

# バンコマイシン TDM ソフトウェア PAT および Pitprop 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薬物動態（PK）パラメータを、世界の動向<sup>1</sup>に歩調を合わせ、従来のトラフ値から area under the concentration-time curve（AUC）に変更しました。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パラメータ等を用いた、ベイズ推定による AUC 評価が可能なソフトウェアが必要と委員会は判断しました。そのような理由から、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。

この度、PAT で集積された情報を解析して、より本邦の実臨床を反映したアップデートを施し、そして新生児の薬物モデルを登録して、PAT（Practical Antimicrobial TDM for vancomycin）ver. 4.1 としました。さらに持続腎代替療法患者や、他の TDM 対象抗菌薬を含めてより詳細な解析を可能にした Patro ver. 1.0 を公開しました。

## 3. 動作環境

- 投与計画 3 行 & 3 濃度用（ver. 4.1a、ver. 4.1b）および投与計画 6 行 5 濃度用（ver. 4.1c、ver. 4.1d）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. 4.0a、ver. 4.0c 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. 4.1b、ver. 4.1d をご使用ください。PATpro は、パソコンなどの大きいブラウザ用に作成しておりますが、スマートフォンやタブレット等でも動作します。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

### バンコマイシン TDM ソフトウェア PAT および PATpro

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、まず推奨投与量で始め、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】2022 年 12 月の案内以降、入力されたデータは蓄積され、投与設計最適化に活用させていただいてます。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。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、論文化されます。入力項目や薬物モデル式については、マニュアルをご参照ください。

## 6. ベイズ推定によるバンコマイシンの AUC-guided dosing

- 定常状態の AUC が示されます。髄膜炎、骨髄炎を除く MRSA 感染症では“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  $\mu\text{g}/\text{mL}$  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。PATpro においては、任意の目標 AUC を設定することも可能です。

## 7. バンコマイシンの採血ポイント

- 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、3 回投与前後の早期の評価も考慮します。

## 8. バンコマイシン TDM ソフトウェア PAT の内容および評価

- 日本人成人と小児、海外小児での母集団薬物動態解析モデル<sup>2-6</sup>を使用して作成しました。
- バンコマイシンの AUC 推定精度を評価しました<sup>7</sup>。
- 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<sup>8</sup>。
- 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<sup>9</sup>。
- 本ソフトウェアによる 1 ポイントトラフ値を用いた AUC-guided dosing による腎障害リスク軽減効果が示されました<sup>10,11</sup>。

## 9. バンコマイシン TDM ソフトウェア PAT の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. 4.1a、ver. 4.1b 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. 4.1c、ver. 4.1d 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. PATpro について

- バンコマイシンでは持続腎代替療法のモデルを登録しています。
- その他の抗菌薬として、テイコプラニン、アルベカシン、アミカシン、トブラマイシン、ゲンタマイシン、が登録されています。詳細の投与設計に関わるご質問はご対応しかねます。
- 投与歴や血中濃度測定歴が、日時で入力することが可能です。それゆえ、入力エラーの可能性も高まりますので、ご注意ください (例：トラフ値のつもりが投与中の日時入力となるなど)。

## 11. 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 7) 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/>) を記載するようにお願いします。
- 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願います。

## 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. Oda K, Matsumoto K, Shoji K, Shigemi A, Kawamura H, Takahashi Y, Katanoda T, Hashiguchi Y, Jono H, Saito H, Takesue Y, Kimura T. Validation and development of population pharmacokinetic model of vancomycin using a real-world database from a nationwide free web application. *J Infect Chemother*. 2024 Dec;30(12):1244-1251.
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. Yasuhara M, Iga T, Zenda H, et al. Population pharmacokinetics of vancomycin in Japanese adult patients. *Ther Drug Monit*. 1998; 20: 139–148.
5. Oda K, Shoji K, Matsumoto K, Kawamura H, Takesue Y, Shigemi A, Kimura T. Development of Vancomycin Population Pharmacokinetic Models for Pediatric Patients Using a Real-World Web Application Database. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2025; 14(10): piaf087.
6. Kimura T, Sunakawa K, Matsuura N, Kubo H, Shimada S, Yago K. Population pharmacokinetics of arbekacin, vancomycin, and panipenem in neonates. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004; 48(4): 1159-67.
7. 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.
8. 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
9. 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.
10. Yamada Y, Niwa T, Ono Y, Yamada S, Niwa K, Yasue M, Yamamoto T, Sumi K, Otsubo M, Kobayashi R, Suzuki A. Comparison of the incidence of vancomycin-associated nephrotoxicity following the change from trough-guided dosing to AUC-guided doing using trough-only data. *J Antimicrob Chemother*. 2023 Dec 1;78(12):2933–2937.
11. Iida M, Horita Y, Asaoka M, Ohashi K, Noda M, Wachino C, Hirose T, Nomura Y, Hisada Y, Nagamizu M, Kawahara M, Morishita N, Kondo M, Hotta Y, Nakamura A, Furukawa-Hibi Y. Evaluation of target area under the concentration-time curve of vancomycin in an initial dosing design: a retrospective cohort study. *J Antimicrob Chemother*. 2024 Oct 1;79(10):2518–2527.

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

2024年12月 ver. 4.0a, ver. 4.0b, ver. 4.0c, ver. 4.0d 公開

2026年1月 ver. 4.1a, ver. 4.1b, ver. 4.1c, ver. 4.1d, PATpro ver. 1.0 公開