腎機能の生理学的発達を考慮した 腎排泄型薬剤における小児薬用量の近似推定法

鈴木信也^{*1,2}, 村山悠佳¹, 杉山恵理花¹, 関山正夫², 佐藤 均¹

昭和大学薬学部薬物動態学教室¹, 神奈川県警友会けいゆう病院薬局²

Approximation Method for Estimating Pediatric Doses of Renal-Excretion Drugs Based on Physiological Development of Renal Function

Shinya Suzuki^{*1,2}, Yuka Murayama¹, Erika Sugiyama¹,
Masao Sekiyama² and Hitoshi Sato¹

Department of Clinical and Molecular Pharmacokinetics/Pharmacodynamics,
School of Pharmaceutical Sciences, Showa University¹

Department of Pharmacy, Kanagawa Prefectural Keiyukai Keiyu Hospital²

{ Received April 15, 2009
Accepted August 17, 2009 }

We investigated the pediatric doses of drugs for children aged 2 years to less than 15 years for the following age groups: early childhood (2–5 years), childhood (6–11 years), and puberty (12–14 years). Pediatric dosages indicated in package inserts of renally excreted drugs (vancomycin, fosfomycin, arbekacin, norfloxacin, amoxicillin, and digoxin) were adjusted using three variables: body, body surface area (BSA), and glomerular filtration rate (GFR). It was found that Dose/GFR was a better factor for adjustment than Dose/Body and Dose/BSA because Dose/GFR showed little variation with age during childhood. Based on the ratio between childhood and adult GFR (GFR_C/GFR_A), we established a formula for calculating the pediatric dose ($D_C = D_A \cdot GFR_C/GFR_A$) and derived linear approximation and second-order approximation equations stratified by gender for clinical application. Compared with the Augsberger equation, these approximation methods produced smaller variations from the dosages indicated in the package inserts for almost all the drugs examined and enhanced predictability. While the linear and second-order approximation equations produced similar results, the former was considered to be more useful in the clinical setting due to its simplicity. The linear equations proposed for males and females in this study are $D_C \equiv D_A \cdot (0.054 \text{ Age} + 0.093)$ and $D_C \equiv D_A \cdot (0.062 \text{ Age} + 0.12)$, respectively.

Our new method of estimating pediatric doses may be better than conventional methods (Augsberger, Young, Clark, and Crawford equations, and von Harnack conversion table) because of its compatibility with pharmacokinetic mechanism(s). Conventional methods do not consider drug metabolism/excretion pathways and their physiological variations.

Key words pediatric dose, dose estimation, glomerular filtration rate, early childhood, childhood, puberty

緒 言

小児においては薬物動態と薬力学が十分に検討されていないため、小児に対し用量・用法が未承認である医薬品が多く、薬用量を設定することが困難な場合がある。実際に、医療現場における質疑応答および疑義照会データベース¹⁾上においても、小児薬用量についての質疑応答および疑義照会事例は多く、小児薬物療法の適正使用が望まれている。

添付文書小児薬用量は多くの場合体重あたりで表現さ

れる。しかし、その絶対値は成人量とは異なるため、小児薬用量経験のない新薬においては設定が容易ではない。そのため、医師が小児薬用量の記載がない用量・用法の医薬品を処方する際に、年齢、体重、体表面積から成人薬用量に基づいて小児薬用量を推定する方法 (Augsberger 式, Young 式, Clark 式, Crawford 式, von Harnack の換算表) が一般的に用いられている。しかしながら、生理学的発達を直接考慮した薬用量推定式はない。すでにわれわれは腎排泄型薬物において薬物クリアランス (clearance: CL) と直接的に関係する血漿蛋白非結合型分率 (fp), 糸球体ろ過速度 (glomerular filtration rate:

* 品川区旗の台 1 5 8 ; 1 5 8, Hatanodai, Shinagawa-ku, Tokyo, 142 8555 Japan

GFR)および尿細管分泌クリアランス(tubular secretion clearance: Sc)を用いて、成長過程に応じた新生児・乳幼児(2歳以下)薬用量の推定を行い、従来の推定式よりも良好な結果を得たことを報告している²⁾。

そこで本研究では、2歳以上15歳未満の小児期(幼児期、学童期、思春期)を対象年齢とし、小児薬用量の推定を試みた。まず、主として腎排泄型薬物の添付文書小児薬用量を個体(Body)あたり、標準体表面積(body surface area: BSA)あたりおよびGFRあたりの値として表現することで、成長に応じた薬用量変化に最も関連する小児期における変動因子を検討した。また、腎排泄型薬物について、臨床現場で汎用性の高い近似式を算出し、その妥当性について添付文書小児薬用量を基準として従来より汎用されているBSAを線形近似したAugsberger式と比較し検討したので報告する。

方 法

1. 小児薬用量の変動因子の検討

検討に用いた薬物は、添付文書に小児薬用量の記載があり、尿中未変化体排泄率が75%以上の腎排泄型薬剤であるバンコマイシン(VCM)³⁾、ホスホマイシン(FOM)⁴⁻⁶⁾、アルペカシン(ABK)^{7,8)}、ノルフロキサシン(NFLX)^{9,10)}、アモキシシリン(AMPC)^{11,12)}、ジゴキシシン(DGX)^{13,14)}とした(Table 1)。そして、各薬剤の添付文書小児薬用量(Dose/day)を用いて、男女別にBody, BSA, GFRあたりでそれぞれ薬用量を表現し、Dose/Body(mg/body), Dose/BSA(mg/m²), Dose/GFR(mg・min/mL)の値を各年齢ごとに算出した。BSAは厚生労働省平成12年度乳幼児身体発育調査報告書(<http://www.mhlw.go.jp/houdou/0110/h1024-4.html>)および文部科学省平成12年度学校

保健統計調査報告書(http://www.mext.go.jp/b_menu/toukei/001/index03.htm)の標準身長(HT), 標準体重(Wt)からDubois式(Eq. (1))を用いて算出した。さらに、GFR(mL/min)は、既報の式(Eq. (2))¹⁵⁾を用いてBSAより算出した。

$$BSA(m^2) = 71.84 \times HT(cm)^{0.725} \times Wt(kg)^{0.425} \times 0.0001 \quad \dots \text{Eq. (1)}$$

$$GFR(mL/min) = (-6.1604 \times BSA^2) + (99.054 \times BSA) - 17.74 \quad \dots \text{Eq. (2)}$$

例えば、2歳および10歳男児の場合、BSA(m²)は0.5122, 1.124, GFR(mL/min)は31.38, 85.78となり、対象薬剤がVCMの場合、Dose/Body(mg/body)は464.0, 1328.0, Dose/BSA(mg/m²)は905.9, 1181.5, Dose/GFR(mg・min/mL)は14.79, 15.48となる。

また、最小および最大薬用量がともに添付文書に記載されている場合は、最小薬用量を用いて検討を行った。最大薬用量は、効果以外にも最大耐用量の観点から決められていることが多いため、検討対象としなかった。そして、小児の発達段階を幼児期(early childhood)(2~5歳)、学童期(childhood)(6~11歳)、思春期(puberty)(12~14歳)に層別化した。各年齢群の小児期全体の平均値からのバラツキを後述の方法で評価し、小児の発達に伴う変化に最も関連する変動因子を検討した。

2. 小児薬用量推定式の導出

バイオアベイラビリティ(F), 全身クリアランス(clearance: CL)(L/hr/body), 定常状態における平均血中濃度($\overline{C_{ss}}$), 投与間隔(τ)を用いると、維持投与量(dose: D)は、Eq. (3)のように表される。Fが成人と小児で同等であると仮定すると(静脈内投与時: F = 1), 同一の $\overline{C_{ss}}$ を

Table 1. Doses for Children and Adults Described in Package Inserts, Urinary Excretion Ratio of the Unchanged Drug

	Doses for children ^a	Doses for adults ^a	Urinary excretion ratio of the unchanged drug
VCM	40 mg/kg/day ³⁾ iv.	2000 mg/day ³⁾ iv.	85~90 % ³⁾
FOM	40~120 mg/kg/day ⁴⁾ p.o. 100~200 mg/kg/day ⁵⁾ iv.	2000~3000 mg/day ⁴⁾ p.o. 2000~4000 mg/day ⁵⁾ iv.	85.5% ⁶⁾
ABK	4~6 mg/kg/day ⁷⁾ im. iv.	150~200 mg/kg/day ⁷⁾ im. iv.	86.75 % ⁸⁾
NFLX	6~12 mg/kg/day ⁹⁾ p.o.	300~800 mg/day ¹⁰⁾ p.o.	78.4 % ⁹⁾
AMPC	20~40 mg/kg/day ¹¹⁾ p.o.	750~1000 mg/day ¹¹⁾ p.o.	86 % ¹²⁾
DGX	(maintenance dose) 0.008~0.020 mg/kg/day ¹³⁾ p.o.	(maintenance dose) 0.25~0.50 mg/day ¹³⁾ p.o.	76% ¹⁴⁾

^aThe bold and italic numbers are the values employed for the prediction of doses.

得ることができる投与量比は Eq. (4)により与えられる (C : 小児, A : 成人) .

$$D = \frac{CL \cdot \overline{C_{ss}}}{F} \quad \dots \text{Eq. (3)}$$

$$\frac{D_C}{D_A} = \frac{CL_C \cdot F_A}{CL_A \cdot F_C} = \frac{CL_C}{CL_A} \quad \dots \text{Eq. (4)}$$

腎クリアランス(renal clearance : CLr)は, GFR, fp, Sc, 尿細管再吸収率(R)を用いると, Eq. (5)のように表される. 腎排泄型薬物において CLr $\equiv$ CL と近似でき, R が成人と小児で同等であると仮定すると, Eq. (4)は Eq. (6)と表される.

$$CLr = (fp \cdot GFR + Sc) \cdot (1 - R) \quad \dots \text{Eq. (5)}$$

$$\frac{D_C}{D_A} = \frac{CL_C}{CL_A} = \frac{CLr_C}{CLr_A} \equiv \frac{fp_C \cdot GFR_C + Sc_C}{fp_A \cdot GFR_A + Sc_A} \quad \dots \text{Eq. (6)}$$

尿細管からの分泌量は, 尿細管の容積ではなく, 尿細管上皮細胞の膜表面積に影響を受けるのではないかと考え, 膜面積の小児と成人の比を体表面積の小児と成人の比で近似できると仮定すると, Sc の小児と成人の比は Eq. (7)と表される.

$$\frac{Sc_C}{Sc_A} \equiv \frac{BSA_C}{BSA_A} \quad \dots \text{Eq. (7)}$$

また, Eq. (2)に示すように GFR は BSA の 2 次関数であるため, GFR の小児と成人の比を BSA の小児と成人の比で近似できると仮定すると, GFR の小児と成人の比は Eq. (8)と表される.

$$\frac{GFR_C}{GFR_A} \equiv \frac{BSA_C}{BSA_A} \quad \dots \text{Eq. (8)}$$

fp は, 1 歳で成人とほぼ同じ値となる¹⁶⁾ことから, 2 歳以上の小児(幼児以上)では fp_C $\equiv$ fp_A と近似できる. そこで Eq. (6)は, Eqs. (7)(8)より Eq. (9)となる.

$$D_C \equiv D_A \cdot \frac{fp_C \cdot BSA_C + Sc_A \cdot \frac{BSA_C}{BSA_A}}{fp_A \cdot BSA_A + Sc_A} = \frac{BSA_C \times \left(\frac{fp_C \cdot BSA_A + Sc_A}{BSA_A} \right)}{fp_A \cdot BSA_A + Sc_A} = D_A \cdot \frac{BSA_C}{BSA_A} \quad \dots \text{Eq. (9)}$$

一方, Eq. (6)は, Eqs. (7)(8)より Sc_C/Sc_A $\equiv$ GFR_C/GFR_A の関係も成り立つため Eq. (10)と表せる.

$$D_C \equiv D_A \cdot \frac{fp_C \cdot GFR_C + Sc_A \cdot \frac{GFR_C}{GFR_A}}{fp_A \cdot GFR_A + Sc_A} = \frac{GFR_C \times \left(\frac{fp_C \cdot GFR_A + Sc_A}{GFR_A} \right)}{fp_A \cdot GFR_A + Sc_A} = D_A \cdot \frac{GFR_C}{GFR_A} \quad \dots \text{Eq. (10)}$$

つまり, 小児薬用量は BSA の小児と成人の比, または GFR の小児と成人の比として近似できる二つの可能性が示される. 前項の小児薬用量変動因子の解析において, より適切な式を次項の近似式導出に用いることとした.

3. 小児薬用量推定近似式の導出

年齢ごとの平均身長と平均体重をデータベースから抽出することは臨床の場では困難であるため, 年齢のみを用いる近似式による推定のほうがより有用性が高いと考え, 小児薬用量推定式の線形および二次の近似式を導出した.

小児薬用量推定近似式は, 従属変数 y を D_C/D_A, 独立変数 x を Age とし, D_C の変動に合わせ, 係数 a, b, c, d, e を用いると Eqs. (11)(12)と表せる.

$$\text{線形近似: } D_C/D_A = a \cdot \text{Age} + b \quad \dots \text{Eq. (11)}$$

$$\text{二次近似: } D_C/D_A = c \cdot \text{Age}^2 + d \cdot \text{Age} + e \quad \dots \text{Eq. (12)}$$

そして, 年齢と D_C/D_A(男・女各 D_C/D_A の年齢による変化曲線)の図を用いてそれぞれ近似することで最適な係数を算出した(Microsoft Excel[®]). なお, D_C は, 2~15 歳を 156 点に等分割した年齢(約 0.083 歳ごと)における身長・体重を用い Eqs. (1)(2)より算出した. 同様に D_A は, 成人の標準身長・体重を用いて Eqs. (1)(2)より算出した.

4. 評価方法および統計処理

1)小児薬用量変動因子の検討

検討薬剤の薬用量を補正した値(Dose/Body, Dose/BSA, Dose/GFR)ごとに, 小児期全体の平均値に対する男女別の各年齢群(幼児期, 学童期および思春期)の平均値のバラツキを評価するため, 男女別および年齢群別の root mean squared prediction error (RMSE)¹⁷⁾を以下の Eq. (13)にて算出した.

$$\text{相対 RMSE}(\%) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \left(\frac{Z_i - \bar{Z}}{\bar{Z}} \right)^2 \times 100 \quad \dots \text{Eq. (13)}$$

ただし, $\bar{Z}$ は小児期全体の Dose/Body, Dose/BSA, Dose/GFR の平均値, z は, 男女ごとの各年齢群を 48 等分割して算出した Dose/Body, Dose/BSA, Dose/GFR の平均値とした(n = 48).

さらに算出された Dose/BSA, Dose/GFR の相対 RMSE %値について Wilcoxon t-test を用いて検定を行い, p < 0.05 を有意差ありとした(SPSS[®] 11.0 J for Windows, SPSS Inc.).

2)小児薬用量推定近似式の妥当性の検討

小児薬用量推定近似式の妥当性(予測精度)を検討するために, 添付文書小児薬用量を基準として, 線形および二次近似式を用いて算出される小児薬用量, BSA を線形近似した Augsberger 式(Eq. (14))を用いて算出される小児薬用量との間の相対 RMSE%(Eq. (13))を算出した. ただし, Eq. (13)において, z には各推定法による各薬剤の小児薬用量推定値を用い, $\bar{z}$ には各薬剤の添付文書小児薬用量とし, 2 歳から 1 歳おきの年齢(n = 13)ごとに z, $\bar{z}$ を算出した.

$$\text{Augsberger 式: } D_c = D_A \times \frac{(Age \times 4 + 20)}{100} \quad \dots \text{Eq. (14)}$$

なお、算出された小児薬用量が成人量を超える場合には成人量を用いた。各相対 RMSE% 値の有意差については Wilcoxon t-test を用いて検定を行い $p < 0.05$ を有意差ありとした (SPSS® 11.0 J for Windows, SPSS Inc.)。

さらに、検討薬剤の添付文書小児薬用量と線形近似式、二次近似式、Augsberger 式それぞれから算出される小児薬用量について、小児薬用量 / 成人薬用量比 (D_c / D_A ; pediatric/adult dose ratio) をとり、相関解析を行った (Microsoft Excel®)。そして、相関式の傾きがより 1 に近く、y 切片がより 0 に近い推定式を添付文書小児薬用量の推定式として精度が高いと判断した。

結 果

1. 小児薬用量の変動要因の検討

小児期全体の平均値に対する男女別の各年齢群 (幼児期、学童期および思春期) の平均値の相対 RMSE% を、検討薬剤ごとに各補正值 (Dose/Body, Dose/BSA, Dose/GFR) 間で比較した (Fig. 1)。VCM(iv.), FOM(p.o.), ABK(iv.), NFLX(p.o.) における小児期全体の平均値に対する男女別の各年齢群のバラツキは、Dose/GFR が Dose/BSA と比較して有意に小さかった ($p < 0.05$)。AMPC(p.o.), DGX(p.o.) におけるバラツキには、Dose/GFR と Dose/BSA との間に有意差はなかった ($p > 0.05$)。一方で、FOM(iv.) におけるバラツキは、Dose/GFR が Dose/BSA と比較して有意に大きかった ($p < 0.05$)。

2. 小児薬用量推定近似式の導出

上記の結果より、小児薬用量の推定近似に GFR_c / GFR_A 比を用いることとした。Figs. 2, 3 に GFR_c / GFR_A とその線形および二次近似式を示した。これらより、小児薬用量の近似式は、以下のように求められた (Eqs. (15) ~ (18))。

1) 男児

$$\text{線形近似: } D_c \equiv D_A \cdot (0.054 \text{ Age} + 0.093) \quad \dots \text{Eq. (15)}$$

$$\text{二次近似: } D_c \equiv D_A \cdot (0.0012 \text{ Age}^2 + 0.035 \text{ Age} + 0.16) \quad \dots \text{Eq. (16)}$$

2) 女児

$$\text{線形近似: } D_c \equiv D_A \cdot (0.062 \text{ Age} + 0.12) \quad \dots \text{Eq. (17)}$$

$$\text{二次近似: } D_c \equiv D_A \cdot (0.00026 \text{ Age}^2 + 0.057 \text{ Age} + 0.13) \quad \dots \text{Eq. (18)}$$

3. 小児薬用量推定近似式の妥当性についての検討

対象薬剤の添付文書小児薬用量を基準として、線形あるいは二次近似式を用いて算出される小児薬用量および Augsberger 式を用いて算出される小児薬用量の相対 RMSE% を Fig. 4 に示した。相対 RMSE% は、男児では VCM(iv.), FOM(p.o.), NFLX(p.o.) は 16.7 (Augsberger 式)

に対して 9.7 (線形近似) と 8.0 (二次近似)、そして女児では VCM(iv.), FOM(p.o.), NFLX(p.o.) は 17.5 に対して 14.4 と 12.8, ABK(iv.), AMPC(p.o.) は 24.3 に対して 12.8 と 14.0, FOM(iv.) は 44.7 に対して 38.7 と 39.5, DGX(p.o.) は 31.1 に対して 22.2 と 23.3 となった。したがって、男児では VCM(iv.), FOM(p.o.), NFLX(p.o.), 女児ではすべての薬剤で Augsberger 式より算出される小児薬用量と比較して、近似式より算出される小児薬用量のほうが添付文書小児薬用量に対して予測精度が高かった。また、近似式を用いて算出される小児薬用量と Augsberger 式を用いて算出される小児薬用量との添付文書小児薬用量に対する予測精度は、男児では有意差が認められなかった ($p > 0.05$) が、女児では近似式を用いたほうが予測精度は有意に高かった ($p < 0.05$)。

各薬剤の添付文書小児薬用量と導出した近似式 (Eqs. (15) ~ (18)) から算出された小児薬用量の間には、傾き 0.766, y 切片 0.061 (線形近似) および傾き 0.772, y 切片 0.058 (二次近似) の相関性が見出された。一方で、Augsberger 式から算出された小児薬用量とは、傾き 0.533, y 切片 0.166 の相関性であった (Fig. 5)。なお、相関解析には、2016 点 (各薬剤 288 × 7) を用いたが、図示するにあたって視認性を高めるため、各薬剤において 14 点 (男児女児各 7 点) ずつ等間隔で選びプロットした。結果として、傾きが 1 に近い順に二次近似式 > 線形近似式 > Augsberger 式であり、しかも y 切片が 0 に近い順に二次近似式 > 線形近似式 > Augsberger 式であったことから、予測性の面でわれわれの提唱した式は Augsberger 式より優れていた。

考 察

医師が小児に薬用量を処方する際、添付文書に記載された体重あたりの小児薬用量を参考にして用量を設定することがほとんどである。しかしながら、添付文書上に小児薬用量が記載されていない場合は、Augsberger 式、Young 式、Clark 式、Crawford 式、von Harnack の換算表のように年齢、体重そして体表面積などを変数とした連続的または離散的な関数を用いる方法が使用されている。そのなかでも体表面積に近似した Augsberger 式や von Harnack の換算表は、簡易的に小児薬用量を算出することができるため、臨床現場では汎用されている。一方で、Augsberger 式による薬用量推定は年齢に対して直線的に増加するため、小児期全体の推定については不正確な薬用量推定になる可能性が高く、von Harnack の換算表は、3 カ月、6 カ月、1 歳、3 歳、7.5 歳、12 歳と不連続な値であるため年齢や月齢によっては推定できない場合がある。また、体重あたりで薬用量を設定する場合の問題点として、実際の臓器機能は同一だが、肥満児など脂肪や筋肉量の違いで薬用量が異なる場合が生じる。われわれは、すでに腎排泄型薬物においては、小児薬用

Fig 1 . Relative RMSE (%) of Doses for VCM (iv.), FOM (iv., p.o.), ABK (iv.), NFLX (p.o.), AMPC (p.o.), DGX (p.o.) Normalized by Body, BSA, and GFR.

量の推定の指標として薬物 CL と直接的に関係する GFR を用いたほうがより正確であることを示し、成長過程に応じた成人薬用量からの新生児・乳幼児薬用量の推定に成功した²⁾。そこで本研究では、対象年齢を 2 歳から 15 歳までに拡大し、GFR を用いた推定式から、臨床現場においても汎用できるように年齢を用いた簡易的な近似式を性別ごとに求め、小児期の成長過程に応じた簡便な推定法を提唱した。

検討薬剤を採択する際、75% 以上の腎排泄型で添付文書に小児薬用量の記載がある薬剤は限られており、本検討では抗生物質が中心となった。検討薬剤の添付文書

小児薬用量を Body, BSA, GFR あたりで表現し、Dose/Body(mg/body), Dose/BSA(mg/m²), Dose/GFR(mg·min/mL)の値を各年齢ごとに算出した結果、大半の薬剤において、Dose/GFR の RMSE が最も小さく小児期を通して最も一定の値を示した(Fig. 1)。一方で、FOM(iv.)のみ Dose/Body の RMSE(小児期全体の平均値に対する男女別の各年齢群の平均値のパラツキ)が最も小さく一定の値を示した。これは、FOM(iv.)の Dose/Body が男児・女児ともに約 6 歳で成人値を示し、学童期、思春期の平均値が等しい値となったためである。したがって、Dose/Body が一定な条件下で各年齢群の平均値が必ず変

Fig 2 . Age-related Changes for GFR_c/GFR_a During Childhood Employed for Linear Approximation of Pediatric Doses. GFR_c/GFR_a was calculated using Eqs. (1) and (2) in the method section with the calculation interval of approximately 0.083 year of age.

Fig 3 . Age-related Changes for GFR_c/GFR_a During Childhood Employed for Second-Order Approximation of Pediatric Doses. GFR_c/GFR_a was calculated using Eqs. (1) and (2) in the method section with the calculation interval of approximately 0.083 year of age

Fig 4 . Relative RMSE (%) of Doses for VCM (iv.), FOM (iv., p.o.), ABK (iv.), NFLX (p.o.), AMPC (p.o.), DGX (p.o.) in Comparison with the Pediatric Doses Described in Drug Package Inserts.

化する Dose/BSA, Dose/GFR に比して, Dose/Body が小児期全体の平均値に対して各年齢群の平均値の差が小

さい, すなわち RMSE が最も小さいという, 小児の腎機能発達とは対応しない結果となった。

Fig 5 . Relationship between Pediatric/Adult Dose Ratio for Package Insert and Pediatric/Adult Dose Ratio Estimated by Linear Approximation Method, Second-Order Approximation Method and Augsberger Equation. The dose ratios for the two groups of drugs (VCM (iv.), FOM (p.o.), NFLX (p.o.) ; ABK (iv.), AMPC (p.o.)) are overlapping and shown as the same symbols.

小児の GFR は、血清クレアチニン値より Schwartz の eGFR 換算式(Eq. (19))¹⁸⁾からも推定できる。

$$\text{小児の推定 GFR}(\text{mL} / \text{min} / 1.73 \text{ m}^2) = \frac{0.55 \times \text{HT}(\text{cm})}{\text{血清 Cr}(\text{mg} / \text{dL})} \quad \dots \text{Eq. (19)}$$

したがって、GFR を薬用量推定に用いることで小児において腎機能が低下した場合でも対応可能であると考えられる。以上のことから、腎排泄型薬物については、GFR を考慮した小児薬用量の推定が、臨床現場で主に汎用されている BSA に基づく推定法よりも妥当であると考えられた。

そこで $\text{GFR}_c / \text{GFR}_A$ を用いた小児薬用量推定式(Eq. (10))から、 $\text{GFR}_c / \text{GFR}_A$ に対する線形および二次近似式を導出した。そして、各近似式と BSA に線形近似する Augsberger 式から算出される小児薬用量と添付文書小児

薬用量と比較することで近似式の妥当性について検討した。その結果、男児の FOM(iv.)、ABK(iv.)、AMPC(p.o.)、DGX(p.o.)については、Augsberger 式と近似式の予測精度は同等であり、女児の FOM(iv.)、ABK(iv.)、AMPC(p.o.)、DGX(p.o.)、そして男・女児の VCM(iv.)、FOM(p.o.)、NFLX(p.o.)については、予測精度は近似式のほうが優れていた(Fig. 4)。男・女児間の成長の差をみると、2000 年に報告された日本人小児の標準体重より女児のほうが小児期の成長が早く、思春期の女児では 15 歳でほとんど成人と同じ値となる。その結果、近似式も男児に比して女児のほうがやや高用量を予測できる推定式となり、同じ薬剤でも予測精度に差が生じたと考えられる。添付文書には性差による用量を設定していないため、厳密にはわれわれが導出した近似式のほうがより小児の生理学的発達を考慮した推定であり、正確な推定値を予測でき

た可能性が示唆された。FOM(iv.)に関しては、添付文書小児薬用量に対する近似式から算出される小児薬用量のRMSE(%)が男児・女児ともに30%以上あり、性差に関係なく添付文書小児薬用量と近似式による推定値に比較的大きな乖離があった。これは、検討に用いた添付文書最小小児薬用量がFOM(p.o.)では40 mg/kg/day、FOM(iv.)では100 mg/kg/dayと大きな差があり、通常の場合(Dose(p.o.) > Dose(i.v.))とは逆であることに起因する乖離といえる。また、FOM(iv.)の添付文書小児薬用量は、1980年以來未改訂であり、その後の臨床データの蓄積から導出したものではないため、今回算出した近似式の投与量でも十分である可能性が示唆された。

6種の腎排泄型薬物の添付文書小児薬用量とAugsberger式を用いた小児薬用量の線形近似式を用いた小児薬用量との間の相関式に比して、近似式を用いた小児薬用量との間の相関式のほうが傾きがより1に近く、y切片がより0に近い結果となった。このことから、小児期における変動因子としてのGFRの選択および線形および二次近似式からの小児薬用量推定は妥当であったといえる。また、厳密には二次近似式のほうが推定精度は高いが、Fig. 4に示したRMSE(%)値やFig. 5に示した傾きおよびy切片の差を考えると臨床現場では煩雑ではない線形近似式のほうが有用であると考えられた。

本研究では、腎排泄型薬物の小児薬用量の推定法として薬物動態学的変動因子であるGFRを指標とし、他の変動因子であるBSAより有意に良好な結果を得た。そして、臨床現場で汎用できるよう性差も考慮した線形近似式を導出したことは有用であると考えられる。今回われわれは、最終的に腎排泄型薬物の小児薬用量を累乗計算する必要なく四則演算のみで迅速に算出できる簡便推定法を提唱した。肝代謝型薬物については現在、肝体積を考慮した同様な方法を開発中である(論文作成中)。従来の小児薬用量の推定法であるAugsberger式、Young式、Clark式、Crawford式、von Harnackの換算表などは、薬物の代謝排泄過程とその生理学的変動を考慮しておらず、本研究のように薬物動態学的メカニズムに立脚して求められた小児薬用量推定法の普及が期待される。

謝辞 本研究は、「昭和大学ハイテクリサーチ研究」によるものである。

引用文献

- 1) 鈴木信也, 関山正夫, 杉山恵理花, 佐藤均, 医師・看護師・薬剤師間の情報共有を目的とする院内LANを用いた医薬品情報データベースの構築, 医療薬学, **34**, 1127-1136 (2008).

- 2) 鈴木信也, 村山悠佳, 杉山恵理花, 関山正夫, 佐藤均, 腎機能の生理学的発達を考慮した腎排泄型薬剤における新生児・乳幼児薬用量の推定, 薬学雑誌, **129**, 829-842 (2009).
- 3) “塩酸バンコマイシン点滴静注用0.5g, 塩酸バンコマイシン点滴静注用キット0.5g添付文書”, 塩野義製薬株式会社, 2008年4月改訂版。
- 4) “ホスミシン®錠250, 錠500添付文書”, 明治製菓株式会社, 2008年1月改訂版。
- 5) “ホスミシン®Sバッグ1g点滴静注用, バッグ2g点滴静注用添付文書”, 明治製菓株式会社, 2007年4月改訂版。
- 6) K. Murakawa, T. Murakawa, H. Sakamoto, S. Fukada, T. Konishi, M. Nishida, Pharmacokinetics of fosmidomycin, a new phosphonic acid antibiotic, *Antimicrob. Agents. Chemother.*, **21**, 224-230 (1982).
- 7) “ハベカシン®注射液25mg, 75mg, 100mg, 200mg添付文書”, 明治製菓株式会社, 2008年6月改訂版。
- 8) K. Totsuka, K. Shimizu, N. Mitomi, T. Niizato, M. Araake, Evaluation of once-daily administration of arbekacin. Experimental study and determination of pharmacokinetic properties in man, *Jpn. J. Antibiotics.*, **47**, 676-692 (1994).
- 9) “小児用バクシダール®錠50mg添付文書”, 杏林製薬株式会社, 2007年10月改訂版。
- 10) “バクシダール®錠100mg, 錠200mg添付文書”, 杏林製薬株式会社, 2007年2月改訂版。
- 11) “サワシリン®カプセル250, 細粒10%, 錠250添付文書”, アステラス製薬株式会社, 2008年8月改訂版。
- 12) L.S. Goodman, A. Gilman, “グッドマン・ギルマン薬理書下”, 第9版, 高折修二, 福田英臣, 藤原元始, 大森義仁, 高木敬次郎, 上條一也監訳, 廣川書店, 1999, pp. 2245-2343.
- 13) “ジゴシン®錠0.125mg, 錠0.25mg, 散0.1%添付文書”, 中外製薬株式会社, 2005年11月改訂版。
- 14) W.A. Ritschel, “グラフによる臨床薬物動態解析法”, 海老原昭夫, 鈴木けい子訳, 薬事日報社, 1998, pp. 155-162.
- 15) T.N. Johnson, A. Rostami-Hodjegan, G.T. Tucker, Prediction of the Clearance of Eleven Drugs and Associated Variability in Neonates, Infants and Children, *Clin. Pharmacokin.*, **45**, 931-956 (2006).
- 16) M.E. Burton, L.M. Shaw, J.J. Schentag, W.E. Evans, “Applied Pharmacokinetics & Pharmacodynamics”, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2006, pp. 213-230.
- 17) L.B. Sheiner, S.L. Beal, Some Suggestions for Measuring Predictive Performance, *J. Pharmacokin. Biopharm.*, **9**, 503-512 (1981).
- 18) 松尾清一, 飯野靖彦, 内田俊也, 井関邦敏, 今井圓裕, 木村健二郎, 塚本雄介, 新田孝作, 原茂子, 松尾清一, 松山健, 守山敏樹, 山縣邦弘, 渡辺毅, 安田宣成, “CKD診療ガイド”, 日本腎臓学会編, 東京医学社, 2007, pp. 40-41.