特 集：海外における新薬の開発研究に関する最近の臨床薬理学的動向（その 1）

特集その 1 および 2 の原文は 1973 年 11 月に米国の Food and Drug Administration が発行した“FDA Introduction to Total Drug Quality”の中に収録されているものである。この本は安全かつ有効な医薬品開発のため、FDA が発令した最近の主な規則、指針、解説などを一冊に纏めたものである。編集部ではこれを国立衛生試験所大森部長の御好意により入手した。

薬物の安全性評価 —— 前臨床研究について

William D' Aguanno*

市場への新薬の到達は、長い紆余曲折の道程を経て辿り着いた頂上とも言えるであろう。薬の開発期間中に動物およびヒトにおける膨大な試験が行われる。行われた試験の結果を考察し、評価して、さらに今後の研究方向が決定されなければならない。それにはいくつかの専門分野間の情報交換体制の確立が基本となる。動物における予備的研究ならびに現在続行中の研究によって得られた基礎資料は、臨床研究者に提供されなければならない。また前臨床の研究チームは、その薬物に関連したヒトにおける知見を迅速に知らなければならない。

1962 年の Kefauver-Harris 修正法の施行と研究的薬物に関する規則 (Investigational Drug Regulation) によって、患者が蒙る被害を最小限にしようとする試みを表わしている。これらの規則では、新薬がヒトにおける試験のために他州に送り出される前に、IND として知られている新薬のための臨床試験許可申請を FDA に提出しなければならない。この申請には、臨床試験は十分安全に行われ得るとスポンサーが結論した証拠が含まれ

ていなければならない。FDA のスタッフは、これらのデータが十分であるかどうかを評価する責任をスポンサーおよびスポンサーに依頼された臨床研究者とともに負っている。

ここにおける私の論点を、薬物の安全性評価の重要な面、すなわち動物における研究に焦点を置くことにしよう。安全性評価の最初の段階においては通常、ヒトと動物における研究が互いに絡みあっている。臨床試験が進行するにつれて、さらに動物実験のデータが付加されて、幅広い臨床試験が支持されるようになり、究極的には医療のためにその薬を広く使用することが支持されるようになる。

ヒトにおけるいくつかの毒性は、動物では観察されなかったか、あるいは動物では立証できない場合がある。ヒトでの試験に先立って、あるいはその継続中に、薬理学者、毒性学者および臨床医が協力して動物実験の進行順序を判断し決定しなければならない。薬理学的スクリーニングは、通常、新しい薬物の開発の初期段階でなされるものである。

予備的なスクリーニングは、しばしばただ単に類別の過程にすぎない。すなわち、候補化合物にいろいろな観点から、有意義な作用があるかない

* Chief Pharmacologist (Ph. D.)
Bureau of Drugs FDA

かを、一連の試験を通して決定する。適切な指標による検索が行われるが、一方薬物の一般薬理学的性状のプロフィールが明らかにされるべきである。このような予備的試験の結果はしばしば臨床試験を行うための合目的性を与える。その薬物に特異的な作用機序を明らかにするため、あるいは一次的作用と二次的作用を区別するために、さらに実験が行われる。また、初期の試験で偶然発見された知見の追跡および構造上あるいは薬効面でそのグループの薬物に知られている問題点についての試験が追加される。薬の奇妙な一面、例えばタキフィラキシーのような問題が明らかにされることもある。

このような試験で得られたデータは、研究者がヒトにおいてその薬の安全性を実証する試験を計画する上の参考となる。このような試験により得られる利点はさまざまである。作用持続時間、血中濃度、吸収率および体内動態の知見は、投薬計画ならびに最も適切な投与方法を確立するための基礎となる。薬物の作用機序および作用点を知っておくことは、予定の臨床適用を評価するのに大いに役立つ。また薬物の作用の可逆性についての知識は、最も効果的な投薬計画を考えるのに重要である。上記のような試験から得た情報は、臨床研究者の薬物の副作用発現能を警戒させる助けとなる。これは、その薬物の毒性の有無を立証する実験を計画するのに役立ち、さらに病理学者が特に注意すべき組織障害の部位を示唆し、また生化学者にとって、その薬物の代謝あるいは酵素障害作用を研究するのに最も適した系が何であるかを教える。さらに上記の試験は、その薬物の過剰投与に対する治療、あるいは患者の過敏反応によって起こる中毒症状の治療に有用な特異的拮抗薬を見出すきっかけにもなるだろう。一方、効果的な協力作用を有する薬物が開発され、またその研究中の薬物の薬力学的作用を詳細に研究することによって、さまざまな薬物の併用(時に有害である)を予測することができる。

われわれは薬物が作り出す副作用の同定および数量化を目的とした試験を通常、毒性試験として

分類する。

急性毒性試験が動物において最初に行われる。この毒性試験は、何年もの間、薬理学者が実施して来た唯一の毒性試験であった。急性毒性は、ある物質が 24 hr 以内に単回あるいは数回与えられた時に生じる作用を意味する。ある薬物の急性毒性を示す最も便利な量的表現方法は ED_{50} である。 ED_{50} は一定の条件下で、ある種の動物の半数に特定の効果を生じる量と言う。この推計学的方法は、いくつかの良く知られている方法で行われている。同義語として、 LD_{50} および急性死亡率がしばしば用いられる。新薬について通常、数種の動物で急性試験が行われる。数種の動物において LD_{50} が同程度であれば、ヒトにおける LD_{50} も同程度であろうと推測される。このことは、シアン化合物および一般的な麻酔薬についてあてはまる。もし動物間で差が大きい場合は、ヒトの LD_{50} の予測は困難である。急性毒性試験からは、死亡率の集計以外に多くのことを得ることができるし、またそうすべきである。動物を詳しく観察することは、非常に大切である。比較的簡単な実験から、その薬物の評価をさらに進めて行くのに役立つ多くの情報が得られる。例えば観察には、運動性、振顫、痙攣、正向反射の消失、運動失調、鎮静、眼瞼下垂、流涙、流涎、下痢、腹部伸展(writhing)、呼吸への影響、抑制、興奮、蒼白、チアノーゼ、血管拡張などが含まれている。

亜急性あるいは亜慢性毒性試験は、2～4 週から 90 日間ぐらいまで薬物が投与される実験を意味する。この種の実験はいくつかの目的のために行われる。すなわち、

1. ついで実施される慢性毒性試験における投与量と、主な毒性の輪廓をつかむことを目的とした投与量設定の予備試験になるであろう。
2. ヒトにおいて単回あるいは極く限られた期間、例えば 2～4 週間においてのみ用いられる薬物について行われる毒性試験。単回投与で用いられる薬物の例として、診断用化学物質、単回投与の駆虫剤あるいは麻薬拮抗薬が

Table 1

適用範疇	臨床投与期間	Phase ¹⁾	亜急性あるいは慢性毒性試験 ²⁾	観察項目	特別な試験
経口 あるいは 非経口	数日	I, II, III, NDA	2種：2週間	体重 摂餌量 行動 ヘモグラム 凝固試験 肝および腎機能検査 絶食時血糖値 眼科学的検査 代謝テスト 肉眼および顕微鏡検査 その他	非経口的に用いられる薬：刺激試験，適用部位での血液との融和性
	2週間まで	I II III, NDA	2種：2週間 2種：4週間まで 2種：3カ月間まで		
	3カ月間まで	I, II III NDA	2種：4週間 2種：3カ月間 2種：6カ月間まで		
	6カ月間から無期限	I, II III NDA	2種：3カ月間 2種：6カ月間以上 2種：12カ月間（契歯類以外），18カ月間（契歯類）		
吸入 （全身麻酔薬）		I, II, III, NDA	4種：5日間 （1日3hr）		
経皮	単回適用	I	1種：単回24 hr 暴露， 2週間の観察		
	単回あるいは短期間の適用	II	1種：20日間反復暴露 （正常および擦過した皮膚）		
	短期間適用	III	上記に同じ		
	無期限適用	NDA	上記に同じ，但し正常皮膚での試験は6カ月間まで		
眼	単回	I			眼の刺激試験： 数段階の用量で
	多数回適用	I, II, III	1種：臨床と同様に3週間毎日適用		
		NDA	1種：臨床適用期間に つり合った期間		
腔 あるいは 直腸	単回	I			腔あるいは直腸適用後の局所および全身の毒性試験を2種の動物で
	多数回適用	I, II, III, NDA	2種：期間および頻度は申請された使用方法によって決定される		
併用薬 ³⁾		I			適切な経路でのLD ₅₀ ，それぞれの成分について同時に行う，1種の動物
		II, III, NDA	2種：3カ月間まで		

註：1）Phase I, II, IIIは New Drug Regulations の § 130.0に定義してある。

2）急性毒性試験は3ないし4種の動物で実施されなければならない。亜急性および慢性毒性試験は，臨床で適用される経路で実施されなければならない。

3）個々の薬について毒性のデータがある場合。

挙げられる。塗布薬のように大量の吸収が起らないような方法で段いられる化学物質については、短期間の動物実験でよいであろう。

3. 化学的に類似し、同様の作用を有する一連の薬物から最も安全な薬物を選ぶことが目的とされるであろう。
4. 究極的にはヒトにおいて長期間用いられる薬物について、予備的な短期間の臨床試験を支持するために行われる試験となるであろう。

長期の毒性試験は、製薬業界では通常、慢性毒性試験として分類される。慢性毒性試験の適切な実験計画は、いまだなお議論のあるところである。慢性毒性試験はすべて、包括的な研究と限られた期間内に実施し得ることの妥協による産物であると言われてきた。試験は通常、2種の動物で行われる。多くの場合は、ラットとイヌである。時として第3の種、例えばサルが付け加えられる。投与経路はヒトの治療において用いられる経路と同じであることが望ましい。経口である場合が普通である。齧歯類での実験において、経口投与は一般に餌で行われるが、これは便利な方法である。この方法では比較的恒常的に薬物が摂取される。化学的に不安定な薬物あるいは飼料との間に反応を生じる薬物は、この方法から除外されるであろう。そのような場合は、胃ゾンデによる経口投与が行われる。通常、1日1回投与されるが、薬物の急性作用のために投与量が限定される場合は、分けて与える。イヌのような大型の動物では、ゼラチンカプセルに入れて与えられる。ヒトの患者において週7日間与えられる薬物を、動物に週5日間与えて実験することが適切でないことは明らかである。3段階の投与群と対照群で普通は十分である。化学的あるいは薬理学的に類似した標準的な薬物がしばしば陽性の対照として有用である。投与量は、ヒトにおける試験的な治療投与量だけを考慮して決定されるべきでなく、予備試験あるいは亜急性試験の結果を考慮すべきである。投与量は、高用量群においては何か毒性が出現するだろうと推測される量が選ばれる。ある種の薬物

では臨床量をあまり上まわせることができない。すなわち、投与量が薬物の作用の強さによって限られる場合である。抗代謝作用薬、血糖降下剤、強心配糖体およびある種の精神病治療薬がこの範疇に入る。逆に非常に毒性の低い化合物あるいは吸収されないような化合物についてもまた問題がでてくる。これらの場合、ヒトにおける吸収の実験が、かなりの重要性をもってくる。亜急性毒性試験は、臨床試験の最初の試みを支持するために行われるのであるから、動物種の選択に際し、ヒトに用いられる投与経路において、その動物が薬物を吸収することができるかどうかを考慮されるべきであろう。薬物の好ましい作用についての観察は、大抵の場合十分であろう。その他に、何らかの毒性を惹き起こし、血中および組織内濃度の測定あるいは代謝物排泄量の測定などがなされていることが望ましい。臨床試験の初期の段階で代謝のデータを得るべきで、長期あるいは慢性毒性試験において使用する動物種の選択は、その薬に関し、ヒトに類似した代謝を有している動物が用いられるべきであると、われわれは勧告してきた。

動物試験の期間は、ヒトにおいて考えられている治療法の如何による。1度か2度しか使用されない薬物は、2週間前から1カ月の試験で十分であろう。英国製薬協薬物毒性専門委員会は、ヒトにおいて単回の投与しか考えられていない薬であっても、毒性試験の期間は3週間であるべきだと勧告している。この勧告の論理の根拠は、侵襲後数時間で変化の起きる肝細胞に比べて、神経組織に変化が起きるのには時間がかかるかも知れないという点にある。臨床において期間に制限なく用いられる薬物については、慢性毒性試験の期間は、ラットにおいて18カ月、齧歯類以外の動物で12カ月とするFDAの勧告に対して反対する人達がいる。動物においては、試験のデザインが適切であれば、発癌性を除いた他の毒性は3カ月から6カ月の試験で全て生じるものだとして主張する毒性学者達がいる。われわれの資料を調べ直してみると、勧告にある試験期間を短縮することには賛成しかねる。数多くの抗痙攣薬、鎮痛薬、コレス

テロール降下剤および三環性抗鬱剤などによる毒性は、6 カ月から 12 カ月の投与によって現われている。さらに、実験期間が長いことによって予測できない実験の不足を補う場合もあるだろう。われわれは、製薬協の代表に、12 カ月間のラットの実験と 2 年間のマウスの発癌性試験が、ラットの 18 カ月間の試験に代り得るだろうと助言している。

実験期間中を通して、動物の行動の変化、一般状態を観察記録し、摂餌量および体重を計測する。もし被検薬物の薬理学的特性から考えて必要であれば、摂水量および尿量はルーティンで行われているよりも詳しく調べられるべきである。定期的に眼科学的検査を行う。実験計画書に数回の血液検査、生化学的検査および臓器の機能検査が組み込まれている必要がある。ルーティンの検査は、被検薬物の特徴によって補足あるいは省略されてもよいであろう。最後の剖検によって各臓器、組織は、病理学者によって調べられる。顕微鏡による検査は、実験が行われていた間に実施された臓器の機能検査の異常を証明することもあるだろうし、臓器の変化が機能検査の結果を反映しないこともあるだろう。

結果を評価する際、毒性学者は次の様ないくつかの要点を考慮しなければならない。

1. 変化の強度。2. 変化の頻度。3. 投与量との相関。4. 既知の薬理作用。5. 使用した動物種にしばしばみられる疾病。6. その時の対照データおよび蓄積された対照データ。

前臨床試験におけるわれわれの勧告を要求する声に応じて、いろいろな段階の臨床試験のために必要な毒性試験について、一般的な指針を Table 1 にまとめた。これらの指針は、薬物の完璧な毒性学上の性格づけが出来るように、どうしても従わなければならない料理指導書のようなスタイルのように、融通の効かないプロトコールと考えるべきではない。

開発中のある経口避妊薬の投与によって、動物の乳腺に非特異的な細胞増殖性変化が認められた。従って、ステロイド系の避妊薬の試験に関す

るわれわれの現在の指針は、一般的な指針とは異なっている。経口避妊薬の婦人における Phase II の試験は、通常、3 性周期にまたがって行われる。そのような臨床試験に先立って、われわれは少なくともイヌ、サルおよび齧歯類における 1 年間の試験結果の提出を要求している。同時に、サルにおける慢性毒性試験が開始されることを要求している。大規模な臨床試験 (Phase III) が始まる前に、もっと拡大された動物実験、例えばイヌにおける 7 年間およびサルにおける 10 年間の実験が実施中であり、ラット、イヌおよびサルにおける 2 年間の実験が完了しているべきであると考え

る。外来物質が繁殖および发育過程にどのような影響を及ぼすかを評価することは、その物質の毒性学的特徴を確立する上で重要な過程である。着床卵、胎児および新生児の形態学的、生化学的および生理学的な面での急速な変化は、特別な問題を提起する。実験の複雑さは、スクリーニングテストの結果およびその薬物の適用が考えられている臨床の状況と調和していなければならない。繁殖過程のあらゆる面で、薬物が影響を及ぼす可能性が検討されなければならない。すなわち雄性および雌性における繁殖率、受胎、着床、胎児の发育および生存、分娩、哺乳、新生児の生活力と发育、母乳の質 (栄養的および毒性の見地から) などである。

繁殖過程に対する化学物質の影響を研究する実験は、通常、3つの基本的な計画に従う。すなわち、

1. 一世代あるいは同腹仔試験
2. 数世代試験
3. 確立された妊娠あるいは催奇形性試験

比較的短期間に種々の情報を提供する目的で、一般化された計画書が開発されている。その計画書は 3つの Segment に別かれており、各 Segment は繁殖過程の重要な段階を含んでいる。これらの Segment は以下の通りである。

Segment 1: 繁殖率および一般繁殖試験 (附記-繁殖試験の指針参照)

Segment 2：催奇形性試験

Segment 3：周産期および後産期試験

その薬物の適用が考えられている臨床での情況が、実施されるべき試験の順序と範囲を決定する。臨床試験が初期の段階 (Phase I, II) では、妊娠の可能性のある婦人にその薬物を与える前に Segment 2 と雌に関する Segment 1 が完了していなければならない。婦人入院患者（外来患者ほど自由のない人）は妊娠の可能性がないし、そのような人々の間で行われる試験のためには繁殖試験は不必要であるという立場をわれわれはとって来た。Phase III の臨床試験に入る前には、繁殖に関する全ての面での試験が完了していなければならない。

薬物の併用によって毒性あるいは薬理作用の上で相互作用があることが分っている場合、たとえばおのこの薬物について副作用がないことが試験で示されていても、それら薬物の併用による試験がなされなければならない。配合剤の1種あるいはそれ以上の成分が、それら個々の成分に関する試験で繁殖に有害作用を及ぼすことが示された場合、配合剤による繁殖試験が追加されるべきである。生命が危険な状態にある時に用いられる救命薬については、繁殖試験を要求していない。

子供を小さな大人として扱うことができないと言うことはよく知られている。新生児に対する毒性を規定通りに評価している際、われわれはジレンマに陥る。小児に用いられる薬物の場合、1種以上の動物で新生仔と成熟動物とを比較した急性毒性試験を行うことを勧める。もし異常な質的あるいは量的差異が認められたら、新しく得られた治療係数 (LD_{50}/ED_{50}) に照らして治療効果が危険性を上まわっていることが再確認されなければならない。FDA は、この分野における毒性試験は不十分であると考えている。新生児においては薬物の代謝様式、排泄速度および排泄経路あるいは組織感受性などの点で成人とは著しく異なっていることが、種属差と同様に考慮されるべきである。より優れた方法が必要である。新生児を過ぎた小児（例えば3歳以下の）における感受性について

はほとんど知られていない。近年その負担は臨床薬理学者にかかって来ている。彼等は乏しい前臨床データを背景に、新たな経験を積みながら年少者から年少者へと年齢を下げて治療している。

動物における前臨床試験が薬物の侵襲を誇張するという明らかな利点を有している一方、これらの試験はただ予測ということだけの価値しかない。実験的毒性学が1つの学問として発達して来た時、ラットとイヌがヒトにおいて起こりうることの予測のために最も頻繁に用いられた。この選択は多くの場合、大なり小なり暫定的であり、大部分はこれら両種の動物が利用し易いことおよびかなりの基礎資料があることを反映している。近年、霊長類が脚光を浴びてきた。しかしながら霊長類は時として、霊長類以下の動物以上にはヒトにおける安全性の保証を与えない。動物モデルの至適性は、中毒学的尺度の上での位置のみによっては保証されない。さらに、他の観点においては適した種属であっても、投与量は常にはヒトにおける投与量と相関していないであろう。臨床において考えられているいかなる経路で投与しても、投与後の薬物の動態は毒性学的見地から重要な考慮点となる。吸収、分布、代謝および排泄は、薬物の生体に及ぼす影響を決定する重要な要素である。従って臨床試験の初期の段階において亜急性毒性試験に用いられた動物種がヒトの参考になるか否かが調べられなければならない。また広範な臨床試験のための毒性試験において、いずれの動物種が用いられるべきかを決定しなければならない。

ヒトにおいてみられる薬物の酸化、還元、水酸化あるいは結合などの薬物の代謝反応は、ほとんどの実験動物で観察される。代謝過程における種属間の差はかなりあるだろうが、主な相違は、通常、代謝の割合が違う点である。作用および毒性の出現している期間は、薬物の代謝率としばしば相関している。動物において速やかに解毒され、ヒトでは徐々に解毒される薬物は、ヒトにおいて毒性がより強いことが立証されるであろう。動物とヒトでは生物学的半減期が異なっている場合、

投与量は血中濃度を基準にして決めた方がよい。一方、作用時間が血中濃度と相関していない薬物もあり、このような薬物について意味のある投与量を決定するには、反応時間の研究を基礎にした方がよい。毒性学者とわれわれの話しから、この分野では主に技術の開発に努力が払われられていることが分った。近年、臨床試験において多くの薬物についての代謝データが蓄積された。この進歩は、この種のデータが新薬申請に提出された動物実験データを評価する主要な要因であるとする1966年7月までのFDAの目標と一致している。

反復投与に対しての適応あるいは感受性の減少は、長い間薬理学者からびに毒性学者を困惑させてきた。ある場合には、反応性の減少は酵素誘導としてよく知られている現象によるであろう。すなわち、薬物の投与によって肝ミクロゾーム酵素の合成が促進されるのである。1つの薬物の投与によって、他の薬物の代謝速度もまた促進される場合もある。多くの場合、薬物代謝の究極は、薬物を解毒あるいは腎から排泄され易い活性の低い物質に転換することである。

言うまでもなく、その他のタキフィラキシーおよび耐性の獲得については簡単に説明できないので、薬物代謝酵素活性の検査は、亜急性および慢性試験の実験計画ならびに評価に組み入れられる傾向にある。薬物代謝酵素誘導の現象は、ヒトにおいても報告されている。しかしながら実験動物における薬物代謝酵素誘導の割合あるいは程度は、必ずしもヒトと同じではない。このことは再び、薬物の研究の初期段階で、種属差に関する代謝の研究が必要であることを示している。

多剤併用療法および配合剤の配合用量は、薬物の安全性評価を複雑にしている。既に酵素誘導、すなわちある薬物の投与の後に他の薬物を与えると薬物の代謝が促進されるという点については言及した。薬理的相互作用の可能性もまた検索すべきである。個々の薬物といくつかの薬物を同時

に与えた場合とを比較した急性作用に関する研究が少なくとも1種の動物で行われるべきである。さらに加えて、一定の配合剤および実際に用いられる代表的な併用薬の配合および併用に関する亜急性試験を実施することが通常要求される。

活性のある成分が通常、試験の対象となるが、臨床で用いられる剤形は純粋な薬物のみであることはほとんどない。製薬上で、投与を容易にし、安定性および生物学的利用率を考慮して賦形剤が用いられる。これらの成分は一般に安全か不活性であると考えられている。しかし、スルファニールアミドのエリキシルが市販されて起きた中毒および死亡は、活性成分によったものではなく、溶媒であるジエチレングリコールによって起きたものであることを想起させる必要がある。近年、子供の火傷の治療にヘキシレングリコールを溶媒に用いた噴霧用局所薬を使用して昏睡および死亡が起きたことが報告されている。硫酸ラウリルソーダ（洗浄剤）のような界面活性剤は、吸収率に影響するであろう。ある物質は著しく感受性を高める。例えば、注射剤ないし坐薬として用いられる局所麻酔薬のようなものがある。安全性試験の範囲は、個々の成分についての利用しうる全ての情報を背景に薬剤全体に及ぶ必要がある。

ここでは私は、薬物研究の一側面すなわち前臨床動物試験について見渡してみようとした。薬物の安全性ならびに治療効果を評価するのに、動物実験は価値があることは一般に認められている。毒性学は常に発達している学問である。より新しい実験方法の開発と、それらの方法の薬物安全性評価への適用は、予測価値を高める。しかし動物における薬物の薬理学的、毒性学的性状の把握自体が究極の目的でないことを強調しておきたい。すなわち、それは臨床における研究とのつながりにおいて意義があるものである。

（訳責：実中研 柳田知司、渡辺満利）