

临床药理学



执 笔 者 一 览

伊 藤 隆 太	東邦大学医学部药理学教授
小 川 暢 也	爱媛大学医学部药理学教授
佐 久 間 昭	東京医科歯科大学难治疾患研究所教授
砂 原 茂 一	国立疗养所東京病院長
関 隆	杏林大学医学部药理学助教
富 永 祐 民	环境厅环境保健部保健業務課長補佐
中 井 健 五	秋田大学医学部药理学教授
花 野 学	東京大学药学部製剤学教授
増 山 元三郎	東京理科大学理学部応用数学教授
柳 田 知 司	(財)実験動物中央研究所医科学部門長

(按五十音顺排列)

译 校 者 一 览

王 仁 忠	上海第一医学院
江 圣 扬	上海第一医学院
孙 桂 芳	上海第一医学院
汪 家 禄	上海第一医学院
金 丕 焕	上海第一医学院
杨 一 峰	上海第一医学院
姚 正 义	上海第一医学院
孙 友 乐	成都军区军医学校
周 艾 登	成都军区军医学校

(按姓氏笔划、单位排列)

译 序

临床药理学，是从药理学分枝出来的一门新兴学科。尽管这门学科的历史不算长，从Gold1947年在Cornell大学举办讲座开始，算起来只有34年的历史，但近年来世界上越来越多的国家对这门学科的发展都给予极大的关注。同样也引起了我国医药学界的重视。

考虑到我国目前对临床药理学研究和教学的需要，鉴于国内尚未见有这方面的著作出版，我们选译了国外同类著作中认为较好的一本，即砂原茂一编的“临床药理”这本书。

该书的十位作者，大多数是日本临床药理学会的创始人，同时也是本学科各个领域的专家。因此，本书涉及的范围较广内容较新。

在这样的前提下，在仓促的时间内，凭着我们极为有限的水平，想译好这部著作，确实困难重重。拙劣的译文想必问题一定很多。因此，我们希望国内外有关专家和读者阅后多提批评意见，以便该书再版时更趋完善。

总之，本书的出版如能起到抛砖引玉的效果，能对读者了解本学科有所帮助，那怕是对我国发展本学科有一点推动，也就是我们的最大心愿。

本书的译稿绝大部分是在上海第一医学院完成，翻译中得到该院日语教研室老师的帮助。定稿工作则是在成都军区军医学校完成。在定稿中，四川外语学院日语系陈竞讲师和我校龙焕文主任审译了部分疑难句子。四川医学院数学教研室张慧云讲师，卫生统计学教研室何廷尉讲师协助审阅了本书第Ⅰ部第3章和第Ⅱ部第3、4两章。

特别是该书原著之一，日本秋田大学药理学教授中井健五先生为我们提供了原著并解答了书中某些不够准确的地方。日本朋友长良增贵先生也热情地解答了书中个别难点。

为此，借该书发表之际，我代表所有译校者向给予我们热情帮助的所有国内外朋友和学者以及出版此书的科技文献出版社重庆分社和两院、校各级领导的大力支持，表示衷心的感谢！

孙友乐

1981年10月6日

于成都军区军医学校

目 录

译者、译校者一览表

.....	孙友乐译
章 何谓临床药理学	
砂原 茂一著 孙桂芳译	孙友乐校
两根重要支柱.....	(1)
1. 历史.....	(4)
2. 领域.....	(8)
3. 伦理.....	(12)
4. 结 束 语.....	(14)

第 I 部

1. 基础药理学

伊藤 隆太著 王仁忠译 陈桂荣 孙友乐校

1.1 基础药理学的观点和程序.....	(17)
1.2 有效性的评价.....	(30)
1.3 安全性的评价.....	(46)
1.4 药物代谢动力学的意义.....	(67)
1.5 向临床评价过渡的基础药理学的有限性.....	(69)

2. 初期临床试验

闾 隆著 汪家祿译 杨一峰 周艾登校(79)

2.1 在开始进行人的实验时, 对临床前药理学动物实验资料的要求.....	(81)
---------------------------------------	--------

2.2 对人给药时, 药物剂量的确定	(83)
2.3 关于实验开始、结束的委员会制度	(86)
2.4 对健康人的实验	(87)
2.5 对患者的实验	(107)
2.6 美国食品医药品局 (FDA) 的指针	(111)
2.7 小结	(116)

3. 治疗效果的评价

佐久間 昭著 江圣杨译 金丕焕 孙友乐校

3.1 统计推论	(119)
3.2 模型的研究	(129)
3.3 对照试验	(140)
3.4 资料的处理	(160)

4. 药效评价的长期观察

富永 祐民著 杨一峰译 周艾登校

4.1 关于药物效果判断的指标	(175)
4.2 判断药物长期疗效的临床试验的特点	(176)
4.3 “第四期”临床试验实例之一	(179)
4.4 “第四期”临床试验实例之二	(184)
4.5 “第四期”临床试验实例之三	(193)
4.6 相当于“第四期”临床试验的必要性	(203)

第 II 部

1 临床前试验的有关问题—重点讨论动物和人的关系

柳田 知司著 王仁忠译 杨一峰 周艾登校

1.1 关于药效评价的动物实验问题	(207)
1.2 关于药物安全性评价的动物实验问题	(216)

1.3	结语	(222)
2	遗传药理学——特别是个体差异问题	
	砂原 茂一著 姚正义译 唐允华 孙友乐校	
2.1	个体差异的意义	(224)
2.2	个体差异的机制	(226)
2.3	何谓遗传药理学	(232)
2.4	关于药物反应的多形现象	(234)
2.5	异烟肼代谢的再讨论	(240)
2.6	结语	(249)
3	个体差异的统计学研究	
	增山元三郎著 金丕煊译 孙友乐校	
3.1	前言	(252)
3.2	统计术语	(254)
3.3	个体差异的程度	(258)
3.4	单峰型分布	(269)
3.5	标准差的作用	(275)
3.6	分布的适用性	(277)
3.7	多峰性分布型	(291)
4	制剂加工与药效	
	花野 学著 徐惠南 王仁忠 孙友乐译	
4.1	制剂加工的目的	(297)
4.2	生物利用度	(300)
4.3	相对吸收率的计算	(305)
4.4	吸收速率的设计	(313)
5	药物的各种副作用等问题的研究	
	中井 健五著 孙友乐译	
5.1	什么是副作用	(318)

5.2	药物相互作用的实际	(323)
5.3	由药物引起的脏器障碍	(336)
5.4	药物过敏反应	(343)
5.5	有害作用的监视	(350)
6	药效的心理学	
	小川 畅也著 杨一峰译 汪家禄 孙友乐校	
6.1	序	(357)
6.2	药物的特异效应与非特异效应	(357)
6.3	药物内容的暗示与效果	(358)
6.4	治疗者的态度与效果	(359)
6.5	安慰剂反应者与性格的关联性	(365)
6.6	焦虑的程度与安定药的效果	(367)
6.7	与社会环境的关联性	(371)
6.8	固有的药效以外的因素与治愈	(373)
6.9	小结	(374)
索 引		(376)

何谓临床药理学

1. 两根重要支柱

临床生物化学、临床生理学、临床细菌学等名词，很早就作为专用术语一直在使用。它们是日常诊断治疗中实用的生物化学、生理学、细菌学。临床药理学稍有不同，它涉及整个临床检查。但相同的一点是，它仍然是实用主义的产物。

临床药理学也同样，着重于实用，它不单是临床家在处方时能参考的药理手册，而且也是介于临床医学与基础药理学之间，是受原有方法论所支持的独立的科学领域。

Modell说：“之所以还不存在足以被人们确认的定义，不仅是因为此学科历史短，而且本质上临床药理学就是一门难以确定其定义的学科。”Lasagna说：“对许多人来说，这个问题现在尚不明确，仍停留在模糊概念的水平”。何况现代美国这2位有代表性的临床药理学者，都强调定义的难度，其他的人就不得不根据情况对临床药理学这一学科作出各种理解。

若列举具有代表性的定义，世界卫生组织（WHO）极其笼统地规定为：“关于人的药理学研究”。美国国立基础医学研究所（N. I. G. M.）认为：“站在与实验药理学相同的科学原则基础上，进行有关人类药物的研究，应考虑人类的特性”。英国的Laurence定义为：“研究药物单独或合并用药时如何影响人体及人体如何影响药物的吸收、分布、代谢、

以论述。

虽然本书各章的文体不一定统一，各执笔者间也存在着对某些问题的不同见解，不过，为了给以许多新领域为研究对象的临床药理学奠定基础，并使其向前发展，希望读者能理解我们在出版这本经验不足的著作时，为达上述目的之诚意。

本书，由 I、II 两部组成。

第 I 部：将按照寻找新药的程序，使读者了解药物的有效性、安全性，并仅仅把有效、安全的药物作为人类的共同财富进行分析和寻找的程序。

第 II 部：将讨论临床药理学及其有关领域的一些重要论题。

也可以说，本书就是把这些内容纵、横交织成一门新的学科。

我希望，不仅仅是临床药理学研究者，即使是基础药理学者也应读读本书。同时还期待正在探索建立科学治疗学的临床研究者也能对本书予以关心。除此以外，还考虑到要赠给那些和药物没有联系的、一天也未曾在临床过渡的一般临床工作者和对今日的医疗体制、医学研究的方法论无疑持有不少疑问的年青学医者。

我自感这是一本各方面缺点甚多的书。所以，诚意的期待着读者们的纠正。

至于本书所用术语，力求以日本医学会所编著的“医学用语辞典”为准。但在编写时，由于本书尚未发行，于是，对书中不得不保留的一部分习惯用法，作了些补充的说明。

1975年8月20日 砂原茂一 于清漱

一门应用科学。实际上它虽然也可以称作应用药理学 (applied pharmacology), 但不是单纯的应用, 而是一门受原有方法论所支持的科学领域。如果与临床医学相比较的话, 却是一门基础医学, 因为它的对象不是动物而是人, 所以还受到极其困难的伦理及现实制度的限制。为克服以上这些弊病, 给予一定的基础理论和方法论, 这便是临床药理学。临床药理学的始祖Gold曾指出:“临床药理学, 是确认使用于人特别是患者的药物这一事实, 是一门极其严密的科学 (a fairly exact science)”。

人体药理学与临床试验是临床药理学的两大部分。

人体药理学, 是在动物药理学或临床前*研究的基础上, 研究以健康人及患者的药物吸收、分布、代谢、排泄、作用等为主的药物代谢动力学 (pharmacokinetics)、药物效应动力学 (pharmacodynamics) 的学科。动物与人之间, 不仅在代谢等方面常可看到显著的种的差别, 即使取出动物的脏器进行实验, 其效果与每个完整的人体当然也有差异。健康的动物与病理状态的人, 对同一药物不一定反应相同。很难说动物病态模型就一定与人的疾病相同。所以, 弄清人特别是患病时的人体药理学很有必要。

但是, 仅局限在人体药理学还不是临床药理学。虽然人体药理学是要阐明人体内药物的作用方式, 但是, 为了与临床效果及副作用相联系, 必须通过被称为病变或具有病变个体方面条件的“黑箱”。病理学, 病理生理学, 也是想努力对这个黑箱给予一点光。尽管如此, 我们要把作为直接治疗对象的每个患者的条件完全解释清楚, 无论如何是不可能的。因

*临床前 (preclinical), 是指在对人研究之前, 即对动物所进行的研究。但也有人把对健康人的研究包括在内。

此，直接在“黑箱”出口处等候，不得不尽量对药物的效果和副作用采取客观的评价方法。为此，在评价时尽可能设计出消除个体的差异、自然治愈倾向、医生与患者(安慰剂效果)的主观意志等因素的计划就很有必要。

开始的临床试验，是将Fisher的实验设计法引入临床医学，将确实被诊断为一定疾病的患者随机(random)分为几组，某一组给予安慰剂或标准药，其他组给予作比较的药物，同时尽可能对各组进行一致的管理和观察，对其效果及副作用进行有意义差(Significant difference)检定，又称对照试验(Controlled trial)。为了克服主观性，治疗者与接受治疗者都不知道实际上用的是什么药，所以这种试验设计的方法就称为双盲法(double blind test)。最近，双盲法这一名词成了一种流行语，临床试验也就常常被当作就是双盲法。但是，由于药物或试验设计内容的不同，有些使用双盲法并不可能或者不妥当，而用单盲法(仅对患者隐瞒药名)或者采用从开始就明确药名的对照试验。这就是说，双盲法也应理解为是对照试验的一部份。

总之，人体药理学和临床试验是支撑科学治疗学的两根重要支柱，是临床药理学的核心。

2. 历史

从根本上讲，药理学或诸如此类的学科知识，都是起源于对人疾病治疗经验的结果。原始民族、希腊、罗马医学的情况是这样，以后的Paracelsus等体系也是这样是以人类经验为基础的。象毛地黄叶、奎宁树皮等就是人们根据医疗实践的经验引入医药中的。中药也是如此。但是，Schmie-

deberg以后的科学药理学，因为是以动物实验来寻求其科学根据，这样就从某种意义上开始脱离了人。第2次世界大战后，对药理学的重新考虑，认为采用临床药理学较为合适。

另一方面，关于临床试验，如果我们对古代、中世纪的经验主义治疗学进行疑问和回顾，开始意识到采用“比较”的方法，还是1747年的事情。有名的Lind首先采用“比较”的方法，用柠檬、桔子治疗患有坏血病的船员。他采用的方法是，将“类似的患者”分成5组进行比较。当然，不能说这种方法是严密的随机分组，结果更没有进行统计学处理。Lind之后，有名的Louis对肺疾患用改变病程的方法进行了放血（Venesection）实验（1825年）。但进行现代意义的对照试验是在第二次世界大战以后。即开始于英国医学研究委员会（British Medical Research Council）（1947年）以Bradford Hill为中心，在周密的实验计划下，所进行的使用链霉素的肺结核患者组与非使用组的比较。在此以前，英国医学研究委员会就进行过各种药物效果判断的研究，现代意义的对照试验就是从这个时候开始的。

不过，使用安慰剂的所谓双盲法，比对照试验早10年。1937年Gold在研究心绞痛药物治疗时就开始采用双盲法。因此，可以说对照试验起源于英国。而双盲法起源于美国。二者有着微小的差别。也就是说用归纳统计学（Inductive Statistics）的方法设计出对照试验是第一个条件，在此基础上，双盲法恰好又与它相配。所以，确立药物评价的科学方法不是1937年，而是1947年。

综合人体药理学与对照试验这两部份，使其成为一门“临床药理学”的学者是Gold。1947年Gold在科内尔（Cornell）大学举办讲座的时间就是临床药理学的开始。英国是

Gaddum首先开创临床药理学，时间是1954年。因此，临床药理学的历史，从Gold算起约有30年。在日本，即使高度评价板仓东京帝国大学的“治疗学讲义”、“治疗学提要”（1947年）和“治疗学概论”（1949），但现代意义的临床药理学，还是近10年以来才开始的。

美国，到1971年止，107所医学院校中40所学校有专科讲座；23所大学中，至少有一个临床药理学者的职务(post)；对26个医学部长征求意见，回答说：“临床药理学讲座的设置正在计划之中”。英国1973年，28所医学院校中，17所有临床药理学讲座。加拿大16所院校中，有专业临床药理学学者的学校是10所。在瑞典，5所医科大学里都开设临床药理学课程。今天，临床药理学研究、教育，在美国、英国、北欧等国家极为盛行。而在欧洲中南部，即使用临床药理学这样的名称，也不能说是确立了正确的临床药理学概念。日本东京医科齿科大学的难治疾患研究所有临床药理部，自治医科大学开设有临床药理学课程。

1970年，在日本我们亲手设立了临床药理研究会，发行了《临床药理》杂志。在美国有《临床药理学与治疗学》(Clinical Pharmacology and Therapeutics)、《临床药理学杂志》(Journal of Clinical Pharmacology)。在欧洲有《欧洲临床药理学杂志》(European Journal of Clinical Pharmacology)、《国际临床药理、治疗与毒理学杂志》(Internationale Zeitschrift für Klinische Pharmakologie, Therapie und Toxikologie)。

近年来，可以看到国际上对临床药理学越来越快的给予极大的关注。鉴于此种情况，WHO研究小组的报告“Clinical Pharmacology—Scope, Organization, Training” (1970

年)中列举了这几方面的理由,即:(1)药物数量的急增;(2)认识到要认识药物的效果与安全性只有通过系统的科学研究;(3)发生了几个与治疗有关的大惨案。

作者认为还应指出下述各点:

(1)基础药理学不能提供关于人的药物疗效与安全性的全部情报。

(2)新药的急剧增加。

(3)药物反应及代谢,有显著的个体差异、人种差异。

(4)关于安慰剂(placebo)效果。

(5)确立作为方法论的对照试验法。

(6)以反应停(thalidomide)事件为开端的药害事件相继发生。

(7)各国新药审查标准的加强和再评价的实施。

等等。

其中,最现实的冲击(impact)作用不能不认为是(6)、(7)两点。本来临床药理学就是以科学治疗学为基础,应该根据临床迫切的要求来进行研究。即,应该采取临床要求→行政→企业这样的顺序。但实际上多数情况是采取行政要求→企业→临床研究这种逆方向的途径。例如,以美国为例,1906年古老的Wiley法就是以1907年所发生的有名的磺胺类药物的配剂事件为转机,由强调药物安全性的食品药物化妆品法(1938年)所取缔。进而以1961年的反应停事件为转机,制定了所谓的Kefauver-Harris改正法,从而确认药效就当作一项必须的工作。结果就使得包括各种毒性试验在内的临床前试验和第1期至第3期的对人的试验,成为法制规定。制药企业为适应这些情况,就依赖本公司及外部研究机构来推进临床药理学的研究。1973—1974年美国议会Kenn-

edy委员会的工作，无疑是朝着这一同样的方向，给予影响。实际上，美国大学的临床药理学讲座、研究所、研究费、研究生 (fellowship) 等，除美国政府 (美国国立卫生研究所，NIH; National Institute of Health) 提供资金外，相当大的一部分是依靠各制药企业的资金。

在日本，临床药理学研究可以说是为了准备向厚生省呈报新药许可申请书一类材料而开展的工作，这就必然要促使研究工作的发展。但是，临床研究者并不认为是完全自主的对有关药物的代谢、效果、安全性等进行研究，而是作为依赖于企业的工作。因为这一工作是非诚意的，所以应付的倾向性很强，这就必然要阻碍临床药理学的正常发展。

不管怎样好的理论，或者在试管内及动物实验中取得的惊人成果，实际上用于人特别是患者时的有效性及安全性在没有弄清楚的时候，即便是有希望的药物，也不应该说这就是一种药。因此，药物乃至药物治疗的最终责任者，即便不是企业或药学工作者，也不是基础药理学者，但临床家和临床研究者一定是责任的承受者。药物的专家可以例外的存在，而我们必须承担药物的临床效果及副作用的责任。所以临床家不能象药物专家们说的那样死搬硬套地给患者药物即可。而应该自发地进行临床药理学研究、积累临床药理学的知识，必须认识到这是临床家们最重要的学问及社会义务。

3. 领 域

前面已经谈到，临床药理学是以人体药理学和临床试验两大部分为主，再加上有关领域所构成的一门学科。有关领域包括：把人和动物作比较的比较药理学、药物从动物过渡

到人的原理、药物反应和药物代谢的个体差异（包括年龄、性别差异）及人种差异、药理遗传学、人体内药物的相互作用、生物利用度 (bioavailability) 和生物等价 (bioequivalence)、副作用的监视、药物的流行病学、药物依赖性、药物的社会学等等。

至于人体的药物代谢动力学 (pharmacokinetics)、药物效应动力学 (pharmacodynamics), 不仅是进行一般的研究, 为了保障从动物实验过渡到人的安全性, 还必须对动物品种和试验方法不断地进行改进。不仅要把药物的作用、反应的实质这方面的种族差异视为研究的课题, 而且确定推算人体最初试验的安全用药量的方法也是很重要的。另外, 与个体差异、人种差异有关的药理遗传学的研究, 对确定药物的临床使用方法是极其重要的。治疗本来就应该 是个体化 (individualize) 的, 像以数百人作为对象进行大型临床试验这种情况, 往往易犯仅以患者作为处理对象的错误, 所以必须谨慎。

为了进行正确的治疗, 当然必须掌握有关药物相互作用、酶诱导、代谢产物的效果、副作用等有关方面丰富的情报。近年来, 出现了尽管是同一化学物质, 但从不同的公司出售时, 各牌名之间的有效性和毒性不相同的这种情况。由于各公司的制药条件差别较大, 即便是同一公司的产品, 也会有差别。像这种生物利用度、生物等价的问题, 在临床上非常重要, 但现在还难说这一工作跟得上临床的需要。另外, 包括药物在社会上出现后如何使用? 对社会产生什么影响? 副作用的监视这些方面的进一步探讨的工作, 也是临床药理学的重要任务。

WHO研究组, 整理了以下几个方面作为临床药理学者