

JAPIC NEWS

JAPIC
Japan Pharmaceutical Information Center

一般財団法人 日本医薬情報センター

Contents

巻頭言

「安全性を担う毒性学と薬剤師」

公益社団法人薬剤師認定制度認証機構代表理事 昭和大学名誉教授 吉田 武美…… 2

インフォメーション

3月発刊!『日本の医薬品 構造式集2016』…………… 4

平成28年度の更新手続きについて…………… 4

コラム

くすりの散歩道 No.93 「色覚と印象派」

(一財)日本医薬情報センター 医薬文献情報担当 品川 綾香…… 5

最近の話題「漢方生薬に発がん物質」

筑波大学名誉教授 茨城県立医療大学名誉教授 内藤 裕史…… 6

連載コラム

知っておきたい!「バイオサイエンスの進展による新製品 その3. 核酸医薬」

国立医薬品食品衛生研究所 再生・細胞医療製品部 客員研究員 鈴木 和博…… 8

トピックス

JAPICサービスの紹介

JAPIC-Q(医薬文献・学会情報速報)サービス…………… 10

大規模安全性情報サービスJAPIC AERS…………… 12

外国政府等の医薬品・医療機器等の安全性に関する規制措置情報より-(抜粋)…………… 14

図書館だよりNo.308 情報提供一覧…………… 15

2

2016 | No.382

安全性を担う毒性学と薬剤師

公益社団法人薬剤師認定制度認証機構代表理事
昭和大学名誉教授
吉田 武美 (Yoshida Takemi)



毒性学と薬剤師

JAPIC NEWSへの原稿執筆の依頼をいただき、大学の頃の教育・研究課題であった安全性を担う毒性学と薬剤師への期待を生涯学習も含めて述べてみることにする。

ヒトは古代から動植物や鉱物中の化学物質との関わりで、薬と毒を区別している。毒性学の祖パラケルススは、「すべての物質は毒であり、毒でないものはない。用量が毒か薬かを区別するのである。」とし、15世紀に毒性学の基本である用量—反応関係の概念を述べている。医薬分業も、神聖ローマ帝国フリードリヒ2世による1240年の布告で、医師が処方し、薬剤師が調剤するとし、自らの安全を確保したことが発端とされる。現在の医薬分業の本質であり、薬剤師は薬の適正な供給と使用等の指導により、国民の健康を副作用や有害作用、薬物間や飲食物間相互作用、さらに過剰投与などから守ることが求められている。

さて、安全性を担う毒性学は、1960年代の米国毒性学会と欧州毒性学会の設立、1981年の日本毒科学会設立後、名称の変更を経て、現在の日本毒性学会が基盤である。その誕生には、米国では、カーソンの名著「沈黙の春」記載の有機塩素系農薬等による生態系攪乱、欧州ではサリドマイドによる催奇形性など、日本ではそれに加えメチル水銀による水俣病、カドミウムによるイタイイタイ病などの公害、キノホルムによるスモン (SMON) などの薬害やカネミ油症など多くの悲惨な社会問題が起り、医薬品等化学物質の人や生活環境 (水環境、空気環境など) への深刻な悪影響が発生したという背景がある。国民の健康とその生活環境の安全性を守るために、各種毒性試験法の充実と開発、医薬品の評価、食品衛生、

環境衛生の整備と向上への潮流となったことは忘れてはならない。毒性学は、薬学教育の中にも組み入れられ、医薬品安全性学などの名称も用いられるが、薬剤師として知っておくべき医薬品等の副作用・有害作用とその発現機構などの基本課題を学ぶ。薬剤師の毒性学学習の意義は、我々の生活環境中の医薬品、食品添加物、農薬、化粧品、工業薬品などのヒト、動物や生態系に及ぼす影響と安全性評価につながる重要な情報収集とそれを提供する科学であることによる。毒性学は、基礎と応用科学を基盤にして毒性を科学する分野であり、科学技術の進展に伴って、医薬品等化学物質と生体成分との相互作用の結果としての毒性発現とその機構も、分子レベルへとより緻密なものとなっている。最近では、毒性オミクス技術による網羅的解析により、医薬品等化学物質による用量—反応関係が遺伝子、たんぱく質、代謝物レベルで明らかにできる。さらに、マイクロRNAとその毒性バイオマーカーとしての役割、エビジェネティック毒性学などへの展開もある。これらの情報が、JAPICの医薬品情報集に記載される日も近いのではなかろうか。

薬剤師は医薬品等化学物質の安全性の担い手

医薬品は、疾病の治療、予防あるいは診断の目的で意図的に人に投与される。医薬品は、一般に目的とする薬効発現機序となる標的分子が存在し、標的の生体分子は、機能性たんぱく質である各種の酵素、受容体、ガス等の運搬体、輸送体、転写因子、核酸、低分子物質などである。分子生物学が発展し、疾病と関連する標的分子の数も増えている。医薬品服用で発症する副作用や有害作用は、毒性学の研究対象として極めて重要であるが、用量—反応関係から生じうる多臓器の毒性標的分子の

多様性からみて発現機構の解明に至るまでにはかなりの困難を伴う。しかし、多様性科学である毒性学の発展は、知識・技術集約的な医薬品開発において、有害事象の発症が想定外とならないような優れた医薬品を国民に提供できることを期待している。毒性学の潮流は、安全性の担い手としての薬剤師にとって重要であることは、以下の点からも指摘できよう。

薬剤師は、薬と疾病との関連で中枢から末梢に作用する全医薬品の知的保有者で、全方位型の専門職である。加えて、衛生薬学を通して生活環境中の化学物質の知識も有している。さらに次々と新規開発され、医療現場に提供される薬の薬効・安全性の情報収集は勿論、危険ドラッグなど社会毒物への関心も必要であろう。新規医薬品に関しては、薬効の作用機序や副作用情報はキチンと整理しておくことが重要であり、患者の安全性確保のための必須事項である。最近の上皮成長因子受容体系阻害薬などの分子標的治療薬の副作用にも、高頻度で皮膚障害が発現しているが、理論的に説明できることのようにである。このような有害事象に関連する情報収集と認知は、薬剤師としての基本的な心構えであり、患者との対話の中で、有害事象の発症を未然に防ぐ実践力とともに、患者の安全性を担保する上で特に重要である。

薬効と副作用など毒性発現の関係は、主に薬物動態（吸収、分布、代謝、排泄）に依存し、薬力学として血中濃度と標的分子や標的外分子との相互作用が直接関係する。大部分の薬は、副作用・有害作用発現につながる血中濃度になることが少ないが、JAPICが提供する医療用医薬品集には、薬による有害事象の発生の可能性はほとんどの臓器に及んでいる。薬物動態は、個人差、年齢差、時に性差、病態、薬物間または飲食物間相互作用など様々な条件で変動することからも、抗凝固薬や抗がん薬など安全域の狭い薬では常に注意が必要であり、薬剤師はこの薬物動態を念頭において薬物治療に関わり、患者さんの安全性に貢献していくことは職能として当然であろう。また、高齢化社会の現在、高齢者の薬物治療においては、個々の患者の薬効や有害事象を左右する薬物動態は、上記の要因に加え、生理機能の変化、食生活や多剤併用などの要因により変動しやすいことを、安全性の担い手としての薬剤師は常に念頭におき、関与していくべきであろう。

薬剤師生涯学習のすすめ

薬剤師教育6年制も10年が過ぎ、薬学教育モデル・コアカリキュラムも改訂され、卒業までに「薬剤師として求められる基本的な資質」の10項目の目標が定められている。

その中には自己研鑽も挙げられ、卒業して免許取得後の各職場でのOJTに始まり、薬学・医療の進歩に対応し、医療と医薬品を巡る進歩と動向を把握し、生涯にわたり自己研鑽を続ける意欲と心構えをもって対応すべきことが求められている。医療人として良質の医療を社会に提供できる人材の育成を目的とした教育制度の変革に沿った方向である。それは、薬剤師が薬物療法の進歩に取り残されることなく、患者や地域社会のために、全方位型の自身を継続的に形成していく必要があることに他ならない。平成25年の改正薬剤師法の第25条の2で薬剤師は「必要な情報の提供と必要な薬学的知見に基づく指導」が義務とされている。薬剤師は、処方を受け、調剤したのちの薬物療法における薬の安全性に関して、引き続き指導を行っていく役割と責任があるということである。薬剤師は今や専門職としての職能を一段と高度に発揮できる新たな転回点にいて、薬剤師の国民の健康支援、地域貢献に対する高い能力を期待されている。それに応えるには、自己研鑽による専門能力の向上でしかない。

当認証機構は、各種の薬剤師生涯学習制度を評価・認証し、公表している。2011年に、内山 充前代表理事の発案で、「『求められる薬剤師』への道程」を公表し、薬剤師の目標は「真に人と社会に役立つ」ことで、個々の薬剤師が、薬の倫理を基盤として、あらゆる場面で、正しい評価・判断に基づく最善の行為を、責任をもって実践する、とし、社会の求めている人材は卒後の生涯研鑽によって作られる、としている。また、「薬剤師の生涯学習のあり方」に関しても提示している。薬剤師は、発展する医療の中で、時宜にかなった、質の高い学習環境を活用して、継続的に自身の専門能力を養い、高めていき、全方位型で、かつ特定専門領域に優れた自己形成をしていく自己研鑽を行動規範としよう。薬剤師が生涯学習を通して自己研鑽をしていくのは、医薬品の適正で安全な使用を通して、患者個々人に対する適切な薬物治療を提供し、副作用など有害事象を回避する上での専門職としての役割と責任を果たすためである。さらに、医薬品等化学物質に対する知識・技術を通じた地域社会の健康支援、公衆衛生の発展につなげていくことにあろう。

薬剤師の信頼性が高い米国のさる大学薬学部教授の、「One who has graduated yesterday, stops learning today, will be uneducated tomorrow.」という文章は、専門職能力向上のための生涯学習のすすめとしての簡単に意味深いものがある。

3月発刊!『日本の医薬品 構造式集2016』

『日本の医薬品 構造式集 2016』を3月上旬に発刊いたします。

化学構造式にはきわめて多くの関連情報が含まれており、それらの情報から医薬品の代謝や薬理作用などを類推することができ有益です。最新の構造式を収録した書籍は他に見られないことから貴重な資料となっております。

《本書の特長》

- ・「JAPIC医療用医薬品集2016」収載成分から一部の高分子製剤、低分子製剤などを除く約1,400成分の構造式を収載しております。
- ・各成分には構造式のほか、一般名・化学名・薬効分類・効能効果・CAS Registry number・分子量・分子式を記載しております。
- ・索引は五十音(和文)索引とアルファベット索引の2種類を収録。五十音索引では製品名による検索ができます。

価格:1,800円(+税)。B5判 約200ページ(販売:丸善出版株式会社)



平成28年度の更新手続きについて

「JAPIC-Q」・「JAPIC-Q医療機器情報」・「JAPIC-QX」・「JAPIC-Q Plus」・「JAPIC-Q海外情報」・「文献検索サービス」・「海外文献学会カスタマイズ情報」

平成28年度の更新につきまして、1月下旬にユーザの皆様へ手続きの資料をお送りいたしました。

締め切りは2月19日(金)となっております。どうぞ宜しくお願い申し上げます。

「JAPIC Daily Mail」・「JAPIC Daily Mail Extra」・「JAPIC Daily Mail Plus」・「PubMed代行検索」

平成28年度の更新につきまして、2月中にユーザの皆様へ手続きに関するメールを送信する予定です。

お手元に届きましたら、ご確認頂きますようお願い申し上げます。

くすりの散歩道

NO.93

色覚と印象派

(一財) 日本医薬情報センター 医薬文献情報担当
品川 綾香 (Shinagawa Ayaka)



以前SNSを通して、一枚のドレスの配色が人によっては「青と黒」もしくは「白と金」に見える写真が話題になりました。これはいわゆる錯視で、脳が光源の影響を自動的に補正する「色の恒常性」が寄与しています。もともとドレスの色は「青と黒」ですが、写真では環境光がよく分からず、写真右上に写る光によりドレスが陰になっていると認識すると脳内補正により「青と黒」が「白と金」に見えるようです。色彩認識はある周波数範囲の光の周波数を動物が見分けるときに脳が行う巧妙な処理のひとつです。虹色をはじめ7色に分けたニュートンは「光線に色はない」と言っています。これは、色は物理世界に存在するのではなく、波長の違いを脳が色として見ているということであり、「色を見るのは脳である。」と言えます。したがって、前述のドレスのように、色は環境によって、周りにどんな色があるかで、見え方が変わってくるのです。

先日東京で開催されていたモネ展を訪れて印象派という言葉の誕生のきっかけにもなった「印象、日の出」の作品を見た際、全体に水色で描かれたル・アーブルの港に昇るオレンジの日の出の鮮やかさに大変驚きました。実はこの作品は補色同士の二色で描かれた作品です。補色とは色相環の反対に位置する色のことで、互いの色の彩度を引き出す効果があり、さらに補色を効果的に使用することで全体に調和がとれるそうです。当時は筆跡の残った輪郭をはっきりと描かない印象派の作品は受け入れ難かったようですが、色彩の明るさや鮮やかさはそれまでの絵画にはない画期的なものでした。印象派絵画におけるその色彩効果は補色の効果的な使用の他に、筆触分割による色の視覚混合という科学的理論に基づいています。絵具は色を混ぜると黒に近づく純度が落ちるため、パレット上で色を混ぜるのではなく、キャンバス上で色を並置することで見る人の頭の中で色を混ぜるという方法です。モネを始めとする印象派の画家たちは戸外へ出て移ろいゆく自然と光の効果を描こうと試み、この技法により色の純度を保ったまま様々な明るい色彩で光を表現することができたのです。印象派画家たちはこれらの科学的な技法を経験的に利用し応用していました。実際にモネの作品を見ていくと、近くで見るとただの色の重ね合わせにしか見えませんが、離れて見ると見事に隣接する色が混じり合いその輪郭が浮かび上がって見え、その効果を体

感することができます。光に照らされた木々や水面や建物がよりリアルに見えるので不思議です。人間は目で見た像の97%を脳で補っているそうです。そう考えると色彩理論に加えて輪郭のはっきりしない筆跡や空間が残された印象派の作品たちは見る側の頭の中で作品を完成させる余地が残されており、もしかすると科学よりも現実に近いリアルなものを作り出すことができるのかもしれませんが。

モネ展では白内障を患っていた晩年のモネの作品も見ることができました。白内障は短波長域の光（青）の透過性を減少するため視界が黄褐色を帯びますが、その頃の作品を見ると確かに全体に赤や黄色を多用した絵になっており、視力低下によるものか筆使いも荒くよく見えないと何が描かれているか分からないくらいでした。白内障患者が見ているだろう世界を垣間見ることができる貴重なものだと思います。余談ですが、ポスト印象派であるゴッホは、その鋭く豊かな色彩に定評がありますが、一説に色覚異常だったという疑いも浮上しているようです。色覚異常シミュレーションを通してゴッホの作品を見ると色彩の奇抜さは消え、より柔らかく一般的な色使いに見えるという話もあります。このように絵画から作者がどんな状態で世界を見ていたのかを予測するという事は非常に興味深く感じます。

印象派絵画を鑑賞する際には、感性で見るのも良いですが、科学的な視点で、また作者の見ていた世界に思いを馳せることで面白みが増すかもしれません。

〈参考資料〉

菅原道仁、「白金・青黒ドレス問題」を脳科学の観点で振り返ってみた, All About News Dig, <http://allabout.co.jp/newsdig/w/80645>
三上章允, 脳の世界, http://web2.chubu-gu.ac.jp/web_labo/mikami/brain/index.html
浅田一憲, asada's memorandum, <http://asada0.tumblr.com/post/11323024757>
小田 茂一, 色彩のメッセージ 三原色と補色の絵画史, 青弓社
池谷裕二, 進化しすぎた脳, 講談社

最近の話題

漢方生薬に発がん物質

筑波大学名誉教授

茨城県立医療大学名誉教授 内藤 裕史 (Naito Hiroshi)



2015年、国際がん研究機構 (IARC) は、ヒドラスチス根を発がん物質のグループ2Bに分類すると発表しました (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Volume 108)。グループ2Bとは、「実験動物で十分なエビデンスがあり、ヒトでのエビデンスは不十分だが、発がんの可能性がある」というものです。この決定の根拠となったのは、以下の研究です。

National Toxicology ProgramはNational Institute of Environmental Health Sciencesの提案を受けて、ヒドラスチス根の発がん性試験を行い、ヒドラスチス根の粉末はラットで肝細胞がんを発生させ、発がん性が明らかに認められると報告 (National Toxicology Program 2010, Dunnick 2011)。

2013年、National Center for Toxicological Research は、上記の研究結果を受け、ヒドラスチス根の抽出液ならびに個々の成分の、発がん作用、DNA損傷、遺伝子毒性の機序解明試験をおこない、DNA損傷作用はベルベリンが最も強力で次いでパルマチンで、トポイソメラーゼIIの抑制作用と正の相関があり、DNA損傷の程度はヒドラスチス根抽出物中のベルベリン濃度と直接相関すると報告、ヒドラスチス根とベルベリンの発がん作用とその機序を解明 (Chen 2013)。

ヒドラスチス根とは、キンボウゲ科の小型の多年草カナダヒドラスチス *Hydrastis canadensis* (Goldenseal) の根茎です。

黄連はキンボウゲ科オウレン属の常緑多年草オウレン *Coptis japonica* (Japanese goldthread) およびシナオウレン *C. chinensis*, *C. deltoidea* の根を取り除いた根茎で、関連する生薬にミカン科キハダ属の落葉高木キハダ *Phellodendron amurense* の樹皮からコルク質を取り除いて乾燥させた黄柏^{おうばく}があります。

ヒドラスチス根と黄連・黄柏^{おうばく}に共通する成分は、ベルベリンなどベルベリンアルカロイドです。

中国では古くから『本草綱目』や『本草衍義』で、黄連の摂取は短期間に限り、長期間の摂取は禁止すべき、と

されて来ました。2004年それを裏付けるように、中国の研究者たちはマウスの実験で、黄連の半数致死量がヒトの通常使用量の3.3倍しかないという異常に高い毒性を明らかにし (Tan 2004, Qiu 2004)、2010年Maらは黄連の毒性成分を、ベルベリンをはじめとするベルベリンアルカロイド、と特定していました (Ma 2010)。

ベルベリンにはそもそも殺菌作用、殺原虫作用があり、リーシュマニア症やマラリアなど原虫感染症の治療に使われて来ました。

米国では、ヒドラスチス根はインディアン以来民間薬として、皮膚疾患、胃腸障害などに広く用いられ、2003年に製品の売り上げは50億円に達しました。しかしヒドラスチス根には、中国で問題になったベルベリンが含まれています。そこで、National Institute of Environmental Health Sciencesによる上記提案になり、ベルベリンの発がん性が明らかになった訳です。

ところが、ヒトのベルベリンの代謝はげっ歯類と似ていて (Pan 2002, Zuo 2006, Qiu 2009)、げっ歯類に見られるベルベリンのDNA損傷作用は、ヒトの血液中に検出されるベルベリン濃度と同程度の濃度で見られます (Chen 2013)。

したがって、発がん性に関する限り、黄連・黄柏もヒドラスチス根もまったく同じ、というより黄連・黄柏のほうがより危険と言えます。なぜなら、米国で発がん実験に使われたヒドラスチス根には、ベルベリンアルカロイドの一つで同じく発がん作用のあるパルマチンは含まれていませんが (Dunnick 2011)、黄連・黄柏には含まれています。また、使われたヒドラスチス根のベルベリン含有量は3.89%でしたが (Dunnick 2011)、黄連のベルベリン含有量は4.2%以上 (日本薬局方による) と高いからです。

医薬品の承認には動物での長期毒性試験が必要とされ、発がん性が認められたらその段階で開発は中止されますから、現行の医薬品でグループ2Bに分類される発がん物質があることは通常ではありえません。

受精卵の成長阻害作用

ベルベリンのDNA損傷作用に符合するかのように、黄連・黄柏の主成分ベルベリンが、哺乳動物の受精卵の成長を抑制・阻害するという研究が2011年に発表されています (Tsunoda 2011)。この研究は動物実験ですがヒトに適応できる信頼性の高い研究です。理由は以下のとおりです。

- ① 思いついた2、3の生薬についての実験ではなく269種類という多数の漢方薬・生薬についてin vitroでのスクリーニング研究の結果、有意な影響が見られた黄柏と黄連についての研究である。
- ② 生薬の抽出物だけでなくその成分でも同じように、濃度依存性に受精卵の成長抑制作用がみられる。
- ③ 生体内 (in vivo)、試験管内 (in vitro) と同じ結果である。
- ④ 影響が見られた濃度が臨床で想定される濃度である。

すなわち、医療用漢方製剤で黄連の含有量の高い黄連湯、三黄瀉心湯の場合、黄連の1日量は3gで成分のベルベリンを4.2% (日本薬局方による) とすると1日摂取量は126mgです。また、黄連2g、黄柏3gを含む黄連解毒湯からのベルベリンの1日摂取量は120mgとなり、マウスの体重を25g、ヒトの体重を50kgとすると、マウスに注射した100μgはヒトでは200mgに相当し、ヒトの1日摂取量と同等の値です。したがって、実験動物での数値をヒトに適応する際の安全係数100を考慮に入れるまでもなくヒトにも十分に当てはまる結果です。

この研究によれば、黄連、黄柏を含む漢方薬、あるいはベルベリン製剤を服用し不妊治療を受けるのは、避妊薬を飲みながら不妊治療を受けるようなものです。

黄連・黄柏中のベルベリンの国内消費量

黄連、黄柏の平成22年度の国内使用量は、黄連が42,998kg、黄柏が223,865kgです。ベルベリンの含有量は「日本薬局方」の規格によれば前者が4.2%以上、後者が1.2%以上ですから、黄連中のベルベリン量は1,806kg以上、黄柏中のそれは2,686kg以上、ベルベリン年間消費量は4,492kg以上です。しかも、黄連、黄柏にはベルベリン以外にもパルマチンなど発がん作用のある物質が含まれています。

漢方薬の場合、10年間以上服用という例は珍しくなく、長期服用例が多いのが問題です。

黄連・黄柏は16種類の医療用漢方製剤に含まれ、黄連解毒湯など5種類の製剤には両方が含まれています。また、市販薬では2014年9月末現在、696種類の一般用漢方薬に含まれているだけでなく、その成分ベルベリンは健胃整腸薬を中心に92種類以上合計788種類の薬がありますから、摂取する機会が多いだけでなく、ベルベリンの重複摂取が起きがちです (具体的商品名については拙著『漢方薬副作用百科－事例・解説・対策・提言』のp18～20の表1.1～1.4を参照)。

結論

① 臨床で使用する場合と同等の濃度で実験動物で癌が発生している、② 長期、重複摂取の機会が多い、③ 使用量が多い、などの理由から、グループ2Aの「ヒトにおいて発がん性の限定的な証拠」が得られるまで待つことなく早急な対策が必要と思われます。具体的な対策・提言、その他の文献および詳細については拙著『漢方薬副作用百科－事例・解説・対策・提言』のp16～17をご参照ください。

参考文献

- Chen S et al. Mechanism study of goldenseal-associated DNA damage. *Toxicol Lett* 2013; 221: 64-72
- Dunnick JK et al. Investigating the potential for toxicity from long-term use of the herbal products, goldenseal and milk thistle. *Toxicol Pathol* 2011; 39: 398-409
- Ma BL et al. Identification of the toxic constituents in DNA損傷. *J Ethnopharmacol* 2010; 128: 357-364
- National Toxicology Program. Toxicology and carcinogenesis studies of goldenseal root powder (*Hydrastis Canadensis*) in F344/N rats and B6C3F1 mice (feed studies). *Natl Toxicol Program Tech Rep Ser* 2010; 562: 1-188
- Pan J et al. Identification of three sulfate-conjugated metabolites of berberine chloride in healthy volunteers' urine after oral administration. *Acta Pharmacol Sin* 2002; 23: 77-82
- Qiu S-H et al. Experimental study of the acute toxicity on commonly used bitter and cold medicines. *Central South Pharmacy* 2004; 2: 37-38
- Qiu W et al. Effect of berberine on the pharmacokinetics of substrates of CYP3A and P-gp. *Phytother Res* 2009; 11: 1553-1558.
- Tan et al. Investigation of the compatibility of the components in Huang- Lian- Jie- Du- Tang decoction by orthogonal design experiments. *Pharmacology and Clinics of Chinese Materia Medica* 2004; 20: 5-6
- Tsunoda Y et al. *Coptis Rhizome* and *Phellodendron Bark* extracts and berberine inhibit the development of mouse embryos. *J Mamm Ova Res* 2011; 28: 40-46
- Zuo F et al. Pharmacokinetics of berberine and its main metabolites in conventional and pseudo germ-free rats determined by liquid chromatography/ion trap mass spectrometry. *Drug Metab Dispos* 2006; 34: 2064-2072

知

っておきたい!

バイオサイエンスの進展による新製品 その3. 核酸医薬

国立医薬品食品衛生研究所 再生・細胞医療製品部 客員研究員
鈴木 和博 (Suzuki Kazuhiro)



1. はじめに

核酸と言えば、DNAやRNAがすぐ思い浮かぶであろう。その化学的な特性を生かして医薬品化したものが「核酸医薬」と考えれば分かりやすい。バイオサイエンスの知見をもとに人為的に設計されるやや複雑な高分子のため、「バイオ医薬」扱いされることもあるが、製造は化学合成で行われ、バクテリアや細胞は使用しない。一方、「遺伝子治療薬」は細胞を使って製造され、投与後は塩基配列が翻訳されて発現した蛋白質が機能する医薬を指すので、医薬品としては別のカテゴリーとなる。

2. 核酸医薬の特徴

核酸医薬は塩基配列の相補的結合または核酸の可塑性（造形性）を利用して、DNA、RNA、タンパク質などに結合し、その機能を修飾する。前回紹介した抗体医薬は細胞膜を通過できないので、作用部位は細胞外あるいは細胞表面とならざるを得ないが、核酸医薬は細胞内に送達される。標的細胞の機能を細胞内部から調節する人工デザイン医薬であり、標的分子に対して効率の良い開発ができる強みがある。使用される塩基数は10から30塩基程度（分子量：3000～10,000程度）となり、化学合成される一般の低分子医薬品より遙かに大きな分子である。現在では、抗体医薬品に続く「次世代分子標的薬」として期待されている。

核酸医薬は作用機構から、アンチセンス、アプタマー、siRNA、デコイなどに分類される。アンチセンスは蛋白質をコードするセンス鎖に相補的な配列をもつ核酸医薬で、mRNAの翻訳を制御する。アプタマーはRNAの可塑性（造形性）を利用して標的に特異的に結合する活性をもつ核酸医薬で、siRNAはRNA干渉の原理で相補的なmRNAを分解する。デコイは「おとり」の意で、特定の転写因子が結合するプロモーター配列をもつことにより転写因子を捕捉し、本来の転写開始（遺伝子発現）を阻害する。

核酸はそのまま体内に取り込ませたのでは直ちにヌクレアーゼで分解され、医薬として機能し得ない。そこで分解されずに標的に届くよう、化学的に修飾することが必須となる。修飾は、活性に関わる塩基の部分は避けて、糖（リボース）部分に集中し、2'位のO-メチル化、O-メトキシ化のほか、糖部分をモルフォリンに置換した修飾体もヌクレアーゼ耐性があり毒性が低いことからよく使われる。さらに、糖の間の結合に関わるリン酸の酸素原子をイオウに置換したSオリゴ

も、分解されにくく細胞膜透過性になる。最近では、糖の立体構造を固定する「架橋型修飾」をすると相補鎖との結合が顕著に強まり、ヌクレアーゼ耐性ももつことが示されて注目を集めている。具体的には阪大薬学部のグループが開発した2', 4'-Bridged Nucleic Acid (BNA) を皮切りとした各種変法や、第一三共の2'-O, 4'-C-Ethylene-bridged Nucleic Acid (ENA) などがある。

3. 具体的な製品

現在までに承認された製品について特徴を紹介する。

①Vitravene（一般名：ホミビルセン）

サイトメガロウイルス（CMV）に対する21塩基長のアンチセンスでIsis社とNovartis社が共同開発し、米国（1998）・EU（1999）で承認された核酸医薬第一号製品。当時深刻だったHIV患者のCMV性網膜炎に対する治療薬として使われた。投与方法は、局所の硝子体内投与である。

②マクジェン（一般名：ペガブタニブ）

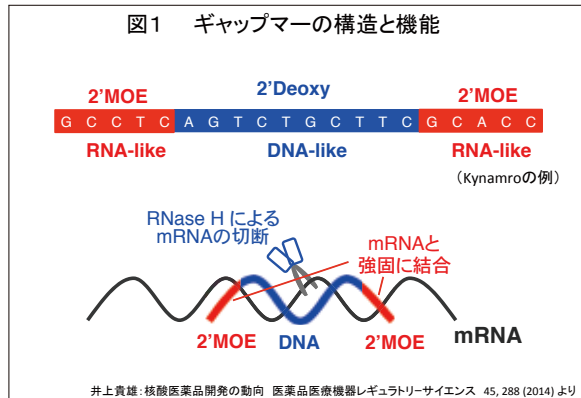
眼の加齢黄斑変性症に対する治療薬としてPfizer社-Archemix社が開発した製品で、日本でも2008年に承認された。血管内皮成長因子VEGFに結合する28塩基長のRNAアプタマーで、体内動態改善のためペグ化されている（分子量約50,000）。投与方法は、やはり局所の硝子体内投与である。

③Kynamro（一般名：ミボメルセン）

アポリポ蛋白質B（ApoB）の合成を阻害する20塩基長のアンチセンスで、ホモ型家族性高コレステロール血症の治療薬としてIsis社とGenzyme社が共同開発し、2013年に米国で承認を得た新製品である。

アンチセンスの作用機構としては、mRNAに結合することによりmRNAがリボソームで翻訳されるのを阻害すると考えられてきたが、最近はmRNAのスプライシング抑制の考え方が有力となっている。この新製品の作用メカニズムとしては、DNAと相補的に結合しているRNAを選択的に分解するRNase Hを利用する手法が採用された。アンチセンスの両端の5塩基にはmRNAとの結合が強まる糖の2'位修飾や架橋を導入し、中間（ギャップ）の10塩基はDNA骨格とする。そのアンチセンスに結合したmRNAのうち、DNA骨格に相補的な部分にはRNase Hが作用し分解する（図1）。この新しい作用機構をもつアンチセンスはギャップマー（Gapmer）と呼ばれる。また標的は核酸医薬が蓄積しやすい肝であることから、この製品は初めて全身投与（皮下注射）が可能となった。

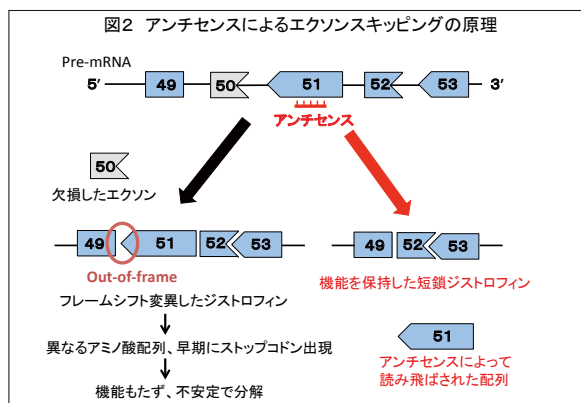
作用機構も投与方法も画期的で、早くも新たな応用開発が広がっている。



4. 今後

2015年10月の時点で、世界の核酸医薬開発動向としてはトータル131件中、アンチセンスが63件で約半数、RNAiが49件でそれに続く。国別では米国が90件と圧倒的で、日本は6件となっている。ここでは近い将来に承認が見込まれ、日米で注目が集まっている「エクソンスキップを原理としたアンチセンス」を紹介したい。

筋ジストロフィーのうち最も重篤で頻度が高いディシェンヌ型は、ジストロフィンのエクソンの欠失によって起こる。そのうち最も多いのがエクソン50の欠損型で、約16%にのぼる。エクソン50の3'末端は3塩基ごとの読み枠「フレーム」が中途になっているので、その欠損はフレームシフト変異を生じ全く異なるアミノ酸配列をコードすることになる。そこでエクソン51を読み飛ばして、エクソン49とエクソン52を繋げば、(短くはなるが)本来のアミノ酸配列をコードできる(図2)。この手法をエクソンスキップと呼び、エクソン51に対するアンチセンスの適用によってスプライシングの立体障害を起こさせることにより可能であることが示された。ジストロフィンは長鎖状の蛋白質で、その両端で細胞膜とアクチン細胞骨格を繋ぐのが重要な機能である。中間部の繰り返し構造の一部を欠失しても重要な機能はほぼ維持できるというジストロフィンの特性を生かした治療法である。



米国ではProsensa社とSarepta社が標的をエクソン51として、それぞれ修飾の異なるアンチセンスを開発中(Phase 3)であり、FDAの「ブレイクスルーセラピー」の指定を受け優

先審査されている。日本では日本新薬が国立精神神経センターと共同でエクソン53を標的としたモルフォリノ&Sオリゴのアンチセンスを開発中で、2015年にスタートした厚労省の「先駆け審査」指定を受けた。一方、第一三共も神戸学院大と共同で独自開発した架橋型核酸ENA型アンチセンスでエクソン45を標的とした製品を開発中である。いずれも血中安定性がよく、全身投与(皮下注)である。日米両国で、規制側が競って同様のアンチセンス製品開発を支援していることも関心が持たれる。

その他、製品化が強く期待されている品目として、C型肝炎ウイルス増殖にかかわるmiR-122に対するアンチセンス(Santaris社)、アトピー性皮膚炎に対するデコイ核酸の軟膏剤(アンジェスMG社と塩野義製薬)、肝線維症・肝硬変の治療にHSP47を標的としたsiRNA(日東電工とQuark社、札幌医大と共同)、治療抵抗性局所進行乳がんの治療薬としてRPN2を標的としたsiRNA(国立がんセンター)などがある。多くの有望な製品が開発中で、かつてない活況を呈している。

核酸医薬の領域ではかねてよりドラッグデリバリーシステム(DDS)が重要とされ、近年ナノ材料を使った製剤によって送達する技術が盛んに開発されてきた。最近では、例えば上記siRNAの治験薬は、ビタミンAが結合したリポソーム製剤として、肝の星細胞を標的とすることに成功している。また東京医科歯科大のグループは、RNAase Hの作用原理を応用してDNA/RNAヘテロ核酸にデリバリーリガンドを結合したDDSで特許を取り、ベンチャー企業を設立した(2015年)。品目ごとに臨床応用可能な様々な送達技術が現実ものとなりつつある。

一方、核酸医薬のガイドラインは策定されておらず、開発を進めにくい面があった。現在、国立衛研、阪大、PMDAが連携してガイドラインを作成するプロジェクトが進行している。

非常に限られた紙幅でポイントのみを簡略に記した。詳しくはロジカルによく整理された参考文献1を参照されたい。

5. 終わりに

最近のバイオ研究の急進展を背景とした新製品群について連載した。特にこの領域では産業政策的に、「日本はモノ作り世界一」とか「オールジャパンで」などの掛け声も聞かれる。しかし研究開発の現場では、世界における日本の位置がどのようなものか、状況は認識されている。現実離れた掛け声とは別に、非常に厳しい競争環境の中、地道な研究が懸命に続けられていることを多としたい。

参考文献

- 井上貴雄: 核酸医薬品開発の動向 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 45 (4), 288-298 (2014)
- 鈴木和博: 「核酸医薬」 バイオ医薬品(西島正弘、川崎ナナ編: 化学同人) p.226-234 (2013)

❖ JAPICサービスの紹介 ❖

JAPIC-Q (医薬文献・学会情報速報) サービス

JAPICでは、事業の一つとして“医薬品の安全性に関する情報の提供”を行っています。

今回は、多くの製薬企業の皆様にご利用いただいている「JAPIC-Q (医薬文献・学会情報速報) サービス」についてご紹介します。

JAPIC-Qサービスとは・・・

JAPIC-Qサービスとは、当初、GPMSP省令による製薬企業の業務支援を目的として、平成5年4月1日より開始したサービスです。現在はGVP省令第7条の「安全管理情報の収集」に関する支援を行っています。関連法規の変遷に応じ、20年以上継続して情報を提供しております。

特徴

1. 国内で開催される医学・薬学関連の学会予稿集・プログラム・学会報告および医学・薬学関連の学術雑誌を収集
([\\$豊富な資料源と情報提供量\\$](#)参照)
2. 医薬品・医薬品たるコンビネーション製品※の安全管理情報に関する情報を迅速に提供
3. 予め対象とする医薬品を登録していただき、毎週1回JAPIC構築データベース (PhaDoMs) を検索した結果を提供するSDI (Selective Dissemination of Information) サービス ※2014年12月より提供開始



文献情報の収集労力・費用・サーチの人手が節減できます!!
ご登録の医薬品情報を効率的、かつ迅速に評価できます!!

[\\$豊富な資料源および情報提供量\\$](#)

- 国内で開催される医学・薬学関連学会の総会・年会、学術大会、地方会など年間約5,100学会の予稿集・プログラムを収集 (主に地方会の学会収集に力を入れています)
 - 各種学会誌、地方会誌に掲載された学会情報も含め年間約76,000報告 (演題) の学会情報を提供しています。
- 国内の医学・薬学関連雑誌430誌に掲載された論文
 - 年間約14,000報告の論文情報を提供しています。

[\\$JAPIC-Qサービスのキーワード\\$](#)

Qサービスのご利用には、予め医薬品名をご登録いただきます。

Qサービスのキーワードとして、医薬品名と内容に関連した21種類のキーワード (副作用、感染症、有害事象、自殺企図、毒性等、相互作用、過量投与、誤用乱用、医療過誤、職業上の曝露、品質、その他 (その他の安全性情報)、副作用軽減、有効性欠如、無効、妊婦、授乳婦、18歳以下、適応外使用、一般用医薬品、偽造薬) があります。

医薬品名と上記キーワードから、各ユーザーのご要望に対応した検索式を作成し、JAPIC構築データベース(PhaDoMs)よりJAPICが検索を行い、検索結果を週1回ご提供します。提供の際には資料源となった学会名・学会開催日・学会開催地、あるいは雑誌名・雑誌の発行年月・著者名・所属機関などの書誌的情報も含めてお届けします。

また、過去に遡ってのQサービスの検索も行っております(JAPIC-Q遡及検索)のでお問合せ下さい。



§ご利用方法§

ご利用には、検索式の登録等の手続きが必要です。ご要望をお伺いし、JAPICで検索式を作成、ご確認いただいた後にスタートとなります。また、ご登録内容の変更やご相談も承ります。どうぞお気軽にご連絡下さい。

JAPIC-QXサービス

Qサービスの検索結果をさらにユーザーのご要望に応じて加工提供するサービスです。Qサービスの結果からさらにユーザーニーズに則した内容でご提供します。

どうぞお気軽にご相談下さい。

お問合せ先(医薬文献情報JAPIC-Qサービス担当)
TEL: 03-5466-1821(直) E-mail: japic-q@japic.or.jp

■ JAPICサービスの紹介 ■

■ 大規模安全性情報サービスJAPIC AERS ～FAERSとJADERデータを活用したサービス～

<JAPIC AERSとは>

JAPICが提供する大規模安全性情報サービスの名称で、次の二つのデータソースから構成されています。

1. FAERS

「FDA Adverse Event Reporting System」の略称で、米国FDAの製造販売後安全性サーベイランスを目的に設計された有害事象自発報告システムです。報告対象の医薬品は米国で承認された全ての医薬品で、報告者は医師・薬剤師等医療関係者だけでなく消費者、弁護士等も含まれています。

FAERSによる自発報告のデータ（以下、FAERSデータ）はFDAのHP上で公開されており、四半期に一度、約20万症例が更新され、2015年第1四半期までのデータで約724万症例が蓄積されています。報告国別では、米国がおよそ70%を占めますが、イギリス、日本、フランス、ドイツ等、米国以外からの報告も含まれています。FDAではこのデータを使用して有害事象のシグナル検出を行い、特に注目しているものは「Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information」として四半期ごとに公開しています。

2. JADER

「Japanese Adverse Drug Event Report database」の略称で、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構（PMDA）が「副作用が疑われる症例報告に関する情報」を医療機関、薬局および製薬企業から収集し、データベース化し、そのデータをHP上で公開しているものです。

2004年4月分から公開されており、症例一覧テーブルの件数は2015年12月に公開されたファイルで369,251件です。毎月全件が更新され、最近では約4,000件のデータが毎月追加されています。

<JAPIC AERSサービスの概要と特徴>

データ提供と調査・解析結果の提供の二通りのサービスを展開しています。

1. JAPIC FAERSデータ提供

FAERSデータを整備し、JAPIC FAERSデータとして解析しやすいデータを提供いたします。

FAERSデータは公開データとして独自のシステムに導入し利用できる反面、重複データが存在し、また自発報告の記載方法に規定が無いことから医薬品名の表記が統一されておらず、年齢・体重・投与期間等の単位も様々に記載されています。またデータ公開時の最新四半期分データには最新バージョンのMedDRAが付与されていますが、過去公開分のデータには最新バージョンのMedDRAが付与し直されないという問題があります。

JAPICではこの問題を解決すべく、重複データを削除し、医薬品名についてはできる限りクリーニングを行っております。さらに、JAPIC医薬品辞書を使用して成分名やATC分類コードを付与し、過去データも含めて最新バージョンのMedDRAおよびMedDRA/Jを付与しています。また、年齢・体重・投与期間等の単位についても統一した単位を別途付与し、すぐに解析できるデータとして提供しています。

（JADERデータでは、このサービスを提供していません）

2. 調査・解析サービス

JAPIC FAERSデータおよびJADERデータを使用して、調査・解析を行った結果を提供します。

①安全性シグナルの検出

JAPIC独自のシステムにて、JAPIC FAERSデータまたはJADERデータから医薬品の有害事象についてシグナル検出を行い、その結果を提供します。

☆シグナル検出はPRR法、ROR法、GPS法にて行います。

☆医薬品名は商品名、成分名、ATC分類コードからの解析が可能です。

☆有害事象のレベルはMedDRAのPT（基本語）の他に、SOC（器官別大分類）やSMQ（標準検索式）にも対応しています。

☆シグナル検出結果はCSVファイルまたはJAPICビューア（数値結果を視覚的に把握するための可視化ツール）に入れて、提供します。

②調査および解析

お客様のご要望に応じた調査・解析を行い、その結果を提供します。

☆医薬品名は商品名、成分名、ATC分類コードを使用します。

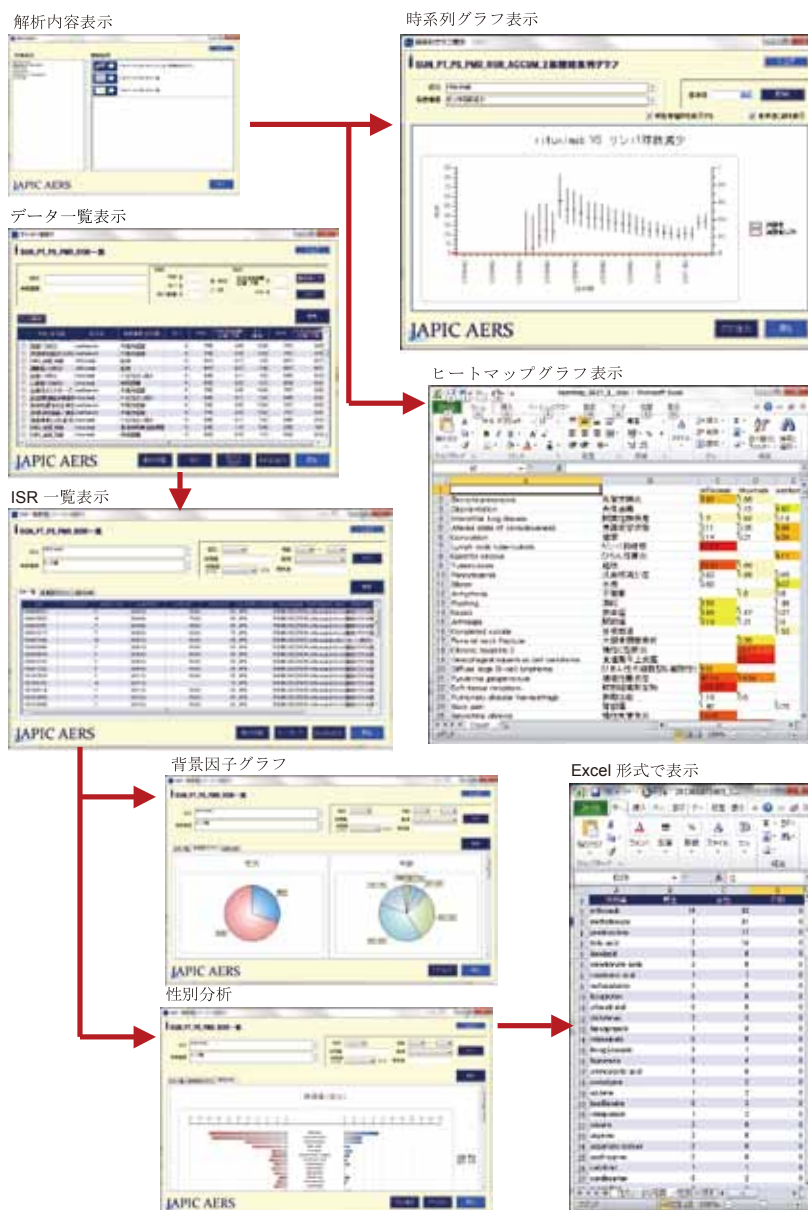
☆有害事象はMedDRAのPT（基本語）、SOC（器官別大分類）、SMQ（標準検索式）にて解析します。

☆JAPIC FAERSデータおよびJADERデータはJAPIC内の共通のシステムで管理し、同じプラットフォームで解析しますので、両データの比較・検討を容易に行うことができます。例えば、特定の医薬品に対して報告された有害事象の件数を、JADER、FAERS全体、FAERSの日本からの報告事例の3つで比較する、といったことや、特定の医薬品・有害事象の組み合わせによる症例件数やシグナル値の変化を時系列に沿ってグラフ化し、FAERSデータとJADERデータを比較することも可能です。

☆調査・解析結果の数値データはJAPICビューアを使って、原疾患・併用薬・年齢・性別・被疑薬レベル・転帰等の背景因子や、併用薬・原疾患の性別分析など視覚的に結果を検討することができます。
☆解析方法や分析結果の解釈について、専門のコンサルタントが相談に応じます。

これらの調査・解析結果の提供は、必要な時だけ利用可能なスポット（単回）サービス、または年間を通じて定期的に結果を報告するモニタリングサービスでの提供が可能です。

<JAPIC AERSビューア画面例>



JADER解析サービス、JAPIC FAERSモニタリングサービスを医薬品リスク管理計画（RMP）の作成にお役立てください。

<お問合せ>

一般財団法人日本医薬情報センター 開発企画担当

E-mail: japic-aers@japic.or.jp

外国政府等の医薬品・医療機器等の 安全性に関する規制措置情報より — (抜粋)

2015 年 12 月 1 日～12 月 31 日分のJAPIC WEEKLY NEWS (No.531-533) の記事から抜粋

■米FDA

- SGLT2阻害剤に関するDrug Safety Communication: 血液中の酸過剰および重篤な尿路感染症に関する警告をラベルに含めることについて
<<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm475553.htm>>
- Draegerの麻酔ワークステーションPerseus A500のClass Iリコール電源スイッチの欠陥により機器が作動停止する可能性により
<<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm478940.htm>>
- FUJIFILM Medical Systems, U.S.A.のED-530XT十二指腸検査用内視鏡: Safety Communication—FUJIFILM Medical Systemsは再処理方法の改訂版の妥当性を実証
<<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm478949.htm>>
- Boston ScientificのChariot Guiding Sheathの回収—シャフト分離のリスクのため
<<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm476848.htm>>

■Health Canada

- Summary Safety Review: GARDASIL (4価ヒトパピローマウイルス [Types 6, 11, 16, 18] 組換えワクチン) —自己免疫および心血管疾患に焦点をあてた安全性評価
<<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/reviews-examens/gardasil-eng.php>>
- Summary Safety Review: benzoyl peroxideまたはsalicylic acidを含有するOTCの局所用ざ瘡製品—重篤なアレルギー反応の潜在リスクの評価
<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/reviews-examens/benz_salic-eng.php>
- Summary Safety Review: finasteride—自殺念慮および自殺行動(自殺傾向) リスクの可能性に関する評価
<<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/reviews-examens/finasteride-eng.php>>
- Summary Safety Review: Avonex (interferon beta-1a) —小血管における血塊(血栓性微小血管症) のリスクの可能性に関する評価
<<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/reviews-examens/avonex-eng.php>>
- Zelboraf (vemurafenib) —放射線増感または放射線照射リコール反応のリスク
<<http://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2015/56368a-eng.php>>

■EU・EMA

- News and press releases: Gilenyaによる進行性多巣性白質脳症(PML) および皮膚癌のリスクを最小化するための新しい勧告
<http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2015/12/news_detail_002447.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1>

■英MHRA

- bisphosphonates: 外耳道骨壊死の極めて稀な報告について
<<https://www.gov.uk/drug-safety-update/bisphosphonates-very-rare-reports-of-osteonecrosis-of-the-external-auditory-canal>>
- 抗レトロウイルス薬: 体脂肪変化および乳酸アシドーシスに関する勧告を更新
<<https://www.gov.uk/drug-safety-update/antiretroviral-medicines-updated-advice-on-body-fat-changes-and-lactic-acidosis>>

■仏ANSM

- Gutron 2.5mg錠: ベネフィット/リスクの再評価後における市販承認の変更について; 医療専門家向けレター
<<http://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Gutron-R-2-5mg-comprime-Modifications-de-l-AMM-suite-a-la-reevaluation-du-rapport-benefice-risque-Lettre-aux-professionnels-de-sante>>
- nicorandil: アンギナの第一選択治療に使用しないこと; 潰瘍が生じた場合は治療を中止すること—医療専門家向けレター
<<http://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Nicorandil-Nepas-utiliser-en-traitement-de-premiere-intention-pour-l-angor-risque-d-ulcerations-Arreter-le-traitement-en-cas-d-apparition-d-ulcerations-Lettre-aux-professionnels-de-sante>>

■ニュージーランドMedsafe

- Tarceva: 上皮成長因子受容体(EGFR) 活性化変異を有する癌のみに適応を限定
<<http://www.medsafe.govt.nz/safety/DHCPLetters/TarcevaDecember2015.pdf>>

JAPIC事業部門 医薬文献情報(海外) 担当

記事詳細およびその他の記事については、JAPIC Daily Mail (有料) もしくはJAPIC WEEKLY NEWS (無料) のサービスをご利用ください (JAPICホームページのサービス紹介: <<http://www.japic.or.jp/service/>> 参照)。JAPIC WEEKLY NEWSサービス提供を御希望の医療機関・大学の方は、事務局業務・渉外担当 (TEL 0120-181-276) までご連絡ください。

【新着資料案内 平成27年12月1日～12月28日受け入れ】

図書館で受け入れた書籍をご紹介します。この情報は附属図書館の蔵書検索 (<http://www.japic.or.jp/iyaku/index.html>) の図書新着案内でもご覧頂けます。これらの書籍をご購入される場合は、直接出版社へお問い合わせください。閲覧をご希望の場合は、JAPIC附属図書館 (TEL 03-5466-1827) までお越し下さい。

〈配列は洋書、和書別に書名のアルファベット順、五十音順〉

書 名	著編者	出版者	出版年月
American Drug Index 2016 60th ed.	Norman F.Billups	Clinical Drug Information	2015年
European Pharmacopoeia 8th edition Supplement8.7		Council of Europe	2015年10月
MIMS 中国約品手冊 2015 第二冊	黄惠萍 編	MIMS Pte.Ltd	2015年
PDR 70th ed. 2016 Physicians' desk reference	Julia Tonelli Ed.	PDR Network, LLC	2015年
2016 USP 39 The United States Pharmacopeia /NF 34 The National Formulary		USP Convention, Inc.	2015年
カラー図解よくわかる薬機法<医療機器/体外診断用医薬品編>	株式会社ドーモ 編	薬事日報社	2015年10月
高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015	日本老年医学会 編	日本老年医学会	2015年12月



情報提供一覧

【平成28年1月1日～1月31日提供】

出版物がお手許に届いていない場合、宛先変更の場合は当センター事務局 業務・渉外担当 (TEL 03-5466-1812) までお知らせ下さい。

情報提供一覧	発行日等	JAPIC作成の医薬品情報データベース	更新日
〈出版物・CD-ROM等〉		〈iyakuSearch〉 Free	http://database.japic.or.jp/
1. [JAPIC Pharma Report-海外医薬情報]	1月1日	1. 医薬文献情報	月 1 回
2. [添付文書入手一覧] 2015年12月分 (HP定期更新情報掲載)	1月5日	2. 学会演題情報	月 1 回
3. [一般用医薬品 (経済課コード)] 2015年12月分 (HP定期更新情報掲載)	1月5日	3. 医療用医薬品添付文書情報	毎 週
4. [JAPIC NEWS] No.382 2月号	1月29日	4. 一般用医薬品添付文書情報	月 1 回
〈医薬品安全性情報・感染症情報・速報サービス等〉 (FAX、郵送、電子メール等で提供)		5. 臨床試験情報	随 時
1. [JAPIC Pharma Report海外医薬情報速報] No.1014-1017 (旧: 医薬関連情報速報FAXサービス)	毎 週	6. 日本の新薬	随 時
2. [医薬文献・学会情報速報サービス (JAPIC-Qサービス)]	毎 週	7. 学会開催情報	月 2 回
3. [JAPIC-Q Plusサービス]	毎月第一水曜日	8. 医薬品類似名称検索	随 時
4. [外国政府等の医薬品・医療用具の安全性に関する措置情報サービス (JAPIC Daily Mail)] No.3559-3576	毎 日	9. 効能効果の対応標準病名	月 1 回
5. [JAPIC Weekly News] No.533-536	毎週木曜日	〈iyakuSearchPlus〉	http://database.japic.or.jp/nw/index
6. [Regulations View Web版] No.326-327	1月15日・29日	1. 医薬文献情報プラス	月 1 回
7. [感染症情報 (JAPIC Daily Mail Plus)] No.624-626	毎週月曜日	2. 学会演題情報プラス	月 1 回
8. [PubMed代行検索サービス]	毎月第一・三水曜日	3. JAPIC Daily Mail DB	毎 日
9. [JAPIC医療用医薬品集2016] 更新情報2016年1月版	1月29日	4. Regulations View DB (要:ID/PW)	月 2 回
		外部機関から提供しているJAPICデータベース	
		〈JIP e-infoStreamから提供〉	https://e-infostream.com/
		〈株式会社ジー・サーチJDreamⅢから提供〉	http://jdream3.com/
		〈株式会社日本経済新聞社から提供〉	http://telecom.nikkei.co.jp/

平成10年1月～平成26年12月承認分までの審査報告書の全文を収録!

日本の新薬

全73巻

— 新薬承認審査報告書集 —



◆最新の9巻を平成27年
12月下旬に刊行。全73巻に!!

新薬102品目を追加し、全巻では969
品目を掲載。

各巻22,000円(+税)

◆本書は、新薬の承認審査における厚生労働省の『審議結果報告書』および(独)医薬品医療機器総合機構等の『審査報告書』をすべて収録しており、

**新薬開発、薬事・市販後対応、
医学・薬学教育に!!**

B5判

◆お得で便利なセットでの購入をお勧めします!!

全73巻セット 1,606,000円(+税)のところ、半額の **803,000円(+税)**

追加分9巻セット 198,000円(+税)のところ、半額の **99,000円(+税)**

一般財団法人 日本医薬情報センター JAPIC

Japan Pharmaceutical Information Center

編集・発行 TEL 0120-181-276

丸善出版株式会社

発売

TEL 03-3512-3256

上記書籍の他、電子カルテやオーダーリングシステムに搭載可能なJAPIC添付文書関連データベース(添付文書データ及び病名データ)の販売も行っております。データの購入希望もしくはお問い合わせはJAPIC (TEL 0120-181-276) まで。

Garden

ガーデン

このコーナーは薬用植物や身近な植物についてのヒトクチメモです。リフレッシュにどうぞ!!

ざぜんそう

「座禅草」と書く。学名: *Symplocarpus foetidus* (L.) Salisb. ex W.P.C.Barton.

英名: Eastern skunk cabbage. さといも科ざぜんそう属。多年性草本。

高地や寒冷地の湿地に自生。早春に暗褐色の仏炎苞の中に肉穂花序ができ多数の薄黄色の雄花と雌花が咲く。雌花の開花時期には呼吸酵素発熱が起

こり花は15~25℃まで上昇。自家発電型の珍しい植物。

(hy)



JAPICホームページより

<http://www.japic.or.jp/>

HOME

サービスの紹介

ガーデン

Topページ右下部の「アイコン」からも閲覧できます。