

# NEWSLETTER

Vol.5  
No.1  
1998 9.20

## 1. ヒト組織を用いた研究開発の在り方について

HAB協議会 会長 宮戸 亮

当協議会が1994年2月、医学薬学の研究の場におけるヒト組織の有効利用の推進の目途として発足して既に4年が経過した。幸いにして会員各位のご努力並びに関係各位のご理解によって私どもの運動は漸く広く認められるようになった。そしてこの運動は、特に私どもの目指した新医薬品の研究開発に役立つのみならず、実際に直接的に病変部位に用いることによって疾病のメカニズムの解明や診断方法の開発にも貢献することが期待されるようになった。諸外国の状況を見れば、既にヒト組織を直接用いた研究開発が実施され、その利用条件も整備されつつある状況である。

この様な状況下で、行政当局は去る平成9年12月には、厚生大臣より厚生科学審議会に対し、「手術等で摘出されたヒト組織を用いた研究開発の在り方」について諮問が出され、これをうけて本年2月には同審議会先端医療技術評価部会内に「ヒト組織を用いた研究開発の在り方に関する専門委員会」が設置

されてその討議が行われた。同委員会は数回の討議を行ってその意見をまとめ、去る8月21日同部会で報告を行った。部会ではその報告を原案通り承認し、その報告書は厚生科学審議会に上程されることになっている。その詳細は「ヒト組織を用いた研究開発の在り方」(速報)にあるが、その要点は、①その推進には非営利機関が必要なこと ②ヒト組織提供者の同意が必要なこと ③研究開発の妥当性の審査が必要なこと ④個人情報の慎重管理が配慮されることなどである。

今後、我が国におけるヒト組織を用いた研究開発の在り方について行政当局からこのような一定の方針が示されることは間違の無いところであり、これによって我が国のこの方面の発展が大きく進むものと考えてよいであろう。当協議会としては、ここに示された方向の実現に向けてなお一層の努力を行う事を念願したい。ひきつづき会員各位のご協力をお願いする次第である。

## 目 次

1. ヒト組織を用いた研究開発の在り方について HAB協議会 会長 宮戸 亮	1
2. 速報—ヒト組織を用いた研究開発の在り方—厚生科 学審議会への答申 HAB協議会 副会長 佐藤哲男	2
3. 第5回HAB協議会学術年会 (1)第5回HAB協議会学術年会を終えて 学術年会長 安原 一(昭和大学医学部第2薬理)	3
(2)HAB協議会学術年会に参加して 丸山英二(神戸大学法学部)	4
4. HAB協議会「薬物相互作用データベース研究班」 報告2 佐藤哲男(靈長類機能研究所)	5
アンケート結果(1998年4月実施) 「薬物相互作用データベースプロジェクト」 趣意書・計画書	11
5. 第1回HAB機能研セミナー報告 鈴木 聰(靈長類機能研究所)	13
招待演者要旨(日本語訳)	
1) Issues in the Use of In Vitro Metabolism Data using Human Biomaterial to Predict In Vivo Metabolic Drug-Drug Interactions Shiew-Mei Huang Ph.D., Office of Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics, CDER, FDA, U.S.A.	14
2) Drug - drug interaction guideline in the European Union Tomas Salmonson, Ph.D, Medical Products Agency, Sweden	15
6. HAB協議会第14回理事・監事会、第6回評議員会 議事録(抜粋)	16
7. お知らせ	17
8. 編集後記	18

# 速報

## 2. ヒト組織を用いた研究開発の在り方－厚生科学審議会への答申

佐藤哲男

HAB協議会副会長、千葉大学名誉教授

わが国においてヒト組織を欧米並みに医薬品開発に有効利用するためには、厚生省において一定の審議と承認が必要あります。この様な環境整備を目指して3～4年前より、HAB協議会、日本製薬工業協会(製薬協)、日本学術会議毒科学研究連絡委員会(毒科学研連)などの学術団体が国にその検討方を要望して参りました。幸い、これらの活動が厚生省の理解するところとなり、平成9年12月12日の厚生科学審議会(以下審議会と略)総会において「手術等で摘出されたヒト組織を用いた研究開発の在り方」に関する厚生大臣の諮問が提出され、さらに、審議会先端医療技術評価部会(部会長:高久史麿先生、以下部会と略)にその審議が依託されました。これを受け同部会は医学、薬学、法律、マスメディアなどの専門家からなる「ヒト組織の研究開発の在り方に関する専門委員会」(委員長:黒川清先生)を設置し、5回にわたって各専門領域の立場から長時間にわたり濃密な検討が展開されました。この間、平成10年4月14日に開催された公開専門委員会会議の席上ではHAB協議会と製薬協の代表が意見聴取を受け、ヒト組織の必要性やわが国における現状などについて専門委員の先生の活発な質疑応答が行われました。この様な経緯を経て、専門委員会は平成10年7月3日の第5回会議において最終報告書を作成し部会へ提出しました。最終報告書およびそれまでの審議経過を含む議事録は、全て厚生省のホームページ(<http://www.mhw.go.jp/shingi/kouseika.html#kousei-sentan>)に掲載されております。

今後わが国においては、最終報告書の内容をふまえて医薬品開発研究に手術等で摘出されたヒト組織を使用することについて、具体的な施策を検討することとなりました。最終報告書の要点は次の通りです。(1)本件を具体的に推進するための非営利機関を設置し、組織の運搬、保存などを含む具体的な項目について検討する、(2)ヒト手術組織の摘出に当たっては、提供者が理解できるように十分な説明を行った上で文書による同意を得る必要がある、(3)研究開発実施機関からの申請に基づき、倫理的、科学的妥当性について事前審査を行うと共に、定期的に研究の進行状況、研究成果などについて報告を受け、その妥当性について評価を行う、(4)組織収集、提供機関に倫理委員会を設けて倫理的問題ならびに使用目的について適正な審査を行う、(5)ヒト組織を用いた研究開発の経費負担については、手術組織を適切な状態で収集、運搬し、検査、提供するにはかなりの

経費がかかることからそれは利用者負担とする、(6)ヒト組織の提供者個人に関する情報は厳重に管理され、漏洩されることの無いように配慮する、(7)ヒト組織の使用に当たっては、研究者の安全性の確保が必要であり、生物学的汚染等に関する情報提供については今後慎重に検討する、(8)本専門委員会での検討課題は現在のところ手術ヒト組織のみを対象としているが、平成12年の臓器移植法の見直しの際に、米国と同様に移植不適合臓器の有効利用を審議項目の一つとして要望する。

平成10年8月21日の部会会議は公開で行われ、専門委員会の黒川委員長が最終報告書に基づいて審議経過を説明した後、部会委員との間での質疑応答を行いました。審議内容は後日厚生省ホームページに公開される予定です。今回検討されたヒト組織の使用目的の範囲に関する部会委員からの質問に対し、黒川委員長より、専門委員会で検討した手術ヒト組織の利用はあくまでも医薬品開発にしばったものである旨の回答がありました。それを受けて、部会では本件の検討課題名の中に医薬品開発における旨を明記すべきであるとの提案があり了承されました。1時間30分の会議の最後に、高久部会長のまとめとして、部会としては専門委員会の最終報告書に基づいて本件を次回の審議会総会に答申することとなりました。したがって、本年中に開催される審議会総会に本件が報告され、承認されれば最終的に厚生大臣への答申になるものと考えます。

一般に、厚生大臣からの諮問に対する審議は長期間を要するのが通例ですが、今回は異例の早さで答申が出されました。これは、厚生行政に関わる関係各位が本件の重要性と緊急性を正当に認識された結果であり、ここに心より敬意と謝意を表する次第です。

### 3. 第5回HAB協議会学術年会

#### (1) 第5回HAB協議会学術年会を終えて

安原 一（学術年会長）

昭和大学医学部第2薬理学教室



平成10年5月12日、13日、2日間にわたり、HAB協議会学術年会を開催した。小雨まじりの天候にもかかわらず、約250名の参加者が来られ、活発な討論が行われた。

今回も本会の設立の主旨である、ヒト組織の有効利用の必要性を広く社会へアピールするとともに、諸外国に比べ、立ち遅れている我が国この方面における研究の推進に寄与することをふまえ、プログラムを作成した。一般演題も14演題を数え、内容的にもアカデミアサイドからヒト肝ミクロソームを用いた薬物代謝に関する10題、製薬企業から薬物代謝の種差、薬物相互作用に関する4題が発表された。

一日目に米国Rahman博士から薬物相互作用に関するFDAの方針について特別講演が予定されていたが、諸事情により来られなくなり、皆様にご迷惑をおかけしたが、この件については8月3日にFDAおよびEUからの講演者をmajieで相互作用に関する第1回HAB機能研セミナーを開催することと、そちらでの議論に期待したい。これに代わって、高伸 正先生にICH-E5に関する特別講演をお願いした。このトピックは外国臨床試験データの受け入れのための人種的要因に関するもので、本年2月に合意に達し、本年8月に課長通知として公表される予定である。ここで重要な点は外国臨床データを含む臨床データパッケージの新地域の規制要件の適合性に関する評価と、外国臨床データの新地域への外挿可能性の評価である。特に後者の評価にあたってはブリッジングデータパッケージとブリッジング試験をどのように考えるかが今後議論になると見える。

大野泰雄先生からは「薬物動態試験におけるヒト組織の利用」と題し、招待講演をいただいた。我が国には非臨床薬物動態試験に関するガイドラインがあるが、ICHのガイダンスとの整合性をはかるとともに現行ガイドラインを見直し改定すべく検討班が設置された。その審議に基づき改定案の変更点が述べられた。この中で、肝スライスやミクロソームなどのヒト組織利用はヒトへの外挿のレベルアップや無駄な動物実験の削減において重要であることは合意されたが我が国の現状では社会的コンセンサスが得られておらず、また我が国独自の供給体制も整っていないことから、その利用を否定するものではないが、ガイドラインの中に明確に述べることが出来

なかったとのことである。

二日目はHAB協議会のプロジェクト「ヒト肝ミクロソームを用いた薬物相互作用データベースの構築」につき、ワーキンググループから進捗状況が報告された。また、全国展開に向けてのアンケート調査結果も報告された。

最近その研究が注目を浴びているトランスポーターについて遠藤 仁先生の司会のもと、胆汁排泄、および腎排泄の面から、特にその種差に焦点をあて、鈴木洋史先生、金井好克先生により活発な討論がかわされた。

午後からは西山正彦先生より「インフォームド・コンセントのあり方」と題し、招待講演をいただいた。先生は現在厚生省の厚生科学審議会のヒト組織を用いた研究開発のあり方に関する専門委員会のメンバーの一人である。ヒト組織を用いた研究は不可欠であり、その適切な使用は多くの人々に多大な利益をもたらすとの考えより、研究の健全な発展が阻害されないよう、倫理的、科学的な議論に基づく必要性の明確化と、その情報の開示、さらには適切なインフォームド・コンセントの必要性とその説明内容につき、新GCPに定められているインフォームド・コンセントに関する15項目の要件を示しながら、これからインフォームド・コンセントのあり方につきわかりやすく述べられた。

西山先生のインフォームド・コンセントのあり方を基調講演として、ワークショップ「国際化におけるヒト組織の有効利用のあり方」について高伸 正先生と私の司会で行った。

佐藤哲男氏は研究者の立場から日本の非臨床試験は、欧米に比べ動物実験が主流であり、臨床試験を考えた場合、非臨床試験でヒト組織を用いる必要性を述べられた。

松原尚志氏は製薬企業の立場から薬物代謝にヒト動物間種差が存在し、ヒト組織による試験の必要性を述べたが日本では供給体制の不備があり、これは社会的合意のないことを挙げた。

田辺 功氏は一般人・マスコミの立場からヒト臓器を医薬品研究開発に使うことに対し、製薬企業への不信感が大きいことを指摘された。このような意識を変えるには情報を繰り返し公開し、自分の問題として捉えられるようにしなければならない。日本

の企業が優れた薬を出していくことにより、製薬企業への信頼が高まると提言した。

飯田亘之氏は倫理の立場からヒト組織を用いた研究は信頼の問題であるとし、インフォームド・コンセントの徹底、開発研究を審査する委員会に市民、法律家、生命倫理学者を参加させる監視体制の強化、違反者への厳罰を実施することを強調した。

雨宮 浩氏は臨床家の立場から、臓器移植法では使用できなかった臓器は焼却処分になることを挙げ、現行法の見直しが容易ではないとの見方から、同法

とは異なる見地から立法する必要性を述べられた。

一方厚生科学審議会先端医療技術評価部会ヒト組織を用いた研究開発の在り方に関する専門委員会は、今までの審議の中間メモを公表するとともに、ヒト組織を用いた研究開発の在り方についての意見を求めている。今後、国としての指針が示されることが期待される。また、HAB協議会としても一般市民を対象に臨床試験(治験)、ヒト組織を用いた研究開発について公開市民講座を開いて、一般市民の理解と協力を得ることが必要との認識で一致した。

## (2)HAB協議会学術年会に参加して

丸山英二

神戸大学法学部

本年5月12~13日に開かれた第5回学術年会に参加する機会を与えられ、大変興味深く各講演を拝聴させていただいた。以下、紙幅も限られているので、13日のワークショップ「国際化におけるヒト組織有効利用のあり方」での論点を中心に、ヒト組織の利用の必要性、組織の採取の際に遵守されるべき要件、移植用提供臓器の不使用部分の利用の問題に焦点を絞って感じたところを述べさせていただくことにしたい。

まず、ヒト組織を医薬品開発に利用する必要性に関しては、非常によく理解できた。薬物の代謝や反応性におけるヒト・動物間の種差や、複数の薬物が用いられる場合の相互作用の観点から、ヒト組織を用いる非臨床試験が必要なこと、それによる安全性・有効性の検証を通して、被験者・患者の保護、無用な臨床試験の排除、動物の保護が可能になること、が諸先生方の講演で説得的に説明されたように思われた。

製薬企業による医薬品開発のための利用となると商業的利益のためのものということで、社会的な支持を得るのがむつかしくなる恐れが指摘された。しかし、新しい医薬品の開発が必要なことは否定できないところであり、ヒト組織を用いた安全性・有効性の評価によって、被験者や患者の安全・利益が図られるということであれば、社会の支持を得ることはむつかしくない、そのために必要なのは、ヒト組織の利用の可能性と有用性に対する率直な広報活動である、と感じられた。

ヒト組織の利用が肯定される場合、その入手方法が問題となる。現在、考えられるものとしては、手術で切除された病変組織(とその周りの正常組織)、生検のために採取された組織、移植用に摘出されたが移植に使用されなかった臓器があげられる。移植不使用臓器については後で触ることにして、まず、

わが国で利用可能と考えられる前二者を取り上げたい。

手術で切除された組織や生検組織は治療や検査のためにとられた組織である。本来はいずれ廃棄されるはずのものを有効利用するものであることから、患者等に対する危険(少なくとも、身体的危険)の点では、臨床試験ほどには問題は大きくないともいえる。しかし、患者等の身体の一部という人格権の対象となるものを利用する事から、その利用には、社会的相当性を備えたものであることが、法的な観点からも、生命倫理の観点からも求められる。そのためには、利用の目的、方法が適正であり、かつ、適正な手続が踏まれていることがあげられよう。利用の目的の適正さとは、目的が科学的、社会的、倫理的に適正であることである。新しい医薬品の開発という目的は概ねこの要件を満たしうるものと考えられる。方法の適正さからは、患者等に対する危険が大きくならないこと、とくに、組織入手のために、摘出部分が治療・検査上必要とされるもの以上に拡大されないことが求められる。適正な手続としては、インフォームド・コンセントが患者から得られていること、および倫理委員会の承認が得られていることをあげることができる。とくにインフォームド・コンセントに関しては、患者等に対して、その組織の利用のされ方をありのままに率直に説明することが重要である。患者等が同意を与える際に思ってもみなかつたような利用がなされた場合には、その同意は無効であるし、事後にそのことが露見すれば、患者の後悔や憤り、ひいては社会的非難を呼び起こすことになる。同意の対象についてできる限り正確なイメージを患者等に与えることの重要性を強調したい。

最後に、移植用に摘出された臓器の不使用部分の利用について触れておきたい。わが国の臓器移植法

(正式名は「臓器の移植に関する法律」)は、「病院又は診療所の管理者は、……死体から摘出された臓器であって、移植術に使用されなかった部分の臓器を、厚生省令で定めるところにより処理しなければならない」(9条)と規定し、それを受けた施行規則4条は、その処理を焼却して行うものと規定している。これと同様の規定は、昭和33年制定の旧角膜移植法や昭和54年制定の旧角膜腎臓移植法にもみられる。このような規定の趣旨は、これらの法律に基づく臓器の摘出が、移植を目的としていることに照らして、移植不適合とされた場合にも、他の目的に用いることは認められない、ということであると思わ

れる。アメリカ、イギリス、カナダ、フランスなどの法律では、死体臓器の提供・摘出の目的として、移植や治療と並んで研究目的や科学目的が掲げられていて、柔軟な取扱いを可能にしている。わが国においても、今後、幅広い視点から、死体臓器・組織の利用を検討することが必要であるが、脳死をめぐる議論の紛糾から、移植用死体臓器の摘出のための要件がきわめて厳しくなったことの絡みもあり、超えられるべきハードルは少なくないし低くもない、というのがこの点に関するわたくしの率直な印象である。

## 4. HAB協議会「薬物相互作用データベースプロジェクト」報告2

所長 佐藤哲男

靈長類機能研究所

本プロジェクトは1998年2月12日、第4回班会議において基本的測定法を含めて全般的研究方法について合意が得られ、本年度よりその研究をスタートさせることになった。

本年度のプロジェクトの事業として、本年4月に本プロジェクトに関するアンケート調査を行いその意見を参考にして本プロジェクトを推進していくたいと考えた。アンケートは製薬メーカー100社に送付し46社より回答を得た。本結果は先般行われた第5

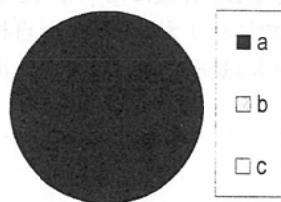
回HAB協議会学術年会(1998年5月13日)において報告された。

これらのアンケートの結果をふまえていよいよ本年8月に全国の主要な製薬企業に対して、本プロジェクト趣意書並びに計画書を送付して広くその参加を呼びかけることにした。なお、本プロジェクトの今後の実施スケジュールについては趣意書・計画書に添付した通りである。

### 1. アンケート調査 設問は原文通り、( )内の数字は回答46社中の% (それぞれの設問について意見聴取。)

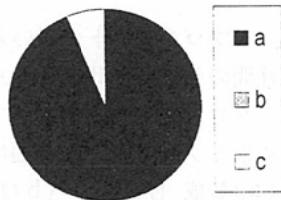
#### 質問と回答

1. 我が国の現状において、ヒト試料を医薬品の開発に使用する必要はあると思いますか。  
 (a)あると思う (100%) (b)あると思わない (0 %)  
 (c)どちらとも判断つかない (0 %)



2. 我が国の現状において、また医薬品適正使用を図るうえで、「薬物相互作用データベース、以下DBと略」を作る必要があると思いますか。

- (a)あると思う (93%) (b)あると思わない (0 %)  
 (c)どちらとも判断つかない (7 %)



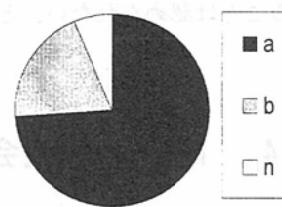
○設問2で(a)または(c)の場合、3~12の設問にご回答下さい。設問1~2までの設問に対する回答で(b)の場合はご意見をご提示下さい。

3. 幹事会で取り上げた、各医薬品について検討すべきCYP分子種、標準基質および標準阻害剤は次の10種ですが、これについてご意見をお示し下さい。

分子種	標準基質	標準阻害剤
CYP1A1/2	7-エトキシレゾルフィン	フラフィリン
CYP2A6	クマリン	メトキシプロラレン
CYP2C8/9	トルブタミド	スルファフェナゾール
CYP2C19	S-メフェニトイイン	トラニルサイプロミン
CYP2D6	プロラロール	キニジン
CYP2E1	クロロゾキサゾン	アニリン、ジエチルジチオカルバメート
CYP3A4	テストステロン	ケトコナゾール、エリスロマイシン
	ニフェジピン	イトラコナゾール
CYP2B6	7-ベンジルオキシレゾルフィン?	

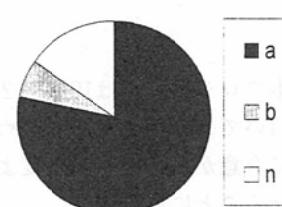
1) 標準基質について：

- (a)これでよい (73%) (b)変更した方が良い (20%) 無回答 (7%)



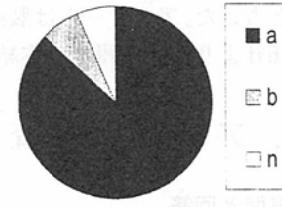
2) 標準阻害剤について：

- (a)これでよい (78%) (b)変更した方が良い (7%) 無回答 (15%)



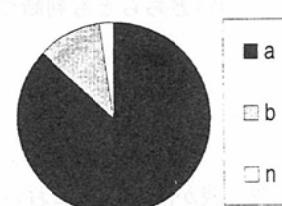
4. DBの目的は、既に上市されている他社製品と自社製品（または開発中のもの）との相互作用の有無を知ることであり、それにはP-450分子種の決定と阻害の大きさの目安としてKi値を用いますが、これについてどう思いますか。

- (a)賛成 (86%) (b)反対 (7%) 無回答 (7%)



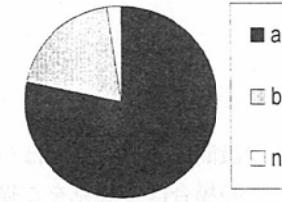
5. DBの作業に用いる各CYP分子種の活性測定法は、原則として幹事会が作成したHPLC法を使用しますが、すでにバリデートされた自社の方法があればそれを用いてもかまいません。この意見についてどう思いますか。

- (a)賛成 (87%) (b)反対 (11%) 無回答 (2%)



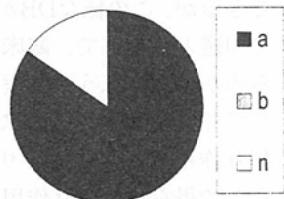
6. 本プロジェクトで用いるヒト肝ミクログームは、各社とも同一のロットのものを用いて検討することが、会社間のデータを比較する点においても、データの信頼性についても良いと考えられます。また、同一ロットのミクログームを常時供給できるなどの理由により、HAB協議会長類機能研究所で米国人肝から調製したペルドミクログームを共通に使用しますが、これについてどう思いますか。

- (a)賛成 (78%) (b)反対 (20%) 無回答 (2%)



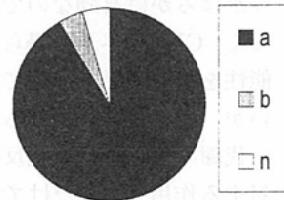
7. 6. で使用するヒト肝ミクロソームは調製費、輸送料など実費で供給することになりますが、これについてどう思いますか。

(a)賛成 (85%) (b)反対 (0%) 無回答 (15%)



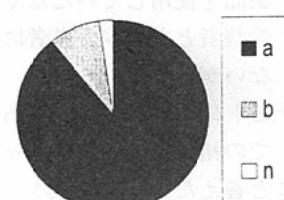
8. DBのデータの保管はHAB協議会事務局において保存することが社会的にも信頼性のあるものと考えますが、これについてどう思いますか。

(a)賛成 (92%) (b)反対 (4%) 無回答 (4%)



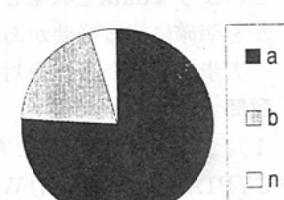
9. 本プロジェクトに参加して得られたデータは担当した各社が認める範囲内において公開することとし、全てのデータの公開は義務づけないと考えます。これについてどう思いますか。

(a)賛成 (89%) (b)反対 (9%) 無回答 (2%)



10. DBの情報公開は当分の間（一応3年を目処とする）はプロジェクトの参加企業のみに限定し、それ以後はデータが集積したところで改めて一般に公開するか否かを検討したいと考えていますが、これについてどう思いますか。

(a)賛成 (76%) (b)反対 (20%) 無回答 (4%)



## 2. 意見のまとめ

### ○質問1

- ・Responsible enzyme の特定や Enzyme inhibition活性測定は、新薬開発上重要であり、そのためには、ヒト試料は必須であると思う。
- ・代謝を見ることで医薬品開発の精度が向上し、資源の省略、時間的短縮が可能など合理的な新薬の探索を可能にすると思う。
- ・ヒト試料の使用に関する対応が遅れているのは、厚生省の責任であり、規制緩和されないと、益々、欧米との開発力に差を生じる結果になる。
- ・医薬品の開発に用いる技術手法は、当該医薬品開発時点で最も適しているものを用いる必要がある。従って、日本における開発手技は、海外の場合と同等であることが求められると思う。倫理上の問題もあるが、海外で一般化している手技を導入することは、別の意味で倫理上求められるべきものと考える。
- ・代謝における動物種差が明らかであるゆえ、申請資料にヒト試料のデータを盛り込むことは必須で

- ある。
- ・医薬品の開発に必要なヒト試料を肝だけにしばらず、皮膚も含めて欲しい。
- ・但し、ヒト試料採取にはルールが必要と考える。
- ・但し、Ki値の算出には、発現系の使用が適切と考える。
- ・但し、動物を用いた薬物代謝試験のデータの取り扱い、また、in vitroからin vivoへの外挿等十分に考慮する必要があると思う。

### ○質問2

aと答えた方

- ・全ての医薬について同一の基準で比較できる薬物相互作用データベース(DB)は医薬の適正使用を図るうえで極めて有用であると思う。
- ・基礎研究部会第4分科会と同じDBとなるのか？ それぞれ作成するのではなく、総括した物にしていくことを希望する。
- ・医薬品の適正使用、医療事故の回避などのために副作用、相互作用等に関する情報を蓄積、提供す

ることを重要と考える点では、本DBの趣旨は理解できるが、この様なDBが出来たとして、相互作用の回避という点で、臨床でどれだけの有効性があるのか疑問に思う。医療の現場における投薬に際して相互作用を避けるためにはCYPレベルでの相互作用を蓄積するよりも、TDMや市販後調査などで得られる相互作用情報を蓄積し、それを速やかに現場に提供できるシステムをつくる事のほうがはるかに有効なのではないかと考える。もちろん、CYPレベルで得られる情報が相互作用の可能性を示す有効なものであることは疑う余地はないが、薬物動態を決めるほんの一面にしか過ぎない代謝の、それも酸化反応という単一の酵素系に対する作用を見るだけで「薬物相互作用データベース」の言葉を用いることは、我々が提供する医薬品を使用していただく医療の現場の方、そして受益者となるべき患者に余計な混乱を招くのではないかと危惧する。

- ・ヒトにおける個体差があるので、DBの結果と臨床での結果との間にギャップが生じる不安がある。

#### cと答えた方

- ・公表を原則とし、公表手段を明示しておいた方が良いと考える。
- ・どのようなdataを収集し、どのように利用するのかを明確にする必要がある。またKi値やIC50値が一人歩きしないための対策が必要であると思う。

#### ○質問3

- 1)、2) でaと答えた方

- ・CYP1A2の基質：(R) Warfarin 6-hydroxylationも良いプローブであると思う。  
Eur. J. Chin. Pharmacol. 52:479-485, 1997.
- ・CYP2A6はQuinidineの方が良いと思う。
- ・CYP3A4の阻害剤：Troleandomycinも汎用度が高いと思う。
- ・CYP2A6阻害剤Diethyldithiocarbamate, CYP2B6阻害剤Orphenadrineを入れてはどうか。
- ・実験のための具体的情報(基質濃度、阻害剤濃度)についての公開もお願いしたい。
- ・特異的阻害剤が見つかれば変更するで良いと思う。
- ・基質ならびに阻害剤は各種薬物の比較を行うためには一種類に固定した方がよいのではないか。
- ・標準物質、その代謝物、標準阻害剤は、市販品で入手可能であることも選択の要因とすべきと思う。

- 1) でa、2) でbと答えた方

- ・エリスロマイシンは、代謝中間体を形成するタイプの阻害剤となるため、他の特質とは区別して考えるべきだ。ニフェジピンは、使用経験がないが光安定性等の問題は大丈夫か？

- 1) でa、2) で無回答だった方

- ・上記表には典型的な阻害剤が記載されているが、今後阻害形式毎（競合type, Mechanistic type）

の阻害剤を各分子種において追加する必要はないか。

- 1) でb、2) でaと答えた方

- ・7EC→フェナセチン
- ・CYP1A2 Phenacetin CYP2D6 debrisoquine CYP2A6, CYP2B6は必要ないと思う。
- ・メトキシプロラレンを除く。
- ・ブフラロール→デブリソキン（ブフラロールの代謝には複数の酵素の関与が示唆されていたと記憶している）
- ・CYP3A4の基質であるニフェジピンは扱いにくいのでは？
- ・阻害剤は特に問題はないと思うが、3A4阻害剤が3種あるのはどのように理解すればいいか。

- 1)、2) でbと答えた方

- ・1A1基質フェナセチン；2A6基質クマリン阻害剤ジエチルジチオカルバメート；2D6基質デブリソキン；2C19阻害剤？

- ・CYP2A6：標準基質クマリン標準阻害剤8-メトキシプロラレン；CYP2C8：標準基質タキソール標準阻害剤：ケルセチン；CYP2E1：標準基質クロロゾキサゾン，4-ニトロフェノール標準阻害剤デエチルチオカルバメート；CYP2B6標準阻害剤オルフェナドリン(Orphenadrine)

- 1) でa、2) で無回答だった方

- ・CYP1A1/2の標準基質としては、7ERのKmは小さすぎないか？ CYP2D6のブフラロールも上記と同様の理由。将来の臨床薬物相互作用試験を考えると、溶解性の問題や定量感度、代謝速度に問題はあるものの、それぞれcaffeineまたはtheophylline, およびdextromethorphanあたりが良いと思う。

- ・CYP2C8の標準基質としてtaxol(6 $\alpha$ -OH化)が利用しうると考えるので追加を検討して欲しい。

- ・CYP2E1の基質としてLawrie acid  $\omega$ -1 hydroxylase活性も使用できるものと考える。

- 1)、2) で無回答だった方

- ・標準基質は、分子種specificに代謝されれば、上記以外の基質を用いても良いと思う。これまでのdataを活用するには、その方が都合がよいと思う。また、同じ基質を用いてもKiやIC50値は、研究室によって異なるので、医薬品のP450阻害活性を比較するには、comparable studyが必要であると思う。また、臨床濃度が異なれば、評価は変わってくる。

#### ○質問4

- aと答えた方

- ・肝臓でのフリーの薬物が一番大切であると思うが、とりあえずはKi値でよい。
- ・mechanism-based-inhibitionが関与する場合は当然ながら、uncompetitive, non-competitive,

mixedなど解析し、Ki値の算出には注意が必要である。また、未変化体の減少速度もヒト肝ミクログロソームを使用する場合は参考データになると考える。

- ・Ki値のみでの比較ではなく、肝臓中での滞留時間（血漿中濃度の半減期）のfactorを組み込んだ比較が、より臨床と相関するように思える。また、例えば臨床での遊離型血漿中濃度の最高値を10～50倍した濃度で阻害が認められない薬物などについては、必ずしもKi値を算出することは必要ないのではないかなど、何か基準があるといいと思われる。生成される代謝物のAUCが未変化体のAUCと同等もしくはそれ以上の値を示すときには、代謝物に関してもKi値を算出する必要があるのではないか。
- ・しかし、comparable studyにはIC50値も有用であり、多くの医薬品のKi値を求めて、阻害活性の相互比較を行うのは、かなり大変である。また、たくさんのhuman liver microsomeを必要とすると思う。

- ・但し、難溶性薬物の溶解法等で数値が影響を受ける可能性があるため、標準的な手法を定める必要があると思う。
- ・標準阻害剤に対するKi値を、どのような薬物で行うのか、選定基準等が必要。
- ・Ki値を求めるに同時に、代謝に関与するP450分子種については、Km, Vmaxもデータとして欲しい。
- ・複数の化合物のCYPに対する親和性を比較する指標としてKi値を用いることはよく理解できる。しかしながら、in vitroで得られるKi値がどれだけin vivoで、そして本当に問題となる臨床での相互作用を反映する物となるかは疑問がある。Ki値で議論できるのは、特定のCYPが阻害されることにより、その体内動態に変化が生じることが明らかとなっている市販の薬Aに対して、新規の化合物Bが相互作用を示す可能性についてだけであり、その逆は成り立たないと考えるためである。例えばBが複数のCYPで代謝される場合、AによるBへの相互作用は問題とならない可能性がある。実際の医療の場で重要なのは、特定のCYPで代謝され、その阻害が体内動態の変動を生じるAのプロファイルに関する情報であり、Bが、選択されにくいつかのCYP分子種において、特定の選ばれた基質（標準基質）に対してどのような程度で阻害をするかはあまり重要でないのではないか？ その様なことを考えると、新規の医薬品Cを提供する我々の姿勢としては、Cの代謝に関わるCYPの種類、そしてそれが阻害を受けたときにCの体内動態にどのような変化が生じるかを明らかにして情報を提供することのほうが有効だと思われる。生

体内での相互作用は、CYPによる代謝のみならず、タンパク結合や腎排泄、吸収過程など様々な要因で生じると思われる。DBの公開に当たっては、登録されている情報の意味付けと限界を十分に説明する必要があると思う。

#### aと答えた方

- ・必ずしもKi値が相互作用を反映している訳ではないので、特定の濃度（基質、阻害剤）を設定し、プロファイルを比較する程度でよい。
- ・質問の意味を、[自社品が既存薬によって与えられる阻害の情報]としてのKi値と理解したが、反対に[自社品が既存薬に対して与える阻害の情報]という意味で、標準基質の代謝反応に及ぼす自社品の阻害情報としてのKi値の方がより有益な情報ではないかと思う。もちろん自社品の有効域が狭い等の場合は提示されている情報が必要であると思う。
- ・必ずしもKi値ではなく、IC50値でも場合によっては良いのではないか

#### ○質問 5

##### aと答えた方

- ・分析法についてはどのような方法でも構わないと思うが、代謝反応条件（反応液の組成など）は共通化（標準化）した方がよい。
- ・順次統一した方がよい。
- ・各社で独自のアッセイ法がvalidateされていれば、その方法で測定されたデータも利用しうるを考える。また、すでに社内で得られたデータがある場合は、これを有効活用するため、また、再試験によるムダを避けるためにも利用できるとありがたい。

##### bと答えた方

- ・すべて統一するべきである。すべて同一方法によらないと比較は難しい
- ・放射性同位元素を用いて簡便に測定できる系があればそちらの方法を基準にしてはどうか。すべての基質についてHPLC法でvalidateするとなると、多くの時間を費やしてしまう。

#### ○質問 6

##### aと答えた方

- ・基本的には賛成だが、同一ロットの縛りにはやや抵抗がある。
- ・将来的には日本人の肝MSでの比較も必要。その際もHABが窓口となるのか。
- ・データの整合性をとるためにには、同一ロットのミクログロソームで実施するべきである。
- ・プールドミクログロソームにおける各P450含量、各P450活性のデータがあるとよい。プールドミクログロソームの各P450活性は何をもって基準としてそろえるのか？
- ・すべてのデータをヒト肝ミクログロソームのみから得

- るの適切でないと考える
- ・米国人の肝臓を日本の企業が使用することに関して、倫理上の問題がないのであれば良い。調製されたミクロソーム中の薬物代謝酵素の経時的な活性ならびに含量の補正是行われるのか。
  - ・同一ロットにおける研究所内と間のバラツキはどの程度か。バラツキが大きければ、詳しい比較は困難である。同一ロットで何年間分のstudyができるか。
  - ・但し、遺伝子多型性、人種差を反映させたミクロソームを標準品とは別に用意した方が良いと考える。また、ロットの大きさ、プロジェクトの期間などは、どう考えているのか。
  - ・各社のデータを比較するためには、上記方法がベターと思うが、プールドミクロソームのbackground informationを明確に規定して、ある水準以上の物を利用した方が良いと思う。
  - ・多数のロットでの変動を評価することも必要だと考える。すでに存在しているデータとの比較を考える上でも必要なことだと思う。
  - ・既に活性が確認されている肝(入手経路はHABではないが米国で試験するなど)でのデータ等についても情報として有用と思われる。

**bと答えた方**

- ・日本人肝での標準を用いる方向で検討すべき。
- ・各分子種について活性が保証されていれば、他の機関のミクロソームでもよいと思う。
- ・プロックで輸入し、日本でミクロソームに調製するのには時間がかかり、その安定性の保証から言って反対。プールドミクロソームの目的意義が判らない。むしろ、日本人肝を使用できる様、考えるべき。
- ・同一ロットでないと比較できないとなると、今後、開発中の薬物も含めて同一ロットで行う必要があり、やりにくくなる。ロット差も含んだある程度数値の幅を持ったDBでも役に立つはず。

**○質問7****aと答えた方**

- ・少なくとも本プロジェクトに関しては、必要経費等すべて別枠プロジェクト内の予算性(各社供出で)で実行すべきである。機能研の事業として実施してはいけない
- ・非営利学術団体ということであるから、市販されているミクロソームよりは低価格で供給してもらいたい。
- ・但し、今後公的機関(当協議会やヒューマンサイエンス財団など)からの供給も検討されたい。
- ・受託研究機関が利用できることも検討して欲しい。

**無回答の方**

- ・調製費、輸送料などの実費はいくら位か。
- ・同一ロットで実施する意義を感じないので、HAB

からの供給は考えていない。

- ・ヒト材料の売買をやっていると世間に解釈されないか不安。基金のような形で集めておいて配布し、目的はあくまでもDB作成のデータを得ることで、薬品開発の研究には用いないなど、工夫が必要。

**○質問8****aと答えた方**

- ・データの取り扱いに関するマニュアル、SOPを作成いただき十分な秘密保持と管理の下で保存されることを望む。
- ・将来的には、医薬品の適正使用の観点から、何れの機関に保存されるべきか課題が残ると思う。
- ・こちらが必要な時に簡単・迅速にデータが入手できるようにしてもらいたい。
- ・ヒト肝細胞スライス(臓器レベル)の使用が国内でも自由になった時点で再考必要(臨床の現場で医師薬剤師が活用できるならHAB事務局でも良い。たとえば、上市後の公開等)

**bと答えた方**

- ・プロジェクトの共有財産。
- ・公表を原則とし、公表手段を明確にしておいた方が良い。

**無回答の方**

- ・保管は、良いとして、得られたdataの所有権の範囲を明確にしておくべきと考える。

**○質問9****aと答えた方**

- ・ヒト組織を用いる試験に関しては、donorの存在を考慮すれば、公開が原則と思う。
- ・すべてのデータの公開義務は必要ないと思うが、社会から求められればすべての記録を開示できるようにしておくことが必要と考える。

**bと答えた方**

- ・プロジェクトに参加し、各化合物についてのプロトコールを作成した時点で、公開・非公開が決定されるべきであり、得られた結果によって左右されなければならない。
- ・市販されている薬剤については公開を原則とすべきと考える。

**○質問10****aと答えた方**

- ・プロジェクトへの参加が企業の希望により隨時可能であれば問題ないと思う。
- ・原則的として3年後には一般に公開すべきではないか。非公開にすると、誤解される可能性がある。また一般に広く使ってもらってこそDBの意味が生きると思う(9項の質問のような開発中の化合物についての問題はあるが)。なお、このとき、このDBは相互作用の有無を判断する絶対的なものではないことを、一般(恐らく専門的知識のある方と思いますが)に十分に理解してもらう必要も

- ある。
- bと答えた方
- ・進捗状況についてはHAB年会等で公開して欲しい。
  - ・DBの意義は自由に情報を取り出せることにある。当分の間といえども公開を限定するのは疑問である。せめて、参加企業は無償、非参加企業は有償といった差別化にとどめる程度にすべきと思う。
  - ・3年を目処とした根拠がよく判らないが、このような情報は事故の回避と言うことを考えるならば、即座に公開するべきではないか？
- 無回答の方
- ・プロジェクトの参加企業とは、すでに市販してい

る薬物の分子種およびKi値のデータを公開する企業を指すのか、あるいはHAB協議会の会員を指すのか。前者であるならば今まで市場に品目を出していないが、今後医薬品開発に参画する企業はDBを利用することができないのか。

\*以上のように個々の貴重なご意見を掲載致したく、項目別の寄せられたご意見を抜粋させていただきました。紙面の関係で掲載できなかったご意見については、心よりお詫び申し上げます。また、アンケートにご回答いただきました皆様に、この場をお借りして心より御礼申し上げます。

(文責：靈長類機能研究所)

## 「薬物相互作用データベースプロジェクト」趣意書・計画書

去る、7月23日に薬物相互作用データベースプロジェクト幹事会議が行われ、最終の指針がまとまり、8月12日付で製薬各社100社に「薬物相互作用データベースプロジェクト」趣意書・計画書を送付いたしました。その原文を掲載致します。

### 1. 「薬物相互作用データベース」プロジェクト趣意書

近年、代謝における薬物相互作用が注目され、ヒト組織を使用した試験による情報が医薬品開発において重要となってきております。しかしながら、製薬企業の研究者が独力で自社品以外の医薬品について同質の相互作用情報を収集するには、ヒト組織や標品入手など多くの困難な問題に直面いたします。そこで、各社が統一プロトコールの下に実施した自社の主たる製品と典型的な薬物（基質）との相互作用の情報を提供し、共同でデータベース化して、アクセス出来る体制を整備することは、医薬品の相互作用を予測する上で極めて効率的であると考えられます。

HAB協議会は、創立来、ヒト組織を医薬品開発研究に使用できる環境づくりを目標に種々の活動をして参りました。当協議会の事業の一環として、首記データベース構築のために1996年12月より当協議会会員の有志を中心に本プロジェクトを企画し、プロトコール作成など実現に向けて検討致しました。本プロジェクトでは、各製薬企業で既に市販している医薬品を対象として、同一ロットのヒト肝ミクロソームを用いて各医薬品による標準基質の代謝の阻害の有無を調べ、それを数値化してデータベースとして管理、公開ことを計画しております。

本年4月に全国の主要な製薬企業に本データベースについてアンケートを送付したところ、46社から回答が寄せられ、データベース構築について賛同が得られました。（参考資料）

本データベースは、文献調査等からなるデータベースとは異なり、同一のプロトコールの下に同一ミ

クロソームを用いてデータ収集を行う点で、欧米にも前例の無い画期的な事業であります。信頼性の高いデータベースを構築することにより、医薬品併用による相互作用の予測に貢献することは間違いないと確信いたします。

さらに、製薬企業が共同で本データベースを構築することの意義が国民に認識されると、医薬品開発におけるヒト組織の利用についても広く理解が得られ、医薬品開発の促進にも貢献できるものと期待しております。

御社におかれましては、本趣意書並びに別紙実施計画書を御高覧頂き、「薬物相互作用データベースプロジェクト」の趣旨をご理解の上、薬物相互作用データベースプロジェクトにご参加賜りますようお願い申し上げます。本プロジェクトの趣旨にご賛同され、ご参加頂けます場合には、9月10日までに参加申込書を当協議会までご返送下さいますようお願い申し上げます。

HAB協議会附属靈長類機能研究所  
所長 佐藤哲男

なお、本プロジェクトの企画、立案につきましては、下記の幹事会社に絶大なご協力をお願い致しました。ここに深甚の謝意を表します。

幹事会社（五十音順）：エーザイ株式会社、  
大塚製薬株式会社、三共株式会社、  
第一製薬株式会社、武田薬品工業株式会社、  
田辺製薬株式会社、藤沢薬品工業株式会社

## 2. 「薬物相互作用データベース」プロジェクト実施 計画書

### 1) 薬物相互作用データベース研究班の目的

本データベースプロジェクトでは、同一ロットの肝ミクロソームを用いることが特徴の一つです。これは、米国 National Disease Research Inter-change (NDRI) から HAB 協議会へ提供された10名のドナーの肝臓から調製したプールド・ミクロソームを使用することで、薬物代謝酵素活性の平均化を図り、さらに本事業の将来への永続的な展開を考えて、同一ロットの試料が供給出来る体制をとっております。

本プロジェクトに参加される企業では、自社で上市している医薬品について、各チトクロームP450分子種の活性の阻害に関するデータ（特にKi値）を測定して頂きます。今回、目的となるチトクロームP450分子種はCYP1A1(1A2)、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8(2C9)、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4であり、それらの活性に対する阻害データを集積致します（標準的測定法については、プロトコールが準備されています）。得られたKi値を他の有用なパラメータ（例えば蛋白結合率、臨床における患者の血中濃度）とともにHAB協議会でデータベース化し、参加企業にはいつでも閲覧可能な状態にしたいと考えております。プロジェクト開始後3年間を一応の目処としてデータの集積を行い、その後については幹事会社・参加企業で本活動に関して改善を含めて見直しを予定しております。

### 2) 本プロジェクト参加企業の資格と規約並びに実施スケジュール

- 参加企業は、原則としてHAB協議会賛助会員であることとします。
- 参加企業は、原則として上市の自社開発（若しくは導入）医薬品を持っていることとします。

● 参加企業は、本プロジェクトに関する秘密保持契約をHAB協議会との間で結んで頂きます。

● 本プロジェクトに関する経費は、実験試料代（上市医薬品1品目につき肝ミクロソーム約200mg必要）約32万円と参加費として10万円（通信費・消耗品費等の事務手続実費・コンピュータデータ蓄積に関する必要経費などの諸経費を含む）です。

また、後日発生しますコンピュータNETに関する費用については、参加企業にて分担して頂くことになります（現在の見積では、50社参加の場合1社当たり10万円～20万円の負担となります）。

● 本プロジェクトのデータ公開については、データ提供会社の判断を優先します。

● 本プロジェクト実施スケジュールは、下記の通りです。

1998年 7月23日	幹事会で最終決定（趣意書・計画書・データベース基本案等）
1998年 8月 3日	第1回HAB機能研セミナーで本プロジェクトの詳細を説明
1998年 8月中旬	趣意書・計画書を各製薬企業に送付し、参加意志の最終確認
1998年 9月10日	本プロジェクト参加締め切り
1998年10月 9日	本プロジェクト参加企業説明会（プロトコール配布・肝ミクロソーム試料発送）
1999年 2月中旬	幹事会（進捗状況に関する協議）
1999年 3月上旬	中間報告会（参加企業対象）
1999年 5月中旬	第6回HAB協議会学術年会（第1回データ集積・進捗状況報告）
1999年 8月上旬	第1回薬物相互作用研究班報告会（参加企業班会議）

## 5. 第1回HAB機能研セミナー報告

はじめに、1998年8月3日に昭和大学上條講堂において「薬物相互作用ガイドラインの国際化は可能か—基礎、臨床と行政の対応」と題して第1回HAB機能研セミナーが開催された。本セミナーは、ヒト組織に関する重要課題について最新情報を取り上げ、産学官の研究者を交えて意見を交換する場として企画されたものである。今回は、昨年から本年にかけて米国FDAおよびヨーロッパ連合EUにおいて薬物相互作用ガイドラインが公示されたのを受けて、行政と研究者の立場から国内外のエキスパートに講演をお願いした。今回は第1回であり主催者としてはいささか出席者の出足を危惧したが、幸いにも150余名の出席者を得て活発な質疑応答が展開された。以下に各講演の要点をまとめた。

### 1. 杉山雄一教授(東京大学大学院薬学系研究科製剤設計学教室)「薬物間相互作用により生じる薬物体内動態変動の定量的予測」

最初に血漿タンパク結合相における相互作用について述べられ、これはクリアランスコンセプトから考えて、臨床上ほとんど問題とならないものであると結論された。次に、代謝相での薬物相互作用では、フローモデルから門脈中の薬物濃度を予測し、 $R = AUC(+inhibitor)/AUC(Control) = 1 + Iu/Ki$ の式に当てはめることで定量的予測が可能であるとした。事実、いくつかの薬物について、このモデル式に基づいてAUCの増加を予想したところ、*in vivo*の結果と非常によく一致した例が示された。また、予測をより複雑とする因子として、薬物の能動輸送、他の代謝系の関与、また、小腸の代謝への関与、などが挙げられた。また、Mechanism-based inhibition(以前はsuicide inhibitionと称した)に関しても相互作用の予測のための試験法が示された。

### 2. 山添 康教授(東北大学薬学部衛生化学教室)「酵素分子レベルからみた相互作用」

代謝相で薬物相互作用を問題とするときは様々なことに留意しなければならない。例えば、薬物代謝酵素、特にP450の個体間のバラツキは10倍以上もあるために、副作用の発現にも個体間で大きなバラツキがあること、また、健常人と患者との間では薬物代謝酵素活性において大きな差がある場合が多い。また、*in vitro*試験を行うときの基質としての薬物の濃度を選択する場合には、臨床における肝内濃度を考慮して行わなければならないことをCYP3A4を例として説明された。さらに、一つの薬物で代謝経路が複数ある場合、一つの経路が阻害されても他の経路で補い、全体の代謝量には大差がない例などを解説された。今後は小腸粘膜のミクロソームに関して、肝と相関がないとされるP450含量、分子種に関して



も詳細な検討が続けられるべきであることを強調された。

### 3. 立石智則博士(聖マリアンナ医科大学薬理学教室)「臨床薬理からみた薬物相互作用」

今回の講演者の中では唯一の臨床医であるので、臨床で用いられている薬物相互作用の例を中心に、吸収相、蛋白結合相、排泄相、代謝相について解説された。また、相互作用の中で蛋白結合相に関しては、むしろ代謝相の影響が強いのではないかということであった。さらに、薬物相互作用を副作用の面から取り上げるだけではなく、例えば、ケトコナゾールによるシクロスボリンの代謝の阻害作用を利用して、高価なシクロスボリンの投与量を減少するなどの有効利用も考えられることが紹介された。

### 4. 池田敏彦博士(三共株式会社分析代謝研究所)「薬物相互作用—製薬企業の立場から」

立石博士と同様に、治療計画の観点からも薬物相互作用を利用した相互作用研究の重要性について例示された。また、製薬会社にとって、薬物相互作用は開発段階から上市後まで連続的に取り上げられるべき問題であることを力説された。さらに、HAB協議会が進めている薬物相互作用データベースプロジェクトの目的と、現在までの進捗状況について具体的に説明された。また、自社で実際に開発中のHMG Co-A reductase阻害剤の*in vitro*試験研究に関してラット及びヒトのミクロソームを用いた結果などを紹介された。

### 5. Dr. Shiew-Mei Huang (FDA, USA) 「Issues in the use of *in vitro* metabolism data using human biomaterial to predict *in vivo* metabolic interactions」

1997年4月に公示された薬物相互作用のための*In Vitro*試験ガイドライン(Drug Metabolism/Drug Interaction Studies in the Drug Development Process: Studies *In Vitro*)に続いて、現在Dr. Huangが中心になってまとめている*In Vivo*試験ガイドラインの骨子と、*in vitro*試験と実際の臨床試験の比較の例を中心で解説された。それによれば、8月末～9月上旬に公布される予定の*In Vivo*試験ガイドラインでは、*in vitro-in vivo relationship, population PK study, labeling*が主な骨子となる

ということである。さらに、*in vitro*の代謝試験データからI/Ki値を算出して、それが1以上の場合は臨床の場において要注意であり、0.1以下の場合は臨床において相互作用が起こるケースは少ないと判断基準を示された。また、HIV protease inhibitorの実例を示し、fm値、蛋白結合率などを取り入れて十分に検討された*in vitro*の代謝試験に基づいて*in vivo*試験の必要性を決定することが出来る可能性が示された。新ガイドラインでは、薬物相互作用のための臨床試験計画として、相互作用薬剤の選択、用量選択／試験計画、被験者の状態と人数、試験期間、データ解析、添付文書の記載などを含めて記載がなされ、9月上旬に公布されるということが紹介された。

#### 6. Dr. Tomas Salmonson (Medical Products Agency, Sweden, EU) 「Drug-drug interaction guideline in the European Union」

本年6月に発効となった「Note for guidance on the investigation of drug interactions」の内容を中心に講演された。本ガイドラインはThe European Agency for the Evaluation of Medical Productsが作成したものであり、従来、EU15カ国で整合性がとれていなかった審査項目が統一されたことが紹介された。また、本ガイドラインは薬物動態学に基づく

相互作用、特に、吸収と代謝の関わる相互作用に焦点が置かれている。例えば、吸収相では、P糖蛋白を介した取り込みなどの分野で*in vitro*試験がめざしい発展を遂げている。また、薬物の物理化学的特性や薬剤学的特性からのアプローチもされているが、*in vivo*における相互作用の予測には限界があるので*in vivo*試験が必要とされる。一方、代謝相では主な代謝経路を明らかにし、その代謝に関与する酵素を同定しなければならない。そして、単一の酵素の関与が大きい場合は、阻害試験、誘導試験を行う。また、EUガイドラインは、相互作用に関して多くの場合*in vivo*試験の実施が必要であるとしている。さらに、統計学的項目やポピュレーションキネティクスの手法にも言及している。

おわりに、すべての講演が終了した後各講演者によるパネルディスカッションが行われた。各演者間で活発な質疑応答が展開され、また、参加者からも非臨床試験の今後の必要性やガイドラインに対する製薬企業の対応、また、チトクロムP450以外の酵素の重要性などについて質問があり、1時間の予定時間を20分も延長する程の盛況であった。今後も最先端のトピックスを取り上げてこの様なセミナーを企画していきたい。

(文責：鈴木 聰)

## 第1回HAB機能研セミナー

海外からの招待講演者の講演要旨を訳しましたものを掲載致します。

(和訳責：靈長類機能研究所)

#### Issues in the Use of *In Vitro* Metabolism Data using Human Biomaterial to Predict *In Vivo* Metabolic Drug-drug Interactions

Shiew-Mei Huang Ph.D., Office of Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics, CDER, FDA, U.S.A.

これまでに薬物相互作用が体系的に研究されたことはなく、医薬品の発売以降に重篤な有害事象が報告され、それに基づいて重度の薬物相互作用が明らかになるケースが多かった。最近になり*in vitro*試験における飛躍的な進歩の結果、医薬品開発の早期段階において新規化合物(NME)の代謝が効果的に研究されるようになった。代謝に関するこのような情報を使うことにより、薬物治療における薬物相互作用の体系的評価を容易に実施することができるところとなつた。

最近の新薬申請(NDA)の評価では、即時放出型経口薬剤のNDAの93%で、*in vivo*における薬物相互作用の試験を実施していることが明らかになつた[1]。この評価では79%の申請書に*in vitro*における代謝／薬物相互作用に関するデータが記載されており、このような*in vitro*情報および*in vivo*における

その他の特性データが、薬物相互作用に関する臨床試験計画で使用されたことも明らかになった。臨床における相互作用、およびこの相互作用が製品に表示された場合の影響を予測するために実施した*in vitro*代謝・相互作用試験の例について説明する。試験例は予測した場合と予測しなかつた場合とに分けて提示する。

代謝において予測される薬物相互作用の半定量的評価方式としてI/Ki値を用いる方法がある。この方法では、治療用量において血中または血漿中で予測もしくは観察される阻害物質の濃度をI、*in vitro*において測定される阻害定数をKiで示している。I/Ki比が小さい場合、代謝における相互作用の可能性が低いことを示す[2]。この比は、他の要因、例えばfm(P450酵素が関与する相互作用薬剤のクリアランス比)、血漿蛋白結合、組織と血漿との分布比などと

ともに評価して、*in vivo*におけるクリアランス変化の定量的予測を実施する必要がある[3-5]。*in vitro*試験から*in vivo*の結果を予測した最近の試験例を示す[4-5]。

*In vitro*試験において相互作用がみられなかったものから、臨床結果を良好に予測した例を数例示す。また、その他の試験例では、*in vitro*における代謝データの予測に限界をもたらす因子について述べる。このような因子には、非CYP酵素経路の関与、肝外代謝、阻害因子となりうる代謝産物、その他の薬物の送達メカニズム、酵素誘導などがある。さらに、試験例では、臨床試験計画（試験計画、試験期間、

用量選択および相互作用薬剤の選択など）が、*in vitro*データからの臨床における相互作用の定量的予測にいかに影響を及ぼすかを示す。

本講演では、十分に計画された*in vitro*試験から得られた代謝データを用いることにより、治療における薬物相互作用の影響を体系的に容易に評価することができることを示す。また、このような臨床における薬物相互作用を予測する際には、相互作用薬剤について薬物動態学および薬理学的特質のすべてを検討することが必要であるということをも示す。

注：本講演は、演者の個人的意見に基づいており必ずしもFDAの見解を表さない。

## Drug-drug interaction guideline in the European Union

Tomas Salmonson, Ph.D, Medical Products Agency, Sweden

### 緒言

行政当局の立場としては、新しい医薬品が安全かつ薬効のあることを確認することを目的としている。医薬品開発における第III相臨床試験は特定の患者群を対象に実施されることが多いが、市販された場合には臨床試験を実施した患者群とは異なり不特定の多数の患者群に頻繁に使用されることになる。このような大規模な患者の中には、別の疾患を有するものも含まれているため多剤併用が行われることがある。従ってこの様な場合には、薬物相互作用のリスクを理解することが重要である。

比較的最近まで、薬剤の吸収および代謝に関する機序を理解するための優れた技術や方法は存在しなかった。相互作用に関する試験を行う場合、数多くの薬剤の薬物動態に影響を及ぼすことが知られる薬剤（シメチジン、フェノバルビタールなど）か、または治療域の狭い薬剤（ワーファリン、ジゴキシンなど）が用いられていた。このような試験からは2種類の薬剤を同時に（試験で使用した用量で）使用した場合に何をすべきかに関する情報は得られたが、他の薬剤との相互作用を予測することは困難であった。

薬物動態学、薬物代謝、および薬理学の分野における科学的な進展の結果として、ここ10年間で薬物相互作用に関する注目が高まった。現在では、さらに優れた原理に基づいて薬物相互作用に関する試験が実施されている。例えば、薬物の代謝経路における主要酵素を特定した後で、その酵素の阻害物質や誘導物質、もしくはその両者を用いて代謝試験を実施し、それにより入手した情報を使用して、他の薬剤との相互作用を予測することもできる。

その結果、薬物を処方する者は、薬品特性概要（SPC）においてさらに詳細かつ科学的な情報が入手できるようになったが、同時に理解が困難なこと

も多了。行政当局としては、申請企業に適切な試験を要求し、その情報を用いて臨床的に重要な相互作用に焦点をおき、それを理解しやすくするような表示に変えることが重要な課題となる。これは、表示の問題だけではない。最近の例を見ると、薬物の代謝特性は総合的なリスク・ベネフィットのアセスメントに直接表示する必要がある。

「欧州薬物相互作用調査に関するガイドラインのための通知」(CPMP/EWP/560/95)は1998年6月に発効したものであり、上記のような問題を取り扱っている。同通知は、新薬に関して知りたいと考える情報を記載した大項目をおき、それに続き、表示に指定される用語および情報が記載されている場所を示している。小項目として特定の薬剤のみに必須とされるデータについては、適応などその他の要因に負うところが極めて大きいため、このガイドラインではある程度の記載に留めている。

欧州ガイドラインは、数多くの相互作用、すなわち薬理学、吸収、分布、代謝および排泄などについては少なくとも一通り簡潔に説明している。しかし、その焦点は主に吸収と代謝におかれている。その理由として、薬理学的相互作用は複雑な分野であり、それ自体、別にガイドラインを必要とすることが挙げられる。分布および排泄に関わる相互作用は臨床的問題が少ないので、本講演では主に吸収および代謝における薬物相互作用に焦点をあてる。

### 吸収

*In vitro*吸収試験では、薬物の代謝試験と比較した場合、*in vivo*における相互作用の予測という点では限界があるが、これらの吸収に関する*in vitro*試験は例えば送達機序などの研究には有用である。相互作用の発生の可能性を考える場合、当該薬物の化学的特性および薬剤学的特性は恐らくそれを最も良く示すものであろう。

食物と医薬品との相互作用もよく知られている。薬物自体または製剤、もしくはその両者は食事により影響を受ける可能性がある。これらの相互作用の有無は、経口適用の新薬の開発においてその初期段階で検討する必要がある。第III相試験で、食物との相互作用を考慮に入れなかったために失敗した例が数多く知られている。長期間にわたって食事が薬物の吸収に影響を与える可能性を想定すると、食物の影響を回避することを目的とした投与を文書で明確にしなければならない。

#### 代謝

薬物の代謝が身体からの主要な消失ルートの場合、特に初回通過効果が大きいために経口によるバイオアベイラビリティが低くなる場合は、薬物の代謝における相互作用の試験を実施する必要がある。*in vitro* 試験において単一の酵素の関与が総クリアランスの30%を越える場合は、特定の阻害剤を用いて試験を実施する必要があることが提唱されてきた。現在でも、*in vitro* と *in vivo* の相関関係に関しては明確ではないため、主にこの結果を利用して、*in vivo* で何が起こりうるかを定性的に予測することになる。*in vitro* 試験において、相互作用の可能性が明らかになった場合、申請企業は *in vitro* 試験に基づいて適切な *in vivo* 試験を実施する必要がある。逆に *in vitro* 試験の結果により相互作用の可能性がないことが明らかになった場合は *in vivo* 試験は必要ではない。しかし、SPCにおいて「関連する臨床的相互作用はない」という主張を裏付けるためには、多くの場合 *in vivo* 試験を実施する必要がある（申請企業は、処方者にとってこのような情報が大きな価値があることを証明する必要もある）。

また、新薬が他の薬物に影響を及ぼすかどうかを考慮することも重要である。実際これは、薬物の特性や新薬が使用される臨床状況から考えて最も重要な検討項目となるであろう。また、明らかに薬物自身の代謝に関わる酵素以外の酵素が阻害される可能性もある。従って、このような起こりうる影響を *in vitro* 試験によって見出せるよう検討し、*in vivo* における影響の結果を定性的に予測できるようにする必要がある。

#### 方法論

ガイドラインでは種々の試験方法および統計学的項目が検討されている。相互作用がないことを確認するためには、生物学的同等性試験において信頼区間を用いる方法が提唱されている。しかし通常、試験プロトコールにおいて前向きに検討された場合には、生物学的同等性試験で用いられる合格基準よりも幅広い合格基準が受け入れられている。

第II相および第III相臨床試験において、ポピュレーション・キネティクスの手法を取り入れて、他の種類の相互作用中の薬物代謝相互作用をスクリーニングすることも有用である。このように、別の目的で実施された試験からの情報を取り入れてもよい。この *in vivo* アプローチを実施して、予想できない相互作用を明らかにし有害な相互作用の恐れがないことを確認することが最良の方法であろう。

#### 結論

本講演では、最近採用された薬物相互作用に関する欧州ガイドラインについてこれらの内容に着目して討議する。さらに、表示の問題および添付文書の必要性に関する例なども提示する予定である。

## 6. HAB協議会第14回理事・監事会、第6回評議員会議事録 (抜粋)

日 時：1998年5月12日(火)11時30分～13時00分

会 場：昭和大学1号館5階 会議室

### 1. 宮戸会長より開会の挨拶があり、その中で次の報告があった。

- (1)平成9年12月12日、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」について厚生科学審議会宛に諮問が出され、これを受け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委員会」を設置して審議を開始した。
- (2)昨年度にHAB協議会が収益事業開始届出書(共同研究事業)を成田税務署に提出した。

### 2. 1997年度活動報告

佐藤副会長より、配布資料に基づいて1997年度の本協議会の活動について学会活動・事業活動に分け

て活動の大要の説明が行われ、質疑応答の後1997年度活動報告が承認された。

### 3. 1997年度決算報告

重松財務担当理事より、配布資料(1997年度収支計算書および1997年度補正予算)に基づいて1997年度の決算報告が行われた。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、本決算書に関して藤本悦雄監事より監査確認をした旨の報告があり、質疑応答の後1997年度決算報告は原案通り承認された。

### 4. 1998年度活動計画

佐藤副会長より配布資料に基づいて、1998年度の本協議会の活動計画が説明され、質疑応答の後本計画案が承認された。

## 5. 1998年度予算案

重松財務担当理事より、1998年度予算案(総括表・一般会計・特別会計)について趣旨説明があり、活発な質疑応答の後原案は承認された。

## 6. 新評議員候補者の推薦

本年2月27日の理事、監事会において新評議員候補者の推薦を依頼し、今回の理事、評議員会合同委員会までに2名の評議員候補者が推薦された。配布資料に基づいて慎重に審査した結果、下記の2名が新評議員として決定した。

川原幸則(前HAB協議会理事、株サイエンスインフォーメーション社長)

倉田 知光(昭和大学医学部第2薬理学教室講師)

したがって、現評議員33名と新任の2名を加えて35名が第3期評議員として、全会一致で承認された。

## 7. HAB協議会第3期役員改選

2月27日の理事、監事会における決定に基づいて会長が新理事、監事候補者を推薦し、これについて慎重に審議した結果次の12名が承認された。

会長：宍戸 亮(国立感染症研究所名誉所員)

副会長：佐藤 哲男(靈長類機能研究所所長、千葉大学名誉教授)

## 理事(五十音順)：

内田 久則(北多摩病院外科、前東京大学医学研究所教授)

加藤 隆一(慶應義塾大学名誉教授)

重松 昭世(生体科学研究会理事長)

照沼 晃(株ジャパンプレジデンツネットワーク東京支局長)

西村 憲治(三共株式会社分析代謝研究所所長)

伯水 英夫(第一製薬株式会社代謝分析研究所所長)

秦 武久(藤沢薬品工業株式会社薬物動態研究所所長)

安原 一(昭和大学医学部教授)

## 監事(五十音順)：

藤本 悅雄(日動火災海上株式会社顧問)

吉川 泰弘(東京大学農学生命科学研究所教授)

## 8. 次期学術年会長の挨拶

1999年のHAB協議会学術年会会長として東京理科大学薬学部 林 正弘 教授が紹介され、挨拶があった。

以上

(文責：HAB協議会 事務局)

## 7. 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、附属の靈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)と本協議会の国際協定に基づいて輸送され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靈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(卷末参照)

### 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. 正会員および賛助会員

正会員数は87です。賛助会員は別表のとおりで、新しくエスエス製薬株式会社、キッセイ薬品工業株式会社、株式会社ジャパンエナジー、株式会社ツムラ、鳥居薬品株式会社、ファイザー製薬株式会社、富士レビオ株式会社、吉富製薬株式会社、ライオン株式会社(五十音順)の9社が加わりました。

#### ◎賛助会員募集

年会費：一口50,000円

#### ◎正会員募集

入会金：10,000円

年会費：8,000円

問合せ先：HAB協議会事務局(卷末参照)

## 賛助会員名簿（50音順）

	社名
1	旭化成工業株式会社
2	エーザイ株式会社
3	エスエス製薬株式会社
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	キッセイ薬品工業株式会社
9	杏林製薬株式会社
10	協和発酵工業株式会社
11	キリンビール株式会社
12	三共株式会社
13	参天製薬株式会社
14	株式会社三和化学研究所
15	シェリング・プラウ株式会社
16	塩野義製薬株式会社
17	株式会社ジャパンエナジー
18	株式会社新日本科学
19	住友製薬株式会社
20	株式会社生体科学研究所
21	第一製薬株式会社
22	大正製薬株式会社
23	大日本製薬株式会社
24	大鵬薬品工業株式会社
25	武田薬品工業株式会社
26	田辺製薬株式会社
27	中外製薬株式会社
28	株式会社ソムラ
29	トーアエイヨー株式会社
30	東京田辺製薬株式会社
31	鳥居薬品株式会社
32	日産化学工業株式会社
33	日本グラクソ株式会社
34	日本ケミファ株式会社
35	日本チャーレス・リバー株式会社
36	日本ペーリングエイングルハイム株式会社
37	根本特殊化学株式会社
38	ノバルティス フーマ株式会社
39	バイエル薬品株式会社
40	萬有製薬株式会社
41	ファイザー製薬株式会社
42	藤沢薬品工業株式会社
43	富士写真フィルム株式会社
44	富士レビオ株式会社
45	ヘキストマリオナルセル株式会社
46	三井製薬工業株式会社
47	三菱化学株式会社 横浜研究所
48	明治製薬株式会社
49	持田製薬株式会社
50	山之内製薬株式会社
51	吉富製薬株式会社
52	ライオン株式会社

(1998年8月5日現在)

## 8. 編集後記

本年4月より本NEWS LETTERの編集を担当することとなりました。

本年1月から最近までにHAB協議会としては種々の出来事がありました。厚生科学審議会における「ヒト組織を用いた研究開発の在り方」は、わが国における将来の指針を示すものであり、きわめて大きな動きであります。また、海外では、米国FDAや欧州連合MPAから相次いで薬物相互作用に関するガイドラインが公示され、相互作用の試験法に関して指針が出されました。これらの内容は、第1回HAB機能研セミナーにおいて米国、欧州の各ガイドラインの責任者が講演され、参加者に多くの情報を提供することが出来ました。

HAB協議会では、本年から学術年会の組織委員長を外部の先生方にお願いすることとなり、本年5月の年会は安原一教授（昭和大学医学部第2薬理学教室）にお願い致しました。安原教授および組織委員の先生方のご尽力によりましてすばらしい年会が出来ましたことを深謝致します。また、今回は神戸大学法学部の丸山英二教授にも年会にご出席頂き、感想記をご投稿頂きました感謝しております。

第一回HAB機能研セミナーの開催に際し、吉田武美教授（昭和大学薬学部毒物学教室）にご協力賜わりましたこと御礼申し上げます。

一方、3年前より準備を進めて参りました「薬物相互作用データベース・プロジェクト」につきましても、本年4月に各製薬企業にアンケートをお送りし、約50社の企業から賛同を頂きました。これに基づいて、幹事会社で具体的な作業手順を検討し、趣意書・計画書をまとめていよいよ全国展開をする運びとなりました。今後1年間は種々の意味で激動の年になることが予想されますので、会員の皆様のお一層のご支援、ご助力をお願い致します。また、本NEWS LETTERの編集に関してもご意見を頂ければ幸甚です。

(鈴木 聰 記)

## Newsletter, Vol.5, No.1

1998年9月20日	印刷・発行
発行	HAB協議会
編集	HAB協議会事務局 〒113-0032 東京都文京区弥生2-4-16 学会センタービル TEL/FAX(03)3815-1909
編集責任者	宍戸亮