

PAT ver. 4.0の変更点

1. 名称を変更しました。

(旧) Practical AUC-guided TDM for vancomycin

(新) Practical Antimicrobial TDM for vancomycin

2. 成人用の薬物モデルを変更しました（薬物モデル：vancomycinAdult.PAT2024）。

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.

旧モデルの選択も可能です（薬物モデル：vancomycinAdult.1998）

3. 初期投与設計の自動計算機能（自動設計（初回のみ）ボタン）を実装しました。

新しい薬物モデルでの計算としているために、抗菌薬TDM臨床実践ガイドライン2022での計算結果と異なります。

血中濃度測定後のベイズ推定では、この機能は使用できません。

4. グラフ描写/ベイズ推定ボタンを、グラフの右上に移動しました。

PAT ver. 4.0の使用方法～その1：薬物モデルと患者情報の入力1～

① PAT使用目的

臨床

② 薬物モデル（年齢で自動選択:<18歳Pediatrics）

☒ vancomycinAdult.PAT2024

☐ vancomycinAdult.1998

☐ vancomycinPediatrics

③ MIC(mg/L)

1

④ 入力値削除

性別

☒ 男性 ☐ 女性

年齢 (小児は生後3か月以上での使用を推奨します。1歳未満は、月齢/12 or 日齢/365でご入力下さい。例：3か月→0.25歳)

⑤ 60

体重(kg)	Scr(mg/dL)	Ccr(成人のみ,mL/min)
60	0.8	83.3

- ① PAT使用目的を選択してください。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。
- ② 薬物モデルは、デフォルトでvancomycinAdult.PAT2024（18歳以上の成人用）が選択されています。年齢を入力すると、年齢に応じたモデルが自動で選択されます（18歳未満でvancomycinPediatrics）。Ver. 3.0以前のPATでのモデルを使用したい場合は、vancomycinAdult.1998をご使用ください。
- ③ MICは、 $1\mu\text{g/mL}$ 以下の時は1を入力してください（詳細は抗菌薬TDM臨床実践ガイドライン2022を参照）。
- ④ 立ち上がったばかりでは、デモ患者用のデータが入力されています。「入力値削除」、のボタンで、患者データが削除されます。
- ⑤ 年齢、体重、Scr（血清クレアチニン値）を入力してください。クレアチニークリアランス（Ccr） Cockcroft-Gaultの式で算出しています。実測クレアチニークリアランス（Ccr）のデータがある場合には、Ccrの欄に直接入力してください（そのあと、年齢、体重、Scrを変更すると、 Cockcroft-Gaultの式による計算値が自動で反映されます）。

PAT ver. 4.0の使用～その2：患者情報の入力2～

1. 下記筋肉量低下例では、Scr低値例で補正を考慮してください。

- ☐ 著明な筋肉量低下：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）
- ☐ その他筋肉量低下（入院前からの長期臥床、ICU在室14日以上など）
- ☐ 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）

2. 血液浄化例はPATの適応外です。

以下もご入力ください。その他のシミュレーション上の注意点を評価できます。入力項目の定義・詳細は [こちら](#)（測定値/観測値が不明の場合は不要）

アルブミン(g/dL)

身長(cm)

シスタチンC(mg/L)

0

0

0

該当する場合チェックをいれてください

☐ ICU・小児ICU

☐ 熱傷

☐ 尿崩症

☐ 治療後Scr上昇

☐ 治療後Scr低下

☐ 急性腎障害リスク保有

- **チェックボックスの入力に基づいて、薬物動態パラメータが調整されるようになりました。**

- 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。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（注）を外してください。
- ・vancomycinAdult.1998のモデルをご使用の際、血清クレアチニン値により計算されたクレアチンクリアランス>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。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。

注：シスタチンCと身長が入力されていれば、血清クレアチニン値ではなく、シスタチンC値からバンコマイシンクリアランスを計算しますので、この補正のチェックボックスの意味はありません。

- **アルブミン、シスタチンCのいずれかの入力に基づいて、薬物動態パラメータが調整されるようになりました。**

- アルブミン（g/dL）：2.5 g/dLを下回る値の場合は、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）を行い、身長と体重による体表面積（Dubois式）と共にクレアチンクリアランスを計算します（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。
- 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±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：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。

PAT ver. 4.0の使用法～その3：投与計画と実測濃度の入力～

⑨

投与歴を入力してください。

自動設計(初回のみ)

⑥ 実投与量1(mg)	点滴時間(h)	投与間隔(h)	繰り返し回数
1800	1.5	12	1
⑦ 実投与量2(mg)	点滴時間(h)	投与間隔(h)	繰り返し回数
850	1	12	3
実投与量3(mg)	点滴時間(h)	投与間隔(h)	繰り返し回数

実測血中濃度情報を入力してください。

⑧ 実測濃度1(μg/mL)	採血タイミング	〇回投与後
10	trough	3
実測濃度2(μg/mL)	採血タイミング	〇回投与後
25	C 1	4
実測濃度3(μg/mL)	採血タイミング	〇回投与後

⑥ 実投与量”に初回負荷投与量を入力します。左図は1800 mgを点滴時間2時間で投与し、初回負荷投与後12時間後から“実投与量 2”が始まるという指示になります。初回のみなので、繰り返し回数は1です。繰り返し投与回数に「SS」を選択すると、定常状態のシミュレーションが可能です（SSを選択した場合、実投与量2は入力できません）。

⑦ ”Result”に、母集団平均値の定常状態のAUC、トラフ値が計算されていることを指標（次ページA）に、“実投与量 2”に維持投与量を入力します。左図は2回目の投与から850 mg, 点滴時間1時間、12時間ごとに3回投与、という指示です。

⑧ 血中濃度が得られたら、“実測濃度 1”に入力します。採血タイミングは、“trough”、もしくは“C〇”を選択できます。”C〇“は、投与終了後〇時間後、という指示になります。左図は、3回目の投与後4回目の投与直前のtroughが10 mg/Lで、4回目の1時間投与終了後1時間後のピーク値が、25 mg/Lという指示になります。

⑨ Ver. 4.0からの機能として、**患者の生理機能に応じた初期投与設計を自動計算する機能を追加しました。**新しい薬物モデルでの計算としているために、抗菌薬TDM臨床実践ガイドライン2022での計算結果と異なります。**血中濃度測定に基づいた調整はできませんのでご注意ください。**

Ver. 4.0からはベイズ推定ボタンはグラフの右上に移動しました。

PAT ver. 4.0の使用方法～その4：初期投与設計の自動計算機能のアルゴリズム

自動設計(初回のみ)

1. 実測体重に基づいて初回負荷投与量を30 mg/kgで計算（50 mg毎に調整）（小児は省略）
2. 患者生理機能、薬物モデルに基づいたクリアランス×AUC 450で1日維持投与量を計算
3. 維持投与量の投与間隔を算出し、1回維持投与量を計算
 - > 40 mg/kg/日で8時間毎
 - > 20 mg/kg/日で12時間毎
 - それ以外で24時間毎
4. 1回維持投与量を50 mg毎に調整
5. 1回投与量の点滴時間を調整
 - > 2000 mgで3時間
 - > 1500 mgで2時間
 - > 1000 mgで1.5時間
 - それ以外で1時間
6. 初期投与量を1回、維持投与量を8時間毎投与の場合に5回（小児は6回）、12時間毎投与の場合に3回（小児は4回）、24時間ごと投与の場合に1回（小児は2回）入力

PAT ver. 4.0の使用方法～その5：ベイズ推定と血中濃度に応じた投与設計～

⑩

グラフ描写/ベイズ推定

Result

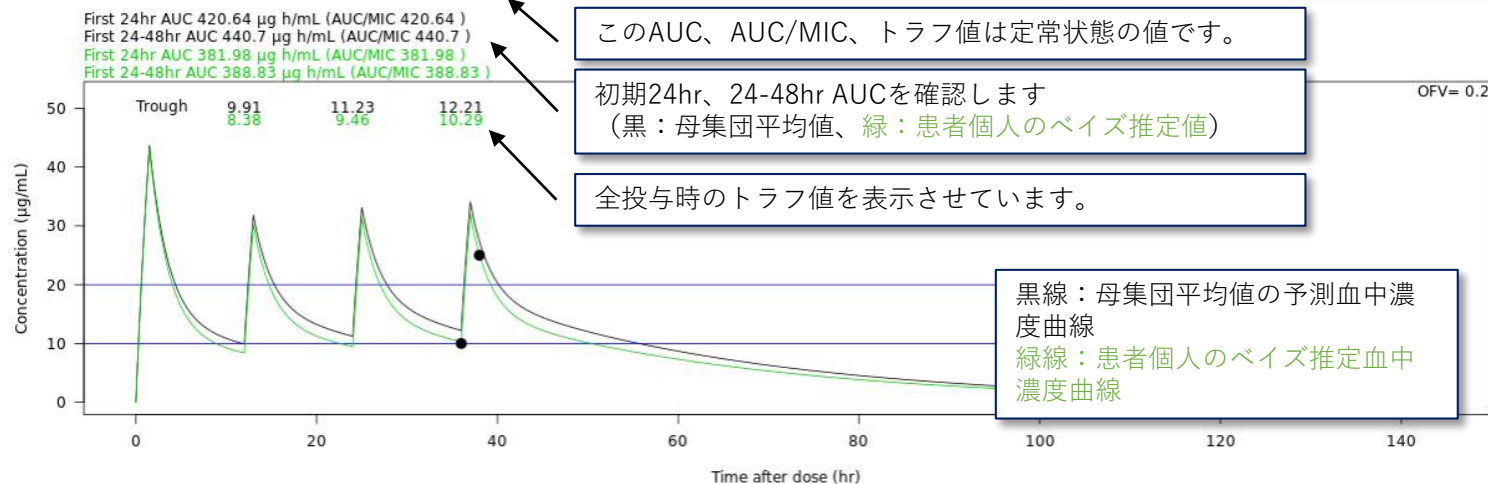
BMI: 身長体重入力で計算します。、クレアチニン クリアランス(成人) = 83.3 mL/min, eGFR = 76.5 mL/min/1.73m2

A・母集団平均 PK 値: CL= 3.45 L/h, Vd= 90.3 L, 半減期= 6.44 hr, AUC= 492.37 $\mu\text{g h/mL}$, AUC/MIC= 492.37, トラフ値= 14.27 $\mu\text{g/mL}$

B・ベイズ推定 PK 値: CL= 3.93 L/h, Vd= 99.09 L, 半減期= 5.67 hr, AUC= 432.81 $\mu\text{g h/mL}$, AUC/MIC= 432.81, トラフ値= 12.05 $\mu\text{g/mL}$

C・ベイズ推定 投与量 (for AUC 500) : 1000 mg, 12 h 毎に, AUC= 509.19 $\mu\text{g h/mL}$, トラフ値= 14.17 $\mu\text{g/mL}$

クレアチニンクリアランス
(Ccr)はCockcroft-Gaultの式
で算出しています。



⑩ Ver. 4.0からはベイズ推定ボタンはグラフの右上に移動しました。

⑪ “Result”にベイズ推定値の定常状態のAUC、トラフ値 (B)、およびAUC 500 mg h/Lのための投与量 (C) が計算されていることを指標に、左図下部赤枠“推奨投与量1、2”に提案する投与量によるAUC、トラフ値を計算させます。この図では、1250 mg × 2/dayで定常状態のAUC 636.49 mg h/L、750 mg × 2/dayで定常状態のAUC 381.89 mg h/L、が計算されています。



⑪

推奨投与設計1 (任意)

ベイズ推定による推奨 投与量: 1250 mg, 12 h 毎に, AUC= 636.49 $\mu\text{g h/mL}$, AUC/MIC= 636.49, トラフ値= 17.72 $\mu\text{g/mL}$

推奨投与量1(mg)

1250

点滴時間(h)

1

投与間隔(h)

12

推奨投与設計2 (任意)

ベイズ推定による推奨 投与量: 750 mg, 12 h 毎に, AUC= 381.89 $\mu\text{g h/mL}$, AUC/MIC= 381.89, トラフ値= 10.63 $\mu\text{g/mL}$

推奨投与量2(mg)

750

点滴時間(h)

1

投与間隔(h)

12

その他：患者情報によるResultの変化について

- ✓ 従来のResult表示画面。クレアチニークリアランスに従って、CLが4.55 L/hと算出されています。

Result

BMI: 身長体重入力で計算します。 , クレアチニン クリアランス(成人) = 95.2 mL/min, eGFR = 88.5 mL/min/1.73m2
○母集団平均 PK 値: CL= 4.55 L/h, Vd= 60.7 L, 半減期= 11.76 hr, AUC= 439.51 µg h/mL, AUC/MIC= 439.51 , トラフ値= 10.01 µg/mL

- ✓ 著明な筋肉量低下、熱傷にチェックすることで、“腎機能推定誤差が大きい可能性があります。各種推定値に注意してください。”と表示されます。
- ✓ 著明な筋肉量低下にチェックすると、“Scr<0.6 mg/dLの場合に0.6 mg/dLとする（成人のみ、内部計算で補正）”のチェックが入ります。不要な場合はチェックを外してください。そして、Ccr > 85 mL／minの場合に、原著通り、バンコマイシニークリアランス上限が3.51 L／hとなります。
- ✓ 治療後Scr低下にチェックを加えることで、“Scrが変化しています。直近の値を入力して下さい。”と表示されます。

Result

腎機能推定誤差が大きい可能性があります。各種推定値に注意してください。 Scrが変化しています。直近の値を入力してください。
BMI: 身長体重入力で計算します。 , クレアチニン クリアランス(成人) = 95.2 mL/min, eGFR = 88.5 mL/min/1.73m2
○母集団平均 PK 値: CL= 3.51 L/h, Vd= 60.7 L, 半減期= 14.46 hr, AUC= 569.8 µg h/mL, AUC/MIC= 569.8 , トラフ値= 14.74 µg/mL

- ✓ 体重と身長でBMIが計算されます。さらにシスタチンCを入力すると、シスタチンCによるeGFRと体表面積からCcr、クリアランスが再算出されます（今回は2.81 L/h）。

Result

腎機能推定誤差が大きい可能性があります。各種推定値に注意してください。 Scrが変化しています。直近の値を入力してください。
BMI: 20.8 kg/m2 , クレアチニン クリアランス(成人) = 58.7 mL/min, eGFR = 59.9 mL/min/1.73m2
○母集団平均 PK 値: CL= 2.81 L/h, Vd= 60.7 L, 半減期= 17.44 hr, AUC= 712.79 µg h/mL, AUC/MIC= 712.79 , トラフ値= 20.17 µg/mL

薬物モデル（成人または小児）

vancomycinAdult

MIC(mg/L)

1

性別

☒ 男性 ☐ 女性

年齢（小児は生後3か月以上での使用を推奨します。1歳未満は、月齢/12 or 日齢/365でご入力下さい。例：3か月→0.25歳）

60

体重(kg)

60

Scr(mg/dL)

0.7

Ccr(成人のみ,mL/min)

95.2

1. 下記筋肉量低下例では、Scr低値例で補正を考慮してください。

- ☒ 著明な筋肉量低下：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）
- ☐ その他筋肉量低下（入院前からの長期臥床、ICU在室14日以上など）
- ☒ 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）

2. 血液浄化例はPATの適応外です。

以下もご入力ください。その他のシミュレーション上の注意点を評価できます。入力項目の定義・詳細は [こちら](#)（測定値/観測値が不明の場合は不要）

アルブミン(g/dL)

0

身長(cm)

0

シスタチンC(mg/L)

0

該当する場合チェックをいれてください

- ☐ ICU・小児ICU
- ☒ 熱傷
- ☐ 尿崩症
- ☐ 治療後Scr上昇
- ☒ 治療後Scr低下
- ☐ 急性腎障害リスク保有

アルブミン(g/dL)

0

身長(cm)

170

シスタチンC(mg/L)

1.2

～薬物モデルの解説～

1. バンコマイシンの成人（モデル名：vancomycinAdult.PAT2024）

$CL\ (L/h) = 4.9 \times (Ccr/120)^{0.959}$ ($Ccr > 167.8$ の場合は167.8で固定) 【36.9%】 $Vc\ (L) = 32.1 \times (体重/60)^{0.532}$ 【33.3%】 $Q\ (L/h) = 8.33$ $Vp\ (L) = 58.2 \times (体重/60)^{0.348}$ 【72.8%】 残差変動 = 18.1% Ccr : mL/min、体重 : kg	患者集団：7,167 名の日本人患者 血中濃度：13,372 点 年齢：70.1 (16.5) 歳 男性：4,673 (62.2%) 体重：55.7 (14.8) kg Ccr : 67.5 (40.1) mL/min
---	--

クリアランスは、次のアルゴリズムで変化します。

1. シスタチンCの入力がある場合

$$4.99 \times (eGFR_{cysc}/120)^{1.12} \times (体重/60)^{0.768} \quad (eGFR_{cysc} > 110 \text{ の場合は } 110 \text{ で固定})$$

2. アルブミン (Alb) の入力がある場合

1) 筋肉量低下か重度の筋肉量低下のどちらかのチェックがある場合

$$5.15 \times (Ccr/120)^{0.842} \times (Alb/4)^{0.345} \quad (Ccr > 120 \text{ の場合は } 120 \text{ で固定})$$

2) 筋肉量低下と重度の筋肉量低下のいずれのチェックもない場合

$$5.54 \times (Ccr/120)^{0.903} \times (Alb/4)^{0.361} \quad (Ccr > 170 \text{ の場合は } 170 \text{ で固定})$$

3. アルブミンとシスタチンCのいずれの入力もなく、筋肉量低下か重度の筋肉量低下のどちらかのチェックがある場合

$$4.22 \times (Ccr/120)^{0.859} \quad (Ccr > 145 \text{ の場合は } 145 \text{ で固定})$$

$eGFR_{cysc}$: mL/min/1.73m²、Alb : g/dL

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.

～薬物モデルの解説～

2. バンコマイシンの成人（モデル名： vancomycinAdult.1998）

$$CL \text{ (L/h)} = 0.0478 \times \text{Ccr} \text{ 【38.5\%】}$$

$$K12 \text{ (/h)} = 0.525 \text{ 【固定値】}$$

$$K21 \text{ (/h)} = 0.213 \text{ 【28.6\%】}$$

$$V_{ss} \text{ (L)} = 60.7 \text{ L} \text{ 【25.4\%】}$$

$$\text{残差変動} = 23.7\%$$

Ccr : mL/min

患者集団：190名の日本人感染症患者

血中濃度：1,253 点

年齢：64.3 (13.8) 歳

体重：52.3 (9.6) kg

Ccr：77.1 (50.9) mL/min

Yasuhara M, Iga T, Zenda H, Okumura K, Oguma T, Yano Y, Hori R. Population pharmacokinetics of vancomycin in Japanese adult patients. Ther Drug Monit. 1998 Apr;20(2):139-48.

3. バンコマイシンの小児（モデル名： vancomycinPediatrics）

$$CL \text{ (L/h)} = 0.248 \times \text{体重}^{0.75} \times (0.48/\text{Scr})^{0.361} * (\ln(\text{生後日齢})/7.8)^{0.995} \text{ 【35\%】}$$

$$Vd \text{ (L)} = 0.636 \times \text{体重} \text{ 【18\%】}$$

$$\text{残差変動} = 29.3\%$$

Scr : mg/dL、体重 : kg、日齢 : 日

患者集団：702名の米国患者

血中濃度：1,660点

年齢：70.1 (16.5) 歳

3か月～<1歳：91名、1～<2歳：66 名

2～<12歳：322名、12歳以上：223名

男性：371 (53.0%)

体重：22.8 (12.6-46.0) kg

Scr：0.48 (0.33) mg/dL

Le J, Bradley JS, Murray W, Romanowski GL, Tran TT, Nguyen N, Cho S, Natale S, Bui I, Tran TM, Capparelli EV. Improved vancomycin dosing in children using area under the curve exposure. Pediatr Infect Dis J. 2013 Apr;32(4):e155-63.

原文では21歳までこのモデルで評価されていますが、PATでは、本邦での小児/成人の区分けをもとに15歳未満でこのモデルを使用するように提案しています。