症候性先天性サイトメガロウイルス感染症における バルガンシクロビルの PK-PD 解析

糸原光太郎
藤岡　一路
矢野　育子

臨床薬理の進歩 2026 別刷
公益財団法人臨床薬理研究振興財団

症候性先天性サイトメガロウイルス感染症における バルガンシクロビルの PK-PD 解析

Pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of valganciclovir in patients with congenital cytomegalovirus infection

糸原　光太郎*1　藤岡　一路*2　矢野　育子*3

Key words：バルガンシクロビル、PK-PD 解析、母集団解析、先天性サイトメガロウイルス感染症、好中球減少症

要　　旨

目的　先天性サイトメガロウイルス感染症の新生児を対象に、ガンシクロビル（GCV）の薬物動態変動における臓器機能の成熟の影響、および GCV 血中濃度と好中球減少の関連解析を行った。

方法　対象患者 8 例の GCV 血中濃度データ計 27 ポイントを用いて母集団薬物動態（PPK）解析を実施した。また、好中球数データ 150 ポイントを用いて好中球数変動を予測する PPK– 薬効（PD）モデルを構築した。

結果　PPK 解析の結果、GCV のクリアランスの共変量として体重および成熟度が抽出され、目標血中濃度を達成するためには、早産児では減量が必要であることを明らかにした。また、PPK-PD モデルより早産児では体重あたりの同一投与量では好中球減少のリスクが高くなることを示した。

結論　早産児では臓器成熟が不十分であり、体重あたりの同一投与量では GCV 血中濃度が高値となり、好中球減少のリスクが高まるため特に注意を要する。

はじめに

症候性先天性サイトメガロウイルス（CMV）感染症は、母子感染症である TORCH 症候群に分類され、その中で最も高頻度に胎児へと感染する疾患である。バルガンシクロビル（VGCV）は、16 mg/kg を 1 日 2 回 6 ヵ月間投与することにより、全血中 CMV 量の低下や感染症に伴う聴力障害への改善などが認められており、2023 年 3 月に症候性先天性 CMV 感染症への適応が追加された。一方で、症候性先天性 CMV 感染症への 6 週間の治療により対象患者の約 20% に Grade3-4 の好中球減少が生じたという報告[1]があり、体重あたりの投与量調節では 6 ヵ月間の治療期間を完遂できない症例が存在する。VGCV は体内で、活性代謝物であるガンシクロビル（GCV）に変換されることで効果を発揮するが、GCV の主要な消失経路は腎臓であることから、腎機能が薬物動態に影響を与え、効果・有害反応と関連する。さらに、新生児、特に早産児では臓器機能が未成熟であることから、投与量を決定する際に体格に加えて臓器機能の成熟度を考慮する必要がある。しかしながら、これまでに GCV の薬物動態と臓器成熟度の関連についての報告はなされてない。さらに、好中球減少発症のリスク因子として、GCV の高い血中曝露量や出生週数（GA）が影響することが報告されている[2,3]。そこで、我々は、

*1 Itohara Kotaro　神戸大学医学部附属病院薬剤部
*2 Fujioka Kazumichi　神戸大学大学院医学研究科小児科学分野
*3 Yano Ikuko　神戸大学医学部附属病院薬剤部

早産児においては臓器が未成熟であるため GCV の排泄が遅延し、体重あたりの投与量調節では血中濃度が上昇するため、有害反応リスクが上昇するのではないかという仮説を立てた。

本研究では、症候性先天性 CMV 感染症の新生児における GCV の血中濃度データを用いて母集団薬物動態（PPK）解析を実施し、GCV の薬物動態の影響因子を抽出した。さらに、血中濃度と好中球数変動の関係を明らかにすることを目的として、好中球数データを用いた母集団薬物動態－薬力学（PPK-PD）解析を行った。

対象と方法

対象患者

PPK 解析には、2017 年 7 月から 2021 年 1 月までの期間に、神戸大学医学部附属病院で症候性先天性 CMV 感染症に対して VGCV が投与された小児のうち、VGCV の血中濃度データが得られた患者を対象とした。対象患者の性別、GA、出生後日齢（PNA : Postnatal Age）、最終月経後週数（PMA : Postmenstrual Age）、身長、体重、好中球数、推定糸球体濾過量（eGFR）、VGCV の投与量、GCV 血中濃度、および併用薬の情報を後方視的に収集した。

また、好中球減少に関連する因子の探索および好中球減少を PD 指標とした PPK-PD 解析には過去に実施された医師主導治験（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」（承認番号：19025）で収集されたデータを加えて解析を実施した。

倫理的配慮

本研究は神戸大学大学院医学研究科等医学倫理委員会の承認を得て実施した（承認番号：B220220）。

使用ソフトウェア

モデル解析には非線形混合効果モデルプログラム（NONMEM）version 7.5.1 および、Perl-speaks-NONMEM version 5.3.1 を用いた。統計解析には、R version 4.4.1 を用いた。

母集団薬物動態解析

既報の体重のみが共変量として組み込まれている薬物動態モデル[4]を使用し、予測血中濃度と実測値との誤差を計算した。算出した誤差と PNA および PMA の関係を確認し、モデルの予測性評価を行った。

本研究では吸収相における血中濃度データがほとんど得られなかったため、1- コンパートメントモデルに基づく薬物動態パラメータのうち、分布容積（Vd）、バイオアベイラビリティ（F）、および吸収速度定数（ka）をそれぞれ既報の 1.15（L/kg）、0.536、0.591（/h）に固定し、クリアランス（CL）のみを推定する PPK モデルの構築を行った。なお、この F の値には VGCV と GCV の分子量の変換を含む。個体間変動には指数誤差モデルを個体内変動については比例誤差モデルを採用した。CL の共変量としては体重の 0.75 乗に比例するアロメトリー式、Schwartz 式で算出した腎機能に加え、下記に示す成熟度モデル式を候補として比較検討した。

$$F_{mat}=\frac{1}{1+\left(\frac{PMA}{TM_{50}}\right)^{-Hill}}$$

ここで、TM_{50} は成熟度が成人の 50 % となる PMA（wks）を、Hill は Hill 係数を示す。

VGCV ノモグラム構築

構築した最終 PPK モデルを用いて、GCV の目標 24 時間血中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}24}$）を 40–60 μg*hr/mL とする推奨投与量を算出した。$AUC_{0\text{-}24}$ は VGCV の 1 日投与量をみかけのクリアランスで除することで算出し、体重、PMA ごとに、投与量を 32、24、16、12、8 mg/kg/day とした場合のシミュレーションを行い、目標 AUC を満たす最小投与量を最適な投与量と判定した。

血中濃度と好中球減少の関係

PPK 解析を実施した症例を対象に、実測値のトラフ濃度と最も直近の好中球数の関係について回帰直線を作成した。また、顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）製剤の影響を除外するために G-CSF 製剤投与後 2 日間のトラフ濃度については解析から除外した。

Grade 3 以上の好中球減少に関与する因子の探索

医師主導治験で収集された患者データを追加し、VGCV による治療期間における、有害事象共通用語規準 v5.0 で定義される Grade 3 以上の好中球減少（好中球 <1000 /μL）の発症に関与する因子を探索した。

PPK-PD 解析

PPK モデルの構築に用いた症例をモデル構築データとして、好中球数を指標とした PPK-PD モデルを構築した。好中球数データは VGCV 投与の影響を評価するために、投与期間に加えて VGCV 治療前後 1 点のデータを含めて収集を行った。一方、新生児ではおおよそ生後 3 日以内に大幅な好中球数の変動が起こることが知られており[5]、この影響を除外するため PNA が 3 日以内のデータは解析から除外した。PK モデルは今回構築した PPK モデルを使用し、PD モデルとしては既報[6]を参考に 3 つの構成要素（増殖細胞コンパートメント、トランジットコンパートメント、循環血液細胞コンパートメント）からなるモデルを使用し、トランジットコンパートメントの数は既報[6]の 3 つに固定した。モデル構造を**図 1** に示す。各コンパートメントにおける微分方程式は以下の通りである。

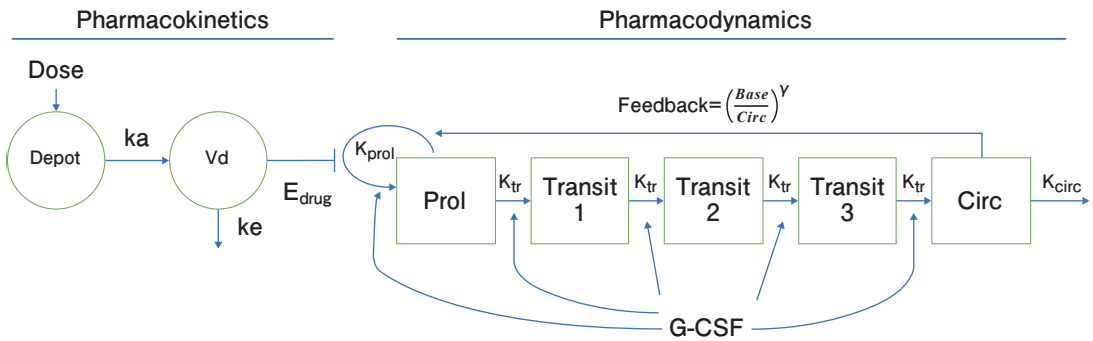


図 1　VGCV 濃度と好中球変動を記述する母集団薬物動態－薬効モデル構造
ka：吸収速度定数、Vd：分布容積、ke：消失速度定数、E_{drug}：薬剤効果、K_{prol}：増殖速度定数、K_{tr}：通過速度定数、K_{circ}：除去速度定数、Prol：増殖過程の好中球数、Transit1–3：各トランジットコンパートメントに含まれる成熟過程にある好中球数、Circ：循環血液中の好中球数、Base：ベースラインの好中球数

$$\frac{dProl}{dt}=K_{prol}\times Prol\times E_{drug}\times\left(\frac{Base}{Circ}\right)^{\gamma}-K_{tr}\times Prol$$

$$\frac{dTransit1}{dt}=K_{tr}\times Prol-K_{tr}\times Transit1$$

$$\frac{dTransit2}{dt}=K_{tr}\times Transit1-K_{tr}\times Transit2$$

$$\frac{dTransit3}{dt}=K_{tr}\times Transit2-K_{tr}\times Transit3$$

$$\frac{dCirc}{dt}=K_{tr}\times Transit3-K_{circ}\times Circ$$

$$MTT=\frac{4}{K_{tr}}*E_{GCSF}$$

ここで各項は、増殖過程の好中球数（Prol）、各トランジットコンパートメントに含まれる成熟過程にある好中球数（Transit1–3）、循環血液中の好中球数（Circ）、ベースラインの好中球数（Base）を示す。また、各パラメータは、増殖速度定数（K_{prol}）、通過速度定数（K_{tr}）、除去速度定数（K_{circ}）を表す。MTT は平均通過時間である。E_{GCSF} は、K_{prol} および K_{tr} に影響を与えると仮定した G-CSF 影響因子である。E_{drug} は薬剤効果であり、以下 2 つの異なるモデルを検討した。

線形モデル：

$$E_{drug}=1-Slope\times Conc_{GCV}$$

$Emax$ モデル：

$$E_{drug}=1-\frac{E_{max}\times Conc_{GCV}{}^{Hill}}{EC_{50}{}^{Hill}+Conc_{GCV}{}^{Hill}}$$

ここで、$Conc_{GCV}$ は GCV 血中濃度（μg/mL）、E_{max} は最大効果、EC_{50} は効果が 50％となる GCV 濃度（μg/mL）を示す。

モデルの個体間変動は指数誤差を使用し、残差誤差モデルとして付加誤差、比例誤差、および混合モデルを比較評価した。

最終モデルパラメータ評価には、ブートストラップ法および、過去の医師主導治験で得られた患者データを用いた外部バリデーションを用いた。

PD シミュレーション

最終モデルを用いて、VGCV 治療開始後の好中球数変動をシミュレーションした。シミュレーションでは、初期 PMA を 36、40、44 wks に設定し、投与量は 16 mg/kg を 1 日 2 回とした。各 PMA における体重データは既報の日本人における胎児発育曲線および令和5年乳幼児身体発育調査から取得した[7,8]。シミュレーションには各年齢の平均体重を用い、1 週ごとに値を更新したデータセットを作成した。各シミュレーションは 1000 回実施し、平均好中球数推移および Grade 3 以上の好中球減少症の発症率を推定した。

統計解析

モデル選択は赤池情報基準（AIC）が最も小さくなるモデルを最適なモデルと決定した。最終モデルはブートストラップ法および goodness-of-fit（GOF）プロットにて評価した。PPK-PD 解析における外部バリデーションの評価指標として、下記の式を用いてパーセント中央予測誤差（%MdPE）およびパーセント中央絶対予測誤差（%MdAPE）を算出し、許容範囲は既報を参考に %MDPE が ± 20％以内、%MDAPE が 35％未満とした[9]。

$$\%MdPE=median\left(\frac{予測値-実測値}{実測値}\times 100\right)$$

$$\%MdAPE=median\left(\left|\frac{予測値-実測値}{実測値}\right|\times 100\right)$$

トラフ濃度と好中球減少の関係は、線形混合効果モデルに基づき回帰直線を算出し、トラフ濃度の有意性については t 検定により評価した。

Grade3 以上の好中球減少に関与する因子の探索では、Grade3 以上の好中球減少発生の有無で 2 群にわけ、単変量ロジスティック回帰分析を行い、背景因子を比較した。統計的有意性は $p < 0.05$ とした。

結　果

対象患者

VGCV 治療開始時のベースライン情報を**表 1** に示す。対象患者は 8 例であり、PNA および PMA の中央値（範囲）はそれぞれ 16（7-53）day、38.2（33.1-43.7）wks であった。VGCV の初期投与量は概ね添付文書用量の 32 mg/kg/day と一致していた。合計 27 ポイントの血中濃度データを収集し、うちトラフポイントは 22 ポイントであった。血中濃度の中央値（範囲）は 1.99（0.12-5.51）μg/mL であった。また、好中球数データは計 150 ポイントを収集し、ベースラインの好中球数の中央値（範囲）は 1730（900–4410）/μL であった。G-CSF 製剤を使用された患者は 6 例であり、その他に好中球数に影響を与える薬剤の併用はなかった。

表 1　VGCV 治療開始時の患者背景

Characteristics	Number or Median (range)
Male/Female, n	3/5
GA, wk	36.0 (30.4–40.0)
PNA, days	16 (7–53)
PMA, wks	38.2 (33.1–43.7)
Body weight, kg	2.38 (1.77–3.02)
Height, cm	45.7 (36.2–49.0)
Serum creatinine, mg/dL	0.34 (0.16–0.58)
Neutrophil count, 100/μL	17.3 (9.0–44.1)
Initial dose of VGCV, mg/kg/day	33.0 (31.4–35.2)

GA：出生週数、PNA：出生後日齢、PMA：最終月経後週数、VGCV：バルガンシクロビル。
文献 10）より引用、一部改変

母集団薬物動態解析

既報[4] の GCV PPK モデルを用いた GOF プロットを示す（**図 2A–D**）。母集団予測値（PRED）と実測値（OBS）のプロットでは、高濃度域において PRED が OBS より低い傾向が認められた（**図 2A**）。また、PMA が小さい患者において大きな予測誤差が観察されたが、PNA に対しては明らかな偏りは認められなかった（**図 2C、D**）。

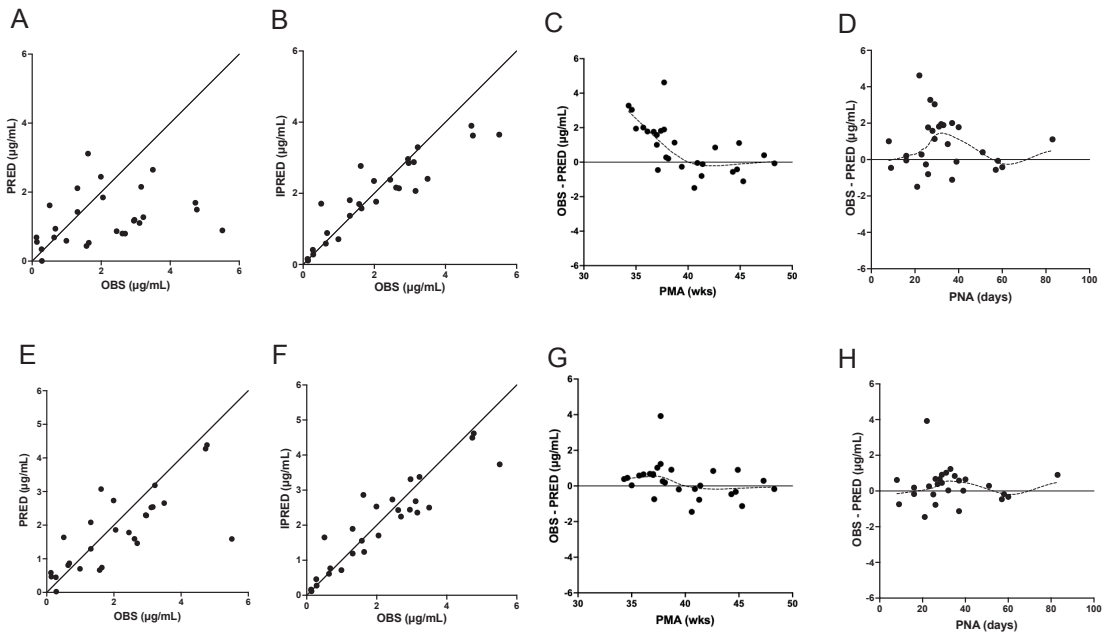


図 2　既存モデル（A–D）および最終モデル（E–H）を用いた GOF プロット
（A）、（B）、（E）および（F）の各実線は y = x の直線を表す。（C）、（D）、（G）、および（H）の各点線は平滑化スプラインを示す。
文献 10）より引用

表 2　最終モデルにおける母集団薬物動態パラメータ推定値

	Final Model			Bootstrap results (N = 897/1000)	
Parameter	Estimates	RSE, %		Median	95%CI
$CL=\theta_1\times\left(\frac{BW}{70}\right)^{0.75}\times\frac{1}{1+\left(\frac{PMA}{\theta_2}\right)^{\theta_3}}$					
θ_1 (L/h)	13.9	17.3		14.1	10.2–2023
θ_2 (wks)	38.7	3.59		38.6	37.2–168
θ_3	−9.87	18.8		−9.86	−18.7–−3.86
$Vd=\theta_4\times BW$					
θ_4 (L/kg)	1.15	FIX		1.15	FIX
Ka (/h)	0.591	FIX		0.591	FIX
F	0.536	FIX		0.536	FIX
Inter-individual variability, CV%	Estimates	RSE, %	Shrinkage, %		
IIV for CL	28.1	25.1	7.86	23.3	9.0–38.8
Residual variability					
Proportional error, CV%	30.7	22.4	10.9	29.7	16.8–42.6

CL：クリアランス、BW：体重、Vd：分布容積、Ka：吸収速度定数、F：バイオアベイラビリティ、CV：変動係数、IIV：個体間変動、RSE：相対標準誤差、CI：信頼区間。
文献 10）より引用、一部改変

PPK モデル検討の結果、体重のアロメトリー式と成熟度モデル式の 2 つを組み込んだモデルが最も AIC 値が小さく、最適モデルとして選択された。一方、腎機能は共変量として選択されなかった。最終の CL モデル式を下記に示す。

$$CL=13.9\times\left(\frac{体重}{70}\right)^{0.75}\times\frac{1}{1+\left(\frac{PMA}{38.7}\right)^{-9.87}}$$

PPK パラメータの最終推定値を**表 2** に示す。最終モデルにおける GOF プロットを**図 2E–H** に示す。PRED 対 OBS のプロットは y = x の直線に近づき、モデルの予測精度が改善した（**図 2E**）。また、既報のモデルで見られていた PMA の小さい患者での予測バイアスは減少した（**図 2G**）。ブートストラップ法において、反復計算の成功割合は 89.7% であり、95% 信頼区間は広かったが、算出した中央値と最終パラメータ推定値は類似していた（**表 2**）。

VGCV ノモグラム構築

最終 PPK モデルの CL 式に基づき、GCV の AUC$_{0\text{-}24}$ を 40–60 μg＊h/mL とするために必要な VGCV の投与量を算出した。体重と PMA に応じた投与量ノモグラムを**図 3** に示す。日本人の胎児・新生児体重の 95％範囲[7,8] をノモグラムに重ねて

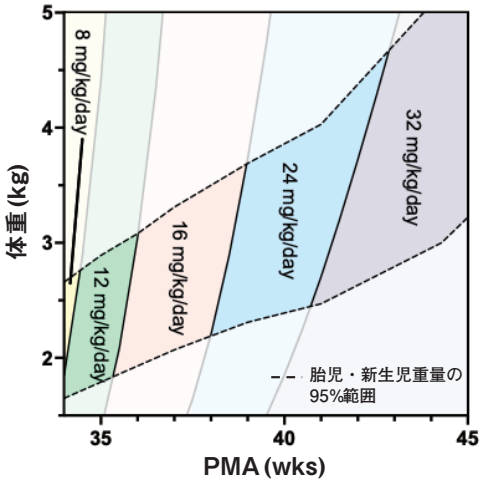


図 3　目標 24 時間血中濃度 – 時間曲線下面積（AUC$_{0\text{-}24}$）を 40–60 μg＊hr/mL とした際の VGCV 推奨投与量ノモグラム
点線は胎児・新生児重量の 95％範囲を示す。
BW：体重、PMA：最終月経後週数。
文献 10）より引用、一部改変

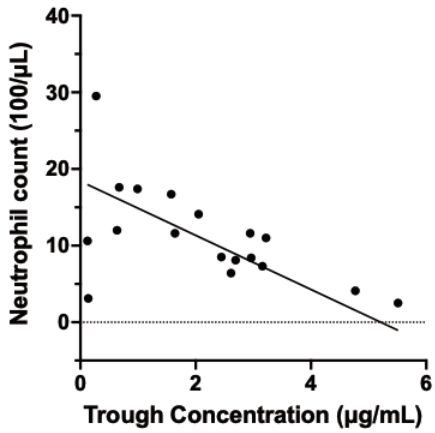


図 4　GCV トラフ濃度と好中球数の関係
文献 10）より引用、一部改変

表示した。VGCV の添付文書に記載されている用量（32 mg/kg/day）は、PMA が 42 wks 以上の正規産児には適正である一方で、PMA が小さい早産児では、目標 $AUC_{0\text{-}24}$ 40–60 μg*hr/mL を達成するためには、投与量の減量が必要であることが示唆された。

血中濃度と好中球減少の関係

G-CSF 製剤投与後 2 日間のデータを除外した上で、トラフ濃度 18 点（患者あたり 0–5 ポイント）を用いて検討したところ、好中球数は GCV トラフ濃度と良好な負の相関を示した（回帰係数 β = − 3.57、$p < 0.01$）（**図 4**）。

Grade 3 以上の好中球減少に関与する因子の探索

医師主導治験で得られた 23 例のデータを合わせた 31 例のうち Grade 3 以上の好中球減少を発症した患者は 23 例（74％）であった。

Grade 3 以上の好中球減少の発症の有無をアウトカムとした単変量ロジスティック回帰分析の結果、PMA（1wk 増加）のみが有意な因子（Odds Ratio= 0.725、95% 信頼区間：0.501–0.958、p = 0.0457）として抽出された。すなわち、PMA が大きいほど Grade 3 以上の好中球減少を発症するリスクが低下することが示された。

PPK-PD 解析

8 例の患者の PK パラメータは今回構築した PPK パラメータを事前情報としベイズ推定により求めた。MTT の推定値が非常に小さな値に収束したため、本研究では MTT の値を既報に基づき、125 h に固定した[6]。また、Slope と γ との間に強い相関が生じ、推定精度が大きく低下したため、γ の値についても既報に基づき 0.17 と固定した[6]。また、好中球数の初期値については推定精度を

表 3　最終モデルにおける薬力学モデルパラメータ推定値

	Final Model			Bootstrap results (N = 485/500)	
Parameter	Estimates	RSE, %		Median	95%CI
Base (100/μL)	20.9	14.4		20.9	15.6–28.6
MTT (hr)	125	FIX		125	FIX
γ	0.17	FIX		0.17	FIX
E_{GCSF}	0.288	31.3		0.293	0.157–0.514
Slope	0.0228	47.8		0.0219	0.000467–0.0479
IIV, CV%	Estimates	RSE, %	Shrinkage, %		
IIV for Base	27.2	27.6	14.3	23.7	0.27–41.5
IIV for E_{GCSF}	84.3	21.1	18.1	72.6	0.733–124
IIV for Slope	60.7	49.9	29.0	52.9	0.561–247
Residual variability					
Proportional error, CV%	44.8	8.17	3.75	44.7	33.8–53.6

Base：ベースラインの好中球数 (100/μL)、MTT：平均通過時間、E_{GCSF}：好中球の増殖速度定数および通過速度定数に影響を与える G-CSF 影響因子、CV：変動係数、IIV：個体間変動、RSE：相対標準誤差

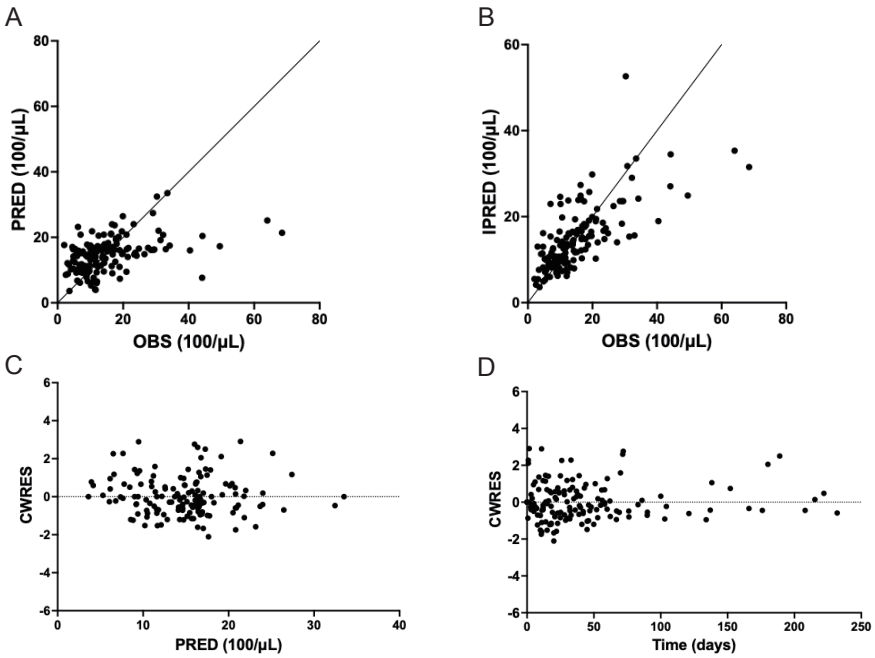


図 5　PD モデルにおける GOF プロット
（A）および（B）の各実線は y = x の直線を表す。

高めるために実測のベースライン値を定常状態値として組み入れた。E_{drug} のモデル選択において、E_{max} モデルでは計算がうまく収束しなかったことから、線形モデルを採用した。個体間変動を Base、Slope および E_{GCSF} に組み込み、個体内変動は比例誤差を採用した際に最も AIC が小さくなった。

作成した最終 PD モデルパラメータを**表 3** に示し、最終モデルにおける GOF プロットを**図 5** に示す。個別パラメータからの推定値（IPRED）と OBS のプロットは OBS の高領域でばらつきがやや大きいものの、PRED および Time に対する条件付き重みつき誤差にバイアスは認められなかった。さらに、ブートストラップ法で算出した PD パラメータの中央値と最終的なパラメータ推定値は類似していた（**表 3**）。

外部バリデーションは医師主導治験の 23 例のデータから収集した 381 ポイントの好中球数データを使用した。ベースラインの個別 PK パラメータ

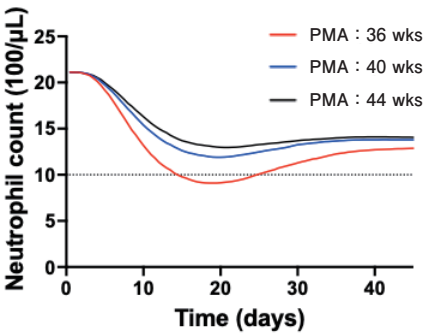


図 6　VGCV 投与開始後の好中球数推移のシミュレーション

は最終 PPK モデルを用いてベイズ推定したのちに、PD モデルに組み込み、好中球数の変動を予測した。予測誤差を計算した結果、%MdPE = 7.20%、%MdAPE = 30.5 % と、予測性は概ね良好であった。

PD シミュレーション

最終 PPK-PD モデルを用いて、32 mg/kg/day で VGCV 治療を開始した際の PMA 毎の好中球数推移のシミュレーション結果を**図 6** に示す。治療開

始時の PMA が小さいほど、好中球数は大きく低下し、治療開始 3 週間程度で最低値と示すと予測された。また、Grade 3 以上の好中球減少（<1000 /μL）の発症率は開始時 PMA が 36、40、44 wks において、それぞれ、55.4、35.9、28.7% であり、PMA が小さいほど発症率が高くなると予測された。

考　察

既存の体重のみを共変量とする PPK モデルでは、PMA が小さい患者で実測値が高くなるという予測のバイアスが認められた（**図 2C**）。これは特に PMA が小さい早産児では GCV の主要な消失臓器である腎臓の機能が未成熟であり、体重補正だけでは不十分であることが原因と考えられる。

最終的に構築した PPK モデルでは、典型的患者（PMA：38.2 wks、体重：2.38 kg、クレアチニンクリアランス：53.8 mL/min/1.73m^2）における CL/F 値は 0.960 L/h と算出された。3ヵ月未満の患者を含む既報の VGCV の PPK モデル [4,11,12] を用いて同条件で算出した CL/F 値は 0.813-1.17 L/h であり、本研究の推定値と一致していた。本研究はサンプルサイズが小さいという研究限界から、共変量は CL についてのみ検討した。その結果、体重のアロメトリー式と成熟モデルを組み合わせたモデルが最も高い予測精度が示された。PMA が小さい患者における予測バイアスが低減したことから、GCV の薬物動態は乳児の成熟度に強く影響されることが示された。TM_{50} および Hill 係数はそれぞれ 38.7 wks および－ 9.87 と算出された。他の腎排泄型薬物および GFR の CL における TM_{50} の報告値は 58 wks（アシクロビル）、54 wks（レベチラセタム）、33.3 wks（バンコマイシン）、および 47.7 wks（GFR）と報告されており [13]、本研究の GCV の TM_{50} はこれらの範囲内であった。一方、Hill 係数は既報の－ 6.17- － 3.68 よりもやや低かったが、本研究のサンプルサイズが小さいことが一因と考えられ、TM_{50} 値のより正確な推定にはさらなるデータが必要と考えられる。

これまで報告された GCV の PPK モデルでは、CL の共変量として腎機能が組み込まれている [11,12] が、本研究では腎機能は共変量として抽出されなかった。これは、対象患者 8 例における腎機能の範囲が比較的狭く、正常範囲内（血清クレアチニン 0.16-0.58 mg/dL）であったことが一因と考えられる。また、本研究で用いた Schwartz 式では、定数 k 値が年齢や GA により異なり、PMA と腎機能の間に多重共線性が存在したことで、腎機能が共変量として抽出されなかった可能性も考えられる。しかし、GCV が主に腎排泄されることを考慮すると、腎機能低下患者では臓器の成熟とは独立して GCV の薬物動態の変動が起こると考えられるため、今後より大規模なサンプルサイズを用いて腎機能の影響を検討する必要があると考える。

本研究の VGCV ノモグラムは、現在使用されている体重あたりの投与量である 32 mg/kg/day は概ね PMA 42 wks 以降の児に適していることを示唆している。一方で、PMA が小さい早産児（<42 wks）では、$AUC_{0\text{-}24}$ が高値となる可能性がある。したがって、同程度の曝露量を目指すには減量が必要であると考えられるが、先天性 CMV 感染症における有効濃度域については情報が乏しく、さらなる検討が必要である。

トラフ血中濃度と好中球数の関係において、トラフ濃度が高いほど好中球数が低くなる傾向を認めた。また、単変量ロジスティック回帰分析では PMA が有意な因子として同定され、PMA が小さいほど Grade 3 以上の好中球減少のリスクが高くなることが示された。PPK 解析の結果より PMA が小さい患者では CL が低く、血中濃度が上がりやすいことが示された。これらの結果を統合すると、PMA が小さい患者では血中濃度高値によって好中球減少が起こりやすいことが想定され、PMA が

小さい患者ではやはり体重あたりの投与量を減じる必要性が PD 解析の結果によっても明らかとなった。

PPK-PD モデル解析の検討では、GCV 濃度に応じて線形に好中球の増殖が阻害されるモデルが最も予測性が良好であった。また、E_{drug} を除外したモデルで推定を行ったところ、目的関数が有意に増加（715 → 734、$p < 0.01$、χ^2 検定）することから、GCV 濃度が好中球数変動の因子となることが明らかとなった。最終モデルの個体内変動は大きいが、特に G-CSF 投与後の好中球数の上昇幅が個体内でもばらつきが大きく、G-CSF への反応性の違いが影響しているのではないかと考える。一方で、外部バリデーションにおいては良好な予測ができており、今回作成したモデルの妥当性が示された。

シミュレーション結果より、体重あたりの同一投与量では血中濃度が高くなりやすい PMA が小さい早産児において好中球減少症が起こりやすいことが明らかとなった。したがって、特に早産児では投与後 3 週間程度は好中球数の低下に注意をする必要がある。今回実施した PPK-PD 解析は、少数例の患者からの推定であり、多くのパラメータを既報の値に固定して実施した。また、薬剤への感受性を示すパラメータである Slope の個体間変動が大きい。近年、小児肝移植患者における VGCV による好中球減少に GCV の代謝に関わる Nudix hydrolase 15（NUDT15）の遺伝子多型の関与が報告されている[14]。今後は、さらにサンプルサイズを大きくし、モデルパラメータの妥当性評価および個体間変動の要因を同定することでより好中球減少が起こりやすい集団を特定し、適切な投与設計に繋げられると考える。

結　論

先天性 CMV 感染症の小児において、GCV の CL に PMA が有意な影響を与えることを明らかとし、目標 $AUC_{0\text{-}24}$（40–60 μg * hr/mL）を達成するためには、PMA が小さい早産児では VGCV の投与量を減量すべきであることが示された。また、GCV 血中濃度と好中球減少の関係を予測する PK-PD モデルを構築したところ、PMA の小さい患者では体重あたりの同一投与量ではより好中球減少のリスクが高いことが明らかとなった。これらの情報は、特に早産児における VGCV の投与最適化に有用な情報となると考える。

追　記

本研究の一部は、*Therapeutic Drug Monitoring* 誌[10] に発表した。

謝　辞

本研究を遂行するにあたり、研究助成を賜りました公益財団法人臨床薬理研究振興財団に心より感謝申し上げます。

また本研究では、多施設共同医師主導治験（jRCT2051190075）で得られた匿名化済みデータを提供いただき、倫理委員会の承認を得て実施しました。データの提供および使用許可をいただきました、神戸大学医学部附属病院 野津寛大先生、筧康正先生、今井匠先生、日本大学医学部附属板橋病院 森岡一朗先生、埼玉県立小児医療センター 岡明先生、東京大学医学部附属病院 高橋尚人先生、藤田医科大学病院 吉川哲史先生、愛知医科大学病院 伊藤嘉規先生、長崎大学病院 森内浩幸先生に深謝いたします。

利益相反

本研究に関して開示すべき利益相反はありません。

文　献

1) Kimberlin DW, Jester PM, Sánchez PJ, Ahmed A, Arav-Boger R, Michaels MG, et al. Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *N Engl J Med* 2015; **372**: 933-43.

2) Kawamura A, Abe S, Shirai K, Masuda Y, Imagawa Y, Nakata Y, et al. Changes in Neutrophil Count During Valganciclovir Therapy for Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection. *Biomedicines* 2025; **13**: 1739.

3) Nishikawa JK, Aban I, Acosta EP, Sánchez PJ, Kimberlin DW. Examining neutropenia during treatment of cytomegalovirus disease in neonates. *Pediatr Infect Dis J* 2025; **44**: 759-63.

4) Acosta EP, Brundage RC, King JR, Sánchez PJ, Sood S, Agrawal V, et al. Ganciclovir population pharmacokinetics in neonates following intravenous administration of ganciclovir and oral administration of a liquid valganciclovir formulation. *Clin Pharmacol Ther* 2007; **81**: 867-72.

5) Manroe BL, Weinberg AG, Rosenfeld CR, Browne R. The neonatal blood count in health and disease. I. Reference values for neutrophilic cells. *J Pediatr* 1979; **95**: 89-98.

6) Friberg LE, Henningsson A, Maas H, Nguyen L, Karlsson MO. Model of chemotherapy-induced myelosuppression with parameter consistency across drugs. *J Clin Oncol* 2002; **20**: 4713-21.

7) Yoshida SH, Unno N, Kagawa H, Shinozuka N, Kozuma S, Taketani Y. Sonographic determination of fetal size from 20 weeks of gestation onward correlates with birth weight. *J Obstet Gynaecol Res* 2001; **27**: 205-11.

8) こども家庭庁「令和５年乳幼児身体発育調査」[https://www.cfa.go.jp/policies/boshihoken/r5-nyuuyoujityousa(accessed 2025-9-6)]

9) Cheng Y, Wang CY, Li ZR, Pan Y, Liu MB, Jiao Z. Can population pharmacokinetics of antibiotics be extrapolated? Implications of external evaluations. *Clin Pharmacokinet* 2021; **60**: 53-68.

10) Itohara K, Yamamoto K, Fujinaka S, Hashimoto M, Tamura N, Kitahiro Y, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic assessment of valganciclovir in infants with congenital cytomegalovirus infection. *Ther Drug Monit* 2025; **47**: 393-9.

11) Nguyen T, Oualha M, Briand C, Bendavid M, Béranger A, Benaboud S, et al. Population pharmacokinetics of intravenous ganciclovir and oral valganciclovir in a pediatric population to optimize dosing regimens. *Antimicrob Agents Chemother* 2021; **65**: e02254-20.

12) Jorga K, Chavanne C, Frey N, Lave T, Lukacova V, Parrott N, et al. Bottom-up meets top-down: complementary physiologically based pharmacokinetic and population pharmacokinetic modeling for regulatory approval of a dosing algorithm of valganciclovir in very young children. *Clin Pharmacol Ther* 2016; **100** :761-9.

13) Holford N, Heo YA, Anderson B. A pharmacokinetic standard for babies and adults. *J Pharm Sci* 2013; **102**: 2941-52.

14) Iwata KI, Torii Y, Fukuda Y, Haruta K, Yamaguchi M, Suzuki T, et al. Associations of nucleoside diphosphate-linked moiety X-type motif 15 variants with neutropenia during antiviral therapy for cytomegalovirus disease in pediatric liver transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2025; **27**: e70079.