新生児, 小児, 肥満小児における Tobramycin の 母集団パラメータの算出とベイジアン法を用いた 新生児の個別投与設計への適用

松 下 良^{*1} 出 口 芳 春^{*1} 中 島 恵 美^{*1}
市 村 藤 雄^{*1} 谷 口 昂^{*2} 渡 部 礼 二^{*3}

(受付: 1988年11月10日)

Parameter Estimation of Population Pharmacokinetics of Tobramycin
in Newborn Infants, Children, and Obese Children, and Its Applica-
tion to Individualizing Optimal Therapy in Newborn Infants by the
Bayesian Method

Ryo MATSUSHITA^{*1} Yoshiharu DEGUCHI^{*1} Emi NAKASHIMA^{*1}
Fujio ICHIMURA^{*1} Noboru TANIGUCHI^{*2} and Reiji WATANABE^{*3}

^{*1} Hospital Pharmacy, Kanazawa University, 13-1 Takara-machi, Kanazawa 920, Japan

^{*2} Department of Pediatrics, Kanazawa University

^{*3} Department of Pediatrics, Ishikawa Prefectural Central Hospital

The population pharmacokinetic parameters of tobramycin were estimated by the computer program NONMEM in 14 newborn infants, 6 children, and 5 obese children with normal renal function. All of them were administered tobramycin with i. v. drip infusion for 30 min.

Two models were used to obtain the population pharmacokinetic parameters: in the first model, it is assumed that volume of distribution and clearance are directly proportional to the body weight (linear model), and the other is exponentially related to the body weight (power model). The values of the objective function obtained by the population pharmacokinetic analysis for all of the patients indicated that the power model appeared significantly superior to the linear model.

The results were used prospectively to forecast tobramycin concentrations in newborn infants by the Bayesian method. Firstly, the most suitable sampling time for predictive performance of the Bayesian method with single sampling point was determined by comparing various sampling times (4, 8, 12 hr). The predictions of serum concentrations using the single point of 12 hr after a single dose were best fitted to the observed data in 7 newborn infants. Secondly, the Bayesian method was applied to the dosage regimen during the

^{*1} 金沢大学医学部附属病院薬剤部 〒920 金沢市宝町 13-1

^{*2} 金沢大学医学部附属病院小児科

^{*3} 石川県立中央病院小児科

multiple dosing in another 5 newborn infants using the population pharmacokinetic parameters estimated by the power model. The predicted serum concentrations of tobramycin were in good agreement with the observed data.

Key words: tobramycin, population pharmacokinetic parameters, Bayesian method, newborn infants, children

緒 言

アミノグリコシド系抗生剤の投与方法については臨床その治療域が狭く、副作用である耳毒性、腎毒性が問題となるため薬物速度論を用いた助言とモニタリングの重要性が指摘されている¹⁾。アミノグリコシド系抗生剤は、主として細胞外液に分布するが、細胞外液量は年齢²⁾、肥満度³⁾に応じて変化することが知られている。

われわれは、これまでに生理学的薬物速度論の手法を用いて新生児および小児における cefazolin と tobramycin の体内分布機構を検討してきた^{4~6)}。その結果、新生児における tobramycin の分布容積は小児の約 1.5 倍で、かつ個体差も大きいことがわかった⁴⁾。さらに肥満小児においては、実体重換算よりも、理想体重と脂肪組織量を考慮して、患児ごとに投与量を設定したほうがよいことを明らかにした^{5,6)}。

個々の患児に対し最適な投与設計を行うためには、患児個別の分布容積やクリアランスを求める必要があるが容易ではない。投与設計をより簡便にするには、近年広く臨床に応用されつつあるベジアン法の適用が考えられる^{7~9)}。

アミノグリコシド系抗生剤へのベジアン法の適用例がいくつか報告されており^{10~13)}、有用性が認められているが新生児、小児、肥満小児について tobramycin の母集団パラメータを求め、それらのデータをベジアン法へ適用した例は見られない。

本研究の目的は、tobramycin について新生児から小児に渡って蓄積したデータをもとに全低年齢層患児を通しての母集団パラメータを求め、その結果を用いて新生児におけるベジアン法を用いた個別投与設計法の有用性を検討することである。

対象および方法

1. 対 象

母集団パラメータの見積りは、われわれが測定し、すでに報告したデータをもとに行った^{4~6)}。すなわち金沢大学医学部附属病院、石川県立中央病院および国立療養所医王病院に入院中の腎機能の正常な新生児 14 名⁴⁾、小児 6 名⁵⁾、肥満小児 5 名⁶⁾ の感染患児または、感染が疑われる患児 (Tab. 1) が対象である。測定に先立ち小児の場合は両親および本人、新生児の場合は両親にその主旨を説明し理解と承諾を得た。母集団パラメータを求めるための各患児の血清中 tobramycin 濃度データを Fig. 1 に示す。また同条件下の 5 名の新生児 (Tab. 2) に、新たに本投与設計法による治療を行った。

2. 投与および採血方法

今回新たに治療が行われた新生児 5 名の投与方法について記す。まず平均 $2.57 \pm 0.15 \text{ mg/kg}$ の 5% ブドウ糖液で希釈した tobramycin (Tobramycin®, シオノギ製薬, 大阪) を前腕静脈に留置したカテーテルから定流量ポンプ (STC-521, テルモ株式会社, 東京) を用いて 30 分間点滴静注した。次に、4 時間後および 12 時間後に微量採血管 (マイクロテイナー®, No. 5960, Becton Dickinson and Company, USA) で足底穿刺法により採血した。採血した血液は、60 分以上室温に放置後、遠心して血清を分離した。分離した血清は測定まで冷凍保存した。

その後、投与 12 時間目の採血データと患児の体重から繰返し投与時の投与量を、最高血清中濃度が $10 \mu\text{g/ml}$ を越えないように設定した。そして単回投与後少なくとも 1 日経過した後、設定した投与量を 30 分間点滴静注により 12 時間ごとに 5 回繰返し投与した。採血時間は、繰返し投

Tab. 1 Patient Characteristics for the Population Pharmacokinetic Analysis

	Newborn ^{a)} infants	Normal ^{b)} children	Obese ^{c)} children
Number of patients	14	6	5
Males/Females	13/1	2/4	4/1
Age ^{d)}	8.6±6.6 days	6.8±3.4 yr	6.8±3.0 yr
(range)	(2–28)	(3.0–12.3)	(1.8–9.3)
Body weight ^{d)} , kg	2.304±0.720	19.6±7.3	42.2±18.8
(range)	(1.355–3.769)	(13.4–29.8)	(22.4–63.0)
Ideal body weight ^{d)} , kg	—	—	25.0±9.9
(range)	—	—	(13.0–35.5)
Scr ^{d)} , mg/dl	0.68±0.35	0.68±0.08	0.62±0.15
(range)	(0.22–1.45)	(0.60–0.80)	(0.40–0.80)
BUN ^{d)} , mg/dl	9.7±6.6	16.0±3.7	12.6±2.2
(range)	(1.0–24.5)	(12.0–22.0)	(9.0–14.6)
Dose, mg/kg	2.0, 2.5	2.0	1.51–2.00
Total number of data points	69	36	30

Scr: serum creatinine, BUN: blood urea nitrogen.

^{a)} Ref. 4), ^{b)} Ref. 5), ^{c)} Ref. 6), ^{d)} Mean±S. D.

Fig. 1 Serum concentration-time profiles after a 30 min iv drip infusion of tobramycin in newborn infants (panel A) and children (panel B). Detailed patient characteristics are listed in Tab. 1.

Tab. 2 Patient Characteristics for the Evaluation of the Bayesian Analysis

Patient No.	1	2	3	4	5
Sex	M	M	F	M	M
Body weight at birth, g	1360	3505	1690	2018	1716
Age, day	4	6	10	9	10
Body weight in study, g	1230	3532	1500	1812	1562
Scr, mg/dl	1.9	1.0	1.5	0.8	0.9
BUN, mg/dl	17	5	25	4	3
Dose at 1st iv infusion, mg/kg	2.44	2.41	2.67	2.76	2.56
Dose during multiple dosing, mg/kg	2.44	2.46	2.33	2.21	2.24
Total number of data points	2	4	5	5	4

Scr: serum creatinine, BUN: blood urea nitrogen.

与開始時を起点として 12, 13.5, 36, 37.5, 60 時間後とし, 点滴開始後 1.5, 12 時間目の値を, それぞれ peak level, trough level とした.

3. 測定方法

血清中 tobramycin 濃度の測定は, 螢光偏光イムノアッセイ法 (TDX®, ダイナボット, 東京) により行った. 本測定法による測定値の変動係数は 5% 以下であった.

4. 解析方法

a) 母集団パラメータの推定

血清中 tobramycin 濃度変化を表すモデルとして, (1), (2)式に示す点滴静注を含む 1 コンパートメントモデルを用いた. これは Fig. 1 より投与開始 1 時間以後の血清中濃度推移の傾きが, ほぼ 1 コンパートメントモデルに近似できると考えたからである.

$$0 < t_i < t_0$$

$$CC_{ij} = \frac{R_{inf,j}}{CL_j} (1 - e^{-CL_j t_i / Vd_j / 1000}) \quad (1)$$

$$t_0 \leq t_i$$

$$CC_{ij} = \frac{R_{inf,j}}{CL_j} (1 - e^{-CL_j t_0 / Vd_j / 1000}) \cdot e^{-CL_j (t_i - t_0) / Vd_j / 1000} \quad (2)$$

ここで CC_{ij} は患児 j の個別パラメータを用いて得られる時間 t_i における推定血清中濃度 ($\mu\text{g/ml}$), $R_{inf,j}$, t_0 , CL_j , Vd_j は, それぞれ患児 j の点滴速度 ($\mu\text{g/min}$), 点滴時間 (min), クリアランス (ml/min), 分布容積 (l) を表す.

回帰モデル式は, Kelman らの方法¹²⁾に準じてクリアランス (CL) あるいは, 分布容積 (Vd) と体重の間に比例関係を組み込んだ式 ((3), (4) 式, 以下直線回帰モデルと略す) と, 新たにべき関数関係の式 ((5), (6) 式, 以下指数回帰モデルと略す) を仮定した. この各モデルの適合性を尤度比検定¹⁴⁾により検討した.

$$\hat{CL}_j = \theta_1 \cdot BW_j \quad (3)$$

$$\hat{Vd}_j = \theta_3 \cdot BW_j \quad (4)$$

$$\hat{CL}_j = \theta_1 \cdot BW_j^{\theta_2} \quad (5)$$

$$\hat{Vd}_j = \theta_3 \cdot BW_j^{\theta_4} \quad (6)$$

ここで, BW_j は患児 j の体重 (kg), θ_r ($r=1, 2, 3, 4$) は固定効果を表すパラメータ, $\hat{CL}_j$, $\hat{Vd}_j$ は患児 j の CL, Vd の推定値を示す.

個体間変動, 個体内変動の誤差モデルは, 以下の式を用いた. パラメータおよび測定値の分布型は正規分布を仮定した.

$$CL_j = \hat{CL}_j (1 + \eta_{CL,j}) \quad (7)$$

$$Vd_j = \hat{Vd}_j (1 + \eta_{Vd,j}) \quad (8)$$

$$CO_{ij} = CC_{ij} + \varepsilon_{ij} \quad (9)$$

ここで, $\eta_{CL,j}$ は CL の個体間変動に基づく誤差を表し, 平均 0, 分散 $\text{VAR}(CL)$ である. 同様に $\eta_{Vd,j}$ は Vd の個体間変動に基づく誤差を表し, 平均 0, 分散 $\text{VAR}(Vd)$ である. 一方, CO_{ij} は, 患児 j の時間 t_i における血清中 tobramycin 濃度の実測値であり, 個体内変動に基づく誤差 ε_{ij} を含む. ε_{ij} は, 平均 0, 分散 $\text{VAR}(\varepsilon)$ である. CL, Vd に関して相対誤差を仮定したのは, 各患児ごとにノンコンパートメント解析により CL, Vd を求めたところ, 各患児間の変動幅が大きく, また体重が重くなるに従って偏差が大きくなる傾向が見られたためである. 血清中 tobramycin 濃度に関しては, 今回解析に用いた実測値の変動幅が $0.77 \sim 5.82 \mu\text{g/ml}$ と大きくなかったため絶対誤差モデルを仮定した.

対象とする母集団を以下の四つの場合 (解析 A, B, C, D) に分けて解析した. 解析 A では全患児 (Tab. 1, Fig. 1) を対象に直線回帰モデルを用いて母集団パラメータを算出した. 解析 B では新生児のみを対象に直線回帰モデルを用いて母集団パラメータを算出した. 解析 C では肥満小児を含む小児のみを対象に直線回帰モデルを用いて母集団パラメータを算出した. 解析 D では全患児を対象に指数回帰モデルを用いて母集団パラメータを算出した.

肥満小児の体重は, 加藤らの理想体重¹⁵⁾をもとに次の換算式を用いて補正した値を用いた⁶⁾.

$$\text{肥満小児の補正体重} = 0.4 \times (\text{実体重} - \text{理想体重}) + \text{理想体重} \quad (10)$$

母集団パラメータは, NONMEM を用いて算出した¹⁶⁾. 計算の実行には, 金沢大学情報処理センター, FACOM-M360 AP を利用した.

b) ベイジアン法による個別パラメータの推定

個別パラメータ CL_j , Vd_j の推定は, 目的関数

(Obj) に(11)式を用いてベイズ法プログラム MULTI 2 (BAYES)¹⁷⁾ により行った。

$$\text{Obj} = \frac{(\text{CO}_{ij} - \text{CC}_{ij})^2}{\text{VAR}_i(\varepsilon)} + \frac{(\hat{\text{CL}}_j - \text{CL}_j)^2}{\hat{\text{CL}}_j^2 \text{VAR}(\text{CL})} + \frac{(\hat{\text{Vd}}_j - \text{Vd}_j)^2}{\hat{\text{Vd}}_j^2 \text{VAR}_j(\text{Vd})} \quad (11)$$

ここで、 $\text{VAR}_i(\varepsilon)$ は測定値 CO_{ij} の誤差分散を表す。計算には、パーソナルコンピュータ N5200 モデル 05 (NEC) を使用した。パラメータの事前分布には、解析 D により得られた母集団パラメータを使用した。ただし測定値の分散については絶対誤差を、CL, Vd に関しては相対誤差を仮定した。

5. 新生児の個別投与設計

a) ベイズ法による血清中 tobramycin 濃度の予測性に及ぼす採血時間の影響

解析 D により得られた母集団パラメータと個々の患児で得られた血清中 tobramycin 濃度測定値 1 点および患児の体重を用いて、ベイズ法により個別パラメータを推定する際の至適採血時間を検討した。対象患児は Tab. 1 に示す新生児のうち投与開始後 12 時間まで採血されていた 7 名である。4, 8, 12 時間それぞれの採血時間の測定値を用いて推定した個別パラメータから予測

した血清中濃度と実測値の比較を行った。評価に用いたデータは、1, 1.5, 4, 8, 12 時間のポイントで予測に用いたポイントも含んでいる。予測値と実測値の比較は偏りとして mean prediction error (ME for bias) を、精度として mean absolute prediction error (MAE for accuracy) と root mean squared error (RMSE for precision) の指標を用いて行った^{9, 18)}。

b) 繰返し投与時の投与設計

5 名の新生児 (Tab. 2) を対象とし、tobramycin 1 回投与後、12 時間目の測定値 1 点と患児の体重および解析 D によって得られた母集団パラメータを用いてベイズ法により個別パラメータを算出し、繰返し投与時の血清中 tobramycin 濃度を予測した。

結 果

1. 母集団パラメータの推定

得られた母集団パラメータを母集団および使用モデル別に Tab. 3 に示す。解析 A では、平均値として $\hat{\text{CL}}_j = 1.50 \cdot \text{BW}_j$, $\hat{\text{Vd}}_j = 0.421 \cdot \text{BW}_j$ という結果が得られたが、同じ母集団を対象として指数回帰モデルを用いた場合 (解析 D) には $\hat{\text{CL}}_j = 1.01 \cdot \text{BW}_j^{1.25}$, $\hat{\text{Vd}}_j = 0.527 \cdot \text{BW}_j^{0.843}$ という結果が得られた。解析 A と D で目的関数

Tab. 3 Results of Population Pharmacokinetic Analysis^{a)}

Analysis	A	B	C	D
Population	Newborn infants + Children	Newborn infants	Children	Newborn infants + Children
Model	Linear	Linear	Linear	Power
θ_1 , ml/min/kg	1.50	1.23	2.23	1.01
θ_2				1.25
θ_3 , l/kg	0.421	0.475	0.308	0.527
θ_4				0.843
VAR (CL)	0.194	0.0584	0.0310	0.0435
VAR (Vd)	0.0488	0.0227	0.00733	0.0209
VAR (ε), ($\mu\text{g/ml}$) ²	0.0615	0.0553	0.0329	0.0434
OBJ	-84 ^{b)}	-64	-109	-164 ^{b)}

^{a)} θ_i represents the fixed effect parameter. VAR (CL) and VAR (Vd) represent the variances of inter-individual variations of CL and Vd, respectively. VAR(ε) represents the variance of intra-individual variations.

^{b)} The difference of objective function (OBJ) between analysis A and D is greater than critical value of 10.60 of χ^2 distribution ($P < 0.005$, degree of freedom 2).

Tab. 4 Effect of Sampling Time on Predictive Performance of the Bayesian Method

Sampling Time (hr)	ME mean (95% c. i.) ($\mu\text{g/ml}$)	MAE mean (95% c. i.) ($\mu\text{g/ml}$)	RMSE mean (95% c. i.) ($\mu\text{g/ml}$)
4	-0.26 (-0.35, -0.17) *	0.28 (0.21, 0.36)	0.36 (0.13, 0.60)
8	-0.16 (-0.27, -0.06) *	0.27 (0.20, 0.34)	0.34 (0.11, 0.57)
12	-0.10 (-0.22, 0.02)	0.28 (0.20, 0.35)	0.36 (0.11, 0.60)

Values in parentheses are lower and upper 95% confidence interval.

* Paired t-test, $P < 0.01$.

(OBJ) の値を比較すると、解析 A では -84、解析 D では -164 と、解析 D の値が有意に低かった。このことは、広い年齢層にわたる場合は指数回帰モデルのほうが直線回帰モデルよりモデル適合性がよいことを示している。

2. 新生児の個別投与設計への適用

a) ベイジアン法による血清中 tobramycin 濃度の予測性に及ぼす採血時間の影響

採血時間として 4, 8, 12 時間それぞれ 1 点を用いてベイジアン法により血清中 tobramycin 濃度を予測した。その予測値と実測値の比較結果を Tab. 4 に示す。

ベイジアン推定に用いた採血点間では、ME の結果より、12 時間目の採血点を用いた場合最も偏りが少ないことがわかった ($P < 0.01$)。

b) 繰返し投与時の投与設計

解析 D により母集団パラメータを用いてベイジアン法による新生児の繰返し投与時における投与設計を行った結果のうちの 2 例を Fig. 2 に示す。Tab. 2 に示す患児 2, 3 について初回投与時 (図左) および繰返し投与時 (図右) の血清中 tobramycin 濃度の予測値と実測値はそれぞれよく一致した。他の 3 名についても同様な結果が得られた。

今回の投与設計が行われた新生児 5 名について得られた ME は、peak level では $0.46 \mu\text{g/ml}$ ($-0.15, 1.07$)、trough level では $-0.08 \mu\text{g/ml}$ ($-0.19, 0.04$) であった。MAE は、peak level では $0.66 \mu\text{g/ml}$ ($0.23, 1.09$)、trough level では $0.14 \mu\text{g/ml}$ ($0.06, 0.23$) であった。RMSE は、

Fig. 2 Typical serum tobramycin concentration-time profiles after a single dose and during multiple dosing in newborn infants. Panel A shows the serum tobramycin concentrations for the patient No. 2 after a single dose (2.41 mg/kg). Panel B shows the serum tobramycin concentrations for the patient No. 2 during multiple dosing every 12 hr (2.46 mg/kg). Panel C shows the serum tobramycin concentrations for the patient No. 3 after a single dose (2.67 mg/kg). Panel D shows the serum tobramycin concentrations for the patient No. 3 during multiple dosing every 12 hr (2.33 mg/kg). The patient numbers correspond to that in Tab. 2. The open circles represent the points used to estimate the individual parameters. The closed circles are the observed concentrations and the curves were drawn by Eq. 1 and Eq. 2 using the parameters estimated by the Bayesian method.

peak level では $0.82 \mu\text{g/ml}$ ($-0.10, 1.74$), trough level では $0.19 \mu\text{g/ml}$ ($-0.02, 0.41$) であった。ただし括弧内は 95% 信頼区間を示す。本結果より, peak level において, ME の平均値には $0.46 \mu\text{g/ml}$ とわずかに正の偏りが見られた。また RMSE の値の 95% 信頼区間の上限は $1.74 \mu\text{g/ml}$ と治療濃度に比してやや大きい値となり, 投与設計時に注意を要すると思われる。しかし, trough level はよく予測されており, 本方法によって新生児の血清中 tobramycin 濃度がほぼ精度よく予測できることが示唆された。

考 察

新生児, 小児, 肥満小児の tobramycin 1 回投与のデータより母集団パラメータを算出した結果, 広範囲な年齢層においては体重と CL および Vd の間に指数回帰モデル ((5), (6) 式) を仮定するほうが直線回帰モデル ((3), (4) 式) よりモデル適合性がよく, 指数回帰モデルの有用性が示唆された。このことは Friis-Hansen²⁾ が, 細胞外液量が体重と指数回帰関係にあるとした経験式を提示していることから支持される。小児科領域では患児の体重より, むしろ体表面積を用いて tobramycin の投与量を算出することもあるが, 新生児においては体重のみを指標にしたほうが簡便であり, 本法による投与量の設定は有用であると考えられる。

一方, Kelman ら¹²⁾ は母集団を新生児群と小児群に分け, 直線回帰モデルを用いて gentamicin の母集団パラメータを算出している。われわれの解析 B の結果 (Tab. 3) は, θ_1 (ml/min/kg), θ_3 (l/kg) についての Kelman ら¹²⁾ の報告値 (平均 1.2, 0.42) とほぼ同じ値を示した。また, 解析 B と D を用いて, 新生児の繰返し投与の予測性に及ぼす使用母集団パラメータの影響を比較したが, 有意差は認められなかった。つまり新生児群と小児群に分けて母集団パラメータを求め, そのパラメータを各群の投与設計に応用するならば, 指数回帰モデルを用いなくても十分, 投与設計は可能であると考えられる。しかしながら, われわれの指数回帰モデルは新生児から肥満小児をも含む小

児全般に渡って統一的なパラメータを使用できるため, 新生児と小児の境界領域の患児の場合にも, 特別に考慮することなく個別パラメータを求められることが期待される。

解析 D の母集団パラメータを用いてベイジアン法を適用する場合の採血時間の影響を検討した結果, 新生児については本検討下において tobramycin 投与後 12 時間目の採血点を用いると偏りが最も少なく, 有用であることが示唆された。12 時間目の値は trough level での蓄積性の指標となるという点を考慮しても, 新生児における個別パラメータの推定には tobramycin 投与後 12 時間目の採血点を用いるのがよいと判断される。しかしベイジアン法による個別投与設計を, 新生児の繰返し投与の場合に適用した結果, 推定濃度は実測値とはほぼよく一致しているものの peak level ではわずかに過大に予測する傾向を示した。この理由としては, 今回薬物速度論モデルとして 1 コンパートメントモデルを採用したことが考えられる。Murray ら¹⁹⁾ は tobramycin に関して 2 コンパートメントモデルのほうが 1 コンパートメントモデルより予測性がよいと報告している。しかしながら, MAE, RMSE の予測精度の結果から 1 コンパートメントモデルでも本検討範囲内では十分有用であると思われる。

肥満小児については理想体重を用いて計算を行った。これはアミノグリコシド系抗生剤の主たる分布領域である細胞外液の容量が, 脂肪組織においては他の組織の 40% にすぎないことが報告されているからである³⁾。したがってわれわれの方法は肥満小児について肥満度を考慮することにより十分に適用できることが期待される。

以上の検討の結果, 個々の患児の 1 点の採血データと体重値から患児個別の血清中 tobramycin 濃度をベイジアン法を用いて予測する本方法は, 頻回採血が困難な新生児においてとくに有用であるとともにアミノグリコシド系抗生剤に特有の腎毒性, 耳毒性の回避の一助となると考えられる。

結 論

腎機能の正常な新生児，小児，肥満小児について tobramycin 適用時の母集団パラメータを算出した。広い年齢層に渡る場合は，体重と CL および Vd の間に指数回帰モデルを仮定するほうが直線回帰モデルよりモデル適合性がよいことがわかった。さらに，その値を用いてベイズ法による新生児の投与設計への応用を試みた。その結果，新生児において1点の採血点のみを用いてベイズ法を適用する場合，投与開始後 4，8，12 時間のポイントで比較すると 12 時間目の採血点の偏りが最も少なく有用であることがわかった。また新生児において tobramycin の繰返し投与時の投与設計を行い 12 時間ごとの投与で 5 回目までは，ほぼよく予測できることがわかった。

NONMEM プログラムの使用に際しご助言いただきました京都大学医学部附属病院薬剤部谷川原祐介先生に御礼申し上げます。

文 献

- 1) Bowles, S.K. and Schentag, J.J.: Aminoglycoside commentary. Evans, W.E., Schentag, J.J., Jusko, W.J. et al. (Ed.): Applied Pharmacokinetics, 2nd ed., Applied Therapeutics Inc., Spokane, WA, pp. 382-398 (1986).
- 2) Friis-Hansen, B.: Body water compartments in children: changes during growth and related changes in body composition. *Pediatrics*, **28**: 169-181 (1961).
- 3) Morse, W.I. and Soeldner, J.S.: The composition of adipose tissue and the nonadipose body of obese and nonobese man. *Metabolism*, **12**: 99-107 (1963).
- 4) Deguchi, Y., Koshida, R., Nakashima, E. et al.: Interindividual changes in volume of distribution of cefazolin in newborn infants and its prediction based on physiological pharmacokinetic concepts. *J. Pharm. Sci.*, **77**: 674-678 (1988).
- 5) Koshida, R., Nakashima, E., Ichimura, F. et al.: Comparative distribution kinetics of cefazolin and tobramycin in children. *J. Pharmacobiodyn.*, **10**: 436-442 (1987).
- 6) Koshida, R., Nakashima, E., Taniguchi, N. et al.: Prediction of the distribution volumes of cefazolin and tobramycin in obese children based on physiological pharmacokinetic concepts. *Pharm. Res.*, **6**: 486-491 (1989).
- 7) Sheiner, L.B., Beal, S., Rosenberg, B. et al.: Forecasting individual pharmacokinetics. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **26**: 294-305 (1979).
- 8) 堀 了平, 奥村勝彦, 斎藤一文字ほか: 小児てんかん患者における Valproic Acid の Pharmacokinetics—Bayesian 理論を用いた血中濃度データ解析—. *臨床薬理*, **15**: 535-544 (1984).
- 9) 家入一郎, 樋口 駿, 吉川 学ほか: カルバマゼピン血中濃度予測におけるベイズ法の検討. *薬剤学*, **47**: 224-232 (1987).
- 10) Burton, M.E., Brater, D.C., Chen, P.S. et al.: A Bayesian feedback method of aminoglycoside dosing. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **37**: 349-357 (1985).
- 11) Burton, M.E., Chow, M.S.S., Platt, D.R. et al.: Accuracy of Bayesian and Sawchuk-Zaske dosing methods for gentamicin. *Clin. Pharm.*, **5**: 143-149 (1986).
- 12) Kelman, A.W., Thomson, A.H., Whiting, B. et al.: Estimation of gentamicin clearance and volume of distribution in neonates and young children. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **18**: 685-692 (1984).
- 13) 高橋 悟, 辻野大二郎, 佐野隆志ほか: Bayesian Theory に基づく Tobramycin 投与設計法の検討. *臨床薬理*, **18**: 209-210 (1987).
- 14) Sheiner, L.B., Rosenberg, B. and Marathe, V.: Estimation of population characteristics of pharmacokinetic parameters from routine clinical data. *J. Pharmacokinet. Biopharm.*, **5**: 445-479 (1977).
- 15) 加藤昌太良, 中原佐和子, 足立公一ほか: 身長・体重測定値による肥瘦度の新しい計算図表について. *小児科臨床*, **31**: 689-692 (1978).
- 16) Beal, S.L. and Sheiner, L.B.: NONMEM Users Guide, Part I: Users Basic Guide. Technical Report of the Div. of Clinical Pharmacology, University of California, San Francisco, CA (1980).
- 17) Yamaoka, K., Nakagawa, T., Tanaka, H. et al.: A nonlinear multiple regression program, MULTI 2 (BAYES), based on Bayesian algorithm for microcomputers. *J. Pharmacobiodyn.*, **8**: 246-256 (1985).
- 18) Sheiner, L.B. and Beal, S.L.: Some suggestions for measuring predictive performance. *J. Pharmacokin. Biopharm.*, **9**: 503-512 (1981).
- 19) Murray, K.M., Bauer, L.A. and Koup, J.R.: Predictive performance of computer dosing methods for tobramycin using two pharmacokinetic models and two weighting algorithms. *Clin. Pharm.*, **5**: 411-414 (1986).