

# 臨床薬理

——新薬開発と薬物療法の基礎

砂原茂一 編



1978年6月2日

# 臨床薬理

——新薬開発と薬物療法の基礎

砂原茂一 編

館蔵専用章

(内部交流)



講談社サイエンティフィク



0012 6878

## 編者紹介

砂原 茂一 医学博士

1933 年 東京大学医学部卒業

1975 年現在 国立療養所東京病院長

主要著書 医者とくすり、臨床医学の論理と倫理

NDC 490 352 p 23 cm



## 臨床薬理

——新薬開発と薬物療法の基礎

昭和 50 年 11 月 10 日

第 1 版第 1 刷発行

編者 砂原 茂一

発行者 野間 省一

発行者 株式会社 講談社

東京都文京区音羽 2-12-21

電話 (03) 945-1111 (大代表)

振替 東京 3930

印刷所 新日本印刷株式会社

製本所 黒柳製本株式会社

落丁本・乱丁本はお取り替えいたします

© Shigeichi Sunahara 1975

編集



講談社サイエンティフィク

Printed in Japan

3047-268748-2253(0)

## 執筆者一覧

- |       |                    |
|-------|--------------------|
| 伊藤隆太  | 東邦大学医学部薬理学教授       |
| 小川暢也  | 愛媛大学医学部薬理学教授       |
| 佐久間昭  | 東京医科歯科大学難治疾患研究所教授  |
| 砂原茂一  | 国立療養所東京病院長         |
| 関隆    | 杏林大学医学部薬理学助教授      |
| 富永祐民  | 環境庁環境保健部保健業務課長補佐   |
| 中井健五  | 秋田大学医学部薬理学教授       |
| 花野学   | 東京大学薬学部製剤学教授       |
| 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 |

(1975 年現在, 五十音順)

(本文略)

## 序

臨床薬理学の本を出すことをすすめられたとき、私たちが臨床薬理研究会をはじめてからちょうど5年目にあたっていましたので、いづらかそれを記念したい気持ちも働いて、ついいうっかり引き受けてしまいました。

しかし、いざ計画を立てる段になると、これはなかなか容易ならない仕事だということがすぐわかりました。外国で出版されている臨床薬理学という名の書物を見ますと Laurence にしても Melmon-Morrelli にしても、個々の薬剤の記述に大部分のページがさかれています。しかしさしあたって日本では、そのような各論は書けないのが現状です。臨床各科で用いられている数多くの薬剤の1つ1つについて過不足のない臨床薬理学批判を加えることができるほどには、まだ日本の臨床薬理学は成熟していないのです。臨床家が最も希望されるのは、日常診療にすぐ役だつ臨床薬理学の手引き書であることはわかっているのですが、そのような書物を編むことは現在の私たちの手にあまるのです。この日本の臨床薬理学研究の幼さと総医療費の半ば近くが薬品費であるという日本の医療の現実とを並べてみますと、日本の医学は今まで何をしていたのかという反省ともどかしさを押えるわけにはいきません。

そこで臨床薬理学が取り扱う、あるいは取り扱わなければならないいろいろな主題について、それぞれの分野の専門家に解説していただいて、かろうじて臨床薬理学の総論をまとめ上げたところです。しかし、何よりも編者の非力のせいでなかなか渾然一体というわけにはまいりませんでした。それでも臨床薬理学は何を志向しているのか、どのような方法論に支えられているのか、そして治療学はどのように基礎づけられなくてはならないかなどについて、ほぼ論じつくされていると考えます。各章のスタイルは必ずしも統一され

## 序

いませんし、各筆者間にいくらかの見解の相違が存在しないとはいえませんが、しかし、それだけに若い学問としての臨床薬理学を基礎づけ、発展させようという私たちのナマの熱意を感じとっていただけるかと考えます。

この本は2つの部分から成っています。

第Ⅰ部では新しい薬の開発の流れに沿って、有効で安全な薬を、有効で安全な薬のみを人類の共有財産とするための、思考と手続きとを明らかにしようとしています。

第Ⅱ部は臨床薬理学とその周辺領域における重要な数々のトピックを取り上げています。

いわばタテ糸とヨコ糸とで1つの新しい学問の世界を織り上げようというわけです。

本書が臨床薬理学ブローパーの研究者だけでなく、基礎薬理学者にも読んでいただきたいし、科学的な治療学の樹立を模索しておられる臨床研究者にも顧みられることを期待しています。それ以上に、薬と付き合わなくては一日も過ごせない一般臨床家と今日の医療の体質、医学研究の方法論に少なからぬ疑問をいだいておられるに違いない若い医学徒に贈りたいと考えます。

いろいろと欠点の多い本であることを自覚していますので、読者からの叱正を心からお待ちしています。

なお、用語については、日本医学会の医学用語辞典に準拠するよう努めました。が、編集の段階ではまだこれが発行されていなかったこともあって、一部慣用的な使い方を残さざるをえなかったことを申し添えます。

1975年8月20日

清瀬で 砂原茂一

## 目 次

|       |   |
|-------|---|
| 執筆者一覧 | 1 |
| 序     | 1 |

### 序章 臨床薬理学とは

砂原 茂一

|         |    |
|---------|----|
| 1. 2つの柱 | 1  |
| 2. 歴 史  | 4  |
| 3. 領 域  | 8  |
| 4. 倫 理  | 11 |
| 5. おわりに | 13 |

## 第 I 部

### 1 基礎薬理学

伊藤 隆太

|                        |    |
|------------------------|----|
| 1.1 基礎薬理学の考え方と手順       | 17 |
| 1.2 有用性の評価             | 28 |
| 1.3 安全性の評価             | 40 |
| 1.4 薬物動態の意義            | 56 |
| 1.5 臨床評価への移行と基礎薬理学の問題点 | 58 |

### 2 初期臨床研究

関 隆

|                                                 |    |
|-------------------------------------------------|----|
| 2.1 ヒトでの実験をはじめるに際し、どれだけのデータを前臨床薬理学の動物実験に求めればよいか | 68 |
| 2.2 ヒトへの投与量の決定                                  | 70 |
| 2.3 実験開始、終了に関する委員会制度                            | 72 |

## 目 次

|             |     |
|-------------|-----|
| 2.4 健康人での実験 | 74  |
| 2.5 患者での実験  | 92  |
| 2.6 FDA の指針 | 96  |
| 2.7 おわりに    | 101 |

## 3 治療成果の評価

佐久間 昭

|             |     |
|-------------|-----|
| 3.1 統計的推論   | 103 |
| 3.2 モデルでの考察 | 112 |
| 3.3 比較試験    | 122 |
| 3.4 データの扱い  | 140 |

## 4 長期的に見た有用性の評価

富永 祐民

|                              |     |
|------------------------------|-----|
| 4.1 薬剤の効果判定の指標について           | 153 |
| 4.2 長い目で見た薬剤の有用性を判定する臨床試験の特徴 | 154 |
| 4.3 4相の臨床試験の実例1              | 157 |
| 4.4 4相の臨床試験の実例2              | 163 |
| 4.5 4相の臨床試験の実例3              | 172 |
| 4.6 4相に相当する臨床試験の必要性          | 182 |

## 第 II 部

### 1 前臨床試験の問題点

——ヒトとのつながりを中心に

柳田 知司

|                          |     |
|--------------------------|-----|
| 1.1 薬効の評価に関する動物実験の問題点    | 187 |
| 1.2 薬物の安全性評価に関する動物実験の問題点 | 194 |
| 1.3 おわりに                 | 200 |

### 2 薬理遺伝学——特に個体差に関連して

砂原 茂一

|            |     |
|------------|-----|
| 2.1 個体差の意義 | 202 |
|------------|-----|

|                  |     |
|------------------|-----|
| 2.2 個体差のしくみ      | 204 |
| 2.3 薬理遺伝学とは      | 209 |
| 2.4 薬剤反応に関する多形現象 | 211 |
| 2.5 INH 代謝をめぐる   | 215 |
| 2.6 おわりに         | 222 |

### 3 個 体 差——その統計学的考察

増山元三郎

|             |     |
|-------------|-----|
| 3.1 はじめに    | 225 |
| 3.2 統計用語    | 227 |
| 3.3 個体差の程度  | 231 |
| 3.4 単峰性分布型  | 239 |
| 3.5 標準偏差の効用 | 244 |
| 3.6 分布のあてはめ | 246 |
| 3.7 多峰性分布型  | 257 |

### 4 製剤加工と薬効

花野 学

|                     |     |
|---------------------|-----|
| 4.1 製剤加工の目的         | 262 |
| 4.2 Bioavailability | 265 |
| 4.3 相対的吸収率の算出       | 269 |
| 4.4 吸収速度の設計         | 277 |

### 5 副作用をめぐる諸問題

中井 健五

|               |     |
|---------------|-----|
| 5.1 副作用とは何か   | 281 |
| 5.2 薬物相互作用の実際 | 286 |
| 5.3 薬物による臓器障害 | 297 |
| 5.4 薬物アレルギー   | 303 |
| 5.5 有害作用の監視   | 309 |

目 次

6 薬効の心理学

小川 暢也

|                          |     |
|--------------------------|-----|
| 6.1 はじめに                 | 315 |
| 6.2 薬物の特異的効果と非特異的効果      | 315 |
| 6.3 薬物の内容教示と効果           | 316 |
| 6.4 治療者の態度と効果            | 317 |
| 6.5 プラシーボ反応者と性格との関連性     | 322 |
| 6.6 不安水準と抗不安薬の効果         | 324 |
| 6.7 Social setting との関連性 | 328 |
| 6.8 固有の薬効以外の要因と治癒        | 329 |
| 6.9 おわりに                 | 331 |

|    |     |
|----|-----|
| 索引 | 333 |
|----|-----|

# 序 章

## 臨床薬理学とは

### 1. 2 つ の 柱

臨床生化学、臨床生理学、臨床細菌学などのことばは成語として早くから使用されていた。日常の診療に役立つ実用的な生化学、生理学、細菌学というほどの意味であろう。臨床病理学という場合はやや異なって臨床検査の全領域にかかわるが、実用主義の産物である点では同じである。

臨床薬理学も同じように実用の立場に立ってはいるが、単に臨床家が処方を書く際に参考となる手軽な薬理学ということではない。臨床医学と基礎薬理学の中間に位置し、固有の方法論に支えられた独立の学問領域である。

Modell は、‘誰をも納得させるに足る定義がまだ存在しないのは単に歴史が新しいからというだけでなく、本質的に明確に定義しがたい性質の学問である’ といっているし、Lasagna は、‘多くの人にとって今日なお不明確、あいまいな輪郭のものとしてとどまっている’ といっている。今日のアメリカにおける 2 人の代表的な臨床薬理学者がともに定義のむずかしさを強調しているのであるから、人により場合によってまちまちな理解が行なわれるのはやむをえないことであろう。

代表的な定義をかかげると、世界保健機関 (WHO) は ‘人間における薬理学

的研究’ときわめておおまかに規定しており、アメリカの国立一般医学研究所(N. I. G. M)は‘実験薬理学と同じ科学的原則の上に立ち、人間における薬の研究をするもので、人間の特性を考慮に入れるべきものである’としている。イギリスの Laurence は‘薬が単独でまたは併用の形でいかに人体に影響し、また人体がいかに薬の吸収、分布、代謝、排泄に影響するかを研究し、さらに薬が病気の治療に有用であるかどうかをきめるものとし、Modell は‘ヒトにおける薬理作用を研究し、同時に他種の動物とヒトとの相違とヒトにおける薬物療法の効果を研究するもの’と定義している。

筆者は、臨床薬理学は

- 1) 人体薬理学
- 2) 臨床試験
- 3) 関連領域

を含むものとしてい。

動物でこうであったからヒトでもそうであろうというタカをくくった姿勢を科学と倫理の名においてきびしく拒否するところから臨床薬理学は出発する。同時に、治療のよりどころを、日常診療における印象・経験の偶然的な集積に求めることができるという認識、あるいはそれより仕方がないというアキラメへの挑戦を意味する。

比較的最近まで、由々しい学問体系をそなえた基礎薬理学とたあいのないベッドサイドの治療とが共存していた。もちろん薬物療法の基礎は薬理学に求められなくてはならないから、その意味では臨床薬理学は薬理学の一部門であるとなしえていい。医学の画期的な進歩は、他の科学分野の場合と同じように浅い實用主義の研究からは期待しがたい。したがって、治療学の進歩のためには基礎薬理学の活発な研究が強く望まれる。しかし基礎薬理学の成果を安易にヒト、ことに病めるヒトの場合に外挿することは許されない。ヒトもまた動物ではあるが、きわめて特異な動物であり、ひとりひとりがかけがえのない存在であるから、小異を無視して大同につくというような、大ざっぱな取り扱いを是認するわけにはいかない。Melmon-Morrelli は、‘臨床薬理学は治療学へ科学

的方法を適用することをほばむ関門を越えるためのものである’ といっているが、動物薬理学とベッドサイドの薬物療法との間の断層を、単なる推測によってではなく、実証の手続きによって埋めようとするのが臨床薬理学であるといえることができるであろう。

基礎薬理学との関連において考えると、臨床薬理学は一種の応用科学と考えられ、実際、applied pharmacology という呼び方もあるのであるが、単なる横すべりの応用ではなく固有の方法論に支えられた1つの学問領域なのである。臨床医学に対比していえば1つの基礎医学である。対象は動物ではなくヒトであるため、きわめて困難な倫理的ならびに現実的制約が立ちはあるが、これを克服するための一定の基礎理論と方法論を与えるのが臨床薬理学なのである。臨床薬理学の始祖 Gold は‘臨床薬理学はヒトことに患者における薬物についての事実を確認するための1つのきわめて厳密な科学 (a fairly exact science) である’ といっている。

臨床薬理学の2つの大きな領域ないし方法は人体薬理学と臨床試験である。

人体薬理学は動物薬理学的研究あるいは前臨床研究\* をふまえた上で、健康あるいは病気をもったヒトにおける薬物の吸収、分布、代謝、排泄、作用など主として pharmacokinetics, pharmacodynamics を研究する学問である。動物とヒトの間には、代謝などにしばしば顕著な種差が見られるだけでなく、動物の臓器を取りだして行なった実験成績とまるごとのヒトの間には当然差異がありうるし、健康な動物と病的状態のヒトとが1つの薬物に対し同様の反応を示すとはかぎらないし、動物における病態モデルが必ずしもヒトの病気と同じであるともいいがたいから、ヒトことに患者における確かめがどうしても必要なのである。

しかし人体薬理学だけが臨床薬理学ではない。人体薬理学は人体の中での薬剤のありよう、働き方を明らかにするけれども、それが臨床効果や副作用と結びつくためには病変あるいは病変をもった個体側の条件というブラックボックス

\* 前臨床 (preclinical) ということばは人間以前すなわち動物における研究を意味する。しかし、なかには健康人における研究までをこれに包括する人もいる。

スを通りぬけなくてはならない。病理学や病態生理学はこのブラックボックスにいくらかの光を投げ入れようとする努力であるが、私たちが直接治療の対象とする個々の患者についての条件を完全に解明することはとうてい不可能である。そこで、直接、ブラックボックスの出口で待ちかまえていて、薬剤の効果と副作用をできるだけ客観的に評価するという方法をとらざるをえない。そのためには個体のバラツキ、自然治癒傾向、医師と患者の主観（プラシーボ効果）などを可能なかぎり消去するしくみが必要である。

そのために登場したのは臨床試験——Fisherの実験計画法の臨床医学への導入である。確実に診断された一定の疾病の患者を無作為にいくつかの群に分ち、ある群にはプラシーボ（placebo）あるいは標準薬を与え、他の群には比較しようとする問題の薬剤を与え、各群を同時的にできるだけ平等に管理・観察し、その効果および副作用について有意差検定を行なうものであって、訳語は必ずしも適切ではないが対照試験（controlled trial）と呼ばれるものである。主観性の克服のためには、治療側も対象側も、どのような薬が実際に与えられているかを知らないことが望ましいので、このようなしくみを二重盲検法（double blind test）と呼んでいる。近ごろ、二重盲検法ということばが一種の流行語となっていて、臨床試験すなわち二重盲検法であるかのような扱い方がなされがちである。しかし、薬剤あるいは実験計画の内容によっては、必ずしも常に二重盲検法が可能あるいは妥当ではなく、一重盲検法（患者だけに薬名を伏せる）あるいははじめから薬名を明らかにした対照試験が行なわれることもある。つまり二重盲検法は対照試験の一部であるという理解が必要である。

とにかく、人体薬理学と臨床試験は科学的治療学を支える2本の重要な柱であり、臨床薬理学の核心である。

## 2. 歴史

もともと薬理学あるいはそれらしきものはヒトの病気の治療から経験的に発生した。原始民族あるいはギリシア、ローマ医学の場合もそうであったし、降ってParacelsusなどの体系も、ヒトにおける経験をもとにしたものであった。

ジギタリス葉、キナ皮などもそのようにして医薬の中に取り入れられた。漢方薬もみなそれであった。ところが Schmiedeberg 以来の科学的薬理学はその科学性の根拠を動物実験に求めたため、ヒトからのある意味での遊離が始まったのである。そして第2次世界大戦後それへの反省が臨床薬理学として結実したと考えてよいであろう。

一方臨床試験については、古代・中世の経験主義の治療学への疑問・反省として、“比較”という方法が意識的にとられ始めた。これは1747年のことで、有名な Lind の行なった船員の壊血病のレモン・オレンジ治療に始まるのである。この場合は“似たような患者”を5組に分かって比較したのであるが、厳密に無作為とはいえないし、もとより統計処理は行なわれていない。Lind に次ぐものとして有名なのは Louis の肺疾患における、病日を変えて行なわれたしゃ血実験(1825年)がある。しかし今日の意味における対照試験が行なわれたのは第2次世界大戦以後である。すなわち British Medical Research Council (1947年)が Bradford Hill を中心に、ストレプトマイシン使用肺結核患者群と非使用群との比較を厳密な実験計画のもとに実施したのに始まる。British Medical Research Council は、その以前からいろいろな薬剤の効果判定の研究を行なっていたが、今日の意味での対照試験(controlled trial)はこのときに始まったのである。

もっとも、ブラシーボを用いたいいわゆる二重盲検法は、これより10年早く(1937年) Gold が狭心症の薬物療法の研究において試みている。したがって対照試験はイギリスから始まり、二重盲検法はアメリカから始まったといえることができるわけだが、ことがらにおのずから軽重の差がある。すなわち推計学的にデザインされた対照試験であることが第1の条件であり、その上に二重盲検法が乗っかるべきものだから、薬剤評価の科学的方法の確立は1937年ではなく1947年としなくてはなるまい。

人体薬理学と対照試験の2つの分野を総合して“臨床薬理学”という1つの学問単位が確立されたのは、Gold が1947年、Cornell 大学に講座を開いたときに始まると考えられる。イギリスでは1954年、Gaddum に始まる。したが

## 序章 臨床薬理学とは

って臨床薬理学の歴史は Gold から数えて約 30 年である。日本では板倉の東京帝大における治療学の講義と“治療学提要”(1947 年)、“治療学概論”(1949 年)を高く評価しなくてはならないにしても、今日の意味での臨床薬理学の開花は近々 10 年以内のことである。

アメリカでは 1971 年までに 107 の医学校中 40 校が独立講座をもち、23 の大学には少なくとも 1 つの臨床薬理学者のポストがあり、さらに 26 の医学部長はアンケートに対し臨床薬理学講座の設置を計画中であると答えている。イギリスでは 1973 年、28 の医学校中 17 が臨床薬理学の講座をもち、カナダではフルタイムの臨床薬理学者をもっている大学は 16 校中 10 である。スウェーデンでは 5 つの医科大学すべてにおいて臨床薬理学の講義が行なわれている。今のところ臨床薬理学の研究・教育の盛んなのはアメリカ、イギリス、北欧などであって、中南部ヨーロッパは、そのような呼び名が用いられている場合でも、正しい臨床薬理学の概念が確立しているとはいえない。日本では東京医科歯科大学の難治疾患研究所に臨床薬理部があり、自治医科大学には講座がある。

1970 年、われわれの手によって臨床薬理研究会が設立され、雑誌“臨床薬理”が発行されたが、アメリカには“*Clinical Pharmacology and Therapeutics*”と“*Journal of Clinical Pharmacology*”があり、ヨーロッパには“*European Journal of Clinical Pharmacology*”と“*Internationale Zeitschrift für Klinische Pharmakologie, Therapie und Toxikologie*”がある。

近年、臨床薬理学に対する関心が国際的に急速な高まりを見せていることについて、WHO の研究グループ報告“*Clinical Pharmacology-Scope, Organization, Training*”(1970 年)は、1) 薬剤数の急増、2) 薬剤の効果と安全性は系統的な科学研究によってしか得られないという認識、3) いくつかの治療に関する大惨事、をその理由としてあげているが、筆者は、

- 1) 基礎薬理学はヒトにおける薬物療法の効果と安全性に関する十分な情報を提供しえないという認識
- 2) 爆発的な新薬の増加

- 3) 薬剤の反応および代謝に著しい個体差，人種差が存在することの認識
  - 4) 偽薬効果についての認識
  - 5) 方法論としての対照試験法の確立
  - 6) サリドマイド事件をはじめ多くの薬害事件の続発
  - 7) 各国における新薬審査基準の強化と再評価の実施
- などを指摘したい。

このうち最も現実的なインパクトは6)と7)であったことを認めないわけにはいかない。本来臨床薬理学は科学的治療学の基盤として、切実な臨床要請に基づいて展開されるべきものである。すなわち、臨床的要請→行政→企業という順路をとるべきものであるが、実際には、行政的要請→企業→臨床研究という逆方向の経路がとられている場合が多い。たとえばアメリカに例をとると、1906年の古いWiley法が1907年に起こった有名なサルファ剤のエリキシル事件を契機として、薬剤の安全性を強調した食品薬剤化粧品法（1938年）によって代われ、さらに1961年のサリドマイド事件を契機としていわゆるKefauver-Harris改正法が制定され、薬効についても確認が必要とされるようになった。この結果、各種の毒性試験を含む前臨床試験と第1相から第3相に至るヒトにおける試験が法制的に強制されるようになり、製薬企業はこれに対応するため、自社内および外部研究機関に依頼しての臨床薬理学的研究を推進するに至ったのである。1973～4年の米議会におけるKennedy委員会の動きも同じような方向に影響を与えるにちがいない。実際、アメリカの大学における臨床薬理学講座、研究所、研究費、研修生（fellowship）などは、アメリカ政府（NIH）の資金のほかに各製薬企業の資金によるところが大きいのである。

日本においても、臨床薬理学的研究が厚生省への新薬許可申請書類を整えるための必要に促されて行なわれていないとはいえない。そのために臨床研究者は薬剤の代謝、効果・安全性などに関する研究をまっとうな自主的研究と考えず、企業からの頼まれ仕事として不本意ながら引き受ける傾向が強いことが、臨床薬理学の正常な発達を阻んでいるといえなくもない。

しかし、どれほどの理論的にすぐれ、また試験管内や実験動物での試験成績