

【原著・基礎】

小児における arbekacin の母集団パラメータ解析

木村 利美¹⁾・国分 秀也¹⁾・野々山勝人²⁾・島田 慈彦¹⁾・松浦 信夫³⁾・砂川 慶介²⁾¹⁾北里大学病院薬剤部*²⁾北里大学医学部感染症学, ³⁾同 小児科

(平成 14 年 12 月 16 日受付・平成 15 年 1 月 16 日受理)

アミノ配糖体系抗菌薬である arbekacin (ハベカシン注射液[®]; ABK) は小児への適応が認められているが、発育特性を考慮した詳細な薬物動態の検討はなされていない。われわれは乳児期から小児期における ABK 薬物動態の変化を非線形薬物動態解析プログラム Nonlinear Mixed Effects Model (NONMEM) を用いて解析し母集団パラメータを推定した。解析は、北里大学病院小児科入院中に ABK が投与され TDM の実施された患児 37 例 (2 か月~17 歳) について、レトロスペクティブに収集されたデータにもとづき行った。母集団パラメータの算出および ABK 薬物動態の変動要因の解析にあたっては、クリアランス (CL_{ABK}), 分布容積 (Vd_{ABK}) を薬物動態パラメータとし、ADVAN 1, TRANS 2 を用いた 1-コンパートメントモデルによって行った。なお、個体間変動には相対誤差モデルを、個体内変動には絶対誤差モデルを使用した。平均投与量 3.5 mg/kg/回における血中濃度 (総数 80 ポイント) は、点滴開始後 1 時間値の血中濃度は 1.5~23.5 mg/L, トラフ濃度は <0.4~2.8 mg/L であった。NONMEM の Basic モデルによって得られた対象群全体の平均 CL_{ABK} は 0.140 ± 0.09 (L/h/kg), Vd_{ABK} は 0.47 ± 0.16 (L/kg) であった。 CL_{ABK} は血清クレアチニン (Scr) 値に依存し、さらに体重 (wt) あたりの加齢 (Age) による変化は、対数関数によくあてはまっていた。体重あたりの ABK 分布容積は乳幼児から次第に小さくなり、その減少は指数関数によくあてはまり、成人に近づくとつれ 0.3 L/kg に収束してゆく結果となった。最終推定によって得られた ABK の母集団パラメータは $CL_{ABK} = 0.146 \times \text{Ln}(\text{wt}) \div \text{Scr}(\text{L/h})$, $Vd_{ABK} = (0.334 + 0.121 \times \text{Age}^{-0.536}) \times \text{wt}(\text{L})$ であった。

Key words: arbekacin, population pharmacokinetics, NONMEM, pediatrics, infants

カテーテル留置や長期入院など宿主が特殊な基礎疾患や治療背景を有する場合、敗血症に陥るリスクが非常に高いことは成人のみならず小児領域においても同様である。また、小児においては特殊なリスクファクターをもたずとも敗血症を発症することもまれではない。特に近年は MRSA 感染症が年々増加傾向にあり、優れた抗 MRSA 活性を示す抗菌薬による早期治療が重要となっている。アミノ配糖体系抗菌薬のひとつである ABK は抗 MRSA 薬として広く使用されている。他のアミノ配糖体系抗菌薬と同様、有効性と安全性を確保するために TDM にもとづき薬物投与がなされ、成人での ABK の投与時は、有効血中濃度としてピーク濃度を 7~12 mg/L に、また腎機能障害や聴覚障害などの副作用を防ぐためにトラフ濃度を 2 mg/L 以下に設定することが推奨されている¹⁾。細胞外液に分布するアミノ配糖体系抗菌薬²⁾は体構成バランスの変化に伴う薬物動態変化が著しく、小児においても TDM を行いながらの処方設計が重要であるが、発育特性を考慮した詳細な薬物動態の検討がなされておらず、小児の母集団パラメータはいまだ確立されていない。われわれは乳幼児から小児期における ABK 薬物動態の変化を非線形薬物動態解析プログラム NONMEM を用いて解析し母集団パラ

メータの推定を行った。

I. 方 法

1. 対 象

1999 年 5 月から 2002 年 9 月の期間に北里大学病院小児科に入院し ABK による治療が行われ、TDM が実施された患児 37 例を対象とし検討を行った。ABK 投与と TDM の実施にあたっては保護者の同意を得た。解析に使用された ABK 血中濃度、身体状況ならびに検査データは診療録ならびに診療コンピュータに登録されている値をレトロスペクティブに収集した。

本対象群 37 例の患児背景は男児 21 例、女児 16 例、平均年齢 3 歳 8 か月 \pm 4 歳 (平均 \pm SD, 以下同様) (2 か月~17 歳), 体重は 12.4 ± 9.3 kg (3.1~48.4 kg) と小児全体の母集団を推定する上で幅広い背景の対象群であった。対象患児の概要を Table 1 に示した。

2. 投与方法・採血方法と血中濃度の測定

1) 投与・採血方法

投与量は原則として添付文書にもとづき、小児において承認されている 1 日 4~6 mg/kg を 2 回に分け 30 分かけて点滴静注し、TDM を実施しながら臨床症状にあ

* 神奈川県相模原市北里 1-15-1

Table 1. Patient demographic and clinical profiles

Parameter	No. of Patients	
Subjects	37	
Gender (male/female)	21/16	
	mean \pm SD	range
Age (yrs)	3.7 \pm 4.0	0.17 (2 mo) – 17
Weight (kg)	12.4 \pm 9.3	3.1 – 48.4
Serum creatinine (mg/dL)	0.3 \pm 0.1	0.1 – 0.4
Serum albumin (g/dL)	3.4 \pm 0.7	1.9 – 4.4
Serum total protein (g/dL)	6.2 \pm 1.0	4.4 – 8.3
Dose (mg/kg per dose)	3.5 \pm 2.0	1.45 – 12.50
Peak concentration (mg/L)	6.6 \pm 4.2	1.5 – 23.5
Trough concentration (mg/L)	0.7 \pm 0.6	<0.4 – 2.8

わせ適宜増減した。採血は原則として定常状態において、点滴開始後 1~2 時間およびトラフ濃度として投与直前または点滴開始後 5 時間に行った。

2) 薬物測定方法

血中 ABK 濃度の測定は北里大学病院においてアルベカシンアッセイシステム TM[®] (ダイナボット株式会社) を用いた蛍光偏光免疫測定法 (fluorescence polarization immunoassay, FPIA) によって行った。

3. ABK 薬物動態の解析

ABK 母集団パラメータの算出は、NONMEM プログラム (Version V, Level 1.0) を用いた³⁾。使用機器の環境は PC/AT 互換機, CPU; Pentium III 700 MHz, メモリー; 256 MB, OS; Windows ME であり, NONMEM は Digital Equipment Corporation の Digital Visual Fortran[®] 5.0 A でコンパイルした。

ABK 薬物動態の解析にあたっては、臨床での生理的因子を検討できると思われる CL_{ABK} , Vd_{ABK} を薬物動態パラメータとし、1-コンパートメントモデルによって行った。あてはめるモデルと確率変数に関する偏微分係数の定義は NONMEM にあらかじめ用意された PREDPP (prediction of population pharmacokinetics) の線形 1-コンパートメントモデルである ADVAN 1, TRANS 2 のサブルーチンを使用した。ABK 薬物動態パラメータ (CL_{ABK} , Vd_{ABK}) に関する個体間変動を表すモデルは相対正規モデルを使用した。

$$CL_j = \bar{CL}(1 + \eta_j)$$

$$Vd_j = \bar{Vd}(1 + \eta_j)$$

ここで、 \bar{CL} , \bar{Vd} は薬物動態パラメータの平均値、 CL_j , Vd_j は患児 j 個人の薬物動態パラメータ値、 η_j は個体間変動を表し、平均値と患児固有値 (\bar{CL} と CL_j , \bar{Vd} と Vd_j) の差である。 η_j は平均値 0, 分散 ω_j^2 の正規分布にしたがうものとする。

また、個体内変動に関しては絶対誤差モデルを使用した。

$$Cp_{ij} = \hat{Cp}_{ij} + \varepsilon_{ij}$$

ここで \hat{Cp}_{ij} は患児 j の i 番目における母集団パラメ

タによる血中濃度推定値、 Cp_{ij} は患児 j の i 番目の血中濃度実測値、 ε_{ij} は個体内変動を示し、平均値 0, 分散 δ^2 の正規分布に従うものとする。

これらの誤差モデル式を使用して患児の影響因子のまったく入っていないモデル (basic model) を検討し、さらに ABK 薬物動態に対する固定効果 (fixed effects modeling) を検討した。

1) 薬物動態パラメータに対する固定効果の検討

母集団パラメータの解析過程において、患児における生化学データが ABK の薬物動態パラメータに比例する場合、それらは θ を比例定数として Basic モデルの CL_{ABK} , Vd_{ABK} に付加され以下の式で表される。

$$CL_{ABK} = \theta_1 + \theta_2 \times \text{生化学データ}$$

$$Vd_{ABK} = \theta_3 + \theta_4 \times \text{生化学データ}$$

ここで θ_1 , θ_2 , θ_3 , θ_4 は既知の生化学データが CL_{ABK} , Vd_{ABK} に対する影響の割合を表した固定効果である。 CL_{ABK} , Vd_{ABK} に影響を与えると考えられる生化学的因子として、体重、年齢、性別、血清クレアチニン値、CRP、白血球数、血中総蛋白質値、血中アルブミン値について検討した。また体重、年齢については、乳幼児期から青年期にかけて薬物動態に非線形性の急激な変動を生じることが推測されるため、指数変換、対数変換したデータを解析モデルに取り入れた。

2) 統計評価

それぞれにモデル化した固定効果の ABK 薬物動態パラメータへの有意な寄与の有無については、個々の因子を帰無仮説値に固定した時に NONMEM 解析によって得られる目的関数値 (以下 OBJ) の変動値 (-2 l. l. d.; $-2 \log$ likelihood difference) と χ^2 値を比較する尤度比検定により判定した。すなわち、NONMEM 解析より出力される目的関数 OBJ は尤度に比例することから、basic model と各影響因子を付加した時のモデルとの OBJ 値の差を用いて、各固定効果 (θ) の有意性について検討した。具体的には χ^2 分布にもとづき自由度 1 の変化に伴う -2 l. l. d. が 6.635 以上の変化を有意 ($p < 0.01$) と判定した。

3) full model 式, final model 式の設定

上記で得られた CL_{ABK} , Vd_{ABK} への影響因子の結果をもとに、有意 ($p < 0.01$) であった変動因子を複数含めた full model 式を設定した。また、個別にその固定効果の有意性が示されたとしても、固定効果間の組み合わせによっては寄与率が低い固定効果が含まれている可能性があり、full model から固定効果を 1 つ除いた reduced model との OBJ 値の比較から、取り除いた固定効果の有意性の検討をし、有意 ($p < 0.005$) であった固定効果のみによるモデルを final model として最終解析を行った。

個々の患児における CL_{ABK} と Vd_{ABK} の推定は NONMEM 解析の結果によって得られた母集団パラメ

ータにもとづき、NONMEMのポストホック機能を使用しベイズ推定によって算出した。

II. 結 果

1. 観測された血中濃度

ABKは、最小1.45 mg/kg/回から最大12.5 mg/kg/回の投与範囲で実施され、平均投与量は3.5 mg/kg/回であった。観測された血中濃度の総数は80ポイントであった。点滴開始後1時間値の血中濃度は1.5~23.5 mg/L、トラフ濃度は0.4~2.8 mg/Lであった。2.0~3.0 mg/kg/回、3.1~6.0 mg/kg/回の投与量別血中濃度をFig. 1に示した。

2. ABK母集団パラメータ解析

対象群全体の CL_{ABK} は 0.140 ± 0.09 (L/h/kg)、 Vd_{ABK} は 0.47 ± 0.16 (L/kg)であった。NONMEM解析で得られた薬物動態パラメータを各年齢層別に表した結果をTable 2に、固定効果の結果をTable 3に示した。

各生化学データの CL_{ABK} 、 Vd_{ABK} に対する固定効果解析で有意な因子として認められたのものは、体重、年齢、血清クレアチニン値であった。指数および対数変換した年齢、体重についても有意な因子と認められ、 CL_{ABK} 、 Vd_{ABK} に非線形性が示唆された。これらの有意であった生化学的因子をFull modelに取り入れ、さらにFinal modelを決定したところ、最終推定によって得られたABKの母集団パラメータは;

Table 2. Distribution of age and pharmacokinetics parameters for evaluable patients receiving arbekacin

Age (yrs)	no. of patients	CL_{ABK} (L/h/kg)	Vd_{ABK} (L/kg)	$T/2_{ABK}$ (h)
< 1	10	0.128	0.55	3.0
1- 2	11	0.137	0.42	2.1
3- 5	10	0.172	0.45	1.8
6-11	3	0.133	0.44	2.3
12 \leq	3	0.114	0.32	1.9

(n = 37)

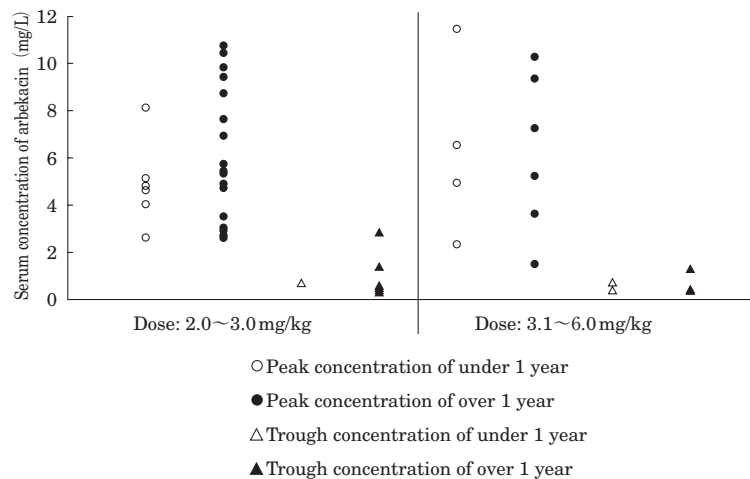


Fig. 1. Dose of the arbekacin vs. serum concentration.

$$CL_{ABK} = 0.146 \times \text{Ln}(\text{wt}) \div \text{Scr}(\text{L/h})$$

$$Vd_{ABK} = (0.334 + 0.121 \times \text{Age}^{-0.536}) \times \text{wt}(\text{L})$$

であった。また CL_{ABK} 、 Vd_{ABK} に対する個体間変動(% CV)は、 CL_{ABK} : 35.5%、 Vd_{ABK} : 42.5%、固体内変動は1.22 mg/Lであった (Table 4)。

Table 3. Hypothesis testing for fixed effect on arbekacin pharmacokinetics parameters

Fixed effects model	CL_{ABK}	Vd_{ABK}
$\theta_1 + \theta_2 \times \text{wt}$	$p < 0.001$	$p < 0.001$
$\theta_1 + \theta_2 \times \text{wt}^{0.5}$	$p < 0.02$	N.S.
$\theta_1 + \theta_2 \times \text{Ln}(\text{wt})$	$p < 0.02$	$p < 0.02$
$\theta_1 + \theta_2 \times \text{Age}$	$p < 0.005$	$p < 0.01$
$\theta_1 + \theta_2 \times \text{Age}^{0.5}$	$p < 0.02$	$p < 0.02$
$\theta_1 + \theta_2 \times \text{Ln}(\text{Age})$	$p < 0.02$	$p < 0.01$
$\theta_1 + \theta_2 \div \text{Scr}$	$p < 0.002$	N.S.
$\theta_1 + \theta_2 \times \text{wt}/\text{Scr}$	$p < 0.001$	N.S.
$\theta_1 + \theta_2 \times \text{CRP}$	N.S.	N.S.
$\theta_1 + \theta_2 \times \text{WBC}$	N.S.	N.S.
$\theta_1 + \theta_2 \div \text{TP}$	N.S.	N.S.
$\theta_1 + \theta_2 \div \text{ALB}$	N.S.	N.S.
$\theta_1 + \theta_2 \times \text{Sex}$	N.S.	N.S.

$p < 0.01$ was considered statistically significant.

Table 4. Final estimates for population pharmacokinetics parameters of arbekacin in pediatrics

Pharmacokinetics parameters		Estimate
$CL_{ABK} = \theta_1 \times \text{Ln}(\text{wt}) \div \text{Scr}$	(L/h)	
$Vd_{ABK} = (\theta_2 + \theta_3 \times \text{Age}^{-0.4}) \times \text{wt}$	(L)	
θ_1		0.0146
θ_2		0.334
θ_3		0.121
θ_4		0.536
Variability		
$\omega_{CL_{ABK}}$		29.20%
$\omega_{Vd_{ABK}}$		36.50%
ϵ		1.22 mg/L

NONMEM 解析によって得られた ABK の母集団パラメータにもとづきベイズ推定によって求められた各患児の CL_{ABK} , Vd_{ABK} と生化学データの関連を Figs. 2, 3 に示した。

3. 母集団解析の評価

本解析結果が算出した母集団パラメータの推定性を評価するために、上記で得られた各患児の推定パラメータを利用して血中濃度を推測し、実測値との相関性を比較した。実測値と推測値の相関は 0.84 と良好であり (Fig. 4), $y=x$ を軸にほぼ対称性に分布していること

から、NONMEM 解析によって得られた母集団パラメータが良好な推定値であることが示唆された。

III. 考 察

小児期は発達特性を考慮した薬物動態解析が必要であり、われわれは母集団パラメータに個々の生体因子を反映できる NONMEM 解析を行った。NONMEM 解析の手順は多変量解析のステップワイズ法に準じた手順を踏み解析が進められ、basic model によってもっとも単純な薬物動態パラメータのみを算出し、さらに薬物動態に影響をおよぼすと考えられる生体因子をすべて組み込ん

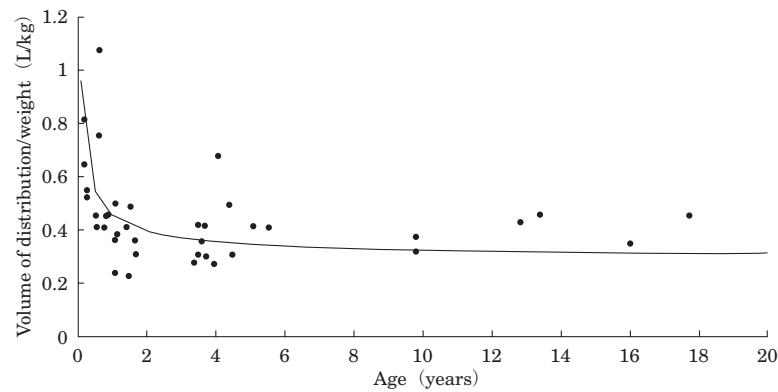


Fig. 2. Age vs. volume of distribution/weight.

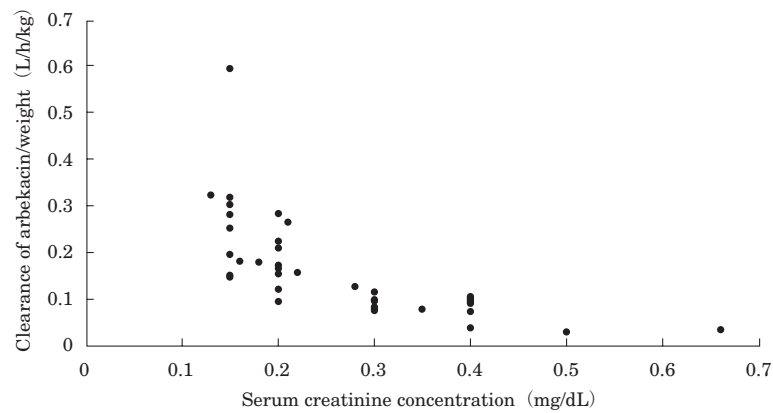


Fig. 3. Serum creatinine concentration vs. clearance of arbekacin.

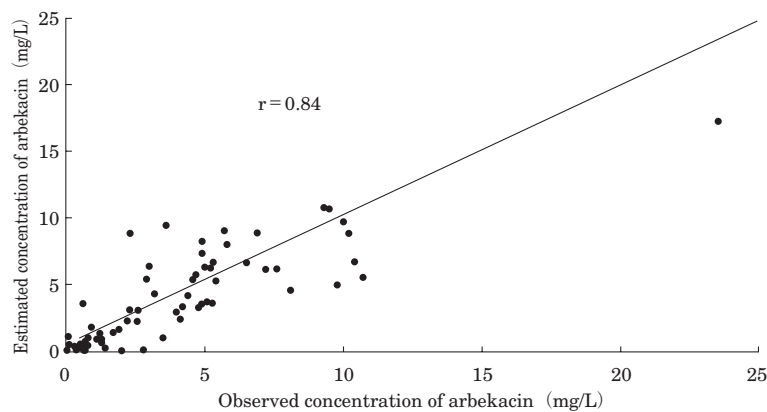


Fig. 4. Observed concentration vs. estimated concentration of arbekacin.

だ full model 式が設定される。reduced model は full model から、各因子をひとつずつ取り除き、真の有意な因子を求めるためのモデルであり、最終的に有意であった因子を組み合わせたモデルを final model として決定している。

母集団解析にあたり、成人の ABK 母集団解析では 2-コンパートメントモデルを用いて解析しているが⁴⁾、小児においては採血ポイントの限界から 1-コンパートメントモデル式を適応した。1-コンパートメントモデルによる解析では分布相における血中濃度がデータに含まれていた場合、分布容積を過小評価してしまうことが考えられるが、分布相での採血を避けるため 30 分で点滴を行い、点滴開始後 1~2 時間値をピーク濃度として採血した。

ABK はほとんどが未変化体として尿中に排泄されることが知られることから⁵⁾、ABK の主要排泄臓器は腎臓であり CL_{ABK} は腎機能の成熟に綿密な関係があることが推察される。また、ABK の組織分布については、ほぼ細胞外液に等しく分布するとされている²⁾。新生児から小児期を経て成人になるまでは、筋肉や体脂肪、水分など体の構成バランスが大きく変化し、それに伴い薬物の組織分布が影響を受け、薬物の投与量も調整してゆかなければならない。腎機能も体液区分も新生児から乳幼児に大きく変動し、本解析の母集団は特に乳幼児を区分すると 1 歳未満、1~2 歳、3~5 歳を均等に含む母集団であり、小児における臓器発達特性を良好に反映する母集団と考えられる。

今回の NONMEM 解析の結果では、体重あたりの ABK 分布容積は新生児期以降、乳幼児では急激に小さくなり、成人に至るまでの減少は指数関数によくあてはまる結果となった。成長に伴う小児期の生体構成成分の変化が、薬物の組織分布に大きな影響を与えている因子として細胞外液のバランス変化があげられる。新生児においては体内水分量が多く、体重あたりの総水分含量は未熟児では 85%、新生児では 75%、乳児期に 65% に低下し以後成人の 60% に近づくといわれ、細胞外液の変動が大きく寄与している⁶⁾。このような水分バランスの変動時は分布容積が大きく変化する可能性が高く、たとえばゲンタマイシンの分布容積は成人で 0.25 L/kg⁷⁾ つまり (ほぼ細胞外液に等しい) 体重の 25% の組織に拡がることを示しているが、新生児では 0.45~0.57 L/kg と約 2 倍あるいはそれ以上の分布容積であることが報告されている⁸⁾。Final model 式で与えられる $Vd_{ABK} = (0.334 + 0.121 \times \text{Age}^{-0.536}) \times \text{wt}$ 式では、成人に近づくとつれ体重あたりの Vd_{ABK} が 0.33 (L/kg) に収束してゆくことを表している。ABK の分布容積は成人で 0.3 L/kg であるとの報告があり⁹⁾、Fig. 2 を小児の体液区分の変化に照らし合わせると解析結果が論理的背景にもとづく妥当な結果であったことが示される。これらの結果は

体重換算で成人と同じ投与量を投与してしまった場合、小児では血中濃度が低くなってしまふことが予想される。また、 Vd_{ABK} の個体間変動が 42.5% と大きいこと、実際の血中濃度の測定結果、ならびに有効濃度を得ようとすると投与量に大きなばらつきを生じていることから (Fig. 1)、ピーク濃度に依存して効果を発現する ABK では、常に TDM を実施しながらの投与設計が必要と考えられる。

CL_{ABK} に対する Final model では、 $\text{Ln}(\text{wt})/\text{Scr}$ を固定効果に取り入れたモデルが有意なものとなった。ABK の投与量を決める上で腎排泄能はもっとも重要な機能であるが、新生児・小児における腎機能はきわめて多様であり、発育に伴う薬物投与を困難にしている一因となっている。新生児におけるネフロン数の分化は在胎 36 週までに終了するが、機能的には成人と比べ著しく未熟で、在胎 36 週以降も経時的に糸球体・尿管機能が発達することが知られている¹⁰⁾。ABK は主に糸球体濾過により排泄されると考えられており、 GFR は CL_{ABK} をよく反映することが考えられる。Scr は臨床現場においてもっとも簡便で信頼のおける腎機能の指標である。この Scr を利用して Scr と body size から、 GFR を推定することが広く認められるようになり、Schwartz らは、以下に示す簡便な GFR 算定式を提唱した¹¹⁾。小児を含め、新生児までその応用範囲は広く、実用性があると評価されている。

$$GFR (\text{mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2) = k \times \text{ht} / \text{Scr}$$

ここで ht は身長 (cm)、k は ht/Scr に対する比例定数である。Scr はクレアチニン産生量すなわち筋肉量に比例するため、在胎週数が 38 週未満の児では $k = 0.33$ 、在胎週数 38 週以降の正期産児では $k = 0.45$ 、小児では $k = 0.55$ と k 値は身長に対し非線形に変化する値をとる。wt は患児の body size を表すものであり、対数変換された wt は早期に大きな比率を示し、やがて一定値に近づいてゆき、 $\text{Ln}(\text{wt})/\text{Scr}$ もほぼ GFR の推移と同様の傾向を示すものと考えられる。これらのことから $\text{Ln}(\text{wt})/\text{Scr}$ が CL_{ABK} の有意な固定効果として認められたものと考えられる。

ABK はアミノ配糖体系抗菌薬であるため、本系の副作用として知られる腎毒性、第八脳神経障害への注意が必要であり、血中濃度のモニタリングをしながらの投与量設定が望まれる。初期投与設計はもちろん、TDM を実施しながらの再投与設計にあたっては、薬物の母集団パラメータは重要であるが、ABK の小児における母集団パラメータは算出されていなかった。本解析によって、小児全体における母集団パラメータが推定された。

なお、本論文の要旨は第 49 回日本化学療法学会東日本支部総会・第 51 回日本感染症学会東日本地方会合同学会 (2002 年 10 月、仙台) にて発表した。

文 献

- 1) 松野恒夫: アルベカシン (ABK) の有効な投与法-2-。TDM 研究 15: 113~114, 1998
- 2) Darwin E Z, Robert J C, Richard J S: Gentamicin dosage requirements wide interpatient variations in 242 surgery patients with normal renal function. Surgery 87 (2): 164~169, 1980
- 3) Sheiner L B, Rosenberg B, Marathe V V: Estimation of population characteristics of pharmacokinetic parameters from routine clinical data. J Pharmacokinetic Biopharm 5: 445~479, 1977
- 4) 芝崎茂樹, 谷川原祐介, 奥村勝彦, 他: 日本人におけるアルベカシン薬物動態の母集団パラメータ解析。TDM 研究 17 (1): 47~53, 2000
- 5) 山作房之輔, 鈴木康稔, 小宮 泉, 他: 健康成人被験者における HBK の薬動学的研究。Chemotherapy 34 (S-1): 117~128, 1986
- 6) Waldo E N, Raymond D A, Michael J S: Textbook of Pediatrics 15th Edition, 185~189, W. B. Saunders Company, 1996
- 7) Barza M, Brown R B, Shen D, et al.: Predictability of blood levels of gentamicin in man. J Infect Dis: 132~165, 1975
- 8) Echeverria P: Age-dependent dose response to gentamicin. Pediatrics 87: 805, 1975
- 9) 山本 敬, 小山 優, 中川圭一, 他: HBK の臨床第一相試験。Chemotherapy 34 (S-1): 104~116, 1986
- 10) 伊藤克己: 新生児の腎機能の発達。周産期医学 26 (6): 15, 1996
- 11) Schwartz G J, Brion L P, Spitzer A, et al.: The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. Pediatr Clin North Am 34 (3): 571~590, 1987

Population pharmacokinetics of arbekacin in pediatric patients

Toshimi Kimura¹⁾, Hideya Kokubun¹⁾, Masato Nonoyama²⁾, Shigehiko Shimada¹⁾,
Nobuo Matsuura³⁾ and Keisuke Sunakawa²⁾

¹⁾Department of Pharmacy, Kitasato University Hospital, 1-15-1 Kitasato, Sagami-hara-shi, Kanagawa 228-8555, Japan

²⁾Division of Infectious Disease, Kitasato University, School of Medicine

³⁾Division of Pediatrics, Kitasato University, School of Medicine

Arbekacin sulfate (ABK), an aminoglycoside antibiotic, has been approved for use in pediatric patients, although its precise pharmacokinetics have not been evaluated due to patient growth and development. We analyzed ABK pharmacokinetics in infants and children by a pharmacokinetic analysis program with the Nonlinear Mixed Effects Model (NONMEM) to estimate population pharmacokinetic parameters. Data was collected retrospectively from 37 subjects 2 months to 17 years old, who received ABK on admission to the pediatric ward of Kitasato University Hospital and who underwent therapeutic drug monitoring. Population pharmacokinetic parameters were calculated and pharmacokinetic variation factors of ABK analyzed with clearance (CL_{ABK}) and volume of distribution (Vd_{ABK}) as pharmacokinetic parameters of the 1-compartment model, using ADVAN 1 and TRANS 2 subroutines. A relative deviation model was used to determine of intersubject variance, and an absolute deviation model for intrasubject variance. Blood concentration samples totaled 80. At a mean dosage of 3.5 mg/kg/dose, blood concentration at 1 hour after the start of drip infusion was 1.5 to 23.5 mg/L and the trough concentrations was 0.4 to 2.8 mg/L. The average CL_{ABK} for all subjects, obtained in a basic model of NONMEM analysis, was 0.140 ± 0.09 (L/h/kg), and the average Vd_{ABK} was 0.47 ± 0.16 (L/kg). CL_{ABK} depended on serum creatinine (Scr), and CL_{ABK} changes due to aging correlated well with logarithmic function. Vd_{ABK} started gradually decreasing in infants, which correlated well with exponential function, and ended up at 0.3 L/kg in adults. ABK population pharmacokinetic parameters were finally estimated at: $CL_{ABK} = 0.146 \ln(\text{wt}) \div \text{Scr}$ (L/h), $Vd_{ABK} = (0.334 + 0.11 \text{Age}^{-0.536}) \times \text{wt}$ (L)