

急性毒性試験—その問題点と新動向

臨床薬理学の立場から

中島光好

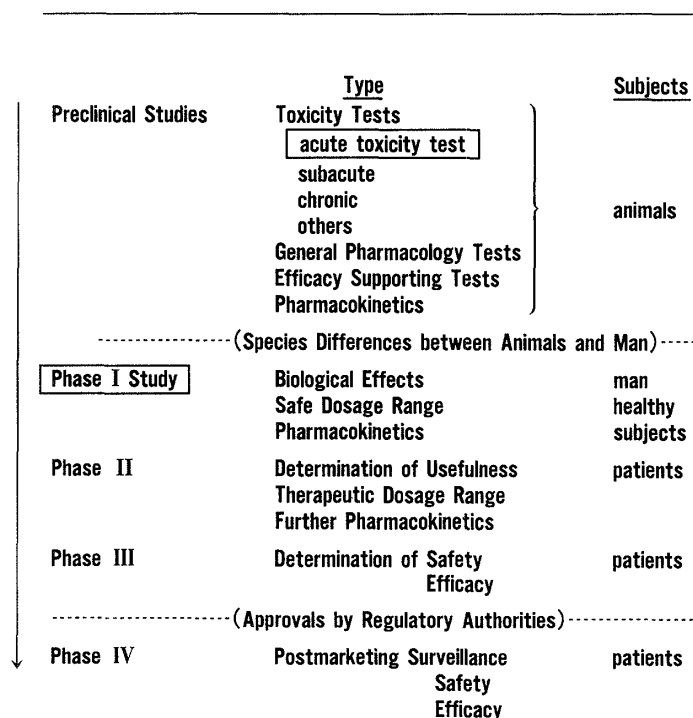
浜松医科大学薬理学講座

臨床薬理学、特に第Ⅰ相試験を実施する立場より、動物の急性毒性試験を考えてみたい。

新薬の開発過程における急性毒性試験と第一相試験との位置づけは、次のごとくである。(表1)

毒性試験(急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性試験、その他発ガンテスト、催奇型性試験等の特殊毒性試験)、一般薬理試験、薬効薬理試験、薬物動態試験などの前臨床試験が行われる。そのデータを参考に第Ⅰ相試験に入ることになる。このあいだには、動物とヒトの種差という大きな垣根が存在する。ヒトの安全性が動物のそれに優先することは明かであり、ヒトでの薬物動態、薬効をみるための試験を行う上で、ヒトの安全性に確信が得られるだけの十分なデータが動物実験に求められる。

POSITIONS OF ACUTE TOXICITY TEST PHASE I STUDY IN THE NEW DRUG DEVELOPMENT PROCESS



前臨床試験の中の毒性試験は、この安全性の予測のために、なくてはならない試験であり、その中の一つが急性毒性試験である。

ついで、第Ⅱ相、第Ⅲ相では、患者における有用性が確認され、政府など公的機関での認可が得られた上で市販されることになる。第Ⅳ相では、市販後の副作用などの再チェックが行われる。

第Ⅰ相試験と前臨床試験の差は、動物とヒトとの種差にある。種差のある薬物ばかりではないが、種差のある薬物が少しでも存在することが問題である。薬がすべて安全であれば全然気にすることはないといえるが、安全でないだけに注意が必要となる。

第Ⅰ相試験の目的は、ヒトでの安全性の確認、ヒトでの薬物動態、薬力学の確認である。

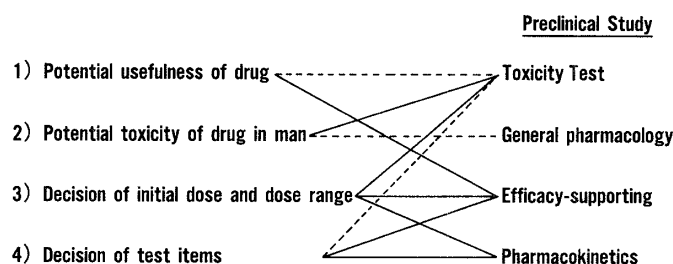
特に安全性については、何よりも優先させるべきであり、善意の被験者を危険にさらすようなことは避けねばならない。

第Ⅰ相試験実施者に求められる基本姿勢は、倫理的、科学的に行うことである。被験者に試験の目的、方法、試験中起こりうる危険性など十分な説明を与えた後、自由意志による中止などを書き入れた同意書を得ることは勿論である。一方、試験者は、意義のない試験、危険性を感じたらすぐ中止をするだけの決断と強い意志が必要である。

第Ⅰ相試験の目的を達成するに必要十分な検査項目を加えたスケジュールを作成し忠実に行わねばならない。しかし、被験者に過度の負担を与えない範囲内で行うことは当然である。Comfortable な環境で行うことも倫理面だけでなく、良いデータを得るためにも必要である。Informed consent を得ることは形式的なものであり、意義ある試験が科学的、倫理的に行われるならば、不必要である。しかし、現実にはそうばかりではないので、同意書をとると共に、Review committee など第三者機関で倫理面、科学面をチェックする。何よりも安全が第一であることを忘れてはならない。

第Ⅰ相試験をプランニングするには、前臨床試験が参考になる。(表2) 第一が有用性の予測である。患者に用いるに由い薬であり、開発に値するものであるか否かを類似薬との比較で類推しなければならない。これには、薬効薬理、毒性試験が参考になる。

RELATIONSHIP BETWEEN PRECLINICAL STUDIES AND PHASE I STUDY PLANNING



ついで、有害反応発現の可能性を予測せねばならない。これには、毒性試験、一般薬理試験などが参考となる。前臨床試験から予測されない有害反応発現の可能性は、絶えず存在する。

第三に、ヒトでの有効血中濃度の推定と臨床期待用量の設定である。これらは、薬効薬理試験が参考となる。

これら有効性、有害反応の予測の上に、初回投与量の決定、最高投与量の決定、薬力学、有害反応をチェックするための検査項目の決定がなされる。それには、前臨床試験の毒性試験、一般薬理試験、薬効薬理、薬物動態試験データが必須である。その中でも、急性毒性試験がこの第1相試験プランニングにどれほど貢献しているかを我々が行った第I相試験の経験をもとに考えてみたい。

1986年7月までの約10年間に私の教室で初めてヒトに投与された日本で作られた薬をまとめた。cardiovascular drugs が10、antibioticsが10、その他が2である。

これらの薬について、initial dose がどのような基準を満足していたかをcardiovascular drugs について調べたのが表3である。

基準として我々はLD₅₀の1/600以下、ED₅₀の1/60以下、最大耐薬量の1/60以下、臨床期待用量の1/10-1/20以下、類似薬の臨床用量の1/5-1/10以下、もっとも感受性の高い動物の最小有効量以下などを用いている。

この内LD₅₀の1/600以下、最大耐薬量の1/60以下、類似薬の臨床用量の1/5-1/10が最も重視されている。

抗生物質でもほぼ同じ結果である。(表4)

initial dose は絶対安全で、作用が出現しない量で、少し増量することにより作用が認められるかも知れないところが最も理想である。絶対安全で作用がないところならば、ごく小量から始めればよいが、それでは無駄がおおすぎる。そこで安全性を重視して、LD₅₀の1/600,最大耐薬量の1/60を絶対条件として、臨床期待用量の1/10-1/20に出来るだけ近づけて無駄をはぶくようにする。

その意味ではLD₅₀は、重要に見えるが果してそうであろうか。最大耐薬量の1/60だけで十分ではなかろうかという疑問が残る。

図1はLD₅₀と最大耐薬量との相関を見たものである。この図から、最大耐薬量の1/60以下であれば、LD₅₀の1/600以下をすべて満たしている様である。

LD₅₀ or最大耐薬量とヒトの最小作用量との相関を、国産、外国産併せてcardiovascular drugs についてみたが、全く相関性は認められない。(図2)

ヒト、特に健常者への投与では、わづかな有害作用でも無視するわけにはいかない。そのためには、LD₅₀よりも亜急性毒性試験の最大耐薬量が最も参考となる。

しかし、LD₅₀がいらぬわけではない。LD₅₀は、therapeutic index、LD₅₀/ED₅₀を決定するために必要である。これは、薬の有用性を判断する資料の一つとなる。

第I相試験での薬物使用量、検査項目などプロトコールに影響を与えるのは、L

D_{50} よりも亜急性試験の最大耐薬量である。

LD_{50} の価値を否定するものでないが、正確な値より概算致死量で十分であり、それよりも、生体の生理機能や臓器組織に現れる障害、その器官がどこであるかを見いだすことが重要である。血液学的検査、臨床生化学的検査、一般薬理学的検査、主要臓器の肉眼的、組織学的検査の変化を調べることを要求したい。

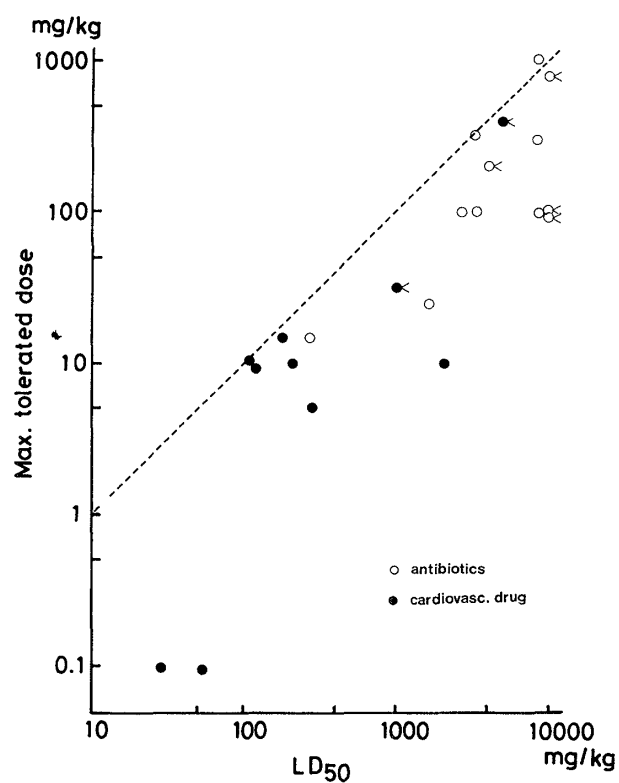
Criteria for Determination of Initial Dose

	Cardiovascular Drug									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
$\leq 1/600 \times LD_{50}$	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
$\leq 1/60 \times ED_{50}$				●					●	●
$\leq 1/60 \times \text{Max. tolerated dose}$	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
$\leq 1/10 \sim 1/20 \times \text{Expect. clin. dose}$		●	●		●	●	●		●	●
$\leq \text{Dose of a similar drug}$	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
$\leq \text{Min. ED of the most sensitive animal}$	●	●	●			●	●	●	●	●

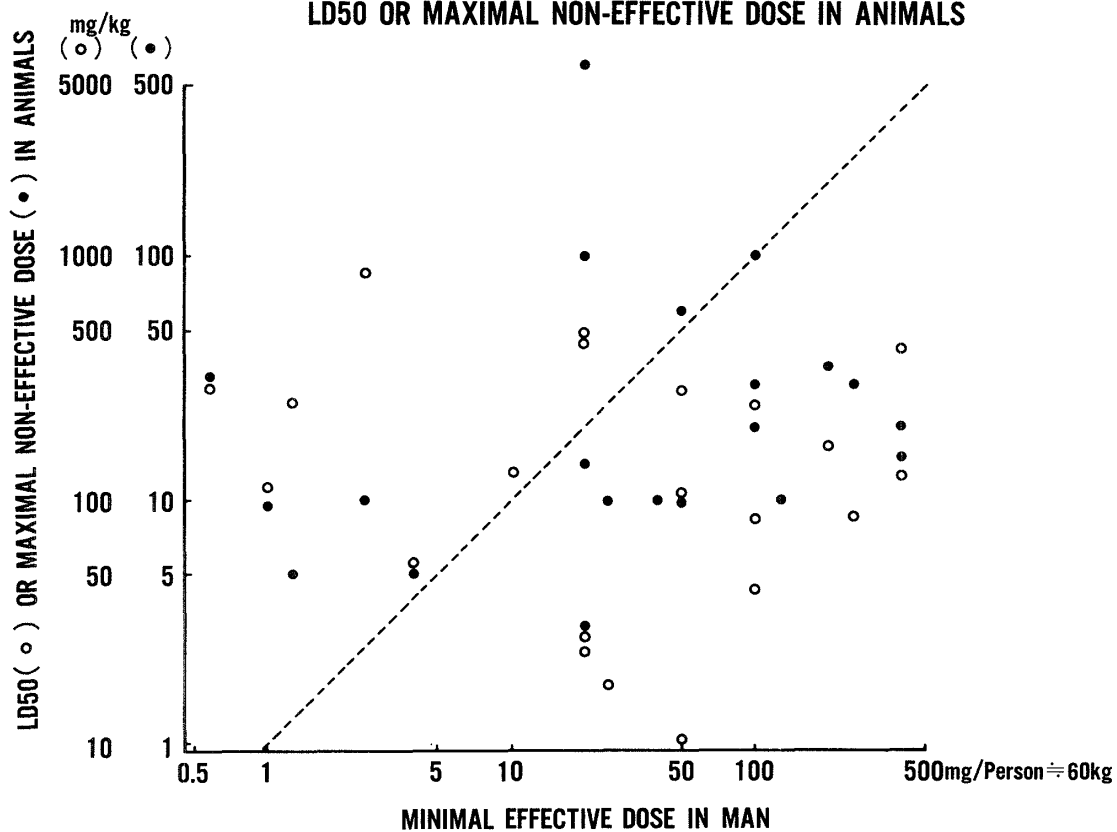
Criteria for Determination of Initial Dose

	Antibiotics									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
$\leq 1/600 \times LD_{50}$	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
$\leq 1/60 \times ED_{50}$										
$\leq 1/60 \times \text{Max. tolerated dose}$	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
$\leq 1/10 \sim 1/20 \times \text{Expect. clin. dose}$						●	●	●		
$\leq 1/5 \sim 1/10 \times \text{clin. dose of a similar drug}$	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●

RELATIONSHIP BETWEEN LD₅₀ AND MAXIMAL TOLERATED DOSE IN ANIMALS



RELATION BETWEEN MINIMAL EFFECTIVE DOSE IN MAN AND LD₅₀ OR MAXIMAL NON-EFFECTIVE DOSE IN ANIMALS



DISCUSSION

Zbinden: Just like to make a comment. In acute toxicity testing we must distinguish between detection of a lethal dose and detection of signs and symptomatology of intoxication. Now comparisons of lethal doses between animals and men show absolutely no correlation. Some drugs have mg/kg basis identical lethality in animals and in humans and most drugs have different. Very often humans are much more sensitive and the LD50 or the lethal dose in humans is up to 10,000 times lower than the one for animals. So determination of the lethal or median lethal dose in the animals does not permit prediction of lethal dose in humans. On the other hand the signs of intoxication, target organs of toxicity, symptomatology is very similar and I believe that clinician would be more interested in knowing what's going to happen to this patient rather than having a figure which means nothing.

中 島: 同感です。確かに、急性毒性試験をおやりになる場合には何故そういう死亡が起きたのかというような、死亡までの観察データを是非私達は要求したいと考えております。

柳 田: 次に、新薬を開発する製薬メーカーの研究所に籍を置く研究者の立場からこの問題を日本ロシュ研究所の宇高奎二博士にお話しいただく。博士は沢山の薬物安全性試験を実際に手がけてこられ、毒性試験へのコンピューターの導入など、毒性試験の第一線でご活躍の研究者である。