

# 日本医療研究開発機構 成育疾患克服等総合研究事業 事後評価報告書

公開

## I. 基本情報

研究開発課題名：（日本語）症候性先天性サイトメガロウイルス感染症を対象としたバルガンシクロビル治療の開発研究

（英語）Development of valganciclovir therapy for symptomatic congenital cytomegalovirus infection.

研究開発実施期間：令和元年6月18日～令和6年3月31日

研究開発代表者 氏名：（日本語）岡 明

（英語）Akira Oka

研究開発代表者 所属機関・部署・役職：

（日本語）国立大学法人東京大学・医学部附属病院 小児科・届出研究員

（英語）The university of Tokyo Hospital, Department of pediatrics, Researcher

## II. 研究開発の概要

(和文) 2ページ以上

### 1. 研究開発の概要

症候性先天性サイトメガロウイルス感染症に対するバルガンシクロビル (VGCV) の医師主導治験 (jRCT2051190075) : 症候性先天性サイトメガロウイルス感染症の治療については、VGCV が症候性先天感染児の聴覚障害や発達遅延に対する有効性が国内外にて報告されている。こうした報告を受けて、症候性先天性サイトメガロウイルス感染症児に対する VGCV 治療は、世界中で適応承認はないが、未承認で使用されている現状がある。そこで我々は 2018 年度より VGCV に症候性先天性サイトメガロウイルス感染症の適応追加承認を目指す医師主導治験の準備を進め、2018 年 12 月 20 日に医薬品医療機器総合機構 (PMDA) の対面助言を経て、症候性先天性サイトメガロウイルス感染児を対象に、VGCV を 1 回 16 mg/kg で 1 日 2 回 6 ヶ月間経口投与したときの有効性及び安全性を評価する第 III 相多施設共同非盲検単群試験のプロトコル骨子を作成した。2019 年度、本研究班は下記の内容での治験体制を確立し、12 月 9 日 PMDA に「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及び安全性を評価する多施設共同非盲検単群試験」の治験計画届を行った。

#### 治験の概要

試験のフェーズ : III

目的 : 症候性先天性 CMV 感染児を対象に、バルガンシクロビルを 1 回 16 mg/kg で 1 日 2 回 6 ヶ月間経口投与したときの、症候性先天性 CMV 感染症に対する有効性及び安全性を評価する。

試験方法 : 多施設共同、非盲検、単群試験

被験者数 : 25 名

対象疾患 : 症候性先天性 CMV 感染症

被験薬 : バルガンシクロビル塩酸塩ドライシロップ

投与期間 : 6 ヶ月

有効性評価項目 :

#### ① 主要評価項目

治験薬投与 6 ヶ月時点の全血中 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

ABR に基づく聴力障害レベルのベースラインからの変化 (治験薬投与開始 6 ヶ月後)

#### ③ その他の副次評価項目

- 1) 全血中 CMV 量の経時推移
- 2) 治験薬投与 6 ヶ月時点の血漿中 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、網膜炎の改善
- 5) 発育に係る指標 (身長、体重、頭囲、寝返り、首すわり)

安全性評価項目 : 有害事象、副作用

治験実施期間 : 被験者登録予定期間 : 2020 年 2 月 1 日 ~ 2021 年 7 月 31 日

治験実施予定期間 : 2020 年 2 月 1 日 ~ 2022 年 2 月 28 日

2019 年 11 月から 2020 年 1 月中に 5 施設、2 月の 1 施設の IRB での審査を経て承認の後、2020 年 2 月より治験を開始した。2020 年度は治験では順調に登録患者数が増加し、全 25 例の登録は当初予定よりも 9 か月早く、2020 年 10 月に終了した。2021 年 5 月に最終患者の観察期間を終了し、データ解析、監査を終え、治験総括報告書を作成し、治験終了届は 2021 年 11 月に提出した。

2022 年 6 月に治験結果を論文発表 (J Clin Med 2022;11:3582) を行った。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 24 例において、主解析である投与 6 ヶ月後の全血中 CMV 量のベースラインからの変化量 (主要評価項目) は、統計学的に有意な低下が認められた ( $p < 0.0001$ , Wilcoxon 符号順位検定)。副次解析である投与 6 ヶ月後の全血中 CMV 量が測定限界値未満の被験者割合は 95.8% (23/24 例) であった。投与 6 ヶ月後の血漿中 CMV 量のベースラインからの変化量 (その他の副次評価項目) について、統計学的に有意な低下が認められた ( $p < 0.0001$ , Wilcoxon 符号順位検定)。重要な副次評価項目である ABR に基づく聴力障害レベルがベースラインに対して変化した被験者の割合 (投与 6 ヶ月後の ABR の Best ear assessment) では、「改善 + 不変 (聴力は正常のまま) + 不変 (聴力障害が同程度)」が 100% で、閾値として設定した 59.0% との間に統計学的に有意な差が認められた。また、投与 6 ヶ月後の ABR の Total ear assessment では、投与 6 ヶ月後の聴力のベースラインからの変化が「改善 + 不変 (聴力は正常のまま) + 不変 (聴力障害が同程度)」が

93.8%であった。安全性について、副作用の発現率は45.8%（11/24例）で、最も多く認められたものは好中球数減少33.3%（8/24例）であった。

こうした良好な治験の結果を基に、希少疾病用医薬品（オーファン・ドラッグ）の指定を受けた後、6月30日企業より追加適応の承認申請を企業から行い、2023年3月27日正式に適応拡大が承認された。

症候性先天性サイトメガロウイルス感染症児におけるバルガンシクロビル（VGCV）投与後の神経発達への効果や中期の有効性、安全性の臨床観察研究：治験を行った患者に対し、神経発達および有害事象のフォローを行う観察研究を引き続き行った。治験を終了するにあたり順次エントリーし、2020年度より継続的に、電子的臨床検査情報システムを用いたデータマネジメントシステムを用いて実施している。聴力の予後について経過を確認するとともに、特に安全性に関し問題がないことを確認してきている。

先天性サイトメガロウイルス感染症の臨床現場で重症度や治療効果判定などに使用可能な血中CMV測定系の確立：VGCVの適応拡大となった場合に、治療効果の判定に臨床現場で使用可能な血漿中ウイルス量測定系が必要となる。企業との共同研究を行い、保存検体と用いて当研究班のインハウスの血漿中ウイルス量測定系と企業の測定システムとの相関を確認し、企業の測定系による血漿ウイルス量測定が、日常診療で使用可能な測定系であることを実証し論文発表した（Torii Y, et al. BMC Infect Dis. 2023;23:31.）。この結果をもとに関連学会より保険適応拡大の要望を提出し、血漿中サイトメガロウイルス核酸定量検査の対象疾患として先天性サイトメガロウイルス感染症が2024年3月5日に保険適応拡大の承認を受けた。血漿中ウイルス量が治療反応性の指標となることは医師主導治験で確認しており、臨床現場でVGCVに対する反応性を確認することが可能となった。

先天性サイトメガロウイルス感染症の診療ガイドラインの作成：VGCVによる新生児早期乳児に対する治療を安全かつ適正に行い、治療後のフォローアップなどを適切に実施するために、包括的な先天性サイトメガロウイルス感染症の診療ガイドラインが必要であり、MINDSに準拠したガイドラインを作成した。AMED研究班を中心にガイドライン作成委員会を立ち上げ、ガイドラインのスコープやクリニカルクエスチョンについてまとめた後、2022年度、文献検索を外部に委託して収集した資料に基づきシステマティックレビューを行い、最終的な推奨とエビデンスレベルについて統括委員による推奨の強さの投票を行った後、外部委員およびパブリックコメントを経て2023年10月に成書として診療ガイドラインを発表した。MINDSによる公開後評価を受けHPで公開されるガイドラインとして承認された。またその概要を海外誌に発表した（Ito Y, et al. Clinical practice guideline for the management of congenital cytomegalovirus infection in Japan 2023; Executive summary. The Pediatric Infectious Disease Journal, in press）。

サイトメガロウイルス全ゲノムシーケンスによる母子感染病態と治療効果に影響するウイルス因子の解明：治療開始時および終了後、ウイルス量が遅延した例などの全ゲノムシーケンスを実施した。尿中のCMVは、治療前24例と治療後16例（リバウンド例）からゲノムデータが得られ、尿中CMVゲノム配列の系統樹解析を行った。これまでのところ薬剤耐性変異と考えられるものは検出されなかった。

## 2. 顕著な成果

### （1）症候性先天性サイトメガロウイルス感染症に対する抗ウイルス治療の確立

概要：先天性サイトメガロウイルス感染症は300人に1人と頻度の高い疾患であるが、世界的にも標準的な治療薬として承認されている治療はなかった。本治験によって我が国で初めて標準的な治療薬として承認された。

### （2）先天性難聴の非遺伝性原因としての先天性サイトメガロウイルス感染症に対する治療法の確立

概要：我が国では新生児聴覚スクリーニングが普及し、先天性難聴が早期に診断されてきている。そうした児の中で、先天性サイトメガロウイルス感染症は主要な非遺伝性原因であり、早期診断から早期治療が可能となった。VGCVの適応拡大承認後、新生児聴覚スクリーニングでリファーとなった場合には、新生児の尿中CMV検査を行うことが推奨されるようになった。

### （3）先天性サイトメガロウイルス感染症の標準的な包括的な診療ガイドラインの作成

概要：先天性サイトメガロウイルス感染症は非常に頻度が高く、また重篤な神経後遺症や難聴などをきたすにも関わらず、早期診断が難しいなどの理由で、その対応が十分にされてこなかった。今回、診断、治療、その後のフォローアップを含め包括的な診療ガイドラインを作成し、MINDSによる公開後評価も受け承認された。また国際的に本疾患のガイドラインはなかったため、海外誌に概要を発表した。

#### (4) 血漿中サイトメガロウイルス核酸定量検査の保険適応拡大

概要： 保険承認されている企業の血漿中ウイルス量測定系が、先天性サイトメガロウイルス感染症においても VGCV の治療反応性を見る上で意義があることを実証し、本症の対する保険適応拡大の承認を得た。これにより、日常診療の現場で標準的な診療としてウイルス定量により薬剤の効果を判定することが可能となった。

## (英文)

We conducted investigator-initiated clinical trial of valganciclovir(VGCV) in infants with symptomatic congenital cytomegalovirus infection(cCMV)(jRCT2051190075). Although clinical efficacy of VGCV in symptomatic cCMV has been reported, VGCV therapy was not officially approved and off-label use was inevitable in clinical setting.

In 2018, we arranged investigator-initiated clinical trial of VGCV, and study design was approved at face-to-face advice by Pharmaceutical and Medical Devices Agency (PMDA) in Japan. Protocol of a multi-center, Phase III, open label, single-arm clinical trial with VGCV 16mg/kg b.i.d. for 6 months for infants less than 2 months old with symptomatic cCMV was fixed, and clinical trial application was submitted to PMDA in December in 2019.

After approval of IRB of each institution, enrollment of patients was initiated in February in 2020. The entry of 25 patients was finished in October in 2020, and the results were published in June in 2022 (Morioka I, et. al. J Clin Med 2022;11:3582). Whole blood CMV was significantly reduced after 6 months, and the ratio of patients whose whole blood CMV was lower than threshold was 95.8%. Regarding best response ear assessment after 6 months, total of improved plus unchanged at normal plus unchanged at the same degree of hearing loss was 100%, statistically higher than predetermined threshold of 59%. Total ear response assessment after 6 months showed total of improved plus unchanged at normal plus unchanged at the same degree of hearing loss was 93.8%. Side effects were reported in 45.8%, and neutropenia was seen in 33.3%. Based on these results, indication of VGCV for symptomatic cCMV was officially approved in March in 2023.

Following the clinical trial of VGCV, patients were continually enrolled in observational study focused on long-term efficacy, neurodevelopment, and safety until 6 years old.

When patients with symptomatic cCMV are treated by VGCV, viral loads of CMV need to be evaluated. In order to apply an already approved measuring system to cCMV, we validated the system in comparison with our in-house system, and good correlation was verified (Torii Y, et al. BMC Infect Dis. 2023;23:31.). Based on the result, measurement of viral load with the system in cCMV was approved in March in 2024.

For safe and effective management of cCMV, comprehensive guideline was required. We arranged a guideline committee and fixed our scope and clinical questions. After collecting published data of cCMV in available database, systematic review was conducted, and levels of recommendation was determined. The guideline in Japanese was published in October in 2023, and its executive summary was also published (Ito Y, et al. Clinical practice guideline for the management of congenital cytomegalovirus infection in Japan 2023; Executive summary. The Pediatric Infectious Disease Journal, in press).