

## HAB協議会の目指す役割について

会長 宍戸 亮

ヒト組織の有効利用をテーマとした本協議会は設立されて既に3年を経過した。いよいよ我々はその目標と役割とを明確に指向してゆくべき時がきたのである。

本協議会は、去る5月15、16日には「ヒト肝スライスをを用いた薬物代謝試験の利点と問題点」をテーマにして第4回学術年会を開催した。そして、外国からの招待者を含めた多くの専門学者によって、具体的に我が国におけるこの分野の研究成果と問題点についての討議を行った。本協議会は、その設立にあたって、まずヒト臓器の有効利用の必要性を広く社会へアピールすると共に、实际的に諸外国に比べて立ち遅れている我が国のこの方面における研究の推進に寄与することを念頭とした。そして实际的に薬の副作用や相互作用に問題を抱えている行政当局においても我々の活動は強く支持されてきた。また幸いにして、我が国の現状では入手が不可能なヒト臓器については、米国 NDRI (National Disease Research Interchange) の協力を得て、研究用としてのヒト肝などの材料の提供を受けることができるようになった。これを受けて、本協議会では直ちにヒト臓器の

取り扱いについての倫理規制を明らかにするために、本協議会内に公正な第三者機関としての倫理委員会を発足させ、厳しい規制を行うことが決められた。同時にまた、本協議会内に発足させた霊長類機能研究所が中心となって、本協議会で扱う臓器について、その取り扱いや保存法の研究、ならびに会員研究者への試料提供など具体的活動が開始された。その結果、本年より本協議会は、具体的にヒト臓器を利用した基礎的研究を会員各位と共同で行うことが可能となってきたのである。

本号では、具体的に前記学術年会の記録の一部が掲載されており、これによって我が国のこの方面の現状と問題点について、会員のみならず、広く世間にその知見の普及をはかることができることが期待されよう。また、以上述べたことを踏まえて、本協議会はさらに一歩進んで我が国唯一の恒久的なヒト臓器利用の仲立ちと厳しい規制を行う非営利の準公的機関への脱皮をはかるべき時がきたと考えたい。引き続き、会員諸兄姉の絶大な協力を念じてやまない。

### 目次

#### HAB協議会の目指す役割について

会長 宍戸 亮 .....1

#### 薬物相互作用データベース構築に関する新プロジェクトについて

池田敏彦(三共株式会社 分析代謝研) .....2

#### 第4回学術年会

##### 特別講演 I

Regulatory Aspects of the Use of Human Biomaterials in Drug Development

1. Drug-Drug Interactions: Examples from the Clinic, and the Role of In Vitro Studies with Human Tissue

John Dikran Balian (FDA, USA) .....3

2. Human Biomaterials in Drug

Development: Scientific and Regulatory Considerations

Charles Tyson (SRI International, USA) .....4

#### 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) .....6

##### 特別講演 II

腎機能の種差: in vivoおよびin vitro試験

遠藤 仁(杏林大・医) .....6

第12回理事会議事録(抜粋) .....8

お知らせ .....9

##### I. 流動研究員の募集

II. 「会員の頁」に掲載する原稿募集

III. 正会員数および賛助会員名簿

◎ 賛助会員の募集

## 薬物相互作用データベース構築に 関する新プロジェクトについて

池田敏彦

三共株式会社 分析代謝研究所

ソリブジンと5-フルオロウラシル系抗悪性腫瘍薬の併用による薬害事故の発生以来、薬物相互作用に関する検討は医薬品を開発する上で必要不可欠のものとして捉えられてきている。薬物相互作用はだまかに分けて 1) 物理化学的相互作用、2) 薬理学的相互作用、および 3) 薬物動態学的相互作用の3種類に分類される。このうち物理化学的相互作用と薬理学的相互作用は比較的予測し易く、動物実験においても再現されることが多い。一方、薬物動態学的な相互作用については、ヒトと動物が薬物動態学的にかなり異なっている点があるので、ヒトで生じうるのか否かを予測することは比較的困難であるとされている。

### 1. ヒト肝臓試料の必要性

薬物動態学的相互作用の原因のほとんどは、肝臓に存在する薬物代謝酵素（チトクロームP-450）の阻害あるいは誘導であると報告されている<sup>1)</sup>。また同報告では、その約70%はチトクロームP-450の阻害が主たる要因であるとされている。従って、*in vitro*の試験系を用いて2種の薬物の代謝における相互の阻害を測定することにより、かなりの確度をもって*in vivo*における薬物相互作用を予測しうると考えられる。前述のごとく、動物のチトクロームP-450とヒトのそれとでは酵素学的性質を異にする点が多く、このことが薬物動態における種差の一つの原因となっていると考えられている。それゆえ薬物相互作用を調べる際にも動物肝臓試料を用いた結果では正確な予測ができない可能性が高いと考えられる。

一例として、クマリン7位水酸化酵素として知られているCYP2A6について、Boganらによるいろいろな動物種肝臓での測定結果を挙げる<sup>2)</sup>。それによれば、ヒトが最も高い活性を示したのに対し、ラット、マウス、ブタおよびイヌではほとんど活性が認められなかった。また、ウサギ、ウシ、スナネズミはヒトの15%~25%の活性であった。動物の中でヒトに近い値を与えたのはサルのみであった。このデータから言えることは、もしCYP2A6を介した薬物相互作用があった場合、それはラットやマウスでは当然検出することはできないということである。サルを使用すれば可能かもしれないが、ヒト肝臓試料が入手できるのならばそれで試験を実施したほうがより正しい結果を得ることができると考えられる。

### 2. 薬物相互作用データベースの構築

幸い、HAB協議会では米国NDRIからヒト肝臓試

料が合法的に入手可能である。この肝臓試料（肝ミクロゾーム）を使用して、既存のあるいは現在開発中の医薬品を用い、臨床的に考えられる組み合わせについて相互の阻害に関するデータを収集し（ $K_i$ 値）、さらには当該医薬品をヒトに投与した時の血中濃度および蛋白結合率に関するデータと合わせてデータベース化したものは相互作用を予測する上で非常に有用な情報になると考えられる。例えば、ある阻害薬物について、蛋白に結合していない画分の血漿中濃度をIとしたとき、相手の薬物の代謝速度は $1/(1+I/K_i)$ に低下すると計算される。既に臨床的に薬物相互作用することが知られた医薬品のデータと比較参照することも相互作用の予測に有効であろう。ヒトにおける薬物代謝酵素活性には個体差があることが知られているので、平均化のためにいくつかの肝臓をプールしたものについてデータベース構築を図る必要もあるであろう。薬物相互作用データベース研究班のワーキンググループでは、当面のところ種々の測定法や実験法を確立することとし、続いて研究班の拡大を行って広範にデータベースを構築していくの方針を立て、その方向で活動を開始した。なお、このような*in vitro*データの有用性は最近のFDAによるガイダンスにもうたわれている<sup>3)</sup>。

### 3. おわりに

チトクロームP-450には人種差も存在しており、CYP2C19は日本人に欠損者が多く、CYP2D6では欧米人に欠損者が多い。従って、薬物相互作用データベースは本来、本邦で得られる肝臓試料を用いてこれを構築していく必要があるであろう。このことが法的に容認される社会的環境が将来整備されることが待たれる。

### 引用文献

- 1) 千葉 寛. チトクロームP450を介した薬物相互作用. *ファルマシア* 31: 992-996 (1995).
- 2) D.P. Bogan, B. Deasy, R.O. Kennedy and M.R. Smyth, Interspecies differences in coumarin metabolism in liver microsomes examined by capillary electrophoresis. *Xenobiotica* 26: 437-445 (1996).
- 3) U.S. Food and Drug Administration, Guidance for Industry. Drug Metabolism/Drug Interaction Studies in the Drug Development Process: Studies In Vitro. April, 1997.

## 第4回学術年会

### 特別講演 I

## Regulatory Aspects of the Use of Human Biomaterials in Drug Development

### 1. Drug-Drug Interactions:

#### Examples from the Clinic, and the Role of *In Vitro* Studies with Human Tissue

John Dikran Balian

Clinical Assistant to Office Director

Office of Clinical Pharmacology & Biopharmaceutics

FDA, USA

#### 1. *In vitro*薬物相互作用研究の重要性

FDAにおいては薬物相互作用に関する研究事例についてのサーベイを1987-91年および1995年の2回にわたり実施しました。その結果、それぞれ117および86件と多くの薬物相互作用の研究が行われていることがわかりました。また、薬物相互作用による不幸な臨床死亡例も示されました。その後、疫学的データベースの探索や pharmacokinetics および pharmacodynamics、さらにヒト肝組織を用いた *in vitro* 試験により死因が究明されました。この中で *in vitro* 試験の果たした役割は大きいものでした。すなわち、これらのケースでは terfenadine と併用した ketoconazole は CYP 3 A 4 の基質であり、ketoconazole が terfenadine の代謝を阻害したことにより体内の terfenadine 濃度が増加し、それにより心毒性を生じたため患者が死亡したことが明らかになりました。

このように、*in vitro* 試験が重篤な薬物相互作用の予知に果たす重要性が認められ、またチトクロームやミクロソームの研究が脚光を浴び、市販前の *in vitro* 試験および相互作用研究、ならびに市販後の市場調査が求められてきております。

#### 2. Benzodiazepine 類の薬物相互作用に関する *in vitro* および *in vivo* 試験成績の添付文書への記載

Midazolam、triazolam および alprazolam は、benzodiazepine 類の抗不安薬であります。Alprazolam の例では、fluoxetine や fluvoxamine との併用により Cmax が激増し、精神運動に起因する筋運動を悪化させました。さらに、*in vitro* の研究によって、これらの薬物が alprazolam の代謝を強力に阻害することが明らかにされました。midazolam の場合、ketoconazole や itraconazole などの抗菌薬との併用により、AUC が10倍以上に増加し、通常よりも長い6時間まで作用が持続しました。Triazolam でも、ketoconazole や itraconazole との併用により

AUC が22倍、27倍以上に増加し、17時間も作用が続きました。これらの研究によって、triazolam は ketoconazole、itraconazole および nefazodone との併用が禁忌となり、alprazolam は ketoconazole や itraconazole と禁忌であると添付文書の副作用欄に記載されることになりました。また、警告欄には、これらの薬物は CYP3A の代謝を阻害し、クリアランスに影響を与える可能性があるという内容を追記することとなりました。

Fluvoxamine の場合、alprazolam と併用しますと、alprazolam の Cmax が100% 上昇し、その副作用が観察されました。この *in vivo* の所見と *in vitro* の試験結果から、fluvoxamine は CYP3A の強力な阻害剤であることが予測されました。その結果、fluvoxamine の添付文書の副作用欄には、「terfenadine、astemizole および cispride と LUVOX 錠との併用は禁忌であること」が記され、警告としては、「fluvoxamine は CYP3A4 の強力な阻害剤であると明確に示されたわけではないが、alprazolam との相互作用を生じる可能性がある」と記載されることになりました。

#### 3. SSRI 類の添付文書についての取り扱い

Fluvoxamine についての CYP3A4 の阻害効果が明らかになりましたので、同じ SSRI 類の薬物である fluoxetine、sertraline および paroxetine の製薬業者に fluvoxamine と同様の情報を添付文書に載せるように伝達しましたが、独自に *in vitro* 試験を実施するならば、その結果を添付文書に掲載すればよいとしました。その後、製薬業者はみな terfenadine を相互作用の対象薬として臨床試験および terfenadine と cispride を CYP3A 基質として *in vitro* 試験を実施しました。その結果、terfenadine との相互作用はみられませんでしたので、添付文書の薬物相互作用欄には、「CYP3A4 で代謝されるが、*in vitro* 試験では相互作用はみられなかった」と記載することとなりました。

#### 4. *In vitro*試験による薬物相互作用の予測

これまで示した例から、*in vitro*試験から臨床での薬物相互作用の予測ができるのかについて改めて検討したところ、「terfenadineおよびketoconazole」の場合ならびに「benzodiazepine類およびketoconazole」の場合は、「イエス」であり、SSRI類と3A4基質の場合は、「多分子予測可能」という結果でした。実際、すべての薬物相互作用が*in vitro*の試験方法からでは予測できるとは限りません。現行の*in vitro*法は、相互作用の可能性が「大きい」、または「ほとんどない」という場合に有用であり、中間的な阻害効果については判定が難しいので、*in vitro*試験と臨床の間でうまく相関をもたせるような研究を実施すべきであると考えます。

#### 5. 新薬開発における*in vitro*試験

新薬開発のごく初期にヒト肝組織を用いて適切な*in vitro*試験を実施することは有用です。

FDAのホームページ ([www.fda.gov/cder/guidance/clin3.pdf](http://www.fda.gov/cder/guidance/clin3.pdf))に示したように、代謝経路、阻害、誘導、影響なし、というデータを*in vitro*で試験するように勧めています。

新薬開発の初期には、*in vitro*試験で代謝経路を調べ、標準化合物との相互作用を試験し、臨床での相互作用試験の必要性を検討します。その上で、最終的にこれらの情報を添付文書へ入れることとなります。このように、医薬品業界向けの本ガイダンスの目的は、薬物相互作用を物理的、化学的性状や薬物動態の見地から検討することを促すことにあります。

#### 6. 新薬申請資料に望むこと

*In vitro*試験法は新薬開発に必須となっています。

すなわち、第一相試験では、新薬および主要代謝物がどのCYP分子種の基質であるかを決めます。さらに、薬物相互作用試験として、それぞれの対応するCYP分子種の阻害剤(典型的基質)との*in vitro*試験の実施です。第二相試験では、*in vitro*試験で明らかな相互作用がみられなければ、新薬と併用する可能性のある薬物との臨床試験のみでよいこととなります。すなわち、*in vitro*試験で知られた代謝経路以外により代謝される化合物との相互作用は試みなくてよく、これは、*in vitro*試験を反映させて、場合によっては臨床試験を省いてもよいということです。

#### 7. 薬物相互作用についての添付文書への掲載

この目的は臨床的に薬物-薬物または薬物-食品間の危険な相互作用を避けることにあります。ベネフィットを超えてリスクがある場合、既知の危険性について記されますが、理論的可能性については記載しません。警告と注意の欄は臨床上で危険な薬物-薬物および薬物-食品の間の相互作用を避けるためのものです。

#### 8. 総括

- 1) *In vitro*での試験法は、FDA、製薬業界および大学によって、臨床における信頼性を予測するものとして受け入れられています。
- 2) 新薬開発におけるヒト組織を用いた*in vitro*試験の利点の一つとしては、ヒトにおける薬物の代謝と安全性に影響する可能性のあるファクターを予測できることです。すなわち、*in vitro*試験の結果に基づいて、臨床での薬物代謝試験の焦点を決定できることです。

(文責：HAB協議会事務局)

## 2. Human Biomaterials in Drug Development: Scientific and Regulatory Considerations

Charles Tyson

SRI International, USA

私の経験から新薬開発に有用な情報、特にヒト組織を用いた研究を実施する場合の問題点などについて述べたいと思います。

#### 1. ヒト組織を用いた*in vitro*試験法

近年、予期せぬ薬物相互作用による死亡例などがみられたため、ヒト試料を用いた*in vitro*試験が数多く実施されるようになりました。*In vitro*試験法の開発には長い時間がかかっています。1986年には5種のヘパトサイトについて比較研究し、*in vivo*での代謝経路を示せるという画期的な方法が考案されまし

た。また、マイクロソームを用いた薬物代謝研究は、主として大学で広く実施されています。1985年から翌年には、精密スライス作製機が開発され、それ以後文献がみられるようになりました。*In vitro*の多くの研究が実施され、製薬業界も大いにその成果に期待しはじめています。ヒト組織を用いる*in vitro*試験は、来る21世紀には益々有効な方法となると考えられます。

#### 2. ヒト組織の入手システム

現在アメリカには、ドナーと病院の好意的な協力



と、ヒト組織を研究室へ斡旋するネットワークがあり、研究者は新鮮な研究用ヒト組織を入手することができます。SRIのような契約研究をする機関にさえ配分されています。一方、日本にはこのようなネットワークはまだありません。アメリカでは、ヒト試料の入手ルートとしては、病院（臓器ドナー）からの場合がほとんどですが、市販されているものもあります。しかし、アメリカ以外の国では、マイクロソームが得られる程度です。

### 3. スライスやへパトサイトを用いることについて

1995年に、ヒト組織の薬物代謝研究についてのワークショップを開きました。そこでは、マイクロソームや発現系を用いて生成した遺伝子組み換え型のヒトP450酵素では、すべての疑問に答えることができないという結論になりました。薬物誘導や細胞毒性の研究のためには、スライスやへパトサイトがよい試料となります。

### 4. 細胞下画分の代謝研究への利用についての注意

凍結と融解によってS9やマイクロソームの代謝能の一部が失われた例を示します。最初の例として、S9を用いたbenzidine代謝試験では、2種の主代謝物を生じますが、凍結と融解によって、そのうちの一つの代謝系が失われました。また他の例としては、phenolの3位の水酸化が凍結と融解によって失われました。このように代謝経路が変わる場合もあるので、予備実験を十分に行った上で細胞下画分を代謝研究に用いるべきでしょう。

主代謝経路のスクリーニングは、よく肝マイクロソーム画分を用いて実施されますが、薬物相互作用は肝細胞以外で代謝経路にかかわらず生じることもあります。骨髓細胞を用いたコロニー形成試験の場合、AZTとperamitamineの相乗作用はそれぞれ単独で用いた場合に比べて予想以上にコロニー形成を抑制しました。このように肝細胞以外でも、相互作用を生じることがあります。

### 5. In vitro試験に用いるヒト試料の品質

ヒト試料を用いる場合の品質についてのコンセンサスは得られていません。機能的に活性を有するヒト組織を研究に用いるのは当然のことですが、病院よりヒト組織を入手し配分する段階には、質的なコントロールができていません。灌流、採取までの時間などを一定にしたいと思います。今のところ、例えば、どのような年齢のドナーからであろうと、得られた肝試料で研究することになってしまっています。日本の研究グループへのアンケートの問いかけの中で、日本では日本人の組織を用いるべきであるという意見が1件ありました。欧州では同様に白人

について研究すべきだという回答がありました。少なくともドナー情報（薬歴・病歴など）は得たいものです。

ヒト組織の品質コントロール法についても配慮すべきです。多くの研究室がさまざまな方法を用いています。へパトサイトの場合ならトリパンブルー染色などを用いて生存率のチェックを行うべきでしょう。ECODチェックやP450酵素の活性を調べてバイアビリティを調べることも行われています。マイクロソームの場合、供給業者によっては数種のP450酵素活性の測定結果を添付しております。

### 6. FDAのin vitro試験ガイダンスについて

最近、FDAが製薬業界へのin vitro試験についてのガイダンスをまとめました。キーワードは、「～することを勧める」という点にあります。実際には、ほとんど要求と考えた方がよいでしょう。この中で、「ヒト肝マイクロソームを用いた薬物代謝試験は、スクリーニングによい」とあります。「遺伝子組み換えによって生成された酵素は、同定にはよいが、まずはマイクロソームを用いるのがよく、へパトサイトやスライスは、代謝のすべてを知るという点で望ましい」としています。FDAは、今後これらの科学的な研究成果に基づいて、添付文書の表現や内容を変えていく予定のようです。

但し、FDAのガイダンスでは、試験に用いる組織の品質や特徴づけやin vitro試験の方法については言及していません。ヒト組織はこれらの点に注意して用いるべきでしょう。繰り返しになりますが、FDAの「勧める」は「要求する」にほとんど近い内容にもかかわらず、アメリカ以外では、限られたヒト試料しか得られない状況です。アメリカを除いては、HAB協議会の活動が唯一のヒト組織入手のネットワークシステム化への動きです。

### 7. ヒト肝以外の組織の医学的な利用

肝以外の組織を用いた医学研究も活発になってきています。例えば、ヒトの目の培養系を用いた研究でよい成果が得られており、新薬開発に利用されております。また、有用な抗体も作られています。SRIでは、ヒトの皮膚を用いたエステラーゼの研究を行い、新薬開発に利用しています。本年会の発表の中には、NDRIに対してヒト組織譲渡についての謝意が示されていますが、日本国内でもヒト組織を新鮮なうちに入手できるようになるのがよいと考えます。

### 8. ヒト組織の利用を目的とした品質管理のためのワーキンググループ

1994年にヒト組織の利用を目的とした品質管理のためのワーキンググループが発足し、多くのメンバ

一が科学的に有用な情報を収集するために努力して  
います。これらの成果についてはレポートにまとめ、

参加してくれた方々に配付する予定です。

(文責：HAB協議会事務局)

### 3. 医療の質の向上に貢献する医薬品情報

北田 光一

千葉大学医学部附属病院

#### 1. 医療用医薬品添付文書の重要性

医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）は、医師、薬剤師などの医療従事者が薬物療法を行う上で必要な情報を記載した公文書としての基礎資料であり、製造物責任法との関連や最近の医事訴訟における位置付けからも、その重要性は明らかであります。

現行の添付文書の記載要領は、昭和51年、58年の薬務局長通知に基づき作成されてきましたが、平成5年に「21世紀の医薬品のあり方に関する懇談会」の最終報告の中で、その使用性の改善が指摘されました。その後、ソリブジン事件が起こり、医療従事者の重要な情報源である添付文書における薬物間相互作用欄の情報からでは、予想される相互作用の危険性が十分に伝達されていない問題点が明らかになりました。そこで、緊急の措置として、添付文書の使用上の注意について改訂が開始され、平成6年1月には、日本製薬工業協会が医薬品評価委員会PMS部会内に「添付文書検討プロジェクト」を設置し、添付文書の「使用上の注意」の記載について自主改正が行われました。しかし、記載すべき項目は整理されたものの、記載様式や内容が企業間で統一されていないことが指摘されました。平成6年10月には、厚生省が設置した上述の懇談会の提言を受けて、医学・薬学の専門家を中心として「医薬品適正使用推進方策検討委員会」が発足し、「添付文書の見直し等に関する研究班」が設置されました。ここでは、医薬品情報に関する最も重要な媒体である添付文書について、限られた紙面で有効性と安全性に関する必要な情報が網羅され、かつ使用しやすい重要性を考慮した配列の工夫が検討されました。

#### 2. 添付文書の改善点

添付文書の改善点としては、1)言葉の統一化、数値化および具体化を計ること、2)最初の頁に臨床に関わる情報を手順を踏まえて重要度の高い方から記載すること、3)重複や医療者としての常識的な記載を避けること、などが挙げられております。

#### 3. 薬物相互作用についての記載

薬物相互作用の記載については、次に述べるいくつかの問題点が指摘されております。1)相互作用の機序と根拠が不明である、2)危険因子が記されていない、3)薬効についての具体的な記載がない、4)相互作用に関する情報が各社で異なる、5)回避法についての具体的な記載がない、6)相互の薬剤について記載内容が一致していない、などです。

#### 4. まとめ

以上のことから、改訂上必要と思われる点をまとめますと、1)臨床上必要な情報を見やすく使いやすい配列にする、2)相互作用の場合にはメカニズムとその回避方法、危険因子などについての情報を記載する、3)副作用の場合には初期症状を明確に記載する、4)日付けを記載する、5)承認した時の条件を付記する、6)副作用の頻度についてはできるだけ数値化する、7)相互作用、副作用の一覧は表形式とする、8)重複を避ける、などを挙げることができます。

このように、医療の現場で必要とされる情報が高度化し、専門化してきた今日では、発生した事象をいかに早く添付文書に載せるかも重要であります。それと共に原因の究明や回避方法などが添付文書に反映されることが望まれております。

(文責：HAB協議会事務局)

## 特別講演 II

### 腎臓能の種差：in vivoおよびin vitro試験

遠藤 仁<sup>1)</sup>、仲田浄治郎<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>杏林大学 医学部 薬理学教室、<sup>2)</sup>東京慈恵医科大学 泌尿器科

#### 1. はじめに

腎臓は体内に投与された薬物の体外排泄経路の一

つとして薬物動態学的に重要な臓器の一つですが、肝臓ほど薬物動態学的研究は進歩していきま

ん。腎機能は次の二つに大別されます。

- 1) 尿の産生：血液から尿を作り出す能力、すなわち糸球体濾過量 (GFR; glomerular filtration rate) の維持。
- 2) 尿の産生とは関係のない機能：多くの薬物が腎から尿中に輸送される時に經由する尿細管での吸収と分泌能。

これら両者の種差について最新の知見を含めて概説します。例えば、1)の尿を作ることにラットとヒトとを比較すると、糸球体一つあたりの濾過量はヒト>ラットですが、体重当りに補正すると、ラット>ヒトとなります。ヒトと実験動物でのGFRを比較する時には、このような情報を確認しておかなければなりません。2)の尿の産生とは関係のない機能に関しては、レニンの分泌、ビタミンDの活性化、薬物の水酸化 (肝のアナログ)、エリスロポエチンの産生、グアニジノ酢酸の産生、グルコースの新生、アンモニアの産生、上皮成長因子の産生、P糖タンパクの発現、カリクレインの産生、プロスタグランジンの産生などを挙げることであります。これらの機能の種差を *in vivo*、*in vitro* 試験を例にまとめてみました。特にグルコース、アンモニアの産生については後に述べます。

## 2. *In vivo*試験

種差がはっきりしている一例として、puromycin nucleoside nephrosisという小児ネフローゼの病態モデルがあります。このモデルは、サルで希にみられる他は、ラットにのみ作製可能な病態であります。Puromycin nucleosideはadenosineのアナログ物質であり、これをラットに投与しますと、3日後に発症 (尿中蛋白質が有意に増加) しますが、adenosine deaminase阻害薬を投与すると発症しません。SOD (Superoxide dismutase)は酵素ラジカルのスカベンジャーですが、SOD投与によりpuromycin nucleoside投与による尿中蛋白の増加が有意に抑えられました。これによって、この病態の発症にsuperoxideが関与している可能性が示されました。この病態の発症のメカニズムとして、puromycin nucleosideはadenosine代謝経路に入り込み、superoxideが生成するものと考えられます。ラットでは、このような反応が亢進しているものと考えられます。加えて、腎臓を構成する細胞は肝臓と異なりヘテロであります。つまり、一口に腎組織といっても、含まれているsegmentによって全く様相が異なります。そこで、腎臓を糸球体から集合管まで分離して、それぞれのsegmentのadenosine deaminaseを測定しました。その結果、浅い糸球体よりも深い糸球体でadenosine deaminaseの高い活性が示されました。さらに、adenosine deaminase活性

の種差を病態が発症する部位である糸球体のみで比較したところ、ラット>>サル>他の動物という結果を示し、ヒトでは、非常に大きなバラツキがみられました。すなわち、病態モデルがラットにおいてのみ作製できるのは、この部位におけるこの酵素の種差によるものであることが明らかとなりました。

*In vivo*試験のもう一つの例を示します。過去において、麻酔薬methoxyfluraneによって、急性腎不全になり、死に至るというケースがありました。Methoxyfluraneが脱フッ素化を受けることから、methoxyflurane自体ではなく、フッ素が腎不全の原因とされてきました。我々は、methoxyflurane自体も原因となっている可能性について検討するため、尿量が急激に増加するという症状を示すことから、抗利尿ホルモンであるバソプレッシンに注目しました。バソプレッシンは血中から集合管に到達し、セカンドメッセンジャーc-AMPを介してアクアポリンを開き、水の再吸収をします。この作用機序のどこかをmethoxyfluraneかフッ素が阻害する可能性について検討しました。ラットの集合管にバソプレッシンを与えると、c-AMPが有意に増加しました。これにmethoxyfluraneを添加すると、今度はc-AMPが有意に低下しました。急性心不全を起さないisofluraneではこのような低下はみられませんが、フッ素で前処理した後にバソプレッシンを与えてもc-AMPの上昇はみられず、フッ素ではなくmethoxyflurane自体が原因であることが明らかとなりました。これはマウスでも同様の結果でした。

代謝されて比較的少量のフッ素を生じるsevofluraneの脱フッ素化化合物であるCompound Aは、 $\beta$ -lyaseによってシステインが結合することによって腎毒性を示します。ところが、臨床のデータでは、Compound Aによって血中BUN、クレアチニン、腎臓に存在する酵素に何の異常も示さないと報告されています。つまり、ヒトには障害が見出されていないのです。しかしながら、ラットでは明らかにCompound Aによる障害が観察されています。ラット腎臓において、 $\beta$ -lyaseが非常に高い値を示すこと、さらに、ヒトでは $\beta$ -lyaseが非常に少ないことから、この種差が障害の種差の原因であると考えられます。

## 3. *In vitro*試験

腎臓では、中枢神経と同程度にATPを消費して物質の輸送が盛んです。どの部位でどのくらいATPが産生されるかということは興味深いことです。近位尿細管では、ATPの産生にグルコースはほとんど消費されず、グルタミンが最も多く消費され、次いでグルタミン酸となります。しかし、遠位尿細管では圧倒的にグルコースが消費されます。このように、

segmentによって利用する基質が異なるのです。ATPの消費は、毒性が問題となり易いsegmentである近位尿細管ではナトリウムポンプとグルコース新生でみられますが、遠位尿細管では主にナトリウムポンプです。このようなエネルギー代謝は家兎で顕著に認められています。

腎機能のうちアンモニアとグルコースの産生について述べます。アンモニアを生成する基質はグルタミンであり、脱アミン化した炭水化物の有効利用としてグルコースの新生があります。ラットでは、アンモニア産生は近位尿細管で高く、糖の新生は近位尿細管にのみ存在します。ヒトとラットの代謝機能を比較検討したところ、グルタミンを基質としたアンモニア産生量は、両者ともインキュベート開始後90分まで保たれていることが示され、これは、グルコース産生の場合でも同様でした。しかし、その産生量は、アンモニア、グルコースともにラット>>ヒトでありました。

アンモニアの産生にはミトコンドリア酵素が重要な役割を果たしています。ヒトのアンモニア産生量にはかなりのバラツキがみられました。高い値を示した時の糸球体の組織標本は正常に保たれていま

したが、低い値を示した時は正常の近位尿細管はほとんどみられませんでした。すなわち、metabolic functionとhistologyが非常に良く一致していました。

最後に、腎臓に存在している有機アニオンを輸送するmultispecific transporterについて述べます。これは、ラットとヒトとでは発現量が大きく異なっております。新薬開発の薬効薬理の段階におけるラットの結果と実際のヒトの結果とで約50倍の差があり、multispecific transporterが2つ以上の薬物に対してどのように対応するかについては、これからの研究が必要になってくると考えられます。

#### 4. まとめ

以上のことから、1)ヒトと実験動物の腎機能の種差は非常に大きいということ、2)腎臓は肝臓と異なりヘテロであり、腎の構成要素の個別の質的量的な解析が必要である、ということがご理解頂けたかと思えます。今後はHAB協議会のヒト腎組織を用いて代謝排泄に関する情報不足をできるだけ補うことが必要であると考えます。

(文責：HAB協議会事務局)

## 第12回理事会議事録（抜粋）

日時：1997年8月28日

場所：学会館本郷分館

議題：

### 1. 国内におけるヒト試料の入手について

国内におけるヒト試料の入手に関して、東京医大八王子医療センター外科の長尾教授から提示されたinformed consentの私案を中心に意見を交換した。内田理事（北多摩病院外科）は、臨床の立場から一般の外科手術における患者の同意書を例に挙げ、長尾私案は詳細に過ぎるのでもっと簡素化すべきであるとの意見を述べた。そこで、次回理事会までにさらに議論することとした。また、吉川理事ならびに佐藤副会長より、国内で入手できるヒト試料とNDRIからのヒト肝臓は、目的を区別して使用すべきであるとの提案が出され、了承された。

### 2. NDRIからのヒト試料の供給について

佐藤副会長より、今日までにNDRIから入手したヒト肝臓に関する情報が紹介された。また、先般実施したアンケートにより、製薬企業は肝臓以外のヒト組織（腸管、皮膚など）の使用も希望していることが明らかとなった。したがって、今後はこれらに関してもNDRIとの間でその供給について協議することとし、本協議会の倫理委員会に対してもこれに関する論議を付託することとした。

### 3. 薬物相互作用データベース作業部会（WG）の現況について

佐藤副会長より、表記WGの活動について次の様な報告があった。

- 1)三共(株)の池田氏らは450分子種の4種の特異基質を用いて酵素活性測定法を確立した。
- 2)それ以外の基質5種類の測定法についてはWG構成の他企業が分担して検討し、その方法を確立することとなった。
- 3)全ての測定法の検討は9月末を目途に完成させることとなった。
- 4)明年2～3月に全国的規模で参加企業を公募し、データ作成を開始する。なお、ここで使用される肝ミクロソームはHAB協議会から実費で供給することとなった。

### 4. 学術年会会長について

佐藤副会長より、今後の本協議会学術年会の運営は大学や企業の適任者に依頼してはどうか、と提案された。また、その際の予算に関しては、過去の例からみて本協議会の会費、参加費などで運営可能であるとの説明がなされた。討議の結果、提案は了承された。なお、明年の年会長は佐藤副会長に一任することとした。

以上

(文責：HAB協議会事務局)



## お知らせ

### I. 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常利団体として、産学官の医学、薬学、獣医学の研究者の有志により1994年に設立されました。1996年5月より、附属の霊長類機能研究所を新設し、広く門戸を開放する目的で、下記の要領により外部からの流動研究員を受け入れております。

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

### 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9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	協和醸酵工業株式会社
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	日本ベ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、当協議会が転換期を迎えつつあることから、巻頭言を宍戸会長にお願いし、過去の経緯を振り返りながら、今後の展望についてまとめて頂きました。第4回学術年会については、特別講演の内容をビデオテープから引き起こし、英語のものは日本語に直して掲載致しました。また、三共株式会社分析代謝研究所の池田博士からは、「薬物の相互作用データベース構築に関する新プロジェクトについて」と題した原稿を頂きました。さらに、恒例となりました当協議会理事会議事録(抜粋)を掲載し、当協議会の透明化に努めた次第です。今後も、読者の方々からのご支援、ご指導、ご鞭撻のほど、宜しくお願い致します。また、前述の「会員の頁」へのご寄稿などもお待ちしておりますので、ご希望の方は当協議会事務局まで原稿をお寄せ下さるよう、重ねてお願い申し上げます。

編集担当 成田

巻頭記事

東京の気候と環境

東京の気候と環境

東京の気候と環境

東京の気候と環境

東京の気候と環境

東京の気候と環境

東京の気候と環境

東京の気候と環境

東京の気候と環境

東京の気候と環境

東京の気候と環境

東京の気候と環境

東京の気候と環境

東京の気候と環境

東京の気候と環境

東京の気候と環境

東京の気候と環境

東京の気候と環境

東京の気候と環境

東京の気候と環境

東京の気候と環境

東京の気候と環境

東京の気候と環境

東京の気候と環境

東京の気候と環境

東京の気候と環境

東京の気候と環境

東京の気候と環境

東京の気候と環境

東京の気候と環境

東京の気候と環境

東京の気候と環境

東京の気候と環境

東京の気候と環境

東京の気候と環境

東京の気候と環境

東京の気候と環境

東京の気候と環境

東京の気候と環境

東京の気候と環境

誌上通信

東京の気候と環境

東京の気候と環境

東京の気候と環境

東京の気候と環境

東京の気候と環境

東京の気候と環境

東京の気候と環境

東京の気候と環境

東京の気候と環境

東京の気候と環境

東京の気候と環境

東京の気候と環境

東京の気候と環境

東京の気候と環境

Newsletter, Vol.4, No.1	
1997年9月30日	印刷・発行
発行	HAB協議会
編集	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