

薬物動態～VCM ノモグラム

薬物の投与方法（投与量、投与間隔）を決めたいとき、詳細な薬物動態解析を行い血中濃度をシミュレートして投与計画につなげる方法が最適である。しかし、まずは初回投与時に投与方法を決定し、その後血中濃度モニタリング（Therapeutic Drug Monitoring, TDM）等で検討を進めることもあり、ノモグラムが用いられる。ここでは、1998年の論文に掲載されているバンコマイシン（VCM）の母集団解析から得たノモグラム式をグラフ化してみた。詳細は次の論文を参照。

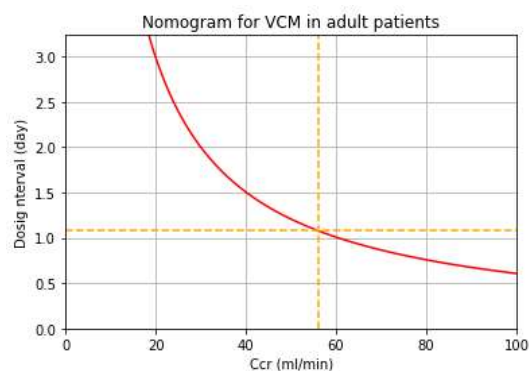
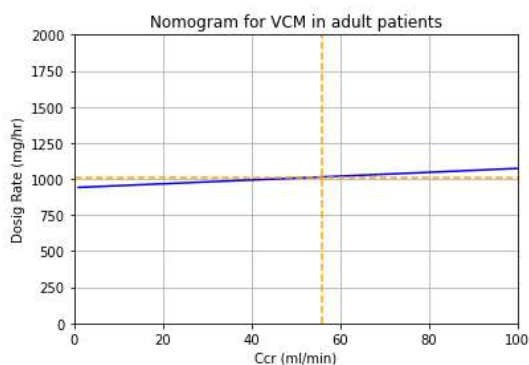
(1) M Yasuhara et al., Ther Drug Monit, 1998; 20(2): 139-148. doi: 10.1097/00007691-199804000-00003.

(2) M Yasuhara et al., Ther Drug Monit, 1998; 20(6): 612-618. doi: 10.1097/00007691-199812000-00005.

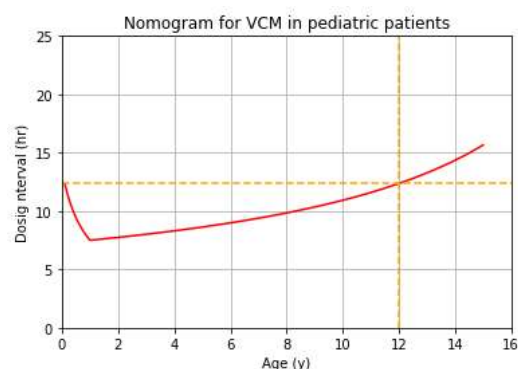
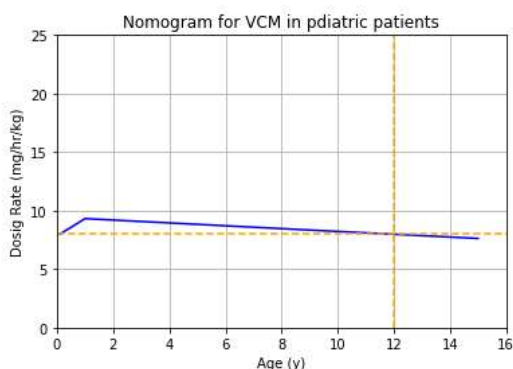
これらは VCM の日本人における母集団薬物動態解析の結果を示したものであり、その応用としてノモグラム式が示されている。この式にもとづいて python によりグラフを作成した。(1) は成人患者を対象とし、Cockcroft 式で求めたクレアチニンクリアランス (Ccr) と投与量、投与間隔との関係を、(2) は小児患者を対象とし、年齢と投与量、投与間隔との関係を示している。なお、この記事の結果を用いて生じるいかなる問題点についても筆者は責任を持たない。これらのノモグラムの検証も行われているので種々の論文や成書を参照されたい。

プログラム中、ある患者の Ccr (成人)、年齢 (小児)、のほか目標血中濃度などを入力し、その患者での値を点線で示した。詳細な値はプログラム中に記載。Python プログラムを次ページ以降に示す。

[成人患者]



[小児患者]



以上

```

== ADULT PATIENTS ==
import matplotlib.pyplot as plt
import math

def calc_adult(Ccr):
    K12 = 0.525
    K21 = 0.213
    Vss = 60.7
    Vc = Vss / (1 + K12 / K21)
    CL = 0.0478 * Ccr

    Ke = CL / Vc
    temp1 = K12 + K21 + Ke
    temp2 = K21 * Ke
    alpha = 0.5 * (temp1 + math.sqrt(temp1 ** 2 - 4 * temp2))
    beta = 0.5 * (temp1 - math.sqrt(temp1 ** 2 - 4 * temp2))
    aaa = (alpha - K21) / alpha * (1 - math.exp(-alpha * Tinf))
    bbb = (K21 - beta) / beta * (1 - math.exp(-beta * Tinf))
    ccc = aaa + Tpeak / Ttrough * bbb * math.exp(beta * Tinf)
    ccc = ccc / (aaa + bbb)

    Dint2 = math.log(ccc) / beta / 24
    ddd = Tpeak * math.exp(beta * Tinf) - Ttrough
    rate2 = ddd * Vc * (alpha - beta) / (aaa + bbb) / math.exp(beta * Tinf)

    return Dint2, rate2

def Nomo2_adultVCM():
    for i in range(1, 101):
        x.append(i)
        Ccr = i
        Dint2, rate2 = calc_adult(Ccr)
        y.append(Dint2)
        R.append(rate2)

# Main
Age1 = 30.0
Bwt1 = 55.0

```

```

Gender1 = 1 # Male
Scr1 = 1.5
Ccr1 = (140 - Age1 ) * Bwt1 / 72.0 / Scr1
if Gender1 == 2:
    Ccr1 = Ccr1 * 0.85

Tinf = 1.0
Tpeak = 50.0
Ttrough = 7.5

x = []
y = []
R = []

Dint, rate = calc_adult(Ccr1)
print ('**', Dint, rate)
Nomo2_adultVCM()

# Rate vs Ccr
plt.plot(x, R, color = 'blue')
plt.grid(which="both")
plt.xlim(0, 100)
plt.xlabel('Ccr (ml/min)')
plt.ylim(0, 2000)
plt.ylabel('Dosig Rate (mg/hr)')
plt.vlines(Ccr1, 0, 2000, 'orange', 'dashed')
plt.hlines(rate, 0, 100, 'orange', 'dashed')
plt.title('Nomogram for VCM in adult patients')
plt.show()

# Interval vs Ccr
plt.plot(x, y, color = 'red')
plt.grid()
plt.xlim(0, 100)
plt.xlabel('Ccr (ml/min)')
plt.ylim(0, Dint * 3)
plt.ylabel('Dosig nterval (day)')
plt.vlines(Ccr1, 0, Dint * 3, 'orange', 'dashed')

```

```

plt.hlines(Dint, 0, 100, 'orange', 'dashed')
plt.title('Nomogram for VCM in adult patients')
plt.show()

== PEDIATRIC PATIENTS ==
import matplotlib.pyplot as plt
import math

def calc_ped(Age, Bwt):
    if Age <= 1:
        CL = (0.119 + 0.0619 * (Age - 1)) * Bwt
    else:
        CL = (0.119 + 0.00508 * (1 - Age)) * Bwt
    Vd = 0.522 * Bwt
    Ke = CL / Vd

    AfterPeak = 0 # Time at Tpeak
    Dint2 = 1 / Ke * math.log(Tpeak / Ttrough) + Tinf + AfterPeak
    rate2 = Tpeak * CL * (1 - math.exp(-Ke * Dint2))
    rate2 = rate2 / (1 - math.exp(-Ke * Tinf)) / math.exp(-Ke * AfterPeak)
    return Dint2, rate2

def Nomo3_pediatricVCM():
    global x, y, R
    for i in range(1, 151):
        Age2 = i / 10
        Bwt2 = 1
        x.append(Age2)
        Dint2, rate2 = calc_ped(Age2, Bwt2)
        y.append(Dint2)
        R.append(rate2 / Bwt2)

# Main
Age1 = 12
Bwt1 = 20

Tinf = 2.0

```

```

Tpeak = 35
Ttrough = 10

x = []
y = []
R = []

Dint, rate = calc_ped(Age1, Bwt1)
print(Dint, rate / Bwt1)

Nomo3_pediatricVCM()

# Rate vs age
plt.plot(x, R, color = 'blue')
plt.grid(which="both")
plt.xlim(0, 16)
plt.xlabel('Age (y)')
plt.ylim(0, 25)
plt.ylabel('Dosig Rate (mg/hr/kg)')
plt.vlines(Age1, 0, 25, 'orange', 'dashed')
plt.hlines(rate / Bwt1, 0, 16, 'orange', 'dashed')
plt.title('Nomogram for VCM in pdiatric patients')
plt.show()

# Interval vs age
plt.plot(x, y, color = 'red')
plt.grid()
plt.xlim(0, 16)
plt.xlabel('Age (y)')
plt.ylim(0, 25)
plt.ylabel('Dosig nterval (hr)')
plt.vlines(Age1, 0, 25, 'orange', 'dashed')
plt.hlines(Dint, 0, 16, 'orange', 'dashed')
plt.title('Nomogram for VCM in pediatric patients')
plt.show()

```