

谷田：あとでディスカッションはあるのですが、言葉の問題とかテクニックなこととかわからないこととか、是非とも聞きたいこととか、一つ二つお受けしたいと思います。

名郷：（医師）見分け方ということで確認なのですが、第1にランダム割付け、第2に二重盲検法、第3にITT解析となっていますが、これは Evidence-Based Medicine を始めたサケット氏らのガイドによれば、第1が解析時の無作為化の維持、インテンション・トゥ・トリートとフォローアップ率が高いかどうかというのが第1のポイントになっていて、二重盲検法は第2のガイドになっていると思います。ITT解析の一番大きな効果というのは、解析時の無作為化をずっと守っている、ということ。つまり割付けた時に無作為化ということと解析時にも無作為化が守られていることがセットになっていて、はじめて無作為割付け臨床試験と認識するのがいいと思うのです。

第1、第2は、ランダム割付けと、インテンション・トゥ・トリート、追跡率が高いということ、そのつぎのポイントが二重盲検としたほうが誤解がないのではないかと思うのですが。

津谷：おっしゃる通りだと思いますが、実はインテンション・トゥ・トリートの定義は非常に混乱しているのです。微妙にずれているので、インテンション・トゥ・トリートという用語は止めましょうという議論が起きています。臨床試験は現場の科学なので、いろんなことが起きています。例えば、前立腺肥大の臨床試験に女性の患者のデータが入ることがあります。データの誤りでしょう。また、割付けられた薬を1回も服用しない患者さんのデータはどうするか、などいろいろあります。そこで、ITT解析を少しゆるめた full analysis set (FAS) 解析という考えが出てきま

した。割り付け時の患者のままを解析するという時にはオール・ランダムイズド・サブジェクトという言い方がより分かりやすいかもしれません。（その後1998年、ICH統一ガイドラインで用語が統一された）

近藤：（医師、放射線科）医薬品に関して欧米（日本以外）で行われた臨床試験での結果を日本で適用することの是非と、その理屈づけをどう考えていらっしゃるか教えてください。

津谷：海外の結果を日本人に外挿できるか、という話ですね。実は昨日お話しした国際ナショナル・カンファランス・オン・ハーモナイゼーション（ICH：International conference on Harmonization）で、もう5年ほど議論していますが、なかなかガイドラインがまとまらない分野です。基本的には、内的要因と外的要因に分かれます。内的要因は遺伝的要素により代謝活性が民族によって違うであろう、などということ。外的要因は、食事や生活習慣、物の考え方とかが違うということ。これをどう解決したらよいか。ブリッジング・スタディというコンセプトがあります。例えばある国臨床試験で作られたデータセットと別の国のデータセットとでブリッジしたらいいのではないか。しかし、このブリッジング・スタディは現時点ではまだ世界に1つもないのです。いろんな医薬品のグループについて、情報が蓄積されていけば、経験的な判断でもって、エビデンスではないですが、きっとこれは日本にもいいだろう、そういう議論が今進んでいる最中です。（これも1998年にガイドラインが出された）

谷田：これで臨床試験とは何を意味するかを少なくとも理解されたと思います。詳しいディスカッションは後ほど行います。次は、動物試験の見方、効果と毒性のバランスについて。浜さんお願いいたします。

動物試験の見方

[効果と毒性のバランス]

はま ろくろう
浜 六郎



医薬ビジランスセンター JIP 代表、医薬品・治療研究会（TIP）副代表、内科医

大阪大学医学部卒業後、同附属病院、大阪府衛生部を経て、1977年から阪南中央病院内科勤務。1997年3月退職し、医と薬の監視機関として、医薬ビジランスセンター JIP を設立。大阪大学医学部公衆衛生学非常勤講師。主な研究分野は、医薬品の安全かつ適切な使用に関する研究、医薬品の評価（系統的レビューを含む）医療経済的研究、薬害の発生要因に関する総合的研究など。著書『クスリへの告発状』（共著）エール出版社、『薬害はなぜなくなるのか』日本評論社、『抗生物質治療ガイドライン』（翻訳監修）医薬ビジランスセンター発行など。

動物実験でも情報に偏りあり

ある物質が薬として使えるかどうかを見分けるためには、最初からヒトで行うわけにはいきません。だから初めは動物で検討する。その検討をどのようにするのかという問題です。しばしば動物実験で良い結果が出たらそれが強調される、特に製薬企業のパンフレットでは動物実験でこんなによい結果が出たということが、あたたかも人間でも良い結果が出たかのように宣伝されます。

毒性については逆に、いくつかやった実験の中で、毒性が目立たないものが選ばれるわけです。一度出た結果が都合が悪くと、別の動物でやってメーカーに都合のよい結果ができればそれをまた公表するというようにして、製薬企業に都合のよい毒性は少ないのだという情報が重点的に流されることになります。

動物実験も適切な危険／益比の評価が重要

私たちは、そのような偏った情報にいつもさらされているわけで、公表された文献情報の中から、本当の情報をどう選ぶのか。効果の面と毒性・危険の面の情報をどういうふうに見分けるかが非常に大事なことです。狙った効果、薬理作用がどの程度にあるか。毒性はどの程度に出るかを検討します。この物質が使えるかどうかは、狙った効果と毒性のバランスで決まってくるはず。英語で言えば、risk-benefit ratio、日本

語では危険／便益比（危険／益比）と訳されています。人でやる前に、まず動物実験をして、効果が大きくて危険性が少ないのが薬の候補となる資格が与えられて、人での臨床試験が実施されることになるわけですね。この段階で危険／益比が大きいものはそもそも、人で試験する「候補」となる資格もない。しかし、薬害で問題になったものを振り返ってみると、この段階を通過して、「候補」となったこと自体が問題だったとしか言いようのないものが結構ありますので、その見分け方を知っておくことは非常に大切なことです。

危険の徴候は毒性試験だけではない ——薬理試験でも危険の徴候あり——

動物実験を見る場合に、人での危険を予知できるものは、ふつうは毒性試験と考えられていますが、実はそれだけではありません。薬理作用も単に効果を見るだけではなく、ヒトにとって危険な兆候と読みとれるものもあります。

たとえば、胃潰瘍に使う薬を狙っていると、神経に対してどういう作用があるか、心臓の機能、たとえば心拍は増加するのか、心筋の収縮力はどうか、血管は収縮するのか拡張するのか、血圧は上がるのか下がるのか、尿は出るようになるのか、少なくなるか、解熱作用はあるかないか、気管支の筋肉は弛緩するのか緊張するのか、眠気はどうかとか、いろんな生理

的な影響を調べます。その中にはヒトにとって不都合なものもあるからです。このような実験が、一般薬理試験です。この中に人でも当然不都合な作用、害が生じる可能性を読み取れることがあります。

重要な効果発現用量と危険発現用量の関係

ねらった効果が発現する量（濃度）と、危険な徴候、不都合な徴候が現れる量（濃度）とが重なっていないか、接近していないかをよく見ておく必要があります。これは非常に重要なことです。実際臨床の場で使い物にならないと結論付けられたものの中には、効果が発現する量で、すでに明瞭な毒性が現れているもの、毒性が出ない量では都合のよいと考えられる効果も出ていない、という物が結構あるからです。そのような、危険と益とのバランスを動物実験の段階からよく検討する必要があるということです。

結果として、危険がこれまでの薬と比べて同程度で便益、良い面が大きい、あるいは都合の良い面は同じだが危険が小さいという場合に、薬となり得る可能性が高いということになります。

用量-反応曲線

では、狙った効果、都合の良い面と危険をど

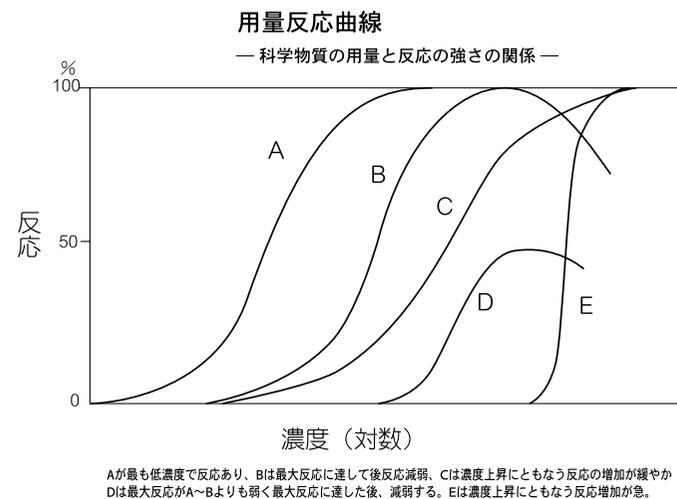


図-1

のようにして薬理的あるいは毒性学的に表しているかを説明します。

その前に、用量反応曲線というものについて説明します。図-1を見て下さい。たとえば、これを喘息の薬に使う気管支拡張剤という薬と考えてみて下さい。ここでは、実際にあったものではありませんが、考え方を整理するための例として、仮定での用量-反応曲線です。ある化学物質が喘息に使う気管支拡張効果があるかどうかは、気管支あるいは気管の平滑筋を取り出しまして、筋肉の緊張が緩むとこれは気管支を広げる作用を持っているとします。それで、Aという物質を見てみると、その濃度を上げていくに従って、気管支が広がります。濃度を上げて行ってもはじめのうちはあまり強く反応してきませんが、段々と広がる反応が強くなり、中間点で反応の勾配（傾き）が強くなり、さらに濃度を濃くすると今度はどれだけ量を増やしてもそれ以上には反応しなくなります。逆に反応が低下してくるということもあります。Bがそうです。Cは濃度の上昇に伴う増加が緩やかですが、Eは急激に反応が増加します。Dは最大の反応が他のものよりも弱く、しかも最大反応に達したら逆に減少します。

つぎに、都合のよい薬理活性だけでなく、不都合の害についても比較する必要があります。

心臓への影響、とくに心拍を早める作用は、心拍の遅い人にとっては好都合なことですが、喘息の人には必要がありませんし、長期に使用するには不都合です。狭心症を持っているような人には必要ないどころか、極めて不都合な作用で、あってはならないほどです。図-2で説明しますと、Eの曲線が気管支拡張作用が現れるよりも濃度を上げていきますと、心臓の拍動数が増えてくる。それをT₁の曲線で示しています。

気管支を広げる作用よりも心拍を増加させる作用の方が右、つまり多い量

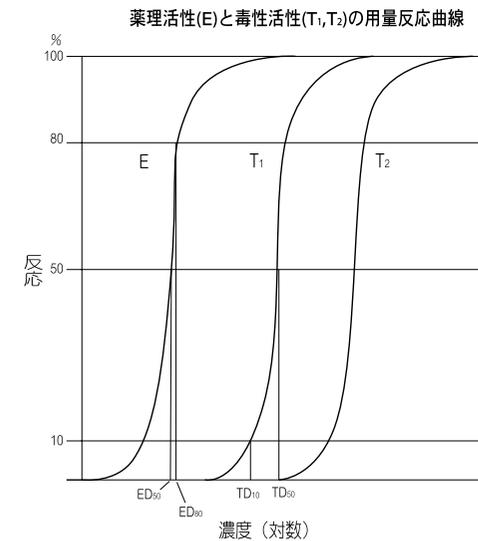


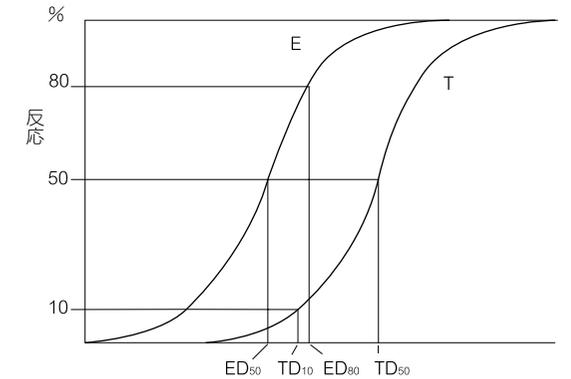
図-2

が必要ということですが、気管支を広げる反応の、用量-反応曲線とよく似たカーブになります。気管支を広げる作用が起こる濃度よりも、心拍を早くする濃度の方が多ければ多いほど、薬として安全に使える可能性があるということになります。突然死や心筋梗塞といった重篤な害反応が生じるのはもっと大量を投与した場合に現れることがありますから、その用量-反応曲線はもっと右にT₂として表しています。

効果発現用量、危険発現用量の表し方

— ED₅₀の利点と限界—

最も安全なのは、たとえば、図-2のEとT₂の曲線のように（T₂が軽い害反応として）100%に効果が現れる用量を使っても、まったく不都合な作用が現れない場合です。しかし実際にはそのような理想的なものは滅多にありません。そこで、いろいろの方法で安全性を比較検討します。



ED₅₀, ED₈₀, TD₁₀, TD₅₀ 図-2参照

この図でTD₅₀とED₅₀の巾は図-2のTD₅₀とED₅₀の巾よりも大きいのでTD₅₀とED₅₀の比を用いる限りは、安全係数は大きいように見えるが、ED₈₀はTD₁₀よりも大きい。つまり、80%の効果を得ようと思うと10%以上に害が現れることになる。もし、T（毒性）が致死的な害であれば薬（の候補）としての開発は不適切ということを示す。

図-3

最も典型的な方法は、効果の用量-反応曲線の真ん中の濃度と、害の方の用量-反応曲線の真ん中の点の濃度とを比較する方法です。用量-反応曲線の傾きと幅が同じなら、真ん中の点どおし（ED₅₀とTD₅₀）が離れているほど、効果と危険の曲線が重なる部分が少なくなります。そして曲線の真ん中がもっとも安定して比較しやすいのでこの方法がよく用いられます。しかし、この方法は大きな欠点があります。

少し考えてみて頂くとわかりますが、図-2のように曲線が立っている場合にはよいのですが、図-3のように用量-反応曲線の勾配（傾き）がゆるやかな場合です。図-3ではそうではありませんが、極端な場合には、60%程度にしか効果が現れていないのに、40%にはもう害が現れてしまうようにさえなります（図-4）。

人でも、80%程度の人に効果があり、不都合なことは5%からせいぜい10%程度以下に抑えられていないと、薬としてはなかなか使いづらいですね。そのように考えると、動物でも、80%くらいの動物に都合の良い反応が現れて、せめて、不都合の反応は10%程度以下にしておいて欲しいと思うのは当然でしょう。そして、不都合の反応はできるだけ少ない方がよいと思います。

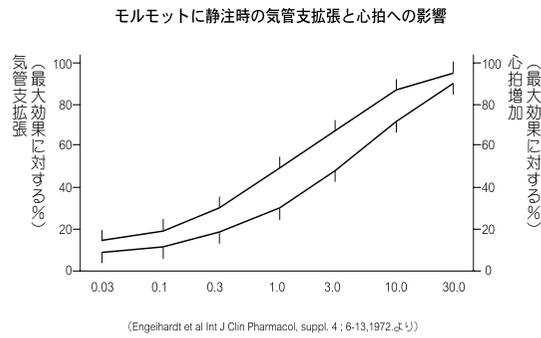


図-4

そうすると、TD₁₀がED₈₀よりも右（大きい値）でなければなりません。図-2ではそのようになっていますが、図-3ではどうでしょうか。図-3はTD₅₀とED₅₀の比較では、図-2よりも離れているので、この比を安全係数として用いる限りは安全なように見えます。しかし、ED₈₀の方がTD₁₀よりも右になっています。つまり、80%の効果をしようとする、10%以上の人に害が現れることになるのです。もしもT（毒性）が致死的なものであれば、薬の候補として、臨床試験で、効果と安全を確かめようとするのがそもそも不適切ということになります。

ベロテック（フェノテロール）の場合

例えば、動物の臓器の一部を用いて、ベロテックは 作動剤（ 刺激剤）系の気管支拡張剤の一つで、心臓への刺激が少ないタイプの安全な気管支拡張剤ということになっていましたが、最近、突然死など危険性が問題になっています。

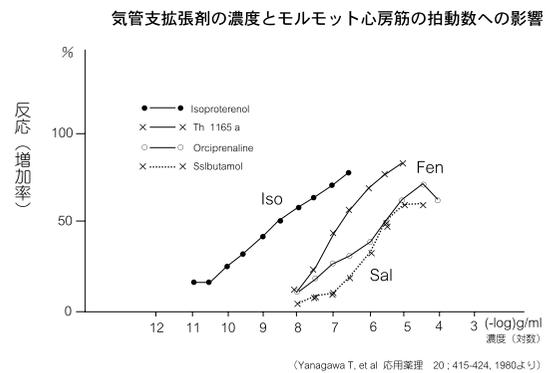


図-5

そのベロテックの気管支拡張作用と、心拍を増加させる作用を比較した実験を図-4に示します。横軸が 作動剤の濃度です。縦軸が、気管支拡張作用とか心拍数です。ベロテックの場合、気管支拡張をする濃度と心拍を増加する濃度がほとんど同じということが分かります。

図-5と図-6は、心筋の収縮力の増加率を種々の濃度で実施します。ここでIsoというのはイソプロテレノールという古いタイプの心臓刺激の非常に強い 作動剤です。真ん中のFenというのがベロテックです。右端にあるのがサルブタモールという心臓への刺激が最も少ない部類の作動剤です。

図-5は心臓の刺激作用について比較しているのですが、イソプロテレノールは少量で心臓の拍動数を早めるし心筋の収縮力を強めます。フェノテロールはもう少し濃度を濃くしないと拍動が増えませんが、ここでは気管支の拡張作用がどれくらいかを比較していません。これだけで単純には比較できないのですが、最大でどの程度まで心拍が増加するかを比較すると、サルブタモールは最大投与しましても、フェノテロールよりも増加の程度が少ない。

図-6は、収縮力の増加率を見たものですが、これがそれぞれの薬剤間で最も大きな差が現れます。この実験は、右心房の筋肉を取り出して、その収縮力がどのくらい増えるかを調べたものです。サルブタモールはいくら増やしても、最大120%程度増えるだけです。ところが、フェノ

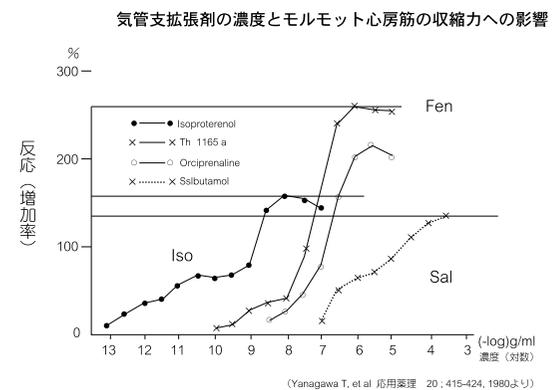


図-6

テロール（ベロテック）は250%増えている。心臓の刺激作用が非常に強いと言われていたイソプロテレノールでもせいぜい150%で、ベロテックよりもはるかに少ないのです。

しかも、もう一つ見ておかなければいけないのは、用量や濃度の上昇に比べて、反応の強さの上がり方です。心臓の力が強まるということは強心剤として使う時には、効果、都合の良い反応ですが、喘息に使う場合は、心臓への刺激が強ければ酸素の消費を高めますから、喘息患者さんが酸素不足になったときに、余計に酸素不足になりやすい。ですから心臓の筋肉が壊死、部分的に潰れることが起こります。そういうことで不都合な反応です。その不都合の反応の上昇の速度が、サルブタモールではゆるやかですが、フェノテロールは急峻です。この傾きについても十分見ておかなければなりません。

人での使用状況をよく考えて動物実験を見る

50%の動物がある反応を起こす、あるいは最大の反応の半分の効果を示す濃度でED₅₀と表しますが、単純にその値だけを見るわけにはいかないのです。

なぜかと言うと、ヒトで使用した場合のことをよく見ていなければならないからです。動物で50%有効としても、その用量は薬として使える用量にはふつうはなりません。せめて70~80%に効いて欲しい。また害の方は、せめて20%以下とか、10%以下とか、死亡する反応は

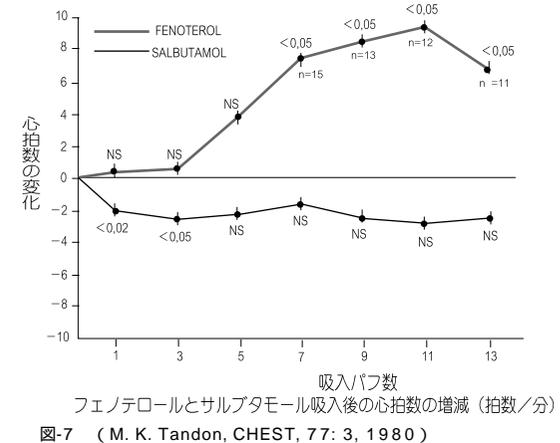


図-7 (M. K. Tandon, CHEST, 77: 3, 1980)

何万人に1人出ても不都合です。そういうことも想定すると、先にも述べたように、70~80%の効果が出る量と10%に害がでる量の比率をとって比較する必要があるということになります。

人での反応にどのような差が

そのような動物実験での差が人ではどのように現れるのかについてみてみましょう。図-7は、喘息患者に、ベロテックとサルブタモールの吸入をした場合のランダム化比較試験の結果です。呼吸機能の改善には差はありませんでしたが、サルブタモールは気管支が拡張して酸素の供給も良くなったためあって、心拍は減少しています。しかし、ベロテックの方は心拍が増加しています。このようにベロテックは気管支を拡張して酸素の供給が増えても、心臓への影響が強くて心拍が増加するのです。人でこのような現象が起きることは、動物実験の薬理作用を見ているだけでも、予測がつくわけです。

人で起こる病気に効かなければ意味がない

いろいろな動物実験が行われますが、ヒトでは起こりえないような病態に対して効いたということで、これが、効いた効いたと宣伝に使われるようなこともあります。ヒトの病態、病気の状態と同じようなもので再現されたものかどうか、よく見てみないといけません。ある胃潰瘍の薬と称するものでは、人では起こり得ないような潰瘍に効いたといつて、それを、パンフレットに堂々と載せたりしていますが、これでは意味がありませんし、適切な動物実験とはいえません。

急性毒性/亜急性毒性/慢性毒性試験

急性毒性というのは、1回だけ投与したときに、半分の動物が死ぬ量がどうか、を見ます。これは一つの指標になります。亜急性毒性とか慢性毒性試験は反復毒性試験ともいいます。

この反復毒性試験では、確実に中毒が起こる量と全く何の毒性も現れない量が設定されていなければなりません。死亡が少数生じる量が含

まれていなければならないのです。動物が死ぬ場合には、どこに障害が現れて死ぬのかを知るためです。人に使った場合にも、致死的な害がどのように現れるかの参考になるからです。

往々にして日本の臨床試験には、この確実に毒性が生じるという用量が含まれていません。意図的にその量をはずしてあるとしか言いようのないのがたくさんあります。はっきりした中毒がどの臓器にどのような形で現れるかが分からないようにしてあります。私は、これまでに毒性試験をかなり系統的に見てきました。集計したわけではありませんが、日本の毒性試験にはそのようなものが非常に多い傾向があるのが分かりました。死亡するよりも少し少なめの量を亜急性毒性試験では使うのだ、ということをし合せてしているのだそうです。それは「感じ」ではなくて、申し合わせているということですから、それ以上の証拠はありません。確実な毒性や死亡は、亜急性毒性試験の予備試験で調べているようです。そして、この予備試験の結果は報告書には、ほとんどの場合、数行までしか記載されませんので、詳しいことは何もわかりません。しかも、それは企業内で実施されますから、企業ではよく分かっているのですが、外部の人間にはほとんど何も分からないのです。

悪影響の出ない用量が確認されていない

もう一つは、亜急性毒性とか慢性毒性で、絶対に悪影響の出ない、そういう最大無影響量 non-toxic dose あるいは non-effective dose と言いますが、悪影響を全く起こさない量です。これは絶対に調べておかないといけません。人での安全な量を考える場合にはそういうことが調べられていなければならないのです。ところが、これが調べられていない毒性実験が多いのです。

毒性試験をみる場合にチェックして欲しい重要な点の一つです。ベロテック（フェノテロール）もそうですが、投与した最小量で既に筋に線維化とか、何らかの障害が起きているのですが、それ以下の量が調べられていない。もっ

と低い用量でも害が出るかも知れないのですが、それが調べられていない。これも毒性を低く見ることにつながります。

動物実験から見た安全係数

——最大無影響量と臨床用量との比で比較すべき——

——最小中毒量との比を信頼してはいけない——

この点についても、最近、ベロテック（フェノテロール）の関連でいろいろ調べたので、これを例に少し詳しく説明します。

まず、動物での最大無影響量と人の臨床用量の比をとってみます。これが大きいほど安全度が高いと言えるわけです。どうしてもその比較ができない場合は、動物での最小中毒量の1/5の用量を仮に最大無影響量として、臨床用量の比をとってみました。よく安全係数を出すのに最小中毒量は人の用量の10倍とか50倍だから安全などといっているのがありますが、本当はその1/5から場合によっては1/10が最大無影響量ですから、安全係数は1~2倍から5~10倍にしか過ぎません。最小中毒量と比較しているのは信用できないと考えておいて下さい。

そうすると心臓に対する安全係数（心安全係数）は表-1のように、マブテロール（ブロンコリン）が一番大きく、60000倍、テルブタリン（プリカニール）は8000倍、サルブタモール（サルタノール、ベネトリンなど）は4000倍、ツロブテロール（ホクナリンなど）は1250倍でした。以上が1000倍以上のグループで最も安全な部類でした。100から1000未満ではクロルプレナリン（アストーン）が約400、プロカテロール（メブチン）は500倍で比較的 안전한部類。クレンプテロール（スピロベントなど）が40倍でした。最も安全係数が小さく、1桁台（10倍未満）は、ヘキソプレナリン（レアノール）3.3倍、ホルモテロール（アトック）9.4~0.3倍、フェノテロール（ベロテック）3.3~2.0倍、イソプロテレノール（イソプレナリン：商品名アスプールの、メジヘラ、イソパールPなど）です。

1を心安全係数で割った値が、心毒性係数となります。そして、それぞれの安全係数どしを

比較しやすくするために、サルブタモールの安全係数を1とした時の、他の薬剤の毒性係数の大きさを「相対的な心毒性指数」として表しました。それも表-1にまとめています。表-1は、相対心毒性指数の大きさによって、4段階に分類しています。

サルブタモールの心毒性を1とした他の心毒性の比を相対心毒性比で、5未満を弱心毒性群としました。マブテロール（ブロンコリン）が最も毒性が低く、プリカニール、サルタノール、ベネトリン、ホクナリンなどが心毒性が一番弱い群に属します。アストーンやメブチンが5~50未満の中間群、スピロベントが50~1000未満の強心毒性群、レアノール、アトック、ベロテック、イソプロテレノール（イソプレナリン、商品名種々）で1000以上の最強心毒性群でした。（編集部：イソプロテレノールに関するデータは当時（1997年9月）の段階では入手できていなかったが、その後入手できたので、そのデータを合わせて示す）。

β作動剤の心安全係数と相対心毒性指数

	薬剤一般名（主な商品名の例）	心安全係数 a	相対心毒性指数 (4170/a)
弱心毒性群	マブテロール（ブロンコリン）	60000 倍	0.07
	テルブタリン（プリカニール）	8330 倍	0.5
	サルブタモール（サルタノール、ベネトリン [®] ）	4170 倍	1
	ツロブテロール（ホクナリン [®] ）	1250 倍	3.3
中心毒性群	クロルプレナリン（アストーン）	400 倍	10
	プロカテロール（メブチン）	500 倍	83
強心毒性群	クレンプテロール	40 倍	500
最強心毒性群	ヘキソプレナリン（レアノール）	3.3倍	1250
	ホルモテロール（アトック）	9.4~0.3 倍	440~13000
	フェノテロール（ベロテック）	3.3~2.0 倍	1250~2000
	イソプロテレノール（アスプールの、メジヘラ、イソパールP [®] など）	0.44~0.11倍	9400~37500
	オルシプレナリン	データがないが、おそらく強~最強群の可能性ある	

心安全係数 a = 最大無影響量 (mg/kg) / 臨床用量 (mg/kg)
〔より正確な心安全係数（体表面積当り用量どしおしの比較）はこれより小さい〕

表-1

こうしてみると、ベロテックなどがサルブタモールと比較していかに心毒性の強いものかということがよく分かると思います。心拍数を増やすことが、人での二重遮蔽法による無作為比較試験できちんと証明されています（しかもこのような研究が二つもあります）。これでも、メーカーはまだフェノテロールは心毒性の少ない薬だとの宣伝をしております。

これはほんの一例ですが、他にも動物実験での毒性を少なく見積もるという手法が、臨床の医師や薬剤師に届く情報には含まれておりますので、元のデータに戻ってちゃんと検討することをしないと、誤魔化されることとなります。気をつけるようにして頂きたいと思います。薬の評価のさいには、臨床試験だけではなくて、毒性試験も十分に見ておく必要がある、ということなのです。