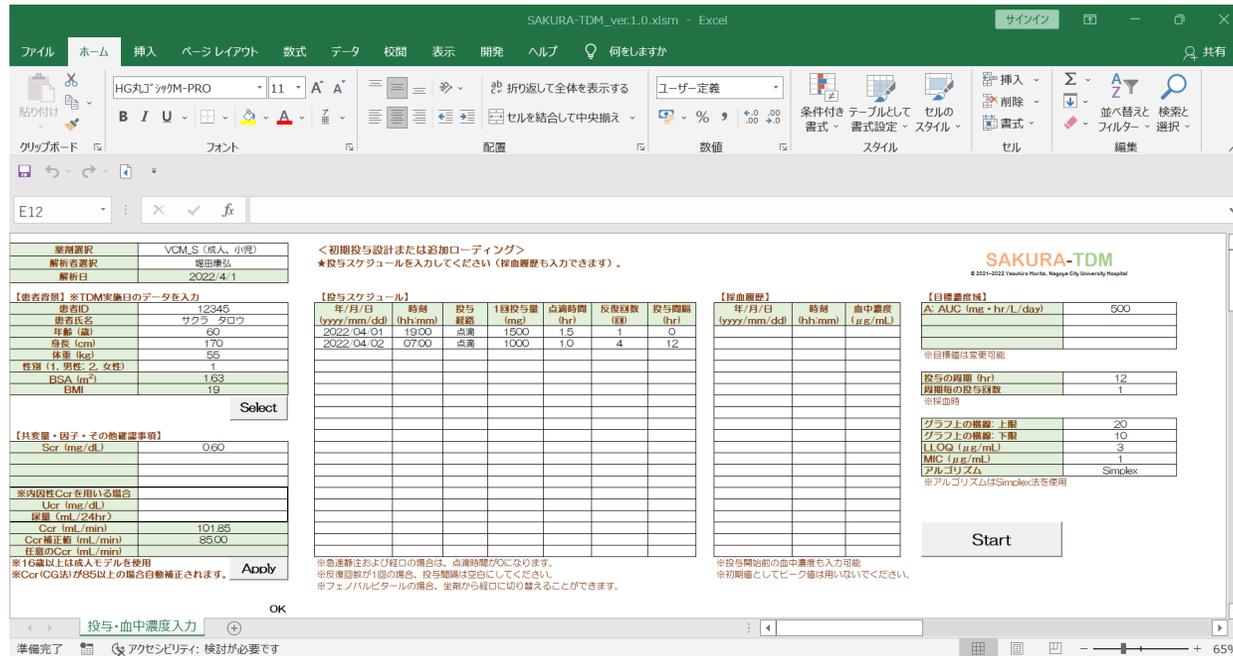


AUCに基づく投与設計に対応したTDM支援ソフト

➤ SAKURA-TDM

Software for pharmacokinetic studies, training, and Area under the concentration-time curve-guided TDM



✓ アルゴリズム: MULTI2 (BAYES)

Yamaoka K. *et al.*, *J Pharmacobiodyn.* 1981
Yamaoka K. *et al.*, *J Pharmacobiodyn.* 1985

- 初期投与設計とTDMの両方に対応
- 非定常状態および区間AUCを推定
- 数値計算アルゴリズムの切替機能
- 任意のPKパラメータでも解析可能
- 解析データを電子媒体で保存

- Windows OS: Windows 10, Windows 11
- Microsoft Office® : Microsoft 365, Microsoft Excel 2019, 2021

SAKURA-TDMで解析可能な薬剤

- バンコマイシン(成人と小児, PMMA-CHDF患者)
- テイコプラニン(成人)
- アルベカシン(8歳以上)
- アミカシン(15歳以上は成人)
- カルバマゼピン
- バルプロ酸



解析手順(採血結果あり)

Select

1. 薬剤(母集団薬物動態モデル)を選択し, 患者基本情報を入力する.

Apply

2. 解析に必要な共変量および要因を入力する.

Start

3. 投与履歴, 採血日時, 血中薬物濃度を入力する.

Calculation

4. 解析結果に基づき, 推奨投与量(維持投与量)を決める.

Graph

5. 推奨投与量に基づいた血中薬物濃度予測曲線を作成する.

Save

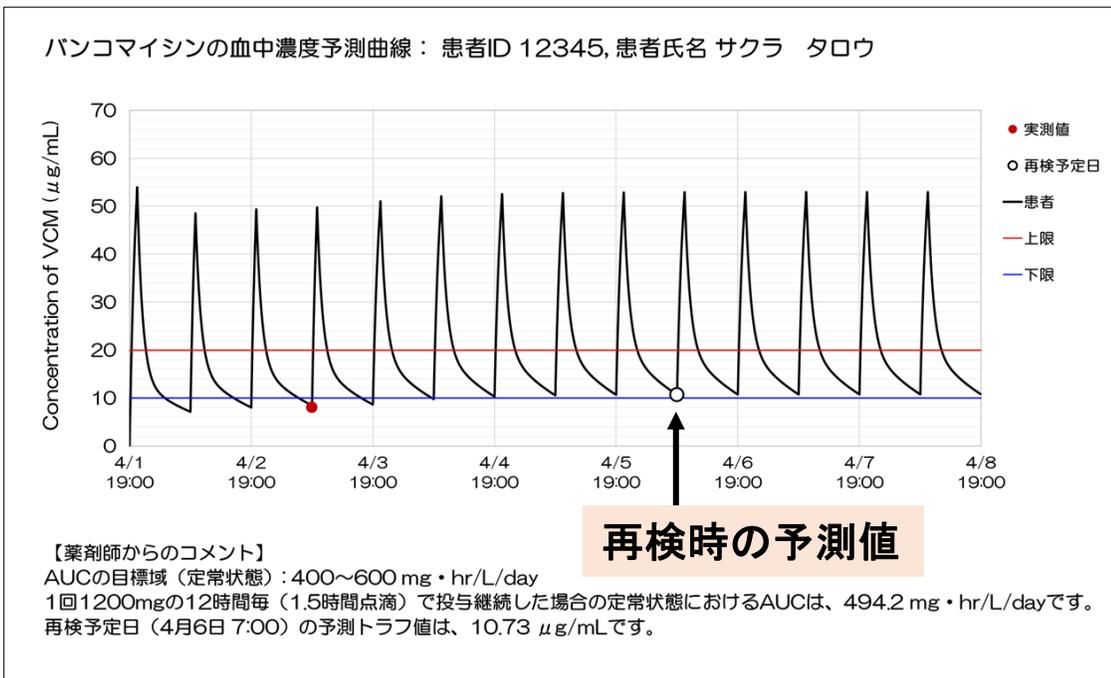
6. 解析結果を保存する.

SAKURA-TDMを用いた解析の具体例

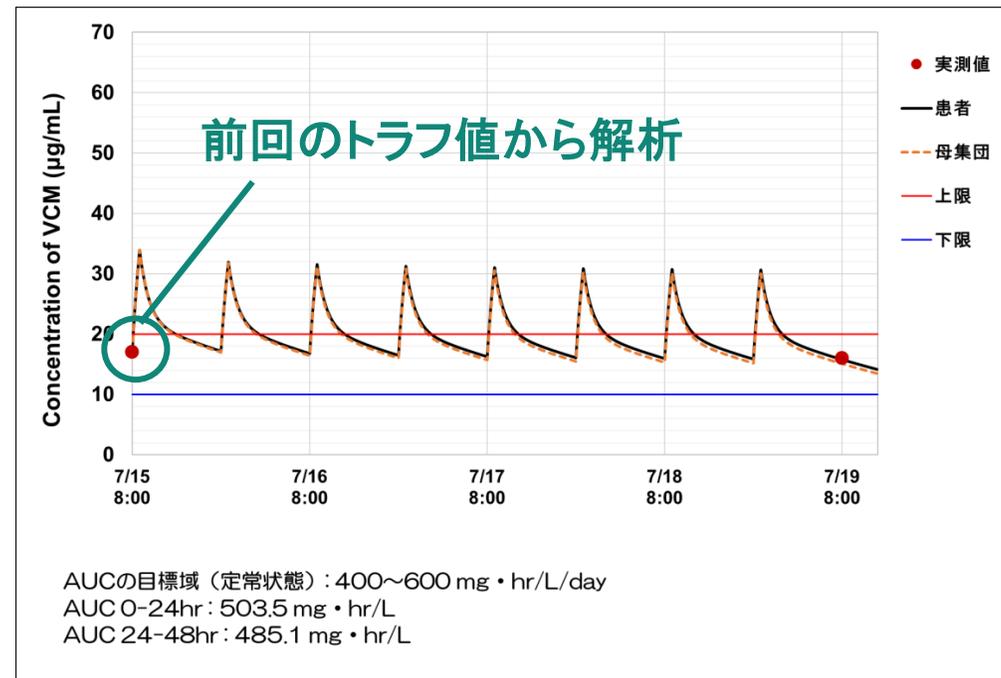


SAKURA-TDMを用いた解析結果

➤ 血中薬物濃度シミュレーション結果



➤ 2回目以降のTDM



【次回のTDM予定】

年/月/日 (yyyy/mm/dd)	時刻 (hh:mm)	予測トラフ値 (µg/mL)
2022/04/06	07:00	10.73

◆AUCの区間推定（5分間隔）◆

	年/月/日 (yyyy/mm/dd)	時刻 (hh:mm)	AUC (mg・hr/L)	区間 (hr)
開始日時	2022/04/03	07:00	432.1	24
終了日時	2022/04/04	07:00		

Estimation

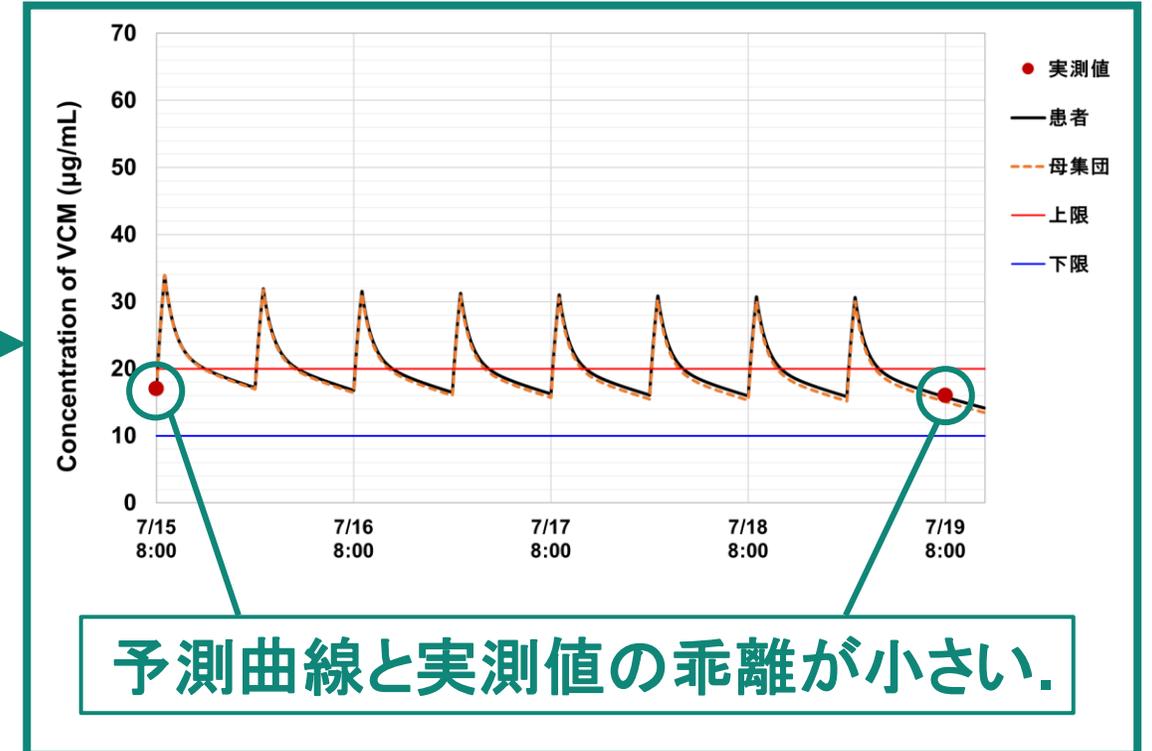
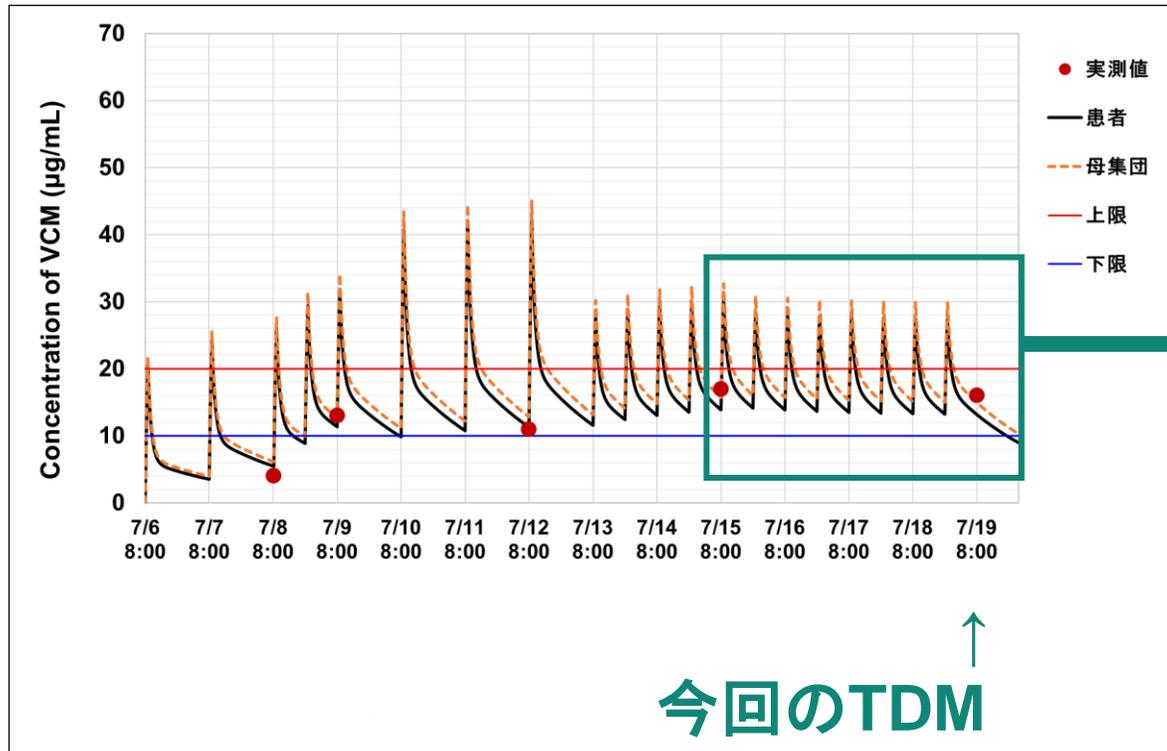
TDM2回目以降も、実測値に基づいたAUCの推移をモニタリングできる。

2回目以降の用量調節時の解析方法

- VCM投与期間中, 初回のTDM以降少なくとも1週間に1回のTDM実施が望まれます.

➤ 投与開始からすべての採血点を使用

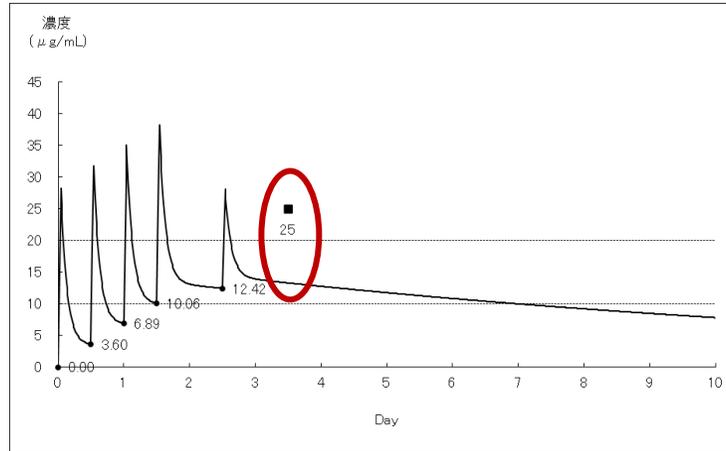
➤ 1つ前の採血点(β相)から解析



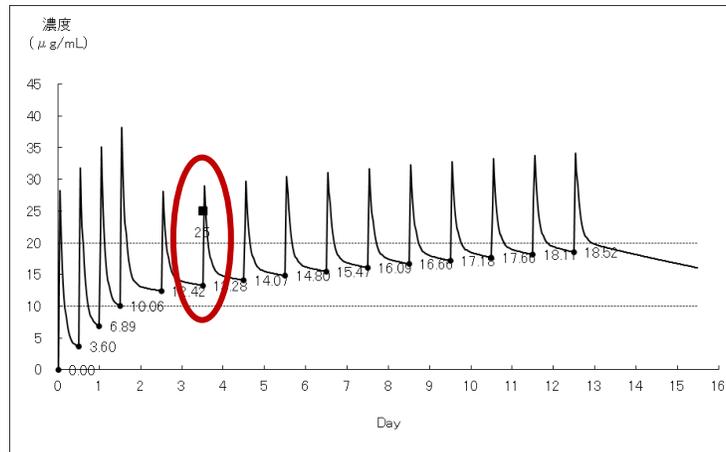
特に腎機能の変動が大きい症例では, 1つ前の採血点(β相)を起点とした解析を実施することで, 血中薬物濃度の予測精度が向上する.

既存のTDM支援ソフトでは血中濃度予測が困難な症例

➤ 既存のTDM支援ソフトで解析

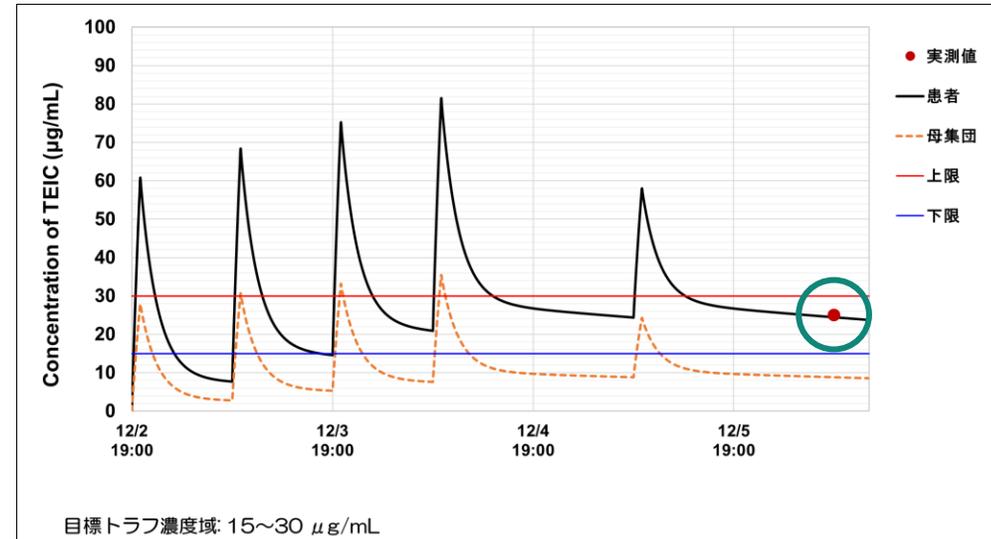


→ 実測値が予測曲線から大きく乖離



→ 結果的に、実測値を反映した予測曲線が書けないため、推奨投与量を算出できない。

➤ SAKURA-TDMで再解析



- 推奨投与量 : 200 mg / 24hr
- 再検時の予測トラフ値 : 24.7 $\mu\text{g/mL}$
- 再検時の実測トラフ値 : 23.2 $\mu\text{g/mL}$

推奨投与量を算出することができ、
予測値も実測値に近似していた。

TEICの初期投与設計で困ったことはありませんか？





がん化学療法中のFNに対して、MEPMとTEICが併用されていた患者で、TEICが4日前に中止になったんだけど、今日発熱があってTEICを再開したいみたい。患者の腎機能が低下していて、投与設計に困ってるんだけど？

FN: 発熱性好中球減少症

症例 74歳, 男性, 体重 49.2 kg, 身長 159 cm,
eGFR 33.1 mL/min/1.73 m², Alb 1.0 g/dL

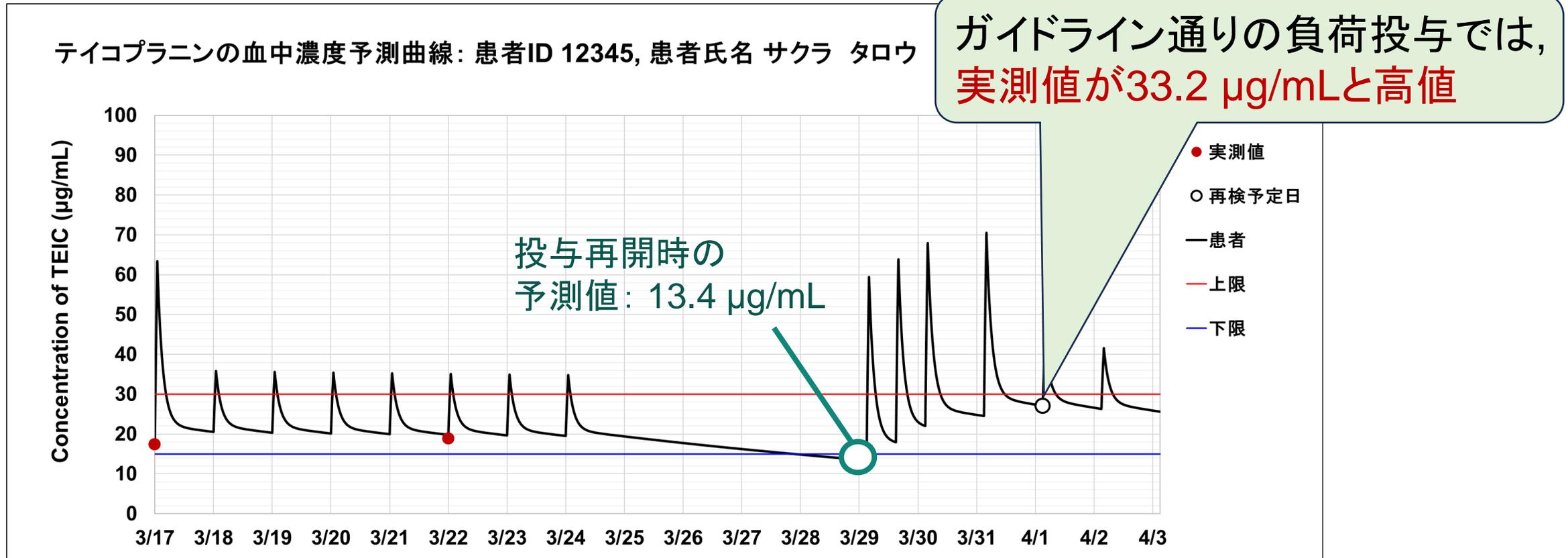
TEICは半減期が長いから、まだ体の中に残って
いそうですね。血中濃度を予測してみましょう。



テイコプラニンの体内残存量を考慮した投与設計

➤ テイコプラニンが投与終了4日後に再開された事例

※消失相(γ相)の半減期: 83~182時間(抗菌薬TDMガイドライン参照)



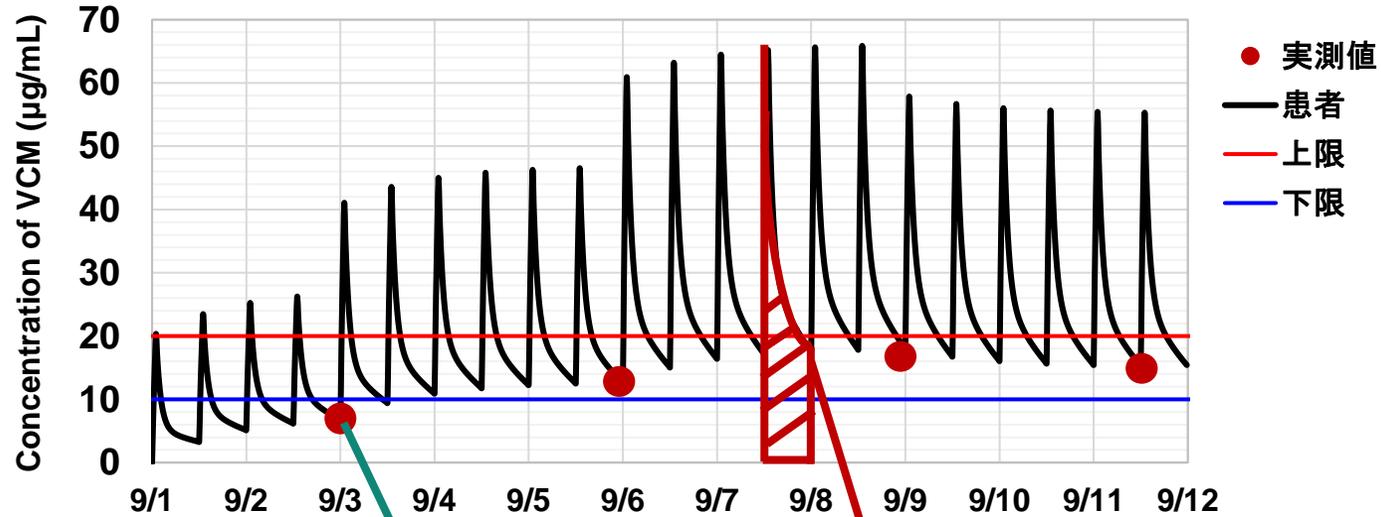
テイコプラニンが体内に残っている状態で、ガイドライン通りの負荷投与を実施すると、過量投与になる可能性があるため、体内残存量を考慮して投与設計する。

Model-informed precision dosing (MIPD)

母集団薬物動態モデルに基づいた**血中濃度予測の限界**を理解した上で、合理的かつ精密な投与設計を実施する。



バンコマイシンのAUCに基づいた投与設計



投与直前値
(トラフ値)

血中濃度-時間曲線下面積
(AUC)

✓ トラフガイドの投与設計

- 目標濃度域 10–20 µg/mL
- 高濃度(15–20 µg/mL)に設定
→ 急性腎障害のリスクが上がる.

Bosso JA. *et al.*, *AAC*. 2011
Oda K. *et al.*, *Int J Antimicrob Agents*. 2020
Imai S. *et al.*, *Br J Clin Pharmacol*. 2022

✓ AUCガイドの投与設計

- 目標域 400–600 mg·hr/L

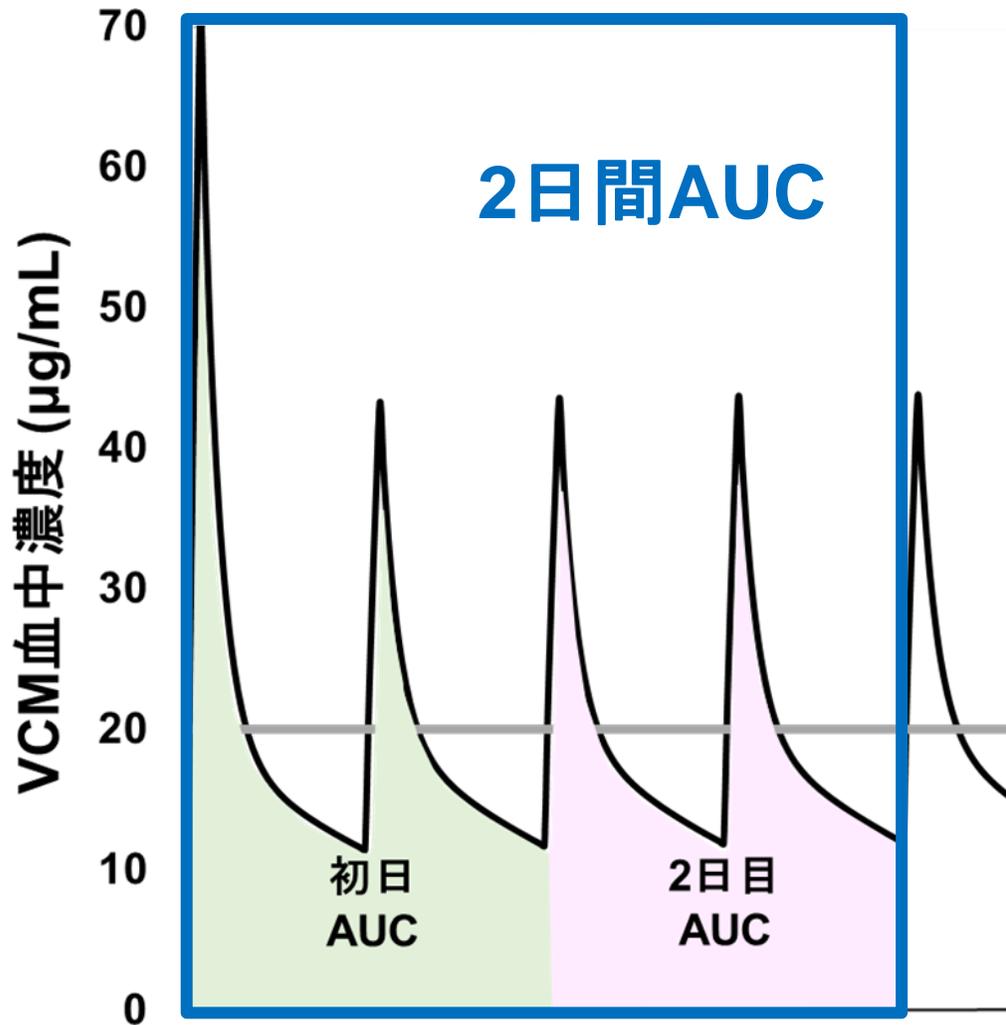
Rybak MJ. *et al.*, *Am J Health-Syst Pharm*. 2020

✓ 抗菌薬TDM臨床実践ガイドライン 2022

- $AUC_{24h} \geq 400 \text{ mg}\cdot\text{hr/L}$ → 臨床効果および細菌学的効果
- $AUC_{24h} \leq 600 \text{ mg}\cdot\text{hr/L}$ → 急性腎障害の発症を回避

Matsumoto K. *et al.*, *Pharmaceutics*. 2022

バンコマイシンの初期投与設計における目標AUC



- バンコマイシン (VCM) の目標AUC_{24h}
→AKIを回避するために500 mg·hr/L

Matsumoto K et al., *Pharmaceutics*. 2022

- VCMの2日間AUC 910.2 mg·h/L未満
→VCM投与早期のAKI発症リスクが下がる.

Endo A, Hamada Y et al., *J Infect Chemother*. 2024

- VCMの2日目AUC 554.8 mg·h/L以上,
PIPC/TAZの併用, 利尿薬の併用
→ VCM投与早期のAKIリスク因子

Iida M et al., *J Antimicrob Chemother*. 2024

VCMの目標AUCに基づいて推奨投与量を算出

➤ 定常状態AUCの計算方法

$$\text{AUC}_{24\text{h}} = \text{1日投与量} / \text{CL}$$

$$\text{1日投与量} = \text{AUC}_{24\text{h}} \times \text{CL}$$

➤ 目標 $\text{AUC}_{24\text{h}}$ を500とした場合,

$$\text{1日投与量} = \mathbf{500} \times \text{CL}$$

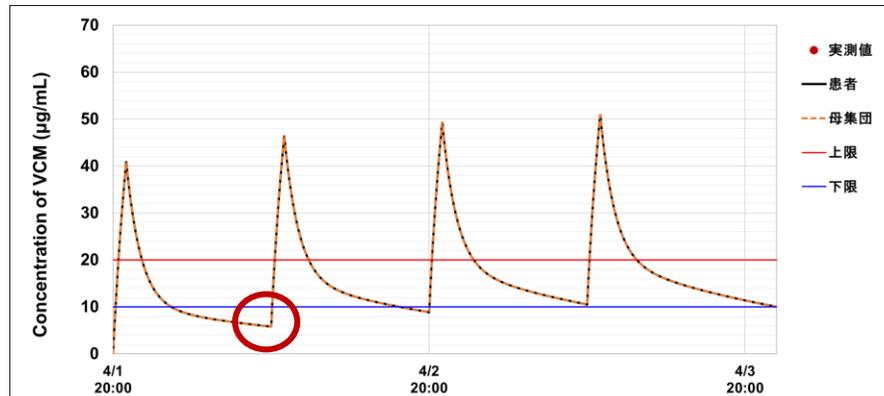


初期投与設計の変更点 - 負荷投与の意義を視覚的に理解 -

- VCMの初期投与設計では, (初回) 負荷投与量と維持投与量を考える.

➤ 負荷投与なしの場合

すべて維持投与量

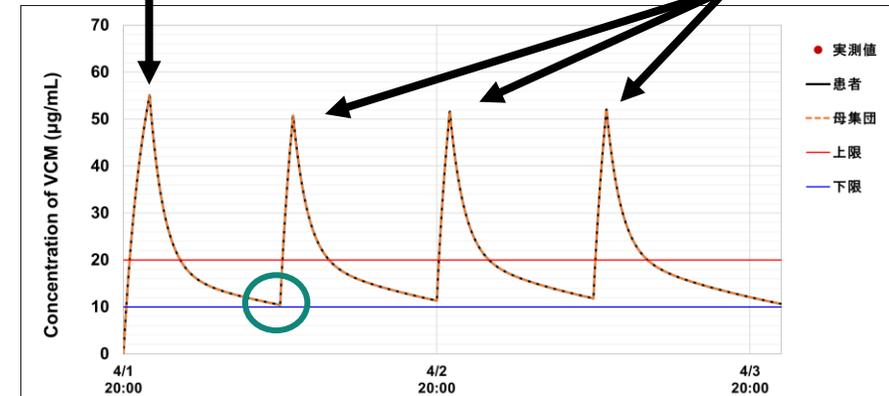


× 初日AUC 337.1 µg·h/mL

➤ 負荷投与ありの場合

負荷投与量

維持投与量



○ 初日AUC 480.1 µg·h/mL

✓ 負荷投与を実施することで, より早期に目標濃度域まで到達する.

解析保存ファイルの活用方法

✓ 母集団薬物動態解析に使えるデータセットを解析ファイル内に保存

【投与履歴（計画）】

経過時間 (hr)	投与経路	1回投与量 (mg)	点滴時間 (hr)	ADDL (回)	投与間隔 (hr)	EVID (0/1)	F	S	年齢 (歳)	性別 (1/2)	身長 (cm)	体重 (kg)	Scr (mg/dL)
0	2	1500	1.5	0	0	1	1	1	60	1	170	56	0.55
12	2	1000	1	2	12	1	1	1	60	1	170	56	0.55
24	2	1000	1	2	12	1	1	1	60	1	170	56	0.55
36	2	1000	1	2	12	1	1	1	60	1	170	56	0.55
48	2	1200	1.5	9	12	1	1	1	60	1	170	56	0.55
60	2	1200	1.5	9	12	1	1	1	60	1	170	56	0.55
72	2	1200	1.5	9	12	1	1	1	60	1	170	56	0.55
84	2	1200	1.5	9	12	1	1	1	60	1	170	56	0.55
96	2	1200	1.5	9	12	1	1	1	60	1	170	56	0.55
108	2	1200	1.5	9	12	1	1	1	60	1	170	56	0.55
120	2	1200	1.5	9	12	1	1	1	60	1	170	56	0.55
132	2	1200	1.5	9	12	1	1	1	60	1	170	56	0.55
144	2	1200	1.5	9	12	1	1	1	60	1	170	56	0.55
156	2	1200	1.5	9	12	1	1	1	60	1	170	56	0.55

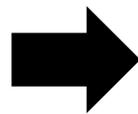
【採血履歴】

経過時間 (hr)	LogC	血中濃度 (C) ($\mu\text{g/mL}$)	EVID (0/1)
36	2.0794	8	0

→ 研究用途でも使用できる。



TDMLレポートを集積



母集団薬物動態解析

○ 臨床現場

- 前回の解析結果を参考にした投与設計の実施
- 症例を振り返る際の参考データとして使用

○ 研究

- 新規母集団薬物動態モデルの構築
- 治療指標となる目標治療域の科学的根拠を創出

本ソフトウェアを使用される前には、必ず
「**SAKURA-TDMの操作説明書**」をご一読頂き、
正しい操作方法を理解した上でご利用ください。

