

〔第19回日本化学療法学会総会 特別講演1〕

## 抗菌薬の試験管内抗菌力と感染防御効果の関連性について

桑 原 章 吾

東邦大学医学部微生物学教室

***In vitro* 感受性測定と実験動物感染治療実験の意義**

化学療法は抗菌薬が生体内で直接病原体に作用してその生体内増殖を阻止することを基幹とするものであるから、その阻止力の強さを試験管内の人工的増殖環境で測定することは生体内での薬の治療効果を予測するための最初の手掛りとなる。

いつばう、薬が生体内で期待される効果を発揮するためには、薬がその作用が弱まるような変化を受けることなく充分量が病巣に到達し、しかもそのレベルの薬の濃度が生体に障害を与えない保証が必要である。実験的に感染を起こさせた動物（多くはマウス）に薬を投与し、適切な方法で薬の効果の程度をしらべる実験は、いわば薬の抗菌力と体内代謝の総合ともいうべきもので、毒性および薬理作用と並んで、前臨床試験への橋渡しとして不可欠の試験である。しかし、両試験とも生体内環境をそのまま再現しているものではないから、実験条件の差によつてその成績はかなりの範囲に動揺し、本来の目的である臨床効果の予測という重要な課題の資料として役立つ結果になつてしまう。私は教室の working group によつて得られた、この問題についての資料を総括し、*in vitro* 感受性と *in vivo* 効果の関連を考察してみた。

**培地接種菌量と MIC 値の関係**

*In vitro* 感受性調査の第1の目的は菌種、菌株による感受性の差を的確にみつけだし、薬の抗菌スペクトルを正確に知ることである。*in vitro* 感受性を MIC 値で表わす場合、それは接種菌量、培地種、培地の pH などによつて変動することはすでに細かく討論しつくされた事実であるが、中でも *in vivo* 効果に大きな影響をもつのは接種菌量である。

サルファ剤の抗菌力測定についてわが国では培地の拮抗物質含有の有無が過大に評価されてきたが、前培養ブロス、測定用培地ともペプトンを含んでいても、接種菌液の菌量が  $10^7 \sim 10^6$ /ml 以下になれば、感性菌ならかなり小さい MIC を示し、耐性菌と感性菌の差が明りように現われる。この傾向はとくに化膿連鎖球菌に著明で、ブロス1夜培養を100倍希釈して接種菌液にすると、大部分が感性域の MIC を示す。またペニシリン系の AB-

PC, AC-PC, セファロsporin系の CEX について接種菌量と MIC の関係をしらべてみると、 $10^8$ /ml 以上の菌液でかなり大きい MIC 値を示す菌株の中で、 $10^7$ /ml 以下の菌液では MIC 値が相当小さくなるものがあり、3種ともブロス1夜培養の100倍希釈液を接種すると、耐性菌と感性菌の差はきわめて明りようになる。

はじめのべたように MIC 値を求める目的が菌の薬に対する反応の微妙な差を正確にみつけ出すことにあるとすれば、大量菌接種で菌株の感受性差を見出すことができないのなら、さらに少量菌接種での成績を求めることは少なくとも研究面では必須の要素と考えられる。ブロス1夜培養とその100倍希釈液についてそれぞれ MIC 値を求める場合、限界線をどこに求めるかは別として、Re-Re, Re-Se, Se-Se の3つの感受性型が区別されることになる。次にこの感受性型と *in vivo* 効果の関連を問題にしてみたい。

**マウス実験感染における *in vitro* 感受性、攻撃菌量と治療効果の関係**

SMX に対し、MUELLER-HINTON agar で Re-Re, Re-Se の感受性型を示すいくつかの菌株についてマウス実験感染に対する SMX の効果をしらべたところ、Re-Re 株については攻撃方法にかかわらず効果は認められなかつたが、Re-Se パターンの菌株についてはムチン添加により少量菌で感染を起こした場合明らかに治効が認められた。

黄色ブドウ球菌2株、大腸菌1株について腹腔内接種による感染経過を追跡したところ、死前のマウスは接種菌量にかかわらず、心、肺、肝、脾、腎の生菌数が大体一定のレベルに達することがわかつた。また AB-PC, AC-PC および CEX を dd 系 13~17 g マウスに 5 mg/mouse 1回経口投与すると、AB-PC と CEX では投与1時間後に、AC-PC では30分後に最高値に達し、AC-PC と CEX では 100 mcg/ml をはるかに超える薬の濃度が得られた。

Re-Se 型を示す菌株を用いた大量菌感染では、5 mg/mouse の薬剤を投与し臓器内薬剤濃度がかなり高値に達しても臓器内菌数は減少を示さず、救命効果もほとんど認められなかつたが、ムチン添加少量感染では ED<sub>50</sub> 値

の減少が明らかに認められ、投与後臓器内菌量は明らかに減少した。投与薬により接種直後投与と1時間後投与の間に有効性の若干の差が認められたが、薬剤の体内分布との関連は必ずしも明らかではなく、また臓器内菌数の変動と薬剤濃度の関係にも厳密な平行関係は認められなかつた。

ここで問題になるのは、ムチン添加により攻撃菌量をかなり大幅に減少させることが可能である場合、きわめて少量の菌による攻撃では Re-Re 株を使つた場合でも薬剤の治療効果が認められる点で、実験条件により過大菌量あるいは過小菌量攻撃において *in vivo* 効果は *in vitro* 効果を反映しない場合があることを充分考慮に入れる必要がある。

少なくとも腹腔内攻撃による1次敗血症をモデルとし、この実験系に用いたような、本来マウスに対する親

和性の低い菌種、菌株を用いる場合は、明らかに見掛け上菌力のより高い菌株において治療効果がより高いという結果が得られるが、その場合でも攻撃菌量に対する慎重な配慮がないと、*in vitro* 効果から前臨床試験への橋渡しの責任を果すような成果は得られないものと思われる。

本来抗菌薬の生体内効果を分析するには、ヒトの感染とよく似た実験感染モデルをつくるのが必要であることはいうまでもないが、そのモデル設定の条件の難かしさを考慮に入れれば、screening ないし臨床効果の予測の手段として現行の方法をさらに推進させることはきわめて有意義であり、実験的皮下感染ないし尿路感染の検討と相俟つて、今後この面での基礎的検討の必要性が強調される。

## [第19回日本化学療法学会総会 特別講演2]

## 薬剤によるショック死

— 抗生剤ショック死の剖検例を中心に —

吉 村 三 郎

東京都監察医務院 東京慈恵会医科大学法医学教室

1948年3月監察医務院開院以来, 1969年末までの約22年間に薬剤に基づくショック死は342あるが, その薬剤の種類別発生数は麻酔剤204, 抗生剤66, 鎮痛・静・瘻剤15, 造影剤8, ブドウ糖6, ワクチン5, インシュリン4, サルバルサン3, ネオフィリン2, ミノファーゲン2, その他16(各1例ずつ) および手術後ショック死11である。このうち抗生剤に基づくショック死66例の発生数は, 表1のように, 年次別では1955~1963年が最も多く年間数例を数えたが, 最近では2例前後である。種類別ではペニシリン41, マイシリン12, ストマイ11, クロマイ1, オムナシリン1でこれらの用法はペニシリン・テストによるショック死1, ビリベニ錠1, 開腹手術終了まぎわにペニシリンの腹腔内注入1のほかは, いずれも筋肉内注射によるショック死であ

る。

年齢は1歳1カ月から73歳までに亘り, 性別は男40, 女26であるが, 10歳階級の年齢・性別は9歳以下12(男8, 女4), 10代2(男1, 女1), 20代12(男7, 女5), 30代18(男9, 女9), 40代10(男7, 女3), 50代6(男), 60代4(男1, 女3), 70歳以上2(男1, 女1)。診療科別では内科28, 外科15, 耳鼻科11, 産婦人科5, 歯科3, 泌尿科3, 眼科1である。

剖検像は麻酔薬その他の薬剤によるショック死とはほぼ同様の所見である。すなわち1) 心房室内乏血, 2) 諸臓器・組織の強いうづ血, 3) 諸粘・漿膜下溢血, 4) 暗紫赤色流動性血液, 5) 脳・脳膜の血管充盈, 不全脱髄巢散在, 細小血管の滲漏性出血を伴う浮腫, 6) 肺・肝・腎・咽喉頭の浮腫, 混濁, 7) 気管・気管支・細気管枝の粘膜浮腫, 粘液分泌多量, 8) 顔面・口唇の浮腫, 9) 肺胞性気腫, 10) 心筋の乏酸素性変化, 心筋断裂, 11) 心・大動脈・冠状動脈の發育不全, 12) 脾静脈洞充血, 13) 糸球体の膨大化, 血管網の細胞体の膨化, 14) 副腎の比体重は小, 組織像では髓質の厚さはほぼ正常, 皮質は薄く, 球状帯は比較的厚く粗鬆化, 束状帯は菲薄・脂質は減少, 巢状消失部あり, 総体的には副腎の機能不全・發育不全を思わせる所見である, 15) 胸腺リンパ体質, 16) アレルギー体質, 17) 心臓出時の血液・肝・脾・腎・心筋内からの過敏性抗体検出試験において血清の感作赤血球凝集反応陽性例はペニシリン・ショック死5例中3例ある, 18) 心肥大・巾着心・弁膜症・冠動脈硬化症, 冠動脈の狭小, 19) 肝の脂肪変性, 20) 腎の脂肪変性, 動脈硬化性腎硬化, 21) 甲状腺肥大, 腺腫, うづ血などである。

以上のうち18)~21)の変化は軽~中等度の症例が多いが, これらの病変はショックに陥つた際には速やかに正常状態に回復するためには不利な身体状況と考えられる。

症例1 4歳, 男。1969年2月7日カゼ気味のため某医院で受診したが, 咳がとまらないので2月10日朝, ビクシリン投与前, テストの目的でその0.1mlを左上腕外側, 肩の近くに接種直後に急変した。早速近くの総合

表1 抗生剤によるショック死の発生数  
(年次・種類別)

年次	ペニシリン	ストマイ	マイシリン	クロマイ	オムナシリン	計
1953	1					1
1954	2	1	1			4
1955	6					6
1956	6		1		1	8
1957	2	1				3
1958	4					4
1959	2	1				3
1960	3		1			4
1961	5	1	2			8
1962	3	2	2			7
1963	3	3	1			7
1964		1				1
1965	*1	1				2
1966	**2		1			3
1967			2			2
1968			1			1
1969	***1			1		2
計	41	11	12	1	1	66

\* 腹腔内注入例, \*\* うち1例はビリベニ錠

\*\*\* テストによるショック死例

病院に収容、いろいろ処置したが、強いチアノーゼを示し1時間後死亡を確認した。本例は司法解剖例のため詳細は略するが、死因はペニシリン・ショックと推定され前記注射痕部から微量のペニシリン様物質を検出した由である。

症例 2 37歳、家婦。1964年12月19日下腹部痛と熟発のため専門病院に入院、卵巣膿瘍腫・子宮筋腫を疑った。1965年1月29日ペニシリン・テスト(皮内)は異常なく翌30日午後1時50分左卵巣摘出・子宮上部切断術を行なった。執刀60分前、30分前に基礎麻酔にカクテル麻酔2本。主麻酔はネオベルカミン L 1.5 ml の腰麻、途中、ラボナール 0.5 g 静注。手術は順調に経過し終了直前にペニシリン 10 万単位を蒸留水 100 ml にとかし腹腔内に注入、さらに 10 万単位を皮下(?)注射した。約 10 分後、チアノーゼが現われ脈搏を触れなくなつたので、ビタカン、ネオフィリン、ノルアド、人工蘇生器などを使用したが無効であった。なお血圧は術前 136~100、腰麻直後 60~34、昇圧剤使用 10 分後 120~60、20 分後 130~70、30 分後 130~80 と回復し臨床経過では腰麻ショック死よりもペニシリン・ショック死が推定された。主要剖検像：1) 子宮上部切断、右卵管、左卵巣卵管、切断術後の新鮮状態、2) 脳貧血状(重量 1,190 g)、3) 甲状腺肥大(重量 33 g)、4) 冠状動脈硬化症、5) 諸臓器うつ血、6) 心重 210 g/身長 141 cm、体重 52 kg。本例は腰麻やラボナール静注の時期、用量など問題はあがるが、臨床経過と併せ考え、死因はペニシリン・ショックと推定した。

症例 3 46歳、家婦。死亡する 2, 3 日前から頭痛がして、顎下部の腫脹圧痛に気づき 1966年6月20日午前11時かかりつけの医師を訪れ体温 37.5°C あり、急性咽喉頭炎と診断。アブシード(サルファ剤)10%液 5 ml の静注(?)を受け、ピリベニ 8 錠を貰い午前11時半帰宅。30分後、腹痛と呼吸困難を訴え口から泡をふき顔面蒼白、意識喪失し、酸素吸入その他の救急処置を受けたがまもなく死亡した。帰宅後、ショック発症までの間にピ

リベニ 1 錠を服用したらしい。また本屍は 2 カ月前に蕁麻疹、1 カ月前に面療の医治を受けているが詳細は不明。主要剖検像：1) 心臓内乏血、左心室内膜下出血斑、卵円窓開存、2) 咽喉頭、食道粘膜浮腫、3) 肺うつ血、気管支内分泌液多量、4) 肝うつ血、脂肪変性、5) 脾うつ血、リンパ小節発育佳良、6) 腸粘膜リンパ小節発育佳良、7) 腎うつ血、小腎像明瞭、8) 副腎低形成、9) 脳腫脹、10) 心臓内血液からサルファ剤の反応陽性、その他の薬剤は胃内容、血液からは証明できない。死因はペニシリン・ショックと推定した。

症例 4 46歳、男、社長。死亡する10年前から両膝のリュウマチ様関節炎を患い、また2年前(1963年8月)から肺結核のためストマイ(週2回注射)、PAS、INAH を使用していた。1965年5月8日頃からカゼ気味で医治を受けていたが、5月14日午前11時40分ストマイ 1 g を生食水 3 ml に溶かし右腎筋内に注射、その直後から咳込み、顔面蒼白、冷汗あり、ショック状態に陥り救急処置をしたが、80分後に死亡確認。主要剖検像：1) 咽喉頭浮腫著明、粘液分泌多量、2) 諸臓器うつ血、3) 脳腫脹(重量 1,500 g)、4) 心臓内乏血、5) 心肥大(心重 365 g/身長 167 cm、体重 57 kg)、6) 両側肺尖小空洞形成を伴う硬化性結核、胸膜板状癒着、両肺うつ血水腫著明、気管支粘液分泌多量、7) 全内臓逆位症、小腎像明瞭。死因：ストマイ・ショック。

症例 5 22歳、女、交換手。1969年5月16日午後6時45分から7時30分までネオベルカミン S 1.5 ml を用い腰麻で虫垂炎手術実施。終了まぎわにクロマイ・テストを行ない陰性だったので10分後、同17日午前10時、同18日午前11時の3回、クロマイ 1.0 g ずつ筋注、3回目の筋注1分後ショック状態となり種々の応急処置をしたが午後1時15分死亡。司法解剖を行ない死因はクロマイ・ショックである。

以上の症例説明のほか、他の症例の顕微鏡写真のスライドを供覧する。

〔第19回日本化学療法学会総会 教育講演1〕

## 化学療法における薬動学的研究の展望

御 旅 屋 寛 一

塩野義製薬株式会社

## I. はじめに

薬動学 (Pharmacokinetics) とは、生体内 (薬物の作用部位も含めて) における、薬物の濃度の時間的な変化を数学的に取り扱う科学である。

その目的は、臨床医学の分野では、個々の薬剤をそれぞれ患者に対して、最適の投与量を求めることであるとされている。

その基本的な考え方は、薬剤と生体 (人体) を同一の反応系として取り扱う立場をとっている。

化学療法剤の臨床効果は、薬剤固有の薬物活性、主として抗菌作用とその薬剤の作用部位における薬剤の濃度の関数として扱われる。

投与された薬剤は、吸収され排泄されるまでには数多くの部位 (Compartments) が関与する。この過程で薬剤の物性と Compartments との間には、それぞれ薬動学的に取り扱われる数多くの研究分野がある。

## 研究例

1. 薬剤の結晶構造と腸管の透過性
2. 薬剤の解離度と腎排泄速度
3. 薬剤の特性と腹膜の透過速度
4. 薬剤の生体内挙動の非破壊的解明

しかし、いずれの研究も最終的には薬剤の効果的な投与方法に関係づけられると考えるが、ここでは特に個々の化学療法剤を、それぞれの患者に対して最適な投与量を定めることに限定して、その発展の経過を述べる。

投与された薬剤と生体とを同一の反応系として見ること、あるいは薬剤の生体内での (主として血中) 動きを時間的に観察することによつて (尿中に主として排泄される薬物は、尿中の濃度から)、生体内の挙動を推測することが可能である。このような研究は 1930 年代に WIDMARK, GEHLEN 等によつて行なわれ、またその必要性が提唱されて以来今日まで下記のように多くの研究がある。

- |      |                     |                         |
|------|---------------------|-------------------------|
| 1932 | WIDMARK             | aethylalcohol の血中濃度方程式  |
| 1937 | TEORELL             | 薬剤の生体内拡散の薬動学            |
| 1953 | DOST                | 投与量算出の方程式<br>(血中濃度の薬動学) |
| 1954 | AUGSBERGER<br>STOLL | ジギタリス, グリコシッドの投与量の算出    |

- |      |         |                       |
|------|---------|-----------------------|
| 1969 | KUNIN   | 腎機能低下患者と TC の血中半減期の関係 |
| 1960 | THIEMER | サ剤の投与量算出の方程式          |
| 1961 | NELSON  | 代謝の薬動学                |
| 1961 | BUNGER  | サ剤の投与量の算出とその臨床応用      |
| 1966 | GARRETT | 生体内拡散, 代謝の薬動学         |
| 1967 | DETTLI  | 投与量と蓄積の薬動学            |
| 1970 | DETTLI  | 腎機能低下患者へ投与量の算出方程式     |

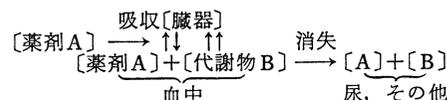
私は、先ず最初に K. THIEMER 等のサルファ剤での業績を中心として、薬動学による投与量の決定方法について、次いで今日の研究として、KUNIN, DETTLI 等の研究について述べる。

## II. サルファ剤の薬動学的研究の概要

K. THIEMER は、サルファ剤を研究対象とした理由に、その血中濃度の化学的定量法が簡単で且つ正確であることを第 1 とし、次いでその抗菌作用が静菌的であるからとしている。

## II-I 前提

投与された薬剤は、吸収→拡散→代謝→排泄が同一の系で行なわれることを大前提としている。すなわち



上述の薬剤の生体内での挙動を数式として扱うためには、次の 5 つの前提に従がっておる。

- i) 生体内の活性物質の濃度は、*in vitro* の細菌阻止濃度 (MIC) に比例する (DAVIS)。
- ii) 生体内での拡散が均等となつた後は、薬剤が浸透しうる生体のあらゆる部位の濃度は、血漿水中の濃度に等しい (髄液, 胆汁, 尿は含まない) (DETTLI)。
- iii) 血中の薬剤総濃度と血漿水中の薬剤濃度との関係は、LANGMUR の吸着等温式に従がうものとする (DAVIS)。
- iv) 薬剤の血中への吸収速度は、生体内への拡散の現象を現わし、また血中からの消失速度は、各種の臓器, 組織からの代謝を含めた、薬剤の消失の現象を示すものである (DOST)。

v) 血中の仮定的(計算より)初濃度は、体重当りの服用量に比例する(WITZGALL)。

### III. 投与量の算出に必要な諸要素

上記の前提のもとに投与量を算出するためには、下記の諸要素を考慮する必要がある。

- i) 血中濃度の目安としての薬剤の抗菌力
- ii) 血漿蛋白との結合とその強弱
- iii) 血中濃度の持続時間
- iv) 投与間隔

これらの要素が、さらにそれぞれの関連をもつて変化する。

### IV. 投与量の算出方程式

上記の実測値をもとに計算可能な方程式を考案し、臨床家との協同研究で、その適用性を実証した。

$$\frac{D}{G} = \sigma \mu \Delta' M \times 10^{-3} \left( w + \frac{p\beta}{a + \sigma \mu} \right) \times \left( 1 - \frac{k_2}{k_1} \right) \frac{(1 - e^{-k_1 t}) (1 - e^{-k_2 t})}{e^{-k_2 t} - e^{-k_1 t}}$$

### V. 方程式の応用ならびにその改善点

- i) 年齢 Factor

健康人においても加齢とともに半減期は延長する。このことは、腎排泄の多い薬剤ほどその影響が大きいので因子として加える必要がある。

- ii) 血中濃度の目安としての抗菌力( $\mu$ )は臨床分離菌株の MIC の統計量を用いる必要がある。
- iii)  $\sigma$  は疾患群毎に定める必要がある。
- iv) 投与間隔と投与量

一定の血中濃度を維持するためには、投与間隔を長くすれば、それに比例して投与量を増大する必要がある。

- v) 逆に投与量が一定の場合は、投与間隔が短いほど血中濃度は上昇する。
- vi) DSC<sub>24</sub> による同種薬剤の比較が可能となる。
- vii) 方程式の Parameter を適当に選ぶことによつて、新薬剤の設計ができる。

### VI. M. KUNIN, E. DETTLI の腎機能の低下患者の化学療法剤投与量の算出について

K. THIEMER の方程式の各種 Parameter のうち、最

も重要なものの1つは、血中濃度の半減期である。

腎を主な排泄臓器とする薬剤では、その機能低下の程度と半減期との関係によつて、薬剤の投与量を決定するために、薬動学的研究を M. KUNIN によつて多種の抗生剤について検討された。このことは薬動学の新しい応用として特記すべきことと考える。

最近 E. DETTLI はさらに具体的な算出方法、すなわち、腎機能の低下の程度を内因性 Creatinine clearance で現わし、それと患者の半減期との関係から個々の患者に適合する下記の方程式を考案し、具体的な投与量を算出している。

$$\text{排泄}(K) = \text{腎外}(KA) + \text{腎}(Kr) \quad (1)$$

$$Kr = a \cdot Vcr \quad (2)$$

$$K = KA + a \cdot Vcr \quad (3)$$

$$\text{故に } \frac{\hat{D}}{D} = D \cdot \frac{\hat{K}}{KN}$$

$D$  は標準投与量、 $\hat{D}$  は腎機能低下時の投与量

### VII. ま と め

化学療法における薬動学的な研究の主目的である投与量の算出の方程式について説明し、次いで、腎排泄機能低下患者へのその適応の現状について、説明した。

これらは、薬動学的研究によつて、いちおうは見事に組み立てられているが、実際、臨床への応用という観点から考えれば、なお幾多の研究問題のあることに、皆様はお気づきのことと考える。

- i) 血中濃度と臓器内濃度との関係  
(その測定方法を含めて)
- ii) 血中濃度の目標因子としての MIC
- iii) 血中濃度の目標因子としての  $\sigma$
- iv) 腎機能の評価方法として cr/cl の妥当性
- v) 方程式の統計的シュンレーションによる信頼度の決定等について、さらに研究を進めることによつて、より実用上の精度が高くなると考えておる。

〔第19回日本化学療法学会総会 教育講演2〕

## 安全性より見る化学療法 index

宮 木 高 明

千葉大学腐敗研究所

エールリッヒ、志賀によるトリパンロートによるトリパノゾーマ疾患治療試験は1904年に成功し、化学療法の創始とされている。エールリッヒはそのころ彼の免疫学説を普延して化学療法の原理としその実証に意欲を燃やした。病原体の receptor を選択的に閉塞し、その細胞栄養を抑制する haptophore, toxophile をもつ分子の探求が進められ1909年サルバルサンが創製された。彼の化学療法は薬物が host, parasite 両者に毒性があると、治療価値あらしめるには最大に parasitropic で最小に organotropic なる条件が要求された。ここに有効性と安全性の原点が見出される。

化学療法 index はその表徴である。C/T (C: dosis curativa, T: dosis tolerata)。その後この逆数が用いられ、Cは  $CD_{50}$  ( $ED_{50}$ )、Tは  $LD_{50}$  と変えられて、化学療法剤開発に於ても試験の尺度となつている。

この index は実験動物に対するものであり、臨床に於けるものではないが、そして治療の実際の毒性、副作用は別個に対処されたのであるが、薬剤の臨床価値、とくに安全域の予見の根拠とされた。ここでの毒性は急性毒性を以て当てているのではあるが。

その後の進歩は各化学療法剤の毒性、副作用に対する認識を臨床使用の要点として深めつつある。その性格は緊急事適用にあるが、長期投与の行なわれるものもあり、亜急性、慢性毒性が配慮されるのである。とくに副作用は薬剤の多様化に従つて多様性となつている。サルファ剤、抗生剤、抗結核剤、抗癌剤等にわたり、神経系、造血臓器、肝・腎障害、薬剤アレルギー等がしさいに記載され、動物試験による胎児催奇形の知見も得られている。

医薬品の安全性の確保には、創製開発の段階から、臨床使用の段階まで綿密な方法手段が採られねばならない。薬剤を処方する臨床医家とその効果とともに毒性、副作用をつねに念頭におくのは、対応する患者が個々の特質をもち、その患者へのその薬剤の作用性には何らの保証がないと極言されるからである。いわば臨床に於ける化学療法 index を個々の場合に自ら見出す立場にある。

薬剤は使用されてこそ薬剤である。その本質に即し

て、臨床使用を完うするため、薬剤の安全性を確認し、また必要な情報を絶えず供給するシステムがなければならない。

ここでは主として、医薬評価の方式、方法について要点を述べることにする。

医薬は有効性と安全性のバランスのとれた兼備を評価されねばならない。それには、動物試験、即ち前臨床試験と多層化された臨床試験の連動的に組み合わされた方式がとられている。前臨床試験は薬理、毒物学、生化学的方法を総合して行なわれるが、その意義は薬力学的効果と毒性を予知し、治療特性を明確にすることにあるが、毒性に関しては現在の知識水準では予測され得ないものがある。この試験での本質的欠陥は動物種差による毒性反応の差異である。いうまでもなく人体に使用する場合にそれは重大である。それゆえに使用動物の種系を適切にし、たとえば既知の副作用を有する薬物による動物試験での照合を研究して種差に於ける差異と類似点の知見と試験方法を確立すること、代謝を比較してヒトと実験動物の隔壁に窓をうがうことなどの研究が要請される。

前臨床試験の一般原則と指針は WHO 技術報告 No. 341(1966年)に準拠すべきであるが、それに記されているのは、一般的考察、生化学的研究(吸収、分布、排泄および代謝に関する)、薬理学的および毒物学的研究、動物試験と臨床試験との関係である。前臨床で毒性に関してチェックすべき項目は次のようなものである。

急性毒性、短期(亜急性)毒性、長期(慢性、生涯投与)毒性、局所刺激性、催奇形性、繁殖、依存性、発癌性、相互作用等

これら項目は薬物の効果、性質、使用目的等によって取捨される。なお一般薬理性(循環器系、呼吸器系、中枢および自律神経系、神経筋機能等)は効果のみならず、毒性・副作用のデータとなりうる。アレルギー性については前臨床試験では限定され、臨床試験あるいは使用普及後の監視によって検明されるものである。なお、薬効別の前臨床試験の項目、方法についてのガイドラインが要望されている。

前臨床試験の結果の審査如何で臨床試験への移行が可

能となる。臨床試験は患者、あるいは健康人志願者について、その治験薬を始めて使用するものである。それゆえに倫理上の問題がきびしい。そこでは正当性と目的が明確にされていなければならない、試験施行に万全の措置が要求される。開発の根拠が分析され、前臨床試験データに照らし、医療上期待される特別な必要性を検討し、正当性ありと判断されて、臨床試験は着手されるものである。

現在、それは少数の健康人志願者による薬物の吸収、代謝、排泄、薬理、毒性を研究して投与経路、使用量などをきめ、次後の臨床試験のデザインに必要なデータを得る第1相試験、少数の患者について効果と安全性を試験する第2相試験、および多数の患者についての試験 controlled trial を行なう第3相試験を重層している。

臨床評価の原則は、WHO 技術報告 No. 403(1968年)が示している。そこには一般的考察、初期臨床試験（前提条件、実験計画）、倫理的、法律的事項（患者の同意、患者の安全、患者の報酬、費用の負担、研究者の報酬、傷害に対する補償）、臨床試験（目的と方法、実験計画、結果の評価）、市販後の医薬品の副作用モニタリングが述べられている。

当然のことながら、これは一般原則であつて、薬物個別での要件、方法には特殊性があるので、場合場合の具体的な検討が待たれる。

これらの方法、問題点に関して述べることを避けるが、前臨床試験、第1相試験において重視される薬物の代謝研究についても少しく触れたい。薬物の代謝は吸収、分布、排泄とともに効果、毒性に大きく関与する。ヒトに似かよう biotransformation を行なう実験動物ではその薬効、毒性の近似性が予測できる。

例としてサルファジメトキシンの代謝は、主として3種の代謝物を尿中に排出するが、種差によりその比率が異なる。ヒトに近似する動物はないが、定性的にはラットがそれである。また、ヒトに於ける恐らくは遺伝的な事由によろうが、INA のアセチル化には個体差が認められ、副作用の神経炎との関係が推測されている。

以上のような評価方式によつて、どの毒性、副作用がどの段階で発見されるか、それはきわめて興味深いことである。ツビンデンによつて整理されたところはその一端を示していよう。前臨床試験では直接の毒性、局所刺激、発癌性、外因による薬効変動、栄養物の吸収阻害、防衛機構の阻害に過ぎず、多くは第3相試験、さらにほとんどが市販後に発見されることが認められる。即ち、市販後の監視、副作用情報の意義の重大さが肯かれるのである。

今日の医薬品の有効性と安全性の均衡をはかり治療に貢献する点に於て、化学療法 index は数値としてではなく、理念としてなお生きているといえよう。