

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



I. 基本情報

研究開発課題名：（日本語）母子感染のリスク評価と先天性感染の新たな診断・予防法の開発研究
（英 語）The studies of risk assessments for mother-to-fetus transmission and novel
diagnosis/prevention methods for congenital infection

研究開発実施期間：令和4年5月16日～令和6年3月31日

研究開発代表者 氏名：（日本語）森岡 一朗
（英 語）Ichiro Morioka

研究開発代表者 所属機関・部署・役職：
（日本語）学校法人日本大学・医学部・教授
（英 語）Nihon University School of Medicine・Professor

II. 研究開発の概要

(和文)

1. 研究開発の概要

妊婦トキソプラズマ感染の血清学的リスク診断法

目的・方法：妊婦トキソプラズマ感染ではスピラマイシンが一般診療に導入されたことにより、正確な血清学的なリスク評価を行う Avidity 検査診断の重要性が増している。PMDA と相談の上、今年度末までの研究班で臨床性能試験を多施設研究として実施中であり、医療技術として承認を得る。

結果：本研究班で収集した血清検体と臨床情報に基づいたトキソプラズマ IgG Avidity Index データの解析により、感度 100%、特異度 80%の結果を得た。その結果をもとに、アボットジャパン合同会社から ARCHITECT Toxo IgG Avidity 試薬の薬事承認申請が 2023 年 10 月 30 日付で行った。研究班からの働きかけにより、日本産科婦人科学会、日本産婦人科感染症学会、日本周産期新生児医学会、日本新生児成育医学会、日本小児感染症学会、日本産婦人科医会の 6 学術団体で「トキソプラズマ IgG 抗体アビディティー (IgG Avidity) の検査の早期承認の要望書」を厚生労働省に 2024 年 1 月に提出した。本試薬は 2024 年 10 月 10 日に承認された。

イムノクロマト法を用いた新たな尿中 CMV 迅速診断法を開発

目的・方法：症候性感染児の治療は開始時期の制限があるため、非侵襲的にベッドサイドで迅速診断が可能となるイムノクロマト法を用いた新たな尿中 CMV 診断法を開発する。

結果：新生児尿を対象とした迅速 CMV 診断法として、イムノクロマト法を用いた開発を行った。協力企業と共にイムノクロマト試作品を作成した。CMV 感染児尿において検出可能であることを確認できた。検出感度を向上させた試作品では偽陽性が認められたため、感度と特異度の両条件を満たすよう改良を進めている。

臍帯組織による先天性 CMV 感染体外診断薬の開発

目的・方法：未診断のまま生後 3 週を過ぎた場合でも、その後症候性感染が診断された児は治療適応の可能性はある。臍帯組織の検索により先天性 CMV 感染の診断ができる。そのための体外診断薬の開発を行う。本法が標準的診療となるまで体外診断薬候補試薬による中央診断を行う。

結果：臍帯組織中の CMV を検索することにより本症の後方視的診断ができ、中央診断体制による臍帯診断を継続した。

新生児尿 CMV スクリーニングのフィジビリティ検証研究

目的・方法：今年度末までの研究班で開発した新生児尿スクリーニング検査法を使用して、本研究班では、導入地域（東京、北海道、三重、宮崎）での新生児尿 CMV スクリーニングのフィジビリティを検証する。

結果：各分担研究者施設により新生児尿 CMV スクリーニングのフィジビリティを検討した。①効率よい妊婦・新生児ターゲットスクリーニング法の確立を目指して前向き検討を行った（北海道と宮崎県）。母児のリスク因子（感冒症状、切迫流産、早産<34 週、超音波異常、SGA、聴覚スクリーニングリファア）に基づいた CMV ターゲットスクリーニング法の有効性を調べる前向きコホート研究では、妊婦 3063 人と新生児 3139 人が登録され、9 例 (0.29%) の先天性 CMV 感染が見つかった。9 例ともいずれかのリスク因子を有していた。②東京都で SGA 児と新生児聴覚スクリーニングリファア児における先天性 CMV 感染の発症頻度を前方視的に調査した。SGA 児は 352 人で、7 人 (2.0%) が CMV 陽性で、うち 4 人が無症候性感染、3 人が症候性感染症であった。新生児聴覚スクリーニングの要再検児は 112 人で、2 人 (1.8%) が陽性で症候性感染症であった。先天性 CMV 感染の発生頻度は、SGA 児と新生児聴覚スクリーニングリファア児にすると我が国の一般の発生頻度と比較して 6~7 倍検出頻度が高まる。③三重県で、2022~2023 年の期間に、新生児尿 CMV スクリーニング検査を 926 例に実施した。陽性は 5 例であり、最終的に全例が先天性 CMV 感染児と診断された。症候性感染児が 2 例、無症候性感染児が 2

例(双胎の両児)、検査中が1例であった。④全新生児スクリーニングに関しては、シノテストサイエンスラボでの受託検査の自費診療で、2024年度は全国55施設で16,276人/年が受検するまでに拡充した。陽性数は37人(陽性率:0.23%)であった。新生児マススクリーニングとしての社会実装は完了し、現在、新生児マススクリーニングとしての普及活動とこども家庭庁と連携し、公的補助事業に組み入れられるよう提案している。

管理指針・感染予防策の情報提供と医療相談

目的・方法: 妊婦・感染児の管理指針や感染予防策等の医療・保健情報を社会に提供し、母子感染に関する啓発活動と医療相談を継続する。

結果: 医師向けホームページを刷新し、管理指針、特に、先天性CMV感染症の適正管理やQ & Aを充実させ、医師からの診療相談を受けやすいようにした。また、臍帯組織を用いた診断、血中や尿中CMV量測定など中央診断の申し込みをしやすくし、診療支援の体制を整えた (<https://cmvtox.umin.jp>)。以下の診療マニュアル、リーフレットを公表、発出した。

2023年3月: トキソプラズマ妊娠管理マニュアル改訂第5版

2023年12月: トキソプラズマ妊娠管理マニュアル改訂第6版

2024年1月: 医師・医療スタッフ向けリーフレット「新生児聴覚検査でリファーマーの場合は先天性CMV感染の検査の実施が強く推奨されています」

2024年1月: 保護者向け説明用リーフレット「新生児聴覚検査でリファーマーの場合は先天性CMV感染の検査を受けましょう」

2024年2月: サイトメガロウイルス妊娠管理マニュアル改訂第3版

2024年10月: 「液体尿採取のための採尿バッグの使い方」のリーフレット

2025年3月: トキソプラズマ妊娠管理マニュアル改訂第7版

先天性CMV感染児の遅発性難聴を対象とした抗ウイルス薬治療の医師主導治験のプロトコルの作成

目的・方法: 先天性CMV感染児の遅発性難聴を発症した症例に対してVGCVが有効かどうかを行う第Ⅲ相多施設共同医師主導治験を行うために、これに関する文献収集、レビューを行い、プロトコルを作成する。

結果: 先天性CMV感染児の遅発性難聴を発症した症例に対してVGCVが有効かどうかを行う第Ⅲ相多施設共同医師主導治験を行うためのプロトコルを作成した。このプロトコルを用いて、日本医療研究開発機構(AMED)臨床研究・治験推進研究事業に申請し、採択された。

症候性先天性CMV感染症の医師主導治験の患者の成長・発達の追跡調査研究

目的・方法: 症候性先天性CMV感染症の抗ウイルス薬治療後の長期予後は明らかではない。そこで、医師主導治験の患者を対象とした成長・発達の調査を行う。

結果: 症候性先天性CMV感染症に対するバルガンシクロ治療の医師主導治験後の追跡調査研究を引き継ぎ、継続して4歳時の前方視的調査研究データを収集した。また、3歳時点の聴力評価データから、治療後は3歳時でも聴力は悪化することなく、治療効果を維持することを世界で初めて明らかにした(J Clin Virol. 2025)。

症候性先天性CMV感染症患者の抗ウイルス薬治療中の血中・尿中CMV量の中央診断

目的・方法: 症候性先天性CMV感染症の抗ウイルス薬治療が保険適用となっている。その治療評価項目に血中・尿中CMV量がある。血中・尿中CMV量の測定が保険診療で行えるようになるまで、中央診断を行う。

結果: 症候性先天性CMV感染症患者の抗ウイルス薬治療中の血中・尿中CMV量の中央診断を継続して行った。2024年5月に、令和6年の診療報酬改定で症候性先天性CMV感染症患者の血中CMV核酸定量検査の保険適用が実現した。

2. 顕著な成果

(1) トキソプラズマ IgG Avidity Index の検査試薬が薬事承認を取得

概要：本研究班で収集した血清検体と臨床情報に基づいたトキソプラズマ IgG Avidity Index データの解析により、感度 100%、特異度 80%の結果を得て、アボットジャパン合同会社から ARCHITECT Toxo IgG Avidity 試薬が 2024 年 10 月 10 日に薬事承認され、一般診療で使用可能となった。本成果は、2024 年 10 月 21 日に「国内初となる妊婦のトキソプラズマ感染時期を推定する検査薬で製販売承認の取得」として、プレスリリースを行った。

(2) 新生児聴覚スクリーニング リファールに尿 CMV 核酸確定検査の実施が推奨

概要：新生児尿 CMV スクリーニングのフィジビリティ検証研究の結果、新生児聴覚スクリーニング リファールの際に先天性 CMV 感染の有無を確認することを推奨することが、2023 年 10 月 3 日にこども家庭庁から通達された。

(3) 新生児尿 CMV スクリーニングの社会実装が完了

概要：新生児尿 CMV マスクリーニングの社会実装が完了し、シノテストサイエンスラボでの受託検査が開始された。2024 年は、全国で年間 1.6 万人の新生児が自費診療で受けた。現在、新生児マスクリーニングとしての普及活動とこども家庭庁と連携し、公的補助事業に組み入れられるよう提案している。

(4) 血中 CMV 核酸定量検査が症候性先天性 CMV 感染症に保険適用拡大が実現

概要：症候性先天性 CMV 感染症の抗ウイルス薬治療が保険適用となり、その治療評価項目に血中 CMV 量がある。血中 CMV 量の測定が保険診療で行えるようになるまで、本研究班で中央診断を行っていた。この取り組みが認められ、2024 年 5 月に、令和 6 年の診療報酬改定で症候性先天性 CMV 感染症患者の血中 CMV 核酸定量検査が保険適用となった。

(5) 母子健康手帳の省令様式に先天性 CMV 検査の項目の追加が決定

概要：新生児聴覚スクリーニング リファールの際に先天性 CMV 感染の有無を確認することが推奨することに伴い、2025 年 4 月より母子健康手帳の省令様式に先天性 CMV 検査の項目が追加されることが決定した。

(6) 先天性 CMV 感染児の遅発性難聴を対象とした抗ウイルス薬治療の医師主導治験が開始

概要：本研究班で、先天性 CMV 感染児の遅発性難聴を対象とした抗ウイルス薬治療の医師主導治験のプロトコルの作成を行い、日本医療研究開発機構（AMED）の令和 6 年度 臨床研究・治験推進研究事業に応募した。採択され、令和 6 年 4 月 1 日～令和 10 年 3 月 31 日にかけて、「先天性サイトメガロウイルス感染児の遅発性難聴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プラセボ対照ランダム化並行群間比較試験（VGCV-3）」が開始された。

(7) 症候性先天性 CMV 感染症の抗ウイルス薬治療後の聴力長期予後を初めて論文報告

概要：症候性先天性 CMV 感染症の抗ウイルス薬治療後の 3 歳時点の聴力評価データから、治療後は 3 歳時でも聴力は悪化することなく、治療効果を維持することを世界で初めて明らかにした（Morioka et al. J Clin Virol. 2025）。

(英文)

(1) Serological Risk Assessment for Toxoplasma Infection in Pregnant Women

Analysis of Toxoplasma IgG avidity index data, based on serum samples and clinical information collected by our group, yielded a sensitivity of 100% and specificity of 80%. Based on these results, Abbott Japan, Inc. submitted a regulatory application for the ARCHITECT Toxo IgG Avidity reagent on October 30, 2023. The reagent was officially approved on October 10, 2024.

(2) Development of a Novel Urine-Based Rapid Diagnostic Test for CMV Using Immunochromatography

We developed a prototype immunochromatographic test in collaboration with partner companies. The method demonstrated detectability in CMV-positive neonatal urine. However, the improved sensitivity of a subsequent prototype led to false positives, prompting ongoing optimization to balance both sensitivity and specificity.

(3) Development of an In Vitro Diagnostic Test Using Umbilical Cord Tissue for Diagnosing Congenital CMV Infection

Diagnostic capability using umbilical cord tissue was confirmed, and the centralized diagnostic system was maintained for retrospective diagnosis of congenital CMV infection.

(4) Feasibility Study of Neonatal Urine Screening for CMV Infection

Regarding universal screening, a self-paid service provided by Shinotest Science Lab, Inc. expanded to 16,276 tests/year across 55 facilities nationwide by FY2024, identifying 37 positive cases (0.23%). Mass screening has now been established and proposals are being submitted in collaboration with the Children and Families Agency to include this under public subsidy programs.

(5) Dissemination of Guidelines, Infection Control Measures, and Medical Consultation Services

The physician-focused website was updated to include detailed guidelines and Q&A on proper management of congenital CMV infection. A streamlined process was introduced for central diagnostic applications, including umbilical cord testing and CMV DNA quantification in blood and urine (<https://cmvtoxoxo.umin.jp>). Some educational materials were released.

(6) Protocol Development for a Physician-Initiated Clinical Trial on Antiviral Therapy for Late-Onset Hearing Loss in Congenital CMV Infection

The trial protocol was developed and successfully approved under the AMED Clinical Research and Clinical Trial Promotion Program.

(7) Follow-Up Study on Growth and Development After Antiviral Treatment in Symptomatic Congenital CMV Infection

A prospective 4-year follow-up study was conducted on patients with symptomatic congenital CMV disease from a prior physician-initiated clinical trial of VGCV therapy. At 3 years of age, hearing was maintained without deterioration, providing the first global evidence of sustained treatment benefit (J Clin Virol, 2025).

(8) Centralized Testing for Quantification of CMV DNA in Blood and Urine During Antiviral Treatment for Symptomatic Congenital CMV Infection

Centralized testing of blood and urine CMV DNA levels continued. As of May 2024, the 2024 revision of the national medical reimbursement system approved insurance coverage for CMV DNA quantification in blood for symptomatic congenital CMV infected patients with the antiviral treatment.