

## フロリダ大学への研究留学体験記

結核予防会結核研究所

生体防御部主任 堀田 康弘

2016年4月から2018年3月までの2年間、フロリダ大学薬学部薬物治療学・橋渡し研究分野の権威であるProf. Charles A. Peloquinの研究室Infectious Disease Pharmacokinetics Laboratory (IDPL) に研究留学しましたので、その体験談やそこから得られた知見、海外での研究生活等について報告致します。

Prof. Peloquinは、1991年に抗結核薬の薬物動態(Pharmacokinetics, PK)に関する総説論文を発表しており、抗結核薬の治療薬物モニタリング(Therapeutic Drug Monitoring, TDM)研究の第一人者として最前線で活躍し続けている。後述するようにTDMは、個別化医療を実現する上で、中核となる臨床情報の一つである。同研究室では、抗結核薬だけでなく、抗MAC(*Mycobacterium avium* complex)薬や $\beta$ -lactam剤などの抗菌薬、さらに抗真菌薬も対象としており、幅広い感染症治療のためのTDMが実施されていた。常勤スタッフとして、高速液体クロマトグラフ質量分析計(HPLC-MS/MS)を取り扱うケミスト4名と医療事務1名が配置されていた。また、パートの技術員、大学院生、研修生も積極的に研究に参加しており、実臨床から基礎研究まで多岐に渡る領域をカバーできる体制が整っていた。分析装置については、Thermo Fisher社のHPLC-MS/MSが3台、HPLCが5台あり非常に充実した環境で研究が行われていた。筆者が訪問した当初は、HPLCによる単剤測定法からLC-MS/MSを用いた複数剤同時定量法への切り替えが行われており、一次抗結核薬の4剤同時定量法をはじめ、種々の妥当性試験を筆者もスタッフの一員として担当した。

#### 留学先の研究室で行われていたTDM及び母集団薬物動態解析

近年、薬物濃度測定法は、臨床、臨床研究、非臨床研究、*in vitro* 実験等、幅広いフィールドで必要とされている。特に、実臨床における治療効果や副作用のモニタリングを目的とした場合にはTDMと呼ばれ、測定結果とその基準値、さらに患者の病態等に基づいて個々の患者に最適な投薬設計が行われる。我が国では、抗菌薬の中で、グリコペプチド系抗生物質やアミノ配糖体抗生物質などを対象としたTDMは保険適応

となり特定薬剤治療管理料を請求することができるが、抗結核薬や抗MAC薬は対象外である。費用については、例えば、フロリダ大学に測定を依頼した場合、単剤(採血ポイント1点)でUS \$ 80、採血ポイントが複数の場合はUS \$ 70である。

筆者が通勤していたUF Biomedical Science Buildingは併設されたUF Health Shands Hospitalから臨床検体の受け入れも行っており、午前中に中央検査室から検体を受け取った後、ルーチンワーク表と標準手順書に従い、各自がそれぞれの薬物濃度測定を行った。 $\beta$ -lactam剤や抗真菌薬については、その日中に病院側へ結果が報告されていた。また、抗結核薬を対象とした薬物濃度測定を行える施設は、国際的に見ても限られており、世界各国からフロリダ大学宛に、生体試料サンプルが集まっていた。さらに、必要に応じて母集団薬物動態解析(PopPK)やモデリング&シミュレーションの依頼も受けており国際臨床研究の推進にも力を注いでいた。これら高度な解析を行うための薬物動態解析用ソフトが、近年、價格的にも使いやすくなってきており、幅広い統計処理が行える無料ソフトのR上でもその適応は拡大しつつある。筆者は、滞在期間中に、Phoenix NLME, Monolix, S-ADAPT(ADAPT-5), Pmetrics等、主要な薬物動態解析ソフトについてのセミナーや大学講義を受講し、それぞれのソフトに関する基礎知識を習得することができた。

Prof. Peloquinの研究室ではMonolixが採用されていたので、筆者はMonolixとRを組み合わせた薬物動態解析について学び、研鑽を積んだ。留学2年目には、ガーナの小児結核患者を対象とした一次抗結核薬のPopPKを担当し、昨年その内容を海外学術論文で報告することができた<sup>(1)</sup>。Monolixは、非営利組織が研究目的で用いる場合はライセンス申請を行うだけで無料ダウンロードできるが、研究用途以外の目的では年間13,200€を支払う必要があり、大変高価なソフトとしても知られている。母集団パラメータ推定には、従来から用いられている一次近似法ではなく、Stochastic Approximation of Expectation-Maximization (SAEM) アルゴリズムが採用されてい

るのが大きな特徴である。

### 抗結核薬のTDMと薬物動態試験に関する国際動向

結核患者を対象とした投薬設計の個別化により、個々の患者の治療期間短縮が第一に期待されている。近年、治療期間短縮に向けた新規レジメン開発が国際的に進んでおり、それと並走する形で、抗結核薬の適正使用を支援するための薬物動態及び薬力学(PK-PD)研究が実施されている。今年、世界保健機関は薬剤耐性結核の治療における抗結核薬のPK-PDに関するテクニカルレポートを公表した。本報告書では主に、新薬や二次薬のPK-PDに基づいた薬剤選択と投薬用量について記載されており、TDMを実施する根拠についても明記されている。PK-PD理論が応用された事で臨床上の有用性が増した抗菌薬はいくつもあり、2015年に肺結核への適応が承認されたレボフロキサシンもその一例である。さらに、多剤耐性結核治療薬として導入された新薬デラマニド(大塚製薬)、ベダキリン(ヤンセンファーマ)をはじめ、適応外使用のリネゾリド、クロファジミン等にも関心が高まっており、今後これらの薬剤を含めた次世代のレジメン開発やその適正使用に向けた取り組みが重要である。

### 国際的、学際的交流

フロリダ大学は、2018年にSenator Paul Simon Award for Comprehensive Internationalizationを受賞している国際色豊かな大学であり、筆者も様々な異文化に触れることができた。研究の領域では毎年2,000人を超える海外客員研究員が受け入れられており、特に、中国、インド、韓国など、アジア地域からの留学生が多

いのも特徴である。その留学生達が専攻している学術領域Top 3は、工学、コンピューター・情報科学、生命医療科学である。留学先の研究室は、アメリカ人だけでなく、ドイツ、サウジアラビア、ヨルダン、韓国、台湾からの留学生も所属していたので、世界各国の様々な問題について知識を深めることができたと共に、筆者自身が育った母国の素晴らしさを客観的な視点でも感じる事ができた。また、日本人留学生とその家族が集まる「ゲインズビル日本人会」では、週1回の勉強会や年2回の懇親会などが催され、他分野で活躍されている研究者との交流を築くこともできた。今回の留学を振り返って、「海外への研究留学は、学術的な能力習得にとどまらず、世界各国ならびに他分野の研究者達との繋がりを作る上でとても貴重な体験」であったと実感している。

### 謝辞

本研究留学の全般にわたり、終始ご懇情を賜りました結核研究所 土井 教生 先生、フロリダ大学薬学部 Prof. Charles A. Peloquinに深甚たる感謝の意を表します。また、渡米の際に、有益なご助言、ご協力、ご配慮を賜りました、石川 信克 名誉所長、加藤 誠也 所長、慶長 直人 副所長、土方 美奈子 部長(生体防御部)、瀧井 猛将 先生(抗酸菌部)、ならびに関係者の先生方に深く感謝申し上げます。🍷

### 参考文献

- (1). Horita Y. *et al.* Antimicrob Agents Chemother. 2018 27:62(9) . pii: e00008-18.



教授宅での筆者の送別会  
(上段右端が筆者で、右から三人目が Prof. Peloquin, 他 IDPL のメンバー)



初めてフロリダ大学を訪問した際に教授宅で撮った写真  
(左から Prof. Peloquin, 土井先生, 筆者)