

2021年度日本臨床薬理学会海外研修員報告： 研修完了報告書

和久田 浩一

研修先：Department of Bioengineering and Therapeutic Sciences, University of California San Francisco
(CA, USA)

指導者：Dr. Leslie Z. Benet

研修内容：Extended clearance に関する臨床薬理学的研究

研修期間：2022年1月～2023年1月

現所属：大分大学 医学部附属病院 臨床薬理センター

1. はじめに

私は2022年1月からアメリカ合衆国カリフォルニア州にあるカリフォルニア大学サンフランシスコ校 (University of California San Francisco, UCSF) の生命工学・治療学科 (Department of Bioengineering and Therapeutic Sciences) Leslie Z. Benet 先生の研究室 (Benet Lab) で研修を開始し、予定していた1年間の研修を無事に修了しましたので報告いたします。

2. カリフォルニア大学サンフランシスコ校および Benet 先生について

カリフォルニア大学サンフランシスコ校は、サンフランシスコ内外に20以上の拠点を持つアメリカ合衆国の州立大学です。医学・歯学・薬学・看護学の4つの研究科からなる大学院大学であり、代表的な拠点到 Parnassus Heights, Mission Bay, Mount Zion があります。私が所属した Benet Lab は Parnassus Heights の UCSF Medical Center (病院) の隣に位置する Medical Sciences Building の8階にあります。Benet Lab では、薬物の血中濃度推移、それらの薬力学的反応および現在の理論では説明できない薬物間相互作用に焦点を当てて研究を行っています。Benet 先生は、同僚の Rowland 先生および Graham 先生とともに、1973年にクリアランスコンセプトに基づいた最初のモデルについて発表されました¹⁾。薬物動態の基礎となる『クリアランス』という概念を作成・普及させた先生です。これまでに610以上の論文を公表し、薬学領域において最も論文の被引用数が多い研究者の1人であり、アメリカ国内の最も優れた薬学教授25人に選出されています。

3. 研修について

Benet Lab における研修では、大きく分けて以下の4つのテーマの研究に取り組みました。

① カモスタットの食後の血中薬物濃度の予測値と実測値の乖離の原因についての研究

我々は Covid-19 の治療薬開発を目指して、Transmembrane protease, serine 2 (TMPRSS2) の阻害薬であるナファモスタットおよびカモスタットについて Physiologically based pharmacokinetic (PBPK) 解析を行いました。その結果、本研究で Covid-19 の治療には現在、臨床で承認されている用法用量では十分な血中薬物濃度が得られないことが示唆されました。また、カモスタットについては食事の影響を受けることが予測できたものの、実際の臨床試験において予測以上に大きい影響があることが明らかとなりました。現在も予測値が実測値からかけ離れた原因について研究を進めています。

② 肝抽出率の低い薬物に関する *in vitro* から *in vivo* への外挿 (IVIVE) の予測性に関する調査^{2,3)}

肝抽出率の低い薬物は、血流が生体内のクリアランスの予測にほとんど影響を与えないため、*in vitro* から *in vivo* への外挿においてクリアランスの予測は良好と仮説を立てました。本仮説が正しいかどうかについて調査を行いました。現時点ではサンプル数が少なく、結論を導くだけの十分な根拠がないため、引き続き研究を進めています。

③ 血中濃度時間曲線下面積 (AUC) の算出方法に関する考察

薬物の吸収および排泄過程は、主に指数プロセスに従うと想定されているため、経時的な血中薬物濃度の測定値は

著者連絡先：和久田浩一 大分大学医学部附属病院臨床薬理センター 〒879-5593 大分県由布市挾間町医大ヶ丘1-1
TEL : 097-586-5952 FAX : 097-549-6044 E-mail : wakuda@oita-u.ac.jp

投稿受付 2023年4月3日、掲載決定 2023年6月5日

ISSN 0388-1601 Copyright : ©2023 the Japanese Society of Clinical Pharmacology and Therapeutics (JSCPT)

時間とともに指数対線形関係を示します。したがって、AUCの計算は線形法よりも対数法を使用したほうが正確ではないかと仮説を立てました。データを用いて検証した結果、対数台形法を使用した場合の精度の向上は線形台形法を使用した場合と比較して、クリアランスの計算に有意な差を与えるものではありませんでした。本結果は Calculating Pharmacokinetic Areas. Benet LZ, Patel A, Wakuda H, Xu A. として論文にまとめ、投稿する予定です。

④ バイオアベイラビリティが1.0を超える薬物についての研究

バイオアベイラビリティは通常、静脈内投与時より大きくなることはないため1.0を超えることは不可能です。しかし、研究や論文において1.0を超えた結果をしばしば目にすることがあります。なぜ、このようなことが起こるのかについて Kirchhoff の法則から研究を進めています^{4,5)}。本成果は The Explanation of Why Dose Corrected Area Under the Curve for Alternate Administration Routes Can Be Greater than For Intravenous Dosing. Wakuda H, Xiang Y, Sodhi JK, Uemura N, Benet LZ. として論文にまとめ投稿する予定です。さらに学会発表として、The American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics 2024 Annual Meeting (2024年3月開催予定) に同内容で演題を申請したいと考えています。

また、研修の一環として毎週開催される講座ミーティングに参加しました。本ミーティングでは、Benet先生が講演されたり、講座のメンバーが研究内容について発表したりします。私も自身の研究内容について2回発表しました。それに加え Benet 先生のご配慮により、CPT (Clinical Pharmacology and Therapeutics) セミナーにも参加させてもらっていました。本セミナーは Floren 先生が座長となり、臨床薬理学に関する論文や研究内容を博士課程の学生が中心となって発表し、ディスカッションするものです。また博士課程の講義も受講させてもらえました。私は1月から開始したため、先に応用コースを受け次年度に基礎コースを受けました。いきなり応用コースから受講したため、はじめは理解が大変でした。基礎コースから受講しているクラスメートに助けをもらい、課題に取り組んだり、宿題を解いたりして、無事に試験にも合格し、その講義で学んだ知識が今取り組んでいる研究にも役に立っています。

4. サンフランシスコでの生活について

サンフランシスコは、アメリカ西海岸にあるサンフランシスコ半島の先端にあります。太平洋とサンフランシスコ湾に囲まれ、年間を通じて霧が発生します。晴天の日が多く、気候は穏やかで過ごしやすかったです。

私が住んでいたのは、Mission Bayにある大学の寮です。4人でのルームシェアであり、キッチンとダイニングは4人で共用、風呂とトイレ・洗面所は2人で共用、1人に1

部屋(6畳程度、家具なし)が与えられます。家賃は1,152ドル/月です。Studio(風呂・トイレ付きの6畳程度のワンルーム)で1,870ドル/月程度、同条件の物件を個人で探して契約すると3,295ドル/月程度が相場です。私が渡米したときは1ドル115円程度でしたが、一時1ドル150円まで円安になりました。約24年ぶりの円安水準とのことで、円安になると支出が増えます。例えば家賃はドルでは変化していませんが、私の支払いは13万円弱/月から約17万円/月と4万円ほど高くなりました。物価はただでさえ割高なうえ、円安とインフレーションのあおりも受けて、平均して日本の3~5倍位の感覚でした。キャンパス間の移動は、無料のシャトルバスがあり移動に困ることはありませんでした。Mission Bay(大学の寮)からParnassus Heights(Benet Lab)まで約35分です。また、サンフランシスコは交通機関が発達しており、市内を巡回するMUNIバスや路面電車のMUNIメトロ、ケーブルカー、鉄道のBARTなどがあるうえ、タクシーのUberやLyftもあるため、自動車がなくとも特に不便なく生活できました。

休日にはスポーツ観戦をする人、ファーマーズマーケットで買い物をする人、観光や散歩を楽しむ人で賑わっていました。路上生活者が割と多く、近くのスーパーマーケットには銃を持った警備員が常駐していました。実際に万引犯を取り押さえている現場にも遭遇しました。治安の面では日本の方が優れていると感じます。私が渡米したのが、ちょうどオミクロン株による新型コロナウイルス感染症が拡大し始めた時期でしたので、アジア系住民に対するヘイトクライムが増加していくような時期と重なりました。大学の中では差別を感じたことはありませんが、買い物などの日常生活の場面において、稀に差別を感じることもありました。もちろんほとんどの人が親切な対応なので問題はありますが、差別がなく普通に生活ができることはありがたいことなのだとすることに気がつきました。

5. おわりに

あっという間の1年間でしたが、色々な人たちのおかげで学びの多い充実した研究生活を送ることができました。全く知らない場所で、色々なバックグラウンドを持った人たちと語り、知識を共有し、発展させていくことは私にとってかけがえのない経験となりました。また、海外から日本を見ることで日本の良い面と悪い面を見ることができました。先人たちが築き上げた「日本の信頼や好感度」について、とてもありがたいことだと感じました。私も「日本の信頼や好感度」を傷つけないよう、さらにプラスになるような振る舞いを心がけ、先人たちに敬意を表したつもりです。

私は今まで細胞・マウス・ラット・モルモットにおいて薬物動態(PK)と薬理作用(PD)の実験を行ってきており、第I相試験にも関わってきました。その際、WinNon-

lin や PK-Sim, Simcyp といったソフトウェアを使用してきましたが、データを入力してモデルを選び、そのフィッティングや得られた値を見るだけで、どのような概念による計算式で値が求まっているかについて、本留学で Benet Lab においてモデル解析の世界に入るまで深く考えたことはありませんでした。シミュレーションについての深い知識が無いと、モデルの展開上、どのような仮定がなされているのかの理解が不十分なため、間違った結論や都合の良い結論に導いてしまう危険性があります。したがって、私は本留学の経験を活かし、シミュレーションを通して臨床研究で医師をサポートできる人材になると共に、Benet 先生から享受したモデル解析の世界を普及していけるよう、今後頑張っていきたいと思います。

最後となりましたが、このような貴重な機会を与えてくださいました日本臨床薬理学会海外研修制度委員会の方々をはじめとします関係者の皆様に深く感謝申し上げます。また、ご推薦いただいた中野重行先生、ご指導いただいている上村尚人先生、快く送り出していただいた大分大学医学部臨床薬理学講座の関係者の皆様に心から感謝申し上げます。

文 献

- 1) Rowland M, Benet LZ, Graham GG. Clearance concepts in pharmacokinetics. *J Pharmacokinet Biopharm.* 1973; **1**: 123-36. doi: 10.1007/BF01059626.
- 2) Benet LZ, Sodhi JK. Investigating the theoretical basis for in vitro-in vivo extrapolation (IVIVE) in predicting drug metabolic clearance and proposing future experimental pathways. *AAPS J.* 2020; **22**: 120. doi: 10.1208/s12248-020-00501-9.
- 3) Benet LZ, Sodhi JK, Makrygiorgos G, Mesbah A. There is only one valid definition of clearance: critical examination of clearance concepts reveals the potential for errors in clinical drug dosing decisions. *AAPS J.* 2021; **23**: 67. doi: 10.1208/s12248-021-00591-z.
- 4) Patcher JA, Dill KA, Sodhi JK, Benet LZ. Review of the application of Kirchhoff's Laws of series and parallel flows to pharmacology: defining organ clearance. *Pharmacol Ther.* 2022; **239**: 108278. doi: 10.1016/j.pharmthera.2022.108278.
- 5) Benet LZ, Sodhi JK. The uses and advantages of Kirchhoff's Laws vs. differential equations in pharmacology, pharmacokinetics and (even) chemistry. *AAPS J.* 2023; **25**(3): 38. doi: 10.1208/s12248-023-00801-w.