

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

鈴木信也,^{*,a,b} 村山悠佳,^a 杉山恵理花,^a 関山正夫,^b 佐藤 均^a**Dose Estimation for Renal-excretion Drugs in Neonates and Infants Based on Physiological Development of Renal Function**Shinya SUZUKI,^{*,a,b} Yuka MURAYAMA,^a Erika SUGIYAMA,^a
Masao SEKIYAMA,^b and Hitoshi SATO^a^aFaculty of Pharmaceutical Sciences, Showa University, 1-5-8 Hatanodai, Shinagawa-ku, Tokyo 142-8555, Japan, and ^bDepartment of Pharmacy, Kanagawa Prefectural Keiyukai Keiyu Hospital, 3-7-3, Minatomirai, Nishi-ku, Yokohama, 220-8521, Japan

(Received December 19, 2008; Accepted March 4, 2009; Published online March 19, 2009)

We established dose estimation formulae for renal-excretion drugs using the glomerular filtration rate (GFR), tubular secretion clearance (Sc), and unbound fraction of drug in plasma (fp) as a renal function index of physiological development in neonates and infants not more than 2 years of age. A dose ratio of $(D_C/D_A) = \text{clearance ratio of } (CL_C/CL_A) \cong (fp_C \cdot GFR_C) / (fp_A \cdot GFR_A)$ for neonates and infants/adults was applied to drugs with $fp \cdot GFR > Sc$, while $D_C/D_A = CL_C/CL_A \cong (\beta \cdot BSA_C + fp_C \cdot GFR_C) / (\beta \cdot BSA_A + fp_A \cdot GFR_A)$ was applied to drugs with $Sc > fp \cdot GFR$ using the coefficient of each drug (β) and body surface area (BSA). Validity of the estimation formulae was investigated in drugs with $fp \cdot GFR > Sc$ such as vancomycin (VCM), arbekacin (ABK), fosfomycin (FOM) and norfloxacin (NFLX), and in drugs with $Sc > fp \cdot GFR$ such as digoxin (DGX) and amoxicillin (AMPC). First, we compared the clearance ratio (CL_C/CL_A) of VCM, ABK, and DGX estimated by our method with those calculated using the Japanese population clearance values and those estimated allometrically (BSA_C/BSA_A). Next, we compared the established doses of all drugs investigated with the doses for neonates and infants calculated from the conventional dose estimation methods for children and our estimation formulae, and evaluated our method. As a result, favorable consistency was observed in the CL ratio for all drugs, and the doses of VCM, FOM, NFLX and AMPC calculated from our estimation formulae approximated the established doses. In conclusion, the validity of the dose estimation method using pharmacokinetic factors related to physiological development (i.e., GFR, fp, Sc) for renal-excretion drugs in neonates and infants was demonstrated.

Key words—dose estimation; glomerular filtration rate; tubular secretion clearance; unbound fraction of drug in plasma; neonate; infant

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、多くの医薬品において小児薬用量は明確にされていない。大西らの厚生科学研究小児処方実態調査¹⁾によると、小児に使用された医薬品の約75%は小児に対し用量・用法が未承認であることが明らかとされている。小児薬用量が明確にされてこなかった理由として、小児を対象に臨床試験を行うことが安全性及び倫理面から困難であること、成人と比較して服薬コントロールが容易でない

ことなどが原因として挙げられる。

成人薬用量に基づいて小児薬用量を推定する方法として、成人と小児の薬用量比率を年齢や体重などを変数とした連続的又は離散的な関数を用いる方法がよく使用されている。そのなかでもAugsberger式は体表面積に近似しているとされ、現在でも汎用されているが、年齢の増加に応じて投与量が直線的に増加する性質があるため、新生児、乳児など1歳以下の患児には量が多過ぎるという欠点を持っている。そのため1歳以下では、von Harnackの換算表が用いられている。しかしながら、von Harnackの換算表は、新生児、3ヵ月、6ヵ月、1年という不連続な値しか出ていないことが問題点として挙げら

^a昭和大学薬学部、^b神奈川県警友会けいゆう病院薬局
*e-mail: shi-suzuki@umin.ac.jp

れる。

そこで本研究では、新生児・乳児と2歳以下の幼児（以下、新生児・乳幼児）を対象として、腎機能の生理学的発達を考慮した薬用量推定式の導出を試みた。腎排泄型薬物であるアルベカシン、バンコマイシン、ジゴキシンについて、われわれが導出した推定法から算出したクリアランス値を、母集団薬物動態パラメータから求めた新生児・乳幼児クリアランス/成人クリアランス比及び新生児・乳幼児体表面積/成人体表面積比（アロメトリック比）と比較した。さらに、腎排泄を主とする新生児・乳幼児に投与される薬剤について、導出した推定法から算出した新生児・乳幼児薬用量と添付文書又は信頼できる成書に記載された小児薬用量を比較することで、導出した推定法の妥当性について検討した。

方 法

1. 糸球体ろ過速度（GFR）、血漿タンパク非結合型分率（fp）及び尿細管分泌クリアランス（Sc）の発達を考慮した新生児・乳幼児薬用量推定式の導出

腎機能の生理学的発達の指標として、糸球体ろ過速度（glomerular filtration rate; GFR）、血漿タンパク非結合型分率（unbound fraction of drug in plasma; fp）及び尿細管分泌クリアランス（tubular secretion clearance; Sc）を選択した。

維持投与量（dose; D）は、バイオアベイラビリティ（F）、全身クリアランス（clearance; CL）（1/hr/body）、定常状態における平均血中濃度（ $\overline{C_{ss}}$ ）、投与間隔（ τ ）を用いてEq.(1)のように表される。

$$D = \frac{CL \cdot \overline{C_{ss}} \cdot \tau}{F} \quad \text{Eq. (1)}$$

成人と新生児・乳幼児でFが同等であると仮定すると、同一の $\overline{C_{ss}}$ を得ることができる投与量比は、Eq.(2)により与えられる。ただし、C：新生児・乳幼児、A：成人とする。

$$\frac{D_C}{D_A} = \frac{CL_C \cdot F_A}{CL_A \cdot F_C} = \frac{CL_C}{CL_A} \quad \text{Eq. (2)}$$

腎排泄型薬物で、腎クリアランス（renal clearance; CLr） \cong CLと近似できるものにおいては、Eq.(2)はEq.(3)と表せる。

$$\frac{D_C}{D_A} = \frac{CL_C}{CL_A} = \frac{CLr_C}{CLr_A} \quad \text{Eq. (3)}$$

一般に、CLrはGFR、fp、Sc、尿細管再吸収率（R）を用いてEq.(4)と表される。

$$CLr = (fp \cdot GFR + Sc) \cdot (1 - R) \quad \text{Eq. (4)}$$

Rが成人と新生児・乳幼児で同等であると仮定すると、CLr_C/CLr_AはEq.(5)と表される。

$$\frac{CLr_C}{CLr_A} \cong \frac{fp_C \cdot GFR_C + Sc_C}{fp_A \cdot GFR_A + Sc_A} \quad \text{Eq. (5)}$$

fp_Cは、fp_A、血漿タンパク濃度（P）を用いるとEq.(6)の関係があることが報告されている。²⁾

$$fp_C = \frac{1}{1 + \frac{(1 - fp_A) P_C}{P_A \cdot fp_A}} \quad \text{Eq. (6)}$$

血漿タンパクの大半をアルブミンが占め、主にアルブミンと結合する薬物においては、Pを血清アルブミン濃度（Alb）に置き換えるとEq.(6)は、Eq.(7)と表わせる。

$$fp_C = \frac{1}{1 + \frac{(1 - fp_A) Alb_C}{Alb_A \cdot fp_A}} \quad \text{Eq. (7)}$$

なお、Alb_Cは、年齢（Age）とEq.(8)の関係があることが報告されている。²⁾

$$Alb_C (\text{g/dl}) = 1.1287 \cdot \ln(\text{Age}) + 33.746 \quad \text{Eq. (8)}$$

以下には、fp・GFRとScの大小関係によってD_C/D_A及びCL_C/CL_Aの推定法を2つに分けて説明する。

[Method 1] fp・GFR > Sc（Scの寄与が小さい）である薬物においては、CLr_C/CLr_Aはfp_C・GFR_C/fp_A・GFR_Aで近似し、Eq.(3)より、D_C/D_A及びCL_C/CL_AはEq.(9)、D_CはEq.(10)を用いて推定した。

$$\frac{D_C}{D_A} = \frac{CL_C}{CL_A} = \frac{CLr_C}{CLr_A} \cong \frac{fp_C \cdot GFR_C}{fp_A \cdot GFR_A} \quad \text{Eq. (9)}$$

$$D_C \cong D_A \cdot \frac{fp_C \cdot GFR_C}{fp_A \cdot GFR_A} \quad \text{Eq. (10)}$$

GFRは、標準体表面積（body surface area; BSA）（m²）とEq.(11)の関係があることが報告されている。²⁾

$$GFR (\text{ml/min}) = (-6.1604 \times BSA^2) + (99.054 \times BSA) - 17.74 \quad \text{Eq. (11)}$$

なお、BSA（m²）は、2000年に報告された日本人新生児・乳幼児の標準身長（HT）、標準体重（Wt）^{3,4)}から、以下のDubois式 [Eq.(12)] を用い

て算出した。

$$BSA(m^2) = 71.84 \times HT(cm)^{0.725} \times Wt(kg)^{0.425} \times 0.0001 \quad \text{Eq. (12)}$$

[Method 2] $Sc > fp \cdot GFR$ (Sc が無視できない)である薬物においては、 Sc 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と考え、 BSA と各薬剤における係数 β で補正すると、 CL_{rC}/CL_{rA} は $(\beta \cdot BSA_C + fp_C \cdot GFR_C) / (\beta \cdot BSA_A + fp_A \cdot GFR_A)$ で近似され、Eq. (3)より D_C/D_A 及び CL_C/CL_A はEq. (13)、 D_C はEq. (14)を用いて推定した。

$$\frac{D_C}{D_A} = \frac{CL_C}{CL_A} = \frac{CL_{rC}}{CL_{rA}} \approx \frac{\beta \cdot BSA_C + fp_C \cdot GFR_C}{\beta \cdot BSA_A + fp_A \cdot GFR_A} \quad \text{Eq. (13)}$$

$$D_C \approx D_A \cdot \frac{\beta \cdot BSA_C + fp_C \cdot GFR_C}{\beta \cdot BSA_A + fp_A \cdot GFR_A} \quad \text{Eq. (14)}$$

なお係数 β は、各薬剤の成人平均CL値、各薬剤成人 fp 値、成人平均GFR及び成人平均BSAよりEq. (15)を用いて算出した。

$$\beta = \frac{CL_A - fp_A \cdot GFR_A}{BSA_A} \quad \text{Eq. (15)}$$

2. 新生児・乳幼児の生理的発達を考慮した薬用量推定式の評価

2-1. 対象薬剤 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%以上で、主にAlbと結合する腎排泄型薬剤であるホスホマイシン(FOM),⁵⁻⁶⁾ ノルフロキサシン(NFLX),⁷⁾ アモキシシリン(AMPC),⁸⁻¹⁰⁾ さらに、上記要件かつ新生児・乳幼児及び成人についての国内における母集団薬物動態パラメータの報告があるバンコマイシン(VCM),¹¹⁻¹⁵⁾ アルベカシン(ABK),¹⁶⁻²⁰⁾ ジゴキシシン(DGX)²¹⁻²⁴⁾を対象薬剤とした。

これらの薬剤について、クリアランスの基準値(母集団薬物動態パラメータ)と新生児・乳幼児薬用量の基準値(既設定薬用量)と、われわれが提唱する推定法及び従来の推定法との比較を以下のような方法で行った。

2-2. 母集団薬物動態パラメータを用いた評価

Table 1に示すVCM, ABK, DGXの母集団薬物動態パラメータを用いて、成人における母集団平均 CL_A と新生児・乳幼児の各年齢における母集団平均 CL_C を算出し、 CL_C/CL_A を求めた。ただし、HT(cm), Wt(kg)には各年齢におけるそれぞれの標準値を用い、成人年齢(Age)は20とした。

成人におけるクレアチンクリアランス(CL_{Cr})の平均値として、120 ml/min(男性)、100 ml/min(女性)を、血清クレアチニン(Scr)の平均値として、0.4 mg/dl(新生児・乳幼児男女),²⁵⁾ 0.8 mg/dl(成人男性)、0.6 mg/dl(成人女性)を用いた。また、DGXにおいては、性別(GEN)には0(男性)あるいは1(女性)を、SPIRにはスピロラク톤を併用していないと仮定し0を、成人におけるアルブミン濃度(Alb_A)の平均値として45.5 (g/l)²⁶⁾を用いた。

一方、アロメトリックの原理を用いると、 CL_C/CL_A は成人における平均 BSA_A と新生児・乳幼児の各年齢におけるそれぞれの標準値 BSA_C の比として次式のように表わされる。

$$\frac{CL_C}{CL_A} \approx \frac{BSA_C}{BSA_A} \quad \text{Eq. (16)}$$

$fp \cdot GFR > Sc$ であるVCM, ABKについては、それぞれの母集団薬物動態パラメータから算出した CL_C/CL_A とMethod 1 [Eq. (9)]から算出した CL_C/CL_A 及び BSA_C/BSA_A [Eq. (16)]を比較し、本推定法の評価を行った。

$Sc > fp \cdot GFR$ であるDGXについては、母集団薬物動態パラメータから算出した CL_C/CL_A とMethod 2 [Eq. (13)]から算出した CL_C/CL_A 及び BSA_C/BSA_A [Eq. (16)]を比較し、本推定法の評価を行った。なお、DGXの男女それぞれの β は、母集団成人平均CL値を用いて、Eq. (15)より算出した。

2-3. 既設定薬用量を用いた評価 各医薬品添付文書記載薬用量または信頼できる成書²⁷⁾における設定薬用量とAugsberger式、Young式(年齢に基づく推定式)、Clark式(体重に基づく推定式)、Crawford式、von Harnackの換算表(体表面積に基づく推定式)(Table 2)および今回導出した推定式から算出した新生児・乳幼児薬用量(D_C)とを比較し、本推定法についての評価を行った。 $fp \cdot GFR > Sc$ であるVCM, ABK, FOM, NFLXについてはMethod 1 [Eq. (10)]を用い、 $Sc > fp \cdot GFR$ であるDGX, AMPCについてはMethod 2 [Eq. (14)]を用いて D_C を推定した。なお、AMPCの男女それぞれの β は、医薬品インタビューフォームに記載されているCL値502 ml/min²⁸⁾を用いて、Eq. (15)より算出した。また、FOMの fp は成人にお

Table 1. Urinary Excretion Ratio of the Unchanged Drug, Doses for Children and Adults Described in Package Inserts or Clinical Reports, and Population Pharmacokinetic Parameter (i, e, clearance)

一般名	尿中未変化体排泄率 (fp _A :成人血漿蛋白非結合率)	既設定小児薬用量 ^a (情報源)	添付文書記載成人薬用量 ^a	日本人小児母集団平均クリアランス	日本人成人母集団平均クリアランス
VCM	90~100% ¹¹⁾ (0.90 ¹³⁾)	(添付文書) iv. 新生児生後1週: 10~15 mg/kg/12 hr 新生児生後1ヶ月: 10~15 mg/kg/8 hr 小児・乳児: 40 mg/kg/day	iv. 2000 mg/day	Age ≤ 1 year CL (L/hr) = {0.119 + 0.0619 (Age - 1)} × Wt Age > 1 year CL (L/hr) = {0.119 + 0.005081 - Age} × Wt ¹⁴⁾	CL (L/hr) = 0.0478 CL _{Cr} ¹⁵⁾
ABK	86.75% ¹⁶⁾ (0.93 ¹⁸⁾)	(添付文書) im. iv. 4~6 mg/kg/day	im. iv. 150~200 mg/day	CL (L/hr) = (0.0165 + 0.000422 HT/Scr) × Wt ¹⁹⁾	CL (L/hr) = 0.013 CL _{Cr} + 0.0342 Wt + 26.5 / Age ²⁰⁾
DGX	76% ²¹⁾ (0.75 ²²⁾)	(添付文書) 維持療法 p.o. 0.012~0.027 mg/kg im. iv. 新生児・低出生体重児: 0.003~0.01 mg/kg 2歳以下: 0.004~0.012 mg/kg (成書 ²⁷⁾) 維持療法 新生児・幼小児: 0.0075~0.0125 mg/kg	維持療法 p.o. 0.25~0.5 mg/day iv. 0.25 mg/day	CL (L/hr) = 0.298 Age ^{0.099} Scr ^{-0.153} Wt ²³⁾	CL (L/hr) = [0.0530 + 0.815 ^{GEN} · 0.0913 / Scr {1 - 0.0138 (Age - 60)} × 0.878 ^{SPiR}] Wt ²⁴⁾
FOM	85.5% ⁵⁾ (0.98 ⁶⁾)	(添付文書) p.o. 40~120 mg/kg/day	p.o. 2000~3000 mg/day		
NFLX	80% ⁷⁾ (0.96 ⁷⁾)	(添付文書) p.o. 6~12 mg/kg/day	p.o. 300~800 mg/day		
AMPC	86% ⁸⁾ (0.83 ¹⁰⁾)	(添付文書) p.o. 20~40 mg/kg/day	p.o. 750~1000 mg/day		

^a The bold and italic numbers are the values employed for the prediction of doses

Table 2. Equations of Augsberger, Young, Clark, Crawford and von Harnack Conversion Table

Augsberger 式	$D_C \cong D_A \times (\text{Age} \times 4 + 20) / 100$					
Young 式	$D_C \cong D_A \times \text{Age} / (\text{Age} + 12)$					
Clark 式	$D_C \cong D_A \times \text{Wt} / (150 \times 0.45)$					
Crawford 式	$D_C \cong D_A \times \text{BSA}_C / \text{BSA}_A$					
von Harnack の換算表	年齢	新生児	3 ヶ月	6 ヶ月	1 歳	3 歳
	対成人量比	1/8	1/6	1/5	1/4	1/3

いて 0.98⁶⁾ と報告されており、ほとんどタンパク質と結合していないため、fp_C ≅ fp_A と近似した。

添付文書または成書上の薬用量を用いる際、最小薬用量と最大薬用量がともに記載されている場合は最小薬用量について検討を行った。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。

2-4. Method 1 及び Method 2 の妥当性の評価及び統計処理 Method 1 及び Method 2 による予測誤差 (バラツキ) を評価するために、root mean

squared prediction error (RMSE),²⁹⁾ %RMSE を以下の Eqs. (17) (18) にて算出した.

$$RMSE = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (\text{予測値} - \text{計算値})^2} \quad \text{Eq. (17)}$$

$$\%RMSE = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \left(\frac{\text{予測値} - \text{計算値}}{\text{計算値}} \right)^2} \times 100$$

Eq. (18)

ただし, $i=1, 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24$ ヲ月とした.

計算値には母集団平均 CL の比 (CL_C/CL_A), または既設定薬用量を用い, 予測値には Method 1, Method 2 及び従来の推定式から算出される推定値を用いた. 各 RMSE ($n=9$) に対して, Method 1, 2 による予測値と BSA 比による予測値との比較においては Student's *t*-test を用い, Method 1, 2 による予測値と各小児薬用量推定式・表による予測値との比較においては一元配置分析 (ANOVA) を行い, 平均値間に有意差がある場合には, Tukey の検定 (等分散性がある場合) または Dunnett の検定 (等分散性がない場合) により多重比較を行った (SPSS® 11.0J, エス・ピー・エス・エス社).

なお, von Harnack の換算表には, 9, 15, 18, 21, 24 ヲ月の記載がないため, 記載値である 6, 12, 36 ヲ月より内挿により求め, それぞれ 9/40, 25/96, 13/48, 27/96, 7/24 とした.

結 果

1. 母集団薬物動態パラメータを用いた新生児・乳幼児薬用量推定法の評価

VCM では, 本研究で提唱した方法 (Method 1)

及びアロメトリック原理に基づく体表面積比 (BSA_C/BSA_A) から求めた CL_C/CL_A の RMSE (% RMSE) は, 男児ではそれぞれ 0.0104 (8.2%), 0.0683 (81.2%), 女児ではそれぞれ 0.0128 (8.7%), 0.0794 (82.3%) であった. したがって, BSA_C/BSA_A から推定した CL_C/CL_A よりも, Method 1 を用いて導出した CL_C/CL_A の方が, 男女共に母集団薬物動態パラメータから求めた CL_C/CL_A に対し, バラツキが有意に小さかった (男児: $p=0.001$, 女児: $p<0.001$) (Fig. 1).

ABK では, Method 1, BSA_C/BSA_A から求めた CL_C/CL_A の RMSE (% RMSE) は, 男児ではそれぞれ 0.00852 (10.9%), 0.0637 (56.1%), 女児ではそれぞれ 0.00891 (12.1%), 0.0803 (62.0%) であった. したがって, VCM と同様, BSA_C/BSA_A から推定した CL_C/CL_A よりも, Method 1 を用いて導出した CL_C/CL_A の方が, 男女ともに母集団薬物動態パラメータから求めた CL_C/CL_A に対し, バラツキが有意に小さかった (男児: $p<0.001$, 女児: $p<0.001$) (Fig. 2).

DGX では, 本研究で提唱した推定法 (Method 2) の男女における β 値はそれぞれ 90.8 および 88.0 であった. したがって, DGX の新生児・乳幼児薬用量推定式は Eqs. (19) (20) となった.

(DGX, 男児)

$$\frac{D_C}{D_A} = \frac{CL_C}{CL_A} \approx \frac{90.8 \cdot BSA_C + fp_C \cdot GFR_C}{90.8 \cdot BSA_A + 0.75 \cdot GFR_A} \quad \text{Eq. (19)}$$

(DGX, 女児)

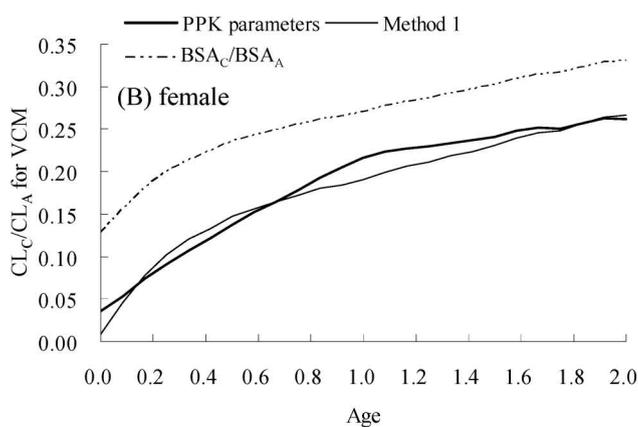
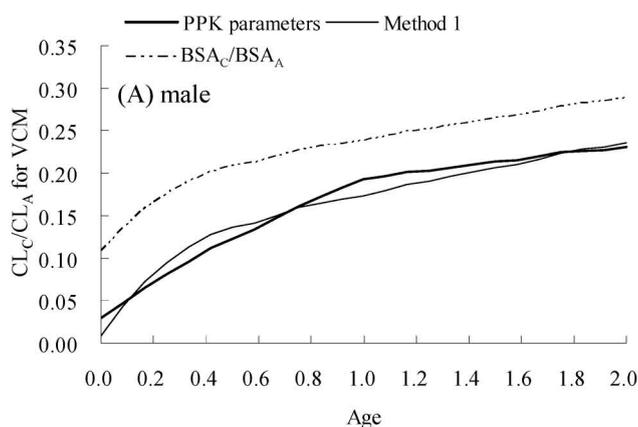


Fig. 1. Clearance Ratios (CL_C/CL_A) of VCM Estimated from Method 1 and Allometric Approach (BSA_C/BSA_A) in Comparison with the CL_C/CL_A Ratio of VCM Calculated from Population Pharmacokinetic Parameters, for Neonates and Infants

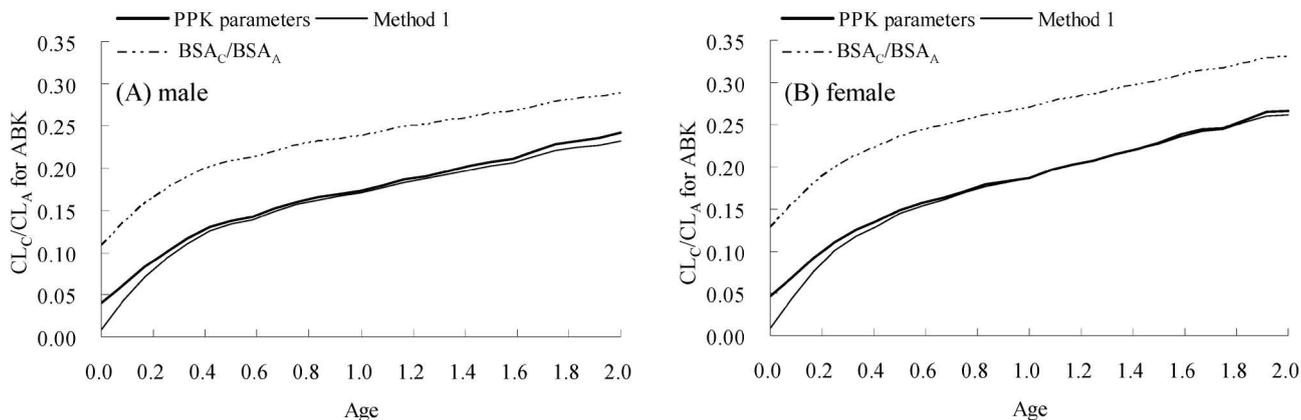


Fig. 2. Clearance Ratios (CL_C/CL_A) of ABK Estimated from Method 1 and Allometric Approach (BSA_C/BSA_A) in Comparison with the CL_C/CL_A Ratio of ABK Calculated from Population Pharmacokinetic Parameters, for Neonates and Infants

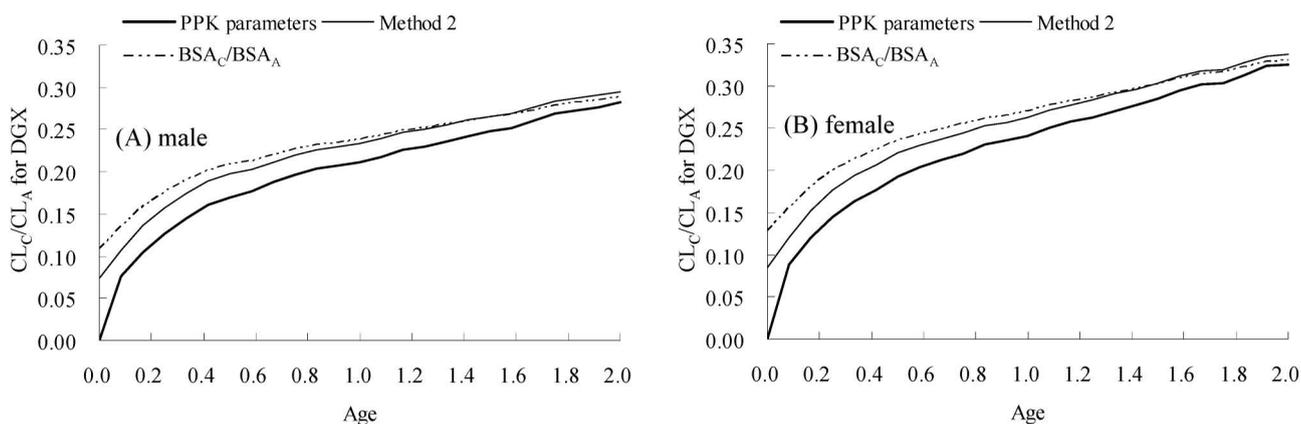


Fig. 3. Clearance Ratios (CL_C/CL_A) of DGX Estimated from Method 2 and Allometric Approach (BSA_C/BSA_A) in Comparison with the CL_C/CL_A Ratio of DGX Calculated from Population Pharmacokinetic Parameters, for Neonates and Infants

$$\frac{D_C}{D_A} = \frac{CL_C}{CL_A} \approx \frac{88.0 \cdot BSA_C + fp_C \cdot GFR_C}{88.0 \cdot BSA_A + 0.75 \cdot GFR_A} \quad \text{Eq. (20)}$$

また、DGXでは、Method 2, BSA_C/BSA_A から求めた CL_C/CL_A の RMSE (%RMSE) は、男児ではそれぞれ 0.0228 (17.8%), 0.0331 (30.7%), 女児ではそれぞれ 0.0238 (16.3%), 0.0374 (30.3%) であった。したがって、 BSA_C/BSA_A から推定した CL_C/CL_A よりも、Method 2 を用いて導出した CL_C/CL_A の方が、男女共に母集団薬物動態パラメータから求めた CL_C/CL_A に対し、バラツキが小さかったが、有意差を得るには至らなかった (男児: $p=0.235$, 女児: $p=0.163$) (Fig. 3).

2. 既設定薬用量を用いた新生児・乳幼児薬用量推定法の評価

VCM の Augsberger 式, Young 式, Clark 式, Crawford 式, von Harnack の換算表, Method 1 に

おける推定薬用量の RMSE (%RMSE) は、男児ではそれぞれ 141 (78.6%), 204 (64.0%), 96.1 (25.0%), 110 (45.4%), 111 (41.3%), 35.0 (15.6%), 女児ではそれぞれ 160 (86.8%), 181 (61.9%), 90.0 (25.0%), 195 (73.2%), 133 (49.3%), 53.0 (16.0%) であった。

同様に、FOM の RMSE (%RMSE) は、男児ではそれぞれ 132 (55.7%), 207 (64.4%), 97.3 (26.5%), 104 (33.0%), 106 (31.0%), 50.7 (22.0%), 女児ではそれぞれ 152 (63.7%), 185 (62.3%), 91.2 (26.5%), 191 (60.4%), 129 (39.3%), 48.1 (19.3%) であった。

そして、NFLX の RMSE (%RMSE) は、男児ではそれぞれ 19.8 (55.7%), 31.0 (64.4%), 14.6 (26.5%), 15.6 (33.0%), 15.9 (31.0%), 7.20 (21.3%), 女児ではそれぞれ 22.8 (63.7%), 27.7 (62.3%), 13.7

(26.5%), 28.6 (60.4%), 19.3 (39.3%), 7.59 (19.4%)であった。

したがって、VCM, FOM, NFLX ではわれわれが提唱した推定法 (Method 1) を用いて導出した薬用量が、従来の推定式よりも男女ともに、添付文書の薬用量に対しバラツキが有意に小さかった (VCM 男児：すべて $p < 0.05$, 女児：Clark 式以外すべて $p < 0.05$, FOM・NFLX 男児：すべて $p <$

0.05, 女児：すべて $p < 0.05$) (Figs. 4, 5, 6)。

ABK の Augsberger 式, Young 式, Clark 式, Crawford 式, von Harnack の換算表, Method 1 における推定薬用量の RMSE (%RMSE) は, 男児ではそれぞれ 5.44 (27.5%), 24.5 (72.7%), 16.5 (44.9%), 2.15 (7.5%), 1.71 (5.1%), 11.6 (37.2%), 女児ではそれぞれ 5.52 (30.8%), 22.2 (71.0%), 15.4 (44.9%), 5.85 (21.3%), 1.48 (6.0%), 7.13 (28.4%)

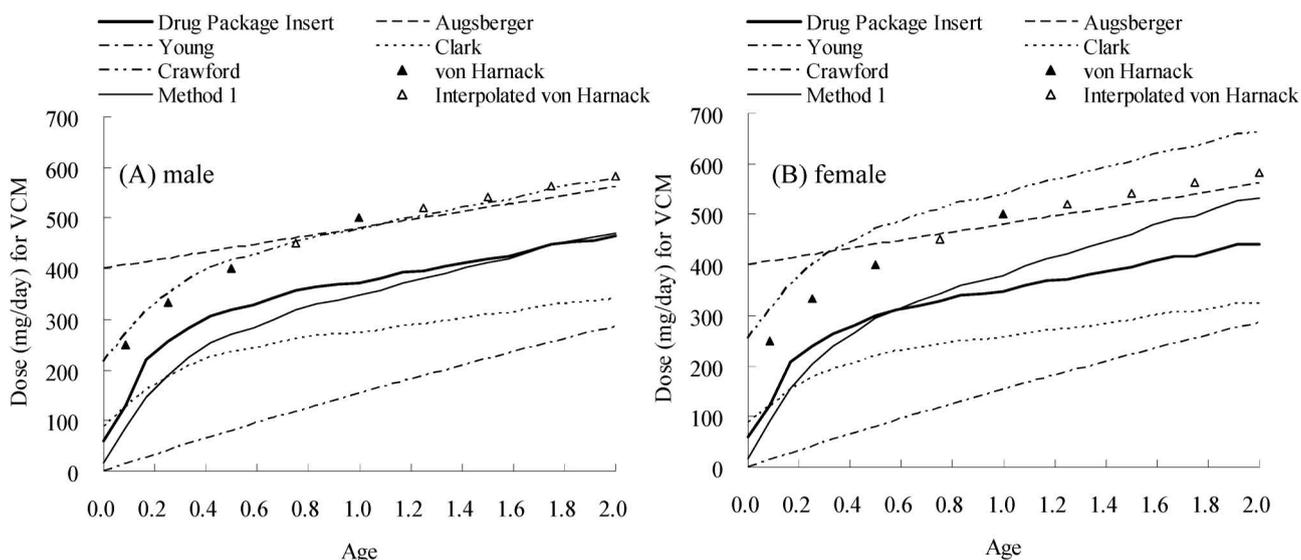


Fig. 4. Dosages of VCM for Neonates and Infants Calculated from Augsberger, Young, Clark, Crawford, Method 1 Equations, and von Harnack Conversion Table in Comparison with the Dosages Described in the Package Insert
Some points (Δ) of von Harnack values were generated by interpolation for the comparison among the several prediction methods.

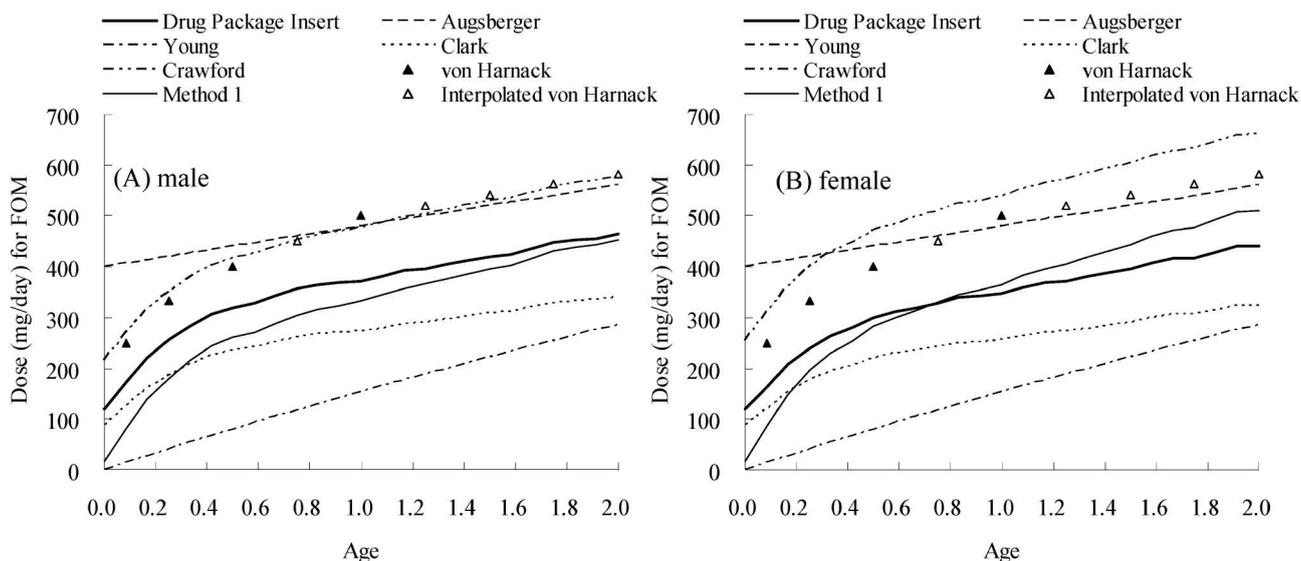


Fig. 5. Dosages of FOM for Neonates and Infants Calculated from Augsberger, Young, Clark, Crawford, Method 1 Equations, and von Harnack Conversion Table in Comparison with the Dosages Described in the Package Insert
Some points (Δ) of von Harnack values were generated by interpolation for the comparison among the several prediction methods.

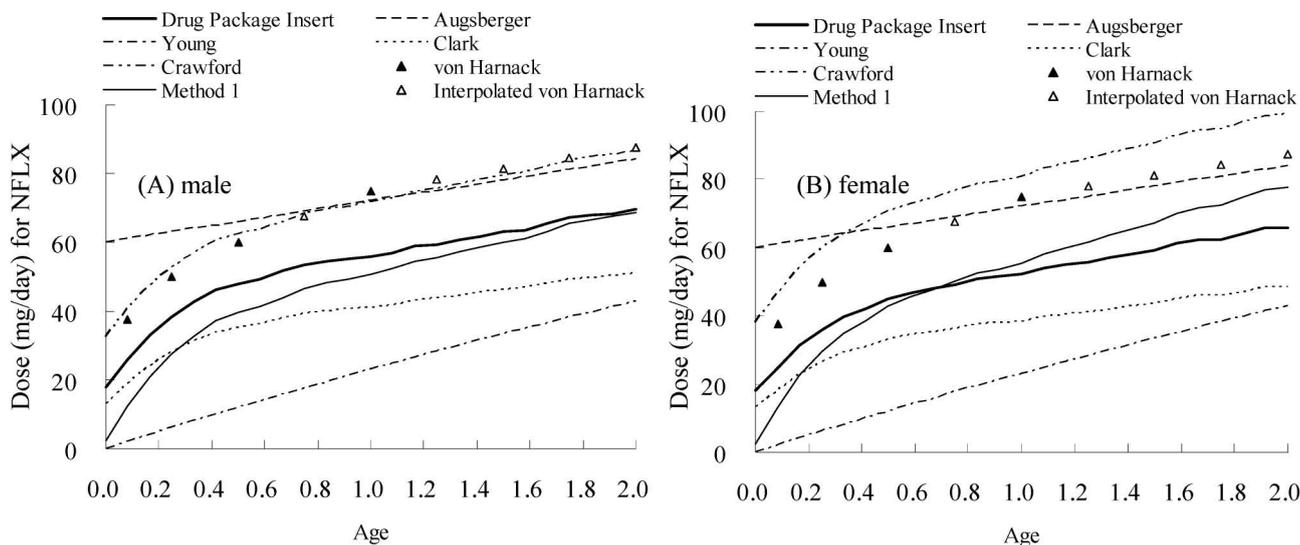


Fig. 6. Dosages of NFLX for Neonates and Infants Calculated from Augsberger, Young, Clark, Crawford, Method 1 Equations, and von Harnack Conversion Table in Comparison with the Dosages Described in the Package Insert
Some points (Δ) of von Harnack values were generated by interpolation for the comparison among the several prediction methods.

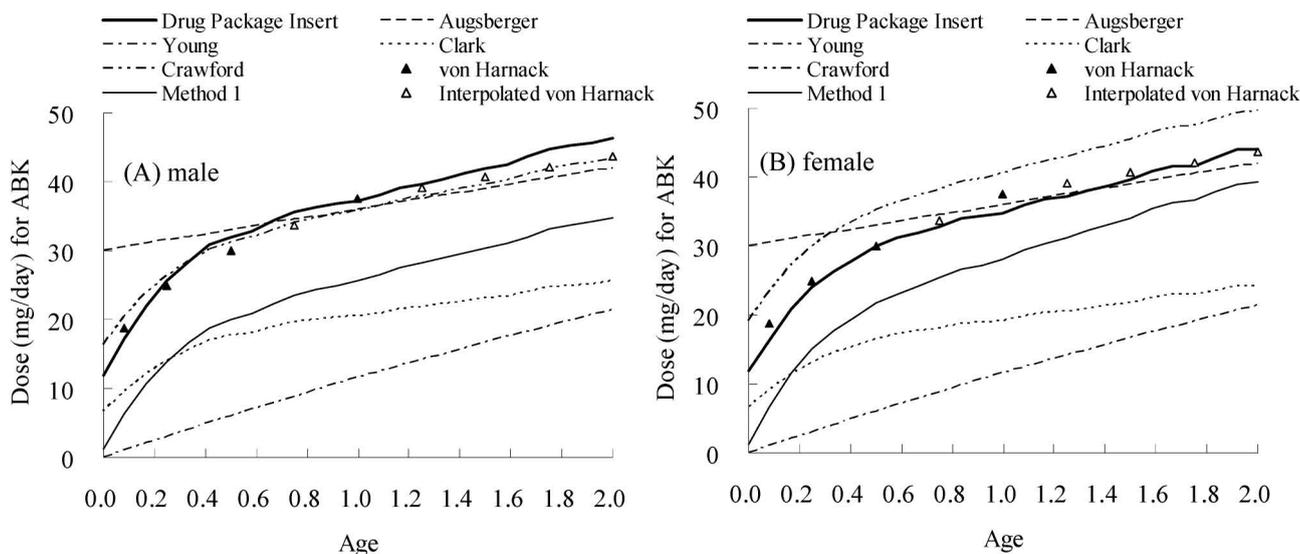


Fig. 7. Dosages of ABK for Neonates and Infants Calculated from Augsberger, Young, Clark, Crawford, Method 1 Equations, and von Harnack Conversion Table in Comparison with the Dosages Described in the Package Insert
Some points (Δ) of von Harnack values were generated by interpolation for the comparison among the several prediction methods.

であった。Method 1 を用いて導出した ABK の薬用量は、添付文書の薬用量に対し、バラツキが男児では Augsberger 式、Crawford 式、von Harnack の換算表より有意に大きく (すべて $p < 0.05$)、女児では von Harnack の換算表より有意に大きい ($p < 0.001$) 結果となった (Fig. 7)。

AMPC の Method 2 における β 値は男女でそれぞれ 226.9 および 279.2 であった。したがって、

AMPC の新生児・乳幼児薬用量推定式は Eqs. (21) (22) となった。

(AMPC, 男児)

$$D_C \cong D_A \cdot \frac{226.6 \cdot BSA_C + fp_C \cdot GFR_C}{226.6 \cdot BSA_A + 0.83 \cdot GFR_A} \quad \text{Eq. (21)}$$

(AMPC, 女児)

$$D_C \cong D_A \cdot \frac{279.2 \cdot BSA_C + fp_C \cdot GFR_C}{279.2 \cdot BSA_A + 0.83 \cdot GFR_A} \quad \text{Eq. (22)}$$

また、AMPCのAugsberger式、Young式、Clark式、Crawford式、von Harnackの換算表、Method 2における推定薬用量のRMSE (%RMSE)は、男児ではそれぞれ27.2 (27.5%), 122 (72.7%), 82.4 (44.9%), 10.8 (7.5%), 8.55 (5.1%), 11.9 (6.1%), 女児ではそれぞれ27.6 (30.8%), 111 (71.0%), 77.2 (44.9%), 29.2 (21.3%), 7.39 (6.0%), 24.1 (15.9%)であった。したがって、Method 2を用いて導出したAMPCの薬用量は、Crawford式、von Harnackの換算表より推定した薬用量とほぼ同じ値となった。添付文書の薬用量に対するバラツキは、男児ではAugsberger式、Crawford式、von Harnackの換算表と有意差がなかった ($p=0.905$, $p=1.000$, $p=0.679$)。女児ではvon Harnackの換算表より有意に大きい ($p<0.001$) 結果となった (Fig. 8)。

DGX (添付文書薬用量) のAugsberger式、Young式、Clark式、Crawford式、von Harnackの換算表、Method 2における推定薬用量のRMSE (%RMSE)は、男児ではそれぞれ0.0511 (43.0%), 0.0894 (84.5%), 0.0764 (69.4%), 0.0515 (45.4%), 0.0511 (45.8%), 0.0524 (47.9%), 女児ではそれぞれ0.0443 (39.6%), 0.0826 (83.5%), 0.0716 (69.4%), 0.0367 (34.0%), 0.0442 (42.2%), 0.0381 (37.3%)であった。添付文書薬用量に対するバラツキについては、すべての推定法が添付文書薬用量と大きく離れていた (Fig. 9)。しかしながら、成書にお

ける臨床設定用量を基準にして検討した結果では、RMSE (%RMSE)は、男児ではそれぞれ0.0127 (24.0%), 0.0484 (75.6%), 0.0351 (51.0%), 0.0105 (14.0%), 0.00997 (13.7%), 0.0112 (16.6%), 女児ではそれぞれ0.0101 (24.3%), 0.0441 (74.0%), 0.0329 (51.0%), 0.00358 (9.9%), 0.00578 (8.3%), 0.00122 (1.8%)であった。したがって、Method 2を用いて導出したDGXの薬用量のバラツキは、男児ではAugsberger式、Crawford式、von Harnackの換算表と有意差がなく ($p=1.000$, $p=0.996$, $p=0.988$)、女児では、Crawford式とともにAugsberger式、von Harnackの換算表より有意に小さかった ($p<0.05$, $p<0.05$) (Fig. 10)。

考 察

現在臨床的によく用いられているAugsberger式、Young式、Clark式、Crawford式、von Harnackの換算表による推定法は、それぞれ年齢、体重、体表面積により推定する方法である。Augsberger式やYoung式などの年齢による推定は、同一年齢でも体重の幅が広いことが問題となる。Augsberger式は体表面積によく近似しているとされて汎用されているが、推定式が考案された当時 (1930年) と小児の発育が異なっている現在においても十分に小児の生理機能を反映できるかは疑問である。またAugsberger式による薬用量は年齢に対して直線的

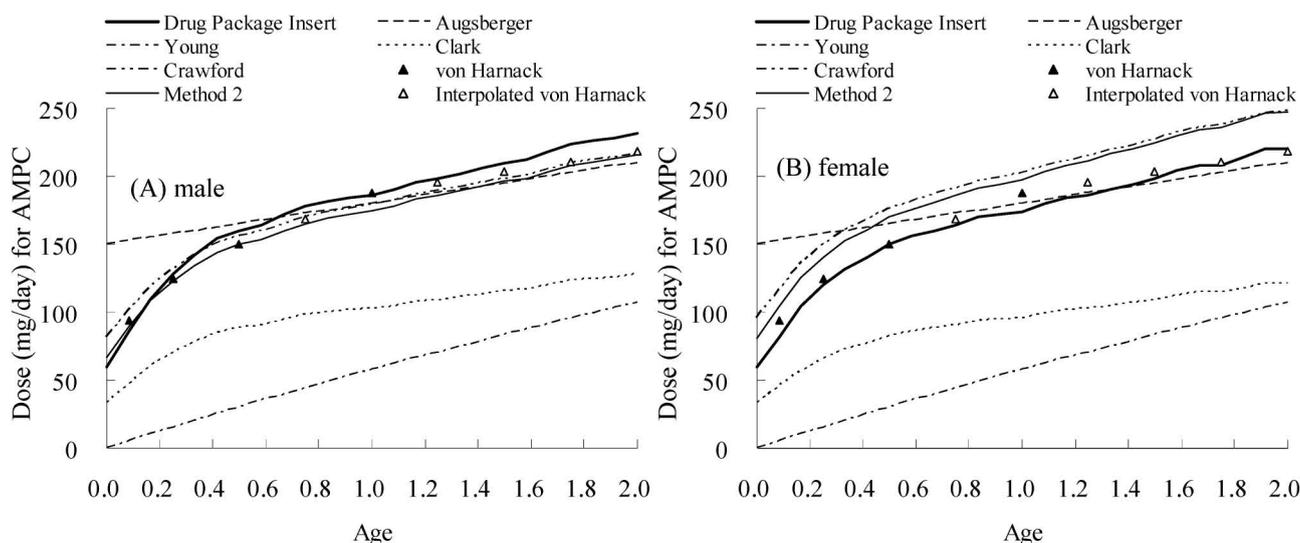


Fig. 8. Dosages of AMPC for Neonates and Infants Calculated from Augsberger, Young, Clark, Crawford, Method 2 Equations, and von Harnack Conversion Table in Comparison with the Dosages Described in the Package Insert

Some points (Δ) of von Harnack values were generated by interpolation for the comparison among the several prediction methods.

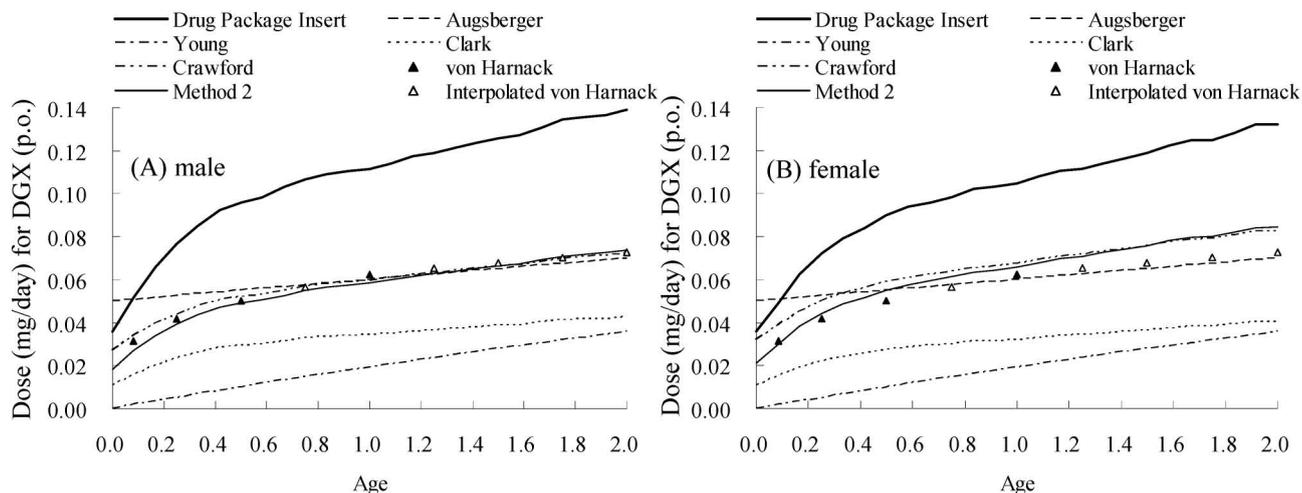


Fig. 9. Dosages of DGX for Neonates and Infants Calculated from Augsberger, Young, Clark, Crawford, Method 2 Equations, and von Harnack Conversion Table in Comparison with the Dosages Described in the Package Insert
Some points (Δ) of von Harnack values were generated by interpolation for the comparison among the several prediction methods.

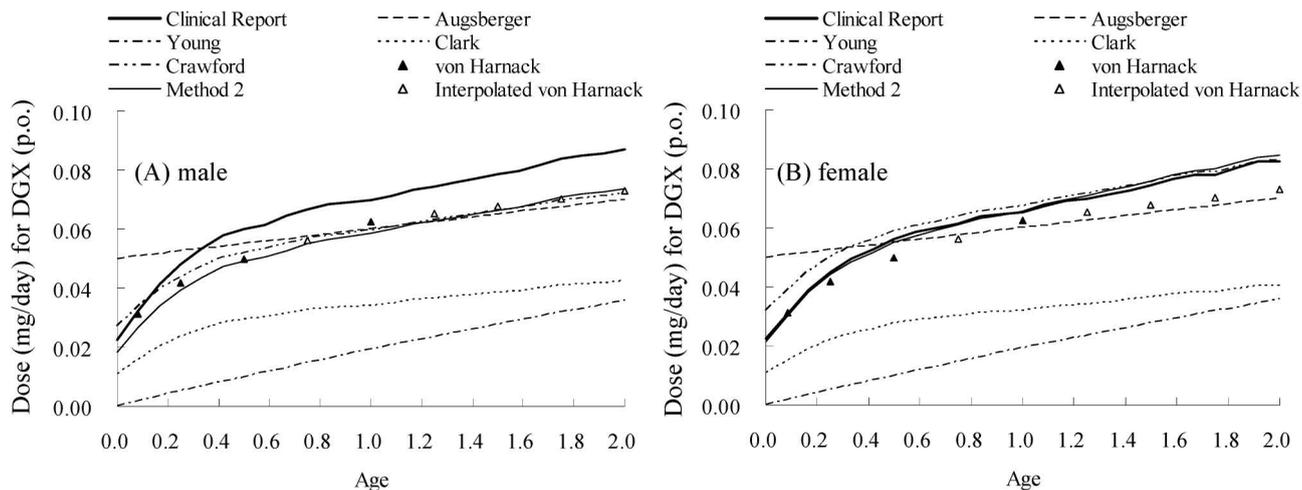


Fig. 10. Dosages of DGX for Neonates and Infants Calculated from Augsberger, Young, Clark, Crawford, Method 2 Equations, and von Harnack Conversion Table in Comparison with the Dosages Described in a Clinical Report
Some points (Δ) of von Harnack values were generated by interpolation for the comparison among the several prediction methods.

に増加するため、新生児・乳幼児には投与量を多く見積もってしまい、1歳未満の薬用量推定には用いることができない。Young式も同様に年齢に対して直線的に増加するが、逆に新生児・乳幼児では少なく見積もってしまう傾向があり、2歳未満の薬用量推定には用いることができない。Clark式のような体重による推定も、年齢による代謝機能や腎機能、肝機能などの変化が考慮されないために、一般的に投与量を少なく見積もってしまい、薬の効果が十分出ない恐れがある。一方で、Crawford式やvon Harnackの換算表などの体表面積による推定は「臓器機能は体重よりも体表面積に比例して変化す

る」という考え方をもとに、薬物の体外消失に関係する臓器である肝臓と腎臓のサイズの差異を体表面積の変化あるいはそれに比例した関数で表すことにより成人薬用量から小児薬用量を求めるものである。³⁰⁾これは、薬物のCLが臓器サイズに比例するという前提のもとに成り立つ考えであるが、腎機能を表すGFRとBSAの関係式は原点を通らない2次関数となっており[Eq.(11)], 厳密にはGFRはBSAに比例していない。そこでわれわれは、腎排泄型薬物においては、新生児・乳幼児薬用量の推定の指標として薬物CLと直接的に関係するGFR及び S_c を用いた方がより正確ではないかと考え、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を試みた。

VCM, ABK, DGX は国内において血中薬物濃度モニタリング (Therapeutic Drug Monitoring; TDM) が頻繁に行われており、他の薬剤に比べて母集団薬物動態パラメータの報告も多い。そこで、 fp , GFR , Sc の生理学的発達を考慮した推定式 (Method 1 及び Method 2) と BSA_C/BSA_A を日本人での対象患者及び血清濃度データが多い母集団平均 CL 値を引用し比較対象にすることで、Method 1 及び Method 2 の信頼性及び正確性を評価できると考え、比較検討を行った。その結果、すべての薬剤において、 BSA_C/BSA_A より Method 1 及び Method 2 の方が母集団解析の値と近い推定値を示した (Figs. 1, 2, 3)。 BSA_C/BSA_A 比を用いて新生児・乳幼児における腎 CL を予測する方法は簡便ではあるが、腎排泄型のすべての薬剤について同じ値を与えてしまうのに対し、われわれが提唱した方法では各薬剤の特徴に応じて個々の CL 予測が可能であり、投与量推定の指標として妥当である。特に、VCM, ABK のような $fp \cdot GFR > Sc$ である薬剤は、 Sc , R などの影響をほとんど受けないため、 fp と GFR を考慮するのみの推定で投与量予測が可能であるといえる。すなわち $fp \cdot GFR > Sc$ である薬剤は、 CL_C/CL_A を $fp_C \cdot GFR_C / fp_A \cdot GFR_A$ で予測できると考えられた。また、 $Sc > fp \cdot GFR$ である DGX においても、Method 2 を用いることで CL_C/CL_A の予測が可能であり、他の $Sc > fp \cdot GFR$ である薬剤においても同様に Method 2 で予測が可能になると考えられた。

添付文書における小児薬用量は、体重当たりで薬用量が決められているものが多い。その理由として、体重あたりの薬用量は計算が容易で、新生児や乳児では体型が球型に近いので、体積 (体重) / 体表面積比が大きくなる³¹⁾ことが挙げられる。しかしながら、われわれは新生児・乳幼児の fp , GFR , Sc をはじめとする生理機能の発達における変化を直接的に考慮することでより科学的な根拠に基づいた薬用量推定が可能になると考えた。そこで、今回導出した式と従来の推定式との比較検討を行った。その結果、 $fp \cdot GFR > Sc$ である薬剤のうち VCM, FOM, NFLX において、Method 1 を用いて算出した推定薬用量は、男女ともに添付文書薬用量と近い推定値

を示し (Figs. 4, 5, 6)、他の従来推定法と比して最も妥当であった。一方、同様に $fp \cdot GFR > Sc$ である ABK では、von Harnack の換算量つまり体表面積による推定が添付文書上の薬用量に最も近く、Method 1 では薬用量を過小評価していた (Fig. 7)。しかしながら、母集団薬物動態パラメータを用いた評価では、Method 1 による CL_C/CL_A 推定法の妥当性が示唆された (Fig. 2)。今回比較検討に用いた ABK の添付文書記載小児薬用量は、臨床試験³²⁾をもとに用量設定が行なわれているが、被験者数が 10 例でありその中で 2 歳以下の新生児・乳幼児は 6 例とかなり少ないことが問題点として挙げられる。また、新生児において添付文書の小児用法・用量に基づく投与を行ったところ、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たとの報告³³⁾があることも、現行の添付文書薬用量を再検討する必要性を示唆している。新生児から乳幼児にかけて未発達な糸球体・尿細管機能や体液区分が大きく変動するため、特に新生児・乳幼児のような低年齢児について腎機能の成熟に綿密な関係がある GFR を考慮することは重要であると考えられる。以上のことから、2 歳以下の新生児・乳幼児に対して現状の ABK の添付文書小児薬用量 (4 mg/kg) は若干過量であり、母集団 CL 比の値と最も一致した Method 1 より算出される薬用量の方が適正である可能性が示唆された。

AMPC は、アンピシリンと類似した構造を持つペニシリン系薬剤である。ペニシリン系薬剤は、一般に極性が高く、有機アニオン分泌機構により尿細管分泌による尿中排泄速度が糸球体ろ過速度を超えることが知られている。つまり AMPC では $Sc > fp \cdot GFR$ であり、 $fp \cdot GFR$ と Sc をともに考慮する必要がある。そこで、DGX の母集団薬物動態パラメータによる検討で推定が成功した Method 2 [Eq. (14)] より AMPC の薬用量の推定を行った。その結果、Method 2 と Augsberger 式、Crawford 式、von Harnack の換算量を用いて算出した薬用量が、添付文書の薬用量と近い値となった。DGX で成立した推定法が AMPC でも成立したことで、 $Sc > fp \cdot GFR$ である場合は、Method 2 を用いることで妥当な推定ができることが分かった。von Harnack の換算量は、2 歳以下では 4 点 (新生児, 3 ヶ月, 6 ヶ月, 1 歳) のみの不連続の換算量であるが、

Method 2 であれば連続的な値の推定が可能となり、より有用であると考えられる。

DGX は、添付文書薬用量との比較においては、すべての推定式が大幅に乖離した (Fig. 9)。DGX の維持療法における添付文書小児最小薬用量 0.012 mg/kg/day の設定は、添付文書成人最小薬用量 0.25 mg/day ($\equiv 0.004$ mg/kg/day) に対して約 3 倍とかなり多い設定である。この値を用いると、6 歳の時の投与量が既に成人と同じ絶対量となる。DGX は古くから繁用されてきた薬剤であり、現行の添付文書における小児薬用量は 1957 年以来未改訂であり、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、過量である可能性が示唆された。また、DGX の維持療法における最小薬用量を新生児・幼小児 0.0075 mg/kg/day と設定している報告²⁷⁾があり、この成書による設定用量を基準に用いて同様の比較検討を行うと、男女ともに Method 2 が設定用量と近くなった。さらに、DGX では、Method 2 [Eq.(13)] を用いて導出した CL 比と母集団パラメータから求めた CL 比は近い値となった (Fig. 3) ことから、GFR、fp 及び Sc の生理学的発達を考慮した薬用量推定法の妥当性が示された。

新生児と成人のタンパク結合率の違いを示した報告³⁴⁾において、アモキシシリンとほとんど同じ構造であるアンピシリンでは、 fp_c/fp_A 比が 0.90/0.78 ($=1.15$)、ジゴキシンでは fp_c/fp_A 比が 0.80/0.68 ($=1.18$) である。fp_c の年齢に伴う変化を考慮したわれわれが提唱した方法では、AMPC では fp_c/fp_A 比が 0.91/0.83 ($=1.10$)、DGX では fp_c/fp_A 比が 0.88/0.75 ($=1.17$) と上記報告値にほぼ等しい値となり、成長に伴う fp 変化を考慮した薬用量推定が可能になったと言える。また、 fp_c/fp_A については、タンパク結合率の高い薬物ほど高い値を示すため、単に BSA_c/BSA_A を用いるよりも適切な方法と考えられる。

今回の検討では、新生児・乳幼児における腎機能の生理学的発達の指標として、CL_r に大きく影響を及ぼすと考えられる GFR、fp 及び Sc を考慮したが、F、R については、新生児・乳幼児と成人の差についての情報はほとんどないため、変化しないと仮定して推定法の構築を行った。しかしながら、厳密には、この仮定の妥当性を評価する必要がある。F については、薬物吸収過程において、新生児・乳幼児

と成人の胃内 pH、消化管における薬物代謝酵素そして消化管の薬物トランスポーターで重要な P-糖タンパク質の発現量の違いにより、F が新生児・乳幼児と成人において変動する可能性がある。DGX の β 値 90.8 (男性)、88.0 (女性) と AMPC の β 値 226.6 (男性)、279.2 (女性) の差は、尿細管分泌における薬物トランスポーター (DGX は P-糖タンパク質、AMPC は OATP) の寄与の差に起因するものと考察できる。今後、このような情報が蓄積されることによって、トランスポーターごとに β 値が定まれば、より適切な小児薬用量の推定ができるようになると思われる。

今回、日本人での対象患者及び血清濃度データが多い母集団平均 CL 値及び既設定薬用量を引用し比較対象にすることで、Method 1 及び Method 2 の検討を行った。一方で、引用した論文で推定されている CL の正確さと精度が本研究における方法間の比較に対して大きな影響を及ぼすことに留意する必要がある。また、小児薬用量の基準値として主として添付文書記載の値を参考にしたが、その設定用量の根拠については不明な点もあり、正確さ及び精度について慎重に検討する必要がある。本研究のような予測的アプローチを組み合わせることにより、より科学的な視点から小児薬用量設定の方法論を確立していく必要がある。本研究において、われわれは 1 日量の推定を目的とした。しかしながら、実際の薬物治療ではピーク濃度の設定も重要であり、分布容積を考慮する必要がある。このような場合、1 日量の分割数を 1 回～複数回に調節することによって適切なピーク濃度を得ることができると考えている。また男児、女児の推定値の差については、女性成人の BSA 及び GFR が男性成人の BSA 及び GFR よりも低い一方で、0-2 歳の女児の BSA 及び GFR は男児とほぼ変わらないため、 BSA_c/BSA_A 、 GFR_c/GFR_A を用いる Method 1, 2 及び Crawford 式では女児の方が高い数値となった。

本研究では、腎排泄型薬物の新生児・乳幼児薬用量の薬物動態特性を考慮した推定法として、 $fp \cdot GFR > Sc$ においては Method 1 ($fp \cdot GFR$ で補正する方法)、 $Sc > fp \cdot GFR$ においては Method 2 ($fp \cdot GFR$ 及び Sc で補正する方法) を用いることが妥当であることが示唆された。従来の小児薬用量推定で用いられた年齢、体重および体表面積に基づく方法

とは異なり、薬物動態学的因子である GFR, fp 及び Sc の発達を考慮した小児薬用量の推定は、これまで臨床的に行われていない新たな科学的アプローチであるが、生理機能の変化が著しい新生児・乳幼児期において有用な方法であると考えられた。特に、小児において使用経験がない新薬を止むを得ず小児に使用する際には、薬剤毎の動態特性を考慮しない従来法に比べて、本薬用量推定法を用いる意義はより高いと考えられる。

REFERENCES

- 1) Morita S., Oonishi K., Report for Health Science Reseach in 1998–2000., 49–100 (2001).
- 2) Johnson T. N., Rostami-Hodjegan A., Tucker G. T., *Clin. Pharmacokinet.*, **45**, 931–956 (2006).
- 3) Investigation Report on Physical Development of Infants and Early Children in 2000 (Ministry of Health and Labor, Japan).
- 4) Investigation Report on School Health statistics in 2000 (Ministry of Education and Science, Japan).
- 5) Murakawa K., Murakawa T., Sakamoto H., Fukada S., Konishi T., Nishida M., *Antimicrob. Agents Chemother.*, **21**, 224–230 (1982).
- 6) Interview Form of FOSMICIN® (Meiji Seika Kaisha Co).
- 7) Interview Form of Baccidal® Tablets for Children (Kyorin Pharmaceutical Co).
- 8) Hardman J. G., Limbird L. E., Gilman A. G., “Goodman and Gilman’s the pharmacological basis of therapeutics,” 10th ed., New York, Macmillan Pub Co., New York., 2001.
- 9) Sato K., Fukui M., Araki Y., Takahashi M., Tamura S., Takahira H., *Jpn. J. Chemother.*, **21**, 1383–1391 (1973).
- 10) Interview Form of Sawacillin® (Astellas Pharmaceutical Co).
- 11) Bennett W. M., “Clinical Phamacokinet Drug Data Handbook,” 3rd ed., ADIS International company., Auckland, 1998.
- 12) Zokufa H. Z., Solem L. D., Rodvold K. A., Crossley K. B., Fischer J. H., Rutschafer J. C., *Journal of Burn Care and Rehabilitation*, **10**, 425–428 (1989).
- 13) Michael E. Winter., “Basic Clinical Pharmacokinetics Fourth Edition,” Technomics Inc, Tokyo, 2005.
- 14) Yasuhara M., Iga T., Zenda H., Okumura K., Oguma T., Yano Y., Hori R., *Ther. Drug Monitor.*, **20**, 612–618 (1998).
- 15) Yasuhara M., Iga T., Zenda H., Okumura K., Oguma T., Yano Y., Hori R., *Ther. Drug Monitor.*, **20**, 139–148 (1998).
- 16) Totsuka K., Shimizu K., Mitomi N., Niizato T., Araake M., *Jpn. J. Antibiotics*, **47**, 676–692 (1994).
- 17) Mitomi N., Matsumoto T., Fujigaki M., Komiya I., Kai F., *Jpn. J. Antibiotics*, 357–363 (1987).
- 18) Interview Form of HABEKACIN® (Meiji Seika Kaisha Co).
- 19) Sato N., Shibutani S., Sibasaki S., *Jpn. J. Ther. Drug Monitor.*, **24**, 86–97 (2007).
- 20) Tanigawara Y., Sato R., Morita K., Kaku M., Aikawa N., Shimizu K., *Antimicrob. Agents Chemother.*, **50**, 3754–3762 (2006).
- 21) Ritchael W. A., “Graphic Approach to Clinical Pharmacokinetics,” Yakuji Nippo Ltd, Tokyo, 1998, pp. 155–162.
- 22) Interview Form of DIGOSIN® (Chugai Pharmaceutical Co).
- 23) Suematsu F., Yukawa E., Yukawa M., Minemoto M., Ohdo S., Higuchi S., Goto Y., *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **57**, 19–24 (2001).
- 24) Hori R., Miyazaki K., Mizugaki M., Ogata H., Goto M., Ichimura F., Yasuhara M., Tanigawara Y., Hashimoto Y., Koue T., Mimaki T., Tanaka K., Okumura K., Gomita H., Higuchi S., *Jpn. J. Ther. Drug Monitor.*, **11**, 7–17 (1994).
- 25) Tsuji S., Morita S., *Gekkan Yakuji*, **45**, 1807–1813 (2003).
- 26) Yoshioka Y., Tsukada Y., Tetsuo Y., Nagasawa K., Murata M., “Handbook for reading medical record cards,” JIHO., Tokyo, 2007.
- 27) Takao A., Monma K., Nakazawa M., Nakanishi T., “Clinical Developmental Cardiology,” 3rd ed., Chugai-Igakusha, Tokyo, pp. 916 (2005).
- 28) Interview Form of WIDECILLIN® (Meiji Seika Kaisha Co).
- 29) Sheiner L. B., Beal S. L., *J. Pharmacokinet.*

- Biopharm.*, **9**, 503–512 (1981).
- 30) Echizen H., *Pediatrics of Japan*, **47**, 583–588 (2006).
- 31) Kato H., *The Journal of Practical Pharmacy*, **55**, 2305–2313 (2004).
- 32) Fujii R., Fujita K., Sakata Y., Abe T., Tajima T., Terashima I., Meguro H., Watanabe N., Mikuni K., Sakai T., Kasai N., Sunagawa K., Iwata S., Satoh Y., Akita H., Toyonaga Y., Ishihara T., Nakamura H., Iwai N., Nakamura H., Kuno K., Kmiya H., Kitamura K., Inoue M., Nishi H., Nishimura T., Sugita K., Takagi M., Aoki S., Kobayashi Y., Higashino H., Kobayashi Y., Haruta T., Kurashige T., Tomoda T., Motohiro T., Hirata T., Aramaki M., Ono E., Hashimoto N., Tominaga K., Tsuji Y., Hayashi K., *Jpn. J. Antibiotics*, **47**, 57–83 (1994).
- 33) Kimura T., Sato M., Nonoyama M., Yago K., Ishii M., Sunakawa K., *Jpn. J. Chemother.*, **54**, 520–525 (2006).
- 34) Burton M. E., Shaw L. M., Schentag J. J., Evans W. E., “Applied Pharmacokinetics & Pharmacodynamics,” Lippincott Williams & Wilkins., pp. 213–230 (2006).