

BMs-Pod 完全攻略マニュアル  $\beta$ バージョン  
～ver 7.0 を使いこなすために～

目次

はじめに	p.2
基礎編	
1. <a href="#">モンテカルロシミュレーション</a>	<a href="#">p.3</a>
1-1. <a href="#">MIC が判明後のモンテカルロシミュレーション</a>	<a href="#">p.7</a>
1-2. <a href="#">MIC が未判明のモンテカルロシミュレーション</a>	<a href="#">p.13</a>
1-3. <a href="#">目標パラメータ値を2つ設定する</a>	<a href="#">p.19</a>
1-4. <a href="#">目標達成率の比較シートを作成する</a>	<a href="#">p.21</a>
【補足：不均等投与に関して】	<a href="#">p.27</a>
2. <a href="#">線形モデルのベイジアン推定法</a>	<a href="#">p.28</a>
2-1. <a href="#">初期投与設計（実測血中濃度なし）</a>	<a href="#">p.30</a>
2-2. <a href="#">ベイジアン推定法によるシミュレーション（実測血中濃度あり）</a>	<a href="#">p.34</a>
3. <a href="#">非線形モデルのベイジアン推定法（経口モデル混合型）</a>	<a href="#">p.43</a>
3-1. <a href="#">初期投与設計（実測血中濃度なし）</a>	<a href="#">p.43</a>
3-2. <a href="#">ベイジアン推定法によるシミュレーション（実測血中濃度あり）</a>	<a href="#">p.47</a>
応用編	
4. <a href="#">様々なベイズ推定</a>	<a href="#">p.53</a>
4-1. <a href="#">投与に先立って実測血中濃度がある場合の推移グラフ</a>	<a href="#">p.53</a>
4-2. <a href="#">持続点滴と経口投与の混合モデル</a>	<a href="#">p.57</a>
4-3. <a href="#">一風変わった投与方法</a>	<a href="#">p.59</a>
4-4. <a href="#">透析時のシミュレーション</a>	<a href="#">p.62</a>
5. <a href="#">各種設定方法</a>	<a href="#">p.66</a>
5-1. <a href="#">環境設定 2</a>	<a href="#">p.66</a>
5-2. <a href="#">母集団薬物動態パラメータ</a>	<a href="#">p.72</a>
5-3. <a href="#">共変量の追加</a>	<a href="#">p.80</a>
5-4. <a href="#">その他（データのエクスポート、インポート、保存など）</a>	<a href="#">p.82</a>
6. <a href="#">Sawchuk-Zaske 法によるシミュレーション</a>	<a href="#">p.84</a>
7. <a href="#">通常最小二乗法によるシミュレーション</a>	<a href="#">p.90</a>
8. <a href="#">MulSim について</a>	<a href="#">p.98</a>
9. <a href="#">おまけ機能</a>	<a href="#">p.103</a>
10. <a href="#">参考文献</a>	<a href="#">p.110</a>
11. <a href="#">謝辞</a>	<a href="#">p.116</a>
あとがき	p.117

はじめに

患者個々における薬物動態を推定、把握することは、薬物治療を有効かつ安全に遂行するに当たって極めて重要である。特に薬剤師が中心となってこの業務を展開し、患者の薬物治療に当たる必要がある。

患者の薬物動態を把握するためには添付文書や成書などを参考にして推定することが必要であるが、薬物によっては血中濃度を測定して推定することもある。しかし実臨床において、本当に正確に薬物動態を決定することは不可能であるが、それに出来るだけ近づいた推定を実施することは可能であり、多くの薬剤師が実施していることであろう。ただ、それを可視化して他の医療従事者に明快に示すためのツールに不足していると筆者は感じる。一部の薬剤に関しては無料、もしくは有料でソフト提供がなされているが、初学者にとっては使用方法が難しく感じる場合も少なくない。当然ソフトの存在しない薬剤を扱う場合には手計算が必要となるため、非常に煩雑である。表計算ソフトを上手く使える必要がある。

このような懸念を解決できればと思い、BMs-Pod は作成された。ほとんどの Windows のパソコンにインストールされているであろう Microsoft Excel で作成されており、ソフト自体のインストール作業が必要でないために共有ファイルとして使用することも簡単である（実際筆者の施設では院内どこからでもこのソフトが扱える）。シミュレーション内容としてもモンテカルロシミュレーションやベイズ推定の様々なパターンで解析可能であるため、実臨床の多くの場面で有用であると思われる。初めて使用される方は、本マニュアルを片手に使用されるとよいが、すぐに慣れていただけるものと思う。最低限知っておけばとりあえずシミュレーションが可能となる部分を赤字で示しておいた。さらには、バージョンアップによる追記は文字の網掛けで強調した。

BMs-Pod を有効に活用して、快適な薬物動態解析ライフを楽しんでいただけることを願ってやまない。

2012年10月  
いち薬剤師 尾田一貴

# 1. モンテカルロシミュレーション

## 基本的な流れ

1. モンテカルロシートを選択する。(同意画面の後、及び画面下部より)
2. 患者パラメータに名前 (ID)、性別、年齢、体重、Scr をそれぞれ入力する。
3. 母集団パラメータシートを選択する。
4. 投与法 1 (投与法 2、投与法 3) に薬剤を入力する。
5. MIC や MPC を入力する。
6. 基本的には血漿蛋白結合率：考慮、臓器以降率 (0~1)：血液と入力しておく。
7. 投与量、点滴時間、投与間隔を入力する。
8. “モンテカルロ・シミュレーション開始” というボタンを押し、“セット”を押す。
9. 終了すると確認画面が表示される

## 緒言

モンテカルロシミュレーションとは、数値計算に乱数を用いて行うシミュレーションのことである。特に種々のパラメータの具体値が未定だが、ある程度の予測が出来る場合に有用である。抗菌化学療法においては、ある抗菌薬のクリアランスや分布容積、血漿蛋白結合率は、患者個別で具体値を算出することためには数回の血中濃度測定が必要となり難解である。しかしこれまでの研究によっていくつかの薬剤に関する各種パラメータの平均値や分散 (標準偏差) などは明らかになってきている。このパラメータを母集団薬物動態パラメータ (PPK パラメータ) という。PPK パラメータの平均値や分散に基づいて乱数を発生させ、種々の組合せを実施して多数の仮想患者を設定することが、モンテカルロシミュレーションの骨子である。後述するが、微生物の感受性に関しても事前確率に基づいた乱数を適用することも可能である。

乱数を発生させるべきパラメータは、当然であるが未知のパラメータである。体重や血清クレアチニン、性別などは容易に特定が可能であるため、乱数を発生させる意義はあまりない。しかしクリアランス、分布容積、血漿蛋白結合率など、数回の血中濃度測定を実施しなければ特定が困難であるものに対して乱数を発生する必要があるというわけである。微生物の感受性に関しては、感受性結果があれば当然乱数を発生させる意味はないが、抗菌化学療法では微生物の感受性のみならず微生物の同定さえも未確定の時点で投与が求められるため、微生物に対しての乱数を発生させることは時として重要な役割を果たす。大きな流れを図 1-1 に示す。

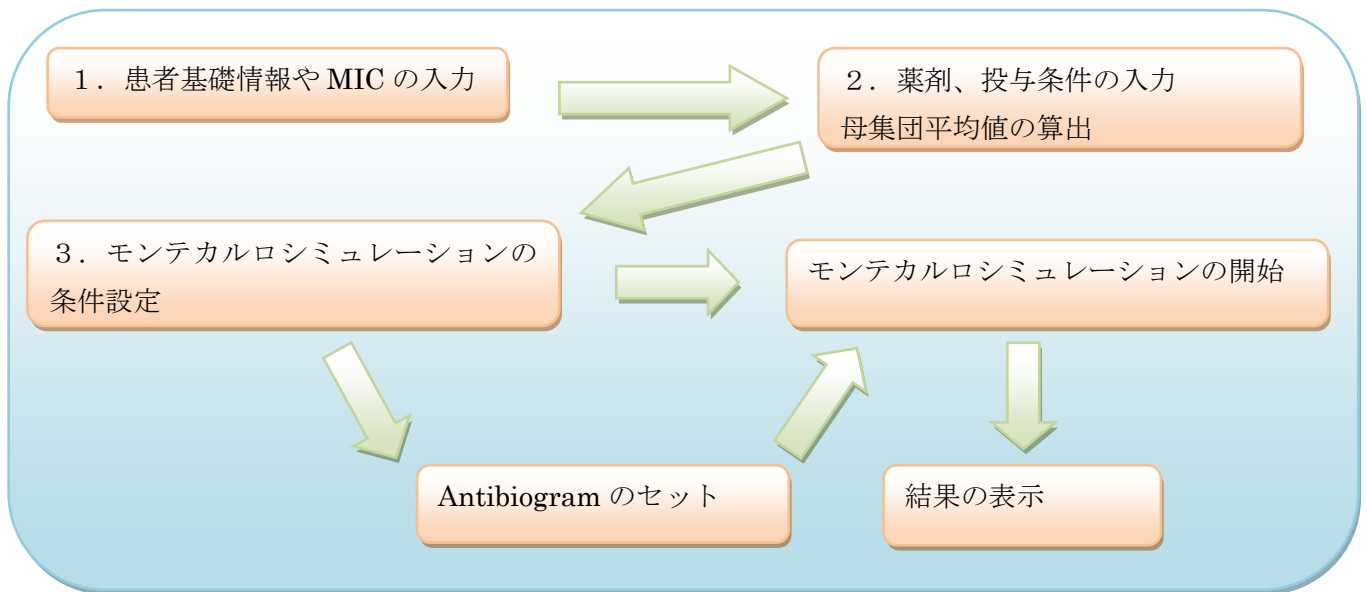


図 1-1 モンテカルロシミュレーションの大まかな流れ

モンテカルロシミュレーションでは目標値をどのように設定するかが鍵となり、それは効果の指標となるもの、及び副作用の指標となるものに大別できる。

抗菌化学療法における効果の指標は **pharmacokinetics** と **pharmacodynamics** をかけ合わせた PK-PD 理論である。PK-PD 理論は任意の薬物動態パラメータ (PK パラメータ) に、PD として微生物の抗菌薬感受性を考慮したもので、主に MIC (minimum inhibitory concentration : 最小発育阻止濃度) が利用されるが、MBC (minimum bactericidal concentration : 最小殺菌濃度) が利用される場合もある。PK-PD 理論から導かれるパラメータとしては主に 1. 抗菌薬濃度が MIC を超えている時間の割合を示す”%T>MIC”、2. 抗菌薬濃度下面積を MIC で除した値を示す”AUC/MIC”、3. 最大濃度を MIC で除した値を示す”Cpeak/MIC”の 3 つがある。効果が %T>MIC に従う抗菌薬を時間依存性と呼び、AUC/MIC や Cpeak/MIC に従う抗菌薬を濃度依存性と呼ぶ。効果と最も関連の深いパラメータは抗菌薬によってそれぞれ異なっており、βラクタム系薬では %T>MIC、キノロン系薬やバンコマイシンは AUC/MIC、アミノグリコシド系薬は Cpeak/MIC とされている (キノロン系薬は Cpeak/MIC、アミノグリコシド系薬は AUC/MIC にも深い関連がある)。

一方副作用の指標はトラフ値である事が多い。基本的に %T>MIC に従う薬剤は副作用の指標はないが、バンコマイシンやアミノグリコシド系薬においてトラフ値は重要である。リネゾリドはトラフ値や AUC が副作用の指標となりうるかもしれない。

本ソフトにおける目標パラメータは抗菌薬それぞれで決定できるものであり、別シートにおいて %T>MIC、AUC/MIC、Cpeak/MIC、Cpeak05h/MIC、Cpeak1h/MIC、Cpeak2h/MIC、Ctrough/MIC、AUC、Ctrough、Cpeak、Cpeak05h、Cpeak1h、

Cpeak2h、%T>MPC、%T\_MSW、AUC/MPC、Cpeak/MPC、Cpeak05h/MPC、Cpeak1h/MPC、Cpeak2h/MPC、Ctrough/MPCの中から選択できる(表1-1)。効果の指標と副作用の指標を登録すれば、その両方を達成できる確率を算出することが可能であり、例えばバンコマイシンがAUC/MIC>400を達成でき、且つトラフ値で15 $\mu$ g/mL~20 $\mu$ g/mLを達成できる確率を算出することが可能である。

以上の目標値は下限値、上限値を設定することが出来る。目標パラメータの具体的な値の一部を表1-2に示す。

表1-1 設定可能な目標パラメータの一覧

パラメータ	意味	パラメータ	意味
AUC	血中濃度下面積	%T>MIC	血中濃度がMICを超えている時間の割合
Ctrough	最小血中濃度	AUC/MIC	それぞれのパラメータをMICで除した値
Cpeak	最大血中濃度(点滴終了直後)	Cpeak/MIC	
Cpeak05h	Cpeakから30分後の濃度	Cpeak05h/MIC	
Cpeak1h	Cpeakから1時間後の濃度	Cpeak1h/MIC	
Cpeak2h	Cpeakから2時間後の濃度	Cpeak2h/MIC	
%T_MSW	血中濃度がMICとMPCの間(MSW)にある時間の割合	%T>MPC	血中濃度がMPCを超えている時間の割合
Ctrough/MPC	それぞれのパラメータをMPCで除した値	AUC/MPC	それぞれのパラメータをMPCで除した値
Cpeak/MPC		Cpeak0.5h/MPC	
Cpeak1h/MPC		Cpeak2h/MPC	

表1-2 目標パラメータのデフォルト値一覧(数例のみ記載)

薬剤	目標パラメータ1			目標パラメータ2		
		下限	上限		下限	上限
カルバペネム系(IPMなど)	%T>MIC	40	設定無し	%T>MIC	20	設定無し
キノロン系(LVFXなど)	AUC/MIC	125	設定無し	Cpeak/MIC	5	設定無し
アミノグリコシド系(ABKなど)	Cpeak05h/MIC	9	20	Ctrough	設定無し	2
バンコマイシン	AUC/MIC	400	設定無し	Ctrough	15	20

### Point in check 1

Cpeak という言葉には注意を要する。成書によっても異なるが、Cmax と Cpeak を別の値として話を進める。Cmax は文字通り最大血中濃度で、(点滴) 静注終了直後の値とし、グラフを描いたときに最も高い点を表すものとする。一方 Cpeak は分布相が終わった時点での濃度を示す。分布相の存在しない 1-コンパートメントモデルにおいては Cmax と同義であるが、分布相が存在する 2-コンパートメントモデルにおいては、投与直後の値は注意して取り扱う必要がある。アミノグリコシド系薬は分布相が短いために、投与開始後 1 時間で消失相に移行するとされている。よって 30 分点滴ならば投与終了 30 分後、1 時間以上点滴ならば投与終了直後が Cpeak を表すとされる。またバンコマイシンは分布終了に 2~3 時間は要するとされている。

本ソフトでは Cpeak、Cpeak05h、Cpeak1h、Cpeak2h という言葉が出てくるが、それぞれ投与終了直後、投与終了 30 分 (0.5 時間) 後、投与終了 1 時間後、投与終了 2 時間後を示す。Cmax ではなく Cpeak を投与終了直後と規定したのは、当初は 1-コンパートメントモデルのみに対応しており Cpeak という言葉で規定してしまったため、2-コンパートメントモデルを導入した際に Cmax という用語を別に作成することが少々面倒であった事に起因する。大変申し訳ない。

## 1-1. MIC が判明後のモンテカルロシミュレーション

まずはもっとも基礎的なシミュレーションを解説する。抗 MRSA 薬、アミノグリコシド薬を除く抗菌薬は血中濃度測定が困難であるため、母集団パラメータを使って患者の薬物動態を推定するが、個人差を考慮して議論することが望ましい。

症例を交えて、BMs-Pod の使用方法を確認する

(症例 1) 62 歳の男性患者 (体重 : 70kg、血清クレアチニン (Scr) : 0.6mg/dL) から、血液培養で緑膿菌が陽性となり、培養により感受性結果 (IPM/CS : 4、MEPM : 4、CZOP : 8) が報告された。現在 IPM/CS 0.5g×4 が投与されている。

この例では、患者の感染症の起因菌や感受性がはっきりしている。この情報を基に BMs-Pod を使って最適な抗菌化学療法を検討する。

### 1-1-1 患者基礎情報や MIC の入力

まず患者パラメータに名前 (ID)、性別、年齢、体重、Scr をそれぞれ入力する。右端の CLcr や eGFR は自動で計算される。次に母集団パラメータシートを選択する (図 1-2-①)。デフォルトでは”抗微生物薬”か”その他”を選択することとなる。

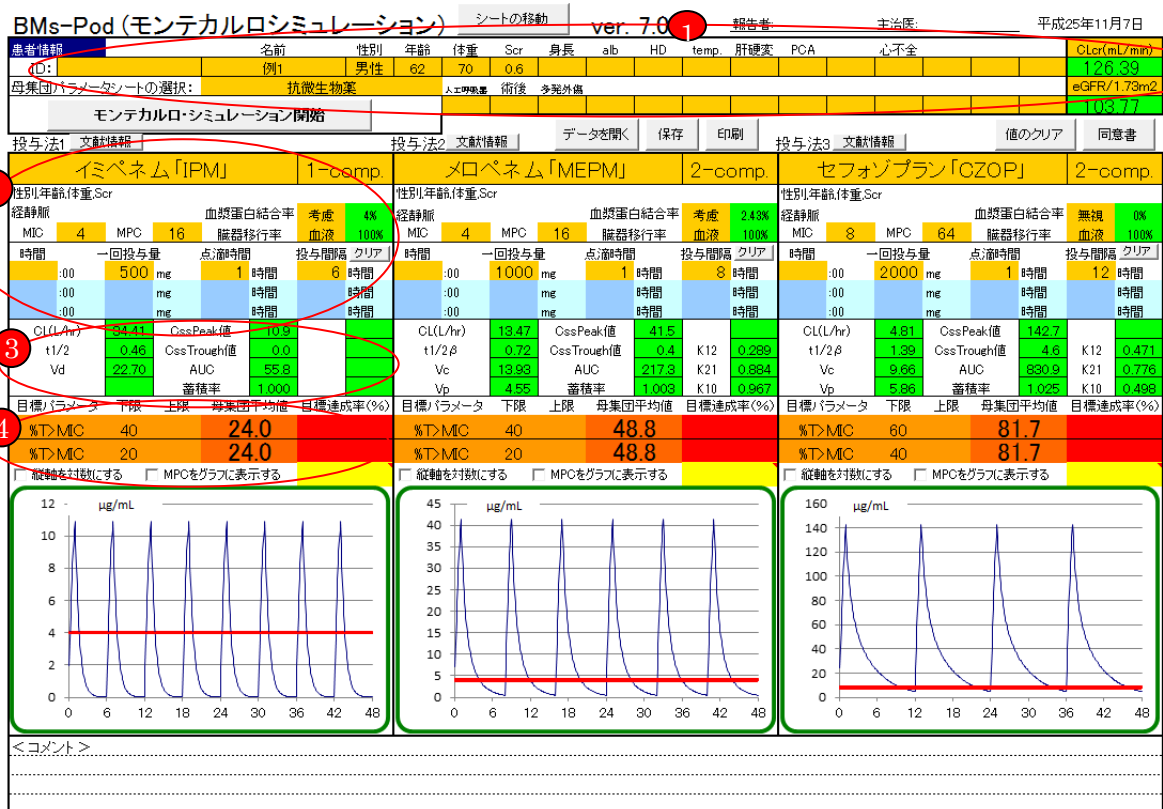


図 1-2 BMs-Pod のモンテカルロシミュレーションのメイン画面

モンテカルロシートを選択すると上記画面が表示される。

入力方法の原則：入力できるセルはオレンジ、水色のセルである。その他緑のセル、ピンク、赤、黄色のセルは、入力や計算に応じて算出される値である。

### 1-1-2 薬剤情報の入力、母集団平均値の算出

次に投与法 1、投与法 2、投与法 3 に想定すべき薬剤を入力する。(図 1-2-②) 薬剤を選択すればそのすぐ下に基本コメントが表示される。“性別、年齢、体重、Scr”と表示された場合には、この 4 項目は必ず入力してくださいという意味である。基本的には血漿蛋白結合率：考慮、臓器以降率：血液と入力しておく。そして MIC や MPC の設定を行う。これらはこのシート上で変更してもよいが、一度薬剤が変更された後は元のデフォルト値に戻る。デフォルト値は”母集団パラメータ”シートで変更する。

投与法 1 には現時点の抗菌薬情報を入力し、投与法 2、投与法 3 に提案される薬剤を入力するとよいが、使い方は自由である。本症例ではまず投与法 1 に IPM を入力した。その右側のセルではコンパートメントが表示されるが、デフォルトで表示させられるものを別シートにて指定することができる(別項参照)。原則的に、2-コンパートメントモデルで表示されるものは 2-comp とし、1-コンパートメントモデルでしか表示できないものは 1-comp としている。デフォルトで 2-comp のものはリストから選択することにより 1-comp



で仮想シミュレーションすることが可能であるが、当然であるがデフォルトで 1-comp のものは 2-comp で仮想シミュレーションすることは出来ない。

投与量：500mg、点滴時間：1時間、投与間隔：6時間と入力した。この投与方法で得られる母集団平均薬物動態パラメータが下に表示される（図 1-2-③）。グリーンで表示した箇所は、指定した投与方法において定常状態で得られる値を示している。

IPM/CS は基本的に%T>MIC が効果の指標となり、40%で最大殺菌作用を、20%で静菌作用が得られるとされている。以上より、下限をそれぞれ 40%、20%と示しており、上限を設けていない。上限を設定する根拠に乏しいからである。上限はまた別の項で述べる。ここでは、計算値が 24.0（%）となり、目標パラメータの 20 は達成しているが、40 には遠く及ばないことがわかる。感覚的に、目標パラメータ 40 の達成率は極めて低いことが予想される。

同様に投与方法 2、投与方法 3 に MEPM、CZOP を選択し、それぞれの投与方法を 1.0g×3、2.0g×2 と入力すると、それぞれの目標パラメータを達成しうる計算値が表示された。

これらの 24.0%、48.8%、79.2%は、あくまで母集団平均値である。もし患者のパラメータが完全にこの平均値を取るならば、目標達成率は MEPM や CZOP では 100%になる。IPM では目標値 20 の場合に 100%になり、40 の場合に 0%となる。しかし患者のパラメータがすべて平均値である可能性は限りなく低く、クリアランスや分布容積は少々ずれていることが予測される。もしも予測よりもクリアランスが高く、分布容積が小さくなれば半減期が減少するために%T>MIC は計算値よりも小さくなり、目標を達成できない可能性もある。よってどの程度目標を達成できるかを検討するためにモンテカルロシミュレーションを行う。

### 1-1-3 モンテカルロシミュレーション

基礎パラメータ、投与方法を入力した次は、“モンテカルロ・シミュレーション開始”というボタンを押下し、シミュレーションしたい投与方法番号を選択する（図 1-3 左上）。選択すると、これまで設定してきたことの確認画面が表示される（図 1-3 右）。どれも特に変更する必要はないが、目標パラメータの目標値や MIC はここで変更することも可能である。確認したらセットを押下する。確認画面が現れ、モンテカルロシミュレーションが開始される。

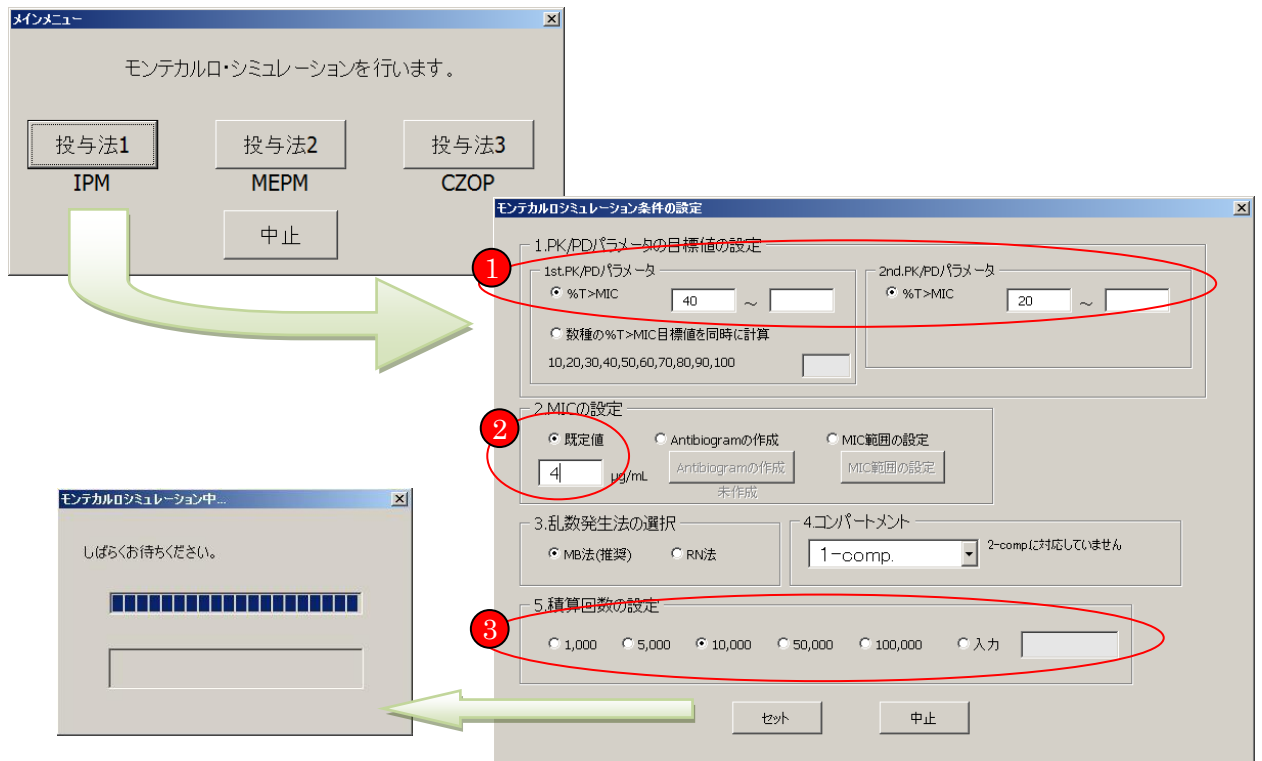


図 1-3 モンテカルロシミュレーションの起動

：ここでも目標値を設定できる（ただしパラメータそのものは変更できない）。②：MICはここでも設定できる。③：積算回数を設定できる。デフォルトでは 10000 回となっているが、環境設定 2 シートでデフォルト値を変更できる（詳細は後述）

パラメータ	目標値	目標達成率	2つのパラメータの同時達成率
%T>MIC	40	0.06 %	0.06 %
%T>MIC	20	90.14 %	

図 1-4 モンテカルロシミュレーションの結果画面

終了すると確認画面が表示される（図 1-4）。%T>MIC の目標値を 40 に設定した場合の達成確率は 0.06%、20%に設定した場合には 90.14%、これら二つの目標値を同時に達成する確率は 0.06%と表示された。この値が先ほどの 24.0%の右側に入力される。（同時に達成する確率は黄色のセルに表示されるが、同じ目標パラメータを設定している場合は意味はない）。平均値が 24.0%であるため、この結果は妥当であるといえ、このままの投与を続けることは、最大殺菌作用が期待できないという観点からは危険である（図 1-5-①）。



図 1-5 症例 1 の結果画面

よって代替薬として先ほどの二つの抗菌薬を提示するならば、とのことで、投与方法 2、投与方法 3 のモンテカルロシミュレーションを実施してみた (図 1-5-②)。MEPM では、最大殺菌作用を得られる %T>MIC の 40 を超える確率は 68.2%、CZOP では、最大殺菌作用を得られる %T>MIC の 60 (70 との報告もあるが) を超える確率は 85.0% と算出された。この結果をもってどちらの抗菌薬が良いかとはいえないが、MEPM や CZOP に切り替えるならばこの投与量という提案が可能となる。縦軸を対数で表記したい場合には、“縦軸を対数にする” のチェックボタンを押下すれば簡単に可能である。

最後にコメント欄にそれなりのコメントを入力すると良い。

以上、モンテカルロシミュレーションの基本的な使い方を示した。症例ごとで使用例は千差万別なので、ユーザーそれぞれで様々なシミュレーションを実施していただきたい。ただし得られた値の扱いには十分な注意が必要である。本症例では例えば尿路への適用を考慮した場合には、血中濃度よりも高い濃度推移が期待できる。現在の投与方法で十分な

臨床効果が得られている場合には、増量する必要性に乏しいかもしれない（異論はあるが）。

また、これまで使ったパラメータのほとんどは修正可能である。この修正方法は別途述べる。

**Point in check 2 (余談レベルです)**

この患者は 62 歳の男性患者（体重：70kg、Scr：0.6mg/dL）とあるが、この年齢、この体重で Scr が 0.6mg/mL ということは少し低すぎるかもしれない。よって何らかの原因で体重に比べて Scr が低値を示していることが想起される。具体的には心不全で浮腫を呈し（体重増加）、筋肉量が低下（Scr）している可能性や、透析患者で透析直後であるなどの可能性もあろう。体重や Scr がいつ測定された値なのかの確認も必須である。よって通常通りのシミュレーションを行っていても、患者自身が PPK で計算できる範囲外であれば、シミュレーションの結果はまた解釈が異なってくる。

実際の症例への介入は、シミュレーション結果だけで行えるものではないということを銘記しておく。患者状態の観察が重要であり欠かせない。PPK パラメータの考え方はまた別途述べる。

## 1-2. MICが未判明のモンテカルロシミュレーション

MICが不明である場合の方法としては、Antibiogramを用いるか、MIC90を用いる方法がある。今回はAntibiogramを用いる方法を紹介する。

(症例 2) 抗がん剤投与中の 50 歳の女性患者（体重：55kg、血清クレアチニン：0.6mg/dL）が急な発熱、血圧低下、呼吸数の増加を示した。好中球が減少していたために発熱性好中球減少症（febrile neutropenia：FN）、重症敗血症（severe sepsis）の診断となった。

症例 2 は FN と重症敗血症が合併しているために、早急な抗菌薬の投与が求められる。しかし細菌培養結果はなく、具体的な起因菌がはっきりしていない。この場合は考えられる起因菌を全てカバーできる広域スペクトラム抗菌薬の投与が望まれる。このように原因菌がまだ確定していない時点での抗菌薬投与を **Empiric therapy**（経験的治療）という。FN の場合は緑膿菌に対するスペクトラムを確保することが肝要であるとされている。よって緑膿菌に対して十分な抗菌活性を持つ薬剤を選択することが必要である。今回、メロペネムを適用して最適な投与方法を検討する。

### 1-2-1 基礎的パラメータの入力

これまでと同様に患者情報を入力する。

BM's-Pod (モンテカルロシミュレーション) シートの移動 ver. 7.0 報告者 主治医 平成25年11月7日

患者情報	名前	性別	年齢	体重	Scr	身長	alb	HD	temp	肝臓薬	PCA	心不全	CLcr(mL/min)
ID:	症例2	女性	50	55	0.6								97.40
母集団パラメータシートの選択:	抗微生物薬												
モンテカルロシミュレーション開始													eGFR/1.73m2
													81.57

投与方法1 文献情報 | 投与方法2 文献情報 | データを開く | 保存 | 印刷 | 投与方法3 文献情報 | 値のクリア | 同意書

メロペネム「MEPM」					薬剤を選択してください					薬剤を選択してください													
性別年齢体重Scr					血漿蛋白結合率	考慮	243%					血漿蛋白結合率	無視	0%									
経静脈					血液	100%					血液	0%											
MIC	1	MPC	4	臓器移行率					MIC	MPC					MIC	MPC							
時間	一回投与量	点滴時間	投与間隔	クリア					時間	一回投与量	点滴時間	投与間隔	クリア					時間	一回投与量	点滴時間	投与間隔	クリア	
:00	1000 mg	1 時間	8 時間	時間					:00	mg	時間	時間	時間					:00	mg	時間	時間	時間	
:00	mg	時間	時間	時間					:00	mg	時間	時間	時間					:00	mg	時間	時間	時間	
CL(L/hr)	10.94	CssPeak値	51.2	K12	0.367					CL(L/hr)		CssPeak値		Ka					CL(L/hr)		CssPeak値		Ka
t1/2β	0.70	CssTrough値	0.6	K21	0.884					t1/2		CssTrough値							t1/2		CssTrough値		
Vc	10.95	AUC	269.9	K10	0.991					Vd		AUC							Vd		AUC		
Vp	4.55	蓄積率	1.004					蓄積率					蓄積率					蓄積率					
目標パラメータ	下限	上限	母集団平均値	目標達成率(%)					目標パラメータ	下限	上限	母集団平均値	目標達成率(%)					目標パラメータ	下限	上限	母集団平均値	目標達成率(%)	
%T>MIC	40	88.8							%T>MIC					%T>MIC									
%T>MPC	20	88.8							%T>MPC					%T>MPC									
<input type="checkbox"/> 縦軸を対数にする <input type="checkbox"/> MPCをグラフに表示する					<input type="checkbox"/> 縦軸を対数にする <input type="checkbox"/> MPCをグラフに表示する					<input type="checkbox"/> 縦軸を対数にする <input type="checkbox"/> MPCをグラフに表示する													

<コメント>

図 1-6 症例 2 の入力画面

### 1-2-2 薬剤情報の入力、母集団平均値の算出

次に投与方法 1 に MEPM を選択する。MIC は不明である為、変更しないでそのままにしておく (図 1-6)。この時点で得られた目標パラメータの母集団平均値は、MIC を用いたものである以上意味はない投与方法はとりあえず 1g×3 (投与量: 1000mg、点滴時間: 1 時間、投与間隔: 8 時間) を入力する。

### 1-2-3 モンテカルロシミュレーション

モンテカルロシミュレーションボタンを押し、投与方法 1 を選択する。モンテカルロシミュレーションの条件設定画面では、Antibiogram の作成にチェックを入れる (図 1-7)。すると赤字で未作成と下に表示される。Antibiogram の作成ボタンをクリックすると図が表示される (図 1-8)。

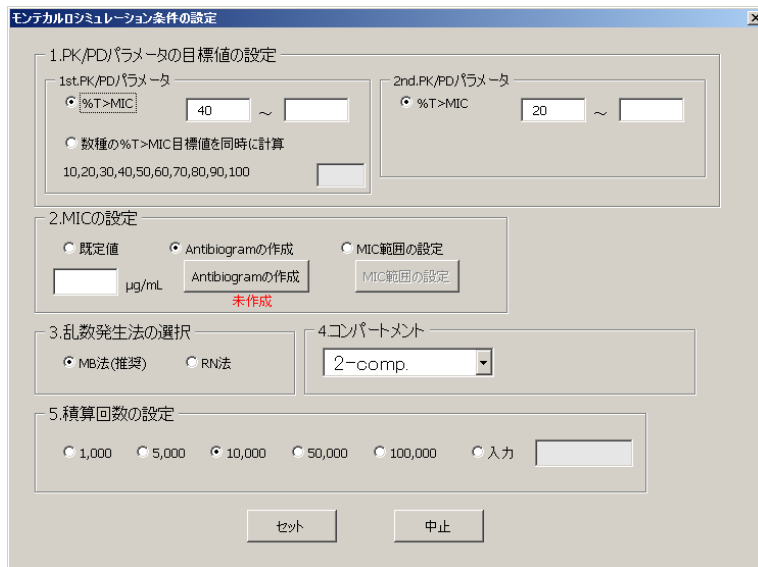


図 1-7 モンテカルロシミュレーションの設定

MIC が不明な時点で、antibiogram を用いるためには、2.MIC の設定で”Antibiogram の作成”のチェックをクリックし、Antibiogram の作成ボタンをアクティブにし、押下する。

個々の施設で各 MIC に応じた検出頻度の詳細データがあれば、ここに入力してセットする。連続して使いたい場合は右上にある”入力した Antibiogram の登録”を押し、基本情報を登録しておけば、いつでも呼び出すことが可能となる。

もしも MIC の分布が得られなければ、既報から用いるとよい。本ソフトでは 4 種類の MIC 分布を登録している (図 1-8 の左下)。今回は No.1 をクリックし、選択ボタンを押すとその情報が反映される。この状態でセットを押す。すると先ほど赤字で未作成となっていた個所が”作成済み”と緑色に変化する。この状態でセットをクリックすると、シミュレーションが可能になる。

Antibiogramの入り

### Antibiogramを入力

入力したAntibiogramの登録

%でも 菌数でもどちらでも可

0.015µg/ml 0.03µg/ml 0.06µg/ml 0.12µg/ml 0.25µg/ml 0.5µg/ml 1.0µg/ml

2.0µg/ml 4.0µg/ml 8.0µg/ml 16µg/ml 32µg/ml 64µg/ml 128µg/ml 256µg/ml

登録されたAntibiogram一覧

抗生薬	菌種	施設	年、コ	0
1 Meropenem	P.aeruginosa	全国感受性サ-ベラ	2004	0
2 Cefozopran	P.aeruginosa	全国感受性サ-ベラ	2004	0
3 Cefozopran	E.cloacae	全国感受性サ-ベラ	2004	0
4 Ceftazidime	P.aeruginosa	全国感受性サ-ベラ	2004	0

選択

セット リセット

Antibiogramの入り

### Antibiogramを入力

入力したAntibiogramの登録

%でも 菌数でもどちらでも可

0.015µg/ml 0.03µg/ml 0.06µg/ml 0.12µg/ml 0.25µg/ml 0.5µg/ml 1.0µg/ml

0 0 11 29 66 61 46

2.0µg/ml 4.0µg/ml 8.0µg/ml 16µg/ml 32µg/ml 64µg/ml 128µg/ml 256µg/ml

16 25 19 23 3 2 0 5

登録されたAntibiogram一覧

抗生薬	菌種	施設	年、コ	0
1 Meropenem	P.aeruginosa	全国感受性サ-ベラ	2004	0
2 Cefozopran	P.aeruginosa	全国感受性サ-ベラ	2004	0
3 Cefozopran	E.cloacae	全国感受性サ-ベラ	2004	0
4 Ceftazidime	P.aeruginosa	全国感受性サ-ベラ	2004	0

選択

セット リセット

Antibiogramの登録

No. 5

抗生薬 Meropenem 菌種 緑膿菌

施設 とういぬ 年、コメントなど

登録 中止

図 1-8 Antibiogram の入力画面

上段：入力前、中段：入力中、下段：入力後右上の”入力した Antibiogram の登録”ボタンを押下すると登録でき、簡単な情報を記録しておくことが出来る（菌名、薬剤名など）

結果として%T>MIC が 40%を超える確率は 86%と示された。メイン画面の MIC は 1 のままとなっているが、目標達成確率は Antibiogram で算出された値となっているのでご安心を。



パラメータ	目標値	目標達成率	2つのパラメータの同時達成率
%T>MIC	40	86.02 %	86.02 %
%T>MIC	20	96.38 %	
OK			

BM<sub>s</sub>-Pod (モンテカルロシミュレーション) シートの移動 ver. 7.0 報告者 主治医 平成25年11月7日

患者情報	名前	性別	年齢	体重	Scr	身長	alb	HD	temp	肝臓薬	PCA	心不全	CLcr(mL/min)
ID:	症例2	女性	50	55	0.6								97.40
母集団パラメータシートの選択:	抗微生物薬												
モンテカルロシミュレーション開始													eGFR/1.73m <sup>2</sup>
													81.57

投与方法1	投与方法2	投与方法3
メロペネム「MEPM」	2-comp	薬剤を選択してください
性別年齢体重,Scr	性別年齢体重,Scr	性別年齢体重,Scr
経静脈	経静脈	経静脈
MIC 1 MPC 4	MIC MPC	MIC MPC
血液 2.43%	血液 0%	血液 0%
臓器移行率	臓器移行率	臓器移行率
時間 一回投与量 点滴時間 投与間隔 クリア	時間 一回投与量 点滴時間 投与間隔 クリア	時間 一回投与量 点滴時間 投与間隔 クリア
:00 1000 mg 1 時間 8 時間	:00 mg 時間 時間	:00 mg 時間 時間
:00 mg 時間 時間	:00 mg 時間 時間	:00 mg 時間 時間
CL(L/hr) 10.94 C <sub>ss</sub> Peak値 51.2	CL(L/hr) C <sub>ss</sub> Peak値	CL(L/hr) C <sub>ss</sub> Peak値
t <sub>1/2β</sub> 0.70 C <sub>ss</sub> Trough値 0.6 K <sub>12</sub> 0.367	t <sub>1/2</sub> C <sub>ss</sub> Trough値	t <sub>1/2</sub> C <sub>ss</sub> Trough値
V <sub>c</sub> 10.95 AUC 269.9 K <sub>21</sub> 0.884	V <sub>d</sub> AUC	V <sub>d</sub> AUC
V <sub>p</sub> 4.55 蓄積率 1.004 K <sub>10</sub> 0.991	蓄積率	蓄積率
目標パラメータ 下限 上限 母集団平均値 目標達成率(%)	目標パラメータ 下限 上限 母集団平均値 目標達成率(%)	目標パラメータ 下限 上限 母集団平均値 目標達成率(%)
%T>MIC 40 88.8 85.9		
%T>MIC 20 88.8 96.3		
85.9		

縦軸を対数にする  MPCをグラフに表示する

縦軸を対数にする  MPCをグラフに表示する

縦軸を対数にする  MPCをグラフに表示する

<コメント>

図 1-9 症例 2 の結果

①では MIC=1 μg/mL となっているが、Antibiogram は実際に乱数の基に計算されているため、問題なし。②で表示されている値は、あくまで MIC=1 μg/mL で算出された値なので意味のない値である。

### Point in check 3 (余談レベルです)

MIC が不明な場合は、MIC90 を用いる方法も推奨される。MIC90 とは対象微生物の MIC の 90%が入る上限値である。MIC90 を用いる利点は、想定される微生物全てを一つの微生物としてとらえ、その中での 90%の累積点を用いる事が出来る点である。90%の菌種に対して効果を示さなければならないとは一概には言えないが、スペクトラムを外せない場合はこのくらいの高い敷居を敷くことが重要なのではないかと筆者は考える。一般的に FN の場合、緑膿菌をスペクトラムに含む抗菌薬の選定が必要とされるが、それだけでは不十分である可能性もある。例えばセフトジジムなどの抗緑膿菌活性を持つセファロsporin系薬を適用する場合を考える。これらはガイドラインでも推奨のある抗菌薬の一つである。しかし腸管からの微生物の血中への移行 (bacterial translocation) や尿路カテーテルが挿入されている場合など、Enterobacter 属を考慮しなければならない場合もあろう。Enterobacter 属は AmpC 型 βラクタマーゼを染色体にコーディングしており、その産生量によって第 4 世代セファロsporin系薬にも耐性を示す場合があり、緑膿菌と同程度、むしろよりも高い MIC を示す可能性もある。このような場合は両方の MIC を混合してとらえ、MIC90 を算出する方法が良いのかもしれない (筆者は実施したことはない)。

MIC90 を用いる場合は、単純に MIC の記入欄にその値を記載すればよい。MEPM の場合はおそらく 4μg/mL 程度になる事が多いと予想される。

## 1-3. 目標パラメータ値を2つ設定する

ここでは、標記について紹介する。BMs-Pod では目標パラメータ、目標値を2つ設定することが出来、両方を満たす確率を算出することが出来る。主に効果、副作用の指標を達成する確率を算出する目的で実施する。以下の症例でそれを紹介する。

(症例 3) 78 歳の男性患者 (体重 : 45kg、血清クレアチニン : 1.0mg/dL) が MRSA 感染症との診断があった。感受性結果は判明していないが、バンコマイシンかアルベカシンの投与を検討しているため、情報が欲しいとの事であった。

症例 3 は薬剤師としてよく介入している例であり、ふつうは TDM を実施するパターンである。しかし TDM は実施するとして、モンテカルロシミュレーションでも有意な情報提供がなされる。

### 1-3-1 基礎的パラメータの入力

これまでと同様に患者情報を入力する。MIC は不明であるが、通常 MRSA のバンコマイシンやアルベカシンに対する MIC<sub>90</sub> は 1.0  $\mu$ g/mL と考えられるため、この値を入力しておく。

### 1-3-2 薬剤情報の入力、母集団平均値の算出

次に投与方法 1 にバンコマイシン、投与方法 2 にアルベカシン (敗血症、肺炎) を選択する。バンコマイシンの投与方法は、C<sub>trough</sub> が 15-20 になるような投与方法を模索し、1.0g $\times$ 1 (投与量 : 1000mg、点滴時間 : 1 時間、投与間隔 : 24 時間) を入力する。アルベカシンは C<sub>trough</sub> が 2 未満になるような投与方法を模索し、200mg $\times$ 1/48 時間 (投与量 : 200mg、点滴時間 : 0.5 時間、投与間隔 : 48 時間) を入力する。ここでは、バンコマイシンやアルベカシンの血中濃度評価は遊離体ではなく、結合体も含めた濃度を評価するため、血漿蛋白結合率は無視に設定する必要がある。(図 1-10)

バンコマイシンの効果の指標としての PK/PD パラメータ、目標値はそれぞれ AUC/MIC : 400 とされており、アルベカシンは C<sub>peak</sub>/MIC : 9~20 となっている。まだ安全性の指標はそれぞれ C<sub>trough</sub> が 15~20、2 未満と設定してある。これらに関しては上限の値が重要である。アルベカシンで C<sub>peak</sub>/MIC ではなく C<sub>peak05h</sub>/MIC としたのは、報告によっても異なるが、投与開始後分布が完了した値を C<sub>peak</sub> としたからである。アルベカシンは投与開始後 1 時間で分布が完了するとされているため、0.5 時間での投与ならば、投与終了後 0.5 時間後に分布が完了することから、C<sub>peak05h</sub>/MIC とした。

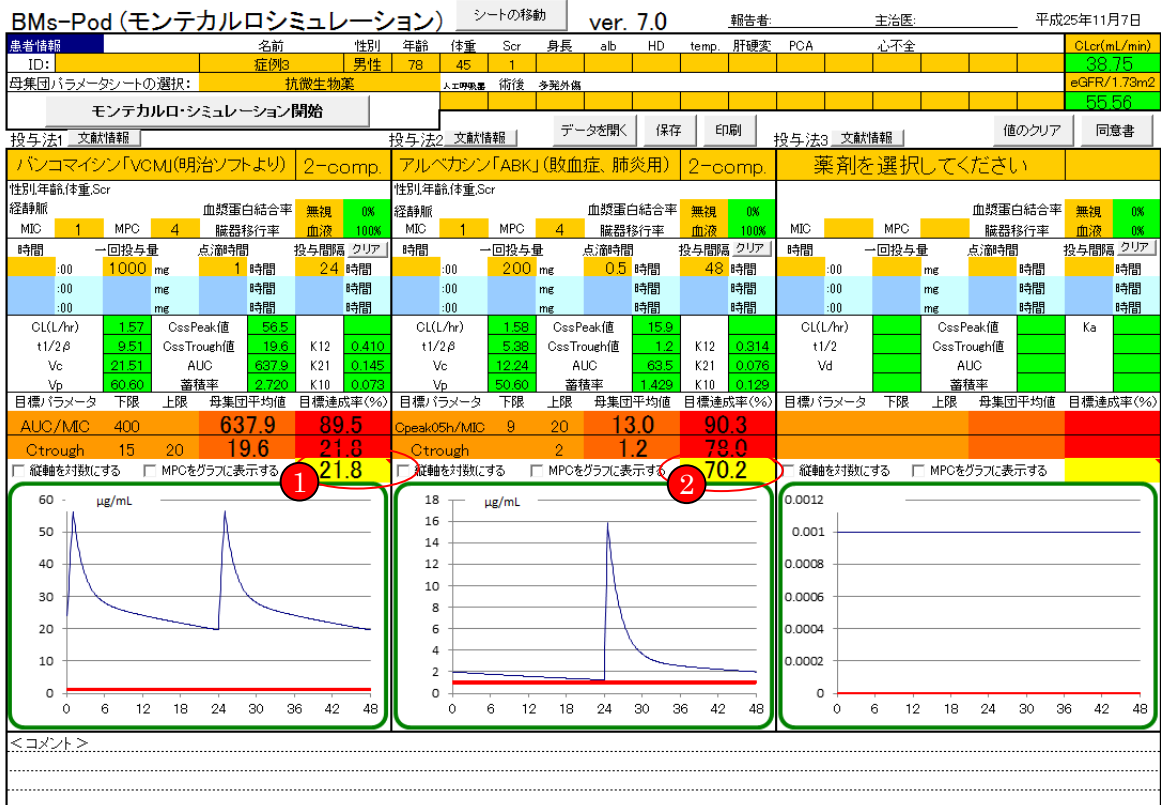


図 1-10 症例 3 のデータ入力、結果表示

1-3-3 モンテカルロシミュレーション

まずはこれまで同様モンテカルロシミュレーションを行う。するとバンコマイシンでの AUC/MIC : 400 の達成率は 89.5%、Ctrough が 15~20 をとる確率は 21.8%と算出され、両方を満たす確率は 21.7%となった (図 1-10-①)。よって AUC/MIC は高い値で達成できるが、安全性を含めたトータルでの達成率は 21.8%であることがわかり、Ctrough の管理が重要であることがわかる。

アルベカシンでは Cpeak05h/MIC : 9~20 の達成率は 90.3%であり、Ctrough が 2 未満となる確率は 78.0%となった。この両方を達成する確率が 70.2% (図 1-10-②) となり、比較的容易に達成しうることが予想された。

しかしお分かりとは思いますが、この数値だけでどちらの抗菌薬を選択するかは判別が出来ない。そもそもどちらの薬剤も血中濃度測定が可能であり、不十分な血中濃度を示した場合には投与量を修正すればよい。よって安全性の指標である Ctrough の達成率は、最終的な理論上はどちらにしても 100%になる。しかし不十分な介入では 100%に近づけることは出来ない。このような薬剤に関して、薬剤師として十分に介入し、達成率を 100%に近づけるにはベイジアン推定法を理解しなければならない。ベイジアン推定法に関しては後述する。

## 1-4. 目標達成率の比較シートを作成する

BMs-Pod には %T>MIC、AUC/MIC、C<sub>peak</sub>/MIC について同時に 10 の目標値別に達成率を算出する機能がある。さらには MIC 毎 (0.015 $\mu$ g/mL $\sim$ 256 $\mu$ g/mL) に目標値を算出する機能も備わっている。症例 4 にてその使用方法を紹介する。

(症例 4) 85 歳の男性患者 (体重 : 52kg、血清クレアチニン : 1.2mg/dL) に抗菌薬としてタゾバクタム/ピペラシリンを投与したい為情報が欲しいとの事だった。

症例 4 は感受性結果が不明である場合の 1 つの検討方法である。主に研究用、施設としての抗菌薬のガイドラインの作成用に用いられる。先に MIC<sub>90</sub> を用いる手段について述べたが、MIC<sub>90</sub> が設定しづらい状況では MIC 別に網羅的に算出しておくか、各目標値別に算出しておくといよい。

### 1-4-1 基礎的パラメータの入力

これまでと同様に患者情報を入力する。MIC は不明であるため、何も入力しないでもよい。

### 1-4-2 薬剤情報の入力、母集団平均値の算出

次に投与法 1 $\sim$ 3 に TAZ/PIPC (タゾバクタム/ピペラシリン) を選択する。投与方法は投与法 1 $\sim$ 3 でそれぞれ 2000mg $\times$ 2/日、4000mg $\times$ 2/日、4000mg $\times$ 3/日と入力する。(図 1-11) この場合、ピペラシリンの量として入力する。TAZ/PIPC の 1:8 製剤を用いるならば、2000mg、4000mg はそれぞれ 2.25g、4.5g 製剤がそれにあたる。

BMs-Pod (モンテカルロシミュレーション)												シートの移動		ver. 7.0		報告者		主治医		平成25年11月7日																																																			
患者情報												名前		性別		年齢		体重		Scr		身長		alb		HD		temp.		肝臓薬		PCA		心不全		CLcr(mL/min)																																			
ID:												症例4		男性		85		52		1.2																33.10																																			
母集団パラメータシートの選択:												抗微生物薬												eGFR/1.73m2		44.41																																													
モンテカルロシミュレーション開始												データを開く		保存		印刷		投与方法3 文献情報		値のクリア		同意書																																																	
投与方法1 文献情報				投与方法2 文献情報				投与方法3 文献情報																																																															
タゾバクタム/ピペラシリン「TAZ/PIPC」												1-comp.		タゾバクタム/ピペラシリン「TAZ/PIPC」												1-comp.		タゾバクタム/ピペラシリン「TAZ/PIPC」												1-comp.																															
性別年齢体重Scr(ピペラシリンとして入力)														性別年齢体重Scr(ピペラシリンとして入力)														性別年齢体重Scr(ピペラシリンとして入力)																																											
経静脈												血液蛋白結合率		考慮		15.25%		経静脈												血液蛋白結合率		考慮		15.25%		経静脈												血液蛋白結合率		考慮		15.25%																			
MIC												0.5		MPC		2		臓器移行率		血液		100%		MIC												0.5		MPC		2		臓器移行率		血液		100%		MIC												0.5		MPC		2		臓器移行率		血液		100%	
時間												一回投与量		点滴時間		投与間隔		クリア		時間		時間		時間												一回投与量		点滴時間		投与間隔		クリア		時間		時間		時間												一回投与量		点滴時間		投与間隔		クリア		時間		時間	
:00												2000		mg		1		時間		12		時間		:00												4000		mg		1		時間		12		:00												4000		mg		1		時間		8		時間			
:00																								:00																						:00																									
CL(L/hr)												6.40		CssPeak値		106.1						CL(L/hr)												6.40		CssPeak値		212.3						CL(L/hr)												6.40		CssPeak値		215.4											
t1/2												1.36		CssTrough値		0.4						t1/2												1.36		CssTrough値		0.8						t1/2												1.36		CssTrough値		6.0											
Vd												12.53		AUC		529.4						Vd												12.53		AUC		1053.8						Vd												12.53		AUC		1588.1											
蓄積率												1.002								蓄積率												1.002								蓄積率												1.017																			
目標パラメータ												下限		上限		母集団平均値		目標達成率(%)		目標パラメータ												下限		上限		母集団平均値		目標達成率(%)		目標パラメータ												下限		上限		母集団平均値		目標達成率(%)													
%T>MIC												50				95.7				%T>MIC												50				100.0				%T>MIC												50				100.0															
%T>MIC												30				95.7				%T>MIC												30				100.0				%T>MIC												30				100.0															
<input type="checkbox"/> 縦軸を対数にする												<input type="checkbox"/> MPCをグラフに表示する		<input type="checkbox"/> 縦軸を対数にする												<input type="checkbox"/> MPCをグラフに表示する		<input type="checkbox"/> 縦軸を対数にする												<input type="checkbox"/> MPCをグラフに表示する																															
<コメント>																																																																							

図 1-11 症例 4 の基礎情報入力

### 1-4-3-1 MIC 別の目標達成率の比較シート作成

まず MIC 別の目標達成率の比較シート作成について説明する。投与方法 1 からシミュレーションを開始する。これまでと同様にシミュレーションを開始して条件の設定のフォームが表示されたら、“2.MIC の設定”にて“MIC の範囲の設定”をクリックする。すると MIC の範囲の設定フォームが立ち上がり、最小値、最大値を選択して OK を押す。(図 1-12)

この場合、目標パラメータとしては 1 つ (左側の 1st.PK-PD パラメータ) しか適用されない。

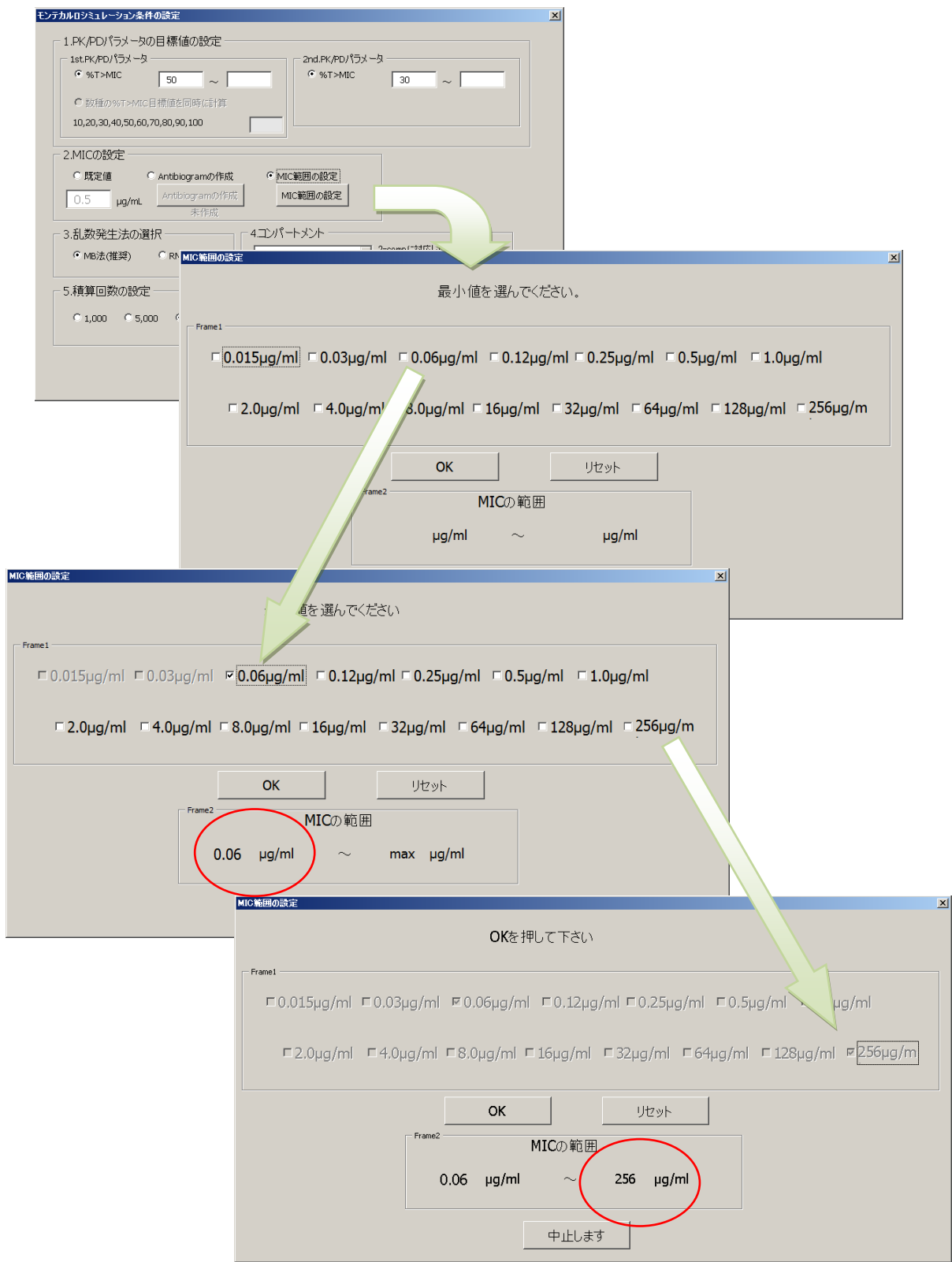


図 1-12 MIC の範囲の設定画面

赤丸は値をクリックすれば自動的に入力される

以後は同様に条件をセットしてシミュレーションを開始すると、MIC が 0.06 $\mu$ g/mL、0.12 $\mu$ g/mL、0.25 $\mu$ g/mL、0.5 $\mu$ g/mL、1.0 $\mu$ g/mL、2.0 $\mu$ g/mL、4.0 $\mu$ g/mL、8.0 $\mu$ g/mL、16 $\mu$ g/mL、32 $\mu$ g/mL、64 $\mu$ g/mL、128 $\mu$ g/mL、256 $\mu$ g/mL の全ての場合について自動で計算がなされる。

終了すると”各 MIC での TA の比較シートに移動しますか?”と問われる為、”はい”と答えると対応するシートに移動する。続いて投与法 2、投与法 3 についても同様に実施すると、図 1-13 のような比較表が出来上がる。薬剤名は変更可能である。もとのシートに戻るには、下部のモンテカルロシートをクリックするか、シートの移動ボタンを押してモンテカルロシートをクリックすればよい (図 1-14)。

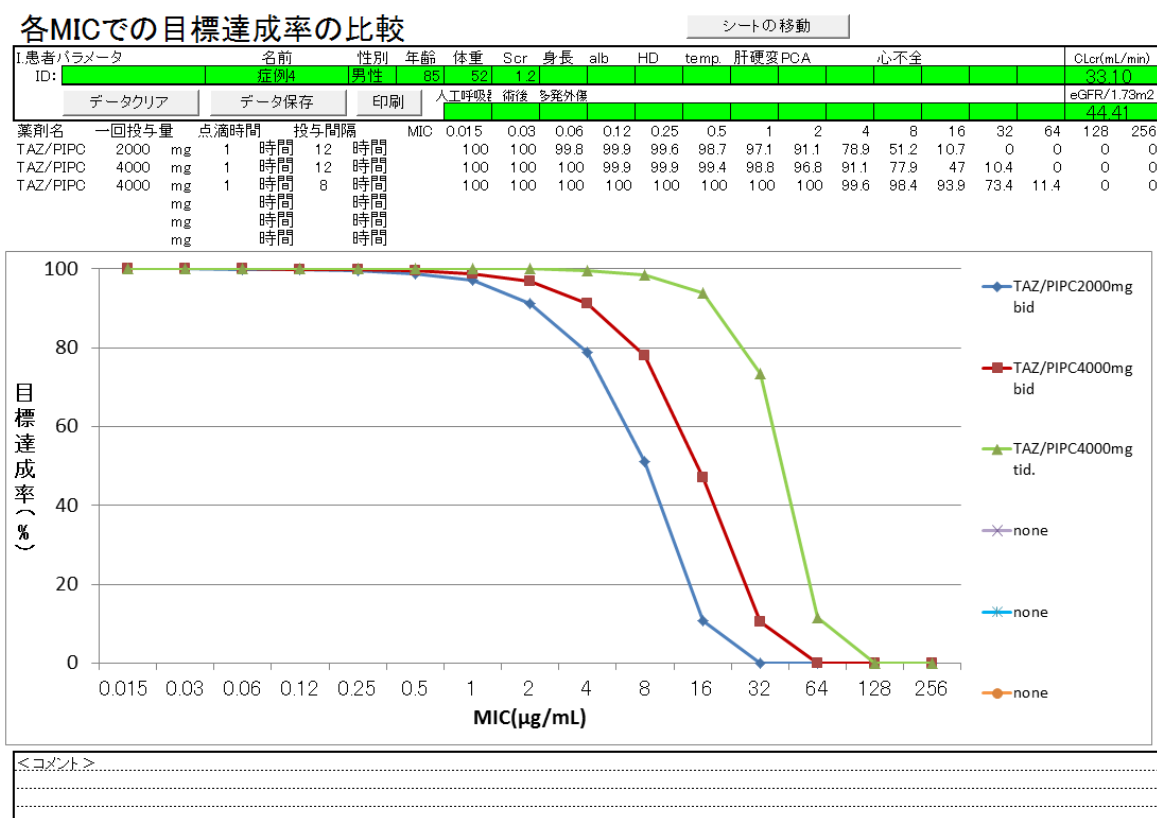


図 1-13 各 MIC での比較表 1

TA とは目標達成率 (Target attainment) を示す。



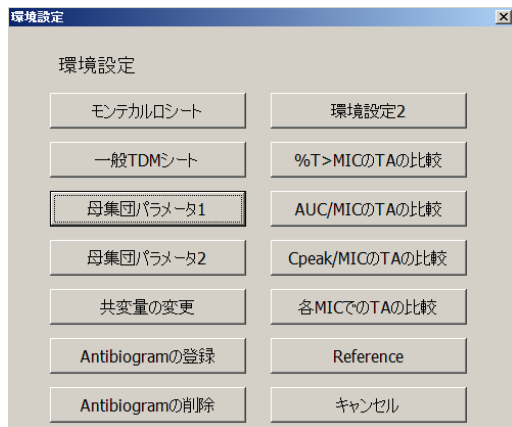


図 1-14 シート移動ボタン

対応するシートに移動することが出来る

以上、MIC 別に網羅的に算出する方法を紹介した。仮に目標達成率 80%を目標とすると、2000mg×2 では MIC=4 $\mu$ g/mL まで、4000mg×2 では MIC=8 $\mu$ g/mL まで、4000mg×3 では MIC=32 $\mu$ g/mL まで、許容できる結果となった。

#### 1-4-3-2 PK/PD パラメータの目標達成率別の比較シートの作成

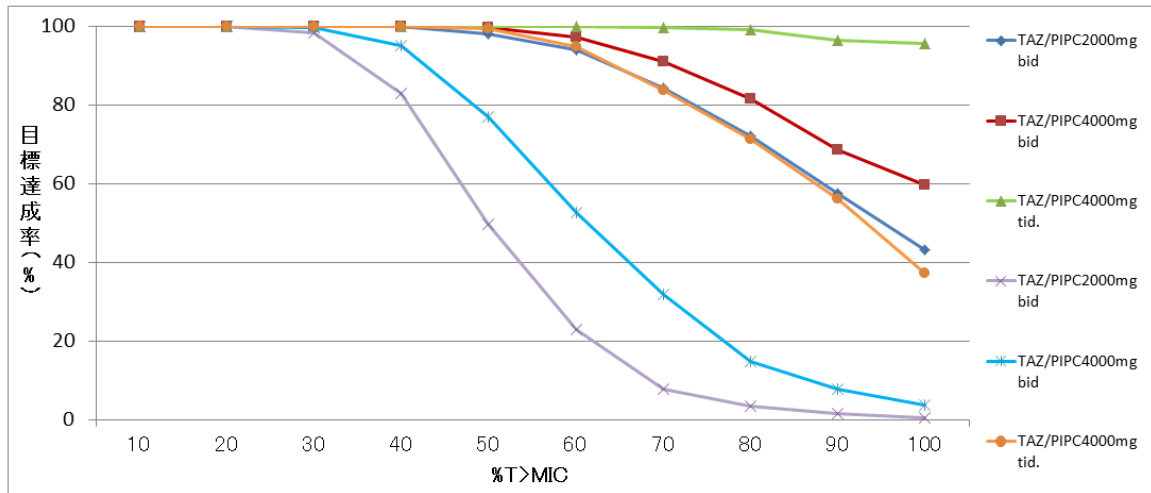
次は PK/PD パラメータの目標達成率別の比較シートの作成について説明する。条件の設定フォームにて、“1. PK/PD パラメータの目標値の設定”の中の“1st. PK/PD パラメータ”の中の“数種の〇〇の目標値を同時に計算”をクリックする。〇〇はそもそもの設定によって変わってくる。TAZ/PIPC では当然%T>MIC となる。上限の入力がアクティブになるため、上限を設定する場合はここに入力する。%T>MIC で上限を入力する必要性は今のところない。しかしアミノグリコシドにおける C<sub>peak</sub>/MIC は上限が設定されているものもある。

次に MIC の設定として、本症例では 0.5 $\mu$ g/mL、8 $\mu$ g/mL の両方について検討する。まずは 0.5 $\mu$ g/mL としてシミュレーションをスタートする。なお上限値がなし、及び 0 と入力している場合は“上限値がありません。制限なしとします。”とのコメントが出るが、そのまま OK を押して先へ進む。

順次投与法 2~3 へとシミュレーションし、次に MIC を 8.0 $\mu$ g/mL として同様にシミュレーションを実施する。得られた結果を図 1-15 に示す。

### %T>MICの目標達成率の比較

患者パラメータ		名前	性別	年齢	体重	Scr	身長	alb	HD	temp	肝硬変	PCA	心不全	CLcr(mL/min)		
ID:	症例4	男性	85	52	12									33.10		
データクリア		データ保存	印刷	人工呼吸	術後	発外								eGFR/1.73m2		
														44.41		
薬剤名	一回投与量	点滴時間	投与間隔	%T>MIC	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	上限	制限なし
TAZ/PIPC	2000 mg	1 時間	12 時間		100	100	100	100	98	93.8	84.3	72.1	57.3	43.2		
TAZ/PIPC	4000 mg	1 時間	12 時間		100	100	100	100	99.6	97.2	91	81.5	68.6	59.6		
TAZ/PIPC	4000 mg	1 時間	8 時間		100	100	100	100	100	100	99.5	99	96.4	95.5		
TAZ/PIPC	2000 mg	1 時間	12 時間		100	100	98.2	82.9	49.5	22.8	7.8	3.4	1.5	0.3		
TAZ/PIPC	4000 mg	1 時間	12 時間		100	100	99.6	95	76.8	52.7	31.7	14.8	7.7	3.6		
TAZ/PIPC	4000 mg	1 時間	8 時間		100	100	100	100	99.3	94.6	83.6	71.2	56	37.1		



<コメント>

図 1-15 目標値別の達成率の比較

上 3 つ (ラインは濃青、赤、緑) が MIC=0.5µg/mL、下 3 つ (ラインは紫、水色、オレンジ) が MIC=8.0µg/mL を示す

上 3 つ (ラインは青、赤、緑) が MIC=0.5µg/mL、下 3 つ (ラインは紫、水色、オレンジ) が MIC=8.0µg/mL を示す。残念ながら MIC を表示する機能は備えていない。コメント欄に記載するなど対応して欲しい。TAZ/PIPC の目標 %T>MIC としては、30%で静菌的、50%で殺菌的作用が得られるとされている。この症例では、MIC=0.5µg/mL の場合はどの投与方法でも %T>MIC は 50%を超えており問題ないと考えられるが、MIC=8.0µg/mL では 2000mg×2 (紫のライン) では %T>MIC が 30%における目標達成率は十分であるが、50%における目標達成率が低いため、注意が必要である。4000mg×2 (水色) も %T>MIC が 50%における達成率は 80 数%と、十分とは言えないかもしれない。臨床状態に応じて投与方法を決定する必要があるだろう。Ccr が 30mL/min あれば TAZ/PIPC は通常量投与できると考えるため、4000mg×3 をまず考慮したい。

以上、網羅的にシミュレーションし、比較表を作成する方法を説明した。図 1-15 では 6 例が比較表に登録されているが、これ以上の登録は不可能である為、データクリアボタンを押して頂きたい。

### 【補足：不均等投与に関して】

不均等投与を実施する場合にはそれぞれの投与法の水色の部分にデータを入力し、実際の投与時間を入力することで可能である。しかし不均等投与の母集団平均値の算出は容易であるが、モンテカルロシミュレーションにおいては通常の数倍の時間を要するためあまりお勧めではない。

#### **Point in check 4 (余談レベルです)**

腎排泄型の抗菌薬を腎機能によって調節する必要があるのはもっともであるが、どの程度の腎機能の時にどの程度調節すればよいか悩ましい。しかし、以下の3点に注意すれば比較的设置しやすいのではないかと思い、筆者の考えを述べる。

1. バンコマイシンやアミノグリコシドでは、血中濃度測定を実施すればよい
2. 抗菌薬の濃度依存性の副作用はあまりない
3. 投与量不十分はどうしても避けたい。
4. 投与量は腎機能だけで規定されるものではなく、感染臓器や臨床状態を考慮する事が必須である

1はともかく、2と3に関しては特にβラクタム系薬において考慮される。2と3を理解しておけばあまり神経質に減量にこだわることはない。筆者は  $Ccr > 30\text{mL}/\text{min}$  あればまずは通常量を考慮するが、 $Ccr < 50\text{mL}/\text{min}$  で減量を考慮することもある。そのためには4を検討して総合的に判断する。例えば重症例であったり重度の糖尿病であったり、軽度の膀胱炎であるなど、そこからの分岐は多岐にわたる。

最初に比較的设置しやすいのではと述べながらも結局は臨床状態を見てからの判断になり、その答えは多岐にわたるなどと述べている辺り、奥深さを感じるw。

## 2. 線形モデルのベイジアン推定法

### 基本的な流れ

1. 一般 TDM シートを選択する。(同意画面の後、及び画面下部より)
2. 患者基礎情報、母集団パラメータシートを選択し、薬剤を入力する。その下部に血漿蛋白結合率や臓器移行性の項目があるが、基本的には触らないでよい。
3. 定常状態の濃度予測を行う。投与量、点滴時間、投与間隔、パラメータ選択、を入力すると、その右側の緑の欄に濃度予測が示される。
4. 実際の投与スケジュールを立てる。初期投与設定時は投与回数は適当に入力する。基本的には血中濃度結果が返ってくるまでを入力しておくといよい。
5. ”シミュレーション開始” ボタンを押す。
6. シミュレーション方法の選択より”初期投与設計”を選択する
7. 採血があれば、採血履歴を押す。
8. シミュレーション開始ボタンを押す
9. ”ベイズ推定” ボタンを押し、ベイズ推定メニューでは”アルゴリズムの選択”、”初期値を変更する”、”個体内変動を変更する”などの項目があるが、基本的に全て触る必要はなく、OK ボタンを押す。

### 緒言

患者個別の薬物動態を推定するためには、古典的には数点の血中濃度測定を実施することが必要である。しかし実際の臨床では、数点の測定を実施することは困難である。いかに少ない測定で薬物動態を推定できないかという観点からは、ベイジアン推定法を用いる事が極めて有用である。この手法においては、最低 1 点の血中濃度から患者個別の薬物動態を推定することが可能であり、多くの臨床において実施されている。特にバンコマイシンやテイコプラニン、アルベカシンなどは製薬メーカーから個別のソフトウェアが配布されるなどにより、広く汎用されるに至っている。その他の薬剤においては PEDTA や Q-flex、TDM-cal などのソフトウェアによってベイジアン推定法がなされるが、当然 BMs-Pod もその機能を有している。

ベイジアン推定法とは、詳しくは述べないが、PPK パラメータと実測値の両方を考慮して確率論的に個別の薬物動態を推定する手法である。よって母集団パラメータの存在、及び最低 1 点の血中濃度は必須であり、逆にいえばこの条件がそろいさえすれば、ベイジアン推定法は実施可能である。BMs-Pod はベイジアン推定法が可能である。つまりこれまで薬剤それぞれにおいて製薬企業の作成するソフトウェアに頼っていた、及びソフトウェアが存在しない場合などの点に関して、BMs-Pod という一つのソフトウェアで完結出来る。

本マニュアルでは、最も一般的であると考えられるバンコマイシンの投与を仮定したベイジアン推定法について解説する。シートは一般TDMシート(ベイジアン推定法、Sawchuk Zaske 法、通常最小二乗法のためのシート)を利用する(図 2-1)。シートの移動については下部のシート名をクリックしても良いが、図 1-14 を参照してもよい。若しくはソフトウェアを立ち上げて同意書の次に表示されるフォームで”一般 TDM”を選択する。

BMs-Pod (一般TDMシート) シートの移動 ver. 7.0 報告者: 主治医: 平成25年11月7日

患者情報										CLcr(mL/min)		
ID:	名前	性別	年齢	体重	Scr	身長	alb	HD	temp	肝硬変	PCA	心不全
母集団パラメータシートの選択: 抗菌生物薬										eGFR/1.73m2		
薬剤を選択してください										推奨薬物動態パラメータ		
臓器移行性: 血液										母集団平均値		
血漿蛋白結合率: 無視										Ke		
投与経路: 経静脈										CL		
消失: 線形										Vd		
定常状態の濃度予測(線形、均等投与のみ)										t1/2		
投与量										HDke		
点滴時間										シミュレーション開始		
投与時間										データを閉く		
投与回数										保存		
パラメータ選択										印刷		
ピーク値										値のクリア		
投与直後 0.5h後 1h後 2h後										誤差確認		
トラフ値										PK/PDパラメータ		
XT>MIC										目標血中濃度		
AUC/MIC										MIC 上限		
Cpeak0.5h/MIC										MPC 下限		
MIC										PK/PD目標値 下限 上限		
MPC										濃度単位:		
患者PK										グラフ管理		
日付 (yyyy/mm/dd)										縦軸設定		
投与時間 (hh:mm)										横軸設定		
投与量 (mg)												
投与回数 (hr)												
日付 (yyyy/mm/dd)												
投与時間 (hh:mm)												
測定値												
ある時点の濃度推定												
日付												
時間												
<コメント>												
※コメントを選択してください												
時間経過												

図 2-1 ベイジアン推定法等を実施するメイン画面

## 2-1. 初期投与設計 (実測血中濃度なし)

初期投与設計とは実測血中濃度が無い場合に、どのような投与方法が望ましいかを検討する手法である。特にノモグラムが存在しない場合に有用である。添付文書などの半減期や分布容積から算出する手法もあるが、今回は母集団パラメータを用いた population mean 法による初期投与設計について、症例に沿って解説する。

(症例 5) 81 歳の男性患者 (体重 : 70kg、Scr : 0.92mg/dL) が MRSA 肺炎と診断され、バンコマイシンを投与することとなった。TDM について意見を求められた。

症例 5 は一般的な症例であろう。この症例についてソフトウェアを用いて解説する。

### 2-1-1 基礎患者データの入力

このシートに移動すると、シミュレーションメニューが立ちあがることある。まずは”全て手動で行う”をクリックする。図 2-2-① に患者基礎情報、薬剤を入力する。その下部に血漿蛋白結合率や臓器移行性の項目があるが、基本的には触らないでよい。患者基礎情報でなく、薬剤から入力すると、”循環参照”が立ち上がることが多いが、無視してかまわない。

BM's-Pod (一般TDMシート) シートの移動 ver. 7.0 報告者: 主治医: 平成25年11月7日

患者情報		名前	性別	年齢	体重	Scr	身長	alt	HD	temp	尿糖	PCA	心不全	Cl <sub>cr</sub> (mL/min)				
①		症状	男性	81	70	0.92								62.35				
パラメータシートを選択:		抗菌生物薬		母集団平均値		K10		CL	V <sub>dss</sub>	V <sub>c</sub>	V <sub>p</sub>	t <sub>1/2α</sub>	t <sub>1/2β</sub>	K <sub>12</sub>	K <sub>21</sub>	α	β	
バンコマイシン「VCMJ(明治ソフトより)」		2-comp.		母集団平均値		0.07	2.33	94.06	33.46	60.60	1.52	31.3	0.26	0.15	0.46	0.02		
臓器移行性		血液	100%	入力補助	文献情報													
血漿蛋白結合率		無視	0%															
投与経路: 経静脈																		
消失: 線形																		
定常状態の濃度予測 (線形、均等投与のみ)		パラメータ選択		ピーク値		ラフ値		PK/PDパラメータ		目標血中濃度								
1	投与量	点滴時間	投与間隔	投与速度	0.5h後	1h後	2h後	%T/MIC	AUC/MIC	C <sub>peak</sub> 0.5h/MIC	MIC	1	上限	20.0				
2	1000 mg	1 時間	24 時間	母集団平均値	37%	33.8	30.6	26.4	12.2	100.0	429.6	33.8	MPC	4	下限	10.0		
3	500 mg	1 時間	12 時間	母集団平均値	26.6	24.6	23.0	20.6	14.1	100.0	429.6	24.6	PK/PD目標値	下限	上限			
4	mg	時間	時間										AUC/MIC	400				
5	mg	時間	時間										C <sub>trough</sub>	15	20			
6	mg	時間	時間										濃度単位: μg/mL					
投与履歴 or 投与予定スケジュール		採血履歴		患者PK		縦軸を対数表記にする												
日付	投与時間	投与量	投与回数	日付	採血時間	実測値	推定値	グラフ管理										
(yyyy/mm/dd)	(hh:mm)	(mg)	(hr)	(yyyy/mm/dd)	(hh:mm)	μg/mL	μg/mL											
2012年8月1日	9:00	1000	1	12	2													
2012年8月2日	9:00	1000	1	24	10													
ある時点の濃度推定		日付		時間														

④

※コメントを選択してください

時間経過 横軸設定

図 2-2 ペイジアン推定のメイン画面

## 2-1-2 投与履歴の入力

まず図 2-2-②において、定常状態の濃度予測を行う。図では投与量：1000mg、点滴時間 1 時間、投与間隔 24 時間とし、及び投与量：500mg、点滴時間 1 時間、投与間隔 12 時間と入力した。次にその右側の”パラメータ選択”で”母集団平均値”を選択すると、その右側の緑の欄に濃度予測が示される。ここではあくまで線形モデルの均等投与に関する予測のみが可能である。

以上によりトラフ値がそれぞれ 12.2 $\mu$ g/mL、14.1 $\mu$ g/mL と表示された (図 2-2-③)。どちらの方法を用いても大差ないが、看護師の負担軽減を目的として今回は 1000mg $\times$ 1/24h の投与方法を選択した。

次に実際の投与スケジュールを立てる (図 2-2-④)。入力方法はバンコマイシンの某ソフトウェアとほぼ変わらない。2012 年 8 月 1 日からスタートするとして、初日を投与量 1000mg、点滴時間 1 時間、投与間隔 12 として 2 回投与し、ローディングを実施する (12 時間間隔で 2 回投与するため、投与回数は 2 とする)。2 日目 (8 月 2 日) 以降は 1000mg $\times$ 1 の維持量での推移とした。投与回数は適当に入力する。基本的には血中濃度結果が返ってくるまでを入力しておくといよい。今回は適当に 10 回 (24 時間間隔) とした。

## 2-1-3 シミュレーションの開始

投与スケジュールが経てば、”シミュレーション開始”ボタンを押下するとシミュレーションメニューが立ちあがる。(図 2-3)。基本的に 1.グラフ精度、2.非線形モデル精度 (線形モデルではアクティブにならない)、3.これまで作成したグラフの累積、4.表示する濃度ライン、5.コンパートメントの項目は触らなくてよい (表 2-1)。ここでは 6.シミュレーション方法の選択より”初期投与設計”を選択する (図 2-3-①)。するとプログラムが起動し、グラフが表示される (図 2-4)。図 2-4-①のところの黄色いセルに日時を指定 (図では 2012 年 8 月 5 日 9:00) し、”ある時点の濃度推定”ボタンを押すと、任意の時間の予測血中濃度が表示される。

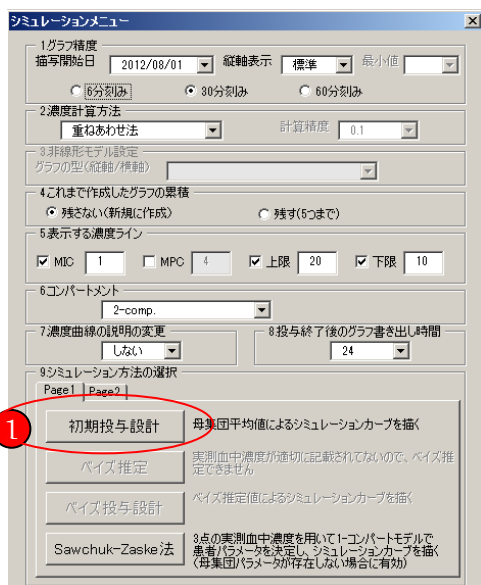


図 2-3 ベイジアン推定のシミュレーションメニュー

血中濃度が入力されれば”ベイズ推定”ボタンがアクティブになり、ベイズ推定を実施して患者推定パラメータが算出されると”ベイズ投与設計”ボタンが使用可能になる。

表 2-1 シミュレーションメニューの概説

1.グラフ精度	グラフの描写開始日を設定できる、縦軸表示は対数かそうでないかを選択できる。
2.濃度計算方法	重ねあわせ法か、ルンゲ=クッタ=ジル法を選択できる。前者は通常の線形 TDM で用いられ、後者は非線形モデルの濃度時間曲線を描いたり、2-comp での透析シミュレーション時に用いられる。重ねあわせ法を用いることができる場面で後者を選択する意義はなく、基本的に自動でどちらかが選択される
3.非線形モデル設定	線形モデルではアクティブにならない。
4.これまで作成したグラフの累積	複数のグラフを重ねて表示したい場合は、”残す”を選択する。5 つまで同時表示可能。
5.表示する濃度ライン	MIC、上限濃度、下限濃度の表示/非表示を選択できる。値を変更することも可能。
6.コンパートメント	2-コンパートメントモデルの薬剤で、1-コンパートメントモデルで解析したい場合に変更可能。
7.濃度曲線の説明の変更	グラフ上でのラインの説明を変更できる。
8.投与終了後のグラフの書き出し時間	デフォルトで 24 時間。投与終了後の消失を長く観察したい場合は、より長く設定すると良い。
9.シミュレーション方法の選択 (Page1: 初期投与設計、ベイズ推定、 ベイズ投与設計 SZ 推定) (Page2: 通常最小二乗法、SZ 投与設計、 通常最小二乗法投与設計)	血中濃度実測値が入力されていない場合は、ベイズ推定、ベイズ投与設計のボタンはアクティブにならない。



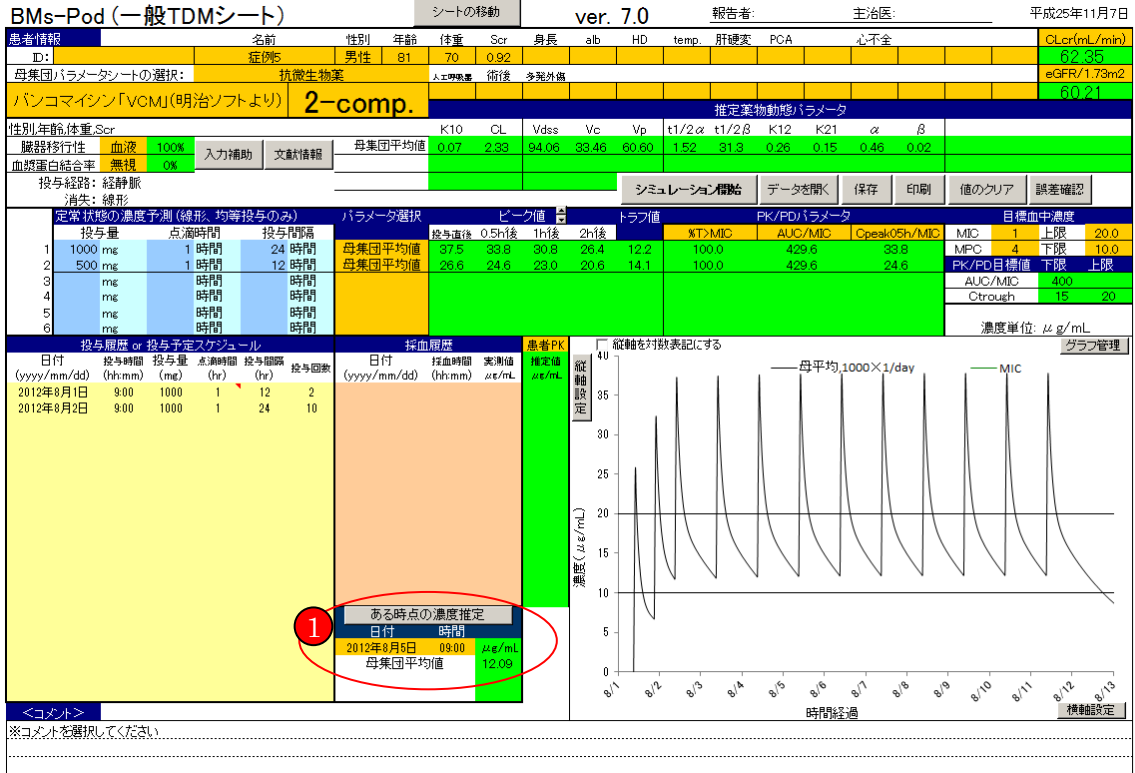


図 2-4 初期投与設計のグラフ表示

グラフ表示画面に、時系列で濃度推移が描かれる。①のところの黄色いセルに日時を指定 (図では 2012 年 8 月 5 日 9:00) し、”ある時点の濃度推定”ボタンを押すと、任意の時間の予測血中濃度が表示される。

以上、初期投与設計について解説した。このグラフからは、投与開始後 3 日目には定常状態に達しているように見える。採血スケジュールなどのコメントを適宜入力して印刷するとよい。続けてベイジアン推定法によるシミュレーションの説明を行う。

**Point in check 5 (余談レベルです)**

バンコマイシンのローディングは種々の報告があるが、筆者は初日に倍量投与という感覚で実施しており、それで問題になるようなことは今まで経験していない。若干濃度が高かったとしても可及的速やかに減量すればよいだけの話である。しかし薬物動態の初心者においてはもしかしたら適切ではないかもしれない。

## 2-2. ベイジアン推定法によるシミュレーション（実測 血中濃度あり）

ベイジアン推定法は、血中濃度が1点あれば可能である。今回は症例5をそのまま利用し、8月5日の午前9:00に血中濃度測定がなされたと仮定して解析を進める。

(症例6) 81歳の男性患者（体重：70kg、Scr：0.92mg/dL）がMRSA肺炎と診断され、バンコマイシンを投与することとなった。8月1日に1000mgを2回、8月2日より1000mgを1日1回として維持投与を行った。8月5日の午前9:00に血中濃度が測定されたところ、21.7 $\mu$ g/mLであった。

症例6では実測血中濃度が得られた。8月5日の午前9:00の時点での予測血中濃度は図2-4を見ても分かる通り、12.09 $\mu$ g/mLであった。よって大きな誤差が生じている症例である。投与量の是正が求められる。

### 2-2-1 基礎患者データの入力

2-1. 初期投与設計（実測血中濃度なし）を参照。

### 2-2-2 投与履歴の入力

2-1. 初期投与設計（実測血中濃度なし）を参照。

### 2-2-3 採血履歴の入力

図2-5に示したように、①のところに平成24年8月5日、9:00、21.7 $\mu$ g/mLを入力する。

BM's-Pod (一般TDMシート) シートの移動 ver. 7.0 報告者: 主治医: 平成25年11月7日

患者情報		名前	性別	年齢	体重	Scr	身長	alb	HD	temp	肝硬変	PCA	心不全	CLcr(mL/min)			
ID:		症例号	男性	81	70	0.92								62.35			
母集団パラメータシートの選択:		抗微生物薬		人工呼吸器	術後	多発骨髄								eGFR/1.73m2			
バンコマイシン「VGMJ」(明治ソフトより)		2-comp.												60.21			
性別年齢体重Scr		K10	CL	Vdes	Ve	Vp	t1/2α	t1/2β	K12	K21	α	β	推定薬物動態パラメータ				
臓器移行性		血液	100%	入力補助	文献情報	母集団平均値	0.07	2.33	94.06	33.46	60.60	1.52	31.3	0.26	0.15	0.46	0.02
血漿蛋白結合率		無視	OK														
投与経路:		経静脈		消失: 線形		シミュレーション開始		データを閉く		保存		印刷		値のクリア		誤差確認	
定常状態の濃度予測 (線形、均等投与のみ)		パラメータ選択		ピーク値		トラフ値		PK/PDパラメータ		目標血中濃度							
投与量		点滴時間	投与回数	投与直後		0.5h後	1h後	2h後	X <sub>T</sub> /MIC	AUC/MIC	C <sub>peak</sub> 0.5h/MIC	MIC	1	上限	20.0		
1000 mg		1時間	24	母集団平均値		97.5	33.8	30.8	26.4	12.2	100.0	429.6	33.8	MPC	4	下限	10.0
3 mg		時間	時間											PK/PD目標値	下限	上限	
4 mg		時間	時間											AUC/MIC	400		
5 mg		時間	時間											C <sub>trough</sub>	15	20	
6 mg		時間	時間											濃度単位: μg/mL			
投与履歴 or 投与予定スケジュール		採血履歴		患者PK		縦軸設定		縦軸を対数表記にする		グラフ管理							
日付	投与時間	投与量	点滴時間	投与回数	日付	採血時間	実測値	推定値									
(yyyy/mm/dd)	(hh:mm)	(mg)	(hr)	(hr)	(yyyy/mm/dd)	(hh:mm)	μg/mL	μg/mL									
2012年8月1日	9:00	1000	1	12	2	2012年8月5日	9:00	21.7									
2012年8月2日	9:00	1000	1	24	10												
ある時点の濃度推定		日付		時間	母集団平均値		μg/mL	12.09									
2012年8月5日		08:00															
母集団平均値																	
2012年8月5日		08:00															
母集団平均値																	
2012年8月5日		08:00															
母集団平均値																	
2012年8月5日		08:00															
母集団平均値																	

図 2-5 採血履歴の入力

### 2-2-4 シミュレーションの開始

シミュレーション開始ボタンを押すとシミュレーションメニューが立ち上がり、「ベイズ推定」ボタンがアクティブになっている (図 2-6-②)。これは実測血中濃度が入力されるとベイズ推定が可能になるということである。この場合、3.これまでに作成したグラフの累積において「残す」を選択しておくとし、2-1 で実施した初期投与設計のグラフの上に重ねてベイズ推定グラフを表示することが出来る (図 2-6-①)。「ベイズ推定」ボタンを押下すると、ベイズ推定のメニューが開かれる。

ベイズ推定メニューでは「アルゴリズムの選択」、「初期値を変更する」、「個体内変動を変更する」などの項目があるが、基本的に全て触る必要はなく、OK ボタンを押す (図 2-6-③)。

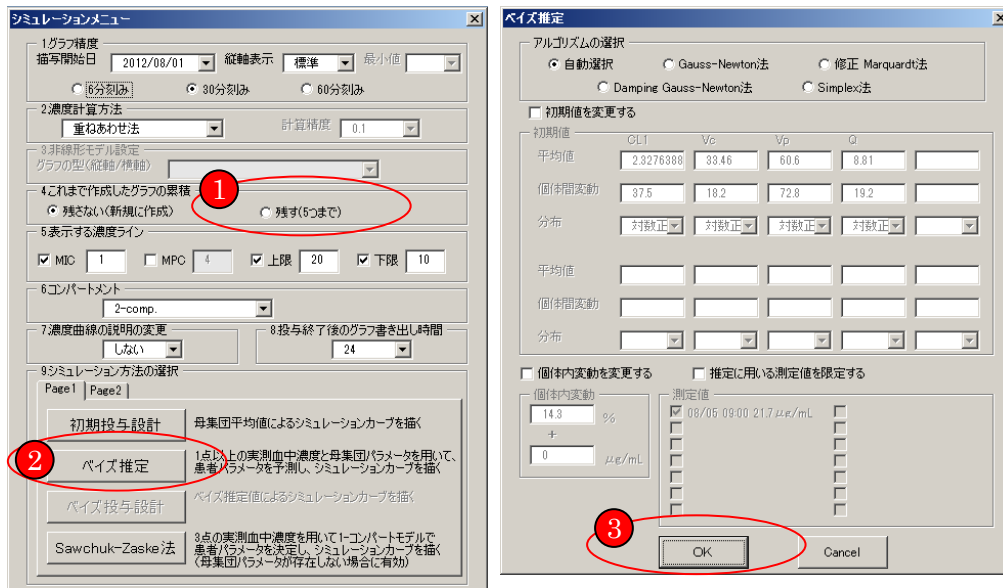


図 2-6 シミュレーションメニュー（左）とベイズ推定メニュー（右）

OK ボタンを押すとベイズ推定が実施される。結果を図 2-7 に示す

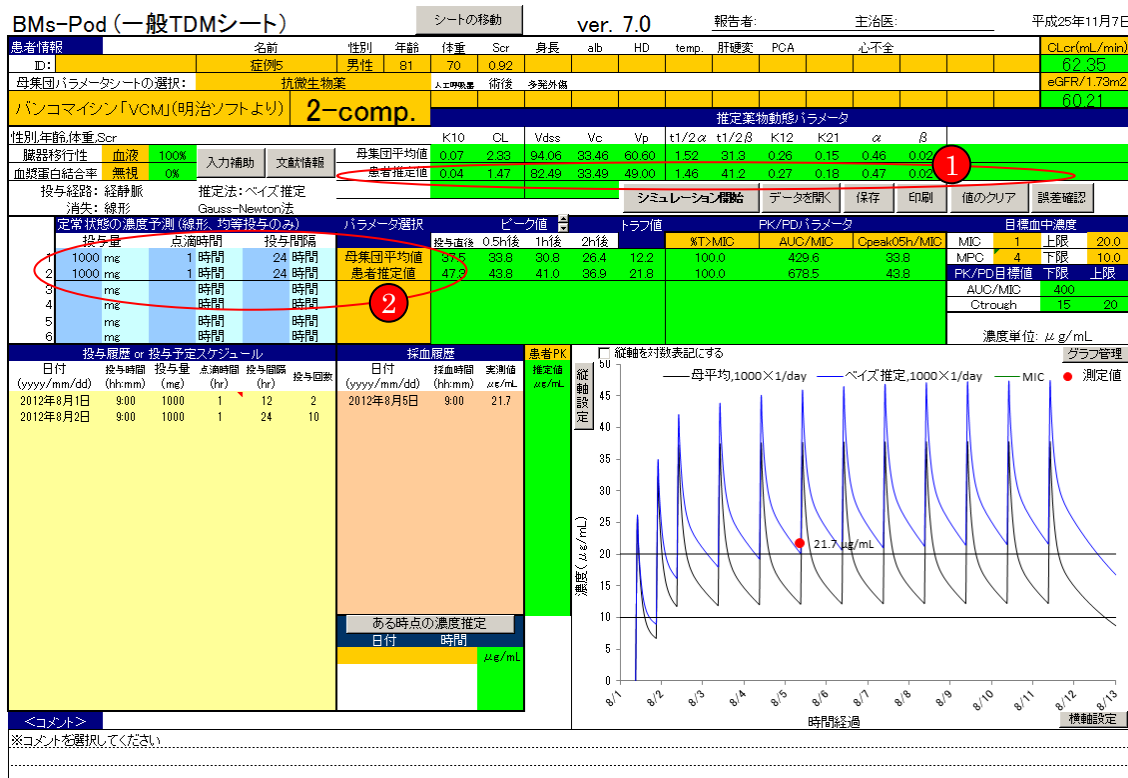


図 2-7 ベイズ推定の結果を表示

ベイズ推定が実施されると、図 2-7-①のように患者の薬物動態パラメータが得られる。このパラメータを用いて描いたグラフが示してある。グラフでは、黒いラインが母平均（母集団平均：初期投与設計でのグラフ）を示し、青のラインがベイズ推定の結果得られた、患者の PPK パラメータによる血中濃度推移である。

次に、図 2-7-②の値が変更されていることに気付いてほしい。ここは、ベイズ推定実施後、投与スケジュールの最後の行に記載されている投与スケジュールを維持投与量と判断し、そのスケジュールによる母集団平均値とベイズ推定値を自動で表示するようになっている（上段の 2 つのみ）。“パラメータの選択”のセルでは、これまで母集団平均値しか選択できなかったが、ベイズ推定を実施することで“ベイズ推定値”の選択が可能となっている。

この定常状態の濃度予測からは、トラフ値は母集団平均値では  $12.2\mu\text{g/mL}$  となっているところが、ベイズ推定値だと  $21.8\mu\text{g/mL}$  と示された。よって減量が必要なケースである。減量に関しても図 2-7-②の定常状態の濃度推定を実施して、最適なスケジュールを検討する。

#### 2-2-5 ベイズ推定値を用いた、最適な投与計画の検討

図 2-8-①に予測について示した。投与量：750mg、点滴時間：1 時間、投与間隔：24 時間、パラメータ選択：ベイズ推定値とすることで、トラフ値は  $16.3\mu\text{g/mL}$  が得られることが示された。

血中濃度が高すぎる場合には休薬期間を設ける事が求められる。今回は図 2-8-③に示したように、ある時点の濃度推定ボタンを利用することで検討できる。8 月 6 日の 9:00 の時点で高すぎなければ休薬は必要ないと判断されるため、この日時を入力してある時点の濃度推定ボタンを押下すると、この時点でのベイズ推定値は  $20.63\mu\text{g/mL}$  と算出された。腎機能障害を示していないと仮定し、今後は  $16.3\mu\text{g/mL}$  のトラフ値で推移することを考えると、休薬期間を設けなくてよいと考えられる。

もしも休薬する場合には、開始時期を検討する。この場合、8 月 5 日までで投与がストップしたと仮定した投与スケジュールを入力しておく。本症例では、8 月 2 日 9:00 から 24 時間間隔で投与を 4 回としておくと、8 月 5 日 9:00 が最終投与日時になる。そのようにして濃度推定を行うと、8 月 6 日の 21:00 の時点では  $16.86\mu\text{g/mL}$ 、8 月 7 日の 9:00 の時点ではベイズ推定値が  $13.77\mu\text{g/mL}$  と算出された（データ示さず）。場合によっては 24 時間の休薬も可能であることが示された。

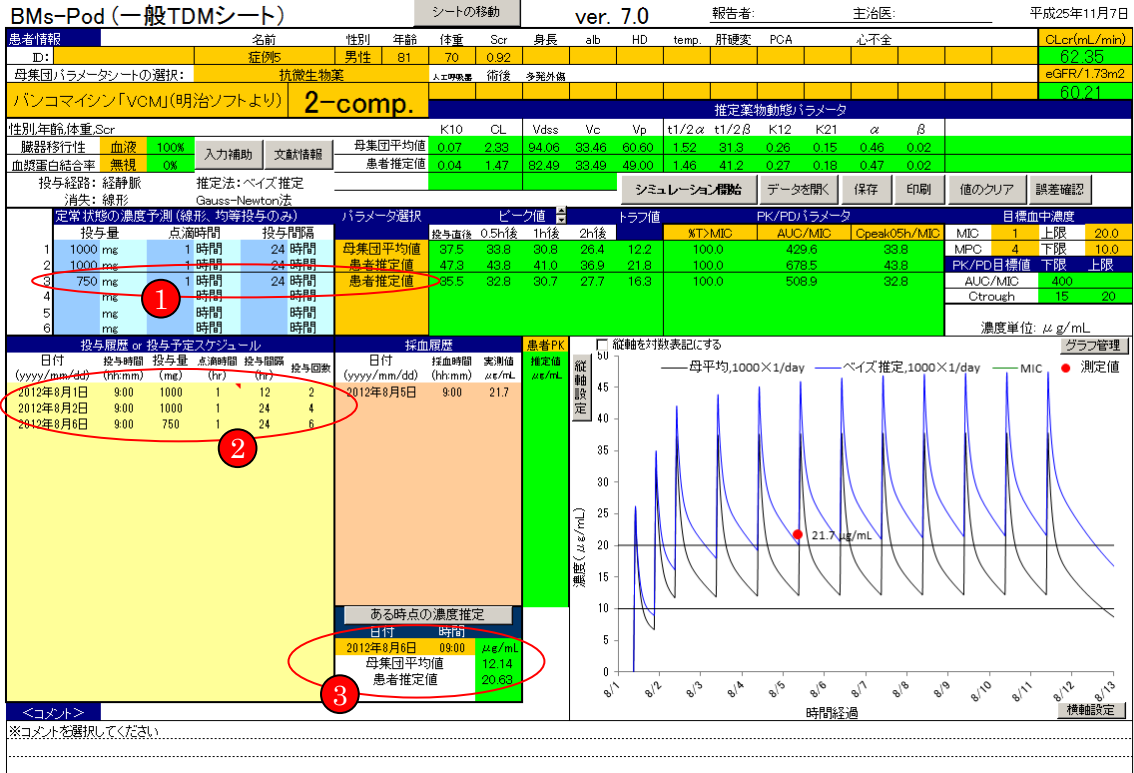


図 2-8 ベイズ推定後の最適な投与計画の検討

①で検討すると、750mg/day でトラフは 16.3µg/mL 程度になりそうだ。

最終的にこの投与方法を結果としてグラフに表示し、最終報告としたい。8月6日の午前からの投与スケジュールを 750mg×1 として入力し (図 2-8-②)、グラフを描く。シミュレーション開始ボタンを押し、今度は”ベイズ投与设计”ボタンがアクティブになっていることを確認する (図 2-9-①)。このボタンはベイズ推定値が得られている場合にアクティブになる。再度ベイズ推定ボタンを押しても同様の結果が得られるが、ベイズ投与设计ボタンを利用した方が早くグラフが描ける。今回も同様にこれまでに作成したグラフを残し、シミュレーションを行う。

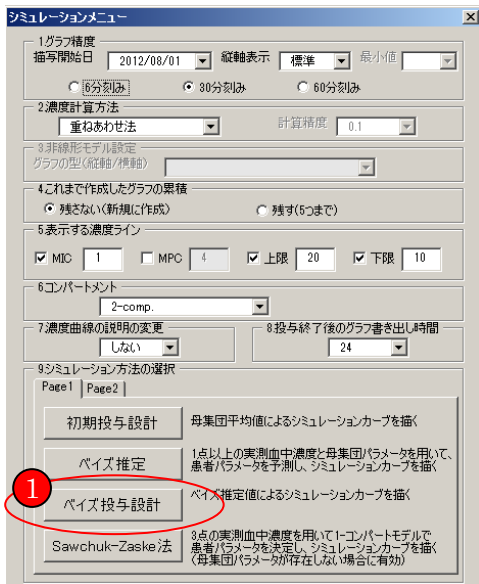


図 2-9 ベイズ投与设计のボタン

ベイズ推定値があれば、このボタンがアクティブになる

得られた結果を図 2-10 に示す。今回は前回のグラフを消去した。(残さなければ新規で上書きされる)

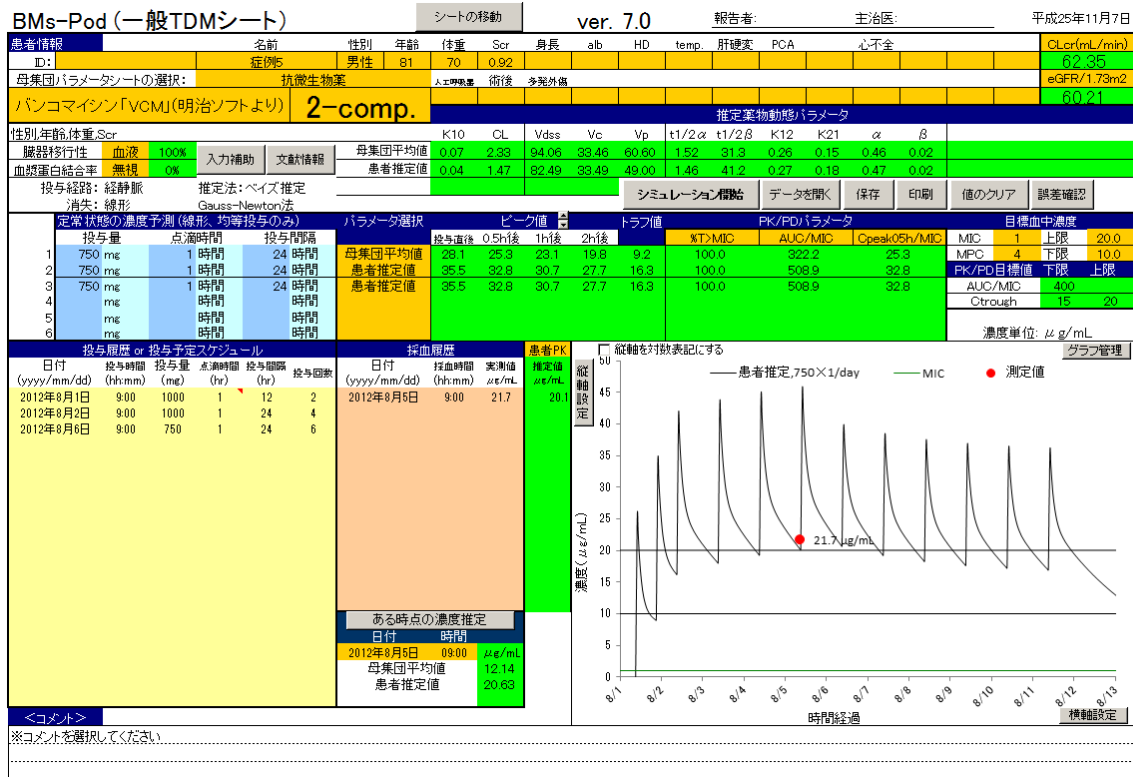


図 2-10 推奨投与設計をグラフに表示

### 2-2-6 二回目の血中濃度がかかなり低かった場合について

もしも 2012 年 8 月 10 日の 9:00 のトラフ値が  $5.2 \mu\text{g/mL}$  を示したとしたらどうだろうか。この場合に考えられることは 1, どちらの血中濃度も真の値であり、Vd が極めて小さく CL が大きい、もしくは 2, 初回血中濃度の  $21.7 \mu\text{g/mL}$  が何らかの影響で高く出過ぎた。などが考えられるだろう。もし 1 の考えでシミュレーションすると図 2-11 のようになる。

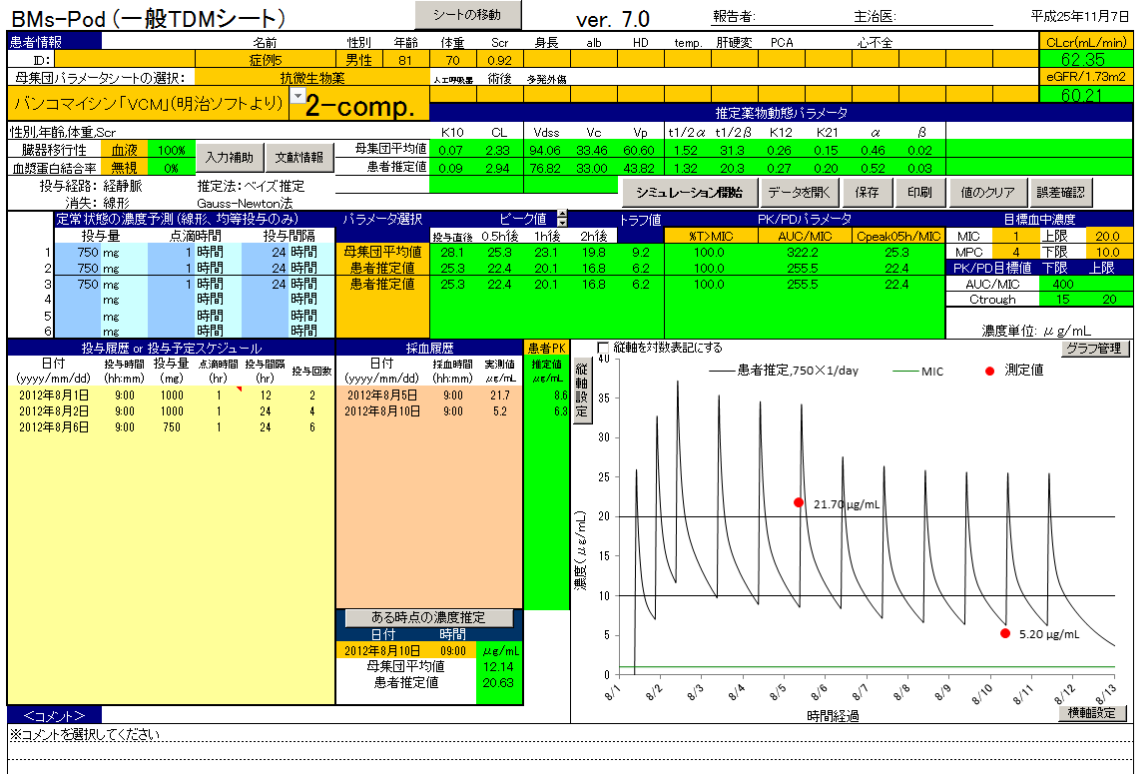


図 2-11 通常のベイズ推定結果  
実測値に差がありすぎる。

よってこの場合は 2 のように考え、初回血中濃度が何らかの影響で高すぎたことと考えた方が良いシミュレーションができることが多い。よって初回血中濃度はベイズ推定に考慮しない方が良いと考えられるが、グラフには念のため示したい、こういう場合には推定に用いる血中濃度を制限すると良い。これは、ベイズ推定画面で可能である。(図 2-12)



図 2-12 ベイズ推定画面の便利な使い方  
推定に用いる測定値を限定することが出来る。



“推定に用いる測定を限定する”というチェックボックスを入れることでそれが可能になる。今回は 08/05 9:00 21.7  $\mu\text{g/mL}$  のチェックボックスを外して OK ボタンをおすと、図 2-13 のように結果が示される。

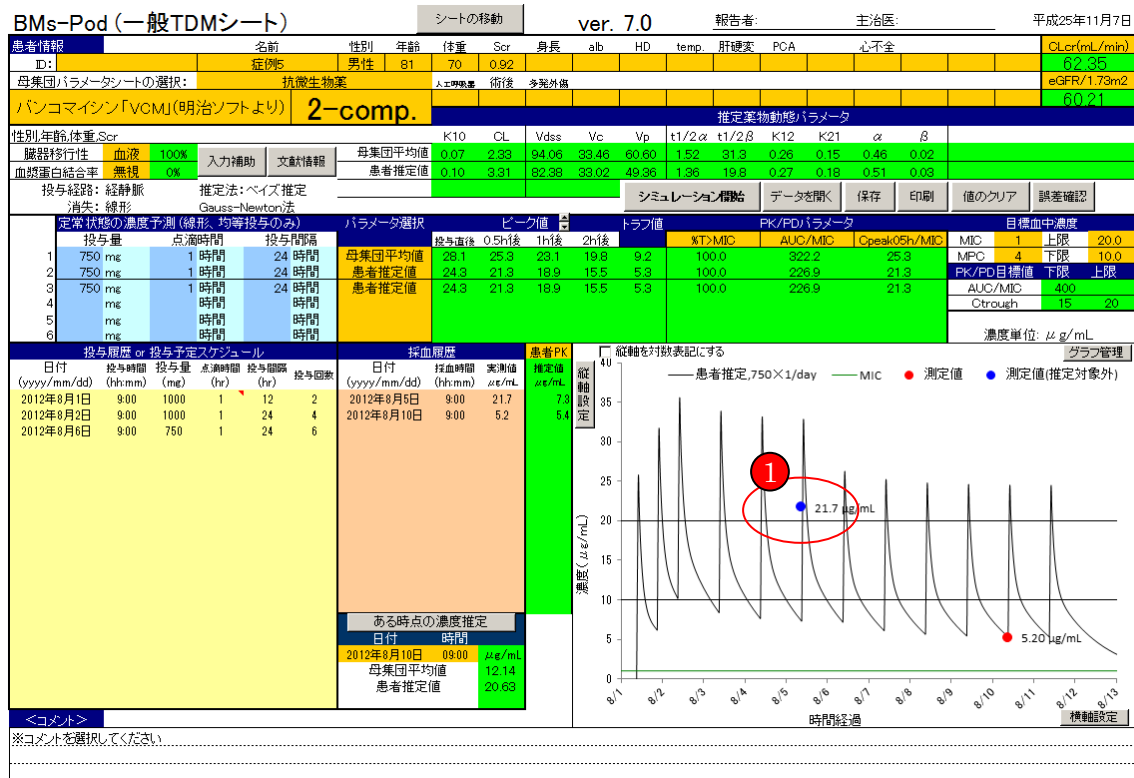


図 2-13 推定対象外実測値を用いたシミュレーション結果  
実測値を推定対象外とすると、その血中濃度は青で表示される。

以上がベジアン推定法の一般的な流れである。特に 2-2-6 の項は後述する通常最小二乗法にも応用することが可能である。次は非線形モデルについて解説する。

#### Point in check 6 (余談レベルです)

症例 6 は血中濃度結果と母集団平均値が大きな誤差を見せている。一般的にバイズ推定とは、PPK パラメータの誤差範囲で記述できるレベルの患者に対して有用である。しかしそうでない場合はこのように大きな誤差を見せる。

母集団パラメータの誤差範囲で記述できるかどうかは、元文献を参照するしかない。例えば解析患者群の年齢がどうであったか、体重や Scr がどうであったか、基礎疾患がどうであったかを把握しておくことは、予測精度を高める上で重要である。症例 6 は 81 歳と高齢であるが、もしも PPK パラメータの解析患者群の最高年齢が 65 歳であった場合、PPK パラメータで予測できるとは言い難い。また最高年齢が 85 歳であったとしても、患者数 350 例くらいあるうちで 80 歳以上が 3 人程度であったならば、これも正しく予測できるかどうかは不明である。症例 6 を反映する最もよい PPK パラメータが仮にあるとすれば、年齢 81 歳、体重 70kg、Scr 0.92mg/dL であり、同様の基礎疾患、食生活を送っている患者群における解析パラメータである。無論そのような患者群で解析が出来るはずもなく（したとしてもものすごい特殊ポピュレーションとなり、有用な報告とはならないであろう）、現実には対象となる患者に近い患者群で解析した結果が求められている。例えば熱傷患者、ICU 患者、糖尿病患者などの患者群における母集団解析の報告は散見される。しかし海外の報告が多く、われわれは日本人である以上、やはり日本人での解析結果が望ましい。

## 3. 非線形モデルのベイジアン推定法 (経口モデル混合型)

### 緒言

これまで線形モデルのベイジアン推定法について述べてきた。線形モデルはクリアランスが常に一定である為に、比較的簡単に計算可能であった。しかし非線形モデルはクリアランスが投与量や血中濃度を反映して経時的に変化するため、これまで困難であった。よって 1 日投与量と定常状態平均血中濃度を用いて投与計画の検討がなされていたが、休薬期間の設定などに苦慮することがあった。また一定の投与量を超えて投与していた場合は定常状態を得る事はなく、蓄積し続けるだけで大変危険な状態を惹起する危険性があった。

BMs-Pod では 1 日投与量と定常状態平均血中濃度のグラフだけでなく、Runge-Kutta-Gill 法を用いて経時的な血中濃度推移を描くことが可能である。本項では症例に基づいて方法を解説する。

### 3-1. 初期投与設計 (実測血中濃度なし)

2-1 における線形モデルの初期投与設計とあまり差はない。しかし非線形モデルでは CL の概念が無く、最大代謝能力 ( $V_{max}$ )、ミカエリスメンテン定数 ( $K_m$ ) を基に投与設計がなされる点を銘記しておく必要がある。 $V_{max}$  はその名のとおりで、その投与量を超えて投与していれば、永遠に定常状態に達せずに蓄積し続けるだけである。 $K_m$  は、その値を超えると非線形性が強く出てくる濃度を示す。具体的には、 $V_{max}$  の半分を投与した際に得られる定常状態平均血中濃度である。

(症例 7) 71 歳の男性患者 (体重 : 42kg) が肺アスペルギルス症と診断され、ポリコナゾールが投与開始となった。200mg×2 (経口) でスタートしていたが、投与開始後 8 日目に肝機能障害、中枢神経障害を認めて入院し、100mg×2 (点滴静注) に変更となった。

症例 7 はポリコナゾールの TDM が望ましいケースである。ポリコナゾールは抗菌薬の分野では代表的な非線形性を示す薬剤である。ポリコナゾールの最適血中濃度域は種々の報告があるが、BMs-Pod ではデフォルトとしてトラフ値で 1.0 $\mu$ g/mL~4.5 $\mu$ g/mL とした。

#### 3-1-1 基礎患者データの入力

2-1. 初期投与設計 (実測血中濃度なし) を参照。ポリコナゾールは CYP 2C19 によ

って代謝されるが、この酵素には遺伝子多型が認められる。特に日本人においては 15-20% の頻度で poor metabolizer (PM) がいる事が確認されている。BMs-Pod では PM に加えて extensive metabolizer (EM)、heteroextensive metabolizer (HEM) の PPK を登録している。Vmax は EM、HEM、PM の順に低下する。

一般臨床では CYP 2C19 の変異を知ることは困難である。よって初期投与設計では全ての型でシミュレーションしておくといよい。

### 3-1-2 投与履歴の入力

非線形モデルでの定常状態の濃度予測エリアは不可能である。よってグレーで非アクティブとなっている。今回の投与履歴は、経口投与と点滴静注が混在している。吸収速度定数 (Ka) が登録されていれば、経口投与モデル、あるいは点滴静注との混合モデルが可能である (図 3-1)。経口投与を反映させるためには、単純に点滴時間を入力しなければよい。今回は詳細に投与履歴を聴取した。

### 3-1-3 シミュレーションの開始

これまでと同様にシミュレーションを行う。シミュレーションメニューではとりあえず何も触らずに”初期投与設計”ボタンを押下する (図 3-2)。EM、HEM、PM のそれぞれについてグラフを表示した。

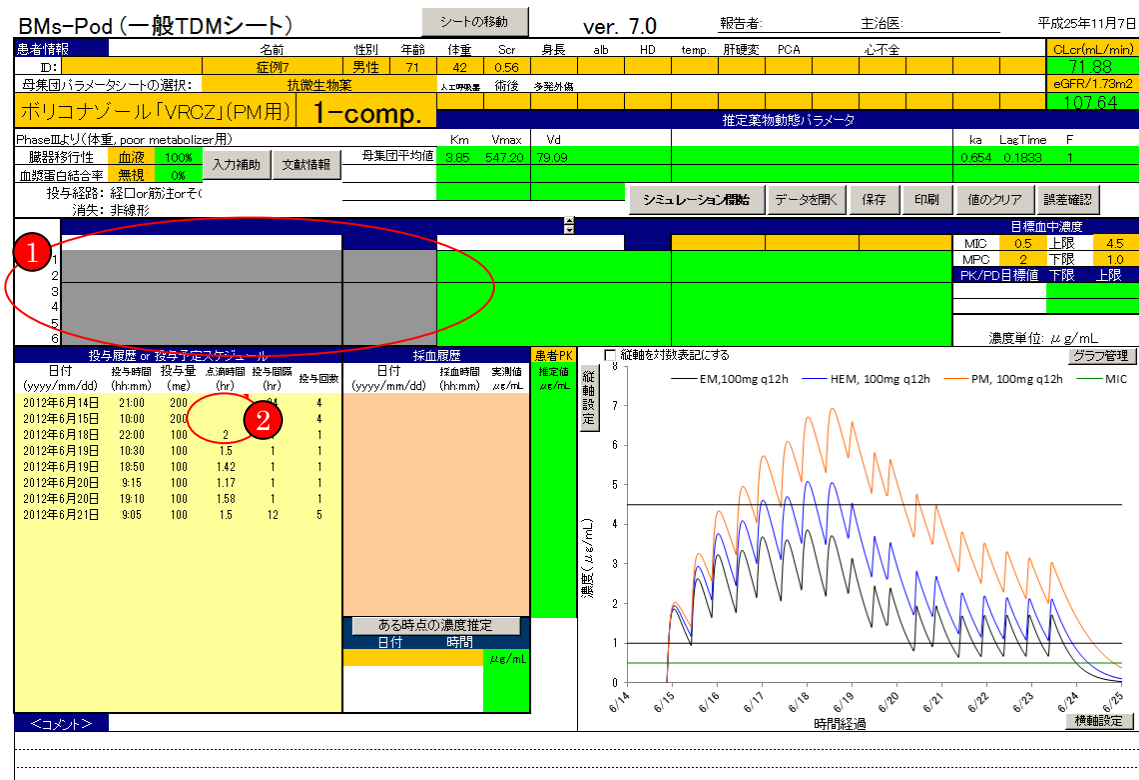


図 3-1 ポリコナゾールの時系列濃度推移の初期投与設計

黄色：PM、青：HEM、黒：EM を示す。①：定常状態の濃度予測は線形の均等投与のみ

である。②:経口投与に対応するためには、点滴時間を入力しなければよい。③:Ka、Lagtime (ラグタイム:投与してから血中濃度が立ちあがり始めるまでの時間)が表示されている。

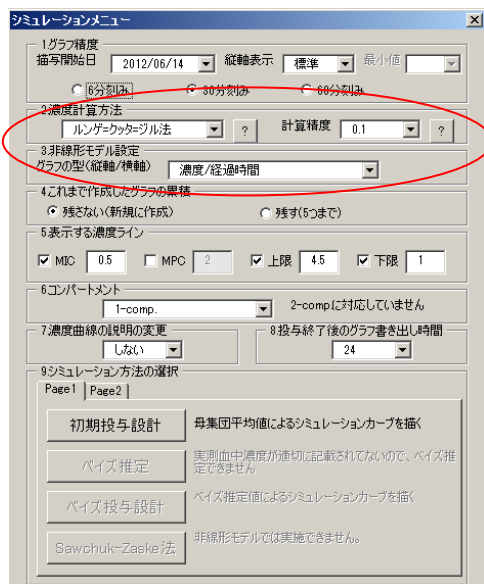


図 3-2 非線形モデルのシミュレーションメニュー  
2.濃度計算方法:非線形モデルの濃度時間曲線はルンゲ=クッタ=ジル法でしか描けない。計算精度は基本的に0.1で十分である(0.1時間おきに血中濃度を算出しながら計算するというものである)。グラフの型は、“濃度/経過時間”、および“定常状態平均濃度/1日投与量”から選ぶことが出来る。

### 3-1-4 定常状態平均濃度/1日投与量のグラフについて

このグラフを描写するためには詳細な投与スケジュールを必要としない。実測血中濃度が存在しない場合は、全く何も入力する必要はない(図 3-4)。結果はデフォルトで縦軸が対数で表示される。線形にしたければシミュレーションメニューや、メイン画面のグラフ上記にある“対数を縦軸表記にする”のチェックボックスをクリックして、解除すればよい。

基本的には添付文書で規定された投与量以外の情報は得られないので、行う必要はないだろう。

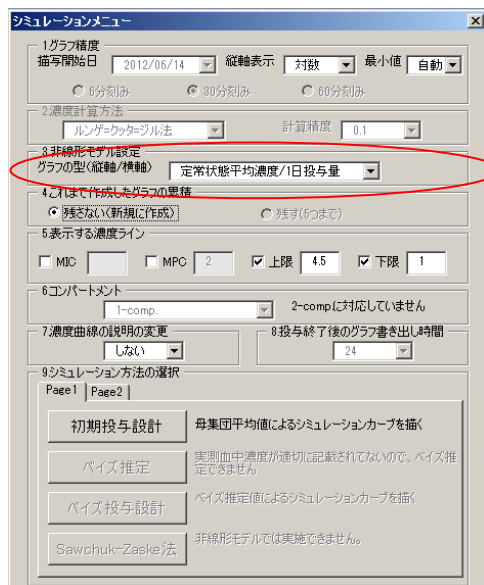


図 3-3 1日投与量/定常状態平均血中濃度のグラフのメニュー

投与スケジュールが投与量と血中濃度しかない(及び初期等設計時は何も入力しない)場合は、グラフの型はデフォルトで定常状態平均濃度/1日投与量にセットされる。

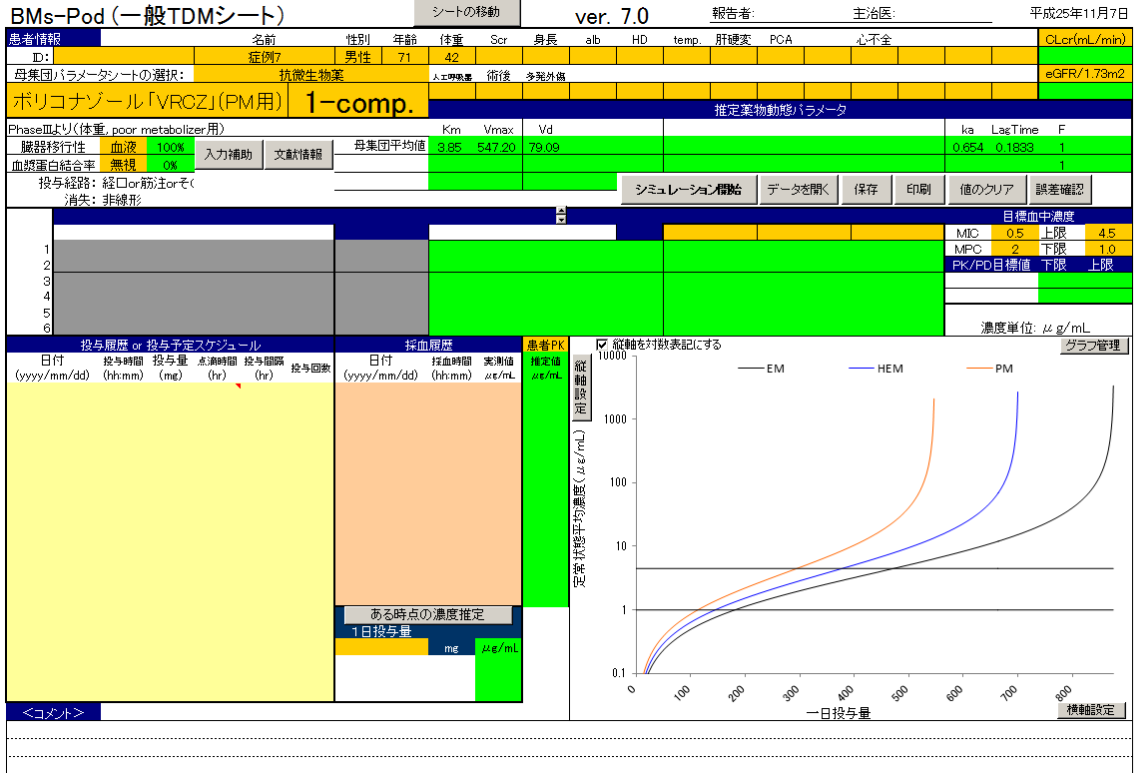


図 3-4 定常状態平均濃度/1日投与量度の初期投与設計

次に実測血中濃度を用いて患者個別の薬物動態を把握し、最適な投与計画を検討する。

**Point in check 7 (余談レベルです)**

遺伝子多型は保険診療とはならないため困難である。実施するためには倫理委員会を通してどこからか費用を捻出してくるしかない。よって筆者は、今のところは、1. 添付文書に記載のある投与方法で開始し、2. 数日経過後に血中濃度を測定、3. EM、HEM、PMの中から実測血中濃度に最も近い値を示すものを選択してベイズ推定を行う、といった流れで実施しているのが現状である。ベイズ推定の方法論的に正しいとは言えないが、実臨床的には正しいと言える。

## 3-2. ベイジアン推定法によるシミュレーション（実測

### 血中濃度あり）

2-2における線形モデルの初期投与設計とあまり差はない。しかし非線形モデルではCLの概念が無く、最大代謝能力（Vmax）、ミカエリスメンテン定数（Km）を基に投与設計がなされる点を銘記しておく。また非線形モデルはその計算の複雑さから、線形モデルよりも時間を要することを明記しておく。

（症例 8）71歳の男性患者（体重：42kg）が肺アスペルギルス症と診断され、ポリコナゾールが投与開始となった。200mg×2（経口）でスタートしていたが、投与開始後8日目に肝機能障害、中枢神経障害を認めて入院し、100mg×2（点滴静注）に変更となった。入院後4日目に得られた実測血中濃度は11.69µg/mLであったことが、入院後6日目に報告された。

症例 7 の続きである。これまでの予測を遥かに上回る血中濃度が示された。よって休薬期間を設定し、更に最適な投与量を設定する必要がある。

#### 3-2-1 基礎患者データの入力

3-1-1を参照。薬剤選択においては、EM、HEM、PMの中から実測血中濃度に最も近い値を示すものを選ぶとよい。本症例ではPMとして解析を進める。

#### 3-2-2 投与履歴の入力

3-1-2を参照。

#### 3-2-3 採血履歴の入力

2-2-3を参照。

#### 3-2-4 シミュレーションの開始

これまでと同様にシミュレーション開始ボタンを押下し、シミュレーションメニューを表示させる。“ベイズ推定”ボタンがアクティブになっている為押下し、ベイズ推定メニューへと進む。ベイズ推定メニューでは、アルゴリズムの選択がSimplex法のみになっているが、構わず先へ進む（図 3-5）。

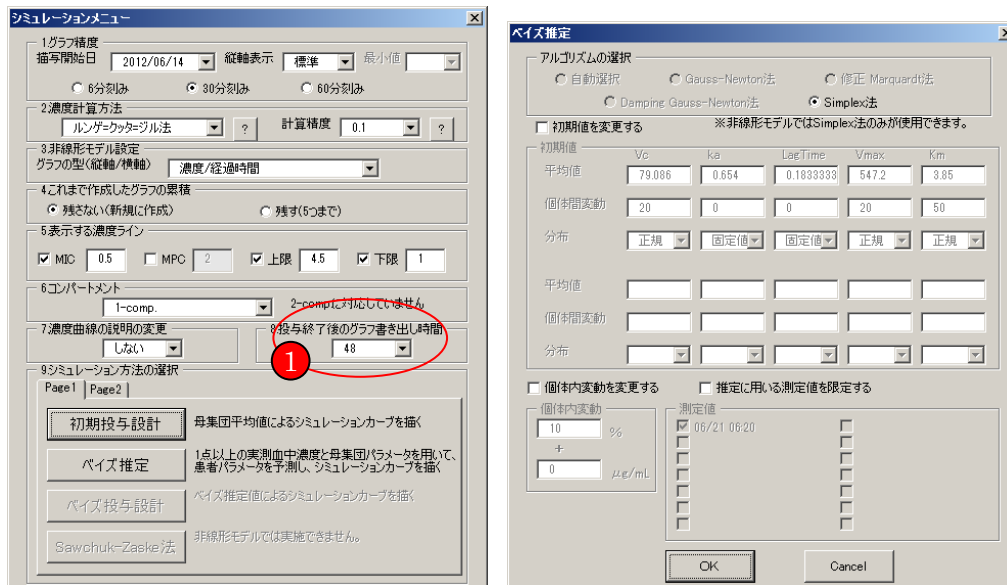


図 3-5 非線形モデルのベイズ推定の流れ

非線形モデルにおけるベイズ推定は、Simplex 法以外は用いる事が出来ない。

①に注目。デフォルトでは最終投与終了から点滴間隔+24 時間しかグラフを描けないが、本症例ではより長く描かないと先の血中濃度が見えない。よって 48 に設定しておく。(この概念はすべてのシミュレーションにおいて同様である)

結果を図 3-6 に示した。大きすぎる値を示したため、休薬、及び減量が必要である。この休薬に関してもある時点での濃度予測が有用である。



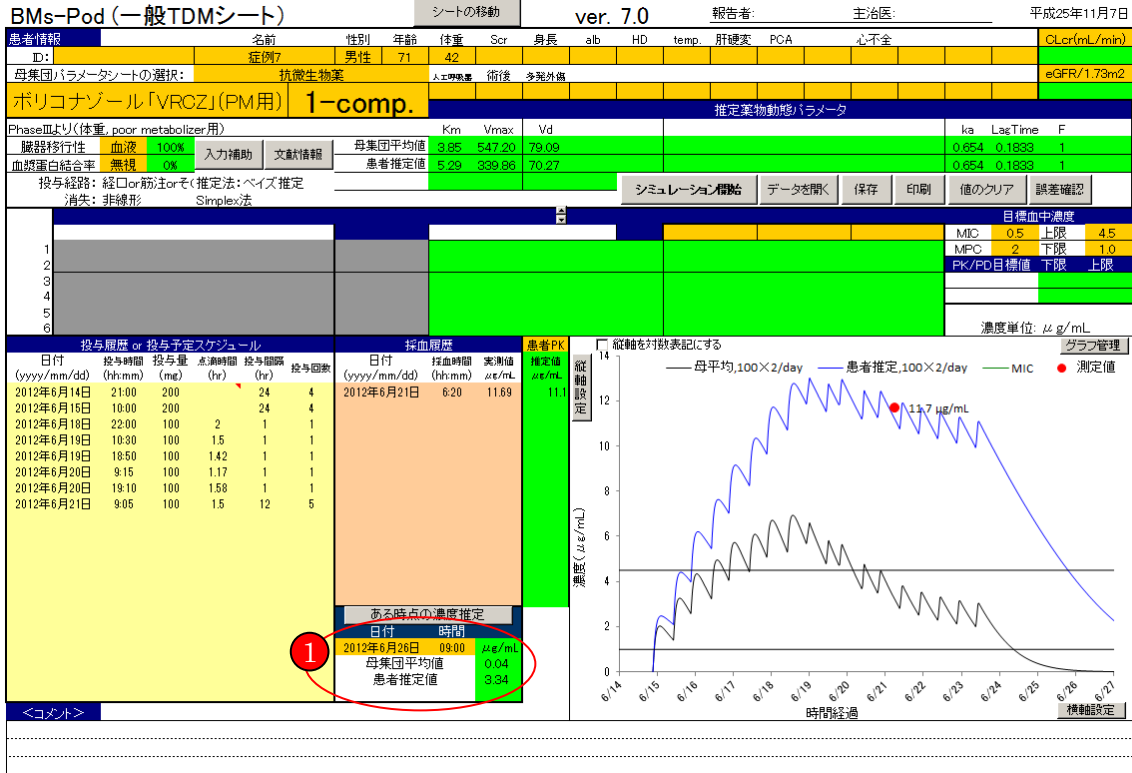


図 3-6 症例 8 の時系列濃度推移のベイズ推定の結果

青：ベイズ推定値によるグラフ、黒：母集団平均値によるグラフ

図 3-5-①では、ある時点の濃度推定を行った。(※1) すると6月26日の9:00には血中濃度は3.34μg/mLまで低下することが示された。これを基に投与スケジュールを立てるが、残念ながら最適投与量はベイズ投与設計ボタンを駆使してシミュレーションを繰り返すしか方法はない(図 3-7)。今後経口モデルへ変更することを考慮していくつか投与方法を模索すると、50mg×2/日で十分である可能性が示された。最終結果を図 3-8 に示した。

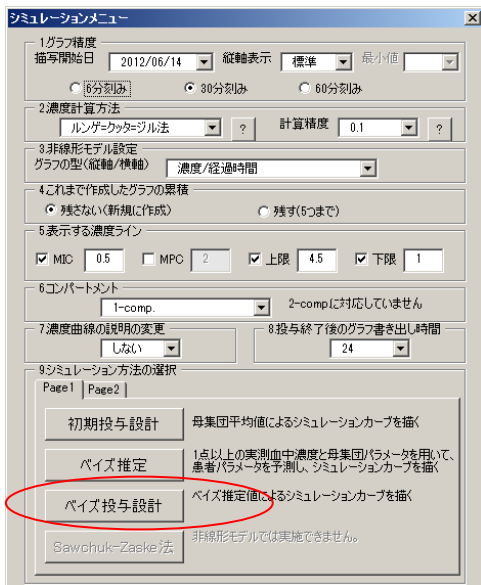


図 3-7 ベイズ推定後の投与設計

非線形モデルでは任意の投与量での濃度設定が難しいため、ベイズ投与設計ボタンを駆使していろんな投与量でシミュレーションしてみるしかない

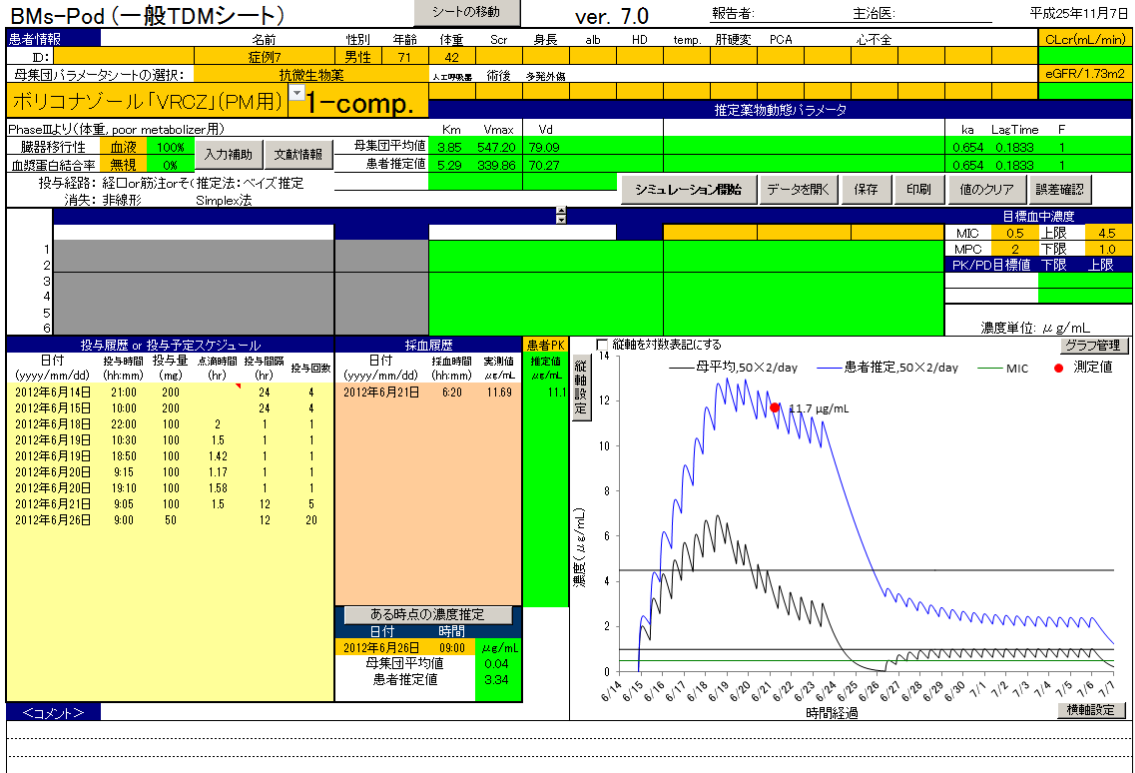


図 3-8 時系列濃度推移の最終結果

※ 1 非線形モデルのある時点の血中濃度推定は、グラフに表示されていない範囲の濃度推定が ver5.1 以降でしか対応していない。Ver 5.0 以前では、図 3-5 で言うならば 6/24 一杯、若しくは 6/25 午前のわずかな時間帯までしか計算できない。至急 ver 5.1 以降をダウンロードして欲しい。

### 3-2-5 定常状態平均濃度/1日投与量のグラフについて

このグラフを描写するためには詳細な投与スケジュールを必要としない。投与量と対応する定常状態平均血中濃度があれば可能である。しかし本症例では定常状態といえる点での血中濃度ではないため、その適応には疑問が残る。

この投与量と対応する定常状態平均血中濃度の関係であるが、投与量は対象とするコンパートメントに入った投与量で考慮されるべきで、以下の式で補正する。

$$\text{補正投与量} = \text{投与量} \times S \times (F \times \text{非結合同型分率} \times \text{臓器移行率})$$

S (塩係数)は必ず乗じるが、F は経口投与の場合に乘じ、非結合同型分率は血漿タンパク結合率を考慮した遊離体のみで考える場合で乘じ、さらにはまずないことだと思うが、臓器でのシミュレーションをする場合に臓器移行率を乗じる。それぞれ一般 TDM シートの D9, D10 で値を変更すると可能になる。この補正投与量に関するアラートで確認し、シミュレーションへ持っていく。よって投与履歴のところに記載した投与量と、グラフ上 (計算上)

の投与量が一緒でない場合があることに注意していただきたい。

図 3-9 補正投与量の確認

この場合は全て1を乗じることとなった。

仮に定常状態であると仮定してシミュレーションすると、図 3-9 のようになる。

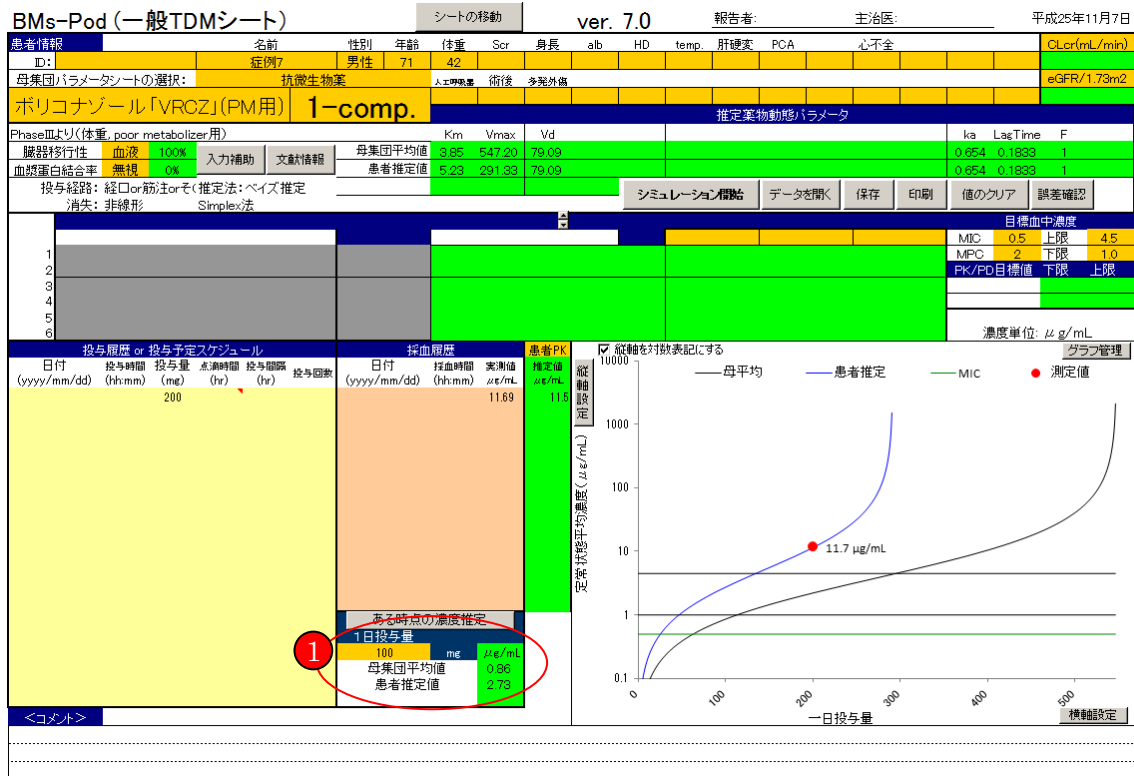


図 3-10 定常状態平均濃度/1日投与量でのベイズ推定の結果

シミュレーション方法の選択を行った際には、一日投与量の確認アラートが立ち上がる。問題がある場合には修正してほしい。ちなみに、定常状態平均濃度/1日投与量のグラフを描いた場合、ある時点の濃度推定は図 3-9-①のように変化する。要するに1日投与量を入

力すれば、定常状態平均濃度が算出されるプログラムとなる。本症例では  $50\text{mg} \times 2$  (1日投与量:  $100\text{mg}$ ) とすれば、定常状態平均濃度として  $2.73\mu\text{g}/\text{mL}$  が得られることが示された。

以上、基礎的な解析方法について解説した。BMs-Pod ではさらなる応用が可能なので、次章からは応用編をいくつか紹介する。

#### *Point in check 8 (余談レベルです)*

BMs-Pod は、視覚的に出来るだけ分かりやすいように 1-シートで全ての入力終了するようにしている。よってこのようなインターフェースになるわけだが、1 つ欠点がある。それは投与スケジュール、採血履歴をこれ以上増やせない事である。別シートに入力することも考えて準備はしているが、今のところ需要もないので放置している。多くの場合これだけ入力出来れば問題ないと思われるが、もしも分単位で本当に細かく入力する場合には、もしも 1日 4回を 1回ずつ入力する場合には 5日未満で限界を迎える。そこまで厳密に入力しなくても良いのではと筆者は思う。

また、初学者が入力しやすいようにと入力補助ボタンも配置しているが、このマニュアルを作成した事で、入力フォームを必要としなくなれば幸いである。

## 4. 様々なベイズ推定

### 緒言

BMs-Pod では様々なベイズ推定が可能である。基本的なシミュレーションの流れはこれまでと同様なので細かい流れは示さず、紹介程度に留めておく。

### 4-1. 投与に先立って実測血中濃度がある場合の推移グ

#### ラフ

例えばポリコナゾールの投与経過が不明の中毒症例を経験したとしよう。投与経過が分からないために投与履歴を入力させることが出来ない。そのような場合はまず血中濃度測定からグラフがスタートする。症例 9 を利用して解説する。

(症例 9) ポリコナゾール内服中の 71 歳の男性患者 (体重 : 42kg) が中枢神経障害を訴え、緊急入院した。その時点 (8 月 1 日 9:00) で測定されたポリコナゾールの実測血中濃度は 11.69 $\mu$ g/mL であった。これまでの投与歴ははっきりとしない。

投与歴が不明である為、とりあえずこれからの濃度推移を検討する。採血歴だけ (図 4-1)。

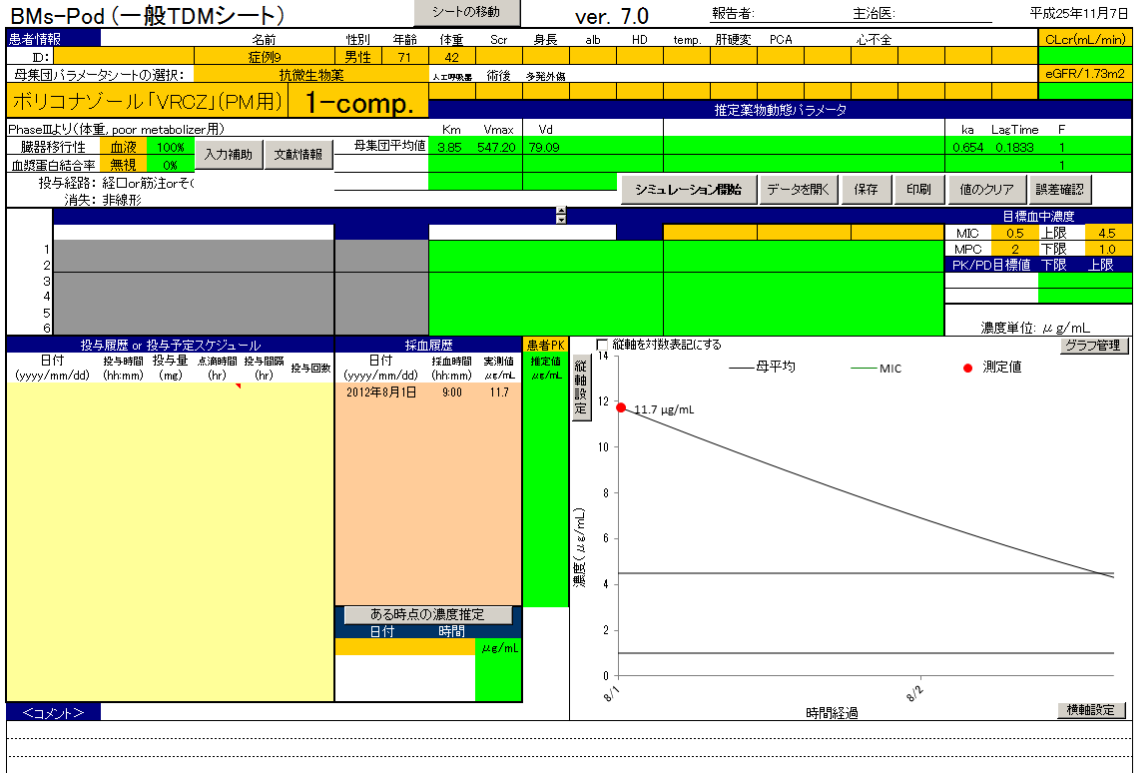


図 4-1 内服歴不明の、血中濃度推移

この図を見る限り、8月3日には血中濃度は治療域に入りそうである。しかし8月4日の血中濃度を測定してみると、6.0μg/mLであった。

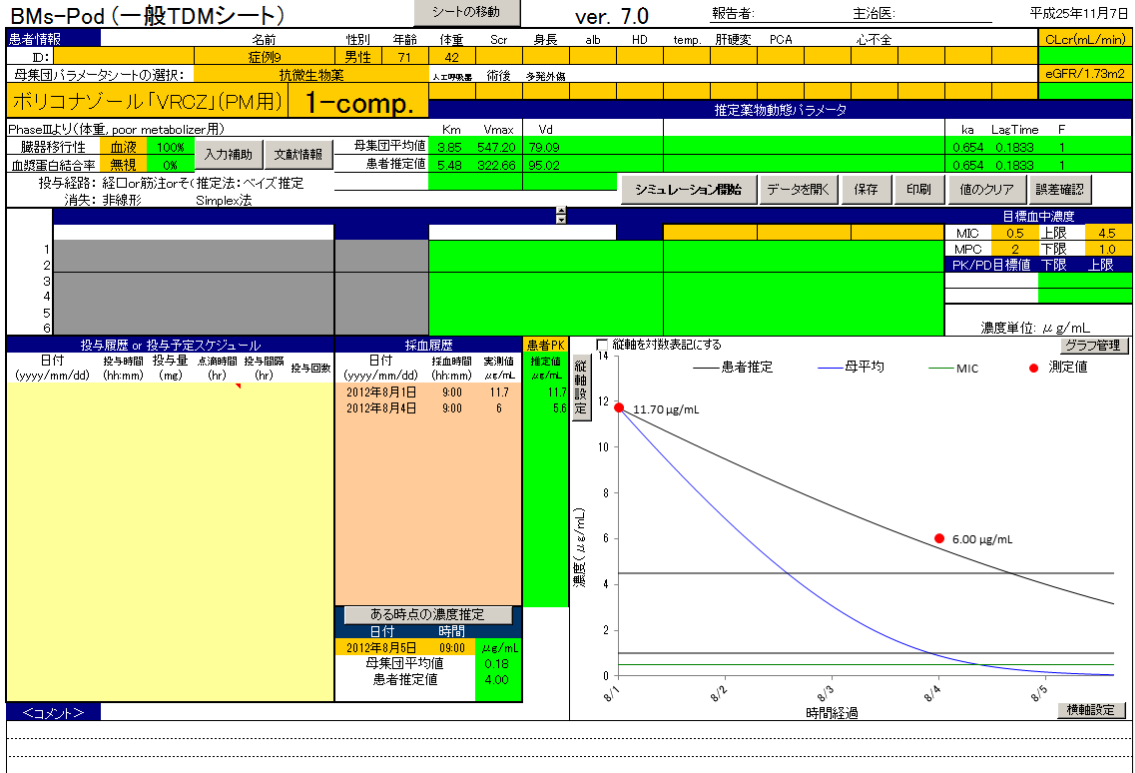


図 4-2 内服歴不明の、血中濃度推移 2

青：ベイズ推定によるグラフ、黒：母集団平均値によるグラフ

予想よりも血中濃度が下がらなかった。次こそ 8 月 5 日の午前にはトラフ値が治療域に入ると予想される (8 月 5 日 9:00 で  $4.0 \mu\text{g/mL}$ ) ため、8 月 5 日からの投与を検討する。今回はいくつか投与方法を検討すると、 $50\text{mg} \times 2$  が算出された。その後 8 月 9 日の午前採血を実施すると、 $2.8 \mu\text{g/mL}$  と良好な推移を得た (図 4-3)。

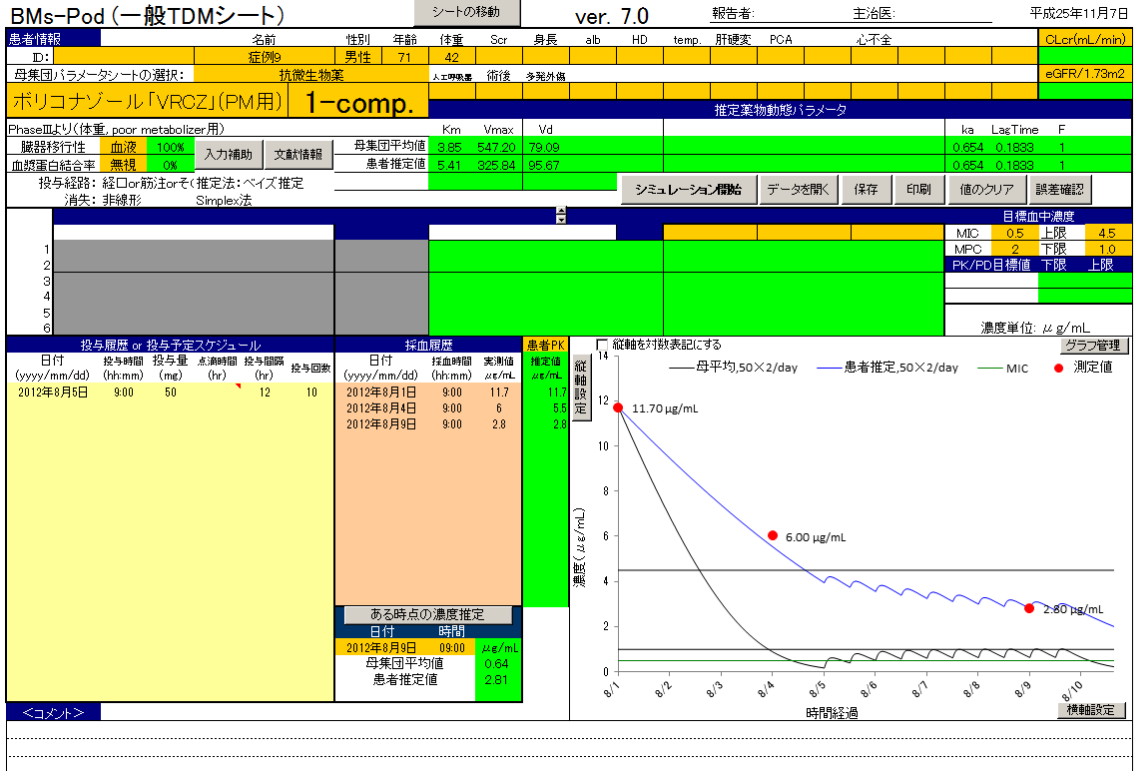


図 4-3 内服歴不明の、血中濃度推移 3

青：ベイズ推定によるグラフ、黒：母集団平均値によるグラフ

以上、投与に先立って実測血中濃度がある場合について説明した。次は持続点滴と経口投与の混合モデルを紹介する。

**Point in check 8 (余談レベルです)**

症例 9 のような場合は、あくまで投薬状況が分からない場合に適用できる。つまり 1-コンパートメントモデルでは何も問題はないが、2-コンパートメントモデルでは、内服直後であるとする分布相の血中濃度である点が懸念される。

このプログラムは、2-コンパートメントモデルでは消失相にあると仮定している。よって内服直後（自殺企図など）では正確な推移を表しにくい。だがたとえ内服直後であったとしてもそれ以前の内服状況が不明なのであれば、結局正確な推移は表せないで、今のところこのプログラムだけで落ち着いている。

しかし、自殺企図のような場合は血中濃度が落ちてくるのを悠長に待つわけにもいかず、シミュレーションよりも数回の血中濃度を測定する方が先である。

また、初回の血中濃度はベイズ推定出来ない事を銘記しておいてほしい。投与履歴が無いために、PPK パラメータをあてはめられないからである。



## 4-2. 持続点滴と経口投与の混合モデル

当院ではこのような症例を経験する機会が無い。よって適当な症例を用いて簡単に紹介するとどめる。症例 10 を利用して解説する。

(症例 10) 71 歳の男性患者 (体重 : 42kg、Scr : 0.56 mg/dL) が 8 月 1 日よりシベンゾリン 200mg/day の速度で点滴静注が開始された。8 月 3 日より 100mg/day に減量され、8 月 4 日からは持続点滴に加えて 50mg×2 の経口投与が開始された。8 月 7 日に血中濃度が測定され、トラフ値で 100 ng/mL であったため、8 月 7 日に持続点滴は終了され、8 月 8 日より 100mg×2 の経口投与となった。

抗菌薬ではなくシベンゾリンを使ったことにお許しいただきたい。いくつか紹介できるポイントがあったのでこの薬剤を選んだ。

まずこの投与経過を図 4-4 に示す。

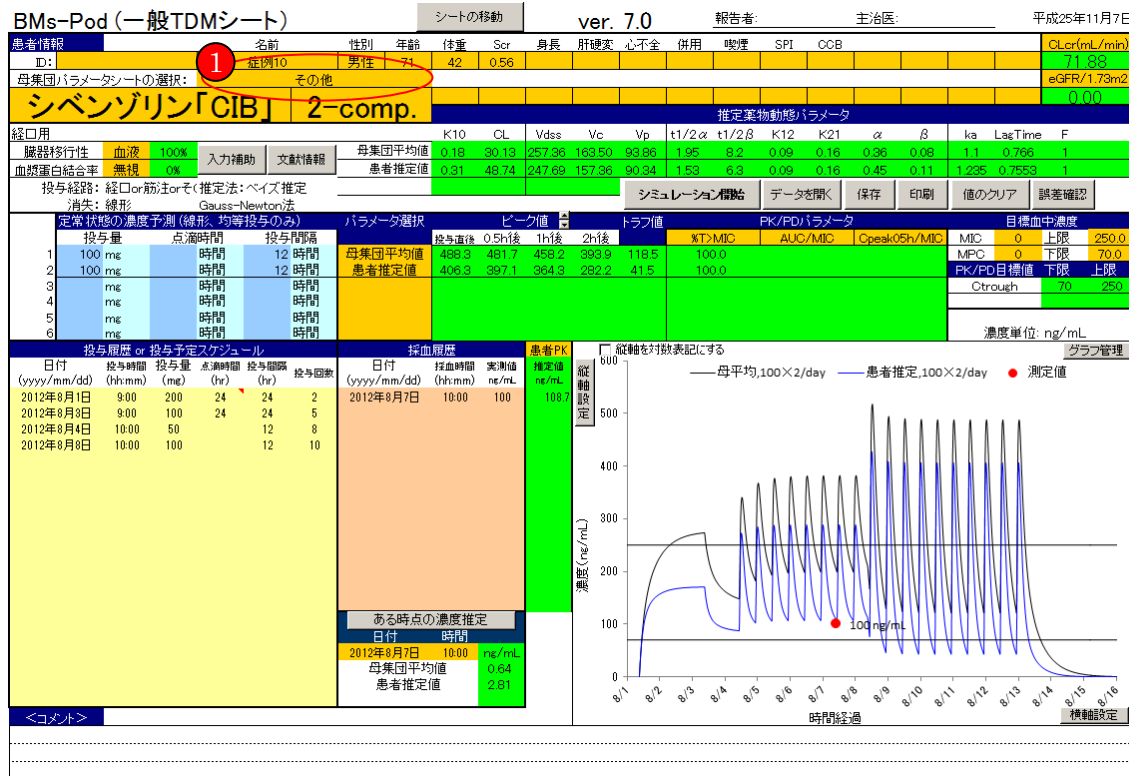


図 4-4 シベンゾリンの持続点滴と経口投与モデル

デフォルトではシベンゾリンの登録された母集団パラメータシートは”その他”のシート (母集団パラメータのシートの中で名前を決められる) なので、まず母集団パラメータシートを”その他”に設定する (図 4-4①)。次に薬剤を選択する。持続点滴は、1 日量を記載

し、1日かけて投与した（つまり点滴時間は24時間）とすると理解しやすい。6時間当たりの投与量を点滴時間6時間と記載してもよい。この様にして入力すると、示したようなグラフが得られる。注意点としては、持続投与+経口投与での1日量は200mgであったため、経口投与においても同様に200mg/日としたところ、トラフ値が治療域を下回った。このことは、間欠投与にすればトラフ値が低下することを意味しており、薬物動態学的に基本的な事項である。

#### Point in check 9 (余談レベルです)

シベンズリンは他の薬剤に比べて分布容積が広く、血中濃度推移が ng/mL で描かれる。このような場合に  $\mu\text{g/mL}$  で推移を描くと非常に見づらい。BMs-Pod では、血中濃度を表記するためのデフォルト値を設定している。図 4-4 では右側中段に濃度単位：ng/mL と記載してあるのに気づくだろう。

この設定は後述する母集団パラメータの設定で任意に変更可能である。今のところ  $\mu\text{g/mL}$ 、ng/mL、mEq/L、 $\mu\text{M}$ 、mM がデフォルトで選択できる。mEq や M に関しては、分子量や Eq を記入することで自動で変換してくれる。また、適当な文字を示すことも可能である。例えば Kb や kD など可能ではあるが、筆者は使いどころが思いつかない。

## 4-3. 一風変わった入力方法

毎食後 3 回の定時内服にて定常状態に達している患者において、副作用防止、効果の確認のために血中濃度を測定することがある。この場合は内服開始日時は何年も前になることも多い。

(症例 11) 71 歳の男性患者 (体重 : 42kg、Scr : 0.56 mg/dL) が 8 月 5 日の午前にシベンゾリンの血中濃度が測定され、470ng/mL であった。65 歳のころからシベンゾリン錠 100mg を 3 錠分 3 で服用しているとのことであり、今朝も服用してきたとの事だった。

このような場合には、明らかに定常状態に達していると考えられるため、定常状態を達すると考えられる時期から投与を開始したことにすればよい。しかし、毎食後とすると、1 日の間で均等な間隔ではないため、1 回 1 回入力しなければならないと考えるものもある。BMs-Pod では時間毎にまとめて入力できる。例えば、毎日朝 8 時、昼 1 時、夕方 7 時に服用しているとするならば、朝 8 時を 24 時間毎、昼 1 時を 24 時間毎、夕方 7 時を 24 時間毎として入力すればよい (図 4-5-①)。

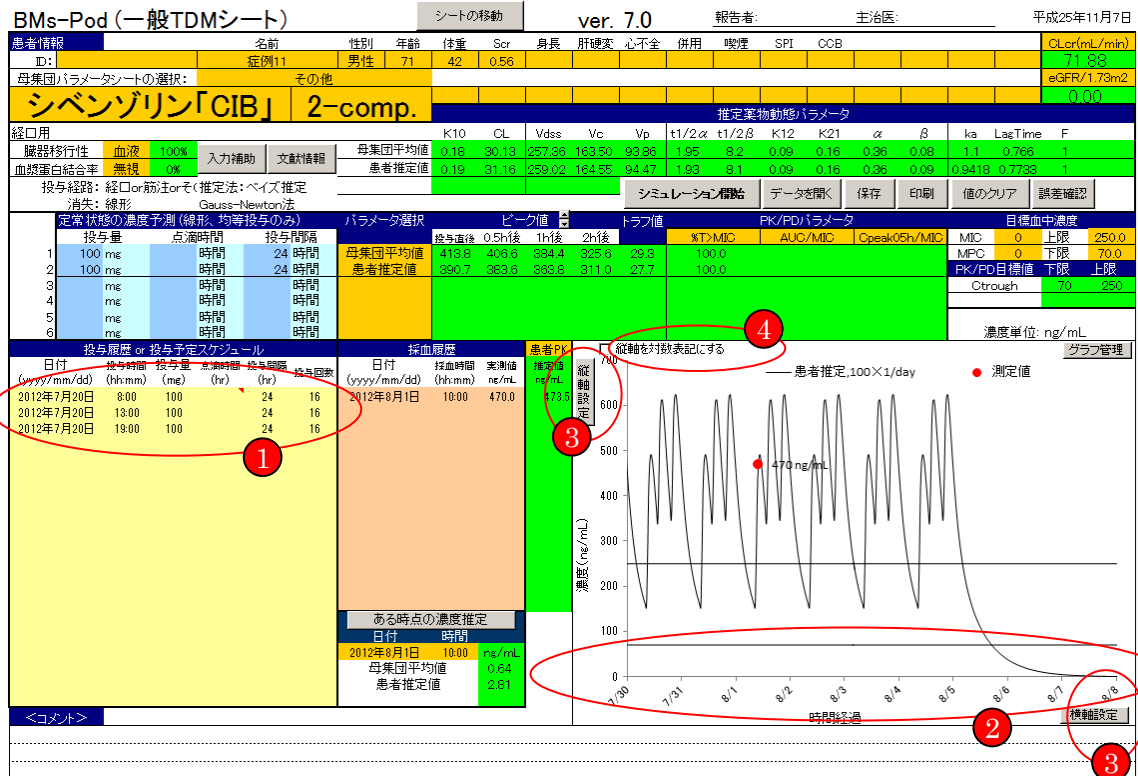


図 4-5 時間毎にまとめて入力できる

また、あまり前からのグラフ表示となると、間隔が小さすぎてよく分からなくなる。今回の場合はせいぜい7月30日位から表示できれば十分である。これを行うためには、横軸にある”横軸設定”ボタンを押せば可能であるが、シミュレーションメニューからもある程度は選択できる（図4-5）。

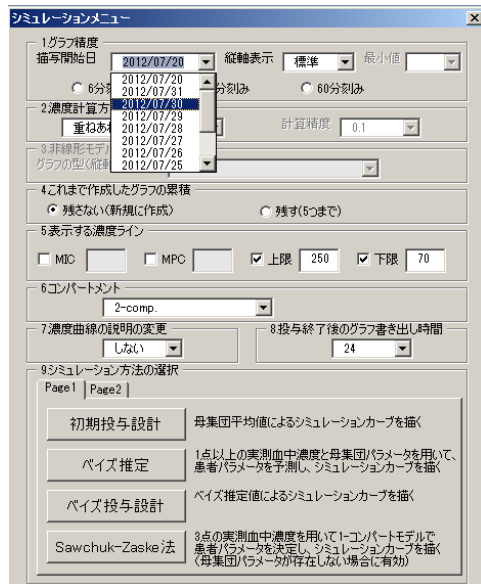


図 4-6 描写開始日の選択  
任意の値を選択できる。

これによってシミュレーションを実施すると、図4-5-②のように、表示範囲を制限できる。無論読者はお気づきであろうが、メイン画面のグラフの右下、左上に軸設定ボタンが設置してある。これを用いても同様のことが実施できる（図4-5-③）。

さらに、縦軸を対数軸にすることも可能である（図4-5-④）。

この入力を応用することで、[4-4. 透析時のシミュレーション](#)（次項）のような入力も可能になる

Point in check 10 (余談レベルです)

TDM 担当になり、どんどん勉強すればするほどその精度を意識するようになる。例えば特殊状態における血清クレアチニン値の補正などはその典型だ。そしてその精度が高くなれば医師からの信頼も厚くなるに違いない。しかし臨床で大事なことは、血中濃度や治療域は”点”ではなく”範囲”で考えなければならないことだ。テイコプラニンで仮に目標トラフ値を  $15\sim 30\ \mu\text{g/mL}$  に設定し、TDM でトラフ値が  $22\ \mu\text{g/mL}$  になるように設計したとき、得られた血中濃度が  $17\ \mu\text{g/mL}$  であっても  $22\ \mu\text{g/mL}$  であっても  $27\ \mu\text{g/mL}$  であっても臨床上同じことなのであり、すべての TDM は成功しているといえる。しかし、点の精度を意識しだしたとき、そしてそれが目の前の臨床ではあまり意味がないとしても別の臨床では意味があるかもしれないと感じた時、それは研究者としての第一歩だと思われ、私はそのような方々を大歓迎する。

## 4-4. 透析時のシミュレーション

Ver 7.0 からは透析時のシミュレーションに対応した。透析は血液透析のみならず血液ろ過、血液ろ過透析、持続血液ろ過透析など多くの種類があるが、プログラムの理論上はどれも可能である。しかし BMs-Pod では便宜上、透析という言葉を用いる。

透析時のシミュレーションは一般 TDM シート（初期投与設計、ベイジアン法、通常最小二乗法で可能。Sawchuk-Zaske 法は未確認）でしか行えない。このシミュレーションを達成するためには通常のシミュレーション方法に加えてたった 3 つの追加事項があるだけであり、以下に示す。

- ・ 透析に対応した PPK パラメータを選択する（注 1）
- ・ 母集団パラメータの設定シートで透析時の消失速度定数（HDke）を入力する。
- ・ 一般 TDM シートの投与履歴、スケジュール欄では、投与量で”HD”、点滴時間に透析時間を入力する。

とはいえ、これだけでは分かり難いと思われるので、具体的な例を以下に示す。

(症例 12) 55 歳の男性透析患者（体重：55kg、Scr：10 mg/dL）が骨髄炎の診断を受け、2013 年 7 月 1 日（月曜）の透析後からバンコマイシンを投与することとなった。当該患者の透析スケジュールは月水金の午前 10 時から 4 時間であり、ハイパフォーマンス膜を使用しているとの事だった。

このような場合の入力例を図 4-7 に示す。

注 1：デフォルトでは、バンコマイシン「VCM」-HD という独立した PPK パラメータを登録したが、ユーザー個々により HD を共変量として数式を組み替えるなど、自由にしたい。

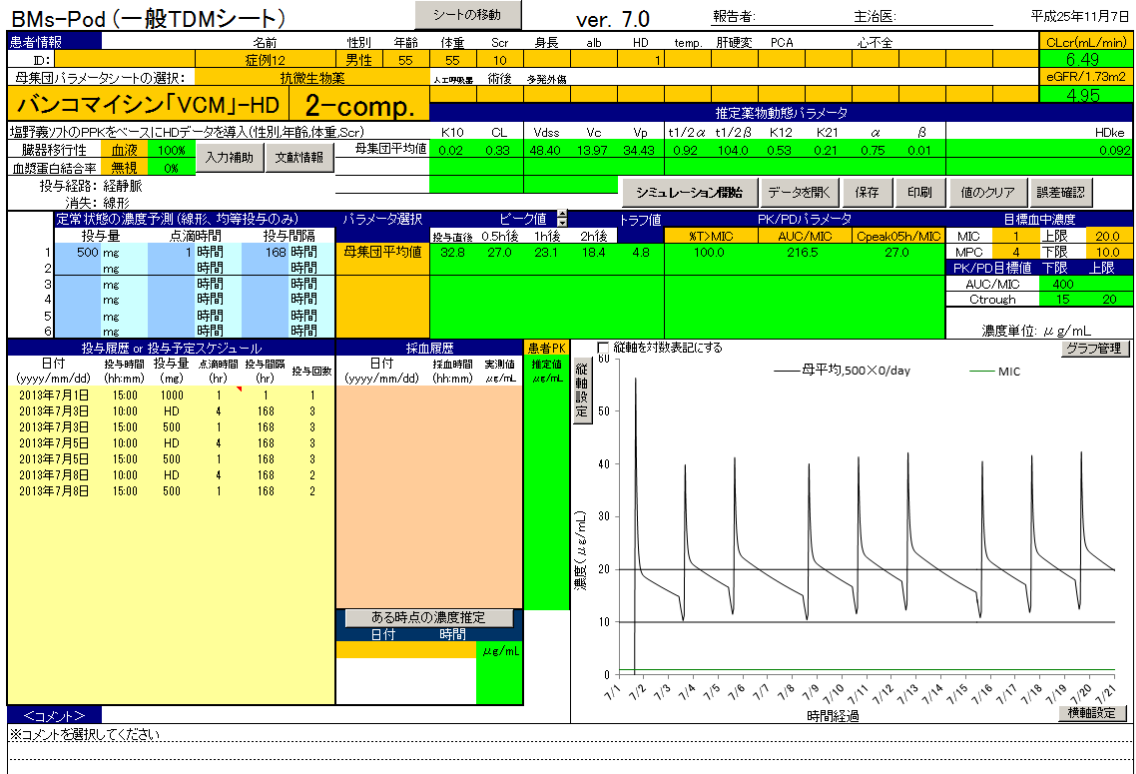


図 4-7 透析時のシミュレーションの入力例

3 週間分の投与履歴を記載した。[4-3. 一風変わった入力方法](#)を応用すれば、投与履歴の入力はこのように簡略化できる。

- 1 行目は初回のローディング分 (月曜日透析後) のみを示す。
- 2 行目は、7/3 水曜日の透析を 3 週 (168 時間おきに) 繰り返すことを示す。
- 3 行目は、7/3 水曜日の透析後の投与を 3 週 (168 時間おきに) 繰り返すことを示す。
- 4 行目は、7/5 金曜日の透析を 3 週 (168 時間おきに) 繰り返すことを示す。
- 5 行目は、7/5 金曜日の透析後の投与を 3 週 (168 時間おきに) 繰り返すことを示す。
- 6 行目は、7/8 月曜日の透析を 2 週 (168 時間おきに) 繰り返すことを示す。
- 7 行目は、7/8 月曜日からの透析後の投与を 2 週 (168 時間おきに) 繰り返すことを示す。

入力したところで通常通りシミュレーション開始ボタンを押し、例えば初期投与設計ボタンを押せば、図 4-7 で示したようなグラフを描くことが出来る。この後、実測値等を入力してベイズ推定等を各自実施していただければよい。

ここで、透析時のシミュレーションでいくつか注意点を示す。

1. 透析時は透析膜以外にも生体からも微量ながら薬剤が消失されている。

透析患者の生体の CL や Vd の報告はあまり多くない。筆者は [10. 参考文献#57](#) をよく参考にしている。

2. 透析膜や血流量などによっても HDke は変化するので要注意。

施設ごと、患者ごとでどのような膜が使われているかなど、透析条件を確認するべきだが、現在はかなりの例でハイパフォーマンス膜が使われている。テイコプラニンはハイパフォーマンス膜への吸着が報告されているものもあるので、その場合はまた HDke は変わってくる。

3. 分布容積の大きい薬剤では、リバウンド現象があるので要注意。

リバウンド現象とは、中心コンパートメントで除去された薬剤濃度と、末梢コンパートメントの薬剤濃度が平衡になる過程である。redistribution とも言う。透析では通常中心コンパートメントの薬剤しか除去することが出来ない。よって末梢コンパートメントに多く薬剤が残っている場合、すなわち分布容積が大きい場合にはリバウンド現象は顕著である。図 4-7 では分かりづらいが、透析終了からしばらく経過時間を経てみるとよくわかる (図 4-8)。リバウンド現象を描くためには、母集団パラメータの設定でリバウンドの項が”非反映”となっている必要がある (詳細は [5-2.母集団薬物動態パラメータの設定](#) の項を参照)。当然ながら 1-コンパートメントモデルではリバウンド現象は描写されない。

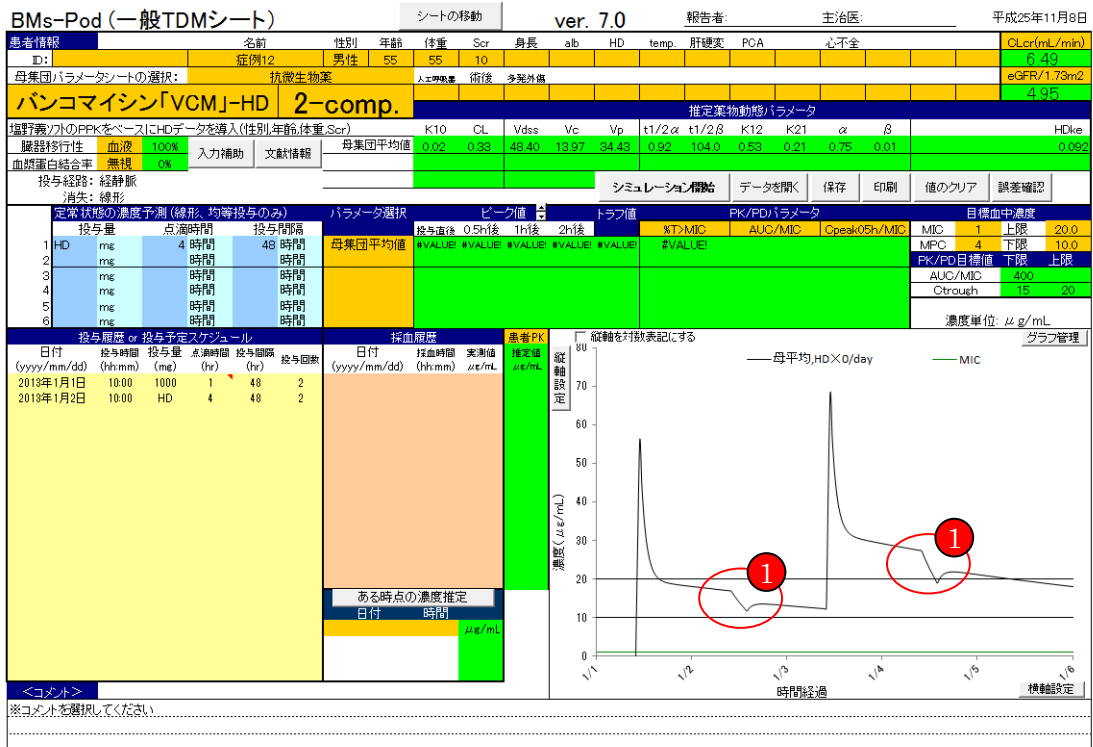


図 4-8 透析後のリバウンド現象  
透析後に血中濃度が再上昇する現象が観察される。



4. 濃度計算法が2通り選択できる（デフォルトで選択される）。  
2-コンパートメントモデルで、かつリバウンド現象が”非反映”となっていれば、ルンゲ=クッタ=ジル法を用いてリバウンド現象を描く。”反映”となっていたり1-コンパートメントモデルでは、通常を重ね合わせ法を用いてリバウンド現象は描かれない。
5. HDke に対する分布型や個体間変動の値はエビデンスが無い。  
BMs-Pod ではとりあえず 20%, 対数正規分布としているが、どのような値がいかを検討する必要がある。

**Point in check 11 (余談レベルです)**

測定値がグラフに乗らない場合にどうするか。まずは、なぜグラフに乗らないかを考えるべきである。そうすると大抵は何かしらの理由が見つかるものである。まず外せない内容が、測定が確実にスケジュール通り行われたか（採血する腕なども含む）、投与が確実にスケジュール通り行われたかである。これらに問題なければ、患者の状態が急変していないか（例えば突如意識を失った、透析がはじまったなど）を考慮したい。それでもなければ、著しい低栄養であったり、移植を受けた患者であったりと、とにかく PK に影響を与える因子を考慮する。そうすることで、ああ、分布容積が PPK パラメータよりも大きくなっていそうだな、クリアランスがより小さくなっていそうだなということが見えてくるものである。そのような時に分布容積やクリアランスを適度に修正してシミュレーションをかけてみるのも良いのではないかと筆者は思う。

# 5. 各種設定方法

**基本的な流れ**

1. “母集団パラメータ”のもしくは“環境設定 2”、“Antibiogram”のシートを選択する。
2. 必要なパラメータを変更する。

## 緒言

他のソフトにない BMs-Pod の一つの特徴として、ユーザーレベルで自由にパラメータを変更できる点にある。本章を理解できれば、ユーザーにおいて自由に薬剤を追加できるため、より快適な薬物動態解析ライフを楽しんでいただけることだろう。

### 5-1. 環境設定 2 の設定方法

環境設定 2 では、PPK パラメータではなく、操作性に関する登録が出来る (図 5-1)。ただし緑のセル (PBR、登録臓器、乱数分布、性別、PK/PD、compartment、投与経路の項目) は変更できない。

**環境設定2** PBR, 登録臓器, 乱数, 性別, PK/PD, compartment, 投与経路は変更できません

PBR	薬種	濃度	血漿	唾液	尿	汗	女性性前立腺前立腺腎臓膵臓	骨髄	関節液	髄液	脳脊髄液	皮膚	筋肉	涙液	乳汁	心臓	肝臓	虫垂	上気道	腸間	歯科	唾液	精巣	卵	
登録臓器	血液	唾液	尿	汗	女性性前立腺前立腺腎臓膵臓	骨髄	関節液	髄液	脳脊髄液	皮膚	筋肉	涙液	乳汁	心臓	肝臓	虫垂	上気道	腸間	歯科	唾液	精巣	卵			
乱数	正規	対称	一般	固定値	固定値	固定値																			
性別	男性	女性																							
PK/PD	1-comp	2-comp	Cpeak	Cpeak	Cpeak	Cpeak	AUC	Cpeak	Cpeak	Cpeak	Cpeak	Ctrough	Ctrough	MT	MEXT	MS	AUC/N	Cpeak	Cpeak	Cpeak	Cpeak	Ctrough	AUC0-5		
compartment	1-comp	2-comp																							
投与経路	経静脈	経口	皮下	その他																					
コメント	に依り採血の採血の回数採血日時は〇〇日(〇〇曜日)の午前の点滴直前です。																								
非線形モデル計算精度(デフォルト値)	0.1																								
一般TDMシートのグラフ縦軸の形式(デフォルト値)	標準																								
一般TDMシートのグラフ縦軸の対数表記時の最小値(デフォルト値)	自動																								
一般TDMシートの投与終了後のグラフ書き出し時間	24																								
報告者の登録	上田 正石 山丸 島野 源頼 野マリーティニマクフライ																								
報告相手の登録	橋野 誠 菅川 明野 碩 明日 田ドク																								
モンテカルロシミュレーションの積算回数(デフォルト値)	10000																								
報告相手の設定	主治因 病棟 部署																								
保存時の名称の並び順のデフォルト設定	1番目 2番目 3番目 4番目 5番目 6番目 7番目																								
デフォルト(日付, 解析方法, ID, 名前, 薬剤名)																									
一般TDMシートの血中濃度曲線の説明の変更(デフォルトは“母集団パラメータ-維持投与量-間隔”)	しない																								
各種シート選択時の基本的確認メッセージ	非表示																								
薬剤選択時の必要な入力項目の確認メッセージ	非表示																								
一般TDMシートのグラフの表示デフォルト設定	MIC 表示 MPC 非表示 上限 表示 下限 表示																								
一般TDMシートのある時点の濃度推定の入力フォーム	表示																								
一般TDMシートの最小二乗法アルゴリズムのデフォルト値	自動選択																								
一般TDMシートのグラフ系列のデフォルト設定	濃度曲線																								
測定値測定値 (推定対象外)	測定値 測定値																								
スタイル	実線	実線	実線	実線	実線	実線	実線	実線	実線	実線	実線	実線	実線	実線	実線	実線	実線	実線	実線	実線	実線	実線	実線	実線	実線
太さ	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	
色	黒	青	橙	紫	茶	黒	黒	緑	黄緑	赤	青														

図 5-1 環境設定 2 の登録方法

## 1 コメント

一般 TDM シートの下部のコメントのデフォルトを設定できる。

## 2 非線形モデルの計算精度

非線形モデルにおける Runge-Kutta-Gill 法の計算精度をしめす。デフォルトで 0.1 となっているのは、0.1 時間おき（6 分おき）に血中濃度を算出しながら微分方程式の解を求めるとのことである。一般的にはこの程度でよいが、最小で 0.01 時間おき（36 秒おき）まで設定できる。しかし小さくすればするほど計算に時間がかかることを明記しておく。

## 3 一般 TDM シートのグラフ縦軸の形式

デフォルトで標準か対数かを選択できる

## 4 一般 TDM シートの投与終了後のグラフ書き出し時間

デフォルトでは 24 時間後まで血中濃度を表示することになっているが、非常に半減期が長く消失過程を参考にしたい場合（中毒など）には、より延長させてよい。せいぜい 120 時間（5 日）程度までで十分ではないかと思うが、理論上半永久的に設定できる。しかし長くなればなるほど計算に時間がかかることを明記しておく。

## 5 報告者の登録

勤務者の名前を登録する。施設でこの BMs-Pod を主に操作する方を登録すると良い。

## 6 報告相手の登録

主に医師の名前が入ることだろう。しかし後述するが、報告相手には部署も登録できるため、病棟の名前などもここに登録すると良い。

## 7 モンテカルロシミュレーションの積算回数

デフォルトでは 10000 回であるが、自由に設定してよい。

## 8 報告相手の設定

主治医、部署、病棟などのそもそもの報告相手の所属などを登録できる。

## 9 保存時の名前の並び順のデフォルト設定

デフォルトでは日付、解析方法、ID、名前、薬剤名となっているが、1～7 番目まで自由に順番を入れ替えられる。1 番目に名前だけを登録してもよし、名前・ID・日付などに変更してもよい。7 か所すべてを埋める必要はない。ただ、左詰めで登録しておいた方が良いと考えられる。

## 10 一般 TDM シートの血中濃度曲線の説明の変更

血中濃度曲線の名前を任意に変更できるようにする。シミュレーションメニューの”6.濃度曲線の説明の変更”という項目があるが、このデフォルト値を決める。

## 11 各種シート選択時の基本的確認メッセージ

初めてこのソフトを扱う方向けのメッセージがシート選択時に表示される。必要なければ”しない”にさせていただいてよい。

## 12 薬剤選択時の必要な入力項目の確認メッセージ

初学者向けのコメント。パラメータに必要な共変量を探して示してくれる。薬剤の下にコ

メントが示してあるし、必要なければ”非表示”にさせていただいてよい。

### 1.3 一般 TDM シートのグラフの表示デフォルト設定

デフォルトでは MIC と上限、下限は表示しているが MPC を非表示にしている。自由に  
変更してよい。シミュレーションメニューの”4 表示する濃度ライン”に対応している。

### 1.4 一般 TDM シートのある時点の濃度推定の入力フォーム

“ある時点の濃度推定”ボタンを押したときに、入力値を再確認する意味でフォームを作成した。  
必要なければ”非表示”で構わない。

### 1.5 一般 TDM シートの最小二乗法アルゴリズムのデフォルト値

自動選択 (Gauss Newton 法でうまくいかないときに他の方法を探す) がデフォルトである  
が、Simplex 法など、自由に変更してよい。ただし非線形モデルにおいては無効である (必  
ず Simplex 法になるため)。

### 1.6 一般 TDM シートのグラフ系列のデフォルト設定

グラフをいくつか同時標記した場合には、デフォルトでは色分けで対応されている。しか  
し破線や太さを変更したり、測定値の色や大きさを変更することができ、ここではデフ  
ォルト値を設定する。例を以下に示す。

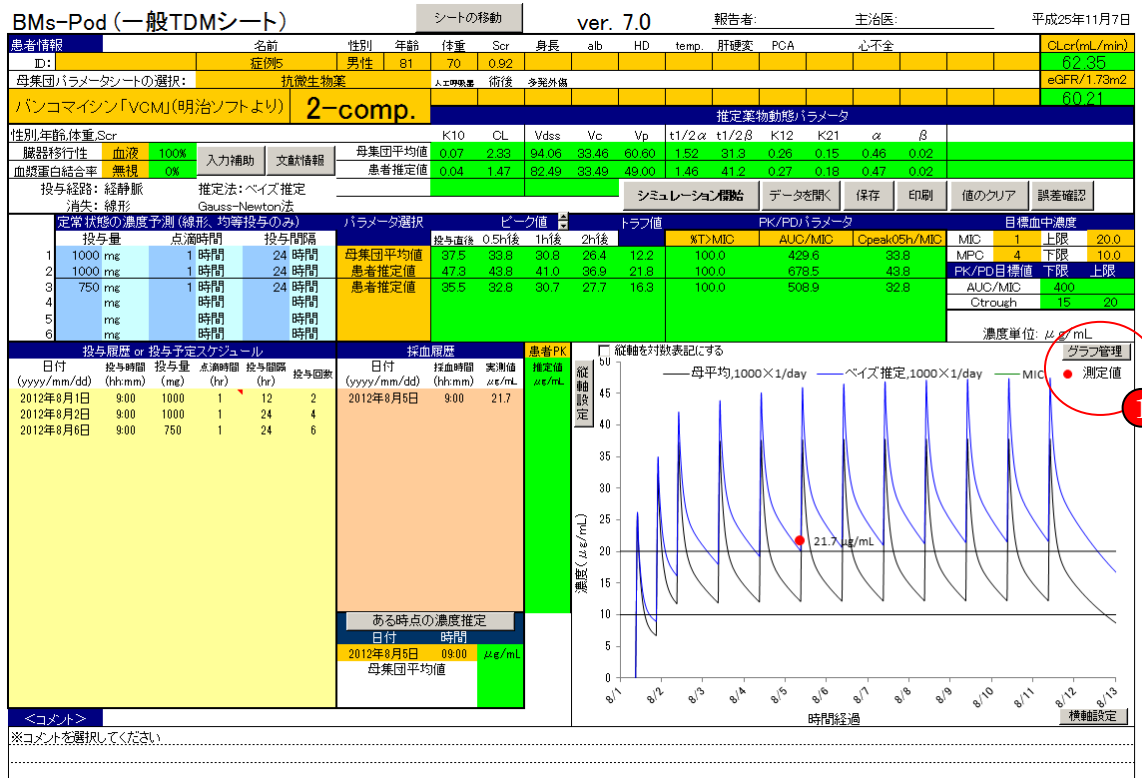


図 5-2 カラーでの 2 つのグラフ

図 5-2 ならばにカラーならば問題なく比較できるが、図 5-3 のように白黒ならば

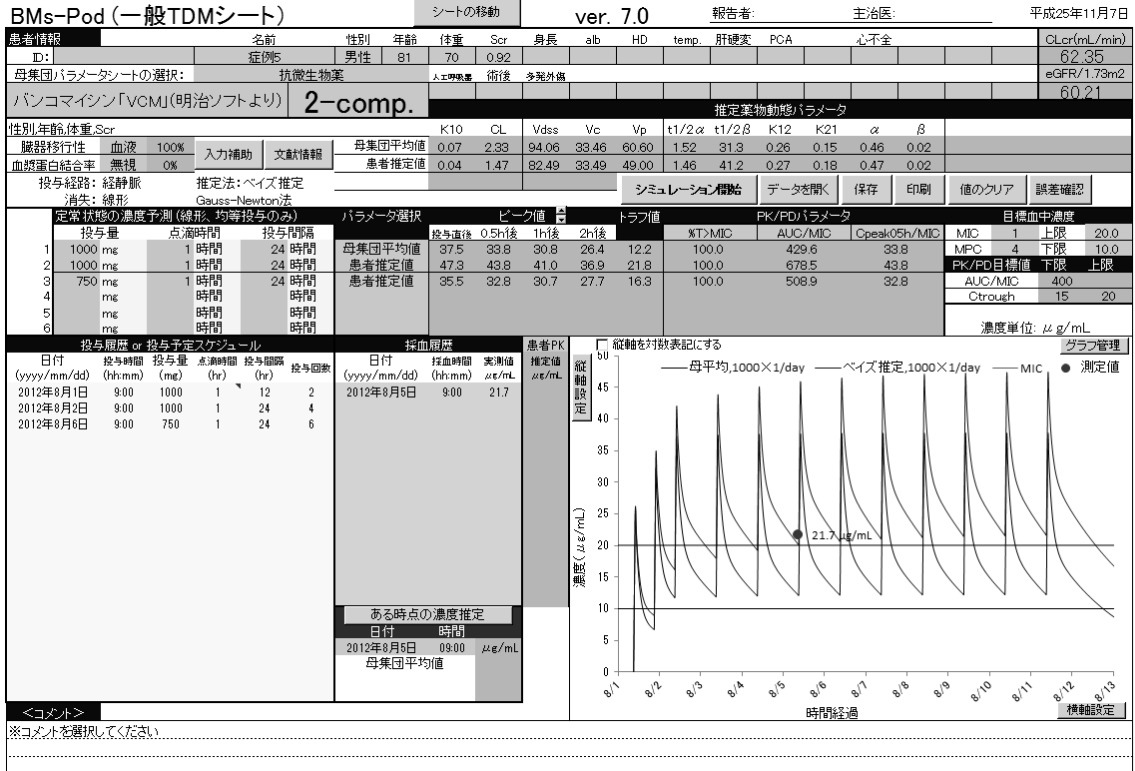


図 5-3 白黒では判断しづらい。

そこでデフォルト設定を変更したり、図 5-2-①ボタンをクリックしたりすることでグラフが劇的に見やすくなる。環境設定 2 のデフォルト設定ではグラフの形状だけだが、図 5-2-①ボタンではグラフの名前も変更することができる。

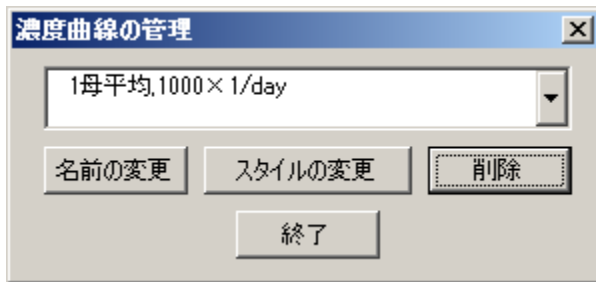


図 5-4 グラフ系列のコントロール画面  
スタイルの変更：色や線、太さなどを変更可能。

いくつか変えた結果を図 5-5、図 5-6 に示した。

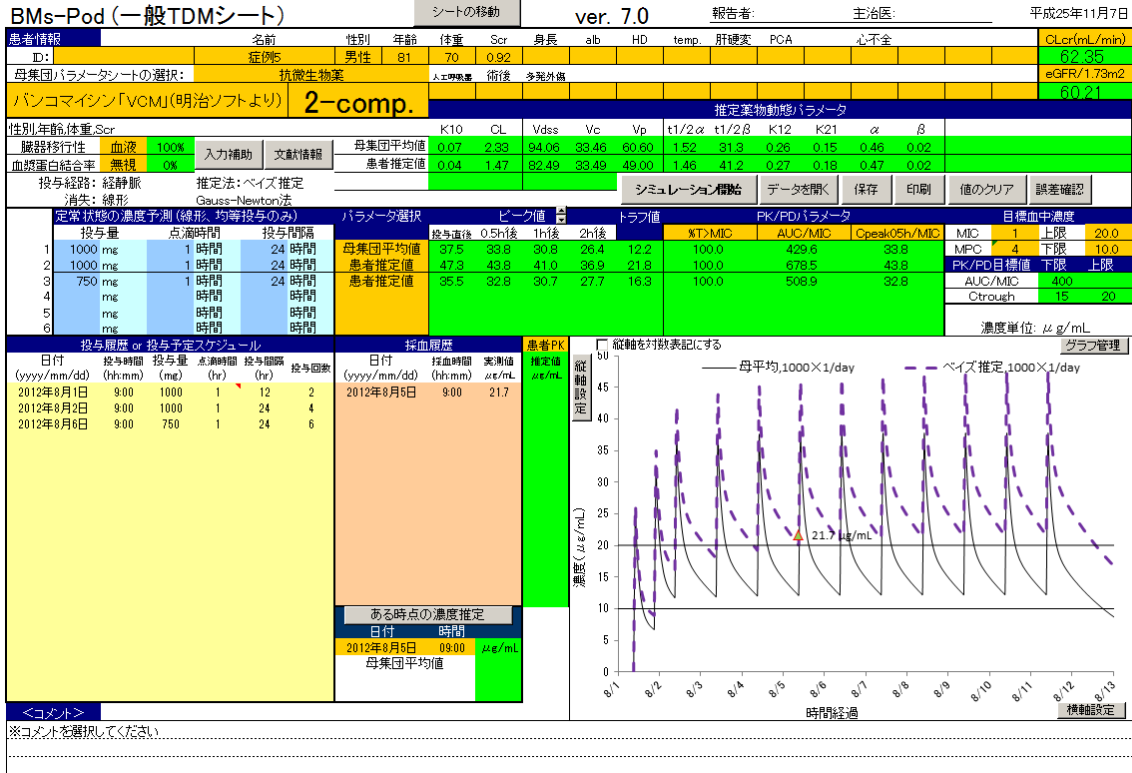


図 5-5 書式変更後のグラフ

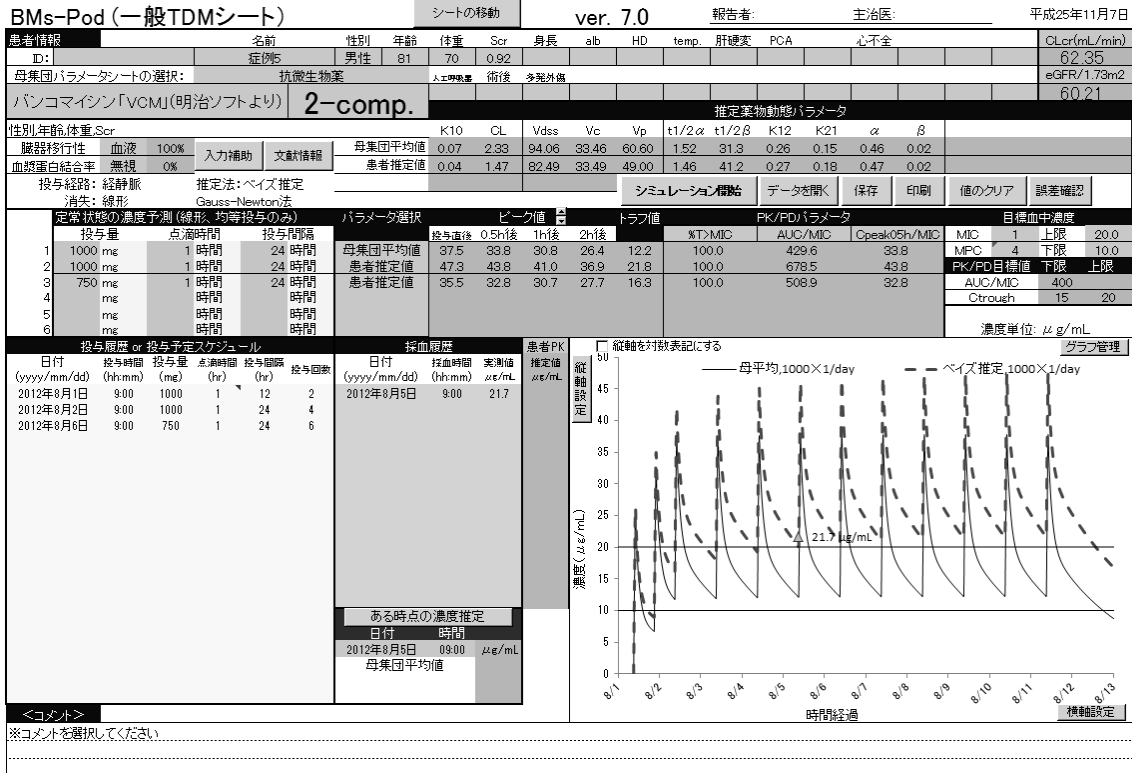


図 5-6 白黒にしてもグラフの違いがよくわかる。

ただし、以下のような点に注意してほしい。

- ・書式を変えて保存しても、次に読み込むときは環境設定 2 のデフォルト値に依存して書式が設定される。

→バージョンによって使える色などが変わってくるため、こうせざるを得ないのです。

- ・Excel 2013 では”スタイル変更”ボタンを押した後はコントロール画面が消える。

→2013 だけはコントロール画面を消さないと書式画面がアクティブにならない。他バージョンではコントロール画面が出たまま変更できる。よってこの後で名前を変更したい場合は、再度ボタンを押す必要がある。大きな問題ではないが、いちいち面倒くさいエクセルのバージョン違いである。

#### *Point in check 12 (余談レベルです)*

なぜ環境設定”2”となっているかということ、もともとは母集団パラメータの設定シートのみ存在しており、それが”環境設定”というシートだったからである。その後操作性に関するデフォルト値を決定できればと思い環境設定 2 というシートを作ったが、より分かりやすくということで環境設定のシートを母集団パラメータというシート名に変更したことに由来する。環境設定 2 の名前も、2 をとればよいのではと思われるが、それはそれでよいのだがマクロレベルできちっと確認しないといけないことと、以前の名残を少し残しておきたいという、面倒さ+センチメンタルな事項がここに存在するのである。

## 5-2. 母集団薬物動態パラメータの設定

ユーザーレベルで薬剤を追加したい場合、このシートの値を変更することが求められる。本章ではその方法を解説する。PPK パラメータを扱う際には、個体間変動や個体内変動を理解する必要がある。

### 5-2-1. 個体間変動

個体間変動とは、薬物動態パラメータ（クリアランスや分布容積など）に関する、個体差、個人差と呼ばれるものである。図 5-7 を参照してほしい。

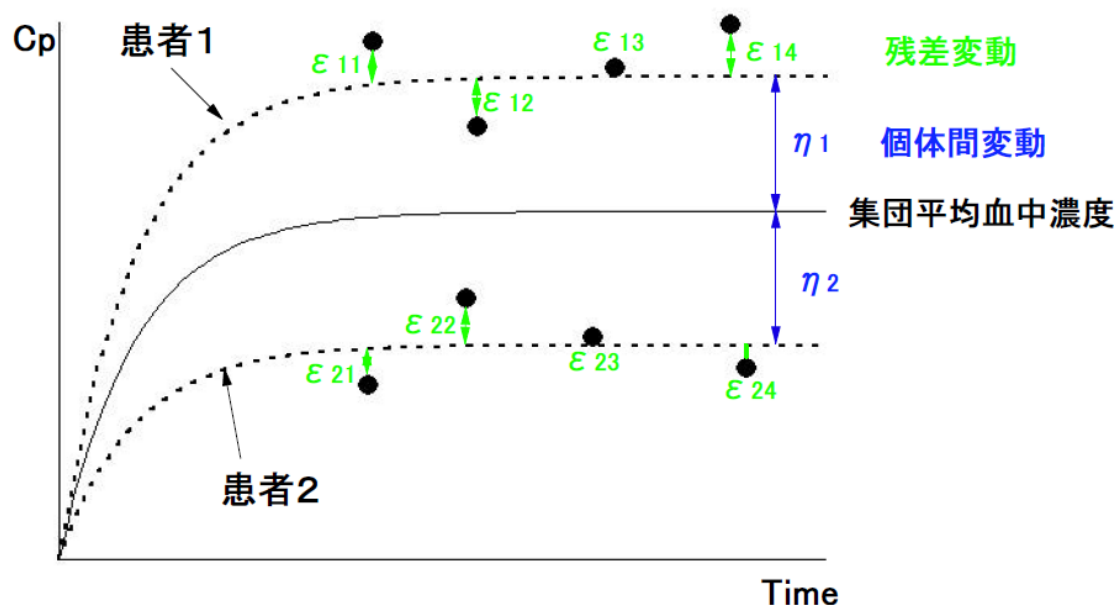


図 5-7 個体間変動、個体内変動の概略図

<http://homepage3.nifty.com/HAL1atNiftyWeb/shiryo1.pdf#search=%27%E5%80%8B%E4%BD%93%E9%96%93%E5%A4%89%E5%8B%95%20%E5%80%8B%E4%BD%93%E5%86%85%E5%A4%89%E5%8B%95%27> より転載

患者個人の薬物動態を実際に求めれば、同じような患者であっても必ず違う値が求められるであろう。その誤差のことを示す。もしもすべての患者で全く同じ薬物動態値が得られれば、個体間変動は 0 となる。通常、その平均値が母集団平均値であり、その分布型の標準偏差のことを示す。分布型とは、対数正規分布、正規分布が主な分布である。生理学的パラメータのほとんどは対数正規分布に基づくとされているが、解析方法によって正規分布で解析してあるものもある。分布型はそれぞれの論文の方法欄に記載がある。下記を参考にして欲しい。



$$\text{対数正規分布} \quad P = P_m \times \exp(\eta)$$

$$\text{正規分布} \quad P = P_m \times (1 + \eta)$$

P は患者のパラメータ、P<sub>m</sub> は母集団平均値を示す。η は平均 0、ω の標準偏差に従う確率変数である。

たいていこのように記載されており、それぞれ対数正規モデル、正規モデルなどと呼ばれる。また、exponentially と記載があれば対数正規分布、normal distribution と記載があれば正規分布を示すなどもあり、論文によって書き方が異なっているため注意してほしい。後述する血漿タンパク結合率などでは一様に分布するものもあるが、一様分布ではベイズ推定できない事を明記しておく。

#### 5-2-2. 個体内変動 (残差変動)

血中濃度測定 of 誤差のことを示す。患者の薬物動態パラメータ (クリアランス等) が決定したのちに、実際に患者の血中濃度を測定すると、必ずしも予測される血中濃度曲線にきれいに乗らない。測定する時の時間、生理的条件、場所や気温、湿度、測定試薬など様々な要因の誤差範囲が影響するからである。主に等付加モデル、正規分布モデルで記述される。等付加モデルは下記のように定義される。

$$\text{等付加モデル} \quad P = P_m + \varepsilon$$

両方を組み合わせた以下のような式で示される場合もある。

$$\text{比例誤差、等付加混合モデル} \quad P = P_m \times (1 + \eta) + \varepsilon$$

#### 5-2-3. 登録、変更できる値

まず母集団パラメータシートの名前、モンテカルロシミュレーションでの比較表用の目標値、薬剤 PPK パラメータが可能である。母集団パラメータシートの名前はエクセルのシート名のことではなく、図 5-8-①のことである。一般 TDM シート、モンテカルロシートで薬剤を選択する前にこの文字列で母集団パラメータシートを選択することになる。

#### 5-2-4. シートの保護の解除について

Ver 7.0 以降では、このシートの保護を解除することが出来、セルの切り取りや挿入などの操作が可能になった。しかし、ある程度エクセルのセルの扱いに慣れた方向けである。仮に行数が増える、減るなどがあつた場合は、その後の動作が保証できかねますので、ご注意ください。

#### 5-3-5. PPK パラメータの入力方法

##### 1 薬剤名

好きな薬剤名を入力する。デフォルトでは抗菌薬の略語になっているが、商品名に書き

直しても差し支えない（一番左端のセル）。ただしエクセルで使われる計算式の記号は使えない場合が多い（スラッシュやアスタリスクなど）

## 2 コメント

各種シートで薬剤名を選択したすぐ下に表示される使い方用のコメントである。基本的には入力しなければならない項目を記録しておくが良い（年齢、Scr など）。

## 3 MIC、MPC

抗菌薬の場合に入力しておくが良い。基本的には MIC90 を入力しておくが良いと思われる。

## 4 初期 comp.

各種シミュレーションにおいて、まず最初に表示するコンパートメントモデルである。論文において報告されている形式を入力しておく。2-コンパートメントモデルでは、1-コンパートメントモデルで疑似的にシミュレーションできるが、逆は不可能である。コンパートメント間の消失速度定数がないからである。ちなみに 3-コンパートメントモデルは登録不可である。

## 5 BsSZ グラフ目標血中濃度

一般 TDM シートで描写される濃度ラインを入力する。2つのラインを引くことが出来る。バンコマイシンではデフォルトで 15 と 20 としているが、10 と 20 に変更するなどが考えられる。

## 6 目標 PK-PD パラメータ

モンテカルロシミュレーションで算出するパラメータを選択する。PK-PD パラメータだけでなく PK パラメータも選択することが出来る。また、下限と上限を設定できる。バンコマイシンならば、目標パラメータとして C<sub>trough</sub>（トラフ値）を設定し、下限を 15、上限を 20 とすれば、15～20 を達成できる確率を算出できる。

## 7 CL<sub>total</sub>、Vd<sub>total</sub>

それぞれ CL<sub>1-3</sub>、及び Vd を足し合わせたものを表示している。基本的に気にしなくて良い。

## 8 Ke

1-コンパートメントモデルにおける消失速度定数である。ここを入力した場合は、後述する CL には入力する必要はない。2-コンパートメントモデルでは入力する必要はない（2-コンパートメントモデルでは後述する K<sub>10</sub> がそれにあたる）

## 9 CV（個体間変動）

CV はパーセンテージで入力する。例えば 5±1 mL/min と、標準偏差で報告されている分布型を入力する場合には、CL で 5、CV で  $1/5 \times 100 = 20\%$  と入力する。報告値が分散で表現されているものも多いので、その場合は平方根をとればよい。

## 10 分布

個体間変動の分布型を選択する。個体間変動とは前述のとおりである。

### 1.1 CL1、CL2、CL3

クリアランスを示す。CL1+CL2+CL3 = total body clearance となる。薬物のクリアランスは1か所ではなく、複数の臓器が関係していることも多い。腎クリアランスしかない場合にはCL1だけ使えばよいが、例えば腎クリアランスと肝クリアランスが関係しており、両方に個体間変動が当てはめられている場合にはCL1、CL2をそれぞれ利用すると良い。最大3つの個体間変動を持つ場合まで対応しているため、CL1~CL3が存在している。筆者はMCFGなどで3つの個体間変動を持つ報告があるのを記憶しているが、通常はtotal body clearanceとして個体間変動が充てられているので、この場合はCL1のみに記載することになる。

### 1.2 Vmax、Km

非線形モデルの場合に入力する。ここに入力した場合、前者のCLは無視される。Vmaxとは最大代謝能力で、mg/dayで入力する。報告によってmg/day/kg(体重あたり)などで記載してあるものもあるので、要注意。Kmはミカエリス定数である。

### 1.3 モンテカルロシミュレーション比較表用の目標値

前述(1-4-3-2 目標達成率別のモンテカルロシミュレーションの項参照)の場合面において、目標値を変更したい場合にここを修正する。

母集団パラメータの設定

ID	名前	性別	年齢	体重	Scr	身長	abb	HD	腎臓	肝臓	COA	子字	Clcr(μl/min)	Clcr(h)	BSA(m <sup>2</sup> )	qRFR(1/h)	qRFR(m <sup>2</sup> )	qRFR(ml/min)	EBF	腎臓(μl/min)	
1	男性	1	70	70	1.00	170	1.73	400	400				100	1.73	1.73	1.73	1.73	1.73	1.73	1.73	1.73

パラメータ名	単位	初期値	下限	上限	目標値	CV	分布	備考
Clcr(μl/min)	μl/min	100	20	200	100	15	Normal	
Clcr(h)	h	1.73	0.5	5.0	1.73	15	Normal	
BSA(m <sup>2</sup> )	m <sup>2</sup>	1.73	0.5	5.0	1.73	15	Normal	
qRFR(1/h)	1/h	1.73	0.5	5.0	1.73	15	Normal	
qRFR(m <sup>2</sup> )	m <sup>2</sup>	1.73	0.5	5.0	1.73	15	Normal	
qRFR(ml/min)	ml/min	1.73	0.5	5.0	1.73	15	Normal	
EBF		1.73	0.5	5.0	1.73	15	Normal	
腎臓(μl/min)	μl/min	1.73	0.5	5.0	1.73	15	Normal	

パラメータ名	単位	初期値	下限	上限	目標値	CV	分布	備考
Vmax	mg/day	100	20	200	100	15	Normal	
Km	mg/day/kg	100	20	200	100	15	Normal	

図 5-8 母集団パラメータの設定 1

### 1.4 Vdss (以後、図 5-4)

定常状態の分布容積を示す。2-コンパートメントモデルにおいてVcとVpを足した値を示すが、Vdssに個体間変動が充てられている場合に利用する。1-コンパートメントモデルでは入力の必要はない。

### 1 5 Vc

中心コンパートメントの分布容積を示す。1-コンパートメントモデルの場合、この中心コンパートメントモデルしか存在しないと考えるため、1-コンパートメントモデルで定義される  $V_d$  はここに入力する。

### 1 6 Vp

末梢コンパートメントモデルの分布容積を示す。2-コンパートメントモデルでは重要であるが、報告によっては  $V_{dss}$  と  $V_c$  で記述されている場合がある。よってこの場合はこの欄に入力する必要はない。1-コンパートメントモデルでは入力する必要はない。

### 1 7 Q

コンパートメント間のクリアランスを示す。報告によっては  $Q$  が示されているため、報告通りに入力する。 $Q$  の代わりになるものは後述する  $K_{12}$ 、 $K_{21}$  である。これらで定義される場合には、 $Q$  は入力する必要はない。

### 1 8 K12, K21

コンパートメント間の消失速度定数である。 $Q$  で報告されている場合には、この欄に入力する必要はない。

### 1 9 K10

中心コンパートメントからの体外への消失速度定数である。1-コンパートメントモデルでは入力の必要はない。 $CL$  で報告されている場合には、ここは入力の必要はない。逆に  $K_{10}$  で報告されている場合には、 $CL$  に入力する必要はない。

### 2 0 Ka

吸収速度定数である。経口モデルの場合はここに入力する。

### 2 1 LagTime

主に経口モデルで用いられるが、投与した後血中濃度に反映するまでの時間である。

### 2 2 F

バイオアベイラビリティのことである。静脈内投与に対する比率で入力するため、0~1の間の値となる。

### 2 3 S

塩係数のことである。

### 2 4 個体内変動

対数正規や正規モデルで示される場合は比例誤差 (%) 及び分布の項目を入力する必要があるが、等付加モデルで示される場合は、等誤差の項目のみに入力する。正規モデルと等付加モデルの両方を組み合わせた混合モデルならば、両方に記載する。

### 2 5 PBR

血漿タンパク結合率 (protein binding rate) のことである。%で示す必要があるため、0-100の値となる。モンテカルロシミュレーションにおいて重要なパラメータとなるが、遊離体を考慮する必要がない薬剤の場合は、入力しなくてもよい。特に一般 TDM シートでは、

基本的に遊離体濃度を測定することはあまり無い為、活用機会があまりない。ちなみに、分布はたいてい”一様”、もしくは”正規”となっている。おそらくしっかりしたデータをとれば対数正規分布が仮定できると考えられるが、そのような報告を筆者の浅い経験上、今の所まだ見たことはない。

HD0パラメータの入力について

Vd(%)		Vp(%)		Cl(hr)		k12(hr)		k21(hr)		k10(hr)		k10a(hr)		LagTime(hr)		F	S	操作パラメータ	PER(%)	HD	HD	HD	
CV	分布	CV	分布	CV	分布	CV	分布	CV	分布	CV	分布	CV	分布	CV	分布	CV	分布	種類	初期値	単位	CV	分布	
13.85	29.1	4.85	29.1	4.00	30.0										1	固定値	1	11	正規	2.43	50.00	0	
13.85	29.1	4.85	29.1	4.00	30.0										1	固定値	1	11	正規	2.43	50.00	0	
13.85	29.1	4.85	29.1	4.00	30.0										1	固定値	1	11	正規	2.43	50.00	0	

図 5-9 母集団パラメータの設定 2

小さくてわかりづらいので、詳しくはソフトウェアの画面を参照してください。

## 2.6 HD

透析に関するパラメータを記載する。HDke とは透析時の見かけの消失速度定数 (/hr) のこと。値が得られれば数式を無視して直接入力してもらえばよいが、例えば半減期で示してあったり、クリアランスで示してあったり、任意の透析時間当たりの除去率で示してあったりすることが多い。そのような場合には、それぞれのパラを入力すれば HDke を算出できる。優先順位は除去率>透析時間>CL>半減期となるので、必要なものだけを入力する（例えば CL と半減期を両方入力しても、半減期のデータは無視される）。

また、生体 Ke は”反映”か”非反映”かを選択できる。これは得られた HDke がそもそも生体 Ke を含んでいる（反映）か否（非反映）かを示すものである。通常は透析前後の血中濃度測定により得られた除去率ならば、HDke を反映した値であるはずである。しかし HDke を差し引いた形の報告や、vitro の報告ならば非反映になる。

リバウンドは、リバウンド後の報告ならば”反映”となり、リバウンド前の報告ならば”非反映”となる。通常は非反映が多いと推察され、vitro ならば確実に非反映である。10.参考文献#58 は、反映とするデータも含んでいるので一度目を通されたい。つまり、リバウンド現象がすでに反映された HDke であれば、BMs-Pod ではさらにリバウンド現象を表現することはできないのである。強引に表現することも可能であるが、そのシミュレーションは不適切である。

## 2.7 濃度単位、分子量、Eq

濃度単位は何も記載がなければ” $\mu\text{g/mL}$ ”となる。mEq や M などを選ぶ場合には分子量と Eq を入力する必要がある。(炭酸リチウムを参照)

## 2.8 臓器

臓器移行性の比率を指す。0~1 の値をとる。基本的に血液でのシミュレーションが原則なので、血液を 1 とするのが原則であり、何も報告がない場合は 1 を入力しておかなければならない。しかし(筆者はまだ見たことはないが)、血液でさえ 1 より小さい値をとることもあるかもしれないので、その時はしかるべき数値を入力する。これは母集団解析の際におそらく中心コンパートメントに血管内を含めない場合に生じる問題であるが、おそらくはそのようなことはないのではないだろうか。薬物動態解析の基本は血中濃度であるからである。(吸入薬の場合は肺内濃度から血液へ移行するという、血液が末梢コンパートメントのような扱いになることがあるかもしれない。)

## 2.9 引用文献

臓器のさらに左側、末尾に 5 つ登録可能である。ここでは Reference シートに登録した引用文献の番号を入力する ([おまけ機能](#)も参照)

### 母集団パラメータの設定

患者パラメータ		ID:														
母集団パラメータシートの名前:		抗微生物薬														
												引用文献				
	精薬											1	2	3	4	5
メロペネム「MEPM」	ND											2	12	59		
メロペネム「MEPM」-HD	ND											59	12	57		
イミペネム「IPM」	ND											3	13			
ピアペネム「BIPM」	ND											4	14			
ドリペネム「DRPM」	ND											5	15			
パニペネム「PAPM」												45				
パニペネム「PAPM」(新生児用)												45				
セフェム「CFPM」	ND											6	16			
セフトゾラン「CZOP」	ND											7	17			
セフトジウム「CAZ」	ND											8	18			
セフトジウム「CAZ」2-comp	ND											63	18			
セフトリアキソン「CTRX」												38				
セフトリアキソン「CTRX」(IFより)																
ピペラシリン「PIPC」	ND											9	10	19		
タゾバクタム/ピペラシリン「TAZ/PIPC」	ND											9	10	19		
アンピシリン「ABPC」	ND											40	41			
セフトチアム「CTM」	ND											33	37			
シプロフロキサシン「CPFQ」	ND															
シプロフロキサシン「CPFQ」2-comp	ND											65				
レボフロキサシン「LVFX」(錠剤)	ND											11	20			
レボフロキサシン「LVFX」(経静脈)												22	23	20		
グレネキサシン「GRNX」												64				
パズフロキサシン「PAFX」												39				

図 5-10 引用文献の登録



### 5-3. 共変量の追加

共変量とは、患者の薬物動態パラメータを求める際に影響する因子のことである。例えば、薬物クリアランスにクレアチニンクリアランスが影響することが多く報告されており、よく  $CL = \bigcirc \times Ccr + \square$  などの相関式で表される場合があるが、この場合の  $Ccr$  のことを示す。ほかには年齢、体重、性別、体表面積などが代表的である。

報告によっては思いもよらない共変量があったりするので、そのような場合には共変量を追加しなければならない。BMs-Pod では性別、年齢、体重、 $Scr$  をデフォルトの共変量とし、その他を自由に追加、変更が可能である。実例では、喫煙という共変量を組み込んでみる。

①共変量の追加ボタンを押す

②任意の場所、共変量を追加し、決定ボタンを押す（図 5-5-①）。

共変量番号	共変量名	チェック
共変量1	身長	<input type="checkbox"/>
共変量2	alb	<input type="checkbox"/>
共変量3	HD	<input type="checkbox"/>
共変量4	temp.	<input type="checkbox"/>
共変量5	肝硬変	<input type="checkbox"/>
共変量6	PCA	<input type="checkbox"/>
共変量7		<input type="checkbox"/>
共変量8	心不全	<input type="checkbox"/>
共変量9		<input type="checkbox"/>
共変量10		<input type="checkbox"/>
共変量11		<input type="checkbox"/>
共変量12	人工呼吸器	<input type="checkbox"/>
共変量13	術後	<input type="checkbox"/>
共変量14	多発外傷	<input type="checkbox"/>
共変量15		<input type="checkbox"/>
共変量16	喫煙	<input checked="" type="checkbox"/>
共変量17		<input type="checkbox"/>
共変量18		<input type="checkbox"/>
共変量19		<input type="checkbox"/>
共変量20		<input type="checkbox"/>
共変量21		<input type="checkbox"/>
共変量22		<input type="checkbox"/>
共変量23		<input type="checkbox"/>
共変量24		<input type="checkbox"/>

決定      すべて削除

図 5-5 共変量の追加

③追加されたことを確認する（図 5-6-①）。



BM<sub>s</sub>-Pod (モンテカルロシミュレーション) シートの移動 ver. 7.0 報告者 主治医 平成25年11月7日

患者情報	名前	性別	年齢	体重	Scr	身長	alb	HD	temp	肝硬変	PCA	心不全	CLcr(mL/min)
ID:													
母集団パラメータシートを選択:	抗微生物薬											eGFR/1.73m <sup>2</sup>	
モンテカルロ・シミュレーション開始													喫煙
投与方法1	文献情報	投与方法2	文献情報	データを開く	保存	印刷	投与方法3	文献情報	値のクリア	同意書			

薬剤を選択してください				薬剤を選択してください				薬剤を選択してください						
MIC	MPC	血漿蛋白結合率	無視	MIC	MPC	血漿蛋白結合率	無視	MIC	MPC	血漿蛋白結合率	無視	血液	0%	
時間	一回投与量	点滴時間	投与間隔	時間	一回投与量	点滴時間	投与間隔	時間	一回投与量	点滴時間	投与間隔	クリア	時間	
:00	mg	時間	時間	:00	mg	時間	時間	:00	mg	時間	時間	時間	時間	
:00	mg	時間	時間	:00	mg	時間	時間	:00	mg	時間	時間	時間	時間	
CL(L/hr)	CssPeak値	Ka		CL(L/hr)	CssPeak値	Ka		CL(L/hr)	CssPeak値	Ka				
t1/2	CssTrough値			t1/2	CssTrough値			t1/2	CssTrough値					
Vd	AUC			Vd	AUC			Vd	AUC					
	蓄積率				蓄積率				蓄積率					
目標パラメータ	下限	上限	母集団平均値	目標達成率(%)	目標パラメータ	下限	上限	母集団平均値	目標達成率(%)	目標パラメータ	下限	上限	母集団平均値	目標達成率(%)

<input type="checkbox"/> 縦軸を対数にする	<input type="checkbox"/> MPCをグラフに表示する	<input type="checkbox"/> 縦軸を対数にする	<input type="checkbox"/> MPCをグラフに表示する	<input type="checkbox"/> 縦軸を対数にする	<input type="checkbox"/> MPCをグラフに表示する
-----------------------------------	---------------------------------------	-----------------------------------	---------------------------------------	-----------------------------------	---------------------------------------

<コメント>

図 5-6 共変量の追加の確認

この場合、喫煙患者の場合に 1 を、非喫煙患者の場合に 2 を入力するなど計算式に組み込む (1 と 0 などでもよい。ユーザーが分かりやすい方式が良い)。ちなみにデフォルトにある HD や肝硬変は、該当する患者で 1、そうでない患者で 0 としている。また、その入力についてを各パラメータのコメント欄に記載しておくが良い。

## 5-4. その他

### 5-4-1. データのエクспорт、インポートの対象シート

BMs-Pod は、母集団パラメータなどの様々なデータをできるだけ一つのファイルにすべてを詰め込むことで、外部ファイルを同じフォルダに保存しなければならないとか、そのような煩雑な作業をなくした。一方でアップデートした場合には、ユーザー各々で設定していた事項（母集団パラメータなど）をその都度自身で更新しなければならない。しかし、BMs-Pod の ver 5.3 以降では、データのエクспорт、インポート機能を導入したため、施設ごとの設定を保存しておけば、アップデートが楽になる。

この作業は母集団パラメータの設定、環境設定 2、Antibiogram で可能である。エクспортされたファイルを修正することも可能であるが、対応するセルを間違えないようにしていただきたい。

保存時の名前は、それぞれシートの名前がデフォルトとして表示されるが、とくにファイル名は何でも構わない。ただ、エクспортされたファイルの A1 のセルを変更すれば、ファイルを認識しなくなるので注意。

### 5-4-2. データの保存、読み出し

一般 TDM シートに関してであるが、ver6.2 以降は塩野義による配布ソフト (VCM-TDM e-edition, s-edition, s-edition2009 など)、及びアステラスによる配布ソフト (TEIC-TDM ver.1.1, 2.0 など) で作成されたレポートを読み込むことが出来る。読み込むことが出来るデータは患者情報（名前など）、共変量情報、投与履歴、ベイズ推定患者 PK パラメータ、投与履歴、採決履歴である（グラフは別途描いてほしい）。

これらは全てのバージョンで試したわけではないので、読み込めないファイルがあればご一報していただければ修正したい。が、エクセルファイル以外は対応できないのでご了承いただきたい。

### 5-4-3. ”計算本体”シート

A1 のセルに”MULTI2 (BAYES)”と表示されているのがお分かり頂けるであろう。本システムのベイズ推定アルゴリズムには、Yamaoka らの報告<sup>1)</sup>したプログラムを用いている。

### 5-4-4. Reference シート

PPK パラメータなどの参考文献一覧を記載している。

### 5-4-5. アップデート

ファイルは筆者のホームページによって公開されている。適宜アップデートがあると思

われるので、各々で適宜入手していただきたい。

<http://bmspod.web.fc2.com/>

ただ、アップデート直後は何かと動作が不安定なこともあるので、うまく動かないなど  
があれば、メールで報告していただければ幸いである。メールアドレスはホームページに  
載せているもの、及びソフトウェア起動直後に示される同意画面に載せている。

## 6. Sawchuk-Zaske 法によるシミュレーション

### 基本的な流れ

1. 一般 TDM シートを選択する。(同意画面の後、及び画面下部より)
2. 患者基礎情報、薬剤を入力する。その下部に血漿蛋白結合率や臓器移行性の項目があるが、基本的には触らないでよい。
3. 実際の投与スケジュールを立てる。
4. 血中濃度測定値を3点入力する。(上から順にトラフ値、ピーク値、次回トラフ値となるようにするのがよい)
5. ”シミュレーション開始” ボタンを押す。
6. シミュレーション方法の選択より”Sawchuk-Zaske 法”を選択する
7. 測定値がまだであれば、画面に入力する。
8. シミュレーション開始ボタンを押す

### 緒言

患者個別の薬物動態を推定するためには、これまで学んできたベイズ推定が広く臨床において活用されている。しかし適切な母集団パラメータが存在しない場合は、患者ごとに薬物動態パラメータを求めざるを得ない。本章で紹介する Sawchuk-Zaske 法 (S-Z 法) とは、3点の血中濃度を測定することで、1-コンパートメントモデルに従うと仮定してシミュレーションするものである。1点目はまず投与直前のトラフ値、2点目はピーク値、3点目は次回投与直前のトラフ値といった具合にしなければならない。これまでこのマニュアルをしっかり読んでこられた方々ならば、2点目の測定はできるだけ分布相を避けなければならない。分布相が長くなればなるほど2点目のピーク値の採血タイミングが遅れてくることが理解できるだろう。本章は、アルベカシンの母集団パラメータが存在しないと仮定して”、解説する。

(症例 13) ○○歳の男性患者にアルベカシンを 100mg×2 で投与しているが、今後の投与計画をたてて欲しいとの依頼があった。

この症例では、あえて年齢や体重、血清クレアチニン値を載せていない。S-Z 法では、これらの情報はあまり必要ではないからである (厳密に言えばあれば参考程度になるが、それ

らの情報をシミュレーションに反映させることはできないと考えて良い。)

S-Z 法では前述のとおり、3 点の血中濃度が必要である。よって投与履歴から最適な採血スケジュールを提案する。

### 6-1-1. 投与履歴の確認

これはオーダー履歴やカルテなどで確認する。詳細なデータがあった方がよいだろうが、少なくとも採血スケジュールを立てた時に厳密に行えばよい。今回は、2012 年 8 月 1 日から 100mg×2/日 (10:00、22:00)、点滴時間 1 時間であったとする。

### 6-1-2. 採血スケジュールの立案、測定

投与に合わせて投与直前、ピーク、次回の投与直前の流れで採血を行う。ピークは、分布相が終了する時点を目安とすると良い。

結果、8 月 2 日の朝の投与直前 (10:00)、ピーク値 (11:00)、夕の投与直前 (22:00) で測定した。結果、それぞれで 1.0 μg/mL、7.0 μg/mL、1.0 μg/mL であった。

### 6-1-3. 入力とシミュレーション

BMs-Pod で一般 TDM シートを選択し、投与スケジュール、採血スケジュールを入力する (図 6-1-①)

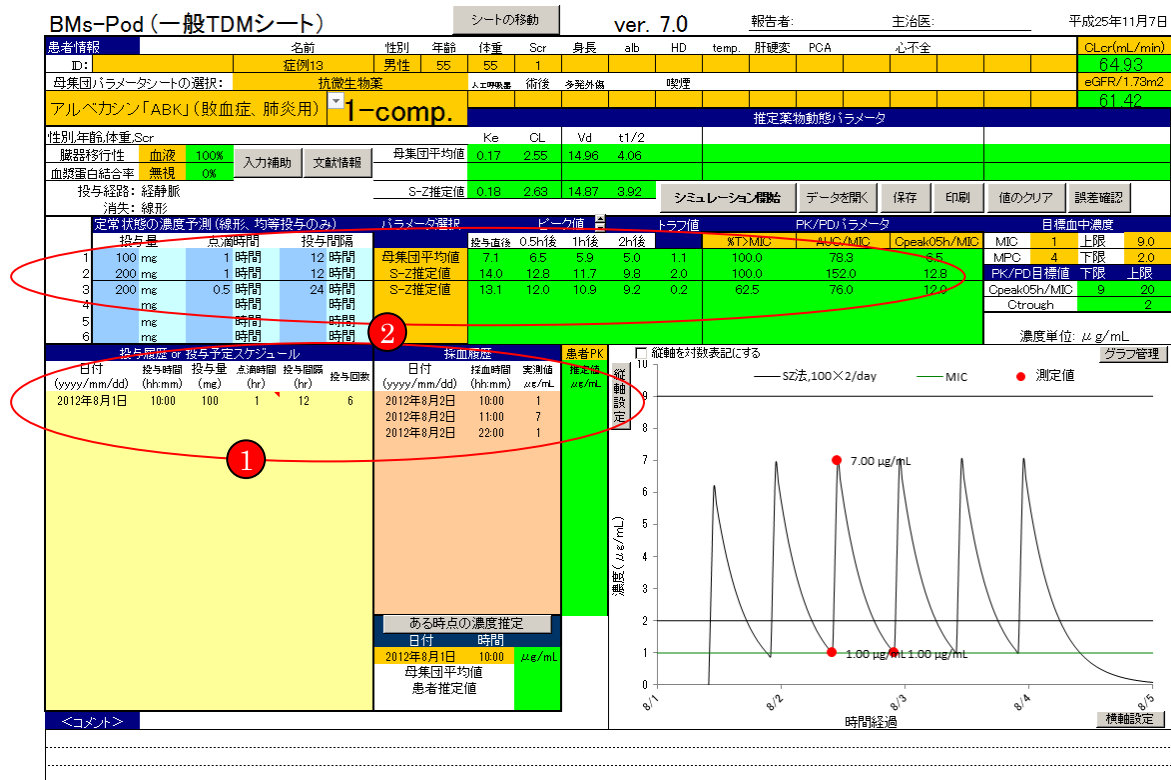


図 6-1 S-Z 法の入力

#### 6-1-4. シミュレーションのスタート

シミュレーション開始ボタンを押し、Sawchuk-Zaske 法のボタンを押すと、“1-コンパートメントモデルを適用します”と表示されるので、OK を押す。

#### 6-1-5. 採血履歴の確認

図 6-2 のように表示されるので、濃度や投与量などを確認する。

Sawchuk-Zaske法			
投与方法			
投与量	点滴時間		
100	mg	1	hr
血中濃度			
	採血日時	採血時間	血中濃度
点滴直前値(トラフ値)	2012/08/02	10:00	1 µg/mL
投与終了後値(ピーク値)	2012/08/02	11:00	7 µg/mL
次回点滴直前値(トラフ値)	2012/08/02	22:00	1 µg/mL
計算開始			
消失速度定数(Ke)	result	/hr	
分布容積(Vd)	result	L	
クリアランス(CL)	result	L/hr	

図 6-2 S-Z 法のメイン画面

#### 6-1-6. 薬物動態パラメータの算出

計算開始ボタンを押すと、図 6-3 のように表示されるので、OK とすると計算が終了する (図 6-1)。

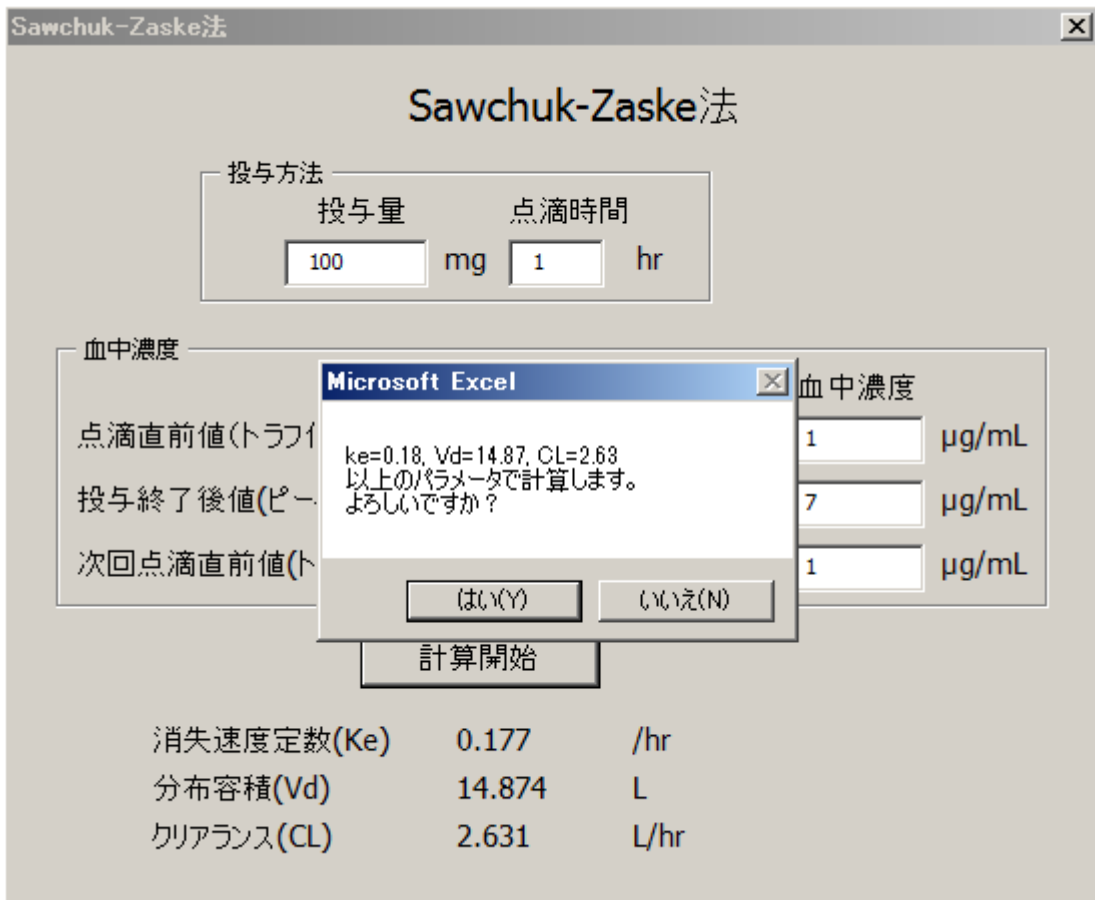


図 6-3 S-Z 法の確認画面

#### 6-1-7. その後の投与設計

このままだとピーク値が足りないように思われるので、8月4日の夜以降は 200mg×1/日とすると、目的のピーク値とトラフ値が得られるだろうことが、定常状態の濃度予測で確認できる(図 6-1-②)。したがって、それ通りに入力し、“8.シミュレーション方法の選択”の Page 2 をクリックすると、“S-Z 投与設計”ボタンが現れる。(図 6-4-①) これは Sawchuk-Zaske 推定が終わっていればアクティブになるボタンである。使い方はベイズ投与設計などと同じである。このボタンを押すと図 6-5 のようなグラフが得られる。(当然再度 Sawchuk-Zaske 法を行ってもよいが)。

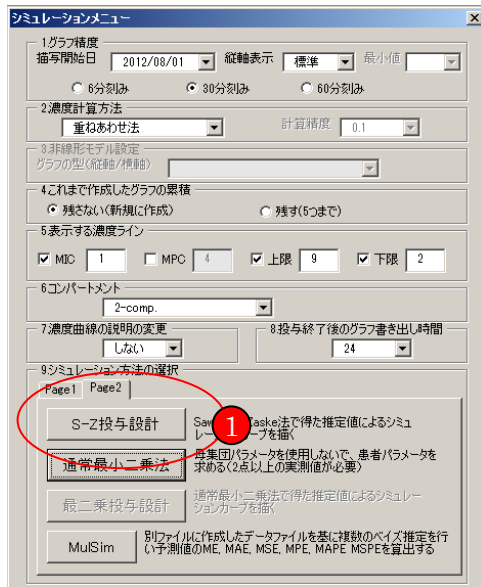


図 6-4 Page2 ボタンと S-Z 投与設計ボタン

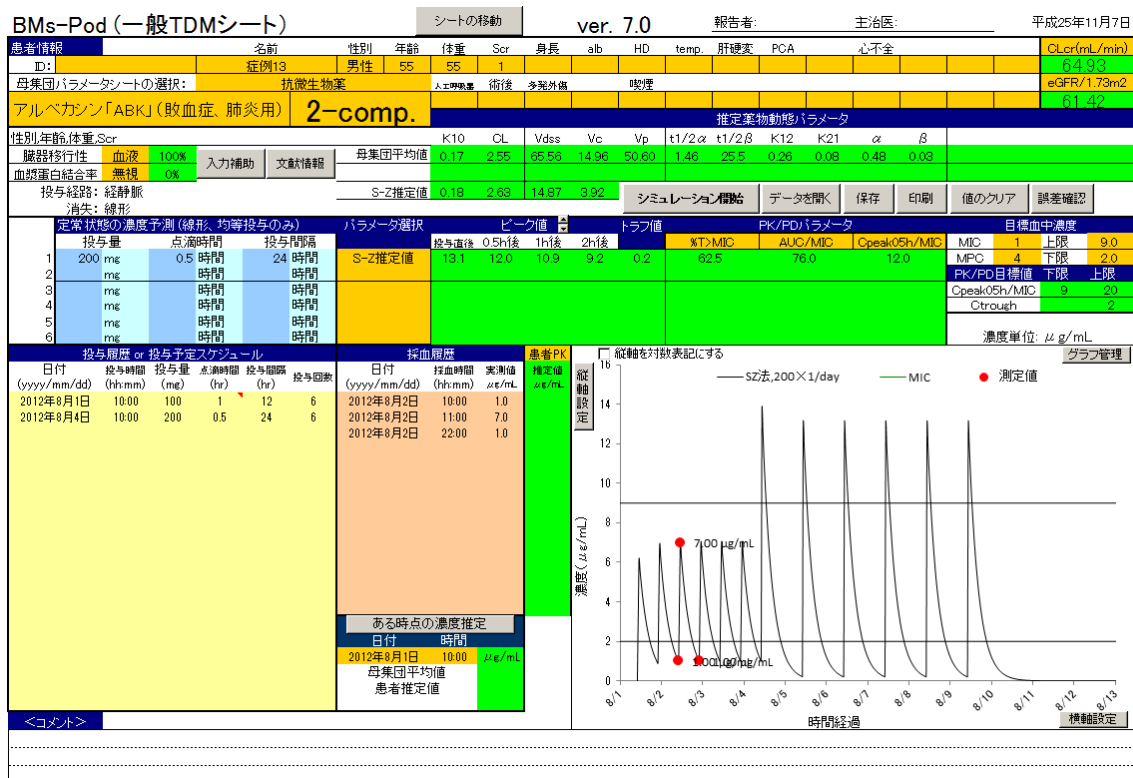


図 6-5 最終画面

以上、S-Z法について概説した。しかし筆者はあまり臨床でこの方法を用いたことがないので、いろんなシミュレーションを試した結果というデバッグが出来ていない。計算式に誤りはないので、おかしい値が示された時にはご一報いただきたい。



*Point in check 14 (余談レベルです)*

Sawchuk-Zaske 法は母集団パラメータが存在しない場合のリーサルウエポンの一つであり、決定論的方法と言われる。推定論的方法のリーサルウエポンの一つが後述する最小二乗法である。しかしどんな薬剤であれ、添付文書やインタビューフォームに薬物動態パラメータが記載されていると思われるので、できればそちらを利用してベイズ推定を実施した方が、患者に対する侵襲も少なく済むので、適切ではないかと筆者は考える。ただ、PKパラメータが目の前の患者に適用できるかといった命題は、常に検討されるべきである。

## 7. 通常最小二乗法によるシミュレーション

### 基本的な流れ

1. 一般 TDM シートを選択する。(同意画面の後、及び画面下部より)
2. 患者基礎情報、母集団パラメータシート、薬剤を入力する。その下部に血漿蛋白結合率や臓器移行性の項目があるが、基本的には触らないでよい。
3. 実際の投与スケジュールを立てる。
4. 血中濃度測定値を数点入力する。
5. ”シミュレーション開始” ボタンを押す。
6. シミュレーション方法の選択 Page2 のタグをクリックし、”通常最小二乗法” を選択する

### 緒言

前章では母集団パラメータの存在しない薬剤について、0次吸収（静注など）1-コンパートメントモデルを仮定したパラメータ推定方法について学んだ。本章では、1次吸収であったり、2-コンパートメントモデルをどうしても考えなければならない薬剤について、患者パラメータを求める方法を示す。しかし一般臨床で行うことは極めてまれと考えて良いだろう。ほとんどの場合添付文書やインタビューフォームに記載されたパラメータを用いたベイズ推定が可能だからである。しかしどうしても特殊な状態にある場合に正確に患者パラメータを推定する必要がある場合には実施せざるを得ない。

(症例 14) とある患者にある薬剤を 8:00am に経口投与したところ、次のような血中濃度推移が得られた。トラフを  $15 \mu\text{g/mL}$  -  $20 \mu\text{g/mL}$  でコントロールするための投与法を教えてほしい。

8:30  $5 \mu\text{g/mL}$ , 9:30  $32 \mu\text{g/mL}$ , 11:00  $28 \mu\text{g/mL}$

15:00  $18 \mu\text{g/mL}$ , 20:00  $7 \mu\text{g/mL}$ , 28:00  $2 \mu\text{g/mL}$

#### 7-1-1 基礎患者データの入力

ID や患者情報を任意で入力する。しかし共変量を入力しても意味はないだろう。

#### 7-1-2 薬剤の選択

薬剤の選択を行う時に、一番上に”ベイズ推定ではなく通常最小二乗法を実施する”という

項目があるため、それをクリックすると、図 7-1 が立ち上がる。しかし登録された母集団薬物動態パラメータを用いたい場合は通常通りそれを選んでよいが、ベイズ推定はできずに単に推定のための初期値を利用するにすぎないことを明記しておく。

今回は経口線形 1-comp で計算することとし、モデル 4 を選択する。

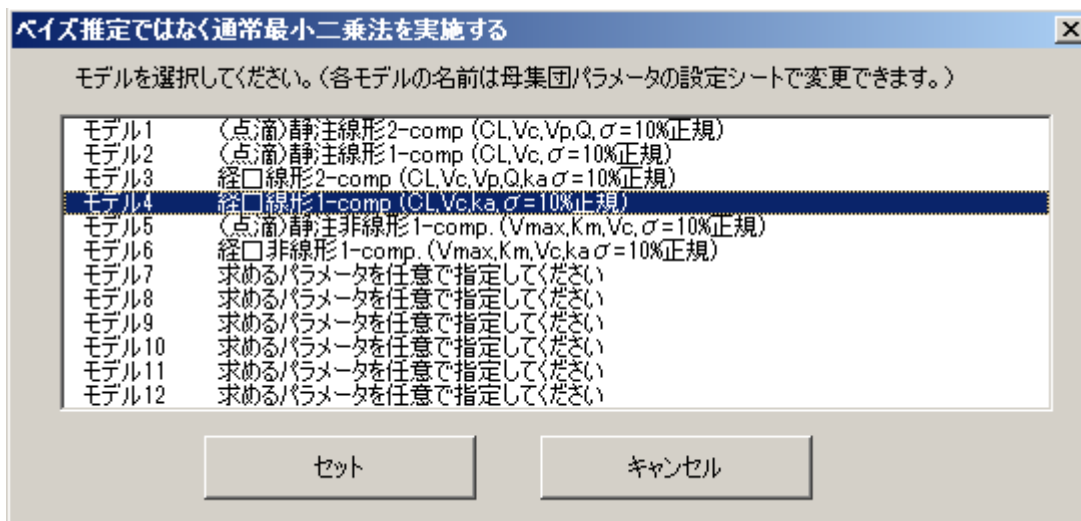


図 7-1 通常最小二乗法のモデル選択

### 7-1-3 投与履歴の入力

図 7-2-①のように入力する。

BMs-Pod (一般TDMシート) シートの移動 ver. 7.0 報告者: 主治医: 平成25年11月7日

患者情報		名前	性別	年齢	体重	Scr	身長	HD	temp	肝臓薬	PCA	心不全	CLcr(ml/min)			
ID:	症例14															
母集団パラメータシートの選択:		抗微生物薬	マエ呼吸器	術後	多発骨折	喫煙							eGFR/1.73m2			
モデル4		1-comp.		推定薬物動態パラメータ												
経口線形1-comp (CL,Vc,ka,σ=10%正規)																
臓器移行性	血液	100%	入力補助	文献情報	母集団平均値	Ke	CL	Vd	t1/2	ka	LagTime	F				
血漿蛋白結合率	無視	0%			母集団平均値	0.20	4.00	20.00	3.47	0.5	0.5	1				
投与経路: 経口Or筋注orその他 消失: 線形																
シミュレーション開始 データを開く 保存 印刷 値のクリア 誤差確認																
定常状態の濃度予測 (線形, 均等投与のみ)																
投与量				投与間隔				ピーク値				トラップ値				
1	me	時間	時間			投与直後	0.5h後	1h後	2h後	XT/MIC	AUC/MIC	Cpeak/0.5h/MIC	MIC	0	上限	0.0
2	me	時間	時間										MPC	0	下限	0.0
3	me	時間	時間										PK/PO目標値	下限	上限	
4	me	時間	時間													
5	me	時間	時間													
6	me	時間	時間													
濃度単位: μg/mL																
投与履歴 or 投与予定スケジュール																
日付	投与時間	投与量	投与間隔	投与回数	日付	採血時間	測定値	患者PK	縦軸: 濃度 (μg/mL)							
(yyyy/mm/dd)	(hh:mm)	(mg)	(hr)	(hr)	(yyyy/mm/dd)	(hh:mm)	μg/mL	μg/mL	横軸: 時間経過							
2013年3月20日	8:00	1000	24	1	2013年3月20日	8:30	5		横軸設定							
					2013年3月20日	9:30	32									
					2013年3月20日	11:00	28									
					2013年3月20日	15:00	18									
					2013年3月20日	20:00	7									
					2013年3月21日	4:00	2									
ある時点の濃度推定																
日付	時間	μg/mL														

図 7-2 投与履歴、採血履歴の入力

7-1-4 採血履歴の入力

図 7-2 のように入力する。

7-1-5 シミュレーションの開始 (初期投与設計)

シミュレーション開始ボタンを押し、初期投与設計を行う。これは各パラメータの初期値が、ある程度実測値を説明できるものであることを確認するためである。すると図 7-3 のようなグラフが描かれた。今回の場合は Vd や Ka に問題がありそうだが、あまりにかけ離れているわけではないので可と考える。しかし図 7-4 のようにあまりにかけ離れている場合は、初期値を変更した方が良い。これは”母集団パラメータの設定”シートの下部、及び後述する”最小二乗法推定”のボタンを押した後に設定できる。

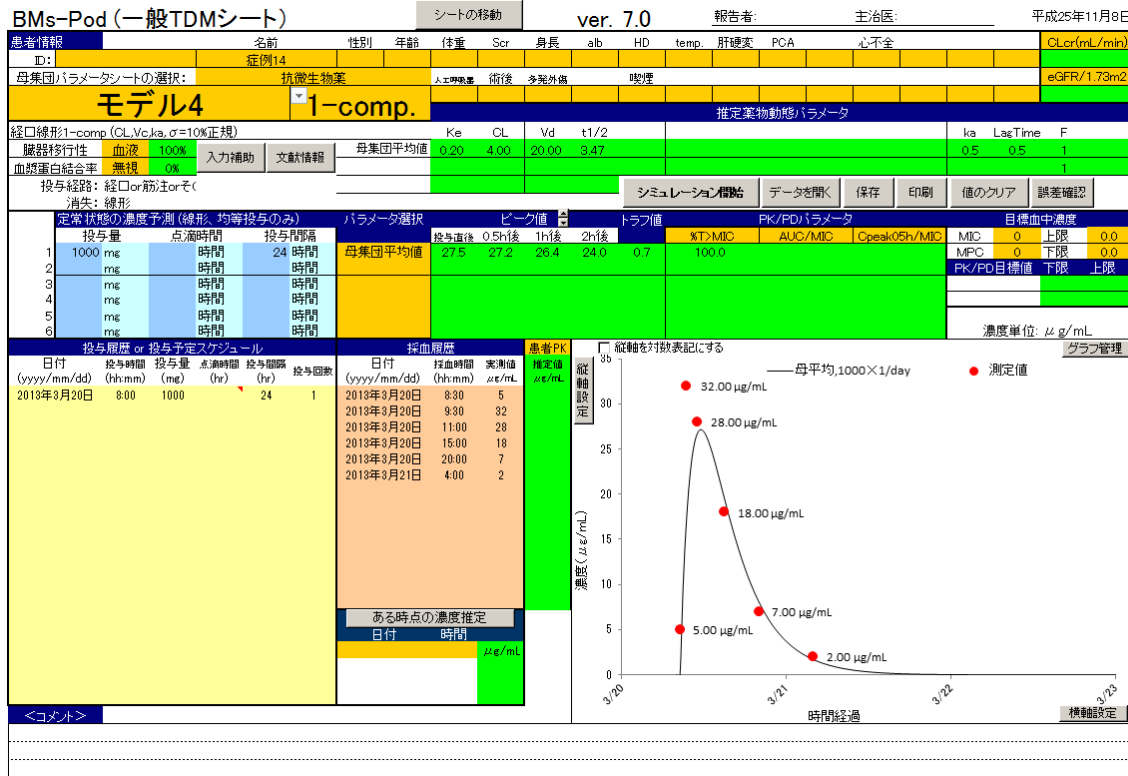


図 7-3 通常最小二乗法のための初期投与設計①

初期値はある程度実測値を示しているといえる。

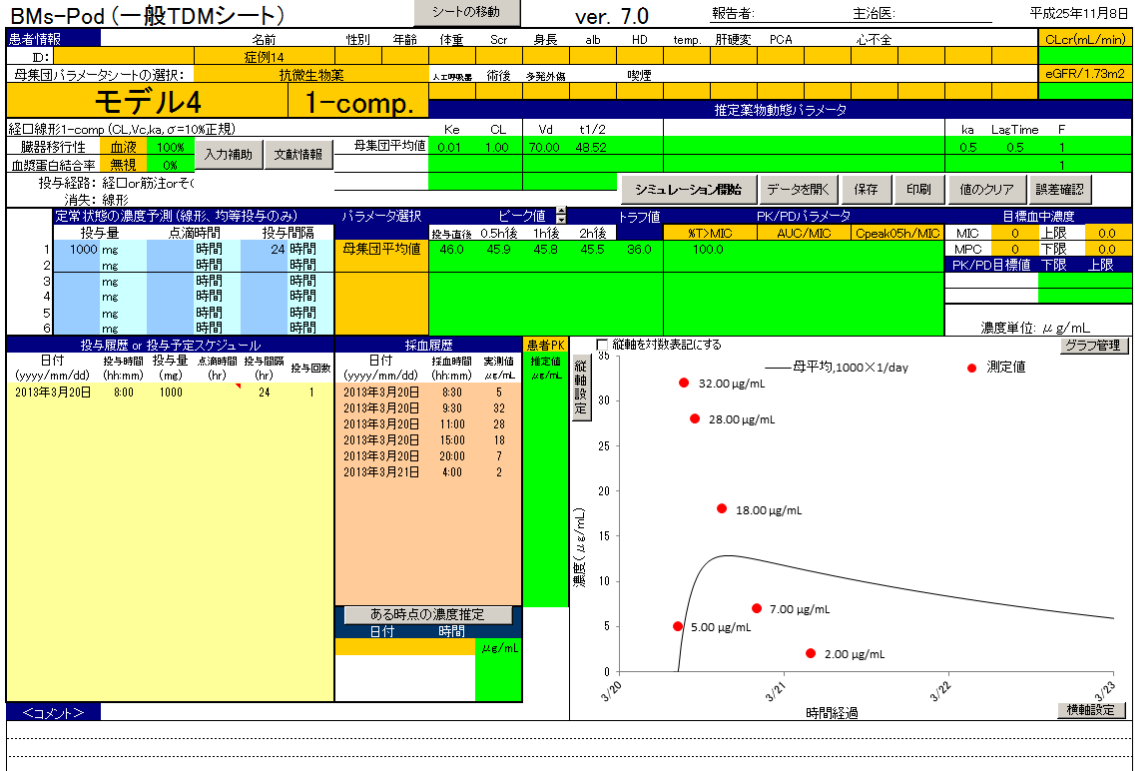


図 7-4 通常最小二乗法のための初期投与設計②

初期値はまったく実測値を説明していない。初期値の変更が求められる。

7-1-6 シミュレーションの開始 (最小二乗法)

ある程度初期値が決まったら、シミュレーション開始ボタンを押し、”8.シミュレーション方法の選択”において Page2 をクリックし、通常最小二乗法を選択する (図 7-5)。すると初期値の確認画面が表示される (図 7-6)。初期値はここでも変更できる。また、区分を”推定対象”、”固定”に選択でき、”固定”とした場合に固定値として扱うこととなる。(図 7-6-①)そしてバイズ推定と同様に OK ボタンを押下するとシミュレーションが始まる。結果を図 7-7 に示す。

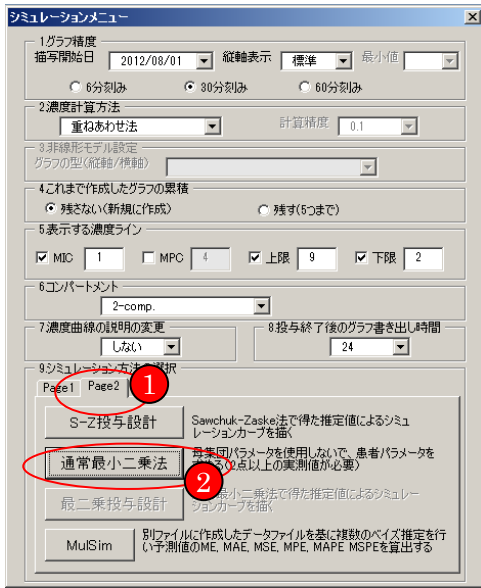


図 7-5 通常最小二乗法ボタン (①、②)

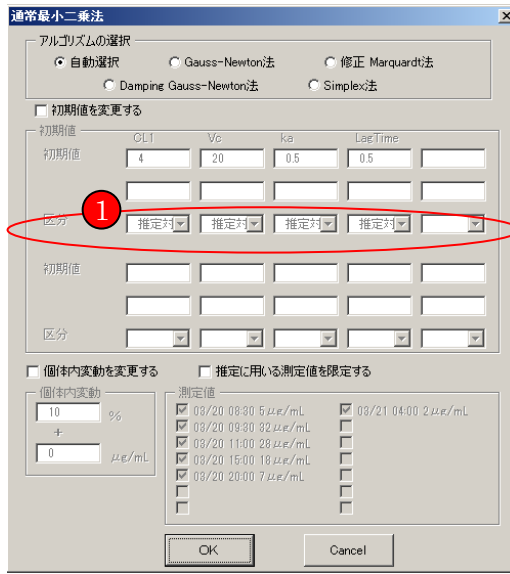


図 7-6 最小二乗法メニュー

初期値に個体間変動がなく、区分として  
“推定対象”、”固定”を選択できる。

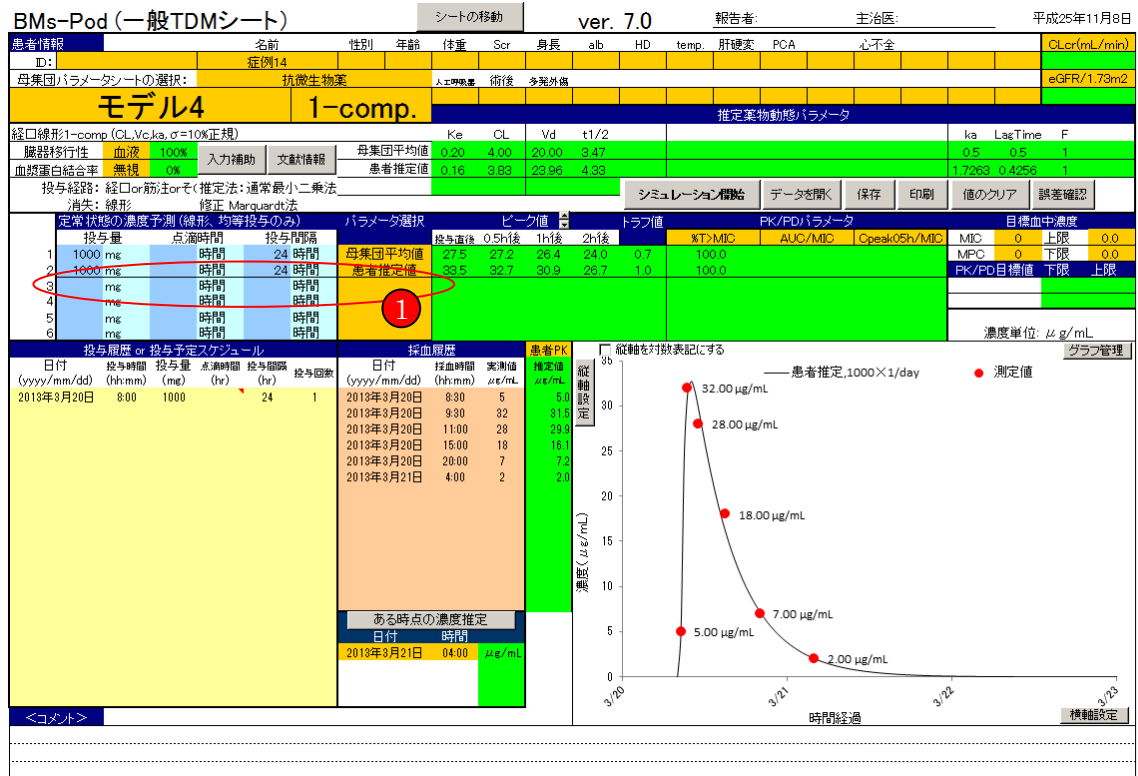


図 7-7 通常最小二乗法による推定グラフ

ある程度妥当な値が得られたと考えられる。

### 7-1-7 通常最小二乗法推定値を用いた、最適な投与計画の検討

あとは他の方法と同様に設計を行う。具体的には”定常状態の濃度予測”で検討し(図 7-7-①)、シミュレーショングラフを描けばよい。今回は翌日から 1000mg を 8 時間おきに投与した場合の血中濃度グラフを示す。(図 7-9-①)。グラフを描くには、”最二乗投与設計”ボタンを押す。(図 7-8-①)

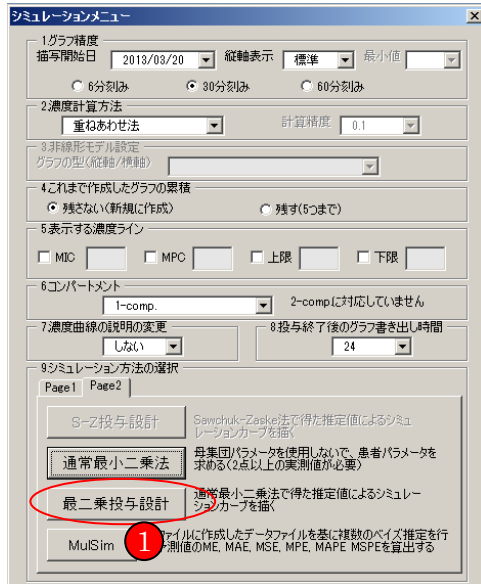


図 7-8 最二乗投与設計ボタン

通常最小二乗法投与設計とは文字数の関係上表示できないため、このように略した。

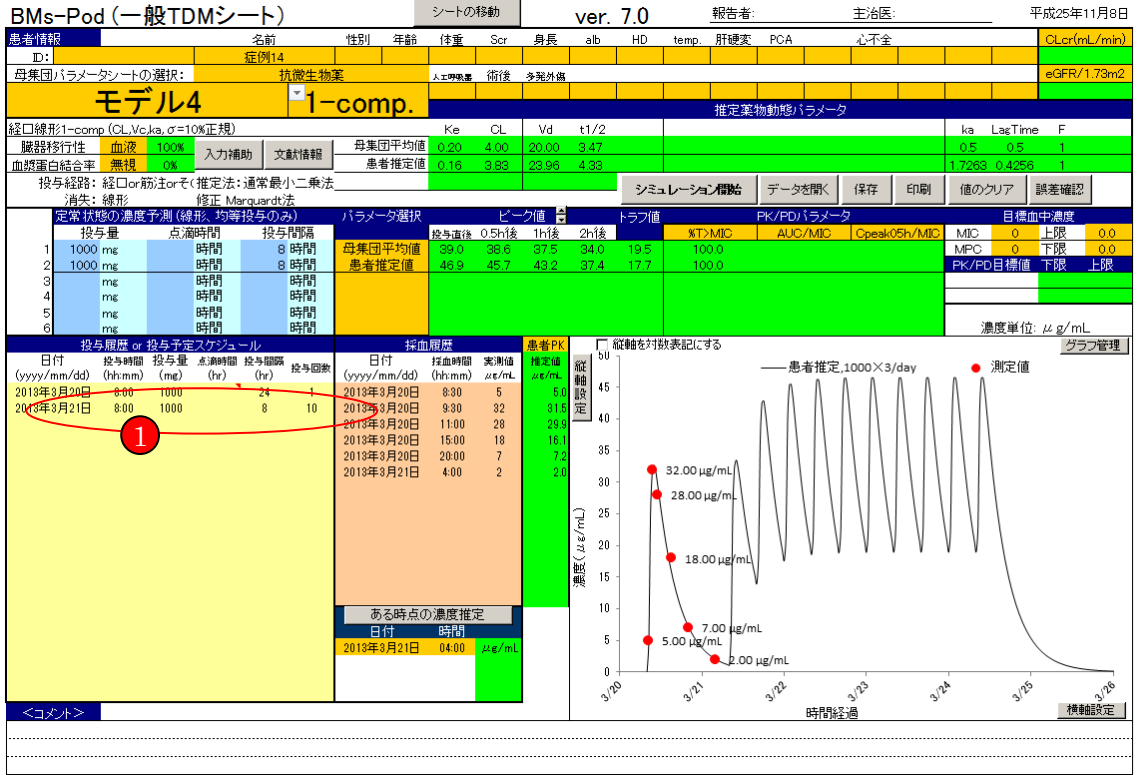


図 7-9 通常最小二乗法最終画面。



### Point in check 15 (余談レベルです)

血中濃度で何かを議論できる薬剤は多くなく、むしろ少なくなってきた。降圧剤や利尿剤など、通常の投与を行えば特に問題はない。しかしそこに副作用が関わってくるために TDM が必要な薬剤があるわけである。一方、古典的な抗凝固剤であるワルファリンは PT をモニターする必要があるが、リバロキサバンなど新世代のモニタリング不要の抗凝固剤が開発されるなど、増々 TDM が不要になってきている。現時点では腎機能に応じて投与量を減じなければならないが、いずれは極めて安全性が高い抗凝固剤が開発され、どんな患者においても画一的な投与方法で十分な効果が得られるようになるかもしれない。そういう意味では TDM は遠い未来、必要のないものになるのかもしれない。

しかし抗微生物薬だけは別である。MIC を考慮する必要のないくらい大量を投与することが可能になれば、まずモンテカルロシミュレーションなどは必要ない。しかし必ずその抗微生物薬に対して耐性を獲得、もしくは MIC が上昇した株が出現する。現時点でも抗微生物薬の開発はスローペースになっており、いずれはストップするかもしれない (パラダイムシフトが必要な時代に来ている)。よって今という時代において、できるだけ MIC を上昇させない工夫が必要であり、そのためにはモンテカルロシミュレーションやベイズ推定は常に必須のものである。パラダイムシフトが起きない限り、できればこの状態を何百年も、何千年も維持したいわけである。

## 8. MulSim について

### 基本的な流れ

1. ホームページ (<http://bmspod.web.fc2.com/>) からデータシート作成用ファイル (DataForMulSim.xls) をダウンロードし、データシートを作成する (作成したシートは保存して閉じる)。
2. 一般 TDM シートよりシミュレーション開始ボタンを押し、”MulSim”ボタンを押す。
3. データシートを作成したファイルを選択し、データシートのあるシートを選択する。
4. シミュレーションが開始され、終了するとデータ出力シートの名前を入力ダイア

### 緒言

MulSim とは、Multiple simulations の事で、多くの条件についてベイズ推定 (Bayesian estimation) や母集団平均推定 (population mean estimation) を一気に引っちゃおうというプログラムである。完全に実臨床では必要でないが、何かしら予測性のデータをまとめたいときに重宝するプログラムである (はずである)。データシートの作成さえ行えばあとは少しずつ条件を変更しつつ、いろんなシミュレーションが同時に可能である。

“基本的な流れ”(上記)にも示したが、まずはデータシートの作成方法について説明する。

8-1-1. データシート作成用ファイルをダウンロードする。

ホームページよりデータシート作成用ファイル”DataForMulSim.xls”を適宜ダウンロードする。ファイル名は自由に変えてもよい。

ファイルを開くと、データシートが表示される (図 8-1)

データシート(データシートを複数作成する場合は、このシートをコピーしてください。)

※このシートへのデータは手動で自由に編集できます。  
 ※行1～行10には行を挿入できませんが、メモを取ることは可能です。

データ取り込み      クリア

No.	ID	Name	Drug	Comp	Methc	Cov1 性別	Cov2 年齢	Cov3 体重	Cov4 Scr	Cov5 身長	Cov6
1	1059203	テイコプラニン「T		2-comp.	ss-Newtc	男性	79	44.5	1.08		
2	1059203	テイコプラニン「T		2-comp.	ss-Newtc	男性	79	44.5	1.08		
3	115045	バンコマイシン「VCM」(塩		2-comp.	Simplex法	男性	75	70.4	0.8		
4	123331	バンコマイシン「VCM」(塩		2-comp.	Simplex法	女性	76	41.3	0.6		
5	1017071	バンコマイシン「VCM」(塩		2-comp.	Simplex法	男性	81	60	0.8		
6	1182625	バンコマイシン「VCM」(塩		2-comp.	Simplex法	男性	85	48.8	0.97		
7	1192892	バンコマイシン「VCM」(塩		2-comp.	Simplex法	男性	96	31.2	0.8		
8	118281	テイコプラニン「T		2-comp.	-Gauss-Newton法		72	76	0.96		

図 8-1 データシート

入力できるデータは以下の通りである。

No. (自由に入力)、ID、名前、Drug (薬剤名)、Comp (コンパートメントモデル)、Method (ベイズ推定アルゴリズム)、Cov (各種共変量)、血漿タンパク結合率、横軸グラフタイプ (時系列か一日投与量)、採血履歴、投与履歴。

各項目は自由に変更できる。No.は自分で割り振る必要がある。データシートは複製することができる。

### 8-1-2. データシートにデータを追加する。

手入力で一つ一つ入力してもよいが、図 8-1-①にもあるように、保存されたファイルから読み込むことも可能である。“データ取り込み”ボタンを押すと、図 8-2 が表示される。

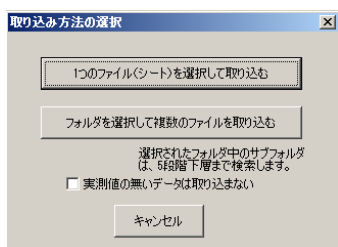


図 8-2 取り込み方法方法の選択

見ての通り、1つのファイルのみか、もしくは任意のフォルダに含まれるデータファイルをもとめて取り込むことが可能である。初期投与設計のみのデータファイルを取り込まないためには、“実測値のないデータは取り込まない”のチェックボックスをオンにするとよい。

出来上がったデータシートは右のほうへスクロールし、データがどのように入力されて

いるかを確認するとよい。

### 8-1-3. MulSim を開始する

データシートを作成したら、DateForMulSim.xls は保存して終了する。次に BMs-Pod を立ち上げ、”一般 TDM シート”を選択し、シミュレーション開始ボタンを押す。”投与、採血履歴がありません。”と罵られても気にせず先に進むと、”8.シミュレーション方法の選択”の Page2 に”MulSim”ボタンがある (図 8-3)

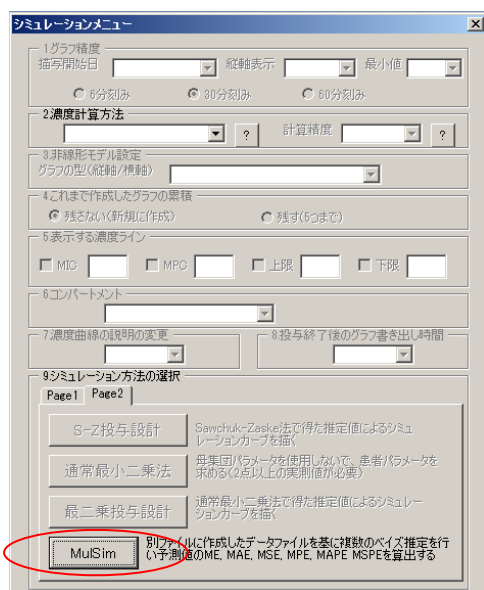


図 8-3 MulSim ボタン

このボタンは常に押すことが出来る。

ボタンを押すと、データシートのあるエクセルファイルを選択するダイアログが現れ、正しくファイルを選択すると、データシートを選択するダイアログが現れる。解析したいシート名を選択することで、MulSim がスタートする。終了すると結果シートの名前を任意で指定できるダイアログが示され、正しく入力されると解析を終了する (図 8-4-①～④)。

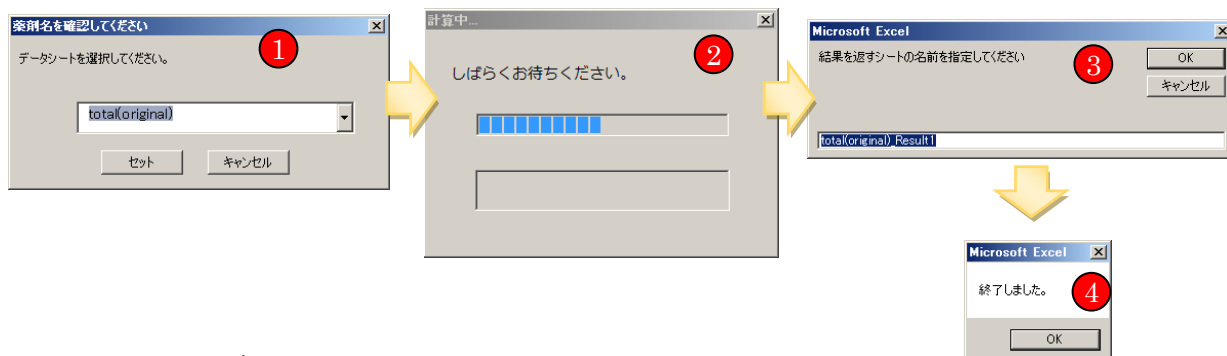


図 8-4 MulSim の流れ

### 8-1-4. 結果を確認する

MulSim が終了すると、結果シートが表示される (図 8-5, 8-6)。

母集団平均値													患者推定値																					
No.	Ke	K10	KL	Vmax	Vd	Vdss	T1/2	Vc	Vp	t1/2 $\alpha$	t1/2 $\beta$	K12	K21	$\alpha$	$\beta$	Ka	Lagtime	Ke	K10	KL	Vmax	Vd	Vdss	T1/2	Vc	Vp	t1/2 $\alpha$	t1/2 $\beta$	K12	K21	$\alpha$	$\beta$	Ka	Lagtime
1	0.03	0.36	91.9	10.4	81.5	1.51	188	0.38	0.05	0.46	0	0.04	0.33	61.2	7.05	63.4	1.47	141	0.38	0.06	0.47	0	0.04	0.33	60.5	7.78	52.7	1.47	140	0.38	0.06	0.47	0	
2	0.03	0.36	91.9	10.4	81.5	1.51	188	0.38	0.05	0.46	0	0.04	0.33	60.5	7.78	52.7	1.47	140	0.38	0.06	0.47	0	0.04	0.33	61.8	18.1	43.7	0.8	16.5	0.53	0.22	0.87	0.04	

図 8-5 MulSim の結果シート 1

Ke, K10, Km と CL, Vmax と Vd, Vdss と T1/2, Vc はそれぞれ同じ列のセルに表示される。

よってコンパートメントや消失モデル (線形 or 非線形) によるシミュレーションが同時に行われるような場合に注意が必要である。

採血データ-1													採血データ-2																										
Ka	Lagtime	集団PK	誤差%	絶対誤差	二乗誤差	誤差%	絶対誤差	二乗誤差	誤差%	絶対誤差	二乗誤差	誤差%	絶対誤差	二乗誤差	誤差%	絶対誤差	二乗誤差	誤差%	絶対誤差	二乗誤差	誤差%	絶対誤差	二乗誤差	誤差%	絶対誤差	二乗誤差	誤差%	絶対誤差	二乗誤差	誤差%	絶対誤差	二乗誤差	誤差%	絶対誤差	二乗誤差	誤差%	絶対誤差	二乗誤差	誤差%
15.2	-8.9	8.88	78.8	-37	36.8	1356	20.9	-3.2	3.22	10.4	-13	13.4	17.9	19.6	-4.4	4.36	19	-18	10.2	330	24.9	0.89	0.79	3.7	3.7	13.7	24.8	0.8	0.8	0.63	3.32	3.32	11						

図 8-6 MulSim の結果シート 2

図 8-5 から右にスクロールしたらこの画面が得られる。採血データ 2 までしかこの図では表示していないが、同様の繰り返しは採血データ 5 まで繰り返される。当然血中濃度データがない場合は空欄となる。

少し小さくて見づらいが、示されるデータは左から順に以下のとおりである。

- 母集団平均 PK パラメータ (図 8-5-①)
- 患者最終推定 PK パラメータ (全ての血中濃度を用いた推定値) (図 8-5-②)
- 平均値、標準偏差、最大値、中央値、最小値、95%信頼区間
- 採血データ (初回~5 回目について) のそれぞれについて、
  - ✓ 母集団平均 PK パラメータによる推定値 (母集団 PK、図 8-6-①)
  - ✓ 一つ前までの血中濃度データを用いた患者推定 PK パラメータによる推定値 (患者 PK1、図 8-6-②)
    - たとえば 2 つの血中濃度データがあるとする、1 回目に測定された血中濃度データのみを用いて算出された患者推定 PK パラメータを

使って、2回目に測定された血中濃度の予測値を算出したもの。

- 10の血中濃度データがあるとする、1～9回目に測定された血中濃度データ(9個)を用いて算出された患者推定PKパラメータを使って、10回目に測定された血中濃度の予測値を算出したもの。
  - 図9-6の”採血データ1”では、患者PK1は表示されていない。1回目の血中濃度データ以前に測定された血中濃度が存在しないためである。
- ✓ すべての血中濃度データを用いた患者推定PKパラメータによる推定値(患者PK<sub>final</sub>、図8-6-③))
  - ✓ およびそれぞれの誤差、絶対誤差、二乗誤差、%誤差、%絶対誤差、%二乗誤差 [これらの平均値がそれぞれ ME (mean prediction error), MAE (mean absolute prediction error), MSE (mean squared prediction error), MPE (mean percentage prediction error), MAPE (mean absolute percentage prediction error), MSPE (mean squared percentage prediction error) と呼ばれる(図8-6-④)<sup>56)</sup>。RMSE (root mean squared prediction error)や RMSPE (root mean squared percentage prediction error) はこれらの95%信頼区間は、それぞれ MSE, MSPE およびこれらの95%信頼区間の平方根をとればよい。

**Point in check 16 (余談レベルです)**

MulSim がどれほどの必要があるのかわからない。少なくとも自分は使うことが多々あるが、それでも3つ以上の血中濃度データを用いることはまずない。ただ、2つ以上の血中濃度データを扱う時に必要なプログラムを書くと、3つ以上のデータを扱うプログラムとほぼ同じような記述で可能なので、とりあえず5つの血中濃度データを扱えるようにした。

# 9. おまけ機能

1. 一般 TDM シートにおける、定常状態の濃度予測で、表示値が小数点になっている。

図 9-1 を参照するとよいが、これは炭酸リチウムなどの時に問題になる。ピーク値とトランプ値が同じ値になってしまっている。この場合には”ピーク値”の文字の右側にある上下矢印をクリックすることで、小数点を変更することが出来る。(図 9-2-①)

BMs-Pod (一般TDMシート) シートの移動 ver. 7.0 報告者: 主治医: 平成25年11月8日

患者情報												eGFR/mL/min																									
ID:	名前	性別	年齢	体重	Scr	身長	肝硬変	心不全	併用	喫煙	SPI	OCB																									
母集団パラメータシートの選択: その他												eGFR/1.73m2																									
炭酸リチウム「Li」(PEDAより) 1-comp.												推奨薬物動態パラメータ																									
体重	臓器移行性		血液	100%	入力補助	文献情報	母集団平均値					Ke	CL	Vd	t1/2	ka	LagTime	F																			
	血漿蛋白結合率		無視	0%			母集団平均値					0.03	1.16	43.45	26.08	1.84	0	1																			
投与経路: 経口or筋注orその他												シミュレーション実行			データを開く	保存	印刷	値のクリア	誤差確認																		
消失: 線形												PK/PDパラメータ			目標血中濃度																						
定常状態の濃度予測 (線形、均等投与のみ)												パラメータ選択			ラフ値			PK/PDパラメータ																			
投与量	点滴時間	投与間隔	投与直後		0.5h後	1h後	2h後	ラフ値			%T/MIC			AUC/MIC			Cpeak/0.5h/MIC			MIC			0			上限			1.2								
1	100 mg	時間	8	時間		時間	時間	母集団平均値			0.3			0.3			0.3			0.3			0.3			100.0			0			下限			0.3		
2	mg	時間	時間	時間		時間	時間	母集団平均値																													
3	mg	時間	時間	時間		時間	時間	母集団平均値																													
4	mg	時間	時間	時間		時間	時間	母集団平均値																													
5	mg	時間	時間	時間		時間	時間	母集団平均値																													
6	mg	時間	時間	時間		時間	時間	母集団平均値																													
投与履歴 or 投与予定スケジュール												採血履歴			母集団PK			縦軸設定			横軸設定																
日付	投与時間	投与量	点滴時間	投与間隔	投与回数	日付	採血時間	測定値	母集団PK	縦軸設定			横軸設定																								
(yyyy/mm/dd)	(hh:mm)	(mg)	(hr)	(hr)	(hr)	(yyyy/mm/dd)	(hh:mm)	mEq/L	mEq/L	縦軸設定			横軸設定																								
ある時点の濃度推定												縦軸設定			横軸設定																						
日付												時間			mEq/L			縦軸設定			横軸設定																
																		縦軸設定			横軸設定																
<コメント>												時間経過			横軸設定																						
※コメントを選択してください																																					

図 9-1 炭酸リチウムの定常状態の濃度予測①

推定濃度が詳細に判別不明である。①の上下ボタン (気づくだろうか) を押すことで変更可能である。

BMs-Pod (一般TDMシート) シートの移動 ver. 7.0 報告者: 主治医: 平成25年11月8日

患者情報		名前	性別	年齢	体重	Scr	身長	肝硬変	心不全	併用	喫煙	SPI	OCB	CLcr(mL/min)
ID:				55	55									eGFR/1.73m2
母集団パラメータシートを選択:		その他												
炭酸リチウム「Li」(PEDAより)		1-comp.												
推定薬物動態パラメータ														
体重	Ke	CL	Vd	t1/2	ka	LasTime	F							
臓器移行性	血液	100%	入力補助	文献情報	母集団平均値	0.03	1.16	43.45	26.08					
血漿蛋白結合率	無視	0%												
投与経路: 経口or筋注orそ		消失: 線形												
<input type="button" value="シミュレーション情報"/> <input type="button" value="データを閉く"/> <input type="button" value="保存"/> <input type="button" value="印刷"/> <input type="button" value="値のクリア"/> <input type="button" value="誤差確認"/>														
定常状態の濃度予測(線形、均等投与のみ)														
パラメータ選択		グループ値		トラップ値		PK/PDパラメータ				目標血中濃度				
投与量	点滴時間	投与間隔	投与回数	投与時間	投与回数	XT/MIC	AUC/MIC	Cpeak:05h/MIC	MIC	0	上限	1.2		
100 mg	時間	時間	時間	時間	時間	母集団平均値	0.313	0.312	0.309	0.301	0.267	100.0		
mg	時間	時間	時間	時間	時間				MFC	0	下限	0.3		
mg	時間	時間	時間	時間	時間				PK/PD目標値	下限	上限			
mg	時間	時間	時間	時間	時間				Ctrough	0.3	1.2			
mg	時間	時間	時間	時間	時間				濃度単位: mEq/L					
投与履歴 or 投与予定スケジュール														
日付	投与時間	投与量	点滴時間	投与間隔	投与回数	日付	投与時間	実測値	推定値	縦軸設定				
(yyyy/mm/dd)	(hh:mm)	(mg)	(hr)	(hr)	(hr)	(yyyy/mm/dd)	(hh:mm)	mEq/L	mEq/L	縦軸を対数表記にする				
ある時点の濃度推定														
日付		時間		mEq/L										
グラフ管理														
時間経過														
横軸設定														
※コメントを選択してください														

図 9-2 炭酸リチウムの定常状態の濃度予測②

上下ボタンにより、詳細な値が見えるようになった。

2. 実測値のとなりに、任意の値を示すことが出来る。

ベイズ推定等で実測値を入力するが、その実測値と何かの値を比較することが出来る。それは”母集団 PK”、”患者 PK”、”SZ 患者 PK”、”経過時間”から選ぶことが出来る(図 9-3、図 9-4)。当然ベイズ推定(もしくは最小二乗法)や Sawchuk-Zaske 推定を行っていないければ、それぞれ患者 PK 推定値や SZ 推定値を選んでも空欄のままである。



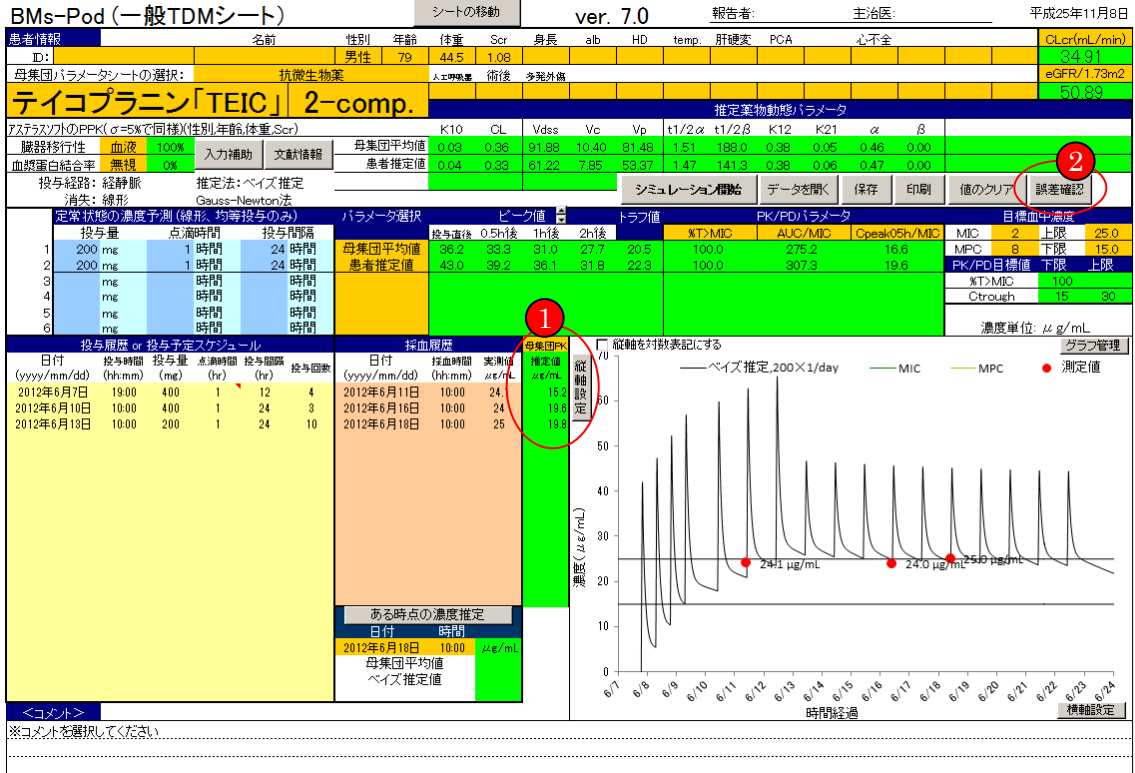


図 9-3 実測値との比較値

このグラフではそれぞれの実測値に対応する”母集団 PK”による推定値が表示してある。

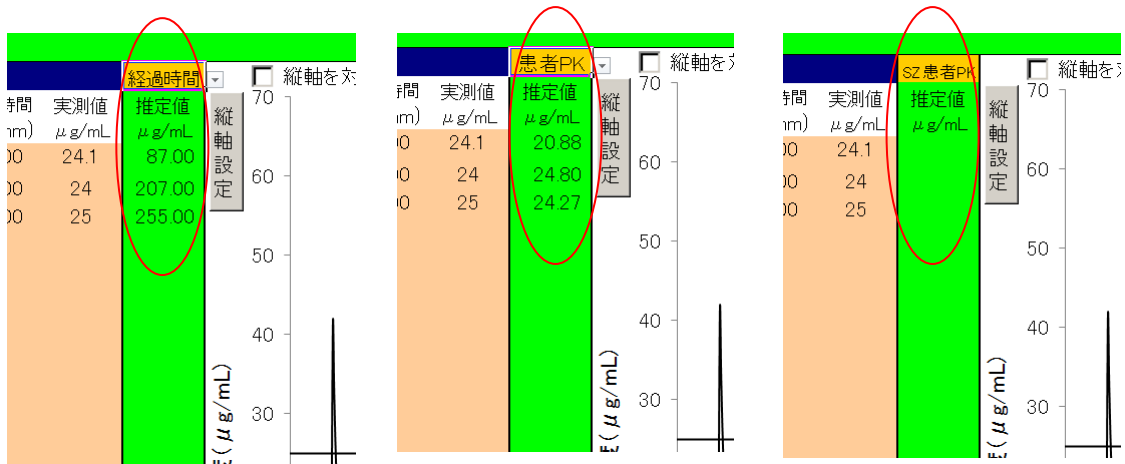


図 9-4 該当箇所拡大図

このシミュレーションでは Sawchuk-Zaske 推定は行っていないので、SZ 患者 PK 推定値は空欄である。

3. 一般 TDM シートでは、さらにベイズ推定後に誤差確認ボタンを押すことができる（図 9-3-②）。これは得られたパラメータと母集団の分布を照らし合わせることで、どの程度母集団から離れているか、合致しているかを統計学的に視覚的に確認することができる。

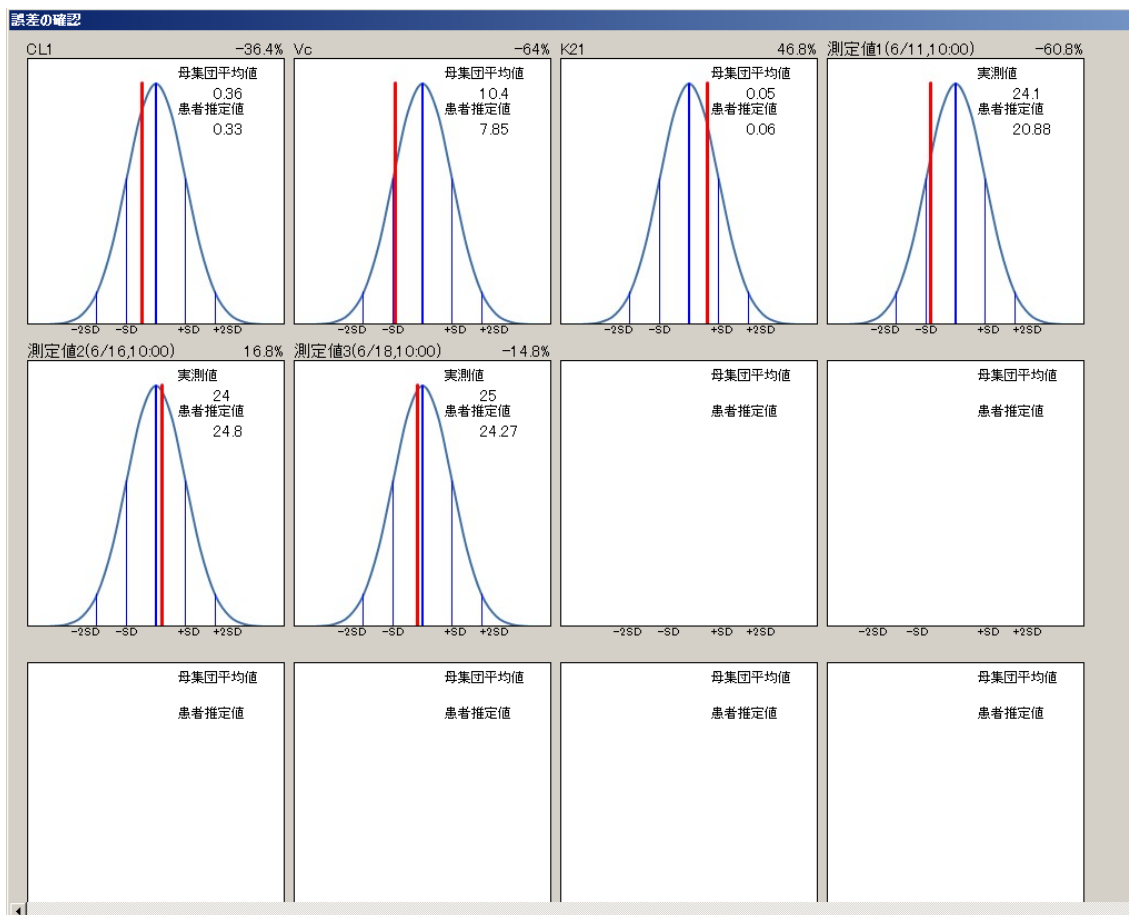


図 9-5 誤差確認画面

赤いラインが患者パラメータ（推定値）である。

この例だと、Vc が大分小さい値となっている。それぞれのグラフの右上にある数値は、母集団からどの程度逸脱しているのかを数値的に示すものであり、 $\pm SD$  で約 $\pm 64\%$ 、 $\pm 2SD$  で約 $\pm 96\%$ だけ離れていることを示している。

4. 一般 TDM シートでは、グラフを描いたあとに MIC や MPC、上限ラインや下限ラインを変更するとダイレクトにグラフが変更される（図 9-5、図 9-6）

ただし、これらの値を一度グラフに描いておく必要がある（シミュレーションメニューでこれらのチェックボックスをはずしてグラフを描いた場合は無効である。）

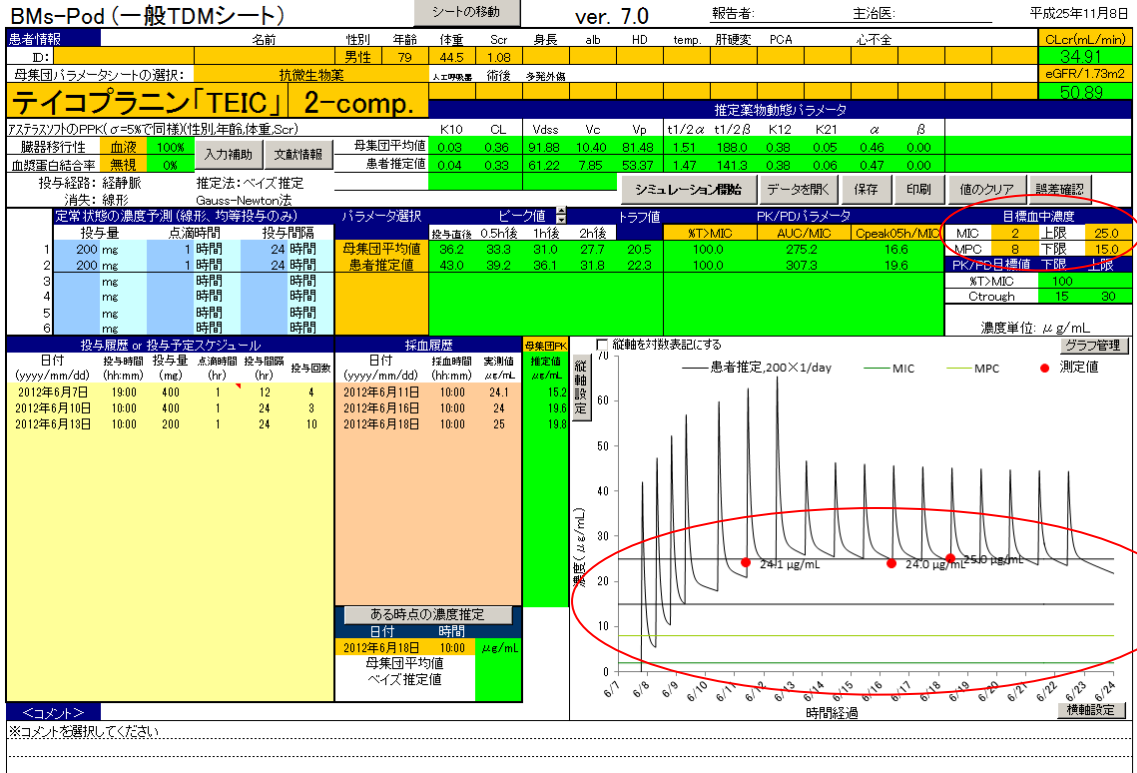


図 9-6 MIC や MPC、上限ライン、下限ラインの表示  
すべてグラフに表示してある。

MIC: 2 (濃い緑), MPC: 8 (淡い緑), 上限ライン: 25 (黒)、下限ライン: 15 (黒)

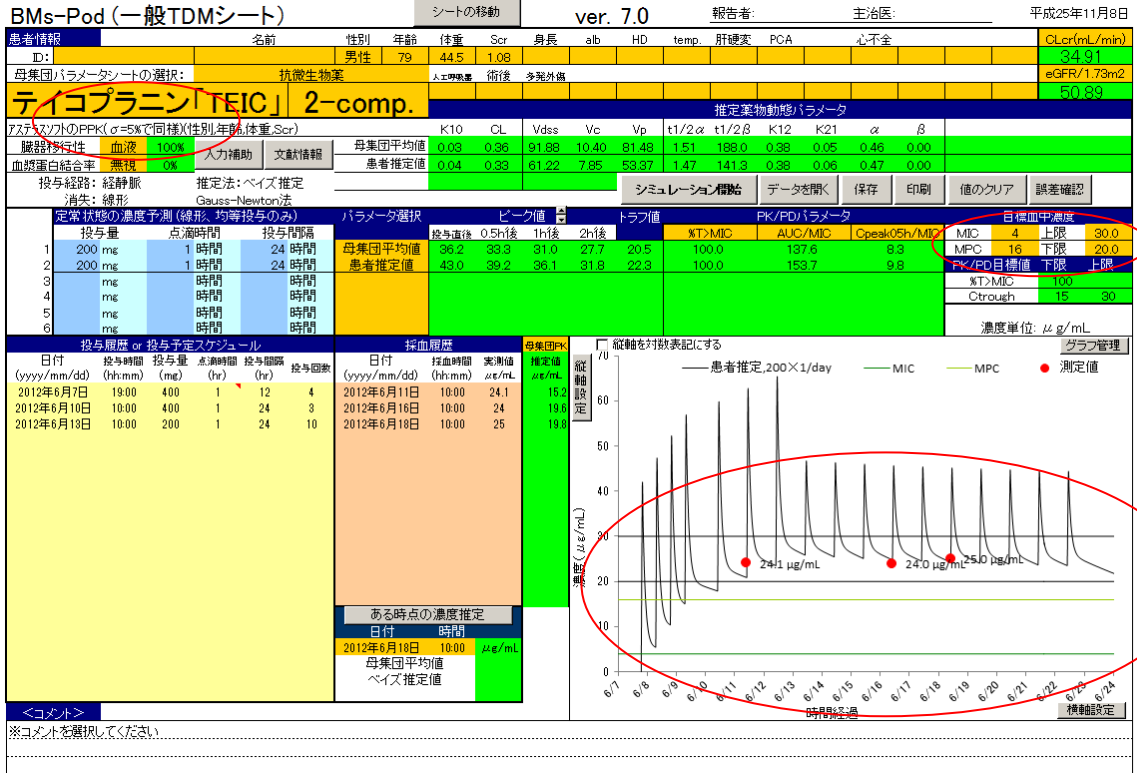


図 9-7 グラフの表示変更

MIC: 4 (濃い緑), MPC: 16 (淡い緑), 上限ライン: 30 (黒)、下限ライン: 20 (黒)

5. 一般 TDM シートやモンテカルロシートでは、共変量の右側 (画面の右上) には、デフォルトで Clcr (mL/min), eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) を示してあるが、ここをクリックすることでほかにも Clcr (L/hr), eGFR (mL/min), BMI, 体表面積 (BSA), 理想体重 (BMI=22 で換算) を表示できる。これらはあくまで表示用であり、母集団パラメータシートで組み込んだ共変量は、ここで表示させなくても計算に反映されているので心配ない。

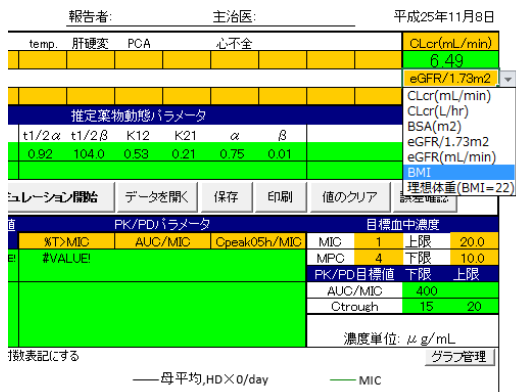


図 9-8 任意の値を表示させることが出来る

6. モンテカルロシートにしる一般 TDM シートにしる、選択された薬剤の文献情報を見ることが出来る。一般 TDM シートでの例を図 9-8 に示す。

The screenshot shows the 'BMs-Pod (一般TDMシート)' software interface. At the top, it displays 'シートの移動 ver. 7.0' and '報告者: 主治医: 平成25年11月8日'. The main area is divided into several sections: '患者情報' (Patient Information) with fields for ID, name, sex, age, weight, etc.; '母集団パラメータシート' (Population Parameter Sheet) for drug selection; '推定薬物動態パラメータ' (Estimated Pharmacokinetic Parameters) with a table of values; and '定常状態の濃度予測' (Steady-state concentration prediction) table. A '文献情報' (Literature Information) dialog box is open, showing a list of references:

- 24. M. Yasuhara, T. Iga, H. Zenda, T. Oguma, Y. Yano, R. Hori, Population Pharmacokinetics of Vancomycin in Japanese Adult Patients, Ther. Drug. Monitor, 20, 139-148 (1998).
- 57. 平田純生, 和泉智, 古久保拓, 透析患者への投薬ガイドブック改訂2版, じほう, 東京 2009
- 58. 五十嵐ら, 血液透析症例におけるvancomycin の適正投与方法の検討, 日本化学療法学会誌, 2003, 51, 693-712
- 60. St Peter W et al, Clinical pharmacokinetics of antibiotics in patients with impaired renal function. Clin Pharmacokinet 1992, 22, 169-210

The dialog box also includes a note: 'この情報は[Ctrl]+[C]でコピーできます。' (This information can be copied with [Ctrl]+[C]).

図 9-9. 文献情報

これは Reference シートに登録された薬剤と、母集団パラメータシートの末尾に設けてある引用文献の番号をつなげるものである。任意で追加された薬剤がある場合には、入力しておく和良好的 (母集団薬物動態パラメータの設定) の頁も参照)。メッセージボックス内にも示してあるが、少なくとも Windows ならば[Ctrl]+[C]でコピーし、他の文書作成ソフトなどに貼り付けることが可能である。

## 10. 参考文献

1. Yamaoka K, Nakagawa T, Tanaka H, Yasuhara M, Okumura K, Hori R. A nonlinear multiple regression program, MULTI2 (BAYES), based on Bayesian algorithm for microcomputers. *J Pharmacobiodyn.* 1985 ; 8(4) : 246-56.
2. K. Ikawa, N. Morikawa, H. Ohge, K. Ikeda, T. Sueda, M. Taniwaki, K. Kurisu, Pharmacokinetic-pharmacodynamic target attainment analysis of meropenem in Japanese adult patients, *J. Infect. Chemother.*, 16, 25-32 (2010).
3. 公文裕巳, 岸幹雄, 水野全裕, 津川昌也, 那須良次, 大森弘之, 健康成人および腎機能障害患者における imipenem/cilastatin sodium の体内動態, *Chemotherapy*, 36, 193-207 (1988).
4. 佐藤信雄, 田中由香利, 渋谷幸代, 芝崎茂樹, Biapenem の感染症患者および健康成人における母集団薬物動態解析, *日本化学療法学会雑誌*, 54, 7-17 (2006).
5. K. Ikawa, N. Morikawa, S. Uehara, K. Monden, Y. Yamada, N. Honda, H. Kumon, Pharmacokinetic-pharmacodynamic target attainment analysis of doripenem in infected patients, *Intern. J. Antimicrob. Agents.*, 33, 276-279 (2009).
6. 吉次広如, 桜井隆雄, 平岡聖樹, 中名生宏, 腎障害患者に対する cefepime の用法・用量の検討, *日本化学療法学会雑誌*, 53, 302-308 (2005).
7. K. Ikawa, K. Nomura, N. Morikawa, K. Ikeda, H. Ohge, T. Sueda, M. Taniwaki, Pharmacokinetic-pharmacodynamic target attainment analysis of ceftazidime in Japanese adult patients, *J. Infect. Chemother.*, 14, 130-136 (2008).
8. 大川光央, 中嶋孝夫, 庄田良中, 池田彰良, 折戸松男, 沢木勝, 菅田敏明, 島村正善, 平野章治, 腎不全時における Ceftazidime の血漿中濃度および尿中排泄動態の変化について, *Chemotherapy*, 32, 811-818 (1984).
9. 渡辺彰, 青木信樹, 二木芳人, 斎藤厚, 河野茂, 柴孝也, 市中肺炎患者を対象とした tazobactam/piperacillin (配合比 1:8 製剤) の臨床薬理試験, *日本化学療法学会雑誌*, 58(S-1), 11-28 (2010).
10. 柴孝也, 高齢者における piperacillin の体内動態の検討, *日本化学療法学会雑誌*, 51, 73-86 (2003).
11. 谷川原祐介, 清水貴子, 戸塚恭一, Levofloxacin500mg 経口投与時の母集団薬物動態/薬力学解析, *日本化学療法学会雑誌*, 57(S-2), 47-54 (2009).
12. 射場一彦, 吉武彬, H. Harrison, M. Hutchison, [<sup>14</sup>C]Meropenem のイヌおよびサルにおける体内動態, *Chemotherapy*, 40(S-1), 145-153 (1992).
13. 濱島健二, 小林速雄, 亀井啓介, 柴田雅彦, 堀越純子, 早瀬清, 澁谷正興, 岩本里美, イヌおよびウサギにおける Imipenem (MK-0787), Cilastatin sodium(MK-0791)の血漿

- 中濃度および尿中排泄, *Chemotherapy*, 33(S-4), 315-322 (1985).
14. 明治製菓株式会社, 「オメガシン〇R 点滴用 0.3g」医薬品インタビューフォーム, 2010.
  15. 中島光好, 尾熊隆嘉, Doripenem の健康成人における第 I 相臨床試験, *日本化学療法学会雑誌*, 53(S-1), 104-123 (2005).
  16. 中名生宏, 江角凱夫, 高市松夫, 関英昌, 二宮真一, 岡村裕一, 須藤由香, 塩酸セフェピムの体内動態 (第 2 報) - イヌにおける単回静脈内投与時の体内動態, 各種動物における蛋白結合, *Jpn. J. Antibiotics*, 45, 938-942 (1992).
  17. T. Hamada, E. Ueta, H. Kodama, T. Osaki., The excretion of cephem antibiotics into saliva is inversely associated with their plasma protein-binding activities, *J. Oral Pathol. Med.*, 31, 109-116 (2002).
  18. H. Mochizuki, Y. Oikawa, H. Yamada, S. Kusakabe, T. Shiihara, K. Murakami, K. Kato, J. Ishiguro, H. Kosuzume, Antibacterial and pharmacokinetic properties of M14659, a new infectable semisynthetic cephalosporin, *J. Antibiotics*, 41, 377-391 (1988).
  19. 前田利松, 小室昌仁, 松下仁, Tazobactam/Piperacillin の各種動物における体内動態, *Chemotherapy*, 42(S-2), 206-216 (1994).
  20. D. N. Fish, A. T. Chow, The clinical pharmacokinetics of levofloxacin, *Clin. Pharmacokinet.*, 32, 101-119 (1997).
  21. K. Yamaoka, T. Nakagawa, H. Tanaka, M. Yasuhara, K. Okumura, R. Hori, A nonlinear multiple regression program, MULTI2 (BAYES), based on Bayesian algorithm for microcomputers, *J. Pharmacobio-Dyn.*, 8, 246-256 (1985).
  22. 柴孝也, 深瀬広幸, 健康成人男性を対象とした levofloxacin 注射剤の第 I 相臨床試験, *日本化学療法学会雑誌*, 59 (S-1), 1-9 (2011).
  23. 谷川原祐介, 清水貴子, 戸塚恭一, Levofloxacin 注射剤の母集団薬物動態/薬力学解析, *日本化学療法学会雑誌*, 59 (S-1), 55-63 (2011).
  24. M. Yasuhara, T. Iga, H. Zenda, T. Oguma, Y. Yano, R. Hori, Population Pharmacokinetics of Vancomycin in Japanese Adult Patients, *Ther. Drug. Monitor.*, 20, 139-148 (1998).
  25. M. Yamamoto, T. Kuzuya, H. Baba, K. Yamada, T. Nabeshima, Population pharmacokinetics analysis of vancomycin in patients with gram-positive infections and the influence of infectious disease type, *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 34, 473-483 (2009).
  26. 中島光好, 片桐謙, 尾熊隆嘉, 塩酸バンコマイシン点滴静注時の臨床第 I 相試験, *Chemotherapy*, 40, 210-224 (1992).
  27. 中山貴美子, 源馬均, 貝原徳紀, 丹羽俊朗, 成人における teicoplanin の母集団薬物動態解析, *日本化学療法学会雑誌*, 54, 1-6 (2006).

- A. Assandri, A. Bernareggi, Binding of teicoplanin to human serum albumin, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 33, 191-195 (1987).
28. Y. Tanigawara, R. Sato, K. Morita, M. Kaku, N. Aikawa, K. Shimizu, Population Pharmacokinetics of Arbekacin in Patients Infected with Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*, *Antimicrob. Agents and Chemother.*, 50, 3754-3762 (2006).
29. N. Mitomi, T. Matsumoto, M. Fujigaki, I. Komiya, F. Kai, Absorption, distribution, and excretion of arbekacin after intravenous and intramuscular administration in rats, *Jpn. J. Antibiot.*, 40, 357-364 (1987).
30. B. Dvorchik, R. D. Arbeit, J. Chung, S. Liu, W. Knebel, H. Kastrissios, Population pharmacokinetics of daptomycin, *Antimicrob. Agents and Chemother.*, 48, 2799-2807 (2004).
31. B. L. Lee, M. Sachdeva, H. Chambers, Effect of protein binding of daptomycin on MIC and antibacterial activity, *Antimicrob. Agents and Chemother.*, 35, 2505-2508 (1991).
32. Ohkawa M, Okasho A, Hirano S, Taya T, Kuroda K. Pharmacokinetics of cefotiam in patients with normal and impaired renal function. *Chemotherapy*. 1979 ; 4 : 712-719.
33. Sasaki T, Takane H, Ogawa K, Isagawa S, Hirota T, Higuchi S, Horii T, Otsubo K, Ieiri I. Population Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Analysis of Linezolid and a Hematologic Side Effect, Thrombocytopenia, in Japanese Patients, *Antimicrob. Agents Chemother.* 2011, 55(5):1867.
34. Hiraki Y, Tsuji Y, Hiraike M, Misumi N, Matsumoto K, Morita K, Kamimura H, Karube Y. Correlation between serum linezolid concentration and the development of thrombocytopenia. *Scand J Infect Dis*. 2011 Sep 7.
35. Brier ME, Stalker DJ, Aronoff GR, Batts DH, Ryan KK, O'Grady M, et al. Pharmacokinetics of linezolid in subjects with renal dysfunction. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47:2775-80.
36. Konishi K, Ozawa Y. Pharmacokinetics of cefotiam in patients with impaired renal function and in those undergoing hemodialysis. *Antimicrob Agents Chemother.* 1984; 26: 647-651
37. Iida S, Kinoshita H, Kawanishi T, Hayashi M. The pharmacokinetics of ceftriaxone based on population pharmacokinetics and the prediction of efficacy in Japanese patients. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics* 2009 ; 34 : 107-115
38. パズフロキサシンメシル酸塩 注射液 2.7 臨床概要
39. Blum RA, Kohli RK, Harrison NJ, Schentag JJ. Pharmacokinetics of ampicillin (2.0



- grams) and sulbactam (1.0 gram) coadministered to subjects with normal and abnormal renal function and with end-stage renal disease on hemodialysis. *Antimicrob Agents Chemother.* 1989 Sep;33(9):1470-6.
40. Sjövall J, Alván G, Huitfeldt B. Intra- and inter-individual variation in pharmacokinetics of intravenously infused amoxycillin and ampicillin to elderly volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 1986 Feb;21(2):171-81.
  41. ファイザー (株) 社内資料 (ポリコナゾール)
  42. 小谷敦子, 大槻祐子, 橋本征也, 乾賢一. フェニトインの新規母集団パラメータに基づくベイジアン解析法の評価. *病院薬学* 1997; 23: 512-518.
  43. Odani A, Hashimoto Y, Takayanagi K, Otsuki Y, Koue T, Yasuhara M, Hattori H, Furusho K, Inui K, *Biol Pharm Bull* 1996; 19: 444-448
  44. Tajima N, Ishizuka H, Nagamura H. Population pharmacokinetics analysis of panipenem/betamioprn in patients with various degrees of renal function. *Chemotherapy* 2006; 52: 245-253
  45. Yasuhara M, Iga T, Zenda H, Okumura K, Oguma T, Yano Y, Hori R. Population pharmacokinetics of vancomycin in Japanese pediatric patients. *Ther drug monit* 1998 ; 20 : 612-618
  46. 小林昌弘, 有馬三佐代, 木村利美, 石井正浩, 矢後和夫, 砂川慶介. 小児における teicoplanin の母集団薬物動態解析. *日本化学療法学会誌* 2007 ; 55 : 17-22
  47. 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 Apr;48(4):1159-67.
  48. Xuan D, Nicolau DP, Nightingale CH. Population pharmacokinetics of gentamicin in hospitalized patients receiving once-daily dosing. *Int J Antimicrob Agents.* 2004 Mar;23(3):291-5.
  49. 池田智恵子 他 : *Jap.J.Antibiotics*, 32 (3), 16 (1979)
  50. 松山賢治, 樋口駿, 佐々木均, 宮崎長一郎、Visual Basic PEDTA による TDM の実際—薬物治療の個別化に向けて—、初版、東京 : じほう、2004 : 285-299
  51. 松山賢治, 樋口駿, 佐々木均, 宮崎長一郎、Visual Basic PEDTA による TDM の実際—薬物治療の個別化に向けて—、初版、東京 : じほう、2004 : 335-339
  52. Matzke GR, Burkle WS, Lucarotti RL. Gentamicin and tobramycin dosing guidelines: an evaluation. *Drug Intell Clin Pharm* 1983; 17: 425-32.
  53. Ng PK. Determining aminoglycoside dosage and blood levels using a programmable calculator. *Am J Hosp Pharm* 1980; 37: 225-31.
  54. Kirby WM, Clarke JT, Libke RD, Regamey C. Clinical pharmacology of amikacin and kanamycin. *J Infect Dis.* 1976 Nov;134 SUPPL:S312-5.

55. Xuan D, Lu JF, Nicolau DP, Nightingale CH. Population pharmacokinetics of tobramycin in hospitalized patients receiving once-daily dosing regimen. *Int J Antimicrob Agents*. 2000 Aug;15(3):185-91.
56. Sheiner LB, Beal SL. Some suggestions for measuring predictive performance. *J Pharmacokinet Biopharm*. 1981 Aug;9(4):503-12.
57. 平田純生, 和泉智, 古久保拓, 透析患者への投薬ガイドブック改訂 2 版, じほう, 東京 2009
58. 五十嵐ら, 血液透析症例における vancomycin の適正投与方法の検討, 日本化学療法学会誌, 2003, 51, 693-712
59. Thalhammer F, Horl WH. Pharmacokinetics of meropenem in patients with renal failure and patients receiving renal replacement therapy. *Clin Pharmacokinet* 2000, 39, 271-279
60. St Peter W et al, Clinical pharmacokinetics of antibiotics in patients with impaired renal function. *Clin Pharmacokinet* 1992, 22, 169-210
61. Wolter K, Claus M, Wagner K, Fritschka E. Teicoplanin pharmacokinetics and dosage recommendations in chronic hemodialysis patients and in patients undergoing continuous veno venous hemodialysis. *Clin Nephrol* 1994, 42, 389-397
62. Yukawa E, Suematu F, Yukawa M, Minemoto M, Ohdo S, Higuchi S, Goto Y, Aoyama T. Population pharmacokinetics of digoxin in Japanese patients: a 2-compartment pharmacokinetic model. *Clin Pharmacokinet*. 2001;40:773-81.
63. Georges B, Conil JM, Seguin T, Ruiz S, Minville V, Cougot P, Decun JF, Gonzalez H, Houin G, Fourcade O, Saivin S. Population pharmacokinetics of ceftazidime in intensive care unit patients: influence of glomerular filtration rate, mechanical ventilation, and reason for admission. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53:4483-9.
64. Tanigawara Y, Nozawa K, Tsuda H. Optimal dose finding of garenoxacin based on population pharmacokinetics/pharmacodynamics and Monte Carlo simulation. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68(1):39-53.
65. Khachman D, Conil JM, Georges B, Saivin S, Houin G, Toutain PL, Laffont CM. Optimizing ciprofloxacin dosing in intensive care unit patients through the use of population pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis and Monte Carlo simulations. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66(8):1798-809.
66. 田端健司, 貝原徳紀, 徳間洋二, 寺川雅人, 加賀山彰. Microsoft Excel で使用可能なベイジアン法に基づくシベンズリンの TDM 支援ソフトウェアの開発, CIBTDM. *TDM 研究* 2001;18:35-42
67. Ogawa R, Kishi R, Mihara K, Takahashi H, Takagi A, Matsumoto N, Masuhara K,

Nakazawa K, Miyake F, Kobayashi S, Echizen H. Population pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of a class IC antiarrhythmic, pilsicainide, in patients with cardiac arrhythmias. *J Clin Pharmacol.* 2006;46:59-68.

## 1 1. 謝辞

非線形モデルの追加を始め、ソフト開発に関して多数のご助言下さいました、  
熊本大学医学部附属病院薬剤部の大村孝文先生に深謝いたします。

あとがき

BM<sub>s</sub>-Pod はそもそも、自身のエクセルの勉強のつもりで作成した。当初は単なる母集団平均値による %T>MIC の算出を目的としたプログラムであった (2010.6 の日本 TDM 学会 @札幌で報告している)。しかし当時はバンコマイシンの AUC/MIC が治療効果に影響するといった報告が増えてくるなど、その他のパラメータに関する必要性を訴える報告が次から次へと出てくる時代であった。しかし、それらのパラメータを算出するためのソフトがあまりない事や、あったとしても複数のソフトを使用したり、自らでエクセルなどを用いて計算したりなどしなければならず、非常に面倒に感じていた。%T>MIC だけでなく、その他の PK-PD パラメータの算出も行いたい、そんな思いからいろんなパラメータを算出できるソフトへと改定された。

次にモンテカルロシミュレーションは常日頃実施したいと思っていたが、エクセルでまず RAND 関数というのがあるのを知った。当初はこの関数を用いることで乱数が簡単に発生させられるため、モンテカルロシミュレーションが可能となったが、ちょっと調べるうちに乱数の質にもこだわる必要があるとの HP を発見した。以降、メルセンヌツイスタという乱数を入手してから BM<sub>s</sub>-Pod のモンテカルロシミュレーションに応用した。そしてその内容を論文として公表した (尾田一貴. 医療薬学 2011 ; 37 : 335-344)。結局そこまでの乱数の質は必要ないかもしれないと結論付けているが、速度の問題からはメルセンヌツイスタを用いる方が良いということになった。このころはまだ BM<sub>s</sub>-Pod という名前は付けられておらず、単なる PK/PD シミュレーションソフト by Excel という何の変哲もない名前であった。そしてこのプログラムを HP で公開したのが 2011 年 9 月 26 日のことである。

さらに、バンコマイシンやアルベカシン、テイコプラニンなどの TDM は以前からやっていたが、この機能をモンテカルロのソフトに組み込めば、何でもできるソフトウェアとして成長できると感じた。調べていくと MULTI2 (BAYES) という Yamaoka らの報告しているベイジアン推定プログラムはエクセルの VBA で記述されており、なんとその VBA コードが無料で公開されているのではないかと。しかしそのままの記述ではまだわかりづらさが残る。よってこのコードの要所を解析してカスタマイズし、プログラムとして組み込んだのが 2011 年 7 月のことであり、ソフトウェアの公開前には実は組み込まれていた。そして自施設での TDM 業務で試用し、ある程度公表できる段階になったために HP で公開したのが 2011 年 11 月 1 日のことであり、この時に、(B) ベイジアン推定と (M) モンテカルロシミュレーション、(s) Sawchuk-Zaske 法による推定、を一つにまとめた (Pod) という意味で「BM<sub>s</sub>-Pod」という名前が付けられたわけである。

その後さまざまな改訂を経て現時点に至っている。特にポリコナゾールなどの非線形モデルは、ほかのソフトでは行い難いと思われるので、ぜひ活用していただきたい。この文章を書いている現在 (2012 年 9 月) にも今後いろんな改定を施せればと思っている。よい改定が出来れば幸いである。

また、このソフトを有料にしてはどうかとの意見もちらほら頂く。しかしそんなつもりは毛頭ない。プログラムは様々な報告を参考にしているし、筆者はただそれらをまとめただけともいえるためである。さらには勉強のつもりで作成していただけなので、そんなのでユーザーからお金を頂こうとは思っていない。それに、有料にしたところで、いずれ無料の同様のフリーウェアが出てくるのは目に見えている。その時に無料にしたところで二番煎じである感が否めない。本システムはフリーで何でもできるという点が売りなのである。多くの薬剤師にとって、臨床での薬物動態解析が身近に感じられるようになる事を願ってやまない。

今後、BMs-Pod を長く使ってくれるであろうユーザーの方々、及びこんな独り言のようなあとがきを最後まで読んでいただいたユーザーの方々に感謝を申し上げたい。

平成 24 年 10 月 尾田一貴

平成 25 年 3 月 22 日 加筆

平成 25 年 9 月 14 日 加筆