

先天性サイトメガロウイルス感染症（新生児感染も含む）に対するガンシクロビル

1. 医薬品名、剤形、必要と考えられる対象年齢、効能・効果（対象疾患）、対象患者数	
a. 医薬品名（商品名）	医薬品名：ガンシクロビル
b. 剤形	点滴注射、経口
c. 現在日本で市販されている剤形で対応可能か？	はい？
d. 対象年齢	成人
e. 効能・効果、対象疾患	内服：次における注射用ガンシクロビル等による初期治療で安定しているサイトメガロウイルス網膜炎の維持療法：後天性免疫不全症候群（エイズ）、次におけるサイトメガロウイルス網膜炎の発症抑制：CD4 リンパ球数 $100/\text{mm}^3$ 以下に進行した HIV 感染症 注射：次における重篤なサイトメガロウイルス感染症：後天性免疫不全症候群、臓器移植、悪性腫瘍〔新生児の疾患〕 先天性サイトメガロウイルス感染症（新生児感染も含む）
f. 年間症例数の予測（5 万例を超えるか？） 新生児に限定すれば	サイトメガロウイルスの経胎盤感染は、0.29～0.49%で世界的にはほぼ一定である（沼崎 啓. 周産期医学 2001； 31：476）。2000 年の厚生労働省研究班の全国調査によると、出生数は約 117 万人で、多く見積もっても 5 万人程度である。
2. 国内外での開発・販売企業と開発状況	
a. 国内・海外での開発・販売企業	田辺製薬
b. 国内・海外での成人および小児の開発・承認状況	（内服）サイトメガロウイルス網膜炎の維持療法（成人） （注射）重篤なサイトメガロウイルス感染症：後天性免疫不全症候群、臓器移植、悪性腫瘍（成人）
3. 日本での添付文書の記載内容	
a. 商品名	デノシン（カプセル 250mg、点滴静注 500mg）
b. 効能・効果、対象疾患	内服：次における注射用ガンシクロビル等による初期治療で安定しているサイトメガロウイルス網膜炎の維持療法：後天性免疫不全症候群（エイズ）、次におけるサイトメガロウイルス網膜炎の発症抑制：CD4 リンパ球数 $100/\text{mm}^3$ 以下に進行した HIV 感染症 注射：次における重篤なサイトメガロウイルス感染症：後天性免疫不全症候群、臓器移植
c. 用法・用量	成人の用量・用法のみ記載

d. 使用上の注意、慎重投与、禁忌などの記載内容	警告：①投与により汎血球減少、顆粒球減少、貧血、血小板減少等の骨髄抑制が現れるので、頻回に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、慎重に投与する。②動物実験の結果から、通常用量で不可逆的な精子形成障害をおこすことが、また、婦人の妊孕性低下が示唆されている。③動物実験で、催奇形性、変異原性並びに発癌性のあることが報告されている。 禁忌：①好中球数 $500/\text{mm}^3$ 未満又は血小板数 $25,000/\text{mm}^3$ 未満の患者[投与により重篤な好中球減少及び血小板減少が認められている]。②本剤又は類似化合物（アシクロビル等）に対する過敏症の既往症のある患者。③妊娠又は妊娠している可能性のある婦人[動物実験において催奇形性が認められている] 腎障害のある患者は、血中半減期とクリアランスが延長する。
e. その他の問題点	ジダノシン、ジドブシン、イミペネム・シラスタチンナトリウム、骨髄毒性のある薬剤、シクロスポリン、プロベネシド、ミコフェーノール酸モフェチルなどとの薬物相互作用をもつ
f. 現在の記載でどういう現実的な問題があるか	小児等に対する安全性は確立していない（使用経験少ない）。小児等に投与する必要がある場合には、長期投与による発癌性及び生殖毒性の可能性のあることを慎重に考慮し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断されたる場合だけ投与する。
4. 海外の添付文書の記載内容、承認状況（できれば数カ国について）	
米国の状況 PDR 2003 Roche Laboratories	販売名：Cytovene-IV (ganciclovir sodium for injection) 対象：後天性免疫不全症候群のサイトメガロウイルス網膜炎、移植患者のサイトメガロウイルス感染症予防 販売名：Cytovene (ganciclovir capsule) 対象：静注後の維持療法
5. エビデンス	

a. Cochrane Library での 検索	検索式: : ganciclovir and neonate 検索結果: CDSR (Protocols 2 hits) 1) Walker KS, Jones CA, Badawi N. Antiviral agents for treatments of herpes virus infection in neonates. 2) Jones CA, Walker KS, Henderson-Smart DJ. Antiviral therapy for symptomatic congenital cytomegalovirus infection in neonates and infants up to 3 months of age.
A. 雑誌情報	
B. 構造化抄録	
5-1. 国内外の代表的な教科書、一流雑誌の総説ガイドラインにおける記載	
教科書名、版、著者名、発行年、記載ページ	8th Avery's Diseases of the Newborn, Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA, 2004, pp 495-500 Kimberlin DW et al. J Pediatr 2003; 143: 16-25 の引用
5-2. エビデンスとして重要な論文と記載内容	
ランダム化比較試験を用いた文献	
A-1. 雑誌情報	
タイトル (日本語)	中枢疾患のある症候性の先天性サイトメガロウイルス感染症に対するガンシクロビル治療の聴覚における影響: ランダム化比較試験
タイトル (英語)	Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: a randomized, controlled trial.
著者名	Kimberlin DW, Lin Chin-Yu, Sanchez PJ et al.
雑誌名、年号; 巻: 頁	J Pediatr 2003; 143: 16-25
B-1. 構造化抄録	
目的	先天性サイトメガロウイルス感染症に対するガンシクロビル療法の安全性・有効性の評価
研究デザイン	ランダム化比較臨床試験
研究施設	多施設共同研究 (The national institute of allergy and infectious disease collaborative study group)
対象患者	1991~1999 年に登録された症候性先天性サイトメガロウイルス感染症 100 症例のうち、生後 6 ヶ月まで経過

	観察でき、聴性脳幹反応の施行できた 42 症例および副作用の検討ができた 89 症例
介入	ガンシクロビル 6mg/kg を 12 時間間隔で 6 週間静脈内投与群と非投与群をランダムに分ける。(投与群で好中球の絶対数 500 個/mm ³ 以下になったら 750 個/mm ³ より多くなるまで待ち、同量の投与を再開する。もし骨髄抑制が繰り返すなら、好中球の絶対量が 500 個/mm ³ 以上に上昇するまで投与量を 50%まで減少させる。50%の投与量で骨髄抑制が続くのなら投与を中止する。) 聴性脳幹反応を診断時と 6 ヶ月後に測定する。
主要評価項目とそれに用いた統計学的手法	The Wilcoxon rank sum test and Fisher exact test
結果	ガンシクロビル投与群の 21/25 (84%) が聴性脳幹反応の正常化あるいは正常を維持したが、対照群は 10/17 (59%)であった (p=0.06)。ガンシクロビル投与群の 25 症例中その悪化は一例もなかったが、対照群の 7/17 (41%)が悪化した (p<0.01)。1 年以上の追跡で、ガンシクロビル投与群の 5/24 (21%)が聴性脳幹反応の悪化がみられ、対照群では 13/19 (68%)であった (p<0.01)。治療中の grade 3 あるいは 4 の好中球減少の頻度は、投与群で 29/46 (63%)、対照群で 9/43 (21%)であった (p<0.01)。
結論	ガンシクロビル療法は、症候性先天性サイトメガロウイルス感染症の聴力障害を予防するが、副作用としての好中球減少が 2/3 に見られる。

薬物動態データ

吸収：経口は悪い。分布：ほとんどの体液、組織、眼と脳を含む臓器全体に分布。

タンパク結合：1～2%。生体内利用率（経口）：空腹時 5%、食後 6～9%。

半減期（腎障害では延長する）：生後 2～49 日の新生児では 2.4 時間、成人では平均 2.5～3.6 時間（範囲 1.7～5.8 時間）。排泄：80～99%が未変化体で尿中に排泄される。

4mg/kg(14 例) V= 669 ± 70ml/kg, CL=189 ± 28ml/hr/kg;6mg/kg(13 例) V=749 ± 59ml/kg, CL=213 ± 21ml/hr/kg (Trang JM et al. Clin Pharmacol Ther 1993; 53: 15-21)

有効濃度の検討では、ヒト感染細胞を用いた ID50 0.25～2.75mg/L, ID90 0.15～4mg/L(平均 2mg/L)である (Plotkin SA et al. J Infect Dis 1985; 152: 833-4)。

新生児の投与量

ゆっくり静注：先天性サイトメガロウイルス感染症で高投与量の 15mg/kg/day の 1 日 2

回投与 (Pediatric Dosage Handbook 11th Edition 2004-2005)

Population Pharmacokinetic データ

症候性先天性サイトメガロウイルス感染症新生児 27 症例での検討：

$V(L) = 0.627 + \{0.437X \text{ 体重 (kg)}\}$ $CL (L/hr) = 0.262 + \{0.00271X \text{ 近似の血清からのクレアチニークリアランス (ml/min/1.73m}^2)\}$

近似の血清からのクレアチニークリアランス $=0.55X \text{ 身長 (cm) /血清クレアチニン濃度 (mg/100ml)}$

このモデルからの典型的な薬物動態パラメータは、 $V=1.733 \pm 0.320L$, $CL=0.428 \pm 0.079L/hr$ である。(Zhou Xiao-Jian et al. Antimicrob Agents Chemother 1996; 40: 2202-5)

6. 臨床現場での必要性和、なぜ開発が行われていないのか

現場での必要性	適応外で使用されている。サイトメガロウイルス感染症に対する新しい薬剤が開発されているのでそれとの関係を考えることが必要。 Valganciclovir (日本にない)、cidofovir (日本にない)、foscarnet (ホスカビル)
開発されなかった理由	薬用量と副作用の問題があり、対象症例が少ないことが要因にあげられる。

7. どのような開発が適切であるか

薬物動態試験の臨床試験	腎排泄型の薬剤であり、クレアチニークリアランスと薬剤の全身クリアランスが比例するので、血清クレアチニンで薬用量を決定する臨床試験をおこなえば良い
-------------	--

8. 現在までの働きかけとそれに対する対応

働きかけ先	反応
田辺製薬	特にしていない