

チトクロームP450研究の医薬品開発に果たしてきた役割とその展望

北海道大学大学院薬学研究科
鎌滝 哲也



チトクロームP450研究の医薬品開発に果たしてきた役割とその展望

- 😊 我が国に於ける薬物代謝研究とチトクロームP450研究の先駆者の先生方と記念すべき出版物(思い出のアルバム)
- 😊 チトクロームP450研究と知識・技術的な進歩
- 😊 チトクロームP450研究と薬物相互作用: 阻害と誘導
- 😊 チトクロームP450研究と個別化医療
- 😊 チトクロームP450研究の将来展望

チトクロームP450研究の医薬品開発に果たしてきた役割とその展望

- ☺ 我が国に於ける薬物代謝研究とチトクロームP450研究の先駆者の先生方と記念すべき出版物(思い出のアルバム)
- ☺ チトクロームP450研究と知識・技術的な進歩
- ☺ チトクロームP450研究と薬物相互作用: 阻害と誘導
- ☺ チトクロームP450研究と個別化医療
- ☺ チトクロームP450研究の将来展望



2,000年3月15日
故長谷川賢先生(野口照久先生と)

先見性と社会貢献

長谷川賢先生は先見性があり、且つ会社の将来を考えて厳しい先生でした。努力家でもありました。



故長谷川賢先生(元薬物動態学会会長の栗津先生と)

これからの
薬物動態研究はねー

うん、うん

故長谷川賢先生(元薬物動態学会会長の加藤隆一先生と)

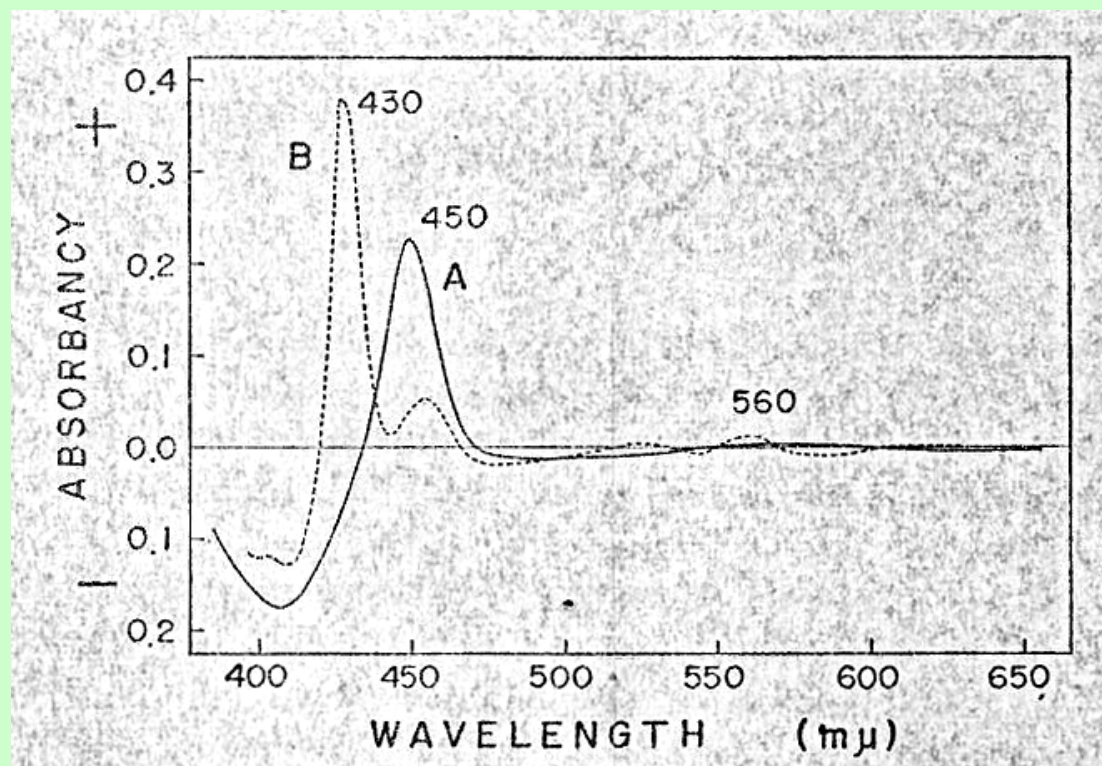


A New Cytochrome in Liver Microsomes

TSUNEO OMURA AND RYO SATO

*From the Institute for Protein Research, Osaka University, Osaka,
Japan*

(Received for publication, January 12, 1962)



Omura and Sato, JBC, 237(4):PC1375-PC1376, 1962

佐藤先生の音声: 1分30秒

Omura and Sato, JBC, 239(7):2370-2378, 1964

The Carbon Monoxide-binding Pigment of Liver Microsomes

I. EVIDENCE FOR ITS HEMOPROTEIN NATURE

TSUNEO OMURA AND RYO SATO ⁽¹⁾

From the Institute for Protein Research, Osaka University, Osaka, Japan

(Received for publication, January 3, 1964)

The presence in mammalian liver microsomes of a carbon monoxide-binding pigment has been reported by Klingenberg (1) and by Garfinkel (2). The CO compound of the reduced pigment has an intense absorption band at 450 $m\mu$ and thus can be readily detected in dithionite-treated microsomes by difference spectrophotometry. The CO difference spectrum of reduced microsomes is, however, unusual in that it shows no peaks other than that at 450 $m\mu$ and, therefore, provides no clue to the nature of the pigment. The elucidation of its nature has further been hampered by the reported lability of the microsomal pigment to detergents, low pH, and enzymatic digestion (1, 2). In addition, the CO compound has been reported as not photodissociable (1).

In preliminary communications (3, 4), we have reported evidence for the hemoprotein nature of the microsomal CO-binding pigment, provisionally called "P-450," and shown that it can be converted into a solubilized form, which we term "P-420," by treatment of microsomes anaerobically with snake venom or deoxycholate. The solubilization is accompanied by an unusual change in the spectral properties of the pigment. Further, the solubilized pigment has been partly purified, free from cytochrome b_5 , and shown to possess absorption spectra characteristic of hemoproteins (5). The present paper gives a detailed account of the investigations on rabbit liver microsomes and crude microsomal digests, which have led us to postulate the hemoprotein nature of the pigment. Purification and properties of the solubilized hemoprotein will be reported in the accompanying paper (6).



Imai et al., BBRC, 60(1):8-14, 1974



A GEL-ELECTROPHORETICALLY HOMOGENEOUS PREPARATION OF CYTOCHROME P-450
FROM LIVER MICROSOMES OF PHENOBARBITAL-PRETREATED RABBITS

Yoshio Imai and Ryo Sato

Institute for Protein Research, Osaka University,
Suita, Osaka 565, Japan

Received July 12, 1974

Summary: Cytochrome P-450 was purified from liver microsomes of phenobarbital-pretreated rabbits to a specific content of 16 to 17 nmoles per mg of protein with a yield of about 10 %. The purified cytochrome yielded only a single protein band on sodium dodecylsulfate-urea-polyacrylamide gel electrophoresis, and an apparent molecular weight of about 45,000 was estimated for the protein. The preparation was free of cytochrome b₅, NADH-cytochrome b₅ reductase, and NADPH-cytochrome c reductase activities. Aniline hydroxylase and ethylmorphine N-demethylase activities could be reconstituted upon mixing the purified cytochrome with an NADPH-cytochrome c reductase preparation (purified by a detergent method) and phosphatidyl choline.

Primary structure of a cytochrome *P*-450: Coding nucleotide sequence of phenobarbital-inducible cytochrome *P*-450 cDNA from rat liver

(amino acid sequence/gene cloning/recombinant DNA/primer extension method)

Y. FUJII-KURIYAMA*, Y. MIZUKAMI*, K. KAWAJIRI†, K. SOGAWA‡, AND M. MURAMATSU*

*Department of Biochemistry, Cancer Institute, Japanese Foundation for Cancer Research, Toshima-ku, Tokyo, Japan; †Department of Biochemistry, Saitama Cancer Center Research Institute, Saitama, Japan; and ‡Department of Biochemistry, Primate Research Institute, Kyoto University, Aichi, Japan

Communicated by Motoo Kimura, January 19, 1982

ABSTRACT We determined the coding nucleotide sequence of phenobarbital-inducible cytochrome *P*-450 mRNA of the rat by analysis of three cloned cDNAs and by primer extension methods. The deduced amino acid sequence of the cytochrome is composed of 491 amino acids, and its predicted molecular weight and amino acid composition concur with those determined with the purified protein. The sequence of one of the three cloned cDNAs is not identical with that of the other two. In their 922 overlapping nucleotides, 14 nucleotide substitutions occur, and 7 of them result in 6 amino acid changes, therefore indicating the presence of at least two similar but distinct mRNAs for phenobarbital-inducible cytochrome *P*-450. These substitutions occur in a limited portion of the sequence, apparently forming some sort of a "variable region."



薬物代謝の生化学

北海道大学教授

薬学博士 赤木満洲雄著



南山堂



薬物代謝の生化学

定価 2,400 円

昭和 40 年 10 月 1 日 印 刷
昭和 40 年 10 月 5 日 発 行

著 者 あか ぎ ま ちゅう お 雄
発 行 者 鈴 木 正 二

発 行 所 株式会社 南山堂
東京都文京区湯島 4-1-11
電話 東京 811 局 7241 (代)
振替口座 東京 6338 番

印 刷 株式会社 文 祥 堂

© 1965

「薬物代謝の生化学」と故赤木満洲雄先生
我が国で初めて出版された薬物代謝の本



故赤木満州雄先生

薬の代謝と薬効

加藤隆一 著

中外医学双書



刊行のことば

医学はその研究の方法として、基礎と臨床に大別されているが、本来その間に何等の溝もあるべきではない。すなわち臨床医学で経験され、得られた知識が基礎医学で深く掘り下げられ、そこで解明された理論がまた臨床にフィードバックされ活用されてこそ、真の医学の発展が期待される。しかし現実には基礎と臨床はややもすると遊離しがちのようである。この中外医学双書はこの基礎と臨床との橋渡しを企図し、臨床の実際に必要な基礎的知識を1テーマ毎に1冊にまとめ、単なる文献・業績の羅列ではなく、著者の考え方を正面に出して述べたもので、さらにこの問題を通じて著者の医学観・哲学が滲みでている。より良い医療のための一助となればと希求する。

中外医学双書 薬の代謝と薬効 定價
著者 加藤隆一 昭和43年1月25日
木三千雄 昭和44年8月10日
紙工株式会社
東京都千代田区神田
外医学社 電話 東京 (03) 29
振替口座 東京

「薬の代謝と薬効」と加藤隆一先生
薬物治療と薬物代謝の研究に貢献



故塚元久雄先生

わが国における薬物代謝研究のあゆみ

(第5回 薬物代謝と薬効・毒性)
(シンポジウム 特別講演)

昭和48年11月9日

於 静岡県民会館

国立公衆衛生院

高 畠 英 伍

高畠 英伍 先生
(元日本薬物動態学会会長)

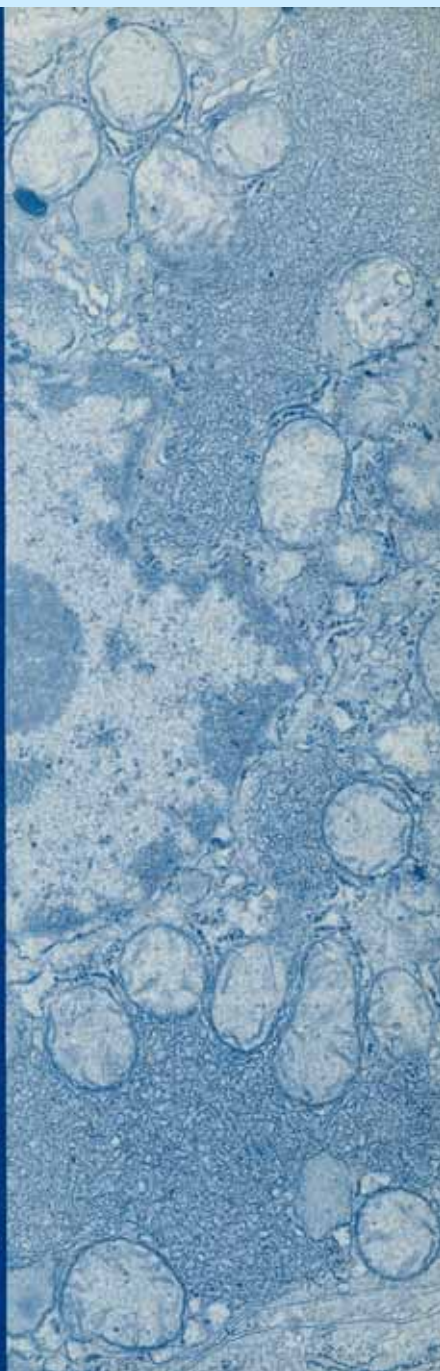


酵素誘導

——薬物代謝を中心に——

高畠 英伍 摂南大学 教授 監修
佐藤 哲男 東京薬科大学 教授

発行 清至書院



酵素誘導——薬物代謝を中心に——

1985年2月20日 第1版 第1刷発行
定 価：カバー表示

| | |
|-----|-----------------------|
| 監修者 | 高 畠 英 伍 |
| | 佐 藤 哲 男 |
| 発行者 | 山 崎 清 孝 |
| 発行所 | 清 至 書 院 |
| | 東京都新宿区下落合 1-10-7-4F |
| | 電 話 03 (368) 9391 (代) |
| | 振替口座 東 京 6-88033 番 |
| 発売所 | 丸 善 株 式 会 社 |

〔検印省略〕

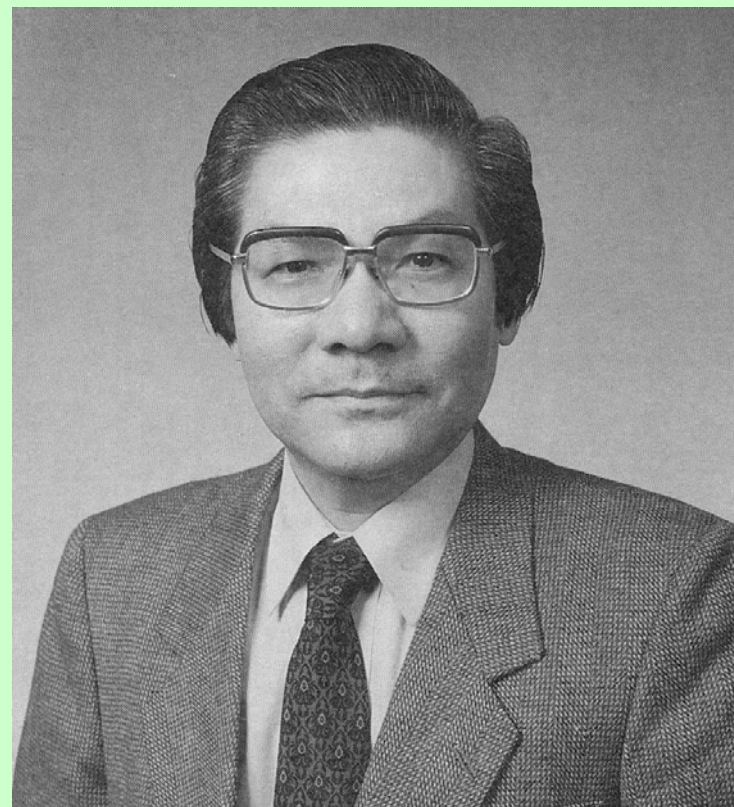
© 1985 3047-600103-4047

印刷所 笹氣出版印刷株式会社

第2版
薬物代謝

有吉敏彦

廣川書店



著者 有吉敏彦

昭和61年1月25日 初版発行©
平成4年4月25日 第2版
1刷発行

発行者 廣川節男
東京都文京区本郷3丁目27番14号

印刷 高野印刷製本所

製本 株式会社若林製本所

発行所 株式会社 廣川書店

〒113-91 東京都文京区本郷3丁目27番14号

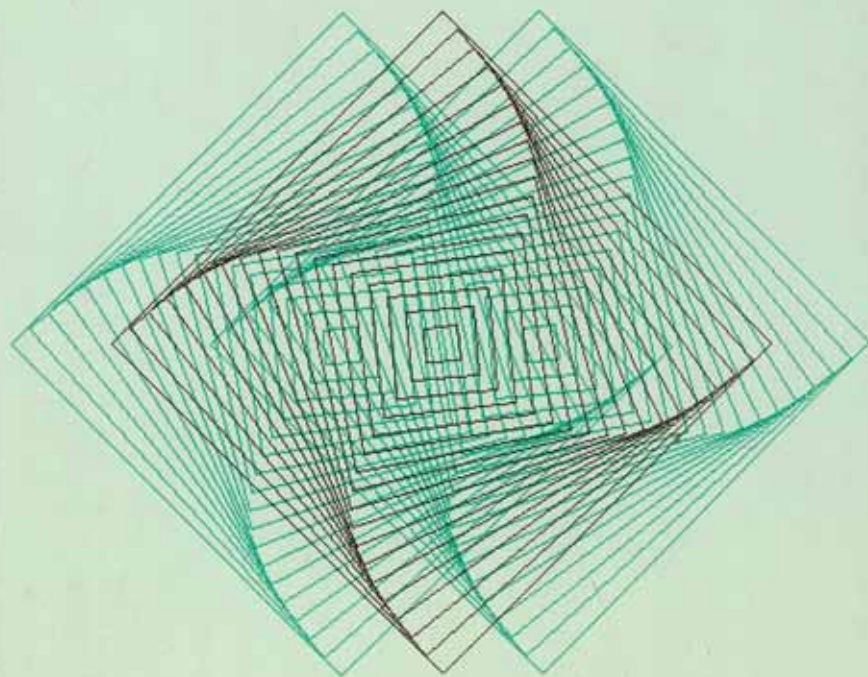
電話 東京〔03〕(3815) 3651 (代表)

振替 東京 82694番

自然科学書協会員・高等教科書協会員

薬物代謝の 酵素系

佐藤了・大村恒雄一編



講談社サイエンティフィク

NDC 464 246 p. 22 cm



薬物代謝の酵素系

1988 年 10 月 1 日 第1刷発行

1991 年 3 月 20 日 第2刷発行

定 価 4,940円 (本体4,796円)

編 者 佐藤 了
大村恒雄

発行者 野間佐和子

発行所 株式会社 講談社
〒112 東京都文京区音羽 2-12-21
電話 (03) 3945-1111 (大代表)

編 集 株式会社 講談社サイエンティフィク
代 表 加藤勝久

〒162 東京都新宿区新小川町 9-25 日商ビル
電話 (03) 3235-3701

印刷所 株式会社双文社印刷所・株式会社興陽社

製本所 黒柳製本株式会社

落丁本・乱丁本は、講談社書籍製作部宛にお送りください。
送料小社負担にてお取替えます。なお、この本についてのお問い合わせは講談社サイエンティフィク宛にお願いします。

© Ryo Sato and Tsuneo Omura, 1988

Printed in Japan

ISBN4-06-153501-3 (KS)

CYTOCHROME

P-450

**Edited by R. SATO
and T. OMURA**

KODANSHA **ACADEMIC PRESS**
Tokyo New York San Francisco London



Cytochrome P-450

Edited by
Ryo SATO
Osaka University, Osaka
and
Tsuneo OMURA
Kyushu University, Fukuoka



KODANSHA LTD. **ACADEMIC PRESS**
Tokyo New York • San Francisco • London
A Subsidiary of Harcourt Brace Jovanovich,
Publishers

Cytochrome P-450

Second Edition

Edited by
T. Omura, Y. Ishimura and Y. Fujii-Kuriyama



KODANSHA



KODANSHA

Tokyo

Cytochrome P-450

Second Edition

Edited by

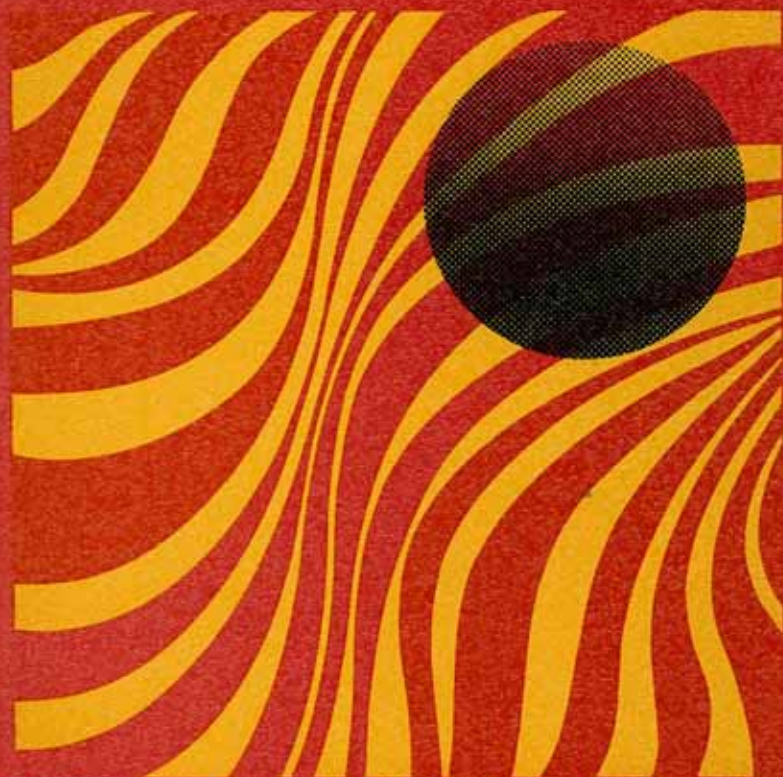
Tsuneo Omura

Yuzuru Ishimura

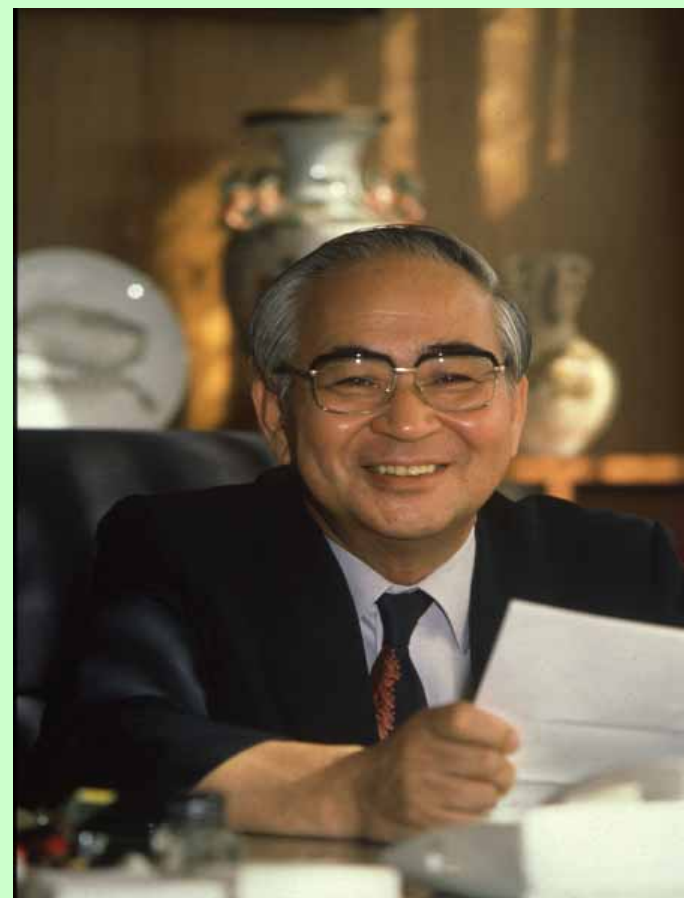
Yoshiaki Fujii-Kuriyama

くすりの代謝

北川晴雄・野口照久・伊藤隆太 編



南江堂



くすりの代謝

定価 2,900 円

昭和 46 年 12 月 15 日 第 1 版第 1 刷発行
昭和 48 年 10 月 20 日 第 1 版第 2 刷発行

編 者 北 川 晴 雄[◎]
野 口 照 久
伊 藤 隆 太
発行者 小 立 正 彦
印刷所 研究社印刷株式会社
東京都 新宿区 神楽坂 1-2

発行所 株式会社 南 江 堂
本店 113 東京都文京区本郷三丁目 42-6
電話 (03) 811-7234・振替東京 149
支店 604 京都市中京区寺町通御池南
電話 (075) 221-7841・振替京都 5050

(落丁乱丁の場合はお取りかえいたします)
—— 〆 永 合 創 太 ——

薬物代謝の比較生化学

慶応義塾大学 教授 加藤 隆一 編者
慶応義塾大学 助教授 鎌滝 哲也

発行 清至書院
発売 丸 善



薬物代謝の比較生化学

1983 年 12 月 1 日 第 1 版 第 1 刷発行
定 価： ケース表示

編著者 加 藤 隆 一
鎌 滝 哲 也

発行者 山 崎 清 孝

発行所 有限会社 清 至 書 院

東京都新宿区西新宿 7-7-26-3 F

電 話 03 (365) 0423 (代)

振替口座 東 京 6-88033 番

〔検印省略〕

発売所 丸 善 株 式 会 社

© 1983 3047-600101-4047

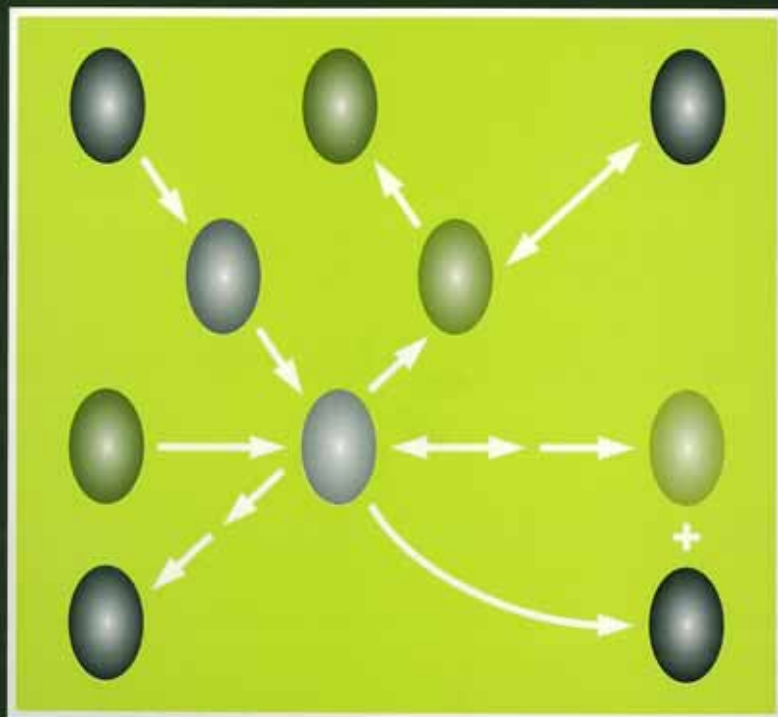
印刷所 笹氣出版印刷株式会社

薬物代謝学

医療薬学・毒性学の基礎として

第2版

加藤隆一・鎌滝哲也 編



東京化学同人

最近のベストセラー



第1版 第1刷 1995年9月7日発行
第2版 第1刷 2000年10月20日発行
第3刷 2002年3月25日発行

薬物代謝学(第2版)
—医療薬学・毒性学の基礎として—

© 2000

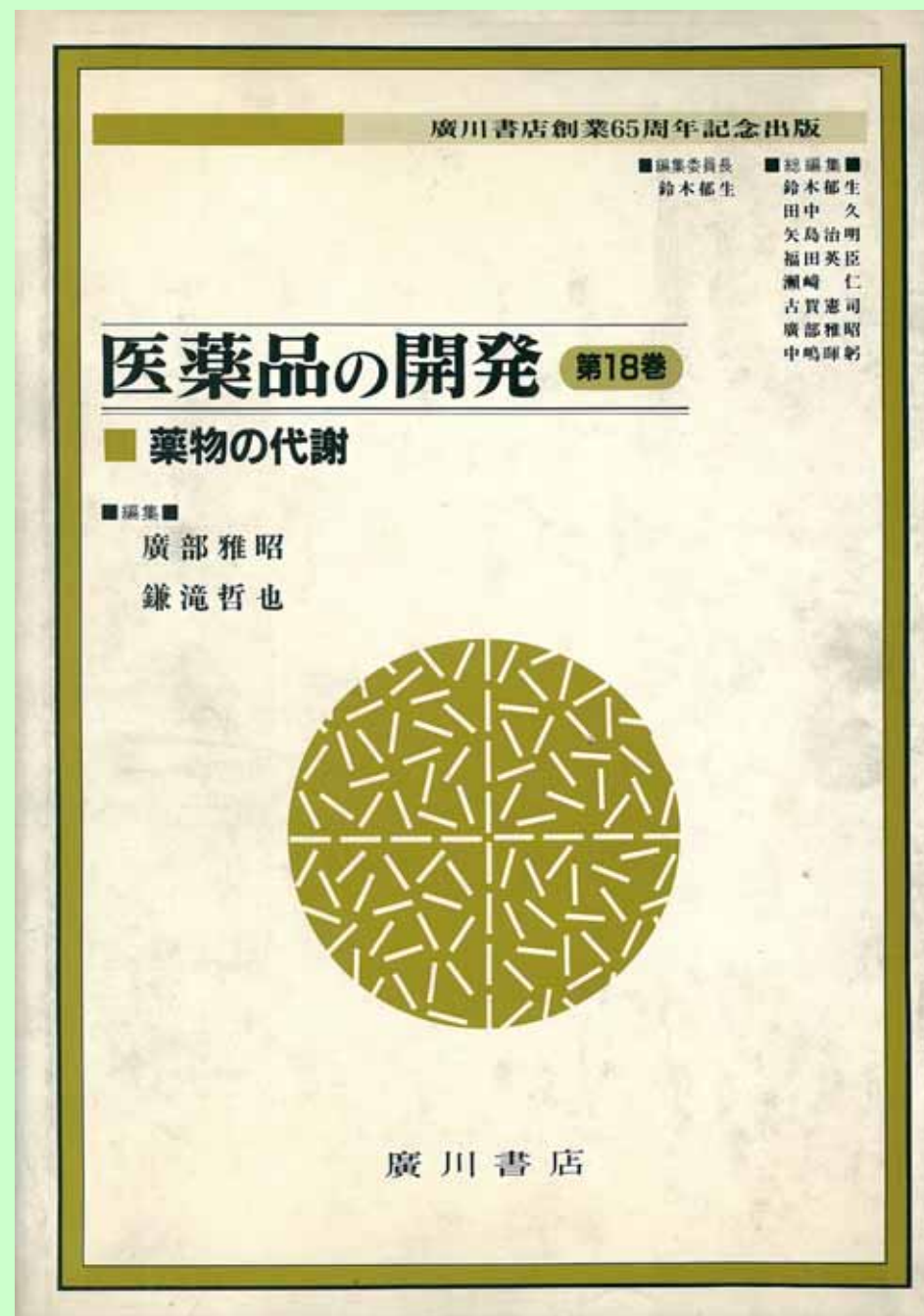
編集 加藤隆一
鎌滝哲也

発行者 小澤美奈子

発行 株式会社 東京化学同人
東京都文京区千石3丁目36-7 (☎112-0011)
電話 03-3946-5311・FAX 03-3946-5316

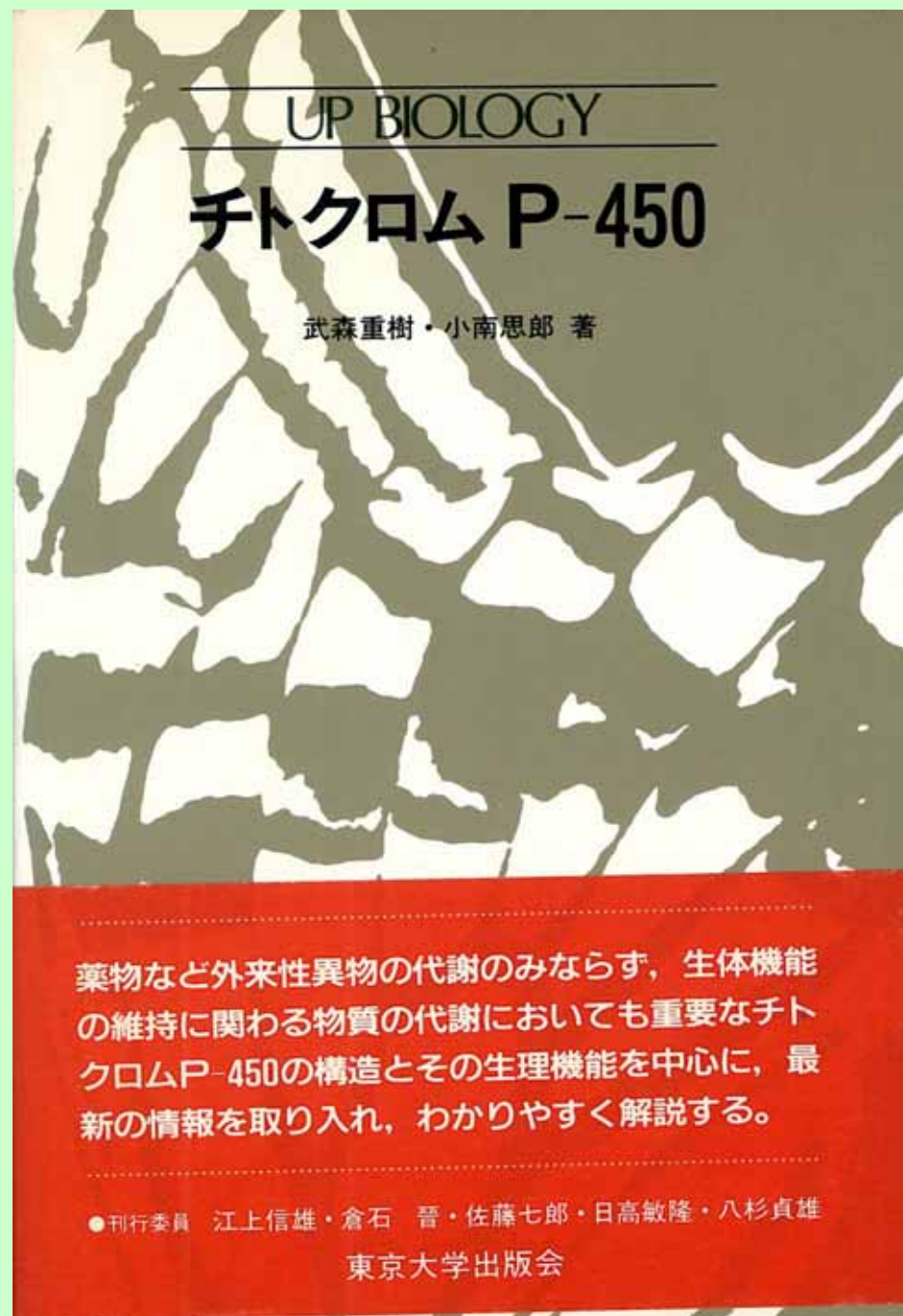
印刷 ショウワドウ・イープレス(株)
製本 株式会社 松岳社

ISBN 4-8079-0527-9
Printed in Japan



| | | | | | |
|---|------------------------------------|-------------------|--------------------|-------------------|------------------------------|
| 薬物の代謝 | | | | | 編者承認 検印省略 |
| 定 価 23,690円(本体23,000円・税690円) | | | | | |
| 編 集 | ひろ 廣 かま 鎌 | べ 部 たき 滝 | まさ 雅 てつ 哲 | あき 昭 や 也 | 平成 2 年 11 月 15 日 初 版 発 行 © |
| 発行者 | 廣 川 節 男 東京都文京区本郷3丁目27番14号 | | | | |
| 印 刷 | 日 本 写 真 印 刷 株 式 会 社 | | | | |
| 製 本 | 株式会社 若 林 製 本 所 | | | | |
| 発 行 所 株 式 会 社 廣 川 書 店 | | | | | |
| 〒 113-91 東京都文京区本郷 3 丁目 27 番 14 号 | | | | | |
| 電 話 東 京 (03) (815) 3651 (代表) | | | | | |
| 振 替 東 京 8 2 6 9 4 番 | | | | | |
| 自然科学書協会員・高等教科書協会員 | | | | | |
| Hirokawa Publishing Co. 27-14, Hongō-3, Bunkyo-ku, Tokyo | | | | | |
| ISBN4-567-39180-2 | | | | | |

申請資料のノウハウも



チトクロム P-450

1990年9月20日 初版

検印
廃止

著者 武森重樹
小南思郎

発行者 菅野卓雄

発行所 財団法人 東京大学出版会

113 東京都文京区本郷 東大構内 電話 03(811)8814・振替東京 6-59964

株式会社三秀舎・有限会社永澤製本所
©1990 Shigeki Takemori and Shiro Kominami
ISBN 4-13-063134-9 Printed in Japan

チトクロームP450研究の医薬品開発に果たしてきた役割とその展望

- 😊 我が国に於ける薬物代謝研究とチトクロームP450研究の先駆者の先生方と記念すべき出版物(思い出のアルバム)
- 😊 チトクロームP450研究と知識・技術的な進歩
- 😊 チトクロームP450研究と薬物相互作用: 阻害と誘導
- 😊 チトクロームP450研究と個別化医療
- 😊 チトクロームP450研究の将来展望

チトクロームP450研究の進展: 概念の変遷

**P450は1つか2つか 精製と遺伝子の
クローニング 多数 命名法の統一化
フェノバルビタール誘導型チトクロームP4
50と3-メチルコランスレン誘導型チトクロ
ームP450 多数の誘導剤と誘導機構 発
現誘導機構
誘導と阻害 相互作用
薬物代謝の個体差, 人種差 遺伝的多
型**

P450 superfamily: update on new sequences, gene mapping, accession numbers and nomenclature

David R. Nelson¹, Luc Koymans², Tetsuya Kamataki³, John J. Stegeman⁴, René Feyereisen⁵, David J. Waxman⁶, Michael R. Waterman⁷, Osamu Gotoh⁸, Minor J. Coon⁹, Ron W. Estabrook¹⁰, Irwin C. Gunsalus¹¹ and Daniel W. Nebert^{12*}

Received 20 October 1995

We provide here a list of 481 P450 genes and 22 pseudogenes, plus all accession numbers that have been reported as of October 18, 1995. These genes have been described in 85 eukaryote (including vertebrates, invertebrates, fungi, and plants) and 20 prokaryote species. Of 74 gene families so far described, 14 families exist in all mammals examined to date. These 14 families comprise 26 mammalian subfamilies, of which 20 and 15 have been mapped in the human genome and the mouse genome, respectively. Each subfamily usually represents a cluster of tightly linked genes widely scattered throughout the genome, but there are exceptions. Interestingly, the CYP51 family has been found in mammals, filamentous fungi and yeast, and plants – attesting to the fact that this P450 gene family is very ancient. One functional CYP51 gene and two processed pseudogenes, which are the first examples of intronless pseudogenes within the P450 superfamily, have been mapped to three different human chromosomes.

This revision supersedes the four previous updates in which a nomenclature system, based on divergent evolution of the superfamily, has been described. For the gene, we recommend that the italicized root symbol 'CYP' for human ('Cyp' for mouse and *Drosophila*), representing 'cytochrome P450', be followed by an Arabic number denoting the family, a letter designating the subfamily (when two or more exist), and an Arabic numeral representing the individual gene within the subfamily. A hyphen is no longer recommended in mouse gene nomenclature. 'P' ('ps' in mouse and *Drosophila*) after the gene number denotes a pseudogene; 'X' after the gene number means its use has been discontinued. If a gene is the sole member of a family, the subfamily letter and gene number would be helpful but need not be included. The human nomenclature system should be used for all species other than mouse and *Drosophila*. The cDNAs, mRNAs and enzymes in all species (including mouse) should include all capital letters, and without italics or hyphens. This nomenclature system is similar to that proposed in our previous updates.

P450 遺伝子や酵素の命名法

CYP3A4 (mRNA, cDNA or 蛋白質)

CYP2A6 (遺伝子)

Cytochrome P450

群名

相同性が40%以下のものは異なる群に分類

亜群名

相同性が55%以上のものを同じ亜群に属するとする。

個人に合わせた医療の土台となるDNA上の「測量図」づくりがほぼ終わったと日本、米国、英国、中国などの国際共同研究チームが10日、発表した。病気のかかりやすさや薬の効き具合といった体質の違いに応じた医療が進むと期待される。

DNA「測量図」完成

米国立衛生研究所ヒトゲノム研究所のフランシス・コリンズ所長と、日本の研究代表者である中村祐輔・東京大教授らが東京都内で会見した。30億個の塩基対からなる全遺伝情報（ヒトゲノム）のうち、個人によって1塩基だけ違う部分はスニップと呼ばれ、これ

体質に応じた医療の土台に

が体質を決めるとみられている。スニップはまとまったブロックとして親子へ受け継がれており、どの染色体のどの辺にブロックがあるかを示す「測量図」をハプロタイプ地図と呼ぶ。ハプロタイプ地図は公開され、それをもとに新たな研究が進められる。

朝日新聞(夕刊)
2004年12月10日(金)

医薬品開発を支える技術の進歩

分析機器の進歩：LC-MSなどなど
培養細胞技術：素性の分かった培養細胞の開発と市販化

抗体や発現系

ヒトの臓器の利用：HAB協議会の設立，遺伝的な背景の分かった臓器の市販化，倫理の確立（問題がないわけではない）

薬物代謝研究に用いられてきた実験材料

実験動物の肝臓のスライス, 9, 000 x g
上清, ミクロゾームなど

精製したラットのチトクロームP450とその
抗体

ヒトの肝臓やミクロゾーム画分(遺伝的多
型別に分類したもの)

遺伝子発現したヒトのチトクロームP450
とその抗体

チトクロームP450研究の医薬品開発に果たしてきた役割とその展望

- 😊 我が国に於ける薬物代謝研究とチトクロームP450研究の先駆者の先生方と記念すべき出版物(思い出のアルバム)
- 😊 チトクロームP450研究と知識・技術的な進歩
- 😊 チトクロームP450研究と薬物相互作用: 障害と誘導
- 😊 チトクロームP450研究と個別化医療
- 😊 チトクロームP450研究の将来展望

新聞の指摘するソリブジン事件の問題点

情報の隠蔽：危険性、動物実験の結果、治験時死亡、
不注意な取扱い：警告の弱さ、
医療倫理違反：インサイダー取引

- ・ 薬の添付文書には、この抗がん剤との併用を避けるよう記されていたが、重大な副作用の恐れがある場合は、特別に「警告」欄を設けて注意を呼びかけるのがふつう。ソリブジンの場合、当初は一般の「使用上の注意」欄に記されていただけで、「警告」欄が設けられたのは死者が出た後の十月十二日だった。(朝日93.11.25 朝刊)
- ・ 社員研修用の内部資料に、「併用で死亡する恐れがある」との記述がある(朝日93.11.27 朝刊)
- ・ 厚生省、添付文書の記載方法の変更を都道府県に指導。ソリブジンの場合、相互作用の項目に「併用投与を避けること」と記載されているだけで、警告や禁忌の項目には何も記載されていなかった。パンフレットについても、有効性やいかに安全かを示す図が中心で、相互作用についての注意は裏面に小さく記載されているだけだった。(朝日93.11.25 夕刊)
- ・ ソリブジンを処方した皮膚科の医師が、抗ガン剤を飲んでいるかどうかを聞かなかった場合(毎日新聞93.11.20、続報11.21)
- ・ 患者本人がガン告知を受けていない場合(毎日新聞11.17)
- ・ 同一医師が両剤とも処方した場合(毎日11.25「報告例のうち七人は、同一病院で処方。しかも、そのうち三人は担当医に両剤とも処方されていた」「両剤を同一の医療機関で投与したのが四例、同一の医師によるケースが二例あり、医師に併用の危険性が十分に伝わっていなかった」)
- ・ 会社の記載が十分でなかった、医師が記載を軽視した、、、
- ・ 臨床試験で併用による死亡例があった。しかし、メーカー側の「因果関係は不明」という説明のまま、厚相の諮問機関「中央薬事審議会」で新薬として承認した。
- ・ 第三相治験中に異例の動物実験、その結果を治験医師に告知せず(毎日 94.05.10)
- ・ 治験対象患者の人権問題(毎日 94.05.10)「治験担当医は今年初めまで数回、遺族への謝罪と補償交渉の打診を同社に要請したが、同社は現在まで遺族へ通告せず、補償交渉にも入っていない。」
- ・ 「がん告知されなかったのが死亡の原因」と医師の責任を問う声も上がっている(毎日 94.07.02)
- ・ 治験総括担当医師の責任(毎日94.05.21)

人の不注意によって患者と良薬を殺した例

ワークショップ

薬物動態研究の方法とその技術 第6回

薬物による酵素誘導の機構と意義

1992年11月24日(火) ~ 25日(水)

昭和大学上条講堂

日本薬物動態学会

プログラム

【第1日, 11月24日(火)】

| | | | |
|-------------|-----------------------------|---------|------|
| 10:00-10:10 | 開会挨拶 | WS世話人代表 | 須賀哲弥 |
| 10:10-10:30 | (1) 薬物代謝酵素誘導の研究の歴史 | 慶応大 | 加藤隆一 |
| 10:30-11:30 | (2) 薬物による酵素誘導機構と転写制御因子 | 東北大 | 藤井義明 |
| 11:30-12:30 | (3) 薬物によるチトクローム P-450の誘導と阻害 | 北大 | 鎌滝哲也 |

<昼食>

| | | | |
|-------------|----------------------------|------|------|
| 13:30-14:30 | (4) チトクロームP-450 分子種の生理的意義 | 大阪市大 | 船江良彦 |
| 14:30-15:30 | (5) 薬物代謝酵素の発現調節に対する内分泌系の役割 | 慶応大 | 山添 康 |

<休憩>

| | | | |
|-------------|-----------------------|------|------|
| 15:50-17:20 | 薬物の動態および作用における酵素誘導の意義 | | |
| | (6) 酵素誘導とファーマコキネティクス | 東大 | 杉山雄一 |
| | (7) 新薬開発における酵素誘導の意義 | エーザイ | 堀江 透 |
| | (8) 新薬開発の立場から | 三共 | 田中 実 |
| | 総合討論 | | |

17:20-18:00 質疑応答

18:15-19:45 懇親会

【第2日, 11月25日(水)】

| | | | |
|-------------|----------------------|-----|--------------|
| 9:30-10:30 | (9) ペルオキシゾーム酵素の誘導と発癌 | 東薬大 | 須賀哲弥 |
| 10:30-11:30 | (10) ヘム代謝系酵素の誘導と肝毒性 | 昭和大 | 吉田武美 |
| 11:30-12:30 | (11) エステラーゼの分子多様性と誘導 | 千葉大 | 佐藤哲男 細川正清 |

<昼食>

| | | | |
|-------------|--------------------------|-----|------|
| 13:30-14:30 | (12) 金属によるメタロチオネインの誘導と毒性 | 北里大 | 井村伸正 |
| 14:30-15:30 | (13) 第II相酵素の誘導と毒性発現 | 東薬大 | 渡部 烈 |

<休憩>

| | | | |
|-------------|----------------------------------|--------|------|
| 15:50-16:50 | (14) 臨床における薬物代謝の遺伝的多形性と酵素阻害および誘導 | 医療センター | 石崎高志 |
|-------------|----------------------------------|--------|------|

16:50-17:30 質疑応答・総合討論

閉会挨拶

世話人代表 須賀哲弥

薬物によるチトクロームP-450の誘導と阻害

北海道大学薬学部代謝分析学講座 鎌滝哲也

4. 薬物代謝阻害試験

シメチジンを代表選手として薬物代謝を阻害する薬物が多い。薬物代謝の遺伝的多型性の解析によってpoor metabolizerとextensive metabolizerのAUCの違いは10 - 100倍にもなると明かとなり、報告されている（遺伝的な多型性については別の演者が述べる）。もし、ある薬物が別の薬物の代謝を強力に阻害すると、これは人工的にpoor metabolizerを作ったことにほかならない。つまり、併用薬による相互作用である。この相互作用は現在余り注目されていないが、薬物の薬理効果の変動因子という観点から見ると酵素誘導試験よりももっと重要であると考えられる。なぜならば、酵素誘導による薬効の変動はせいぜい数倍であるのに対し、上述したように相互作用による薬効の変動は10 - 100倍に達することがありうるからである。

以前経験したある薬物では、酵素阻害が実に強力でその程度はSKF 525-Aを上回っていた。*In vitro*の詳細な検討で常用量の薬物を投与したときに到達すると考えられる肝臓中の C_{max} 濃度でも明らかな阻害が認められ、*in vivo*でも対応する投与量でヘキサバルビタールの睡眠時間を延長させた。問題は併用する可能性のある薬物の代謝が阻害されるかどうかにある。

A薬による薬物代謝の阻害

| 濃度(M) | 添加物 | p-ニトロソアニソール | | | アニリン | | | ビフェニル(4-OH) | | |
|--------------------|-----|-------------|-----|----------|------|-----|----------|-------------|-----|----------|
| | | A薬 | 対照薬 | SKF 525A | A薬 | 対照薬 | SKF 525A | A薬 | 対照薬 | SKF 525A |
| 2×10^{-6} | | 91 | 97 | 95 | 94 | 94 | 96 | 88 | 85 | 83 |
| 1×10^{-5} | | 70 | 94 | 87 | 74 | 75 | 94 | 79 | 74 | 77 |
| 5×10^{-5} | | 48 | 93 | 69 | 67 | 74 | 93 | 52 | 67 | 59 |
| 2×10^{-4} | | 35 | 85 | 50 | 44 | 72 | 86 | 31 | 60 | 45 |

無添加の活性(nmol/mg/min)を100として示す

RIの Cmax は 2×10^{-6} M付近

代謝反応の阻害と阻害剤

| 阻害機構 | 阻害物質 |
|----------------------|---|
| 1) 電子伝達系阻害..... | キノン化合物, パラコート, チトクローム |
| 2) P-450への配位および疎水性結合 | |
| i) 阻害に代謝を必要としない..... | メチラポン, -ナフトフラボン, ピリジン, エチルイソシアニド, アニリン, SKF525-A |
| ii) 阻害に代謝を必要とする..... | SKF525-A, メチレンジオキシ化合物, TAO, INH |
| 3) P-450への共有結合 | |
| i) ヘム部位への結合..... | アリルイソプロピルアセトアミド, エチレン, フェネルジン |
| ii) 蛋白部位への結合..... | クロラムフェニコール |
| 4) P-450合成の阻害 | |
| i) ヘム合成の阻害..... | コバルト, p-アミノフェノール, 3-アミノトリアゾール |
| ii) 蛋白合成の阻害..... | エチオニン, ピューロマイシン |

(山添, 1982)

薬物相互作用(HAB)データベース

本システムでは、HAB(Human & Animal Bridg)研究機構開発の薬物相互作用データベースを公開しています。医薬品分類、一般名、商品名のキーワードを指定して一覧表示する阻害剤を絞り込むことができます。また、薬物情報の参照やPubMedの検索を行うことができます。PubMedとは、米国国立医学図書館(NLM:The National Library of Medicine)内のNCBI(National Center for Biotechnology Information)がインターネット上で提供しているMEDLINEのことです。MEDLINEとは、世界約70カ国、4500誌以上の文献を検索することができる医学文献データベースで、日本の雑誌も約170タイトルが収録されており、医学用語や著者、雑誌名等のキーワードから、文献の書誌情報(タイトル・著者名・雑誌名・Abstracts)を調べることが可能です。

チトクロームP450研究の医薬品開発に果たしてきた役割とその展望

- 😊 我が国に於ける薬物代謝研究とチトクロームP450研究の先駆者の先生方と記念すべき出版物(思い出のアルバム)
- 😊 チトクロームP450研究と知識・技術的な進歩
- 😊 チトクロームP450研究と薬物相互作用: 阻害と誘導
- 😊 チトクロームP450研究と個別化医療
- 😊 チトクロームP450研究の将来展望

Incidence of ADR of drugs in the US JAMA1998 (2 million patients 0.1 million died , Fifth leading cause of death)

Incidence of Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients

A Meta-analysis of Prospective Studies

Jason Lazarou, MSc; Bruce H. Pomeranz, MD, PhD; Paul N. Corey, PhD

Objective.—To estimate the incidence of serious and fatal adverse drug reactions (ADR) in hospital patients.

Data Sources.—Four electronic databases were searched from 1966 to 1996.

Study Selection.—Of 153, we selected 39 prospective studies from US hospitals.

Data Extraction.—Data extracted independently by 2 investigators were analyzed by a random-effects model. To obtain the overall incidence of ADRs in hospitalized patients, we combined the incidence of ADRs occurring while in the hospital plus the incidence of ADRs causing admission to hospital. We excluded errors in drug administration, noncompliance, overdose, drug abuse, therapeutic failures, and possible ADRs. Serious ADRs were defined as those that required hospitalization, were permanently disabling, or resulted in death.

Data Synthesis.—The overall incidence of serious ADRs was 6.7% (95% confidence interval [CI], 5.2%-8.2%) and of fatal ADRs was 0.32% (95% CI, 0.23%-0.41%) of hospitalized patients. We estimated that in 1994 overall 2 216 000 (1 721 000-2 711 000) hospitalized patients had serious ADRs and 106 000 (76 000-137 000) had fatal ADRs, making these reactions between the fourth and sixth leading cause of death.

Conclusions.—The incidence of serious and fatal ADRs in US hospitals was found to be extremely high. While our results must be viewed with circumspection because of heterogeneity among studies and small biases in the samples, these data nevertheless suggest that ADRs represent an important clinical issue.

遺伝的多型の知られている主要なヒト薬物代謝酵素

チトクローム P450 (CYP)

CYP1A1 CYP1A2

CYP1B1 CYP2A6

CYP2C9 CYP2C18

CYP2C19 CYP2D6

CYP2E1 CYP3A4

フラビン含有モノオキシゲ
ナーゼ (FMO)

UDP- グルクロン酸転移酵
素(UGT)

硫酸転移酵素 (ST)

グルタチオン - *S* - 転移酵素
(GST)

N-アセチル転移酵素 (NAT)
ジヒドロピリミジン脱水素
酵素(DPD)

チオプリンメチル転移酵素
(TPMT)

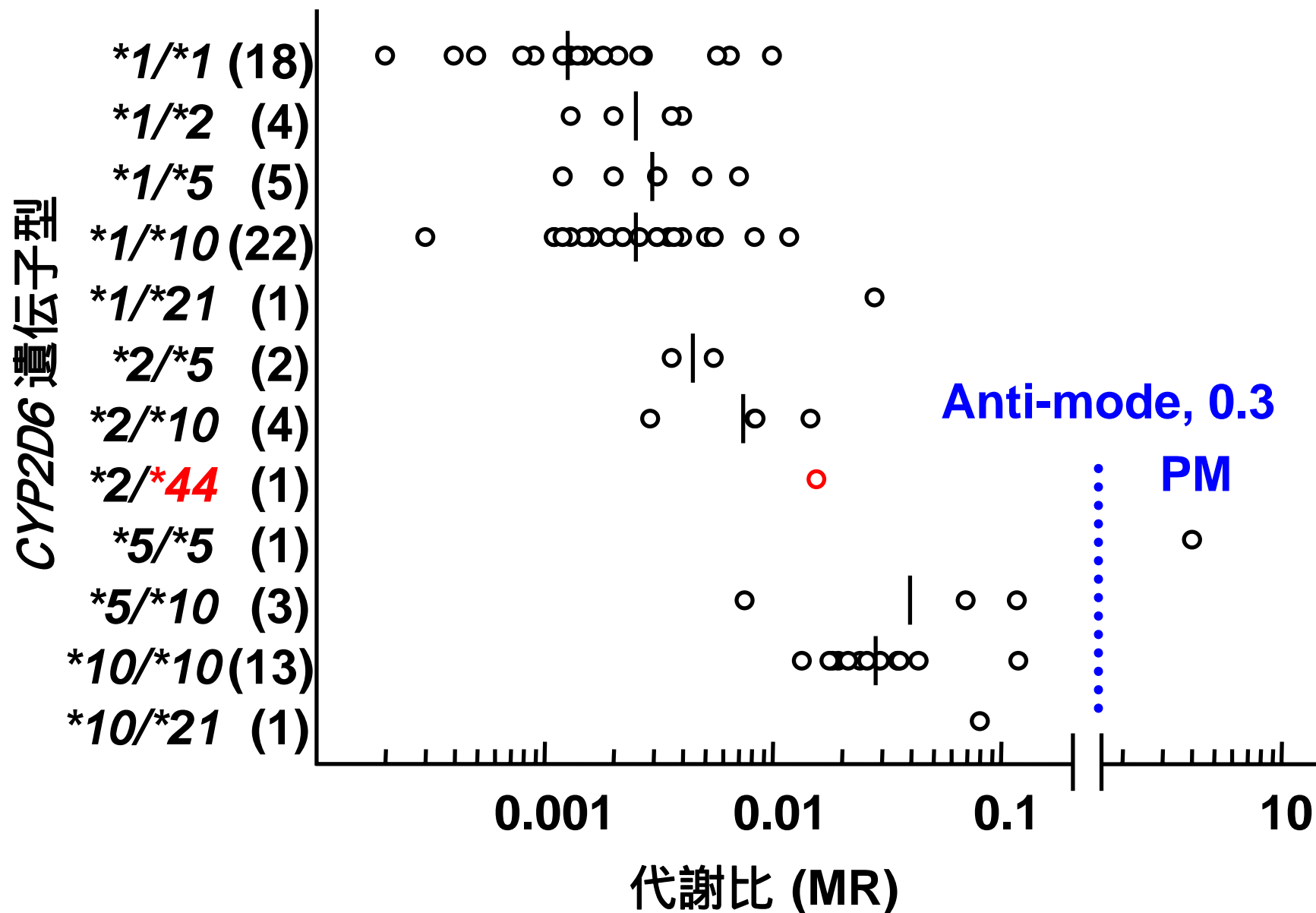
アルデヒド脱水素酵素
(ALDH)

CYP2D6によって主に代謝される薬物

アルプレノロール
アミフラミン
アミトリプチリン
ブフラロール
CGP 15210G
クロミプラミン
コデイン
デシプラミン
デキストロメトルファン
エンカイニド
フレカイニド
グアノキサソ
インドールアミン
イミプラミン

メトキシアンフェタミン
メトキシフェナミン
メトプロロール
ナルトリプチリン
N-プロピルアジュマリン
パーヘキシリン
パーフェナジン
フェンフォルミン
プロメタジン
プロパフェノン
プロプラノロール
チモロール
トモキセチン
メタピリレン

CYP2D6の遺伝的多型とデキストロメトルファンの代謝比



チトクロームP450研究と個別化医療

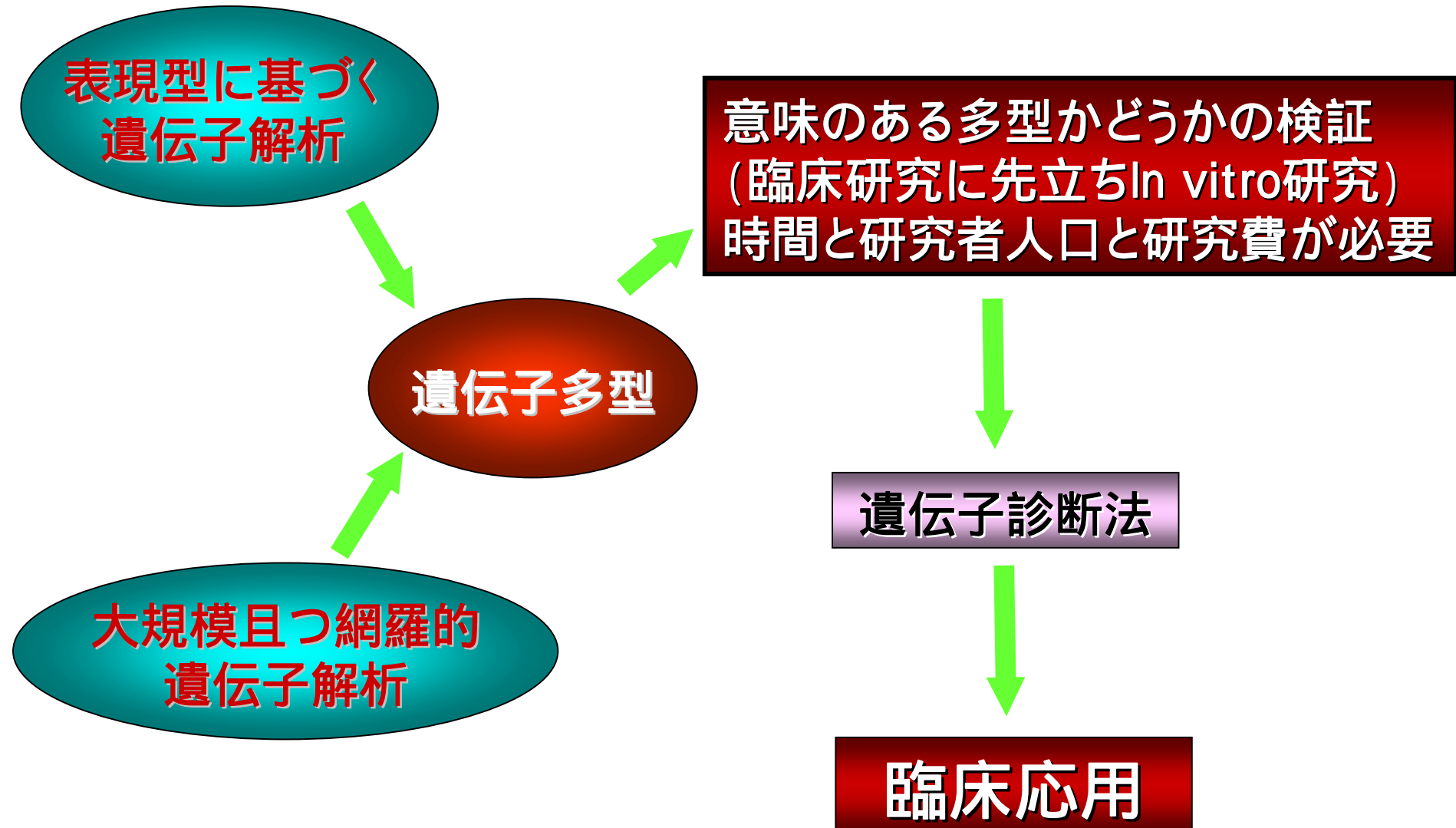
医薬品に異常な反応を示した患者からの遺伝子解析

国家レベルでの大規模遺伝子解析

医療への反映(将来の課題)

個別化医療とブリッジング:ブリッジングの考え方

個別化医療実現のためのアプローチ



表現型の異常な被験者から遺伝子型解析へ

臨床医から共同研究の申し入れ

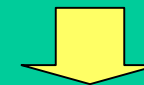
・異常な血中濃度
・薬の効き過ぎ
・予期せぬ副作用
例：抗ヒ薬，抗がん薬，
向精神薬など

・薬物の代謝に関与する
CYP 分子種の同定
・CYP 遺伝子の多型探索

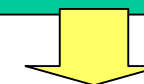
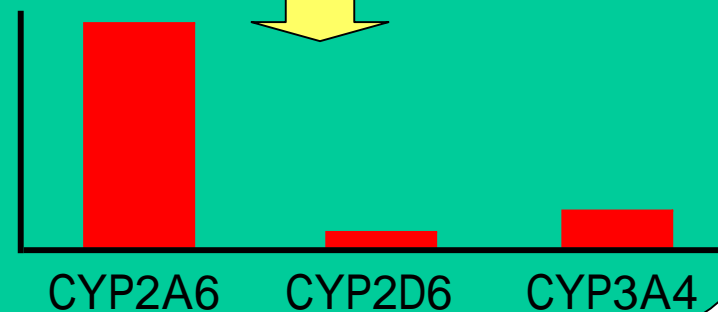
----GATC**A**TATC----



----GATC**T**TATC----



代謝活性



临床上意味のある多型の発見

当研究室で見出した遺伝子多型

| 遺伝子 | 機能に影響を 及ぼすアリル | 機能に影響を及 ぼさないアリル | 機能解析をし てないアリル |
|----------------|----------------------|--------------------|---|
| <i>CYP1A1</i> | | | *7, *8, *9, *10, *11 |
| <i>CYP1A2</i> | *1C, *1F | | *1B, *1D, *1E |
| <i>CYP2A6</i> | *4B, *4C, *7, *11 | *8 | *1B, *1C, *13, *14, *15, *16 |
| <i>CYP2A13</i> | | | *1B, *1C, *1D, *1E, *1F, *1G, *1H, *2A, *2B, *3, *4, *5, *6 |
| <i>CYP2D6</i> | *18, *21A, *21B, *44 | | |

遺伝的多型を示す酵素で主として代謝される場合の 開発手順

- 1) 典型的なPMを用意する (2 ~ 3名) : 遺伝子診断で確定
- 2) PMに少量の薬物を投与する
- 3) その動態パラメータを求める
- 4) 正常人EMと比較する
- 5) 期待される投与量でのCmaxやAUCが安全であるかを検証
- 6) 安全域にある場合は開発できる。逆の場合は無理
- 7) 予めHTSなどを活用したスクリーニングの重要性

種々の人種に於ける *CYP2A6* アリル頻度

| アリル | ガーナ人 ^a (%) | 白人 (%) | 日本人 ^b (%) | 日本人 (%) | 中国人 (%) | 韓国人 (%) | タイ人 (%) |
|------|-----------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|---------|
| *1A | 80.5 | 58.4 [1] ^d | 16.4 | 20.6 [6] ^d | 27.2 [1] ^d | 22.7 [6] ^d | 31.7 |
| *1B | 11.9 | 30.0 [1] | 25.6 | 27.7 [6] | 34.5 [1] ^d | 37.1 [6] | 27.1 |
| *2 | 0.0 | 3.0 [1] | 0.0 | 0.0 [6] | 0.0 [1] | 0.0 [6] | No data |
| *4A | 1.9 | 0.5 [1] | 19.8 | 20.1 [6] | 15.1 [1] | 11.0 [6] | 14.2 |
| *5 | 0.0 | 0.0 [1] | 0.0 | 0.0 [6] | 1.0 [1] | 0.5 [6] | No data |
| *6 | 0.0 | No data | 0.0 | 0.4 [9] | No data | 0.0 [6] | No data |
| *7 | 0.0 | 0.0 [2] | 12.6 | 6.5 [6] | 2.2 [2] | 3.6 [6] | 5.0 |
| *8 | 0.0 | 0.0 [2] | No data | 2.2 [6] | 3.5 [2] | 1.4 [6] | 0.0 |
| *9 | 5.7 | 5.2 [3] | 20.7 | 21.3 [8] | 15.7 [3] | 22.3 [6] | 20.4 |
| *10 | 0.0 | 0.0 [2] | 4.3 | 1.1 [6] | 0.4 [2] | 0.5 [6] | 1.6 |
| *11 | 0.0 | No data | 0.6 | 0.5 [7] | No data | 0.7 [7] | No data |
| *12 | ND | 2.2 [4] | No data | No data | 0.0 [4] | No data | No data |
| *1x2 | ND | 0.7 [2] | No data | 0.0 [2] | 0.4 [2] | 0.2 [7] | No data |

N アリル数 ND 未調査

^A我々のデータ (*N* = 210)

^B我々のデータ (Fujieda et al. [5] , *N* = 1222)

^C未発表データ (*N* = 240)

臨床試験の目的: 人種差を知るのが目的か. それとも, 安全で有効な医薬品を患者に提供するのが目的か.

- 1,000人単位の人の中濃度などを調べても, 「日本人ではどうか」という情報は得られない. 同じ遺伝子多型を持つ人同士を比較して人種差があるのか否かを調べた方が有益.
- 仮に, もしP450の遺伝子多型が同じ集団同士を比較しても動態に人種差が認められたら, この動態の差はP450以外の因子による.
- 最も比較しなくてはならない集団は, poor metabolizerとultra-rapid metabolizer. 有効性と有害事象.

チトクロームP450研究の医薬品開発に果たしてきた役割とその展望

- 😊 我が国に於ける薬物代謝研究とチトクロームP450研究の先駆者の先生方と記念すべき出版物(思い出のアルバム)
- 😊 チトクロームP450研究と知識・技術的な進歩
- 😊 チトクロームP450研究と薬物相互作用: 阻害と誘導
- 😊 チトクロームP450研究と個別化医療
- 😊 チトクロームP450研究の将来展望

遺伝的多型研究の流れ

従来の流れ

臨床薬理学的な解析
当該薬物の主代謝に関わる酵素の特定
酵素の遺伝子変異の検索
遺伝子診断法の開発

これからの流れ (しかし、効率的ではないかも)

網羅的なSNPsの検索
フェノタイプと相関するSNPsの特定
(Web情報の活用)
遺伝子診断法の開発

疾病の診断と治療の流れ: 将来像

従来のながれ

患者 病院 診断 治療 治癒率50%(仮に)

これからの流れ

患者 病院 初期診断
確定診断(遺伝子解析を含む)
治療 治癒率100%

チトクロームP450研究の将来展望

個別化医療の医療現場への適用(ITとの協調)

*In silico*によるチトクロームP450の
構造変化と基質特異性 膨大なSN
Psから意味のある多型の選り分け
新規医薬品の設計

要するに研究は国民の健康福祉に
役立つこと.

テーラード医療はいつ現実化するか： 現実的な質問と製薬会社の考え方の方向付け

色々なきっかけがいつ起こるかによるので予測は困難
たとえば、

予め遺伝子診断を必要とする新規の医薬品の登場

医師や薬剤師の認識度

遺伝子診断を実施すれば回避できた医療事故が起こった場合

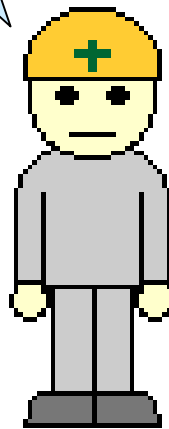
マスコミの対応

臨床検査会社の対応

外国での普及度

長い時間のご静聴
ありがとうございました！！

写真、音声のご提供などをして
下さった多数の人々に深
謝します。



チトクロームP450研究の医薬品開発に果たしてきた役割とその展望