最長 189 日であった．

服薬率（期間中）の平均値は 95.52%と高かった．

服薬率（各時点）は，全投与時期（1～26 週）を通じて平均 98%以上であった．

表 2.7.6.2－25　本剤の投与状況（SAS）

	投与時期	例数	平均	標準偏差	最小値	中央値	最大値
治験薬服薬期間（日）	－	24	167.4	42.8	37	182.5	189
服薬率（%）	（期間中）	24	95.52	9.15	59.5	99.45	100.0
服薬率（%）	1 週	24	99.70	1.46	92.9	100.00	100.0
	2 週	23	98.73	4.68	78.6	100.00	100.0
	3 週	23	99.69	1.49	92.9	100.00	100.0
	4 週	24	100.00	0.00	100.0	100.00	100.0
	5 週	22	99.62	1.78	91.7	100.00	100.0
	6 週	22	99.42	1.88	92.9	100.00	100.0
	2 ヵ月（8 週）	22	99.42	1.29	96.4	100.00	100.0
	3 ヵ月（13 週）	21	99.69	0.86	96.4	100.00	100.0
	4 ヵ月（17 週）	21	99.68	1.11	95.2	100.00	100.0
	5 ヵ月（22 週）	21	99.39	2.50	88.6	100.00	100.0
	6 ヵ月（26 週）	21	99.57	1.98	90.9	100.00	100.0

5.3.5.2－1　表 11.3－1 より引用

投与完了例及び中止例別の本剤の投与状況を表 2.7.6.2－26 に示した．

投与完了例は 21 名，投与中止例は 3 名であった．

投与完了例の投与期間は 175～189 日，投与回数は 321～378 回，服薬率（期間中）は 90.2～100.0%であった．投与中止例の投与期間は 37～79 日，投与回数は 44～136 回，服薬率（期間中）は 59.5～86.1%であった．

表 2.7.6.2－26　投与完了例及び中止例別の本剤の投与状況（SAS）

N=24	投与完了例				投与中止例	
被験者数	21 例				3 例	
投与期間	175～189 日				37～79 日	
	21 例				3 例	
投与回数	321～378 回				44～95 回	136 回
	21 例				2 例	1 例
服薬率	90.2～93.9%	95.9%	98.9～99.7%	100.0%	59.5%	81.9～86.1%
	1 例	3 例	10 例	7 例	1 例	2 例
最大投与量	2.4 mL	3.2～3.8 mL	4.0～4.8 mL	5.0～5.6 mL	2.4 mL	3.2～3.4 mL
	1 例	4 例	11 例	5 例	1 例	2 例

5.3.5.2－1　表 12.1－1 より引用

2.7.6.2.2.4.2　有害事象

(1)　有害事象の簡潔な要約

SAS における有害事象の要約を表 2.7.6.2－27 に示した．有害事象の重症度は，表 2.7.6.2－28 の基準に基づき 4 段階で判定した．有害事象の発現割合は 79.2%（19／24 名）であった．重症度別では Grade 1 が 41.7%（10／24 名）と最も多く，次いで Grade 2 が 33.3%（8／24 名），Grade 3 は 4.2%（1／24 名）であり，Grade 4 の事象は発現しなかった．副作用の発現割合は 45.8%（11／24 名）であった．注目すべき重要な有害事象（投与中止に該当する白血球減少，好中球減少，貧血，血小板減少，汎血球減少，再生不良性貧血及び骨髄抑制）の発現割合は 12.5%（3／24 名）であり，事象名は「好中球数減少」又は「好中球減少症」であった．このうち 1 名は重篤な有害事象と同一であった．死亡例は認められなかった．重篤な有害事象の発現割合は 4.2%（1／24 名）であり，「好中球数減少」であった．本事象は本剤との因果関係ありと判断され，重篤な副作用にも該当した．治験中止に至った有害事象の発現割合は 12.5%（3／24 名）であり，注目すべき重要な有害事象と同一の 3 名であった．

表 2.7.6.2－27　有害事象の要約（SAS）

	例数	%
対象集団	24	
有害事象	19	79.2
重症度別		
・Grade 1	10	41.7
・Grade 2	8	33.3
・Grade 3	1	4.2
・Grade 4	0	0.0
副作用	11	45.8
重篤な有害事象	1	4.2
注目すべき重要な有害事象	3	12.5
有害事象による治験薬の中止症例	3	12.5

同一被験者で複数回有害事象が発現した場合，最も Grade の悪いものを採用した．
5.3.5.2－1　表 12.2.1－1 より引用

表 2.7.6.2－28　有害事象の重症度

程度	基準
Grade 1	**軽度の有害事象：** 治療を要さない、あるいは最低限の治療を要する
Grade 2	**中等度の有害事象：** 治療を要する、あるいは経過観察のための入院
Grade 3	**高度の有害事象：** 有害事象の治療に必要な入院*1、侵襲的治療、IVR*2、輸血、治療的内視鏡、手術等を要する顕著な症状を有する
Grade 4	**生命を脅かす、または活動不能、動作不能となる有害事象：** 急性で生命を脅かす代謝性、心血管系の合併症等、あるいは集中治療や緊急処置（緊急 IVR *2、治療的内視鏡、手術等）を要する

*1：医療機関に 1 泊以上（overnight stay）することであり，外来での点滴治療が長引いた場合は含まないとした．経過観察目的の入院や事前に予定されていた入院も含まないとした．また，救急外来での治療行為自体は原則的に入院とはみなさなかった．ただし，被験者が救急外来で長時間を過ごした場合等には，その状況を考慮してそれが入院とみなせるかどうかを治験責任医師又は治験分担医師が判断した．
*2：画像診断的介入治療（Interventional radiology）
5.3.5.2－1　表 9.5.2.2－1 より引用

(2)　有害事象及び副作用

SAS における有害事象及び副作用を，表 2.7.6.2－29 及び表 2.7.6.2－30 に示した．最も多く認められた有害事象の SOC は，「皮膚および皮下組織障害」{58.3%（14／24 名）} であり，次いで「感染症および寄生虫症」{37.5%（9／24 名）}，「臨床検査」{33.3%（8／24 名）}，「血液およびリンパ系障害」{25.0%（6／24 名）} であった．最も多く発現した有害事象は，「おむつ皮膚炎」{37.5%（9／24 名）} であり，次いで「好中球数減少」{33.3%（8／24 名）}，「便秘」{20.8%（5／24 名）}，「貧血」，「上咽頭炎」及び「乳児湿疹」{それぞれ 16.7%（4／24 名）} であった．「好中球減少症」の発現割合は 8.3%（2／24 名）であった．副作用は，「好中球数減少」{33.3%（8／24 名）}，「好中球減少症」{8.3%（2／24 名）}，「貧血」{4.2%（1／24 名）} であった．

表 2.7.6.2－29　有害事象（SAS）

	例数	%
対象集団	24	
ALL	19	79.2
血液およびリンパ系障害	6	25.0
貧血	4	16.7
好中球減少症	2	8.3
胃腸障害	5	20.8
便秘	5	20.8
一般・全身障害および投与部位の状態	3	12.5
発熱	3	12.5
感染症および寄生虫症	9	37.5
膿痂疹	2	8.3
上咽頭炎	4	16.7
中耳炎	2	8.3
上気道感染	1	4.2
水痘	1	4.2
皮膚カンジダ	2	8.3
臨床検査	8	33.3
好中球数減少	8	33.3
生殖系および乳房障害	1	4.2
亀頭包皮炎	1	4.2
皮膚および皮下組織障害	14	58.3
おむつ皮膚炎	9	37.5
湿疹	2	8.3
皮脂欠乏性湿疹	1	4.2
乳児湿疹	4	16.7
紅斑	1	4.2
汗疹	1	4.2
発疹	1	4.2
蕁麻疹	1	4.2

5.3.5.2－1　表 12.2.2.1－1 より引用

表 2.7.6.2－30　副作用（SAS）

器官別大分類（SOC）／基本語（PT）	例数	%
対象集団	24	
ALL	11	45.8
血液およびリンパ系障害	3	12.5
貧血	1	4.2
好中球減少症	2	8.3
臨床検査	8	33.3
好中球数減少	8	33.3

5.3.5.2－1　表 12.2.2.1－2 より引用

(3)　重症度別の有害事象及び副作用

Grade 4 の有害事象は発現しなかった．Grade 3 の有害事象を発現した被験者は「好中球数減少」の 1 名であった．Grade 2 は 8 名に発現し，「好中球数減少」3 名，「好中球減少症」，「膿痂疹」，「上咽頭炎」，「中耳炎」，「おむつ皮膚炎」，「皮脂欠乏性湿疹」は各 1 名であった．その他の有害事象は Grade 1 であった（5.3.5.2－1　表 12.2.3.1－1 参照）．

Grade 4 の副作用は発現しなかった．Grade 3 の副作用を発現した被験者は「好中球数減少」の 1 名であった．Grade 2 は 4 名で，「好中球数減少」3 名及び「好中球減少症」1 名であった．その他の副作用は Grade 1 であった（5.3.5.2－1　表 12.2.3.1－2 参照）．

(4)　注目すべき重要な有害事象

SAS における注目すべき重要な有害事象を表 2.7.6.2－31 に示した．

注目すべき重要な有害事象は，「好中球数減少」2 名及び「好中球減少症」1 名の計 3 名に認められた．3 名のうち 1 名（登録番号；[redacted]）は重篤な有害事象に該当した．3 名の詳細は以下に示した．

登録番号；[redacted] は，「好中球数減少」が 2 件発現した．本剤投与開始時の好中球数は 1,600/mm^3 で，本剤投与 31 日目に「好中球数減少」（好中球数：410/mm^3，Grade 1）が発現し，本治験の休薬規定に従い，本剤の投与を 10 日間休薬した．G-CSF の 1 回投与により発現 10 日後に回復した（好中球数：1,040/mm^3）．回復日より本剤の投与を再開したが，回復 7 日後に 2 回目の「好中球数減少」（好中球数：740/mm^3，Grade 3）が発現した．経過をフォローするため入院を継続（入院期間の延長）することとし，重篤な有害事象と判断された．本剤の減量規定に従い，同日より本剤を規定投与量の半量に減量した．減量後，好中球数は約 800～1,000/mm^3 と回復傾向であったが，10 日後に 300/mm^3 へ減少したため，本治験の中止規定に則り，本剤の投与を中止した．その後，G-CSF 投与により中止 35 日後に回復した（好中球数：2,290/mm^3）．本事象は 2 件とも本剤との因果関係ありと判

断された.

登録番号；[redacted] は，「好中球数減少」が 2 件発現した．本剤の投与開始時の好中球数は 1,700/mm^3 で，本剤投与 48 日目に「好中球数減少」（好中球数：450/mm^3，Grade 2）が発現し，本剤の休薬規定に従い 10.5 日間休薬した．G-CSF の 1 回投与により発現 10 日後に回復した（好中球数：1,520/mm^3）．回復日より本剤の投与を再開したが，回復 7 日後に 2 回目の「好中球数減少」（好中球数：600/mm^3，Grade 2）が発現したため，本治験の減量規定に従い，本剤の規定投与量の半量に減量し 14 日間投与した．この期間中に G-CSF を 2 回投与した．G-CSF 併用下でも好中球数が 1,000/mm^3 未満で推移したため，被験者の安全性を考慮し，発現 14 日後に治験を中止した．その後，G-CSF を 2 回投与し，中止 28 日後に回復した（好中球数：1,060/mm^3）．本事象は 2 件とも本剤との因果関係ありと判断された.

登録番号；[redacted] は，治験開始時に好中球減少症を合併しており，本剤の投与前の好中球数は 750/mm^3 であった．投与 9 日目に「好中球減少症（医師記載名：好中球減少症の増悪）」（好中球数：400/mm^3，Grade 2）が発現し，本治験の休薬規定に従い，本剤の投与を 7 日間休薬した. 本事象の発現日に G-CSF を投与し, 発現 7 日後に好中球数が 900/mm^3 に回復したため，本剤の投与を再開した．しかし，その後も好中球数の減少が繰り返し起きたため, 再度 7 日間休薬した. 発現日から週 1 回の頻度で G-CSF を計 4 回投与したが，回復しなかったため被験者の安全性を考慮し，治験を中止した．中止 56 日後に回復した（1,760/mm^3）．本事象は本剤との因果関係ありと判断された.

表 2.7.6.2－31　注目すべき重要な有害事象（SAS）

登録番号	有害事象名（医師記載）	SOC / PT	発現日 / 転帰日	重症度 / 重篤性	重篤内容	プロトコル治療との因果関係 / 治験薬の処置	治療の有無 / 治療内容	転帰	コメント
[redacted]	好中球減少	臨床検査	投与48日目*	Grade3	(3) 治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要となるもの	あり	あり	回復	投与48日目*: ANC＜750 のため用量50%に減量 50%に減量10日後*: ANC＜500 のため中止
		好中球数減少	投与中止35日後*	重篤		中止	G-CSF投与		
[redacted]	好中球減少	臨床検査	投与65日目*	Grade2		あり	なし	回復	好中球数600 /mm^3 であり予防的に G-CSF 投与した。G-CSF 併用下でも好中球数1,000 /mm^3 未満で推移し安全性の観点より発現14日後*で中止した。
		好中球数減少	投与中止28日後*	非重篤		中止			
[redacted]	好中球減少症の増悪	血液およびリンパ系障害	投与9日目*	Grade2		あり	あり	回復	
		好中球減少症	投与中止56日後*	非重篤		中止			

5.3.5.2－1　表 12.3.1.5－1 より引用

*新薬承認情報提供時に置き換え

(5)　死亡，その他の重篤な有害事象

1)　死亡

本治験では死亡例は認められなかった．

2)　重篤な有害事象

SAS における重篤な有害事象を表 2.7.6.2－32 に示した．

重篤な有害事象として「好中球数減少」が 1 名（登録番号；[redacted]）に発現した．本被験者の詳細は前項［(4)注目すべき重要な有害事象］に示した．

表 2.7.6.2－32　重篤な有害事象（SAS）

登録番号	有害事象名（医師記載）	SOC / PT	発現日 / 転帰日	重症度 / 重篤性	重篤内容	プロトコル治療との因果関係	治験薬の処置	治療の有無 / 治療内容	転帰	コメント
[redacted]	好中球減少	臨床検査 / 好中球数減少	投与48日目* / 投与中止35日後*	Grade 3 / 重篤	(3) 治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要となるもの	あり	中止	あり / G-CSF投与	回復	投与48日目*: ANC＜750のため用量50%に減量 50%に減量10日後*: ANC＜500のため中止

5.3.5.2－1　表 12.3.1.4－1 より引用

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6.2.2.4.3　臨床検査値の評価

SAS における基準範囲外及び臨床的に問題のある臨床検査値を示した被験者の割合を表 2.7.6.2－33 に示した．

基準範囲外となった被験者の割合が 50%以上の項目は，好中球数 75.0%（18／24 名），赤血球数 70.8%（17／24 名），ヘマトクリット（以下，Ht）62.5%（15／24 名），平均赤血球容積（以下，MCV）62.5%（15／24 名），Hb 58.3%（14／24 名），平均赤血球ヘモグロビン量（以下，MCH）58.3%（14／24 名），平均赤血球ヘモグロビン濃度（以下，MCHC）54.2%（13／24 名），ALT 54.2%（13／24 名），血小板数 50.0%（12／24 名）であった．

臨床的に問題ありと判断された臨床検査値の項目は，好中球数が 45.8%（11／24 名）と最も多く，次いで，好中球 20.8%（5／24 名），赤血球数及び Hb が各 16.7%（4／24 名），Ht，MCHC，及び C 反応性蛋白（以下，CRP）が各 8.3%（2／24 名）の順であった．

好中球数減少が最も注意すべき臨床検査値異常であった．

表 2.7.6.2－33　基準範囲外及び臨床的に問題のある臨床検査値を示した被験者の割合（SAS）

項目	例数	基準範囲外	%	臨床的問題有	%
赤血球数	24	17	70.8	4	16.7
白血球数	24	8	33.3	0	0.0
血小板数	24	12	50.0	0	0.0
Hb	24	14	58.3	4	16.7
Ht	24	15	62.5	2	8.3
MCV	24	15	62.5	1	4.2
MCH	24	14	58.3	1	4.2
MCHC	24	13	54.2	2	8.3
好中球	24	8	33.3	5	20.8
好中球数	24	18	75.0	11	45.8
リンパ球	24	3	12.5	0	0.0
単球	24	2	8.3	0	0.0
好酸球	24	0	0.0	0	0.0
好塩基球	24	1	4.2	0	0.0
異型リンパ球	24	3	12.5	1	4.2
CRP	24	11	45.8	2	8.3
AST	24	8	33.3	0	0.0
ALT	24	13	54.2	0	0.0
LD	24	11	45.8	0	0.0
CK	24	5	20.8	0	0.0
TP	24	4	16.7	0	0.0
Alb	24	9	37.5	0	0.0
BUN	24	4	16.7	0	0.0
Cr	24	6	25.0	0	0.0
Na	24	3	12.5	0	0.0
K	24	7	29.2	0	0.0
Cl	24	2	8.3	0	0.0
Ca	24	8	33.3	0	0.0
P	24	2	8.3	0	0.0

5.3.5.2－1　表 12.4.1－1 より引用

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

本治験ではバイタルサイン及び心電図は測定されなかった．

2.7.6.2.2.5　薬物動態

血漿中薬物濃度は，本剤の活性代謝物である GCV の血漿中濃度を評価した．

(1)　投与 6 週後の血漿中 GCV 濃度

FAS における有害事象の有無別の投与 6 週後の血漿中 GCV 濃度の要約統計量を表 2.7.6.2－34 に示した．

投与 6 週後の血漿中 GCV 濃度の平均値は 4.59 μg/mL，最小値は 2.81 μg/mL，最大値は 7.32 μg/mL であった．

「有害事象あり」の被験者における，投与 6 週後の血漿中 GCV 濃度の平均値は 4.84 μg/mL，最小値は 2.81 μg/mL，最大値は 7.32 μg/mL であった．「有害事象なし」の被験者における，投与 6 週後の血漿中 GCV 濃度の平均値は 3.71 μg/mL，最小値は 3.01 μg/mL，最大値は 4.98 μg/mL であった．「有害事象なし」の被験者に比べて「有害事象あり」の被験者の方がやや血漿中 GCV 濃度の平均値が高かった．

表 2.7.6.2－34　有害事象の有無別の投与 6 週後の血漿中 GCV 濃度の要約統計量（FAS）

	例数	平均	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

単位：μg/mL
5.3.5.2－1　表 11.4.4－1 より引用

(2)　投与 6 週後の血漿中 GCV 濃度と全血中 CMV 量

投与 6 週後の血漿中 GCV 濃度と全血中 CMV 量の散布図を図 2.7.6.2－4 に示した.

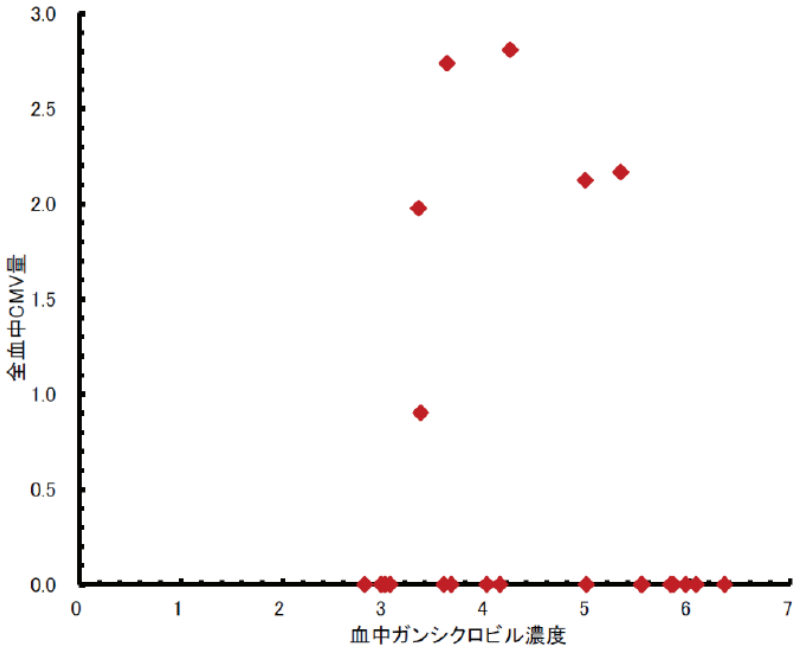


図 2.7.6.2－4　投与 6 週後の血漿中 GCV 濃度と全血中 CMV 量の散布図（FAS）

単位：横軸 μg/mL，縦軸 $\log_{10}$IU/mL
5.3.5.2－1　図 11.4.5－1 より引用

2.7.6.2.3　結論

- 本剤の 6 ケ月間投与により，投与 6 ケ月後の全血中 CMV 量が低下し，聴力の転帰が改善したことから，本剤の有効性が確認された.
- 安全性に関しては，好中球数減少が最も注意を必要とする有害事象であると考えられた.