

## 第11回 日本臨床薬理学会 1990年9月21日 札幌 ワークショップ

## 薬効評価の方法—前臨床から臨床へ—

## 基調講演

中 島 光 好\*

薬は、効果があるから「くすり」である。効果が著明でなくとも、安全であれば「くすり」として認められた時代はすぎ、現在のように効果が明らかな薬が多く見いだされるようになると、「くすり」は安全であるとともに効果がなくてはならないと考えられるようになった。しかも、その効果は、ヒト、患者での効果であって、動物での効果ではないことが認識され臨床薬理学の発展をみた。

動物での効果が必ずしもヒトの效果に結びつかないことが、薬の開発、薬物治療学の進歩をむつかしく複雑にしている。

動物実験は、ヒトを対象とした臨床試験を行うに際して、臨床上有用であろうという期待を抱かせるデータを作り出すものでなくてはならない。言い換えれば、患者での薬物の有効性と安全性を予測するための情報を提供してあげることが必要である。その条件としては、実験の種類、数とともにその質が問題となる。

なお留意すべきは、ヘルシンキ宣言に述べられている基本原則である。医学の進歩は、最終的にはヒトを対象とした試験にたよらなければならない。その臨床試験は、適切に行われた研究室における試験と動物実験に基づいたうえで行われなければならない。すなわち科学的、倫理的配慮が求められている。

前臨床試験は、①薬効薬理試験、②一般薬理試験、③毒性試験、④薬物動態試験よりなるが、薬の薬理作用を検索する試験は薬効薬理試験と一般薬理試験である。薬のヒトでの有効性についての判断資料の提供は、薬効薬理試験からである。ヒ

トでの薬の有害作用は、毒性試験と一般薬理試験により推測される。

一般薬理試験は、副作用予測に欠くことができないので、negative data も含め詳細な観察が必要である。この結果に基づいて、臨床試験における必要な検査項目を決め、被験者の安全性を確保するとともに、予期せぬ作用を見つけることも可能となる。

薬効薬理試験は薬の有効性を証明するためのもっとも重要な試験である。また、第Ⅰ相試験を計画するに当たって、臨床期待用量設定に重要な情報を与える。ヒトでの有効血中濃度の推測を行うには動物実験データは必須である。Pharmacodynamics な面とともに pharmacokinetics な面も参考となるが、この際注意すべきは、ヒトと動物とのギャップである。それを埋める実験データとして、次の配慮が要求される。ヒトに最も近い作用を示す動物を用いる。類似薬と比較する。目的とする作用部位での薬物濃度、代謝の有無、代謝物の作用などを調べるなどである。

しかし、しばしば予測がはずれることがある。これには、次の二つの場合がある。

① 目的とする作用が認められないか、強く現れる。② 動物実験でみられていなかった作用がヒトで新たにみつかる。

だが健常者で作用がみられるのはまれである。それにもかかわらず第Ⅰ相試験で効果が認められず中止されたり、新しい作用がみつかったりする。最も多いのは、ヒトで薬物の血中濃度が必要レベルに達せず中止となるケースである。代謝物が作用をもつ場合もあり、その点のチェックはすべきであるが、抗菌剤などでは、バイオアッセイを用

\* 浜松医科大学薬理

〒431-31 浜松市半田町 3600

いればその点明白である。血中濃度がまず十分と考えられても、ヒトでの効果がはっきりしない場合は第Ⅱ相試験での効果の有無が決め手となる。

臨床場で、新しい作用が見いだされるケースは数多く存在する。たとえば、抗高血圧薬の minoxidil の毛髪成長作用の発見である。これらは、臨床での医師、薬剤師、看護婦などの観察力の成果である。

これら新しい作用が、本来作用が認め難い健常者を対象とした第Ⅰ相試験で見いだされることもある。われわれの教室で最近見いだされたものとして、次のようなものがある。

① aldose reductase inhibitor として開発中、尿酸排泄作用発見。② renin-angiotensin 系抗高血圧薬の尿酸排泄作用の発見。③ 抗アレルギー薬の胃酸分泌抑制作用の発見。

このような、ヒトと動物との薬効差の生れる原因は次のような点が考えられる。

① pharmacodynamics な面でのヒトと動物との感受性の差。② 動物は言葉を話さないなど方法論的な面でのハンディキャップ。③ pharmacokinetics な違いによる作用部位での濃度差、代謝物の影響。

薬効を知るには、正常動物だけでなく病態動物モデルを用いた試験が必要である。患者への作用予測性の点で病態モデルは大変有用である。しかし感染症、栄養性疾患など外因性疾患モデルは、ヒトとの対応性がよいとされるが、内因性疾患モデル（自然発症モデル）がはたしてヒトでの病因、遺伝性といった観点から対応性があるか否かは常に問題となるところである。ヒトの疾病はいくつかの病因が相互に複雑に絡み合って成立しており、そのすべてを動物実験で作り上げることはほとんど不可能である。したがって限られたモデル動物をもちいるのではなく、数種類のモデルでの検討が必要である。病態動物モデルと正常動物モデルとでは薬物の感受性が異なることはよく知られ

ている。薬物受容体の数や親和性が異なるだけでなく、細胞内の生化学的反應過程の違い、ひいては生理的反應が異なり positive response が negative response に変わることもしばしば見受けられる。

したがって病態動物モデル実験は欠かせない。教室で作った、ラットでの大動脈弁閉鎖不全症、光増感反応を利用した血栓症での成績もそれを裏づける。

教室で作製した血栓症モデルについては、

① 内臓障害による典型的動脈血栓モデルであり臨床的病態に類似している。② 血栓作成部位の血管剝離など必要としないので、臨床に近い状態で血栓作成が可能。③ 障害部位の範囲、程度の調節が可能。④ 操作が簡単、再現性が高い。

などの特色を有している。

また、薬効薬理試験には系統発生の異なる数種の動物を用いねばならない。進化論的に、ヒトに最も近いサルが最もヒトへの予測性に優れているわけではない。既知薬物群での結果をもとに、ヒトと比較的作用の類似している動物を用いることが必要である。既知類似薬物がある場合には、その薬との作用比較を十分行っておかねばならない。

動物実験よりヒトでの薬効予測に際し、予測性を高める方法として次の事項などが考えられる。

① 前臨床試験を数種の動物を用いて数多くの試験法を行う。しかし、これは時間的、経済的にも制約がある。② 正確な実験を行う。③ 鋭い観察力、洞察力。④ ヒトと pharmacodynamics の近い動物を用いる。⑤ ヒトと pharmacokinetics の近い動物を用いる。⑥ 類似薬と比較する。⑦ 病態モデルを用いる。⑧ 推計学的解析を行う。

動物とヒトとの薬効の差は非常に大きい。動物で認められなかった効果や副作用がヒトで見いだされたり、逆に動物で認められた作用がヒトではまったくみられない場合もある。この谷を埋めるべき絶えまない努力が求められる。