

—Report—

11th International Congress of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology に参加して

加藤 隆児*, 井尻 好雄

Impressions of the 11th International Congress of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology

Ryuji KATO and Yoshio IJIRI

Osaka University of Pharmaceutical Sciences, 4-20-1, Nasahara, Takatsuki, Osaka 569-1094, Japan

(Received October 23, 2009; Accepted November 10, 2009)

The 11th International Congress of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology was held in Montreal (Canada) from 3 to 8 October in 2009. We participated in this congress with three students and a secretary from our laboratory, Professor Yoshihiko Hirotsu (Osaka-Ohtani University), Assistant Professor Kenji Ikeda (Osaka-Ohtani University), and Tomoyuki Yamada (Osaka Medical College Hospital). We presented five posters (*A rapid, easy-to-use, sensitive, and simultaneous measurement method for CPT-11 and its metabolites using HPLC* by Eiji Kayano; *Capsaicin induces CYP3A2 in rats?* by Yugo Kusakawa; *Effects of lipopolysaccharide on P-glycoprotein expressions and activities in the rat liver and kidney* and *CCl₄-induced liver injury is equal to drug-induced liver injury? — The role of TNF- α on the rat model with CCl₄ induced liver injury—* by Ryuji Kato; *The interplay between irinotecan and bilirubin is not on the metabolism by UGT1A1 but on the excretion of irinotecan* by Daisuke Sasaki). We received many suggestive opinions during the presentations. The congress heard a number of reports from various fields including measurement, analysis, pharmacokinetics, clinical study, and toxicology. We gained an enhanced understanding of the progress of TDM studies worldwide and benefited from many valuable experiences.

Key words—Montreal; TDM; irinotecan; capsaicin; CYP3A; P-gp; CCl₄; liver injury; UGT1A1

2009年10月3日から8日までの6日間、Bernard Vinet 会頭のもと Canada の Montreal で 11th International Congress of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology が開催された。演題は口頭およびポスター発表合わせて約 230 題、うち日本からは 10 題のエントリーがあった。また、17 のワークショップが開催され、日本からも慶応大学の谷川原先生らが「Pharmacodynamic Biomarkers of Anticancer Drugs」と題してワーク

ショップが開催された。今回我々は、臨床薬理学研究室の学生 3 名、秘書の奥小路さん、大阪大谷大学薬学部の廣谷芳彦教授、池田賢二助教および大阪医科大学附属病院薬剤部の山田智之先生らとともに本学会に参加した。

本学会は 1988 年に田中一彦先生らにより創設され、臨床における薬物血中濃度モニタリングの草分け的存在になる学会であり、一昨年はフランスのニースで年会が開催された。学会誌

* 大阪薬科大学, e-mail: rkato@gly.oups.ac.jp

は Therapeutic Drug Monitoring (TDM) である。学会の正式名称は、「International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology」であり、TDM は効果を追求するためだけに使うツールではなく、副作用をもモニターすべきであることを訴えている。

学会であるが、はじめに我々の発表について述べる。今回は以下の5演題についてポスター発表を行った。ポスター No.316; 茅野英司(修士1年次生), 演題; A rapid, easy-to-use, sensitive, and simultaneous measurement method for CPT-11 and its metabolites using HPLC, No.335; 楠川侑吾(修士2年次生), 演題; Capsaicin induces CYP3A2 in rats?, No.428; 加藤隆児, 演題; Effects of lipopolysaccharide on P-glycoprotein expressions and activities in the rat liver and kidney, No.429; 加藤隆児, 演題; CCl₄-induced liver injury is equal to drug-induced liver injury? — The role of TNF- α on the rat model with CCl₄ induced liver injury —, No.432; 佐々木大輔(修士2年次生), 演題; The interplay between irinotecan and bilirubin is not on the metabolism by UGT1A1 but on the excretion of irinotecan.

茅野は、抗癌薬イリノテカンの high

performance liquid chromatography (HPLC) を用いた測定法について報告した。イリノテカンの測定法については現在までも報告されているが、今回我々が開発した測定法は、臨床現場において、ルーチンでの測定に即した迅速、簡便、高感度なものである。また、mass spectrometry と比べて現場においても導入しやすいと考えられる HPLC を用いた測定法である。楠川は、lipopolysaccharide (LPS) 投与ラットに capsaicin を投与した際、薬物代謝酵素である CYP3A が誘導されることを報告した。今回我々は capsaicin には抗炎症効果があることから、LPS 投与による一過性の炎症に効果があると考え研究を行った。LPS 投与3日で CYP3A2 のタンパク発現量はコントロールレベルに戻り、さらに投与5日後以降では誘導することを報告した。なお、mRNA レベルで誘導されていることも明らかとしている。加藤は、肝臓および腎臓の P-glycoprotein (P-gp) の活性および発現が、LPS による炎症によりどのように変動するか報告した。今回は、腎臓の P-gp には余り影響が無く、肝臓の P-gp に変動が認められたが、P-gp の基質物質として報告されている rhodamine123 の体内動態に与える P-gp の寄与率が 10% 以下と小さいことを報告した。さらに



学会会場 “Hilton Bonaventure Hotel” にて

加藤は、誘発肝障害が従来はネクロシスが原因であるとされていたが、アポトーシスが先行して起きていること、またその障害は肝特異的であることを報告した。また、薬物性肝障害と酷似していることも報告した。佐々木は、高ビリルビン血症時、イリノテカンの体内歷程が変動し、消化管に大量に排泄されることを報告した。また、本結果がイリノテカンの重篤副作用である致死性下痢発症機序ではないかということも報告した。今回の発表では、学会の参加者の多くがポスターセッションにも参加し、身振り手振りを交えての必死のコミュニケーションではあったが、多くの示唆に富むご意見を頂き、貴重な経験をすることが出来た。最終日にベストポスター賞の発表があったが、今回同行させて頂いた大阪大谷大学の池田賢二助教が受賞された。多くの演題の中から日本人が選ばれたことは、本学会に対して我々日本人の存在を十分アピールできたのではないかなと思う。

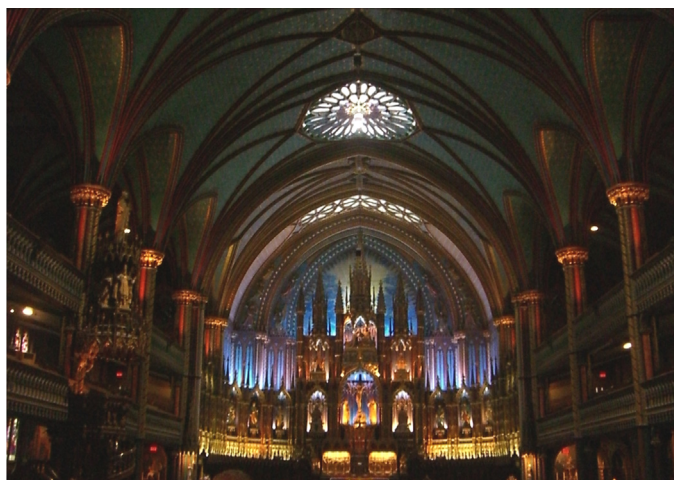
次に学会全体の演題であるが、TDM 関連の学会であることから、測定法に関する演題が多く発表されていた。また、遺伝子多型と TDM に関するものも多く見られ、遺伝子多型については、以前は薬物代謝酵素 cytochrome P450 についてのものが多かったが、グルクロン酸抱合酵素に関する

ものが増えているようであった。さらに、製薬メーカー (Roche や Abbott など) や測定機器企業 (DADE BEHRING や Waters など) からの新しい測定法のデモンストレーションをはじめとして、その測定法に関連した臨床研究の発表が多く見られた。免疫抑制剤 (シクロスポリン、タクロリムス、シロリムス、ミコフェノール酸モフェチル) についての発表は、前回参加した際と同様数多く見られ、その関心の高さを知ることができた。

今回の学会はモントリオールというカナダの主要都市であり、かつてはカナダ最大の都市であった。ケベック州最大の都市であり、カナダ全体でもオンタリオ州トロントに次ぐ規模の都市である。1976 年には冬季オリンピックが開催されたことでも知られている。住民の大半はフランス系であり、第 1 言語をフランス語とするため、街の看板などはほとんどがフランス語で書かれていた。学会の合間には市内やローレンシャン山地を散策した。市内は旧市街と呼ばれる地区があり、フランス風の町並みで名所旧跡が多く、北米で最大のカトリック聖堂 (モントリオール・ノートルダム聖堂) を見学することが出来た。この聖堂にあるステンドグラスはとても美しいものであった。パイプオルガンのパイプの数は 7,000 本もあ



ポスター会場にて



モントリオール・ノートルダム聖堂



Congress Banquet にて

り、見学した際にオルガンの練習時間であったことから、すばらしい音色を聞くことが出来た。また、カナダで最古のマギル大学内にある化石博物館を見学した。ここには日本の蟹の化石やミイラが展示されており、とても充実した博物館であった。なお、マギル大学はノーベル賞受賞者を6名も輩出しており、Canada 国内では権威ある大学のひとつである。

学会最終日の前夜には、Montreal Science Center で Congress Banquet が開催された。Banquet には多くの国の方が参加されていたこともあり、日本人のみならず多くの国々からの参加

者の方と交流を持つことが出来た。佐々木、楠川のテーブルには、イラク、サウジアラビア、イギリス、オーストラリアの方がおられ、多国籍な異文化コミュニケーションとなり、大変にぎやかなディナーとなっていた。

最後に、本学会は、測定、分析、薬物動態、臨床研究、トキシコロジーなど多彩な分野の報告があり、国際色豊かな学会であった。我々自身も、海外の本分野での研究の進歩を少しでも把握できた、と感謝する次第である。