作成日 2024/9/6

SAKURA-TDM の操作説明書

第 7 版

目次

1. はじめに
1.1. 開発の経緯と SAKURA-TDM の特徴 p. 3
1.2. 本ソフトウェアの参考文献 p. 4
1.3. 本ソフトウェア使用前の注意事項 p. 4
1.4. SAKURA-TDM で解析可能な薬剤 p. 9

2. 利用規約と免責事項 p. 10

3. 操作説明
3.1. 初期投与設計 p. 11
3.2. 前回の解析結果を用いた初期投与設計 p. 20
3.3. 初回の TDM p. 29
3.4. 2 回目以降の TDM p. 38
3.5. 前回の解析ファイルから投与履歴を読み込む p. 47
3.6. 前回の解析ファイルから個別 PK パラメータを読み込む p. 50
3.7. 投与履歴と個別 PK パラメータの両方を読み込む p. 53
3.8. 区間 AUC の推定 p. 56
3.9. MULTI と MULTI2 (BAYES)について p. 57
3.10. 体格補正に関する計算 p. 59
3.11. 任意の PK パラメータを用いた解析 p. 60
3.12. 解析ファイルの保存方法について p. 71
3.13. 解析ファイルの保存先について p. 73
3.14. ＜投与・血中濃度入力＞シートの解析者リストの編集 p. 76
3.15. 各種エラーメッセージの対応 p. 79

目次（つづき）

4. 本操作説明書で用いた参考文献 p. 81

1. はじめに

1.1. 開発の経緯とSAKURA-TDMの特徴

近年、抗菌薬 TDM の領域では Model-informed precision dosing（MIPD）の概念が普及し始めている。MIPD とは、数理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行うことである [1)]。MIPD を実現するための解析ツールには、根拠に基づいた品質保証と臨床現場での使いやすさが求められる [2)]。一方、2022 年 2 月に我が国の抗菌薬 TDM ガイドラインが改訂され、バンコマイシン（成人）の項目で MIPD が臨床導入された。具体的には、治療指標がトラフ値から血中濃度–時間曲線下面積（AUC）の推定値に変わり、今後、他の TDM 対象抗菌薬や小児領域でも AUC を治療指標とする動きがある。このような背景の中、我々は本改訂に伴った新しい解析方法に対応できる新規 TDM 支援ソフト SAKURA-TDM を開発した。本ソフトは、初期投与設計と TDM の両方に対応しており、2 回目以降の TDM では前回のトラフ値を初期値とした解析を行うことができる [3)]。また、AUC（定常状態および非定常状態）の推定値が自動計算され、患者情報の入力から血中濃度予測曲線の描写および推奨投与量の算出までの一連の操作を自動化していることから、入力操作ミスなどのヒューマンエラーを軽減できる仕様となっている。さらに、解析結果を電子媒体で保存することができるため、実臨床だけでなくサーベイランスや臨床研究など幅広い分野での使用が期待される。

名古屋市立大学 大学院医学研究科 臨床薬剤学
名古屋市立大学病院 薬剤部
堀田康弘，日比陽子

1.2. 本ソフトウェアの参考文献

1. Horita Y, Asaoka M, Iida M, Kato H, Wachino C, Mitamura K, Ohashi K, Mimura Y, Hotta Y, Kataoka T, Nakamura A, Kimura K. Development and Evaluation of a Novel Software Program, SAKURA-TDM, for AUC-guided Vancomycin Dosing: A Short Communication. *Therapeutic Drug Monitoring,* Apr 1;45(2):245-250, 2023.
2. Iida M, Horita Y, Asaoka M, Ohashi K, Noda M, Wachino C, Hirose T, Nomura Y, Hisada Y, Nagamizu M, Kawahara M, Morishita N, Kondo M, Hotta Y, Nakamura A, Furukawa-Hibi Y. Evaluation of Target Area under the Concentration-Time Curve of Vancomycin in an Initial Dosing Design: A Retrospective Cohort Study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, in press, July 19, 2024.

1.3. 本ソフトウェア使用前の注意事項

1.3.1. Windows OS 対応について

本ソフトウェアは、Windows 10 Home（64bit 版）を搭載したノートパソコンで作製されました。最初に Microsoft Office Professional 2019 をインストールした PC で動作確認を行い、本マニュアルに沿った通常の操作では問題なく動くことを確認しています。Macintosh の PC への対応は確認していません。

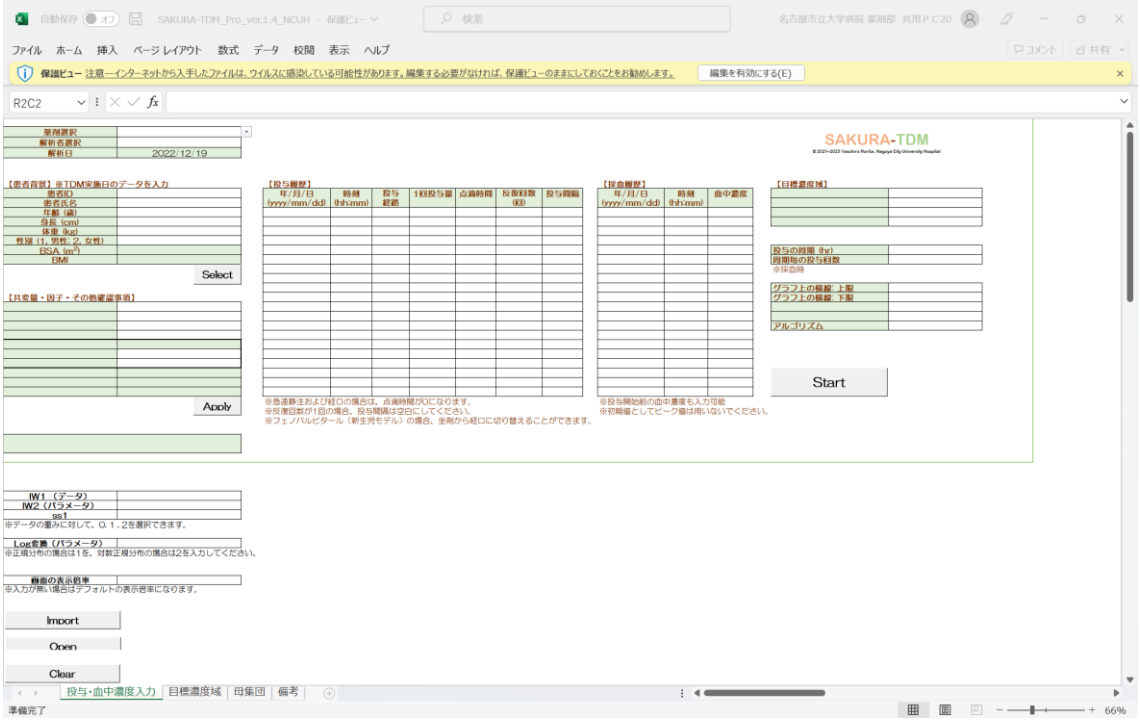
＜OS 対応情報＞

Windows OS: Windows 10, Windows 11

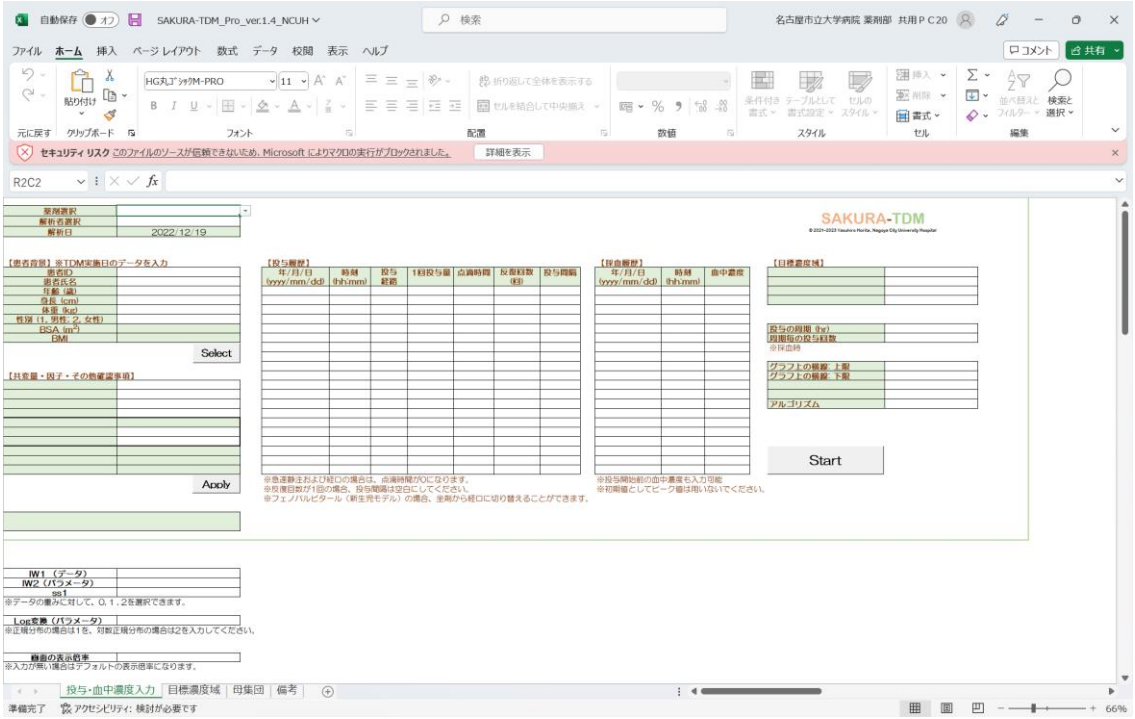
Microsoft Office®のバージョン: Microsoft 365, Microsoft Excel 2019, 2021

1.3.2. 本ソフトウェアを開いた時にマクロがブロックされた場合の対応方法

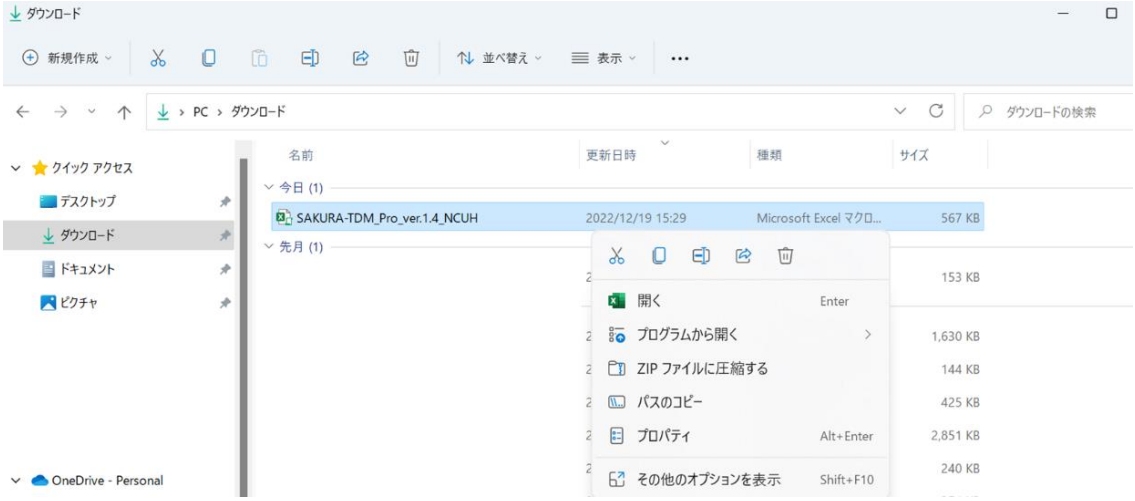
ご利用の PC の機種や仕様によっては、下図のような保護ビューが表示されることがあります。その場合は、「編集を有効にする(E)」のボタンを押してください。



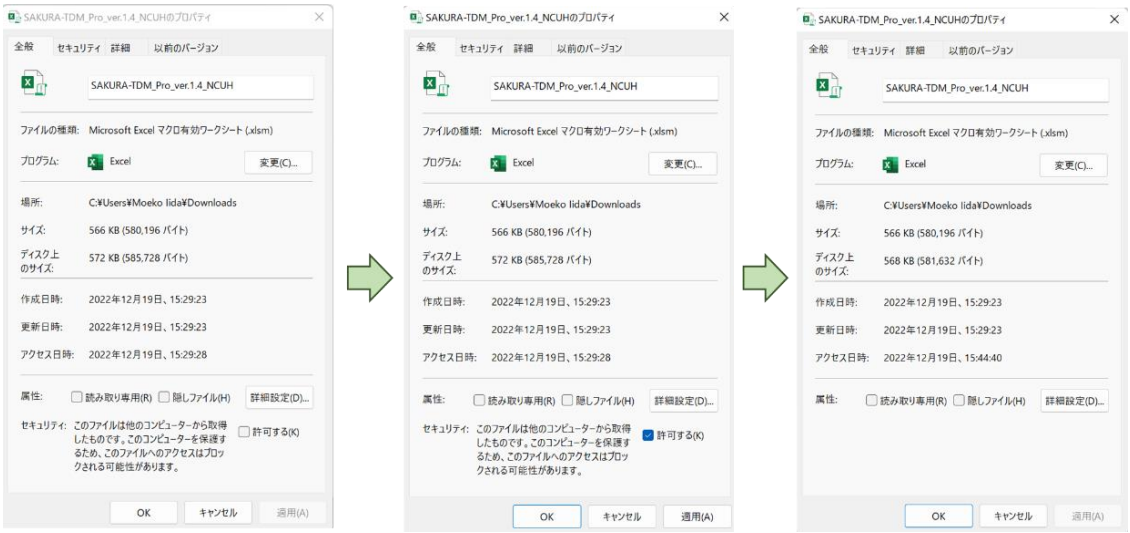
また、下図のようにセキュリティー リスクが表示された場合は、本ソフトウェアを一度閉じてから、ファイルを右クリックしてプロパティを表示してください。プロパティを開いたら下の手順に従って、全般タブのセキュリティーの項目で「許可する(K)」にチェックを入れ、「適用(A)」ボタンを押してください。本ソフトウェアを開き直した時に、このメッセージが表示されなければ問題なく使用できます。



（Excel ファイルを閉じた後の操作）



↓

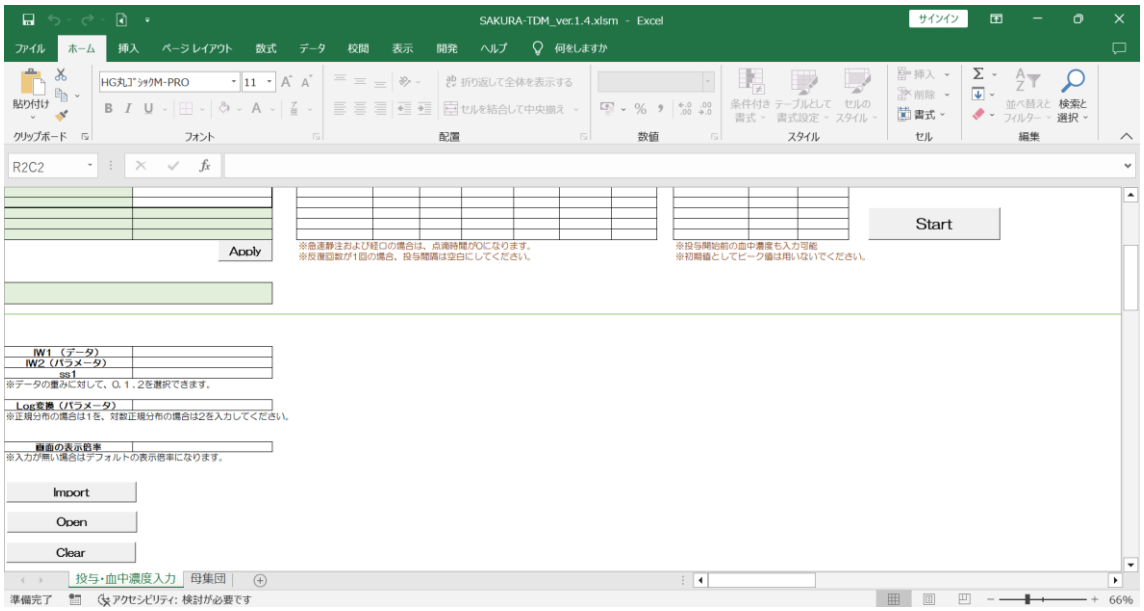


※上記の操作でマクロを有効にできなかった場合は、SAKURA-TDM のエクセルファイルを置いたフォルダを「信頼できる場所」に設定してください。

1. Excel を開く
2. ファイルタブのオプションを選択し、トラスト センターをクリックしてください。
3. トラスト センターの設定から「信頼できる場所」を選択し、新しい場所の追加で「SAKURA-TDM のエクセルファイル」のパスを入力してください。参照からでもファイルを選択できます。

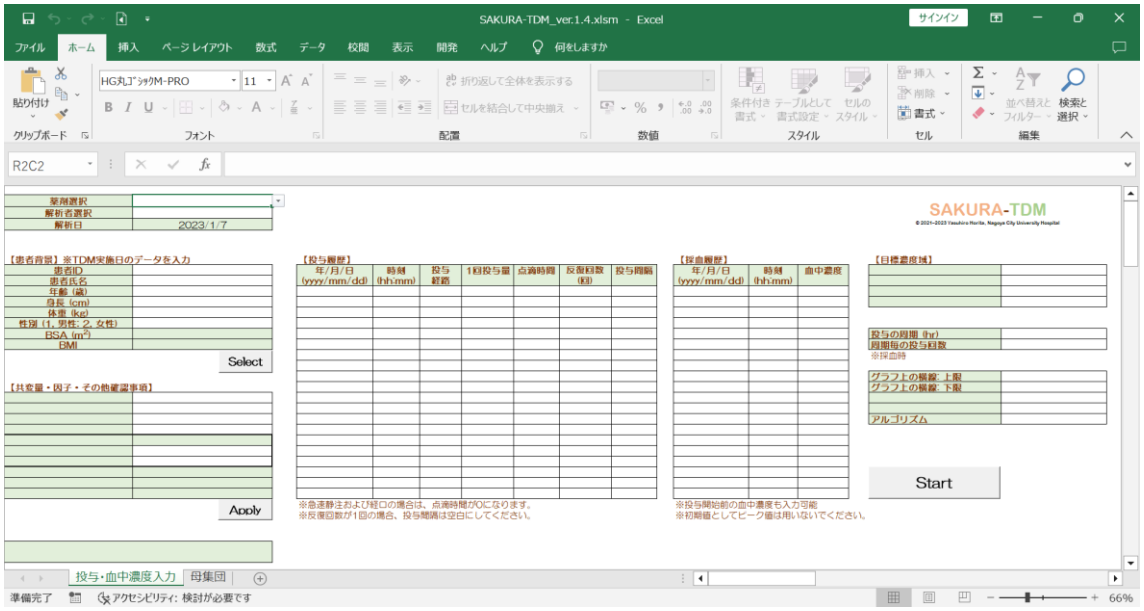
1.3.3. 画面（シート）倍率の調節方法

＜投与・血中濃度入力＞シートを下にスクロールすると、重みづけや残差平方和の計算方法を設定できるセルがあります。画面の表示倍率のセルに任意の数値（%）を入力することで＜投与・血中濃度入力＞シートの表示倍率を変更できます。※表示倍率のデフォルトは 66%です。



任意の表示倍率を入力して設定を保存する場合は、以下の操作を行ってください。

1. Open ボタンを押して全てのシートを表示させます。※最初に＜List＞シートが選択されています。
2. 次に、＜リスト＞以外のタグをそれぞれ 1 回ずつ選択して倍率が変更されたのを確認します。
3. ＜解析結果＞シートの Reset ボタンを押して＜投与・血中濃度入力＞シートに戻り、薬剤選択の右横のセルを選択した状態で保存します。



1.4. SAKURA-TDM で解析可能な薬剤

- バンコマイシン（VCM; 成人と小児, PMMA-CHDF 患者）[4-6)]
- テイコプラニン（TEIC; 成人）[7)]
- アルベカシン（ABK; 8 歳以上）[8)]
- アミカシン（AMK; 15 歳以上は成人）[9)]
- カルバマゼピン（CBZ）[10)]
- バルプロ酸（VPA）[10,11)]

※選択薬剤のプルダウンで解析対象薬剤を選択できます。
※重要：初期投与設計で使用できるのは、VCM の成人モデルのみです。

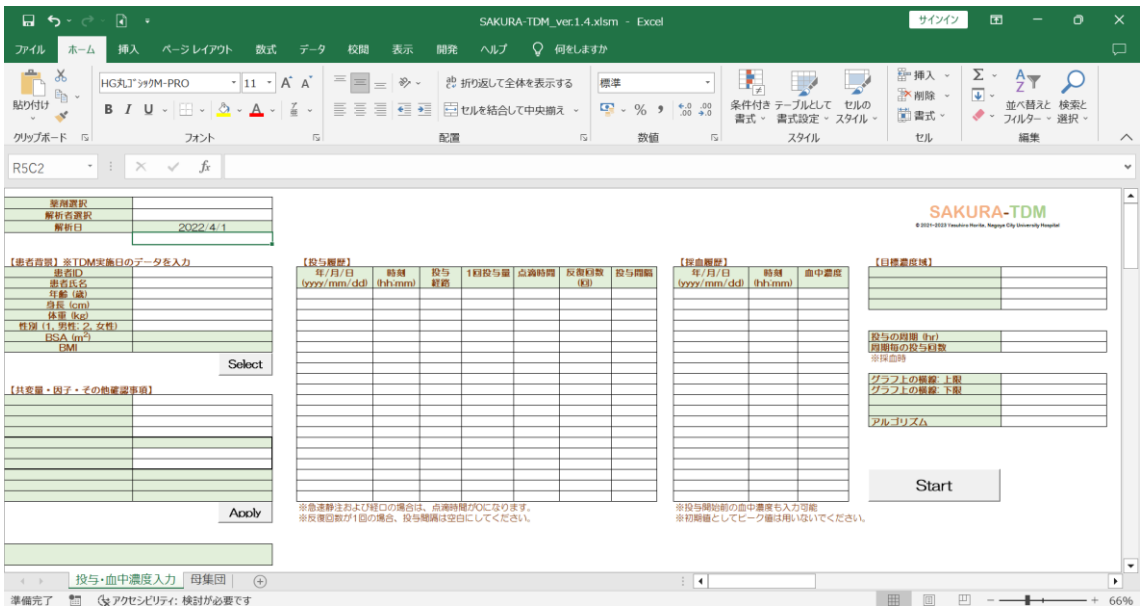
2. 利用規約と免責事項

1. 本ソフトウェアは、臨床（初期投与設計および TDM）や研究、教育目的で使用されるものであり、営利目的等では使用しないでください。また、他人に譲渡、販売、無断複製等を行わないでください。
2. 本ソフトウェアは使用される本人の責任でご利用ください。本ソフトウェアにより生じた、あらゆる直接的および間接的損害、損失に関して、著作権者は一切の責任を負いかねます。また、プログラム修正や改造を行わないでください。
3. 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。
4. 本ソフトウェアの動作確認情報については、「SAKURA-TDM の操作説明書」をご確認ください。
5. 本ソフトは、フリーソフトであることから、使用される中で不具合があった場合に迅速な対応は致しかねますのでご注意ください。プログラムの修正や更新は随時対応致します。
6. SAKURA-TDM の非線形最小二乗法アルゴリズムには、山岡先生方が開発された MULTI2 (BAYES) を使用しています [12)]。2 回目以降の TDM では、PEDA に応用されている原理を活用して、前回のトラフ値を初期値とした解析が実施できるようにコードを記述しています [3)]。バンコマイシンの母集団薬物動態モデルは、安原先生方が報告した成人と小児モデルを使用しています [4,5)]。
7. 本ソフトウェアの著作権は、SAKURA-TDM の作製者に帰属します。本ソフトウェアの著作権上の規定は、日本国の法律に準拠するものとします。

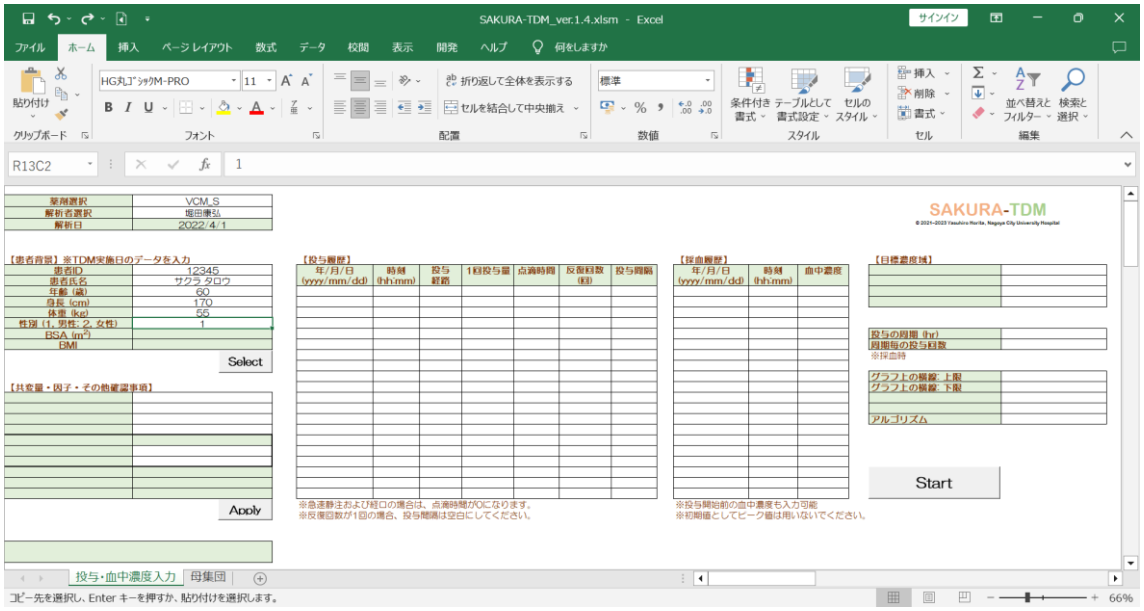
3. 操作説明

3.1　初期投与設計

3.1.1.　SAKURA-TDM（Excel ファイル）を起動します。使用上の注意のポップアップを読んで同意ボタンを押すと、＜投与・血中濃度入力＞シートが表示されます。解析日は自動入力されます。※ver.3.0 以降は解析日を手入力してください。

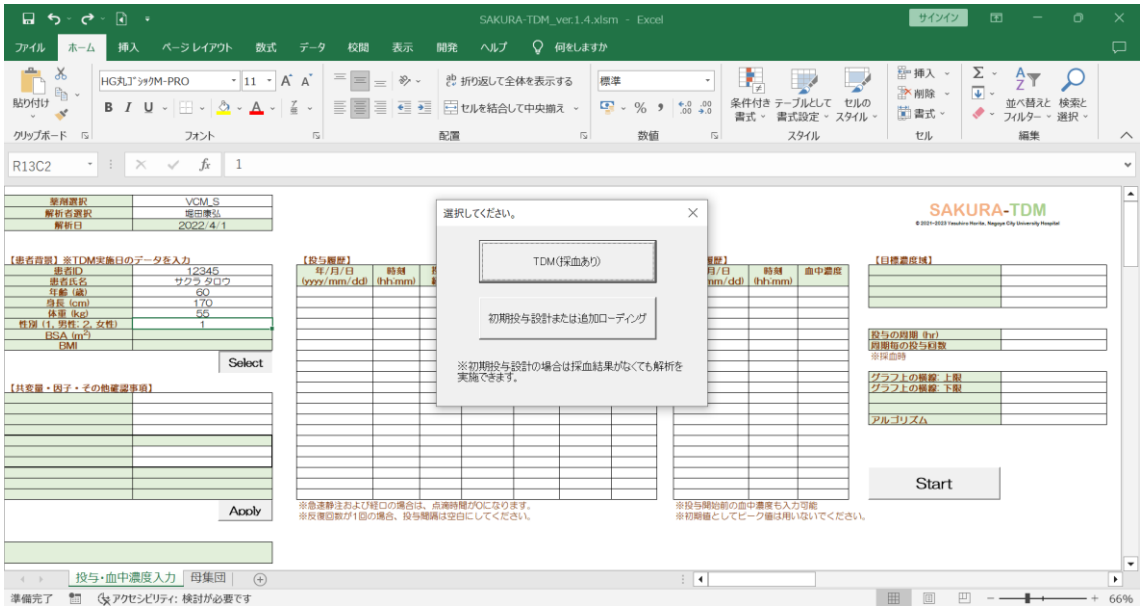


3.1.2.　シート左上から患者情報を入力していきます。最初に薬剤を選択し、解析者を入力（選択）します。次に、患者 ID、患者氏名、年齢、身長、体重、性別を順に入力していきます。※患者 ID と患者氏名は最後に出力されるグラフに反映されます。

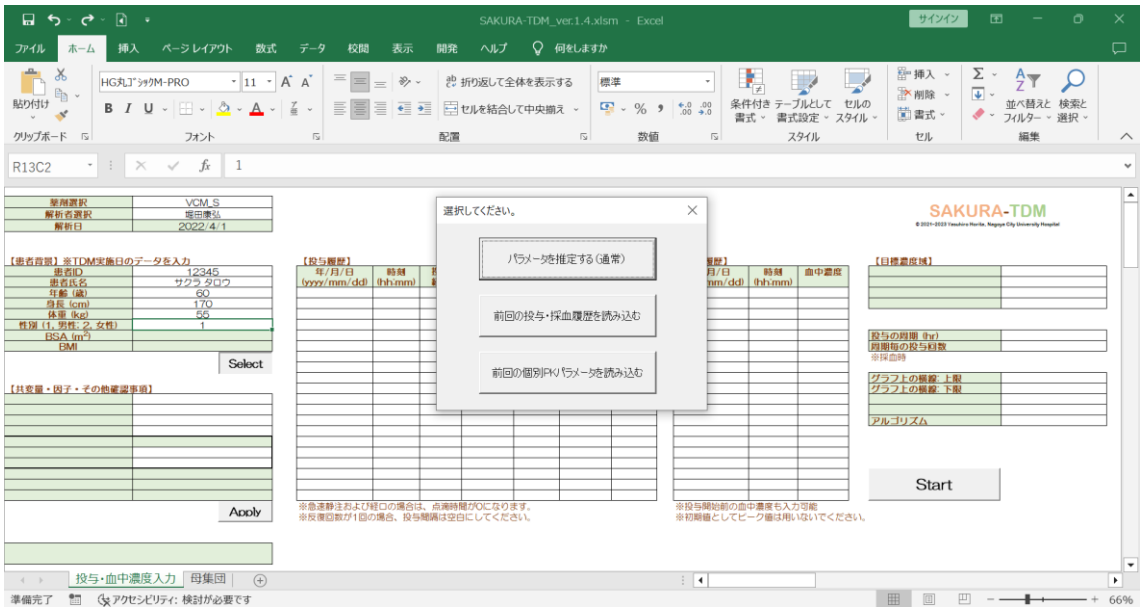


3.1.3. Select ボタンを押して、＜初期投与設計または追加ローディング＞を選択し、＜パラメータを推定する（通常）＞を押します。

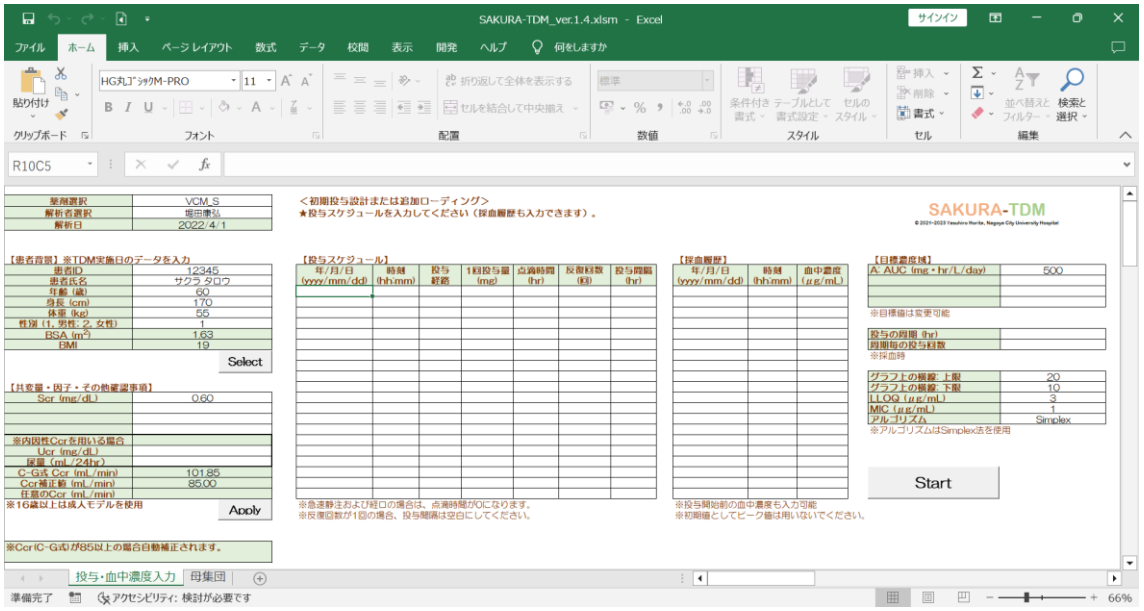
※バンコマイシンの場合、年齢に応じて自動で成人又は小児モデルが選択されます。



↓

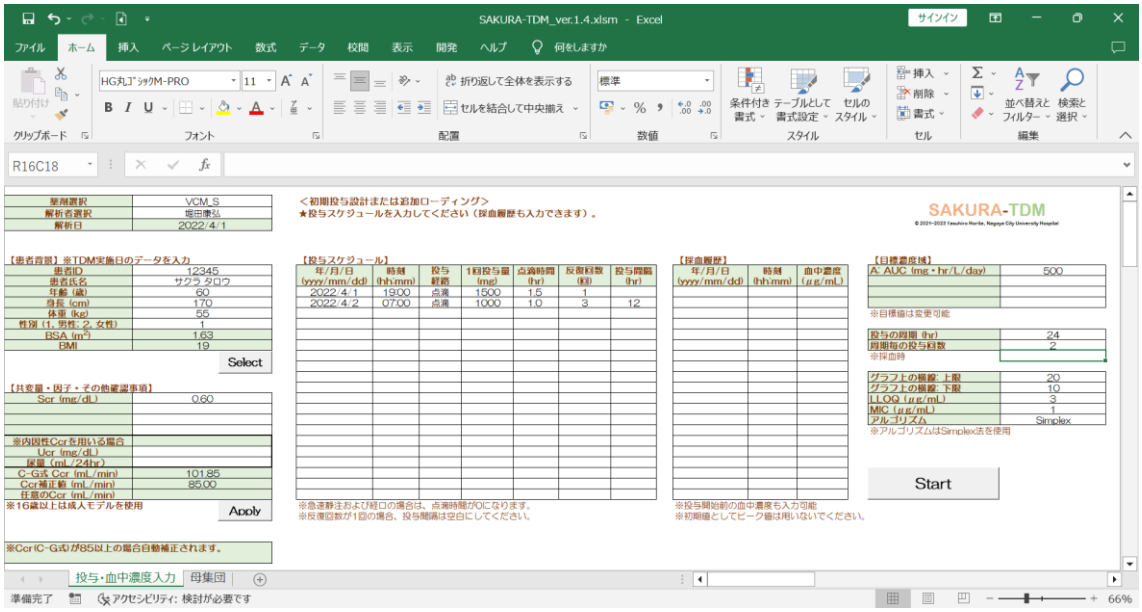


3.1.4. 次に、共変量・因子・その他確認事項を入力します。**入力項目がない場合でも原則 Apply ボタンは押してください。**例えば、バンコマイシンの成人モデルの場合は、血清クレアチニン(Scr)値を入力し、Apply ボタンを押します。クレアチニンクリアランス(Ccr)は自動計算され、85 mL/min 以上の場合は 85 mL/min に補正されます。Ccr の実測値(内因性 Ccr)を用いる場合は、Scr 値以外に尿量(mL/24hr)と尿中クレアチニン値(mg/dL)を入力後、Apply ボタンを押してください。※任意の Ccr 値を入力する場合は、その下のセル(任意の Ccr)に値を入力して、Apply ボタンを押さずに投与スケジュールの入力を行ってください。



3.1.5. 実際の投与スケジュールに従って、投与日、投与時刻、投与経路、1 回投与量、点滴時間、反復回数、投与間隔を入力します。投与回数が 1 回（反復なし）の場合は投与間隔の入力は必要ありません。それぞれの入力が終わったら、シート右の中段にある最終投与からの経過時間を入力します。

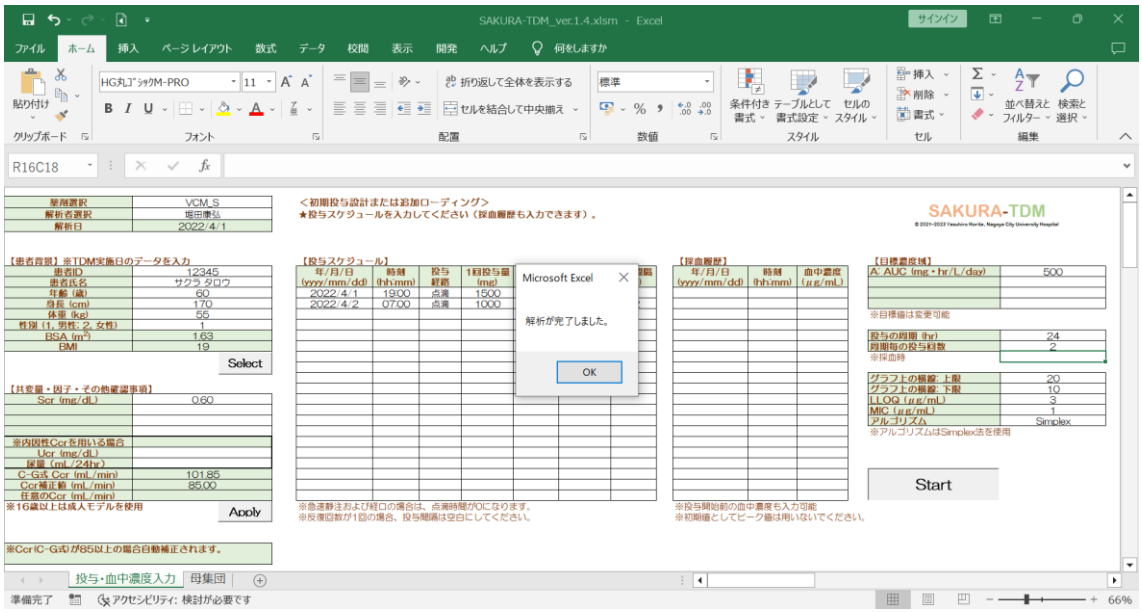
※ver.3.0 以降は、投与周期ではなく「最終投与からの経過時間（hr）」を入力



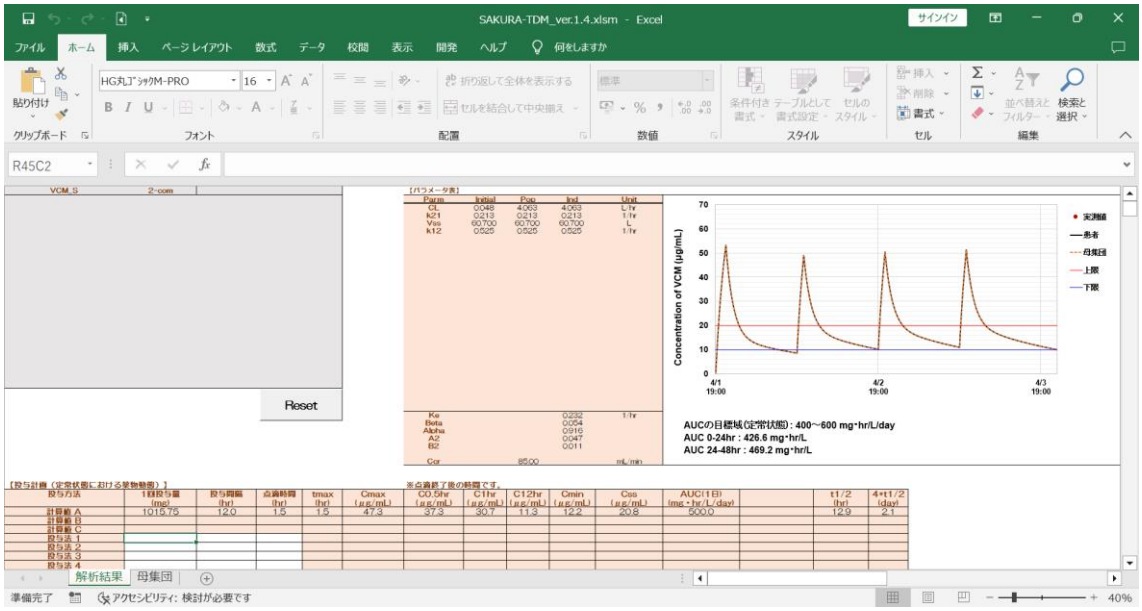
※グラフ上の横線（上限および下限）、定量下限（LLOQ）、最小発育阻止濃度（MIC）、アルゴリズム（4 種類）は自動入力されていますが、変更することも可能です。

3.1.6. Start ボタンで解析が実行されます。1 度押した後は「解析が完了しました。」のポップアップが表示されるまで待ちます。ポップアップの OK ボタンまたは Enter を押すと＜解析結果＞シートに移り、PK パラメータ表と血中濃度予測曲線の図が表示されます。Reset ボタンは、＜投与・血中濃度入力＞シートに戻って再解析する場合に押してください。その場合、解析結果はすべて初期化されますのでご注意ください。

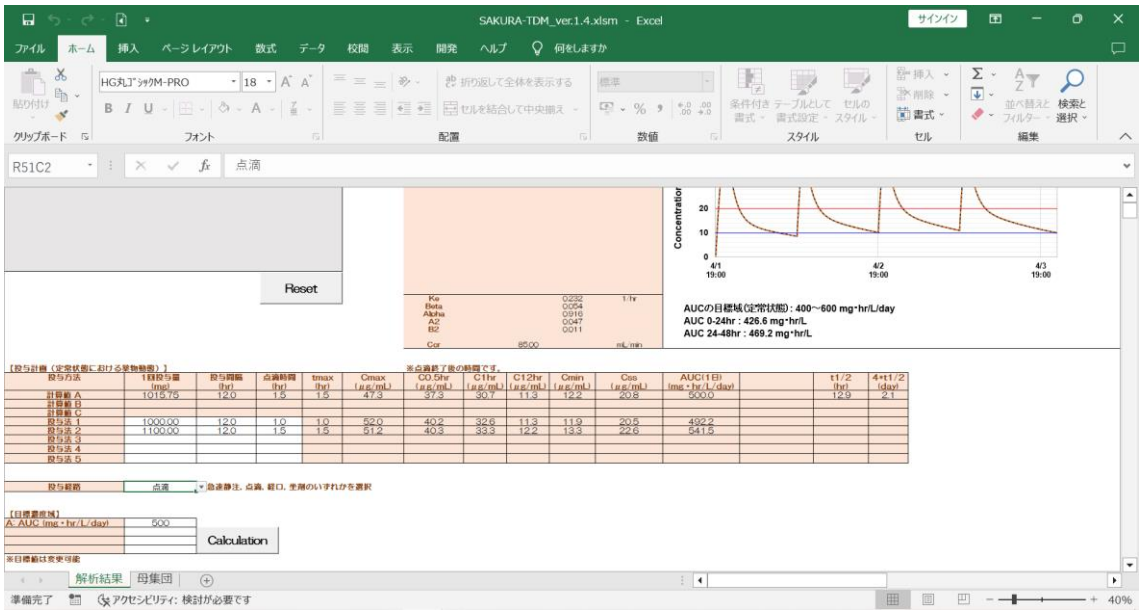
※バンコマイシンの場合、図の中に非定常状態の AUC（$AUC_{0–24}$, $AUC_{24–48}$）が表示されます。また、シートの下側に投与計画の表があり、定常状態の AUC_{24} の目標値を 500 と設定した場合の最適投与量（推奨投与量の理論値）が自動計算されます。※抗菌薬 TDM 臨床実践ガイドライン 2022 に準じて、1 日投与量が 16 mg/kg を下回る場合に投与間隔が 24 時間で計算されます。推奨される点滴時間も本ガイドラインに準じた設定となります。



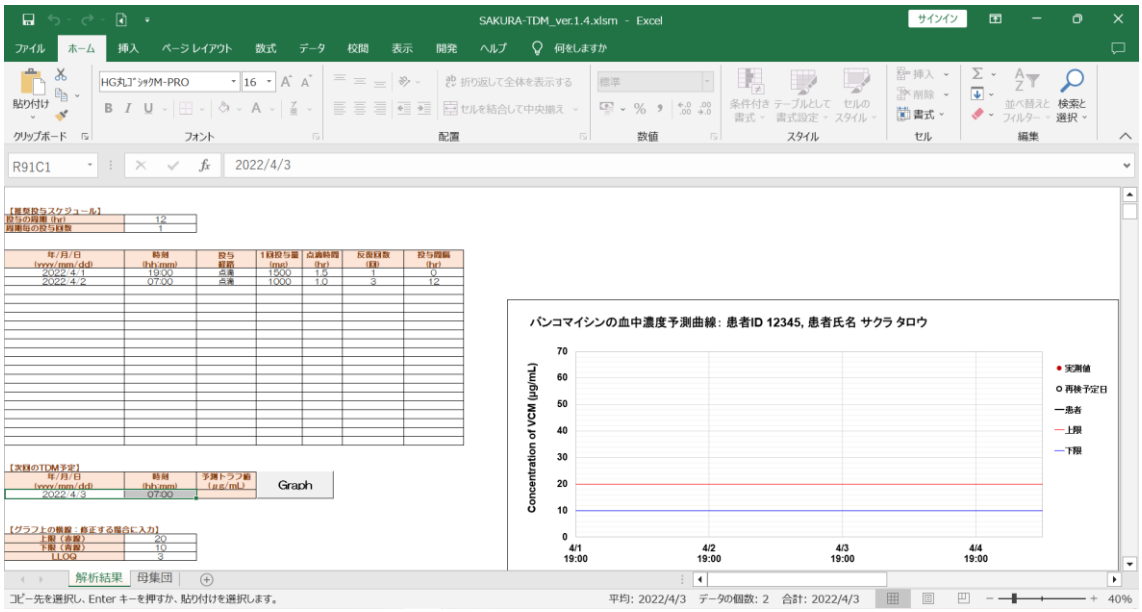
↓



3.1.7. シートを下にスクロールして投与計画の表全体を表示させます。投与法1～5 は任意の 1 回投与量と投与間隔、また点滴時間を入力することができます。入力後に投与経路を選択して Calculation ボタンを押すと、それぞれの投与量における副次的 PK パラメータが自動で計算されます。ここで目標濃度域に応じた維持量を設定します。



3.1.8. 次に、推奨投与スケジュールのセルまでスクロールダウンし、最終投与からの経過時間を入力します（ver.3.0 以降は、投与周期ではなく「最終投与からの経過時間（hr）」を入力）。投与履歴は、＜投与・血中濃度入力＞シートで入力した内容がコピー＆ペーストされ、必要に応じて投与スケジュールの修正や追記ができます。※次回のTDM 予定のセルに任意の日付と時刻を入力すると、その時点における血中濃度の予測値を算出することができます。

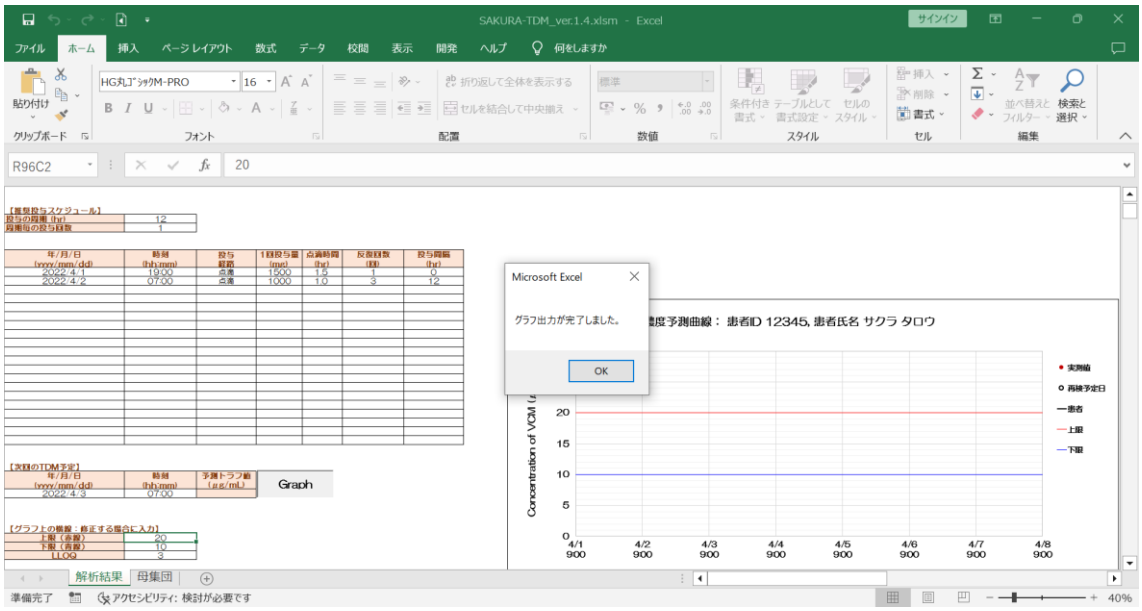


3.1.9. Graph ボタンを押してしばらく待つと、「グラフ出力が完了しました。」のポップアップが表示されますので OK ボタンまたは Enter を押してください。対象患者の血中濃度予

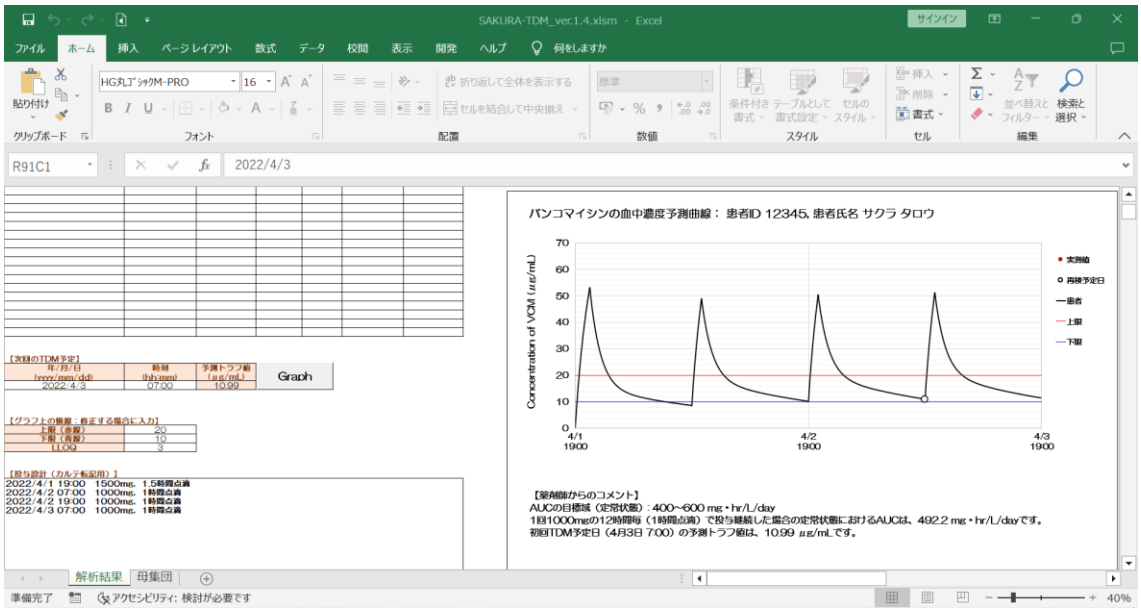
測曲線が描写されます。また、Excel リボンの書式からシートの保護を解除すれば、解析結果の図を電子カルテ等にコピー＆ペーストすることができます。

※グラフ上の青と赤の横線の区間を変更したい場合は、【グラフ上の横線】の上限と下限、それぞれの値を変更してください。

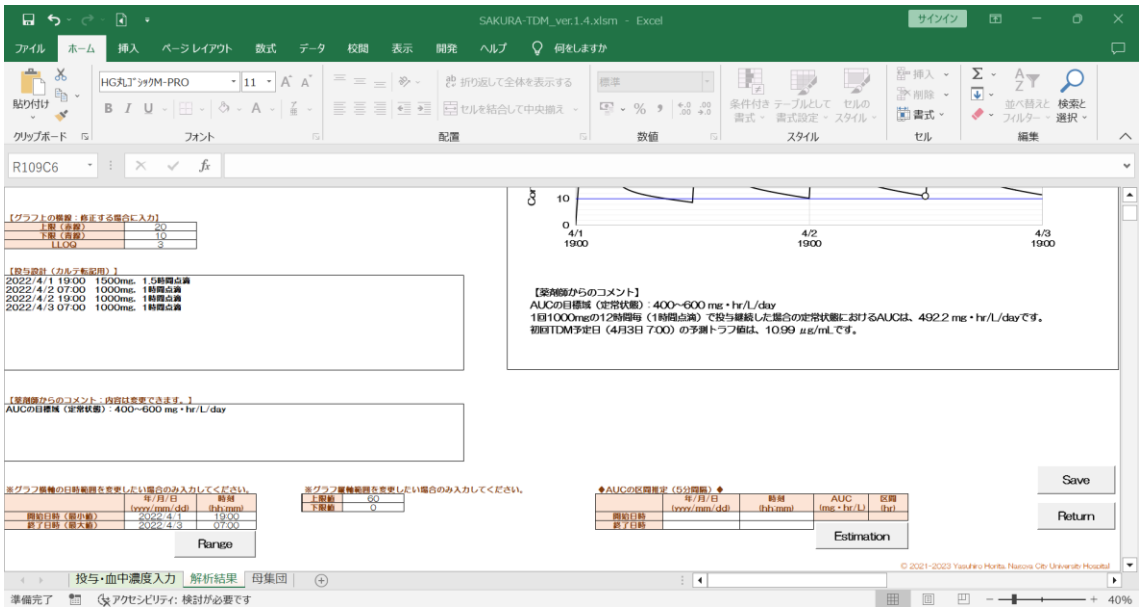
※初期投与設計の場合は、左側のボックスに投与計画（カルテ転記用）がテキスト形式で表示されます。



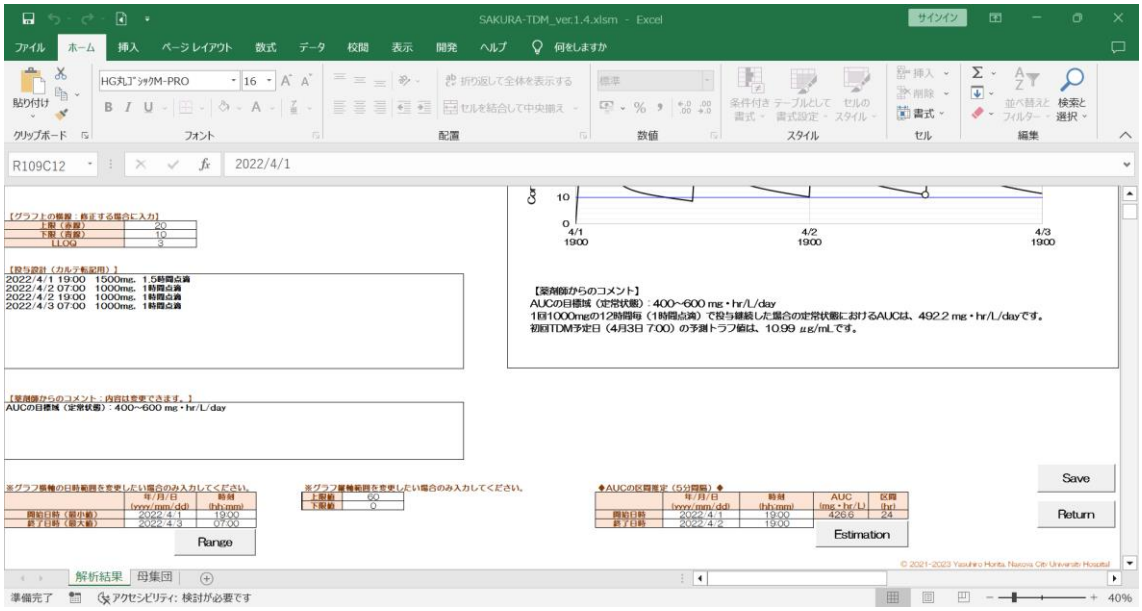
↓



※グラフ全体の幅を調節する場合は、Range ボタンの上にある開始日時と終了日時、および Y 軸の最小値と最大値を入力してから Range ボタンを押してください。



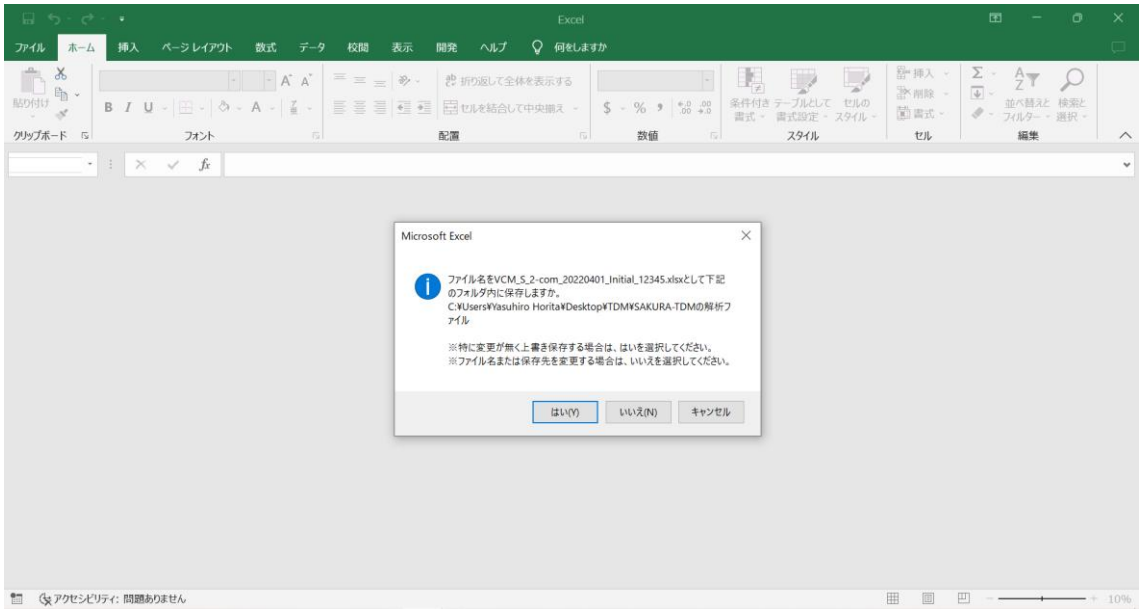
※AUC を区間推定（5 分間隔）する場合は、AUC を推定したい区間の開始日時と終了日時を入力し、Estimation ボタンを押してください。任意の区間での AUC が算出できます。



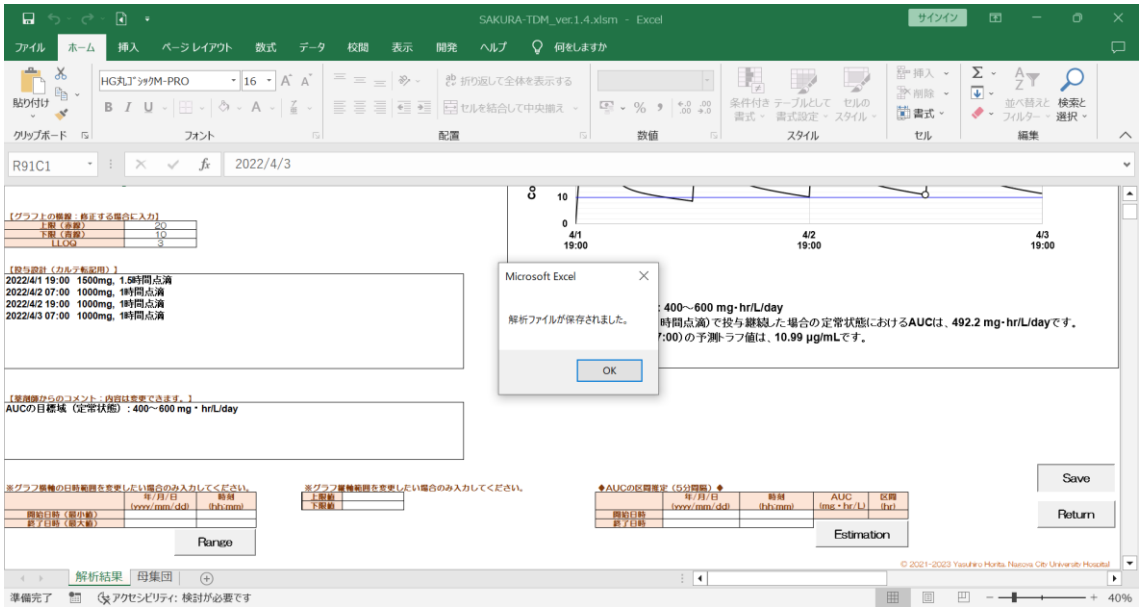
3.1.10. 解析終了後に Save ボタンを押すと、解析ファイルを保存することができます。ポップアップの「はい（Y）」を選択すると参照フォルダ内にそのまま上書き保存されます。保存方法の詳細については「3.11. 解析ファイルの保存方法について」をご参照ください。以上が初期投与設計の一連の操作になります。

※患者情報を見返したい場合に Return ボタンを使用することができますが、入力情

報を修正して再解析（PK パラメータ推定）する場合は、必ず Reset ボタンから戻って入力修正後に再度 Start ボタンを押して解析を進めてください。

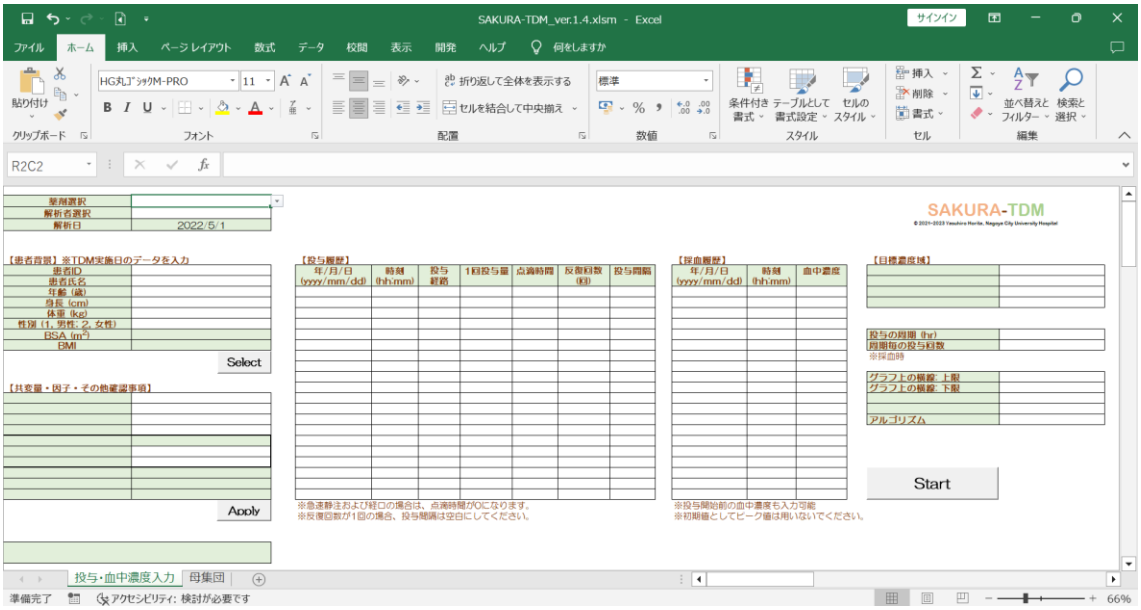


↓

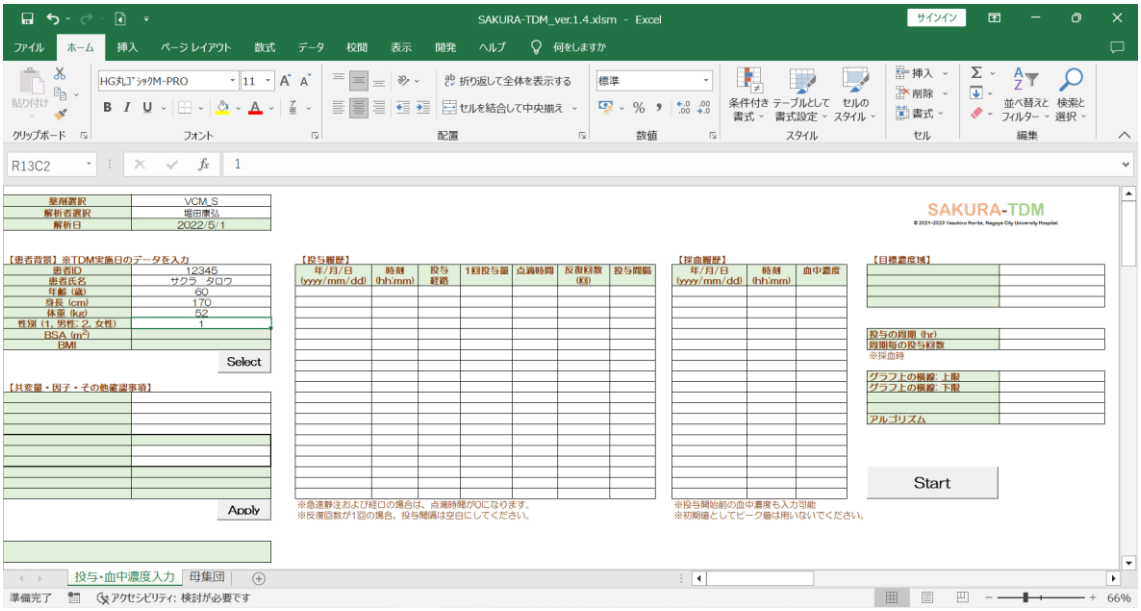


3.2. 前回の解析結果（個別 PK パラメータ）を用いた初期投与設計

3.2.1. SAKURA-TDM（Excel ファイル）を起動します。使用上の注意のポップアップを読んで同意ボタンを押すと、＜投与・血中濃度入力＞シートが表示されます。



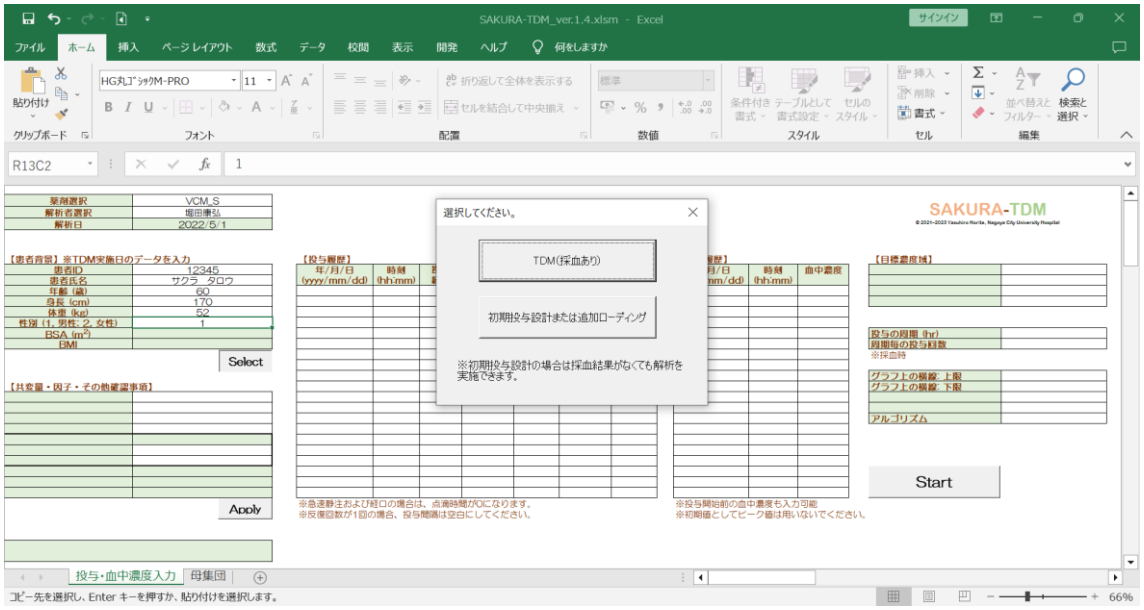
3.2.2. シート左上から患者情報を入力していきます。最初に薬剤を選択し、解析者を入力（選択）します。次に、患者 ID、患者氏名、年齢、身長、体重、性別を順に入力していきます。※患者 ID と患者氏名は最後に出力されるグラフに反映されます。



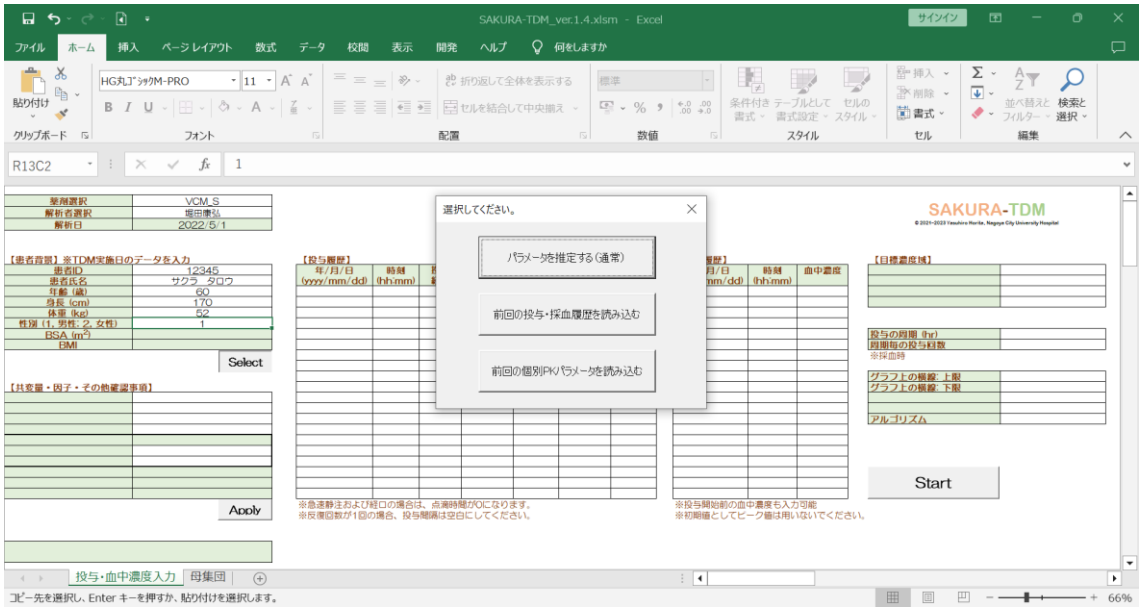
3.2.3. Select ボタンを押して、＜初期投与設計または追加ローディング＞を選択し、＜前回の個別 PK パラメータを読み込む＞を押します。ファイルの選択画面に映るので、読み込みたいファイルを選択します。

※バンコマイシンの場合、年齢に応じて自動で成人又は小児モデルが選択されます。

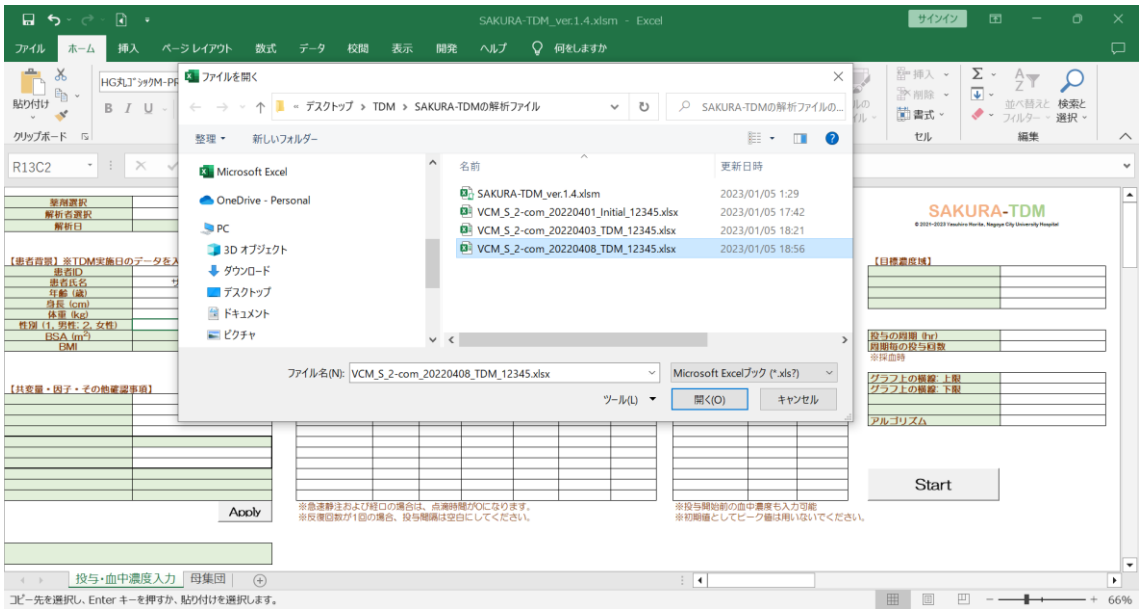
例）読み込む Excel ファイル名「VCM_S_2-com_20220408_TDM_12345」



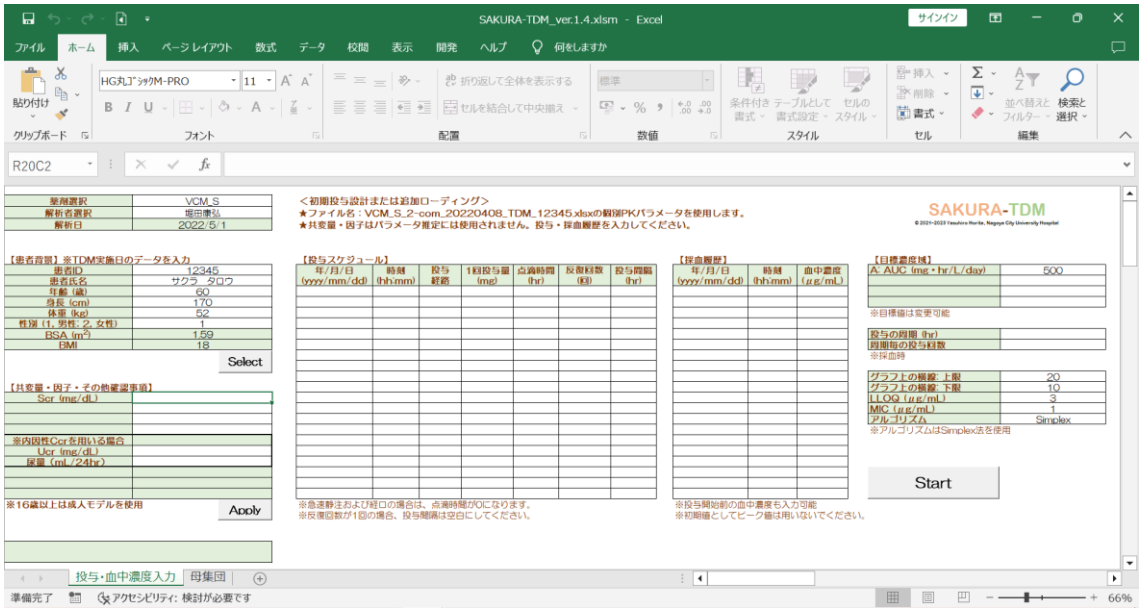
↓



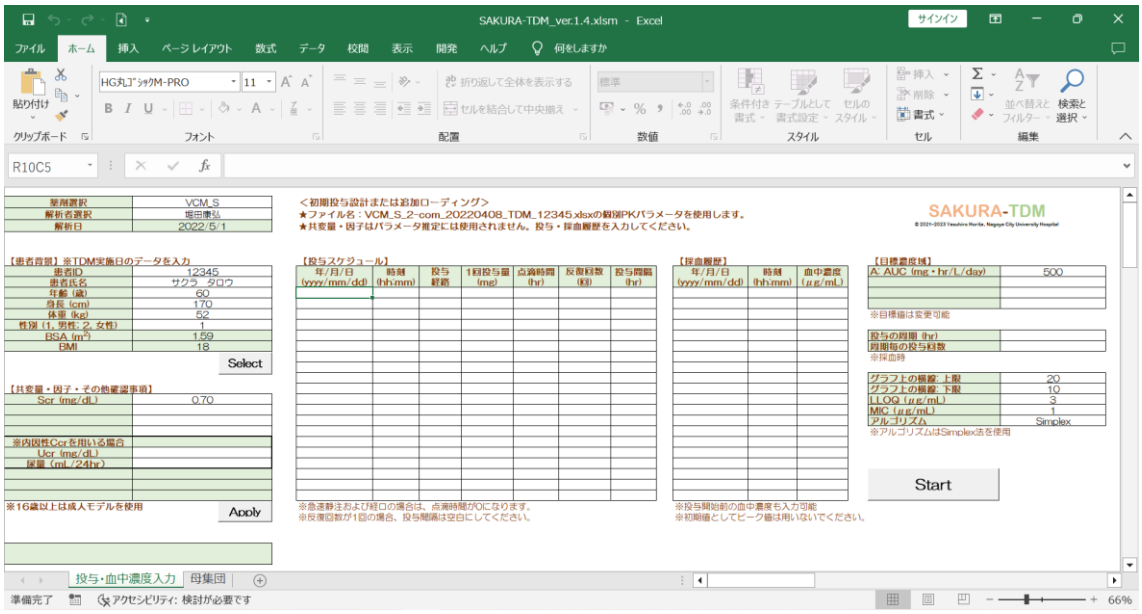
↓



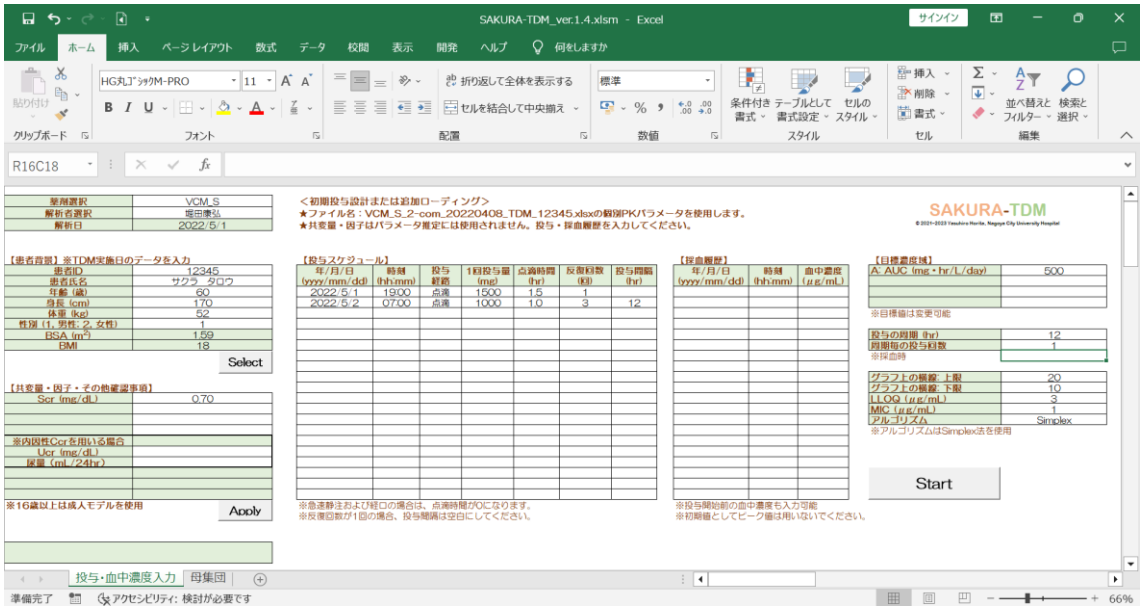
↓



3.2.4. 共変量・因子・その他確認事項を入力しても母集団薬物動態パラメータ推定には反映されません。Apply ボタンを押してから投与スケジュールに移ってください。
※画面コピーのように、血清クレアチニン値を入力してもクレアチニンクリアランスは算出されません。



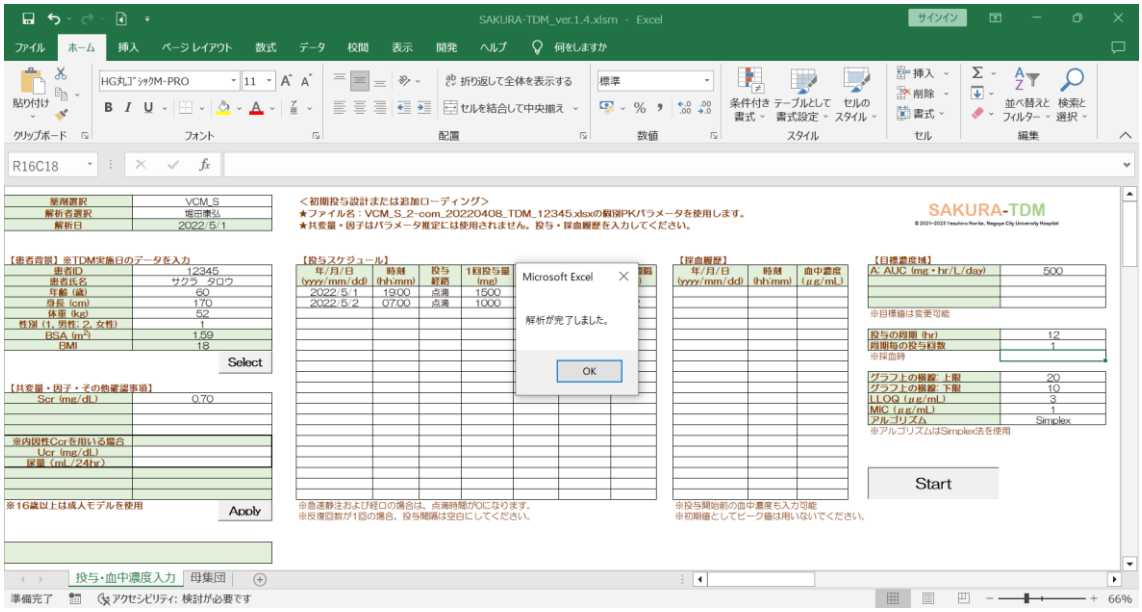
3.2.5. 実際の投与履歴に従って、投与日、投与時刻、投与経路、1 回投与量、点滴時間、反復回数、投与間隔を入力します。それぞれの入力が終わったら、シート右の中段にある最終投与からの経過時間を入力します（ver.3.0 以降は、投与周期ではなく「最終投与からの経過時間（hr）」を入力）。



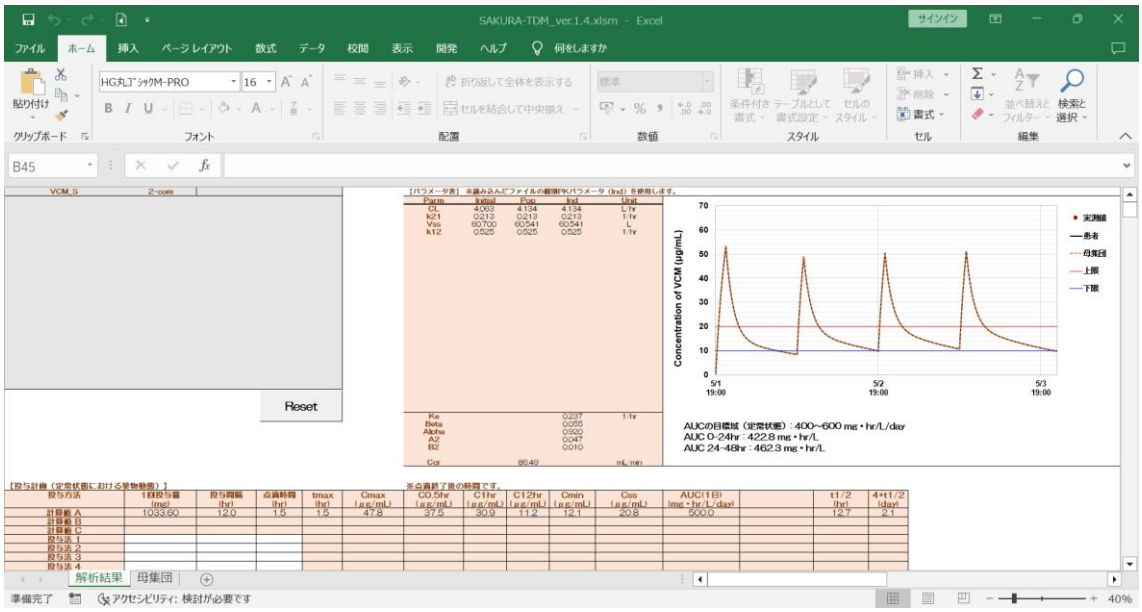
3.2.6. Start ボタンで解析が実行されます。1 度押した後は「解析が完了しました。」のポップアップが表示されるまで待ちます。ポップアップの OK ボタンまたは Enter を押すと＜解析結果＞シートに移り、PK パラメータ表と血中濃度予測曲線の図が表示されます。Reset ボタンは、＜投与・血中濃度入力＞シートに戻りたい場合に押してください。そ

の場合、解析結果はすべて初期化されますのでご注意ください。

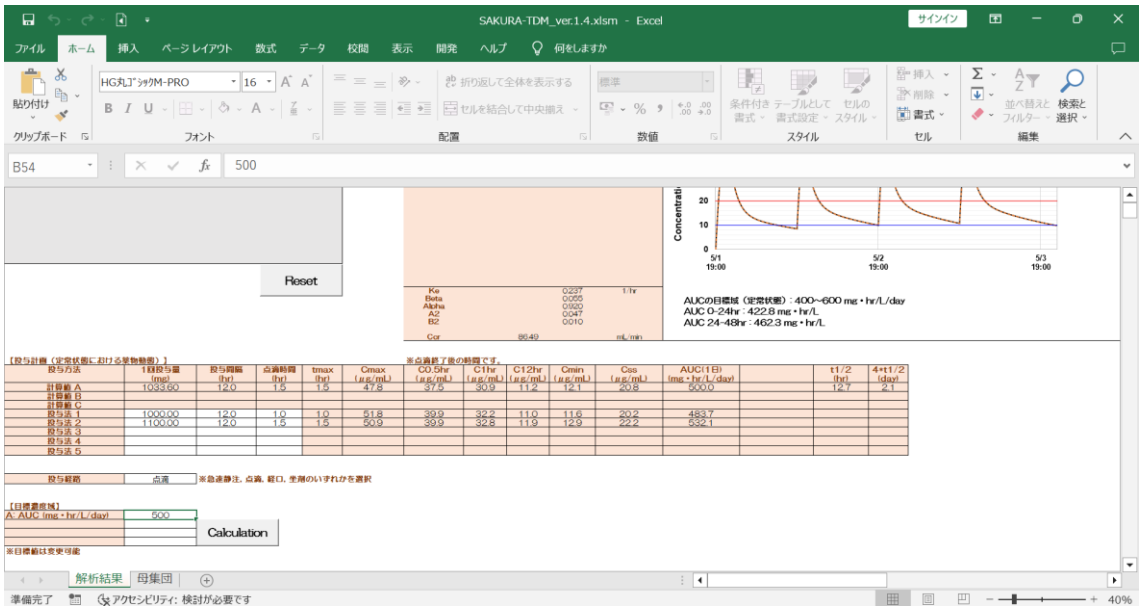
※バンコマイシンの場合、図の中に非定常状態の AUC（$AUC_{0–24}$, $AUC_{24–48}$）が表示されます。また、画面の下側に投与計画の表があり、定常状態の AUC_{24} の目標値を 500 とした場合の最適投与量（推奨投与量の理論値）が自動計算されます。



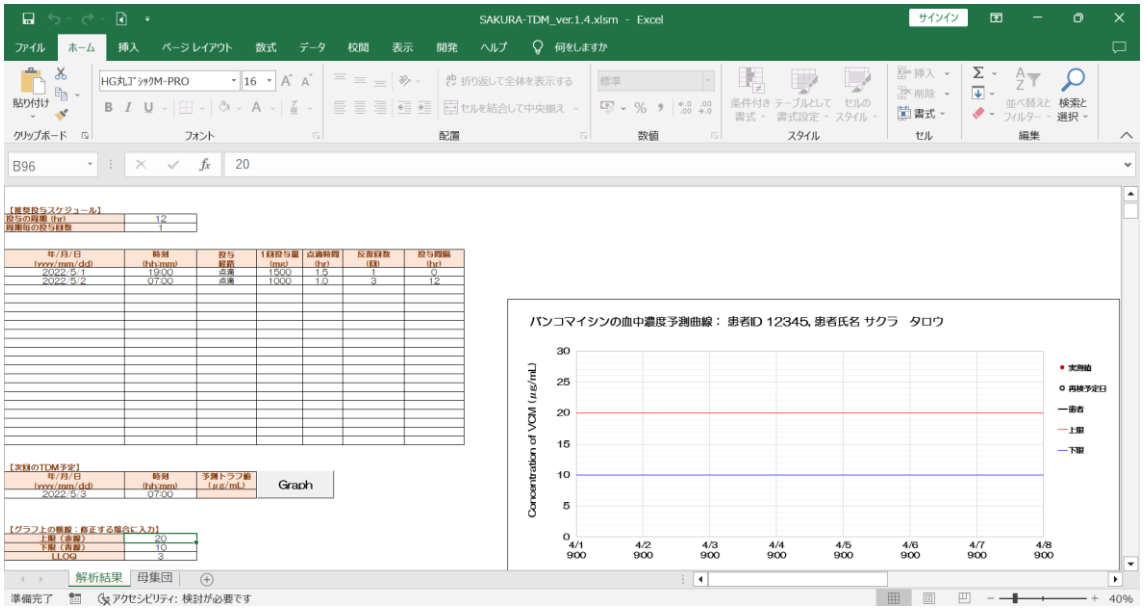
↓



3.2.7. シートを下にスクロールして投与計画の表全体を表示させます。投与法1～5 は任意の 1 回投与量と投与間隔、また点滴時間を入力することができます。入力後に投与経路を選択して Calculation ボタンを押すと、それぞれの投与量における副次的 PK パラメータが自動で計算されます。ここで目標濃度域に応じた維持量を設定します。



3.2.8. 次に、推奨投与スケジュールのセルまでスクロールダウンし、最終投与からの経過時間を入力します（ver.3.0 以降は、投与周期ではなく「最終投与からの経過時間（hr）」を入力）。投与履歴は、＜投与・血中濃度入力＞シートで入力した内容がコピー＆ペーストされ、必要に応じて投与スケジュールの修正や追記ができます。※次回のTDM 予定のセルに任意の日付と時刻を入力すると、その時点における血中濃度の予測値を算出することができます。

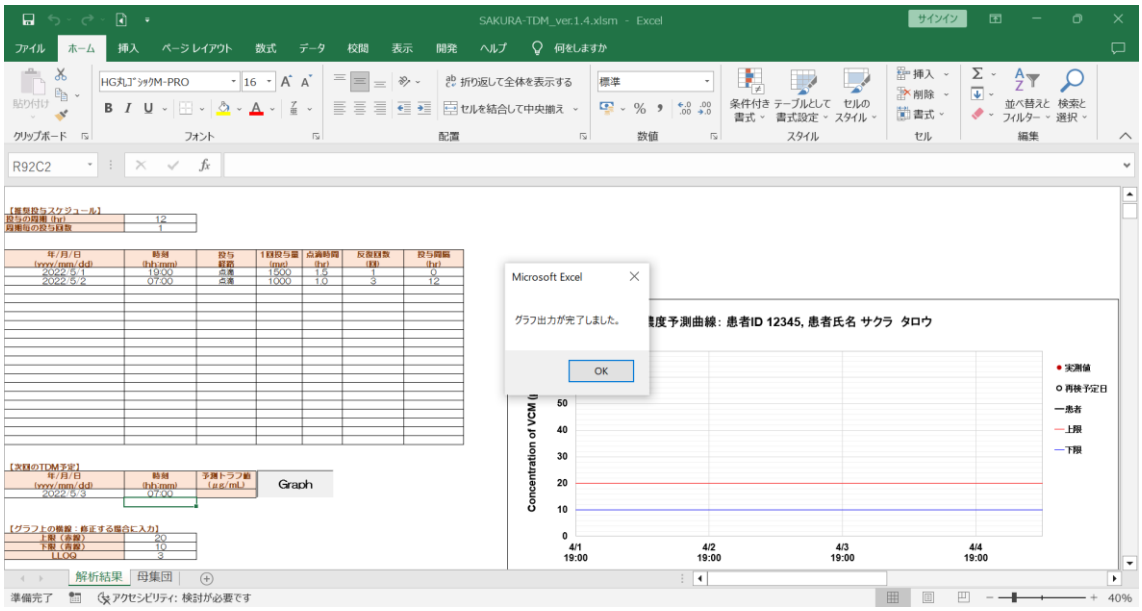


3.2.9. Graph ボタンを押してしばらく待つと、「グラフ出力が完了しました。」のポップアップが表示されますので OK ボタンまたは Enter を押してください。対象患者の血中濃度予

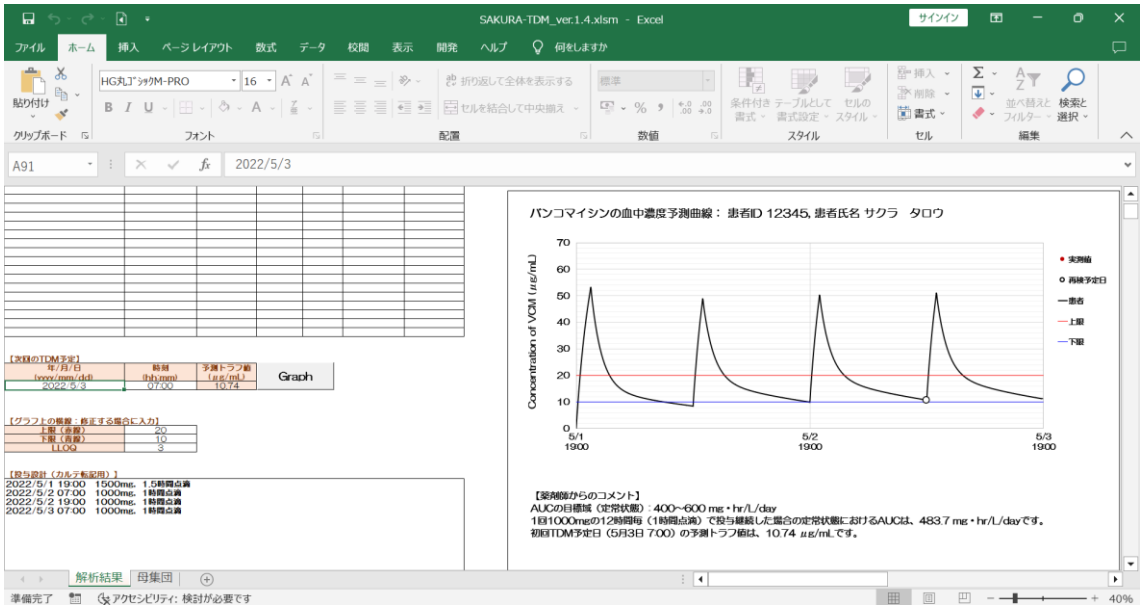
測曲線が描写されます。また、Excel リボンの書式からシートの保護を解除すれば、解析結果の図を電子カルテ等にコピー＆ペーストすることができます。

※グラフ上の青と赤の横線の区間を変更したい場合は、【グラフ上の横線】の上限と下限、それぞれの値を変更してください。

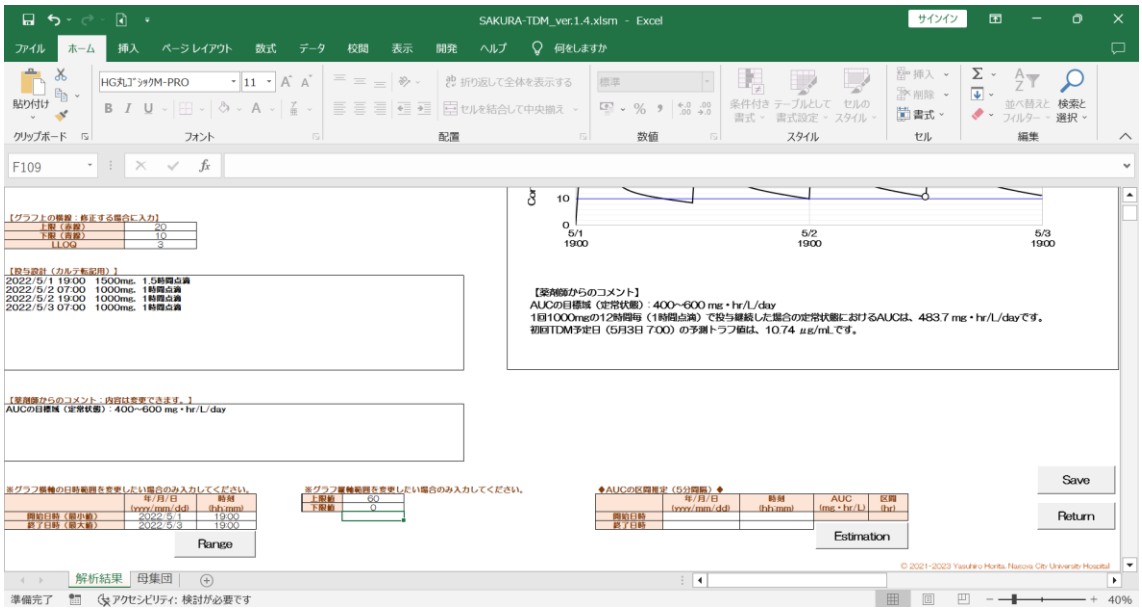
※初期投与設計の場合は、左側のボックスに投与計画（カルテ転記用）がテキスト形式で表示されます。



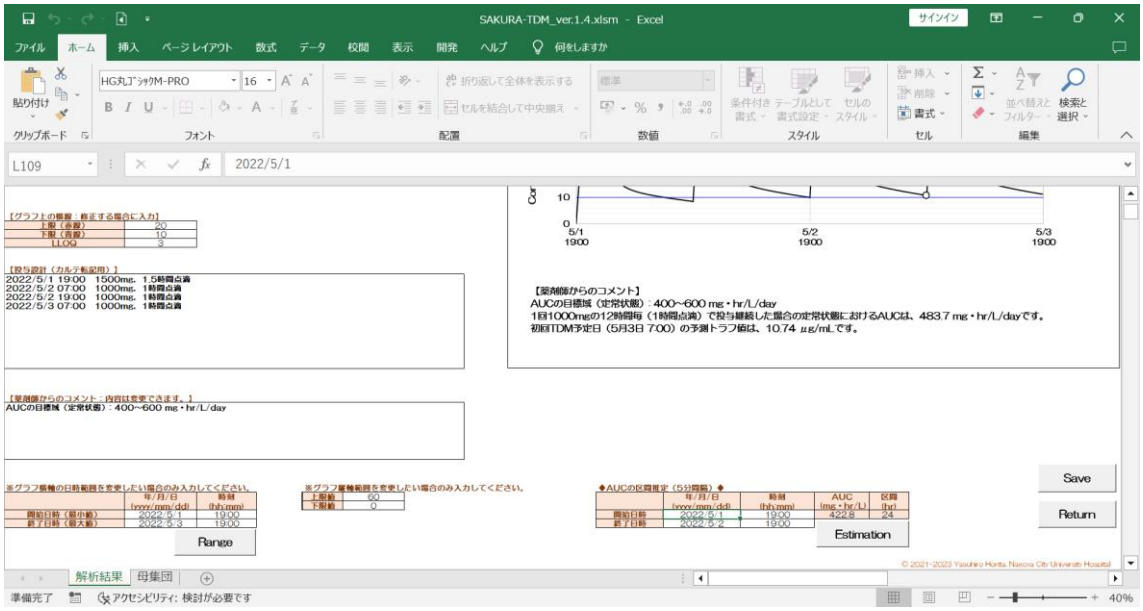
↓



※グラフ全体の幅を調節する場合は、Range ボタンの上にある開始日時と終了日時、および Y 軸の最小値と最大値を入力してから Range ボタンを押してください。

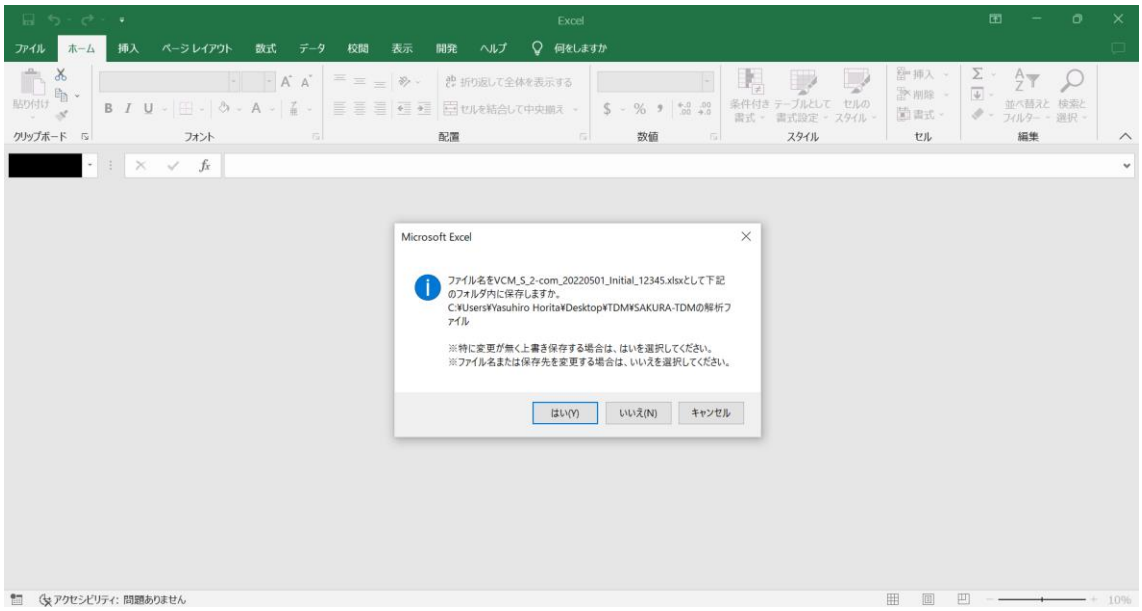


※AUC を区間推定（5 分間隔）する場合は、AUC を推定したい区間の開始日時と終了日時を入力し、Estimation ボタンを押してください。任意の区間での AUC が算出できます。

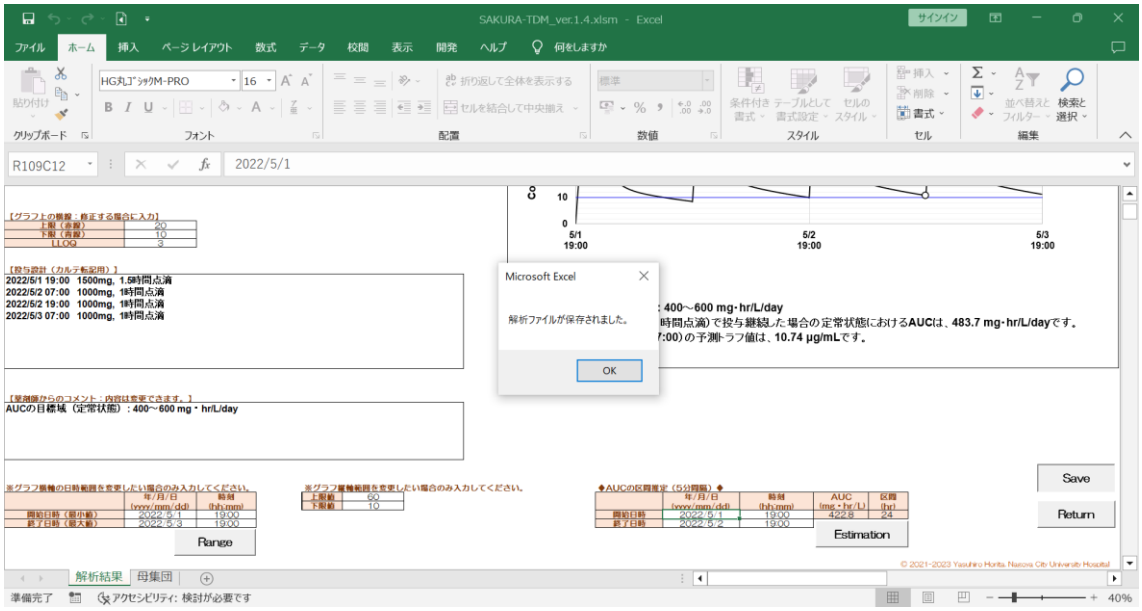


3.2.10. 解析終了後に Save ボタンを押すと、解析ファイルを保存することができます。ポップアップの「はい（Y）」を選択すると参照フォルダ内にそのまま上書き保存されます。保存方法の詳細については「3.11. 解析ファイルの保存方法について」をご参照ください。以上が前回の解析結果（個別 PK パラメータ）を用いた初期投与設計の一連の操作になります。

※患者情報を見返したい場合に Return ボタンを使用することができますが、入力情報を修正して再解析（PK パラメータ推定）する場合は、必ず Reset ボタンから戻って入力修正後に再度 Start ボタンを押して解析を進めてください。

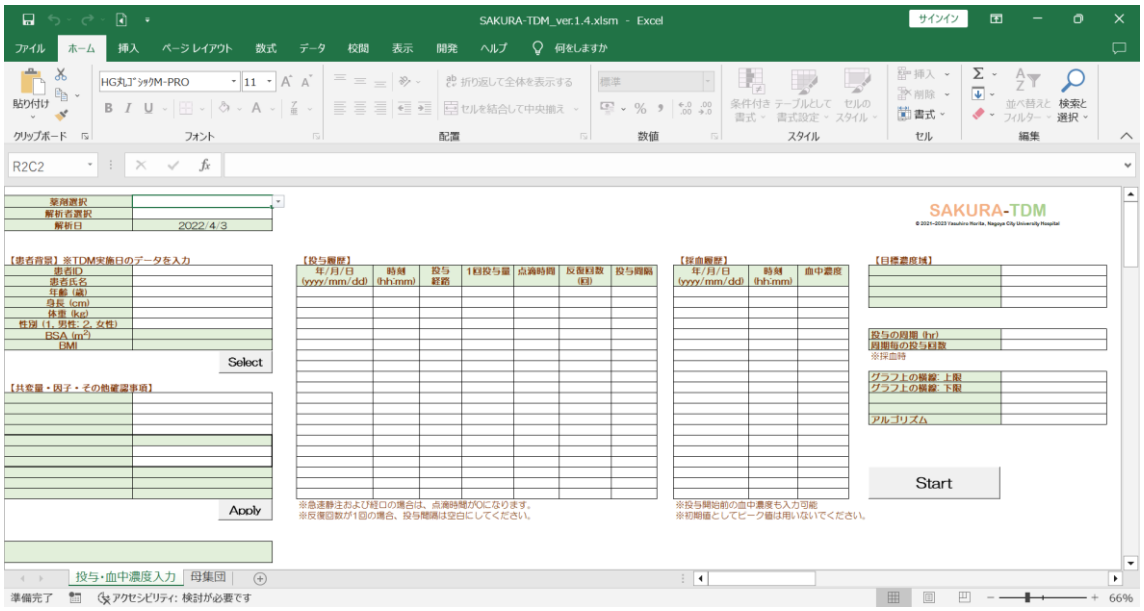


↓

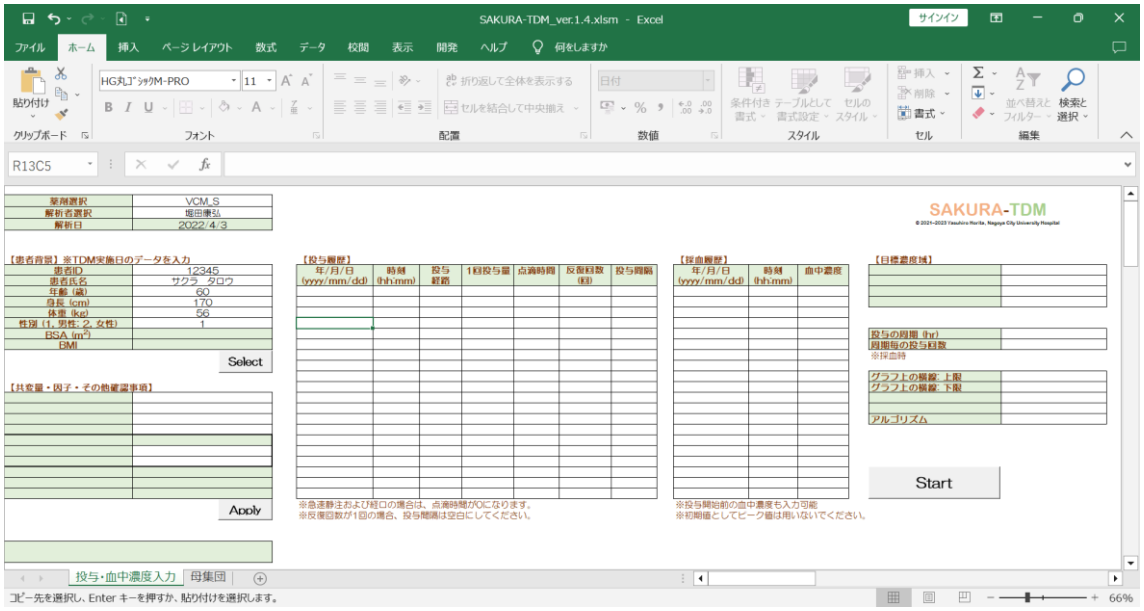


3.3. 初回の TDM（採血結果あり）

3.3.1. SAKURA-TDM（Excel ファイル）を起動します。使用上の注意のポップアップを読んで同意ボタンを押すと、＜投与・血中濃度入力＞シートが表示されます。解析日は自動入力されます。※ver.3.0 以降は解析日を手入力してください。

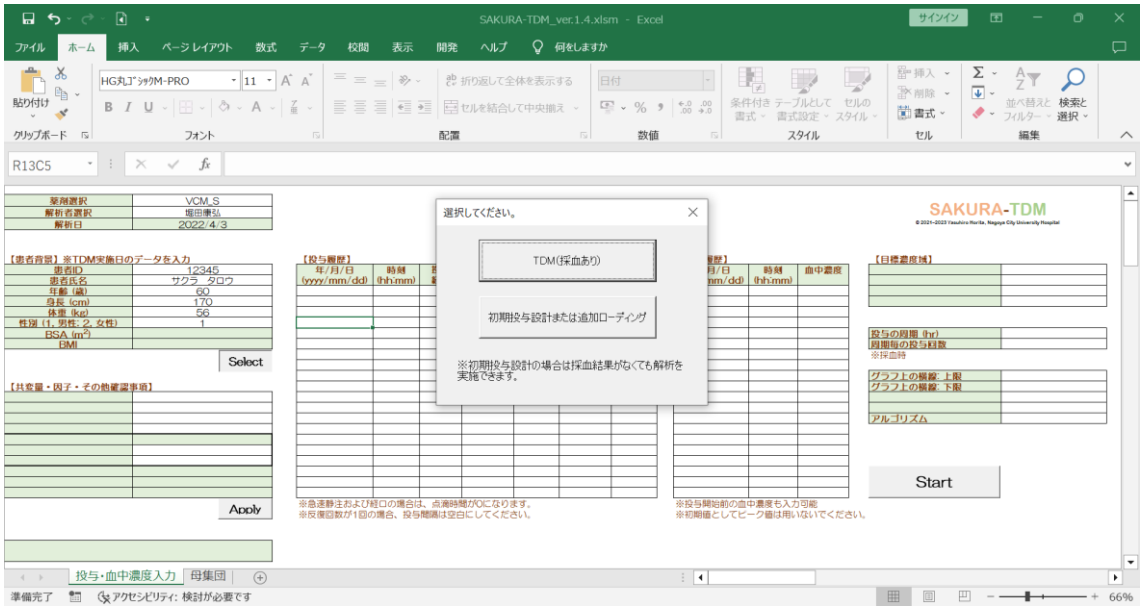


3.3.2. シート左上から患者情報を入力していきます。最初に薬剤を選択し、解析者を入力（選択）します。次に、患者 ID、患者氏名、年齢、身長、体重、性別を順に入力していきます。※患者 ID と患者氏名は最後に出力されるグラフに反映されます。

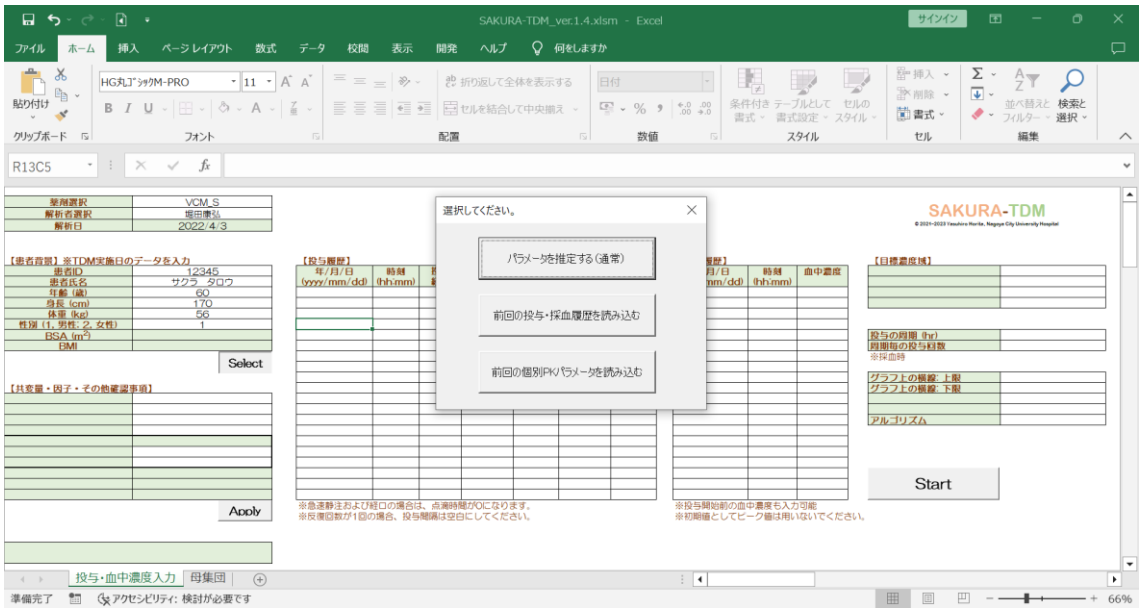


3.3.3. Select ボタンを押して、<TDM（採血あり）>を選択し、<パラメータを推定する（通常）>を押します。

※バンコマイシンの場合、年齢に応じて自動で成人又は小児モデルが選択されます。

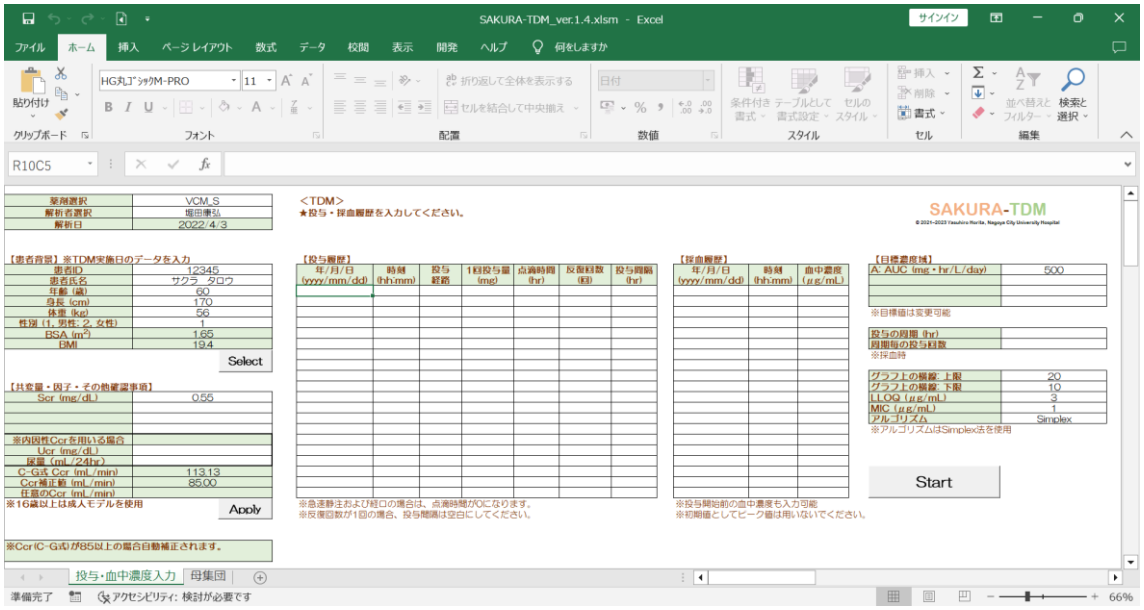


↓

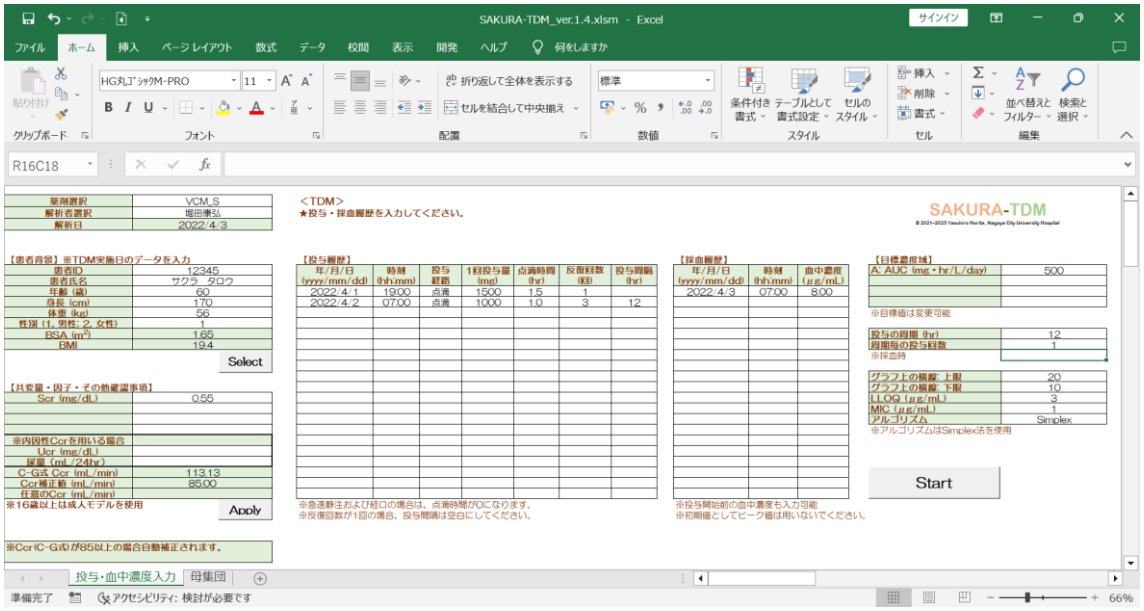


3.3.4. 次に、共変量・因子・その他確認事項を入力します。**<u>入力項目がない場合でも原則 Apply ボタンは押してください。</u>**例えば、バンコマイシンの成人モデルの場合は、血清クレアチニン（Scr）値を入力し、Apply ボタンを押します。クレアチニンクリアランス（Ccr）は自動計算され、85 mL/min 以上の場合は 85 mL/min に補正されます。Ccr

の実測値（内因性 Ccr）を用いる場合は、Scr 値以外に尿量（mL/24hr）と尿中クレアチニン値（mg/dL）を入力後、Apply ボタンを押してください。※任意の Ccr 値を入力する場合は、その下のセル（任意の Ccr）に値を入力後、Apply ボタンを押さずに投与スケジュールの入力を行ってください。

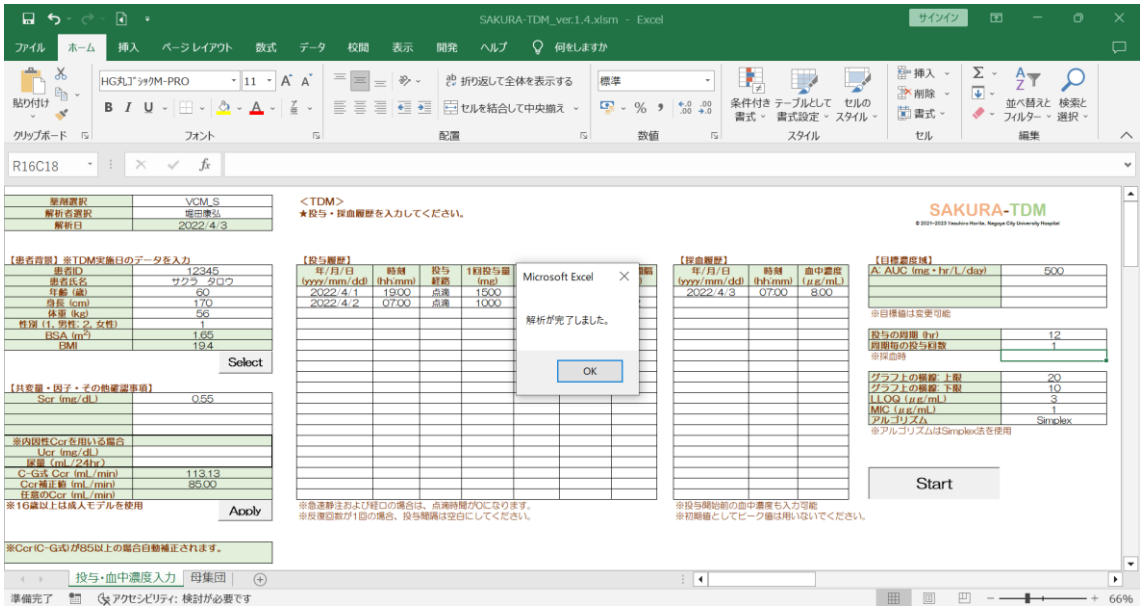


3.3.5. 実際の投与履歴に従って、投与日、投与時刻、投与経路、1 回投与量、点滴時間、反復回数、投与間隔を入力します。採血履歴については、採血日、採血時刻、薬物血中濃度を入力します。それぞれの入力が終わったら、シート右の中段にある最終投与からの経過時間を入力します（ver.3.0 以降は、投与周期ではなく「最終投与からの経過時間（hr）」を入力）。

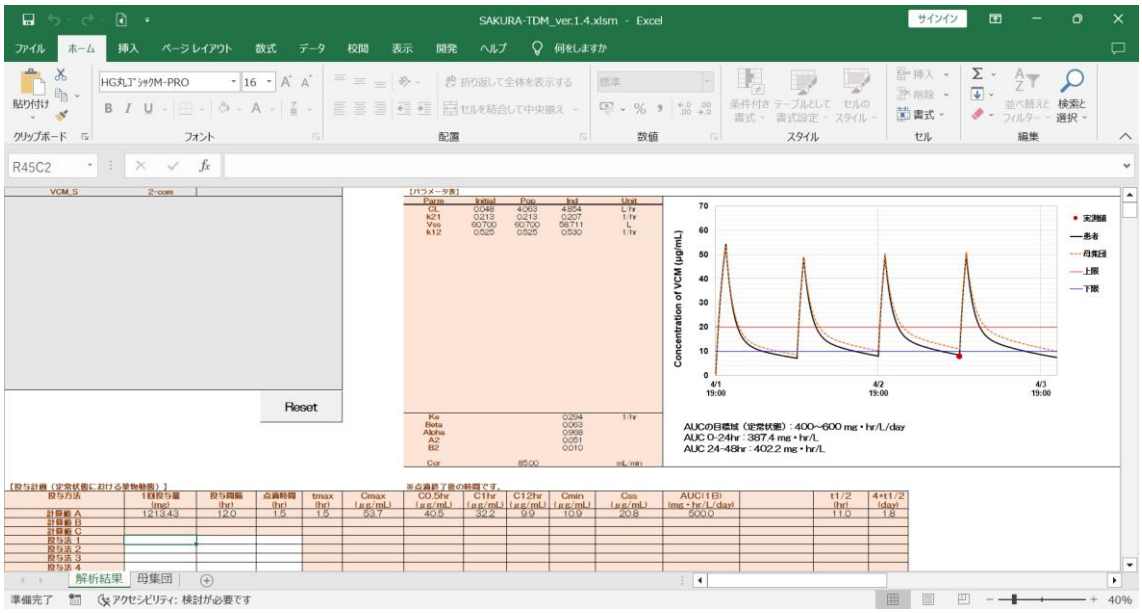


※グラフ上の横線（上限および下限）、定量下限（LLOQ）、最小発育阻止濃度（MIC）、アルゴリズム（4 種類）は自動入力されていますが、変更することも可能です。

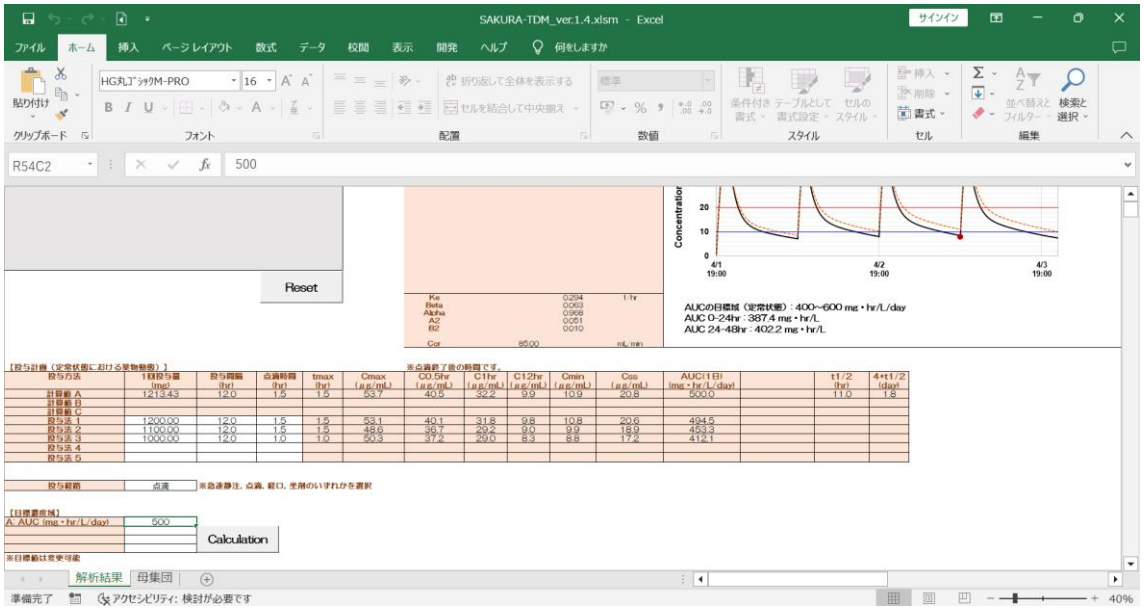
3.3.6. Start ボタンで解析が実行されます。1 度押した後は「解析が完了しました。」のポップアップが表示されるまで待ちます。ポップアップの OK ボタンまたは Enter を押すと＜解析結果＞シートに移り、PK パラメータ表と血中濃度予測曲線の図が表示されます。Reset ボタンは、＜投与・血中濃度入力＞シートに戻って再解析する場合に押してください。その場合、解析結果はすべて初期化されますのでご注意ください。
※バンコマイシンの場合、図の中に非定常状態の AUC（$AUC_{0–24}$, $AUC_{24–48}$）が表示されます。また、画面の下側に投与計画の表があり、定常状態の AUC_{24} の目標値を 500 と設定した場合の最適投与量（推奨投与量の理論値）が自動計算されます。※抗菌薬 TDM 臨床実践ガイドライン 2022 に準じて、1 日投与量が 16 mg/kg を下回る場合に投与間隔が 24 時間で計算されます。推奨される点滴時間も本ガイドラインに準じた設定となります。



↓

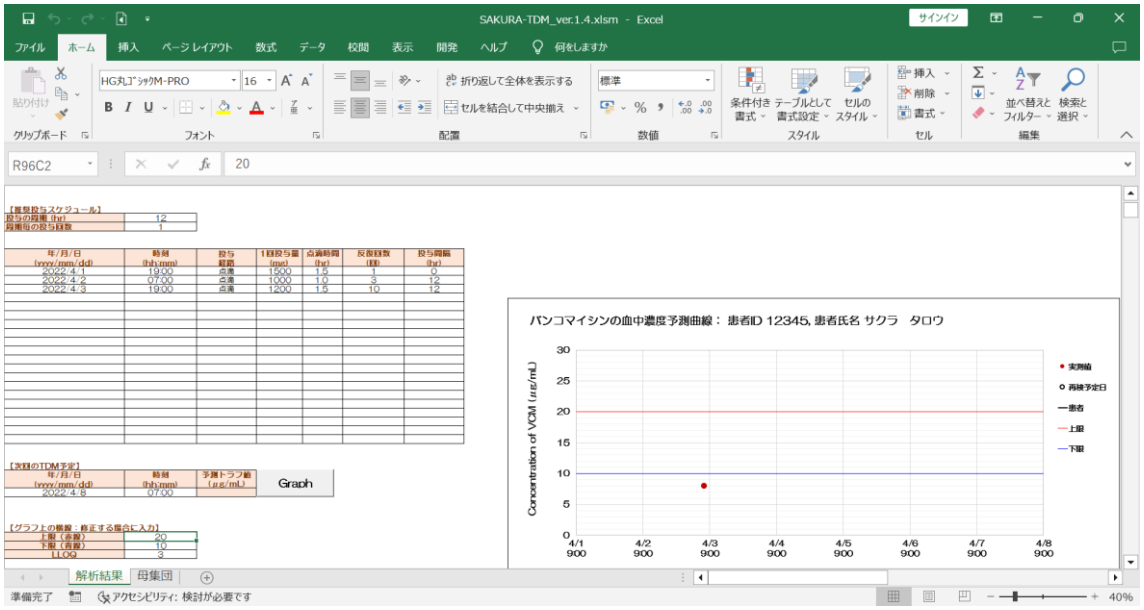


3.3.7. シートを下にスクロールして投与計画の表全体を表示させます。投与法1～5 は任意の 1 回投与量と投与間隔、また点滴時間を入力することができます。入力後に投与経路を選択して Calculation ボタンを押すと、それぞれの投与量における副次的 PK パラメータが自動で計算されます。ここで目標濃度域に応じた維持量を設定します。

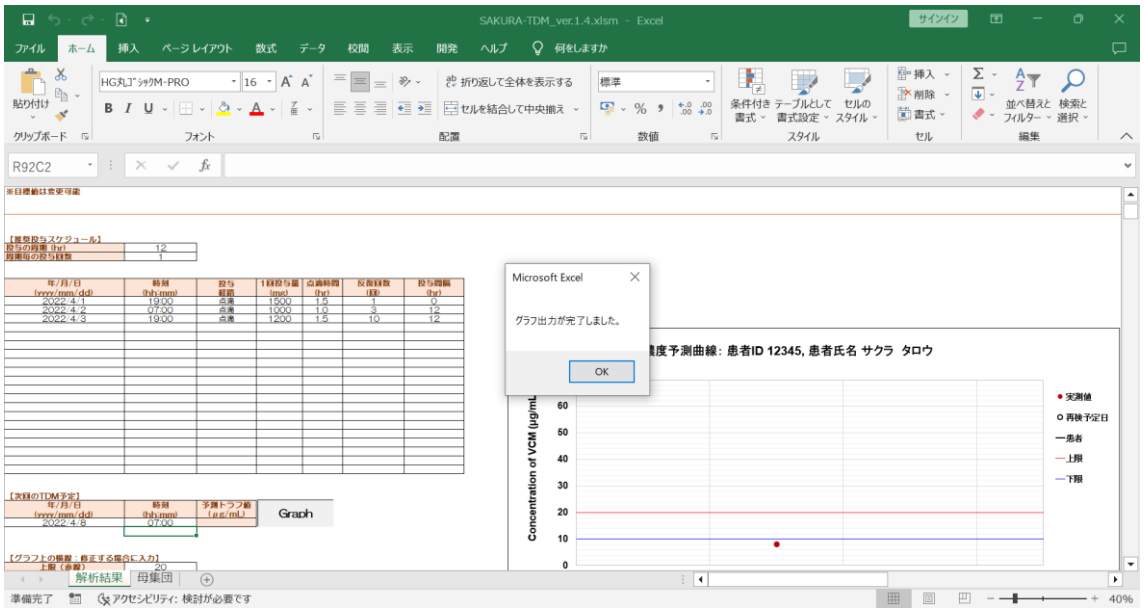


3.3.8. 次に、推奨投与スケジュールのセルまでスクロールダウンし、<u>最終投与からの経過時間</u>を入力します（ver.3.0 以降は、投与周期ではなく「最終投与からの経過時間（hr）」を入力）。投与履歴は、＜投与・血中濃度入力＞シートで入力した内容がコピー＆ペーストされ、必要に応じて投与スケジュールの修正や追記ができます。<u>※次回の</u>

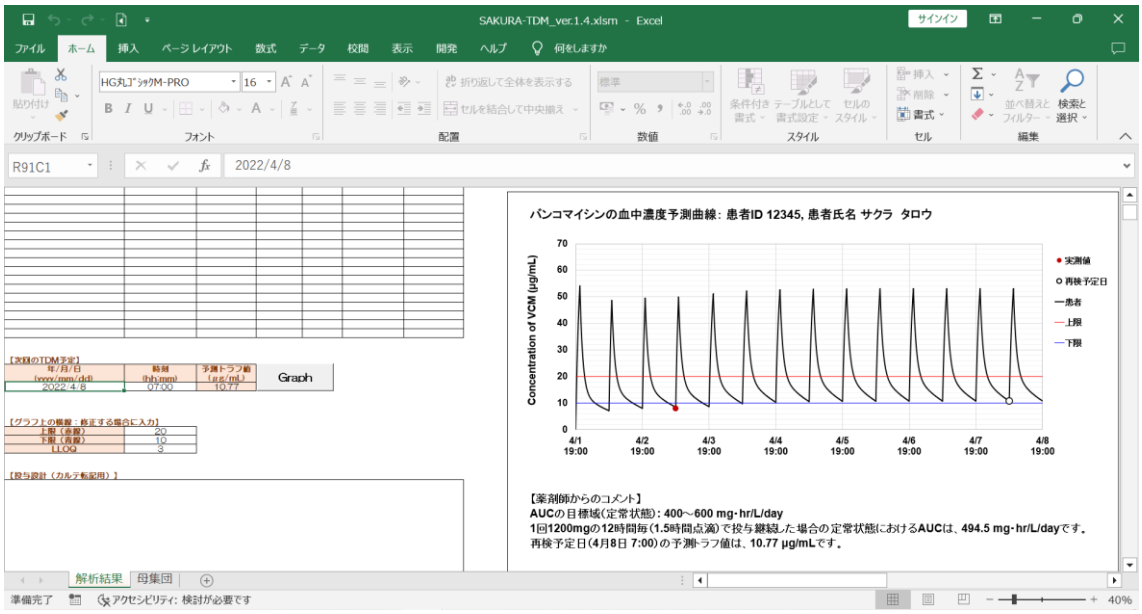
TDM 予定のセルに任意の日付と時刻を入力すると、その時点における血中濃度の予測値を算出することができます。



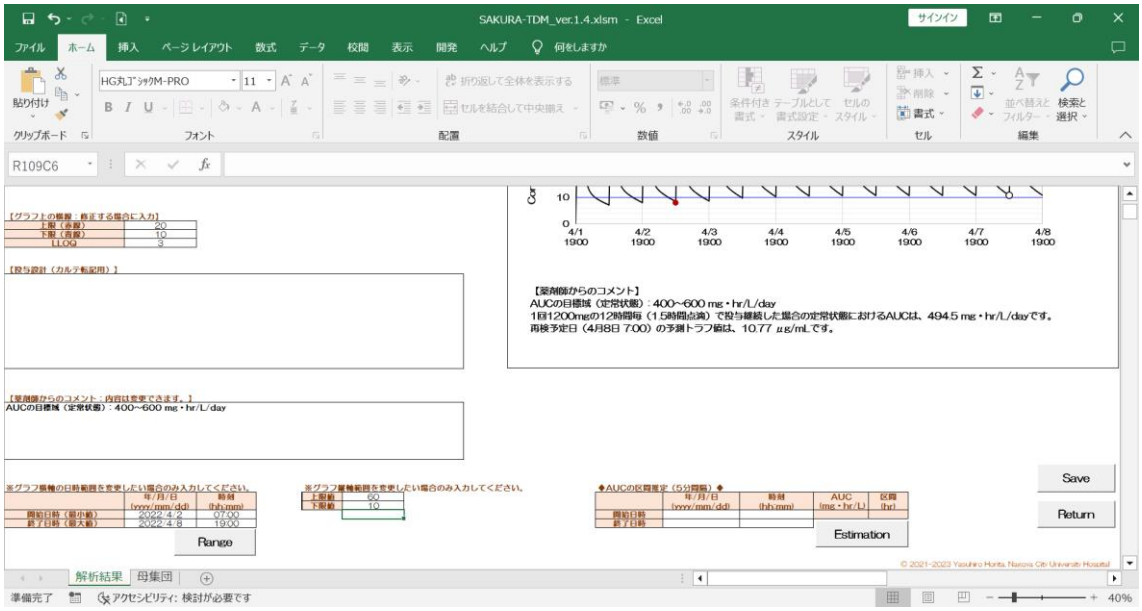
3.3.9. Graph ボタンを押してしばらく待つと、「グラフ出力が完了しました。」のポップアップが表示されますので OK ボタンまたは Enter を押してください。対象患者の血中濃度予測曲線が描写されます。また、Excel リボンの書式からシートの保護を解除すれば、解析結果の図を電子カルテ等にコピー＆ペーストすることができます。
※グラフ上の青と赤の横線の区間を変更したい場合は、【グラフ上の横線】の上限と下限、それぞれの値を変更してください。



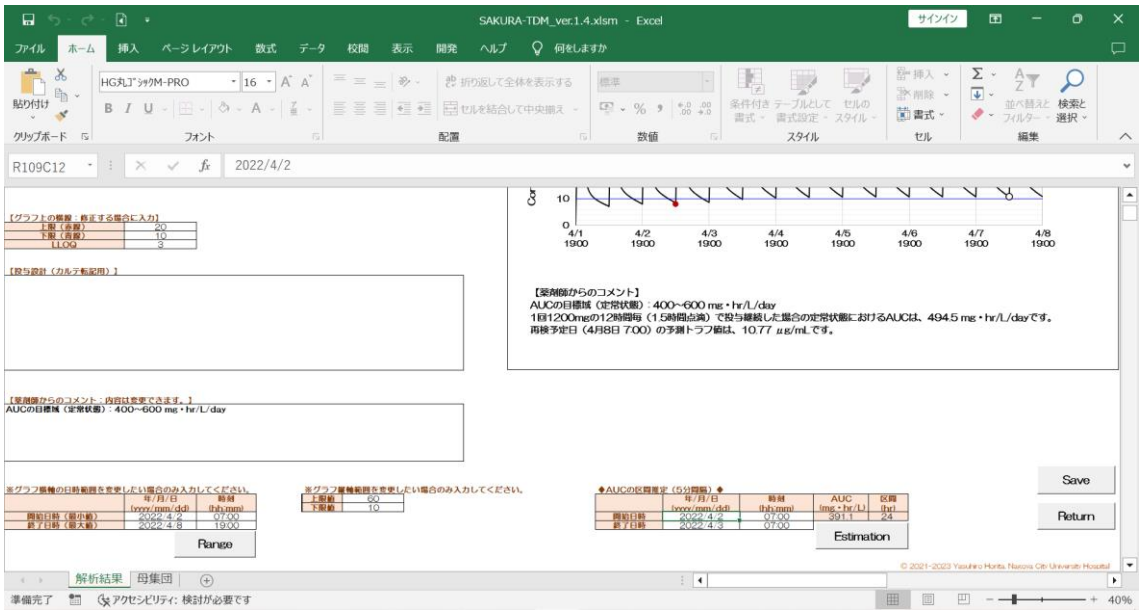
↓



※グラフ全体の幅を調節する場合は、Range ボタンの上にある開始日時と終了日時、および Y 軸の最小値と最大値を入力してから Range ボタンを押してください。

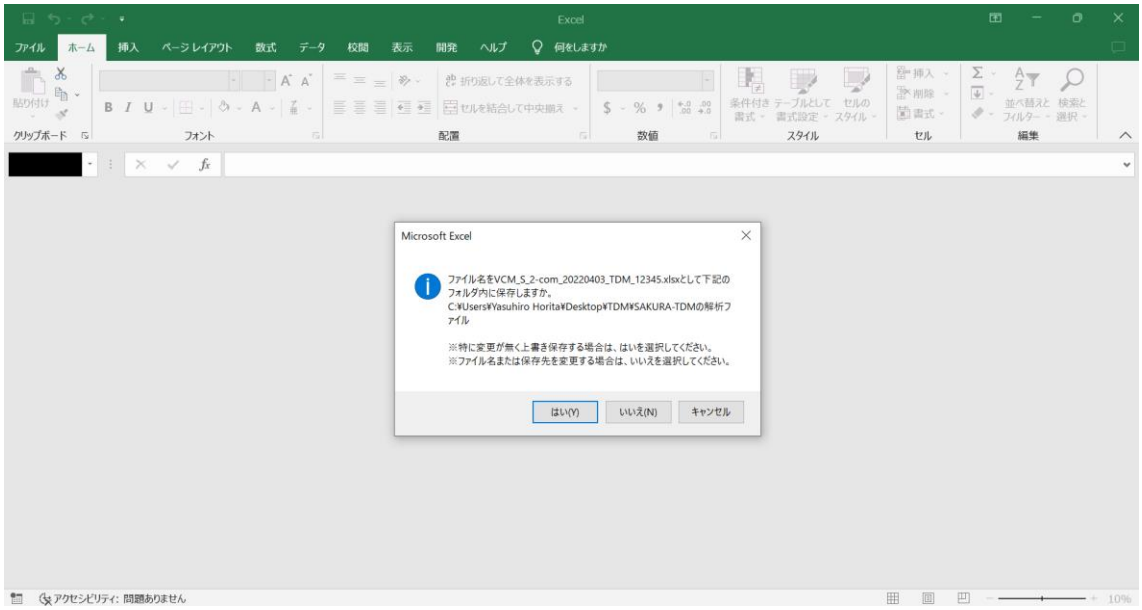


※AUC を区間推定（5 分間隔）する場合は、AUC を推定したい区間の開始日時と終了日時を入力し、Estimation ボタンを押してください。任意の区間での AUC が算出できます。

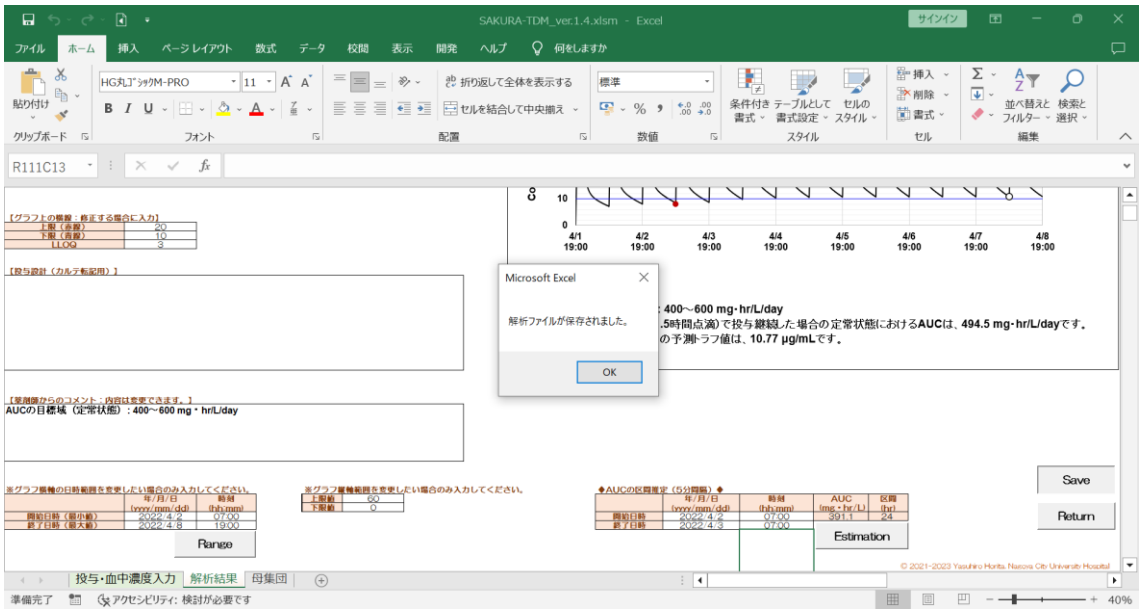


3.3.10. 解析終了後に Save ボタンを押すと、解析ファイルを保存することができます。ポップアップの「はい（Y）」を選択すると参照フォルダ内にそのまま上書き保存されます。保存方法の詳細については「3.11. 解析ファイルの保存方法について」をご参照ください。以上が初回 TDM の一連の操作になります。

※患者情報を見返したい場合に Return ボタンを使用することができますが、入力情報を修正して再解析（PK パラメータ推定）する場合は、必ず Reset ボタンから戻って入力修正後に再度 Start ボタンを押して解析を進めてください。

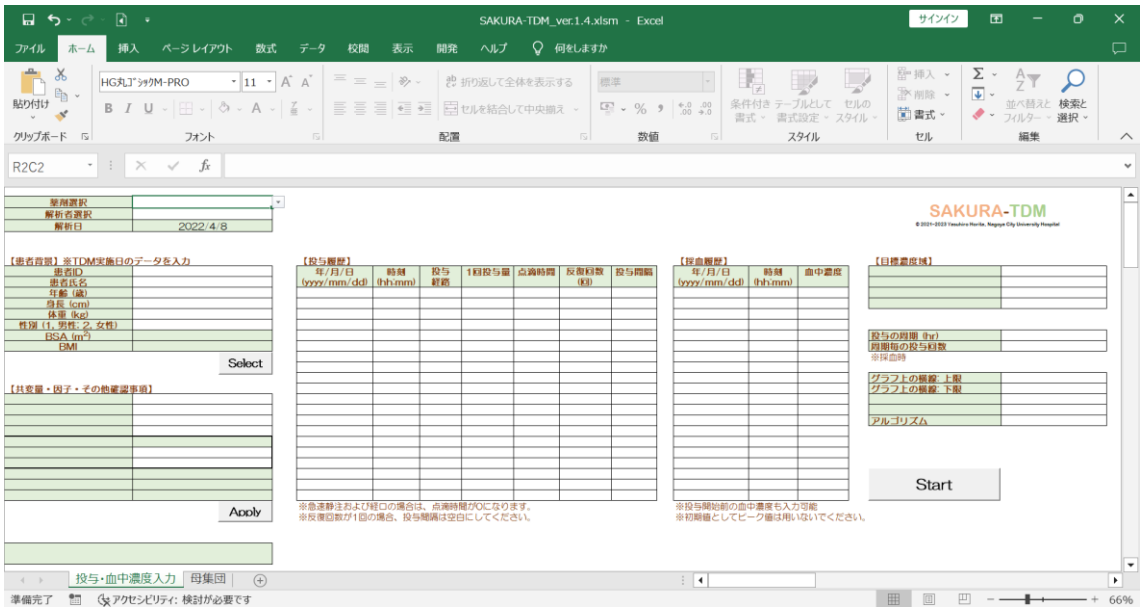


↓

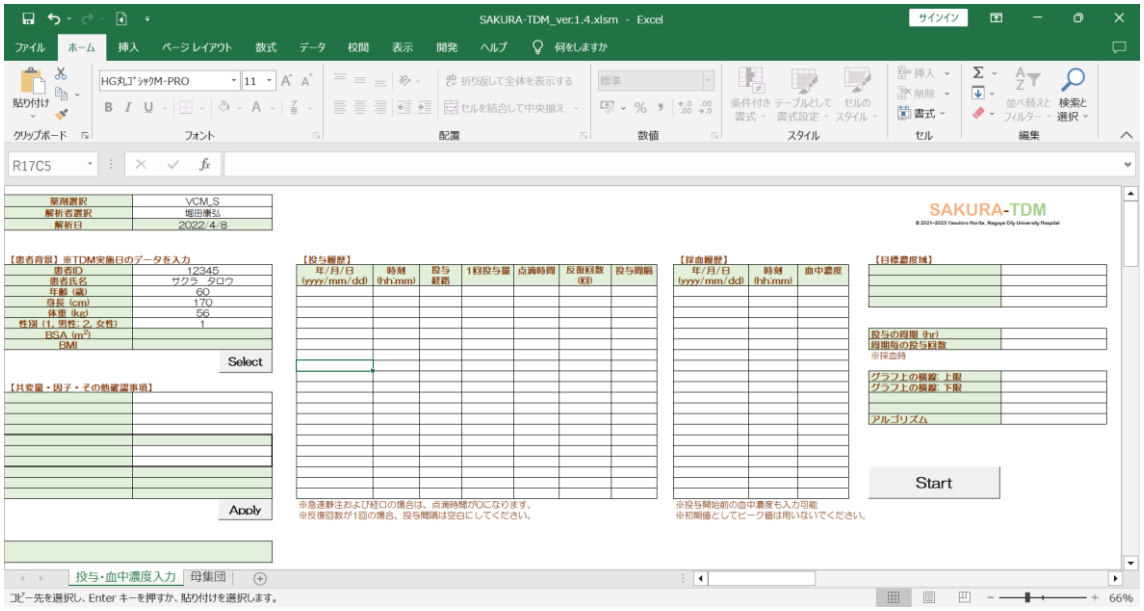

SAKURA-TDM_ver.1.4.xlsm - Excel
ファイル
ホーム
挿入
ページ レイアウト
数式
データ
校閲
表示
開発
ヘルプ
何をしますか
HG丸ｺﾞｼｯｸM-PRO
11
折り返して全体を表示する
セルを結合して中央揃え
標準
条件付き書式
テーブルとして書式設定
セルのスタイル
挿入
削除
書式
並べ替えとフィルター
検索と選択
クリップボード
フォント
配置
数値
スタイル
セル
編集
R111C13
【グラフ上の横線：修正する場合に入力】
上限（赤線） 20
下限（青線） 10
LLOQ 3
【投与設計（カルテ転記用）】
【薬剤師からのコメント：内容は変更できます。】
AUCの目標域（定常状態）：400～600 mg・hr/L/day
Microsoft Excel
解析ファイルが保存されました。
OK
400～600 mg・hr/L/day
5時間点滴）で投与継続した場合の定常状態におけるAUCは、494.5 mg・hr/L/dayです。
の予測トラフ値は、10.77 μg/mLです。
※グラフ縦軸の日時範囲を変更したい場合のみ入力してください。
年/月/日 (yyyy/mm/dd)
時刻 (hh:mm)
開始日時（最小値） 2022/4/2 07:00
終了日時（最大値） 2022/4/8 19:00
Range
※グラフ縦軸範囲を変更したい場合のみ入力してください。
上限値 50
下限値 0
◆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 2022/4/2 07:00 391.1 24
終了日時 2022/4/3 07:00
Estimation
Save
Return
© 2021-2023 Yasuhiro Morita, Nagoya City University Hospital
投与・血中濃度入力
解析結果
母集団
準備完了
アクセシビリティ: 検討が必要です
40%

3.4. 2 回目以降の TDM

3.4.1. SAKURA-TDM（Excel ファイル）を起動します。使用上の注意のポップアップを読んで同意ボタンを押すと、＜投与・血中濃度入力＞シートが表示されます。解析日は自動入力されます。※ver.3.0 以降は解析日を手入力してください。

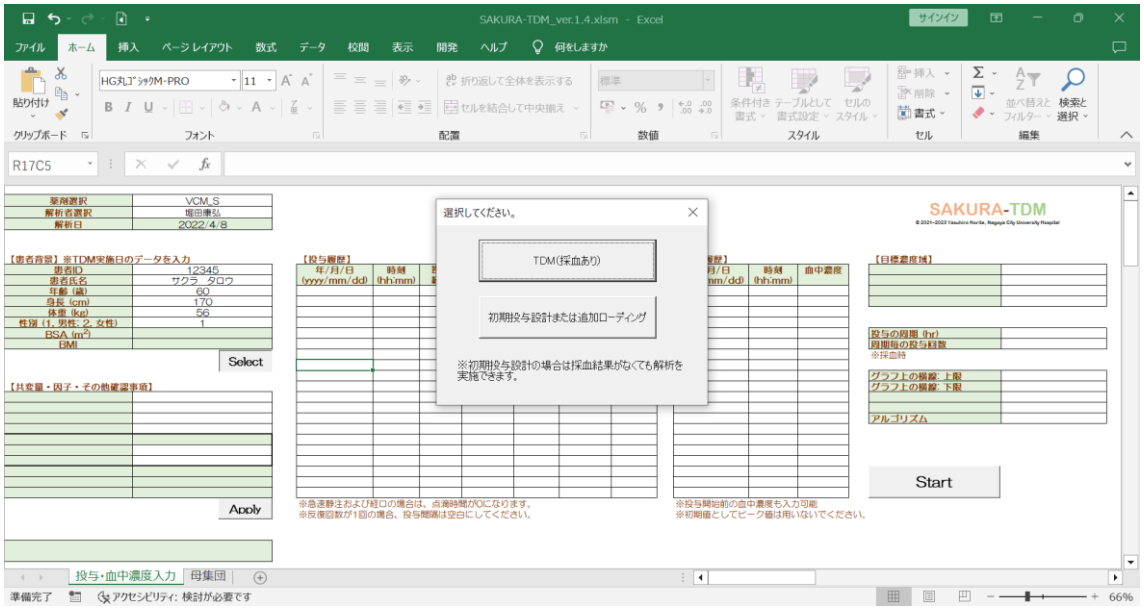


3.4.2. シート左上から患者情報を入力していきます。最初に薬剤を選択し、解析者を入力（選択）します。次に、患者 ID、患者氏名、年齢、身長、体重、性別を順に入力していきます。※患者 ID と患者氏名は最後に出力されるグラフに反映されます。

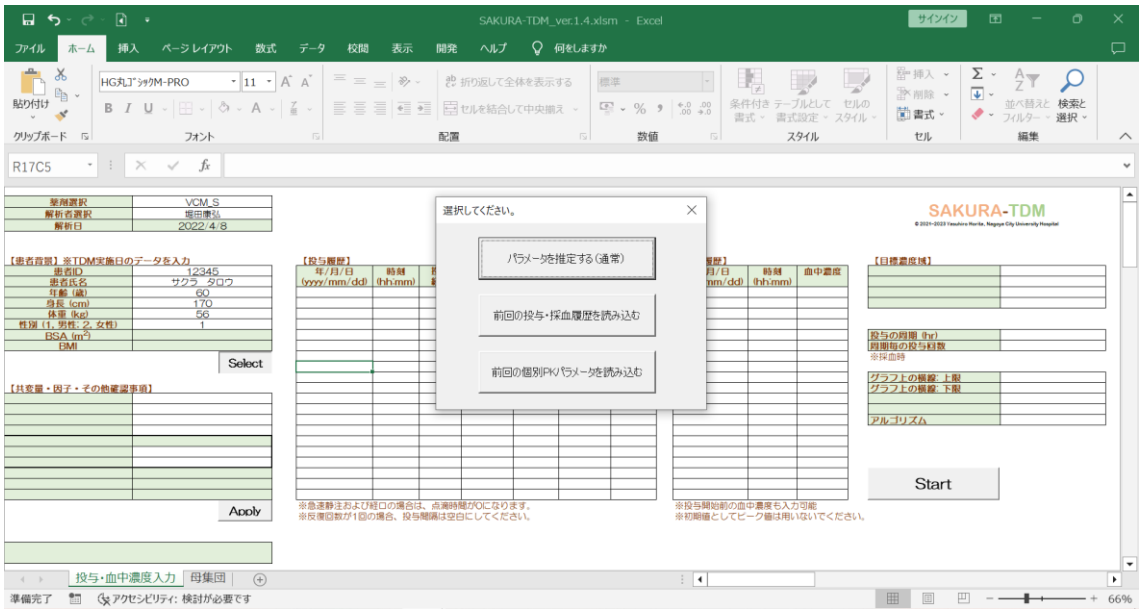


3.4.3. Select ボタンを押して、<TDM（採血あり）>を選択し、<パラメータを推定する（通常）>を押します。

※バンコマイシンの場合、年齢に応じて自動で成人又は小児モデルが選択されます。

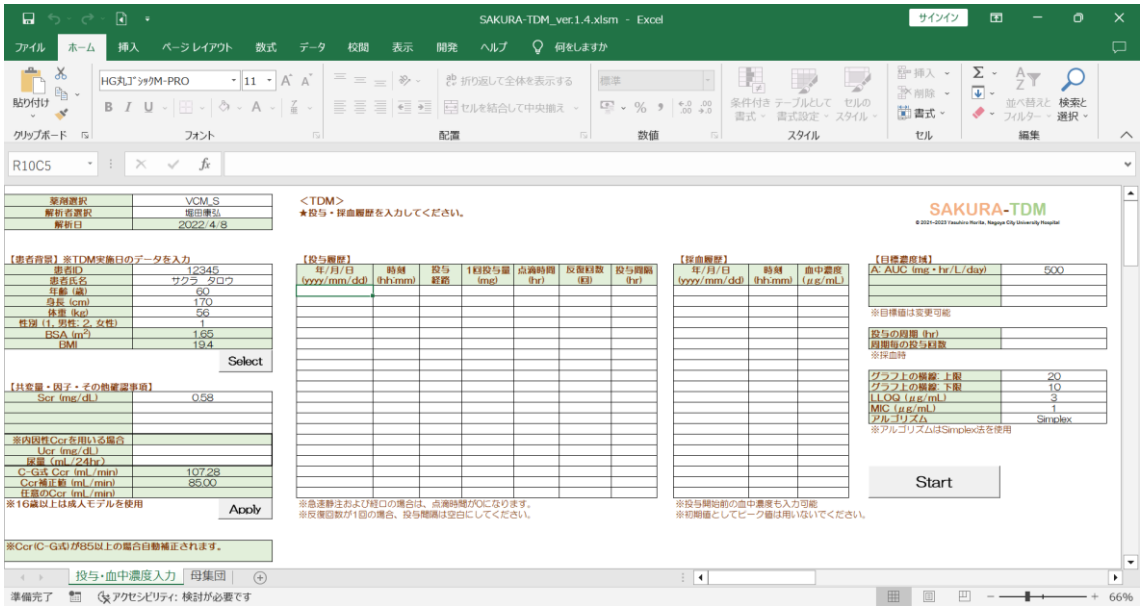


↓



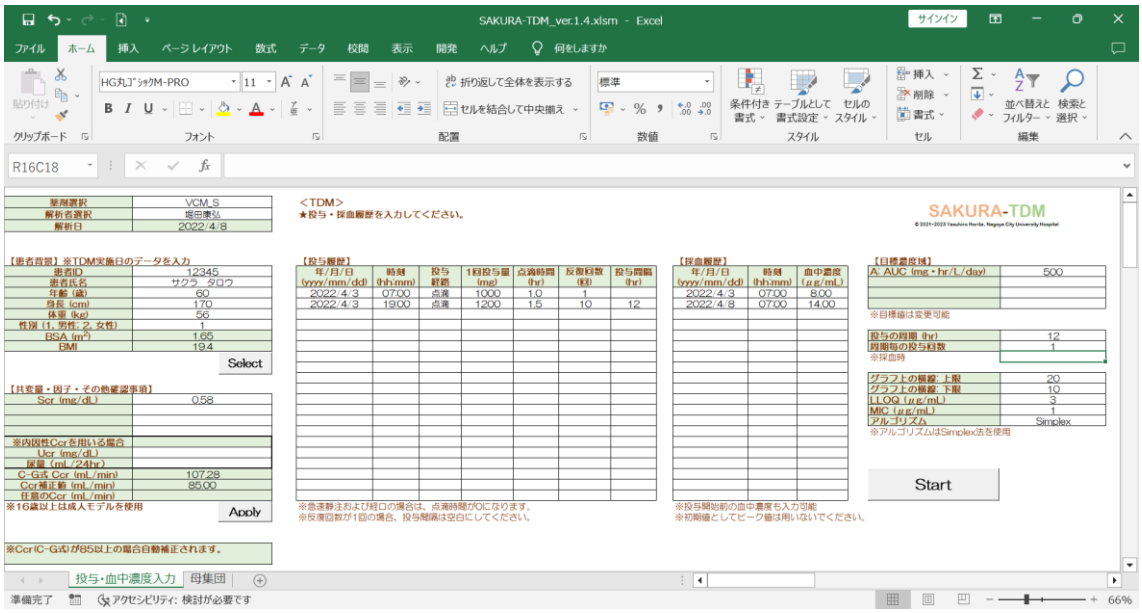
3.4.4. 次に、共変量・因子・その他確認事項を入力します。<u>入力項目がない場合でも原則 Apply ボタンは押してください。</u>例えば、バンコマイシンの成人モデルの場合は、血清クレアチニン（Scr）値を入力し、Apply ボタンを押します。クレアチニンクリアランス（Ccr）は自動計算され、85 mL/min 以上の場合は 85 mL/min に補正されます。Ccr

の実測値（内因性 Ccr）を用いる場合は、Scr 値以外に尿量（mL/24hr）と尿中クレアチニン値（mg/dL）を入力後、Apply ボタンを押してください。※任意の Ccr 値を入力する場合は、その下のセル（任意の Ccr）に値を入力後、Apply ボタンを押さずに投与スケジュールの入力を行ってください。



3.4.5. 実際の投与履歴に従って、投与日、投与時刻、投与経路、1 回投与量、点滴時間、反復回数、投与間隔を入力します。採血履歴については、採血日、採血時刻、薬物血中濃度を入力します。それぞれの入力が終わったら、シート右の中段にある最終投与からの経過時間を入力します（ver.3.0 以降は、投与周期ではなく「最終投与からの経過時間（hr）」を入力）。

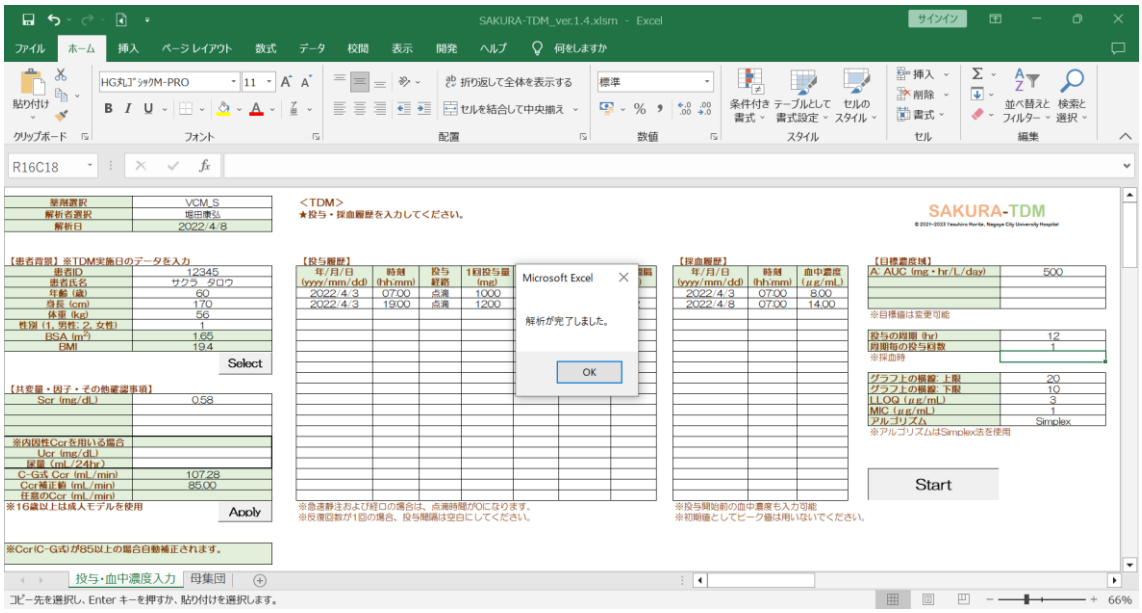
※最初の投与日時が採血日時と同時又は採血日時より後の場合に、最初の採血ポイントの血中濃度が初期値として認識されます（β 相の消失速度定数に従う）。



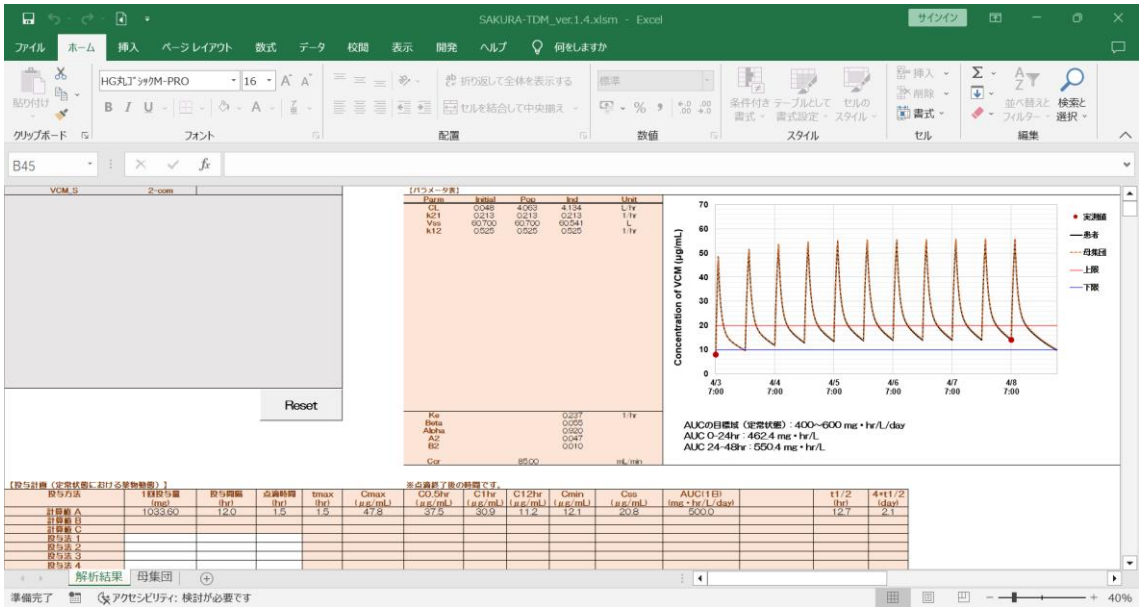
※グラフ上の横線（上限および下限）、定量下限（LLOQ）、最小発育阻止濃度（MIC）、アルゴリズム（4 種類）は自動入力されていますが、変更することも可能です。

3.4.6. Start ボタンで解析が実行されます。1 度押した後は「解析が完了しました。」のポップアップが表示されるまで待ちます。ポップアップの OK ボタンまたは Enter を押すと＜解析結果＞シートに移り、PK パラメータ表と血中濃度予測曲線の図が表示されます。<u>Reset ボタンは、＜投与・血中濃度入力＞シートに戻りたい場合に押してください。その場合、解析結果はすべて初期化されますのでご注意ください。</u>

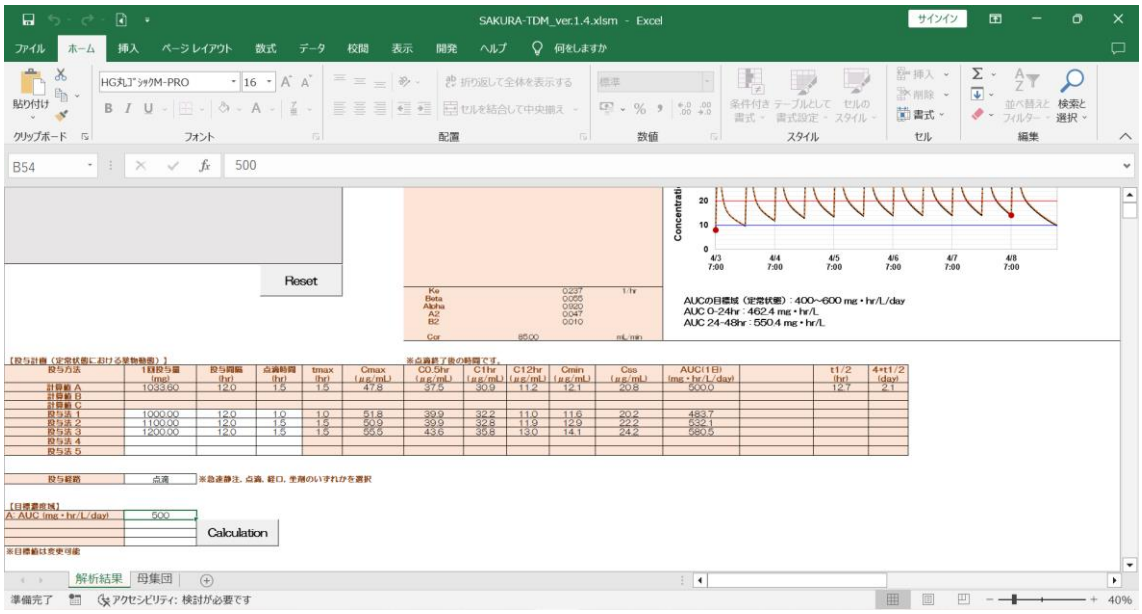
※バンコマイシンの場合、図の中に非定常状態の AUC（$AUC_{0–24}$, $AUC_{24–48}$）が表示されます。また、画面の下側に投与計画の表があり、定常状態の AUC_{24} の目標値を 500 とした場合の最適投与量（推奨投与量の理論値）が自動計算されます。



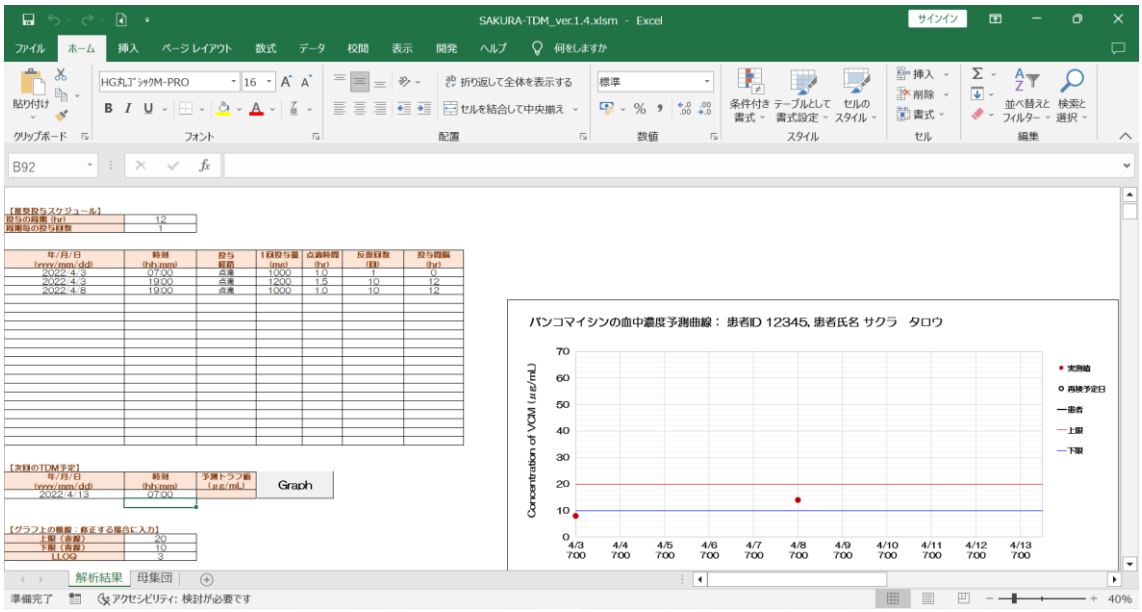
↓



3.4.7. シートを下にスクロールして投与計画の表全体を表示させます。投与法1～5 は任意の 1 回投与量と投与間隔、また点滴時間を入力することができます。入力後に投与経路を選択して Calculation ボタンを押すと、それぞれの投与量における副次的 PK パラメータが自動で計算されます。ここで目標濃度域に応じた維持量を設定します。



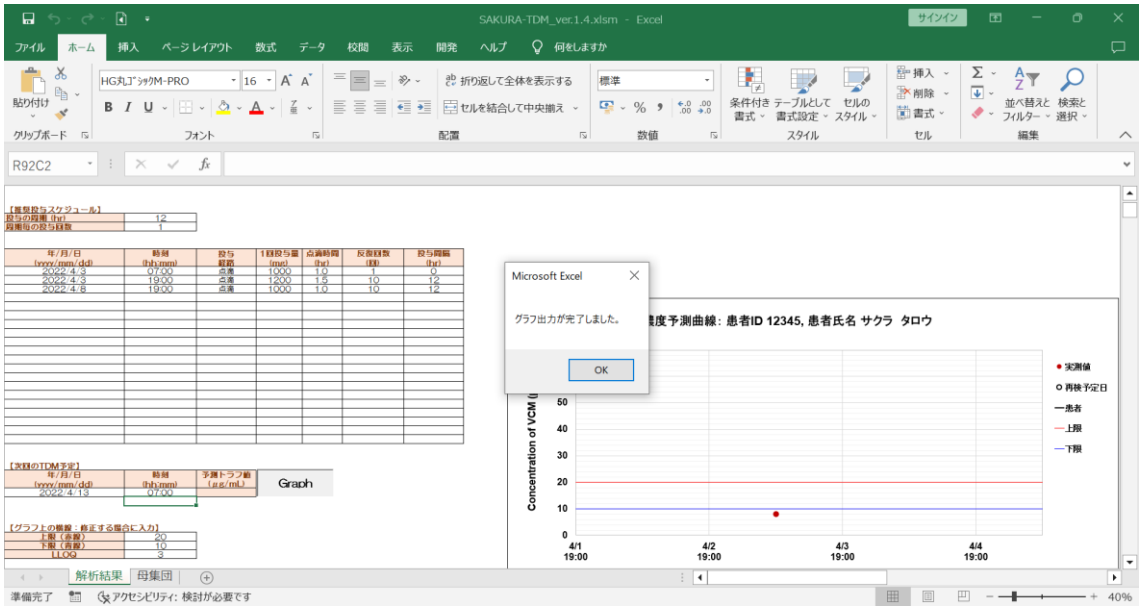
3.4.8. 次に、推奨投与スケジュールのセルまでスクロールダウンし、最終投与からの経過時間を入力します（ver.3.0 以降は、投与周期ではなく「最終投与からの経過時間（hr）」を入力）。投与履歴は、＜投与・血中濃度入力＞シートで入力した内容がコピー＆ペーストされ、必要に応じて投与スケジュールの修正や追記ができます。※次回のTDM 予定のセルに任意の日付と時刻を入力すると、その時点における血中濃度の予測値を算出することができます。



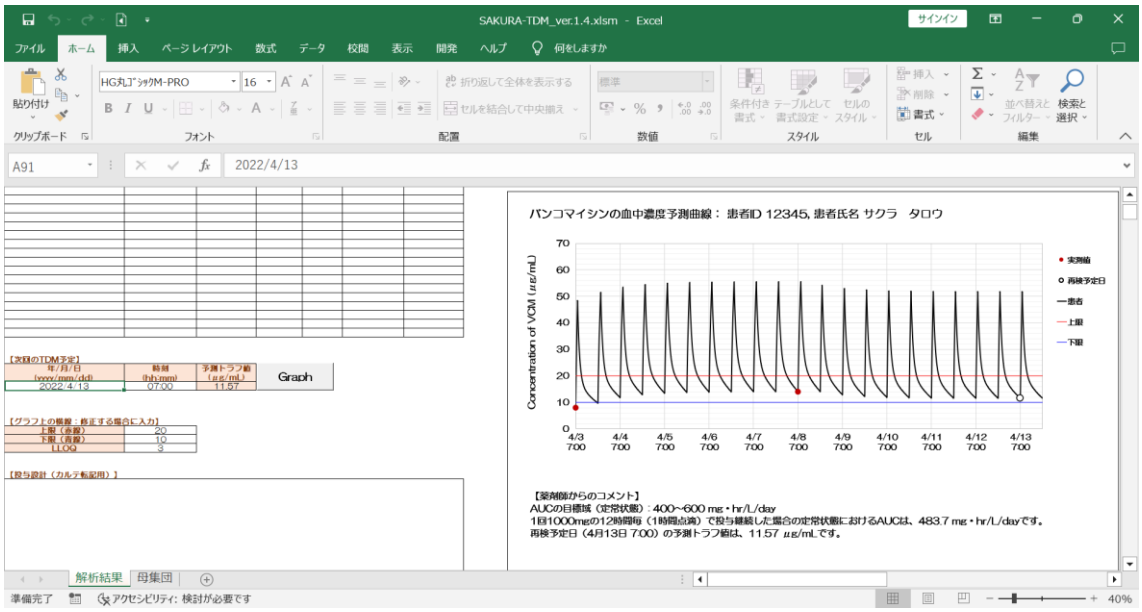
3.4.9. Graph ボタンを押してしばらく待つと、「グラフ出力が完了しました。」のポップアップが表示されますので OK ボタンまたは Enter を押してください。対象患者の血中濃度予

測曲線が描写され、Excelリボンの書式からシートの保護を解除すれば、解析結果の図を電子カルテ等にコピー＆ペーストすることができます。

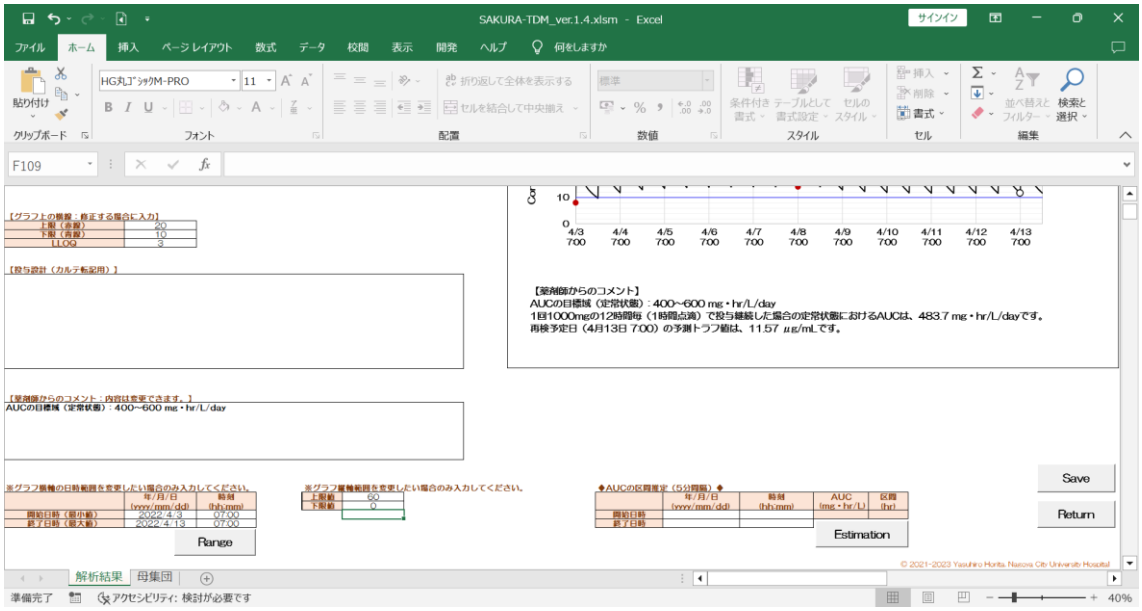
※グラフ上の青と赤の横線の区間を変更したい場合は、【グラフ上の横線】の上限と下限、それぞれの値を変更してください。



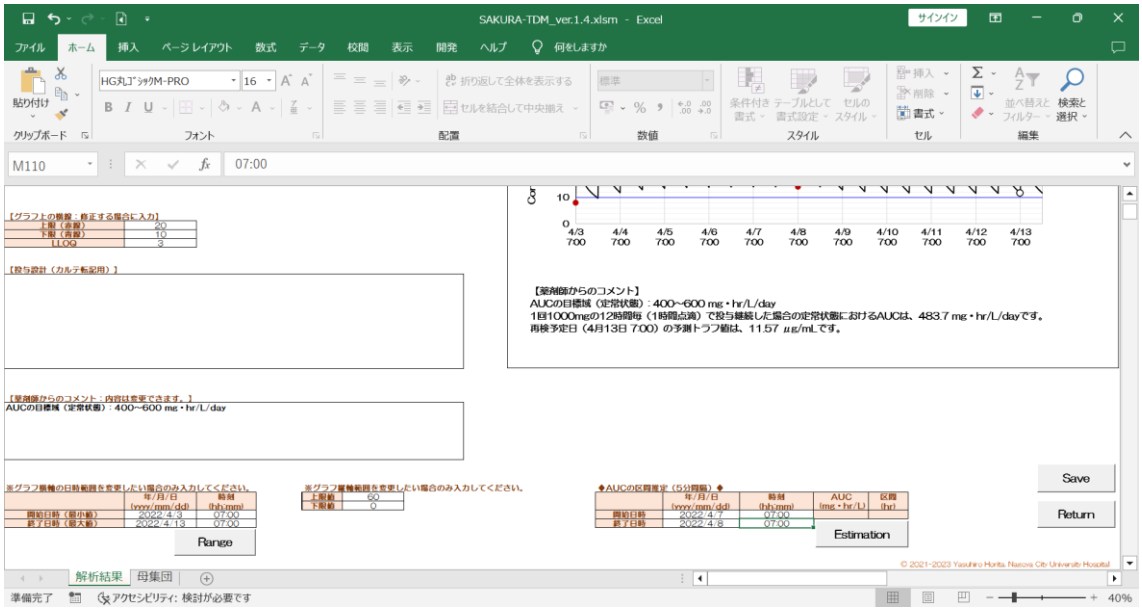
↓



※グラフ全体の幅を調節する場合は、Range ボタンの上にある開始日時と終了日時、および Y 軸の最小値と最大値を入力してから Range ボタンを押してください。



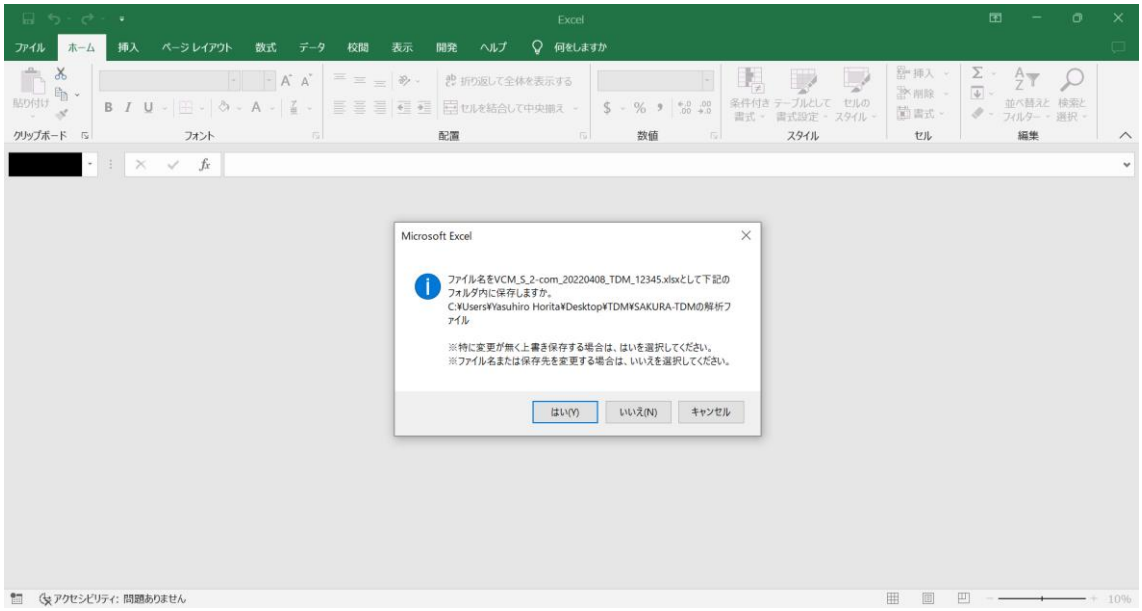
※AUC を区間推定（5 分間隔）する場合は、AUC を推定したい区間の開始日時と終了日時を入力し、Estimation ボタンを押してください。任意の区間での AUC が算出できます。



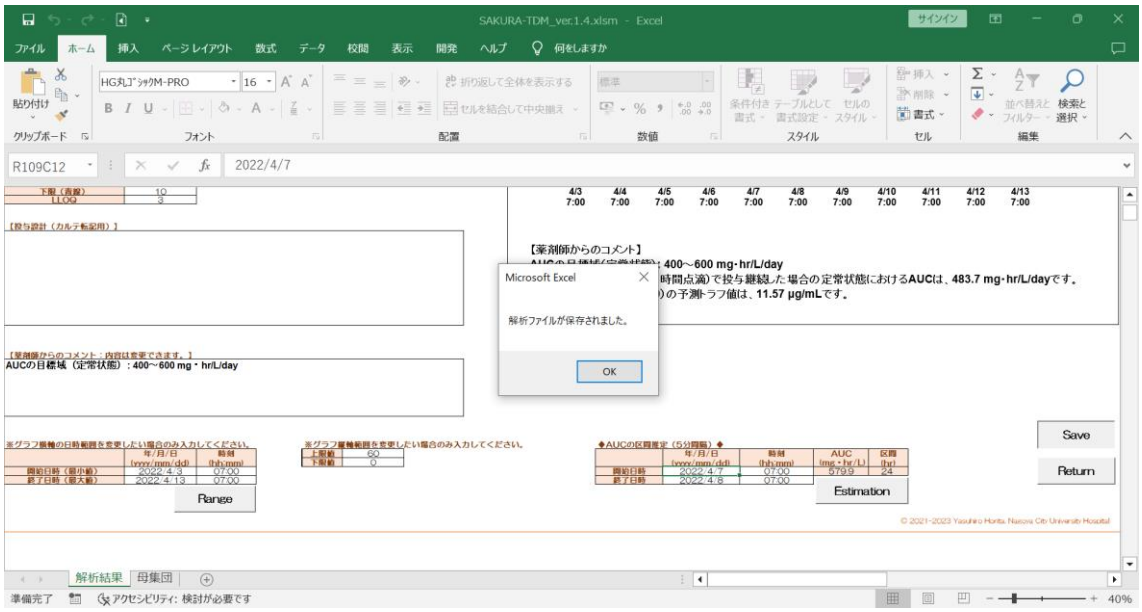
3.4.10. 解析終了後に Save ボタンを押すと、解析ファイルを保存することができます。ポップアップの「はい（Y）」を選択すると参照フォルダ内にそのまま上書き保存されます。保存方法の詳細については「3.11. 解析ファイルの保存方法について」をご参照ください。以上が 2 回目以降の TDM の一連の操作になります。

※患者情報を見返したい場合に Return ボタンを使用することができますが、入力情

報を修正して再解析（PK パラメータ推定）する場合は、必ず Reset ボタンから戻って入力修正後に再度 Start ボタンを押して解析を進めてください。

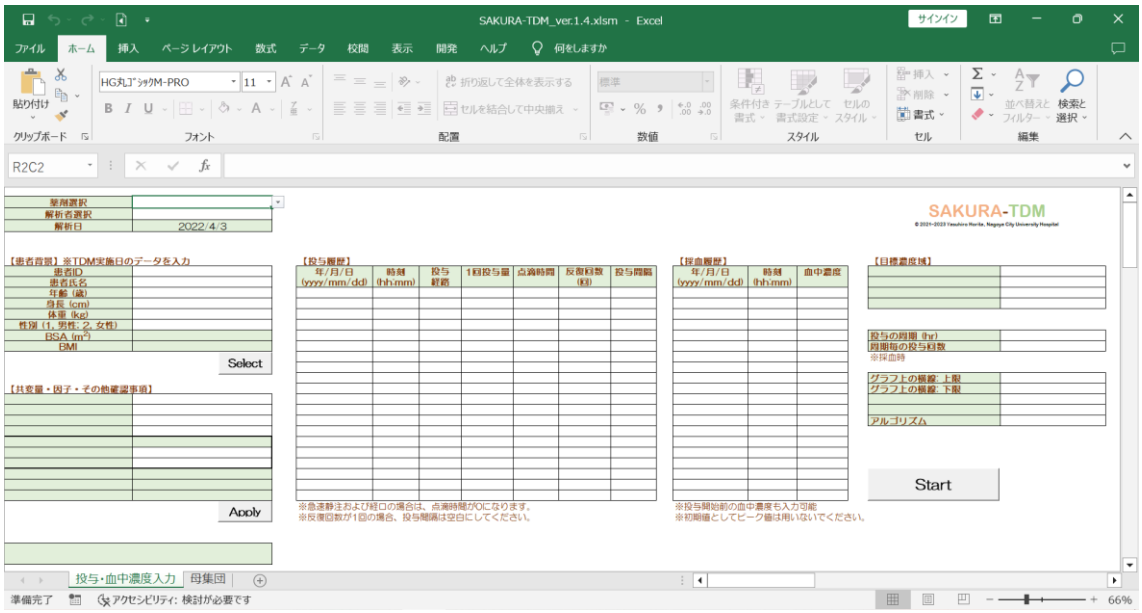


↓

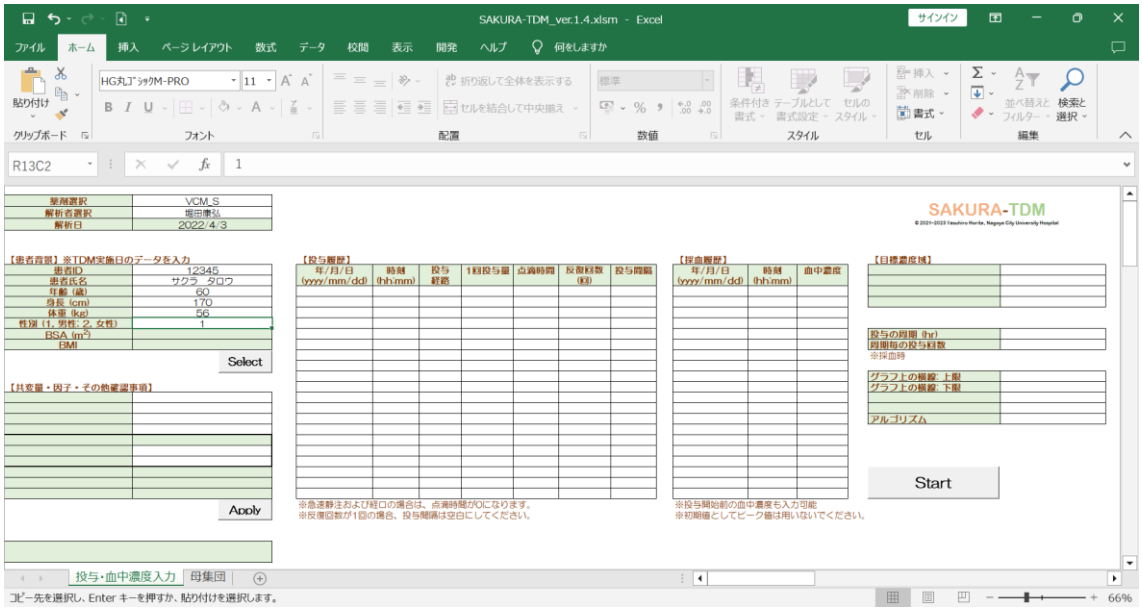


3.5. 前回の解析ファイルから投与履歴を読み込む

3.5.1. SAKURA-TDM（Excel ファイル）を起動します。使用上の注意のポップアップを読んで同意ボタンを押すと、＜投与・血中濃度入力＞シートが表示されます。

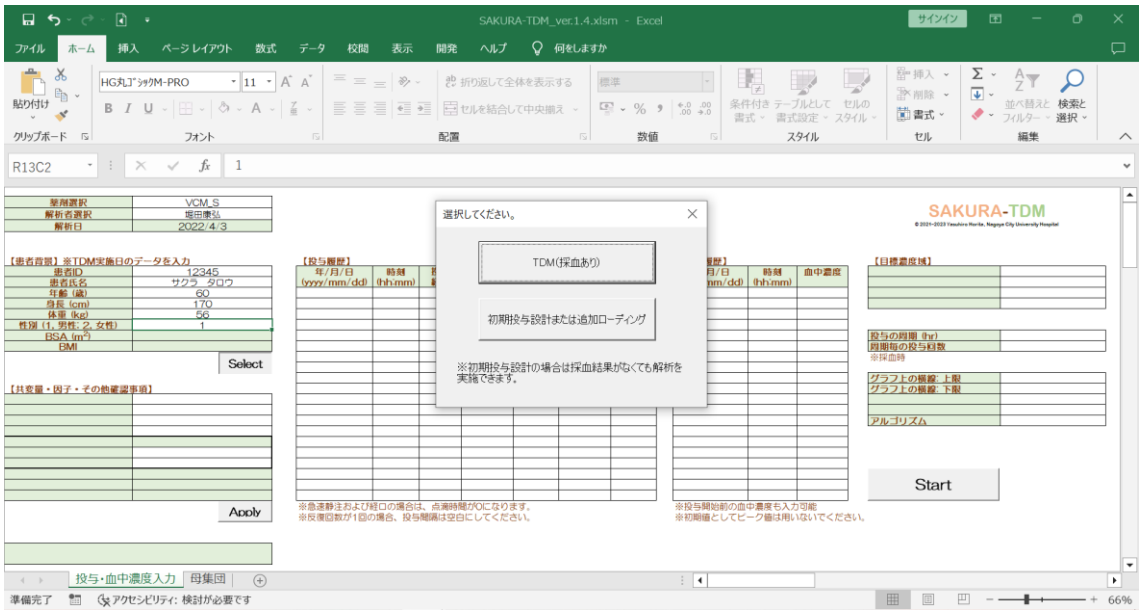


3.5.2. シート左上から患者情報を入力していきます。最初に薬剤を選択し、解析者を入力（選択）します。次に、患者 ID、患者氏名、年齢、身長、体重、性別を順に入力していきます。※患者 ID と患者氏名は最後に出力されるグラフに反映されます。



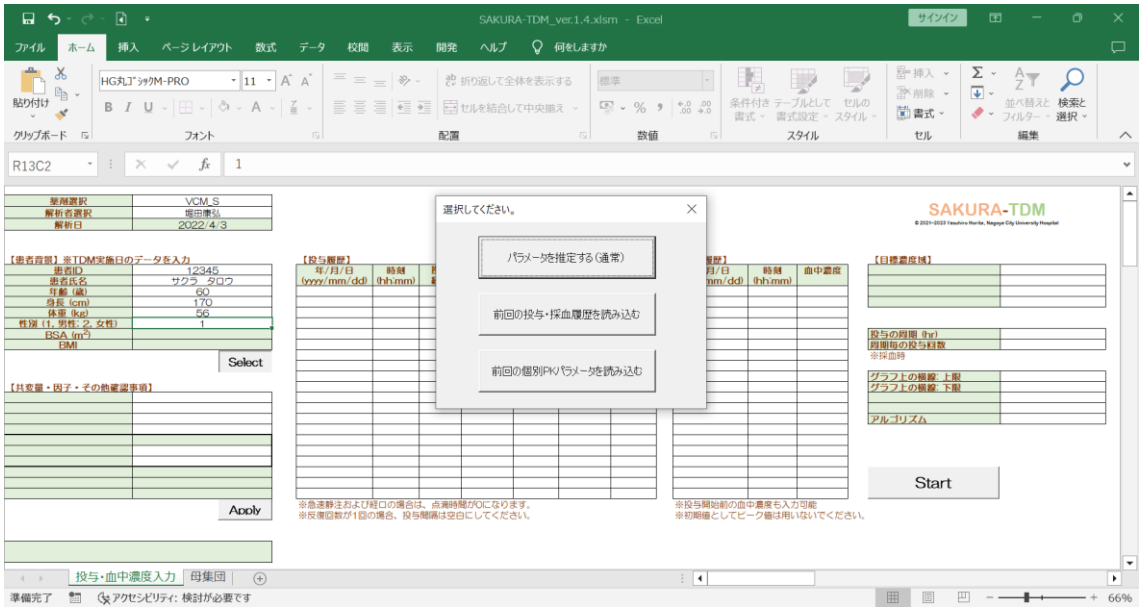
3.5.3. Select ボタンを押して、＜TDM（採血あり）＞又は＜初期投与設計または追加ローディング＞を選択します。

※バンコマイシンの場合、年齢に応じて自動で成人又は小児モデルが選択されます。

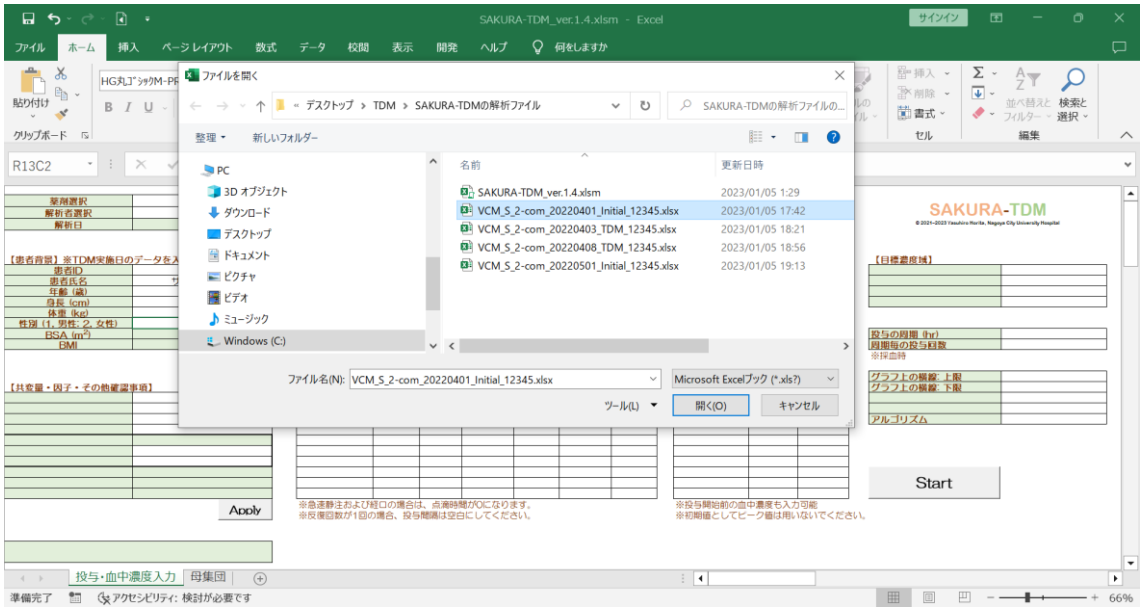


3.5.4. ＜前回の投与・採血履歴を読み込む＞を選択すると、前回の解析ファイルを読み込むことができます。患者 ID、対象薬剤、母集団モデルが異なる場合はエラーメッセージが出ます。ポップアップの記載内容に従って入力を進めてください。

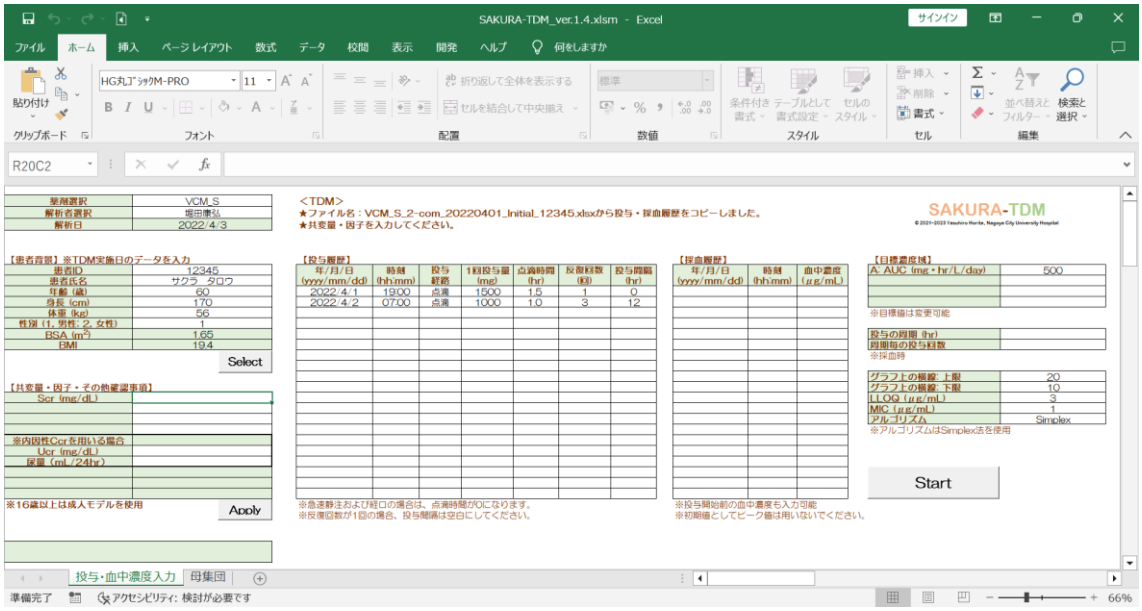
※例）読み込む Excel ファイル名「VCM_S_2-com_20220401_Initial_12345」



↓

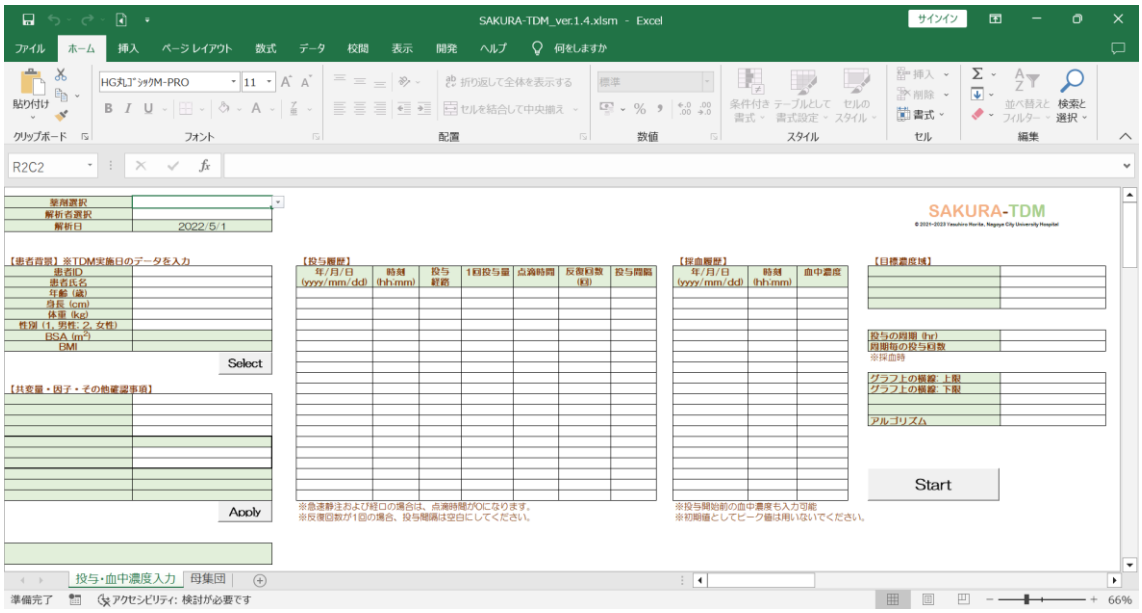

SAKURA-TDM_ver.1.4.xlsm - Excel
ファイルを開く
デスクトップ › TDM › SAKURA-TDMの解析ファイル
SAKURA-TDM_ver.1.4.xlsm
VCM_S_2-com_20220401_Initial_12345.xlsx
VCM_S_2-com_20220403_TDM_12345.xlsx
VCM_S_2-com_20220408_TDM_12345.xlsx
VCM_S_2-com_20220501_Initial_12345.xlsx
SAKURA-TDM
Apply
Start
投与・血中濃度入力
母集団

↓

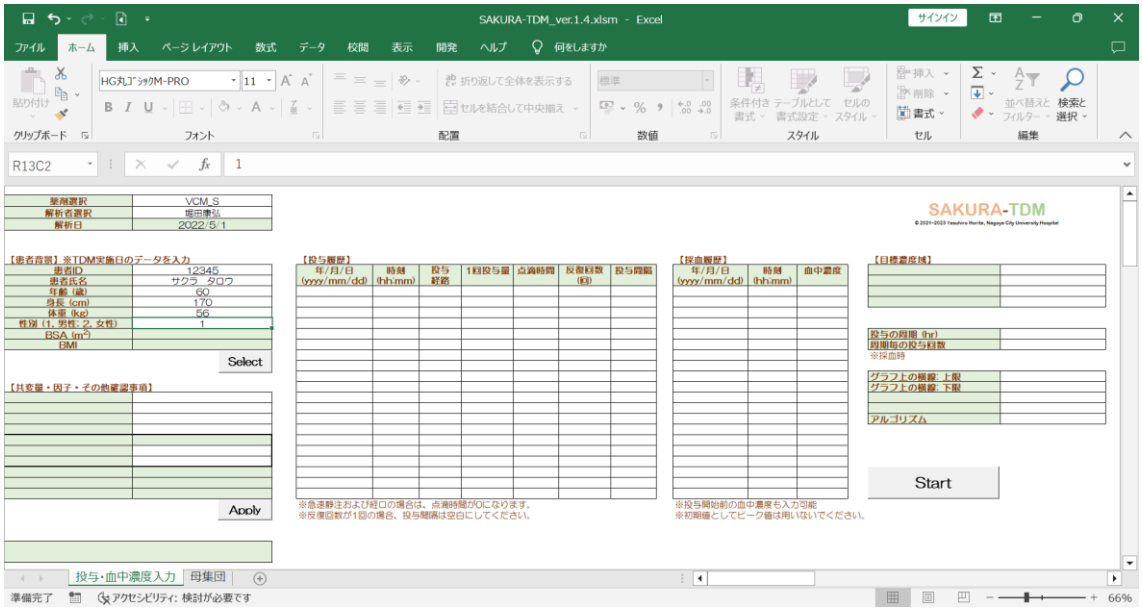

SAKURA-TDM_ver.1.4.xlsm - Excel
SAKURA-TDM
Select
Apply
Start
投与・血中濃度入力
母集団

3.6. 前回の解析ファイルから個別 PK パラメータを読み込む

3.6.1. SAKURA-TDM（Excel ファイル）を起動します。使用上の注意のポップアップを読んで同意ボタンを押すと、＜投与・血中濃度入力＞シートが表示されます。

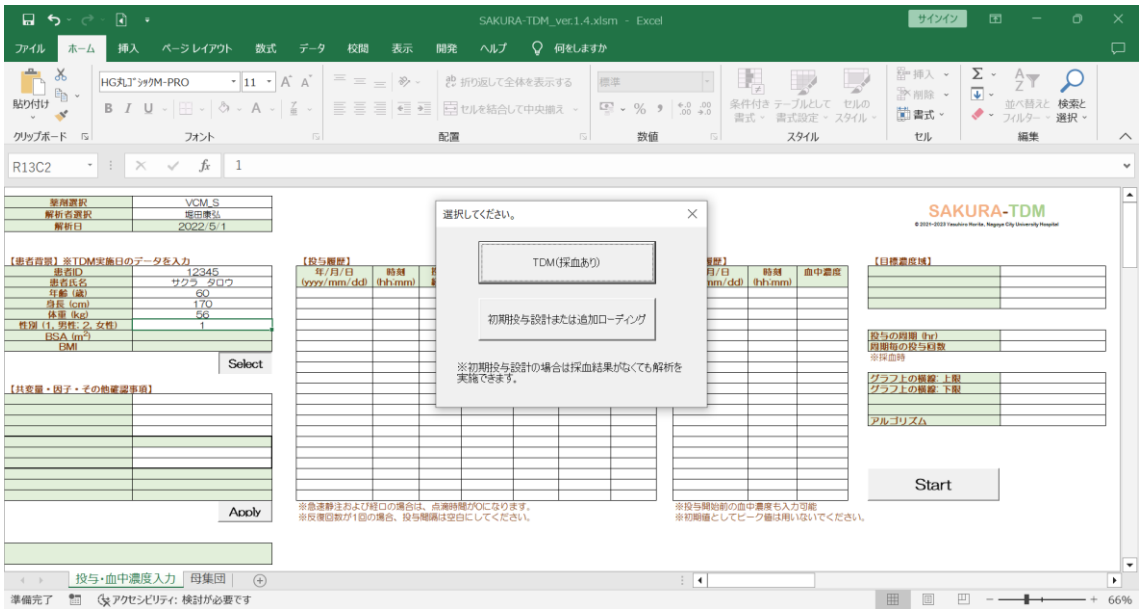


3.6.2. シート左上から患者情報を入力していきます。最初に薬剤を選択し、解析者を入力（選択）します。次に、患者 ID、患者氏名、年齢、身長、体重、性別を順に入力していきます。※患者 ID と患者氏名は最後に出力されるグラフに反映されます。



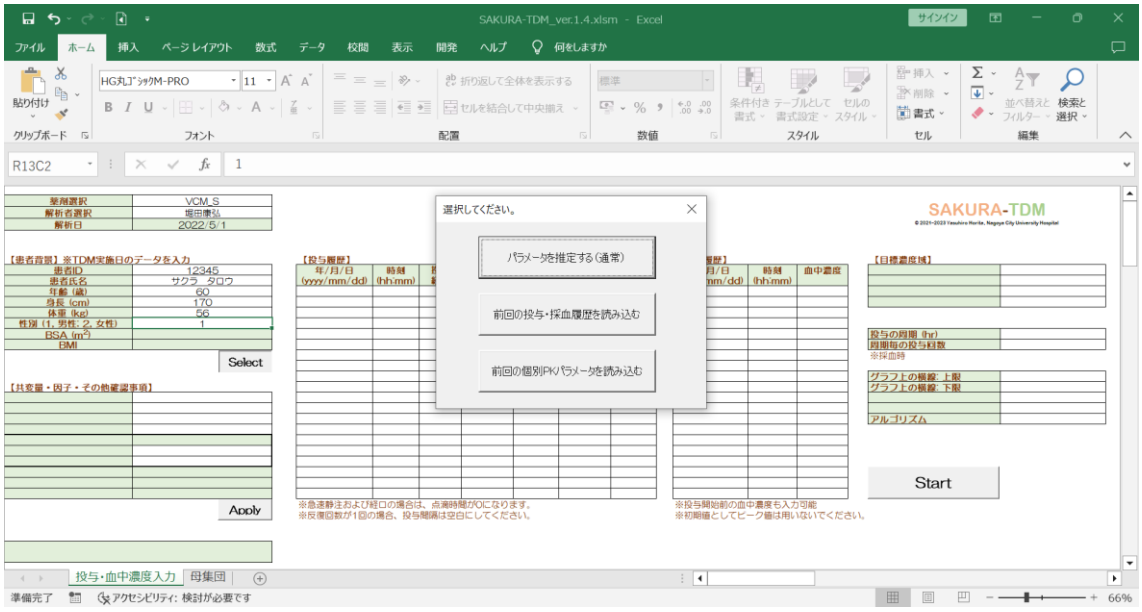
3.6.3. Select ボタンを押して、＜TDM（採血あり）＞又は＜初期投与設計または追加ローディング＞を選択します。

※バンコマイシンの場合、年齢に応じて自動で成人又は小児モデルが選択されます。

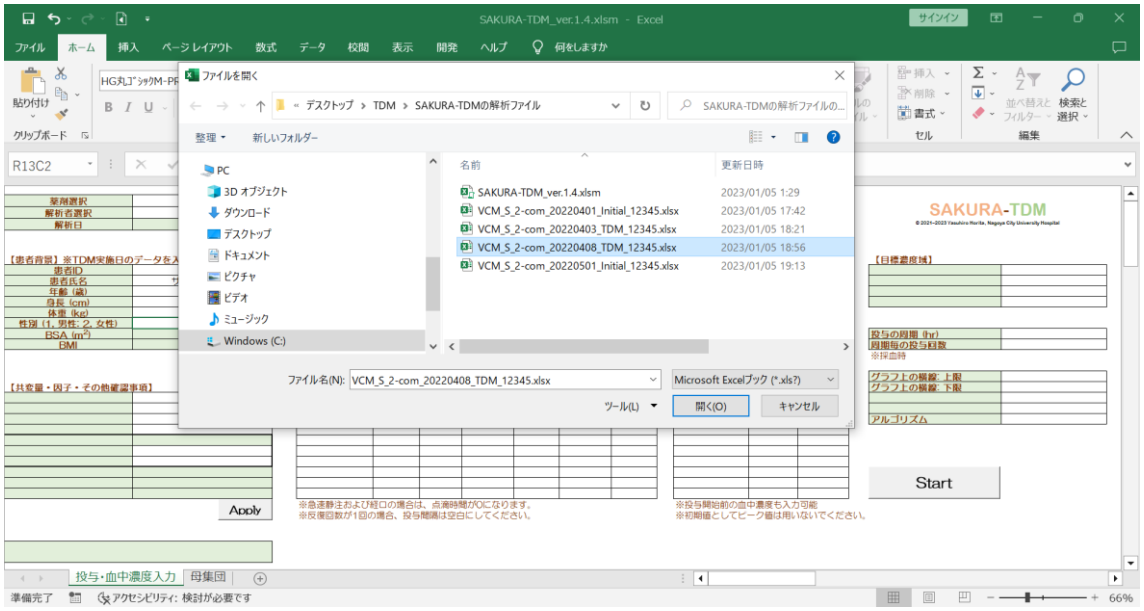


3.6.4. ＜前回の個別 PK パラメータを読み込む＞を選択すると、前回の解析ファイルを読み込むことができます。患者 ID、対象薬剤、母集団モデルが異なる場合はエラーメッセージが出ます。ポップアップの記載内容に従って入力を進めてください。

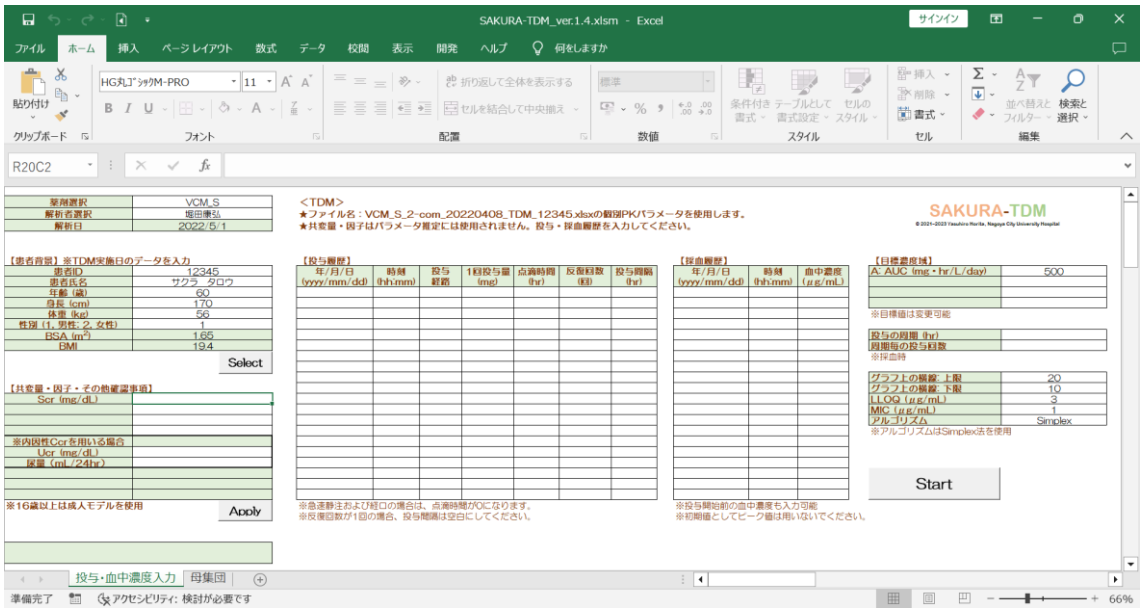
※例）読み込む Excel ファイル名「VCM_S_2-com_20220408_TDM_12345」



↓

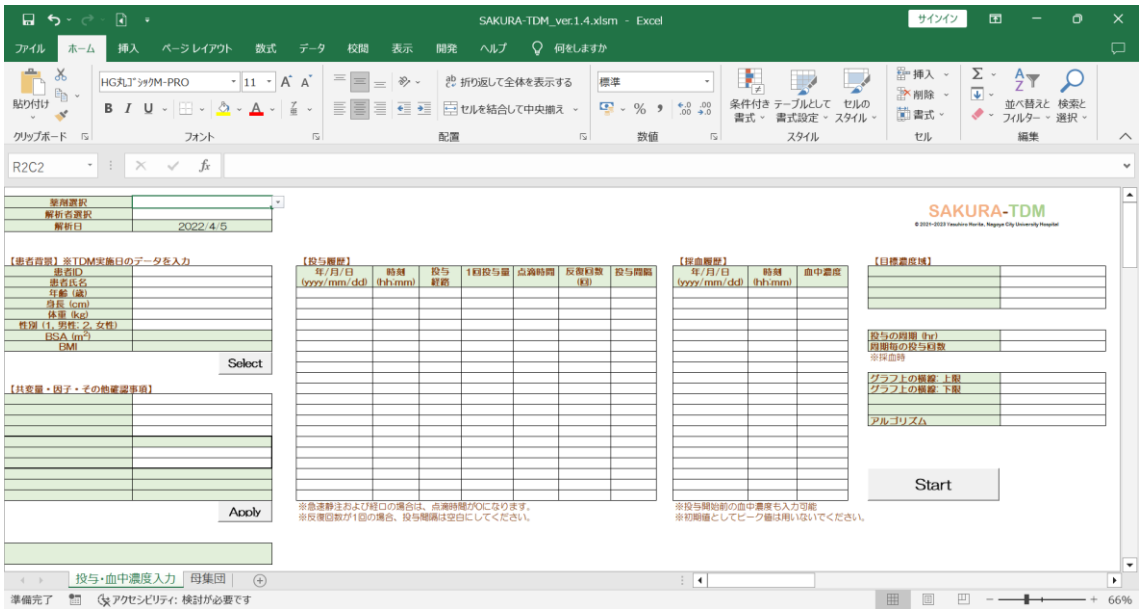

SAKURA-TDM_ver.1.4.xlsm - Excel
ファイルを開く
デスクトップ › TDM › SAKURA-TDMの解析ファイル
SAKURA-TDM_ver.1.4.xlsm
VCM_S_2-com_20220401_Initial_12345.xlsx
VCM_S_2-com_20220403_TDM_12345.xlsx
VCM_S_2-com_20220408_TDM_12345.xlsx
VCM_S_2-com_20220501_Initial_12345.xlsx
ファイル名(N): VCM_S_2-com_20220408_TDM_12345.xlsx
開く(O)
キャンセル
SAKURA-TDM
Start
Apply
投与・血中濃度入力
母集団

↓

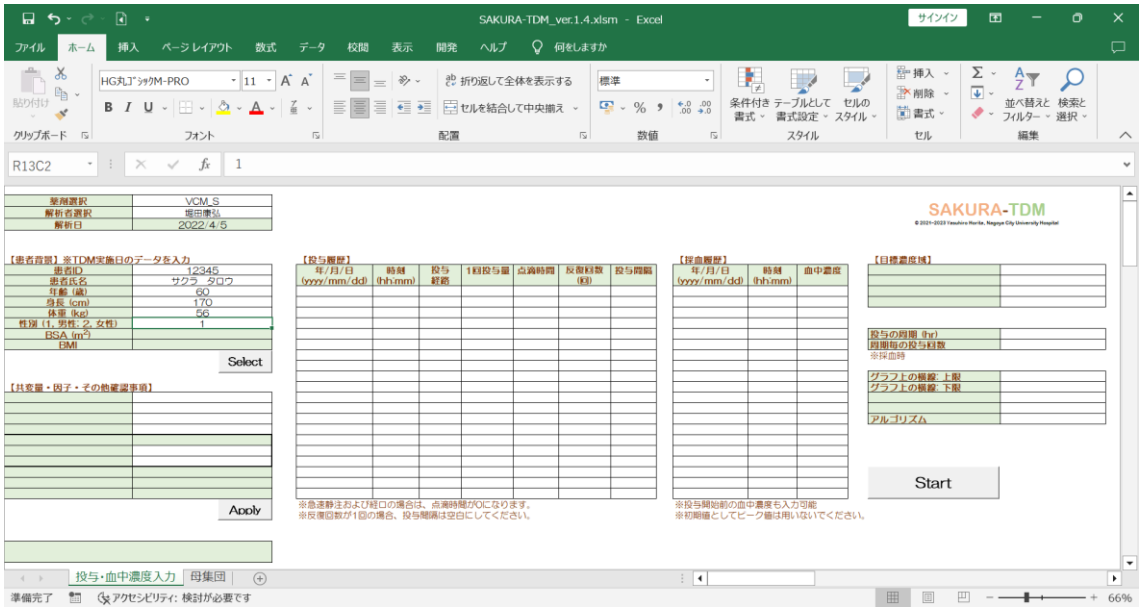

SAKURA-TDM_ver.1.4.xlsm - Excel
<TDM>
★ファイル名：VCM_S_2-com_20220408_TDM_12345.xlsxの個別PKパラメータを使用します。
★共変量・因子はパラメータ推定には使用されません。投与・採血履歴を入力してください。
SAKURA-TDM
Select
Apply
Start
投与・血中濃度入力
母集団

3.7. 投与履歴と個別 PK パラメータの両方を読み込む

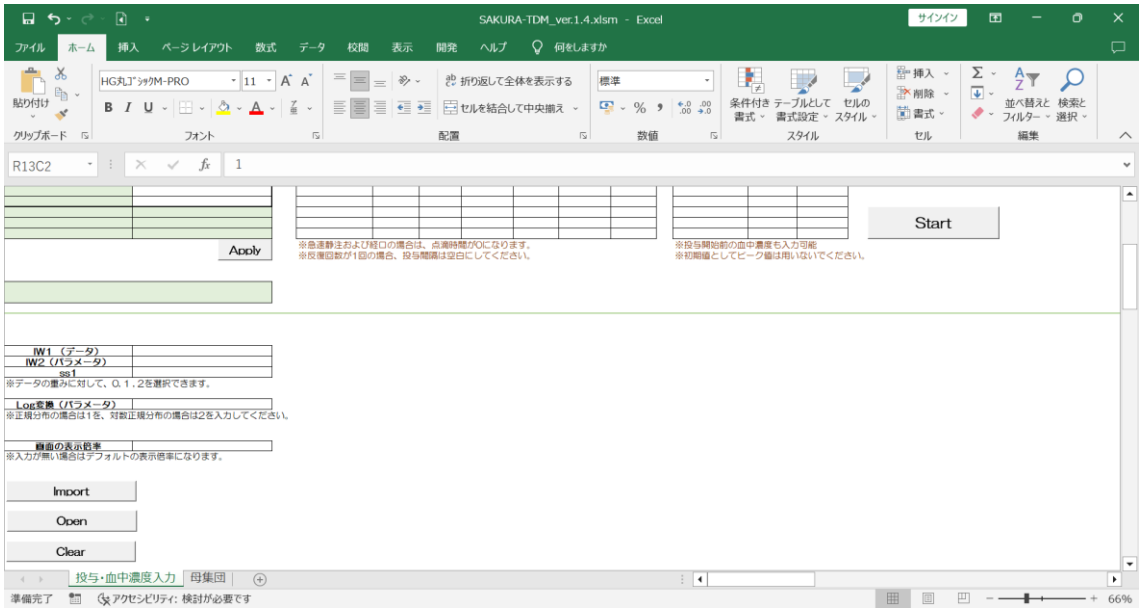
3.7.1. SAKURA-TDM（Excel ファイル）を起動します。使用上の注意のポップアップを読んで同意ボタンを押すと、＜投与・血中濃度入力＞シートが表示されます。



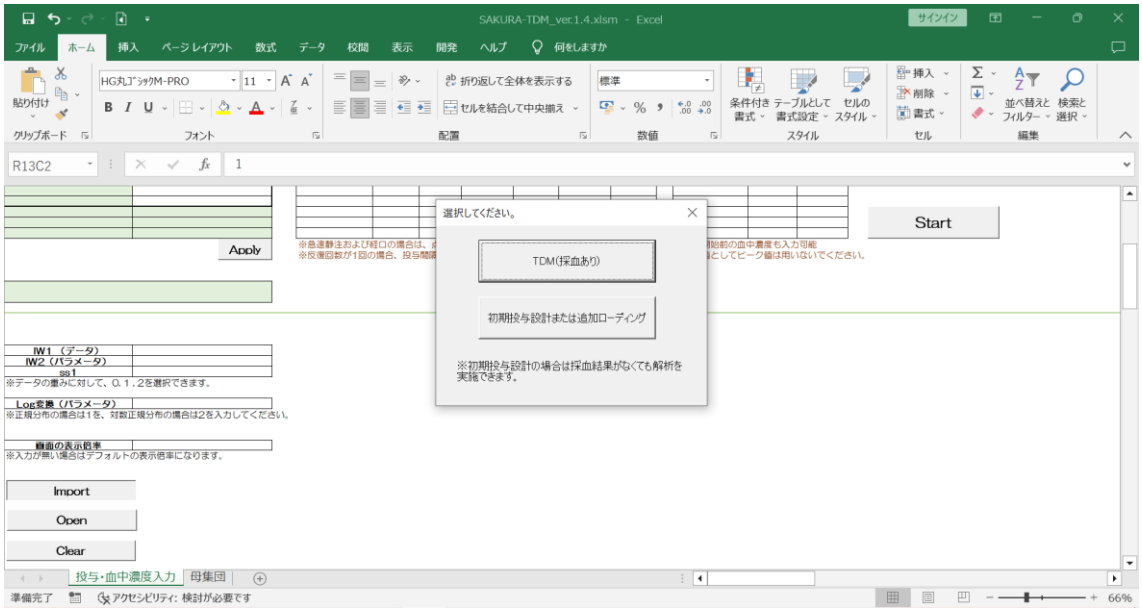
3.7.2. シート左上から患者情報を入力していきます。最初に薬剤を選択し、解析者を入力（選択）します。次に、患者 ID、患者氏名、年齢、身長、体重、性別を順に入力していきます。※患者 ID と患者氏名は最後に出力されるグラフに反映されます。



3.7.3. シートを下にスクロールし、Import ボタンを押して、＜TDM（採血あり）＞又は＜初期投与設計または追加ローディング＞を選択します。

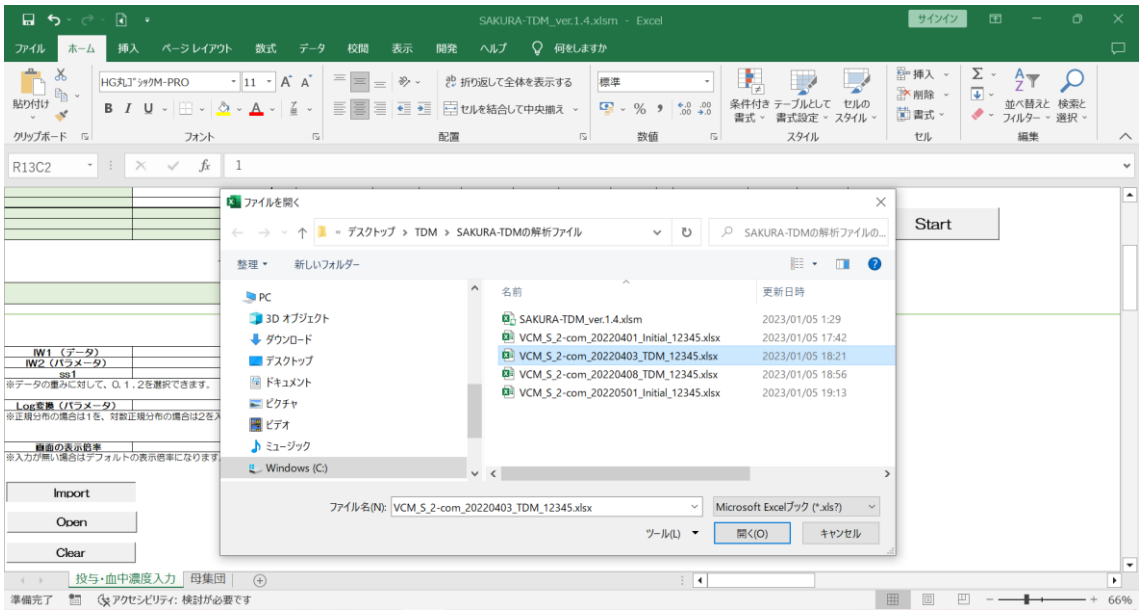


↓

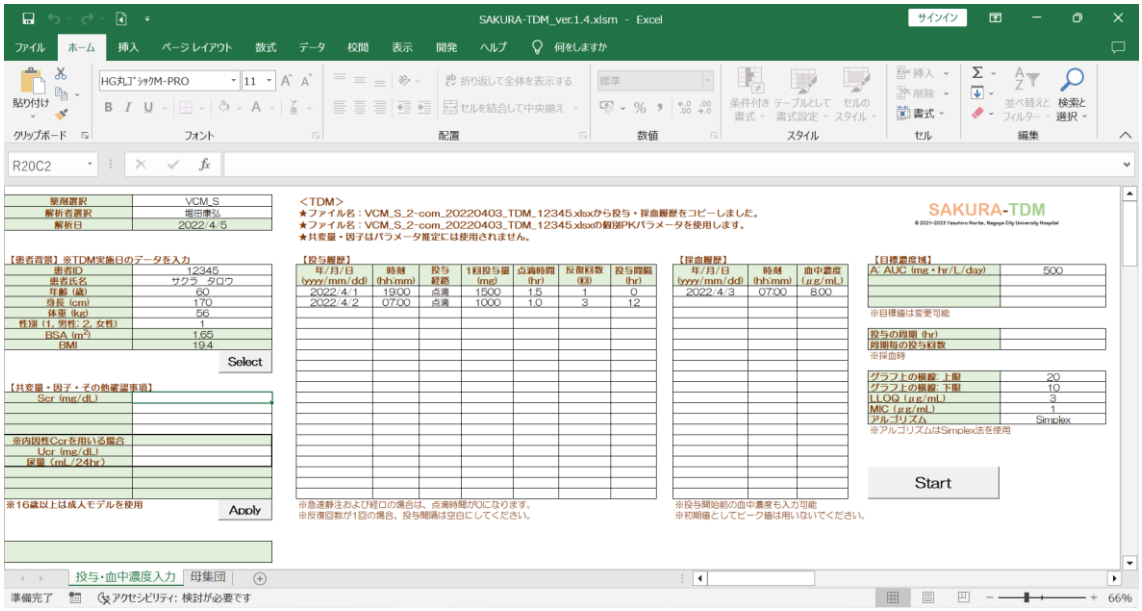


3.7.4. 読み込みたい Excel ファイルを選択し開くボタンを押す。患者 ID、対象薬剤、母集団モデルが異なる場合はエラーメッセージが出ます。ポップアップの記載内容に従って入力を進めてください。

※例） 読み込む Excel ファイル名「VCM_S_2-com_20220403_TDM_12345」


SAKURA-TDM_ver.1.4.xlsm - Excel
ファイル
ホーム
挿入
ページ レイアウト
数式
データ
校閲
表示
開発
ヘルプ
何をしますか
R13C2
ファイルを開く
デスクトップ › TDM › SAKURA-TDMの解析ファイル
SAKURA-TDM_ver.1.4.xlsm
VCM_S_2-com_20220401_Initial_12345.xlsx
VCM_S_2-com_20220403_TDM_12345.xlsx
VCM_S_2-com_20220408_TDM_12345.xlsx
VCM_S_2-com_20220501_Initial_12345.xlsx
ファイル名(N): VCM_S_2-com_20220403_TDM_12345.xlsx
Microsoft Excelブック (*.xls?)
開く(O)
キャンセル
Start
Import
Open
Clear
投与・血中濃度入力
母集団

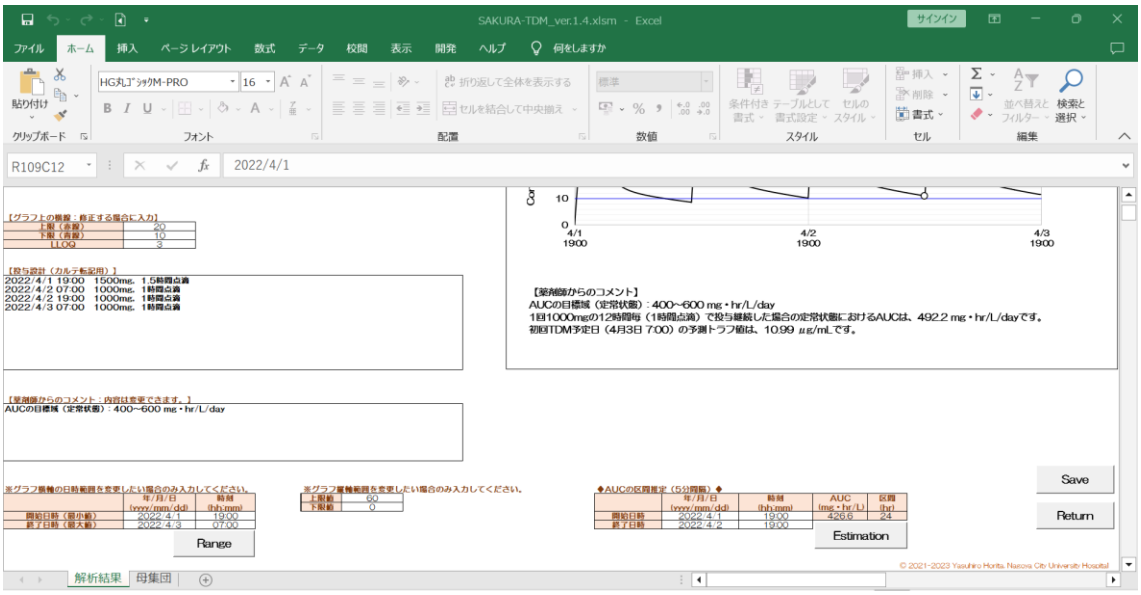
↓


SAKURA-TDM_ver.1.4.xlsm - Excel
R20C2
<TDM>
★ファイル名：VCM_S_2-com_20220403_TDM_12345.xlsxから投与・採血履歴をコピーしました。
★ファイル名：VCM_S_2-com_20220403_TDM_12345.xlsxの個別PKパラメータを使用します。
★共変量・因子はパラメータ推定には使用されません。
SAKURA-TDM
Select
Apply
Start
投与・血中濃度入力
母集団

3.8. 区間 AUC の推定

＜解析結果＞シートの Graph ボタンで予測曲線を出力した後に、Estimation ボタンを使って任意の区間で AUC を推定することができます。<u>※ただし、血中濃度の予測値は 5 分間隔で算出されていますので、血中濃度予測曲線の開始日時を起点として 5 分刻みの時刻を指定してください。</u>

3.8.1. AUC を区間推定（5 分間隔）する場合は、AUC を推定したい区間の開始日時と終了日時を入力し、Estimation ボタンを押してください。
※腎機能低下症例で 1 回投与量と投与間隔が変わる場合や、血中濃度の異常高値を認め投与再開のタイミングを検討する場合に使用されることを想定しています。



3.9. MULTI と MULTI2 (BAYES)について

SAKURA-TDM の非線形最小二乗法アルゴリズムには、山岡先生方が開発された MULTI2 (BAYES) を使用しています。

MULTIとMULTI2 (BAYES)

➢ **MULTI**: 非線形最小二乗法

$$SS = \sum_{i=1}^{n} W_i(C_i - f(t_i, P))^2$$

$$P(= (p_1, p_2, .. p_m))$$

- SS: 残差平方和
- n: 採血点の数
- m: 薬物動態パラメータ数
- C_i : 濃度
- t_i : 時間
- P : 薬物動態パラメータ
- σ : 個体内変動

➢ **MULTI2 (BAYES)**: ベイジアン推定に基づいた非線形最小二乗法

$$SS = \sum_{i=1}^{n} \frac{(C_i - f(t_i, P))^2}{\sigma_i^2} + \sum_{j=1}^{m} \frac{(\bar{p}_j - p_j)^2}{\omega_j^2}$$

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

本ソフトの特徴の一つとして、個体内変動を考慮しない MULTI2 (BAYES)の設定が可能です。項目 3.9.1.からその設定方法を解説していますが、推定精度を踏まえた臨床的な有用性については今後さらなる検討が必要です。本設定は特に小児モデルを使用した場合など、血中濃度予測曲線上のベイジアン推定値と実測値が大きく乖離する場合に考慮できます。

Modified MULTI2 (BAYES)

➢ **Modified MULTI2 (BAYES)**: ベイジアン推定に基づいた非線形最小二乗法

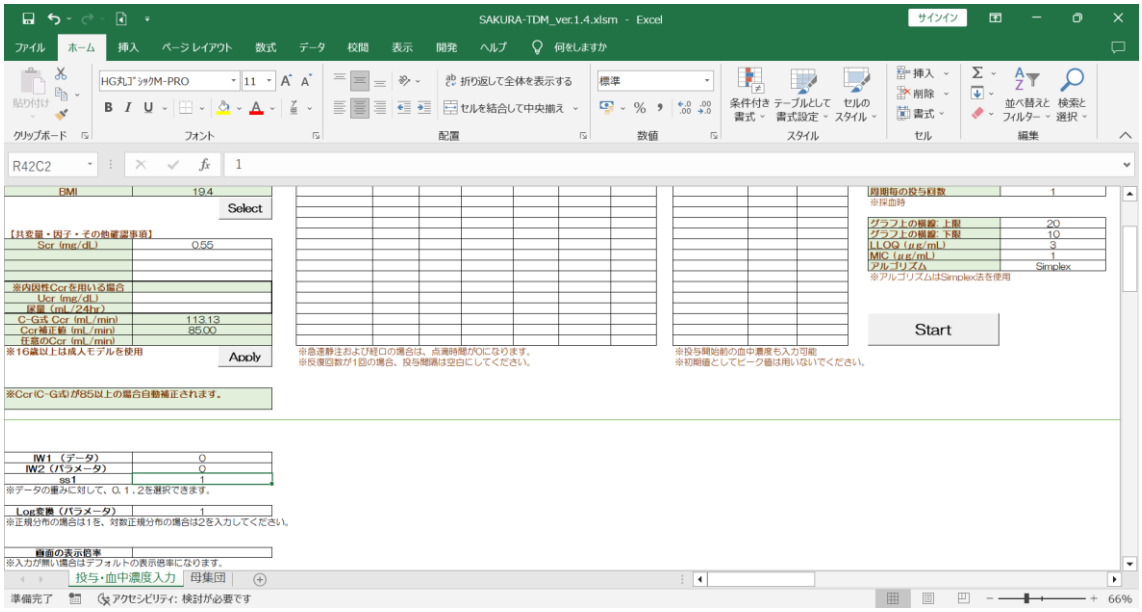
$$SS = \sum_{i=1}^{n} (C_i - f(t_i, P))^2 + \sum_{j=1}^{m} \frac{(\bar{p}_j - p_j)^2}{\omega_j^2}$$

$$P(= (p_1, p_2, .. p_m))$$

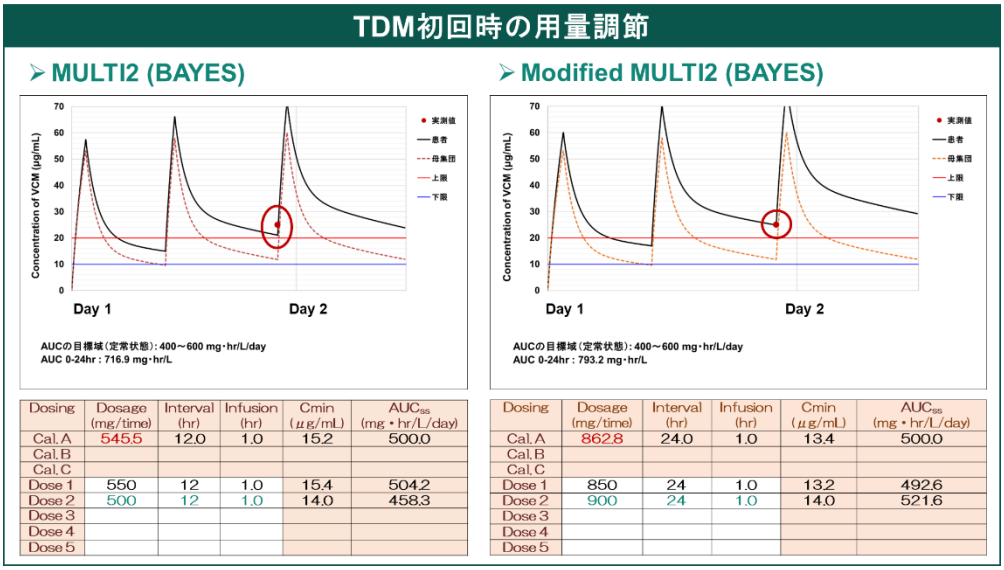
- SS: 残差平方和
- n: 採血点の数
- m: 薬物動態パラメータ数
- C_i : 濃度
- t_i : 時間
- P : 薬物動態パラメータ
- σ : 個体内変動

3.9.1. 操作説明 項目 3.3.（初回の TDM）を例にとります。＜投与・血中濃度入力＞シートを下にスクロールすると、重みづけや残差平方和の計算方法を設定できるセルがあります。ss1 セルの初期設定は「3」となっていますが、これを「1」に変更すると Modified MULTI2 (BAYES)の非線形最小二乗法で個別 PK パラメータを推定することができます [12,13]。

※適用例）＜解析結果＞シートで、血中濃度推移が母集団から大きく離れており、かつ実測値が予測曲線から大きく外れる場合に考慮できる。



3.9.2. 二つのアルゴリズムで解析した結果を示します。アルゴリズムの違いにより推奨投与量が変わるため、切り替えの際にはその妥当性について十分検討した上でご使用ください。※本設定の安全性・妥当性試験は実施しておりません。



Dosing	Dosage (mg/time)	Interval (hr)	Infusion (hr)	Cmin (μg/mL)	AUC_{ss} (mg・hr/L/day)
Cal. A	545.5	12.0	1.0	15.2	500.0
Cal. B					
Cal. C					
Dose 1	550	12	1.0	15.4	504.2
Dose 2	500	12	1.0	14.0	458.3
Dose 3					
Dose 4					
Dose 5					

Dosing	Dosage (mg/time)	Interval (hr)	Infusion (hr)	Cmin (μg/mL)	AUC_{ss} (mg・hr/L/day)
Cal. A	862.8	24.0	1.0	13.4	500.0
Cal. B					
Cal. C					
Dose 1	850	24	1.0	13.2	492.6
Dose 2	900	24	1.0	14.0	521.6
Dose 3					
Dose 4					
Dose 5					

3.10. 体格補正に関する計算

肥満患者において、実測体重からクレアチニンクリアランス（Ccr）を計算した場合に腎機能を過大評価し、薬物の過量投与につながる可能性があります。そこで、肥満患者への過量投与を防ぐために、補正体重を用いた Ccr の計算方法が提唱されました [14]。補正体重（Adjusted Body Weight）を計算するためには、まず理想体重を計算する必要があります。理想体重（Ideal Body Weight）の計算方法については、Devine 式や Robinson 式がよく知られています（図 1）[15] [16] また、BMI 22 kg/m^2 を基準としたシンプルな数式（シンプル法）も提唱されており、どの式を用いることが最適かについては薬剤や症例ごとで異なる可能性があります [17]。さらに、補正体重だけでなく、除脂肪体重（Lean Body Weight）や標準体重（Predicted Normal Body Weight）を用いることで腎機能の見積もりを改善できることが報告されています [18] [19]。

図1. 理想体重の計算方法

➢ **Devine式**

男性 $50.0\ (\mathrm{kg}) + 2.3\ (\mathrm{kg/inch}) \times \dfrac{身長\ (\mathrm{cm}) - 152.4\ (\mathrm{cm})}{2.54\ (\mathrm{cm/inch})}$

女性 $45.5\ (\mathrm{kg}) + 2.3\ (\mathrm{kg/inch}) \times \dfrac{身長\ (\mathrm{cm}) - 152.4\ (\mathrm{cm})}{2.54\ (\mathrm{cm/inch})}$

※身長152.4 cm以下の場合、男性は50 kg、女性は45.5 kgとする。

Devine BJ., Drug Intell Clin Pharm. 1974

➢ **Robinson式**

男性 $52\ (\mathrm{kg}) + 1.9\ (\mathrm{kg/inch}) \times \dfrac{身長\ (\mathrm{cm}) - 152.4\ (\mathrm{cm})}{2.54\ (\mathrm{cm/inch})}$

女性 $49\ (\mathrm{kg}) + 1.7\ (\mathrm{kg/inch}) \times \dfrac{身長\ (\mathrm{cm}) - 152.4\ (\mathrm{cm})}{2.54\ (\mathrm{cm/inch})}$

※身長152.4 cm以下の場合、男性は52 kg、女性は49 kgとする。

Robinson JD. *et al.*, Am J Hosp Parm. 1983

本ソフトでは、BMI 25 kg/m^2 以上の患者に対して、シンプル法による補正体重を用いて Ccr を算出します（図 2）。計算式の中で使われる補正係数としては 0.4 を用いています [20]。

図2. 補正体重を用いたCcrの計算方法

➢ **シンプル法による補正体重の計算**

$$理想体重\ (\mathrm{kg}) = 22 \times 身長^2\ (\mathrm{m}^2)$$

Tokunaga K. *et al.*, Int J Obes. 1991
Lemmens HJM. *et al.*, Obesity Surgery 2005

$$補正体重 = 理想体重 + 0.4 \times (実測体重 - 理想体重)$$

Basic Clinical Pharmacokinetics Fourth Edition

➢ **Cockcroft-Gault式を用いて，Ccrを計算する．**

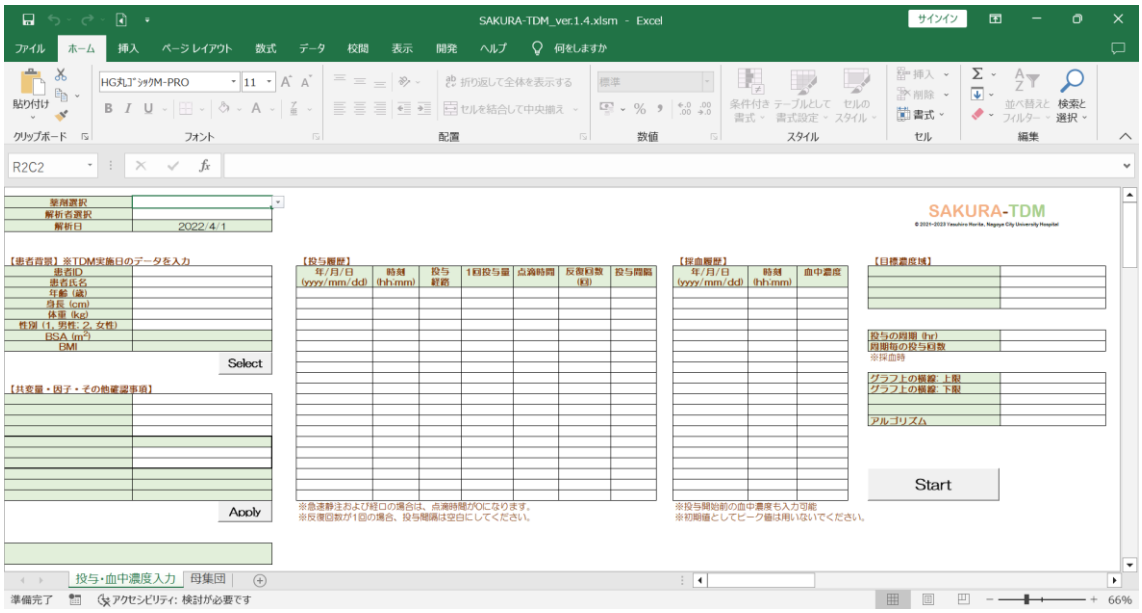
$$\mathrm{eCcr}\ (\mathrm{mL/min}) = \frac{(140 - 年齢) \times 補正体重\ (\mathrm{kg})}{72 \times 血清クレアチニン値\ (\mathrm{mg/dL})}$$

※女性の場合は，上記の計算結果に0.85を掛ける．

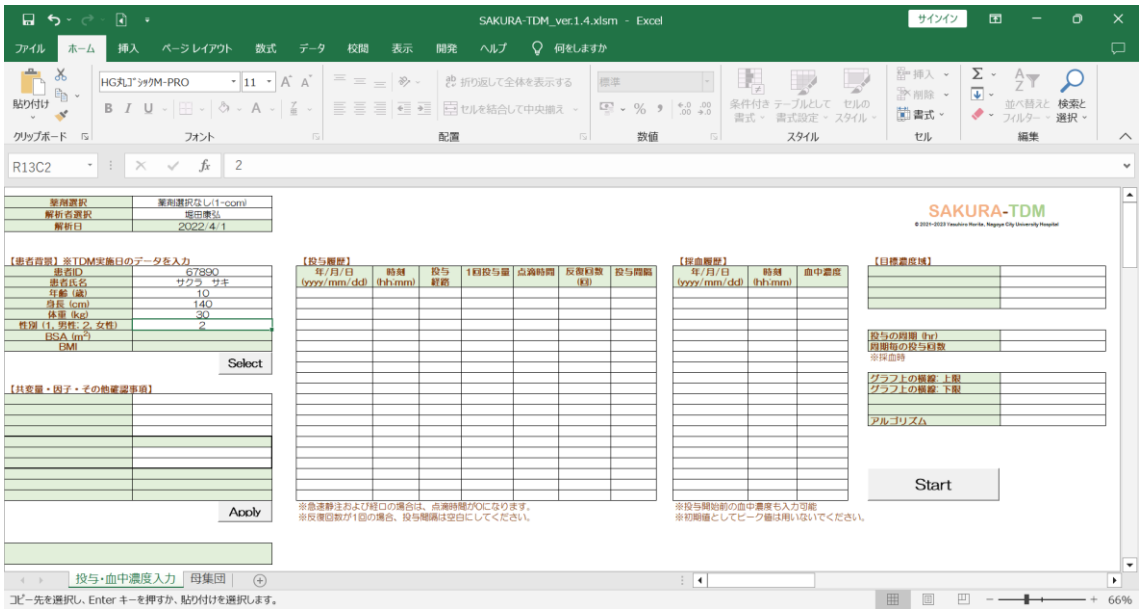
D. W. Cockcroft and M. H. Gault, Nephron 1976; Queen Mary Veterans Hospital (Newfoundland)

3.11. 任意の PK パラメータを用いた解析（1-コンパートメントモデルのみ）

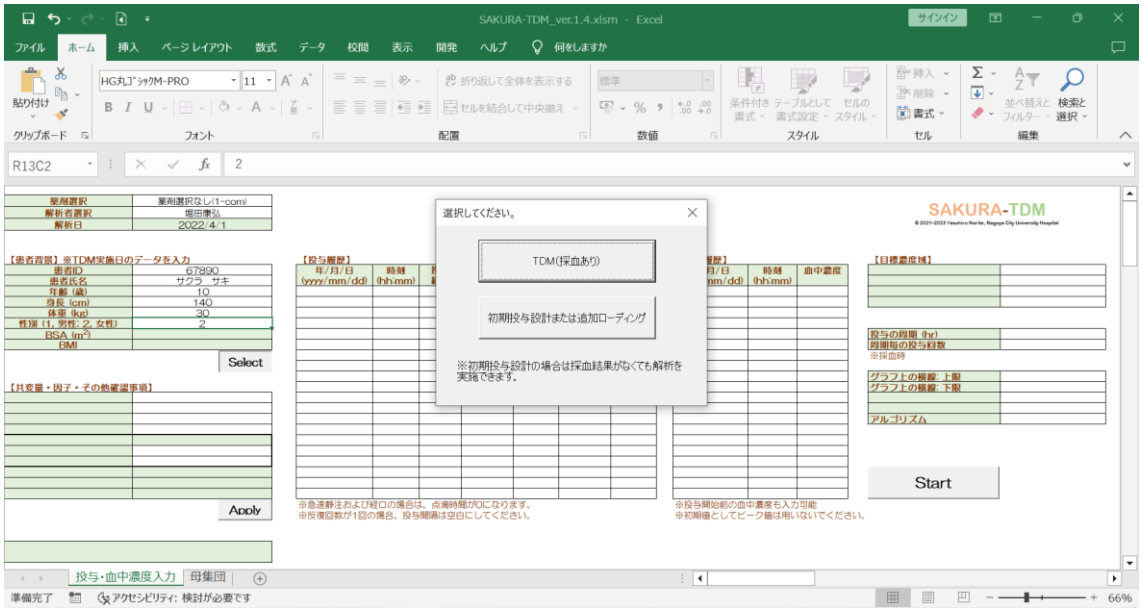
3.11.1. SAKURA-TDM（Excel ファイル）を起動します。使用上の注意のポップアップを読んで同意ボタンを押すと、＜投与・血中濃度入力＞シートが表示されます。解析日は自動入力されます。※ver.3.0 以降は解析日を手入力してください。



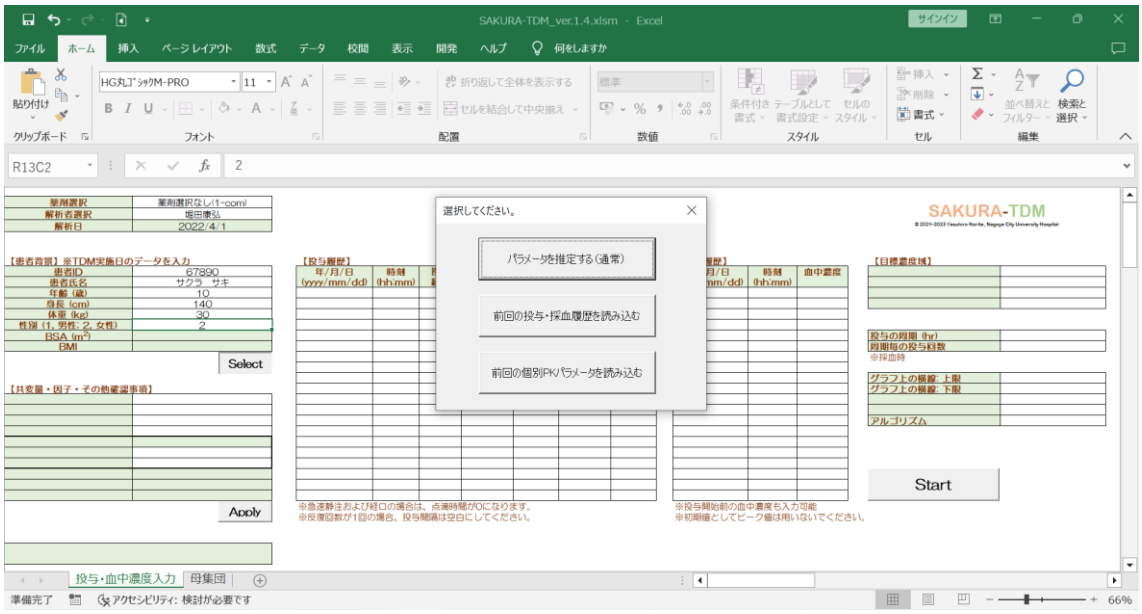
3.11.2. シート左上から患者情報を入力していきます。最初の薬剤選択で＜薬剤選択なし(1-com)＞を選択し、解析者を入力（選択）します。次に、患者 ID、患者氏名、年齢、身長、体重、性別を順に入力していきます。※患者 ID と患者氏名は最後に出力されるグラフに反映されます。



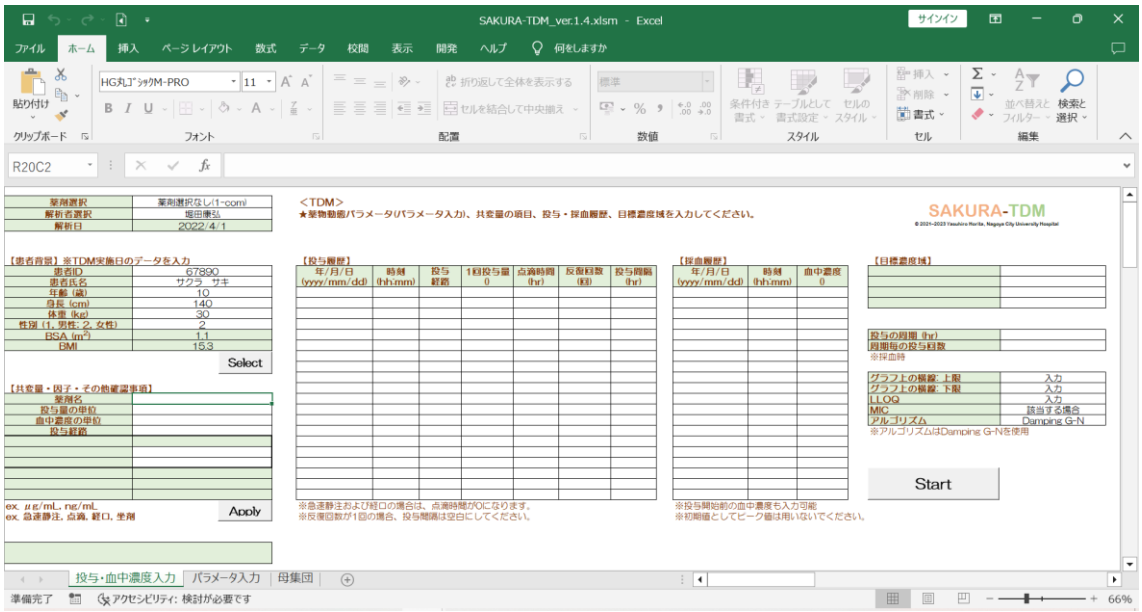
3.11.3. Select ボタンを押して、「TDM（採血あり）」を選択し、「パラメータを推定する（通常）」を押します。※TDM だけでなく、初期投与設計ボタンにも対応しています。



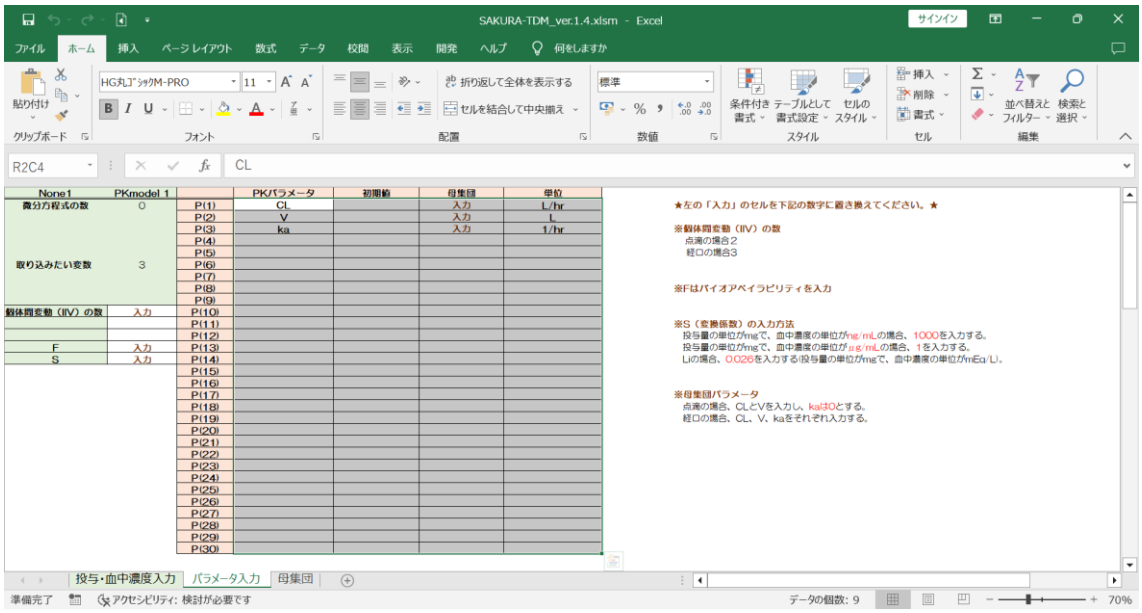
↓



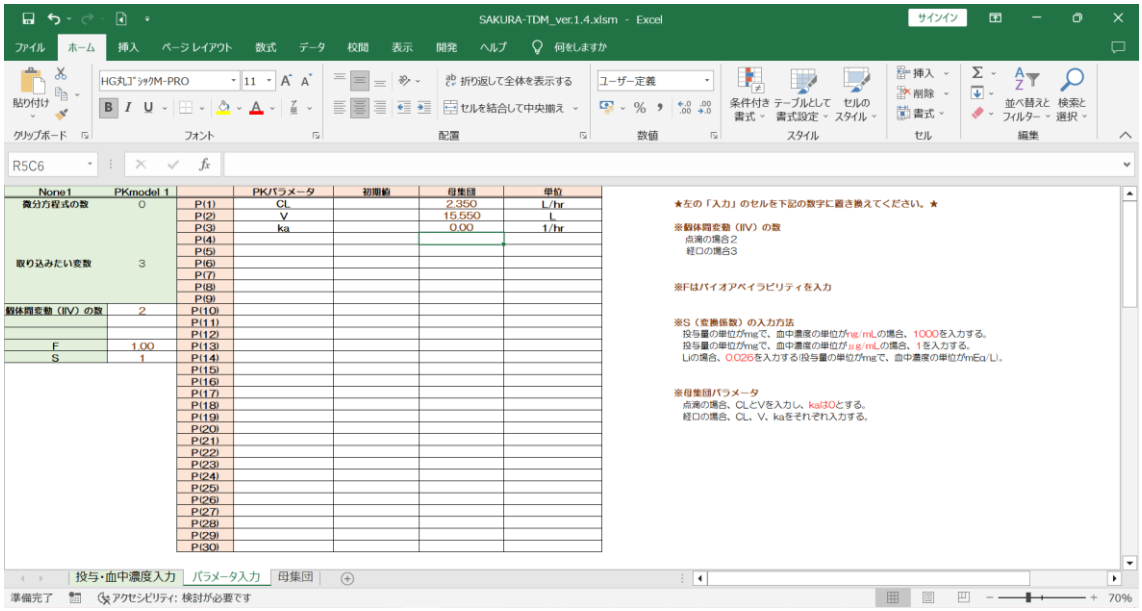
3.11.4. 本操作では、＜投与・血中濃度入力＞シートと＜パラメータ入力＞シートのタグが選択できるようになります。最初に、＜パラメータ入力＞シートを選択します。



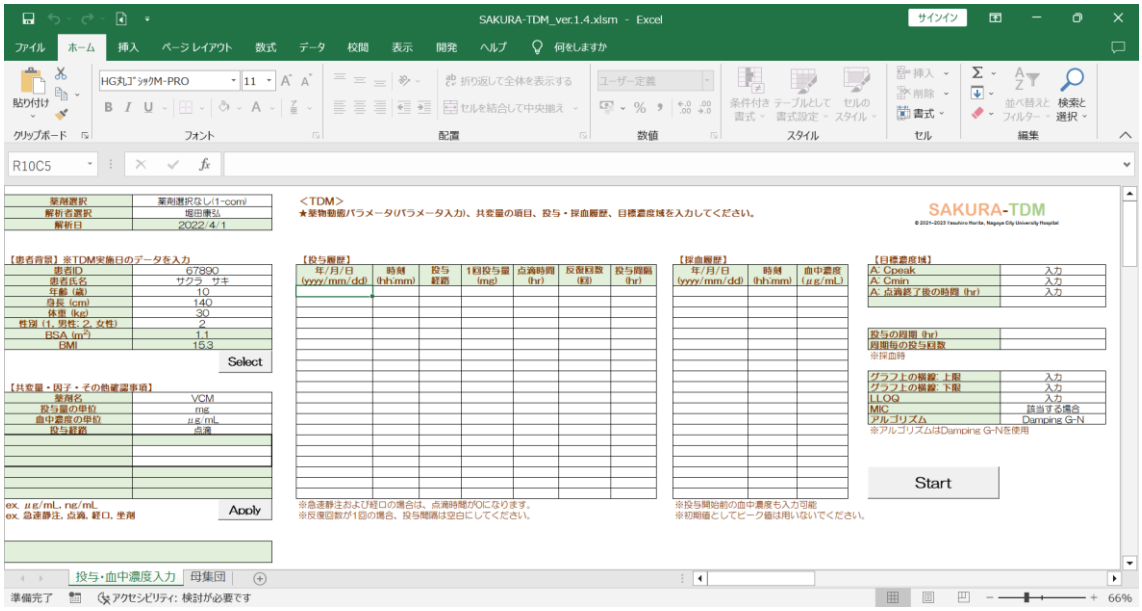
↓



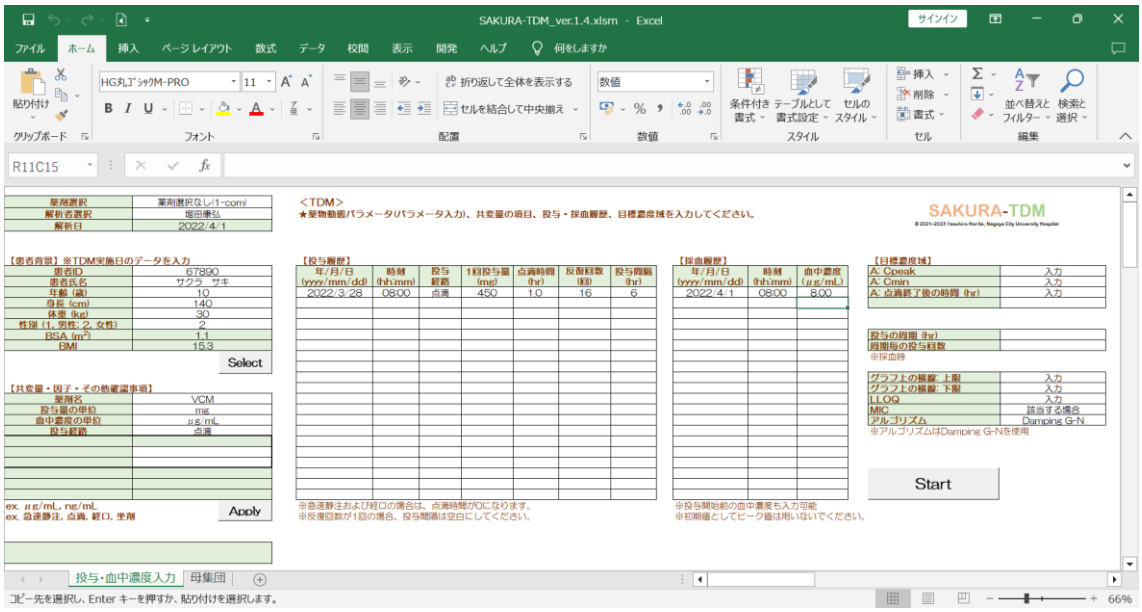
3.11.5. 向かって右側に入力方法の手順が記載されています。入力が必要なセルは、茶色で「入力」と表記されています。左側の個体間変動（IIV）の数、F（バイオアベイラビリティ）、S（変換係数）、および中央の母集団パラメータをそれぞれ入力します。



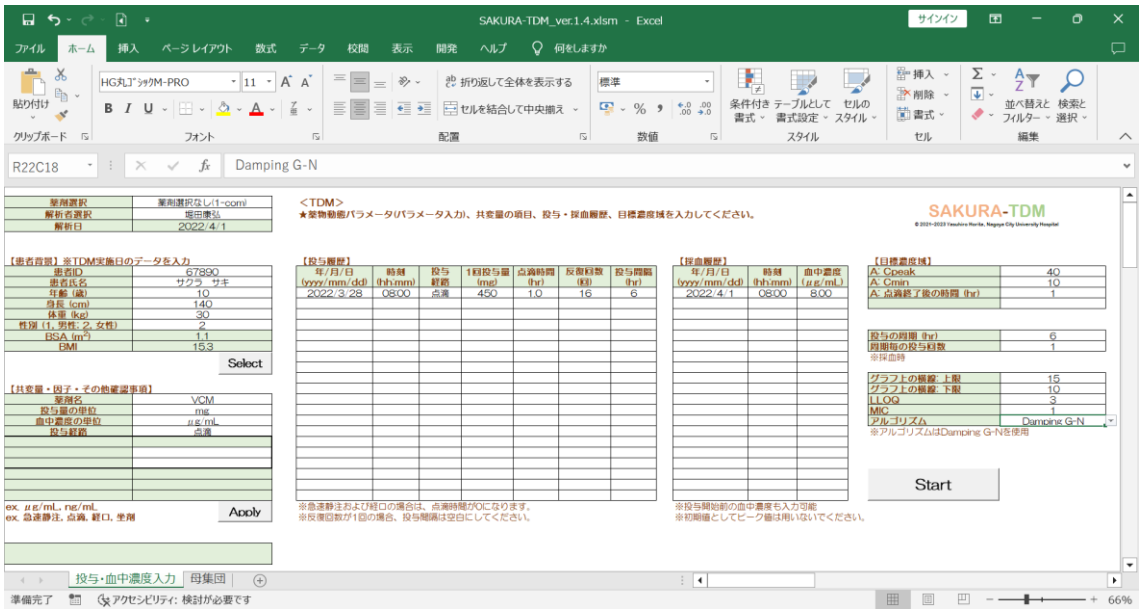
3.11.6. ＜投与・血中濃度入力＞シートに戻り、共変量・因子・その他確認事項の薬剤名、投与量の単位、血中濃度の単位、投与経路を入力し、Apply ボタンを押します。エラーメッセージがでなければ操作は問題なく完了しています。



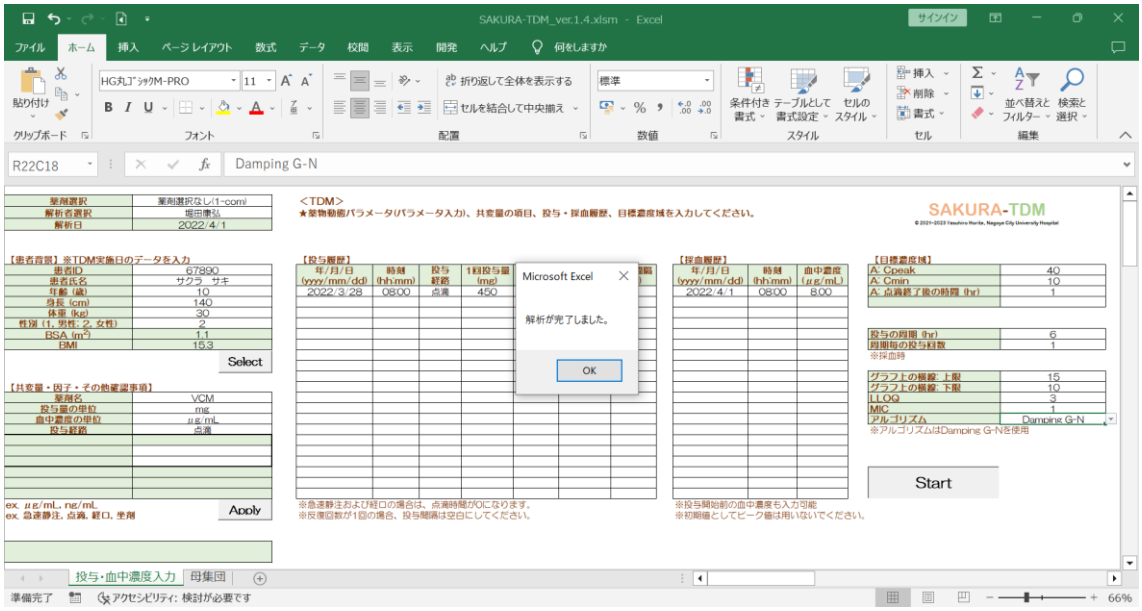
3.11.7. 次に、実際の投与履歴に従って、投与日、投与時刻、投与経路、1 回投与量、点滴時間、反復回数、投与間隔を入力します。TDM の場合は採血履歴も同様に入力します。

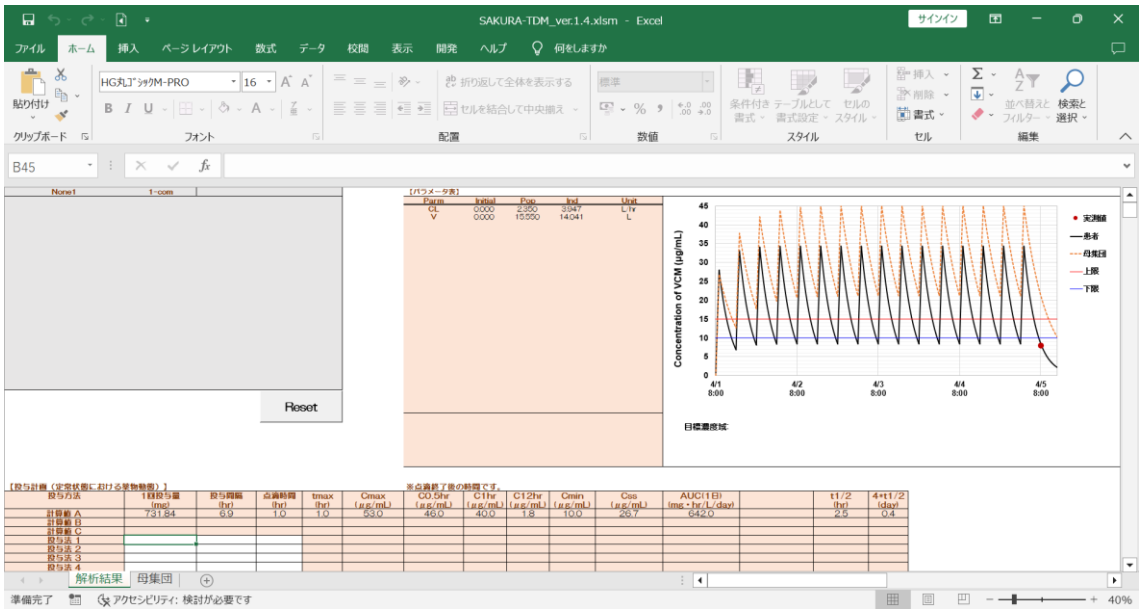


3.11.8. それぞれの入力が終わったら、シートの右側を入力していきます。上段の【目標濃度域】は任意の値を入力します。中段にある<u>最終投与からの経過時間</u>を入力します（ver.3.0 以降は、投与周期ではなく「最終投与からの経過時間（hr）」を入力）。最後にグラフ上の横線（上限と下限）、LLOQ（血中濃度測定における定量下限）、MIC（最小発育阻止濃度）を入力します。アルゴリズム（4 種類）は自動入力されていますが、変更することも可能です。

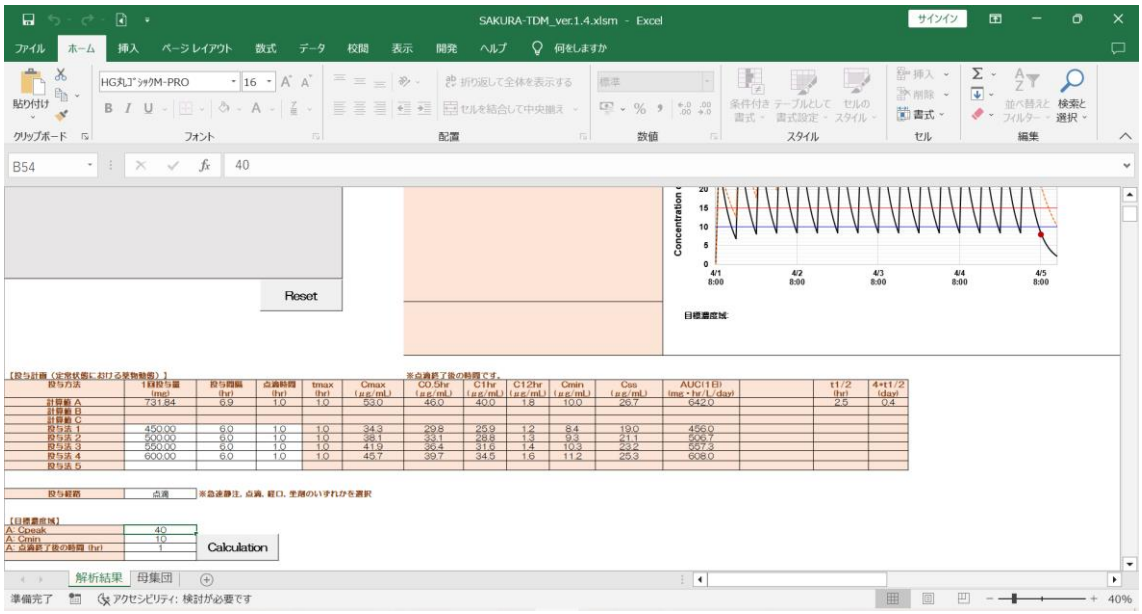


3.11.9. Start ボタンで解析が実行されます。1 度押した後は「解析が完了しました。」のポップアップが表示されるまで待ちます。ポップアップの OK ボタンまたは Enter を押すと＜解析結果＞シートに移り、PK パラメータ表と血中濃度予測曲線の図が表示されます。Reset ボタンは、＜投与・血中濃度入力＞シートに戻りたい場合に押してください。<u>※その場合、解析結果はすべて初期化されますのでご注意ください。</u>



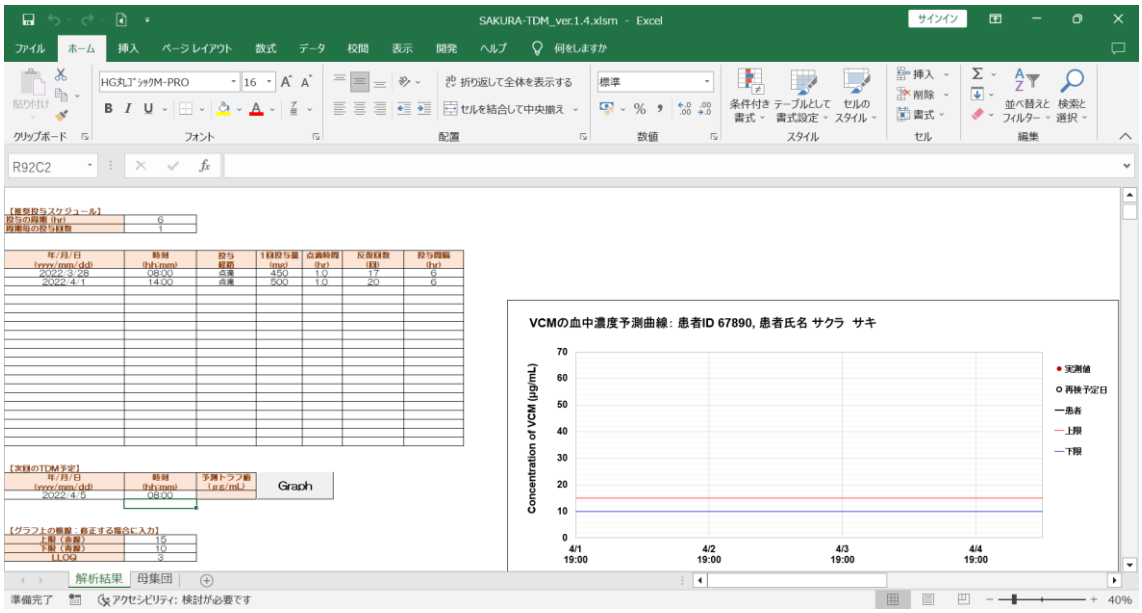


3.11.10. シートを下にスクロールして投与計画の表全体を表示させます。投与法1～5 は任意の 1 回投与量と投与間隔、また点滴時間を入力することができます。入力後に投与経路を選択して Calculation ボタンを押すと、それぞれの投与量における副次的 PK パラメータが自動で計算されます。ここで目標濃度域に応じた維持量を設定します。



3.11.11. 次に、推奨投与スケジュールのセルまでスクロールダウンし、<u>最終投与からの経過時間</u>を入力します（ver.3.0 以降は、投与周期ではなく「最終投与からの経過時間（hr）」を入力）。投与履歴は、＜投与・血中濃度入力＞シートで入力した内容がコピー＆ペ

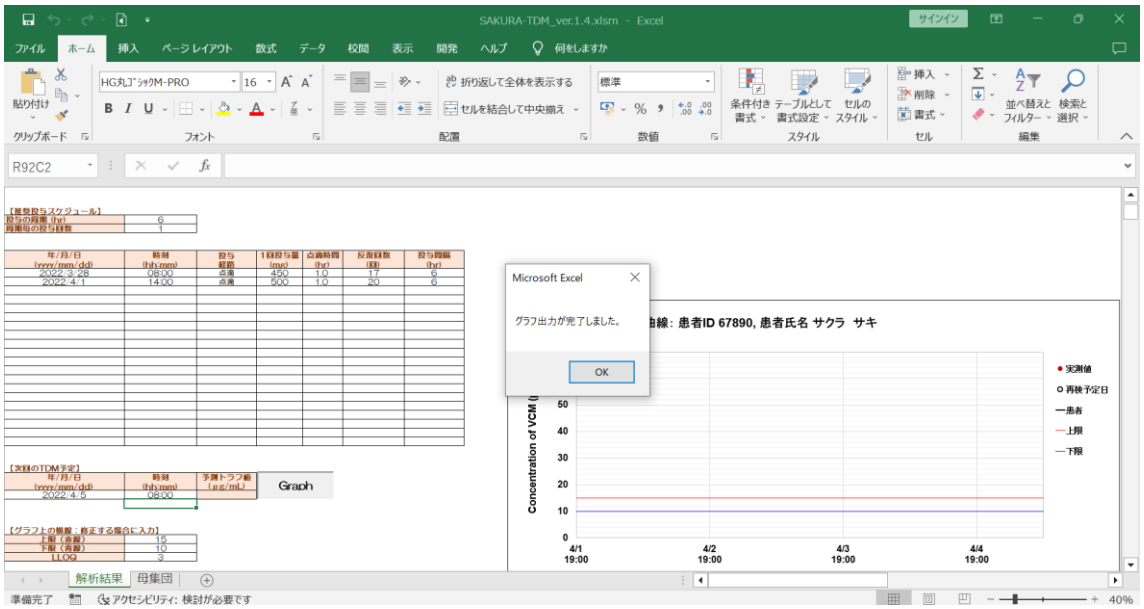
ーストされ、必要に応じて投与スケジュールの修正や追記ができます。※次回のTDM 予定のセルに任意の日付と時刻を入力すると、その時点における血中濃度の予測値を算出することができます。



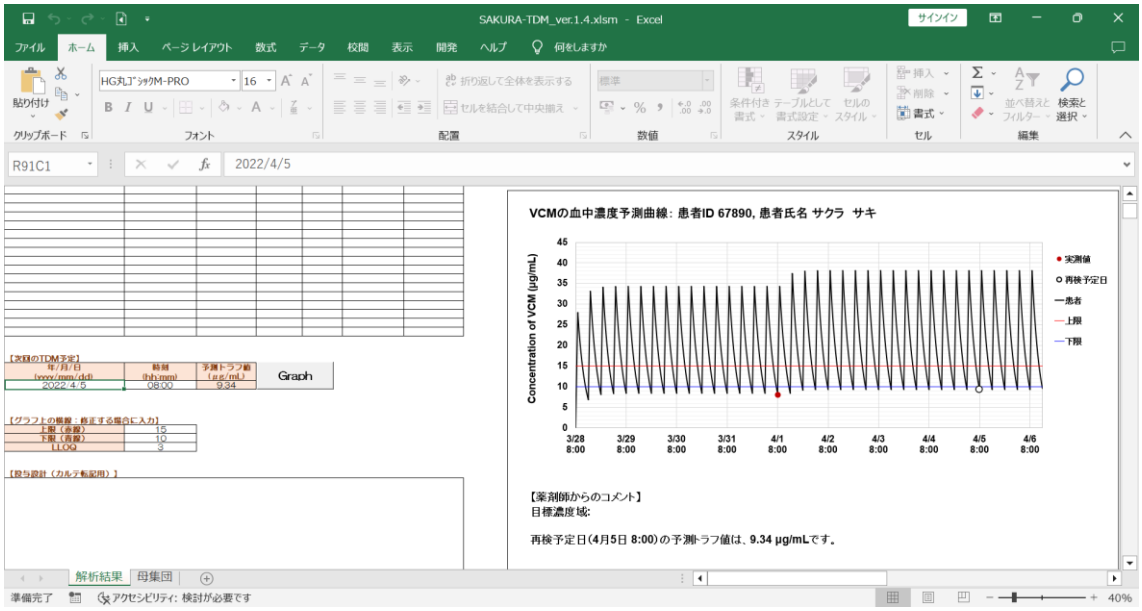
3.11.12. Graph ボタンを押してしばらく待つと、「グラフ出力が完了しました。」のポップアップが表示されますので OK ボタンまたは Enter を押してください。対象患者の血中濃度予測曲線が描写されます。また、Excel リボンの書式からシートの保護を解除すれば、解析結果の図を電子カルテ等にコピー＆ペーストすることができます。

※グラフ上の青と赤の横線の区間を変更したい場合は、【グラフ上の横線】の上限と下限、それぞれの値を変更してください。

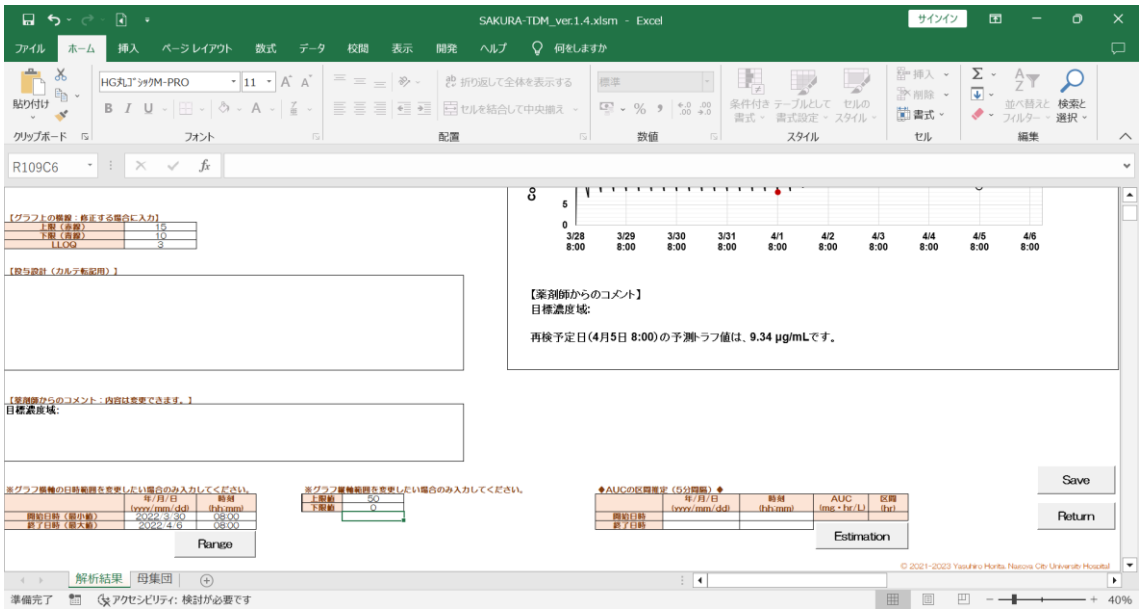
※初期投与設計の場合は、左側のボックスに投与計画（カルテ転記用）がテキスト形式で表示されます。



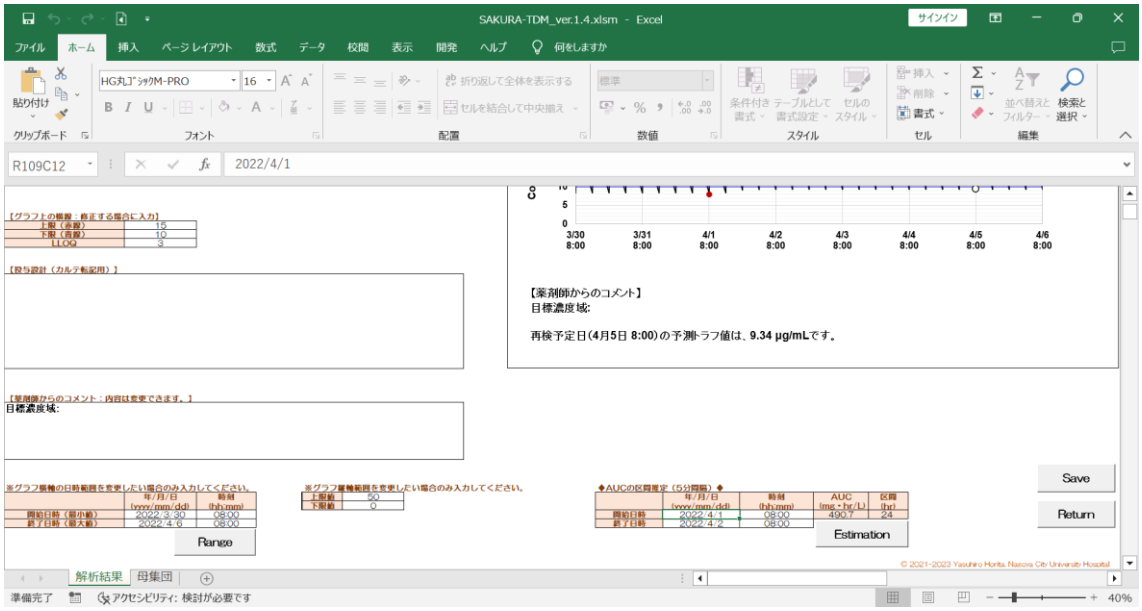
↓



※グラフ全体の幅を調節する場合は、Range ボタンの上にある開始日時と終了日時、および Y 軸の最小値と最大値を入力してから Range ボタンを押してください。



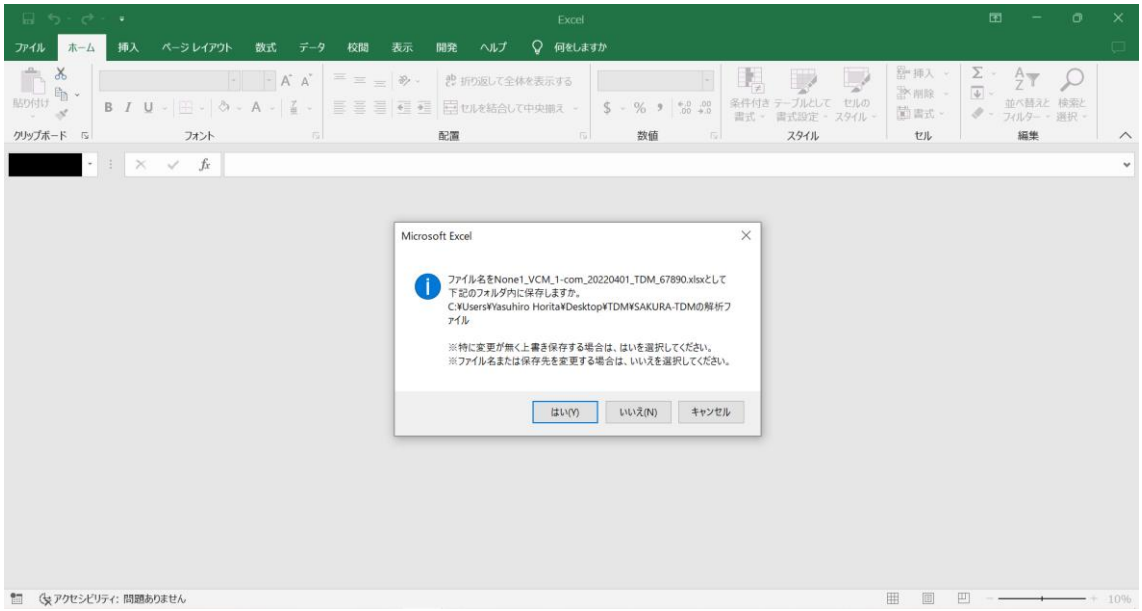
※AUC を区間推定（5 分間隔）する場合は、AUC を推定したい区間の開始日時と終了日時を入力し、Estimation ボタンを押してください。任意の区間での AUC が算出できます。



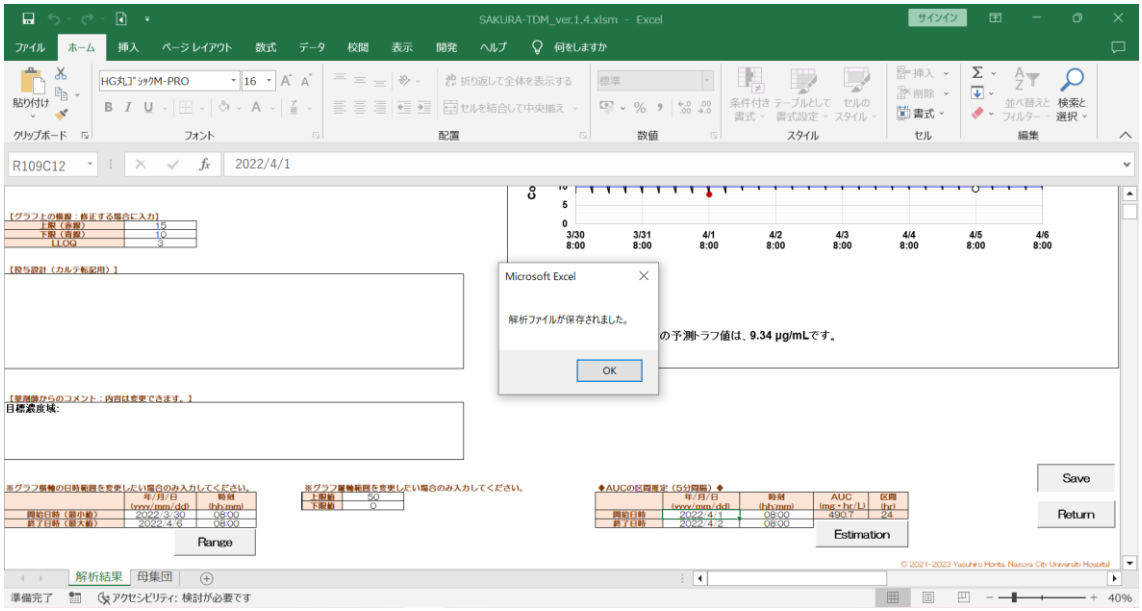
3.11.13. 解析終了後に Save ボタンを押すと、解析ファイルを保存することができます。ポップアップの「はい（Y）」を選択すると参照フォルダ内にそのまま上書き保存されます。保存方法の詳細については「3.11. 解析ファイルの保存方法について」をご参照ください。

※患者情報を見返したい場合に Return ボタンを使用することができますが、入力情

報を修正して再解析（PK パラメータ推定）する場合は、必ず Reset ボタンから戻って入力修正後に再度 Start ボタンを押して解析を進めてください。

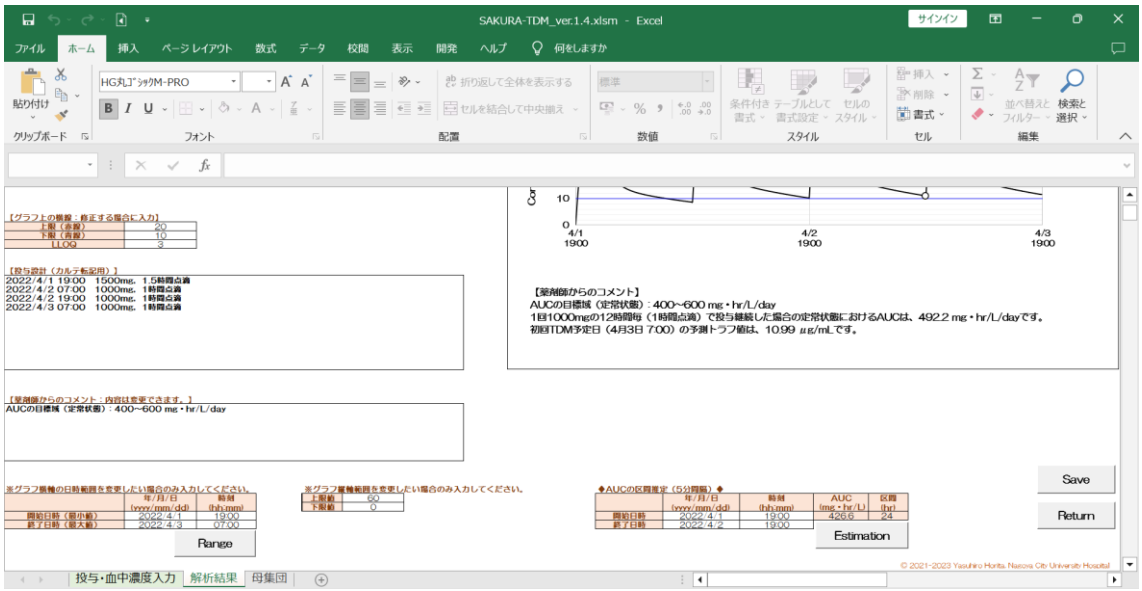


↓

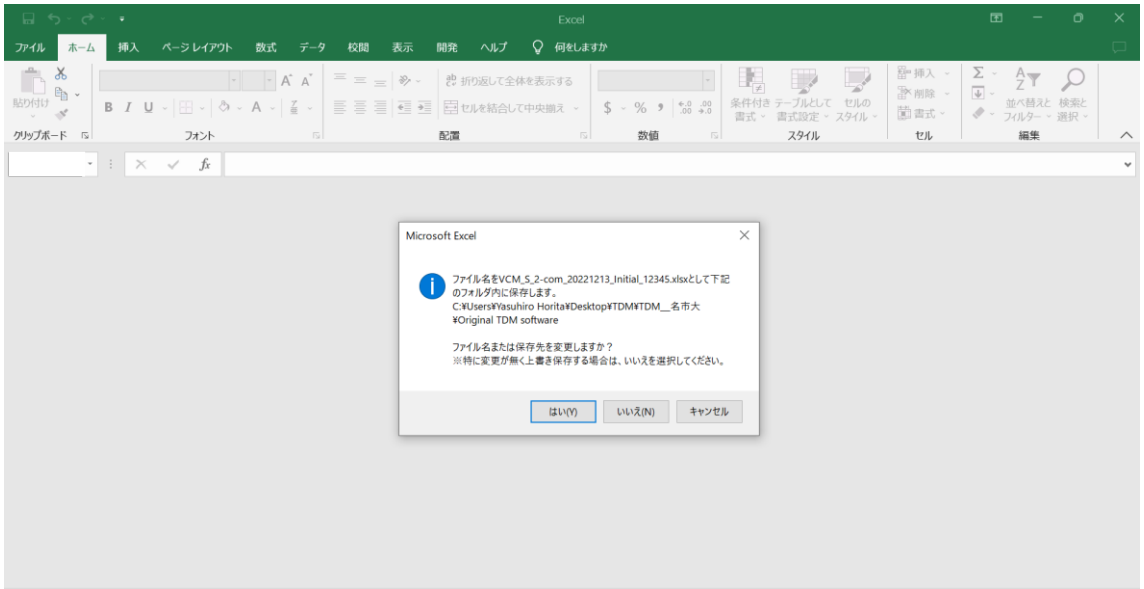


3.12. 解析ファイルの保存方法について

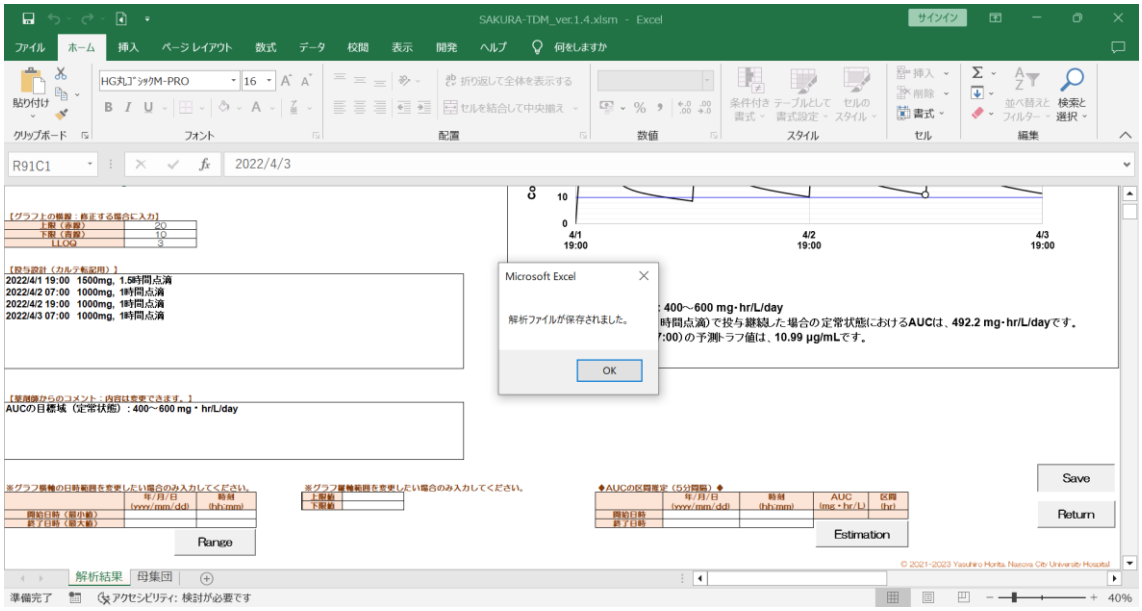
解析終了後に Save ボタンを押すと、下記のポップアップが立ち上がります。ファイル名または保存先を変更する場合、＜はい＞を選択してください。＜はい＞を選択した場合、任意のフォルダ内にファイル名を変更して保存することができます。＜いいえ＞を選択した場合、現在使用している作業フォルダ内に（上書き）保存されます。ファイル名は、「選択薬剤_モデル_解析日_Initial（or TDM）_患者 ID」となります。保存されたファイルは、＜投与・血中濃度入力＞シートをコピーしますが、保存ファイルの作業指示の項目に「★解析結果が保存されました。」と表示されます。



↓

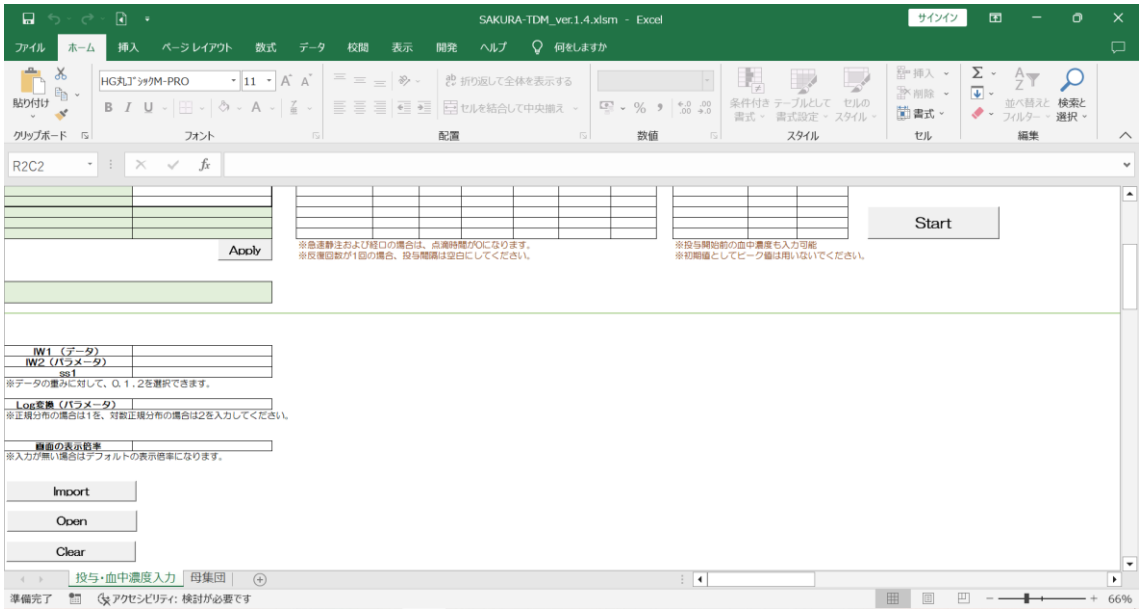

Excel
Microsoft Excel
ファイル名をVCM_S_2-com_20221213_Initial_12345.xlsxとして下記のフォルダ内に保存します。
C:¥Users¥Yasuhiro Horita¥Desktop¥TDM¥TDM__名市大¥Original TDM software
ファイル名または保存先を変更しますか？
※特に変更が無く上書き保存する場合は、いいえを選択してください。
はい(Y)
いいえ(N)
キャンセル

↓

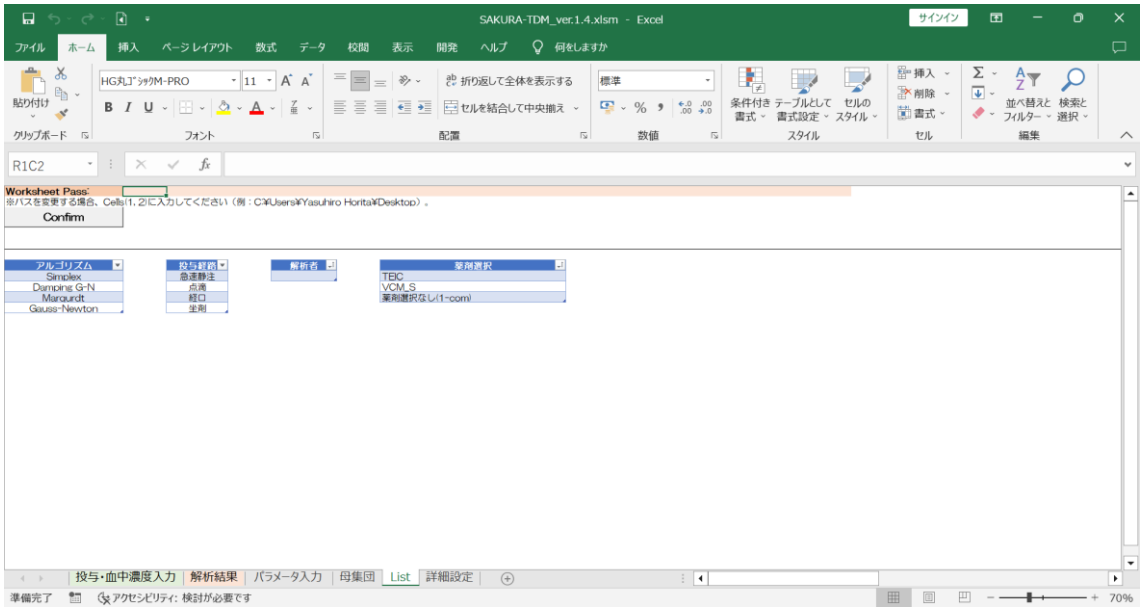

SAKURA-TDM_ver.1.4.xlsm - Excel
R91C1
2022/4/3
【グラフ上の模擬：修正する場合に入力】
上限（赤線） 20
下限（青線） 10
LLOQ 3
【投与設計（カルテ転記用）】
2022/4/1 19:00 1500mg, 1.5時間点滴
2022/4/2 07:00 1000mg, 1時間点滴
2022/4/2 19:00 1000mg, 1時間点滴
2022/4/3 07:00 1000mg, 1時間点滴
【薬剤師からのコメント：内容は変更できます。】
AUCの目標域（定常状態）：400～600 mg・hr/L/day
Microsoft Excel
解析ファイルが保存されました。
OK
Save
Return
Range
Estimation
解析結果
母集団

3.13. 解析ファイルの保存先について

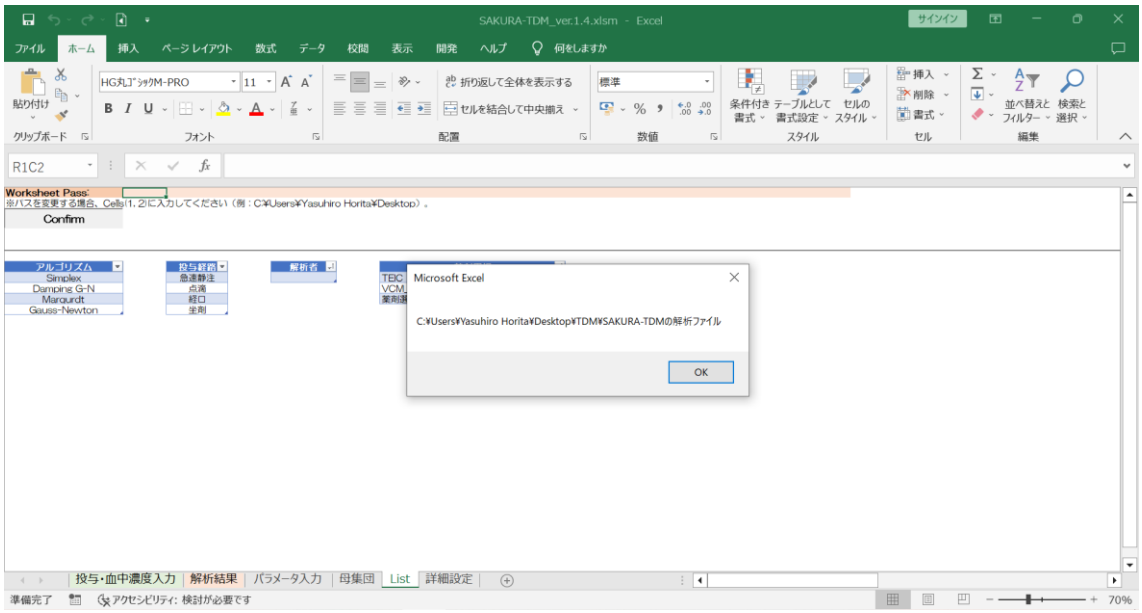
3.13.1. ＜投与・血中濃度入力＞シートを下にスクロールすると、重みづけや残差平方和の計算方法を設定できるセルがあります。その下の Open ボタンを押すと他のシートが表示されます。その中の＜List＞シートのセル B1 に任意のパスを入力すれば保存先を指定することができます。Confirm ボタンを押すと現在のパスが表示されます。



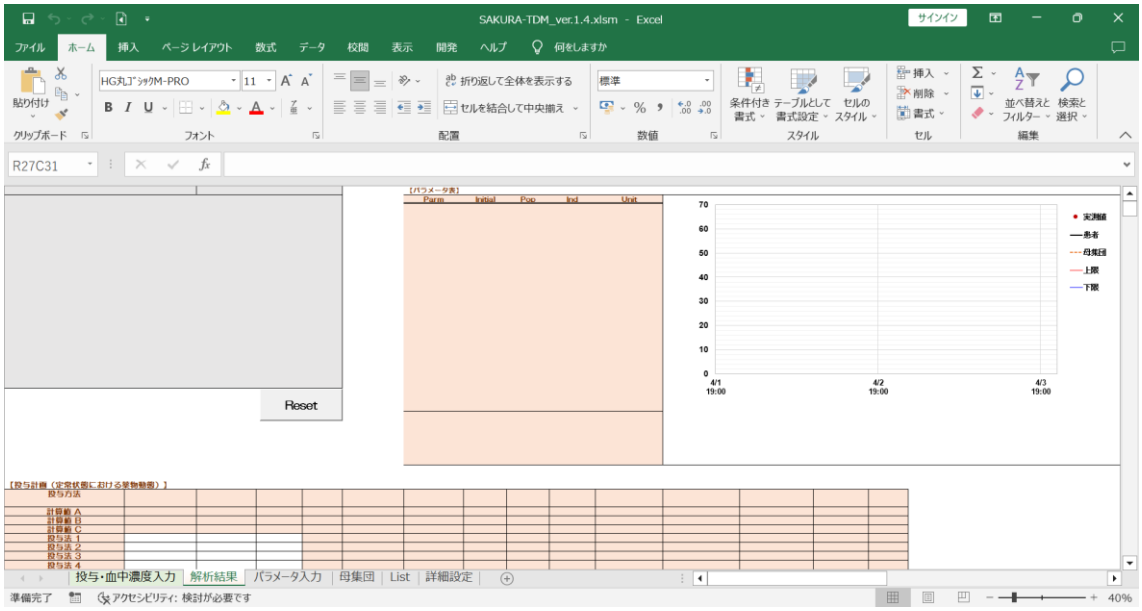
↓



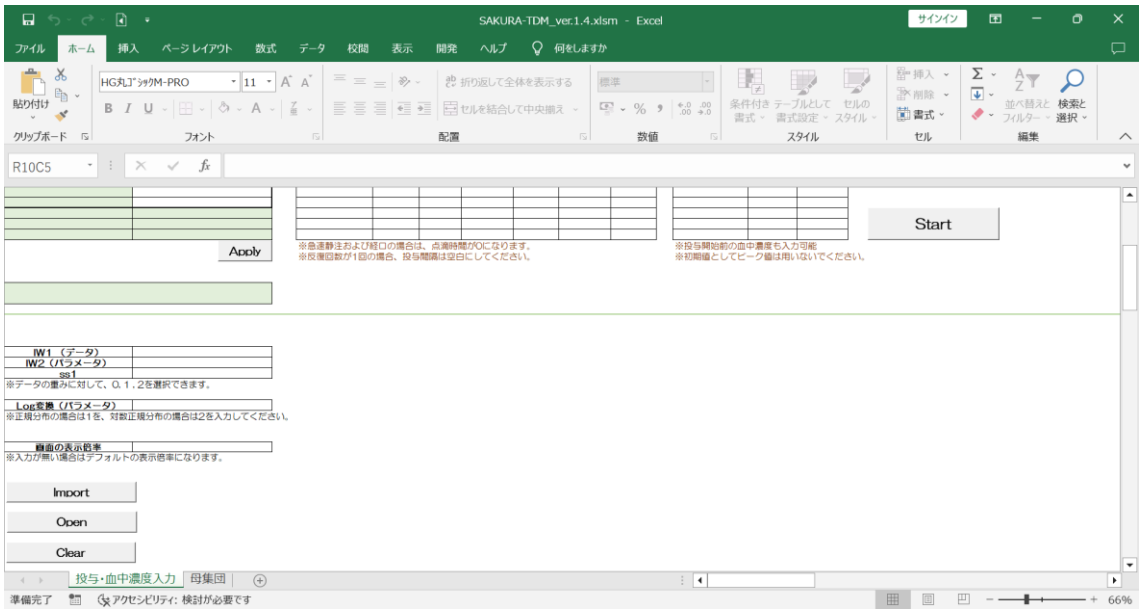
↓



3.13.2. 本操作後にそのまま解析を開始する場合は、＜解析結果＞シートの Reset ボタンを押して＜投与・血中濃度入力＞シートに戻ってから再開してください。

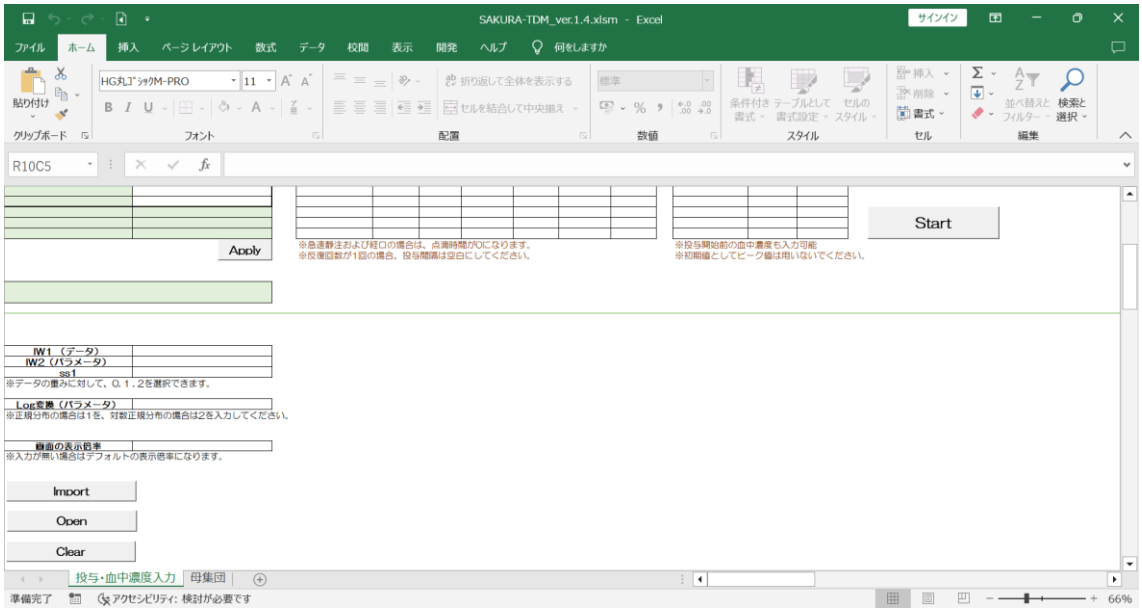


↓

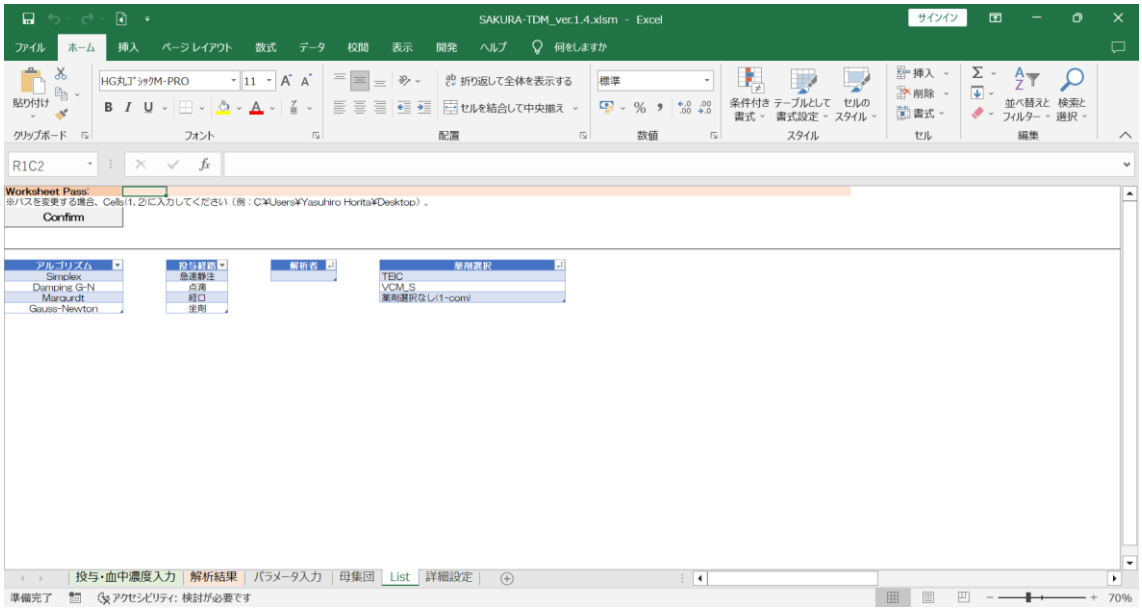

SAKURA-TDM_ver.1.4.xlsm - Excel
ファイル
ホーム
挿入
ページ レイアウト
数式
データ
校閲
表示
開発
ヘルプ
何をしますか
HG丸ｺﾞｼｯｸM-PRO
11
R10C5
Apply
※急速静注および経口の場合は、点滴時間が0になります。
※投薬回数が1回の場合、投与間隔は空白にしてください。
※投与開始前の血中濃度も入力可能
※初期値としてピーク値は用いないでください。
Start
IW1（データ）
IW2（パラメータ）
ss1
※データの重みに対して、0, 1 , 2を選択できます。
Log変換（パラメータ）
※正規分布の場合は1を、対数正規分布の場合は2を入力してください。
画面の表示倍率
※入力が無い場合はデフォルトの表示倍率になります。
Import
Open
Clear
投与・血中濃度入力
母集団
準備完了
アクセシビリティ: 検討が必要です
66%

3.14. ＜投与・血中濃度入力＞シートの解析者リストの編集

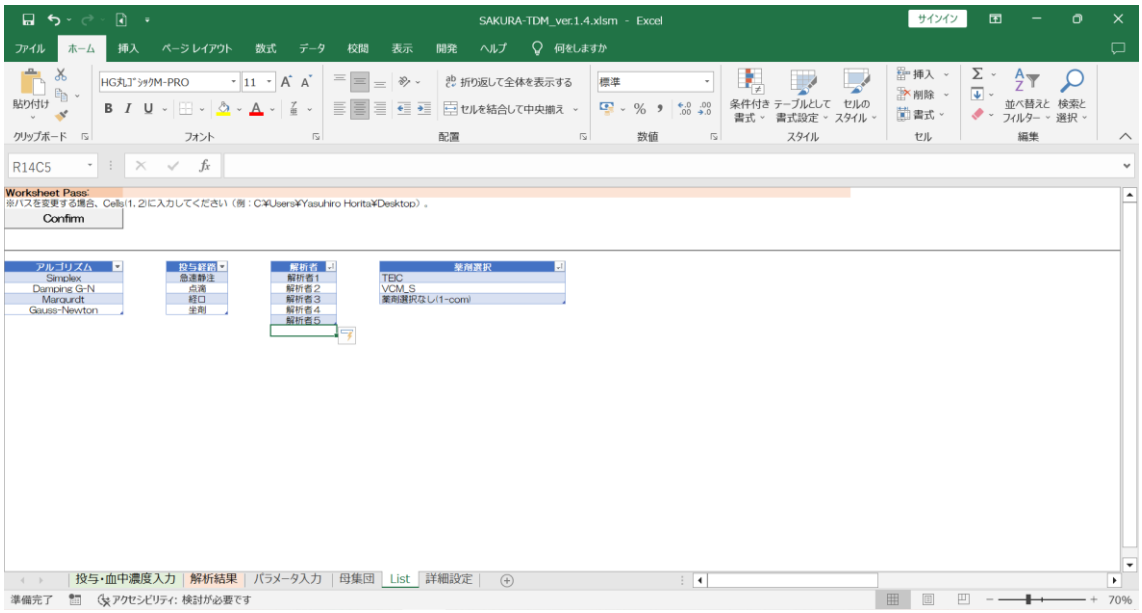
3.14.1. ＜投与・血中濃度入力＞シートを下にスクロールすると、重みづけや残差平方和の計算方法を設定できるセルがあります。その下の Open ボタンを押すと他のシートが表示されます。その中の＜List＞シートの解析者セルの下に名前を追記することができる。



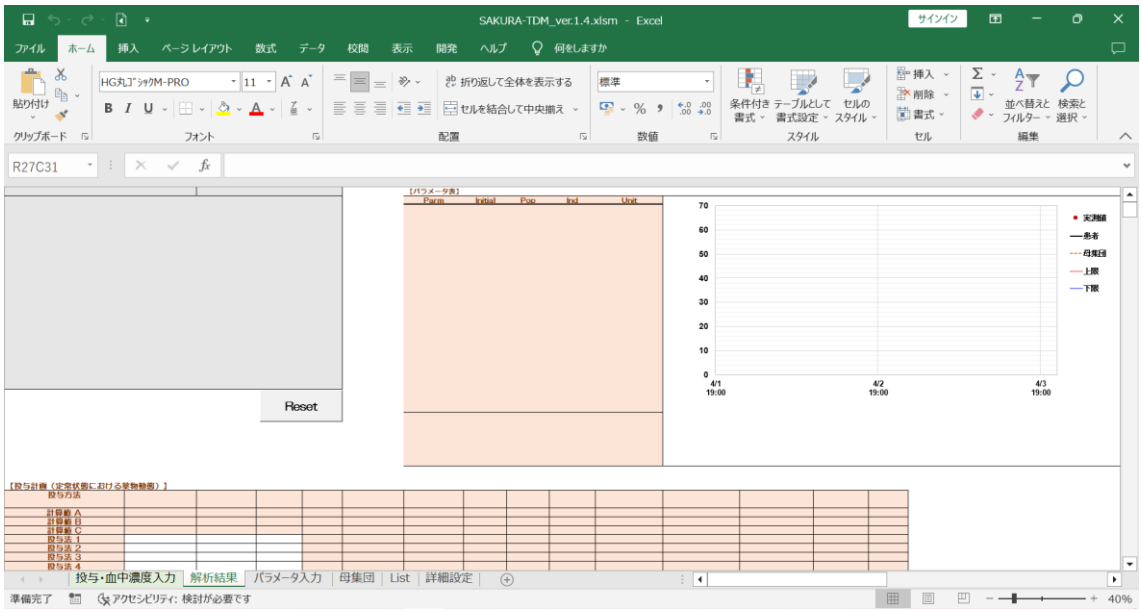
↓



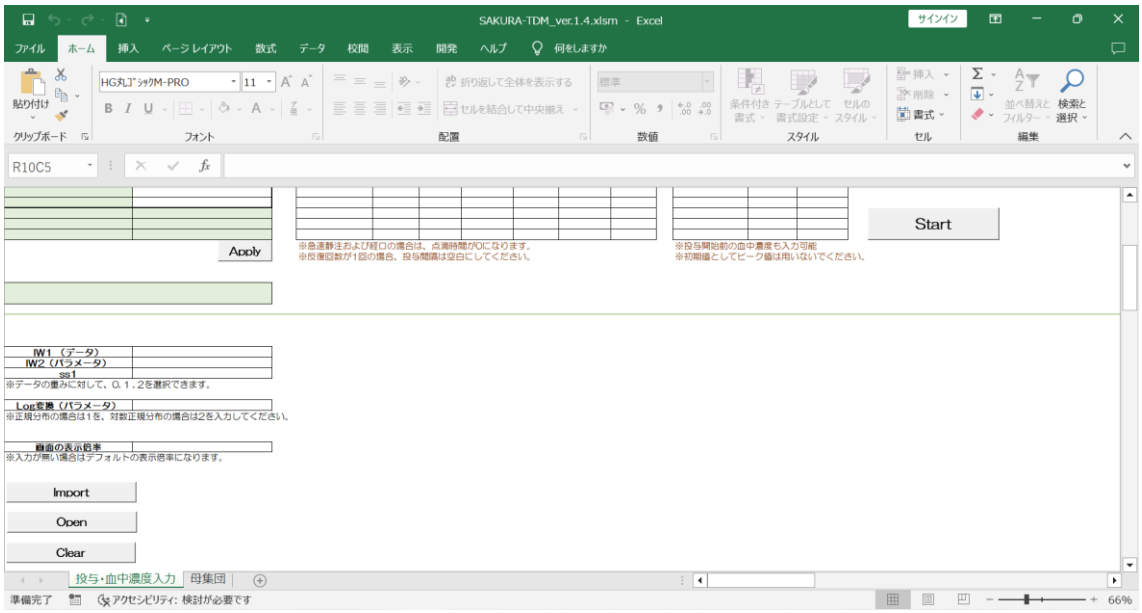
↓



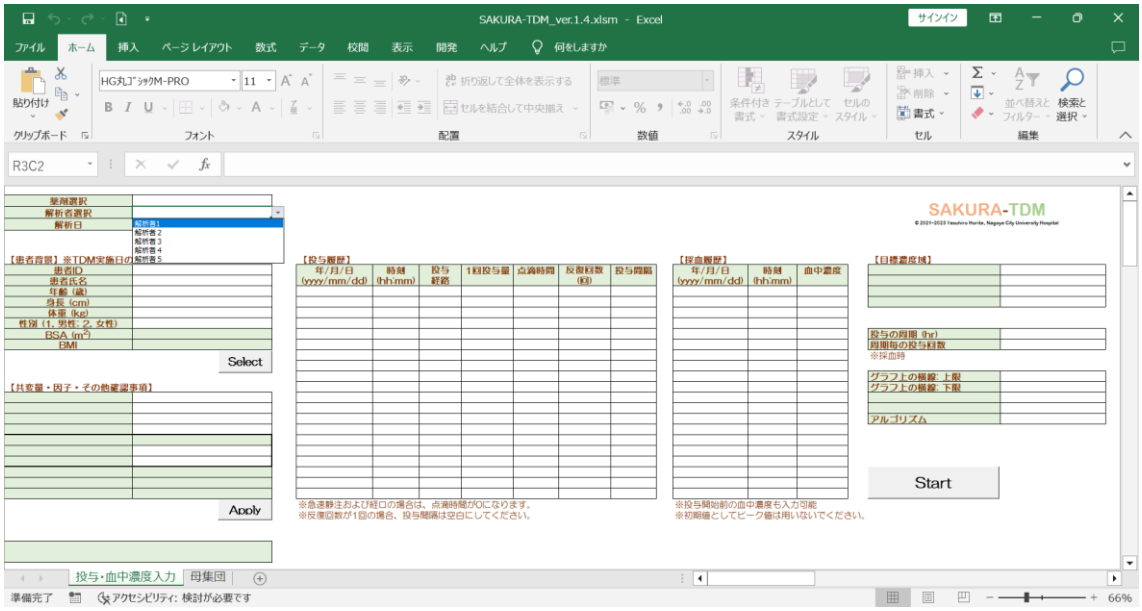
3.14.2. 本操作後に＜解析結果＞シートの Reset ボタンを押して、＜投与・血中濃度入力＞シートに戻ります。上にスクロールして解析者選択のプルダウンを表示させると、解析者が追加されています。本設定で保存する場合は、そのまま上書き保存してください。



↓

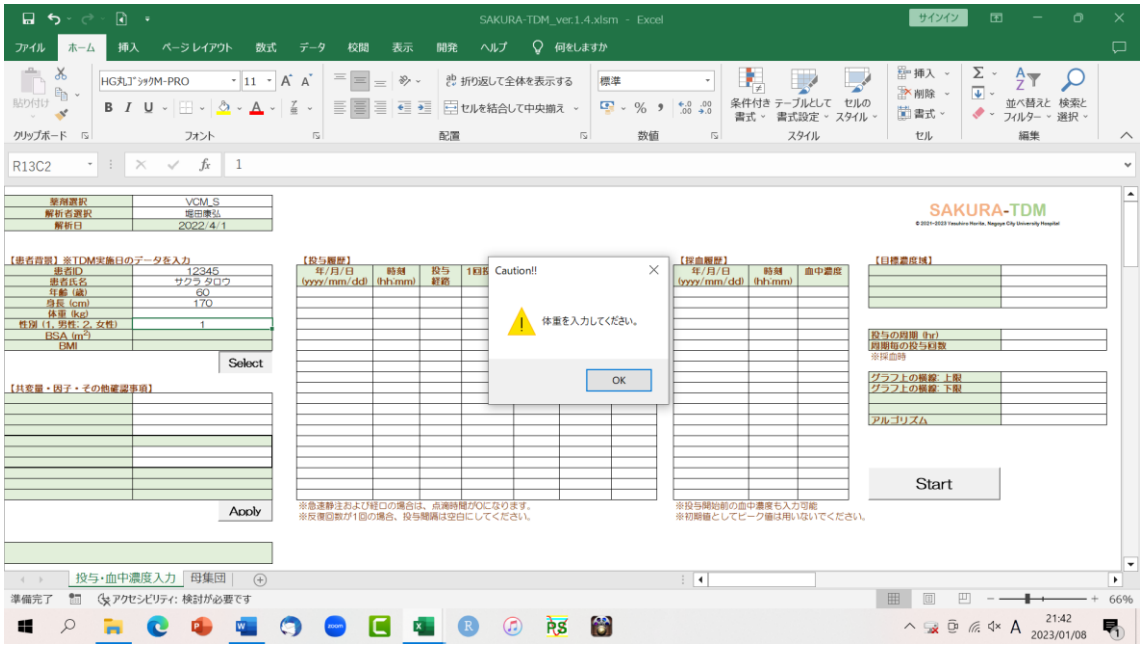

SAKURA-TDM_ver.1.4.xlsm - Excel
Start
Apply
IW1（データ）
IW2（パラメータ）
ss1
Log変換（パラメータ）
画面の表示倍率
Import
Open
Clear
投与・血中濃度入力
母集団

↓

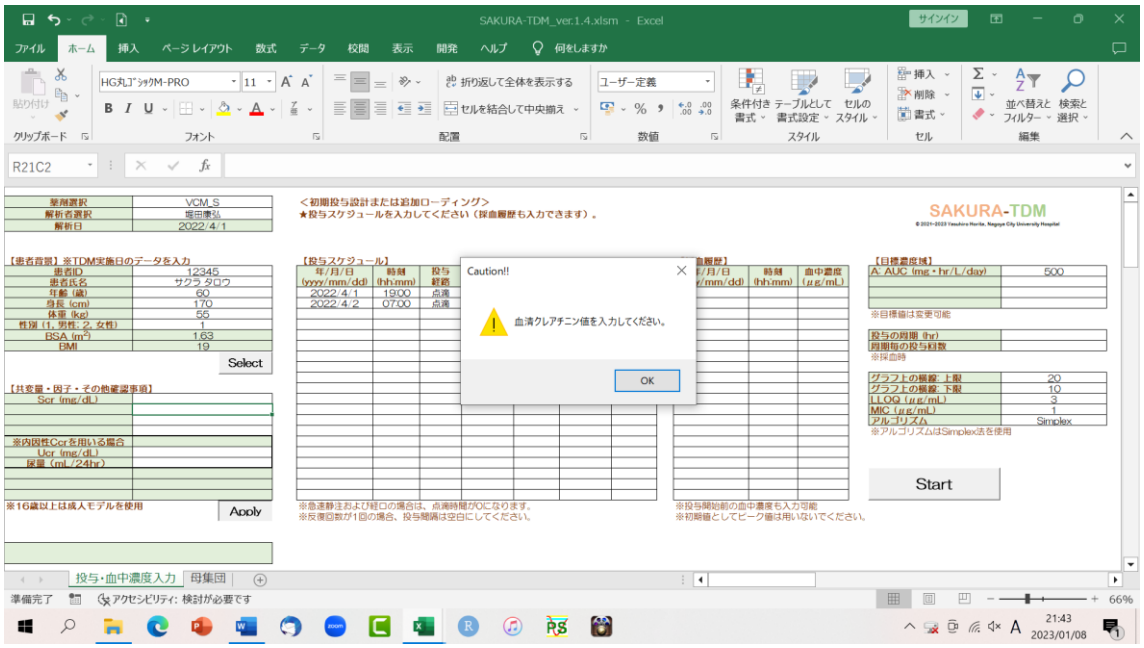

SAKURA-TDM_ver.1.4.xlsm - Excel
SAKURA-TDM
Start
Apply
Select
投与・血中濃度入力
母集団

3.15. 各種エラーメッセージの対応

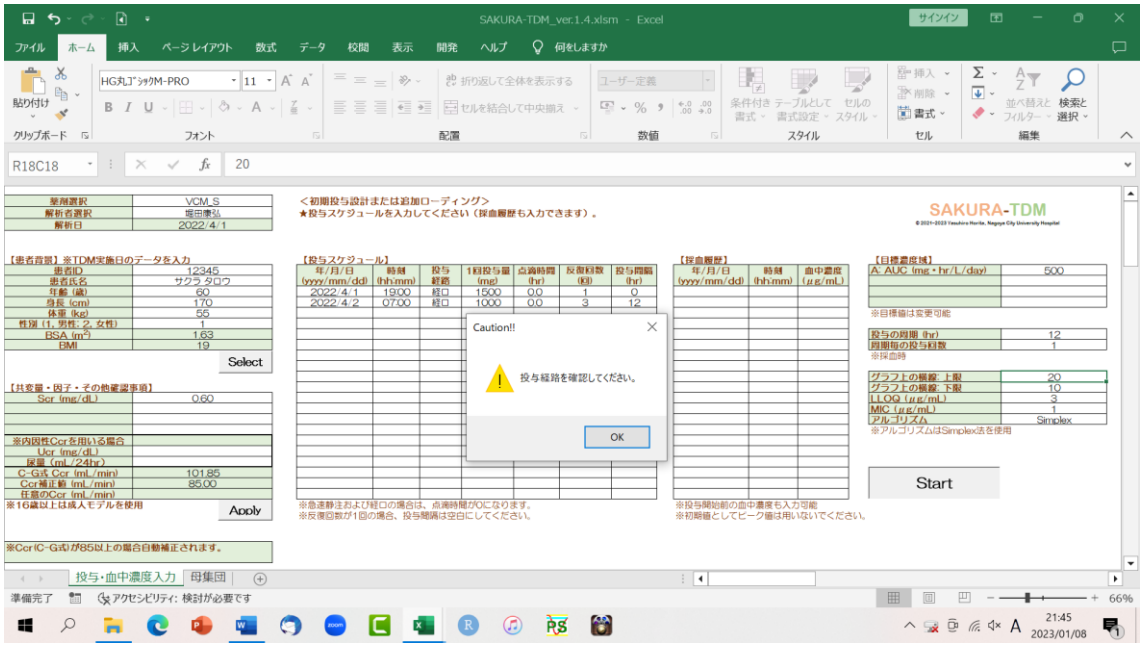
●患者背景の入力忘れ



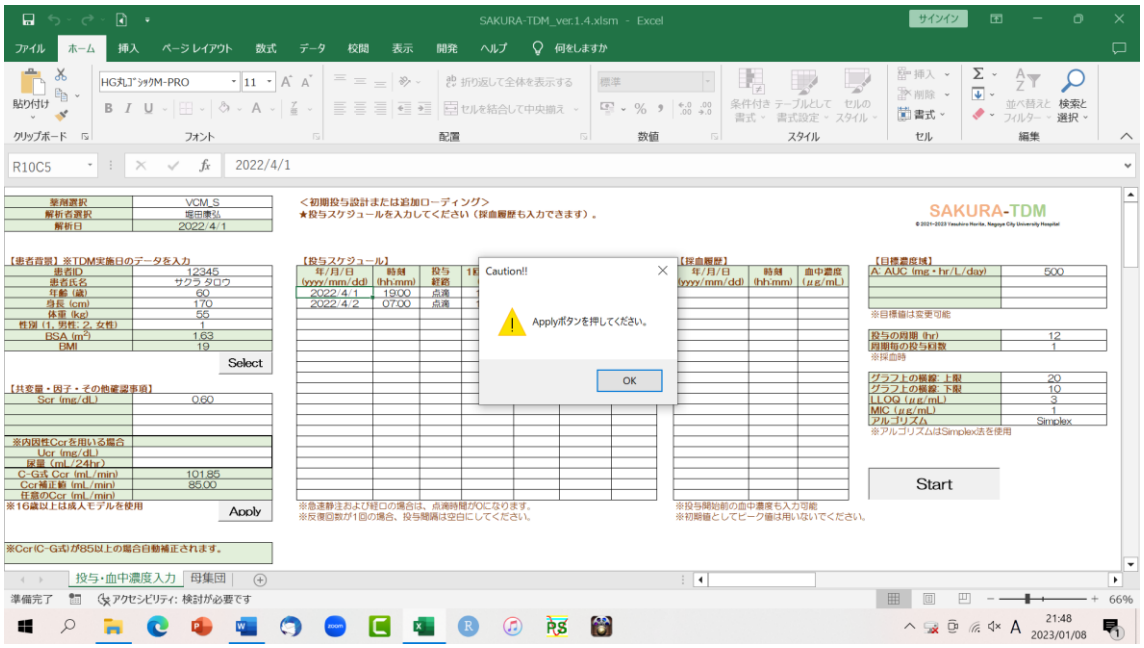
●共変量の入力不備



●投与経路の入力ミス（バンコマイシンの投与経路は、点滴を選択する必要がある。）



●入力手順ミス



3. 本操作説明書で用いた参考文献

1) Matsumoto Kazuaki, Oda Kazutaka, Shoji Kensuke ほか. Clinical practice guidelines for therapeutic drug monitoring of vancomycin in the framework of model-informed precision dosing: a consensus review by the Japanese Society of Chemotherapy and the Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring. Pharmaceutics. 2022; 14: 489.

2) Polasek T. M., Rostami-Hodjegan A., Yim D. S.ほか. What Does it Take to Make Model-Informed Precision Dosing Common Practice? Report from the 1st Asian Symposium on Precision Dosing. AAPS J. 2019; 21: 17.

3) Higuchi S., Aoyama T., Horioka M. PEDA: a microcomputer program for parameter estimation and dosage adjustment in clinical practice. J Pharmacobiodyn. 1987; 10: 703-718.

4) Yasuhara M., Iga T., Zenda H.ほか. Population pharmacokinetics of vancomycin in Japanese adult patients. Ther Drug Monit. 1998; 20: 139-148.

5) Yasuhara M., Iga T., Zenda H.ほか. Population pharmacokinetics of vancomycin in Japanese pediatric patients. Ther Drug Monit. 1998; 20: 612-618.

6) Yamazaki S., Tatebe M., Fujiyoshi M.ほか. Population Pharmacokinetics of Vancomycin Under Continuous Renal Replacement Therapy Using a Polymethylmethacrylate Hemofilter. Ther Drug Monit. 2020; 42: 452-459.

7) 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. 2006; 54: 1-6.

8) Tanigawara Y., Sato R., Morita K., Kaku M., Aikawa N., Shimizu K. Population pharmacokinetics of Arbekacin in patients infected with methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Antimicrob Agents Chemother. 2006; 50: 3754-3762.

9) 吉川 望美, 佐古 兼一, 松木 祥彦ほか. 成人肺炎患者におけるアミカシンの母集団薬物動態解析. TDM 研究. 2012; 29: 166.

10) 堀了平. 日本人における population pharmacokinetic parameters の推定. I, II, III. 薬剤学. 1989; 49: 148-156.

11) Tanikawa Koji, Matsumoto Yoshiaki, Matsumoto Mitsuo ほか. Population Pharmacokinetic Parameters of Valproic Acid; Conventional and Slow Release Formulation. Rinsho yakuri/Japanese Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics. 1998; 29: 489-494.

12) 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: 246-256.

13) Yamaoka K., Tanigawara Y., Nakagawa T., Uno T. A pharmacokinetic analysis program (MULTI) for microcomputer. J Pharmacobiodyn. 1981; 4: 879-885.

14) Wilhelm S. M., Kale-Pradhan P. B. Estimating creatinine clearance: a meta-analysis. Pharmacotherapy. 2011; 31: 658-664.

15) Devine B. J. Gentamicin therapy. Drug Intelligence Clinical Pharmacy. 1974; 8: 650-655.

16) Robinson J. D., Lupkiewicz S. M., Palenik L., Lopez L. M., Ariet M. Determination of ideal body weight for drug dosage calculations. Am J Hosp Pharm. 1983; 40: 1016-1019.

17) Lemmens H. J., Brodsky J. B., Bernstein D. P. Estimating ideal body weight--a new formula. Obes Surg. 2005; 15: 1082-1083.

18) Demirovic J. A., Pai A. B., Pai M. P. Estimation of creatinine clearance in morbidly obese patients. Am J Health Syst Pharm. 2009; 66: 642-648.

19) Green B., Duffull S. B. What is the best size descriptor to use for pharmacokinetic studies in the obese? Br J Clin Pharmacol. 2004; 58: 119-133.

20) Winter M. A., Guhr K. N., Berg G. M. Impact of various body weights and serum creatinine concentrations on the bias and accuracy of the Cockcroft-Gault equation. Pharmacotherapy. 2012; 32: 604-612.