

ベイズ推定法による
バンコマイシン専用薬物動態解析プログラム
～EXCEL (VBA) のみで動作可能～

Windows 版 Ver. 0.1

使用説明書

2026年3月
マイエンゼルラボ

使用にあたって

このソフトウェアは、バンコマイシンの TDM 業務において経験的ベイズ推定法による個々の患者での血中濃度を予測・描画するものです。ベイズ推定法では母集団パラメータと個人の測定値とを統合して個人での薬物動態パラメータ値を推定し、その結果を用いて血中濃度推移をシミュレートできます。

こういった目的のために既に実用的なソフトウェアはたくさん公開・使用されていますが、このソフトウェアは、データの読み込み・保存を除くと、ひとつの EXCEL シート画面だけで解析が完結できることが特徴です。その代わりとして、汎用的の高いソフトウェアと比べるといくつかの制限はあり、操作性などに不便を感じることもあるかもしれませんが、解析手順や EXCEL の機能を理解するための不便益と捉えていただければと思います。

TDM 業務においてベイズ推定法は便利な手法のひとつとして用いられ、こういった方法には必ず理論的背景があり、メリットやデメリットが存在します。理論的背景を全く理解しないままに結果を鵜呑みにすると解釈に間違いを起す可能性もあります。

このソフトウェアは、EXCEL シート 1 枚でパラメータの推定や血中濃度の予測までが実行できるように作成しただけでなく、その背景にある EXCEL マクロプログラム (Visual Basic for Application, VBA) をオープンにすることで、背景にある、データの入力と整理、最小二乗法による薬物動態パラメータの推定、条件設定にあった推奨用法・用量の設定、を行うプロセスを確認できるようにしました。また、計算経過やグラフの生データをシート右に表示し EXCEL でどのような作業が行われているかを知ることができます。TDM 業務に活用していただくことはもちろん、計算の背景を EXCEL の VBA プログラムを通じて理解されることを期待し、多くの薬剤師の方々が、データ解析の本質に迫るための一助となることを願っています。

作成には十分な注意を払っていますが、本ソフトウェアを利用して生じるいかなる問題点についても作成者は責任を負いかねますのでご承知おきください。本ソフトウェアで得られた結果等を他のソフトウェアと比較するなどしていただいても構いませんが、単純な予測性評価の比較は解析方法やプログラミング上の近似等の理由から、学術的に厳密なものではないと考えます。臨床の現場で有効に活用してください。また、得られた結果を過信せず、必ず「薬剤師としての観点から結果が適切である」と言い切れる」ことを確認して業務に活用してください。

公開の記録

・2026 年 3 月 初版ベータ版公開

ご質問・お問い合わせはこちら：

マイエンゼルラボ Mail：contact@myangel-labo.com

ホームページ：<https://www.myangel-labo.com>



以下の画面コピーと実際の画面とでは数値等が異なることがあります

操作手順

【1】 ソフトウェアの読み込み

EXCEL の操作のみで動作可能であるが、マクロプログラム (VBA) が組み込まれているので、ファイル名が「・・・.xlsm」と拡張子が xlsm で保存する。ファイル名そのものは自由に変更できるが、必ずこの拡張子で保存する。また、ファイルを読み込んで開始する際には「コンテンツの有効化」あるいは「変数を有効にする」ボタンを押してマクロプログラムを有効にする。

以下、使用方法を順に説明する。ファイルの管理方法としては、患者ごとに EXCEL ファイルを分け、どの患者のファイルかがわかるようなファイル名をつけると便利。また、マクロプログラムが含まれているので、念のため実行前にウイルスチェックをしておくことを勧める。元サイトからダウンロードしたファイルはオリジナルファイルとして別途保存し、計算トラブル等があった場合にリセットするための備えにするとよい。

【2】 母集団パラメータ値の設定

- (1) ベイズ最小二乗法を行うにあたり、母集団パラメータ値をあらかじめ設定しておく必要がある。バンコマイシンの母集団パラメータについてはいくつかの報告があるが、ここでは Rodvold らの報告値、あるいは Yasuhara らの報告値を選択できる。詳しくは Appendix を参照。
- (2) 解析を行なう前に、どの母集団パラメータ報告値を用いるかを P52 セルに番号で設定する。図は Yasuhara らの報告値を「2」と入力することで設定した例である。同時に母集団パラメータ値も EXCEL 内に入力しておく。別シートに「Rodvold」、「Yasuhara」として母集団パラメータ値を設定してあるので、コピーして活用できる。読み込みや保存のためのボタンはないので手動で行う。
- (3) さらに別の母集団パラメータ値を用いたい場合は表に数値を入力するだけでは不十分で VBA プログラムリストの編集が必要になる (必要時にはマイエンゼルラボまでご連絡いただければ無償で対応します)。

	P	Q	R	S
49				
50	C52~H56セルに正しい数値を入力する			
51	母集団パラメータ値の引用			
52	2			
53				
54	1: Rodvold et al.			
55	2: Yasuhara et al.			
56				
57				
58				

	[母集団平均]		[個体間変動分散]		[個体内変動分散]	
	設定値		設定値		設定値	
THETA[1]	0.0478		OMEGA[1]	0.385	SIGMA[1]	0.000
THETA[2]	0.000		OMEGA[2]	0.500	SIGMA[2]	0.237
THETA[3]	0.525		OMEGA[3]	0.286		
THETA[4]	0.213		OMEGA[4]	0.254		
THETA[5]	60.7					

- (4) 母集団パラメータが異なると解析結果も異なるので、各施設でどちらの報告値を用いるかを統一しておく等の工夫が必要である。いくつかの報告値についてその予測性を比較した論文もある。

【3】 患者情報の基本設定

(1) メインの画面は次のようになる。1行目にある数値はプログラムを作成時にセル位置を示すために便利なのであえて残しているが、通常は気にしなくてよい。

なお、以下の入力の前に母集団パラメータ値として Rodvold らの報告値を用いることを P52 セルに 1 を入力することであらかじめ設定している（【2】(2)参照）。

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N
1		2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
2		VCM血中濃度データ解析 -- VCM ベイズ推定と投与計画 -- 点滴2-コンパートメントモデル										入力可能		
3												自動計算		
4			MODEL:	Comp. =	2	Route =	4	Regular =	2					
5			METHOD	2	(1: OLS, 2: BLS)	IW (重み)	0	(0: なし, 1: 1/y, 2: 1/y/y)						
6														
7			ID:	12345	氏名:	TEST CASE								
8			性別:	1	(1男, 2女)	年齢:	84.0	(歳)	体重:	55.0	(kg)			
9			Ccr, eGFRの単位は ml/min)											
10			AST:	5.0	Scr:	0.8	Ccr(実測値)	60.0	0	Ccrとして				
11			ALT:	15.0	BUN:	25.0	Ccr(計算値)	53.5	1	使うものを1				
12						eGFR:	51.3	0	他は0と入力					
13		① 投与・採血履歴の入力			④ モデルあてはめ計算			⑤ 推奨用法の検討画面へ						
14														

(2) 対象患者の基礎情報を入力する。バンコマイシン専用なので、実際には年齢、体重、クレアチニン値 (Scr)、あるいはクレアチニークリアランス (Ccr) または eGFR、の情報が必要となる。薄オレンジ色の部分が入力可能で、少なくとも年齢、体重、Ccr (eGFR) 関連のみを入力する。図では次の設定を行っている。

(ア) METHOD (経験的ベイズでは通常2のまま)、重み「0」はそのまま。

(イ) ID「12345」、患者氏名「TEST CASE」 ~ 適宜変更する、空白も可。

(ウ) 性別 (男性1、女性2)、年齢、体重 ~ これらは必須。

(エ) AST、ALT、BUN ~ 計算には用いていないので空白でも可。

(オ) Scr、あるいは Ccr (実測値) ~ 腎機能の指標として必要時入力。

(カ) Ccr (実測値)、Ccr (計算値)、eGFR ~ 母集団パラメータにおける要因としてどれを用いているかによって選択する。この例では Ccr (計算値、Cockcroft-Gault 式で計算された値 53.47) を用いるので、その右のセル (K11セル) に「1」を入力している (K10セル、K12セルは「0」)。

(3) これらのデータはシート全体を保存しないとファイルに保存されない。患者ごとに別の EXCEL ファイルで管理し、同じ患者で投与・採血履歴が複数ある場合にはその部分を別シートにコピーすることで保存すると便利である（【3】(4)参照）。

【4】 投与・採血履歴の入力と保存・読み込み

(1) 「① 投与・採血履歴の入力」ボタンを押すと画面が下方に自動的にスクロールし、画面が次のようになる（ボタンを押さないと正しく変数設定できないので注意）。

② 入力内容を確認		③ 画面先頭に戻る		パラメータ初期値		1				
データ読込		データ保存		母集団平均値を初期値に再表示する		(1:母集団平均値を用いる、2:入力値を用いる)				
【投与・採血履歴】				イベント: 1 (2,3)..投与記録、9..採血記録、8..採血記録のうち計算には用いないもの 経路: 1..静注、2..経口（一時吸収、ラグなし）、3..（一次吸収、ラグあり）、4..点滴						
年/月/日	時:分	経過時間	イベント	経路	投与量	点滴	回数	間隔	濃度	モデル計算値
yyyy/mm/dd	hh:mm	[hr]	(1,2,3,9,8)	(1,2,3,4)	[mg]	[hr]		[hr]	[ug/mL]	[ug/mL]
2024/5/13	9:00	0.00	1	4	500.00	1.00	1	0.00		
	16:00	7.00	1	4	500.00	1.00	1	0.00		
2024/5/14	9:00	24.00	1	4	500.00	1.00	1	0.00		
	16:00	31.00	1	4	500.00	1.00	1	0.00		
2024/5/15	9:00	48.00	1	4	500.00	1.00	1	0.00		
	16:00	55.00	1	4	500.00	1.00	1	0.00		
2024/5/16	9:00	72.00	1	4	500.00	0.67	1	0.00		
	11:53	74.88	9						17.90	
	15:59	78.98	9						13.80	
	16:00	79.00	1	4	500.00	2.00	1	0.00		
2024/5/17	9:00	96.00	1	4	500.00	2.00	3	24.00		
	16:00	103.00	1	4	500.00	2.00	3	24.00		
2024/5/19	8:59	143.98	9						11.60	
2024/5/20	8:59	167.98	8						10.20	

(2) 68行目から順次投与あるいは採血の履歴を入力する。次の規則に従う。

- (ア) 「年/月/日」 ～ 投与あるいは採血を行った年、月、日を/で区切って入力。上行と同じ日の場合、入力を省略できる。
- (イ) 「時:分」 ～ 投与あるいは採血を行った時刻を時、分で:で区切って入力。
- (ウ) 「経過時間」 ～ 自動的に計算・表示されるので何も入力しない。
- (エ) 「イベント」 ～ 投与あるいは採血をどのように行ったかを番号で入力。
 - ① 「1」: 通常の投与の場合に入力。特別に等用量・等間隔の場合には「2」を入力して毎回の投与記録を省略できる。さらに等用量・等間隔で定常状態を仮定する場合には「3」を入力することで毎回の投与記録を省略できる。
 - ② 「9」: 採血したデータを入力する場合。なお、採血はしたが解析に用いないデータを「8」で入力しておくことでグラフにだけ○で図示できる。
- (オ) 「経路」 ～ 投与経路を番号で入力。「1」: 静注、「2」: 経口投与（ラグタイムなし）、「3」: 経口投与（ラグタイムなし）、「4」: 点滴投与。バンコマイシンの場合点滴投与なので「4」を入力する。
- (カ) 「投与量」 ～ 一回投与量（mg）を入力。
- (キ) 「点滴」 ～ 点滴時間を入力。点滴以外の投与の場合空白。
- (ク) 「回数」 ～ 投与履歴で、その投与が同じ量・同じ間隔で何回繰り返されたかを入力。通常「1」となるが、複数回投与の設定で定義行を減らすことができる。

- (ケ)「間隔」 ～ 「回数」で複数回投与を定義した場合の投与間隔。回数が「1」の場合には自動的に「0.00」となる。
- (コ)「濃度」 ～ 血中濃度測定値を入力。
- (サ)「モデル計算値」 ～ 経験的ベイズ予測したあとの血中濃度計算値。

(3) 入力完了したら、「② 入力内容を確認」ボタンを押すと入力内容が確認される。



- (ア) 入力に間違いがある場合にはそのエラーの内容が表示されるので入力内容を訂正する。
- (イ) 入力がすべて正しければ「投与・採血履歴が正しく設定できました」とメッセージが出るので「OK」ボタンを押す。

(4) 投与・採血履歴の保存と読み込み

投与・採血記録を同じ EXCEL ファイルの他のシートにコピーしておくことでデータを保存、あるいは読み込み（再利用）ができる。

- (ア) 「データ保存」ボタンを押すと新しいシートが自動的に作成され、そこに投与・採血履歴の部分だけがコピーされる。作成されたシートの内容を確認し必要であればシート名を変更する。
- (イ) 「データ読み込み」ボタンを押すと既にあるシートの名前の入力画面となり、正しいシート名を入力すると、そのシートにある投与・採血履歴の部分がメインシートにコピーされる。読み込まれると既に Main シートにあるデータは上書きされるので、読み込む前に必要なデータは別のシートに「保存」しておく。

(5) 投与・採血履歴をクリアしたい場合、P63 セル付近にある「データの消去」ボタンを押すと、確認のあとデータが消去。もとに戻せないのだからあらかじめ「データ保存」ボタンで別シートにコピーしておくなどを心がける。

(6) 全ての投与・採血履歴の設定が終わったら「③ 先頭画面に戻る」ボタンを押し、メイン画面上部に戻る（必ずボタンを押して戻る）。

【5】 母集団パラメータ値の詳細確認

- (1) 母集団パラメータ値は既に【2】で設定済であるが、ここではモデルあてはめ計算をする前に、今一度確認するための説明である。繰り返しの記載もある。
- (2) このソフトウェアでは、薬物動態モデルとして点滴時 2-コンパートメントモデルを用いる。
- (3) 母集団パラメータ設定値は EXCEL シートで定義され、動態パラメータとの関係はプログラム (VBA) 内で定義される。このソフトウェアに含まれていない母集団パラメータ報告値を用いる場合には別途プログラム内容を変更する必要がある。Rodvold らの報告値 (Appendix 1)、Yasuhara らの報告値 (Appendix 2) が組み込まれている。下図は Rodvold らの報告値である。

【母集団平均】		【個体間変動分散】		【個体内変動分散】		【パラメータ初期値/推定値】	
	設定値		設定値		設定値		初期値
THETA[1]	0.003	OMEGA[1]	0.33	SIGMA[1]	0.25	CL (L/hr)	2.571
THETA[2]	0.045	OMEGA[2]	0.25	SIGMA[2]	0.15	K12 (/hr)	1.120
THETA[3]	1.12	OMEGA[3]	0.25			K21 (/hr)	0.480
THETA[4]	0.48	OMEGA[4]	0.20			Vc (L)	11.55
THETA[5]	0.21						

- (4) 図で、母集団平均、個体間変動分散、個体内変動分散、が母集団パラメータ設定値となる。Rodvold らの報告では、個体間変動は比例誤差モデル (すなわち変動係数 CV 値として) で示され、個体内変動は絶対誤差モデル (ここでは SIGMA(1)) と比例誤差モデル (SIGMA(2)) との和で示されている。
- (5) Rodvold らの報告では、クリアランス (CL) が $CL = 0.003 + 0.045 \times \text{クレアチニンクリアランス}$ 、で表され、分布容積 (Vd) が $Vd = 0.21 \times \text{体重}$ 、で表され、それぞれ THETA(1)、THETA(2)、THETA(5)で定義されている。またコンパートメント間の移行速度定数は $K12 = 0.12$ (/hr)、 $K21 = 0.48$ (/hr) で定義され、THETA(3)、THETA(4)が対応している。これらの関係をプログラム (VBA) 内で定義している。

【6】 初期値の設定

- (1) 個人のパラメータ値を求める際、ここでは Simplex 法という最小二乗法のアプローチを用いており、何らかの初期値をもとに試行錯誤で最適な解を求める。ベイズ推定の場合、母集団パラメータ値に解析したい患者情報を考慮したパラメータ値を初期値とすることが多い。すなわち【5】で定義した母集団パラメータ設定値に、対象とする患者の Ccr、体重を入力した値が「パラメータ初期値」に表示されこの患者のパラメータ推定の初期値として用いる。このようにして計算した初期値を用いる場合には、K61 セルに「1」（母集団平均値を用いる）を入力する。

パラメータ初期値	1
に再表示する	(1: 母集団平均値を用いる、2: 入力値を用いる)

- (2) 初期値は任意に設定することも可能。K61 セルに「2」を入力し、さらに J53 セル～J56 セルに適切な値を入力することで初期値として用いる。この操作を行った場合には母集団平均から求めた初期値が変更されるので、元に戻すには「母集団平均値を初期値に再表示する」ボタンを押し再表示し、さらに K61 セルに「1」を入力して母集団平均値を初期値として用いる。
- (3) 母集団パラメータ値の確認、初期値の設定が完了したら「③ 先頭画面に戻る」ボタンで上方に戻る（必ずボタンを押して戻る）。

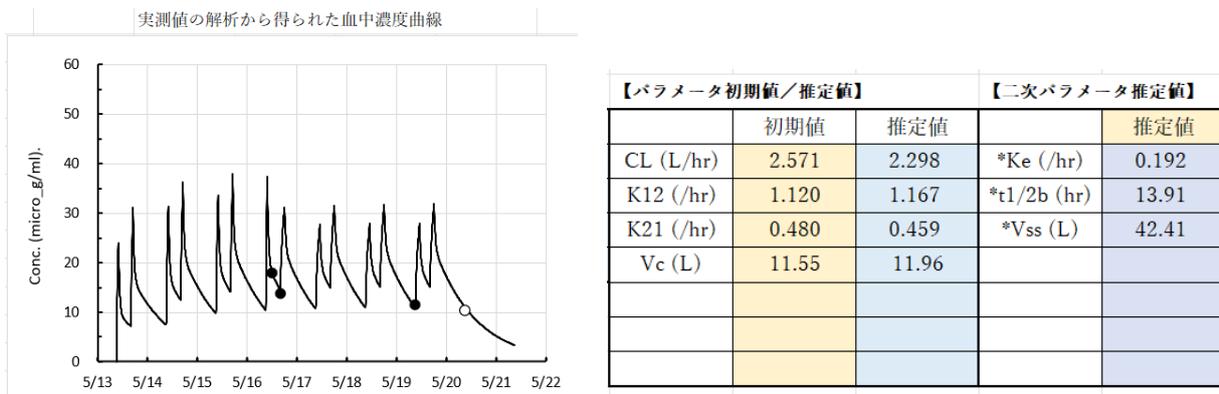
【7】 ベイズ最小二乗法によるパラメータ推定

- (1) 全ての設定が完了したらモデルあてはめ（ベイズ最小二乗法によるモデルパラメータの推定）を行う。最小二乗法により推定を行うが、ここでは Simplex 法（Nelder-Mead 法）を用い、プログラムコードは EXCEL にある VBA（Visual Basic for Application）で作成した。Simplex 法のアプローチ部分は山岡らの論文（K.Yamaoka et al., J. Pharmacobio-Dyn.,8, 246-256,1985）をもとにして記述した。
- (2) 「④ モデルあてはめ計算」ボタンを押すと計算を実行する。Simplex 法では乱数を用いていくつかの初期値を生成するため、その値によっては血中濃度の計算が正しく行えない場合がある。その場合なんらかのエラーメッセージが出るので「OK」ボタンで一旦計算を終了し、再度「④ モデルあてはめ計算」ボタンで再計算を試みる。何度か繰り返しエラーが出て再試行が必要な場合もある。計算が正しく行われると「ベイズ最小二乗法計算が正しく終了しました」とメッセージが出るので「OK」ボタンを押すと計算結果が表示される。
- (3) モデルあてはめ計算では、一度の計算だけで得られた結果を採用するのではなく、何度か計算しグラフを見て適切と思われる結果を採用するように心がける。また適宜初期値を変更し見ることも有効な場合がある。これは Simplex 法による最小二乗法の計算が必ずしも一度で最適解を与えないとは限らないためである。

(4) 計算結果の表示

(ア) 解析の結果得られた、実測値と予測値（計算値、曲線）がグラフに示される。●が解析に用いたデータ、○は解析に用いなかったデータを示す。○の場合（解析に用いないので）データ入力の手間は必要はないが、モデルからのずれを確認したい場合などに便利である。

(イ) 推定したこの患者での薬物動態パラメータ値は「推定値」に示される。右の「二次パラメータ推定値」は得られた推定値から追加計算して得られるパラメータの値であり、ここではKe（消失速度定数）、t1/2b（消失相半減期）、Vss（総分布容積、定常状態分布容積）の値が示されている。この計算結果では消失相半減期は約 14 時間と推定された。



【8】 推奨用法・用量の計算

(1) モデルあてはめ計算が正しく終了したら「⑤ 推奨用法の検討画面へ」を押して画面を移動する。なお、推奨用法・用量から得られる血中濃度の予測値は推定したパラメータ値により変動するため、同じデータであっても必ずしも完全には一致しない。

1: AUCを目標、2: Cpeak、Ctroughを目標		⑥ 推奨条件計算			⑦ 推奨用法によるグラフ作成			
推奨計算条件:			推奨用法・用量:			推奨時のPKパラメータ (定常状態)		
目標設定	2		次回投与開始日時:	2024/5/20	20:00	AUC	440.6	(mcg.hr/ml)
			シミュレート回数	6		Cpeak	58.4	(mcg/ml)
投与間隔	12.0	(hr)	推奨値	理論値	決定値	Ctrough	8.8	(mcg/ml)
点滴時間	1.0	(hr)	投与間隔	16.3	24.0	Css	18.4	(mcg/ml)
目標AUC	400.0	(mcg.hr/ml)	点滴時間	1.0	1.0	C1hr	32.3	(mcg/ml)
目標Cpeak	40.0	(mcg/ml)	投与量	610.0	1000.0	C2hr	26.6	(mcg/ml)
目標Ctrough	10.0	(mcg/ml)	点滴速度	610.0	1000.0			

(2) バンコマイシンでは目標血中濃度として、1) 目標ピーク値と目標トラフ値を決める、2) 目標AUCを決める、の方法がある。どちらを用いるかをD33セルに数値で定義する。上図では「2」（ピーク値、トラフ値を設定）を定義している。

(3) D35～D39 までのセルに設定値を入力する。「投与間隔」、「点滴時間」はあらかじめ設定し入力する。「目標 AUC」は一般には $400 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ とされている。「目標 Cpeak」「目標 Ctrough」にはそれぞれ点滴終了直後（点滴終了 1～2 時間後をピークと定義する場合があるが、ここでは「直後」の値）、トラフでの目標濃度を設定する。ここではそれぞれ $40 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、 $10 \mu\text{g}/\text{ml}$ とした。

（図中 mcg とは μg を意味する）。

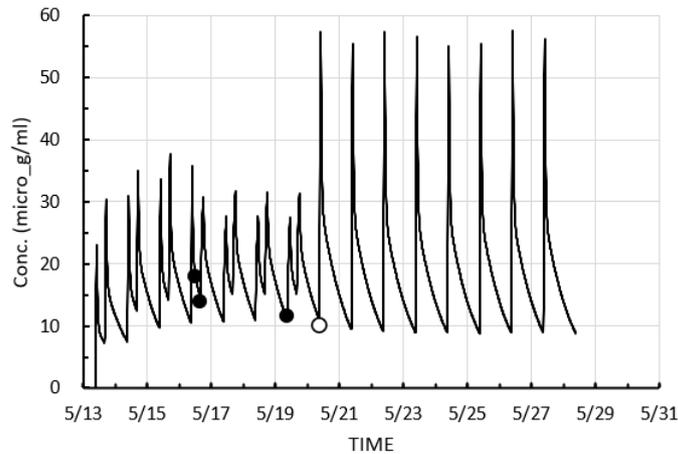
(4) 目標値を入力し「⑥ 推奨条件計算」ボタンを押すと、G36～G39 セルに理論的に計算される推奨用量等（「理論値」）が示される。実際には区切りのよい値にしたいので、これらの値を参考に、H36～H39 セルにシミュレーションしてみたい設定値を入力する。ここでは、1 日 1 回（24 時間間隔）、1 回 100mg（1 日 1000mg となる）を 1 時間点滴という条件を設定した。

さらに、シミュレートする投与をいつから開始するかについて「次回投与開始日時」で H33、I33 セルに入力し、シミュレーション回数を H34 に入力する。

推奨用法・用量：			推奨時のPKパラメータ（定常状態）			
次回投与開始日時：	2024/5/20	9:00	AUC	435.1	(mcg.hr/ml)	
シミュレート回数	8		Cpeak	57.7	(mcg/ml)	
推奨値	理論値	決定値	Ctrough	8.8	(mcg/ml)	
投与間隔	16.4	24.0	(hr)	Css	18.1	(mcg/ml)
点滴時間	1.0	1.0	(hr)	C1hr	31.6	(mcg/ml)
投与量	618.6	1000.0	(mg)	C2hr	26.0	(mcg/ml)
点滴速度	618.6	1000.0	(mg/hr)			

(5) 「⑦ 推奨用法によるグラフ作成」ボタンを押すとシミュレーション結果がグラフで表示される。また推奨時の投与方法における定常状態でのパラメータ予測値が計算される。この場合、ピーク値、トラフ値を目標としたが結果として AUC が $435 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ となり、トラフ値は $8.8 \mu\text{g}/\text{ml}$ と小さめとなった。このように、(4)～(6) を試行錯誤で繰り返し、適切と思われる推奨用法・用量を決定する。

推奨用法・用量での推定血中濃度曲線

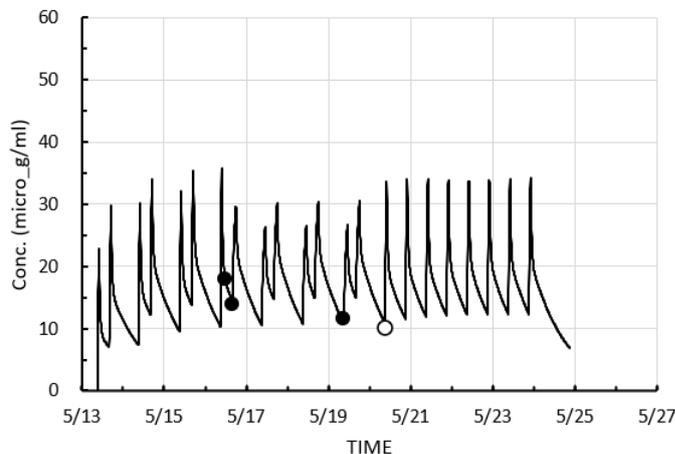


(6) 操作の過程で入力値にエラーがある場合（推奨用量の計算ができていない、決定値の入力ができていない等）は対応したエラーメッセージが示されるので入力等の操作を再度行う。このとき、面倒ではあるが、毎回「⑥ 推奨条件計算」ボタンを押して条件を再計算してから設定を行う。

(7) 参考として、同じデータで1日2回（12時間間隔）、1回500mg（1日1000mgとなる）を1時間点滴する条件での結果を示す。この投与方法ではAUCは約435 μ g.hr/ml、トラフ値は12.5 μ g.hr/mlとなった。ピーク値が36.5 μ g/mlとやや小さめである。

推奨用法・用量：				推奨時のPKパラメータ（定常状態）		
次回投与開始日時：	2024/5/20	9:00		AUC	435.1	(mcg.hr/ml)
シミュレート回数	8			Cpeak	36.5	(mcg/ml)
推奨値	理論値	決定値		Ctrough	12.5	(mcg/ml)
投与間隔	16.4	12.0	(hr)	C _{ss}	18.1	(mcg/ml)
点滴時間	1.0	1.0	(hr)	C _{1hr}	23.1	(mcg/ml)
投与量	618.6	500.0	(mg)	C _{2hr}	19.9	(mcg/ml)
点滴速度	618.6	500.0	(mg/hr)			

推奨用法・用量での推定血中濃度曲線



- (8) 同じデータで AUC の値を目標値に設定した場合の結果を示す。この場合、投与間隔と点滴時間の推奨値は目標設定値の値と同じ値に固定される。計算の結果、推奨用量として一回 469.7mg と計算され、区切りのよい 500mg と決定値に入力すると上記(7)と同じ条件となる。

推奨用法・用量：			
次回投与開始日時：	2024/5/20	9:00	
シミュレート回数	8		
推奨値	理論値	決定値	
投与間隔	12.0	12.0	(hr)
点滴時間	1.0	1.0	(hr)
投与量	459.7	500.0	(mg)
点滴速度	459.7	500.0	(mg/hr)

【9】 解析結果の印刷

- (1) EXCEL シートをそのまま印刷する。デフォルトとして B 列から N 列までを 2 ページで印刷できるように工夫しているので、そのまま印刷操作を行うとよい。この設定は任意に変更できる。
- (2) 印刷した結果は、EXCEL ファイルを必ず保存した上で情報共有に用いる。「解析者コメント」欄を設けているので、必要であれば EXCEL 内で記入して印刷するか、印刷後に手書きで特記事項を記入すると便利である。

【10】 その他

- (1) 推奨用法・用量を計算する時、「投与・採血履歴」の最下行に、シミュレーションのための投与記録が自動的に追加される。他と区別できるように「モデル計算値」のセルに「*」と示される。
- (2) P 列より右は解析の途中結果を示すもので、通常は参照不要である。
- (ア) Monitoring of LS Processes ~ 最小二乗法での初期値と最終推定値を示している。反復計算回数、計算が収束したかの目安となる残差平方和 (SS) の値も示している。
 - (イ) Monitoring of Cp calculation Processes ~ グラフを描画する過程で各時刻での血中濃度値を計算している。なお、グラフの軸設定は自動的に行っている。
 - (ウ) Predicted Cp ~ 計算の結果得られる、血中濃度測定時刻 (初回投与からの経過時間)、Pred (計算値)、Obs (実測値)、Res (残差=実測値-計算値) を示す。Res が測定時刻に関係なく小さいことが望ましい。計算に用いていない実測値は空白行の後に示される。
 - (エ) Simplex Matrix ~ Simplex 法で反復計算しているときのパラメータ値や残差平方和の変化を示している。
- (3) U 列より右はグラフ作成に必要な箇所なので変更しない。

【11】 その他の実行例

(1) 腎機能が低下した患者でトラフ値が上がりすぎ、投与間隔を変更した例

75歳、体重55kgの男性患者に2025年12月1日から1日2回、1回500mg、1時間点滴投与を開始した。2回目投与後および3回目投与後のトラフ値を測定したところ、それぞれ19.7 μ g/ml、23.5 μ g/mlであった。トラフ値がやや高かったので、12月4日朝投与からの投与方法を変更したい。Rodvoldらの報告値を用いたベイズ解析を行ない、トラフ値が適切な値となるような投与量・投与間隔を求めなさい。この患者の血清クリアランス(Scr)は1.9mg/dlであり、Cockcroft式によりクレアチニンクリアランス(Ccr)を算出して用いる。目標値はピーク値40 μ g/ml、トラフ値10 μ g/mlとする。

(ア) 患者情報の設定：年齢、体重、性別、Scr値を入力し、「Ccr計算値を用いる」を選択。

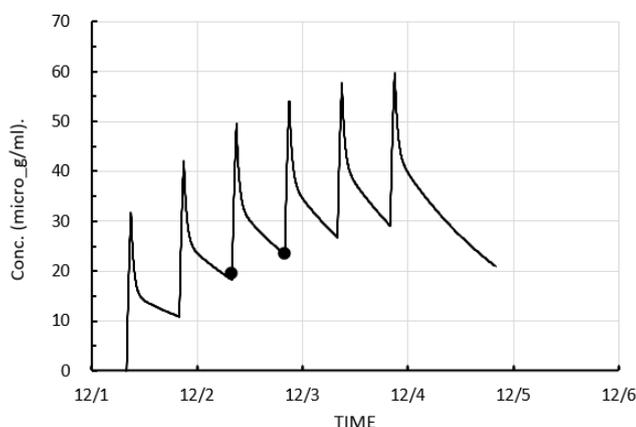
(イ) 投与・採血履歴を入力する。

【投与・採血履歴】		経路：1.. 静注、2.. 経口（一時吸収、ラグなし）、3..（一次吸収、ラグあり）、4.. 点滴								
年/月/日	時:分	経過時間	イベント	経路	投与量	点滴	回数	間隔	濃度	モデル
yyyy/mm/dd	hh:mm	[hr]	(1,2,3,9,8)	(1,2,3,4)	[mg]	[hr]		[hr]	[ug/mL]	[ug]
2025/12/1	8:00	0.00	1	4	500.00	1.00	6	12.00		
2025/12/2	7:55	23.92	9						19.70	1'
	19:55	35.92	9						23.50	2'

(ウ) モデルあてはめ計算が正しく終了すると次の結果となる。計算回により推定値は若干異なることがある。グラフも参照して適切な推定となっていることを確認する。

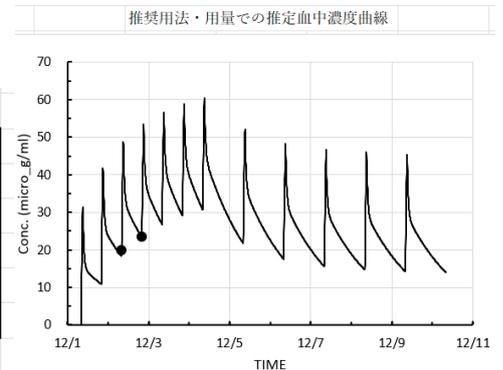
	【パラメータ初期値/推定値】		【二次パラメータ推定値】	
	初期値	推定値		推定値
CL (L/hr)	1.219	0.978	*Ke (/hr)	0.095
K12 (/hr)	1.120	0.987	*t1/2b (hr)	21.74
K21 (/hr)	0.480	0.531	*Vss (L)	29.44
Vc (L)	10.50	10.30		

実測値の解析から得られた血中濃度曲線



(エ) 推奨用量の計算を行う。ここでは、投与量を 500mg とし投与間隔を 24 時間（1 日 1 回）と変更した。結果として 1 日投与量は半分になる。図のようにほぼ適切な血中濃度推移が予測できた。

推奨用法・用量：			推奨時のPKパラメータ（定常状態）		
次回投与開始日時：	2025/12/4	8:00	AUC	511.3	(mcg.hr/ml)
シミュレート回数	6		Cpeak	45.3	(mcg/ml)
推奨値	理論値	決定値	Ctrough	13.8	(mcg/ml)
投与間隔	28.8	24.0	Css	21.3	(mcg/ml)
点滴時間	1.0	1.0	C1hr	31.3	(mcg/ml)
投与量	474.8	500.0	C2hr	27.7	(mcg/ml)
点滴速度	474.8	500.0			



(2) 投与後のピーク値、トラフ値がやや低く、投与量を変更した例

80 歳、体重 55kg の男性患者に 2026 年 2 月 15 日から 1 日 2 回、1 回 500mg、1 時間点滴投与を開始した。3 回目投与後のピーク値およびトラフ値を測定したところ、それぞれ $30.5 \mu\text{g/ml}$ 、 $5.5 \mu\text{g/ml}$ であった。トラフ値がやや低かったので、2月18日朝投与からの投与方法を変更したい。Rodvold らの報告値を用いたベイズ解析を行ない、トラフ値が適切な値となるような投与量・投与間隔を求めなさい。この患者の血清クリアランス (Scr) は 0.7mg/dl であり、Cockcroft 式によりクレアチニンクリアランス (Ccr) を算出して用いる。目標値はピーク値 $40 \mu\text{g/ml}$ 、トラフ値 $10 \mu\text{g/ml}$ とする。

(ア) 患者情報の設定：年齢、体重、性別、Scr 値を入力し、「Ccr 計算値を用いる」を選択。

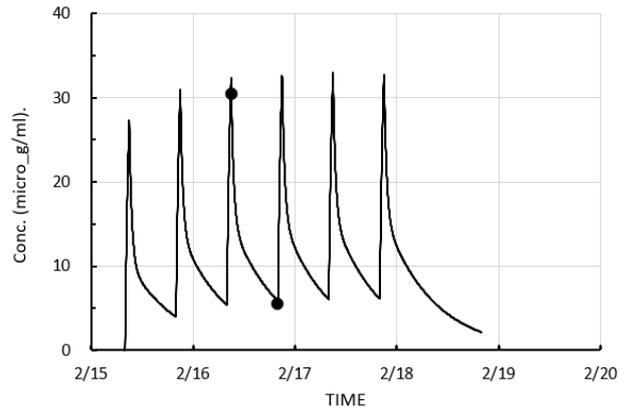
(イ) 投与・採血履歴を入力する。

【投与・採血履歴】		経路：1.. 静注、2.. 経口（一時吸収、ラグなし）、3..（一次吸収、ラグあり）、4.. 点滴								
年/月/日	時:分	経過時間	イベント	経路	投与量	点滴	回数	間隔	濃度	モ
yyyy/mm/dd	hh:mm	[hr]	(1,2,3,9,8)	(1,2,3,4)	[mg]	[hr]		[hr]	[ug/mL]	
2026/2/15	8:00	0.00	1	4	500.00	1.00	6	12.00		
2026/2/16	9:05	25.08	9						30.50	
	19:55	35.92	9						5.50	

(ウ) モデルあてはめ計算が正しく終了すると次の結果となる。計算回により推定値は若干異なることがある。グラフも参照して適切な推定となっていることを確認する。

実測値の解析から得られた血中濃度曲線

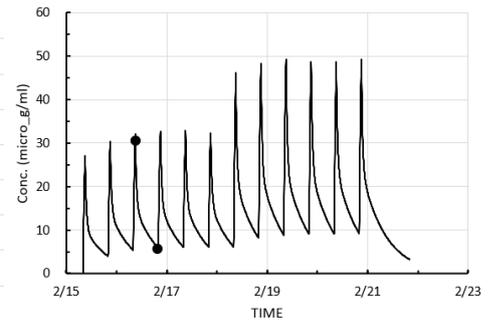
	【パラメータ初期値/推定値】		【二次パラメータ推定値】	
	初期値	推定値		推定値
CL (L/hr)	3.111	3.445	*Ke (/hr)	0.321
K12 (/hr)	1.120	1.006	*t1/2b (hr)	7.95
K21 (/hr)	0.480	0.462	*Vss (L)	34.09
Vc (L)	11.55	10.73		



(エ) 推奨用量の計算を行う。ここでは、12 時間間隔（1 日 2 回）で 1 回投与量を 750mg にしてみた。バイアルの含有量を考えるとやや不便な量であるが、図のように適切な血中濃度推移が予測できた。

推奨用法・用量での推定血中濃度曲線

推奨用法・用量：			推奨時のPKパラメータ（定常状態）		
次回投与と開始日時：	2026/2/18	8:00	AUC	435.4	(mcg.hr/ml)
シミュレート回数	6		Cpeak	49.7	(mcg/ml)
推奨値	理論値	決定値	Ctrough	9.2	(mcg/ml)
投与間隔	9.4	12.0	Css	18.1	(mcg/ml)
点滴時間	1.0	1.0	C1hr	26.7	(mcg/ml)
投与量	559.5	750.0	C2hr	21.0	(mcg/ml)
点滴速度	559.5	750.0			



(3) Yasuhara らの母集団パラメータ報告値を用いた解析例

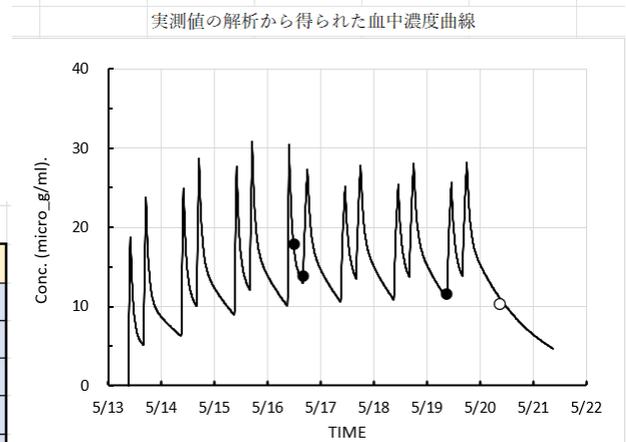
(4) 患者情報は最初に例示したものと同一。Rodvold らの報告値ではなく、Yasuhara らの母集団パラメータ報告値を用いた解析を行なう。

(ア) P52 セルに「2」を入力し、母集団パラメータ値関連のセルに数値を入力する。シート「Yasuhara」に既に入力してあるので、そこからコピーして用いてもよい。

	【母集団平均】		【個体間変動分散】		【個体内変動分散】	
	設定値		設定値		設定値	
THETA[1]	0.048	OMEGA[1]	0.385	SIGMA[1]	0.000	
THETA[2]	0.000	OMEGA[2]	0.500	SIGMA[2]	0.237	
THETA[3]	0.53	OMEGA[3]	0.286			
THETA[4]	0.21	OMEGA[4]	0.254			
THETA[5]	60.70					

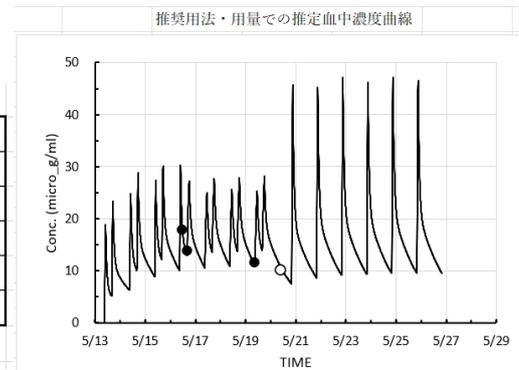
- (イ) 患者情報の設定：年齢、体重、性別、Scr 値を入力し、「Ccr 計算値を用いる」を選択。
- (ウ) 投与・採血履歴を入力する。図は省略している。
- (エ) モデルあてはめ計算が正しく終了すると次の結果となる。計算回により推定値は若干異なることがある。グラフも参照して適切な推定となっていることを確認する。

【パラメータ初期値/推定値】			【二次パラメータ推定値】	
	初期値	推定値		推定値
CL (L/hr)	2.556	2.492	*Ke (/hr)	0.128
K12 (/hr)	0.525	0.503	*t1/2b (hr)	19.34
K21 (/hr)	0.213	0.233	*Vc (L)	19.54
Vss (L)	60.70	61.82		



- (オ) 推奨用量の計算を行う。ここでは、投与間隔を 24 時間（1 日 1 回）、投与量を 1000mg とした。図のようにほぼ適切な血中濃度推移が予測できた。

推奨用法・用量：			推奨時のPKパラメータ（定常状態）		
次回投与開始日時：	2024/5/20	20:00	AUC	401.3	(mcg.hr/ml)
シミュレート回数	6		Cpeak	47.8	(mcg/ml)
推奨値	理論値	決定値	Ctrough	9.5	(mcg/ml)
投与間隔	19.6	24.0	Css	16.7	(mcg/ml)
点滴時間	1.0	1.0	C1hr	32.3	(mcg/ml)
投与量	785.3	1000.0	C2hr	25.2	(mcg/ml)
点滴速度	785.3	1000.0			



Appendix 1 Rodvold らによる母集団薬物動態パラメータ報告値

K A Rodvold et al., Evaluation of a two-compartment Bayesian forecasting program for predicting vancomycin concentrations. Ther Drug Monit., 1989; 11(3): 269-275. doi: 10.1097/00007691-198905000-00009.

母集団パラメータ	個体間変動 (CV%)
$CL (L/hr) = 0.003 \cdot WT + 0.045 \cdot CLcr$	33%
$K12 (/hr) = 1.12$	25%
$K21 (/hr) = 0.48$	25%
$Vc (Liter) = 0.21 \cdot WT$	20%
個体内変動：相対誤差 15% + 絶対誤差 $0.25 \mu g/ml$	

CLcr は Cockcroft-Gault 式から算出したクレアチニンクリアランス(ml/min)

Appendix 2 Yasuhara らによる母集団薬物動態パラメータ報告値

M. Yasuhara et al., Population pharmacokinetics of vancomycin in Japanese adult patients. Ther Drug Monit., 1998; 0(2): 39-18. doi: 10.1097/00007691-199804000-00003.

母集団パラメータ	個体間変動 (CV%)
$CL (L/hr) = 0.0478 \cdot CLcr$	38.5%
$K12 (/hr) = 0.525$	50.0%
$K21 (/hr) = 0.213$	28.6%
$Vss (Liter) = 60.7$ (Vss、体重に依存しない)	25.4%
個体内変動：相対誤差 23.7%	

CLcr は Cockcroft-Gault 式から算出したクレアチニンクリアランス(ml/min)

Appendix 3 最小二乗法について

(1) OLS: Ordinary Least Squares (通常の最小二乗法)

最尤法という理論から導かれ、「実測値とモデルによる計算値の差の二乗（目的関数、残差平方和という）」を最小にするモデルパラメータを推定することからこのように呼ばれる。通常は患者ひとりからのデータのモデル解析に用いる。複数被験者からのデータを解析する場合でも個体差は考慮しない。

あてはめ計算時には「データの重みづけ」を考慮する場合があります。1) 重みなし、2) 実測値の逆数を重みづけ、3) 実測値の逆数の二乗を重みづけ、といった工夫がある。1) は絶対誤差モデル、3) は相対誤差（比例誤差）モデルに相当させている。厳密には従属変数は正規分布に従うという仮定がある。ロジスティックモデル解析のような離散値を従属変数とする回帰分析では最小二乗法ではなく最尤法の理論を適用する。

(2) ELS: Extended Least Squares (拡張最小二乗法)

モデルパラメータだけでなく、個体間変動分散、個体内変動分散も未知変数として定義しその目的関数の値（OLSの残差平方和に相当するが定義はさらに複雑）からパラメータ値を推定する。モデルパラメータを固定効果、誤差分散を変量効果と呼び、これらの両方を推定するので混合効果モデルともよばれる。

OLSを誤差モデルに拡張したモデルという意味で「拡張」という言葉を用いて ELS が定義されるが、もともとは最尤法から ELS が導かれ、その後に OLS が定義される。

十分な患者データがある場合、固定効果（クリアランスや分布容積）に影響し得る要因（クレアチニンクリアランス、年齢、体重）などの影響を回帰分析で求める。

(3) BLS: Bayesian Least Squares (Method) (ベイズ最小二乗法)

事前情報と事後分布情報とを組み合わせるパラメータ推定を行うことをベイズ推定という。薬物動態解析で用いるベイズ推定の場合、ELS で求めた母集団パラメータ値を事前情報として用い、ある患者からの測定値を事後分布情報として用いる。

母集団パラメータ値という既にあるデータから求めた情報を事前情報として用いること、その事前分布からある患者でのパラメータ値を推定すること、から「経験的」ベイズ推定とよばれる。

広告：

マイエンゼルラボでは独自で冊子を販売しています。現時点では次のものがあります。
詳しくはホームページを、ご購入にあたってはネットショップアプリ BASE をご覧ください。

BASE：<https://myangellabo.base.shop/>



書籍「臨床研究に関心を持ち、楽しむための本～薬剤師による患者志向研究の実例から学ぶ」
～ 緩和医療を中心とした薬剤師が行った臨床研究の詳細を、研究の着想から計画、実施、学会・論文発表までの流れについて、経験をもとに詳しく解説。また研究に必要な統計解析の基本について、数式を避けてわかりやすく解説しています。これから臨床研究を始めたい方、患者志向の臨床研究の具体例について具体的に知りたい方、はぜひお読みください。

冊子「まっすぐ前に進もう ～ある病院薬剤師の回顧録」

～ ある薬剤師の若かりし頃の苦労や思い出話を回顧録としてまとめたものです。患者志向とは何か、臨床薬剤師の本当の姿とは、を創造させてくれる一冊です。特にこれから臨床薬剤師を目指す若い方々にお勧めします。

マイエンゼルラボでは、書籍発行の他にも学術論文の読み方の提案などの記事も無償で提供していますので、ぜひご覧ください。

ご質問・お問い合わせはこちら：

マイエンゼルラボ Mail：contact@myangel-labo.com

ホームページ：<https://www.myangel-labo.com>

