

【原著・臨床】

Arbekacin の新生児母集団パラメータ解析に基づいた初期投与法の再評価

木村 利美¹⁾・佐藤 雅彦²⁾・野々山勝人³⁾・矢後 和夫⁴⁾・石井 正浩⁵⁾・砂川 慶介³⁾¹⁾北里大学病院薬剤部 (現 東京女子医科大学病院薬剤部*)²⁾横浜労災病院小児科³⁾北里大学医学部感染症学⁴⁾北里大学病院薬剤部⁵⁾北里大学医学部小児科学

(平成 18 年 6 月 1 日受付・平成 18 年 7 月 18 日受理)

小児添付文書用量 (2~3 mg/kg×2/24 hr) に基づいて arbekacin sulfate (ABK) が投与された新生児 41 例 (小児添付文書投与量群) を対象とし、非線形薬物動態解析プログラム (Nonlinear Mixed Effects Model; NONMEM) により母集団薬物動態パラメータを算出した。さらにそのパラメータに基づき新生児における ABK 初期投与法を設定し、レトロスペクティブな血中濃度の調査により投与法の再評価を行った。ABK 初期投与法は ABK のピーク値が 7 mg/L 以上、トラフ値が 2 mg/L 以下となるように投与量・投与間隔を設定した。クリアランス (CL_{ABK}) は受胎後週数 (postconceptional age; PCA) 33 週付近を境に急激に変化したため、初期投与法は PCA 33 週における CL_{ABK} の $\pm 30\%$ の CL_{ABK} を与える 28 週, 37 週を境界とし、以下の 4 群に設定した。PCA < 28 週 (4 mg/kg×1/48 hr), PCA \geq 28 週, < 33 週 (3 mg/kg×1/24 hr), PCA \geq 33 週, < 37 週 (4 mg/kg×1/24 hr), PCA \geq 37 週 (7 mg/kg×1/24 hr)。

初期投与法の再評価を行った対象患児は 19 例 (NONMEM 初期投与群) であった。小児添付文書投与量群ではピーク値 (平均 \pm SD, 以下同様); 10.3 \pm 5.6 (3.5~22.2) mg/L, トラフ値; 6.0 \pm 4.7 (0.4~17.6) mg/L と高値を示したが、NONMEM 初期投与群ではそれぞれ 9.0 \pm 2.2 (5.6~13.3) mg/L, 1.6 \pm 0.8 (0.4~3.2) mg/L と血中濃度は良好にコントロールされた。

新生児では 1 日 2 回投与によってトラフ値の上昇が認められ、24~48 時間間隔投与の本初期投与法の有用性が示された。

Key words: arbekacin, population pharmacokinetics, nonlinear mixed effects model, neonate, dosage

新生児集中治療室 (neonatal intensive care unit: NICU) における MRSA 感染症は年々増加傾向にあり、感染防御能が未成熟な低出生体重児や NICU 病児では容易に重症化するため、優れた抗 MRSA 活性を示す抗菌薬による早期治療が重要である。本邦ではグリコペプチド系抗 MRSA 用薬である vancomycin ならびに teicoplanin の新生児投与量は添付文書に明記されているが、アミノ配糖体系抗菌薬である ABK の新生児投与量は記載されていない。glycopeptide-intermediate *Staphylococcus aureus* (GISA) や β -lactam antibiotic induced vancomycin-resistant MRSA (BIVR) などのブドウ球菌変異株の報告が散見される中、新生児における ABK の投与方法確立はきわめて重要な意義をもっている。また、成人における ABK 投与は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 が実施され、成人ではピーク値; 7~12 mg/L, トラフ値; 2 mg/L 以下となる投与設計が推奨されているが¹⁾、新生児における薬物動態ならび

に至適投与法は十分に検討されていない現状にある。その背景として、新生児の採血が容易ではないことや、生理機能が発達段階にある新生児では体内動態が複雑で、血中濃度の予測・評価が困難であること等があげられる。われわれは 1998 年 4 月から北里大学病院 NICU 入院中に小児添付文書用量に基づいて ABK が投与された患児 41 例を対象に NONMEM²⁾ を用いて、新生児における ABK の母集団パラメータを算出した³⁾。また、添付文書の小児用法・用量 (2~3 mg/kg, 1 日 2 回) に基づく投与方法では成人、小児に比較して著しくトラフ値の上昇、半減期の延長が認められ、NONMEM による薬物動態の因子解析では CL_{ABK} が PCA に依存して著明に変容しており、新生児における ABK 投与法は PCA が考慮されるべきであることを報告した⁴⁾。われわれはそのパラメータに基づき新生児における ABK 初期投与法を設定し、TDM を行ってきたが、今回それらの観測された血中濃度をレトロスペクティブに調査し、NONMEM 解析に基づく初期投与法の再評

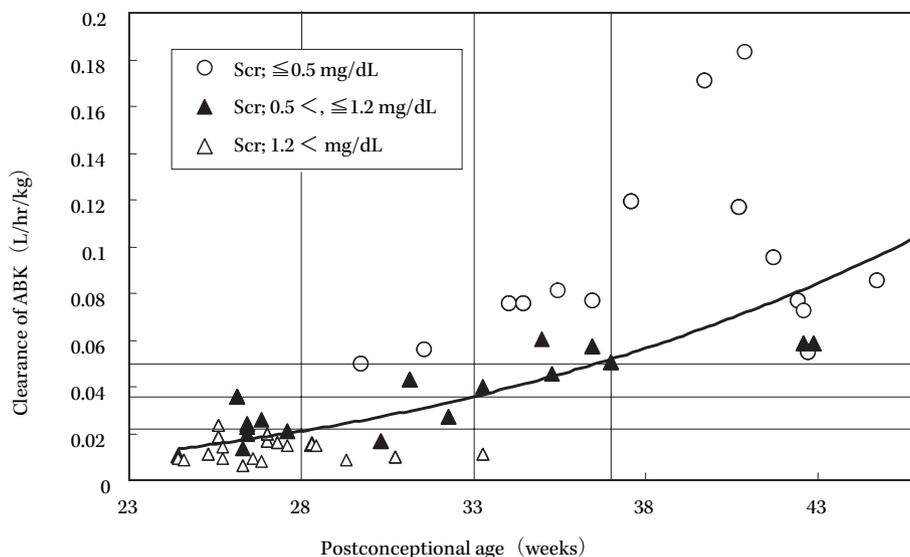


Fig. 1. Relationship between clearance of ABK and PCA for dosage regimen in neonates.

価を行ったので報告する。

I. 方 法

1. 対象

1998年4月から2006年3月の期間において北里大学病院NICU入院中にABKによる治療が行われ、TDMが実施された患児を対象とし評価を行った。ABK投与とTDMの実施にあたっては対象の児の両親に口頭および文書で説明を行い、文書による承諾を得た。解析に使用した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。評価対象とした患児は、解析にあたって以下の2群に分類した。

- ①小児添付文書投与量群；すでにわれわれが母集団パラメータの解析報告を行った患児41例³⁾
- ②NONMEM初期投与群；上記群における母集団パラメータに基づき設定された初期投与方法により治療がなされた患児19例

本研究は、診療で施行された既存資料を用いる観察研究であることから、「疫学研究に関する倫理指針」(文部科学省、厚生労働省)ならびに「個人情報の保護に関する法律」を遵守し、当院の「臨床研究に関する倫理指針」に基づいて実施した。

2. 投与量・投与方法

- ①小児添付文書投与量群；現在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分かけて点滴静注する』を原則として投与した。ABKの投与方法は5%ブドウ糖液で希釈し、30~60分かけて輸注ポンプを用いて間歇的持続静注を行い、投与終了後ルート内に薬液が残らないよう他の輸液を継続投与した。
- ②NONMEM初期投与群；以下の母集団解析に基づく投与量設定方法によって投与した。

小児添付文書投与量群の血中濃度総数114ポイントにおいて解析された母集団パラメータ全体の平均は CL_{ABK} ; 0.107 ± 0.125 (L/hr), Vd_{ABK} ; 0.91 ± 0.57 (L)であり、最終モデルを以下に示した³⁾。

$$CL_{ABK}; 0.0238 \times \text{Body weight/serum creatinine L/hr} \\ (\text{PCA} < 33 \text{ 週})$$

$$CL_{ABK}; 0.0367 \times \text{Body weight/serum creatinine L/hr} \\ (\text{PCA} \geq 33 \text{ 週})$$

$$Vd_{ABK}; 0.54 \times \text{Body weight L}$$

新生児におけるABK投与ではPCA33週前後で薬物動態が著明に変容しており、ABK投与にあたってはPCA33週が考慮されるべきであると考えられた。PCA33週の平均 CL_{ABK} は0.0375 L/hr/kgであり、投与量変更が必要と思われた CL_{ABK} の±約30%値は0.026 L/hr/kgおよび0.048 L/hr/kgで、これらの CL_{ABK} を示すPCAはそれぞれ28週、37週であったことから(Fig. 1)、PCA28週、33週、37週を境界として4群に分け、可能な限りトラフ値を2 mg/L以下、ピーク値を7 mg/L以上となるように投与量・投与間隔を設定した(Fig. 2)。

3. 採血方法と血中濃度の測定

- ①採血日；任意日
- ②採血時間；投与直前、投与開始後1~2時間(投与終了30~90分後)
- ③検体採取；患児の踵より200 μ Lの血液を採取した。
- ④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TDX[®]アルベカシン・ダイナパック[®](アボット ジャパン株式会社)を用いた蛍光偏光免疫測定法(Fluorescence Polarization Immunoassay法:FPIA法)によって行った。

4. NONMEM解析に基づく初期投与方法の再評価

- ①小児添付文書投与量群ならびにNONMEM初期投与

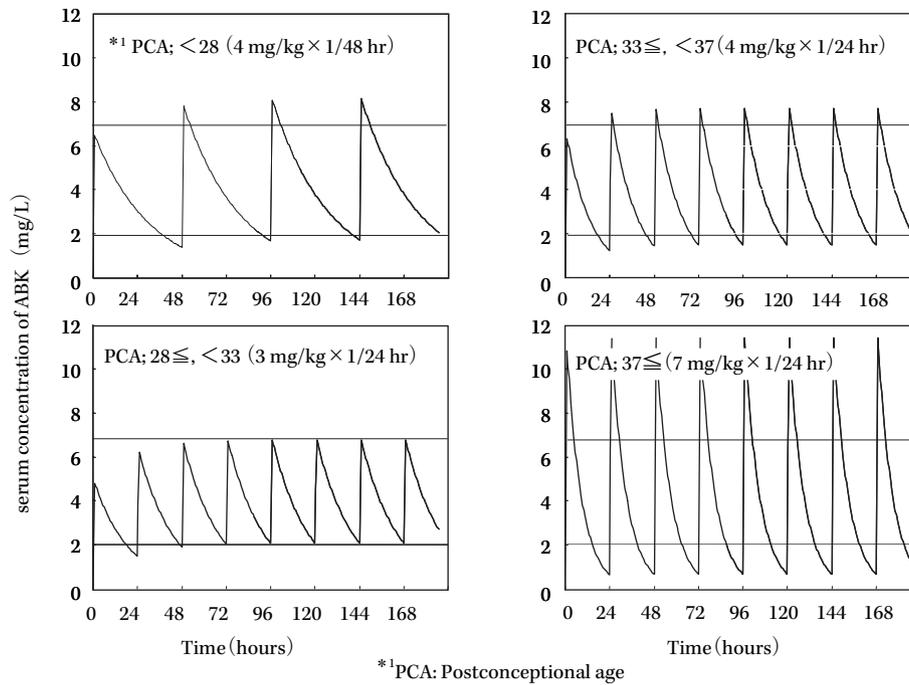


Fig. 2. Dosage and simulated serum concentration of ABK in neonates based on our population parameters.

Table 1. Patient profiles

	Dosage	
	Pediatrics	NONMEM
Number of subjects and gender	18 female 23 male	9 female 10 male
PCA* ¹ (wk)	33.3 ± 7.0 (24.1-47.9)	34.1 ± 4.7 (27.5-46.0)
GA* ² (wk)	31.0 ± 5.6 (24.1-46.3)	29.7 ± 4.4 (24.1-40.3)
PNA* ³ (days)	16.3 ± 17.9 (0-84)	31.0 ± 25.0 (0-115)
wt (g)	1.66 ± 1.15 (0.46-4.49)	1.34 ± 0.77 (0.55-3.52)
Scr* ⁴ (mg/dL)	0.72 ± 0.48 (0.2-3.0)	1.07 ± 0.68 (0.2-1.9)
avg dosage (mg/kg/dose)	3.0 (2.2-4.1)	4.2 (2.7-7.5)

*¹PCA: Postconceptional age, *²GA: Gestational age, *³PNA: Postnatal age, *⁴Scr: Serum creatinine, mean ± SD

群で観測された ABK トラフ値および ABK ピーク値の平均値の比較

- ②小児添付文書投与量群ならびに NONMEM 初期投与群で観測された ABK トラフ値および ABK ピーク値の有効濃度域に良好にコントロールされた割合

II. 結 果

1. 患者背景

小児添付文書投与量群 41 例の患児背景は女児 18 例, 男児 23 例で, 患児在胎週数は 31.0 ± 5.6 (24.1~46.3) 週, 投与期間中 PCA は 33.3 ± 7.0 (24.1~47.9) 週, 体重は $1,658 \pm 1,154$ (458~4,488) g と新生児全体の母集団を推定するうえで幅広い一般的な背景の対象群であった。また, NONMEM 初期投与群 19 例の患児背景は女児 9 例, 男児 10 例で, 患児在胎週数は 29.7 ± 4.4 (24.1~40.3) 週, 投与期間中 PCA は 34.1 ± 4.7 (27.5~46.0) 週, 体重は

$1,343 \pm 771$ (552~3,524) g であり, 母集団パラメータにより設定された初期投与法において 28 週未満の投与法症例が 1 例であったが, すべての投与法の確認をすることができた。実投与量は小児添付文書投与量群において平均 3.0 mg/kg/回 (12 時間間隔), 最大投与量 4.1 mg/kg/回 (12 時間間隔), 最小投与量 2.2 mg/kg/回, NONMEM 初期投与群において平均 4.2 mg/kg/回, 最大投与量 7.5 mg/kg/回 (24 時間間隔), 最小投与量 2.7 mg/kg/回 (24 時間間隔), 4.3 mg/kg/回 (48 時間間隔) であった。対象患児の概要を Table 1 に示した。トラフ値が高値だった症例も含め, 投与期間中に ABK に起因すると思われる副作用は認められなかった。

2. NONMEM 解析に基づく初期投与法の再評価

NONMEM 初期投与群 19 例において観測された ABK 血中濃度の総数は 31 ポイントであり, 1 人あたり

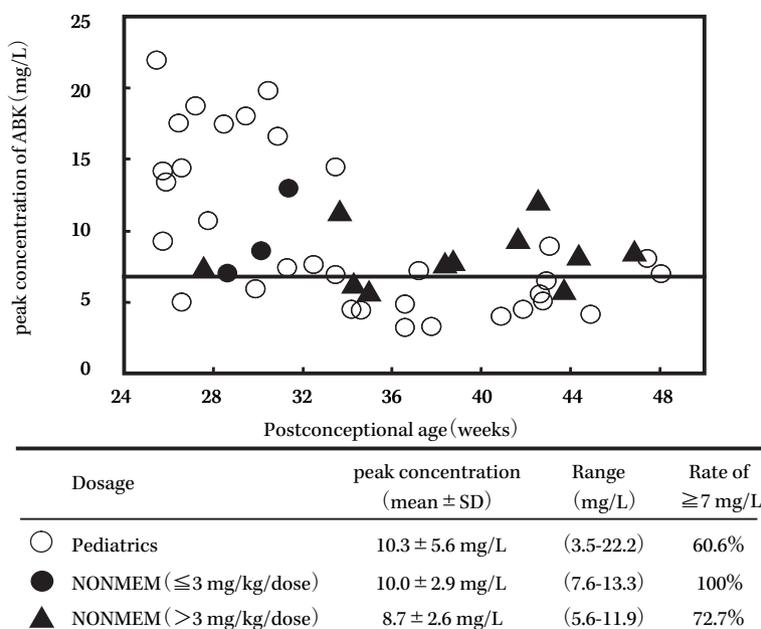


Fig. 3. Comparison of serum peak concentration of ABK between pediatric dosage and dosage based on NONMEM.

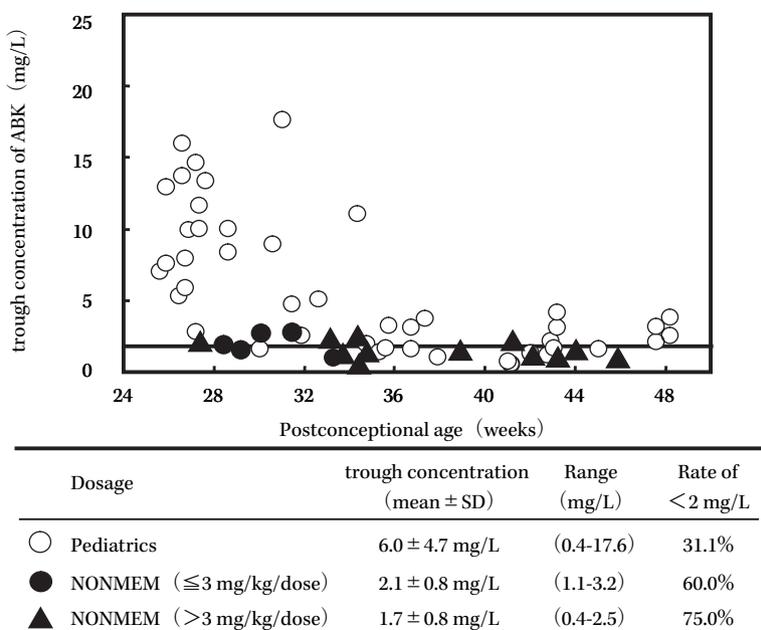


Fig. 4. Comparison of serum trough concentration of ABK between pediatric dosage and dosage based on NONMEM.

の平均採血回数は1.6回であった。NONMEM初期投与法による血中動態を比較するために、小児添付文書投与量群とNONMEM初期投与群で観測されたピーク値ならびにトラフ値の血中濃度をPCAの推移としてFigs. 3, 4に示した。

小児添付文書投与量群ではピーク値； 10.3 ± 5.6 (3.5~22.2) mg/L、トラフ値； 6.0 ± 4.7 (0.4~17.6) mg/Lとトラフ値が治療血中濃度域よりも高値を示したが、NON-

MEM初期投与群全体ではピーク値； 9.0 ± 2.2 (5.6~13.3) mg/L、トラフ値； 1.6 ± 0.8 (0.4~3.2) mg/Lであった。

また、治療血中濃度域へのコントロール率は小児添付文書投与量群ではピーク値7 mg/L以上；60.6% (20/33例)、トラフ値2 mg/L未満；31.1% (14/45例)、ピーク値7 mg/L以上かつトラフ値2 mg/L未満；3.8% (1/26例)であった。NONMEM初期投与群全体ではピーク値7 mg/L以上；78.6% (11/14例)、トラフ値2 mg/L未満；

70.6% (12/17例), ピーク値7 mg/L以上かつトラフ値2 mg/L未満; 72.7% (8/11例)であった。NONMEM初期投与群において, 添付文書用量の3.0 mg/kg/回を超える症例においても良好な血中濃度が得られた。

III. 考 察

アミノ配糖体系抗菌薬はそのほとんどが未変化体として尿中に排泄され, 薬物クリアランスはほぼ糸球体濾過率に等しいことが報告されている。ABKも同様に活性体のほとんどが未変化体として尿中に排泄されることから⁵⁾, 新生児期における CL_{ABK} は腎機能の成熟に依存することが推察される。われわれはNONMEM解析によりABKの薬物動態への影響因子を探索し, PCA 33週を分岐点に CL_{ABK} が顕著に変動する母集団パラメータを報告している³⁾。その変化は在胎34週付近に向けてネフロン分化が完成に近づく成熟過程の発育を反映し, 糸球体機能の発育が在胎週数(gestational age; GA)と出生後日数(postnatal age; PNA)の和であるPCAに依存することに近似する結果であった⁶⁷⁾。Fig. 1からもわかるように, 単位体重の CL_{ABK} はPCAに対し右上がりの傾きをもっている。このことは体重の増加率に対して CL_{ABK} の上昇率が非線形的に高いことを示しており, PCAの経過とともに体重あたりの投与量を変化させる必要があることを示している。母集団パラメータに基づくわれわれの投与方法設定においても1日投与量はPCAに依存し2 mg/kg/日→3 mg/kg/日→4 mg/kg/日→7 mg/kg/日と変化している。

また, アミノ配糖体系抗菌薬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⁸⁾。新生児期における水分の構成バランス, 特に細胞外液は経時的に減少し, それに伴い薬物の組織分布が影響を受けるため, 薬物の投与量も調整してゆかなければならない。アミノ配糖体系抗菌薬は濃度依存的な殺菌作用を有するため, ピーク値を十分に上昇させるために分布容積に合わせて1回投与量を調整する必要がある。小児における1回投与量は2~3 mg/kg/回となっているが, 今回設定した新生児投与量は, 4~7 mg/kg/回と1回投与量が小児添付文書用量の2倍以上となっている。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低出生体重児では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⁹⁾。Barzaらは新生児におけるゲンタマイシンの分布容積は成人の約2倍あるいはそれ以上の分布容積であることを報告しており¹⁰⁾, ABKも同様の動態を示すことが考えられ, われわれの投与法の妥当性を示唆するものである。NONMEM初期投与法の設定1日投与量はクリアランスによって, 1回投与量は分布容積によって定義されており, 薬物動態理論に基づい

た初期投与設計法と考えられる。

現在, 新生児においてはABKの至適投与量が定められておらず, 投与量を減ずるか, 投与間隔をあけるなど慎重に投与することとなっている。添付文書に基づいた小児への投与方法では, 新生児の腎機能が未成熟なため1日2回投与によってトラフ値の蓄積が認められ, 推奨される薬物動態(成人ではピーク値; 7~12 mg/L以上, トラフ値; 2 mg/L以下)を示したのは3.8%のみであった。NONMEM初期投与群では1日投与量が添付文書用量あるいはそれ以上であるにもかかわらず24~48時間間隔で投与するレジメンとしたことによって72.7%が良好な血中濃度にコントロールされている。腎機能障害発現の予防のためにもトラフ値は十分に低下させる必要があり, NONMEM初期投与法の有用性が示唆されたが, 例数の少ない投与群もありさらなるデータの集積が必要と考えられる。ABKの薬物動態には個人差が大きいため, 本法による初期投与設定に加えTDMを実施しながらの投与が望まれる。

なお, 本論文の要旨は第50回日本化学療法学会(2002年, 神戸)にて発表した。

文 献

- 1) 松野恒夫: 抗MRSA薬アルベカシンの血中濃度と臨床効果。DMW (日本語翻訳版) 1996; 18: 1005-7
- 2) Beal S L, Beckman A, and Sheiner L B. NONMEM Users Guides, version IV. NONMEM Projects Group, University of California, San Francisco, 1992.
- 3) Kimura T, Sunakawa K, Matsuura N, Kubo H, Shimada S, Yago K: Population pharmacokinetics of arbekacin, vancomycin, and panipenem in neonates. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 1159-67
- 4) 佐藤雅彦, 木村利美, 野渡正彦, 柏木好, 野々山勝人, 砂川慶介, 他: 新生児における硫酸アルベカシンの薬物動態の検討。日本新生児学会雑誌 2002; 38: 46-51
- 5) 山作房之輔, 鈴木康稔, 新開祥彦, 庄村知子, 小宮泉: 健康成人被験者におけるHBKの薬動力学的研究。 *Chemother* 1986; 34(Suppl 1): 117-28
- 6) 伊藤克己, 白髪宏司: 新生児の腎機能。 *周産期医学* 1996; 26: 757-61
- 7) Haycock G B: Development of glomerular filtration and tubular sodium reabsorption in the human fetus and newborn. *Br J Urol* 1998; 81(Suppl 2): 33-8
- 8) Zaske D E, Cipolle R J, and Strate R J: Gentamicin dosage requirements: wide interpatient variations in 242 surgery patients with normal renal function. *Surgery* 1980; 87: 164-9
- 9) Larry A G. Pathophysiology of body fluids and fluid therapy. *In* Behrman R E, Kliegman R, Jenson H B (ed.), *Nelson textbook of pediatrics*, 17th ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 2004; p. 191-242.
- 10) Barza M, Brown R B, Shen D, Gibaldi M, Weinstein L: Predictability of blood levels of gentamicin in man. *J Infect Dis* 1975; 132: 165-74

Evaluation of initial dosage in neonates based on population pharmacokinetics of arbekacin

Toshimi Kimura¹⁾, Masahiko Sato²⁾, Masato Nonoyama³⁾,
Kazuo Yago⁴⁾, Masahiro Ishii⁵⁾ and Keisuke Sunakawa³⁾

¹⁾Department of Pharmacy, Kitasato University Hospital

(Present: Department of Pharmacy, Tokyo Women's Medical University Hospital,
8-1, Kawada-cho, Shinjuku-ku, Tokyo, Japan)

²⁾Division of Pediatrics, Yokohama Rousai Hospital

³⁾Division of Infectious Disease, School of Medicine, Kitasato University

⁴⁾Department of Pharmacy, Kitasato University Hospital

⁵⁾Division of Pediatrics, School of Medicine, Kitasato University

MRSA infection poses a great problem in neonatal intensive care units (NICU). Pharmacokinetics and optimum dosage of arbekacin sulfate (ABK), an anti-MRSA agent, have not yet been fully investigated in neonates. We retrospectively analyzed the serum concentration of ABK in 41 neonates treated with ABK based in the Ministry of Health and Welfare, Japan, approved dosage (pediatric dosage) at our NICU to assess population pharmacokinetic parameters. The initial dosage was set based on the means of population pharmacokinetic parameters using a nonlinear mixed effects model (NONMEM). The dosage and dosage interval were set to produce a trough of ≤ 2 mg/L and a peak of ≥ 7 mg/L. Because of a rapid change in clearance around the postconceptional age (PCA) of 33 weeks, initial dosages were set between PCA of 28 and 37 weeks ($\pm 30\%$ of the clearance at PCA of 33 weeks): $4 \text{ mg/kg} \times 1/48 \text{ hr}$ at < 28 weeks, $3 \text{ mg/kg} \times 1/24 \text{ hr}$ between $28 \leq$ weeks and < 33 weeks, $4 \text{ mg/kg} \times 1/24 \text{ hr}$ between $33 \leq$ and < 37 weeks, and $7 \text{ mg/kg} \times 1/24 \text{ hr}$ at $37 \leq$ weeks. The dosage was reassessed in 19 neonates who received the initial dosages given above. The regimen given in the pediatric dosage peak and trough [10.3 ± 5.6 (3.5-22.2) and 6.0 ± 4.7 (0.4-17.6) mg/L]. Our regimen satisfactorily controlled blood concentration [mean trough and peak values: 1.6 ± 0.8 (0.4-3.2) and 9.0 ± 2.2 (5.6-13.3) mg/L]. Twice-a-day administration of ABK in neonates resulted in an accumulation in the trough, indicating the efficacy of early dosage with a 24 to 48 hour interval.