

図1-7 Ⅲ群：投与しないことが望ましい（医師）

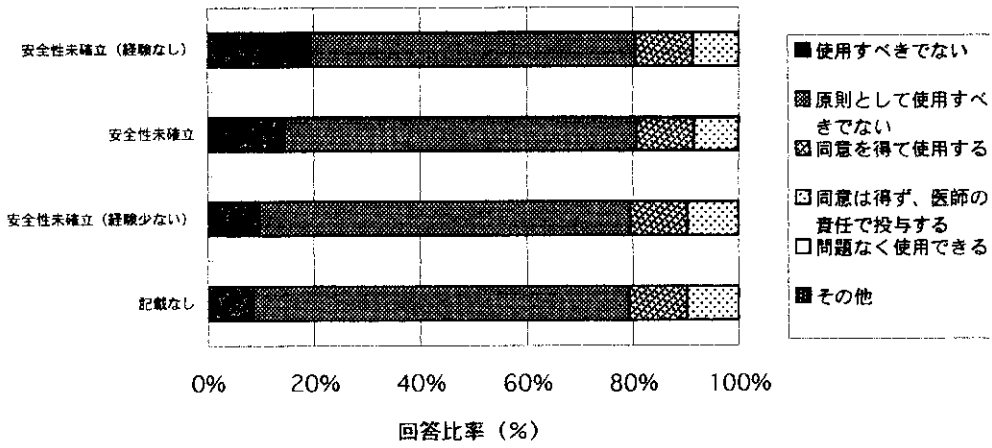


図1-8 Ⅲ群：投与しないことが望ましい（薬剤師）

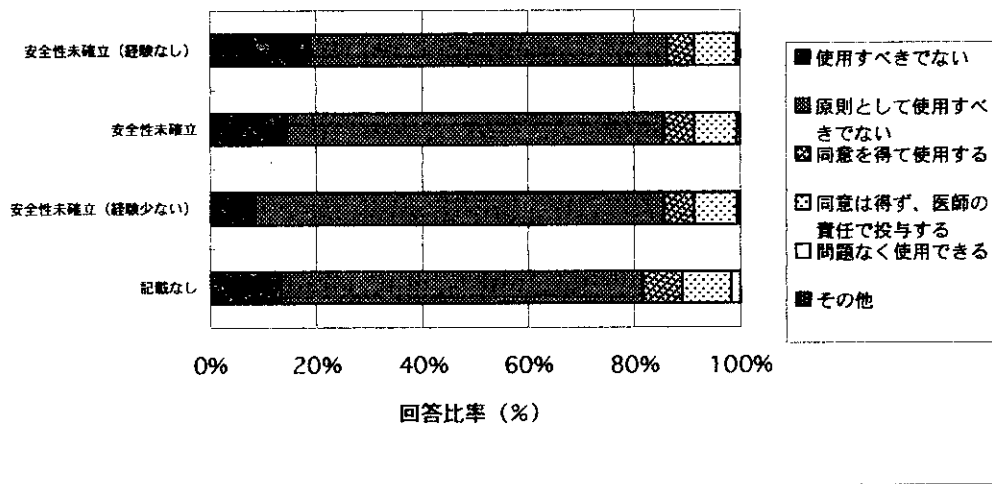


図1-9 Ⅲ群：投与しないことが望ましい（製薬企業）

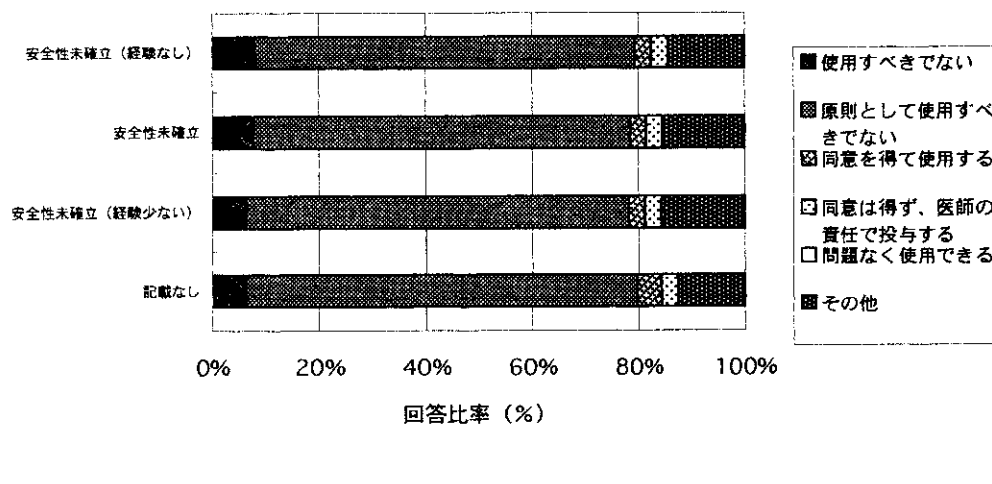


図1-10 IV群：慎重投与・小児用量なし（医師）

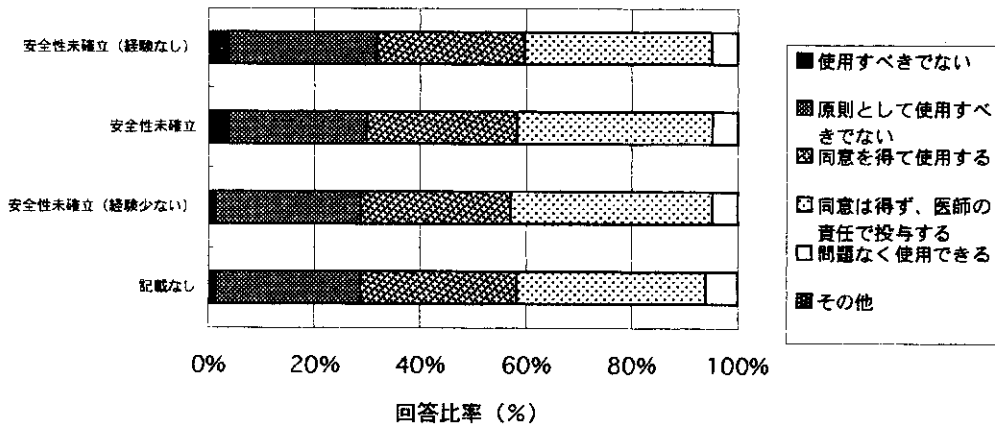


図1-11 IV群：慎重投与・小児用量なし（薬剤師）

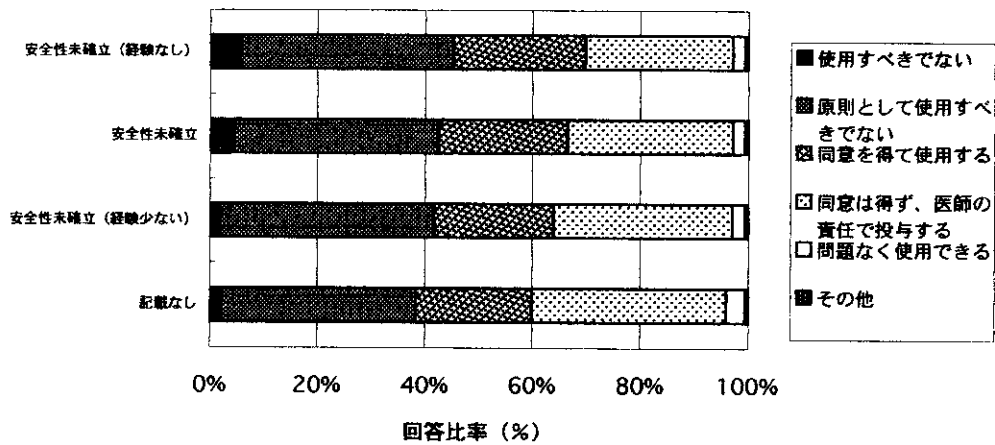


図1-12 IV群：慎重投与・小児用量なし（製薬企業）

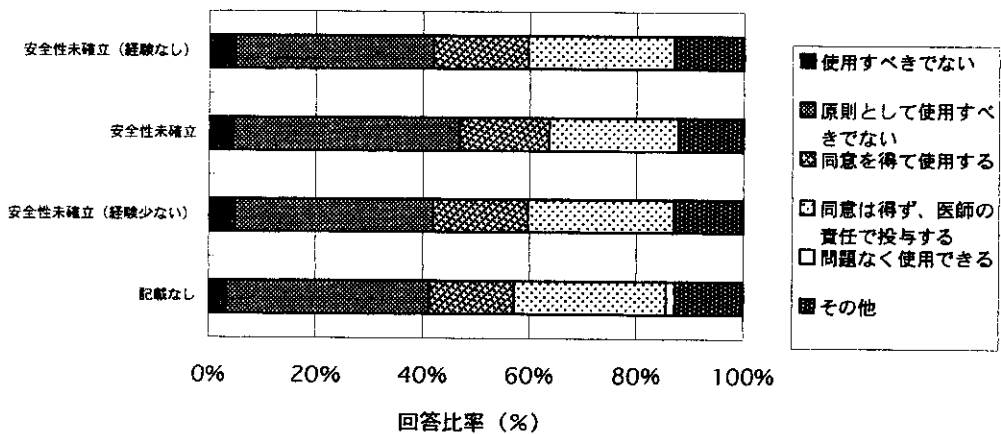


図1-13 V群：慎重投与・小児用量あり（医師）

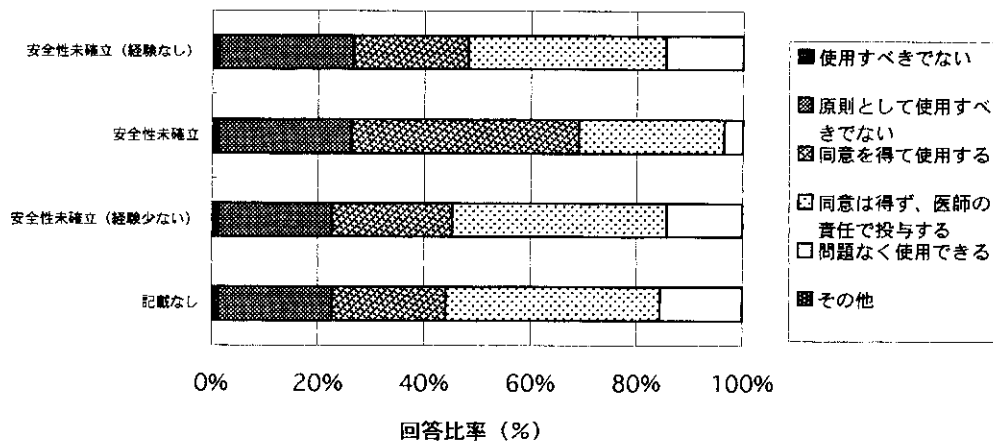


図1-14 V群：慎重投与・小児用量あり（薬剤師）

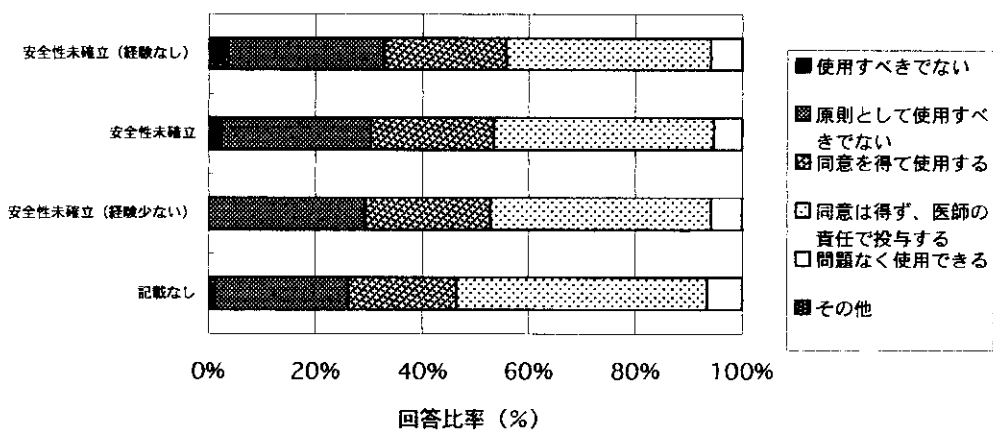


図1-15 V群：慎重投与・小児用量あり（製薬企業）

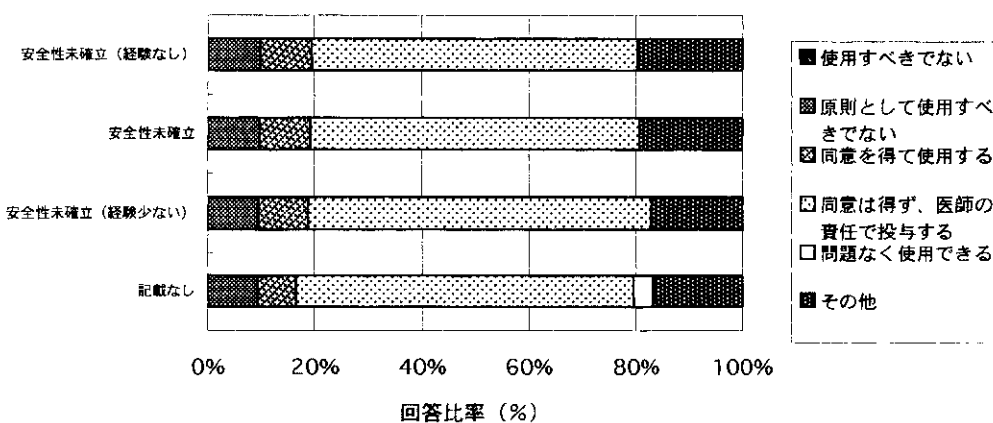


図1-16 VI群：規制なし・小児用量なし（医師）

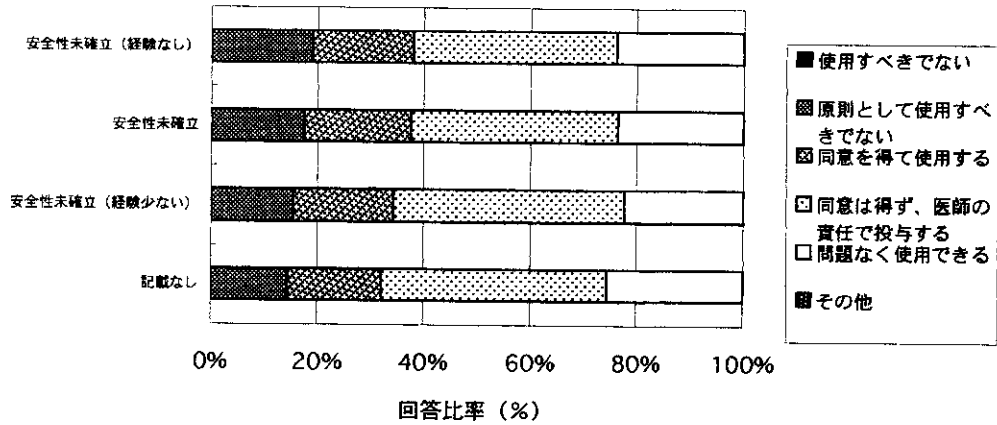


図1-17 VI群：規制なし・小児用量なし（薬剤師）

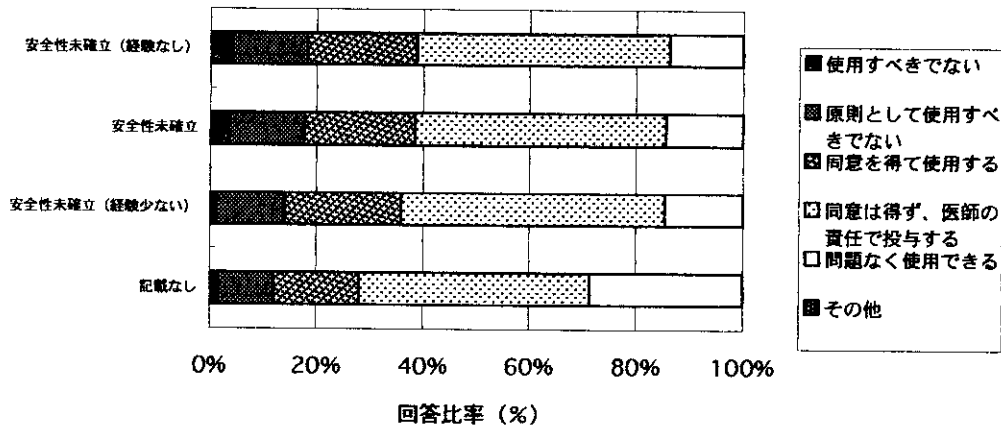


図1-18 VI群：規制なし・小児用量なし（製薬企業）

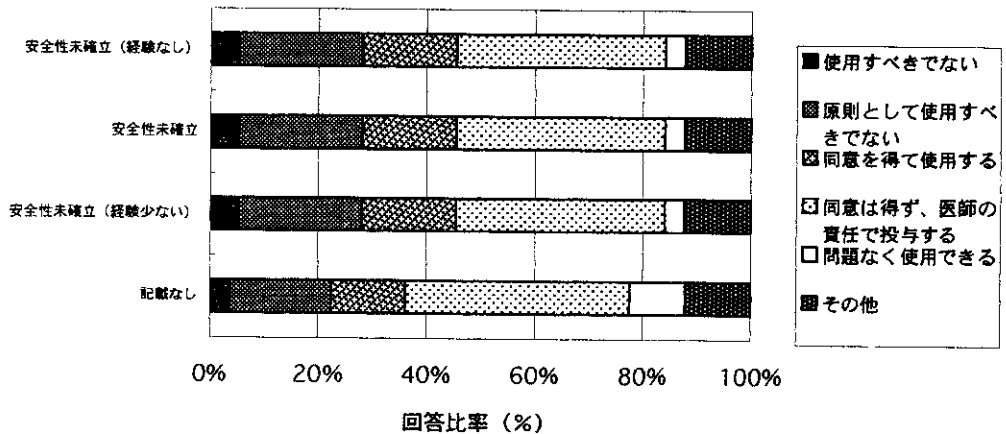


図1-19 VII群：規制なし・小児用量あり（医師）

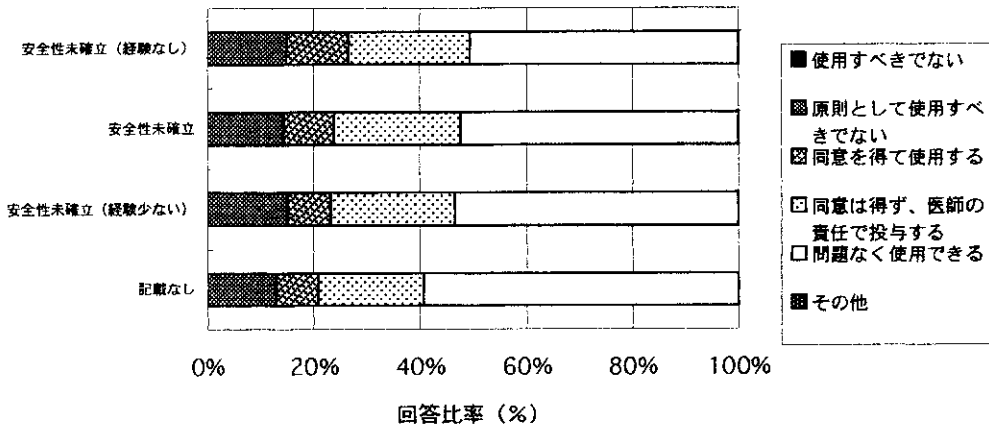


図1-20 VII群：規制なし・小児用量あり（薬剤師）

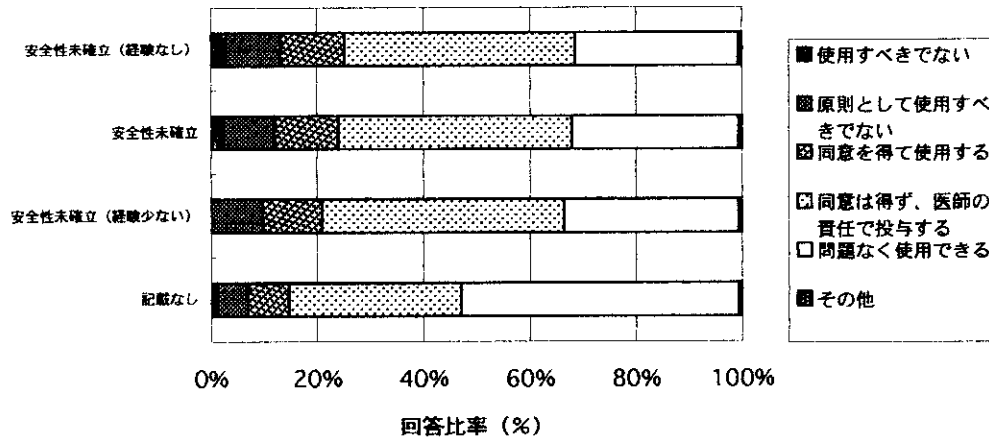


図1-21 VII群：規制なし・小児用量あり（製薬企業）

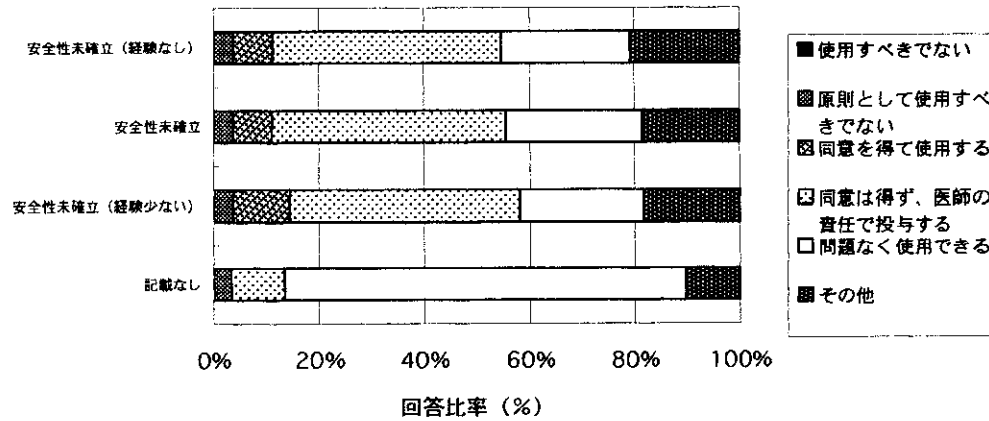


図1-22 I群：禁忌・安全性未確立

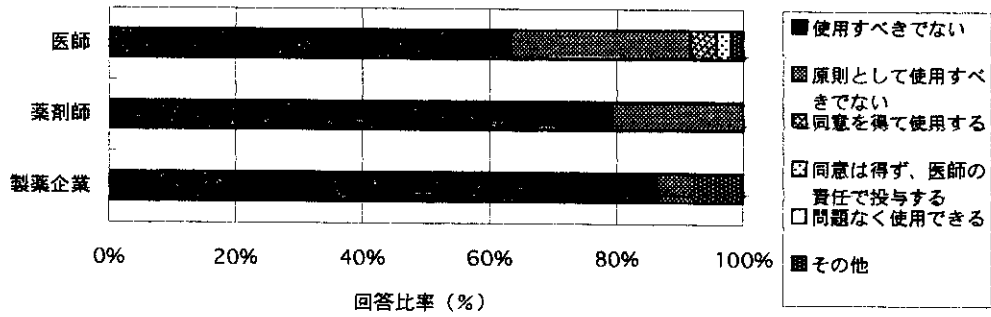


図1-23 II群：原則禁忌・安全性未確立

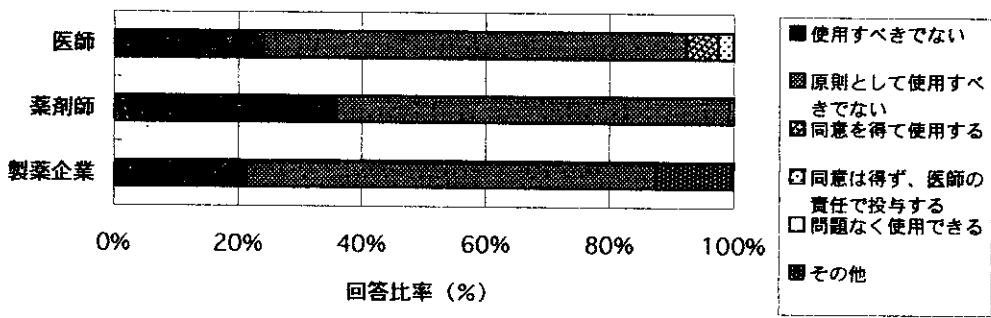


図1-24 III群：投与しないことが望ましい・安全性未確立

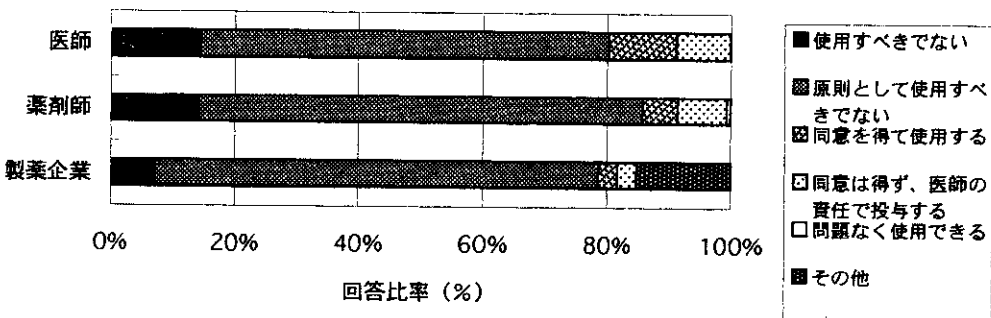


図1-25 IV群：慎重投与・小児用量なし・安全性未確立

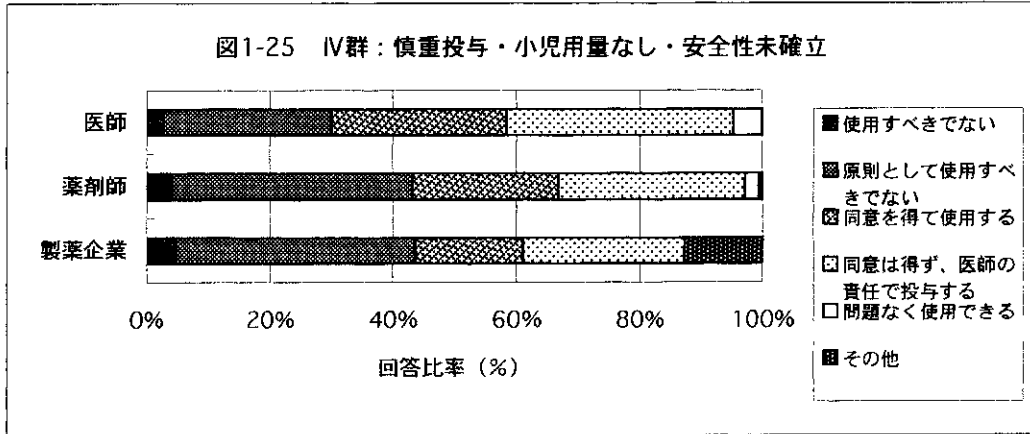


図1-26 V群：慎重投与・小児用量あり・安全性未確立

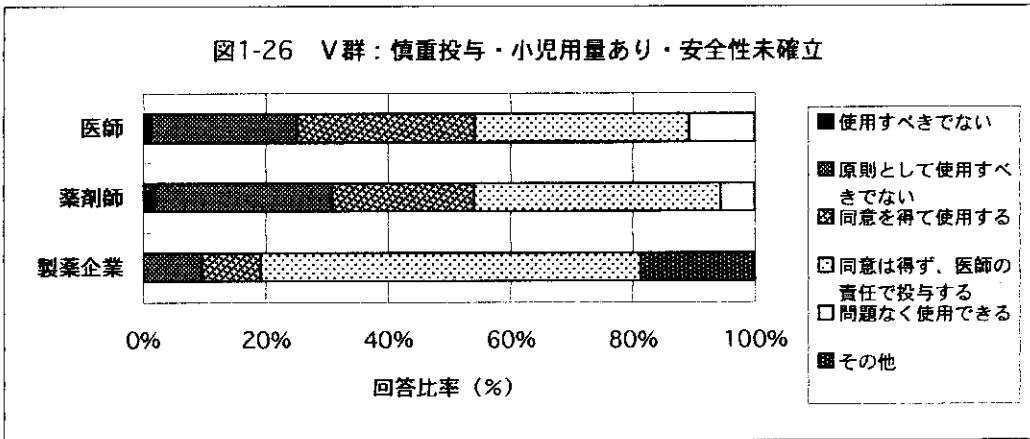


図1-27 VI群：規制なし・小児用量なし・安全性未確立

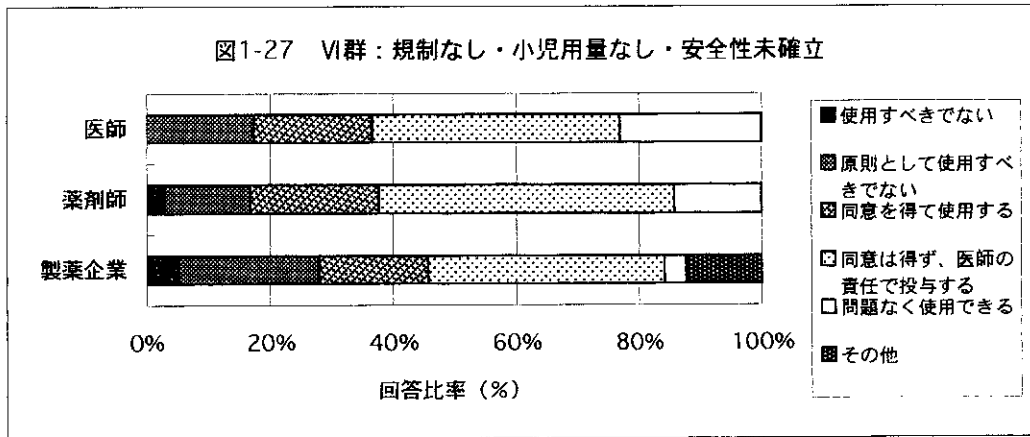
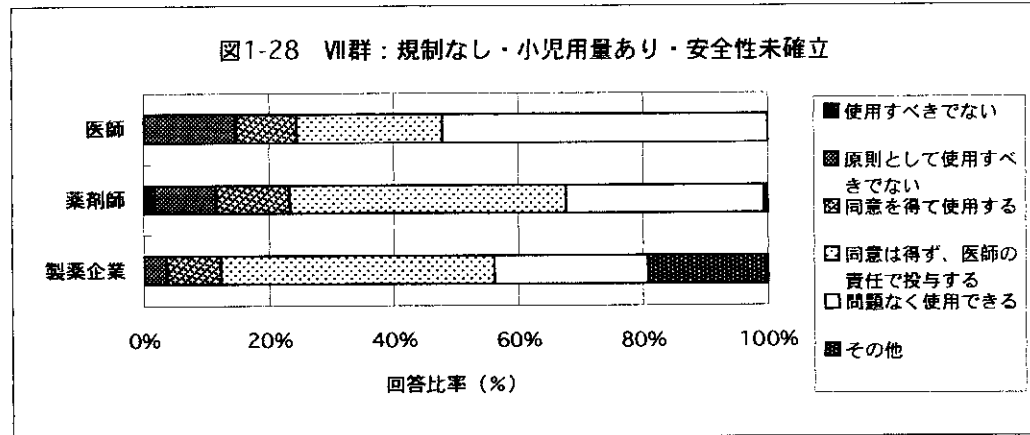


図1-28 VII群：規制なし・小児用量あり・安全性未確立



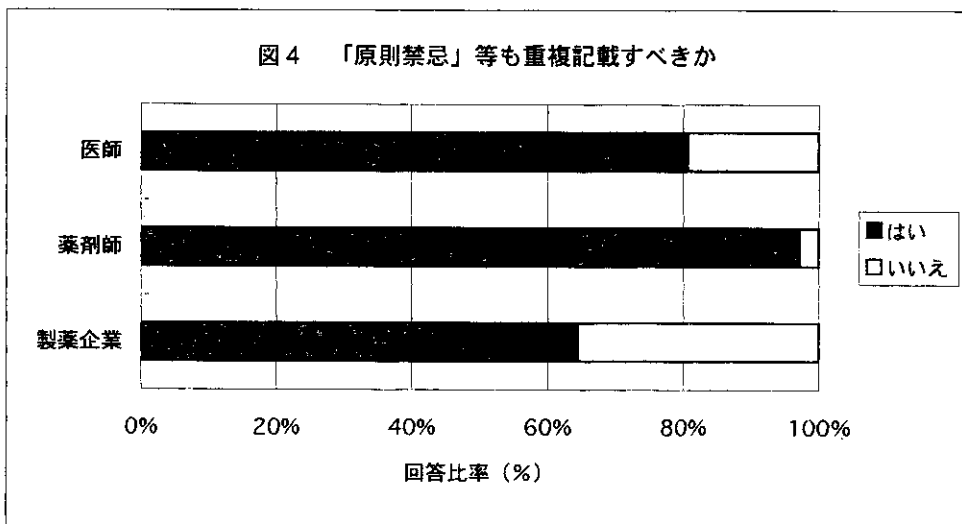
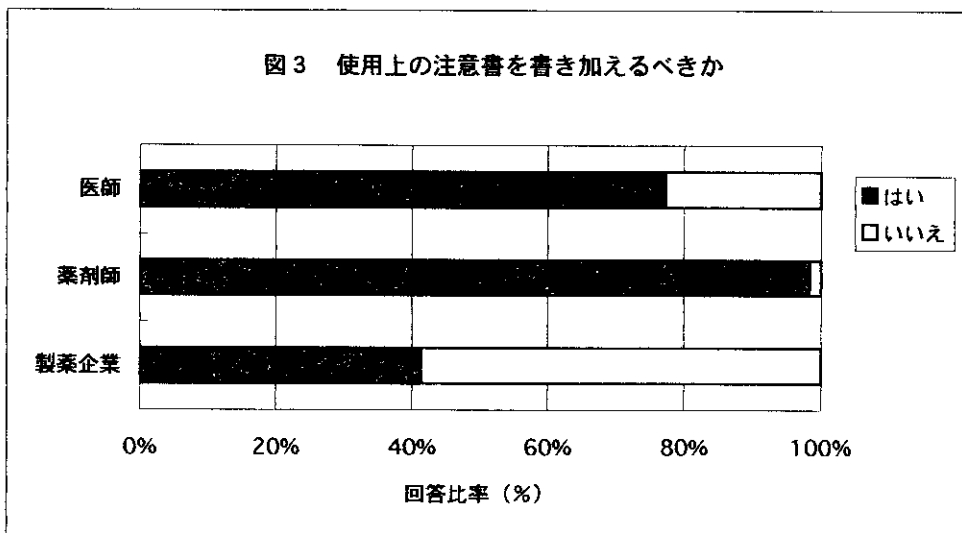
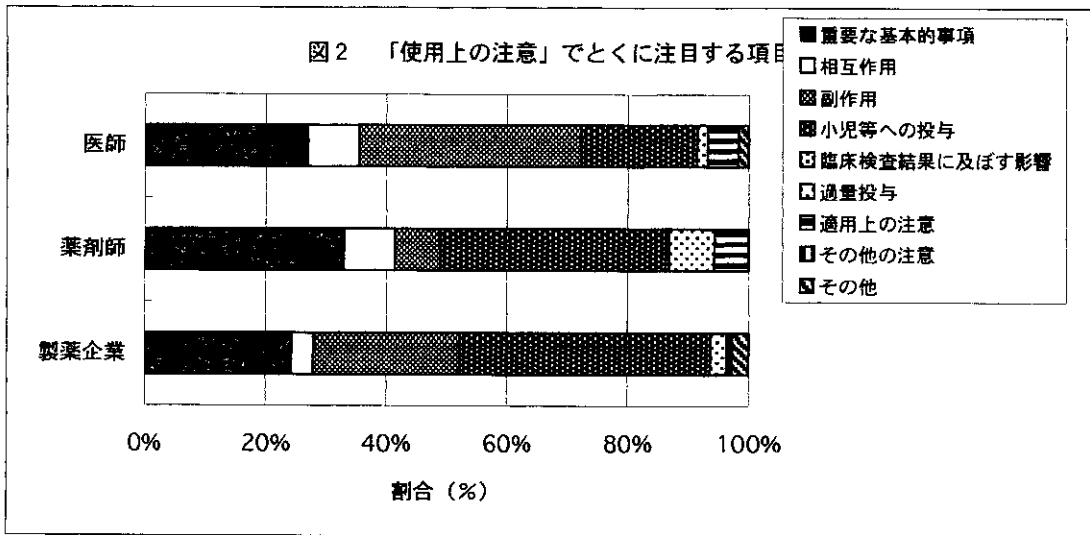


図5 成人の用法・用量の後に記載の「適宜増減」の年齢範囲は

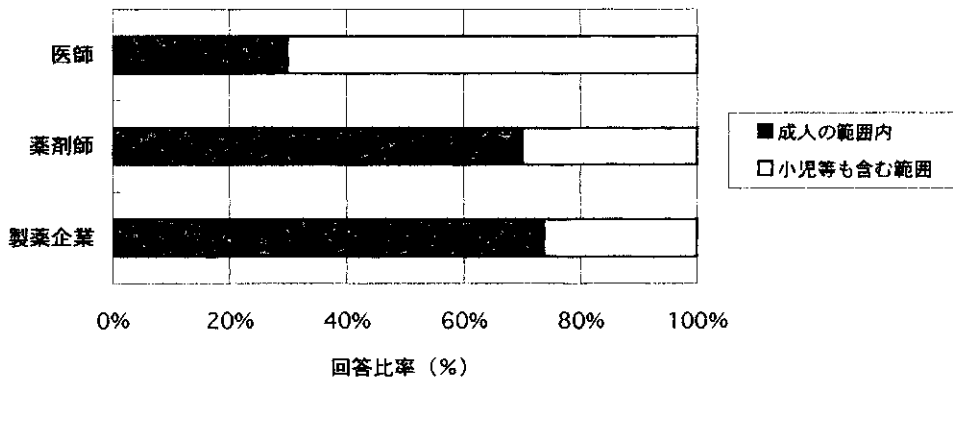


図6-1 小児等への使用に関する主な情報源 (医師)

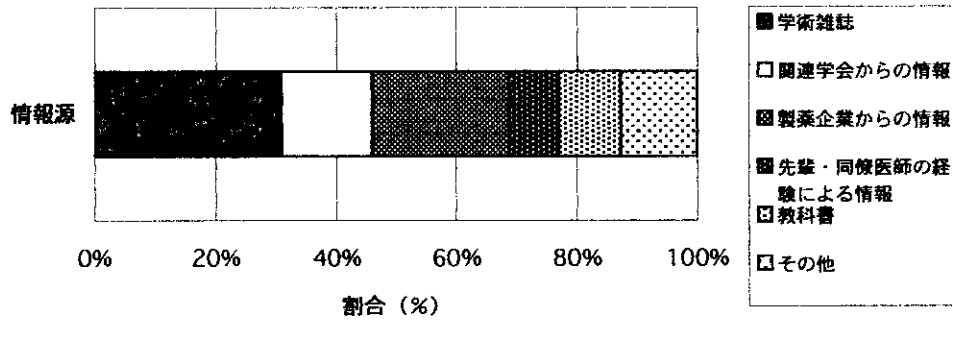
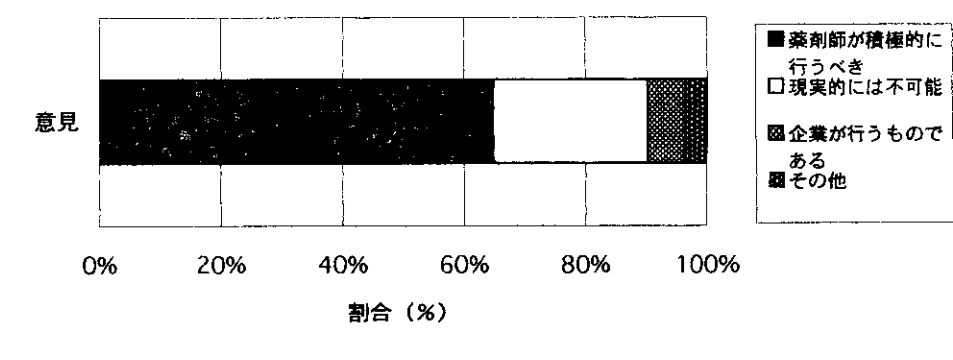
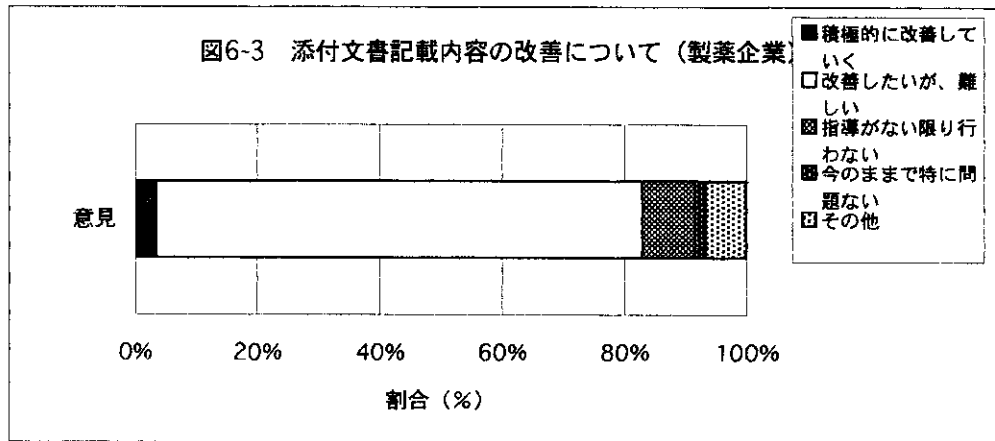


図6-2 薬剤師によるエビデンスの収集について (薬剤師)





1. [今後積極的に改善していきたい] の具体的な改善策

記 載 内 容	記載数
市販後の特別調査により情報量アップが期待できる	1
小児での使用例がある程度あれば改訂する	3

2. [改善したいが、今の段階では難しい] の理由

記 載 内 容	記載数	
データの収集に関する問題	小児使用例の情報が集まらない	13
	小児用でない限り承認申請に必要なデータでないため、データが乏しい	1
	海外データの使用を認めて欲しい	1
	合理的な用法用量、使用上の注意などの設定が困難	1
	記載内容の充実に必要な情報の収集など企業サイド単独では困難な状況にある	1
記載に関する問題	用法用量は承認事項であり、未承認内容の記載は出来ない	9
	承認がないのに使用できるような誤解を与える記載をすることは問題がある	1
	個々のメーカーが独自に表現を変更するとかえって混乱を招く	1
小児臨床試験に関する問題	小児臨床試験が容易でない	12
	小児臨床試験が整備されていない	1
	小児での治験を実施していない	1
その他	採算が合わない	3
	小児への投与に対する承認を緩和して欲しい	1
	厚生省との意見調整が必要	1

3. [改善の指導がない限り、行わない] の理由

記 載 内 容	記載数
「投与しないこと」の記載を除き、使用を推奨することになるため	1
個々のメーカーが独自に表現を変更すると混乱を招くので行政通知に従って改訂する	1
行政上の指導に依存する	1
データがない	1

4. [今のままで特に問題ないと考えている] の理由

記 載 内 容	記載数
小児用量のない製品についていろいろ書くのはどうかと思う	1
データが少ない	1

5. [その他] に記載された内容

記 載 内 容	記載数
今回のようなアンケートを医師、薬剤師に行い、日病薬、小児科学会、行政当局、業界団体等が連携して改善していく必要があると考える	1
新薬申請時の資料に小児などのデータを必須化すればよい	1
事例や難形を厚生省や製薬企業、関連団体が作成していくべきである	1

厚生科学研究費補助金（厚生省医薬安全総合研究事業）

平成 12 年度分担研究報告書

小児薬物療法における医薬品の適正使用の問題点の把握及び対策に関する研究
（主任研究者）大西鐘壽（香川医科大学小児科 教授）

（分担研究課題）臨床薬理のデータの小児薬用量の検討

（分担研究者）伊藤進（香川医科大学小児科 講師）

研究要旨 小児期の適応外使用医薬品の用法・用量の基礎となる薬物動態パラメータを新生児に限定して文献検索を行った。新生児期において医薬品の *population pharmacokinetics* を検討した論文で、薬物代謝や発達の変化が比較的明らかな抗生物質に限定して検索した。そして、日本での添付文書の記載内容と比較した。その結果、本邦での添付文書の記載において、日常臨床に合致する記載にするように努力するとともに、生体内での代謝に人種差のないものに対しては用法・用量の項に諸外国の文献から得られた推奨投与量の記載、薬物動態の項に有効血中濃度、クリアランスや分布容積に関する文献データを記載することが望ましいと思われた。

A. 研究目的

薬物投与において、用法・用量の設定は新生児期が最も困難である。その理由は、対象児の在胎週数、出生体重や生後日数の違いにより、薬物の用法・用量を決定する必要がある。その問題を検討するために、平成 11 年度に新生児期に使用される医薬品の *population pharmacokinetics* を検討した文献検索をした結果、小児期においても比較的良く研究されている抗生物質に関する論文が 23 見出され、その後の検討で 22 編を取り上げた。

その内訳は、硫酸ゲンタマイシン（gentamicin sulfate）10 編、塩酸バンコマイシン（vancomycin hydrochloride）4 編、硫酸アミカシン（amikacin sulfate）3 編、硫酸ネチルマイシン（netilmicin sulfate）1 編、トブラマイシン（tobramycin）1 編、塩酸セファゾプラム（cefazopran hydrochloride）1 編、セフチゾキシムナトリウム（ceftizoxime sodium）1 編、アモキシシリン（amoxicillin）1 編であった。それらの薬用量決定に関係ある事項をまとめ、本邦で患者への薬物投与において一般的

に使用されている第 23 版日本医薬品集（2000）における新生児を含む小児に関する用法・用量および薬物動態の記載事項と比較することにより、本邦での添付文書記載事項の問題点を検討した。

B. 研究方法

1. 対象とするアミノ配糖体抗生物質 5 品目、セファロsporin系抗生物質 2 品目およびペニシリン系抗生物質 1 品目について、第 23 版日本医薬品集（2000）の新生児を含む小児に関する用法・用量および薬物動態の記載事項についてまとめた。

2. 同様に、それらの抗生物質に対して *population pharmacokinetics* が検討された文献検索により、*population parameter* を含む薬物の用法・用量の決定に必要な項目についてまとめた。

1、2 の比較検討により、本邦の薬物の添付文書におけるこれらに対する記載事項の問題点を明確にした。

C. 研究結果

第 23 版日本医薬品集（2000）の小児への投与

の記載項目を表1に示した。今回の対象となった医薬品は有効血中濃度の範囲の狭いアミノ配糖体抗生物質が中心となっていた。細菌感染症の発症の多い新生児期に、日常診療で一般に多く使用されていると考えられるが、投与量については塩酸バンコマイシンと硫酸アミカシンのみに記載が見られた。使用上の注意については、一般臨床において静注で使用されている硫酸ゲンタマイシンは使用しない旨の記載が見られた。また、アモキシシリンは、経口薬のみ本邦で利用でき、データは限定されているが、メルクマニュアルにも新生児期の用法・用量（1回 15mg/kg, 8時間毎）は記載されていた。薬物動態の記載については、用法・用量設定に必要なクリアランスや分布容積の記載がないものが多かった。

population pharmacokinetics が検討された文献より、population parameter を含む薬物の用法・用量の決定に必要な項目について表2にまとめた。これらのデータより得られる必要な項目は、推奨されている有効血中濃度や population parameter から得られる推奨投与量である。極低出生体重児を含めて多くの検討がなされていた。また、硫酸ゲンタマイシンの静注でのデータは新生児期においても多く存在した。

D. 考察

文献数の多いアミノ配糖体抗生物質の代謝を考察すると、蛋白結合も低く、生体内での代謝を受けることなく糸球体ろ過により尿中へ排泄され、一部尿細管での再吸収を受ける。よって、これらの薬物の代謝経路から考えると人種差は少ないと推察される。それゆえ、文献検索によりこれらの薬物の薬物動態パラメータを検索し、そのデータを比較的容易に本邦の新生児を含む小児へ適用することは可能である。しかし、本邦で得られたデータと比較しそれを確認する操作も必要である。

表3に塩酸バンコマイシンの外国文献（Grimseley C & Thomson AH. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1999; 81: F221）に記載された薬物動

態パラメータと本邦の添付文書に記載された日本人超未熟児のデータを含む未熟児患者との比較を示した。諸外国のデータと大きな差異を認めていない。よって、諸外国で報告されている用法・用量を本邦の添付文書にその数値を具体的に記載をすべきと考えられる。

硫酸ゲンタマイシンについては、諸外国における静注のデータが新生児期においても多く存在し、本邦でも日常的な投与方法である。以上のようなことから、硫酸ゲンタマイシンに限らず他の医薬品についても日常臨床に合致するような添付文書の記載にするとともに、生体内での代謝に人種差のないものについては用法・用量の項に諸外国の文献から得られた推奨投与量の記載、薬物動態の項に有効血中濃度、クリアランスや分布容積文献データを記載することが望ましいと思われた。

E. 結論

本邦において新生児に日常的に使用されている抗生物質の用法・用量について文献検索を行った結果、非常に多くのデータが存在することが判明した。これらの抗生物質の記載内容については、一部の薬剤を除いて人種差を考慮する必要がないと考えられる。そのため、これらのデータを本邦の添付文書に反映させる必要があると結論された。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 伊藤進. 小児に使用できる薬剤. 日本医事新報 3982: 121, 2000.
- 2) 伊藤進. 未熟児・新生児学会からの小児適応外使用医薬品のエビデンスに関する研究. 日本未熟児新生児学会雑誌 12: 383, 2000.
- 3) 伊藤進, 大久保賢介, 大西鐘壽. 新生児の薬物療法. 小児科 41: 1477-1486, 2000.
- 4) 伊藤進. 薬物血中濃度. 周産期医学 30: 446-451, 2000.
- 5) 伊藤進. 母乳育児での母親への投薬. 周産期医学 31: 409-412, 2000.

表1. 医薬品集による小児への投与の記載

No	薬物名	用法	注意(小児への投与)	作用(薬物動態)
1	硫酸ゲンタマイシン	小児1回0.4-0.8mg(力価)/kg 1日2-3回筋注(増減)。 点滴静注は30分-2時間かけて注入する。	筋注の場合:未熟児、新生児における筋肉内注射での安全性は確立していない。 点滴静注の場合:未熟児、新生児、乳児、幼児又は小児における点滴静注での安全性は確立していないので、これらの患者には点滴静注で使用しない[使用経験が少ない]	未熟児、新生児では、血中濃度が高くなりやすいので、特に最高血中濃度と最低血中濃度を測定し、投与量や投与間隔を調節することが望ましい。例えば、異常に高い最高血中濃度が繰り返されている場合は投与量を減量し、異常に高い最低血中濃度が繰り返されている場合は投与間隔を延長するなど投与方法の調整を行う。 未熟児、新生児:未熟児や新生児では腎の発達が未熟であるため、血中濃度の半減期が延長し、高い血中濃度が長時間持続するおそれがあるので、投与間隔を延長するなど慎重に投与する必要があり。
2	塩酸バンコマイシン	小児、乳児には1日40mg/kg(力価)を2-4回に分割して、新生児には1回投与量を10-15mg/kg(力価)とし、生後1週までの新生児には12時間ごと、生後1ヶ月までの新生児には8時間ごとに、それぞれ60分以上かけて点滴静注	腎の発達段階にあるため、特に未熟児、新生児においては血中濃度の半減期が延長し高い血中濃度が長時間持続するおそれがあるので、慎重に投与する[薬物動態の項参照]	血中濃度モニタリング:有効性を確保し、かつ副作用の発現を避けるため、未熟児、新生児及び乳児には、血中濃度をモニタリングすることが望ましい。点滴終了1-2時間後の血中濃度は25-40μg/ml、最低血中濃度(谷間値:次回投与直前値)は10μg/mlを超えないことが望ましい。点滴終了1-2時間後の血中濃度が60-80μg/ml以上、最低血中濃度が30μg/ml以上が継続すると、聴覚障害、腎障害等の副作用が発現する可能性が報告されている。小児患者、未熟児患者:未熟児、特に体重1kg以下の超未熟児で消失半減期が延長。個々の数値については添付文書の表参照。
3	硫酸アミカシン	筋注:小児1日4-8mg(力価)/kgを1-2回に分注(増減)。 点滴静注射(アミカマイシンを除く):小児1日4-8mg(力価)/kgを2回に分注(増減)。 新生児(未熟児を含む)1回6mg(力価)/kg、1日2回(増減)		小児に3又は4mg/kgを1時間で点滴静注、新生児に6mg/kgを30分又は1時間で点滴静注のいずれも成人と同様推移。 新生児、未熟児では血中濃度が高くなりやすいので、初回投与において、また長期投与の患者においても適当な間隔で最高血中濃度と最低血中濃度を測定し、異常な高値を示す場合には、次回投与から投与量や投与間隔を調節することが望ましい。例えば、異常に高い最高血中濃度が繰り返されている場合は投与量を減量し、異常に高い最低血中濃度が繰り返されている場合は投与間隔を延長するなど調整を行う。

4	硫酸ネチルマイシン	未熟児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない[使用経験が少ない]	未熟児、新生児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない[使用経験が少ない]
5	トブラマイシン	小児1日3mg(力価)/kgを2-3回に分けて筋注又は点滴静注(増減)。点滴静注においては30分~2時間かけて注入する。	未熟児、新生児では腎が発達段階にあるため血中濃度の半減期が延長し、高い血中濃度が長時間持続するおそれがあるため、投与間隔を延長するなど慎重に投与する[薬物動態：血中濃度モニタリングの項参照]
6	塩酸セフトゾプラム	小児：1日40-80mg(力価)/kgを3-4回に分けて筋注又は点滴静注。難治性又は重症感染症には160mg(力価)/kgまで増量し、3-4回に分けて投与。髄膜炎には1日200mg(力価)/kgまで増量できる。ただし、成人1日最大用量4g(力価)/kgを超えない。 新生児(低出生体重児を含む)：1回20mg(力価)/kgを0日(生後24時間未満)は1日1-2回、1(生後24時間以降)~7日(生後24時間以降)は1日2-3回、8日(以降)は1日3-4回静注又は点滴静注。なお、重症又は難治性感染症には1回40mg(力価)/kgまで増量できる。	小児(腎機能正常)：10mg/kg(5例)、20mg/kg(22例)、40mg/kg(8例)静注時の最高血中濃度(μg/ml)はそれぞれ21.3、50.5、72.8、半減期(時間)はそれぞれ2.23、1.78、1.56、10mg/kg(6例)、20mg/kg(7例)、40mg/kg(7例)30分点滴静注時の最高血中濃度(μg/ml)はそれぞれ31.5、68.5、125.8。用量依存性。 1日齢以降の低出生体重児を含む新生児(腎機能正常)：10mg/kg(2例)、20mg/kg(26例)、40mg/kg(5例)静注時の最高血中濃度(μg/ml)はそれぞれ26.4、46.9、83。用量依存性。なお、1回20mg/kgでの静注と30分点滴静注との血中薬物動態を比較をした結果、血中濃度推移、血中濃度半減期共にほとんど差は認められていない。
7	セフトゾキシムナトリウム	小児40-80mg(力価)/kg、2-4回に分けて静注(増減)。重症・難治性感染症には1日120(力価)/kgまで増量できる。	(静注)未熟児、新生児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。 (筋注)小児等に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。
8	アモキシシリン	小児は1日20-40mg(力価)/kgを3-4回に分けて(増減)	未熟児、新生児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

表2(1). 硫酸ゲンタマイシン

文献番号	対象		出生体重(kg)	生後日数(矯正産児(w))	投与方法 (mg/kg)	解析ソフト	モデル	ポピュレーション・パラメータ		権限投与量	有効血中濃度 (mg/L)
	人数	在胎(w)						クリアランス (L/kg/hr)	分布容積 (L/kg)		
1	34	32±4	1.82±0.78	1~24	3. iv, 30min, 24hr	NPEM version 10.7	One	0.0515±0.0128(1-7,PA) 0.1026±0.0102(12-24,PA)	0.692±0.167(1-7,PO) 0.751±0.196(12-24,PO)	3.5. iv, 30min, 24hr	ピーク、5 トリア、<2
2	6	≧37			2.5. iv, 30-50min, 24hr 16-18hr<30,PC 8-12hr(full-term)	NPEM	One	median 0.239 (ECMO中) median 0.350 (ECMO終了後) (mL/kg/min) 1.04±0.37	median 0.748 (ECMO中) median 0.471 (ECMO終了後) (L/kg) 0.56±0.13	LD~43. MD~3.7, 18-24hr (ECMO中)	ピーク、5-8 トリア、<2
3	group 1, 17 group 2, 19	32.1(27-41) 28.7(23.5-38.5)	1.912(0.85-4.12) 1.319(0.553-3.805)	12.1(1-84) 33.5(23.5-52)	33.7(27-44) 33.5(23.5-52)		One			V±0.56(L/kg)として、 CL=0.0604*CL(C)+0.333	
4	469				5. 30min, 24	NONMEM	One	(mL/min/kg) 0.129*CL(Cr)	(L/kg) 1.79*(WT/2.6)(0.78)		
5	97 group A, 11 group B, 31 group C, 55	38.11±3.38 28-33 35-38 39-43	2.95±0.75	7.76±7.03	3.5-7.5. im	Maximumlikelihood (M) Two-stage(T)	One	(L/hr) 0.07(M), 0.09(T) 0.17(M), 0.18(T) 0.21(M), 0.21(T)	(L) 0.86(M), 0.94(T) 1.27(M), 1.34(T) 1.53(M), 1.66(T)	別のポピュレーション・パラメータ計算)	
6	150	35(25-43)	2.4(0.62-4.9)		2.5. iv, 30min(10-120min)	NONMEM version 2	One	(L/hr) 0.120*(WT/2.4)(1.36)	(L) 0.497*WT		
7	71(≦31) 58(31-34)	26.6±2.2 33.1±0.8	1.12±0.29 1.90±0.33	4.1±3.6hr 3.5±2.4hr	iv	NPEM(N) Two-stage(T)	One	0.0460±0.0166(N) 0.0944±0.0286(N) 0.0465±0.0185(T) 0.0944±0.0286(N) (L/hr)	(L) 0.1856±0.0154(N) 1.2342±0.0189(N) 0.7679±0.2993(T) 1.2347±0.0619(T)		
8	19	22-23	0.5-1.0	1-41	3.5. iv, 3-5min	Bayesian(Kelman et al)	One	0.039±0.005	0.0498±0.061		ピーク、5-10 トリア、1-2
9	113	26-41		1-46	2-3. iv, 5-10min, 12hr	NONMEM	One	(L/kg/hr) 0.055*0.83(PC≦34)*0.82(Apnea<7)	(L/kg) 0.47	下配Table IV	ピーク、5-10 トリア、<2
10	Glasgow I, 43 Manchester I, 32 Manchester II, 68 Glasgow II, 26	26-39 not available not available not available	0.8-3.7 1.6-9.1 5.7-62 0.8-3.1	2-120 1-153 6M-15Y 2-70		NONMEM	One	(L/kg) 0.46-0.46(<3M), 0.25-0.32, 0.25(A<4)	(L/kg) 0.47	下配Figure 3	

1. Vervelde ML et al. Population pharmacokinetics of gentamicin in preterm neonates: evaluation of a once-daily dosage regimen. *Ther Drug Monit* 1999; 21: 514-19.
2. Dodge WF et al. Population pharmacokinetic model: effect of explicit versus assumed constant serum concentration assay error patterns upon parameter values of gentamicin in infants on and off extracorporeal membrane oxygenation. *Ther Drug Monit* 1994; 16: 352-9.
3. Rodvold KA et al. Prediction of gentamicin concentrations in neonates and infants using a Bayesian pharmacokinetic model. *Dev Pharm Ther* 1993; 20: 211-9.
4. Weber W et al. Population kinetics of gentamicin in neonates. *Eur J Clin Pharmacol* 1993; 44: S23-5.
5. Izquierdo M et al. Population pharmacokinetics of gentamicin in premature infants. *Ther Drug Monit* 1992; 14: 177-83.
6. Jensen PD et al. Population pharmacokinetics of gentamicin in neonates using a nonlinear, mixed-effects model. *Clin Pharmacol Ther* 1991; 50: 25-31.
7. Dodge WF et al. Gentamicin population pharmacokinetic models for low birth weight infants using a new nonparametric method. *Clin Pharmacol Ther* 1991; 50: 25-31.
8. Lui K et al. Evaluation of Bayesian forecasting for individualized gentamicin dosage in infants weighing 1000g or less. *AJDC* 1991; 145: 463-7.
9. Thomson AH. Population pharmacokinetics of gentamicin in neonates. *Dev Pharmacol Ther* 1988; 11: 173-9.
10. Kalman AW et al. Estimation of gentamicin clearance and volume of distribution in neonates and young children. *Br J Clin Pharmacol* 1984; 18: 685-92.

Table IV. Gentamicin dosage recommendations based on model 7

Patients	Loading dose	Maintenance dose
> 34 weeks PCA and 5-min Apgar ≥ 7	3.5 mg·kg ⁻¹	2.5 mg·kg ⁻¹ 12 hourly
≤ 34 weeks PCA or 5-min Apgar < 7	3.5 mg·kg ⁻¹	3.0 mg·kg ⁻¹ 18 hourly
≤ 34 weeks PCA and 5-min Apgar < 7	3.5 mg·kg ⁻¹	3.5 mg·kg ⁻¹ 24 hourly

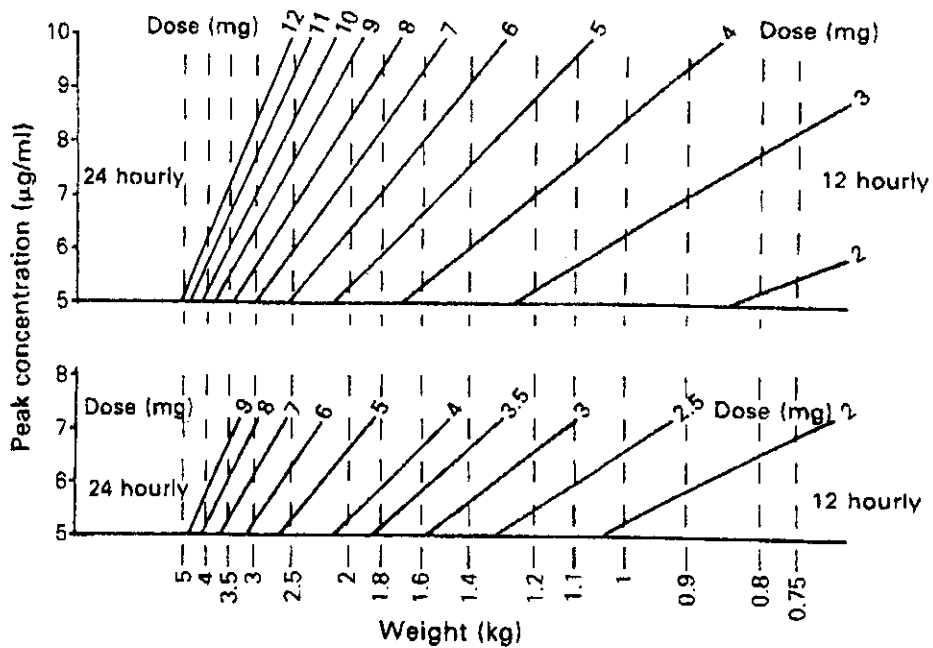


Figure 3 Nomogram for use in infants (age < 120 days) allowing dosage to be selected on the basis of weight, dosing interval and a 1 h serum concentration value. See text for details.

表2(2). 塩酸バンコマイシン

文献番号	対象		投与方法 (mg/kg)	解析方法 解析ソフト	ポピュレーション・パラメータ		推奨投与量			
	人数	在胎(w)			出生体重(kg) (現在の体重)	生後日齢(PO)修正在胎(w)		クリアランス (L/kg/hr)	分布容積 (L/kg)	
1	59	29(25-41)	1.52(0.57-4.23)	19(2-76)	32(26-45)	iv, 1hr	NONMEM One- and two- (version 4)	3.56/Cr(μ mol/L)	0.67	下記のTable 5
2	44	25-40	1.93 \pm 0.99	2.6 \pm 1.3 (w)	35.6 \pm 4.6 \leq 29 30-33 34-37 38-44 \geq 45	20, iv, 1hr 24hr 18hr 12hr 8hr 6hr	One-	0.07+6.875*10 ⁽⁻⁵⁾ *Wt(g)	0.034+4.991*10 ⁽⁻⁴⁾ *WT(g)	下記のTable 3
3	group 1, 29 group 2, 18	31.2(23-41) 29.2(24-41)	1.8(0.652-3.97) 1.4(0.539-4.17)	17.7(4-88) 48.5(2-196)	33.4(23.5-47.5) 35.7(25-53.5)	iv, 40-55min 正期: 15, 18hr 未熟: 15, 24hr >7(PO): 15, 12-18hr	SPSS Inc. One-	(mL/min/kg) 1.01 \pm 0.37	(L/kg) 0.551 \pm 0.205	
4	original validation 30	192 \pm 5.2 27.6 \pm 4.7	1.48 \pm 1.05 1.305 \pm 0.846	14.5 \pm 11.4 16.0 \pm 13.7	(現在の体重)	7.5, 10, 12, 15 iv, 1hr, 8-24hr (version 3)	NONMEM Two-	(L/kg/hr) 0.460*0.0590 (dopamine + 0.643*0.0590 (\leq 32w 在胎), steady-state volume 0.764 intercompartmental 0.0313)	(L/kg) 0.440	

1. Grimsley C & Thomson AH. Pharmacokinetics and dose requirements of vancomycin in neonates. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1999; 81: F211-7
2. Silva R et al. The kinetic profile of vancomycin in neonates. J Pharm Pharmacol 1998; 50: 1255-60.
3. Keith A et al. Bayesian forecasting of serum vancomycin concentrations in neonates and infants. Ther Drug Monit 1995; 17: 239-46.
4. Seay RE et al. Population pharmacokinetics of vancomycin in neonates. Clin Pharmacol Ther 1994; 56: 169-75.

Table 5 Vancomycin dose guidelines

Serum creatinine concentration (μ mol/l)	Dose	Dose interval
20-29	20 mg/kg	8 hours
30-39	20 mg/kg	12 hours
40-49	15 mg/kg	12 hours
50-59	12 mg/kg	12 hours
60-79	15 mg/kg	18 hours
80-100	15 mg/kg	24 hours
>100	15 mg/kg	check trough at 24 hours and dose according to measurements

Table 3. Recommended initial regimens for vancomycin in neonates.

Postconceptional age	Indomethacin or mechanical ventilation or both
	Yes
	No
\leq 32 weeks	10 mg kg ⁻¹ every 12 h
>32 weeks	7.5 mg kg ⁻¹ every 8 h
	12.5 mg kg ⁻¹ every 12 h
	10 mg kg ⁻¹ every 8 h

Doses given intravenously over 60 min irrespective of dose or interval.

表2(3). 硫酸アミカシン

文献番号	対象		投与方法 (mg/kg)	解析ソフト	解析方法		ポピュレーション・パラメータ		有効血中濃度 (mg/L)
	人数	在胎(w)			出生体重(kg)	生後日齢	クリアランス (L/hr)	分布容積(L)	
1	53	35.1 ± 3.6	2.1 ± 0.8	3.1 ± 3.1(開始) 6.3 ± 3.3(採血)	LD:17.5, MD:15, 24hr LD:10, MD:7.5, 12hr (iv, bolus and flush 2min)	NONMEM	One- and two-	0.031*Wt(1.45) ()は乗数 Wtは現在の体重	0.316*Wt(1.44)
2	19 13	32.0 ± 3.6 39.6 ± 0.6	1.74 ± 0.81 3.19 ± 0.82	2週以内	5mg/kg (im)	PKRD	One-	(L/kg/hr) 57.6 ± 19.0 74.7 ± 41.6	(L/kg) 0.72 ± 0.49 0.56 ± 0.26
3	38	33.1 ± 4.4	2.1 ± 1.0	4.1 ± 6.8	LD:11.3 ± 2.8, MD: 9.3 ± 1.8, 14.4 ± 4.4hr	BBN	One-	Table 1での投与した時の 有効血中濃度を外れた率を検討	

1. Botha JH et al. Determination of population pharmacokinetic parameters for amikacin in neonates using mixed-effect methods. Eur J Clin Pharmacol 1998; 53: 377-41
2. Padovani EM et al. Pharmacokinetics of amikacin in neonates. Dev Pharmacol Ther 1993; 20: 167-73.
3. Petersen PO et al. Amikacin dosing in neonates: evaluation of a dosing chart based on population pharmacokinetic data. Dev Pharmacol Ther 1991; 4: 203-11.

Table 1. AMK dosing guidelines for neonates

Birth weight g	Postnatal age days	Dose, mg/kg/dose		Dosing interval h
		loading	maintenance	
<800	1-7	11.0	10.0	24.0
<800	8-15	13.0	12.0	24.0
800-1,500	1-7	15.0	12.0	18.0
800-1,500	8-15	13.0	9.0	12.0
1,500-2,000	1-4	11.0	8.0	12.0
1,500-2,000	5-7	12.0	10.0	12.0
1,500-2,000	8-15	11.0	10.0	12.0
1,500-2,000	16-30	12.0	8.0	8.0
2,000-2,500	1-4	10.0	8.0	12.0
2,000-2,500	5-7	11.0	10.0	12.0
2,000-2,500	8-15	11.0	11.0	12.0
2,000-2,500	16-30	11.0	9.5	8.0

A one-compartment open model was used for dose projection to produce predicted steady-state peak and trough serum concentrations of approximately 20-30 mg/l and 4-10 mg/l, respectively.

Use of the dosing chart assumes that renal function is developmentally normal for age and that pathophysiological changes which might produce alterations in drug disposition are not present.

表2(4). 硫酸ネチルマイン

対象		投与方法		解析法		有効血中濃度 推奨投与量	
人数	在胎(w)	生後日齢	体重(kg)	解析ソフト	モデル	パラメータ	(mg/L)
74	27-42	0-13	0.8-5	3-5mg/kg, 24hr NONMEM	Two-	下記	ピーク:>6 平均:<4.5
				iv, 20min: 9		Table II, III	Table IV
				im: 62			
				both: 3			

ピーク:>6
平均:<4.5

Table II, III

Table IV

Fattiger K et al. Netilmicin in the neonate: population pharmacokinetic analysis and dosing recommendations. Clin Pharmacol Ther 199; 50: 55-65.

Table II. Population pharmacokinetic parameters of netilmicin in the neonate (two-compartment model)*

Parameter	Population mean estimate ± SE		Interindividual variability estimate ± SE (%)	
	FCL1 (L/hr/kg)†	0.9836 ± 0.0021		19 ± 41
FCL2 (L/hr/kg)†	0.308 ± 0.026			12 ± 87
FCL3 (L/hr/kg)†		2.67 ± 0.21		
For GA <39 wk				
For GA ≥39 wk		0		
V _c (L/kg)	0.532 ± 0.024			
Q (L/hr)	0.174 ± 0.025			
V _p (L/kg)	0.365 ± 0.039			
σ (%)‡	14 ± 34			

GA, gestational age; Q, intercompartmental clearance.
*Estimate of variability is expressed as coefficient of variation.
†CL = FCL1 · BW · ((PA + 1)/7)^{GA-27} · (GA/39)^{GA-27}; GA, gestational age (weeks); BW, body weight (kilograms); PA, postnatal age (days).
‡Residual intraindividual variability of the serum concentration, expressed as coefficient of variation.

Table III. Population pharmacokinetic parameters of netilmicin in the neonate: one-compartment model*

Parameter	Population mean estimate ± SE		Interindividual variability estimate ± SE (%)	
	FCL1 (L/hr/kg)†	0.0835 ± 0.0022		17 ± 44
FCL2 (L/hr/kg)†	0.240 ± 0.029			
FCL3 (L/hr/kg)†		2.43 ± 0.19		
For GA <39 wk				
For GA ≥39 wk		0		
V _c (L/kg)	0.669 ± 0.0138			
σ (%)‡	19 ± 32			

GA, gestational age.
*Estimate of variability is expressed as coefficient of variation.
†CL = FCL1 · BW · ((PA + 1)/7)^{GA-27} · (GA/39)^{GA-27}; GA, gestational age (weeks); BW, body weight (kilograms); PA, postnatal age (days).
‡Residual intraindividual variability of the serum concentration, expressed as coefficient of variation.

Table IV. Recommended maintenance dose to achieve peak concentration of netilmicin above 6 mg/L (and average concentration below 4.5 mg/L) in most (95%) patients*

Gestational age (wk)	Postnatal age (days)												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
27	2.5†	3.0†	3.0†	3.5†	3.5†	3.5†	4.0	4.0	4.0	4.0	4.5	4.5	4.5
28	2.5†	3.0†	3.5†	3.5†	4.0	4.0	4.0	4.5	4.5	4.5	5.0	5.0	5.0
29	3.0†	3.5†	4.0	4.5	4.5	4.5	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
30	3.5†	4.0	4.0	4.5	4.5	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	4.0	4.0	4.0
31	3.5†	4.0	4.5	5.0	5.0	5.0	5.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.5
32	4.0	4.5	5.0	5.0	5.0	4.0	4.0	4.0	4.5	4.5	4.5	4.5	5.0
33	4.5	5.0	5.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.5	4.5	5.0	5.0	5.0	5.0
34	4.5	5.0	4.0	4.0	4.0	4.5	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
35	5.0	4.0	4.0	4.5	4.5	4.5	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
36	5.0	4.0	4.5	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
37	4.0	4.5	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
38	4.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
≥39	4.5	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0

*Recommended maintenance dose is in milligrams per kilogram of body weight. Dosing interval: 36 hours above the solid line and 24 hours below the solid line. Loading dose: 5 mg/kg body weight for all patients.
†For these patients the interindividual pharmacokinetic variability is too large to guarantee serum concentration within the desired range. Drug-level monitoring and dose adjustment are required.