

新薬開発におけるヒト組織利用の重要性とHAB協議会学術年会の充実化

東京理科大学薬学部 教授 林 正弘

この原稿を執筆している現在、日本中は長野の冬季オリンピックでの日本人選手の活躍にわき返っている。この活躍の原動力は選手個人のたゆまぬ訓練もあるだろうが、日本中の限りない応援が後押ししていることも否定できない。

目を転じて、薬物動態の研究分野、特にヒトにおける薬物代謝研究を考えてみよう。新薬開発に必要なADMEの中で、代謝ぐらい種差が激しいものはない。それに加えて、今日のような多剤併用の時代に薬物間相互作用は益々避けては通れぬ重要な問題点となってきた。これまでのような動物実験では限度があり、ヒトの動態はヒト組織で検討することが必要となってきた。ここで重要な役割を果たすのがHAB協議会である。会員諸氏ならば既に御存知のように、本協議会ならびに霊長類機能研究所が中心となって、ヒト臓器の提供が可能となり、それらを利用した基礎的研究が行える体制が整ってきた。昨年行われた本協議会学術年会でも、上記の臓器を用いた研究発表が行われたが、現状ではその発表数は

少なく、それも限られた大学からの発表が中心であった感じがする。

近々、薬物動態ガイドラインが改正されるが、その中では代謝に関与する酵素を明らかにし、ヒトと動物の類似点や相違点を把握することの重要性が謳われており、ここでもヒト臓器の利用による*in vitro*実験の重要性を垣間みることができる。既に多くの企業ではその方面の対策に取り組んでおり、中には興味ある結果が得られていることが十分予想される。したがって、今後は是非企業からの上記学術年会への積極的な発表を期待したい。そのような発表成果が蓄積されれば、学問の進歩に貢献するのはもちろん、医薬品開発におけるヒト臓器使用に対する社会からの理解を得ることにつながり、本協議会の活動がさらに本格化することが期待できる。

会員諸氏の支援のもとで本協議会が発展する姿は、オリンピックにおける日本人選手が、盛大な応援のもとにその実力を発揮する姿とどこか共通するように思える。大いに期待してその日を待ちたい。

目次

新薬開発におけるヒト組織利用の重要性とHAB協議会学術年会の充実化

林 正弘 (東京理科大・薬)	1
倫理の立場から	
飯田 亘之 (千葉大・文)	2
第4回学術年会	
1. 招待講演	
ヒト肝を用いた薬物代謝の問題点	
山添 康 (東北大・薬)	3
2. ワークショップ	
2-1. 薬物代謝試験における肝スライスの使用上の問題点	
鈴木 聡 (霊長類機能研)	4

2-2. The use of slices, S9 and microsomes to determine biotransformation pathways and compound-induced effects

Alison E.M. Vickers (Novartis Pharmaceuticals Co.)

2-3. Hepatocyte *in vitro* as a model of *in vivo* drug metabolism

Cerol E. Green (SRI International)

HAB協議会「薬物相互作用データベース研究班報告」

佐藤 哲男 (霊長類機能研)

HAB協議会第13回理事会議事録

お知らせ

倫理の立場から — ヒト組織の利用について —

飯田 亘之

千葉大学文学部

医薬品開発のためにヒト組織を使うことの意義は、医薬品の候補物質を患者で試験する、いわゆる臨床治験と深い関わりを持つことからである。従って、当然のことながら、患者等被験者を尊重することや、その信頼に関することがらを検討しなければなるまい。その目的のために、昨年新たに施行された治験規則を特に制度的な側面から検討し、ヒト組織の有効利用のあり方に関するヒントを間接的ながら引き出したい。現状のまま国内の患者から得た組織を医学、薬学の試験に用いる場合には、手術切除した肝臓等の一部に限られる。そのため、手術患者に協力を求めざるを得ないが、その場合、医師には若干の躊躇がある様だし、患者側も受け入れるのには不安を持つ場合が少なくない。つまり、両者の間には時には信頼関係に疑問がもたれることもある。医師への不信感は「薬害エイズ」を頂点とする薬害の歴史の中に現われている。これらの様々な事例が医療不信の原点になっていると見られてもやむを得ない。

さて、今日の日本の医療は医師と患者の関係も含め様々な点で変わろうとしている。昨年の治験規則の改正もその一つである。改正された所を拾ってみると、まず第一にインフォームド・コンセントのための説明も文書を以てなさねばならないとされ、また、同意能力はあっても様々な条件のため自由な立場にない者への配慮もなされている。治験医の患者に対する義務規定も詳しく記され、万一被害が生じた場合の補償も義務づけられている。また、治験審査委員会に今回から部外者を加える等、新たな配慮もみられ、製薬会社にもモニタリング、記録保持等の義務が厳重に課せられた。さらに、治験実施機関に依頼する30日前にその計画を厚生大臣に提出しなければならないことになっている。これらの改正には、関係者それぞれの責任と義務が平成元年の治験規則よりはるかに明確に記されており、その改善の努力は高く評価すべきものと考えられる。

しかし、それを取り巻く条件、状況等に根本的な問題がなお幾つか残るのではないだろうか。確かに、30日以内に、厚生省は「保健衛生上の危害の発生を防止するため必要な調査を行う」ことになっているが、厚生省には米国FDAの様に専任の学者が何百人というわけではないから、肝心の調査も他の方法を考えざるを得ない。また、大学等の治験審査委員会については、米国の大学のように一講座に20人、30人の教授がいる所とは異なり、わずかに1人か2人の教授が自らの研究や様々な管理業務の合間に審査を行うこととなり、おびただしい数の審査を限られた時間内に適切に判定しなければならない。わが国に

おける医薬品の審査業務は、昨年の厚生省内の機構改革に伴って審査センターが新たに設置され、さらに医薬品機構の業務拡大により常勤の職員も増員されて、従来よりはかなり円滑に運営される体制になった。しかし現状では、大学の教官が厚生省の委嘱により審査業務に当たっているケースが多い。これらの場合、製薬会社などの審査を受ける側と審査委員の接触は当然ながら禁止されており、したがって、理論的には申請者と審査委員との間には特別な利害関係は存在しない筈である。中央薬事審議会は大きな組織をもって審議に当たっているが、この委員会は先に述べた非専従の研究者集団である。現役の大学教官の比重が大き過ぎることを考えると、例えば、既に十分な仕事をして一線から退き、様々な利害から離れている人達が治験審査専従集団を組織し、それぞれ十数個の機関をカバーできるように地域毎にそれを置くといったことから制度を変えて行くのはどうだろうか。私はこの考え方を日弁連の提言やフランスの例から得ている。一方、臨床治験においては確かにインフォームドコンセントの条件は厳しく記されているが、それは患者の十分な理解能力や、医療言語と日常言語の容易な通訳可能性を前提としており、情報伝達が適切になされたか否かをみる第三者の立合等についてなお検討を要するであろう。最後に残る大きな問題は、罰則規定についてである。患者の多くは自分の直接の利益のためではなく、共同体のために自らの身体への危害発生のリスクを引き受けるのだが、最近では、薬事事故などの場合には製薬会社がPL法に基づいて罰せられることとなった。しかし、医師が注意を怠って事故になったときの罰則規定については知らない。生命に直接危害が及ぶ場合もあるのであるから、刑事責任を通常のこととして問う仕組みになっていて然るべきだろう。フランスの生命倫理法によると、例えば、患者の許可を得ずにその組織等を取って実験した者は禁固5年、50万フランの罰金の刑を受けることになっている。社会制度を整えることだけで我々の課題に答え得るとは思えないが、これらの問題点の幾つかが解決された上、ヒト組織の有効利用についても然るべき体制が整えられ、その監視体制などが一つ一つ具体的に定められて行くとき、道が少しずつ開けて来るのではあるまいか。ヒト組織の使用に当たっては、英国での文献例が示す様に、例えば、死亡したfetusを用いて実験を行う場合、実際に携わらない第三者によりabortusをチェックするといった監視機構の必要性が強調されなければならない。

第4回学術年会

1. 招待講演

ヒト肝を用いた薬物代謝の問題点

山添 康

東北大学 薬学部

薬の開発のとき、*in vitro*システムは、その利用の仕方によっては結果が実際の*in vivo*での動態と違ってることがしばしばあります。

今日は、1) なぜ*in vitro*システムが必要なのか、2) P450発現系としてはどういうものが使えるのか、3) *in vitro*システム利用の注意点、についてお話をさせていただきます。

1. なぜ*in vitro*システムが必要なのか

ヒトでは、代謝酵素が多型であり、酵素誘導や年齢などのため、個体差の問題があります。個体差の原因を*in vivo*で確実につきとめることは難しいため、*in vitro*システムが重要となります。

*In vitro*システムは、薬の開発の初期においては、metabolic pathwayの同定、genotypeの関連、first passが多いのか少ないのかを知るために必要で、開発の後期および臨床段階においては、pharmacokineticsの予想、薬物相互作用(の機序)の予測などの情報を得るために重要であり、あらかじめ二度利用することを考えておかなければなりません。

2. P450発現系のどういうものが使えるのか

薬物の安全性を保証するためには、どの分子種で代謝されるのか分子種の同定が必要です。しかし、P450は分子種が非常に多く、特異性が広いなどの問題があります。例えば、CYP2C9と2C19にみられるように、P450は分子構造が似ていても基質特異性が異なります。また遺伝的多型から1、2個のアミノ酸の違いにもかかわらず、どの分子種で代謝されるのか同定しなければならず、さらに活性がオーバーラップしている場合もあり、より分子種の同定を難しくしています。しかし、発現系のメリットとしては、単一の酵素だけを発現するため、関与する分子種の同定、すなわち、定性的に活性をもっているか否かを知るときには強力な武器となります。

実際どのような発現系が利用されているかを紹介しますと、セレビジエの系、ポンベの系などがあり、トランジットの系としてはバキュロウイルスなどがあります。また、大腸菌の系は、再構成後、構造をmodificationしなければなりません、抗原として優れており、一度establishすれば使いやすいといった利点があります。

3. ヒト*in vitro*システム利用の注意点

発現系を使ってただ測ればよいのかという問題が

あります。例えば、CYP3AやCYP2E1の再構成系において活性を発現させるためにはreductaseとelectron transport systemとしてのb₅が必要です。しかし、それらの量比の問題のように、発現系のデータを定量的に扱くと、ミクロソームの結果と異なる場合があります、*in vitro*の系はあくまで半定量的であるということをお頭にしておく必要があります。

*In vitro*の発現系は単一のものが発現するため、同定には便利です。しかし、例えばCYP2C9のようにアミノ酸配列が少しずつ異なるヘテロな発現に対しては、発現系の結果はその中の一つに対する答えであり、その全部を調べたことにはならず、CYP2C9で活性ありなしはいえなくなってしまいます。また、プロプラノロールの*in vivo*の代謝において、CYP2D6の1個のアミノ酸の違いにより代謝が異なる場合があります、これを*in vitro*でみる場合、どのタイプで発現しているのかが発現系では問題となります。

ヒト肝の場合、個体差、どれだけ新鮮か、正常の範囲は実験動物と異なるというような点が問題であります。ヒトの平均的な像を知るためには、2桁近くのサンプルが必要でしょう。しかし、ヒトについては平均値だけではなく、個体差(バラツキ)のデータも必要です。

発現系は変動(バラツキ)の情報を提供しないため、*in vitro*系として問題があります。この点は逆にヒト肝を使うメリットとなります。例えば、*in vitro*でのジアゼパムの代謝にみられるように、基質濃度が変わると関与する分子種がスイッチする場合があります、こういう系は発現系では調べられません。ミクロソームで基質濃度を変える実験が必要となり、ヒト試料を使って調べることは、こういうタイプの実験に適しています。濃度の選択は重要であり、臨床の低い薬物濃度で阻害実験をやっておかなければなりません。

代謝阻害を調べるとき、*in vivo*で薬効にどれだけ影響するのかに注意しなければなりません。これを*in vitro*でみようとする場合、前述のように、薬物濃度の設定が問題となります。また、何をマーカーにするかがあります。*In vivo*では薬効を未変化体の血中濃度で見ますが、*in vitro*では代謝物の生成で見ます。代謝物の生成だけに目をとられるのではなく、未変化体が薬効を示すとき、未変化体濃度が治療域

のどこに入っているのかについては注意しなければなりません。例えば、*in vivo*におけるクロルプロマジンの代謝においてキニジンを投与すると、7-ヒドロキシクロルプロマジンの生成は減りますが、トータルの代謝は逆に増加します。このように、*in vivo*では一部の系は阻害されますが、他の系は増加し、トータルでは変化しないということがあります。*In vivo*の動態は複雑であり、発現系でみるだけでは不十分であります。他のmetabolic pathwayにシフトが起きていないかを調べておくことも重要であります。Toxicokinetics的には、毒性をもった特定の代謝物に注意しますが、薬物相互作用をみる場合には、トータルの代謝物に注意するというように、解釈が異なるということを考えておかなければなりません。トータルの代謝物か特定代謝物か、何を測つ

てマーカーにするのが問題です。例えばハロタンの好氣的代謝あるいは還元的代謝にみられるように、*in vitro*では、同じ薬物でも反応条件が違えば関与する分子種は異なる場合があります。また、プロプラノロールの代謝では、薬物相互作用はP450だけでなく、抱合系を加えるなどしてP450以外の他のpathwayの存在も併せて考えて予測する実験をしなければなりません。*In vitro*系で代謝の予測をするためには、どういうP450で代謝されるのかの知識が必要であり、加えてP450や薬物の化学構造の情報も加味して判断しなければなりません。

*In vitro*システムは貴重ですが、情報には限りがあります。どういう情報が得られるかを考え、*in vitro*システムを価値の高いものにしていかなければなりません。(文責：HAB協議会事務局)

2. ワークショップ

2-1. 薬物代謝試験における肝スライスの使用上の問題点

鈴木 聡

霊長類機能研究所

最近、CYP分子種の遺伝多型が多く報告されており、特に薬物の代謝に関与するCYP分子種が解明され、薬物相互作用と密接に関係することが明らかになってきました。従って、その医薬品の主代謝経路に関与するCYP分子種を特定することは、医薬品の適正使用の上で重要なことであります。このような薬物相互作用は、臨床における重篤な副作用につながるものが少なくありません。*In vitro*試験の系としてはマイクロソーム、P-450発現系、単離肝細胞、肝スライスがあります。欧米ではヒトの単離肝細胞、肝スライス、マイクロソーム等を用いた*in vitro*試験が

一般に行われており、動物とは異なる代謝経路または代謝物が検出されております。そして、問題となる医薬品をヒト肝マイクロソームやP-450発現系を用いて*in vitro*代謝試験を行い、生成する代謝物の構造や、代謝パラメーターの速度論的解析から*in vivo*への予測も広くなされております。また一方では、ヒト単離肝細胞やスライスは細胞としての機能を保っているため、それらを用いた報告も欧米では多くなっております(表1)。肝スライスはリセプター、トランスポーターとの結合実験等や、肝毒性試験、酵素誘導、阻害などの実験にも用いられています。

Table 1. Comparison of liver slices with other *in vitro* systems: species, substrates, slicers, and culture systems

Species	Substrate	Slicer	Culturesystem	Invitromodels
R	Biphenyl, thiabendazol, benzo[a]pyrene, ethylmorphine	H	F	SL,H,M
R,M,D	Biphenyl	Kr	F	SL,H
M	Caffeine	H	F	SL,HC,M
R	Orotic acid	H	F	SL,H
R	o-Aminophenol	H	F	SL,HOM
R	2-Aminophenol, 1-naphthol	Snip, Mc	F	SL,LIT
R	Adrenaline, noradrenaline	H	F	SL,H
M	Lignocaine	Kr	24W	SL,H
B	7-Ethoxycoumarin	Kr	DOC	SL,HC
B	Salbutamol, salmeterol, clenbuterol	Kr	DOC	SL,H,HC
R,M,D	Testosterone, 7-ethoxycoumarin,CDNB	Kr	DOC	SL,H,HC
R,M,D	Testosterone, 7-ethoxycoumarin,CDNB	Kr	DOC	SL,H,
R	Ondansetron	Kr	DOC	SL,H,M
B	Coumarin	Kr	DOC	SL,M
R	Metronidazole	Kr	12W	SL,H,HC,M

B=bovine, D=dog, M=man, R=rat: F=Erlenmeyer flask, DOC=dynamic organ culture: H=razor-cut slices, HC=cultured hepatocytes, HOM=homogenate, Kr=Krumdieck tissue slicer, Mc=McIlwain slicer, SL=slices, H=hepatocytes, LIT=literature comparison (Ekins 1996, Modified)

一般に肝細胞の単離にあたっては、コラゲナーゼ灌流により調製するために細胞膜の破損が指摘されています。また、肝スライスを用いた代謝試験では、スライスが肝小葉の細胞構築を保つため、*in vivo*に類似した有用な情報が得られると考えられております。しかし、形態学的にはintactな肝小葉に比べてかなりの損傷がみられており、従来考えられているほど肝細胞の正常な形態は保たれておりません。実際、Krumdieck tissue slicerを用いて作製した250 μ m厚のラット肝スライスを15分間反応させた後、光顕で観察すると、細胞質が白く抜け、核濃縮が観察されました。また、薬物の代謝率も肝細胞に比べて低いことから、薬物がスライスの表面から数層までしか浸透しないことが考えられます。われわれは、基質として¹⁴C標識の7-ethoxycoumarinまたはcholic acidを反応液中に添加して15分後の2 mm厚スライスへの浸透をセミマイクロオートラジオグラフ

で比較したところ、放射能の浸透性は前者よりも後者で約4倍高いことがわかりました。また、7-ethoxycoumarinを基質として用いたときの代謝プロファイルは肝スライスと単離肝細胞で同様であったのに対し、cholic acidを基質として用いた場合、単離肝細胞でtaurocholic acid、glycocholic acidが生成したものの、肝スライスではtaurocholic acidの生成が主に観察され、基質によって肝スライスと単離肝細胞では代謝プロファイルが異なることが示されました。

以上のことから、肝スライスを用いた実験はミクロソームやP-450発現系に比べて*in vitro*に近い材料として考えられておりますが、形態学的異常が認められることと、基質の透過性が悪い場合があることなどを念頭に置いて実験系を選択しなければならぬことが示唆されました。

(文責：HAB協議会事務局)

2-2. The use of slices, S9 and microsomes to determine biotransformation pathways and compound-induced effects

Alison E.M. Vickers

Novartis Pharmaceuticals Corporation

薬物代謝研究の目的の一つとして動物データのヒトへの外挿が挙げられます。ヒトの*in vitro*試験などにみられるような最近の技術的進歩によって、ヒトの*in vivo*で起こる代謝物、代謝経路、代謝物の構造決定などがより確実にできるようになりました。これは、今まで行っていた方法、つまり動物の*in vivo*で代謝物を分析して、これがヒトの*in vivo*にあるかどうかを調べるよりもより直接的であります。ヒトの*in vitro*試験からは、first-pass、肝固有クリアランス、性差、種差、投与量、target organ metabolism、*in vivo*試験に入る時期、薬物相互作用などに関する有用な情報が得られます。

肝試料に関しては、hepatocyteも有用ですが、スライスはより*in vivo*に近い肝小葉構造を保ち、また、すべての肝細胞を含んでいるために、特に肝毒性をみる試料として優れていると思います。

肝スライス作製装置として、KrumdieckとVitronからスライサーが発売され、広く用いられています。スライスの培養法としては、24wellプレート等を用いた培養法と、ダイナミック・オーガン・カルチャー法があります。スライスの厚さに関してですが、250 μ mが良好の結果を示しています。特に、24時間以上の培養の場合、厚いスライスは中心部から死んでいくとされています。

シクロスポリンA(CSA)の1次代謝物として脱メ

チル体と2つの水酸化体、2次代謝物として水酸化体が知られていますが、ヒト肝スライスを24時間CSA存在下で培養して、qualitativeに*in vivo*に等しい結果が得られました。また、ミクロソームを用いCSA代謝に関与するCYP分子種は、CYP3Aであることが知られています。このCYP3Aは、腸にも活性があることが分かっていますので、腸組織からスライスを調製し、反応に供しましたところ、やはり代謝物が検出され、消化管での吸収時にも代謝されることが示唆されます。

CSAの腎毒性も臨床で問題となっておりますので、ヒトやラットの腎の皮質から調製したスライスを用いて代謝試験を行ったところ、ラット腎スライスではCSA代謝能はほとんど検出できませんでしたが、ヒト腎のスライスでは脱メチル体、水酸化体が検出され、腎毒性試験にラットを用いると判断を誤る可能性が示唆されました。

次の薬物の例はtropisetronで、ヒト、イヌ、ラットのスライス、ヘパトサイト、ミクロソームを用いて速度論的検討をしました。その結果、ラット>犬>ヒトという順でクリアランスされることが予測され、スライスとヘパトサイトではヘパトサイトで早くクリアランスされることがわかりました。これは培養条件が異なること、スライスがクッパー細胞などを含んでいることなどが理由として考えられます。

5HT₃受容体のアンタゴニストを薬物として用いた場合、ヒト肝スライスでは6'-OH体、ラットでは5'-OH体、そしてイヌではN-oxideが検出され、ヒト *in vivo* の血漿中、尿中に6'-OH体が検出されることからヒト肝スライス実験の有用性が実証されました。5HT₃受容体のアゴニストであるHTF-919を用いた場合、ヒト肝ミクロソームで脱メチル体が主代謝物であるのに対し、ヒト肝スライスとヒト *in vivo* 血中には脱メチル体が検出されずにグルクロン酸抱合体のみが検出されました。

脳のアセチルCoAエステラーゼに結合するENAの例では、ヒトやラットの肝スライスを用いて phenotic metabolite と硫酸抱合体、グルクロン酸抱合体が検出されましたが、ヒト *in vivo* 血中にはグルクロン酸抱合体は検出されませんでした。

最後に、肝以外の組織(肺、皮膚、腎、腸)のスライス実験についてです。例えば、CSAは肝臓が主代謝臓器ですが、ヒト肺スライスでも良好に代謝されることがわかっております。

(文責：HAB協議会事務局)

2-3. Hepatocyte *in vitro* as a model of *in vivo* drug metabolism

Cerol E. Green

SRI International

今日、肝試料を用いたさまざまな実験系がありますが、その中のヘパトサイトに関して話をします。ヘパトサイトを用いた試験は薬物代謝の分野だけでなく、毒性学の分野でも用いられ、げっ歯類、イヌ、サルそしてヒト肝から調製されたものが使われます。私達は、ヒトにおける薬物代謝、毒性に興味があるわけですが、ヒトは遺伝的にも環境的にもバラツキが大きいので、実験動物のデータから外挿することは難しいとされています。

ヒト肝試料を用いた研究の目的は、ヒトにおける主代謝物の予測、代謝に関与するP450分子種の推定、薬物相互作用を予測する上での代謝酵素に及ぼす阻害や誘導が起こり得るか、毒性を持つ代謝物ができる可能性があるかなどを解明することです。

ヘパトサイトの単離法には、1) コラゲナーゼ灌流法、2) コラゲナーゼ振盪法、3) EDTA処理法(ラットが主)、4) 肝小片にカニューレーションをしてコラゲナーゼを注入する方法、5) 肝中片にカニューレーションをしてコラゲナーゼを注入する方法があります。一般に霊長類では結合組織が多いため、ヘパトサイトの回収率は低い傾向にあります。ヘパトサイトを用いた研究はここ70年間なされてきておりますが、近年、特に薬物代謝の分野では、代謝プロフィールや速度論的研究、また代謝-毒性学的研究、酵素誘導試験などで広く用いられています。

古い例ですが、アンフェタミンはラットの *in vivo* で水酸化体、他の動物で酸化脱アミノ体ができることが知られていますが、単離ヘパトサイトで全く同じ結果が得られます。このような例は数多く、ヘパトサイトの有用性をよく示します。

Glycoetherの例ではV_{max}、K_mが求められ、その値はラット>> ヒトとなりますが、このような場合、ラットで出た毒性のデータをヒトへ外挿できるでし

ようか。ラットでは代謝が早く、即ち毒性のある代謝物が多くできますが、ヒトでは少ないというわけです。このV_{max}、K_mから肝固有クリアランスの推定ができるわけですが、肝ミクロソームやヘパトサイトから求められる肝固有クリアランス値は *in vivo* に近い値が得られるのに対し、肝スライスでは得られません。7-ECの例ではスライス<<ヘパトサイトとなりますし、tolbutamideの例ではスライス厚が増すとpmol代謝物/mg sliceが下がりますので、スライスから肝固有クリアランスを推定するのは難しいようです。

ヘパトサイトを用いる利点の一つとして酵素誘導が挙げられます。Testosteroneを指標薬物とした時、ヘパトサイトをrefampicineで処理すると48時間で有意に誘導がかかります。また、omeprazole A2の誘導がかかることも報告されています。ヘパトサイトの不利な点は、新鮮な肝臓からしか調製できないことです。また、動物種ごとにヘパトサイト単離法が異なるため、それぞれに最適な方法を選ばなければなりません。さらに、有効な凍結保存方法がないことや、単離ヘパトサイトはパレンキマル細胞しか含まれないことなどが挙げられます。

凍結方法についてですが、耐凍剤はラットではDMSO、ヒトではグリセロールが効果的です。また、凍結方法はラットではかなり進んでおりますが、ヒトでは難しいようです。

最後にヒト *in vitro* 試験の戦略ですが、ヘパトサイトまたはスライスで代謝プロフィールを決め、ミクロソームと主代謝物が等しい場合は、その後ミクロソームで速度論的検討をするという流れになると思います。また、代謝に関与するP450分子種の推定、薬物相互作用の検討、標的器官での毒性などで得られる情報は有用であります。

(文責：HAB協議会事務局)

HAB協議会「薬物相互作用データベース研究班報告」

佐藤 哲男

霊長類機能研究所

昨年来、HAB協議会では標記研究会議を数回にわたり開催し、本プロジェクトの全国展開に向けて具体案を検討して参りました。本年2月12日の第4回班会議においては、幹事会社(武田薬工、三共、第一製薬、田辺製薬、エーザイ、藤沢薬品、大塚製薬)に加えて、製薬協の基礎研究部会第4分科会(薬物相互作用検討関係)から3名の委員が参加し、同分科会における現在までの活動についてご報告がありました。今回はその最終案を検討した結果、次の結論を得ましたのでご報告致します。

1. 報告事項

- 1) 10種のCYP分子種についての標準的活性測定法の確立
- 2) Ki値の算出に関する本研究班としての標準的測定法の確立
- 3) 全国展開に関する具体的方策案
- 4) 製薬協医薬品評価委員会基礎研究部会第4分科会(PK-WG)で作業されている薬物相互作用データベース作成に関する検討内容

2. 本研究班での合意事項

- 1) 相互作用データベースへのアクセスの方法とその内容の公開について検討した結果、当分の間は本プロジェクトの協力企業のみに限ることとし、データが集積した段階で改めて強力企業以外への一般公開を検討する。
- 2) 本プロジェクトを実施する場合、それに用いる共通のマイクロソームは、同一ロットを大量

に用いることから、HAB協議会で米国NDRIよりInternational Partnershipに基づいて入手している肝臓から調整することとなった。

- 3) 各社が実施した試験結果については多くのデータの公開が望ましいが、それは強制するものではなく、各社で許される範囲内において発表する。また、その結果のすべてについてHAB協議会に提出することは義務づけない。
- 4) 全国展開に先だて、全国の製薬企業各社にアンケートにより参加希望の有無を調査する。その際、今回の相互作用データベースの目的、意義などをより明確に説明する。
- 5) 本プロジェクトは開始後3年を一応の目処とし、その際に再度、内容や試験の継続について見直しを行う。
- 6) 製薬企業が中心となって実施される本プロジェクトの目的、内容は、ヒト試料の有用性を示す具体的作業として極めて有効なことから、これを厚生省、マスコミ、一般社会人にアピールする。
- 7) 本研究班のプロジェクトを全国展開する前に、今回の合意内容を全国の製薬企業各社にアンケートにより伝え、本プロジェクトの参加希望の有無を調査することとなった。

HAB協議会設立以来の懸案であった「薬物相互作用データベース」の設置もようやく実現のめどが立ちましたので、今後共なお一層のご支援、ご助力をお願い致します。

HAB協議会第13回理事会議事録

日時：1998年2月27日 15:00~17:00

場所：学生会館分館第1号室

出席者：内田久則、加藤隆一、川原幸則、佐藤哲男、重松昭世、宍戸亮、照沼晃、安原一、吉川泰弘

委任状提出者：伯水英夫、植村正義(監事)、藤本悦雄(監事)

定足数の確認(会則第24条)が行われた後、議事に先立ち議長に宍戸会長が互選され、引き続き議長より議事録署名人として川原理事、吉川理事が指名され、承認された。なお、議事に先立ち宍戸会長

より、平成9年12月12日、厚生科学審議会に対し、厚生大臣より「手術等で摘出された組織を用いた研究開発のあり方」について諮問が出され、これを受けて同審議会は先端医療技術評価部会の中に専門委員会(ヒト組織を用いた研究開発の在り方に関するもの)を設置したこと、また既にその委員会が発足して討論が始まっていることの説明がなされた。

議事：

1. 1997年度活動報告
2. 1997年度補正予算案
3. 1998年度活動計画案

(1) 学会活動

- 1) 第5回HAB学術年会
- 2) 第1回HAB-機能研セミナー

(2) 事業活動

- 1) 霊長類機能研究所の定常業務活動
- 2) 薬物相互作用ワーキンググループ

4. 1998年度 予算案
5. 第3期理事・監事改選案
6. 新評議員推薦の件
7. その他：インフォームド・コンセントに関して

1. 1997年度活動報告

佐藤副会長より、資料1に基づいて1997年度の本協議会の活動について、月を追って学会活動・事業活動に分けて大要の説明が行われた。質疑応答を経て、1997年度活動報告が承認された。以上の活動報告の承認後、改めて、HAB協議会のこれまでの活動及び今後の活動について一般的意見交換がなされた。そして本協議会のこれまでの活動は、今回の厚生省の諮問に充分応えられるような活動を行ってきたこと、また今後も厚生当局と連絡を取りつつ、情勢の変化を注意深く見守り適切に活動を続けることで合意した。

2. 1997年度補正予算案

重松財務担当理事より、資料2に基づいて1997年度の補正予算案について説明が行われた。一般会計は、ほぼ予算通りの実績であり、特別会計は予算を上回る活発な事業展開があったことが説明された。また、本協議会が所轄税務署(成田)に「みなし法人」として登録され、本年度から事業税、地方税を納付することになったと補足説明がされた。

質疑応答の後に、勘定科目に会費組合費など誤解の恐れのある表現もあり、適切な用語に修正することとなった。1997年度補正予算案全般は承認された。

3. 1998年度活動計画案

佐藤副会長より、資料3に基づいて1998年度の本協議会の活動計画案が下記のように説明された。

(1) 学会活動

1) 第5回HAB学術年会

第12回理事会の決定に基づき1998年度より年会長は会員の持ち回りにすることとし、本年会の会長は安原理事(昭和大学医学部教授)が推挙され、そして受諾されたこと、年会は同会長の主催で1998年5月12日(火)、13日(水)に昭和大学上條講堂で開催される予定であるなどが報告された。なお、安原理事から、本年会のワークショップ「国際化におけるヒト組織

有効利用のあり方」に関して、ヒト組織有効利用の社会的な合意を得ていくためにも研究者だけでなく、一般・マスコミ、倫理と広い観点から活発な討議がされるようシンポジストを選んだという補足説明がされた。

2) 第1回HAB-機能研セミナー

米国FDA、ヨーロッパMPA(Medical Products Agency)、および国内よりの演者による「薬物相互作用ガイドラインの欧米における現状と国際的な将来展望」という主題でセミナーを開催する、日時は1998年8月3日、場所は昭和大学上條講堂とすると報告された。

(2) 事業活動

1) 霊長類機能研究所の定常業務活動

1-1) ヒト肝S9を用いたAmes Testの研究業務の実施

1-2) ヒト肝抽出画分の実費供与

第4回倫理委員会で承認された、HAB協議会会員に対する研究用試料としてNDR Iより提供されたヒト肝の抽出画分を実費供与する。その他として、へパトサイトに関する質問に対し、へパトサイトは最近の冷蔵送付の肝臓から高いviabilityのものが調製されていると説明された。へパトサイトに関しては今後とも前向きに続けた方がよいとの示唆があった。

1-3) 薬物相互作用ワーキンググループの活動

薬物相互作用のデータベース作成という本プロジェクトについては、

① 1997年度において、(i)CYP分子種の活性測定法の確立と、(ii)Km、およびKi値の測定法などについて最終案作成作業が終了した。

② 1998年度の作業として、相互作用データベースを作成するについての目的、意義をより明確に説明したアンケートを全国の製薬企業各社に配布して参加希望の有無を調査し、その結果を踏まえて全国展開を実施する。

以上の説明をうけ質疑応答の後、1998年度活動計画案全般が承認された。

4. 1998年度予算案

重松財務担当理事より、資料4に基づいて1998年度予算案について説明が行われた。なお財務運営上、HAB協議会の「みなし法人化」に伴い、1998年度からは特別会計の支出の部に施設賃貸料として12,000,000円が計上されることが付言された。

以上の説明を受けて質疑応答の後、1998年度予算案全般が承認された。

5. 第3期理事・監事改選案について

宍戸会長より、資料5に基づいて次期新理事・幹事の選出は会長に一任された旨の説明があり、引き続き資料6による第3期理事・監事改選案について説明が行われ、全会一致で承認された。理事・監事は次の通りである。

理事：宍戸 亮、佐藤哲男、内田久則、加藤隆一、重松昭世、照沼 晃、西村憲治、伯水英夫、秦 武久、安原 一、 監事：藤本悦雄、吉川泰弘

なお、会長には宍戸 亮、副会長には佐藤哲男が引き続きその職務を行うこととした。評議員については全員再任とし、後日会長より改めて委嘱することとした。

引き続き宍戸会長より、本年夏以降に予想される厚生省の専門委員会の答申如何によっては、本協議会の活動が根本的に変わる可能性もあり、その場合、次第によっては本協議会の役員構成や組織の変更もあり得ることが予想されるとの説明がなされ、会長に対する各理事の適切な協力が要請された。

6. 新評議員推薦の件

宍戸会長より各理事に、新評議員として業績、人格ともにふさわしい人物の推薦の依頼がなされた。新評議員の推薦は資料7の様式に従って3月20日までに事務局まで送付することとなった。

7. その他：インフォームド・コンセントに関して

上記について、内田理事より先の第12回理事会で論議された東京医科大学八王子医療センターの長尾教授による長尾私案は、第12回理事会開催当時には、内容があまりにも詳細すぎており、これに基づいて患者から同意を得ることは困難であるとしたが、この半年間で情勢は急速に変化して長尾私案は現在の情勢では必要な要素をすべて盛り込んでいると思われるという意見が出された。論議の結果、この案を本協議会の標準インフォームド・コンセントのたたき台にすることとし、倫理委員会においてこれを検討するよう、会長より倫理委員長に委員会の開催を要請することが合意された。

以上

(文責：HAB協議会事務局)

お知らせ

1. HAB協議会流動研究員の募集

HAB協議会は、ヒト試料を医薬品の基礎研究へ有効利用するための非営利団体として、産学官の医学、薬学、獣医学の研究者の有志により1994年に設立されました。1996年5月より、附属の霊長類機能研究所を新設し、広く門戸を開放する目的で、下記の要領により外部からの流動研究員を受け入れております。

- (1) 研究内容：米国 NDRI (National Disease Research Interchange) と本協議会間の国際協定に基づいて輸送されてくるヒト試料を医薬品の非臨床試験に係わる基礎研究に有効利用する。
- (2) 資格：国内の企業、大学、その他の研究機関に勤務する研究者で、申請に際して所属長の許可を得ている者。
- (3) 手続き：所定の書類により申請し、本協議会会長の許可を得る。
- (4) 費用：審査料と研究に要する実費のみ。
- (5) 研究場所：原則として本協議会附属の霊長類機能研究所内において行う。
- (6) 問合せ先：HAB協議会事務局（巻末参照）

2. 「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申し上げます。

3. 正会員数および賛助会員

正会員数は84です。賛助会員は下記のとおりで、新しく杏林製薬株式会社、キリンビール株式会社、株式会社新日本科学、トーアエイヨー株式会社、日本グラクソ株式会社、日本ケミファ株式会社、ノバルティスファーマ株式会社の7社が加わりました。

賛助会員名簿 (50音順)

	社 名
1	旭化成工業株式会社
2	アマシャム株式会社
3	エーザイ株式会社
4	大塚製薬株式会社 徳島研究所
5	株式会社大塚製薬工場
6	小野薬品工業株式会社
7	鐘紡株式会社
8	協和醸酵工業株式会社
9	杏林製薬株式会社
10	キリンビール株式会社
11	三共株式会社
12	参天製薬株式会社
13	株式会社三和化学研究所
14	シェリング・プラウ株式会社
15	塩野義製薬株式会社
16	株式会社新日本科学
17	住友製薬株式会社
18	株式会社生体科学研究所
19	第一製薬株式会社

20	大正製薬株式会社
21	大日本製薬株式会社
22	大鵬薬品工業株式会社
23	武田薬品工業株式会社
24	田辺製薬株式会社
25	中外製薬株式会社
26	トーアエイヨー株式会社
27	東京田辺製薬株式会社
28	日産化学工業株式会社
29	日本グラクソ株式会社
30	日本ケミファ株式会社
31	日本チャールス・リバー株式会社
32	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
33	日本ヘキストマリオンセル株式会社
34	根本特殊化学株式会社
35	ノバルティスファーマ株式会社
36	バイエル薬品株式会社
37	萬有製薬株式会社
38	藤沢薬品工業株式会社
39	富士写真フイルム株式会社
40	三井製薬工業株式会社
41	三菱化学株式会社 横浜研究所
42	明治製菓株式会社
43	持田製薬株式会社
44	山之内製薬株式会社

(1998年3月14日現在)

◎賛助会員募集

年会費：一口50,000円

問合せ先：HAB協議会事務局（巻末参照）

4. 第5回HAB協議会学術年会のご案内

日時：1998年5月12日(火)、13日(水)

会場：昭和大学 上條講堂

主催：HAB協議会

協賛：日本薬学会、日本薬物動態学会、日本薬理学会、日本臨床薬理学会、日本トキシコロジー学会

学術年会長：安原 一（昭和大学医学部第2薬理学教室）

主題：医学・薬学領域におけるヒト組織の有効利用に関するシンポジウム

—医薬品の動態と安全性の予測—

(1)特別講演：薬物相互作用に関するFDAの方針についての講演を予定

Atiqur Rahman, Ph.D. (FDA, USA)

(2)招待講演-1：薬物動態試験におけるヒト組織の利用
大野 泰雄（国立医薬品食品衛生研究所・薬理部）(3)招待講演-2：インフォームド・コンセントのあり方（仮題）
西山 正彦（広島大学・原爆放射能医学研究所）

(4)ワークショップ：国際化におけるヒト組織有効利用のあり方

1) ヒト組織有効利用の欧米の現状—研究者の立場から

佐藤 哲男（霊長類機能研究所）

2) 薬物代謝研究における動物とヒトの種差—製薬企業の立場

から

松原 尚志（シオノギ製薬㈱・中央研究所）

3) ヒト組織を用いた薬物代謝の社会的合意—一般人・マスコミの立場から

田辺 功（朝日新聞）

4) 臓器移植とヒト組織有効利用の接点(1)—倫理の立場から

飯田 亘之（千葉大学・文学部）

5) 臓器移植とヒト組織有効利用の接点(2)—臨床家の立場から

兩宮 浩（国立小児病院・小児医療研究センター）

(5)薬物相互作用ワーキンググループの進捗状況

池田敏彦（三共㈱・分析代謝研究所）

(6)一般講演：ヒト試料を用いた研究に関する演題

(7)参加申込み

1)学術年会参加費

一般正会員：7,000円

賛助会員：7,000円

非会員：14,000円

官公庁・大学関係：3,000円

学生：2,000円

2)ミキサー参加費

官公庁・大学関係：2,000円

その他：6,000円

(8)問合せ先：HAB協議会事務局（巻末参照）

編集後記

東京理科大学薬学部教授の林先生からは、巻頭言にふさわしい「新薬開発におけるヒト組織利用の重要性とHAB協議会学術年会の充実化」と題した玉稿を拝受いたしました。千葉大学文学部教授の飯田先生からは、ヒト組織の利用について、倫理的な立場から原稿を書いて頂きました。本協議会からは、第4回学術年会の招待講演とワークショップの内容、薬物相互作用データベース研究班報告、第13回理事会議事録を掲載いたしました。昨年秋頃から賛助会員が急激に増加し、半年ほどで新しく7社加わりましたことは、大変喜ばしいことであります。今後も本協議会へのご理解、ご支援、ご助力のほど、宜しくお願い申し上げます。

編集担当 成田

Newsletter, Vol.4, No.2

1998年3月31日

発行

編集

印刷・発行

HAB協議会

HAB協議会事務局

〒113 東京都文京区

弥生2-4-16

学会センタービル2階

TEL/FAX (03)3815-1909

編集責任者

矢戸 亮