

1. 与える者と受け取る者との間で

HAB協議会 理事 松村 外志張
(株式会社ローマン工業 細胞工学センター)

HABがNDRIと契約を結んで、わが国における医薬研究のために米国の提供者からの臓器組織の供与を受け始めた1996年より供与を受けた臓器組織は、肝ならびに皮膚についてはすでにそれぞれ30例を越えており、またさらにその種類は腎、肺、小腸ならびに大腸などを含めて拡大している。これらの供与はすべて、脳死者を含む死者ならびにその遺族からの、研究への熱い期待を担った無償の贈り物である。提供者ならびにNDRI等によって払われた努力に対して深く敬意を表するとともに、HAB協議会と多少とも関わることとなった立場の者としてわずかであるとしても、このような人道的な活動の環に入れたことに深く感謝している者である。

1974年、スタンフォード大学医学部細菌学教室のレオナードヘイフリック教授の実験室、それが私がヒトの組織細胞と関わった最初であった。ヘイフリック教授はヒト2倍性細胞の有限増殖性を発見するとともにヒト細胞による安全性の高いワクチンの生産を提唱した先駆者で、当時すでに米国ならびにヨーロッパにおいてはヒト細胞培養によるポリオワクチンの生産が行われていた。また当時、すでに米国

においては、正常ヒト細胞、遺伝変異のあるヒト細胞、ならびにヒト癌細胞をそれぞれ資源化して、研究者に対して組織的に届ける仕組みが活発に活動していた。1976年、帰国して医科学研究所において老化研究グループに参加するに際し、米国IMRからわが国の研究グループのためにヒト2倍性細胞(IMR90)のストックカルチャーの供与を受け、またわが国で特に注目すべき遺伝変異であるウェルナー症候群(成人性早老症)の方々よりヒト組織の供与を受けてこれを培養し、日米の研究グループに供給しつつ、自身研究に参加した。また1986年に明治乳業ヘルスサイエンス研究所に移ってからは、わが国における民間研究所として最初の倫理委員会の立ち上げ、同意書によってバイオテクノロジー研究への利用の許しを得たヒト臍帯内皮細胞バンクの確立、またヒト樹立細胞株を用いた医薬品生産技術の開発に携わった。さらに最近のことであるが、国立小児病院における、提供者の同意書によって公共的なバンクへの供給が許されているわが国最初の組織バンクのパイロット研究に参加協力する機会を得た。

この間、ヒト組織・細胞を取り扱う上で、法、倫

目次

1. 与える者と受け取る者との間で 松村外志張 (株ローマン工業)	1
2. 第1回HAB協議会顧問会議の報告	2
3. 行政・大学・企業における倫理委員会の現状 (1)「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(案)」 について 雨宮浩 (国立小児病院)	4
(2)薬学部における「ヒト組織利用に関する倫理委員会」の 現状 成松鎮雄 (岡山大学・薬)	5
(3)製薬企業における「ヒト組織利用に関する倫理委員会」 の現状 大西忠博 (三共(株))	6
4. 第3期HAB協議会倫理委員会 (1)HAB協議会倫理委員長就任にあたって 小崎正巳	7
(2)第3期倫理委員会委員一覧	7
(3)第3期第1回HAB協議会倫理委員会議事録(抜粋)	8
5. HAB協議会附属霊長類機能研究所ニュース (1)薬物相互作用データベース研究班幹事会議議事録(抜 粋)	9
(2)薬物相互作用データベースプロジェクト参加企業一覧	10
(3)微生物変異原性試験研究会の新設	11
(4)微生物変異原性試験研究会参加企業一覧	11
6. 流動・協力研究者からの意見・要望・報告 (1)HAB協議会・流動研究員としてヒト肝細胞を用いた研 究と成果 内藤真策 (株大塚製薬工場)	12
(2)薬物動態研究におけるヒト肝細胞を用いることの有用性 とその問題点 設楽悦久 (北里大学・薬)	13
7. HAB協議会 会議議事録	14
8. 第8回HAB協議会学術年会のご案内	16
9. お知らせ	17
10. 編集後記	18

理ならびに安全についての配慮が必要であることを痛感しつつ、日本組織培養学会に検討する場（倫理問題検討委員会）を設けていただき、委員各位とともに検討してきた次第である。この課題についてご興味のある方にはウェブサイト (<http://www.soc.nacsis.ac.jp/jtca>) に掲載されている報告書、ならびに有斐閣ジュリスト誌 (2001. 2. 1. 刊の座談会) を参照いただければ幸いである。

HAB協議会が国内外の多数の方々からの支持を受けてこのように発展し、しかも有り難いことに一部研究課題の分担を通じてお国の支援を受けているとしても、主として民間の経済的な支持によってその業務がなされてきたことは、いま国を挙げて求められ

ている自立の精神の遺憾ない発露の賜として誇るべきことではなからうか。またこの間HABが、それ自身の研究成果の発表を含めて、ヒト組織・細胞の取り扱いについて、公開の討論の場を度々設けてきたことも、長くこのような課題を公開で論ずることが避けられてきたわが国において、勇気ある行動として賞賛すべきことであろう。今後はこの流れがさらに本流となって、国際的な医学・医療研究のキャンペーンに臓器・組織の提供によって参加している米国民の熱意に応えるべく、わが国の提供者の参加についても、HABが役割を果たし得る日が来ることを期待して止まない。

2. 第1回HAB協議会顧問会議 (Advisory Board) の報告

先般来HAB協議会では、大所高所の立場から本協議会の在り方や運営に関してご助言を頂くために、平成12年8月に全国の大学や研究機関でヒト由来資

源の有効活用に関わっておられる14名の先生方に Advisory Boardをお願い致しました。ここにご紹介致します。

内山 充	財団法人日本薬剤師研修センター 理事長
大野 忠夫	理化学研究所 筑波研究所 細胞開発銀行
唐木 英明	東京大学大学院 農学生命科学研究科 教授
工藤 俊雄	東北大学加齢医学研究所
黒川 清	東海大学医学部 学部長
黒木登志夫	昭和大学医学部 腫瘍分子生物学研究所 所長
香西 義雄	武田薬品工業株式会社 創薬研究本部研究推進部 部長
小林 英司	自治医科大学 分子病態治療研究センター 臓器置換研究部 助教授
高久 史鷹	自治医科大学 学長
竹内 昌男	財団法人発酵研究所 所長
寺田 弘	日本薬学会 会頭 徳島大学薬学部 生物薬品化学教室 教授
野口 照久	テノックス研究所 所長
増田 裕	三共株式会社 研究本部 副本部長
水沢 博	国立医薬品食品衛生研究所 変異遺伝部 第三室 室長

(五十音順・敬称略)

さらに第1回顧問会議が理事・監事会と合同で、平成12年11月20日に東京ガーデンパレスにおいて開催されました。当日は、佐藤会長が第1部を、雨宮理事・松村理事が第2部の司会を担当し、HAB協議会の事業のみならず、今後のわが国におけるヒト組織バンクの在り方などについても建設的なご意見やご示唆を頂きました。ここにその概要をご報告致します。なお、詳細につきましては、本協議会のホームページ (<http://www.ifnet.or.jp/~satohbri>) をご覧下さい。

第1部 (司会：佐藤会長)

(1)開会の挨拶

佐藤会長より、本協議会の設立から今日までの経過と事業内容について説明があった。

(2)「肝臓癌摘出試料による薬物代謝酵素活性の評価」

安原一副会長 (昭和大学・医)

安原副会長より、草野理事と共同で行った手術試料の薬物代謝酵素活性について発表があった。この様な手術試料に関する報告は極めて貴重なデータであり、今後わが国においてヒト手術組織のバンクを

構築する際における種々の助言が与えられた。

- (3)「日本における公的バンクへの課題—教育病院の役割」
小林英司委員（自治医科大学）
今後わが国において実施されることが期待されているヒト組織バンクについて、自治医大の例を挙げながら種々の問題点について講演された。

- (4)「日本のヒト組織・細胞バンクの現状」
雨宮浩理事（国立小児病院）
全国におけるヒト株化細胞バンクの現状について詳細な説明があり、さらに国内で現在入手可能なヒト由来資源の動向について紹介があった。また、国立小児病院が全国に先駆けて行っている「ヒト扁桃バンク」の内容に関して、手術試料の入手から保存まで具体的な説明があった。

第2部（司会：雨宮 浩理事、松村外志張理事）

- (1)「厚生省細胞バンク事業の15年—日本の研究資源管理事業の構築—」
水沢博委員（国立医薬品食品衛生研究所）

水沢委員は、現在国内で稼働しているヒト株化細胞バンクの事業について、その設立当初から今日まで、貴重な資源の保管とその意義について多くの経験を踏まえて説明された。特に国立機関であるためのメリット、デメリットについて、今後のバンク事業を運営するために多くの示唆を与えた。

- (2)総合討論「わが国における細胞・ヒト組織バンクの在り方」

参加者各位から、HAB協議会のみならず、わが国におけるヒト組織バンクの将来構想について多くの示唆に富むご助言が与えられた。中でも野口委員や内山委員からは、HAB協議会の事業に関して深いご理解とご助言を頂いた。また、全国に展開されているヒト細胞バンクの現状に関して、各バンクの管理責任者の諸先生から詳細なご説明があった。最後に司会者から、現在の細胞バンクの設立、管理、運営の手順は、近い将来ヒト組織バンクを開設するに当たってが大変参考になるので、早期実現を目指して活動することが必要であることが力説され閉会した。

（文責：HAB協議会会長 佐藤 哲男）

3. 行政・大学・企業における倫理委員会の現状

(1) ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（案） について

雨宮 浩

(国立小児病院・小児医療研究センター)

故小淵総理の科学技術立国施策の一環として、ライフサイエンスの分野でのミレニアム・プロジェクトが1999年末から開始された。当時の厚生省、現在の厚生労働省関連では「遺伝子解析による疾病対策・創薬等に関する研究」として、がん、高血圧症、アルツハイマー氏病、糖尿病、喘息のいわゆる common disease を対象に、患者個人個人にあったオーダーメイド医療を目指して、患者個人に特有な遺伝子解析 single nucleotide polymorphism (SNPs) を主体とした研究が出発した。研究の実施に先立ち、個々人の遺伝子情報を検索する国家規模の研究プロジェクトを行うにあたっての倫理規範が求められた。研究の中心は厚生労働省の国立センター研究所であるが、各施設には必ずしも遺伝子解析をも含めた倫理規範あるいは倫理審査機能はなく、急遽厚生科学特別研究事業による「遺伝子解析による疾病対策・創薬等における生命倫理問題に関する調査研究」が実施され、平成12年4月28日に厚生科学審議会先端医療技術評価部会の名で「遺伝子解析研究に付随する倫理問題等に対応するための指針」として成立した。またこの間に、当時の科学技術庁においても同様の審議が進められ、平成12年6月14日には科学技術会議が「ヒトゲノム研究に関する基本原則」を明かにした。このような経過の中で、一般的な遺伝子解析研究に適用される指針が必要となり、当時の文部省、厚生省、通商産業省、科学技術庁の4省庁合同（現在は文部科学省、厚生労働省、経済産業省の3省）で、厚生省指針をたたき台として、倫理指針づくりが行われた。この指針は「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（案）」として目下世論に公開されている。本文では、この共通指針について解説する。

1. 基本方針では、人間の尊厳の尊重、インフォームド・コンセントの重要性、個人情報保護の徹底化、人類社会に有益な研究に限定、個人人権の高い優先度、事前の倫理審査の必要性、研究の公表と透明性の確保を上げている。
2. 指針の適用範囲については、ヒトゲノム・遺伝子解析研究を対象としていて、診療上行われているヒトゲノム・遺伝子解析は対象としていない。
3. 研究者側の要件として、研究実施者、研究実施機関の長、研究責任者、個人識別情報管理者、倫理

審査委員会、遺伝カウンセリングについての責務が示されている。この中で、研究実施期間の長とは病院長、医学部長、企業では研究所長を指し、個人識別情報管理者と倫理審査委員会の設置を責務としている。個人識別情報管理者とは、検体を提供した人の個人情報を匿名化することによって個人情報の保護を担保する責任者で、本来個人情報にたいして守秘義務のある職業と職種が適当である。個人情報の匿名化の方法には色々の工夫がされているが、コンピュータによる電子的方法が開発されている。倫理審査委員会については、その構成の半数以上を外部委員とし、倫理・法律を含む人文・社会科学面の有識者、自然科学面の有識者、市民の立場の者を含み、かつ女性委員を含むことが望まれている。

4. 試料等提供者側は、十分な説明を受け、しかる後に自由意志に基づいた同意を与える。勿論、同意しない場合であっても何等不利益を被らないし、同意した後もその同意を取り消すことができる。試料等提供者自身がインフォームド・コンセントを受けることが困難な場合の代諾者については、痴呆、死亡、未成年の各場合について規定した。また自らの遺伝情報についての開示・不開示は提供者本人の意思で決めることを原則としている。遺伝子解析研究の結果が、個人の診療に繋がる場合を想定し、遺伝カウンセリングの体勢を整えるべきとした。

5. 試料等の取り扱いについては、研究施行前に倫理審査委員会の承認を受け、インフォームド・コンセントのもとに得られた試料のみを研究に使うのを原則とし、当該研究に対するインフォームド・コンセントの得られていない古い試料については、再度インフォームド・コンセントを取り直すことを原則とした。漠然と研究のためというインフォームド・コンセントで提供された試料についても、ヒトゲノム・遺伝子解析研究をする場合には、再度倫理的手続きを取り直すのが原則である。

6. 試料等の保存及び廃棄については、ヒト細胞・遺伝子・組織バンクに提供することに同意を得られている場合に、連結不可能型匿名化をして保存できるし、またインフォームド・コンセントの中で研究者が保存することに同意が得られている場合には保存できるが、一般的には研究期間終了後には匿名化して廃棄することになっている。

このような倫理的配慮を要求されるヒトゲノム・遺伝子解析研究とは、試料等提供者の個体を形成する細胞に共通し、子孫へと受け継がれるヒトゲノム・遺伝子の構造や機能を明らかにしようとする研究と位置づけている。

私の所属する施設では既にこの指針に沿った倫理的配慮ならびに手続きをおこなっていて、提供者への説明にかなりの時間を要してはいるものの、スムーズに進んでいることを付記する。

(2)薬学部における「ヒト組織利用に関する倫理委員会」の現状

成松 鎮雄

(岡山大学薬学部・衛生代謝解析学研究分野)

今回は上記のタイトルで執筆を依頼されお引き受けしたものの、私は全国の大学薬学部や薬系大学の情報を把握している訳ではない。そこでHAB協議会より供給されたヒト肝組織を使わせて頂いている国立大学の一教官として、ヒト組織を用いた研究の遂行に際して岡山大学薬学部で倫理委員会を立ち上げた経緯をご紹介します。

岡山大学の生命科学に関する学部としては医学部、歯学部及び薬学部がある。医学部では活発に生体臓器移植が行われていることを新聞やTVなどのマスコミを通じてご存じの方も多であろう。当然のことながら医学部では既に15年前の昭和59年に、人間を直接対象とした医学の研究及び医療行為においてヘルシンキ宣言の趣旨に沿った倫理的配慮を図るために、倫理委員会規定を設けている。さらに歯学部も平成10年に同様な倫理委員会規定を制定している。

筆者が身を置く薬物代謝領域において、近年は遺伝子工学的手法が広範に導入され、クローニングされたヒト薬物代謝酵素遺伝子が、様々な細胞系に導入・発現され薬物代謝研究に利用されるようになってきた。しかし、ヒトの器官や組織は多様な酵素系の集合体であり、このような単一酵素発現系では代謝反応全体のプロファイルが掴めないことから、薬物代謝研究にヒト組織を用いた*in vitro*実験は今後もやはり必須と考えられる。そこで別にヒト組織を使った歯学部との共同研究を計画されていた木村聰城郎教授(薬物動態解析学研究分野)と私の二人で薬学部独自の倫理委員会規定の必要性を教授会に諮り、平成12年4月に制定の運びとなった。

医学部並びに歯学部の倫理委員会規定を参考にし制定された岡山大学薬学部の規定では、委員会は学部長、評議員(1名)、教授会で選出された教官(2名)、専門領域以外の学識経験者(1名、文学部の倫理学教授に依頼した)から成る。申請手順として先ず申請者は審査申請書並びに実施計画書を提出する。倫理委員会はそれを可及的速やかに審議して承認、変更勧告、あるいは不承認などの結論を出し、審議結果通知書で申請者に伝えることになる。これまで

に2件が申請され、いずれも承認されて現在研究が進められている。

この制定に先立ってヒト組織を使って研究をされている幾つかの他大学薬学部所属の先生方に事情を伺ったところ、その大部分が同じ大学の医学部教授との共同研究の形をとり、医学部の倫理委員会に申請し、承認を得ているとのことであった。しかし如何なる形であれ、薬学部でヒト組織を使って実験するのであれば、他学部ではなく薬学部独自の倫理委員会を立ち上げて、その承認を得ることが妥当と考えられる。またご承知のように医学部と薬学部ではヒトを対象とした研究の質が随分違っている。すなわち、臓器移植や遺伝子治療等を主目的とした医学部の研究では被験者個人の利益・不利益の比較衡量、研究に関する被験者の理解のためのインフォームド・コンセントが重要且つ必須である。それに対して薬学部では、外科手術時に摘出され廃棄されるヒト組織の有効利用など、患者の生命、あるいは個人的な利益・不利益に直接関与しない研究が大部分であろう。それらの事情を勘案すれば、薬学部の倫理委員会規定は医学部に比べてフットワークを軽くすることを心掛けるべきであろう。すなわち鶏を捌くためにはそれなりの包丁があり、牛刀は不要との合理的な考え方である。

先年打ち出された岡山大学21世紀構想に沿って薬学部は医学部、歯学部と共に「生命科学系大学院」構築に向かって歩を進めていることから、将来薬学部においても、これまでの組織有効利用などに加えて、患者の生命に直接影響する研究の申請がなされるケースが出てくるであろう。その場合に備えて審議制度としては2本立てとする方が効率が良い。すなわち倫理委員会に申請すべき薬学部教官関与の研究として、HABから供給されるヒト組織の使用や手術時の摘出組織の有効利用などに関する研究は現在の薬学部自前の倫理委員会、遺伝子治療などヒトの生命に直接関与する研究は医・歯・薬合同、あるいは全学規模の倫理委員会では審議するシステムを確立することが望ましいと私は考えている。

(3)製薬企業における「ヒト組織利用に関する倫理委員会」の現状

大西 忠博

(三共株式会社 研究本部 研究所医学顧問 研究倫理委員会委員)

製薬企業の場合、ヒト組織利用に関する倫理問題は、多くが組織の入手に関連して生じると思われる。組織の入手には幾つかのルートがあるが、医療機関から共同研究として組織が提供される場合について、当社の研究倫理委員会（以下、「委員会」）の対応を簡単に述べる。医療機関では通常、主治医が患者に対して組織の提供に同意を求める。提供された組織の一部は、医療機関から当社の研究所に移され、研究者が「委員会」に研究実施の承認を求める。平成11年10月の「委員会」発足当初は、医療機関の責任者が「十分な説明を行ない同意を得た」ことを保証していれば、研究の実施を承認していた。医師と患者の関係はそれぞれの医療機関で事情が異なると思われたので、「委員会」としては医療機関における「説明と同意」の内容に踏み込むことを避けたのである。平成12年4月に厚生科学審議会の「遺伝子解析研究に付随する倫理問題等に対応するための指針」が示され、それにしたがって「委員会」の中に、新たに遺伝子倫理審査委員会が組織され、そこに社外委員がメンバーとして加わった。社外委員からは次のような意見が出された：「ドナーへの説明には、研究の目的、意義、方法、ドナーの人権を保護する方法などが含まれる。それに加えて、医薬品の開発

のために、組織が診療情報の一部と共に、医療機関とは別の、外部の研究機関に提供される場合があることを、誤解なく理解されるように説明するべきである。」「委員会」は、「説明と同意」の過程で、どれだけ実態に則して実質的な説明が行われたのかをも審査するよう求められたのである。これは結果として、ヒト組織の提供を受ける側の「委員会」が、共同研究のパートナーであり、組織の提供元である医療機関に対して、研究倫理の審査を行うことを意味する。これまで我々が依拠してきた医療風土から考えると、社外委員のこの要求は必ずしも容易なものではなく、医療機関との共同研究が成立しなくなることも予想される。しかし、社外委員の意見とほぼ同じ内容の方針が、平成12年11月に出された4省庁合同の「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」の共同研究の取り扱いに関する細則にも示された。医療現場では現在、様々な形で情報開示が求められているのであるから、製薬企業としても「十分な説明と同意」に基づいて組織の提供が行なわれていることを明瞭に示すことが必要であり、そのための手続きを整えなければならない。「委員会」は社外委員の強烈な注文に背中を押されて、険しい峠を越えるべく、第一歩を踏み出したところである。

4. 第3期HAB協議会倫理委員会

(1)HAB協議会倫理委員会 委員長就任にあたって

HAB協議会倫理委員長 小崎 正巳

平成12年10月20日に開催された第3期HAB協議会倫理委員会において、凶らずも私が委員長を拝命することになりました。私が以前理事長をしておりました日本臓器保存生物医学会とHAB協議会とは、ジョイント・シンポジウムを行うなど交流があった関係で本会の活躍には関心を持っていましたが、この度倫理委員の委員に就任すると同時に委員長という大役を仰せつかることになり、責任の重大さを痛感致しております。

私は、1965年6月25日に東京医科大学外科で行われたわが国で最初（世界で第3例目）のヒト肺移植手術に参加し、その後腎移植の臨床と研究を行うようになって以来今日迄30数年間臓器移植に関わって参りましたが、その経験から、免疫抑制剤の感受性が動物の種や人種、並びに個体によって著しく異なることを実感し、患者に薬を投与する場合いわゆる「サジ加減」ではなく、患者一人一人の薬剤感受性に基づいて投与すべきであると考え、そのような指標を見出すべく東京薬科大学臨床薬理学教室の岡希太郎教授と共同研究を行って参りました。そのようなことから、新薬の開発にあたっては、動物実験で薬効と安全性を調べた後に、すぐ種の異なるヒト生体での臨床実験に入るのではなく、その前段階としてヒト組織、臓器を用いた研究が必要であると考えていましたが、6年前に宍戸前会長から、ヒト組織の医薬品開発研究への有効利用を目的としてHAB協議会が発足したことをお聞きして、将に時期を得た快挙であると思っておりました。現在本協議会は、ヒト組織の入手が極めて困難であるというわが国の社会情勢のため、米国の非営利機関である

NDRIから組織、臓器の提供を受け、国内の大学や民間企業に譲渡したり、或いはこれらの研究機関と共同研究を行っているとのことでありますが、ヒト組織の供給を米国に依存しなければならないのは誠に残念であります。かつて20数年前わが国は、米国から移植のためのヒト死体腎臓を送って貰った時代がありました。その頃米国では移植希望者よりもドナーが多く、そのため移植に用いられない余った腎臓を日本に空輸してくれた訳ですが、その後優れた免疫抑制剤の出現により移植成績が向上したことから米国でも移植希望者が増え、その結果ドナー不足になったため日本に腎臓を送ることについて米国内で批判の聲が高まり、現在では全く送られて来ていません。このような歴史を考える時、わが国もヒト組織の供給を何時までも米国に頼るのではなく、日本人から提供されて移植に用いられなかった或いは手術で摘出された臓器、組織の一部を有効利用する道を開いて行くべきであると考えます。勿論そのためには、提供者並びに家族へのインフォームド・コンセントが十分になされるべきであり、それと共に、善意で提供された貴重な臓器、組織を決して無駄にすることのないような体制を確立する必要があるでしょう。

私は本協議会の目的に添って、倫理委員会に提出された申請書を委員の方々と一緒に慎重に審議し、以てHAB協議会が、わが国における医薬品の研究開発のためのヒト組織の使用に関する非営利機関として健全に発展するよう微力を尽くす所存です。関係各位の御理解と御協力をお願いして挨拶と致します。

(2)第3期倫理委員会 委員一覧

委員長 小崎 正巳 (元東京医科大学八王子医療センター長)
 雨宮 浩 (国立小児病院小児医療センター長・当協議会理事)
 小林 真一 (聖マリアンナ医科大学教授・当協議会理事)
 重松 昭世 (財団法人人体科学研究会理事長)
 嶋津 格 (千葉大学法経学部教授)
 田辺 功 (朝日新聞社科学部編集委員)
 中谷 瑾子 (慶應義塾大学名誉教授)
 山口 勝 (NHKアナウンス部)

(3)第3期第1回HAB協議会 倫理委員会 議事録 (抜粋)

日時：2000年10月20日(金)16:00～19:00

会場：東京ガーデンパレス

事務局より開会宣言、定足数の確認(会則第6条)後、佐藤会長より挨拶があった。

1. 倫理委員会委員長選出 (会則第3条)

佐藤会長より第3期倫理委員会委員長の選出について意見が求められた後、小崎委員が委員長に推薦され全員一致で承認された。

小崎委員長より委員長就任にあたり挨拶があった後、議事について審議することとなった。

2. HAB協議会の活動について

佐藤会長よりHAB協議会の活動について説明があった。

当協議会は1994年に発足し、同年NDRIと国際協定を結んだ。1996年に発足した同協議会附属霊長類機能研究所にて、ヒト組織(米国で臓器移植用に摘出された臓器で移植不適合なものを研究用に使用が認められた)をNDRIより実費提供して頂き、ヒト組織を用いた薬物代謝研究を行っている。また、当協議会会員に対し、共同研究及び流動研究員として、申請書を基にヒト組織の使用が認められている旨の説明があった。また、昨年度の活動報告についても簡単に述べられた。

3. 倫理委員会の在り方に関する説明(当協議会倫理委員会規則・内規・申請書等)

小崎委員長より、当協議会倫理委員会規則・内規について佐藤会長に説明を求められたのに対し、佐藤会長は、当協議会倫理委員会規則・内規・申請書について簡単に説明された。さらに、第1期・第2期の倫理委員会の活動は、当時、日本においてヒト組織の有効利用について充分な理解が得られていなかったこともあってかなりの制約があり、一般的倫理を主に重視して運営してきたことの説明があった。その後、厚生大臣答申が公示された後、国内においてもヒト組織の有効利用が前向きに認められ、現在に至っていると説明された。

第1期・第2期の倫理委員会の役割と第3期倫理委員会の役割については、国内情勢がかなり変化し

たこともあって、今後種々検討すべき点があることについて各委員から活発な意見が述べられた。また、現在使用している当協議会倫理委員会規則・内規・申請書等についても、国内情勢の変化もあり、それらの内容をさらに今後検討すべきとの意見があった。

小崎委員長は、前倫理委員会の審議内容は、主にヒト組織の細胞レベルであったが、今後はヒト組織を審議することとなる為、申請については個々のケースに対応し、使用目的を明確にし科学的立場で審議承認していくべきであるとまとめられた。

4. 審査案件

小崎委員長より、以下の申請書について事務局に説明が求められた。

- (1)「ヒト尿道(膀胱頸部を含む)の入手及び取扱いについて」
- (2)「ヒト筋肉の入手および取扱いについて」
- (3)「男性ヒト頭皮(毛包を付ける組織)および男性顎皮膚(髭の毛包を付ける組織)の入手及び取扱いについて」

今後、流動研究員として機能研で研究する際は、佐藤所長の指導を問うということでも了解された。

中谷委員からは、申請者に倫理委員会に出席して頂き、申請内容・計画書について簡単に説明して頂くということの提案があり、今後はケースバイケースで検討することとなった。

また、両宮委員からは、今後新たに申請する場合は、申請企業の社内倫理委員会の承諾書を提出する事が必要であると述べられた。これについて、小崎委員長は、佐藤会長に今回の3件について申請企業から社内倫理委員会の有無及び承諾の可否についての書類を申請書に添付することを求めることとなった。

5. その他

小崎委員長から、今回の倫理委員会の議決は、過半数をもって承認(倫理委員会規則第6条)されることとなり、委任状については委員長に委任されていると理解するとの発言があった。

また今後は、申請書についてのプロトコールは、委員会開催前に各委員宛に郵送して、欠席者からも予め意見を聞くことにすることとなった。

(文責：HAB協議会事務局)

5. HAB協議会附属霊長類機能研究所ニュース

(1)薬物相互作用データベース研究班幹事会議 議事録(抜粋)

日 時：2000年12月11日(月) 14:00~17:00

場 所：九段会館

出席者：谷口 朋義(エーザイ(株))、宮本 剛八郎
(大塚製薬(株))、小林 智・小林 弘幸(協
和醸酵工業(株))、池田 敏彦(三共(株))、岡
崎 治(第一製薬(株))、青山 英嗣(武田薬
品工業(株))、大塚 峯三・山田 泰弘・吉川
正美(田辺製薬(株))、加賀山 彰(藤沢薬品
工業(株))、佐藤 哲男・鈴木 聡(HAB機能
研) (敬称略)

報告事項

1. 財団法人ヒューマンサイエンス振興財団との会 合(10/2)の報告

昨年来、財団法人ヒューマンサイエンス振興財団(以下、HS財団)ではHAB・日本製薬工業協会(以下、製薬協)の薬物相互作用データベースプロジェクトをHS財団に移管することを前向きに検討してきた。HS財団のデータベース事業の予算は2億円(1億円がハード購入費、1億円がプログラムソフト作成費)であるが、薬物相互作用のソフトの見積額が約2000万円と高額であったので、価格交渉を繰り返したが見積額以下にはならなかった。また、日立との契約期限が平成12年度までであることから、時間的にも本件は期限内に達成できる見通しがつかなくなったので、HS財団としてはデータベース事業に組み込むことを断念した。

宮本委員から、来年度以降にHS財団で予算をつけて頂くことは可能かという質問があったが、HSとの会合の際にも同様の質問をしたところ、今回の予算が知的創薬事業に関わるもので、平成12年度までであることから、この事業関係では予算はつかないが、来年度以降、製薬協等が中心になって薬物相互作用を主題として製薬協等から申請し、HS財団のデータベース事業と共同して行うということになれば可能であろうという説明があった。

2. 製薬協との会合(10/20)の報告

HS財団でHAB・製薬協基礎部会で進めている薬物相互作用データベースプロジェクトをHS財団に移管することが断念されたことを製薬協の市川専務に説明し、製薬協の事業として予算をつけ、進めることをお願いしたが、製薬協としてもすぐには予算をつけることは難しいということであった。結論として、自助努力を続け実績を積んでいくことしかないととなった。

ICH (International Conference Harmonization)

では日米欧の薬物相互作用に関するガイドラインのハーモナイゼーションを2年後までに共通化しているという動きがある。よってHAB・製薬協基礎部会の関係者がこのICHの会議に出席することがあれば、薬物相互作用データベースプロジェクトの内容を説明し、理解を得るようにすることになった。

3. 製薬協側の進捗と今後の対応について

小林 智委員から、製薬協では来年3月まで活動を続け、審査のある論文より文献調査をして、さらにデータの数を増やす努力をし、報告書をまとめる旨の説明があった。また来年度より、製薬協は機構の再編成があり、薬物相互作用データベースプロジェクトについても継続されるかどうか不明であるとの説明があった。

4. データベースのソフト化に関する最新の情報

池田委員より、以前JMAC社にデータベースソフト作成の見積りが10,111,500円(消費税込)であったことから、他社を探し、コンピューターシステムエンジニアリング社という日立製作所の子会社に再見積りを依頼したところJMAC社と同様なソフトを5,943,000円(消費税込)で作成可能という報告があった。また当方の支払い事情を説明し、一次開発、二次開発(検索、作図機能などを付加)と分け、支払いも2回に分けることができるということであった。

池田委員からの説明に関して、以下の質疑応答があった。

- ・完成ソフトの不具合や、新しいデータが出た際のバージョンアップソフトなどの維持費も計上しておくべきではないか。
- ・ソフト化と本プロジェクトの最終目標をはっきりさせておくべきではないか。
- ・公開の範囲に関して決定するべきではないか。
- ・ソフト代の分担に関して、データを提出した会社としない会社の差別化に関して議論すべきではないか。
- ・当面はCDでの公開に止め、データ数が200を超えた時点でホームページ上での公開をするようにしたらどうか。

これらに関して討議した結果、次の合意に達した。

- ・標準操作手順書も同様に公開して、本法で行った実験結果は本データベースに提出して頂くようにする。
- ・ソフト化と本プロジェクトの最終目標について、薬物相互作用に関しては、常に新薬と共に *in vitro* の相互作用試験をするので終わりはない。しかし本ブ

プロジェクトは3年という期限をつけてスタートしたこともあるので、3年で一応の区切りをつけて、その後は本プロトコルで行った試験についてはデータをHABのDB事務局に送る。それによりある程度のデータが蓄積した時点で、DB事務局からバージョンアップのデータを参加会社に送るようにする。

審議事項

1. 本研究班の今後の展開について（経費問題、情報公開、その他）

- ・ visual basicから将来oracleに変換することはできないが、visual basicでも1000品目くらいのデータの管理は可能である。

- ・ 病院薬剤部での利用は無料、製薬企業は有料という考え方もできる。

- ・ 製薬協薬物相互作用データベース参加企業内で、提出したデータの取り扱いに関して合意を得ていないので、これは小林智委員より早急に合意を得るようにすることとなった。

- ・ Ki値に関しては $1 + I/Ki$ の数値が現時点では相互作用を予測するのに最善であり、今後臨床データも本データベースに取り込んでいき実際にこの予測が最適であるかどうかを検討していかなければならない。その際に、Iの補正をどうしたらよいかも検討していく。なお、いずれの補正も本ソフトでできる。

以上の討議の結果、下記の合意に達した。

- ・ 2001年3月末までに本実験操作手順書は池田委員

が中心となってまとめ、薬物動態学会誌に投稿する。

- ・ 費用の分担は、将来発生が見込まれるメンテナンス代金も含めて1社30万円とする。この分担金の支払方法は一括または分割払いなど、参加会社の事情にあわせ柔軟に対応する。本プロジェクトに参加していない会社で製薬協のプロジェクトに参加している会社や病院薬剤部から実費をとるかどうかは、後日改めて相談する。

- ・ データベースに関してはデータの数が重要であり、参加会社にデータの提出を重ねて依頼する。またその際に、諸般の事情で試験の出来ない会社には機能研でその試験を受託することも可能であることを説明する。一方、文献データに関しても、DB事務局で書式案を作成して幹事会社に回覧・決定してから、参加会社に文献データの提出にも協力してもらえよう依頼する。

- ・ 公開に関しては2001年10月1日に参加会社に対し公開をする。次いで2002年4月には完全に公開する。これらの内容については総会を開催して参加企業の実情を得る。2002年4月の完成を目指し、再度HS財団に研究補助を申請する。

その他

第2回薬物相互作用データベースプロジェクト総会を2001年2月22日に開催することとした。

(文責：DB事務局・鈴木 聡)

(2)薬物相互作用データベースプロジェクト参加企業 一覧

	社名
1	旭化成株式会社
2	味の素株式会社
3	エーザイ株式会社
4	エスエス製薬株式会社
5	大塚製薬株式会社
6	株式会社大塚製薬工場
7	小野薬品工業株式会社
8	科研製薬株式会社
9	杏林製薬株式会社
10	協和醗酵工業株式会社
11	三共株式会社
12	株式会社三和化学研究所
13	第一製薬株式会社
14	大正製薬株式会社
15	大日本製薬株式会社
16	大鵬薬品工業株式会社

	社名
17	武田薬品工業株式会社
18	田辺製薬株式会社
19	東レ株式会社
20	鳥居薬品株式会社
21	日産化学工業株式会社
22	日本オルガノン株式会社
23	日本化薬株式会社
24	日本新薬株式会社
25	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
26	日本ロシュ株式会社
27	藤沢薬品工業株式会社
28	富士レビオ株式会社
29	明治製菓株式会社
30	持田製薬株式会社
31	山之内製薬株式会社

(2001年2月15日現在)

(3)微生物変異原性試験研究会の新設

HAB協議会では、この度標記研究会会員各社と共同研究を行うことになりました。

当協議会がエーザイ株式会社の羽倉氏と共にこれまで行ってきた比較試験によりますと、ラットとヒトの肝S9を用いたAmes testの結果では大きな差のあることが明らかとなりました。これは医薬品のみならず、他の一般変異原においても同様の結果を得ております。ヒトでの安全性評価はヒトの試料を用いて試験をする原則から考えますと当然のことではあります。我が国では最近までヒト由来資源を入手することが困難でした。幸い、当協議会では、1996年に米国の非営利機関であるNational Disease Research Interchange (NDRI) と国際協定を結び、現在までヒト肝臓33検体 (2000年末現在) を入手し凍結保存しております。先日の仙台における研究会の席上では十分にご説明する時間がありませんでしたので、ここでHAB協議会のヒト組織の供給体制についてご紹介致します。

1. 今回の共同研究には33検体の中から、薬物代謝酵素活性などを考慮して、15検体のヒト肝組織をプールして調製したS9を、特別価格で供給することとなりました。

2. 今後、賛助会員に加入して頂きますと、ヒトS9

を用いてAmes testを行う場合、ご要望の組み合わせで各肝臓のプールドS9を調製し、実費で供給することが可能です。

3. 現在、約2ヶ月毎にNDRIから冷蔵肝臓が送付され、当研究所において肝細胞を単離して実費供給しております。これらの肝細胞は、培養しますと少なくとも1週間は薬物代謝試験や肝毒性試験に有効に使用出来ることが証明されております。

4. 上記の肝細胞を用いた肝毒性試験については、私共の独自の試験系でapoptosis, necrosisなどの毒性発現機序を含めた試験を安価で受託しておりますのでご利用下さい。

5. 現在、HAB協議会倫理委員会がNDRIから入手を承認している臓器は、肝臓、腎臓、肺、小腸、大腸、皮膚、尿管などですが、その他の臓器でも使用目的が倫理委員会において適切と判断された場合は入手可能ですので、お気軽にお問い合わせ下さい。

6. 薬物代謝試験への肝ミクロソームの調製 (個別及びプールしたもの) と供給も行っております。HAB協議会のヒト組織由来資源は、国内で販売されているものに比べてはるかに新鮮です。また、ヒト組織、遺伝子の使用に関する行政側の倫理委員会答申などについても情報を提供することが可能です。

(4)微生物変異原性試験研究会参加企業 一覧

	社名
1	エーザイ株式会社
2	環境バイリス研究所
3	キッセイ薬品工業株式会社
4	キャノン株式会社
5	株式会社実医研
6	財団法人食品農薬品安全性評価センター
7	財団法人食品薬品安全センター
8	株式会社新日本科学
9	住友化学工業株式会社
10	第一製薬株式会社
11	大正製薬株式会社
12	株式会社ツムラ
13	東洋インキ製造株式会社

	社名
14	富山化学工業株式会社
15	日研化学株式会社
16	日産化学工業株式会社
17	財団法人日本食品分析センター
18	日本新薬株式会社
19	日本バイエルアグロケム株式会社
20	日本メナード化粧品株式会社
21	社団法人日本油料検定協会総合分析センター
22	富士写真フイルム株式会社
23	株式会社富士バイオメディックス
24	ホーユー株式会社
25	ライオン株式会社

(2001年2月15日現在)

6. 〈会員の頁〉 流動・協力研究者からの意見・ 要望・報告

(1) HAB協議会・流動研究員としてヒト肝細胞を用いた 研究と成果

内藤 真策

(株式会社大塚製薬工場)

創薬における基礎研究のなかで、ヒトへの外挿は永遠のテーマであり、薬理作用と安全性の推定のため多くの努力を払っている。しかし、実験動物とヒトは歴然とした種差が存在し、より安全な臨床試験の進展と、さらに医療現場へ安全な新薬の提供のために科学の進歩が計られている。

ヒトでの薬物の代謝反応や薬理・毒性反応を考えると、十分な動物実験に加えて、ヒト組織を用いた *in vitro* の研究から重要な臨床予測指標を得ることが可能である。特に肝薬物代謝酵素であるP450は種差が大きく、ヒト肝マイクロゾームまたはヒト代謝酵素発現系を用いた研究では、既に一般的な研究手法も確立しつつある。しかし、薬物の反復投与による代謝酵素への影響については不明な点も多く、現象としての酵素誘導と阻害は、動物の結果が必ずしもヒトに反映するとは言えないし、ここでも代謝酵素の種差が問題となる。

我々の研究室では、ラットの浮遊肝細胞系を用いた能動輸送の研究を契機として、ラット初代培養細胞系や市販のヒトアストロサイトなどの凍結細胞系を用いた細胞毒性の研究を継続していた。また、少数例ではあるが、ヒト凍結肝細胞を用いた研究経験もあった。これらの経験と設備を生かす形で、HAB協議会の流動研究員として登録し、貴重なヒト肝臓を用いた研究の機会を得ることができ、ヒト試料を用いた研究の有用性を確認できると共に、初期の目的である開発品目の評価を行うことができた。

しかし、HAB協議会からのヒト肝細胞の供給は、当然、不定期であるが、半年以上の間隔となることもある。そして、供給の連絡を受領後は、1日で受け入れ準備を整え、入手後は即座に実験を開始し、最終検体の採取までは連続した実験となる。実験方法の普遍化は可能であるが、器具、試薬、人員の準備体制の維持が重要な課題となってくる。

さらに、最終的な評価方法について、ラットを用いた酵素誘導試験と同様に典型基質の代謝活性を測定することが、最も一般的ではあるが、多くの培養細胞を必要とし、ヒト肝細胞のような小規模の実験スケールでは、陽性対照の測定すら十分には実施できないことが予想された。ウェスタンブロット法による酵素蛋白量の定量、さらにノーザンブロット法

でのmRNA量の定量ですら、多くの肝細胞試料から限られた結果しか得られないことも事実である。将来、十分なヒト肝細胞の供給が可能となっても、既に臨床試験を行っているような、評価が終了しつつある検体にのみ適用することも予想された。

そこで、極めて高感度の測定法を開発することにより、少量のヒト肝細胞で多くの評価を志向した。このための実験方法としてmRNAの変動を分別定量することにした。

ヒト肝実質細胞は肝細胞培養用の培地 (Bio Whittaker, Inc.) に懸濁し 5×10^4 viable cells/cm² で蒔き、培養24時間後にhEGFと抗生物質を含まない同培地に交換し、以後同様の培地を用いた。培養48時間後より、陽性対照であるリファンピシン、フェノバルビタールあるいは評価対象物質 (NO-1886) を含む同培地に交換し24時間または48時間培養後、さらに、48時間後から被検物質を含まない培地で24時間培養した検体からtotal RNAを調製した。P450分子種はABI PRISM™ 7700 Sequence Detection System (PE Applied Biosystems) を用いOne-Step RT-PCRでリアルタイムに蛍光を検出することにより定量した。結果については、ハウスキーピング酵素であるGAPDHのmRNA発現量を内部標準とし、試験はtriplicateで行った。検量線には成人ヒト肝臓プールより精製されたtotal RNAを用いた。CYP3A4をはじめ多くの分子種での定量下限は1.28pgから800pg total RNAであり、高感度な定量方法を確立できた。

この試験系において、リファンピシン及びフェノバルビタールではCYP3A4及びCYP2B6の誘導が確認された。一方、NO-1886ではCYP2B6、CYP2C8の誘導が確認され、CYP2C19などではmRNA発現量の減少傾向が認められた。

今回開発した手法を用いると測定に必要な試料はごく僅かであり、HAB協議会から1回に供給されるヒト肝細胞で複数の薬物を同時に評価することができ、さらに多くのP450分子種の変化を経時的に追うことができる。このように、ヒト肝細胞初代培養系を用いてmRNA発現レベルから薬物代謝酵素の誘導と阻害を高感度に評価する実験系が開発できた。

(2)薬物動態研究におけるヒト肝細胞を用いることの有用性とその問題点

設楽 悦久

(北里大学薬学部薬剤学教室)

近年、薬物動態の分野が、新薬の開発に携わる多くの研究者から注目を受けている。1つの要因は、新薬の候補となる化合物が、消化管吸収率が低いことや代謝が速いことなどの薬物動態上の問題が原因で開発を中断せざるを得ないケースに数多く直面しているからであろう。効率よく新薬を開発するためには、開発の早い段階でバイオアベイラビリティの低い化合物を速くしかも正確に見だし、新薬の候補を絞る必要がある。このため、薬物動態をより速くしかもより正確に予測するための方法論が必要とされ、そうした研究が集積されてきた。その結果、*in vitro*の実験から得られたデータを*in vivo*に外挿する方法や、動物実験で得られたデータをヒトへスケールアップする方法論が構築された。最近では、ヒト肝由来のミクロソームや凍結ヒト肝細胞が実用化されている。これらのツール、特にヒト肝細胞、は未だ稀少であるが、これらを使うことによって、ヒトでの体内動態をより正確に予測できる場合があると考えられる。我々のグループは昨年HAB協議会の協力研究員として、freshなヒト肝細胞を使う機会を得た。ここでは、これを用いることの有用性、問題点、今後期待されることなどを考えてみたい。

ヒトでの体内動態を予測する際に、比較的単純に動物からスケールアップできる場合とそうでない場合とがある。たとえば、薬物の分布を決定する要素である血流速度は、体重を考慮するだけで動物からヒトに外挿することができる。また、臓器への移行における膜透過がほとんど受動拡散だけで説明できる場合には、薬物そのものの物性（脂溶性、pKaなど）を考慮するだけで臓器への取り込みや汲み出しの速度を予測することができるため、種を越えた予測がしやすい。体内からの消失に酵素やトランスポーターなどが関与している場合には、それらの活性の種差を考慮しなければならないが、血流速度に比べてこれらを介した過程が十分に速い場合には、消失速度は血流速度に近似できるため、動物からヒトへのスケールアップが比較的容易である。しかしながら、反対に消失速度に代謝酵素やトランスポーターを介した過程が大きく影響してくる場合には、種差を考慮しなければならず、単純に動物からヒトへスケールアップすることはできない。

肝臓に着目した場合、薬物代謝のレベルにおいてもトランスポーターを介した膜透過過程においても

種差があることが報告されている。代謝レベルでの種差によって、代謝速度だけでなく、代謝物の種類、それらが検出される比率等が動物とヒトとで大きく異なることが報告されている。これは動物とヒトとで存在する代謝酵素の分子種が本質的に異なることに起因している。一方、トランスポーターを介した膜透過過程の種差については、報告例がまだ少ないが、肝細胞を用いた実験で、胆汁酸のタウロコール酸や強心配糖体ウアバインの肝細胞あたりでの取り込み初速度がラットに比べてヒトでは非常に小さいことが報告されている⁽¹⁾。また、ラット及びヒトの胆管側膜から調製したベシクルを用いた胆汁酸及び多くの有機アニオンの取り込み実験がなされており、ここで見積もられた胆管側膜からの汲み出し速度も、基質によってはラットに比べてヒトでは小さいことが示されている⁽²⁾。近年、トランスポーターの実体が分子レベルで明らかにされ、ラットとヒトでは、似たトランスポーターが発現しているものの、それぞれの間で同じような働きを担うトランスポーターが必ずしもあるとは限らないことがわかった。また、基質に対する親和性が異なっている場合もある。このため、薬物代謝過程やトランスポーターを介した膜透過の過程においては単純に動物データからヒトでのデータを予測することは困難である。薬物代謝研究においては、ミクロソームを用いた研究がされている一方、膜透過過程の研究においては、ヒト肝細胞のようなツールが必要である。

昨年HAB協議会附属霊長類機能研究所との共同研究で、ヒト肝細胞を使った薬物の取り込み実験を行い、それに対する別の薬物の阻害効果から、肝への取り込み過程で薬物間相互作用が生じる可能性を定量的に予測する方法論を確立する試みを行った。実験では、肝に分布しやすいHMG-CoA還元酵素阻害薬cerivastatinを基質として取り込み実験を行い、これと併用することにより薬物間相互作用を起こすことが報告されているcyclosporin A (CsA) を阻害剤として用いた。結果としては、例数が少ないこともあって、CsAによるcerivastatinの肝細胞への取り込みに対する阻害効果がはっきりと確認できず、薬物間相互作用の原因が肝への取り込み過程にあるのかどうかを明らかにすることができなかった。しかし、cerivastatinのヒト肝細胞への飽和性の取り込みが見られたことから、ここで用いたヒト肝細胞が少

なくとも部分的にトランスポーターの活性を有していることが示された。

ヒト肝細胞は薬物間相互作用を予測するツールとしても有用であると考えている。代謝酵素レベルでの現象については、マイクロソームやサイトゾルを用いた阻害実験から薬物間相互作用の予測が行われているが、トランスポーターを介した薬物輸送では、こうした試みはほとんど報告されていない。そのような中で、ラットにおいてはジゴキシンの肝細胞への取り込みがキニーネによって阻害される一方で、ヒト肝細胞ではそのような阻害効果が見られないことが報告されており、阻害効果にも種差があることが示唆されている⁽³⁾。したがって、薬物間相互作用の予測にも、種差を考慮する必要があり、ヒト肝細胞を用いた実験が求められる。

現在のところ、ヒト肝細胞は有用であるが、稀少であるため実験に汎用するツールとしては現実的でない。ヒト肝細胞を実際に使用する場合にはそこで得られたデータが*in vivo*を反映しているかどうかについて慎重に検討される必要がある。今回HAB協議会との共同研究で用いた肝細胞はfreshな状態で用いたのだが、この場合、単離した肝細胞がintactな肝臓と同じ活性を持っていること、および肝細胞を調製した施設から実験施設への輸送を経てもなお高い活性を維持していることを検討する必要がある。

一方、多くの場合凍結肝細胞として供給されているが、凍結による酵素活性やトランスポーターの活性に対する影響について、多くの化合物を基質として研究した例が現在のところほとんど無く、これについても検討する必要がある。また肝細胞は、培養することで*in vitro*実験により酵素誘導を予測することができるというメリットを有するが、培養した肝細胞が*in vivo*の状態を反映していることを立証していく必要もある。

ここに示したように、ヒト肝細胞を用いた研究は薬物動態研究にとって非常に有用である。しかしながら、ヒト肝細胞を用いて得たデータが*in vivo*のデータを予測するのに信頼性があるというコンセンサスを得るためには、さらに多くの基礎研究を集積させる必要があると考えている。産学で共同してこのような基礎研究を重ね、製薬企業の新薬開発力を高める一助になれば幸いである。

参考文献

- (1) Sandker GW et al., *Biochem Pharmacol* 47, 2193-2200, 1994
- (2) Niinuma K et al., *Am J Physiol* 27, G1153-G1164, 1999
- (3) Olinga P et al., *J Pharmacol Exp Ther* 285, 506-510, 1998

7. HAB協議会 会議議事録

(1)第21回HAB協議会 理事・監事会 議事録 (抜粋)

日時：7月7日(金) 17:00~19:00

場所：学士会館別館会議室

開会宣言、事務局より理事・監事会の定足数の確認(会則第24条)後、議長に佐藤会長を選出した。最初に、佐藤会長より開会の挨拶があり、議事録署名人として須賀理事が指名された。また、新理事の草野理事から自己紹介があった。

1. 総務、財務担当理事の追加推薦について

佐藤会長より総務、財務担当理事の追加推薦についてその経緯と報告があり、総務担当には小林 智理事が、財務担当には松村理事が推薦され、承認された。

2. 倫理委員の推薦について

佐藤会長よりHAB協議会の倫理委員会の活動について報告があり、本誌7頁の一覧の通り推薦され、後日理事会において承認された。

3. 評議員選出規定(案)、評議員の推薦について

佐藤会長から評議員選出規定(案)についての説明があった後、各理事から現行会則に準じた規定にすべきという意見であった。また、照沼理事から、医学・薬学関係者のみではなく、当協議会に関心のある他領域の人にも対象とすべきとの意見があった。さらに須賀理事からは、当協議会の会則改正の際に評議員の位置付けを明確化して会則に盛り込むことが提案され、総務担当理事が評議員選出規定を継続して検討する事となった。

4. 顧問会議委員の設置と役割について

佐藤会長から顧問会議の役割と設置について今回の理事会で検討して頂きたいとの申し出があり、各理事から次の様な意見が述べられた。

両宮理事：「ヒト組織や細胞を使った研究や学会活動」は、国内では現在多くの団体が個別に活動しているため、国際的にかなり立ち遅れている。HAB協議会に

Advisory Boardを設置する事によって、将来、日本国内でのヒト組織や細胞の利用についての論議の場として大きな役割を果たすことが出来る。

松村理事：ヒト組織や細胞だけでなく、さらにヒト臓器移植やヒト組織培養、人工臓器についても論議できる場となるのではないか。

草野理事：HAB協議会は、附属研究所を持った機関であるためHS財団と協力して活動を積極的に働きかける必要がある。

安原副会長：顧問会議委員（Advisory Board）の設置に関しては現行の会則にないので、平成12年度は会長の私的な諮問機関として運営し、平成13年5月の総会の際に会則改正をして本件を盛り込む方がよい。

照沼理事：今回（平成12年度）の予算には顧問会議（Advisory Board）の会議費等は計上されていないため、会長の私的諮問機関として活動する方が望ましい。

以上の意見をふまえて、佐藤会長から顧問会議委員（Advisory Board）の位置付けとして今年度は会長の私的諮問機関とし、次年度から会則を一部改正して顧問会議の項目を追加することとしたい旨の提案があり了承された。なお、本件に関しては両宮理事が担当することとなった。また、顧問会議委員候補者の一人として自治医科大学の高久史磨学長が推

薦され、両宮理事が交渉する事となった。

5. 会則の一部改正（案）

佐藤会長から、現行の会則について不備な点が見られるので、次回の総会までに総務担当理事を中心として検討することが提案され、了承された。HAB協議会の名称についても議論され、名称を変更する事は難しいとの意見もあったが、英文名については、外国に通用するような名称を考えるべきではないかという意見があった。一方、松村理事からは、HS財団との機能的な関連性を視野に入れた会則改正を考えるべきとの意見があった。また、須賀理事からは、総務担当理事を中心としたワーキンググループを作ることが提案され、了承された。

理事会では、会則の改正については将来法人化を目指しているもので、それも視野に入れて会則を検討することが必要であるとの意見が多かった。

6. その他

佐藤会長から、2001年5月開催予定の第8回学術年会について簡単な説明があり、2002年開催予定の学術年会は、小林真一理事に学術年会会長をお願いしたいとの依頼があった。しかし、小林理事からは2001年秋に日本臨床薬理学会の年会長を務めるため難しいとの回答があった。したがってこの件については、今年度中にさらに検討することとなった。

（文責：HAB協議会事務局）

(2)第22回HAB協議会 理事・監事会 議事録（抜粋）

日時：11月20日(月) 15:30～16:30

場所：東京ガーデンパレス

開会宣言、事務局より会則第24条に基づき、理事・監事会の定足数の確認後、議長に佐藤会長を選出し、議事録署名人には小林智理事が指名された。

1. 顧問会議（Advisory Board）について

佐藤会長より、顧問会議について簡単な説明があった（本誌2頁参照）。

2. 第3期第1回HAB協議会倫理委員会報告

佐藤会長より、10月20日に開催された第3期第倫理委員会委員が決定し、第1回倫理委員会が開催された旨の報告があった（本誌8頁参照）。

3. 倫理委員会について

(1)企業内の倫理委員会に関する質疑

安原理事から、現状で各企業には倫理委員会が整

備されているのかとの質問が出され、倫理委員会を持つ企業と持たない企業がNDRIから入手したヒト試料を同等に扱うことは今後どうあるべきかとの質問があった。この件につき佐藤会長から、倫理委員会を持たない企業については霊長類機能研究所の流動研究員として機能研で実験および研究をすることになるとの回答があった。

また吉村理事より、ヒト細胞を使った研究事業をした際にHS財団と製薬協からは、各社倫理委員会の承認を取るよという指示のある旨が述べられた。企業サイドからみてもヒト試料を使用する際には社内倫理委員会に承認を取り、倫理委員会の無い企業は機能研に来て実験をするといった透明性を持った歯止めが必要であるという意見が述べられた。

(2)倫理委員会の判断基準について

松村理事から、倫理委員会の判断基準として、リスクベネフィットを判断するケースと倫理性だけ判断するケースがあると聞いているが、HAB協議会ではどういう基準で判断していくのかとの質問があった。

これについて加賀山理事および池田理事から、企業側としては倫理面とバイオハザードからみて安全であるかという点から判断することが多く、この実験は危険であるとされた申請は倫理委員会で承認されないなど、研究者の安全性を重視することが多いとの意見があった。これを受けて佐藤会長が、企業の倫理委員会で既にリスクベネフィットについて審査がなされているため、当協議会では倫理面だけの判断をしていくことで良いのではないかと述べられた。

4. 平成12年度上期財務報告

照沼理事から10月31日に開催した財務担当理事会の報告があった。平成12年度上期実績については、ほぼ昨年通りの推移である旨が報告された。一般会計については、ほぼ予算通り推移しているが、特別

会計については、収入の内訳は、昨年はマイクロソームやヘパトサイトの収入がほとんどであったのに対し、本年度は流動研究員受入等が多く、相互作用等マイクロソームについては減少しているとの報告であった。支出に関しては、ほぼ予定通りであったが、上半期をみて収益構造が大幅に変わってきていることが目立った。

5. 第8回HAB協議会学術年会について

佐藤会長より第8回学術年会について説明があった。

最後に平成13年1月か2月に定例理事会を開催する事が報告された。(文責：HAB協議会事務局)

8. 第8回HAB協議会学術年会のご案内

期 日：2001年5月24日(木)、25日(金)
会 場：昭和大学上條講堂
学術年会長：杉山雄一(東京大学大学院教授)
主 題：「創薬におけるヒト組織の利用
：動態・薬効・副作用/個人差・相互作用」

(2)日本における公的バンクへの課題—教育病院の役割—

小林英司(自治医科大学)

プログラム概要

1. 特別・招聘講演

- (1)わが国におけるヒト組織利用の現状と問題点
高久史磨(自治医科大学)
- (2)安全性の高いヒト不死化肝細胞株の樹立
小林直哉(岡山大学・医)
- (3)Use of genomics and genetics in drug development: Identification of new targets and clinical application
Wolfgang Sadee (UCSF, USA)
- (4)The use of human tissues for optimizing ADME properties: Applications of *in vitro* techniques for lead optimization and selection of drug candidates for development
Rashmi H Barbhuiya (Bristol-Myers Squibb, USA)
- (5)PK/PD implications of polymorphic genes
Dudley, Adam J (AstraZeneca, UK)

2. 特別セッション

「ヒト組織・細胞バンク設立に向けて」

- (1)ヒト組織・細胞バンクの設立への期待と問題点の分析
松村外志張(㈱ローマン工業)

3. シンポジウム

「医薬品開発におけるヒト組織の利用：薬物代謝・トランスポート/個人差・相互作用(誘導・阻害)の評価」

- (1) Application of human hepatocytes for drug discovery studies
David B Duignan (Pfizer, USA)
- (2)薬物安全性におけるスフェロイド培養について
堀井郁夫(日本ロシュ㈱)
- (3) *In vitro* and *in vivo* probes for drug interactions
Maurice Dickins (Glaxo Wellcome, UK)
- (4)P450分子種mRNAでみたヒト肝細胞培養系における酵素誘導の評価
内藤真策(㈱大塚製薬工場)
- (5)酵素誘導の定量的予測—ヘパトサイトからヒトへ
加藤基弘(中外製薬㈱)
- (6)カラーゲンゲルサンドイッチシステムで培養したヒト凍結肝細胞を用いた臨床における酵素誘導の予測
小嶋康成(キッセイ薬品工業㈱)
- (7)ヒト肝マイクロゾーム、肝細胞を用いた *in vivo* 代謝クリアランスの定量的予測
成富洋一(藤沢薬品工業㈱)
- (8)薬物輸送蛋白、MDRI、MRP2、OATP2の機能評価法：ヒトトランスポータを発現させた極性細胞の有用性

鈴木洋史 (東京大学・薬)

(9) ヒト凍結肝細胞を用いた肝輸送評価

中井大介 (三共㈱)

4. 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㈱)

5. 薬物相互作用ガイドンスに関するQ&A

大野泰雄 (国立医薬品食品衛生研究所)、

小林真一 (聖マリアンナ医科大学)、

杉山雄一 (東京大学・薬)、

池田敏彦 (三共㈱)、

6. 一般講演

ヒト組織を用いた研究に関する発表

事前参加登録費 (要旨集・ミキサー費込)

HAB協議会・正会員 : 15,000円 (8,000円)

賛助会員 (一口) : 15,000円 (8,000円)

非会員・一般 : 20,000円 (13,000円)

大学・学生 : 10,000円 (6,000円)

※ () 内は学術年会参加費のみ

事前参加申込期限: 4月25日(水)

指定の郵便振込用紙を使用して下さい。

お問い合わせ先: HAB協議会 事務局 (巻末参照)

E-mail: tissue-hab@syd.odn.ne.jp

9. 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。

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。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。

3. ホームページのお知らせ

HAB協議会では、この度ホームページを開設いたしました。HAB協議会の活動の最新情報やヒト組織に関する情報の発信および意見交換の場として、皆様の積極的なご利用をお待ちしております。

URL <http://www.ifnet.or.jp/~satohbri>

4. 正会員および賛助会員

正会員数は90名です。賛助会員は次頁のとおりで、新しく第一化学薬品株式会社、ファルマシア株式会社、富山化学工業株式会社、財団法人食品農医薬品安全性評価センター、日本ワイスレダリー株式会社が加わりました。

◎正会員・賛助会員募集

正会員: 入会金	10,000円
年会費	8,000円
賛助会員: 年会費 一口	50,000円

問い合わせ先: HAB協議会事務局 (巻末参照)

賛助会員名簿表 (50音順)

	社名
1	旭化成株式会社
2	味の素株式会社
3	エーザイ株式会社
4	エスエス製薬株式会社
5	大塚製薬株式会社
6	株式会社大塚製薬工場
7	小野薬品工業株式会社
8	科研製薬株式会社
9	キッセイ薬品工業株式会社
10	杏林製薬株式会社
11	協和醸酵工業株式会社
12	キリンビール株式会社
13	グラクソ・スミスクライン株式会社
14	興和株式会社
15	埼玉第一製薬株式会社
16	三共株式会社
17	参天製薬株式会社
18	サントリー株式会社
19	株式会社三和化学研究所
20	シュERING・プラウ株式会社
21	塩野義製薬株式会社
22	株式会社ジャパンエナジー
23	財団法人食品農医薬品安全性評価センター
24	株式会社新日本科学
25	住友製薬株式会社
26	株式会社生体科学研究所
27	第一化学薬品株式会社
28	第一製薬株式会社
29	株式会社第一ラジオアイソトープ研究所
30	大正製薬株式会社
31	大日本製薬株式会社
32	大鵬薬品工業株式会社
33	武田薬品工業株式会社
34	田辺製薬株式会社
35	中外製薬株式会社
36	株式会社ツムラ
37	帝国臓器製薬株式会社
38	東レ株式会社
39	トーアエイヨー株式会社
40	富山化学工業株式会社
41	鳥居薬品株式会社
42	日産化学工業株式会社
43	株式会社ニッショー
44	日本オルガノン株式会社
45	日本化薬株式会社
46	日本ケミファ株式会社
47	日本新薬株式会社
48	日本チャールス・リバー株式会社
49	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
50	日本ロシュ株式会社
51	日本ワイスレダリー株式会社
52	ノバルティスファーマ株式会社
53	バイエル薬品株式会社
54	萬有製薬株式会社
55	久光製薬株式会社
56	ファイザー製薬株式会社
57	ファルマシア株式会社
58	藤沢薬品工業株式会社
59	富士写真フイルム株式会社
60	富士レビオ株式会社
61	三井製薬工業株式会社
62	三菱東京製薬株式会社
63	明治製薬株式会社
64	持田製薬株式会社
65	山之内製薬株式会社
66	ライオン株式会社
67	リードケミカル株式会社

(2001年2月15日現在)

10. 編集後記

例年になく雪が多く寒い冬から、ようやく春への移り変わりのときです。3月中旬というのに今日は雪が杉の花粉と一緒に舞うという気候となり、私たちの戸惑いを誘います。

21世紀を迎え、ヒトゲノム解析の第一段階が終了し、ライフサイエンス研究の世界も驚くべき速度で進展しつつあります。それを突き詰めていくことによって人間の病気や寿命の制御など、神の領域に踏み込むような事態に到達しつつあるのではないのでしょうか。そのなかで人間の生命の尊厳をどのようにして維持するかについて、社会的環境の整備が追いつかないのが現状です。そのような状況のなかでHAB協議会はどのような役割をはたすべきか、一層真剣に論議し活動していかねばなりません。

昨年11月に、HAB協議会はわが国のこの分野における学識経験者からなる顧問会議を発足させ、高い立場からの助言を受けることにしました。第一回会議は本誌に掲載のとおり非常に意義あるものとなりました。またその詳細は本協議会のホームページ (<http://www.ifnet.or.jp/~satohbri>) をご覧下さい。

また、HAB協議会倫理委員会も改組され、委員長に小崎正巳先生(元東京医科大学)が就任されました。本委員会はただちに倫理委員会のあり方に関する討議を行い、種々の臓器の使用に関する審査などが開始されました。

本年5月24日(木)、25日(金)の両日は、例年のとおり昭和大学において学術年会が開催されます。今回は杉山雄一先生(東京大学)が主催され、「医薬品開発におけるヒト組織の利用」を中心にした内容で、活発なものになりそうです。みなさま、奮ってご参加下さい。

(総務担当理事 須賀哲弥)

Newsletter, Vol.7, No.2

2001年3月31日

発行

編集

印刷・発行

HAB協議会

HAB協議会事務局

〒113-0032

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

佐藤 哲男