

NEWSLETTER

Vol.8
No.1
2001 9.20

1. 患者主体の倫理的規範について

HAB協議会 理事 小林 真一
(聖マリアンナ医科大学)

私が臨床薬理学を志したのは25年以上前である。当時、薬理学の大学院生であった私は実験動物を使って研究をしていたが、何か研究結果を患者に外挿できないもどかしさを感じていた。そこで、その当時、ヒト組織サンプルとして入手可能な自分の、又は患者の血小板を使用して酵素活性と疾患の関係などを研究していたが、インフォームド・コンセント(IC)などは取っていなかった。

その後、1980年から日本臨床薬理学会の海外研修員として米国で臨床試験を経験した。その当時からすでに世界の倫理的規範はヘルシンキ宣言であり、米国の研究者でさえも1975年東京改正版のヘルシンキ宣言を知っていたのに、東京から行った私が知らないという恥ずかしい経験もした。さらに、薬物代謝酵素の遺伝多型に興味があった私は、1987年から英国でヒト肝臓を使用した薬物代謝酵素の研究をした。その時もすでに倫理委員会での承認などは当然のこととして行われていた。

帰国後、我が国でヒトを対象とした臨床研究、またヒト組織サンプルを使用した研究を実施するためにはヘルシンキ宣言に則って研究を行う必要があり、そのために大学に審査委員会を設置し、試験計画書の審査をし、IC取得が必要であることを真剣に説いて回った。折しも1989年に「医薬品の臨床試験の

実施に関する基準(旧GCP)」が厚生省より通知され、我が国においてもヘルシンキ宣言でいう上記の倫理的原則が治験を実施するには必須であるとされた。しかし、本来、ヘルシンキ宣言にはヒト組織等を使用した研究の倫理性も当然含まれているのだが、なぜか我が国では、その後にいくつかの関係する「指針」等が出されて、そのたび毎に少しづつ内容が異なっているのを感じる。

最近は「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」が三省より通知された。そのなかに個人情報の保護のためと思われるが「連続不可能匿名化」という匿名化が示され、あたかもこれが研究に協力頂く患者のためのものだと説明されている。

患者主体の医療、そのための医学研究を考えた時、ヒト組織等を提供して下さる方に「連続不可能匿名化」はどう説明をするのであろうか? 「もし、あなたが同意を撤回したくなても、あなたのサンプルはどこにあるか分からなくなります」「良いですか」とでも言うのであろうか? むしろ、研究者として研究に協力頂く方に対しては「いつでも同意は撤回できますよ」、そうしたら「あなたのサンプルは責任もって破棄しますよ」とした方が、よほど患者主体であると思われるのだが如何であろうか? 稚拙な私の一意見である。

目次

1. 患者主体の倫理的規範について	
小林真一 (聖マリアンナ医科大学)1
2. 第8回HAB協議会学術年会	
(1) 第8回HAB協議会学術年会を終えて	
杉山雄一 (東京大学・薬)2
(2) 特別招待講演:	
「わが国におけるヒト組織利用の現状と問題点」	
高久史廣 (自治医科大学)3
(3) 招聘講演:	
「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)4
(4) 特別講演:	
「Use of Genomics and Genetics in Drug Development: Identification of New Targets and Clinical Application」	
Wolfgang Sadée (UCSF, USA)5
(5) 特別講演:	
「The use of Human Tissues for Optimizing ADME Properties: Application of In vitro Techniques for Lead Optimization and Selection of Drug	

Candidates for Development	
Rashimi H. Barhbhaiya (BMS, USA)6
(6) 特別講演:	
「PK/PD Implications of Polymorphic Genes」	
Adam Dudley (AstraZeneca, USA)7
(7) 特別セッション:	
「ヒト組織・細胞バンク設立に向けて」	
松村外志張 (株ローマン工業)	
小林英司 (自治医科大学)8
(8) 薬物相互作用ガイドに関するQ&A9
(9) 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」11
3. HAB協議会附属靈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 進捗状況14
(2) 薬物相互作用データベース研究班 参加企業一覧15
4. HAB協議会 会議議事録	
(1) 第25回理事・監事、第9回評議員会議事録16
5. お知らせ18
6. 編集後記19

8
Co
08.9.1005

2. 第8回HAB協議会学術年会

(1) 第8回HAB協議会学術年会を終えて

杉山雄一（学術年会会長）

東京大学大学院 薬学系研究科 製剤設計学教室



平成13年5月24日、25日の2日間にわたり、昭和大学上條講堂にてHAB協議会学術年会を開催し、連日400名を越える参加者を得て、真剣かつ活発な討論が交わされました。今回の参加者の特徴として、HAB協議会に初めて参加された方が多かったことを挙げることができます。例えば、赤池敏宏教授（東京工業大学）、石川智久教授（東京工業大学）は連日にわたり、これまでとは異なる観点から熱い討論に参加して下さり、本年会の常連参加者に大きなインパクトを与えられました。

本年は「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」を主題Aとして開催するとともに、昨年に引き続き、ヒト組織の適正使用に関する最近1-2年の進展につきましても議論されました。特にヒト組織、細胞バンクの設立（主題B）に関しての近況が整理されました。さらに、主題Aのタイトルをつけたシンポジウムを軸に、医薬品開発の諸段階においてヒト組織を用いた*in vitro*試験を有効に生かすための方法論について、国内外の著名な研究者をご招待して、講演、討論が行われました。なかでも、(i)創薬のパラダイムシフトの中核となっているいわゆる「ゲノム創薬」、「ファーマコジエノミックス」における、ヒト組織、ヒト酵素・トランスポーター発現系の利用法、(ii)薬物相互作用の予測法（ガイダンスに関するQ&Aも含めて）について制限時間を超過する熱心な討論が交わされました。

主題Bについては、高久史磨先生（自治医科大学）が特別招待講演で、「わが国におけるヒト組織利用の現状と問題点」についてまとめられたのに引き続き、不死化肝細胞株の樹立（小林直哉先生）、ヒト組織・細胞バンクの設立に向けて、その期待と問題点（松村外志張先生）、公的バンクへの課題—教育病院の役割—（小林英司先生）などの講演が行われました。

主題Aは、医薬品開発段階における動態プロファイルの予測、また、代謝酵素、トランスポーターの関わる個人差、相互作用の予測までの内容を含んでおり、欧米の研究者がわが国よりも早く、ヒト組織を

医薬品開発に応用するということを始めております。そこで、外国の企業から4名の先生、アカデミアから一人の先生をお招きました。特別講演としてお招きしたWolfgang Sadée教授（UCSF・米国）は、米国の薬学会において、医薬品開発におけるジェノミックスの応用という領域では、この人をおいてはいないといわれる第一人者ですが、今回、「Use of genomics and genetics in drug development: Identification of new targets and clinical application」と題する講演をして下さいました。また、企業から2人の特別講演者をお招きしましたが、BMSのRashmi Baranghaiyaは動態研究領域出身のVice presidentであり、「The use of human tissues for optimizing ADME properties: Application of *in vitro* techniques for lead optimization and selection of drug candidates for development」と題した講演を、また、AstraZenecaのAdam Dudleyは遺伝的多型の問題について企業の立場から講演をして下さいました。その他にも、シンポジウムセッションにて、GlaxoSmithKlineのMaurice Dickinsは相互作用評価におけるプローブ（探索）ドラッグについて、また、PfizerのDavid Dugnallは、drug discoveryにおけるヒト肝臓細胞の利用について彼らの企業における現状と将来について講演されました。シンポジウムセッション（9演題）、一般講演（15演題）における特徴として、安全性の予測・酵素誘導の予測におけるヒト組織の利用、吸収性・動態特性の予測におけるヒト細胞、トランスポーター発現細胞の利用などのトピックスを挙げることができます。その他にも、現在の医薬品開発における重要課題の一つである薬物相互作用ガイダンスについて、大野泰雄先生（国立医薬品食品衛生研究所）を中心に質疑応答形式のラウンドテーブルが行われ、熱心な議論が交わされました。

本年会を成功させることができたのも多くの方々のご協力のおかげであります。組織委員の各先生、年会の運営にご協力頂いたスタッフの皆さん、会場の設営・進行に多大なご協力を頂いた昭和大学薬学部吉田武美教授、佐藤均教授をはじめ教室員の皆さんにお礼申し上げます。最後に本年会の準備に全力

投稿で従事してくださいましたHAB協議会事務局の獅山喜美子さん、鈴木洋史助教授（東大・薬）、伊藤清美講師（北里大・薬）に厚くお礼申し上げます。次回の学術年会は2002年5月23-24日（予定）、昭

和大学上條講堂にて、昭和大学吉田武美教授が年会長となり開催されます。HAB協議会のますますの発展を祈ります。

(2) 特別招待講演：わが国におけるヒト組織利用の現状と問題点

高久 史麿

（自治医科大学 学長）

今回特別招待講演をお願いした高久史麿先生は、旧厚生省、科学技術庁などが中心となって推進している再生医療や、ヒト組織の有効利用に関する国の施策をまとめた立場におられる。したがって、今回の学術年会ではこれまでの国としての対応や、今後のるべき姿について多くの情報が提供された。ご講演の内容を要約すると次の様に列記することが出来る。

- 「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」は、平成10年12月の厚生科学審議会総会での承認を経て厚生大臣答申となった。これにより、手術組織を医薬品開発研究に利活用することが認められた。
- 同時に、国の事業としてのヒトゲノムプロジェクト研究が、米国などの予想を上回る急速な進展により、我が国でも当初計画した完成時期より大幅に早められた。
- ヒト由来資料の取り扱いに当たって最も配慮しなければならないのは倫理問題である。これに関連して、国の関係省庁では活発な議論が展開され、平成12年4月に、「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」として取りまとめられ公表された。
- さらに、同年6月には、科学技術会議生命倫理委員会特定研究領域推進分科会バイオサイエンス部会と、同がん研究部会により、「大学等における遺伝子解析研究に係る倫理問題への対応について」が公表された。
- これらの旧厚生省の指針、旧科学技術庁の原則、旧文部省の対応を受け、さらに通商産業省科学品審査会個人遺伝情報保護部会の検討も交えて共同協議を重ね、同年11月にヒトゲノム、遺伝子解析研究に関する倫理指針〔原案〕（共通指針）が取りまとめられた。本共通指針は、一般大学や研究所等にも対応する様検討され、各研究施設は、本年4月よりその実動が義務づけられている。

- 一方、平行して論議されてきた移植治療等で利用されるヒト組織の取り扱いには、脳死移植等の社会性-倫理性などが論議された。本件は、厚生科学研究「臓器移植の社会的資源整備に向けての研究」の中で検討されたところの「死体からの人組織採取-保存利用に関する取り扱い基準」をベースにして、日本移植学会のワーキンググループが検討を続けている。
- 旧厚生省では、細胞-組織を利用した医薬品等及び安全性確保について、動物のそれを含めて厚生省医薬安全局が平成12年10月に「細胞-組織利用医薬品等の取り扱い及び使用に関する基本的考え方（案）」としてパブリックコメントを求めている。
- さらに、治療用ヒト細胞（組織）の資源として、ヒト胚性幹細胞の研究利用について審議が行われ、平成12年2月に科学技術会議生命倫理委員会ヒト胚研究小委員会が「ヒト胚性幹（ES）細胞を中心としたヒト胚研究に関する基本的考え方（案）」をまとめた。ES細胞は、今後、移植などの医療や生命科学の研究のみならず、分化誘導したヒト細胞を利用した医薬品の開発にも使用される可能性が考えられる。しかし、ES細胞をめぐる倫理的問題は極めて重大であり、現在、慎重に審議が進められている。

我が国におけるヒト組織の有効活用は緒に着いたばかりであり、今後これを発展させるためには、残された倫理的問題を解決し、さらにインフォームド・コンセントなどを含む国民の合意を得ることが急務である。

文責：佐藤哲男（HAB協議会 会長）

(3) 招聘講演：安全性の高いヒト不死化肝細胞株の樹立

小林 直哉

(岡山大学大学院 医歯学総合研究科 消化器・腫瘍外科)

本邦でも臓器移植法が認められ脳死ドナーからの臓器提供が認可されたが、臓器提供者数は伸び悩んでいる。末期臓器不全に対する臓器置換は医療として熟成しつつある一方で、移植用臓器の供給に限界があることを明らかにした。近年、医学、工学、生命科学の協力によって生命機能の回復、維持、改善を可能にする組織あるいは臓器の代替品の開発を目的とした再生医工学が注目されている。transgenic動物を用いた研究が明らかにしたところによれば、発生過程に見られるのは単一の因子の絶対的な支配ではなく複数の因子の強調である。単一もしくは、少数の因子を用いるという単純な方法で複雑な構造を持つ臓器を完全に再生することは容易ではなかろう。先ずは、細胞成長因子のカクテル療法、drug delivery system、高分子化合物などの biomaterial と我々の身体からとりだした細胞とを組み合わせて臓器や器官を再生するハイブリッド型人工臓器の開発が急務ではないかと考える。

バイオ人工肝臓の材料には、健常ヒト肝細胞が理想的であることは周知の事実であるが、必要時に大量の初代分離肝細胞の入手は深刻なドナー肝の不足を考えると本邦では不可能である。衰え行く肝機能を補助するには、正常肝臓の10-20%、すなわち、100-200gの肝細胞が必要とされる。さらに、現在の細胞培養技術を駆使してもヒト肝細胞の長期にわたる特異的肝機能の保持は困難である。これまでバイオ人工肝臓の材料として、ヒト肝癌由来の細胞株 HepG2やブタの初代分離肝細胞が使用されてきたが、腫瘍性や人畜共通感染症（とりわけ、ブタ内因性レトロウイルス感染）などの課題を抱えている。このような問題点を解決するために著者らは、これまでバイオ人工肝臓に応用可能なヒト不死化肝細胞株の樹立に取り組んできた。すなわち、適度な分化肝機能を有し、培養が容易で無血清培地下に増殖可能な細胞株の確立である。不死化遺伝子として、ポリオの生ワクチンにcontaminationした形で使用され安全性がある程度保証されたウイルス由来のoncoproteinであるsimian virus 40 large T抗原

(SV40Tag)に着目した。SV40Tag遺伝子発現プラスミドベクターpSV3neoをヒト肝細胞に遺伝子導入し不死化肝細胞株OUMS-29を樹立し、SV40Tagにてヒト肝細胞が適度な分化機能を保持しながら増殖し得ることを示した。しかしながら、この様な不死化遺伝子を形質導入した細胞を臨床使用するに当たり、SV40Tagが宿主に及ぼす影響に關しては無

視しない。不死化細胞を臨床応用する際には、そういう細胞に自殺遺伝子を同時に導入しておく、ないしは、将来的に導入した不死化遺伝子を切り出し可能な形で予め導入するなどの工夫が必要である。

ヒト不死化肝細胞を樹立するに当たり、臨床使用前に導入した不死化遺伝子を切り出すことで、元の安全性の高い状態に復帰させるという、reversible immortalization system（可逆性不死化システム）を確立させるためにCre/loxP部位特異的組換え反応に着目した。大腸菌のP1ファージ由来であるCre組換え酵素は、1) 34塩基からなるloxP配列を認識し、2) その部位に結合してloxP配列間にcodeされるDNAを切除する、という一連の反応を単独で行うことが出来る。

一対のloxP配列間にSV40 Tag遺伝子とhygromycin耐性遺伝子(HygroR, positive selection marker)と自殺遺伝子であるherpes simplex virus-thymidine kinase(HSV-TK, negative selection marker)とを同時にコードするレトロウイルスベクターSSR#69を用い、正常ヒト成人肝細胞の不死化株の樹立を試みた。重要な点は、SSR#69形質導入細胞では、不死化遺伝子SV40Tagと自殺遺伝子のHSV-TKが同時に発現することである。すなわち、SV40Tag陽性細胞は抗ウイルス剤であるガンシクロビルを投与することで、その増殖制御が可能となる。SSR#69にて樹立されたヒト肝細胞株NKNT-3は、CS-C無血清培地下に安定増殖した。NKNT-3細胞は、数個の核小体を有する大きな核を持った細胞内顆粒に富んだ、いわゆる肝臓の実質細胞の形態学的特徴を示し、核内にSV40Tagの発現が認められた。アデノウイルスベクターの肝臓細胞への高い遺伝子導入効率を考慮し、Cre組み換え酵素を発現するアデノウイルスベクターAxCANCreを用いることでCre/loxP組換え反応を施行した。in vitroで大量培養したNKNT-3細胞にAxCANCreを形質導入することでSV40Tag遺伝子の除去とその後の肝細胞特異的機能の増強が認められた。

NKNT-3細胞をラットの脾臓内に移植することで急性肝障害モデル(90%肝切除による)でその移植効果を検討したところ、有意に術後生存率が改善された。また、肝機能のパラメーターであるビリルビン値、アンモニア値、血液凝固能の指標であるプロトロンビン時間の改善も認められた。これらの所見は、移植細胞が肝障害急性期に適切な metabolic

supportを施行した事だけでなく、ヒト肝細胞がCre/loxP反応に基づいたreversible immortalizationにて適度な肝機能が復帰、保持される事を示している。この可逆性不死化システムを樹立したことで安全性の高いヒト肝細胞の大量入手が可能となる。

本手法で特徴的な点は、患者自身の細胞を使用することが可能な点である。患者組織を一部biopsyした後に個々の細胞に分離後、*in vitro*でこれらの細胞

にSSR#69を形質導入することで患者由来の細胞株を樹立することが可能である。樹立細胞に欠損遺伝子を導入することで各種疾患の治療に応用できれば、自己由来のものであり免疫抑制剤を使用する必要がなく理想的な治療法となりうる。

(講演者要約)

(4) 特別講演 : Use of Genomics and Genetics in Drug Development: Identification of New Targets and Clinical Application

Wolfgang Sadée

(UCSF, USA)

薬物治療は過去数十年の間に劇的に進歩した。しかし高齢者における慢性疾患など主要な疾患に用いられる多くの薬剤は、まだ一時しのぎ的なものであったり、一部の患者においては深刻な副作用を引き起こしたりする。ヒトゲノム配列を解読することは、新しい治療法を開発する第一歩として歓迎され、期待されている。ゲノムテクノロジーと薬物の発見における驚異的な進歩により、効果的な治療へと急速な展開が期待されている。しかしこの期待は十分に結実しているとは言いがたい。

ヒトゲノムは当初予想されていたよりも少ない遺伝子からなることがわかつてきた。さらに細胞内のタンパク質（プロテオーム）とその基質（メタボローム）との相互作用の複雑さが、特定の薬物の標的としての遺伝子産物に焦点を絞ることをはなはだ困難にしている。単一の薬物でタンパク質の複雑な相互作用を制御しようとする試みは、ごく一部の系で実現するにとどまると思われる。これは、もし多数の患者を持つ主要な疾患に対する医薬品開発に焦点を合わせようすれば、有用な薬物標的は期待よりかなり少なものになるかも知れないことを示唆している。演者の予測によると、ヒトゲノムにおける有用な薬物標的の数は、既知の薬物によって標的化される500程度のタンパク質に加えて、500程度のものであろう。もし我々が一遺伝子性のメンデル性疾患患者のような、少数の患者の治療を考慮するなら、この数は増加するであろう。患者個人に向けた医療（personalized medicine）を目指すのであれば、それは多数患者を対象とする大型医薬品の開発とは

対照的である。多くの薬物は、副作用が許容し難いという理由で、認可の最終過程で不成功に終わる。

遺伝的多様性はさまざまな薬物作用の原因のひとつとして出現する。それ故、患者個人のゲノタイプを把握することは、それぞれの患者に対して適切な薬物効果を保障し、副作用を軽減するのに有効になるだろう。かくして、糖尿病など一般的な疾患の患者集団は、疾患に関わるゲノタイプや薬物治療に対する感応性を基に、さらに小集団に細分類されなければならないだろう。遺伝的多様性を注意深く推測することにより、その情報をいかに適正な薬物治療に反映させるかばかりでなく、薬物治療の正否を決定する要因を明らかにすることになる。これはこれまで薬物治療におけるゲノタイプの利用を妨げてきたが、今後は医薬品の発見や開発にとっての役割が上昇することになるだろう。

演者は薬物受容体、代謝酵素、トランスポーターなどの遺伝的多様性についていくつかの例を示したい。この分析から得られる主な教訓は、個々の薬物は体内の複数の標的と相互作用して全体的な効果に寄与するということである。我々の挑戦は個々の患者に対するティラー薬物治療（tailor drug therapy）における最も重要な決定因子を解明することである。急速に進展するゲノム技術は、これから10年間に疾患や治療に関連する多くの遺伝的決定因子を同定できるようにするであろう。

最後に、遺伝的指標は早期治療や予防までも可能にするに違いない。そしてそこでは現在使用されている薬剤までも高度に効果的な使用法が確立するに

違いない。医薬品開発やそれによる治療に関して急速に増加しつつある知見をいかに有効に利用するかが、今後の薬物治療における主要な挑戦となるであろう。

注) Dr. Sadéeは、今回、財団法人永井記念薬学国際交流財団の招待により来日し、本講演後に表彰式が行われた。

文責：須賀哲弥

(東京薬科大学薬学部 臨床生化学教室)

(5) 特別講演：The use of Human Tissues for Optimizing ADME Properties: Application of In vitro Techniques for Lead Optimization and Selection of Drug Candidates for Development

Rashmi H. Barhailya

(Bristol-Myers Squibb, USA)

近年、新薬の承認数が減少している。売り上げ20億ドル以上のBlockbusterも減少傾向にあり、例え開発に成功しても競合品がすぐ出現し市場寡占期間が減少している。一方で、研究開発費用は急激に増大している。こうした状況から、欧米製薬企業では経営資源の効果的回収に新薬開発成功率向上が強く要請されている。複数の開発候補品を用意して臨床開発試験に臨むと同時に、Phase2以降での開発中止率をゼロにしようと努力している(zero attrition after phase II)。臨床試験段階で開発中止に到る要因を過去の事例から解析した結果、体内動態の欠陥(吸収あるいは代謝クリアランスに起因してBAが低い例および個体差が許容できない程大きい例、薬効の持続が短すぎたり長すぎたりする例、臨床上重篤な薬物相互作用が出現する例等)が約40%と最も多い。探索段階で薬効・毒性スクリーニングにパラレルに体内動態の欠点を無くするようADMEスクリーニングを実施してより最適化した開発候補品を獲得するよう創薬システムが大きく変化している。探索研究の進歩に合わせてHits to Lead、Lead Optimization、Lead Selection の3段階に分けてそれぞれのステップにあわせたADMEスクリーニングが実施されている。ヒト組織・細胞を用いた各種 *in vitro*スクリーニング試験が主として評価法の中核をなしている。ヒト組織を用いた試験系は体内動態特性の最適化(Optimizing ADME Properties)に多くの検体を早急に評価できるし、ヒトへの予測はヒト組織を用いる事が最適であり、無駄な動物の使用をさける事も出来る。最適化重要項目の一つにCaco-2 cellsを用いる Absorption/Permeability Screeningがある。標準的な実験条件、ヒト *in vivo*

AbsorptionとPermeabilityの相関も確認されている。相関から著しく外れる検体についてはトランスポーターの関与も検討する必要がある。FDAが提示しているRegulatory Application of Permeability Data : Biopharmaceutics Classification System (BCS)も開発品の経口吸収性を評価するのに良い指標となる。最適化重要項目のもう一つにヒト肝細胞ミクロソームを用いる代謝／代謝阻害評価がある。代謝安定性評価はPermeability評価とならび経口吸収でのBAを決定する大切な評価項目である。代謝に関するCYP分子種、主代謝経路の解明も大切である。代謝酵素CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4に対する代謝阻害作用の評価も大切で、適切な基質に対する阻害作用IC50が1–10?Mにある場合を`Gray zone`と位置づけして評価している。BMS社では2000年度実績でP-450 inhibitionでは約5000検体、Caco-2 screeningでは約3000検体(2001年度は9000検体予定)評価した。ヒト肝細胞、小腸細胞を用いる誘導作用の評価も可能で、St. John's WortによるCYP3A4、P-gp(MDR1)の誘導をタンパク発現量で明確に確認した。Rifampicin、TroglitazoneについてヒトでのCYP3A4の誘導を *in vivo* と hepatocytesを用いる *in vitro* 試験で確認している。Troglitazoneについては *in vitro* の誘導活性に比較して *in vitro* では弱くその要因については更に解明が必要である。Hepatocytesを用いるADME Optimizationの定着にはいくつかの問題点は残されているが、ヒトでの *In vitro / in vivo* Predictionには極めて有用である。以上、ヒト組織を用いる体内動態特性の最適化研究 (Optimizing ADME Properties) は開発候補品の質の向上に寄

与すると同時に、創薬に同時に関与するChemistry、Biologyの研究の効率化にも連なり新薬開発のスピードアップにも大きく寄与している。

文責：伯水英夫

(第一製薬株式会社 創剤代謝研究所)

(6) 特別講演:PK/PD Implications of Polymorphic Genes

Adam Dudley

(AstraZeneca, UK)

AstraZeneca社のAdam Dudley博士の講演は、遺伝子多型が薬物の薬動力学（PK/PD）に及ぼす影響に関するものであった。Dudley博士はこれまで分子生物学的な手法を用いた薬物膜輸送研究に従事してこられた新進気鋭の研究者である。最近では、専門の薬物膜透過研究の枠を超えて、生理学的動態（PBPK）モデルを活用することが医薬品開発の合理化・迅速化に重要と考えるに至ったことが、講演のなかで強調された。以下にDudley博士のご講演の概略を紹介させていただく。

薬物に対する効果が個人間で大きく異なることは良く知られている。実際、処方された医薬品の臨床的有用性を享受できる患者の割合は一般的に3分の1に過ぎないと推定されている。このような個人差の多くは、薬物動態過程（吸収、分布、代謝、排泄）の遺伝的要因および受容体レベルでの遺伝子多型に起因する可能性がある。

ゲノム科学の著しい進歩によって、我々は今や、種々の遺伝子発現が促進または抑制されることによって引き起こされる細胞内反応の総和が究極的な薬理効果を決めていることを理解し始めている。薬物の体内動態とバイオアベイラビリティーを決めている主要な因子のひとつは、いうまでもなく代謝過程である。薬物代謝酵素の遺伝子多型に関する研究によって、明らかに代謝能力の異なる3つの集団が存在することが示された。効率的な薬物代謝能を有する集団をextensive metabolizer (EM)、遺伝子のホモ変異あるいは欠損を起こした集団をpoor metabolizer (PM)、そして遺伝子増幅を起こしている集団をultra rapid metabolizerという。CPY2D6の酵素活性の低下につながる遺伝子変異を起こしているのは、西洋人（コーカシアン）の7～10%、アジア人では1～2%である。CPY2D6の遺伝的変異は、薬物の過剰投与あるいは臨床効果の消失という問題を引き起こす。代謝酵素の遺伝子多型としてアジア人に最も多いのはCYP2C19においてであり、全体の18～23%（コーカシアンでは3～5%）にも及んでいる。一方、最も多くの薬物群を代謝する酵

素であるCYP3A4には、現在のところ重大な機能変化をもたらす遺伝的変異は見出されていない。CYP3A4によって代謝される薬物の反応に関しては、遺伝子とは関係のない後天的要因が主として影響していると考えられる。

経口投与された薬物の肝細胞への取り込みは、アベイラビリティーおよび経口投与後の薬効を決める上で重要な因子である。肝細胞は、この取り込み過程を媒介する特異的輸送システムを有しており、それが代謝酵素と協同で働くときには経口投与薬物に対する強力な生物学的障壁を形成する。ヒト有機アニオン輸送タンパク質（OATP）ファミリーは14種の分子から成るが、そのうちの3つが非常に多様な薬物の肝細胞への取り込み過程に主要な役割を果たしている。そのOATP遺伝子には多型が知られており、多くの一塩基遺伝子多型（SNPs）の存在が知られるようになってきた。なかでも、OATP-Cの2種の遺伝子多型は、HMG-CoA還元酵素阻害剤のような化合物や内因性の物質を輸送するうえで機能的な変動要因であることが明らかとなってきた。

ところで、遺伝子多型の存在する代謝酵素や輸送タンパク質との相互作用を個別にスクリーニングする方法では、患者が特定の薬物に対してどのような反応性を示すのかに対する明快な答えは得られない。それに答えるためには、どのような動態メカニズムが個体レベルでの薬物挙動にどれだけ影響しているかを定量的に推定することができる生理学的薬物動態（PBPK）モデルの活用が必要である。PBPKモデルを用いたシミュレーションによって、標的部位での薬物濃度が最適となる薬物を選択することができる。しかしながら、薬物標的（酵素あるいは受容体）にも遺伝子多型が存在するため、PBPKモデルによるシミュレーションだけで薬物に対する個人ごとの反応性を推定できるわけではない。たとえば、プラバスタチンのようなHMG-CoA還元酵素阻害剤の薬効は代謝酵素と輸送タンパク質の遺伝子多型に加えて、コレステロールエステル転移タンパク質（CETP）の遺伝子多型の有無によって決定される。

個体レベルでの薬効は代謝、膜透過、標的受容体などに関わる複数のタンパク質の遺伝子の相互作用によって決められるため、それらタンパク質の遺伝子多型の可能性に留意することによって臨床（試験）における失敗を防いだり、薬物相互作用の可能性についてあらかじめ予測をたてたりすることができるであろう。このようにして個体間変動の遺伝的及び

分子的メカニズムを理解することによって、薬物投与設計の個別化と薬物治療法の発展が期待される。ジェノタイピングを行うためのDNAチップを開発することは、将来の薬物治療において重要な鍵となるであろう。

文責：佐藤 均

(昭和大学薬学部 臨床分子薬品学教室)

(7) 特別セッション：ヒト組織・細胞バンク設立に向けて

ヒト組織・細胞バンク設立への期待と問題点

松村外志張（株式会社ローマン工業 細胞工学センター）

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 分子病態治療研究センター）

新薬開発の進歩や国際化の流れの中で、医薬品開発を行う企業にとって、研究開発でヒト組織を利用することは長年の懸案であった。日本人のヒト組織の利用や安定供給を実現させる手段としての公的バンクの設立が望まれていた。国内においては、これまで、移植医療や研究利用を目的に大学などの医療機関の内部でヒト組織の採取や保存が行われてきた。一方米国には非営利団体が運営する公的バンクがあり、患者から無償で提供されたヒト組織の供給が行われている。ヒト組織供給ネットワークを統一する機関「OPO」が設置され、その下に「NDRI」という非営利機関がある。日本では、法律上、移植不適合臓器は焼却処分するよう定められ、研究に利用することが禁止されており、ヒト組織の供給体制に関する法的なルールづくりが遅れていたが、1998年12月厚生科学審議会の「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」専門委員会が報告書をまとめ答申した。これによると医薬品研究開発におけるヒト組織の利用は保健医療の向上に必要不可欠で、我が国でも積極的な推進を図るべきとされている。このためには倫理委員会による研究計画の科学的・倫理的妥当性の審査、組織を摘出する際の患者からのインフォームド・コンセントの取得、患者情報の保護等が必要な条件としている。これに基づき、手術により得られた臓器・組織を収集し必要とする機関に供給するリサーチ・リソースバンク事業がヒューマンサイエンス振興財団（HS財団）により推進されている。

このような現状において、この方面に多大な貢献をされているお二人の講演をまとめた。

株式会社ローマン工業・細胞工学センターの松村

外志張先生は「ヒト組織・細胞バンク設立への期待と問題点」について、我が国の研究用組織・細胞バンクの歴史的考察を述べられた。

初期において、培養細胞株が果たした役割は大きい。とくに1952年Geyらによる最初のヒト培養癌細胞株（HeLa細胞）の樹立、ならびに1961年Hayflickらによるヒト正常2倍性細胞（WI-38株など）の樹立は、ヒトの細胞を研究に用いることのできる範囲を医学部や病院の研究室からあらゆる生命科学の研究室に拡大させた。その後1960年代の後半に入ってから、主に病理学研究分野において人癌由来の細胞株が樹立された。日本組織培養学会は細胞株の品質ならびに供給性を確保するために、樹立者に対して株の特性の記述について基準を与え、また株の維持と分与についての責任をもつことを条件として、細胞株名の登録を行う仕組みを発進させた。しかしながら、1970年代に入り、このような情報ネットワーク体制に破綻がやってくる。たとえリストに多数の研究資源が表記されても、その入手性も品質も保証されず、特に細胞株など継代維持によって性質が変化し、同じ細胞株を使用しても研究結果を比較できない。これらの問題に対し、東京大学医科学研究所の山本正所長は、業務を専門的に行うことが適当と考える機関においてバンクを育成することを働きかけた。すなわち理化学研究所ならびに国立衛生試験所にバンクを開設し、それが現在、官主導の細胞バンクとして理研ジーンバンク細胞開発銀行（RCB）ならびに国立医薬品衛生研究所細胞バンク（JCRB）/HS財団資源バンク（HSRRB）の開設となった。一方1996年から開始されたHAB協議会のNDRIとの提携によるヒト組織の国内供給は、オープンな形で

の医薬品開発研究へのヒト組織細胞の供給をはじめて社会に問うたものである。また、研究者サイドのヒト組織・細胞の取り扱いについての倫理ならびに法に関する関心の高まりだしたものこの時期である。日本組織培養学会がガイドラインを作成した。1999年以降、行政機関からのガイドラインの提示が多くなされた。しかし、我が国は海外からヒト組織・細胞の供与を受け、国内での供給がほとんどできない状況にあることは事実であり、またヒト組織細胞の取り扱いについての社会一般での議論が十分なされないことも事実である。

自治医科大学・分子病態治療研究センターの小林英司先生は「日本における公的バンクへの課題—教育病院の役割—」について述べられた。

平成11年～12年度のHS財団の研究補助「日本におけるヒト肝細胞の保存・管理に関する基準の検討」の主任研究者として肝細胞の研究利用のためのシステム構築が可能であるか否かについての研究概要が述べられた。正常ヒト肝細胞の入手は、①転移性肝癌の手術時に得られる肝組織、②生体肝移植時の診断目的で行われるドナー生検組織、③脳死肝移植の移植不適合肝組織が考えられる。しかし、転移性肝癌の場合には取りすぎの問題がある。ドナー生検の場合には組織の量の問題がある。移植不適合肝組織の場合、現在はその研究利用は禁止とされている。2000年5月「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」が出されたが、本指針に基づくバンク体制の構築を可能とするための検討を行った。①倫理的及び病理学的妥当性、②診断目的の

採取組織の研究への利活用、③バンク構築が可能と考えられる試料とその採取に分け研究を遂行した。その結果、組織摘出機関と研究機関の機能をあわせ持つ教育病院(医科大学)が重要な役割を果たす必要があると考えた。すなわち①インフォームド・コンセントや個人情報の匿名化、②病理医による切除標本の妥当性は患者と医師の信頼関係に基づき医療機関が行うものである。更に提供される試料が具体的にバンク化されるためには、③教育病院に勤務する研究者は積極的にバンクとsharingできる体制にする。④バンクは日本の社会性から公的なものである必要がある。⑤組織の提供に対する国民の理解を得るためにヒト組織の研究利用に対する啓発運動と透明で公正なシステム作りが不可欠であるとした。

総合討論では、今後重要な医療機関の協力を得るために、これらのバンク事業は、厚生労働省を中心とする国家的な公共事業であるとの姿勢が必要であることが議論された。しかし一部にはバンク事業の現状を十分に理解していない発言もあったが、それらを含め、今後一般国民に対し、市民公開講座などを通じて理解と信頼性を確保する努力が必要である。

文責：安原 一

(昭和大学医学部 第二薬理学教室)

(8) 薬物相互作用ガイドンスに関するQ & A

薬物相互作用検討ガイドンス（案）は加藤隆一慶應大学名誉教授を班長とする研究班で1998年より検討・作成され、本年3月末に厚生労働省に報告され、本年6月4日付けで厚生労働省より「薬物相互作用の検討方法について」の中で、「参考とすべき資料」としてQ&Aとともに通知された（医薬審発796号）。

パネルでは小林真一先生（聖マリアンナ医科大学）、杉山雄一先生（東京大学）、池田敏彦先生（三共㈱）、および大野泰雄（国立衛研）が担当した（以下、敬称略）。

まず、大野が通知文書について概説したのち、池田が企業の立場からコメントを述べた。その後会場

からの質問を受けた。

通知文書の概要の説明については本文をHAB協議会のホームページ (<http://www2.odn.ne.jp/hab>) に掲載してあるので略す。

通知文書の名称について、ガイドンスという名称になじみがなかったことによるものだが、被験物質の特性や事前に得られた情報に応じて柔軟に適用されるべきであるという本ガイドンスのねらいにも合っている。通知の内容は要旨集に記載したものからほとんど変わっていないが、添付文書への記載に関する項目が削除された。これについて、「添付文書について行政的責任を負っている安全課との調整が

間に合わなかったことによる。安全課では現在添付文書への相互作用についての記載について検討している。」と大野より説明された。

また、通知文書をチェックリストのように厳しく運用されるのは困るとの意見がだされた。これについて、「今回の検討班には審査センターおよび医薬品機構の者も多く参画している。したがって、本文書の目的とフレキシブルに運用するという考え方を良く理解している。但し、ガイドラインやガイダンスができた場合、それがチェックリスト的に使われるの仕方はない。ガイドラインやガイダンスに記載されている項目について行われなかった場合には当然その理由があったはずであり、審査の段階で質問があった場合にはその理由について答えて頂かなければこまる。」と大野が回答した。本来、いずれのガイドラインもどのような状況においても必ず従わなくてはならないものとはされていない。被験薬の特性や事前に得られたデータ等によりフレキシブルに項目の削除や追加を行い、運用されていると考えている。例えば、以前、旧薬物動態試験ガイドラインに記載されている反復投与組織分布試験の実施状況について調査したとき、大野の関係した新薬申請のうち6割程度しか申請書に添付されていなかった。これは企業の判断で申請薬物について意味の無い試験を実施しなかったものと思う。特に、今回の文書は当初よりガイダンスとして作成されたものであるし、また、「参考とすべき資料」として通知されたものであり、この点が更に強調されており、適正に運用されるものと思われる。

相互作用の有無の判定について「80-125% の90%信頼区間についての設定は $in vitro$ の結果の判断基準を示しているのではなく、 $in vivo$ での結果から判断するための基準である。」との意の指摘があった。それに対し、池田はおおよそ「自分もそのように理解している。 $in vitro$ の試験結果がどのような値だったら臨床試験をやらなくていいかの基準はガイダンスに示されていない。90%位の強い阻害がかかるというならば、臨床で検討してみるのにやぶさかではないが、 $in vitro$ での予測で20%上昇という場合に必ずやらなくてはいけなくなるのでは無いかと危惧したものである。」と回答された。また、大野より「80-125%に入らなかったら相互作用があると判定するということではない。その中に入ったら薬物動態学的な相互作用がないと言っても良いという基準である。信頼区間がそれを超えた場合には、薬物の特性や臨床での使用状況等をもとに相互作用があるとするか否か判断すべきである。」とコメントされた。また、「相互作用試験結果を医療現場に反映させるためには、添付文書への記載が最も重要であることから、添付文書への記載に関する項目が削除されたのは問題である、また、内容と表現を統一して医療

機関にどのように使用するか明確に示す必要がある」との指摘を受けた。それに対し、「添付文書に関しては基本的に安全課の責任範囲であり、その意見が優先されること、また、1年くらいのうちに添付文書への記載についての安全課での検討結果ができると聞いており、我々の検討結果がそれに反映されると期待している。添付文書の内容は特別部会でもチェックされている。」と大野が回答した。

小林より、「添付文書は臨床の場で使いやすいようにすべき。また、相互作用があったからといって、直ちに薬として使えない訳ではない。少々、相互作用があってもその薬が患者にとって有用なものであれば医師は使う。科学的なデータが無いのが一番困る。今回の通知は科学的データ作成に役に立つ。」と指摘された。

会場から「ガイダンスができると審査の段階での指摘の基準ができて良かった。一方、最近の審査センターの指摘は非常に細かくなっている。ここまで言わなくとも良かったのでは無いかと思われる事もある。歯止めをつける必要を感じる。」とコメントされた。また、「ヒトの肝ミクロソームを広く使用する時代になっていると考えるが、動物実験についても記載されている。どこまで動物実験を行わなくてはいけないのかについて、どのように考えるか。」と質問された。杉山は「実際は詳細に説明すべき問題であるが、時間が無いので簡単に説明したい。動物実験をやることによりヒトを予測できるというではありません。あくまでヒト由来の標本を用いた $in vitro$ の試験結果から $in vivo$ のヒトを予測すべきであるが、その際、どうしても薬物動態モデルを使用しなくてはならない。しかし、ヒトではvalidateできない仮定がいくつかあり、そのunknown factorを埋めるために動物実験を行わざるを得ない。動物を使用するのを強調していると受け取られるのは残念である。そういう意味でないことを理解してほしい。」と回答された。

また、「薬理遺伝学的に2D6など日本人では極めて少数のヒトしかいない場合に、企業側がどこまで試験しなくてはいけないか。」との質問に対して小林は「臨床的に意味がある遺伝多型の場合には、きちんとやるべきである。しかし、もちろん可能性があるからといって、なんでも臨床試験をすべきというのは無理であり、あくまで臨床的に意味があればやるべきである。」また、「80-125%という数字だけで判断するのは問題。数値からはずれたら直ちに問題と考えることはおかしい。あくまで臨床上、患者への影響を考え、判断すべきである。相互作用についても患者にとって必要なデータは何かを良く考えて欲しい。」と回答された。なお、「高血圧治療薬（カルシウムプロッカーなど）の臨床試験で予想されるグレープフルーツジュースとの相互作用

が全く考慮されていないものがある。」と指摘された。

杉山も今回の文書について、「チェックリストでは無い。柔軟に運用されることをみんな前提としている。トランスポーターについてもそれをやらなくてはいけないというのではなく、やることが有用な場合があるといっているのである。」と指摘した。また、ガイダンスということで多くの新しい科学的知見を組み込む事ができた事を踏まえ、杉山は「欧米のガイダンスに無いことでも必要な事を日本のガイダンスにいれ、欧米をリードできるようになれば良い。1 + Cinlet/Km値で、肝の入り口での濃度を用いる方法では、確かにオーバー エステイメーションになるが、もともとそのように組み立てたものである。しかし、それで20%以上の相互作用ができると予測結果がでるのは種々の薬物の組み合わせで検討すると10%以下である。この方法で陰性でれば相互作用の可能性を捨てても良いとするための方法論であり、大きな値がでた場合にはよりサイエンティフィックにより多くの情報、状況を考慮して、モデリングを用いて予測を行うべきである。1 + Cinlet/Km値を求めるのは詳細な検討に入るか否かを判断するための入り口である。この値が10になったとしてもいろいろな情報をあわせて考えると臨床的に問題とならない場合も多くある。しかし、そのような判断の基準の細かいところはとてもガイダンスにはかけない。良く読んでもらえればそのような誤解は起きないとと思うけれども、表面的に読むと読

み誤るかも知れないので注意してほしい。」と指摘された。

企業に属する研究者として池田は「製薬企業は相互作用の問題から逃げているのではなく、重要なことであり必要なことはやらなくてはいけないと考へている、ということを強調したい。ガイダンスということで、サイエンティフィックな手順をいろいろ書かれているということを聞いて安心した。」と述べた。

大野より「患者にとって有用なデータが得られるか否かを判断基準にして考えて、企業も審査側も判断し、不必要的試験はしないで良いようにして欲しい。」と発言し、セッションが終了した。

最後に

被試験薬の特性や開発時期に応じて本文書の内容を柔軟に適用すべきしたことから、*in vitro*試験結果から*in vivo*での相互作用の予測方法やトランスポーター発現細胞やベシクルを用いた動態試験、また、ヒト培養肝細胞を用いた誘導試験など、最近の薬物動態研究の進歩を本文書に取り入れることができた。また、本文中には動物を用いた試験についていくつかの記載があるが、動物を用いる試験の有用性については疑問が呈されている。研究班ではそれについて、Q&Aで回答した。現在、通知文の解説を製薬協の研究者の協力を得て、作成中である。

文責：大野泰雄

(国立医薬品食品衛生研究所)

(9) 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」

はじめに

1990年代、ハイスループットスクリーニング (HTS) やコンビナトリアルケミトリーの開発は新薬探索の段階におけるスピードを大幅に加速した。そして21世紀においては、ゲノム技術（バイオインフォマティクス、機能ゲノム、薬理ゲノム）が新薬探索段階でのターゲット評価と開発段階での臨床研究においてパラダイムシフトを与えるであろう。しかしながら同時に、新薬の探索と開発は時間とコストを要す

る高いリスクと賭け的要素をはらむビジネスであることには、やはり変りがないであろう。新薬開発には、数百億円の研究費が必要で、探索研究のスタートからマーケットに出るまで10年から15年の研究開発期間がかかる。現状では、しかしながら、90%以上の候補化合物が開発中止になり、開発中止のケースの約50%は薬物動態の不具合（即ち、低い吸収率、低血中濃度レベル、速いクリアランス等）と毒性に起因する。前臨床および臨床開発の段階で数多くの

開発候補化合物がドロップアウトすることは、創薬において憂慮すべき重大な問題である。これまで製薬企業は新薬開発段階における候補化合物の開発中止はビジネスをしていく上でやむをえないコストだとみなしてきたが、新薬開発のコストが躊躇に上昇するに従い、製薬企業も新薬の探索と開発戦略を真剣に再検討し、経済的リスクを減少させる実践的な方法に取り組む必要がある。

多くの製薬企業では、探索および前臨床のステップでラットやマウスを用いて、薬物動態や毒性評価を行っている。しかしながら、動物とヒトとの種差が往々にして問題になる。特に、チトクロームP-450等の薬物代謝酵素の誘導はヒトとラットでは大きく異なる。ゆえにヒト肝臓そのものの性質を保持した*in vitro*肝細胞系を構築することは極めて重要であり、かつそのようなヒト肝臓細胞を用いた*in vitro*評価系の開発は、新薬の探索開発研究において重要なステップとなる。一方、日本においては、上記目的のためにヒトの肝細胞を手にいれることができまだ難しく、ヒトでの評価系を確率する以前のインフラを整備することも重要なポイントである。

シンポジウムの概説

上記の観点に立って、「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」と題したシンポジウムが開催された。本シンポジウムには海外より、Dr. David B. Duignan (Pfizer, USA)と Dr. Maurine Dikins (GlaxoSmithKline, UK)が招待講演者として参加して、それぞれ外国製薬企業における「新薬探索段階における肝細胞の応用」と「薬物相互作用評価のための*in vitro*と*in vivo*プローブ」について講演した。

Dr. DuignanはPfizerにおける凍結(cryopreserve)したヒト肝細胞を用いて行っている薬物代謝のハイスループットスクリーニングを紹介した。これまでPfizerにおいてもヒト肝臓ミクロソームを用いた薬物代謝の研究は広く行われてきたが、得られる情報はチトクロームP-450を中心としたミクロゾーム型薬物代謝のみに局限される事は否めない。したがつて第2相薬物代謝酵素および薬物輸送を包括した評価系として、ヒト肝細胞を用いて探索研究段階から化合物の評価（代謝、薬物相互作用、誘導等）を行っている。新鮮なヒト肝細胞（市販）は頻繁に得られないうえに、細胞の品質にバラツキがある。それを克服するために現在Pfizerでは、凍結ヒト肝細胞を用いて、社内で開発した方法によってハイスループットスクリーニング化して評価している。特にFDAは薬物代謝酵素の誘導についての情報を要求するので、凍結ヒト肝細胞は有効である。

Dr. Dikinsは、GenTestが販売するチトクロームP-450の蛍光基質を用いたハイスループットスクリ

ーニングを紹介した後、自社で開発した薬物相互作用を*in vitro*と*in vivo*で評価する所謂「GW-cocktail」について詳しく説明した。CYP 評価用*in vitro* cocktailは次のとおりである：1A2 (ethoxyresorufin), 2A6 (coumarin), 2C8 (taxol), 2C9 (diclofenac), 2C19 (S-mephenytoin), 2D6 (bufuralol), 3A4 (midazolam)。また*in vivo* cocktailは次の6種のプローブ化合物からなる：1A2 (caffeine), 2C9 (dclofenac), 2C19 (S-mephenytoin), 2D6 (debrisoquine), 2E1 (chlorzoxazone), 3A4 (midazolam)。これらのcocktailはヒト肝臓での薬物相互作用および誘導の情報を得るのに有効であるとの説明があった。

一方、日本ロシュ(株)の堀井郁夫氏は「創薬安全性評価におけるスフェロイド細胞培養について」と題した講演を行った。創薬における*in vitro*スクリーニング系として、毒性学的に主要な器官、組織の細胞培養の基本的な系を確立しておくことが必要である。スフェロイド細胞培養の長所は、細胞の構築が3次元で臓器の構造に類似して形態学的評価が可能であり、細胞間の相互作用により細胞の機能が長時間にわたって維持できる事等であるが、培養条件が複雑でスフェロイドを構成するまでに一定時間を要するという短所もある。これまでに、肝細胞のスフェロイドについては、機能的な胆管と内皮構造を持つ系が確立されている。そのような培養スフェロイドに薬物を作用させた後、病理組織学的、生化学的マーカーをもじいて毒性評価の検査がおこなわれている。細胞傷害を引き起こす特異的な酵素の誘導、細胞内毒作用相關の検出等が容易にできる。またDNAチップやプロテインチップ技術を利用することにより、より有意義な結果が得られると期待される。ラット、サルの肝細胞スフェロイドの紹介に加えて、神経毒性評価系としてのラット脳スフェロイド系、甲状腺スフェロイド培養系の毒性試験系、ラット胎児初代培養肺細胞を用いた*in vitro*評価系についての説明もあった。

(株)大塚製薬工場の内藤真策氏はヒト肝細胞培養系における酵素誘導の評価について興味深い研究結果を紹介した。内藤氏らはHAB協議会から供給をうけたヒト肝細胞と凍結保存(cryopreserve)したヒト肝細胞(In Vitro Technologies, Inc.)を用いて、初代培養系を確立した。ヒト肝実質細胞を、まずhEGFを含む培地に蒔き、細胞が接着した24時間後からhEGFと抗生物質を含まない培地に交換して、培養48時間後より評価化合物に24時間または48時間暴露した。P-450等の薬物代謝酵素のmRNAレベルをリアルタイムPCRで測定した。この方法により、ごく僅かな培養肝細胞からでも約160種類のmRNAを定量的発現解析することが可能になり、現在96 wellでの測定から384 wellへと迅速化と低コスト化を押し進めている。

一方、新鮮ヒト肝細胞と凍結ヒト肝細胞ではP-450や抱合酵素の活性にはほとんど差がないことから、キッセイ薬品工業株の小嶋康成氏はコ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について検討して、その研究成果を発表した。また、中外製薬株の加藤基浩氏は酵素誘導の定量的予測について検討して、ヒトにおける $in vivo$ での誘導率は、遊離型薬物の暴露量を用いることにより、ヒト肝細胞を用いた誘導試験からも予測することが可能であるとの興味深い結果を発表した。尚、一般に $in vitro$ 試験では、 $in vivo$ よりも高い暴露量で行われているので、より $in vivo$ に近い条件での検討が必要と思われる。

また、凍結ヒト肝細胞 (In Vitro Technologies, Inc.) を用いた $in vivo$ 代謝クリアランスの定量的予測と肝輸送評価について、それぞれ藤沢薬品工業株の成富洋一氏と三共株の中井大介氏が研究成果を発表した。P-450、グルクロン酸転移酵素、硫酸転移酵素、エステラーゼで代謝される9種類のモデル化合物を用いた遊離肝細胞と凍結肝細胞とのクリアランスの比較に基づいて、ヒト肝臓クリアランスへの良好な予測性が示された。さらに、ヒト凍結肝細胞においても Na^+ 非依存性有機アニオントransporter LST-1の機能が維持されていることが確認された。凍結肝細胞を用いて薬物代謝のみならず薬物輸送の評価も可能であることが示唆された。

東大大学院・薬の鈴木洋史氏はヒトMDR1、MRP2、OATP2遺伝子を発現させた極性細胞について発表した。1つの細胞に多種類のトランスポーターを発現させた細胞は $in vivo$ をミックする観点で確かに興味深いが、発現レベルの安定性やバランスに関して問題を残しており、安定した創薬研究スクリーニング系に応用できるかどうか検討が必要である。

おわりに

今後バイオインフォマティクス、機能ゲノム、薬理ゲノムといった新しい研究技術をとり入れることにより新薬探索と開発が劇的に変化し、古典的薬剤ターゲット（酵素、膜結合レセプターとイオンチャネル）のほかに新規薬剤ターゲット（例えばシグナル伝達の細胞内構成因子、オーファン核内レセプター、mRNA やDNA）が同定されるであろう。創薬のターゲットバリデーションの難しさはともかくとして、創薬のターゲットとそれに対するリード化合物の数は急速に増加するであろう。ゲノム創薬の進展と共に、ヒトにおける副作用予測の研究や、組織に特異的な薬剤ターゲティング技術の開発が、新規薬剤の部位選択性や薬理効果を向上させ副作用を減少させる上で益々重要になってくると考えられる。

トキシコゲノミクスという概念と方法論は現在、創薬の分野において高スピードで発展している。例えばAffymetrics社からトキシコゲノミクス用の

DNAチップが市販されており、多くの製薬企業がそれに基づいて自社内データベースを充実させていく。また必要に応じて、自社製のオリゴDNAチップを作成して、検査対象の遺伝子群に焦点を絞った解析も行っている。ヒト組織または培養スフェロイド細胞系を用いた $in vitro$ 毒性評価系の開発は、新薬の探索開発研究において重要なステップとなるであろう。

また一方、薬物動態的に優れた薬剤を創出するには、薬剤トランスポート機構に基づいた創薬デザイン戦略が考えられる。このアプローチは筆者の研究グループ等が推進しており、「適切な薬を適切な患者に適切な投与量で」という医療の究極のゴールに一歩近づけるものであろう。受動的な拡散は多くの脂溶性化合物の膜輸送にとって基本的な機構であるが、これだけでは細胞の薬剤輸送を完全には説明できない。個々の患者における薬剤応答の差異の根底をなす未知の分子機構について研究することが重要性である。数多くの薬剤トランスポーターは小腸や腎臓の上皮細胞、肝細胞、脳血管内皮細胞に発現していて、薬剤の輸送に関与している。ヒト組織に特異的に発現する薬剤トランスポーターの分子機構の解明とその薬物動態上の意義を定量的に解析する事は、ポストゲノム時代における合理的な創薬分子設計戦略とターゲット部位に特異的な薬剤デリバリーの開発に大きく貢献するものと考えられる。

創薬研究において、ヒト組織を用いて薬理、安全性、薬物代謝、薬物動態等を速やかに評価することは、新薬開発をめぐる熾烈な国際競争を勝ち抜く上で必要である。しかし、最後に警鐘を1つ鳴らして本報告を締めくくりたい。最近のNewsweek 日本版(7月18日号 p. 30-31)に報告された記事であるが、旧ソ連の貧困では生活苦から臓器を切り売りする人達が急増している事実がある。それは、ヒト臓器を必要とするマーケットニーズがあることを意味する。日本国内でのヒト組織の有効活用の基盤の確立がたち遅れることによって、知らないうちに（これが、もっとも恐ろしい！）日本にもヒト臓器や組織が加工されてヒト臓器の闇市場から輸入されることになれば、我が国は国際的にも人権および生命倫理の欠如という烙印をおさる恐れがある。したがって、我が国においては、早急にヒト組織を有効に且つ合法的に創薬研究に生かせるインフラ基盤を確立することが急務である。

文責：石川智久

(東京工業大学大学院・生命理工)

3. HAB協議会附屬靈長類機能研究所ニュース

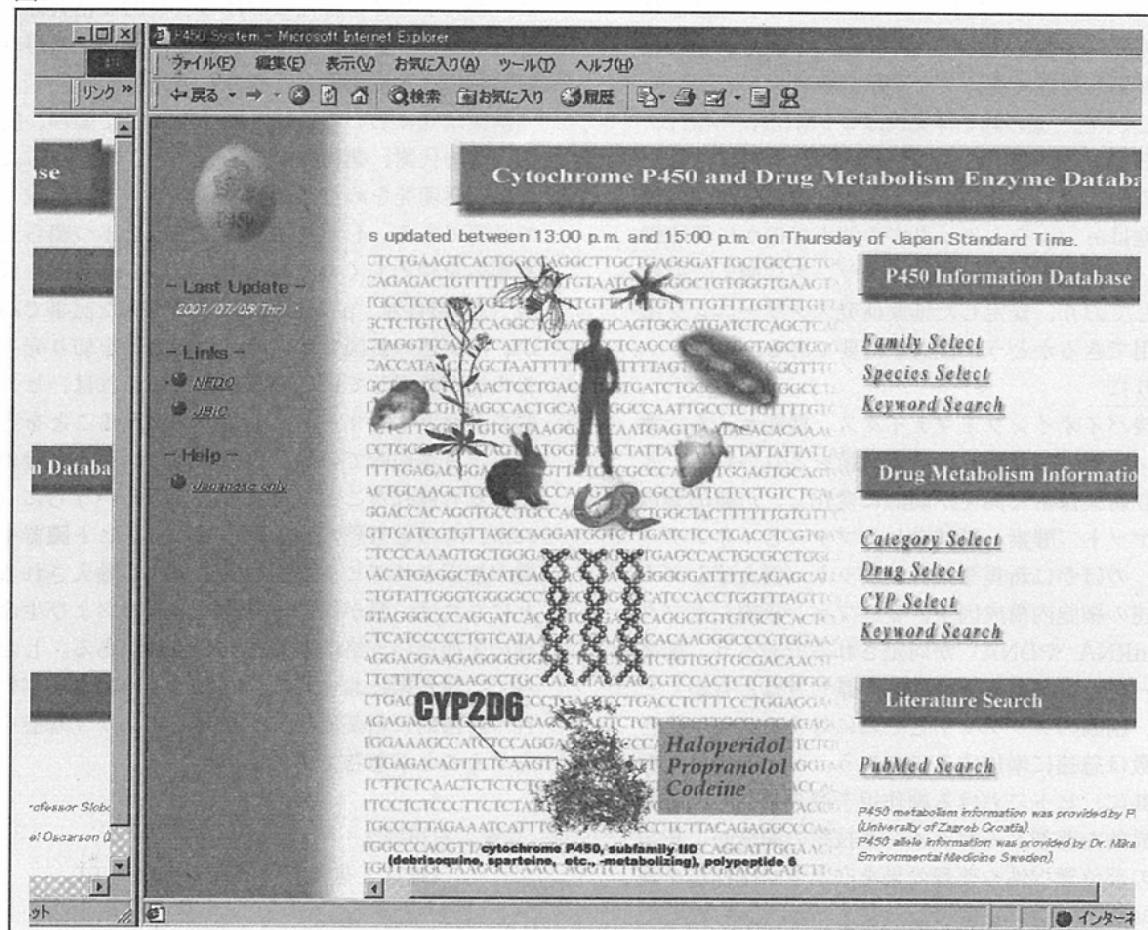
(1) 薬物相互作用データベース研究班 進捗報告

HAB協議会薬物相互作用データベースプロジェクト(DBP)は1998年の全国展開以来、幹事会社および参加各企業のご助力のおかげで、データの数も33品目になっている。一方、日本製薬工業協会医薬品評価部会基礎研究部会第4分科会で進めてきた薬物相互作用関係の文献データも約90品目の医薬品に関して集まり、HAB協議会DBPと一本化することで合意された。これら130品目余りのデータをもとにデータベースのソフト化が検討されていた。その経緯については、本年2月22日のDBP総会で報告したように、日立製作所の子会社である株式会社コンピュータシステムエンジニアリング社に5,943,000円で委託することになり、参加会社からソフトのその後

の維持費も含めて、一社あたり30万円を分担していくこととなった。

本年3月末に、社団法人バイオ産業情報化コンソーシアム(JBiC)より日本製薬工業協会を対象にしてCYPデータベースプロジェクトの公開説明会があり、DBP幹事会社の数名がその会合に出席していて、相互に情報交換を行うに至った。この経緯に関しては、5月24日のHAB協議会学術年会で池田敏彦博士より報告があった。DBP幹事会とJBiC側でHAB・製薬協データベースとJBiCデータベースとの共同作業に関して検討をした結果、双方のデータベースが相補的にデータを補えるものであるから、共同作業を検討することとなった。

図1



JBICのデータベース（図1）は平成11年度の通産省（現経済産業省）補正予算プロジェクトとして実施されたもので、技術的ソフトウエアは株富士通九州システムエンジニアリング（FQS）が開発した。データベースには42種の生物のCYP遺伝子情報をはじめ、CYP遺伝子多型、薬物代謝に関する文献情報、副作用情報と膨大な情報を収納している。

DBP幹事会としてはJBICデータベースにリンク出来る様な形でHABデータベースを開発していくこととし、株コンピュータシステムエンジニアリング社にソフト開発を委託することを中止し、FQSに開発費の見積りを依頼したところ、株コンピュータシステムエンジニアリング社と同程度の金額でソフト開発が可能であるとの回答を受けた。

一方、先のDB総会で、本DBPは本年10月で3年目の節目を迎える、参加会社内でのデータの公開を10月末までにすることが決議された経緯を踏まえ、FQSに発注した際にはデータベースソフトの試作版（ベータ版）を10月末までに作成し、参加会社へ公

開し、2002年3月末までに完成することとなっている。現在、JBICデータベースへのリンクについての契約とFQSへのソフト開発の発注契約について最終的な詰めに入っている。今後はさらに、一般公開のための準備、アクセスのための費用などを検討しなければならないので、試作版の公開時にDBP参加会社総会を開催することを予定している。

なお、当然のことながら、データベースはデータの数が多いほど信頼性が高まる。したがって、DBP参加会社からは今後も相互作用試験結果はDBP事務局に送付していただくことを強く希望する。また、本研究班で用いた統一プロトコールは既に薬物動態誌（Vol. 16(2):115-126(2001)）に総説として投稿されたが、参加企業以外の会社でも本測定法にしたがって試験を行った場合は、希望により本データベースに組み込んでいくことを計画している。

文責：鈴木 聰

（HAB協議会附属靈長類機能研究所）

(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	味の素株式会社
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
5	株式会社大塚製薬工場
6	小野薬品工業株式会社
7	科研製薬株式会社
8	杏林製薬株式会社
9	協和醸酵工業株式会社
10	三共株式会社
11	株式会社三和化学研究所
12	第一製薬株式会社
13	大正製薬株式会社
14	大日本製薬株式会社
15	大鵬薬品工業株式会社

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

(2001年7月15日現在)

4. HAB協議会 会議議事録

(1) 第25回HAB協議会 理事・監事会、第9回評議員会 議事録(抜粋)

日時：平成13年5月24日（木）

12:10～13:20

場所：昭和大学1号館5階会議室

開会宣言、事務局より理事・監事会、評議員会の定足数の確認（会則第24条）。

議長に佐藤会長が選出され、佐藤会長より挨拶があった。

1. HAB協議会平成12年度活動報告

須賀総務担当理事より、「平成12年度活動報告」に基づいて報告された。佐藤会長から、質疑応答の確認があり「平成12年度活動報告」が了承された。

2. HAB協議会平成12年決算報告

照沼財務担当理事から、「平成12年度決算（案）」に基づいて報告があった。

一般会計については、本年度当初予算に「顧問会議」の費用が計上されていなかったので、「会議費」と「旅費交通費」の実績が予算を大幅に上回ったが、第22回理事・監事会において「顧問会議」の費用が了承されたため、補正予算で計上することとなった経緯が説明された。なお次年度予算では、「顧問会議」を項目立てたいとの提案があった。

特別会計については、収入の部「流動研究員受入」は、実際には流動研究員受入などによる共同研究とヒト試料配布等による収入の合算で計上されているため、来年度以降については、「流動研究員受入」と「ヒト由來試料」を別項目で計上したいとの説明があった。支出の部「相互作用研究事業運営費」の中には、「副材料費」も含まれていることの説明があった。従来は「補助金収入」で副材料費の一部負担が出来たが、本年度は「補助金収入」が少なかったためと、「副材料費」項目がなかったため「相互作用研究事業運営費」に計上されたので、本年度予算を大きく上回った補正予算となったとの説明があり、来年度からは「副材料費」を新たに追加項目としたいとの提案があった。

支出の部は、平成12年度予算より、支出額が500万円弱減った為に当期の収支差額が260万円の黒字と報告された。但し、昨年5月の総会で報告があった財産目録について、繰延資産として「開発費」に充当している一部資産を本年度精算処理したとの説明があった。

なお、照沼理事より、出向所員の人事費については来年度予算で検討して頂きたいという意見があった。佐藤会長より、「平成12年度決算（案）」について質疑応答の確認があり、「平成12年度決算」は承認された。

引き続き、川原監事より平成13年4月24日事務局から提出されたHAB協議会平成12年度収支決算書について証憑書類を精査した結果、適正妥当と認められたことの監査報告があった。

また照沼理事からは、本年度より消費税課税事業者となるため、税理士と相談の結果、3月末に消費税簡易課税制度選択届出書ならびに消費税課税事業者届出書を所轄税務署に届出されたことが報告された。

3. HAB協議会平成13年度活動報告（案）

須賀総務担当理事から、「HAB協議会平成13年度活動計画（案）」に基づいて説明があった。

1) 第8回HAB協議会学術年会について

本日、昭和大学上條講堂で杉山教授（東京大学）が年会長として開催されており、また、来年度の第9回HAB協議会学術年会は吉田教授（昭和大学）が年会長を内諾したとの報告があった。

2) 第2回顧問会議について

第1回顧問会議が大変有意義な会議だったので引続き第2回も開催することとし、期日・主題については雨宮理事を中心に今後検討することになった。

3) 第3回機能研セミナーについて

佐藤会長が素案をまとめることとなり、意見ならびに提案があれば会長宛にすることになった。

4) 公開市民講座（案）について

佐藤会長から、ヒト組織・細胞を含むヒト由來の資源についての啓蒙という意味で一般市民に情報を提供していくこうというのが主旨であり、当協議会だけでなく他の学会や団体、HS財団、製薬協と協力して、実施されるような会になるように企画したいとの説明があった。

これに関連して、雨宮理事からは、「公開市民講座」は大変有意義であるので是非実現して頂きたいとの意見が述べられた。

5) 薬物相互作用データベース研究班について

2月22日開催の研究班幹事会および総会で了承され、本年10月を目処にプロトタイプを作成し、来年4月には一般公開をホームページで行い、医療関係

者がアクセスすることが可能になるということを検討しており、詳細については幹事会・総会で決定するとの報告があった。また、「薬物動態」誌に池田理事を中心に幹事会でプロトコールを掲載する準備が整いつつあることの報告が追加された。

6) 犀長類機能研究所の活動計画について

説明があり、「3. ヒト組織の供給、使用に関する国際的な情報の提供」については、後ほど佐藤会長が3月末にNDRIを訪問した際の報告があることの説明が須賀理事よりあった。

佐藤会長より「平成13年度活動計画（案）」について質疑応答の確認後、「平成13年度活動計画（案）」が了承された。

4. HAB協議会平成13年度予算（案）

照沼財務担当理事からは、「平成13年度予算（案）」について説明があった。

一般会計については、「顧問会議」費用が計上され、本年度とほぼ変更ないとの説明があった。また、NDRIから肝臓1体当たり現状の1,000ドルから3,000ドルに値上げするとの通知があった旨の報告があった。

雨宮理事からはヒト試料（ミクロソーム等）については、他社との比較表を作成して、定期的に調べる必要性があるとの意見があった。また、将来的に見てもNPO化・財団化を検討していく上で、適切な価格の設定を考えるべきで、定期的に見直す必要もあるのではないかとの意見があった。また杉山評議員からは、良いグレードの物と悪いグレードの物のクオリティーの比較等をしていただきたいとの意見があった。

照沼理事から「労務費」については、900万円計上しているが、それ以外に今年度は2名、昨年度は3名の給与手当は予算に組込まれておらず、株生体科学研究所からの出向を受けていることの説明があった。来年度については、当協議会の予算に計上できるように考えていただきたいとの提案があった。これについては、各委員からNPO化も含めて出向者の労務費を支払うことのできるように考えなければいけないとの意見が多くあった。

引続いて、照沼理事からは特別会計の予算（案）について説明があり、支出の部については「副材料費」が追加され、管理費の「人件費」について現在事務局の仕事と機能研の経理・総務管理を一人でこなしている為、人員の増員を考えて「人件費」を計上したとの説明があった。

「平成13年度予算（案）」は、一同の承認を得た。

5. 評議員選出規定（案）ならびに追加推薦の件

須賀総務担当理事から、「評議員選出規定（案）」（資料5）について説明があった。第4期評議員名簿（資料P.18）より、現在の評議員は32名との報告

があった。「評議員選出規定（案）ならびに追加推薦」については原案通り承認された。

6. 顧問会議について

顧問会議は、現行の会則の中で評議委員会に則った会長の諮問機関として対応していくことで了承された。本年度は雨宮理事を中心に第2回の会議を開催することが確認された。

7. HAB協議会の財団化・NPO化について

佐藤会長から、第3期役員会で財団・社団化について検討し、NPOについても経済企画庁を訪問するなど、前理事会で検討したが、その際にNPO化できなかった経緯が説明された。先日の担当理事会で今後NPO化を再度検討すべき時期に来ているのではないかという意見があった為、経済企画庁と東京都のNPO関係資料を入手したとの説明があった。

雨宮理事からは、NPO化および法人化という大きなメリットは研究助成費の応募に対して主体になる組織に成り得るという点であり、現状の財政的な観点で人件費援助も解消されるという意見があった。

岡評議員からは、NPO化することによって、海外においても法人化することで信用も得るし、国内状況も変化し多様化しているため、現況を脱皮してNPO化に踏切る事は今後の展開に大きく左右するとの意見であった。

NPO化した場合のHS財団との関係は維持できるのか、また相互関係があってHS財団の意見を考慮しながら進めるべきであるという意見もあり、佐藤会長は厚生省やHS財団には事前に相談なり意見を伺う必要があるが、財政面も踏まえて独立できる体制を作る必要があるとまとめられた。

(文責：HAB協議会事務局)

5. 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靈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. ホームページ移転のお知らせ

この度、より多くの方々に役立つ内容を盛り込んで、ホームページを移転しました。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。

新 URL <http://www2.odn.ne.jp/hab>

内容

「設立趣意書」、「会則・内規」、「活動報告」、「理事・監事・評議員会」、「顧問会議」、「倫理委員会」、「学術年会・セミナー」、「事務局からのお知らせ」、「機能研ニュース」、「NDRIのご紹介」、「薬物相互作用データベース研究班」、「関連情報リンク」

新設コーナー

「ヒト組織バンク情報」

HAB協議会が保存しているすべての組織の最新情

報（ドナー情報・画分在庫情報）を掲載しております。組織や画分の在庫以外のご要望につきましては、可能な限り御応対させていただきます。

「オピニオン」

ヒト組織に関する論説、寄稿論文などを掲載いたします。皆様からの投稿もお待ちしております。

「掲示板（質問箱）」

創薬におけるヒト組織の利用に関して、技術上のご質問や、入手・使用に関する疑問などすべてのご質問を受付けいたします。匿名でも結構です。多くの方々に自由に発言していただける場にして参りたいと思います。

その他、ご意見・ご要望等がございましたらご遠慮なくお申し付けください。

4. 正会員および賛助会員

正会員数は89名です。賛助会員は次頁のとおりです。

◎ 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

問合せ先：HAB協議会事務局（巻末参照）

賛助会員名簿表（50音順）

	社名
1	味の素株式会社
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
5	株式会社大塚製薬工場
6	小野薬品工業株式会社
7	科研製薬株式会社
8	キッセイ薬品工業株式会社
9	杏林製薬株式会社
10	協和醸酵工業株式会社
11	キリンビール株式会社
12	グラクソ・スミスクライン株式会社
13	興和株式会社
14	埼玉第一製薬株式会社
15	三共株式会社
16	参天製薬株式会社
17	サントリー株式会社
18	財団法人残留農薬研究所
19	株式会社三和化学研究所
20	シェリング・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	株式会社ソムラ
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	株式会社ニッショ一
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	日本チャーリス・リバー株式会社
49	日本ベーリングインターナショナルハイム株式会社
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・アップジョン株式会社
58	藤沢薬品工業株式会社
59	富士写真フィルム株式会社
60	富士レビオ株式会社
61	三菱東京製薬株式会社
62	明治製薬株式会社
63	持田製薬株式会社
64	山之内製薬株式会社
65	ヤンセン協和株式会社
66	ライオン株式会社
67	リードケミカル株式会社

(2001年7月31日)

6. 編集後記

暑い夏です。テレビでは高校球児達が熱い青春の1ページを思い出として残すべく、闘い続けています。そのひたむきさや純粋さは昔も今も変わらず、私たちの胸を打つものがあります。一方新薬開発競争は、そのような感慨に浸っている暇もないほど目まぐるしく進展を遂げつつあります。

今回のニュースは第8回HAB協議会学術年会の特集となりました。杉山雄一教授(東京大学大学院)が年会長をつとめ、「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」というタイトルで、5月24、25日に昭和大学で開催されました。

シンポジウムでは医薬品の開発段階においてヒト組織を用いた*in vitro*試験を有効に生かすための方法論について、国内外の産官学の専門家を招いて国際的なレベルでの進展が紹介されました。

HAB協議会事務局の獅山喜美子さんが7月をもって退職されました。HAB協議会が今日の体制を確立する過程での事務局職員のみなさんの働き特にその中心的役割を果たしてこられた獅山さんにはわれわれ役員も大いに頼りにしてただけに、抜けられる痛手ははかり知れません。獅山さんの今後の活躍と安寧をこころから祈る次第であります。それとともに、われわれ役員もしっかりしてHAB協議会の健全な維持・発展に勤めなければならないと思います。

(総務担当理事 須賀哲弥)

Newsletter, Vol.8, No.1

2001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	佐藤 哲男