

バンコマイシン TDM ソフトウェア PAT を使用するにあたって

1. 免責

本ソフトウェア使用に関して生じたあらゆる問題については、責任を負えかねますことをご了承ください。

2. TDM ソフトウェア開発の背景、目的

抗菌薬 TDM 臨床実践ガイドライン 2022 において、バンコマイシン（VCM）治療において臨床上使用する PK パラメータを、世界の動向¹に歩調を合わせ、従来のトラフ値から area under the concentration-time curve（AUC）に変更することとしました。欧米のソフトウェアを用いたベイズ推定による AUC 評価は可能ですが、AUC ガイド TDM を日本のガイドラインで推奨するにあたって、日本人の母集団薬物動態解析からのソフトウェアが必要と委員会は判断しました。そのような理由で VCM の AUC-guided dosing に特化したソフトウェア PAT（Practical AUC-guided TDM for vancomycin）を新たに開発しました。本邦の抗菌薬 TDM 臨床実践ガイドライン 2022 発表に先立ち、このソフトウェアを広く啓発し、その勧告を実のあるものとするを目的としました。

3. 動作環境

- 投与計画 3 行 & 3 濃度用（ver. 3.0a、ver. 3.0b）および投与計画 6 行 5 濃度用（ver. 3.0c、ver. 3.0d）において、それぞれ 2 種類のレイアウトが利用できます。使用方法は同じで、パソコンやスマートフォンの環境によって使い分けください。パソコンなどの大きいブラウザ用の ver. 3.0a、ver. 3.0c で投与量などの入力値が上手く表示されない場合は、ブラウザの表示倍率（ズーム）を下げるか、タブレットおよびスマートフォンなどの小さいブラウザ用の ver. 3.0b、ver. 3.0d をご使用ください。グラフ描写とベイズ推定のためには、「グラフ描写/ベイズ推定」ボタンを押す必要があります。
- 本ソフトウェアは R（<https://www.r-project.org/>）によって動作していますが、新たに R をインストールする必要はありません。
- 推奨するインターネットブラウザは Firefox、Edge、Chrome になります。Internet explorer については、使用は可能ですが表示の都合上、推奨されません。

4. 使用方法

下記の 2 つの使用法がありますが、ガイドラインで推奨した初期投与設計（初回 25–30mg/kg、20 mg/kg 12h 毎）で目標 AUC 達成がある程度可能であることをすでに確認しておりますので、まず推奨投与量で初め、TDM 実測値を基に投与量の調節を行うことを推奨します。詳細は別添のマニュアルをご参照ください。腎機能評価のデフォルトは、Cockcroft-Gault の式に基づくクレアチニンクリアランスを使用しております。

- 目標 AUC を達成する初期投与設計
- TDM 実測値を用いたベイズ推定による投与量の調節

5. 入力する患者情報について

【重要】今後入力データを蓄積し、投与設計最適化に活用させていただきます。登録施設は地域を含めて特定できませんので個人情報を守られ、倫理委員会（ワーキング施設）の承認も受けています。もしも社会的に有益な解析結果が得られた場合、倫理委員会等の規則を遵守した上で研究発表、論文化を検討します。

- **PAT 使用目的**：通常は臨床を選択。その他の使用では「自らの研究」、「教育」、「練習」、その他を選択してください。「臨床」以外が選択された場合、情報などは集積されません。
- **薬物モデル（成人または小児）**：一つのソフトウェアで成人（≥18 歳）、小児（生後 3 か月～17 歳）の対応が可能です^{2,3}。年齢を入力すると、自動的に適切なモデルが選択されます。

vancomycinAdult の式 ²	vancomycinPediatrics の式 ³
母集団薬物動態モデル式【個体間変動】 CL (L/h) = 0.0478×Ccr 【38.5%】 K12 (/hr) = 0.525 【固定値】 K21 (/hr) = 0.213 【28.6%】 Vss (L) = 60.7 L 【25.4%】 残差変動 23.7%	母集団薬物動態モデル式【個体間変動】 CL (L/h) = 0.248×BW ^{0.75} ×(0.48/Scr) ^{0.361} ×(ln(Age/7.8)) ^{0.995} 【35%】 Vd (L) = 0.636×BW 【18%】 残差変動 18%

Ccr: クレアチニンクリアランス (mL/min)、BW: 実測体重 (kg)、Scr: 血清クレアチニン値 (mg/dL)

Age: 生後日齢 (PAT は小児年齢を内部にて生後日齢に変換していますので、PAT へは年齢として (月齢/12 or 日齢/365) でご入力ください。例: 3 か月→0.25 歳)

- **MIC**: AUC/MIC の値が変化して計算されます。臨床的には 1 μg/mL を入力しておくことを推奨します。(後述、「6. バイズ推定による AUC-guided dosing」を参照)
- **性別**: 男性か女性かを選択してください。
- **年齢**: 1 歳以上はそのまま年齢をご記入ください。1 歳未満は、月齢/12 or 日齢/365 でご入力ください (例: 3 か月→0.25 歳)。
- **体重**: 実測体重をご記入ください。ただし過度な浮腫、肥満、やせではバンコマイシンクリアランスの推定に誤差が大きくなることをご注意ください。
- **Scr (mg/dL)**: 治療開始時でなく直近の血清クレアチニン値 (mg/dL) を入力して下さい。ST 合剤などクレアチニンの尿細管分泌を阻害する薬物により、eGFR が低下せずに血清クレアチニン値が高値となることもありますのでご注意ください。
- **Ccr (成人のみ, mL/min)**: Cockcroft-Gault の式による値を表示します。蓄尿によるクレアチニンクリアランスがあれば、その値を直接入力してください。
- **著明な筋肉量低下**: 次の病態に当てはまる場合にチェックしてください。筋原性疾患 (筋ジストロフィー)、神経原性疾患 (完全麻痺を伴う脊髄損傷、脳性麻痺、筋萎縮性側索硬化症 (ALS))、長期臥床を伴う炎症性疾患 (多発性筋炎・皮膚筋炎)
- **その他の筋肉量低下**: 入院前からの全介助を要する長期臥床、14 日以上 of ICU 在室など、筋肉量低下やサルコペニアが考えられる場合にチェックしてください。リハビリ例では観察による筋肉量およびサルコペニア評価があればそれを優先してください。上記「著明な筋肉量低下」にチェックが入る場合は、この項目はチェックする必要はありません。

重要: 「著明な筋肉量低下」、「その他の筋肉量低下」にチェックした場合

- ・ 腎機能推定誤差が大きい可能性について Result へ注意喚起を行います。シスタチン C や身長が入力されていない場合には、血清クレアチニン値が 0.6mg/dL 未満の場合に一律に 0.6mg/dL への補正 (round up) を内部計算にて行います (成人のみ)。この血清クレアチニン値補正を必要としない場合、「Scr < 0.6mg/dL の場合に 0.6mg/dL とする (成人のみ、内部計算で補正)」のチェックを外してください。
- ・ 血清クレアチニン値により計算されたクレアチニンクリアランス > 85 mL/min の場合に、バンコマイシンクリアランスを 3.51 L/h とします²。
- ・ 高齢や低体重のみでルーチンに round up を行うことは推奨されていません。ただし、急性腎障害リスク (AKI) を有する場合、75 歳以上 (日本老年学会) や、やせ過ぎ (body mass index < 16, WHO) の症例、または AKI 回復後早期では、安全性の面から round up を考慮してもよいと考えます。
- ・ 逆に、敗血症例ではクレアチニンクリアランスが亢進している場合があります (augmented renal clearance)、round up が適切ではなく腎機能の過小評価となる場合がありますのでご注意ください。

- **治療後 Scr 上昇および低下**：投与開始時と最新の血清クレアチニン値 (Scr) が、 ± 0.3 mg/dL もしくは $\pm 50\%$ 以上変化している場合にチェックしてください。
- **急性腎障害リスク保有**：急性腎障害リスク保有：バンコマイシン治療中では、ICU 在室、利尿剤使用、Tazobactam/piperacillin 使用の場合にチェックしてください。
- **アルブミン (g/dL)**：2.5 g/dL を下回る値の場合^{4,6}は、薬物動態パラメータの推定誤差が大きい可能性について Result へ注意喚起を行います。
- **身長 (cm)**：Body mass index (BMI) を表示します。成人において肥満 (BMI>30)、痩せ (BMI<17) 等の場合に、薬物動態パラメータの推定誤差が大きい可能性について Result へ注意喚起を行います。
- **シスタチン C (mg/L)**：値があれば入力してください。eGFR について、シスタチン C に基づいた算出 (Horio 式)⁷を行い、身長と体重による体表面積 (Dubois 式)⁸と共にクレアチニンクリアランスを計算⁹します (成人のみ)。
- **ICU・小児 ICU**：ICU や小児 ICU に入室している場合にチェックしてください。ICU 患者と一般病棟患者の間の薬物動態の変化が報告されており、推定誤差が大きい可能性について Result へ注意喚起を行います。
- **熱傷**：熱傷にて治療中の場合にチェックしてください (植皮が終了して経過が良い場合は対象外となります)。熱傷患者と一般病棟患者の間の薬物動態の変化が報告されており、推定誤差が大きい可能性について Result へ注意喚起を行います。
- **尿崩症**：尿崩症にて尿量が過剰に増加している場合にチェックしてください。推定誤差が大きい可能性について Result へ注意喚起を行います。
- **投与歴**：長期治療例では入力枠が限られますが、あまり長い投与歴を入力してもシミュレーション精度は向上せず、むしろ病態変化により低下する可能性があります。通常、今回の TDM の 2 回前 (過去 1 週間程度) までの投与歴とその間に測定した血中濃度を使用します。とくに治療開始後、腎機能 (血清クレアチニン値など) の変化を認め、TDM 結果で投与設計を変更した場合、今回の TDM 前の投与設計と今回の血中濃度のみを残し解析します。十分に血中濃度が定常状態に達していると考えられる場合、直近の投与歴の繰り返し回数を「SS」として解析してください。

6. ベイズ推定による AUC-guided dosing

- a. 定常状態の AUC が示されます。“AUC/MIC = 400-600” が効果と相関するパラメータですが、最も頻度の高い MIC 1 $\mu\text{g/mL}$ を仮定しています。MIC 2 mg/L では目標濃度達成は困難で、また MIC <1 mg/L での減量は基本推奨しません。
- b. AUC 500 $\mu\text{g h/mL}$ が得られる投与計画を示しますが、任意の投与設計による AUC 評価も可能です。

7. 採血ポイント

- AUC 評価はトラフのみの one point 採血でも可能ですが、正確な評価のためには two point 採血を推奨します (トラフ値、投与終了 1-2 時間後のピーク値)。いずれの場合も前投与終了からの正確な時間を入力ください。
- 重症 MRSA 感染ではより早い用量調節が必要であり、5 回投与 (定常状態) より早期の評価も推奨します。

8. 本 TDM ソフトウェアの内容および評価

- 日本人成人、海外小児での母集団薬物動態解析モデル^{2,3}を登録して作成しました。
- バンコマイシンの AUC 推定精度を評価しました¹⁰。
- 上記薬物動態モデルを使用した AUC-guided TDM による腎機能障害リスク軽減効果が報告されました¹¹。
- 本ソフトウェアを使用し、MRSA 患者を対象として AUC と治療効果、腎機能障害との比較を行いました¹²。

9. 従来の国内のソフトウェアとの相違点

- インターネットで使用できるアプリケーション (Web アプリ) であり、スマートフォンでも動作可能です。
- 負荷投与例にも対応しています。
- 可能な限りシンプルなソフトウェアとするために、ver. 3.0a、ver. 3.0b では投与計画は最大 3 行 (1 つの投与量、点滴時間、投与間隔の任意の繰り返し回数を 3 行)、血中濃度は 3 ポイントまでとなっています。ver.

3.0c、ver. 3.0d では 投与計画を 6 行、血中濃度を 5 ポイントに増やしています。

- 投与開始後 24 時間、および 24–48 時間に得られた AUC をグラフの上側に表示しています。
- 投与毎のトラフ値をグラフに表示しています。

10. 順守事項

- 「グラフ描写/バイズ推定」ボタンを過剰にクリックすると過剰な計算を行ってしまいます。その結果、動作が重くなり、他の利用者に迷惑をかけてしまいますので、おやめください。
- 自らの臨床研究にご活用いただく際は、PAT の原著論文（引用文献 10）を引用ください。もしも、論文に PAT のアクセス Web アドレスを求められた際は、アドレスを直接記載すると全世界からアクセスが集中する懸念がありますので、サンプルページ（<https://pharmacokinetic-simulation.shinyapps.io/app-ver1/>）を記載するようお願いいたします。
- ダウンロード版の会員所属施設における院内端末での使用については、学会員が施設で AS 活動の中心的役割を果たしているのであれば、院内に限定して、非学会員がソフトを使用できる環境を提供することは問題ありません。ただ、間違った使用とならないように、学会員による指導をよろしく申し上げます。

参考文献

1. Rybak MJ, Le J, Lodise TP, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A revised consensus guideline and review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm.* 2020; 77: 835–64.
2. Yasuhara M, Iga T, Zenda H, et al. Population pharmacokinetics of vancomycin in Japanese adult patients. *Ther Drug Monit.* 1998; 20: 139–148.
3. Le J, Bradley JS, Murray W, et al. Improved vancomycin dosing in children using area under the curve exposure. *Pediatr Infect Dis J.* 2013; 32: e155–63.
4. Alqahtani SA, Alsultan AS, Alqattan HM, et al. Population Pharmacokinetic Model for Vancomycin Used in Open Heart Surgery: Model-Based Evaluation of Standard Dosing Regimens. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018; 62: e00088–18.
5. Mizuno T, Mizokami F, Fukami K, et al. The influence of severe hypoalbuminemia on the half-life of vancomycin in elderly patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* hospital-acquired pneumonia. *Clin Interv Aging.* 2013; 8: 1323–8.
6. Kim SH, Kang CI, Lee SH, et al. Weight-based vancomycin loading strategy may not improve achievement of optimal vancomycin concentration in patients with preserved renal function. *J Chemother.* 2021; 33: 56–61.
7. Horio M, Imai E, Yasuda Y, Watanabe T, Matsuo S; Collaborators Developing the Japanese Equation for Estimated GFR. GFR estimation using standardized serum cystatin C in Japan. *Am J Kidney Dis.* 2013 Feb;61(2):197-203.
8. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *1916. Nutrition.* 1989 Sep-Oct;5(5):303-11; discussion 312-3. PMID: 2520314.
9. 腎臓病薬物療法学会ホームページ（<https://www.jsnp.org/egfr/>、2022 年 10 月 6 日アクセス）
10. Oda K, Hashiguchi Y, Kimura T, et al. Performance of area under the concentration-time curve estimations of vancomycin with limited sampling by a newly developed web application. *Pharm Res.* 2021; 38: 637–46.
11. Oda K, Jono H, Nosaka K, et al. Reduced nephrotoxicity with vancomycin therapeutic drug monitoring guided by area under the concentration-time curve against a trough 15–20 µg/mL concentration. *Int J Antimicrob Agents.* 2020: 106109
12. Ueda T, Takesue Y, Nakajima K, et al. Validation of Vancomycin Area under the Concentration-Time Curve Estimation by the Bayesian Approach Using One-Point Samples for Predicting Clinical Outcomes in Patients with Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections. *Antibiotics (Basel).* 2022; 11: 96.

2020 年 9 月 ver. 1.0 作成

2021 年 3 月 ver. 1.1、ver. 1.11、ver. 2.0 作成

2021 年 5 月 ver. 1.2、ver. 1.21、ver. 2.1 作成、ダウンロード版配布開始

2022 年 4 月 ver. 1.3、ver. 1.31、ver. 2.2 公開

2022 年 12 月 ver. 3.0a、ver. 3.0b、ver. 3.0c、ver. 3.0d 公開