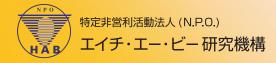
でをつなぐ命の科学 Human & Animal Bridging Vol.19 No.1 2012 10 01 NEWS LETTER



- アンメット・メディカル・ニーズ 医療の現場から 自治医科大学・藤村 昭夫
- 2. <オピニオン> ヒト組織の利活用について思うこと
 - (1) 北海道大学・杉田修
 - (2) 名古屋大学・加藤 竜司
- 3. 第 19 回 HAB 研究機構学術年会の報告
 - (1) 第 19 回 HAB 研究機構学術年会を終えて
 - (2) 特別講演
 - (3) 招待講演 Ⅰ・Ⅱ
 - (4) シンポジウム I「トランスレーショナル研究の進展」
 - (5) シンポジウム Ⅱ「創薬への応用を目指した各種細胞テクノロジーの進展」
 - (6) シンポジウムⅢ「早期探索的臨床試験におけるヒト組織を用いた in vitro 試験の重要性」
 - (7) 一般講演
- 4. 市民公開シンポジウムの報告
- 5. <連載> 最先端の医療とそれを支える基礎研究

の現状と展望 ジェイファーマ(株)代表取締役・遠藤仁

- 6. <新連載> 学会の思い出話
 - 北海道大学名誉教授・鎌滝 哲也
- 7. HAB 研究機構 会員の頁
 - (1) 金沢大学・杉浦 智子、加藤 将夫(2) 塩野義製薬株式会社・山口 嘉隆
- 8. 会議議事録



第 21 回 HAB 研究機構市民公開シンポジウム 慶應義塾大学薬学部・特定非営利活動法人 HAB 研究機構 共催

糖尿病

なぜ怖い?どう予防し、どう治療するか

日時: 2012年10月13日(土)13:30より

(受付開始時間 13:00)

会場:慶應義塾大学 薬学部 芝共立キャンパス

2号館 4階 記念講堂

詳細は、http://www.hab.or.jpにて公開しております



第 20 回 HAB 研究機構学術年会

創薬とライフイノベーション創出に必要な産学官連携の在り方

学術年会長:豊島聰(日本薬剤師研究センター)

日 時:**2013**年**5**月**17**日(金)·**18**日(土)

会 場: 昭和大学上條講堂

学術年会組織委員

豊島 聰(日本薬剤師研修センター)

五十嵐 隆 (株式会社スリーエス・ジャパン)

泉 高司(第一三共株式会社)

大野 泰雄(国立医薬品食品衛生研究所)

片島 正貴(アステラス製薬株式会社)

北田 光一(日本病院薬剤師会)

小林 眞一(昭和大学医学部)

佐神 文郎 (エーザイ株式会社)

杉山 雄一(理化学研究所)

諏訪 俊男 (慶應義塾大学薬学部)

成川 衛(北里大学薬学部)

堀井 郁夫 (ファイザー株式会社)

森脇 俊哉 (武田薬品工業株式会社)

HAB NEWS LETTER

Human & Animal Bridging Vol.19 No.1 2012 10 01

\mathcal{C}	\cap	A T	T	Γ	A T	T	C
	\cup	Ν	- 1	E	IN	- 1	3

中仮屋 匡紀(武田薬品工業株式会社)

長谷川真絹(協和発酵キリン株式会社)

マウス)を用いた酵素誘導評価

4) HepaRG® 細胞及びヒト化マウス(Tg マウス /PXB®

CONTENIS	
I. <巻頭言> アンメット・メディカル・ニーズ -医療の現場から-	(6) シンポジウムⅢ 「早期探索が臨床試験におけるヒト組織を用いた invitro 試験の重要性」-23
藤村 昭夫(自治医科大学) ——— 2	1)早期探索的臨床試験の結果解釈におけるヒト組織を用いた in vitro 試験の重要性
2. <オピニオン>ヒト組織の利活用について思うこと(1) 最近のトランスレーショナルリサーチ (TR 研究) について 杉田 修 (北海道大学) — 4	ド山 雄一(独立行政法人理化学研究所) 2) MD 試験のアベイラビリティ(F)測定値から治療投与量での F の予測における in vitro 試験の重要性
2) Cell-based Assay における細胞品質の重要性 加藤 竜司(名古屋大学) — 6	山下 伸二(摂南大学) 3) MD 試験と in vitro 試験の活用による薬物間相互作用の予測
3.第 19 回 HAB 研究機構学術年会の報告	前田 和哉(東京大学大学院)
(1) 第 19 回 HAB 研究機構学術年会を終えて 泉 高司 (第一三共株式会社) 9 (2) 特別講演	4) 肝臓への取り込み、胆汁排泄を PET イメージングで捉える: In vitro 試験との併用の重要性 木村 寛之(京都大学環境安全保健機構)5) 早期探索臨床試験への企業からの期待
Scientific Perspective – Evaluation of Drug-Drug Interactions Shiew-Mei Huang, Ph.D. (FDA, USA) ————————————————————————————————————	中井 康博(大正製薬株式会社) (7) 一般講演 ————————————————————————————————————
③) 招待講演Ⅰ・Ⅱ	
I.1 生細胞ビデオ質量分析・分子追跡法による創薬高速化 ーヒト1生細胞ダイレクト薬物代謝・局在追跡から未来へー 升島 努(広島大学大学院) 13 II.創薬開発の迅速化を目指して−国立がん研究センターにおける	 4. 市民公開シンポジウムの報告 25 5. 〈連載〉最先端の医療とそれを支える基礎研究の現状と展望 薬物トランスポーターに関する FDA 白書と OAT1/OAT: 遠藤 仁 (ジェイファーマ (株) 代表取締役) 31
ファーストインマン試験の体制整備— 山本 昇(国立がん研究センター中央病院)——— 14	6. <新連載>学会の思い出話
日本	第1話: はじめて学会に参加したときと発表したとき 鎌滝 哲也 (北海道大学名誉教授) ———— 35
1) In vitro/in vivo アプローチによる薬物肝取り込みトランスポーターの評価およびトランスレーショナルリサーチへの展開今岡 知己(第一三共株式会社)	7. HAB 研究機構 会員の頁(1) 膜輸送体研究におけるヒト試料の重要性と今後の課題 杉浦 智子、加藤 将夫(金沢大学)
2) ヒト組織を用いた腎・消化管における薬物輸送ならびに 相互作用の予測 楠原 洋之(東京大学大学院)	(2) 薬物の臨床での安全性を担保するためのヒト代謝物 予測への取り組み
間が、任之(東京人子人子内) 3) タンパク質の高感度同時絶対定量法を用いた創薬科学の新展開	山口 嘉隆 (塩野義製薬株式会社) ————40
寺崎 哲也(東北大学大学院)	8. 会議議事録
4)がん薬物療法におけるバイオマーカーに関しての最近の知見 西尾 和人 (近畿大学)	(1) 第 25 回理事・監事会議事録(抜粋)(2) 第 26 回理事・監事会第 10 回評議員会
(5) シンポジウムⅡ	合同会議議事録(抜粋)
「創薬への応用を目指した各種細胞テクノロジーの進展」 - 20	(3) 第 10 回総会議事録(抜粋)
1) 創薬のための新規細胞アッセイ技術 金森 敏幸 (独立行政法人産業技術総合研究所)	(4) 第 62 回倫理委員会議事録(抜粋)
2) ヒト消化管手術検体を利用した薬物吸収性評価 三宅 正晃(大塚製薬株式会社)	9. お知らせ 46
3)サンドイッチ培養肝細胞を用いた胆汁排泄の in vivo 予測	編集後記

1. 〈巻頭言〉

アンメット・メディカル・ニーズ - 医療の現場から-

自治医科大学臨床薬理学

藤村 昭夫



アンメット・メディカル・ニーズ (Unmet Medical Needs)とは、未だ有効な治療法 が確立されておらず、医薬品等の開発が強 く望まれている診療分野における医療ニー ズをいいます。2005年、ヒューマンサイ エンス振興財団が全国の医師を対象に60 疾患(病態)の治療満足度と治療における 薬剤貢献度を調査した結果、33 疾患(病態) で治療満足度および薬剤貢献度が50%以 下であることが明らかにされています1)。 したがって、特にこれら33疾患(病態) に対するメディカル・ニーズは高いものと 考えられますが、2010年時点における新 薬の開発状況を観ると、アルツハイマー病 や肺がん等に対する新薬開発は盛んに行な われていますが、脳血管性痴呆や糖尿病性 腎症等に対する新薬開発はほとんど行なわ れていません 1)。このようなアンメット・ メディカル・ニーズに対する製薬企業(社 会)の取り組みの濃度差は複数の要因に依 るものと思いますが、その一つとして、現 在の科学技術レベルではそもそも開発が困 難な場合が考えられます。科学立国を目指 すわが国としてはさらに生命科学のレベル アップを計り、アンメット・メディカル・ ニーズの解消に貢献することが望まれま

す。以上は創薬から観たアンメット・メディカル・ニーズでありますが、次に医療の現場から観たアンメット・メディカル・ニーズを自治医科大学附属病院の現状を踏まえながら述べたいと思います。

自治医科大学附属病院は病床数 1000 余りの病院ですが、日頃様々なアンメット・メディカル・ニーズに関する要望が薬事委員会や薬剤部に寄せられ、それに対して以下のように対応しています。

- 1)特別入手薬:平成11年度以来、11品目が海外から輸入されましたが、多くは抗がん剤であり、その後、わが国でも医薬品として認可された薬剤もあります。さらに16品目(成分)が国内から調達されましたが、これらのうち抗HIV薬は厚生労動省エイズ治療研究班より、また抗マラリヤ薬は厚生労動省熱帯病治療薬研究班より入手したものです。
- 2) 院内製剤:院内製剤には、保険上認められる範囲内で調剤業務の効率化、簡素化を目的とした一般製剤と、市販されていない薬剤や保険上認められていない剤型を使用することを目的とした特殊製剤があります。例えば、高齢者や小児は嚥下能力が低いために錠剤やカプセル剤を服用すること

が出来ない場合があり、その時は止むを得ず錠剤の粉砕・カプセル剤の開封等の加工を行い投与することがあります。ただし、この場合は承認外の剤型となるために薬物動態学的検討はなされていません。現在、院内では一般製剤が47品目、特殊製剤が85品目登録されています。いずれも患者の利便性を考慮したものであり、将来、企業が製品化することが望まれます。

3) その他、特記すべきものとして公知申 請による医薬品の承認があります。これは、 欧米で使用が認められていても、わが国で は認められていない医薬品について、学会 や患者団体から要望(公知申請)のあった もののうち、薬事・食品衛生審議会が審査 し、医薬品として承認するシステムです。 平成24年6月22日現在、公知申請によ り承認された医薬品は47品目、近く承認 される見込みの医薬品は4品目となって います。またこれとは別に、社会保険診療 報酬支払基金は、保険審査上は原則支払い を認める適応外使用例を 197 例公表して います(平成24年3月時点)。これらは いずれも医療現場におけるアンメット・メ ディカル・ニーズを解消することを目指し

たものであり、このような流れは続くものと思われます。

以上に述べた点は主にアンメット・メ ディカル・ニーズの所謂ハードウエアに関 するものでありますが、薬剤があってもそ れだけでは十分でありません。適切な薬物 療法を実施するためにはソフトウエア(情 報)を充実させる必要があります。特に高 齢者、小児および妊産婦に関する情報が非 常に少ないために、薬剤があっても使えな い、あるいは使い難い状況にあると言って も過言ではありません。医薬品として承認 される時点で、臨床の場で必要とされる情 報が十分揃っていることが理想的ですが、 そうでない場合でも、企業は市販後に適正 使用に必要な情報をさらに蓄積し、これを 提供することが重要だと思います。また、 適正使用法の確立を企業のみに任せるので はなく、臨床薬効評価に携わる研究者の責 務も大であることは言うまでもありませ

(本稿をまとめるに当たりご協力頂きました自治医科大学附属病院薬剤部須藤薬剤部長および片野主任薬剤師に感謝します)

参考文献

1. 江口武志、大久保昌美 アンメット・メディカル・ニーズに対する医薬品の開発・承認状況 政策研ニュース 31、1-4、2010

2. <オピニオン>ヒト組織の利活用について思うこと

(1) 最近のトランスレーショナルリサーチ(TR研究)について

北海道大学探索医療教育研究センター

杉田 修

最近、トランスレーショナルリサーチ (Translational research:以後TR)という 言葉をよく耳にいたします。これは、アカ デミア(大学)における基礎医学に関する 研究成果を実際に医療現場に反映させるた めの開発支援活動のことを指し、「橋渡し 研究」とも呼ばれています。今回はこの貴 重な機会をHAB会員の先生方にTRの概 略をご紹介する機会とさせていただきま す。

我が国のTRは医薬品、医療機器、診断薬、 細胞治療、再生医療などのアカデミアにおける研究成果をシーズ(医薬品・医療機器等の候補となる物質等)として前臨床試験、 医師主導治験、薬事対応および知的財産等から支援しながら企業へのライセンスアウトや薬事承認を通じて国民への医療に結びつけることを目的に、文部科学省の「橋渡し研究支援推進プログラム」事業として平成19年度から第一期目がスタートしました。

第一期は TR の基盤整備としてシーズの 支援に比重が置かれましたが、同時に TR 事業の核となる人材や医師主導治験に必要 な生物統計家やデータマネジャーなどの支 援スタッフの育成も進めて来ています。平 成 24 年度からは、これまでの構築基盤を

ワンポイント解説

国立大学を拠点とする TR 研究がいよい よ佳境に差し掛かってきました。アカ デミア創薬の成果が見られるのも時間 の問題です。

基にシーズ育成能力をさらに強化することを目的に第二期目の事業として「橋渡し研究加速ネットワークプログラム」がスタートしました。現在、北海道臨床開発機構(北海道大学、札幌医科大学、旭川医科大学:HTR)、東北大学、東京大学、京都大学、大阪大学、九州大学の6ヶ所がTR支援拠点として採択され開発・支援の加速化や拠点間の連携をはかりながら事業に取り組んでいます(最近新拠点として名古屋大学が採択されました)。現在までに薬事承認を取得したシーズもあり事業は計画通りに進んでいると評価されています。

通常企業における薬品開発等の開発は探索、非臨床試験、臨床試験、申請という段階を経ますが、TRでは、主にアカデミアの基礎研究の成果をシーズの対象としていること、および大学自体は製造販売業者になれないため、承認申請の必要なシーズでは臨床での有用性(POC)が確認された段階などで企業にライセンスアウトされます

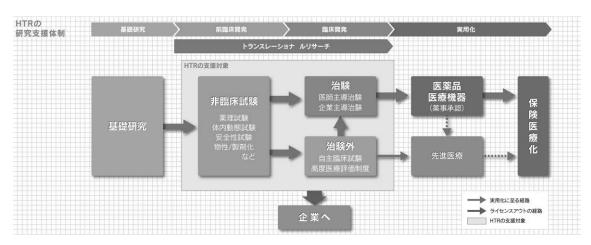


図1 TRにおける支援体制

が、この二点が特徴的なTRの開発スタイルです。従って、TRの活動は主に非臨床試験およびPOC取得のための医師主導治験の支援に焦点が置かれます。

また、医療機器に関するシーズは各拠点には大学病院が併設されているため、医療現場のニーズを直接反映したシーズが多数存在し、高精度の診断薬をはじめ国際標準を目指すような高度な医療機器まで医療現場を反映した実用的なシーズが多くあります。

また、進歩の著しい分野である細胞治療や再生治療などは技術面ばかりでなく薬事法、(独) 医薬品医療機器総合機構を中心にガイドラインの制定や改正、倫理面等に注意を払いながら支援を続けています。このように、TR はアカデミアの立地を最大限に反映ながら、活動を本格化したところと言えましょう。

現在 TR は加速期に移行しましたが、多 くのシーズを支援しつつ具体化してゆくに はいくつかの課題を改善しながらの運営が 必要です。具体的には、継続的なシーズの 確保(入口戦略)およびライセンスアウト 後もスームレスに開発できるような体制強 化(出口戦略)が極めて重要になると考え られます。

「入口戦略」とは、TRではアカデミアか らの独創的かつ医療に役立つシーズである ことが求められますが、加えて企業にライ センスアウト可能な開発戦略をもちながら 支援をしてゆくことが必要です。すなわち、 多くの研究成果の中からシーズの開発の可 能性を評価し、開発方針を研究者と共有化 してゆくような確実な開発支援は、安定的 に有望なシーズの確保につながり、TR運 営の大きな支えになります。また、TRで は薬事承認のために開発中に企業にシーズ を移管しますが、これは TR 側からは「出 口」、企業側では「導入」に相当します。 導出先の企業の選定も重要ですが、企業側 に開発の主管が移った後もシームレスに開 発が継続できるような信頼性の高い試験成 績、各種報告書や治験物の成績等を提供で きる体制の基で「出口戦略」を運用するこ とが TR 研究のシーズの流れをさらに促す ことになります。

これらは ①アカデミアの研究者と議論できる人材の確保 ②医薬品(医療機器)の開発経験をもつ人材の確保、③適切な治験を行うための G(X)P 体制の構築、④薬事専門家の確保、⑤レギュラトリーサイエンス教育の実施、⑥医師主導治験を行うための長期的な資金の確保、など具体的な対応策に集約され、解消に向けての具体的対応が必要です。特に G(X)P 体制の構築(特に治験薬 GMP)や薬事対応などは長期的視野に立ってアカデミアの中でしっかりと

構築・運営して行くことが橋渡し研究全体 の加速化に直結するものと考えています。

HTR 内でもいくつかの医師主導治験が進むと同時に、既に薬事承認も取得したものもあり、アカデミア発の製品が医療現場へ登場する段階にまで進んでまいりました。今後もアカデミアの研究成果から革新的な医薬品、医療機器、診断薬などを継続的に創出してゆくことで、TR が真に我が国の医療の新たな潮流となるよう努力を続けたいと思います。

(2) Cell-based Assay における細胞品質の重要性

名古屋大学 創薬科学研究科 基盤創薬学専攻

加藤 竜司

新薬開発の成功率が大きく低下しつつある近年、Cell-based Assay は創薬研究においてより重要な位置を占めつつある。さらに iPS 細胞や Muse 細胞のような Stem Cell Science の急速な発展と進歩や、動物実験代替を求める強い社会的要望や規制の変化により、Cell-based Assay が、「Human Cell だからこそできる評価」「希少な疾患まで評価できる系」として再び脚光を浴びつつある。

創薬研究における Cell-based Assay には、膨大な量の化合物ライブラリの評価を評価する High Throughput Screening (HTS) での利用が期待される。言うまで

ワンポイント解説

細胞アッセイに用いている今日の細胞は、昨日の細胞とどれほど同じなのだろうか?アッセイ結果の根幹を担う細胞品質について考えます。

もなく HTS は自動化や高精度化を可能とするハードウェア、解析のためのソフトウェア、評価アッセイ系との融合芸術である。 Thermo Fisher Scientific Inc.、Tecan group Ltd.、TAP Biosystems、PerkinElmer Inc.、Molecular Devices LLC., Matrical Inc.、Aurora Biomed Inc. など数多くのグローバル企業が HTS をサポートするハー

ドウェア、ソフトウェア、消耗品等を提供しており、Cell-based Assay を実現する工学技術の水準は極めて高い。しかし、そのアッセイデータの根幹を担う「細胞」は、一体どれほどの水準で管理されているのだろうか?HTS のために大量培養される細胞には、どれほどの安定性・均一性があるのだろうか?

1907 年 Harrison らに報告された in vitro での培養細胞の観察研究 1) を原点として、細胞培養は 20 世紀に華々しい発展を遂げているが、現在の培養手技が確立するのは 20 世紀も後半になってからである 2,3,4)。このため、未だ多くの細胞培養方法は、「言葉や数字にできない」感覚的な条件で支配されている部分があまりにも多い。今後、より多くの細胞種、細胞評価系の導入が想定される創薬 HTS において、このような職人技での対応には限界があり、細胞培養という職人技の工業化はボトルネックであると筆者は考えている。

筆者は生物工学を学問的背景に持つため、このような細胞培養技術の現状を食品生産工業化の歴史と重ねて見てしまう。古来よりパンやアルコールなどの微生物を用いた食品生産は、培われた経験と職人技が支えるものであった。毎朝ほぼ同じ味と食感のパンがコンビニに並び、同じ味の日本酒が大量販売されるような現実は、わずか100年前のパン職人や杜氏には、到底想像できなかったであろう。なぜなら、発酵食品は「経験と感を頼りにして毎日の変化に応じて作らないと無理で、画一化など不可能なもの」であったからである。これは現在、細胞を扱う研究者の気持ちに非常に近い。しかその職人技は、主役となる微

生物の基礎的な研究や、工業化のための実 学的研究がもたらす「微生物品質の安定化」 によって工業化されてきた。例えば工業用 に大量生産されるパン酵母は、細胞周期と 発酵能との研究成果を生かした制御を行う ことで、品質安定化を達成している。これ に比べ、Cell-base Assay の主役である細 胞の品質に関して、我々はあまりにも目を つむってしまっていないだろうか。現在、 我々が入手できるヒト細胞の品質に関する 情報は恐ろしく少ない。異常性が無い、感 染リスクが無い、などの記載こそあるが、 品質の安定性は信じるしかなく、どの時期 のものかさえもわからないデータシートの 写真を元に細胞培養を開始しなくてはいけ ない現状は、まるでお見合い相手を1通 の手紙だけから推測して決めるようなもの である。

筆者は、評価に用いる培養細胞の品質 を定量的にチェックすることが Cell-based Assay の真価を高めるために非常に重要で あると考え、画像を用いた非破壊的な細胞 評価系の重要性を提唱している。この理 由は、細胞生物学を支えてきた細胞培養 は、毎日の細胞メンテナンスに「破壊的に 得られる情報(遺伝子やタンパク質などの 情報)」を全く使っていないにも関わらず、 一定の細胞品質を担保し続けてきている歴 史的実績があるからである。また、特に難 しい細胞培養を行う熟練者にヒアリングを 行うと、細胞品質管理のポイントはいつも 「日々の細胞の観察結果」に帰着するので ある。細胞培養の教科書においてさえ、細 胞の観察によって細胞活性からコンフレン トの度合いまで、ほぼ全てを視覚的な情報 で判定している。

このような細胞画像から得られる情報と 品質との関係性に関しては、核の形と癌転 移の関連性、細胞形態と神経細胞分化度の 関連など、複数の報告がある。紀ノ岡ら は、細胞の運動性に着目し、細胞の品質劣 化を動的情報のモニタリングで評価できる 可能性を示しているり。さらに、細胞画像 の解析によって細胞表面の受容体クラスタ の挙動まで数値化し評価する技術も開発さ れている。このため、細胞画像は細胞培養 の職人の感覚を数値化できる可能性だけで はなく、職人を凌駕する「動き」や「表面 の分子の挙動」まで評価できる可能性を もっている。筆者らは、株式会社ニコンと の共同研究により、自動細胞モニタリング 装置 BioStation CT を用いた経時的な細胞 形態情報を多変量解析モデルで解析するこ とで、幹細胞の分化度や細胞寿命を定量評 価し、さらには事前予測することが可能であることをも示してきている⁶。

即ち、歴史的に細胞培養の熟練者が用い てきた「視覚的な情報」は、現在の画像撮 影装置や解析ソフトの発展により、細胞品 質を反映した評価項目として用いること ができるようになりつつある。Cell-based Assay が多くの製薬企業で多用されつつあ る中、ハードウェアやソフトウェアといっ た HTS プラットホームはどの製薬メー カーも同一である。このとき、評価法その ものの独自性と共に、評価法の精度(細胞 の品質管理)ということが競争力の一端を 担うのではないだろうか?このような創薬 開発力を支援するような細胞品質評価法の 重要性を今後も提案・実証しながら、日本 の創薬のブランド化に貢献することを祈念 している。

参考文献

- 1. Harrison R.G.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 4,140-145(1907)
- 2. Gey, G.O., et al.: Cancer Res., 12, 364-365 (1952)
- 3. Collen, D. et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 231,146-152 (1984)
- 4. Hallet PJ, et al.: J. Neuroscience, 26, 4690–4700 (2006)
- 5. Kino-oka, M. et al.: J. Biosci. Bioeng., 107, 544 (2009)
- 6. Sasaki H. et al.: http://rd.springer.com/chapter/10.1007/8415_2012_132 (online book) (2012)

3. 第 19 回 HAB 研究機構学術年会の報告 (1) 第 19 回 HAB 研究機構学術年会を終えて

学術年会長 泉 高司(第一三共株式会社)

第19回HAB研究機構学術年会を、平成24年5月18日(金)、19日(金)の二日間にわたり、昭和大学上条講堂において開催し、約190名の方にご参加頂き無事終了することができました。まず、年会の準備、企画、司会、講演および参加をいただきました関係各位に御礼申し上げます。

本年度の学術年会のメインテーマとし て「創薬開発の迅速化を目指して-探索的 IND 試験とトランスレーショナル研究の進 展一」を掲げ、基礎研究を臨床に反映させ る橋渡し研究であるトランスレーショナル 研究の最近の進展、創薬への応用を目指し た各種細胞テクノロジーの進展、早期探索 的臨床試験におけるヒト組織を用いた in vitro 試験の重要性に関する3つのシンポジ ウムを開催しました。どのシンポジウムも 演者の先生方から、最新の研究成果をご紹 介され、有益な情報を提供して頂いたと考 えております。今回の特別講演は、FDA か ら Shiew-Mei Huang 先生をお招きし、今年 の2月に発表された薬物相互作用に関する ドラフトガイダンスに関する話題をご紹介 いただきました。また、招待講演として広 島大学大学院の升島努先生から、1細胞高 速分子分析法に関するイノベーション技術 の現状と今後の応用性について、国立がん 研究センター中央病院から、当初予定され ていた藤原康弘先生がご都合によりご欠席 となったため、同病院の山本 昇先生から国 内の早期臨床試験の体制整備の現状につい

てご講演いただきました。一般発表に関しても、大学および企業から最新の研究内容について数多くの発表をいただきました。全体を通して、今回の年会のキーワードであります"トランスレーショナル研究"に関連する、ヒト由来組織を用いて得られた情報から臨床を予測する数多くの発表が行われ、今後のこの分野の重要性と発展性を改めて再認識することができました。

年会に引き続き、市民公開シンポジウム として「大きく変わった肺がん治療」とい うテーマで、吉野一郎先生(千葉大学医学 部附属病院)、関根郁夫先生(千葉大学医 学部附属病院)、白根正智先生(中外製薬 株式会社)のご公演をいただき、有意義な 質疑応答が行われました。

来年は、記念すべき第20回学術年会として、豊島 聰先生(日本薬剤師研修センター理事長)の年会長の下、レギュラトリーサイエンスを主題として開催される予定です。次回が盛会に開催されますよう祈念しております。



プログラム

■ 1 日目:2012年5月18日(金)

特別講演

Scientific Perspective – Evaluation of Drug-Drug Interactions Shiew-Mei Huang, Ph.D. (Food and Drug Administration ,USA)

招待講演 I

1生細胞ビデオ質量分析・分子追跡法による創薬高速化 ーヒト1生細胞ダイレクト薬物代謝・局在追跡から未来へー 升島 努(広島大学大学院 医歯薬保健学研究院)

シンポジウムI「トランスレーショナル研究の進展」

In vitro/in vivo アプローチによる薬物肝取りこみトランスポーターの評価およびトランスレーショナルリサーチへの展開

今岡 知己(第一三共株式会社 薬物動態研究所)

ヒト組織を用いた腎・消化管における薬物輸送ならびに相互作用の予測 楠原 洋之(東京大学大学院薬学系研究科 分子薬物動態学教室)

タンパク質の高感度同時絶対定量法を用いた創薬科学の新展開 寺崎 哲也(東北大学大学院薬学研究科 薬物送達学分野)

がん薬物療法におけるバイオマーカーに関しての最近の知見 西尾 和人(近畿大学医学部 ゲノム生物学講座)

シンポジウムⅡ「創薬への応用を目指した各種細胞テクノロジーの進展」

創薬のための新規細胞アッセイ技術

金森 敏幸(独立行政法人産業技術総合研究所 幹細胞工学研究センター)

ヒト消化管手術検体を利用した薬物吸収性評価

三宅 正晃 (大塚製薬株式会社 製剤研究所)

サンドイッチ培養肝細胞を用いた胆汁排泄の in vivo 予測の検証 中仮屋 匡紀(武田薬品工業株式会社 医薬研究本部 薬物動態研究所)

HepaRG® 細胞及びヒト化マウス (Tg マウス /PXB® マウス) を用いた酵素誘導評価 長谷川 真絹 (協和発酵キリン株式会社 研究本部 薬物動態研究所)

一般講演

ヒト CAR 活性化物質検出のための新規レポーターアッセイ系の開発 吉成 浩一(東北大学大学院 薬学研究科)

肝細胞を用いた薬物非結合型濃度の in vitro 推定法 中田 智久(田辺三菱製薬株式会社 薬物動態研究所)

ヒト肝細胞を用いた安全性評価法の検討

ーモデル化合物を用いたヒト肝細胞、ラット in vitro / in vivo の比較ー 伊藤 和美(第一三共株式会社 安全性研究所) ヒトおよびラット肝細胞キメラマウスを用いたアルデヒドオキシダーゼで代謝される FK3453 のヒト代謝動態予測

佐能 正剛(広島大学大学院 医歯薬保健学研究科)

非臨床/臨床代謝試験から得られた課題と取り組み―自社化合物を例として―

関口 和孝(塩野義製薬株式会社 創薬・開発研究所 薬物動態研究部門)

実験動物とヒト肝試料を活用したヒト放射線内部被ばく線量評価の改良 山崎 浩史(昭和薬科大学)

ランチョンセミナー (主催:積水メディカル株式会社)

In vitro 代謝、輸送データを基にした薬物間相互作用の予測における PBPK モデルの有用性; FDA ドラフトガイダンスを背景に

杉山 雄一(独立行政法人理化学研究所 杉山特別研究室)

■ 2 日目: 2012 年 5 月 19 日 (十)

招待講演Ⅱ

創薬開発の迅速化を目指して

- -国立がん研究センターにおけるファーストインマン試験の体制整備-藤原 康弘 * (国立がん研究センター中央病院)
- * 当日は都合により、演者が同院の山本 昇氏に変更となりました。

<u>シンポジウムⅢ</u>「早期探索的臨床試験におけるヒト組織を用いた in vitro 試験の重要性」

早期探索的臨床試験の結果解釈におけるヒト組織を用いた in vitro 試験の重要性

杉山 雄一(独立行政法人理化学研究所 杉山特別研究室)

MD 試験のアベイラビリティ(F)測定値から治療投与量での F の予測における in vitro 試験の重要性

山下 伸二 (摂南大学薬学部 薬剤学研究室)

MD 試験と in vitro 試験の活用による薬物間相互作用の予測

前田 和哉(東京大学大学院薬学系研究科 分子薬物動態学教室)

肝臓への取り込み、胆汁排泄を PET イメージングで捉える:In vitro 試験との併用の重要性 木村 寛之(京都大学環境安全保健機構・放射性同位元素総合センター)

早期探索臨床試験への企業からの期待

中井 康博(大正製薬株式会社 薬物動態研究室)

市民公開シンポジウム「大きく変わった肺がん治療」

肺がん外科治療の最前線

吉野 一郎(千葉大学医学部附属病院 呼吸器外科)

肺がんに対する薬物療法の進歩

関根 郁夫(千葉大学医学部附属病院 臨床腫瘍部)

新しい肺がん治療薬~分子標的薬を中心に

白根 正智(中外製薬株式会社 オンコロジー学術情報部)

(2)特別講演

Scientific Perspective – Evaluation of Drug-Drug Interactions

Shiew-Mei Huang, Ph.D. (Food and Drug Administration ,USA)

本年の2月に薬物相互作用に関する新しいドラフトガイダンスがFDAから発表された。Huang 先生は、このガイダンスの作成メンバーのお一人である。また、新ガイダンスの特徴のひとつである薬物トランスポーターに関する評価法について、この領域の専門家が集まり検討されたInternational Transporter Consortium の中心メンバーとしても有名である。

今回のドラフトガイダンスの大きな特徴のひとつは、2006年度版では薬物トランスポーターとして取り上げられていたP-gp以外に、BCRP、OATP、OAT、OCTなどの多くの薬物トランスポーターが対象にされたことである。ガイダンスでは、各トランスポーターに対する薬物間相互作用(DDI)評価のdecision treeも詳細に示されている。一方、薬物代謝に関しても、従来のCYP代謝以外に、UGT代謝やその他の薬物代謝に関する評価の記載が加えられている。

もうひとつの大きな特徴は、In vitro 試験から得られた結果から、in vivo DDI 試験を実施する基準に、従来の static model に加えて、dynamic model、physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) モデル等の利用が推奨されたことである。また、このmodeling & simulation を利用することで、in vivo DDI 試験を省略することも可能である。最終的には、こうした DDI による薬物動態の変化と薬効、安全性との therapeutic window との関係に基づき、薬物の labeling が決定される。

製薬メーカーの薬物動態研究者にとって、このドラフトガイダンスを基に将来発表される最終的な DDI ガイダンスに、いかに対応していくべきか、特に薬物トランスポーター評価や modeling & simulation などへの対応は、今後の大きな課題であることを改めて認識させられた発表であった。

(文責:第一三共株式会社 泉 高司)



(3) 招待講演 [

1生細胞ビデオ質量分析・分子追跡法による創薬高速化 -ヒト1生細胞ダイレクト薬物代謝・局在追跡から未来へ-

升島 努(広島大学大学院 医歯薬保健学研究院)

近年の細胞生物学そして分析機器などの進歩 により、生細胞の形態やさまざまな細胞内の分 子変化が動画で観察されるようになった。升島 先生の研究室では、ビデオ顕微鏡で観察しなが ら、ナノスプレーチップという先端口径数ミク ロンの一種のキャピラリーで、細胞から細胞 質や細胞内小顆粒を直接吸い上げ、吸い上げた 試料を超感度の質量分析装置を用いて分析・定 量されることに成功された。このビデオマスス コープと名づけられた技術により、目的とする 細胞内部の細胞成分や小器官をその先端に吸引 補足し、これをイオン化溶媒とともにダイレク トに微細な霧(ナノスプレー)として質量分析 計に導入して分子検出する技術であるが、1細 胞から採取する試料であるため、当然のことな がら質量分析の検出限界との戦いとなり、7年 間かかってようやく分析できるようになったと いうことであった。

講演では、アレルギーモデルとして RBL-2H3 細胞でヒスタミンの動態を検討した例が報告され、この分析機器を用いることで顆粒特異的ピーク 66 本、細胞質特異的ピークが 8 本検出され、その中で、ヒスタミンは細胞質には検出されず、顆粒成分からのみ検出され、細胞内の局在が示されたということであった。また、創薬研究では代謝物の超微量定量が求められているが、タモキシフェンの代謝を HepG2、ヒトヘパトサイト、そしてホモジネイトで検討した結果、タモキシフェン未変化体が細胞質にあることを確認した。タモキシフェン代謝物についても追跡した結果、HepG2 群ではタモキシフェンからメチル基が脱離した N- デスメチルタモキシフェン、水酸基が付加した 4- ヒドロ

キシタモキシフェン、タモキシフェン -N-オキ シド、3,4-ジヒドロキシタモキシフェン、4-ヒ ドロキシタモキシフェン -N- オキシドの 4種の 代謝物が検出された。さらに、ヒトヘパトサイ トでは、これらの代謝物に加え、さらに5種 の代謝物が検出されたということであった。ま た、液胞成分からはタモキシフェン未変化体が 検出され、代謝物は細胞質から検出されたとい うことで、代検物の細胞内での輸送に関しても 本測定方法で追跡できるとのことであった。ま た、クロザピン処理をした HepG2 細胞内にホ スホリピドーシスが起こり、この未変化体は脂 肪滴にのみ検出され、代謝物は細胞質に局在が 観察されたということで、未変化体、そして代 謝物の細胞内での経時的な局在も観察されたと いうことであった。さらに、エトキシクマリン の代謝を指標としてタフロプロストの代謝を検 討したところ、細胞間でエトキシクマリンの代 謝には変化がないものの、タフロプロストの代 謝には変動が見られ、細胞間で代謝にゆらぎが 観察されたとのことで、今後、同一プレート内 のヘパトサイトでも、それぞれ薬物代謝が異な るということで、今後生命現象を説明するうえ で考慮しなければならない現象を提示された。

低コストで高スピードが求められる今日の 創薬現場に、1個のヒトへパトサイトを用いて 10分以内で今日の薬物動態の現場で汎用され ている分析機器以上の情報をもたらす本法は、 情報の質も変え得る分析法となりうるというこ とで、今後の本法の果たす役割が期待されるも のであった。

(文責:HAB 研究機構事務局)

招待講演Ⅱ

創薬開発の迅速化を目指して

- 国立がん研究センターにおけるファーストインマン試験の体制整備-

山本 昇(国立がん研究センター中央病院)

まず、当初予定していた藤原康弘先生が 多忙であるため、山本 昇先生に変更になっ たことが、座長より報告された。

山本先生は、平成3年に広島大学医学部を卒業され、同7年より国立がんセンター中央病院でレジデントを開始され、20年に同病院臨床試験・治療開発部・臨床試験管理室長、22年に同呼吸器内科医長に就任され、23年からは呼吸器内科病棟医長を務められていることが、座長より紹介された。

山本先生は、まず、企業からの寄付金等 についての開示を行ったのち、日本におけるドラッグラグの問題について述べられ た。

1) 日本におけるドラッグラグについて

抗悪性腫瘍薬についての日本と欧米の承認時間差は 2.5~4年あり、その要因として、日本では海外での POC 確立を待って開発を開始することが多いこと、また、トラスツズマブ、イマチニブ、オラパニブ(申請試験中)、クリゾチニブ等のように、日本発のシーズであるにもかかわらず、海外で先行開発されたというように、日本における開発着手の遅れが主なものであるとした。この背景として、アカデミアとベンチャー・製薬企業の連携が不十分であることから、標的に対する薬剤開発から臨床試験導入までに遅れがあること、また、First-in Human 試験実施体制の未整備があ

り、結果として国内企業開発品でも海外で 先に臨床導入されることになると分析され た。一方、研究者に基礎研究偏重の傾向が あること、医師の多忙により治験業務を行 う余裕がないこと、臨床研究への低い評価、 更に、結果が出るまで時間がかかることが あり、これらも臨床研究推進への意欲を削いでいる。また、日本での市場性・収益性 の観点や企業内開発の優先順位といった企業の事業戦略、創薬ノウハウの不足、創薬 パラダイムシフトに対する対応の遅れ等に よるラグもあると分析した。社会的な問題 として、ベンチャー企業やベンチャー精神 にあふれた人材育成に適していない画一的 教育の問題も指摘された。

ドラッグラグ解消に向けては、産・官・学がお互いに協調し、アカデミア・ベンチャー発の新規薬剤の国内開発を促進することが必要であり、また、早期臨床試験(First-in Human)体制整備が必要であることが強調された。

2) 国立がん研究センター中央病院における治験の現状と課題

国立がん研究センター中央病院は、交通の便利な築地にあり立地条件が良く、地震に強い建物で、ベッド数も600、外来患者数1日1,000人、24の診療科で全がん種対応可能であること、また、同一敷地内に研究所があり臨床研究と基礎研究との間の連携をとりやすいこと、早期試験、国際共

同治験、医師主導治験を含む臨床試験につ いて豊富な経験があること、更に、治験の 体制を更に整備する計画が進行中であるこ とが説明された。中央病院における治験関 連職員数は 21 ~ 24 人で、これにデータ マネージメント部門、医師主導治験調整部 門、薬剤部、治験薬管理、臨床検査部、治 験外注検査、放射線診断部、事務部門等に よる治験支援体制がとられている。治験 実施数は平成 20 年度の 144 件から 23 年 度の177件程度、そのうち新規課題は年 に 46~57 件であった。23 年度の特徴と して、それまでほとんど行われてこなかっ た医療機器と体外診断薬の治験がそれぞれ 23件、32件契約された。一方、治験の申 請から契約までの事務手続き期間は 19 年 度の平均 71.6 日から 23 年度は 39 日と大 きく短縮した。なお、米国の治験機関であ る、START (Private Phase I center) およ び Karmanos Cancer Institute (Academic P-I program) と比較し、まだ、改善の余 地があると説明された。

3)早期・探索的臨床試験拠点整備事業及 び国立がん研究センター・Phase I センター について

世界に先駆けて臨床試験を実施し、日本初の革新的な医薬品・医療機器を創出するという目標に向けて、早期・探索的臨床試験拠点整備事業が平成23年度から始まっている。開発後期の治験の実施体制整備が重点であったこれまでの体制から、開発早期の治験、POC試験等の臨床研究やエビデンス創出につながる臨床研究の体制整備へFocusをシフトすることが計画されている。国立がん研究センター東病院も同整備事業の5つの拠点病院の一つとして選考された。

シーズ探索から早期臨床開発までを一貫して行うため、国立がん研究センターでは、東病院・中央病院・研究所が一体となって新薬開発を行うバーチャルな組織として、国立がん研究センター・Phase I センターを28年度までに恒常的な運営体制を確立することを目標に作業を進めており、築地キャンパスにおける整備状況について説明された。なお、従来の体制では、それぞれの診療科が中心となってPhase I 試験が行われ、症例集積能力はそれなりに十分であったが、チーム間の連携を強化するためPhase I 試験を診療科横断型のPhase I チームに変え、各診療科から医師が参画するように改革したとのことである。

最後に、東病院・中央病院・研究所が一体となって、First-in Human の医師主導治験や企業治験、未承認薬使用の医師主導治験を企業と共同実施、トランスレーショナルリサーチに挑み、ドラッグラグ克服を超えて"真"のイノベーション創出に尽力するとの決意が示された。

(文責:国立医薬品食品衛生研究所 大野 泰雄)

(4) シンポジウム I 「トランスレーショナル研究の進展」

S1-1 In vitro/in vivo アプローチによる薬物肝取りこみトランスポーターの評価および トランスレーショナルリサーチへの展開

今岡 知己(第一三共株式会社 薬物動態研究所)

- S1-2 ヒト組織を用いた腎・消化管における薬物輸送ならびに相互作用の予測 楠原 洋之(東京大学大学院薬学系研究科 分子薬物動態学教室)
- S1-3 タンパク質の高感度同時絶対定量法を用いた創薬科学の新展開 寺崎 哲也(東北大学大学院薬学研究科 薬物送達学分野)
- S1-4 がん薬物療法におけるバイオマーカーに関しての最近の知見 西尾 和人(近畿大学医学部 ゲノム生物学講座)

はじめに

トランスレーショナル研究とは、狭義に は分子生物学と臨床試験を橋渡しする研究 のことであるが、広義には、薬物動態や毒性、 薬理の in vitro データから in vivo への外挿 や動物からヒトへの予測などを含んでい る。いずれにしても、in vitro 研究から臨床 研究の成果を全て分け隔てなく融合、利用 し、より有効性と安全性の高い新薬開発の 推進を加速しようという思いは共通である。 本シンポジウムでは、まず、薬物動態関連 の話題として、まだ、in vitro データから in vivo への外挿によるヒトへの予測の報告 数が少ない薬物の肝取り込みトランスポー ターのトランスレーショナル研究について 第一三共株式会社の今岡先生より、次に腎 臓と消化管における薬物間相互作用(DDI) の重要性を東京大学の楠原先生よりご講演 をいただいた。その後、東北大学の寺崎先 生より、タンパク質の高感度同時絶対定量 法を薬物動態に応用した例とヒトの病態の メカニズム解析や疾患バイオマーカーの開 発に応用した例を、最後に近畿大学の西尾 先生より実際の臨床のがん薬物療法でバイ

オマーカーがどのように利用されているかをご紹介いただいた。このように本シンポジウムでは基礎から臨床まで、薬物動態から薬物療法まで正にシンポジウムのテーマにふさわしい幅の広い発表がなされた。

【S1-1】今岡 知己

薬物の血中から肝臓への取り込みを担う 有機アニオントランスポーター(OATP)は 多くの酸性薬物の血中からの消失の律速過 程となっている。また、OATPを介した薬物 間相互作用(DDI)の臨床報告も増えており、 最近 FDA から発表された DDI に関するドラ フトガイダンスの中にもこの評価の重要性 がディシジョンツリーと共に明記されてい る。これらのことより、医薬品の前臨床段 階から OATP の基質となる薬物の消失にど の程度このトランスポーターが寄与するの かを把握しておくことは重要である。

本研究では、ラット *in vitro* から *in vivo* へ、ヒト *in vitro* から *in vivo* へ OATP の消失クリアランスに対する寄与に関してトランスレーショナル研究を行った。まず、*in vivo* でラットに Oatp 阻害剤であるリファンピシンを 30 mg/kg 経口投与することによ

り、Oatp を選択的に阻害することができる か検討した。リファンピシンと同時に Oatp の基質であるスルホブロモフタレイン(BSP) を3 mg/kg静脈内投与したところ、リファ ンピシンは BSP のクリアランスを 1/30 に 低下させたのに対し、Cyp3aの基質であ るミダゾラムを 10 mg/kg 経口投与した際 には、その経口クリアランスに影響を与え なかった。このことより、リファンピシン (30 mg/kg) をラットに併用投与すること により薬物の体内動態における Oatp の関与 を in vivo で評価できることが分かった。次 に、体内からの消失に Oatp の関与が知ら れている6種類のスタチン系薬物に適用し て、リファンピシンによるクリアランスの 低下を検討した。その結果、いずれの薬物 も静脈内投与後それらのクリアランスがリ ファンピシン投与群で 1/3 から 1/6 とな り、Oatpの関与が確認された。さらに、in vitro における取り込みトランスポーターの 寄与について検討するためラット肝細胞を 用いて conventional uptake assay と medialoss assay を行った。これらの系から得られ た結果を合わせて mechanistic model 解析す ることにより、受動拡散および代謝クリア ランスの評価と取り込みと消失クリアラン スを評価可能である。この系に先に使用し たスタチン系薬物を適用し、100µM リファ ンピシン存在下での消失を検討したところ、 その低下が確認できた。これらラットで得 られた in vitro データを基に生理学的薬物 動態(PBPK)モデルに組み込んで、in vivo ラットの薬物動態をシミュレートした結果、 リファンピシン併用時のデータを含めて in vivoの静脈内投与後の血漿中濃度推移を良 好に予測できることが明らかとなった。

ラットにおいては in vitro から in vivo が 外挿可能であることが認められたため、次 にヒト新鮮肝細胞を用いて同様の検討を 行った。その結果、ロスバスタチンのヒト の静脈内投与後の血漿中濃度推移を良好に 予測できることがわかった。これらのこと より、conventional uptake assay と medialoss assay を合わせて mechanistic model で 解析し、得られたパラメータを PBPK モデ ルに組み込む手法は、ヒトにおける OATP 基質の薬物動態を予測するのに有用な方法 であると考えられた。今回は、in vivo デー タがあらかじめ得られている薬物の静脈内 投与後の血漿中濃度推移の予測結果につい て示されたが、今後、経口投与後の薬物動 態の予測にも適用可能なのか、新規化合物 のプロスペクティブな予測にも使用できる のかについて更なる検討が望まれる。

【S1-2】楠原 洋之

腎臓と消化管には様々なトランスポーターが発現しており、薬物の体内動態やその変動に影響を及ぼすことが知られている。そのため、細胞レベルで各トランスポーターの影響を検討し、各素過程を統合することにより、トランスポーターと臨床での薬物動態や個体レベルでの変動との関連を検討することは重要である。

腎臓では主に近位尿細管にトランスポーターは発現している。その中でもアニオン系薬物を排泄する基底膜側に存在する2種類の有機アニオントランスポーター(OAT1,OAT3)および1種類の有機カチオントランスポーター(OCT2)が重要であることが、FDAのドラフトガイダンスにも記載されている。一方、これに加えて刷子縁膜側に存在し、カチオン系薬物の細胞から

の排出に関与するトランスポーターである multidrug and toxin extrusion (MATE) の重 要性も指摘されてきている。演者は MATE の選択的な阻害剤であるピリメタメンを用 いて、OCT2 および MATE の基質であるメ トフォルミンの薬物動態への影響を検討し た。その結果、ヒトにおいて、メトフォル ミンの経口クリアランスがピリメタミンに より低下することが認められた。しかしな がら、そのクリアランスの低下の程度は、in vitro から予測するより小さかった。この原 因として、メトフォルミンが取り込み律速 型の腎クリアランスを示し、MATEの阻害 の影響を十分に評価できていない可能性が 考えられる。このような場合、基質の組織 中濃度の濃度が大きく上昇することが想定 され、血漿中濃度では判断できない DDI に つながる恐れがある。現在、ヒトを用いた positron emission tomography (PET) 試験 によりその確認検証が計画されており、腎 の排出トランスポーターを阻害した場合の PET 試験による DDI 研究の必要性について 議論される予定である。

小腸には様々な取り込みおよび排出トランスポーターが発現し、薬物によっては両方の基質となるため、複雑な薬物動態を示す場合や逆にそれらの影響が相殺されて見かけ関与がないように見える場合などが見られる。通常、スルファサラジンは小腸における吸収に濃度依存性は見られないが、排出トランスポーターの一つであるbreast cancer resistance protein (BCRP) の阻害剤である Ko134 存在下では、濃度依存的な飽和性が観察される。同様な結果がシプロフロキサシンを用いた研究でも報告されており、これら2つの薬物とも両方の基質になっ

ていることが示唆される。同様にグレープフルーツジュースなど両方のトランスポーターを阻害するものも多くあり、小腸におけるDDI発現機序は複雑である。今後、小腸における取り込みおよび排出トランスポーターの阻害の影響を分離評価し、そのエビデンスを蓄積することにより、より定量的なDDI評価が可能になるものと期待される。

【S1-3】 寺崎 哲也

薬物動態研究試験における種々の実験系(in vivo、in vitro、動物種、加齢、性差、病態などによる相異系)で得られた結果を解析・統合・解釈するうえで、機能性タンパク質の絶対発現量を調べる事は、非臨床・臨床試験における結果を総合的に捉える点で重要である。

血液脳関門に関する P- 糖蛋白質レベルの 発現量についても動物種差による P- 糖蛋白 質や BCRP の排出輸送活性の違いを蛋白質 絶対発現量を考慮することでヒトの脳内分 布特性の違いを評価できるようになった。 このことは、血液脳関門に関してだけでな く、肝臓、腎臓、小腸など薬物動態に関わ る重要な臓器についても同様のアプローチ が可能であることを提示している。

また、肝臓での酵素や輸送担体の蛋白質発現の誘導・抑制を評価することは、ヒト化モデル動物の活用により各系で示されるデータをヒトへ外挿する際に役立つ。更にはCYPのサブタイプについて蛋白質の絶対発現量を測定することにより発現系を用いた活性の測定値を in vivo に外挿する精度を高めるのに有用である。

一般的には、ヒトでの予測に臓器灌流実 験結果を使う事は非現実的であり、蛋白質 レベルでの活性情報に基づいた再構築が有 用な解決方法とされている。脳内薬物濃度の予測という課題に対してもその有用性は期待されている。既に、マウス、サルに留まらずヒトの脳血管内被細胞膜に発現する薬物輸送担体の蛋白質発現については調べられており、ヒトでの脳内分布が予測可能となっている。これらの切り口は、血液関門を有している血液精巣関門、血液胎盤関門を介した生殖毒性発現の予測系にも応用可能であろう。

その他、ヒトの病態時の標的臓器における各種機能性蛋白質の絶対量を測定することでヒトの病態時における薬物動態の予測が実現すると考えられてきている。結論的には、薬物体内動態の変動要因を蛋白質の絶対発現量レベルで解明し、その情報に基づいて再構築して予測するという研究戦略は、あらゆる病態に応用可能であり普遍的である。すなわち、Human Animal Bridge 研究において有用な手法であると考えている。

【S1-4】 西尾 和人

肺がん領域では、腫瘍組織における体細胞変異様性例に対する EGFR 特異的チロキシンキナーゼ阻害剤、ALK 阻害剤の適用などにより、本格的な個別化医療がバイオマーカー設定により可能であるとされている。すなわち、体細胞変異検出の multiplex platformの開発・標準化と臨床試験での適用により、分子標的薬による個別化医療が次のステップに進もうとしている。

一方、これまで血管新生阻害剤の開発と その決定的なバイオマーカー探索に十分な 成果は得られなかった事は、血管新生阻害 剤がマルチターゲットでありオフターゲッ トの評価として成果が見られなかったこと、 また、腫瘍血管を標的としていることから 腫瘍の oncogene addiction による効果予測が 困難であるとされたことによる。ただ、抗 VEGF である bevacizumab(代表的な血管新 生阻害剤)は、広く固形癌を対象に使用され、 SNP や血中マーカーの結果が集積され、血 管新生阻害剤の新しい効果予測マーカー設 定にと期待されている。

近年、ワクチン開発が活発にすすめられ、そのPOC研究の一環としてバイオマーカー探索に力が注がれている。癌ワクチンの臨床試験におけるバイオマーカー研究の現状についても本講演において紹介がなされた。更には、副作用のバイオマーカーに関して間質性肺炎のバイオマーカーについても紹介があった。

昨今の癌研究において Epigenetic 要素を取り入れた医薬品の開発が急速に展開されている。また、MicroRNA 絡みの Epigenetic 思考の取り入れも展望の一つにあり、システムズ・バイオロジー的なアプローチと相まって将来の制癌剤開発への期待が高まっている。

おわりに

本シンポジウムの視点としていた「医療につながる基礎研究を臨床に実現化させる橋渡し研究であるトランスレーショナル研究の進展」について、前述の演者の先生から基礎研究から臨床研究へと幅広く捉えた知見が提示された。今回のシンポジウムは、薬効薬理・薬物動態・毒性研究におけるin vitro データから in vivo への外挿性、それらの知見を基とした動物からヒトへの予測性の向上を見据えた臨床研究への発展性に関して一窓を開けるセッションであったと思われる。

(文責:ファイザー株式会社 堀井 郁夫 武田薬品工業株式会社 森脇 俊哉)

(5)シンポジウム II 「創薬への応用を目指した各種細胞テクノロジーの進展」

- S2-1 創薬のための新規細胞アッセイ技術
 - 金森 敏幸(独立行政法人産業技術総合研究所 幹細胞工学研究センター)
- S2-2 ヒト消化管手術検体を利用した薬物吸収性評価
 - 三宅正晃 (大塚製薬株式会社 製剤研究所)
- S2-3 サンドイッチ培養肝細胞を用いた胆汁排泄の in vivo 予測の検証
 - 中仮屋 匡紀(武田薬品工業株式会社 医薬研究本部 薬物動態研究所)
- S2-4 HepaRG® 細胞及びヒト化マウス(Tg マウス /PXB® マウス)を用いた酵素誘導評価 長谷川 真絹(協和発酵キリン株式会社 研究本部 薬物動態研究所)

はじめに

創薬研究において、ヒト組織あるいは培養細胞を用いた in vitro 試験の実施は必要不可欠であり、そのための種々のアッセイ系が確立され、活用することによって安全かつ有効な新薬の創製がなされている。そこで、このシンポジウムにおいて4名のシンポジストより、最初に培養細胞の最大限の機能を発現するための新しい培養法についてご講演を頂き、それに引き続いて、ヒト組織あるいは細胞を用いた薬物の消化管吸収、胆汁排泄および薬物代謝酵素誘導に関する新しい評価系についてご講演を頂いた。

【S2-1】 金森 敏幸

培養細胞を創薬研究に活用するためには、マイクロプロセス(微小環境)で最大限の細胞機能を如何にして引き出し持続させるが重要なポイントである。特に生体内における薬物代謝機能のそのほとんどを担っている肝細胞を培養する場合、他の組織由来の培養細胞と比較してより多くの酸素や栄養分が必要とされている。そのために従来の培養細胞法では高い薬物代謝酵素機能を発現させ長期間に亘ってその機能を維持させることが難しいとされている。

そこで、常に新しい酸素と栄養分を供給

できる灌流培養チャンバーを構築した。このチャンバーを用いて HepG2 細胞のスフェロイドを自発形成させると、静置培養に比べて粒径分布が狭くなり、細胞増殖も良好となることが明らかにされた。この要因としては、静置培養では嫌気性呼吸が支配的であったのに対し、灌流培養では酸素供給が増加したことや細胞自らが産生した乳酸やアンモニアなどの有害代謝産物が常に除かれ新しい培地が供給されることなどが考えられる。

また、細胞培養基材に光を当てることよって細胞接着性を更新させて特定の細胞接着領域を作成する技術開発し、その技術を細胞培養ディッシュ(ウェル)の底面に施すことによって、異なった細胞同士(例えば3T3 細胞と HepG2 細胞)の精密共培養を可能にした。現在、上述の灌流培養技術とこの技術を組み合わせた新たな細胞チップの開発に取り組んでいる。このような培養環境の精密制御は、iPS 細胞や ES 細胞から肝細胞様細胞へ分化誘導する際において重要な鍵を握っていることが明らかになりつつあり、今後、非常に期待される細胞培養技術であると思われる。

【S2-2】三宅正晃

現在創薬スクリーニングに用いられている膜透過性システムは、PAMPA等の人工膜またはCaco-2細胞を始めとする培養細胞系の二つが主流となっている。しかしながら、上記吸収スクリーニング系に共通する一番の短所は、膜透過性が50%以下を示す低膜透過性薬物の評価が不明瞭な点である。さらに両システムとも、必ずしも完全にヒト消化管組織を模倣しているとは言えない。そこで、潰瘍性大腸炎(UC)、クローン病(CD)及び消化器ガン等の消化器疾患患者から手術で摘出した組織(主に大腸部及び回腸部)を利用して、Ussing Chamber によるヒトにおける消化管吸収の評価系を構築した。

本評価系は、(1) PAMPA や Caco-2 を用いたスクリーニング系では評価が難しい、低吸収性及び難溶解性薬物の評価が可能であること、(2) メトプロロールやアテノロール等のモデル化合物を用いることで、定量的な膜透過性評価も可能であることを明らかにした。また疾病検体を利用していることから、病態時における吸収動態変化についても検討を行い、(3) IBD 疾患時の薬物透過性は、Normal 時よりも有意に亢進していること、(4) UC において疾患の重傷度により、その薬物透過亢進機構が異なる事などを明らかにした。

今後は、薬物吸収性を評価する際に生じる動物とヒトとの種差を埋めるためにも、薬物トランスポーターの寄与や消化管代謝を加味した薬物吸収評価系の構築や、患者さんの年齢や性別、または病勢を利用した In Silico 薬物吸収評価系の構築が必要だと思われた。

【S2-3】 中仮家 匡紀

薬物の胆汁排泄予測は、適切な in vitro の 評価系が存在しないために困難とされてき たものの、サンドイッチ培養肝細胞を用い た胆汁排泄評価法が確立され、これを用い た in vivo の予測性についていくつかの研究 機関から報告されてきた。しかしながら、 報告されている胆汁排泄クリアランス(CL) には、in vitro と in vivo で 10 倍以上の大き な乖離があり、メディウム中濃度を基準と した見かけの胆汁排泄評価による予測がど こまで定量的であるのかは明らかではない。 そこで、ラットを用いて、in vivo とサンド イッチ培養ラット初代肝細胞における胆汁 排泄固有 CL を比較し検証した。その検討 の結果、メディウム中濃度を基準とした見 かけの胆汁排泄 CL は、in vitro と in vivo 間 に相関が認められ、既報と一致した。しか し、*in vivo* 胆汁中排泄 CL は、*in vitro* より 7-300 倍も高く、サンドイッチ培養系にお いて過小評価された。一方、肝臓(肝細胞) 中濃度基準での胆汁排泄の in vitro-in vivo 関係を検討した結果、見かけの胆汁排泄 CL と同様に in vitro と in vivo 間に相関が認め られたが、値の乖離は 0.7-6 倍と見かけの 胆汁排泄 CL と比較して小さかった。この ような乖離が認められた原因を考察してみ ると、Otap の基質となる化合物の見掛けの 胆汁排泄 CL に *in vitro-in vivo* 間で大きな乖 離が認められた一因は培養期間中の Oatp 発 現量低下が考えられ、肝臓中濃度基準での 胆汁排泄 CL において in vitro と in vivo 間 で乖離が認められた一因は薬物排出トラン スポーターの発現変動が考えられた。また、 サンドイッチ培養系には bile flow が欠落し ていることが、胆汁排泄固有 CL を過小評 価することも原因として考えられた。更に、 胆汁排泄固有 CL を用いた *in vivo* 予測には、 臨床における肝臓中タンパク非結合型濃度 を考慮した *in vitro* 試験を行うなどの課題も 残っている。

このように、胆汁排泄予測が可能とされているサンドイッチ培養肝細胞には、上述した問題点が存在しており、ヒト胆汁排泄CLを予測するにはこれらを考慮する必要がある。

【S2-4】 長谷川 真絹

hPXR の典型的なリガンドである rifampicin を reference 薬物として、 CYP3A4 の誘導剤として知られていて、誘導による相互作用の情報のある 13 薬物について、HepaRG® 細胞を用いて誘導能を評価した。rifampicin(3 µmol/L)暴露での CYP3A4 活性値と比較して 20%の誘導倍率を示す各誘導剤濃度(R20)とその誘導剤の臨床における血漿中曝露(fu x AUC)より、相互作用リスクの指標として fu x AUC / R20 を算出した。その結果、誘導剤併用時の CYP3A4 基質薬物の AUC 低下(%)と相互作用リスクの指標の間には正の相関が認められ、CYP3A4 誘導による相互作用のリスクを定量的に予測できると考えられた。

TaconicArtemis 社において樹立された Tg マウスを用いて CYP3A4 誘導試験を実施した。臨床において CYP3A4 誘導による相互作用の影響の異なる3薬物 (rifampicin, sulfinpyrazone および pioglitazone)を選択し、CYP3A4 の基質薬物である triazolamを経口投与した時の PK 変動を解析することによって CYP3A4 誘導の影響を評価した。臨床と同程度の誘導剤の曝露が得られる条件において、Tg マウスで認められた

triazolam の AUC 低下率は、臨床における 相互作用試験の結果とほぼ一致していた。 したがって、Tg マウスは CYP3A4 誘導評価 系としてのヒト化モデルマウスとして有用 であると考えられた。

フェニックスバイオ社において確立 されたヒト肝キメラマウス (PXB® マウ ス)を用いて rifampicin の酵素誘導試験 を実施した。PXB®マウスにrifampicin を 4 日間反復腹腔内投与し、各 CYP 分 子種の基質薬物をカセット投与して各 CYP分子種に対する誘導の影響を評価した。 その結果、rifampicin 投与による CYP3A4, 2C8 及び 2C19 の基質薬物の PK 変動は PXB® マウスとヒトで類似していた。一方、 CYP2C9 については in vitro (肝ミクロソー ム代謝活性)では誘導が認められたのに対 して、基質薬物((S)-warfarin)の曝露低 下は認められなかった。この原因は、本検 討で用いたドナー肝細胞の CYP2C9 発現量 が低く、in vivo では(S)-warfarin の消失 における CYP2C9 の寄与率が低かったため に、今回の検討では CYP2C9 の誘導を in vivo で検出することができなかったと考え られた。PXB®マウスはCYP3A4以外の分 子種も含めて酵素誘導を評価できるヒト化 モデルマウスとして有用であると考えられ た。

(文責:田辺三菱製薬株式会社 山田 泰弘)

(6)シンポジウムⅢ

「早期探索的臨床試験におけるヒト組織を用いた in vitro 試験の重要性」

- S3-1 早期探索的臨床試験の結果解釈におけるヒト組織を用いた in vitro 試験の重要性 杉山 雄一(独立行政法人理化学研究所 杉山特別研究室)
- **S3-2 MD** 試験のアベイラビリティ(F)測定値から治療投与量での F の予測における in vitro 試験の重要性

山下 伸二 (摂南大学薬学部 薬剤学研究室)

- S3-3 MD 試験と in vitro 試験の活用による薬物間相互作用の予測 前田 和哉(東京大学大学院薬学系研究科 分子薬物動態学教室)
- S3-4 肝臓への取り込み、胆汁排泄を PET イメージングで捉える: In vitro 試験との併用の重要性

木村 寛之 (京都大学環境安全保健機構・放射性同位元素総合センター)

53-5 早期探索臨床試験への企業からの期待

中井 康博 (大正製薬株式会社 薬物動態研究室)

医薬品開発に関しては、どこの講演を聞 きに行ってもまず取り上げられるのは、「開 発費は年々増加しているが、それに比して、 新規薬剤の数は横ばいか減少傾向にある」 といった悲観的な?話である。様々な薬物 動態・薬効の制御因子が同定され、それら をスクリーニングするための in vitro アッ セイ技術が開発されている現状にあっても、 ヒト臨床試験を経て申請に至るまでの過程 で、かなり多くの薬物がドロップアウトす ることが依然として続いている。臨床試験 は、人的にも金銭的にも大量のリソースを 投下する必要があることから、臨床試験に 入る前に的確な go/no go の decision がで きることは効率よい創薬において重要であ るといえる。一方、in vivo 動物実験の結果 からヒト in vivo における体内動態を外挿し ようとしても、物理的な組織の膜透過性の 違いに加え、代謝酵素・トランスポーター 分子種の違いなどから、例えば、バイオア ベイラビリティについては、動物とヒトに おいて全く相関が取れないことが過去に報

告されている。従って、ヒトにおける動態 は、in vitro 実験からの予測論の進展がある にせよ、最終的な妥当性評価には、ヒトin vivo での結果をとるしかないのが現状であ る。そこで、早期探索的臨床試験と呼ばれ る、いわゆる Phase O 試験が提唱されてき た。特にその中でも最も投与量の低いカテ ゴリーに属するマイクロドース臨床試験は、 薬効用量の 1/100 でかつ 100 μg を超えな い用量を用いて、主にヒト薬物動態を観察 するための試験として実施される。毒性試 験等、事前に行っておかないといけない試 験等の条件がかなり緩和されているために、 比較的気楽に行えることがメリットとなっ ている。しかしながら、マイクロドース試 験に対する最も大きな懸念事項として、「果 たして、マイクロドースといった低投与量 でとられた薬物動態が、はるかに高い臨床 投与量における薬物動態と一緒なのか?」 という声がよく聞かれる。そこで、どのよ うにして、そのギャップを埋めるのか?と いったことが課題となる。そこに対する答

えを模索するのが、このシンポジウムでの 大きな目的の一つであったといえよう。

最初の杉山先生は、上記の疑問に対する 重要なポイントとして、薬物速度論の理論 に基づけば、代謝酵素・トランスポーター 全ての薬物動態に関わる分子において、飽 和がなければ、マイクロドースにおける薬 物動態と臨床投与量における薬物動態は一 致して当たり前だというところを強調して いる。さらに、もしある過程に飽和性があっ たとしても、マイクロドース条件下におけ る線形な状況での薬物動態の情報に加えて、 in vitro 実験から得られた飽和性に関する情 報(特に Km 値)を加味することによって、 臨床投与量を投与した時の非線形な状況下 における薬物動態を精度よく予測すること ができるという概念を示した。In vitro 実 験の情報からだけでも、これまでの薬物動 態学の知見をもってすれば、ある程度の予 測は可能であるが、マイクロドース用量で のヒト薬物動態データがあれば、その精度 は格段にあがることが期待される。その実 例を、これまで NEDO 委託事業の中で動か してきた臨床研究の結果を通して紹介され た。例えば、ヒトで薬物動態の非線形性が 見られる最も多い要因として、消化管にお ける CYP3A4, P-gp が考えうる。実際、マ イクロドースから臨床投与量まで投与量を ふって、CYP3A4, P-gpの良好な基質薬物で ある quinidine, verapamil の投与量で規格化 した血漿中 AUC が非線形性を示すことをヒ ト試験で実証している。その結果を、ACAT model という消化管のモデルに代謝酵素・ トランスポーターの Km, Vmax を適切に設定 することにより、数理モデル上から、消化 管におけるアベイラビリティの非線形性を

精度よく予測できる事例を示した。また、 肝臓におけるトランスポーター基質薬物の クリアランス予測の方法論として、ラット およびヒト遊離肝細胞を利用した取り込み 実験の結果をもとに、ラットやヒトにおけ る肝クリアランスが良好に予測できること を示すとともに、取り込みトランスポーター と代謝酵素の両方が絡む薬の増加にふれ、 このような薬で、肝クリアランスにおいて 肝取り込み律速が成立する場合、肝細胞実 験から算出した取り込みクリアランスから in vivo 肝クリアランスの予測が成立するこ とを示した。早期探索的臨床試験の結果を 有効活用するために、ヒト組織の活用によ る in vitro 実験の結果を併せて解釈すること で、より精度良い臨床における薬物動態を 予測できるということが結論付けられた。

次に、山下先生は、特に消化管吸収過程 における非線形性を与える要因について、 物質の溶解性(溶解度、溶解速度)の問題と、 代謝酵素・トランスポーターの飽和性とい う問題の両方を考える必要があることを理 論と実例の両方を取り上げながら説明され た。溶解性については、あまり薬物動態サ イドでは問題にされてこなかったが、溶解 度、溶解速度どちらに律速過程があるかに よって、投与量に依存する薬物の吸収特性 の非線形性の解釈が異なってくることから、 それを in vitro 実験系から実証することの 重要性を示された。また、実際の臨床では 製剤化による吸収特性の変化についても考 慮する必要があり、溶解度・溶解速度の情 報を活用して、溶液投与時における薬物の 吸収特性の情報から、製剤で投与した時の 吸収を予測する必要があることもあわせて 挙げられた。一方、トランスポーター・代 謝酵素の飽和による吸収の非線形性については、NEDO 委託事業のもとで実施したカルシウム拮抗薬3剤のマイクロドースおよび臨床投与量条件下での薬物動態の非線形性の予測について、in vitro 実験から得られた CYP3A4, P-gp の飽和性のデータを元に、Tachibana らが過去に提唱した LIN (linearity index) などの基準に基づき、良好に飽和の有無や、飽和性の原因となる主な作用点を明らかにすることができた実例を示した。

また、前田は、肝臓におけるクリアラン ス機構の解析ならびに相互作用の予測につ いて話題を提供した。前半では、代謝酵素・ 肝取り込みトランスポーターの両方の基質 となる薬物について理論考察すると、取り 込み律速が成立する時においては、代謝酵 素の阻害が薬物動態に与える影響はそれほ ど大きくないが、肝取り込みトランスポー ターの阻害は、律速段階に関わらず理論的 には、直接的に大きな影響を与えることを 示した。さらに、ヒト in vivo でそのような 薬物のクリアランスの律速段階を決める臨 床試験デザインとして、代謝酵素・トラン スポーターそれぞれのプローブ基質と被験 薬物をカクテルでマイクロドース併用投与 し、それぞれの選択的阻害剤の影響を観察 する試験を提案し、実際に CYP3A4, OATPs 両方の基質である atorvastatin を用いた結 果、肝取り込みトランスポーター OATPs 類 による輸送が肝固有クリアランス全体の律 速段階となっていることをヒト試験で実証 した成果を示した。これは、カクテル投与 が被験者に安全にとりおこなえるマイクロ ドース試験の利点を生かした臨床研究であ るといえる。さらに、トランスポーターを 介した薬物相互作用の予測法が、最近、米 国 FDA のドラフトガイダンスでも発表され た。これは、簡便な static model に基づき、 かつ false-negative な予測を避けるため、阻 害剤の理論上の最大たん白非結合形濃度を 用いる方法論である。そこで、現在までに 報告されているトランスポーターを介した 相互作用が疑われる臨床試験の結果をどこ まで定量的に説明しうるかについて、検証 を実施した。その結果、トランスポーター 基質については、取り込み過程の阻害のみ を考えるだけでもある程度の精度での予測 が可能であることが示されると同時に、よ り false-negative な予測を避けるという観点 に立てば、消化管吸収の最大阻害の仮定や 胆汁排泄輸送や代謝の阻害の影響も最大限 考慮した予測が有効であることが実例でも 示されたことを紹介した。このような阻害 定数の見積もりにおいて、ヒト組織(肝細胞) は強力なツールとなりうると考えられる。

木村先生には、PETを用いた臓器中濃度 のリアルタイムな可視化によるトランス ポーター機能の定量的予測への試みとし て、現在取り組んでいる pitavastatin 誘導体 (pitava-F1) の PET リガンドの構築と、動 物実験や in vitro 実験の結果を紹介していた だいた。ヒトにおいては、数理モデルによ る予測を介することで、臓器中濃度の推移 も simulation によって書かせることはでき るが、特にヒトでは、臓器中の薬物濃度は 測ることができないことから、数理モデル の結果の妥当性を評価する方法論がなかっ た。そこで PET リガンドとして、特定のト ランスポーターのプローブとなるようなも のを構築し、ヒトに投与して血中・臓器中 濃度を観察することで、ヒト in vivo で直接 肝取り込み・胆汁排泄過程の輸送クリアラ

ンスを分離評価することができると考えた。 Pitava-F1 は、過去の pitavastatin の体内動 態解析の結果から、OATPs ならびに BCRP のプローブとしての活用が期待されている。 現時点で、In vitro 実験の結果、pitavastatin 同様、OATP1B1, OATP1B3 の基質となる ことが確認された。さらに肝ミクロソーム を用いた代謝実験や動物実験の結果、代謝 をほとんど受けないことも示されたことか ら、代謝物と親化合物を分離できない PET プローブの弱点は、pitava-F1 では考えなく てもよいことが分かり、プローブとして最 適な構造を有していることが紹介された。 これから、ヒト試験に移行するということ で、今後、ヒトにおけるトランスポーター 機能の定量的解明に向けて期待が持てると 考えられる。最後に、企業サイドとして、 NEDO 委託事業の中で構築された企業コン ソーシアムの中核を担ってくださっている 中井先生から、企業の立場から見たヒト組 織を用いた in vitro 実験からの薬物動態予 測、ならびにヒト早期探索的臨床試験への 期待についてご紹介いただいた。これまで、 薬物の代謝について肝ミクロソームを用い た解析から、in vivo の肝クリアランスを予 測するのが企業においては、gold standard な方法であったが、最近、その予測性が必 ずしも良くない薬物が多くみられるように なってきたことが過去の文献と共に示され、 CYPによる代謝以外の代謝経路を持つ薬物 や非代謝性薬物の増加、トランスポーター 基質薬物の登場が原因ではないかと分析さ れていた。それに合わせて、ヒト肝細胞を 用いたクリアランス予測法など、新しいアッ セイ系も出てきているが、未知の要因に対 応するために、さらにヒト in vivo での薬物

動態の情報は開発初期から持っていた方が、 精度良い予測のためには極めて有用な情報 となりうると考えられ、今後は、ヒト組織 を用いた試験法の更なる発展と、マイクロ ドース臨床試験の共存による薬物動態の予 測、さらには、準薬効用量を用いた臨床試 験を介した薬効までを含めた予測を推進し ていく必要があることを強調された。

以上、様々な局面において、早期探索的臨床試験とヒト組織を用いた in vitro 実験の共存による、薬物動態・薬効のより精度高い予測を通じて、成功確率の高い臨床試験導入化合物の選定が進むことが期待される。今後、さらなる実例が創薬サイドからも出てくることを期待しつつ、アカデミアの側からも、よりよいツールやコンセプトを提案できるよう継続して努力していきたいと考えている。

(文責:東京大学大学院 前田和哉)

(7)一般講演

- O-1 ヒト CAR 活性化物質検出のための新規レポーターアッセイ系の開発 吉成 浩一(東北大学大学院 薬学研究科)
- O-2 肝細胞を用いた薬物非結合型濃度の in vitro 推定法 中田 智久(田辺三菱製薬株式会社 薬物動態研究所)
- O-3 ヒト肝細胞を用いた安全性評価法の検討 ーモデル化合物を用いたヒト肝細胞、ラット in vitro / in vivo の比較ー 伊藤 和美(第一三共株式会社 安全性研究所)
- O-4 ヒトおよびラット肝細胞キメラマウスを用いたアルデヒドオキシダーゼで 代謝される FK3453 のヒト代謝動態予測

佐能 正剛(広島大学大学院 医歯薬保健学研究科)

- O-5 非臨床 / 臨床代謝試験から得られた課題と取り組み 自社化合物を例として 関口 和孝 (塩野義製薬株式会社 創薬・開発研究所 薬物動態研究部門)
- O-6 実験動物とヒト肝試料を活用したヒト放射線内部被ばく線量評価の改良 山崎 浩史(昭和薬科大学)

【O-1】吉成 浩一 他

核内受容体 CAR は、PXR と共に薬物による CYP3A4 や CYP2B6 の誘導に重要な役割を果たしているのみならず、ヒト CYP1A1 及び 1A2 遺伝子の転写活性化作用を有することや Phenobarbital の肝発癌プロモーション作用への関与等、医薬品開発にとって CAR の活性化作用の有無は安全性の観点から重要である。そこで、CAR の活性化作用を検出する新規レポーターアッセイ系を開発した。CAR の活性化機構にはリガンドに結合する直接的な作用と細胞内シグナルを介した間接的な作用がある。本アッセイ系は間接的な活性化物質を検出できないが、リガンドタイプの活性化物質を特異的に検出できる系であることを示した。

【O-2】中田智久 他

肝臓の薬物代謝酵素やトランスポーターが原因で起こる薬物間相互作用の予測には、 肝臓内の代謝酵素やトランスポーター近傍 の薬物濃度を予測することが重要である。 従来の予測には、肝臓に入る血液中の非結合型薬物濃度と肝臓中の非結合型薬物濃度が同じと仮定して予測していたが、肝取り込みトランスポーターで肝濃縮が起こる場合には、過小評価する可能性がある。演者らは、ラット肝細胞を用い、能動輸送による非結合型薬物の肝臓への濃縮率を能動輸送が抑制される氷冷下での実験や自己飽和条件下の実験データから、肝臓内非結合型薬物濃度の推定法を示した。今後、ヒト肝臓内濃度予測のためヒト肝細胞での検証を実施する。

【O-3】伊藤 和美 他

開発初期では予測できなかった肝毒性が臨床に移行後に発現し、多くの医薬品候補が開発中止になっていることから、創薬初期の探索段階での評価系が望まれている。近年、トキシコゲノミクス技術を活用し、毒性評価系への応用が進められている。演者らは、肝毒性を惹起する代表的化合物を用い、ラット肝細胞を用いた in vitro 細胞

障害試験とラット in vivo 毒性試験において、マイクロアレイを用いた網羅的な遺伝子発現データを用い、in vitro と in vivo データの比較解析を行い、in vitro データから in vivo の肝障害予測について,特に相違点について報告した。今後、ヒト肝細胞を用いた in vitro 細胞障害試験結果から、ヒトでの肝障害予測を試みる。

【O-4】佐能 正剛 他

代謝酵素に種差が存在する場合、医薬 品のヒトにおける代謝・動態の予測は難し く、実験動物とヒトにおける種差が医薬品 開発過程で大きな障害になることが少なく ない。演者らは、著しい種差が知られるア ルデヒドオキシダーゼ (AO) の基質となる FK3453のヒト体内動態の予測性について、 ラットとヒトの AO 代謝における種差の予 測性について、ヒト肝細胞キメラマウスお よびラット肝キメラマウスを用いて検討し た。その結果、ラットおよびヒト肝細胞キ メラマウスの結果はラットとヒトのクリア ランスの差を良く反映していること、また、 両キメラマウスの in vivo と in vitro におけ る代謝プロファイルは一致することを報告 された。ヒトにおける代謝・動態予測にお けるヒト肝細胞キメラマウスの有用性を示 された。

【O-5】関口和孝

ヒトにおける代謝物の安全性を担保するために、非臨床評価動物や肝細胞を用いてヒトで生成する代謝物の質的あるいは量的予測が検討されているが、精度の上で課題が残されている。臨床における代謝物生成の予測性向上を目指した演者の取り組みを報告された。ラット、イヌ、ヒト肝細胞を用いた in vitro およびラット、イヌ in vivo

代謝物の検討から、ラット、イヌの結果をもって、ヒト臨床における代謝物の安全性が担保できると推定された化合物の臨床における代謝プロファイルが一致しなかった経験を紹介された。ヒト肝細胞では検出されなかった5-メチル基のカルボン酸代謝物が、ヒト肝キメラマウスでは主代謝物として検出され、HepaRG®細胞を用いた場合にも検出されることを示され、ヒト臨床における予測性の精度向上にはさらに検討が不可欠であることを示された。

【O-6】山崎浩史 他

演者らは、マイクロドーズ臨床試験にお ける被験者の被ばく線量の評価について報 告された。ラットとヒトの各臓器重量%の 種差に加えて、薬物肝消失速度比を利用し た肝クリアランス比を組み込み、代謝物は 速やかに体外消失するものとして、経口投 与後の推定薬物血中濃度に依存するヒト放 射線内部被ばく線量評価の改良法を考案し、 アセトアミノフェンを経口投与した際のヒ ト内部被ばく線量について報告された。単 独経口投与群、AUC の上昇が推定される薬 物併用投与群あるいはラットとヒトの推定 血中濃度半減期比を考慮したヒト内部被ば くの線量を算出し報告された。マイクロドー ズ臨床試験による内部被ばく線量は、薬物 動態学的相互作用による体内貯留を想定し た場合でも一般公衆の年間線量限度をはる かに下回るという結果であった。

(文責:日本病院薬剤師会 北田光一 大塚製薬株式会社 樫山英二)

4. 市民公開シンポジウムの報告

第 20 回 HAB 研究機構 市民公開シンポジウム 「大きく変わった肺がん治療」

日時: 2012年5月19日(土) 13:30~17:00

場所: 昭和大学 上條講堂

座長: 深尾 立 (千葉労災病院名誉院長、HAB 研究機構理事長)

泉高司(第一三共株式会社)

PD-1 肺がん外科治療の最前線

吉野一郎(千葉大学医学部附属病院 呼吸器外科)

PD-2 肺がんに対する薬物療法の進歩

関根 郁夫 (千葉大学医学部附属病院 臨床腫瘍部)

PD-3 新しい肺がん治療薬~分子標的薬を中心に

白根 正智 (中外製薬株式会社 オンコロジー学術情報部)

総合討論

はじめに

HAB 研究機構の市民公開シンポジウムは、毎回「身近な病気とその治療薬の開発物語」をテーマとして開催しております。

わが国では、肺がんの罹患率、死亡率と もに男性のほうが女性より高く、女性の3 倍から4倍にのぼります。また、がんで亡 くなった人数を部位別に比べると、肺がん は男性で第1位、女性でも第2位と大き な社会問題となっています。第20回市民 公開シンポジウムでは、この肺がんを取り 上げ、千葉大学大学院医学研究院胸部外科 学教授吉野一郎先生、同大学臨床腫瘍学准 教授関根郁夫先生、そして中外製薬オンコ ロジー学術情報部の白根正智先生にご講演 をお願いいたしました。

【PD-1】吉野 一郎

吉野先生からは、まずわが国におけるが んの現状についてご説明をいただきました。 肺がんによる死亡者数は、男性で 1999年に胃がんを上回って第 1 位となり、女性では、大腸がんについで肺がんは 2 位となっているとのことで、ともに右肩上がりで増えているということでした。肺は、大気中から酸素を取り込んで、二酸化炭素を排出するという重要な機能を持っているが故に、大気中の有害物質にも容易に暴露されてしまうことになりますが、やはり一番問題となるのは喫煙で、1 日 20 本煙草を吸う人は非喫煙者に比べ、男性では約 6 倍、女性では約 4 倍の比率で肺がんで亡くなられるということでした。

次に、肺がんの最新の外科治療に関してご説明をいただきました。四大肺がん(腺癌、扁平上皮癌、大細胞癌、小細胞癌)のうち、小細胞癌以外の非小細胞肺癌のI、II期およびIII期の一部が原則手術適応となり、主に肺葉切除とリンパ節郭清が行われ

るということでした。そして大きく進歩した肺がんの手術方法、さらに最新のロボット手術についてもビデオを交えて分かりやすくご紹介いただきました。

【PD-2】関根郁夫

肺がんは現在約 60%の患者が内科的な 治療をうけられているということで、関根 先生からは、その治療に関して詳細にご講 演をいただきました。

現在の肺がん治療には第4世代と呼ばれる医薬品が使用されるようになり、第3世代以降大きく治療効果も上がりました。2種類以上の医薬品を組み合わせて処方したり、患者それぞれの病態に合わせて治療を決定することで、治癒率も大きく向上したということでした。ただし、肺がんに対する分子標的治療薬は、有効性が期待できるようになった一方で危険性が高い症例があることも分かってきました。そのため、患者のがんの状態を検査して適正な治療を行うことで、切除不能とされるⅢ期の患者でも、抗がん剤と放射線療法で治癒が期待できるようになっているとのことでした。

ステージがすすみ、他臓器にも転移が進んでいる場合や、体力の衰えている方には制がん剤治療は副作用も多いため、緩和療法が選択肢として残るわけですが、この緩和療法の最近の進歩についてもご説明いただきました。

【PD-3】白根正智

休憩をはさんで、白根先生からは肺がん の治療に使われている分子標的薬アバセチ ンとタルセバとについて、そのメカニズム から開発の経緯が説明されました。

共に第4世代の制がん剤であり、アバセチンはヒト化抗 VEGF モノクローナル抗

体で、腫瘍血管の新生を阻害し薬効を示します。また、タルセバは、上皮増殖因子受容体(EGFR)チロシンキナーゼ阻害剤(EGFR-TKI)であり、EGFR遺伝子変異をもつ患者には高い奏効率をもつということでした。適用は切除不能な再発・進行性で、がん化学療法施行後に増悪した非小細胞肺がんとなっているそうですが、これらの分子標的薬の誕生に伴い、肺がん治療のガイドラインも改正されて肺がん治療が大きく変わってきたということでした。

肺がんの死亡者数は 1980 年代には 2 万人台だったそうですが、以降急速に増加 して、1999年には胃がんを抜いてがんの 部位別死亡者数1位になり、その後も肺 がんによる死亡者数は増え続け、2010年 にはおよそ7万人が肺がんにより亡くなっ ています。第4世代の制がん剤が登場し たことで肺がん治療も変わってきており、 HER2, EGFR, VEGF, IGF-IR に対する分子標 的薬は出揃ったようですが、小細胞肺がん も含め、がん細胞に特異的な標的分子のさ らなる探索が必要であることも分かりまし た。まだまだ肺がんには、新薬の登場が切 望されていることが理解できたシンポジウ ムとなりました。最後に、演者の先生方と、 当日ご参加いただきました市民の皆様に感 謝いたします。

(文責:HAB 研究機構事務局)

5. 〈連載〉最先端の医療とそれを支える基礎研究の現状と展望

近年、体内の物質輸送に関わるトランスポーターの実態が世界的レベルで解明されつつあります。その中で、遠藤 仁先生を中心とする研究グループが報告した分子レベルでの研究成果は、世界各国のトランスポーター研究者の注目を集めています。遠藤先生は臨床、基礎医学の両面における腎臓研究の第一人者として、長年にわたり精力的に研究を進めてこられました。特筆すべきは、多くのトランスポーター分子種のクローニングに成功し、それらが尿細管分泌過程の物質輸送に重要な役割を果たしていることを明らかにされたことです。本シリーズでは、先生の長年にわたる研究の成果について、医薬品開発におけるトランスポーターの有用性を含めてご解説いただけるものと思います。

薬物トランスポーター研究の歴史と医薬品開発への応用 [第2話]

薬物トランスポーターに関する FDA 白書と OAT1/OAT3

杏林大学名誉教授・北里大学客員教授・ジェイファーマ(株) 代表取締役

遠藤 仁

【OAT1 の基質選択性の解析】

前号で述べたOAT1の単離・同定には多大のマンパワーと研究費を投じた。プレゲノム時代の大変な労力と研究費、時間を費やす実験室での遺伝子の単離・同定作業、所謂 "wet cloning" で約3年を要した結果、久々に得られた成果を基に、より効率的な研究の進展を企画・実践しないと瞬く間に他に先を越されるのが自然の流れである。このような新規にOAT1を単離・同定した後の方策では次の二つのアプローチが考えられる。第一は「虎の子のOAT1」の基質特異性や輸送特性などを徹底的に調べあげる事、そして二番目はOAT1と似て非なる類似トランスポーターホモログの検索である。

第一の OAT1 の基質の多様性の検索に は各種有機陰イオン物質による放射性標識 PAH (para-amino hippurate) 輸送への抑制 効果で評価する方法が最も迅速でバラッキ

ワンポイント解説

予想を上回るファミリータンパク質の 全貌が総説に纏められた意義は大きい し、節目節目に日本人研究者の姿が見 えるのも実に頼もしい限りです。

が少ない。OAT1 遺伝子の発現系としてはアフリカツメガエルの卵母細胞へのcRNAの注入による一過性発現系と培養細胞へのOAT1 遺伝子の安定発現系の構築の二方法がある。前者は遺伝子産物のOAT1 による基質の細胞内への取り込み輸送の解析のみならず、基質を直接細胞内に注入して、細胞内から細胞外への排出の輸送を測定することを可能にする利点を持つが、ある程度の熟練した技術と単位時間での処理数が限られるなどの困難性を伴う。しかし、OAT1 が交換輸送体(exchanger)であることの証明が明確にできた。これに対し、培

養細胞への OAT1 の安定発現系としてはマ ウスの近位尿細管由来 S2 細胞を用いた系 が好んで用いられた。この細胞は杏林大学 薬理の細山田真講師(現帝京大学薬学部教 授)が帯刀益夫東北大学教授(現同名誉教 授)の開発した SV40-large T-antigen 導入 マウスの腎臓から単離・樹立した不死化細 胞の S2 が外来遺伝子の極めて良好な安定 発現系であることを見出したものである。 この OAT1 遺伝子の安定発現系は極めて powerfulで、放射性標識リガンド(PAH) の取り込みと同時に非標識の各種化学物質 を加えた状態でのリガンドの取り込み抑制 で、当該物質の OAT1 による認識を容易に 推定でき、短時間に多くの陰イオン物質の 評価が可能となった。

その結果として、OAT1の輸送基質は数百もの内因性物質/代謝物や薬物/代謝物の多岐に亘る"多選択"性であることは杏林大学薬理の多くの教室員の研究として武田理夫助教授(現秋葉原いずみクリニック院長)や安西尚彦講師(現獨協医科大学教授)らが中心となって数十の論文として発表された。OAT1は以下に述べるOAT3と共にヒトの体内での薬物輸送に果す役割が極めて大きいことが実証された。

【OAT メンバーの探索】

OAT1 のホモログとしての OAT family(後に国際命名委員会により SLC22 と分類された)で、杏林大学の実験室から新たに見出すことができたのは次のメンバーと筆頭著者である。紙面の都合で詳細は省略する。OAT2¹⁾:関根孝司氏(現東邦大大橋病院教授);主に肝に高い発現が認められる。OAT3²⁾:楠原洋之氏(現東京大薬学部教授);以下に詳述。

OAT4³: Cha Seok Ho 氏(現韓国 Inha 大教授);ヒトの腎近位尿細管管腔側膜に発現。 OAT5⁴: 安西尚彦講師(前述);ラットの 腎近位尿細管管腔側膜に発現。

OAT7⁵⁾: Shin Ho Jung 氏(現韓国 Inje 大准教授); ヒト肝での硫酸抱合体を輸送。 OAT8⁶⁾: 横山宏和氏(元東京大医学部); ラット腎集合管に局在し、ステロイドを輸送。 OAT9⁷⁾: 土田浩生氏(元聖マリアンナ医大); マウス腎と肝での両性イオンを輸送。

【OAT3 の単離同定】

1998年に入って、東京大学の杉山雄一 教授(現理化学研究所特別研究員)が杏林 大学に来られ、薬物の体内動態におけるト ランスポーターの役割に関して長時間に亘 り discussion する機会があった。杉山教授 は OAT1 の基質である PAH が中枢に移行 する現象を初めて見出したので、OAT1に 続く OAT family member の単離に強い関心 を示されて、共同研究の開始となった。当 時杉山研の助手、楠原洋之氏(前述)が杏 林大学に短期内地留学し、杏林大の関根孝 司助手(前述)、楯直子助手(現武蔵野大 薬学部教授) らと OAT と OCT families と の類似構造を想定した homology cloning 法 で、OAT3を実験開始から7ヶ月の短期間 で単離・同定した2。楠原氏は東大での本 務と掛け持ちであったので、傍で見ていて も感心するほど、時間を大事にした"集中 力"の賜物であった。

【OAT3 の生体内分布及び輸送基質の多選択性】

単離されたラットの OAT3 は 536 アミノ酸から成り、OAT1, OAT2 とは夫々 49, 39% のアミノ酸の相同性があり、予想通り OCT メンバーとの類似性も認められた。OAT3 は肝臓、脳、腎臓、眼に強い発現を

認め、これらの器官での有機陰イオン(一 部両性イオンも)の輸送に広く関与するこ とが想定された。OAT1 の輸送基質の PAH よりもホルモンの代謝物、エストロン硫酸 (estron-sulfate: ES) が OAT3 では極めて良 い輸送基質であり、この標識体が容易に入 手できたのでこれをリガンドとして、数多 くの有機陰イオンが OAT3 に認識される ことが見出された。興味深い知見としては カビ毒の ochratoxin A は ES よりも高い親 和性を示し、Km 値は µM 以下の低いもの であった。古くから肝機能検査に用いられ ていた色素、BSP(bromosulfophthalein) はOAT3によって肝細胞に取り込まれる 分子機序が明らかにされた他、dopamine, norepinephrine, serotonin 等の重要な中枢 神経伝達物質の酸性代謝物の脳からの排出 に関与すること、腎臓からの数多くの内因 性、外来性薬物・異物の尿中への排泄に重 要な役割をはたすこと、等の新知見は杉山 研と共同で数多くの論文が発表された。

【新薬開発と薬物トランスポーターに関する FDA 白書】

アメリカ食品医薬品局 (FDA) は 2004年に医薬品開発における最短経路戦略を掲げ、革新的な創薬を目指した。その一環として、2008年にはヒト体内での薬物動態に関与するトランスポーターに関して、①中軸となるトランスポーターの選別、②トランスポーターの関与する薬物間相互作用の評価方法の導入、③同薬物間相互作用の評価基準の策定、を目指した国際委員会を設置した。日本からも杉山雄一教授と石川智久先生(理化学研究所)が加わって、約2年間の協議の結果を総説8として公表すると共に、FDAからの白書としても公開さ

れた⁹⁾。

数多くのトランスポーターが詳細に検 討された結果、特に次の7つのトランス ポーターは重要性の高いものとして選別 された。それらは、BCRP (breast cancer resistance protein), P-gp (P-glycoprotein), OATP (organic anion transporting polypeptide) 1B1, OATP1B3, OAT (organic anion transporter) 1, OAT3, OCT (organic cation transporter) 2 である。前 2 者は ABC(ATP-binding cassette)トランスポー ター、後5者はSLC (solute carrier) トラ ンスポーターとしての各 super family に分 類されている。 体内薬物動態での各トラ ンスポーターの関与とそれらの発現主要臓 器・器官としては次の4つが挙げられる。 それらは、a. 腸管上皮(BCRP, P-gp)、b. 肝 細胞(OATP1B1, OATP1B3, BCRP, P-gp)c. 腎近位尿細管 (OAT1, OAT3, OCT2, P-gp) d. 脳血液関門(P-gp, BCRP)である。

【薬物間相互作用とトランスポーター】

これらの薬物トランスポーターは数多い 内因性物質とそれらの代謝物、並びに多く の薬物・異物とそれらの代謝物を認識して、 輸送基質となったり、輸送抑制作用を示し たりする。即ち、"多選択性"の高いトラ ンスポーターとも言える。疾患の治療にお いては多種類の薬物を服用することが多 く、実際に多くの薬物がこれら各トランス ポーターを介した薬物間相互作用が白書に は例示されている。

従って、新医薬品の開発での開発候補化 合物の選択においては、初期の段階からこ れらのトランスポーターによる基質認識性 やその強さ、又他の医薬品とのトランス ポーターを介した相互作用を厳密に検索し て、理に叶った新薬の開発促進に活用されることを推奨している。

最後に、これら7トランスポーターの中の2つが筆者らによって見出されたが、その他のトランスポーターにも日本の研究者

の貢献が大きい。P-gp は京都大学の植田和 光教授、OATP1B1, OATP1B3 には東北大 学の阿部高明教授、OCT2 には京都大学の 乾賢一名誉教授が貢献されたことを付記す る。

参考文献

- 1. Sekine, T., Cha, S.H., Tsuda, M., Apiwattanakul, N., Nakajima, N., Kanai, Y. and Endou, H.: Identification of multispecific organic anion transporter 2 expressed predominantly in the liver. FEBS Lett. 429: 179-182, 1998
- 2. Kusuhara, H., Sekine, T., Utsunomiya-Tate N., Tsuda, M., Kojima, R., Cha, S.H., Sugiyama, Y., Kanai, Y. and Endou, H.: Molecular cloning and characterization of a new multispecific organic anion transporter from rat brain. J. Biol Chem. 274(19): 13675-13680, 1999
- 3. Cha. S.H., Sekine, T., Kusuhara, H., Yu, E., Kim, J.Y., Kim, D.K., Sugiyama, Y., Kanai, Y. and Endou, H.: Molecular cloning and characterization of multispecific organic anion transporter 4 expressed in the placenta. J. Biol. Chem. 275(6): 4507-4512, 2000
- 4. Anzai N., Jutabha P., Enomoto A., Yokoyama H., Nonoguchi H., Hirata T., Shiraya K., He X., Cha S.H., Takeda M., Miyazaki H., Sakata T., Tomita K., Igarashi T., Kanai Y., Endou H. Functional characterization of rat organic anion transporter 5(Slc22a19) at the apical membrane of renal proximal tubules. J. Pharmacol. Exp. Ther. 315:534–544, 2005
- 5. Shin HJ, Anzai N, Enomoto A, He X, Kim do K, Endou H, Kanai Y. Novel liver-specific organic anion transporter OAT7 that operates the exchange of sulfate conjugates for short chain fatty acid butyrate. Hepatology. 45(4):1046-55, 2007
- 6. Yokoyama H., Anzai N., Ljubojevic M., Ohtsu N., Sakata T., Miyazaki H., Nonoguchi H., Islam R., Onozato M., Tojo A., Tomita K., Kanai Y., Igarashi T., Sabolic I., Endou H. Functional and immunochemical characterization of a novel organic anion transporter Oat8 (Slc22a9) in rat renal collecting duct. Cell. Physiol. Biochem. 21:269–278, 2008
- 7. Tsuchida H., Anzai N., Shin H.J., Wempe M.F., Jutabha P., Enomoto A., Cha S.H., Satoh T., Ishida M., Sakurai H., Endou H. Identification of a novel organic anion transporter mediating carnitine transport in mouse liver and kidney. Cell. Physiol. Biochem. 25:511–522, 2010
- 8. The International Transporter Consortium: Membrane transporters in drug development. Nature Rev. 9:215-236, 2010
- 9. US FDA Drug Development and Approval Processes-Drug development and Drug Interactions: http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/DrugInteractionsLabeling/ucm080499.htm

6. <新連載> 学会の思い出話

第1話:はじめて学会に参加したときと発表したとき

北海道大学名誉教授

鎌滝 哲也

前号までは、「ヒトの臓器のよもやまばなし」と題して、4回ほど連載を書かせていただきました。今回からは、「学会の思い出話」との題名で、新たに連載をと申しつかりましたので、その線で書かせていただくことに致しました。学会の思い出は山ほどありますから話題には事欠きませんが、HABの本題から多少ともずれてしまう懸念があります。でも、研究に関連した事ですから、きっと読者の皆様にもご参考になるのではないかと思います。その線で書くように心がけて書くつもりです。

私が初めて学会なるものに参加したの は、大学院修士課程の1年生の時でした。 まだ、研究もまとまらず、ただ学会に参加 してみるだけのことでした。教授から、「ど うだ、学会に参加してみないか」と言われ、 その鶴の一声で参加する事になりました。 参加費は教授が支払ってくれたのかも知れ ませんが(覚えていない)、交通費は自分 で支払いました。その学会が博多で開催さ れたものですから、列車で行くにしても経 済的に大変な負担でした。両親におねだり してお金を出してもらったのですが、両親 は教員で学会に参加した経験もなかったで すから、びっくりしておりました。それで も、「教授ににらまれたら可哀想だ」と思っ たのか、文句も言わずに旅費と宿泊代を出 してくれました。

この学会ではいくつかのショッキングな ことがありました。現在とは違って、当時 は全ての演題が口頭発表でした。口頭発表 ですから、当然ながら、質問も口頭でやり ます。ある人が発表して、さて質問の時に なって、その研究分野の権威と思われる先 生(おそらく教授)がやおら立ち上がり、 「君、この研究は私達が何年も前に報告し たのと同じだ。なぜ、それを引用しないの だ。勉強不足も甚だしい」と叱りつけたの です。他人の事ながら、私は震え上がって しまいました。そして、「研究は厳しいも のだ」と思いました。この経験は、後々ま でも私の「心の傷」として残りました。学 会発表となると、緊張してしまい、「嫌な 質問が来るのではないか」と思ってしまう のです。そのため、一時期は、発表時間を 少しオーバーして質問時間を少なくするな ど、工夫したりもしました。慶応大学に行っ た頃からは、私も図々しくなりました。そ して北大では、学生達に、「質問で立ち往 生するのは一時(いっとき)の恥。厳しく ても、良い質問があったら感謝した方が良 い」と教えました。すなわち、発表時間は 厳密に守るように要求しました。

さて、大学院修士の秋には、千葉大学の 医学部で薬理学会の関東部会が開催されま した。当時の教授である北川先生は、私を教授室に呼び、スライドを映写しながら、それこそ何度でも発表の練習をさせました。おそらく、30-40回も教授の前で練習しました。その都度、「声が小さい、あそこの言葉遣いはまずい」などと際限なくコメントを仰るのです。そして、最後には、「原稿を読むのではなく、完璧に暗記するように」と命じました。

この経験から、私は、北大でも学生達に、「暗記するように」と要求しました。要求したのは良かったのですが、さて、自分も原稿を見ずに講演しなくてはなりません。もちろん、日本語だったら簡単ですが、英語で1時間もの講演もありました。原稿を見ずに練習したのですが、1時間の講演の練習には、1回練習するのに1時間かか

ります。これは容易ではありませんでし た。学生達に、「暗記するように」と要求 したのですが、1つだけ例外を、逆に学生 達に許可してもらいました。それは、講演 に先立って、学会のオーガナイザーに謝辞 を述べる際に、その人のお名前を間違えて しまったら、申し訳ない事になります。そ こで、オーガナイザーのお名前だけはメモ を読んで良いという、例外だけは認めても らう事にしたのです。このようにして、私 の研究室からの発表は、学会だけではなく、 修士論文の発表も、博士論文の発表も、す べて原稿を読まずにやる決まりにしたがっ て、学生達は頑張ってくれましたから、私 の研究室からの発表はひときわ目立って素 晴らしいものでした。



7. HAB 研究機構 会員の頁

HAB研究機構では多くの賛助会員・正会員の皆様との共同研究を行っております。 このコーナーではそういった皆様から頂きました研究報告や研究所・教室の御紹介、 その他ヒト組織の有効利用に関することなど、多岐に渡るご意見・感想を掲載しています。

(1) 膜輸送体研究におけるヒト試料の重要性と今後の課題

金沢大学医薬保健研究域薬学系

杉浦 智子、加藤 将夫

1.はじめに

生体は、栄養物を取り込み、異物を排除 する選択的な物質輸送機構を備える。細胞 膜表面に発現する膜輸送体(トランスポー ター)がその一端を担う。膜輸送体は薬 物の体内動態にも重要な働きをするため、 医薬品開発において重要視される。実際、 膜輸送体を介した相互作用が FDA draft guidance に掲載されている一方で、膜輸 送体が生体内で働いていること(機能的な 発現)を証明するのは難しい。実験動物で あれば遺伝子欠損動物を用いた解析から、 かなり明確な証明ができる。しかし膜輸送 体の場合、実験動物とヒトでは、対応する 分子種、発現臓器、基質認識性等に種差が あるため、ヒトでの機能を実験動物から予 測することは困難である。膜輸送体遺伝子 導入細胞を用いれば、ヒトの膜輸送体の機 能を調べることができるが、その機能が生 体内で働くことを示すためには、遺伝子多 型を持つヒトでの薬物動態変動、薬物相互 作用の影響など、臨床試験の実施が必要と なる。本稿ではヒト試料を用いた解析の有 用性と課題について、著者らの経験もふま え述べてみたい。

ワンポイント解説

ヒト凍結肝細胞を用いる薬物取り込み 試験において、取り込みを評価する方 法にも難しさがつきまとう。筆者らの 経験に学ぶ点は多い。

2. ヒト組織を用いた膜輸送体の発現解析

ヒト組織の有用性の一つに、その組織や 細胞に膜輸送体が存在することを示すこと が挙げられる。特異的抗体を使う場合、ど こに局在するかを免疫染色で、どの程度 存在するかを western blot で解析するこ とができる。著者らは、カルニチン / 有機 カチオン膜輸送体 OCTN1/SLC22A4 がヒ ト小腸刷子縁膜に局在することを見出し た¹⁾。このOCTN1は、著者らの作製した 遺伝子欠損マウス (octn1-/-) を用いた解 析から、食物由来の抗酸化物質エルゴチオ ネインの吸収に主要な役割を果たし、小腸 組織内で酸化ストレスからの防御に働く と考えられる²⁾。実際 octn1-/- マウスは小 腸虚血再灌流モデルで、野生型マウスと比 べ、絨毛構造の著しい損傷が見られ致死率 も高かった²⁾。この結果は、OCTN1を介 して取り込まれたエルゴチオネインが抗酸 化作用を発揮することで一部説明すること ができる。さらに、酸化ストレスが深く関 係する炎症性腸疾患に着目したところ、ク ローン病患者の血中エルゴチオネイン濃度 は、健常人に比べ低く²⁾、ヒトでの炎症と OCTN1 との関係が示唆された。このこと は、OCTN1 の遺伝子多型がクローン病の 罹患に関係することや、クローン病病巣部 でのエルゴチオネイン濃度が非病巣部と異 なることとも対応する^{3,4)}。

膜輸送体は皮膚における異物の透過や滞 留にも関与する。著者らは遺伝子欠損マ ウスを用いた解析から、膜輸送体 MDR1/ ABCB1 や BCRP/ABCG2 が皮膚において、 表皮側から真皮側への基質の透過に働くこ とを示した 5,6)。 さらに、ヒト皮膚組織を 用いた解析から、これら膜輸送体のヒト皮 膚での発現も示してきた^{6,7)}。皮膚は表面 積が大きく投与も簡便であることから、薬 物の理想的な投与経路として期待されてい る。一方で皮膚は、アトピー性皮膚炎や乾 癬等の疾患部位でもあることから、膜輸送 体を利用した経皮吸収や疾患部位への標的 化が望まれる。以上のような解析において は、正常組織だけでなく疾患時での局在や 発現の変化が、医薬品開発等への応用を考 える上で重要となってくる。正常時に高い 発現が見えていても、疾患時にその膜輸送 体が発現していなければ、治療への応用は 困難である。今後、疾患と膜輸送体との関 連を解明し、医薬品開発への発展を目指す 上で、病態組織を用いた解析が重要となる かもしれない。

3. ヒト肝細胞を用いた薬物取り込み試験

薬物代謝臓器である肝のミクロソームや 肝細胞は、薬物動態の評価や予測を目的と して以前より用いられてきた。また近年、 肝細胞内での代謝過程よりも遅い膜透過過程を持つ医薬品が多く出現しており、肝への取り込み過程が薬物の肝消失を決める律速段階として注目を集めている。すなわち、それら薬物の肝クリアランスが、肝細胞への取り込みの評価がその薬物の血中での安定性を決める例である。薬物の肝臓への取り込み過程をヒトで評価する手法として、凍結ヒト肝細胞は有用である。しかし、ヒト肝細胞の試料としての貴重さも手伝い、その報告例は未だ限られている。

著者らは最近、抗癌剤イリノテカンの 活性代謝物である SN-38 がヒト肝細胞に 能動的に取り込まれることを報告した。 SN-38 は主に肝臓でのグルクロン酸抱合 と胆汁排泄によって消失する抗癌剤である が、腎障害患者でその血中濃度が上昇する ことが報告された8。肝消失型薬物の体内 動態が腎障害時に変動することは興味深 い。そこで凍結ヒト肝細胞を用いた解析を 行い、肝への SN-38 の取り込みが一部の 尿毒症物質によって阻害されることを見出 した⁹⁾。また SN-38 は従来より、ヒト肝細 胞血液側膜に発現する膜輸送体 OATP1B1 や OATP1B3 の基質であることが報告され ていたが、ヒト肝細胞で見る限り、それら の寄与率は高々半分程度であり、膜輸送体 の寄与が顕著とは言えなかった。一方で OATP1B1 の遺伝子多型が SN-38 の血中濃 度に影響することがアジア人で報告されており、凍結ヒト肝細胞の結果とはやや矛盾する。現在、用いられている凍結ヒト肝細胞の多くは白人や黒人由来であることから、人種差の問題がある。さらに、ヒト遺伝子解析では未解析遺伝子の影響の可能性を排除できないという問題もある。

凍結ヒト肝細胞を用いた取り込み試験の難しさとして、「取り込み」の評価の難しさが挙げられる。著者らは最近、新規経口血小板増多剤 eltrombopag の肝取り込み機構を一部解明し¹⁰⁾、現在ヒト肝細胞を用いた解析を進めているが、SN-38とともに細胞膜表面への吸着との区別に苦労している。実験の性格上、細胞内への取り込み

と細胞膜表面への吸着とを完璧に分けることは難しい。操作の簡便さから、最も汎用される試験系として、オイルを使った取り込み評価法があり、細胞に薬液を混合し取り込ませた後、チューブに入れたオイルの上層に添加、ただちに遠心し、細胞だけをオイル下層に沈殿させる。しかしこの方法では取り込みと吸着の区別ができない。著者らは取り込みの終わった細胞を低温下で繰り返し洗う手法を取り入れ、真の取り込みの評価を試みているが、操作は複雑である。医薬品開発において吸着性の高い化合物が今後も合成される可能性は高く、より工夫した試験系の開発が必要である。

引用文献

- 1. Sugiura et al., Drug Metab Dispos, 25: 588-598, 2010.
- 2. Kato et al., Pharm Res, 27: 832-840, 2010.
- 3. Tokuhiro et al., Nat Genet, 35: 341-348, 2003.
- 4. Peltekova et al., Nat Genet, 36: 471-475, 2004.
- 5. Ito et al., J Control Release, 131: 198-204, 2008.
- 6. Hashimoto et al., 投稿中
- 7. Skazik et al., Exp Dermatol, 20: 450-452, 2011.
- 8. Fujita et al., Drug Metab Dispos, 39: 161-164, 2011.
- 9. Fujita et al., 投稿中
- 10. Takeuchi et al., Drug Metab Dispos, 39: 1088-1096, 2011.

(2)薬物の臨床での安全性を担保するためのヒト代謝物予測への取り組み

塩野義製薬株式会社 医薬研究本部 創薬・開発研究所 薬物動態研究部門

山口 嘉隆

医薬品の探索・開発を取り巻く環境の大 きな変化によって医薬品開発で必要となる データの量・質ともに飛躍的に増大してき ており、薬物動態に関する情報は薬効や安 全性を科学的に説明するデータとしてその 重要性が飛躍的に増大しています。例え ば、代謝物に限ってみても以前は臨床で薬 効を発揮するために十分な曝露が得られる かどうかを判断するために臨床での代謝物 生成量を予測することが主な評価の目的で した。それが現在では、開発化合物本体と ともに代謝物も含めた曝露情報をもって安 全性を担保する、あるいは想定される併用 薬との動態的な相互作用リスクを明確にす るなど、安全性観点での代謝物情報の重要 性が拡大してきています。

多くの製薬企業と同様に塩野義製薬でも ヒト由来の生体試料の研究利用によって、 代謝されにくい化合物をデザインすること でより低い投与量で長い有効性を示す化合 物を開発することができるようになってい ます。このことは、後述の2つの観点で 開発化合物をより高い安全性を確保しなが ら、開発を進めるために有利になっていま す。1つ目は、薬物が引き起こす副作用の 観点です。薬物による副作用は生体内の何 らかのターゲット分子に作用し、その結果 引き起こされますが、薬効に必要な曝露濃 度が低ければ副作用を引き起こす確率は低

ワンポイント解説

ヒト組織試料の有効活用で、臨床予測 精度を向上させれば、人々が安心して 使用できる新薬を少しでも早く臨床現 場に届けることができるでしょう。

くなります。2つ目は、代謝物が引き起こす副作用の観点です。代謝物が原因となる副作用も同様なメカニズムで起こると考えられますが、代謝物の生成量が少なくなればこの点でも副作用を引き起こす確率は低くなります。

現在では臨床での代謝を予測するために 欠かすことができないヒト由来の凍結肝細 胞が塩野義製薬でその研究利用が可能に なってきましたのは 1990 年代の後半ごろ です。臨床推定投与量での薬物本体の血中 曝露が、非臨床試験で十分に薬効を発現す る曝露であることや安全性が十分に担保さ れている曝露であることを見積もることを 主な目的として、現在でも開発に進める判 断の1つとして全ての開発候補化合物に ついてヒト肝細胞での安定性を評価してい ます。実際に得られた臨床での動態情報と の比較から臨床での血中曝露を予測する上 で十分有効であることは確認できています が、ただ全てに万能であるわけではなく例 外もありました。2000年当時に開発を進 めていた HIV インテグレース阻害剤につ いては臨床試験での曝露がヒト肝細胞での 安定性からの予想をかなり下回ったので す。その原因究明に奔走したことは苦い思 い出ですが、当時としては事例が少なかっ た臨床マスバランス試験(ヒトに放射性ラ ベルした薬物を投与し薬物の動態特性を検 証する試験)を実施することになり、その 解析結果から還元的な代謝物の生成がヒト 特異的に多かったために S-1360 本体の低 曝露を引き起こすことが明らかになりまし た。還元的代謝物は、通常のヒト肝細胞の 安定性試験条件では検出困難であったので すが、代謝反応条件を低酸素条件とするこ とによってのみヒト生体内で得られた結果 を再現できることが明らかになりました。 生体では静脈近傍では低酸素であることは 知られていたものの、実際にそれが薬物代 謝に大きく影響することは予想しておら ず、大きな教訓になりました。

上述の薬物本体の曝露予測に加えて、代 謝物に起因する副作用が臨床で発生しない ことを担保するためにヒト由来の生体試料 を活用することも重要になってきていま す。臨床における代謝物の安全性を担保す るためには、薬物本体の曝露と同様に代謝 物の曝露を安全性評価動物と臨床の双方で 確認しなければなりません。そのための定 量分析を実施するために必要な標準品を合 成するためには、臨床で生成する代謝物の 構造情報が必須であり、この情報をいち早 く得るためにヒト肝細胞を用いた実験が実 施されます。具体的には、放射ラベルした 化合物をヒト肝細胞と反応させたものを解 析することにより、臨床で担保が必要とな りそうな代謝物を特定し構造を明らかにし ます。さらに並行して安全性評価動物でも

同様の試験においてヒト予想代謝物が曝露 されるかどうかを検証することで、ヒト代 謝物も加味した安全性評価が成立するか、 すなわち代謝物を加味して臨床での安全性 担保が可能かを見極めることになります。 ヒトに特異的な代謝物が生成するあるいは 安全性評価動物で臨床用量での代謝物曝露 を十分に網羅できないような場合には、そ の代謝物に特化した安全性評価が別途必要 になり、時として安全性が担保されるまで 開発を遅延させざるを得なくなり、待たれ ている方々に薬を届けられない事態を招き かねないことから、その予測精度は非常に 重要となります。最近の開発薬物の臨床結 果から、代謝物がさらに代謝されて生成す る二次代謝物などは肝細胞での反応で予測 された以上に生体での生成量が多くなるこ とや、二次代謝物を含めた代謝物の生成量 の予測には、ヒト肝由来細胞を用いて長時 間反応させる試験やヒト肝細胞を移植した キメラマウスの試験がより有効であること などがわかってきています。

本稿で紹介いたしました HIV インテグレース阻害剤は残念ながら開発中止に至りましたが、本化合物の臨床試験で得られた結果を基にヒト代謝物の臨床予測精度を向上させたことで、後続化合物として優れた薬物動態プロファイルを持つ化合物、すなわち副作用や併用薬物との相互作用の懸念のない安心して使用できる後続化合物を選出することができ、順調に開発を進めています。今後もさらに、ヒト由来生体試料の有効活用を進め、臨床予測精度を向上させていくことで、必要とされる方々が安心して使用できる優れた新薬を少しでも早く臨床現場に届けていきたいと思います。

8. 会議議事録

(1) 第25回理事・監事会議事録(抜粋)

日時:2012年2月13日(月)18:00-20:00 場所:東京駅地下八重洲クラブ第11会議室 定刻に至り、事務局から定款に基づく定数 を満たしたので本会議は有効に成立した旨 が報告された後、定款39条に基づいて深 尾立理事長が議長となり第25回理事・監 事会が開催された。また、議事録署名人と して、小林智理事、須賀哲弥理事を選任し た。

審議事項

1) 2011 年度活動報告案

事務局より、2011年度活動報告案が説明された。今年度のヒト試料提供事業としては、例年の提供試料に加え、膝検体(健常人、リウマチ患者、変形性膝関節症患者)、乳房検体(健常人、乳がん患者)等の検体が新たに申請され、倫理委員会の承認を受けた後に、NDRIより供給を受けたことが報告された。本議題について審議の結果、2011年度活動報告案は理事会案として承認された。

2) 2011 年度補正予算案

事務局より、2011年度補正予算案について説明された。一般会計については、賛助会員の内2社が退会したことにより賛助会費の収入減となったことと、支出に関してはほぼ予算どおりであったことが説明された。事業会計については、収入の部は、試料提供事業収入が好調だったこと、支出の部で円高のためにパートナーシップ等NDRIへの支払いが予算よりも減じたこと

等により、黒字となることが説明された。 本件について審議の結果、2011年度補正 予算案は理事会案として承認された。

また、第9期まで当機構の一般会計で行ってきた市民新聞印刷費、プロシーディングス印刷費、市民新聞作成費及び市民公開シンポジウム開催費の4科目の会計区分に関して検討して、会計区分の変更が必要であるという結果に至った経緯が説明され、審議した結果、承認された。なお、この会計区分の変更については、今後伊藤・細矢税理士法人と相談して適正に行えることを確認し、本年5月の第26回理事会で会計区分を変更した決算案を審議することとした。

3) 2012 年度活動計画案

事務局より、2012年度活動計画案が説明された。新規事業として日本人の人試料を用いたプロジェクトを実現するため、雨宮理事を中心としてワーキンググループで具体案について検討を継続することとなった。また、HABとユタ州立大学及び千葉東病院との共同研究をさらに推進することが説明された。以上の事務局報告について質疑応答の結果、2012年度活動計画案は理事会案として承認された。

4) 2012 度予算案

事務局より、2012年度予算案が説明され、協議の結果、理事会案として承認された。 これに関連して、佐藤理事より NDRI から パートナーシップの値上げ要求がきている ことが説明され、協議の結果、パートナーシップの値上を了承することとした。なお、総会で予算案が承認されるまでの間、本予算案で暫定的に事業を運営していくことが承認された。

5) その他

第19回学術年会の企画案について事務局から説明された。本年は特別講演として米国 FDA の Dr. Shiew-Mei Huangをご招待すること、また、招待講演として、広島大学の升島教授、国立がん研究センターの藤原先生をご招待することが説明された。なお、がん研究センターの人事の都合で、藤原先生の講演は代理となる可能性があることが付け加えられた。また、佐藤理事より

来年の学術年会長を豊島 聰理事にお願い したところ、快諾を頂いたことが説明され、 承認された。

佐藤理事より、本会の発起人の一人である 故重松昭世氏を名誉会員に推挙したい旨の 提案があり、これを承認した。本件は定款 第6条(3)に基づき、5月18日に開催さ れる第10回総会において提案され、最終 的に承認される運びとなる。

倫理委員の任期が2012年5月末である ことから、理事会としては現委員に再任を お願いすることとし、辞退希望者が出た場 合は、補充について検討することとした。

以上

(2)第26回理事・監事会第10回評議員会合同会議議事録(抜粋)

日時: 2012年5月18日(金) 12:00-13:00 場所: 昭和大学1号館6階会議室

定刻に至り、事務局から定款に基づく定数 を満たしたので本会議は有効に成立した旨 が報告された後、定款 39 条に基づいて深 尾立理事長が議長となり第 26 回理事・監 事会が開催された。また、議事録署名人と して、小林智理事、須賀哲弥理事を選任し た。

審議事項

1) 2011 年度活動報告案

総務委員長小林 智理事より、2011 年度活動報告案が説明された。また事務局より、今年度は健常人ドナーの膝と病態組織(リウマチや変形性膝関節症)の要望を受け供給に至った経緯や、NEDO プロジェクトで

もある再生軟骨プロジェクトに同一ドナー の耳介軟骨と血液を供給したことが追加報 告された。審議の結果、活動報告案は理事 会案として承認された。

2) 2011 年度会計報告案

財務委員長諏訪理事より、2011年度会計報告案が詳細に説明された。また事務局より、第23回理事・監事会でディープフリーザーの購入について検討したが、今年度に検討通り購入したことが追加報告された。その後、横澤良和監事より、5月15日に事務局より提出された2011年度 HAB 研究機構決算書について証拠書類を精査した結果、予算が適正に執行されたものと認められた旨の報告がなされた。審議の結果、会計報告案は理事会案として承認された。

なお、理事、監事からは、2012年度に蔵書購入や事務所の拡充を検討することが提案され、これらに関しては継続して検討していくこととした。

3) 2012 年度活動計画案

総務委員長小林 智理事より、2011 年度活動計画案について説明された。その後審議の結果、活動計画案は理事会案として承認された。

4) 2012 年度予算案

財務委員長諏訪理事より、2012年度予算 案について説明された。審議の結果、予算 案は理事会案として承認された。

5) その他

第6期倫理委員:深尾理事長より、第6期 倫理委員候補者が説明され、審議の結果、 承認され、定款23条第4項および倫理委 員会規則第2条第4項に基づいて第6期 倫理委員候補者には就任を依頼することと した。

深尾理事長より、人組織委員会やワーキンググループ1での検討を経て、心臓死ドナーから組織の提供を受け、研究者に供給することを検討してきたが、臓器移植法の改正を受け、脳死ドナー数が増えたものの、その陰で心臓死ドナー数が減っている現状が把握され、当初の雨宮構想に修正が求められることになったことが説明された。そのため、脳死ドナーからの臓器組織の提供も視野に入れ、今年度は関係学会と情報を共有して、行政側に要望を伝えていくことを考えていることが説明された。

以上

(3) 第10回総会議事録(抜粋)

日時:2012年5月18日(金)13:00-13:30

会場:昭和大学上條講堂

出席者数:57名(内委任状 33名)

定刻に至り、事務局から本日の総会は定款 所定数を満たしているので成立する旨が告 げられた。次に、議長の選任方法を諮った ところ、満場一致をもって深尾 立理事長 が選任された。続いて議長より挨拶の後、 以下の議案が審議された。

第 1 号議案: 2011 年度活動報告

小林 智総務委員長が欠席のため、代理として事務局より 2011 年度活動報告案について説明され、これを議場に諮ったところ、満場一致で承認された。

第2号議案:2011年度決算報告

諏訪財務委員長が2011年度決算案について詳細に説明を行った。続いて、本決算案に関して、監事を代表して飯島倍雄監事より、5月15日に市川研究所において証憑書類を精査した結果、適正に運用されている旨報告があり、議場に諮ったところ、満場一致で承認された。

第3号議案:2012 年度活動計画案

小林 智総務委員長が欠席のため、代理として事務局より 2012 年度活動計画案について説明され、これを議場に諮ったところ、満場一致で承認された。

第 4 号議案: 2012 年度予算案

諏訪財務委員長が2012年度予算案について詳細に説明を行った。これについて特段の質問がなく、議場に諮ったところ、満場一致で承認された。

第5号議案:名誉会員推薦

議長より、理事会で故重松昭世氏が名誉会 員に推薦されたことが説明され、議場に 諮ったところ、満場一致で承認された。

以上

(4) 第62回倫理委員会議事録(抜粋)

日時:2012年4月26日(木)18:00-19:30 場所:東京駅地下八重洲クラブ第5会議室 事務局より定足数の確認があった後、中村 雅美委員が議長となり、第62回倫理委員 会が開催された。

議題:NDRIからのヒト試料の入手および 取扱いについて

本研究機構会員より、健常人組織(脾臓、肺、 皮膚、大腸、肝臓、腎臓、リンパ節、扁桃 腺)を用いた研究申請書が提出されたのを 受け審査を行った。申請者が出席して、研 究計画に関して説明があった後に、申請者 の研究実施機関や希望する組織を用いて行 う研究の方法等について質問がでて、申請 者から回答がされた。

申請者退出後に審査を行った結果、申請書は本委員会のコメントに基づいて申請書を再提出することとし、委員会は持ち回りで確認することとした。なお、再提出された書類は持ち回りで審査され、5月28日付で承認とした。

以上

9. お知らせ

(1)「会員の頁」に掲載する原稿募集

賛助会員および正会員の皆様からの原稿を募集致します。研究所や研究の紹介など、特に内容は問いません。多数のご応募をお待ちしております。また、今後は会員の皆様に原稿の依頼をお願い致したく考えております。ご協力をお願い申し上げます。

(2) 正会員および賛助会員の募集

正 会 員: 入会金 10,000円

年会費 8,000円

賛助会員: 年会費 一口 70,000円

問合わせ先: HAB研究機構事務局(巻末参照)

HAB 研究機構 賛助会員一覧

1	味の素製薬株式会社	27	田辺三菱製薬株式会社
2	あすか製薬株式会社	28	中外製薬株式会社
3	アステラス製薬株式会社	29	帝國製薬株式会社
4	アスビオファーマ株式会社	30	トーアエイヨー株式会社
5	アンジェス MG 株式会社	31	富山化学工業株式会社
6	エーザイ株式会社	32	鳥居薬品株式会社
7	大塚製薬株式会社	33	ニチバン株式会社
8	株式会社大塚製薬工場	34	日産化学工業株式会社
9	小野薬品工業株式会社	35	日東電工株式会社
10	花王株式会社	36	ニプロパッチ株式会社
11	科研製薬株式会社	37	日本化薬株式会社
12	株式会社カネボウ化粧品	38	日本ケミファ株式会社
13	キッセイ薬品工業株式会社	39	日本新薬株式会社
14	杏林製薬株式会社	40	日本たばこ産業株式会社
15	協和発酵キリン株式会社	41	日本チャールス・リバー株式会社
16	興和株式会社	42	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
17	参天製薬株式会社	43	バイエル薬品株式会社
18	株式会社三和化学研究所	44	久光製薬株式会社
19	塩野義製薬株式会社	45	ファイザー株式会社
20	株式会社資生堂	46	富士ソフト株式会社
21	株式会社新日本科学	47	マルホ株式会社
22	積水メディカル株式会社	48	三菱化学メディエンス株式会社
23	千寿製薬株式会社	49	Meiji Seika ファルマ株式会社
24	第一三共株式会社	50	持田製薬株式会社
25	大正製薬株式会社	51	リードケミカル株式会社
26	武田薬品工業株式会社	52	リンテック株式会社

HAB 研究機構とは?

HAB研究機構の活動は医学・薬学を中心とする学会、製薬企業を中心とする産業界、 さらに医療・医薬品に関わる行政の理解と支援により進められています。

1. ヒト由来試料の有用性に関する資料の刊行

機関誌として「NEWSLETTER」を年2回発行しています。こちらには各界の先生方よりヒト組織の利活用についてのご意見や、実際にヒト試料を使った研究者の報告などを一般の方々にも判りやすく掲載しています。一般の方々からのご意見も随時募集しております。

2. ヒト由来試料利活用に関する科学的、倫理的 情報の調査研究事業

研究推進委員会では、HAB研究機構が入手した ヒト試料を国内の研究者に提供して、ヒト試料の 有用性を実証するために、共同で科学的研究を推 進しています。

また生命倫理研究委員会では、ヒト試料に関する倫理問題に関しての調査を行っています。

3. ヒト由来試料の有用性に関する学術的交流事業

年1回学術年会を開催し、疾病のメカニズムの解明や医薬品の開発に、ヒト由来の組織・細胞がどのように活用されているか、その過程における技術的および倫理的な問題について、研究者だけではなく広い分野の方々を交えて議論しています。こちらには一般市民の方もご参加頂けます。

4. 国外の非営利団体から供与を受けたヒト由来 試料を用いた共同研究事業

ヒト由来試料の有用性を広く実証するために、 米国の非営利団体 NDRI(The National Disease Research Interchange)と国際パートナーシップの 協約を締結しております。このヒト由来試料を用 いて研究を行う際には、外部有識者を含む倫理委 員会において厳正な審査を受けることが課せられ ています。

HAB 研究機構 役員一覧

理事長 深尾 立 独立行政法人 労働者健康福祉機構 千葉労災病院 名誉院長

副理事長 池田 敏彦 横浜薬科大学教授

小林 眞一 昭和大学医学部 教授

理 事 雨宮 浩 国立小児病院 小児医療研究センター 名誉センター長

五十嵐 隆 信州大学医学部附属病院 臨床試験センター 特任研究員

泉 高司 第一三共株式会社 研究開発本部 薬物動態研究所

岡 希太郎 東京薬科大学 名誉教授

北田 光一 一般社団法人 日本病院薬剤師会 会長

小林 英司 自治医科大学 先端治療開発部門 客員教授

小林 智 永井記念財団 理事

佐藤 哲男 千葉大学 名誉教授

須賀 哲弥 東京薬科大学 名誉教授

杉山 雄一 独立行政法人 理化学研究所 特別招聘研究員

諏訪 俊男 慶応義塾大学 薬学部 教授

高原 史郎 大阪大学大学院 医学研究科 寄付講座教授

豊島 聰 公益財団法人 日本薬剤師研修センター 理事長

堀井 郁夫 ファイザー株式会社

森脇 俊哉 武田薬品工業株式会社 医薬研究本部 薬物動態研究所

安原 一 財団法人 昭和大学医学振興財団 理事長

吉田 武美 昭和大学名誉教授

監 事 飯島 倍雄 元中小企業金融公庫

横澤 良和 元中小企業金融公庫

編集後記

- 2012年5月18日(金)、19日(土) に第19回HAB研究機構学術年会が昭和大学上條講堂にて開催されました。 学術年会長を務められた第一三共株式会社の泉高司先生をはじめ、組織委員の先生方ならびに当日ご参加いただいた約190名の皆様のお力添えもありまして、無事に終了いたしました。この場をお借りして、厚く御礼申し上げます。
- また、年会2日目に開催いたしました 第20回市民公開シンポジウム「大き く変わった肺がん治療」では、がんの 中でも死亡率が高い「肺がん」を主題 に、手術および化学療法の現状、治療 薬の歴史についてを、専門の先生方に 詳しくご講演いただきました。9月に 講演内容をまとめた叢書が発行されて おりますので、ご高覧いただければ幸 いです。
- 次年の学術年会は、「創薬とライフイノベーション創出に必要な産学官連携の在り方」をメインテーマに日本薬剤師研修センター理事長の豊島 聴先生を学術年会長にお迎えし、2013年5月17日(金)、18日(土)の日程で開催されることが決定しております。各セクションテーマ、演者などは随時公開してまいります。20回目となる記念的な学術年会ですので、皆様お誘いあわせの上、是非ともご参加いただきますようお願いいたします。
- 2012年10月13日(土)に、慶應義塾大学芝共立キャンパスにて「糖尿病」を主題とした第21回市民公開シンポジウムを開催いたします。日本では生活習慣病の代表的疾病となっている糖尿病の予防対策とともに、治療薬についても専門の先生方にご解説いただく予定です。

(HAB 研究機構事務局)

2011年3月11日に発生いたしました「東日本大震災」におきまして、被害にあわれた皆様に心よりお見舞い申し上げるとともに、犠牲になられた方々とご遺族の皆様に対し、深くお悔やみを申し上げます。 特定非営利活動法人 エイチ・エー・ビー研究機構

NEWSLETTER Vol. 19 No. 1 2012 10 01

2012年10月1日 印刷・発行 特定非営利活動法人エイチ・エー・ビー研究機構

編集責任者 広報担当理事 岡 希太郎

北田 光一

発行責任者 理事長 深尾 立

発 行 所 HAB 研究機構事務局

〒 113-0032

東京都文京区弥生 2-4-16 学会センタービル 4 階 TEL/FAX: 03-3815-1909 http://www.hab.or.jp/ 広告取扱所 東京都渋谷区東 1-2-7

株式会社メディコム TEL: 03-5774-1120 FAX: 03-5774-1124

印刷所東京都千代田区三崎町 3-10-5

株式会社大成社 TEL: 03-3263-3701 FAX: 03-3262-4876

© Copyright, 2012, by HAB Research Organization.



HAB NEWS LETTER Vol.19 No.1 2012 10 01

Non Profit Organization Human & Animal Bridging Research Organization