

## 薬物動態研究へのヒト臓器の利用 —研究者はどのような規範に立つべきか—

東京薬科大学薬学部 教授 須賀 哲弥

薬物の有効性・安全性を評価するための非臨床研究の段階で、ヒト臓器を用いた研究が必須であることの認識が高まってきた。これを推進するためには社会的コンセンサスを構築することが重要な要件となっており、その点で日本は諸外国に遅れをとっている。これには社会的・歴史的背景が関わっているとされるが、ヒト臓器・組織を外国からの供給に依存し続けることには、もはや国際的な批判に耐え得ない。いまやそれをどのように推進するかアクション・プログラムの策定が模索されている。

薬物動態研究は技術の進歩と相俟って急速な発展を遂げ、同時に動物実験の結果をヒトに外挿するための研究も活発に行われている。にも拘らず動物実験の成果をヒトに外挿することに限界も指摘されている。動物実験から臨床研究への橋渡しとして、ヒト臓器・組織を用いた *in vitro* 研究の有用性は高い。そのためにヒトの新鮮な臓器・組織・細胞、酵素標

品、さらにはヒト酵素を大腸菌などに発現させたものなどが利用されつつある。

しかし、ヒト試料の利用は社会的、倫理的な制約があり、極めて困難な状況にある。ヒト標品を用いた研究は、科学的・道徳的な規範に立って進めなければならない。その原点は、人類の健康と福祉に寄与し得る研究であるかという点であろう。すなわち、(1)社会への貢献—その研究が社会の健康・福祉にどのような効果をもたらすか、(2)科学的必然性—ヒトでなければ出来ないものか、他の技術や動物では出来ないのか、(3)ヒト臓器の有効利用—臓器の保存や取扱いが適正か、そして(4)情報の公開と共有、などが重要と考えられる。

研究の倫理性を評価する第三者機関の役割が重要であり、その中でHAB協議会はどのような役割を果たし得るのか、今後の活動に期待したいものである。

### 目次

#### 薬物動態研究へのヒト臓器の利用

##### —研究者はどのような規範に立つべきか—

東京薬科大学薬学部 須賀哲弥…………… 1

#### 第3回学術年会(II)

##### A. 招待講演

##### 「薬物相互作用情報に関係する公的対応の現状と今後」

厚生省薬務局安全課 尾崎福栄…………… 2

##### B. 一般講演

##### ゾニサミドの血中動態に及ぼす抗てんかん薬の影響

##### —ラットおよび臨床における—

広島大学医学部 北浦照明・他…………… 4

#### 霊長類機能研究所報告

1. NDRIからのヒト試料のデータ…………… 7
2. 「薬物相互作用のデータベース作成班」の発足…………… 8

#### 第10回理事会議事録(抜粋)…………… 9

#### 第4回学術年会予告…………… 10

#### お知らせ

- I. 流動研究員の募集…………… 11
- II. 「会員の頁」に掲載する原稿募集…………… 11
- III. 正会員数および賛助会員名簿…………… 11
- ◎ 賛助会員の募集

## 第3回学術年会(Ⅱ)

### A. 招待講演

#### 「薬物相互作用情報に係る公的対応の現状と今後」

尾崎 福栄

厚生省薬務局安全課

##### 薬物相互作用に関する我が国の現状とその重要性

我が国では、高齢化の進展、疾病構造の変化のため複数受診が多く見られるようであり、たくさんの薬が使われたりする。ある高齢の患者の薬剤併用の状況調査によると、4～6剤の併用が通常であり、人によっては21剤併用している例もある。一般に、高齢の患者になるほど合併症を持っているので複数受診し、それぞれ別の系統の薬を投与されるということになり、薬物相互作用が起きやすいことが心配される。しかし、薬物相互作用は必ずしも高齢者に限らない。

最近の例では、カルバペネム系抗生物質とバルプロ酸ナトリウムとの相互作用が原因と考えられる副作用情報が報告されている。これはバルプロ酸ナトリウムを服用中のでんかん患者に肺炎が生じ、治療のためカルバペネム系の抗生物質を併用したところ、バルプロ酸の血中濃度が低下し、てんかんの発作が頻発したというものである。

具体的な症例概要を示すと、12才の女子にてんかんの治療薬としてバルプロ酸ナトリウムとフェニトインを投与していたところ、肺炎が生じた。それに対しカルバペネム系抗生物質Aを投与したところ、3日目に眼振発作が頻発し始めた。抗生物質Aの投与を中止したところ眼振発作が減少した。その後、4日目に今度は同じカルバペネム系の別の抗生物質Bを投与したところ、再び眼振発作が頻発し、投与を中止したところ再び減少した。抗生物質Aを投与する前、バルプロ酸の血中濃度は50 $\mu$ g/ml近くあったが、抗生物質Aの投与を始めて3日目以降徐々に減少し、最終的には10 $\mu$ g/ml以下になった。そこで抗生物質Aの投与を中止したところ、血中濃度は元に戻ったが、抗生物質B投与後またバルプロ酸の血中濃度が低下したというものであった。

このような状況に対し、厚生省は相互作用の症例報告と研究報告の提出を情報を知ったときから15日または30日までに企業に求めている。15日期限のものは、添付文書の記載内容を基準とし、そこから予測されないようなもので、死亡症例またはそれにつながる症例といった重篤なものが対象となる。30日期限のものは、添付文書には記載されているが重篤なもの、及び添付文書に記載されていない医師や歯科医師が重篤と認めたものが対象である。これらの

情報は、中央薬事審議会の副作用調査会に諮り、評価しその対応を決めている。報告の薬剤が、報告の副作用の発生と因果関係があるかどうかを評価し、同種の情報がある程度蓄積されれば、添付文書の変更を支持することになる。なお、副作用情報を企業側でも収集、蓄積し、必要に応じて自主的に添付文書に反映されることも可能である。

##### 薬物相互作用に関する添付文書の問題点

添付文書には「使用上の注意」を記載することが要求されている。「使用上の注意」は、「警告」、「一般的注意」、「禁忌」、「慎重投与」、「相互作用」等の項目に分けて記載することになっており、「相互作用」の欄には、併用薬により効果の減少、副作用の増強が起こる場合など、臨床的に意味ある組合せを記すことになっている。物理療法（例えば放射線療法）、飲食物（グレープフルーツ）、喫煙、飲酒が影響を及ぼす場合も記入することとしている。相互作用に関する重要な情報が、論文として発表されたり、症例としても明らかになった場合には、それが「相互作用」の欄に反映されるであろう。研究発表会での情報公開では、当該の学会に出席した人達には情報が伝わるだけであるので、ある意味で、添付文書に記載されて始めて公的に認められたと考えることができる。

一方、現在厚生省では「添付文書の見直し等に関する研究班」が設けられ、東京大学の伊賀先生を分担研究者とし、相互作用欄の記載を検討している。この班における添付文書についての検討点と現状は以下のようである。①作用機序についての記載が不十分であるのは、実際その情報が無いまたは少ないためなのか。②添付文書の内容が不明確なのは、一般販売名ではなくて、成分名で記載されていることによるのではないか。③一方の薬剤の添付文書の相互作用欄には記載されていて、もう一方の薬剤には記載されていないことは問題ではないか。そして研究班は、相互作用欄の記載の仕方を次のように提案している。すなわち、①機序を明記すること、②動物データに関しても主要な情報を積極的に取り入れること、③類似薬の相互作用報告も適宜取り入れること、④記載様式は表形式で色刷りにして見やすくすること、⑤相手側医薬品との相互作用の記載内容との整合性を確保することなどである。

### 医薬品の適正使用と添付文書の役割

私の属する「医薬品適正使用推進室」は、以前は、「副作用情報室」という名称であった。今までは医薬品について製造から販売段階までの規制をしていたのを、更に進めて使用段階まで言及していくこととなり改称された。私たちは、「適正使用」とは「医師が的確な診断を行い、患者の症状に合った最適な薬剤、投与経過、用法を決定すること、これを薬剤師が正確に調剤すること、そして患者に十分説明をし、患者はそれを理解し、正確に使用すること、その後、効果や副作用を評価し、処方フィードバックする一連のサイクルである。」と定義している。これらを行っていくためには企業は副作用情報を積極的に収集し、評価して医師に絶えず伝達していく必要がある。このような医薬品に関する情報の流れの中心的な役割を果たすのが添付文書ということになる。「適正使用」を言い替えば、医薬品の効果を医療の現場で最大限に発揮させ、かつ副作用発生のリスクが最小限になるように対応していくことになる。

添付文書の「使用上の注意」に書かれる事項には、根拠がなくてはならない。例えば副作用は、起こっているという事は分かるが、その機序までは十分分からないことが多い。従って、複数の事例が生じてから添付文書に記載するのが通常なので、どうしてもはじめの症例の報告時点から遅れが生じがちということになる。添付文書の改訂のこのタイムラグをなくす方策を今後とも検討する必要がある。また、相互作用の場合、患者の病態は多様なので薬の組合せは場合によっては無限大になってしまう。承認時に予測できるような一般的な組合せで薬物治療法が行われるならば相互作用の有無を見つけやすいが、実際の現場ではそうはいかない場合が多いのではない。それを考えると添付文書の情報は、できるだけ詳細に何でもかんでも記載することが有用なのかもしれないが、実際にはある程度限界があると考えている。即ち、副作用が発生してしまえば治療すべき個々の患者が医師の目の前にいるわけで、直ちに、どう対応するかが重要となり、添付文書の出番はそこには必ずしもない。そこで、本協議会が推進してきているようなヒト組織を有効に利用し、そこから得られた相互作用等の知見を速やかに応用できるようにすることは、行政としても非常に重要なことだと考えている。現状では、まだ研究段階であると思われるが、最終的に現場で実際に使用出来る、容易で正確で迅速な方法が開発されれば、添付文書で限界と考えられた部分が補完されるのではない。方法が科学的に標準化されるようになれば、添付文書と現場で得た情報、加えてヒト組織を使用して得た情報を組み合わせて、先に説明した適正使用のサイ

クルを回すことが出来ると考えられ、大いに「適正使用」が推進されると思われる。研究者はなるべく早く成果を出していただきたい。現場では早急に情報を欲している。このような研究は、最終的に患者のためにどれだけ貢献できるかで評価されることだと思う。研究には様々なテーマや進め方があると思うが、先に述べた状況を念頭に置いて、まずは出来るだけ具体的に、貢献度が高い対象を選び、研究を進め、体系的に進めることが成果を得るための早道だと考えている。地道な努力を今後とも継続し、先に述べた点を十分理解して研究を進めてほしいと考えている。特に、今回の学術年会のテーマは「ヒト組織の有効利用」ということであるが、その資源自体が非常に貴重であるから、研究の進め方は特に重要であろう。

### まとめ

以上、薬物相互作用情報を中心として副作用情報について論じてきたが、副作用の未然防止対策としては、第一には医薬品の市販直後の重点的な副作用情報等の収集、評価、医療関係者へのその情報の伝達を達成させることが挙げられる。治験は、有効性をはっきりさせるために、投与条件を限定して行われるが、承認後は医療の場で多様な病態の患者に使用されるため、考えてもみなかった状況が起きることがあるからである。最近のドクターレターをみると、重大な副作用がほとんど6ヶ月～1年以内に起きている。この時期は市販後の様々な併用のため副作用が生ずる時期とも言えるので慎重に観察しながら使用すべきであろうと考えられる。第二には確実な情報伝達のために、今後、添付文書を改訂し、見やすく読みやすくすることだと考えている。その他、行政自体の対応として、問題となりそうな副作用シグナルの早期抽出をどうするかが挙げられるが、そのための手法の開発やコンピューターを用いての整理などを今後進めていくことが考えられる。今後は、未然防止対策、発生防止対策を中心に進めていくことが考えられるが、特に、重篤な症例を発生させない対策を進めたいと考えている。未知のものが起こる可能性をなくすることは容易ではないが、重篤なものの発生はその使用法に関係することが多いので、この点を考慮した方策を考えていきたい。

「ヒト組織の有効利用」として試験方法の開発は、未然防止対策に寄与すると考えられる。何故ならば未然防止対策は添付文書対策などのような企業が中心となる対策と、医療の現場で医療関係者が対応する対策と2つに分かれるが、医療の現場でできる対応の方は、現行では手だてが十分に確立していないので、本研究の様なものの発展が重要であるからである。また、ここで一番留意して欲しいのは、研究の進め方である。ヒト組織という貴重な試

料を用いての研究活動であるので、体系的に進められて、速やかに成果を提出して頂ければと期待している。研究の成果がある程度あがれば、即ち、患者のために有用だという事例が出てくれば、大きな研究支援も可能かと思うので、地道な努力かもしれないが、是非続けて欲しい。また、ヒト組織を使う分野のみならず、細胞や微生物を利用し、薬物相互作用の一般的な情報を収集する動きもあると思うので、是非、それらの分野と十分情報交換し、研究が効率的に進展するようにして欲しい。また、他の分野との交流は非常に重要であり、臨床や基礎研究とも是非意見交換していただきたい。

最後に繰り返しになるが、公的対応としては、大事な医薬品情報を医療関係者にいかに伝達・提供するかが最も重要だと考えている。その情報が患者の痛みにより成っていることを忘れてはいけないと考えている。各患者にとって、ある医薬品のその人での副作用の発生の可能性が前もって分かればそれを減らせるので、是非今回のヒト組織の有効利用については、副作用の予測に着目して、今後とも地道な努力を進めてほしい。ある程度成果が出れば、国としてもバックアップが出来ると思うので、今後とも努力をお願いしたい。

(文責：HAB協議会事務局)

## B. 一般講演

### ゾニサミドの血中動態に及ぼす抗てんかん薬の影響

#### —ラットおよび臨床における—

北浦照明、佐伯康之、田中直美、木村康浩、三宅勝志、木平健治

広島大学医学部附属病院薬剤部

一般に、抗てんかん薬は有効血中濃度域が狭く、疾患の性質上、長期連用や他剤併用が余儀なくされ、薬物相互作用が問題となる薬物の一つである。ゾニサミド (ZNS) は近年開発された抗てんかん薬であり、ZNSの薬動学的、薬力学的挙動のみならず他剤との相互作用やそれらが及ぼす動態への影響については未だよく解明されていない。そこで、ラットを用いてZNSの血中動態と、これに及ぼす他剤〔フェノバルビタール (PB)、バルプロ酸 (VPA)、カルバマゼピン (CBZ) およびフェニトイン (PHT)〕の影響を *in vivo* および *in vitro* (蛋白結合、赤血球分配および肝代謝) で検討し、併せてTDM (Therapeutic Drug Monitoring) 業務を通して得られた患者データを解析し、それらの関係を比較検討した。

#### 実験方法

**ラットにおけるZNSの血中動態** Wistar系雄性ラット (230-280g) を用い、以下の各群につき、血中濃度を測定した。1) ZNS単回静注投与 (20mg/kg) 群、単回経口投与 (10、20、40mg/kg) 群、および多数回経口投与 (20mg/kg、10日間連投) 群、2) ZNSと他剤 (PB、20mg/kg; VPA、40mg/kg; CBZ、50mg/kg; PHT、50mg/kg) の同時投与群、3) 他剤を前処置 (9日間連投) 後、ZNSと同時に投与した群。但し、PHTは腹腔内投与、他の薬剤は経口投与で行った。

**ラットにおける蛋白結合** 限外ろ過法 (Amicom Centrifree micropartition system, Amicon Co., U. S.A.) で測定した。単独時ではZNSが10、20および50μg/mlとした。また、ZNSに他剤が1種共存した

場合はZNSが20μg/ml、PB、VPA、CBZ、PHTは各々25、50、10、25μg/mlとした。

**ラットにおける赤血球分配** ラットより採取した赤血球をpH7.4、1/15Mリン酸緩衝液 (300mOsm) で洗浄後、赤血球浮遊液を調製した。同じ緩衝液で調製した各種濃度の薬液と混合し、37℃で平衡到達後、遠心分離しメディウム中の薬物濃度を求めた。また他剤が1種共存した場合についても同様に行った。

**ラットにおける肝酵素の誘導と阻害** 酵素誘導実験では他剤で前処置 (9日間連投) した肝ミクロゾームにZNSを添加した。また、酵素阻害実験では無処置の肝ミクロゾームにZNSと他剤を同時添加し、NADPH存在下、好氣的条件下で行った。

**てんかん患者データ** 平成元年8月から平成8年2月までに当院でTDMを実施した患者のうち、1) 年齢60歳未満、2) 血中濃度が定常状態に達している、3) 服薬が正しく行われている、4) 採血を服薬後2～5時間以内に行っている、の項目を満足している延べ392例 (年齢0.5～59.3歳、平均16.0±11.2歳; 投与量1.2～23.3mg/kg/day、平均8.0±4.0mg/kg/day) を対象とし、投与量と血中濃度の関係、血中濃度一投与量比 (C/D) に及ぼす年齢の影響、C/D値に及ぼす他剤の影響等について検討した。ZNS濃度はHPLC法で測定した<sup>1,2)</sup>。

#### 結果および考察

**ラットにおけるZNSの血中動態** ZNSは静注、経口ともに血中から1-コンパートメントに従って消失した。吸収は良好で、血中濃度は投与量依存的に



上昇した。また、多数回経口投与による血中動態の変化や蓄積は認められず、線形動態が示された。次に、ZNSの血中動態に及ぼす他剤の影響を検討した (Table 1)。その結果、VPA併用およびその前処置によるZNSの有意な分布容積 (Vd/F) と上昇と血中濃度曲線下面積 (AUC) の低下が認められた。また、CBZ前処置によるZNSの有意な消失半減期 ( $t_{1/2}$ ) の短縮とAUCの低下、PB前処置による $t_{1/2}$ の短縮とAUCの低下傾向が認められた。一方、PHT併用による有意な変化は観察されず、ZNSはPHTの影響を受けにくいことが示唆された。

**ラットにおける蛋白結合** 各種濃度におけるZNSの蛋白結合率は28.6–33.3%と有意な変動は認められず、蛋白結合に飽和のないことが示された。また、他剤が共存した場合も単独時と比較して有意な差は観察されず、ZNSの蛋白結合率に及ぼす他剤の影響はないことが明らかとなった。

**ラットにおける赤血球分配** ZNS単独時の赤血球/メディウム中濃度比 (赤血球分配比) は濃度依存的に低下することが認められた。そこでScatchard解析した結果、親和性の異なる2種の結合部位の存在が認められた (Fig. 1)。また、他剤が共存した際のZNSの結合パラメーターは高親和性および低親和性結合部位ともに単独時と類似の値が得られ、ZNSの赤血球分配に及ぼす他剤の影響もないことが判明した。

**ラットにおける肝酵素の誘導と阻害** ZNSの代謝速度はCBZおよびPBの前処置により有意に上昇することが認められた (Fig. 2)。一方、VPAおよびPHTによる酵素誘導作用は認められず、*in vivo*実験の結果と一致した。また、ZNSに他剤1種を共存させた場合もZNSの代謝速度にいずれも有意な変化は観察されず、ZNSに対する酵素阻害作用は認められなかった。

これらのことから、*in vivo*実験で観察されたVPAによるZNSの有意な分布容積の上昇とAUCの低下は蛋白結合率や赤血球分配比の変化によるものではなく、他の要因に基づくことが示唆された。また、CBZおよびPBによるZNSの消失半減期の短縮とそれに伴うAUCの低下はこれら薬物の酵素誘導作用に基づくことが肝ミクロゾームを用いた代謝実験より明らかとなった。

**てんかん患者データ** 先ず、ZNSが単独で投与された患者延べ50例を対象として血中濃度と体重当たりの投与量との関係を検討した結果、両者の間に有意な直線関係 ( $y=3.57 \cdot x+1.65$ ,  $r=0.784$ ,  $p<0.001$ ) が得られ、ラットと同様に線形動態が示された。また、ZNS単独投与群を12歳未満と12歳以上に層別した結果、12歳未満群のC/D値は12歳以上の群に比較して有意に低い値 ( $3.08 \pm 0.85$  vs.  $4.55 \pm$

$1.14$ ,  $p<0.001$ ) を示すことが認められた。次に、ZNSのC/D値に及ぼす併用薬剤数の影響を検討した結果、いずれの年齢においても併用薬剤数の増加とともに有意に低下することが観察され、特に12歳以上の群で顕著であった (Table 2, Fig.3)。更に、比較的併用例が多かった1剤併用群で検討した (Fig.4)。その結果、12歳以上の群においてVPA併用によるC/D値の有意な低下が観察された。ZNSの蛋白結合率はVPA共存下で有意に低下 (3–4%) することを明らかにしている<sup>1)</sup>が、ZNSの蛋白結合率は約40%と低いことから、ZNSのC/D値の低下は蛋白結合率の変化のみでは説明できず、他の要因に基づくことが推察された。同様に、CBZ併用によるC/D値の有意な低下が観察され、ラットの*in vitro*実験からCBZの酵素誘導作用に基づくことが明らかとなった。一方、クロナゼパム併用ではC/D値の上昇傾向が観察された。12歳未満群においても同様な傾向が観察され、ZNSは併用薬の種類によって異なった血中動態を示す可能性が示唆された。更に、併用により有意な低下が認められたVPAおよびCBZの投与量、並びに血中濃度とZNSのC/D値との関係を検討した結果、いずれの場合も両者の間に有意な直線関係が認められ、ZNSのC/D値はこれら併用薬の投与量や血中濃度によっても影響を受けることが明らかとなった。

これらのことから、ZNSのC/D値は年齢、併用薬の剤数や種類、併用薬の投与量や血中濃度によって影響を受けることが判明した。

Table 1. Pharmacokinetic Parameters of ZNS after Oral Administration of ZNS (20mg/kg) in Combination with PB (20mg/kg), VPA (40mg/kg) or CBZ (50mg/kg) in Rats

Parameter	ZNS alone	+PB	+PB (pre.)	+VPA	+VPA (pre.)	+CBZ	+CBZ (pre.)
$k_a$ (h <sup>-1</sup> )	1.56 (0.31)	1.80 (0.13)	2.35 (1.23)	2.22 (0.92)	2.02 (0.53)	1.14 (0.32)	1.47 (0.36)
$t_{1/2}$ (h)	9.1 (0.6)	8.4 (0.9)	7.9 (1.0)	8.4 (0.4)	9.0 (0.8)	8.3 (0.7)	7.8** (0.2)
Vd/F (L/kg)	1.24 (0.11)	1.28 (0.08)	1.32 (0.06)	1.40 (0.11)	1.46* (0.12)	1.19 (0.10)	1.32 (0.13)
AUC ( $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ )	215.6 (7.2)	197.0 (35.0)	179.5 (22.8)	177.4** (9.6)	181.8* (21.7)	206.5 (21.6)	175.1** (13.7)

Each value represents the mean ( $\pm$ SD) of 4–6 rats.

\* $p<0.05$ , \*\* $p<0.01$ .

Table 2. Other Antiepileptic Drugs Co-administered with ZNS

Other AEDs	No. of samples	
	<12 years	$\geq 12$ years
-	25 (14.6%)	25 (11.3%)
Valproic acid	120 (70.2%)	106 (48.0%)
Carbamazepine	24 (14.0%)	83 (37.6%)
Clonazepam	50 (29.2%)	63 (28.5%)
Phenobarbital	32 (18.7%)	58 (26.2%)
Phenytoin	10 (5.8%)	44 (19.9%)
Primidone	19 (11.1%)	10 (4.5%)
Ethosuximide	7 (4.1%)	6 (2.7%)

<12 years, n=171;  $\geq 12$  years, n=221.

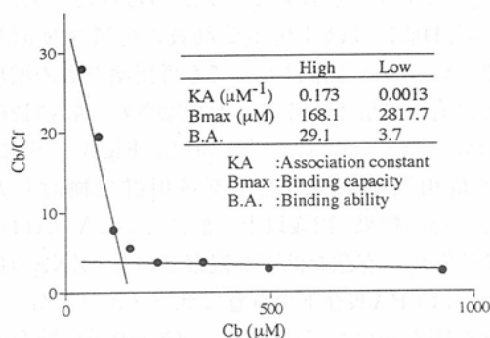


Fig. 1. Scatchard Plots of ZNS Binding to Rat Erythrocytes and Binding Parameters

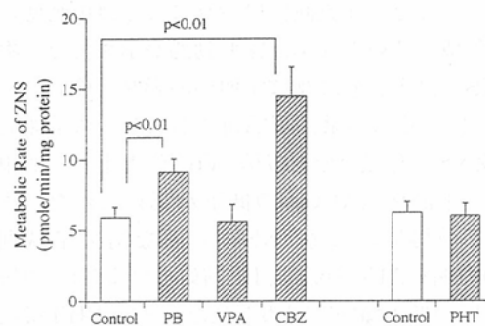


Fig. 2. Inducing Effect of Other Antiepileptics on Metabolism of ZNS (1.0  $\mu\text{M}$ ) by Liver Microsomes in Rats

Each bar represents the mean  $\pm$  SD of 3 rats. Pretreatment: PB (20 mg/kg), VPA (40 mg/kg), CBZ (50 mg/kg), PHT (50 mg/kg) for 9 days.

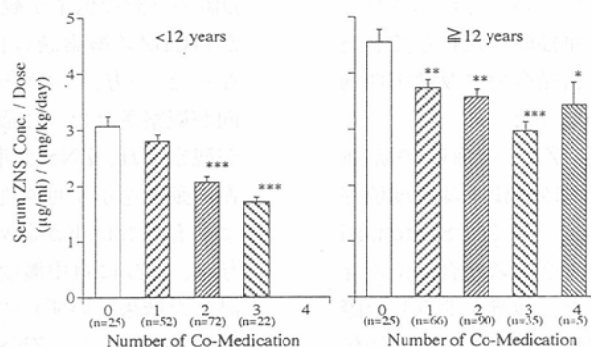


Fig. 3. Effect of Number of Co-medication on Serum Concentration/Dose Ratio of ZNS in Patients

Each bar represents the mean  $\pm$  SE. \* $p<0.05$ , \*\* $p<0.01$  and \*\*\* $p<0.001$ .

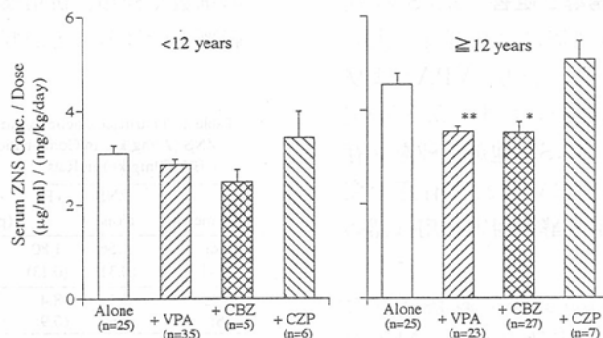


Fig. 4. Effect of Other Antiepileptics on Serum Concentration/Dose Ratio of ZNS in Patients

\* $p<0.05$ , \*\* $p<0.01$  and \*\*\* $p<0.001$ .

## 結語

ゾニサミドの血中動態に及ぼす抗てんかん薬の影響をラットおよび患者において検討した結果、臨床で認められたVPAおよびCBZによる動態変化をラットにおいてある程度予測し得た。これらのことから相互作用を検討する際の動物実験の有用性が示された。

## 引用文献

- 1) M.Kimura, N.Tanaka, Y.Kimura, K.Miyake, T.Kitaura, H.Fukuchi and Y.Harada : Factors influencing serum concentration of zonisamide in epileptic patients. Chem. Pharm.Bull.,40,193-195(1992).
- 2) M.Kimura, N.Tanaka, Y.Kimura, K.Miyake, T.Kitaura and H.Fukuchi : Pharmacokinetic interaction of zonisamide in rats:effects of other antiepileptics on zonisamide. J. Pharmacobio-Dyn., 15,631-639(1992).

# 霊長類機能研究所報告

## 1. NDRIからのヒト試料のデータ

NDRIから合法的に入手したヒト試料のデータとして、表1にはドナー情報、ヒト肝試料の送付状況

および形態学的所見を、表2にはヒト肝ミクロソームの分析結果のリストを掲載した。

表1 ドナー情報、ヒト肝試料の送付状況および形態学的所見

Lot No.	0101-96003	0101-96008	0101-96009	0101-96010	0101-96011	0101-96012	0101-96014	0101-96016	0101-970017	0101-970024
人種	メキシコ系	メキシコ系	白人	白人	白人	白人	メキシコ系	白人	白人	白人
性別	男性	男性	男性	男性	男性	男性	男性	女性	女性	男性
年齢	49歳	71歳	46歳	48歳	18歳	34歳	24歳	41歳	68歳	44歳
体重(kg)	64	85	82	126	72	85	60	51	68	69
身長(cm)	165	170	183	180	218	183	193	190	168	178
血液型	A+	O+	O+	A+	B+	A-	O+	O+	O+	O+
死因	脳出血	頭部外傷(交通事故)	頭部外傷(交通事故)	頭部外傷(交通事故)	頭部打撲	交通事故	心筋梗塞	不明	クモ膜下出血	脳出血
嗜好品	たばこ	1日1/2箱	1日2箱	1日2箱	1日2箱	なし	なし	10代から1日2箱	なし	30年間1日1箱以上
	酒	週3~4杯を20年間	常飲	多飲	1日1~2杯のビール	常飲	なし	週末にビール程度	なし	なし
	麻薬	なし	マリファナ	マリファナ	マリファナ	コカイン、マリファナ(数年前)	なし	なし	なし	なし
病歴	HAA/HBSag	Negative	Negative	No information	Negative	Negative	Negative	Negative	Negative	Negative
	HCV	Negative	Negative	No information	Negative	Negative	Negative	Negative	Negative	Negative
	HTLV III/HIV	Negative	Negative	No information	Negative	Negative	Negative	Negative	Negative	Negative
	CMV	Positive	Reactive	No information	Negative	Positive	Positive	Positive	Positive	Negative
	other									
救命治療時に用いられた医薬品	Mannitol	Dopamine	Dopamine	Alprazolam	Dobutamine	Phenytol	Ofloxacin	Phenytol	Phenytol	Mannitol
	Vancomycin	Mannitol	Alprazolam		Dobutamine	Thiamine	Thiamine	Dexamethasone	Dexamethasone	Furosemid
	Phenytoin	Lorazepam	その他		Norepinephrine	その他	Fentanyl	Dopamine	Dexamethasone	Acyclovir
	その他	Nitroglycerin			Vasopressin	その他	Phenytoin	Dobutamine	Acyclovir	Thyroxine
		その他					Mannitol	Vasopressin	Mannitol	Lorazepam
その他	50%脂肪肝						Toxoplasmosis: positive	Ibuprophen 800を常用		ZiacおよびVicodinを常用、20年以上前に割
	脳死日時	1994.09.19 20:30 (日本時間)	1996.05.04 02:00 (日本時間)	1996.06.09 03:30 (日本時間)	1996.07.16 21:42 (日本時間)	1996.09.13 23:56 (日本時間)	1996.11.11 03:00 (日本時間)	1996.12.02 01:00 (日本時間)	1997.01.22 06:00 (日本時間)	1997.02.18 04:15 (日本時間)
	機能研到着日時	1996.01.19 15:30 (日本時間)	1996.05.07 15:00 (日本時間)	1996.06.13 10:00 (日本時間)	1996.07.19 16:30 (日本時間)	1996.09.19 15:00 (日本時間)	1996.11.14 18:00 (日本時間)	1996.12.05 14:30 (日本時間)	1997.01.24 14:30 (日本時間)	1997.02.24 11:00 (日本時間)
	脳死から機能研到着するまでに要した時間	32.5時間	72時間	79.5時間	67時間	118時間	68.5時間	74.5時間	56.5時間	134時間
	輸送時の保存条件	凍結(-80℃)	凍結(-80℃)	凍結(-80℃)	凍結(-80℃)	凍結(-80℃)	凍結(-80℃)	凍結(-80℃)	凍結(-80℃)	凍結(-80℃)
形態学的所見	光学顕微鏡	空胞多い	核濃縮	空胞	白く抜けた細胞質	核濃縮	異常なし	やや核濃縮	やや核濃縮	低電子密度の細胞質
	電子顕微鏡	細胞膜・細胞質の崩壊	細胞質の崩壊	細胞質の崩壊	低電子密度のミトコンドリア基質	核濃縮	やや低電子密度のミトコンドリア基質	核濃縮	低電子密度の細胞質	低電子密度の細胞質
		細胞膜・細胞質の崩壊	細胞質の崩壊	細胞質の崩壊	低電子密度のミトコンドリア基質	核濃縮	やや低電子密度のミトコンドリア基質	核濃縮	低電子密度の細胞質	低電子密度の細胞質
		細胞膜・細胞質の崩壊	細胞質の崩壊	細胞質の崩壊	低電子密度のミトコンドリア基質	核濃縮	やや低電子密度のミトコンドリア基質	核濃縮	低電子密度の細胞質	低電子密度の細胞質
		細胞膜・細胞質の崩壊	細胞質の崩壊	細胞質の崩壊	低電子密度のミトコンドリア基質	核濃縮	やや低電子密度のミトコンドリア基質	核濃縮	低電子密度の細胞質	低電子密度の細胞質

\* 輸送に要した時間

HAA : Hepatitis-associated antigen (肝炎ウイルス関連抗原)

HBSag : Hepatitis B surface antigen (B型肝炎表面抗原)

HCV : Hepatitis C virus (C型肝炎ウイルス)

HTLV III : Human T-cell lymphotropic virus type III (ヒトT細胞リンパ性ウイルスIII型)

HIV : Human immunodeficiency virus (ヒト免疫不全ウイルス)

CMV : Cytomegalovirus (サイトメガロウイルス)

表2 ヒト肝ミクロソームの分析結果のリスト

Lot Number	Protein <sup>1)</sup> (mg/ml)	P450 <sup>2)</sup> (nmol/mg)	b5 <sup>3)</sup> (nmol/mg)	Enzyme activity						Relative enzyme amount						
				Aminopyrine <sup>4)</sup>	Aniline <sup>5)</sup>	Erythromycin <sup>6)</sup>	ECOD <sup>7)</sup>	CYP2C8/9/10 <sup>8)</sup>	CYP2C19 <sup>9)</sup>	CYP2D6 <sup>10)</sup>	CYP3A4 <sup>11)</sup>	CYP4A1 <sup>12)</sup>	CYP1A2 <sup>13)</sup>	CYP2C9 <sup>14)</sup>	CYP2E1 <sup>15)</sup>	CYP3A4/5 <sup>16)</sup>
0101-960003	15	0.15	0.21	1200	0.38	1100	130	31	5	41	220	760	5.2	32	75	82
0101-960008	20	0.36	0.27	1400	0.85	720	390	28	25	41	200	690	17	43	102	250
0101-960009	8.9	0.25	0.28	570	0.22	350	180	4	9	35	52	370	16	34	72	5.6
0101-960010	16	0.22	0.23	720	0.32	6	440	41	30	40	260	1200	30	72	87	1
0101-960011	5.1	0.02	0.32	360	0.38	660	39	8	4	12	9	140	7.6	32	91	2.7
0101-960012	12	0.33	0.29	520	1.10	250	460	5	3	16	120	760	17	60	88	32
0101-960014	26	0.77	0.27	4100	1.10	1100	520	190	—	73	2100	—	40	104	84	554
0101-960016	17	0.30	0.24	570	0.40	440	150	30	—	40	420	—	60	58	53	180
0101-970017 (冷蔵)	18	0.50	0.22	1700	1.40	620	770	280	—	170	560	5400	62	71	107	150
0101-970017 (凍結)	12	0.44	0.21	1100	1.20	500	620	190	—	92	350	4300	—	—	—	—

1) ProteinはBradford色素結合法によって求めた肝ミクロソームタンパク質の濃度を示す。

2) P450はOmura and Satoの方法に従い、酸化炭素差スペクトル法によって求めた。

3) b5はOmura and Satoの方法に従い求めた。

4) AminopyrineのN-demethylation活性(nmol/mg/min)はCochin and Axelrodの方法により測定した。

5) Anilineのhydroxylation活性(nmol/mg/min)はImaiらの方法により測定した。

6) Erythromycinのdemethylation活性(nmol/mg/min)はCochin and Axelrodの方法により測定した。

7) ECOD活性は、7-EthoxycoumarinのO-deethylation活性(pmol/mg/min)として求めた。

8) CYP2C8/9/10活性はTolbutamideのmethylhydroxylation活性(pmol/mg/min)として求めた。

9) CYP2C19活性はS-Mephenytoinの4'-hydroxylation活性(pmol/mg/min)として求めた。

10) CYP2D6活性はDebrisoquineの4-hydroxylation活性(pmol/mg/min)として求めた。

11) CYP3A4活性はDiazepamの3-hydroxylation活性(pmol/mg/min)として求めた。

12) CYP4A1活性はLauric acidの12-hydroxylation活性(pmol/mg/min)として求めた。

13) 4A7<sup>+</sup>ロティン<sup>g</sup>法により求めた値(pmol/mg ミクロソーム<sup>g</sup> 物質)である。

14) 4A7<sup>+</sup>ロティン<sup>g</sup>法により求めた値(pmol/mg ミクロソーム<sup>g</sup> 物質)である。

15) 4A7<sup>+</sup>ロティン<sup>g</sup>法により求めた値(pmol/mg ミクロソーム<sup>g</sup> 物質)である。

16) 4A7<sup>+</sup>ロティン<sup>g</sup>法により求めた値(pmol/mg ミクロソーム<sup>g</sup> 物質)である。

13)～16)の測定にはアマシヤム(株)の協力を得た。

## 2. 「薬物相互作用のデータベース作成班」の発足

近年の薬物療法は多剤併用投与が主流のため、患者への薬剤適正使用には薬物相互作用の迅速把握が不可欠であるといわれている。一方、動物実験データから臨床試験や安全性評価への外挿には限界があるため、最近、ヒト試料を用いての試験の必要性が

クローズアップされてきた。そこで当研究所では、多くの製薬企業のご協力の下で「薬物相互作用のデータベース作成班」を発足し、各製薬会社がすでに市販している医薬品について、米国のNDRIから合法的に入手したヒト肝臓の薬物相互作用のデータベース化を行うこととなった。



## 第10回理事会議事録（抜粋）

1. 日 時：1997年2月25日 15:00～17:00
2. 場 所：学会センタービル4階 事務局（文京区弥生2-4-16）
3. 議 事：

### 議案1：1996年度活動報告

資料に基づき佐藤総務担当理事より1996年活動報告が行われ、質疑応答の後全会一致で承認された。特に、霊長類機能研究所（以下「機能研」と略す）の主幹業務であるNDRIよりヒトの肝試料の入手に関しては順調に行われ、現在までに10検体が冷保存または凍結保存の状態で購入し、viability検定、活性測定等を行っている旨の報告が行われた。

主な質疑応答は下記のとおりであった。

NDRIから入手したヒト試料についてCMV virus陽性のドナーが多いが、危険性はないか。

矢野会長：CMVは日本でも陽性の人が多い。特に病原性の高いウィルスではないが、取り扱いに注意を要する。

佐藤理事：試料の取扱いは、バイオハザードとして十分注意している。機能研では取り扱いのSOPを整備しており、利用者に対して事前に情報を示し、取り扱い上の注意事項等の説明を行っている。

### 議案2：1996年度補正予算（決算見込み）案

資料に基づき重松財務担当理事より、1996年度補正予算案について説明がなされ、全会一致で承認された。

一般会計について（学会活動に関わる収支）

収入の部・正会員の増員が当初見込みより下回った。

- ・年会等の開催予定を2回としていたが、学術年会1回のみの開催となりその分が減収となった。
- ・厚生科研費特別研究班としての補助金収入を予定している。

支出の部・学術年会開催が1回だったため関係支出は予算を下回った。

- ・人件費は事務局員の交替の時期に一時2名の雇用体制となったため予算を上回った。
- ・印刷費は、Newsletterの別冊及び封筒等の印刷があり、支出が増加した。

特別会計（公益的な活動として実務を伴う活動に関わる収支）

収入の部・事業収入が当初見込みより下回った。

- ・補助金収入として研究助成金を（財）生体科学研究会から受けた。

支出の部・収入の減収に伴い労務費支出を削減した予算執行とした。

- ・材料費としてNDRIへの賛助会費、試料経費の支払い等を行った。
- ・備品としてデータベース化に必要とされるコンピュータ等、事務用品の整備を行った。

### 議案3：1997年度活動計画案

資料に基づき佐藤総務担当理事より1997年度活動計画案が説明され、討議の後全会一致で承認された。

主な討議、意見は下記のとおりであった。

- ・市販薬を用いた相互作用データベース化の作業が開始された。これには製薬企業が参加し、HAB協議会が保有するヒト肝試料を用いて公益的なデータを出すことの社会的意義は大きい。
- ・機能研におけるヒト組織の取り扱いについては、HAB協議会倫理委員会の承認内容を遵守し、慎重な取り扱いが必要である。
- ・ミクロソーム画分等細胞下画分は一般にヒト組織と認識されないもので、取り扱い上の注意の徹底、登録等書類の整備を行った上で機能研の責任で利用できるようにしていくことは研究活動を活性化することであり大いに進めるべきである。

### 議案4：1997年度予算案

資料4に基づき重松財務担当理事より1997年度予算案について説明があり、質疑応答等の後全会一致で承認された。主な説明事項及び質疑応答の内容は下記のとおりであった。尚、予算案の説明に先立ち、重松理事よ

りNDRIから賛助会費の値上げ(3万ドルから5万ドル)の申し出があったことが示され、今年度の実績および来年度の日本でのバリデーションスタディー、相互作用のデータベース化等の研究活動の充実のために理事会としてこれを全会一致で承認し、来年度予算特別会計に盛り込むことを了承した。

**特別会計について：**

- ・相互作用データベース化のための研究活動の増加に伴い、運用事業収入の増収を予算化する。
- ・支出として、NDRI賛助会費と値上げ、円安レート等の理由で来年度の材料費を増額することとした。

以上

(文責：HAB協議会事務局)

## 第4回学術年会予告

**主題** 医学・薬学領域におけるヒト組織の有効利用に関するシンポジウム  
ーヒト肝スライスを用いた薬物代謝試験の利点と問題点ー

**日時：**1997年5月15日(木)・16日(金) (15日年会終了後にミキサーを行います)

**会場：**富士写真フイルム(株)本社ホール (東京都港区西麻布2-26-30)

**主催：**HAB協議会

**協賛：**日本薬学会、日本臨床薬理学会、日本薬物動態学会、日本毒科学会、日本薬理学会

**プログラム**

**5月15日(木)**

9:15

**開会の辞** 矢戸 亮 (HAB協議会会長)

9:30~11:50

**International Workshop**

座長 山添 康 (東北大・薬)

野口英世 (第一化学)

Advantage and disadvantage of the microsomes, hepatocytes and slices of human liver for new drug development

**1)Application of liver slices to drug metabolism studies**

鈴木 聡 (霊長類機能研)

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

Alison Vickers (Sandoz Pharma, Switzerland)

**3)Hepatocytes *in vitro* as a model of *in vivo* drug metabolism**

Carol Green (SRI International, USA)

11:50~14:30

**昼食・休憩**

12:10~13:30

**理事会・評議員会**

14:00~14:30

**総会**

14:30~16:30

**一般講演 I** 座長 林 正弘 (東京理科大・薬)

五十嵐 隆 (日本ペーリンガー  
インゲルハイム)

16:30~17:30

**招待講演** 座長 須賀哲弥 (東京薬科大)

**The use of human tissue to conduct pharmacogenetic and drug metabolism studies**

Robert Diasio (University of Alabama, USA)

17:30~19:00

**懇親会**

**5月16日(金)**

9:00~10:00

**新プロジェクト**

座長 大塚峯三 (田辺製薬・安全研)

「薬物相互作用データベースの整備に関する研究班」

池田敏彦 (三共・分析代謝研)

10:00~12:00

**一般講演 II** 座長 小栗一太 (九大・薬)

小富正昭 (大塚製薬・徳島研)

12:00~13:30

**昼食・休憩**

13:30~16:00

**特別講演 I** Regulatory aspects of the use of human biomaterials in drug development

座長 栗津荘司 (東京薬科大)

川原幸則 (三共・分析代謝研)

clinic, and the role of studies *in vitro* with human tissue.

John Balian (FDA, USA)

2) Human biomaterials in drug development : scientific and regulatory considerations

Charles Tyson (SRI International, USA)

3) 医療の質の向上に貢献する医薬品情報

北田光一 (千葉大・医・薬剤部)

16:00~17:00

特別講演Ⅱ 座長 佐藤哲男 (霊長類機能研)

腎機能の種差: *in vivo* および *in vitro* 試験

遠藤 仁 (杏林大・医・薬理)

17:00

閉会の辞 佐藤哲男 (HAB協議会副会長)

## 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月には、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流動研究員を受け入れることとなりました。

1. 研究内容: 米国 NDRI (National Disease Research Interchange) と本協議会間の国際協定に基づいて輸送されてくるヒト試料を医薬品の非臨床試験に係わる基礎研究に有効利用する。

2. 資格: 国内の企業、大学、その他の研究機関に勤務する研究者で、申請に際して所属長の許可を得ている者。

3. 手続き: 所定の書類により申請し、本協議会会長の許可を得る。

4. 費用: 審査料と研究に要する実費のみ。

5. 研究場所: 原則として本協議会附属の霊長類機能研究所内において行う。

6. 問合せ先: HAB協議会事務局

### II. 「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。

### III. 正会員および賛助会員名簿

正会員数は83で、賛助会員名簿は下記のとおりです (1997年3月21日現在)。

### 賛助会員名簿 (50音順)

	社 名
1	旭化成工業株式会社
2	アマシャム株式会社
3	エーザイ株式会社
4	大塚製薬株式会社 徳島研究所
5	株式会社大塚製薬工場
6	小野薬品工業株式会社
7	鐘紡株式会社
8	協和醗酵工業株式会社
9	三共株式会社
10	参天製薬株式会社
11	サンド薬品株式会社
12	株式会社三和化学研究所
13	シェリング・プラウ株式会社
14	塩野義製薬株式会社
15	住友製薬株式会社
16	株式会社生体科学研究所
17	第一製薬株式会社
18	大正製薬株式会社
19	大日本製薬株式会社
20	大鵬薬品工業株式会社
21	武田薬品工業株式会社
22	田辺製薬株式会社
23	中外製薬株式会社
24	東京田辺製薬株式会社
25	日産化学工業株式会社
26	日本チバガイギー株式会社
27	日本チャールス・リバー株式会社
28	日本ペーリンガーインゲルハイム株式会社
29	日本ヘキストマリオンセル株式会社
30	根本特殊化学株式会社
31	バイエル薬品株式会社
32	萬有製薬株式会社
33	藤沢薬品工業株式会社
34	富士写真フイルム株式会社
35	三井製薬工業株式会社
36	三菱化学株式会社 横浜研究所
37	明治製菓株式会社
38	持田製薬株式会社
39	山之内製薬株式会社

### ◎賛助会員募集

年会費: 一口50,000円

問合せ先: HAB協議会事務局 (巻末参照)

## 編集後記

今回は巻頭言のご執筆を東京薬科大学薬学部須賀哲弥教授（当協議会評議員）から頂きました。須賀先生は「ヒト標品を用いた研究は、科学的・道徳的規範に立って進めなければならず、その原点は、人類の健康と福祉に寄与し得る研究であるかという点にある。」と述べておられます。当協議会ではこれに応えるべく、倫理委員会でヒト試料の使用法を十分に検討しており、霊長類機能研究所の仕事の一環としてヒト肝試料を用いての薬物相互作用試験のデータベース化を計る予定です。また本号では、霊長類機能研究所で入手したヒト肝臓に関する情報、ヒト肝組織を用いた研究の成果、HAB協議会議事録（抜粋）などを掲載しており、これらの情報が後に人類の健康と福祉に還元されることを念願する次第です。

編集担当 成田

### NEWSLETTER, Vol.3, No.2

1997年3月31日

発行  
編集

印刷・発行

HAB協議会

HAB協議会事務局

〒113 東京都文京区

弥生2-4-16

学会センタービル2階

TEL/FAX (03) 3815-1909

編集責任者

宍戸 亮