2025 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	**血液がん患者におけるバンコマイシン投与設計支援システムの構築** －臨床応用を目指して－
キーワード	①個別投与設計支援システム、②感染症治療、③臨床応用

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏　名	スズキ　モエコ 鈴木　萌子
配付時の所属先・職位等 （令和７年４月１日現在）	日本薬科大学　薬学部　助教
現在の所属先・職位等	日本薬科大学　薬学部　助教
プロフィール	臨床現場における病院薬剤師の業務負担軽減を目的とし、患者の生データおよびシミュレーションにより生成した仮想患者データを活用した医学的・生理学的数理モデルの構築に取り組んでいます。特に、臨床データが不足する状況でも論文中の患者情報や投与条件を基に仮想データを生成し解析する新規手法「M-cubed method」を開発しました(doi: 10.3390/ph18111748)。本手法により、多数の母集団薬物動態モデルを統合し、多様な患者背景に対応した血中薬物濃度予測を可能とする統一的な数理モデルの構築を実現しています。

1. 研究の概要

代表的な医療関連感染の耐性菌であるメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）による感染症治療の第一選択薬であるバンコマイシン（Vancomycin, VCM）は、有効血中濃度域が狭いために、母集団薬物動態（Population pharmacokinetics, PPK）モデルが格納された治療薬物モニタリング（Therapeutic drug monitoring, TDM）投与設計支援システムを用いて個別化投与が実施されている。実臨床において汎用されている PPK モデルは、平均的な PK の挙動を示す患者情報をもとに構築されたために、過大腎クリアランス（Augmented renal clearance, ARC）を呈するがん患者などの特殊患者には対応できず、定常状態への到達が遅延し、致死的な状況に陥るケースがある。そこで、

1）まず、申請者が報告した ARC を考慮した VCM の PPK モデルの予測性を、がん患者を含む経時的データを用いて評価する。

2）その上で、がん患者における確率的変動予測モデルと組み合わせることで「もしこの治療を開始したら、継続したら、変更したら、中止したら、何が起こるか」の’What-if’シミュレーションの内部システムを構築する。

3）投与量と患者背景の情報を入力するのみで、血中濃度予測が可能なシミュレーションベースの基盤を構築する。

臨床現場に直ちに応用可能な本研究が達成されることで、”既存の TDM システムを用いた上で、血中濃度を手計算し直し適切な用法・用量を見出す”という極めて属人的な薬剤師業務の軽減が可能となる。

本研究は、多様な治療オプションに対応する最適な VCM 用法・用量をリアルタイムに可視化すること、および経験やスキルに依存しないことを目的としており、その臨床的意義は大きいと確信している。

2. 研究の動機、目的

VCM は MRSA 感染症の第一選択薬であるが、薬物動態の個人差が大きく、有効濃度域も狭いため TDM が必須となる。しかし、現在広く使用されている TDM ソフトウェアに搭載された既存の PPK モデルは、腎機能が高い患者、特に ARC を呈する患者の特性を反映していない。その結果、VCM クリアランスが実際より低く予測され、必要量が過小投与となり、治療効果の遅延や重篤化につながる問題が生じている。

ARC は敗血症や外傷に加え、血液がんに伴う発熱性好中球減少症でも生じることが知られている。申請者は、血液がん患者では VCM のクリアランスが 33%、さらに好中球減少を伴う場合は 38%増加することを定量的に示した。しかし、これらの知見は論文として報告されるのみで、既存ソフトウェアに実装されておらず、臨床現場では薬剤師が経験的に増量を判断する非効率な状況が続いている。

本研究では、ARC を含む患者の個体差を精度高く反映した PPK モデルを組み込んだ VCM 投与設計システムを開発し、従来予測が困難であった患者にも理論的根拠に基づく用量設計を可能にすることを目的とする。さらに、がん患者の好中球数推移の確率モデルと統合し、「治療を開始・継続・変更・中止した場合に何が起こるか」を可視化する What-if シミュレーション を実装することで、多様な治療状況に応じた最適な VCM 投与をリアルタイムに提示するシステム構築を目指す。

3. 研究の結果

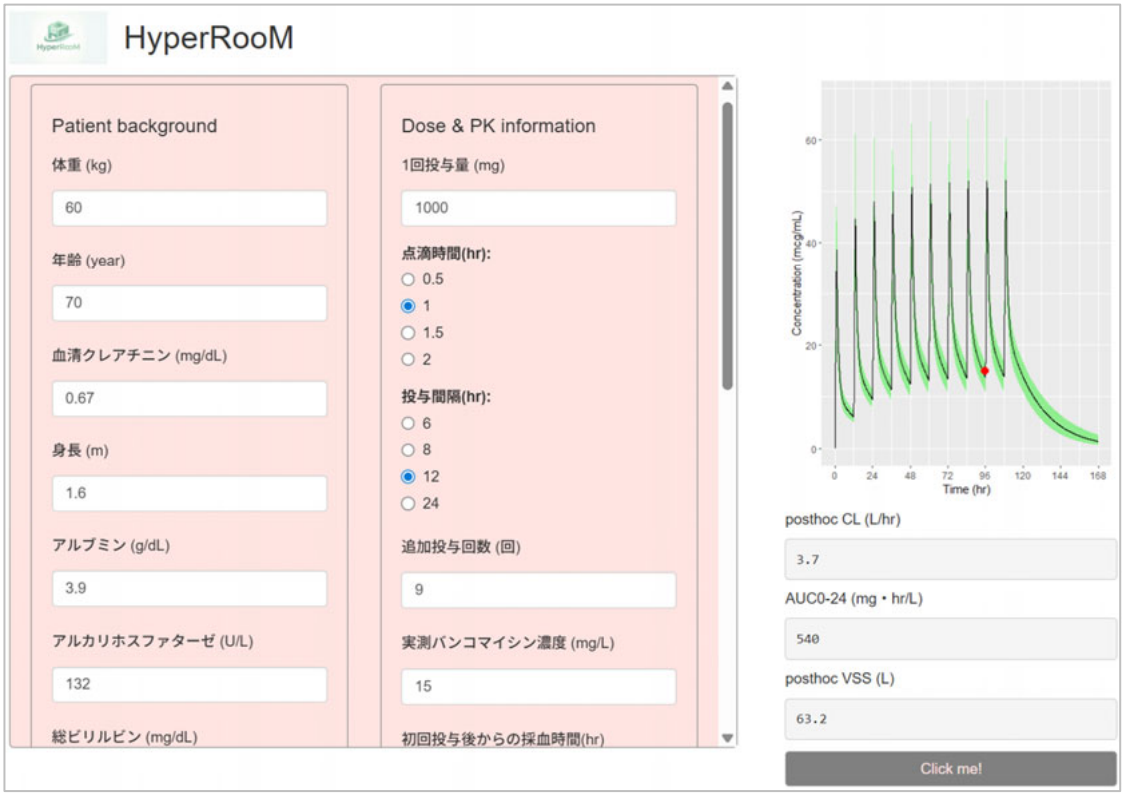
本研究では、従来の TDM が抱える「薬物濃度測定の遅延」と「PK パラメータが一定であるという前提」の限界を克服し、好中球数という即時取得可能な臨床指標を活用して VCM クリアランスを動的に予測する新規投与設計システムを構築した。特に、R の Shiny を用いて Web 上で動作する投与設計支援基盤を開発し、臨床現場で即時に利用可能な形へと実装した点が大きな成果である。

本システムでは、患者背景情報（年齢、体重、腎機能、好中球数）および投与情報（投与量、投与回数、投与間隔、点滴時間、採血 VCM 濃度）を入力すると、ARC 状態を反映した PPK モデルに基づき、患者個別のクリアランスを推定し、VCM 血中濃度推移をリアルタイムに予測できる。これにより、従来の外注測定では 2〜3 日を要していた濃度情報に依存せず、好中球数という即日得られる PD 指標から早期に用量調整を行うことが可能となった。

さらに、本研究では当初計画を超える成果として、描画されるグラフに血中濃度の中央値の推移だけではなく、標準誤差（standard error）を付与した 90%予測区間 を描画する機能を実装した。従来の投与設計ソフトウェアは平均予測値の 1 本線しか表示できず、患者間のばらつきを考慮した投与設計が不可能であった。本システムでは、予測濃度の不確実性を可視化することで、より安全域を踏まえた投与判断が可能となり、臨床的意思決定の質を大きく向上させた。

また、申請者らの PPK モデルは ARC 患者のみならず通常のクリアランスを示す患者にも適用可能であり、ARC 病態（好中球数 < 500/μL）ではクリアランスが 1.38 倍 に増大することを定量的に示した。これにより、ARC を含む多様な患者群に対して、従来の TDM ソフトでは不可能であった精度の高い血中濃度予測と投与設計が実現した。

さらに、好中球数の確率的変動を予測する Kasai モデル と統合することで、「もし治療を開始・継続・変更・中止したら薬物濃度はどう変化するか」を示す What-if シミュレーション を可能にした。これにより、好中球数の推移と VCM 濃度変化を同時に可視化し、ARC 発症リスクを踏まえた最適な用法・用量をリアルタイムに提示できる革新的な投与設計支援システムが完成した。



4. 研究者としてのこれからの展望

自分の名前がついた数理モデルが世の中に広まることが野望です。例えば、おおよそ 20 年前に血液中の免疫細胞の 1 つである好中球の分化の過程を数理モデル化した研究者の名前は、Lena Friberg といい、彼女が構築したモデルは Friberg model として広く認知されています。



5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

2025年の1年間は、母校で大学教員として2年目を迎え、博士課程大学院2年生として研究・論文執筆を進めながら、3歳の息子を育てる母としての役割も担い、日々多くの挑戦と向き合いました。こうして教育・研究・育児のすべてを継続し、成長の機会へとつなげることができたのは、本奨励金による皆さまからの温かいご支援があったからこそです。心より御礼申し上げます。

本奨励金により、研究時間の確保や学会発表の機会が大きく広がり、研究者として一段階ステップアップすることができました。特に、これまで取り組んできた研究テーマを深化させることができ、今後の研究展開につながる貴重な成果を得ることができました。

今回の研究は、将来的に臨床および教育現場に還元できる可能性を秘めています。いただいたご支援を、未来の学生や社会に価値として返していけるよう、今後も研究・教育の両面で誠実に取り組んでまいります。

仕事・研究・育児の両立を支えてくれた家族にも、この場を借りて深く感謝申し上げます。

そして何より、私の挑戦を後押ししてくださった寄付者の皆さまに、改めて心より御礼申し上げます。

皆さまのご支援が、次の研究成果と社会への貢献につながるよう、今後も一歩ずつ前進してまいります。