ORIGINAL (1)

医薬品の製剤技術と薬効の再評価

—アスピリン・ビタミンC腸溶錠の銘柄別試験調査成績—

渡 辺 康* 永 井 忠 之 田 中 美 雄
本 橋 清 三 井 美 澄 米 田 良 蔵

(受付：47年3月23日)

Studies on Enteric-Coated Aspirin-Vitamin C Tablets

Tokyo National Chest Hospital Tokyo, Japan
Yasushi Watanabe, Tadayuki Nagai, Yoshio Tanaka,
Kiyoshi Motohashi, Yoshizumi Mitsui
and Ryozo Yoneda

Enteric-coated tablets of aspirin-vitamin C, produced by nine Japanese makers, were examined in a disintegration test, for serum salicylate level after one oral administration and after repeated oral administration for six days.

The analgesic effects of the drugs and adverse reactions to the drugs were investigated in the patients and compared with the patients' salicylate levels.

As a result of these studies, which entailed administration of aspirin-vitamin C 6 T (as aspirin 1.5 g) three times a day, no significant difference could be found between the analgesic effects of these drugs and the effect of a placebo. However, a clear difference between the drugs and the placebo was found in the adverse reactions to the drugs, at a level of significance of 5 %.

As for serum salicylate levels during repeated oral administration for six days, it was observed that the serum salicylate level during administration of enteric-coated tablets tended to be slightly lower than that during administration of the same quantity of aspirin powder. There was no relationship between the serum salicylate level and the patients' evaluation of analgesic effects or adverse reactions.

* 国療東京病院

1. 序 論

近年の薬剤学、臨床薬理学等の進歩によつて、医薬品は同一成分であれば同一の効果を現わしてくるはずであるとの今までの考え方は誤りであつて、同一成分でもその医薬品の成分の物理的性質(粒子径等)やその製剤技術によつて薬の効果や副作用に違いが出てくることが知られるようになった。

したがつて、もしそのような差があるものを同一の薬効・副作用があるものと信じて治療に用いられることは医療上好ましいことではない。

それゆえ、良い医療が行なわれるためには、良い医薬品を選択して供給する任務がある病院薬局の立場からすれば、数銘柄のある医薬品の場合には、それぞれの物理的性質または製剤技術の差と薬効・副作用との比較対照表が作成されていて薬事委員会等での医薬品の銘柄選定の際の資料として提供できることが最も望ましいことである。

このような資料は各製薬会社では、自己の製品について、またはその競争相手製品について持っているであろう。

しかしながら、このような資料は、ほとんど発表される機会がない。(血中濃度の銘柄別の比較表等については、まれに見ることがある。)

したがつて、本来このような製剤技術と薬効の比較表のようなものは、わが国では衛生試験所または大学研究室から研究発表をうけることが望まれるが、これも現在では余り期待出来ない。

そこで、われわれは設備、人員、研究能力等、すべてについて不十分であるがわれわれ自身の出来る範囲内で医薬品の製剤技術と薬効・副作用の関係を究明してみようと計画することとした。

このため、まず手始めに鎮痛効果のはつきりしているアスピリンが主成分であり、かつ血中濃度測定方法も確立されており、23の製薬会社から製品が市販されていて、その各社間に製剤技術に差があると思われていたアスピリン・ビタミンC腸溶錠の銘柄別の差を調べてみることにした。

アスピリン・ビタミンC腸溶錠は薬価基準に収載されているだけでもEA錠「シオノギ」(塩野義)、E・A・C錠(富山)、A・C錠(沢井)、M・A錠(丸石)、シアノミン錠(模範)、ノブルミンC錠(三晃)、サリチゾンC錠(昭和薬化)等の23社の製品があり、この製品1錠中にはアスピリン250mg、ビタミンC25mgが含有され、1回1～3錠、1日3～4回服用が基準的な服用方法とされており、リウマチ、骨関節炎などが適応症となっている。そして、これらの製品のすべては、アスピリンの胃障害を少なくするために腸溶錠にしてある。しかし、その腸溶錠の製剤技術については、各製薬会社間にかかなりの差があるのではないかと考えられた。

2. 第一期調査

調査期間 昭和46年4月～昭和46年9月

2-1 計 画

研究調査の方法としてはTab1のような計画で、各銘柄別の差の比較研究を実施して見ることにした。

試料の入手に際しては、厚生省監視課の協力を得てそれぞれの製薬会社より提供をうけた。その会社は23社の中の9社であつた。この中には普通の販売ルートの会社の製品も直販ルートによつて営業を行なっている会社の製品もあつた。

なお、現在薬価基準には収載されているが実際の製品は出していないとの理由で試料の提供を受けられなかつた会社も数社あつた。

2-2 アスピリン含有量測定

調査対象とした9社の製品については、まずアスピリン含有量の定量測定を行なつてみた。

測定方法はアスピリン・ビタミンC腸溶錠が日本薬局方に収載されていないので、局方アスピリン錠のアスピリン定量法に準じて行なつた。その結果は、いづれも表示量の95～105%の範囲内にあり、日本薬局方の規格に合格するものと判定された。

2-3 崩壊試験

アスピリン・ビタミンC腸溶錠はアスピリンの

Tab. 1

銘柄選定資料として行なったアスピリン・ビタミンC腸溶錠の
試験調査実施方法

		第 1 期	第 2 期
実 施 月		S. 46年 4 月～S. 46年 9 月	S. 46年10月～S. 47年 3 月
試 験 調 査 実施銘柄数	23	→ 9	→ 4
選 定 方 法	薬価基準 収載品目	製品入手可能な品目 (製造の中止されているもの があった)	崩壊度試験を行なった結果で それぞれ崩壊タイプの異った 品目
試 験 調 査 実 施 項 目		a. 崩壊度試験 b. 含量測定試験 c. 一回投与方法による健康者 の血中濃度経時変化測定	a. 崩壊度試験 b. 6 日間連日投与方法によ る健康者の血中濃度経日 変化測定 c. 薬効副作用についての患 者アンケート調査及び服 用患者血中濃度測定

Tab. 2 消化管各部位の pH と食物滞留時間

部 位	pH	滞 留 時 間	備 考
胃	過 酸 者	・ 3～5 時間が多い	・ 正常に塩酸が分泌されれば pH は1.0になるが、腸液の逆流、食物のアルカリ等によつて中和され、常に pH はこれより高い。
	正 酸 者	・ 大体 2～6 時間	・ 滞留時間は食物の種類により差がある
	低・ 無 酸 者	・ 一般に個人差が大 きい	・ 人工胃液の pH 1.2は食 後過酸者の pH に相当す る
十二 指 腸	・ pH 6.0～6.5 ・ 胃液は膵液及び胆汁でほとんど中和される	・ 数分～10分	
小 腸	・ pH 6.5～8.0 ・ 下降するに従い pH はアルカリ側に傾く ・ 下部の pH はほぼ 7.5	・ 3 時間が多い ・ 大体 2～5 時間	
大 腸	・ pH 8.0～8.6	・ 12～18時間	・ pH 8.3は大腸中間

各種pH条件下における崩壊時間の比較

Fig. 1

個人別アスピリンの血中濃度

Fig. 2

胃粘膜に対する刺激作用を防ぐために腸溶錠として胃で溶解せず十二指腸または小腸上部で吸収されるような目的で作られている製剤である。

したがって、胃で溶解したりまたは十二指腸、もしくは小腸上部で溶解吸収されないで大腸に移行してしまうような製剤ではこの製品の意義はない¹⁾²⁾。

しかしながら、消化管からの薬物の吸収についての種々の知見からアスピリン腸溶性製剤の吸収速度の変動は個体間、個体内での差が大きく、その時の胃の形態、服用時刻、服用量によつて錠剤の胃の通過時間が変化し、吸収速度や吸収量変動することが知られている³⁾⁴⁾⁵⁾。

また、消化管各部位の pH と食物滞留時間の関係は Tab 2 のようで胃液の pH は個人間の差が大きいことも知られている。そこでわれわれは、各銘柄別の差を出してみる目的で下記の方法で崩壊試験を行なつてみた。

A 試料

A, B, C, D, E, F, G, H, I, の9社製品

B 試験用機器

- i) エルウェイカー崩壊度試験器
- ii) 堀場M-5 pH メーター
- iii) 第8改正日本薬局方崩壊試験器(萱垣)

C 試験液

- i) 人工胃液に相当する第1液として pH 1.2, pH 3, pH 5 の3種類
- ii) 人工腸液に相当する第2液として pH 6.5, pH 7.5 の2種類

D 試験方法 各社の錠剤各6錠を無策為にとり

- :) pH 1.2 液中で3時間, pH 7.5 液中で崩壊するまで
- :) pH 1.2 液中で3時間, pH 6.5 液中で崩壊するまで
- :) pH 3.0 液中で3時間, pH 7.5 液中で崩壊するまで
- :) pH 3.0 液中で3時間, pH 6.5 液中で崩壊するまで
- :) pH 5.0 液中で3時間, pH 7.5 液中で崩

壊するまで

- :) pH 5.0 液中で3時間, pH 6.5 液中で崩壊するまで

E 試験結果

銘柄ごとに人工胃液に相当する第1液に作用させたところ、3時間以内に溶解の始まつてしまうものがあつた。また、第1液に耐えたものを人工腸液に相当する2種の第2液に作用させ、崩壊するまでの時間を観察したところ、60分を経過しても崩壊しない銘柄もあつた。

さらにこの崩壊の仕方に違いがあり、ある時間を経過すると錠剤が顆粒状に崩壊する型(われわれはこれを崩壊型の錠剤と名付けた)また腸溶剤の表面がお碗型にふたつに割れて内容物が流出して崩壊する型(これを開封型と名付けた)また飴玉をしやぶるがごとく徐々に溶けていき、最後までなかなか溶け難い型(これを溶解型と名付けた)の3つのタイプがあることを観察した。その結果を図示すると Fig. 1 のごとくである。図は各社製品のどの時間帯で崩壊するかの頻度を面積丸で示しており、一個所に固まっているもの程、各錠剤ごとの差が少ないことを示している。8局崩壊度試験器を用いた結果は、ディスクによる衝撃が強すぎて、銘柄間、各錠剤間のバラツキは観察できなかつた。

F 考察

アスピリン・ビタミンC 腸溶錠の崩壊の仕方は、各銘柄毎に相当、大きな差があつた。これは各メーカー間の製剤技術の差、品質管理の差があるためであろう。なお、試験器具としては前述のようにウェルウェイカーまたは第8改正薬局方崩壊試験器を用いたが、この際に錠剤への振動の与え方、または補助盤の用い方に一つの問題がありそうである。なお、第2液においても、60分以上経過しても溶解しないものがあつた。これらは薬物吸収という点では問題のある製品であると思われる。

2-4 一回投与時による健康者血中濃度経時変化
崩壊試験において前記のような差がある製品が人体内においては、どのような差を生ずるかを調べてみるために9社の製品の血中濃度を測定して、その時間的経過を見ることにした。

A 被験者

われわれ研究者自身および、国療東京病院事務職員および看護学院学生の中の有志の人々の協力を得た。

B 血中濃度測定方法

血漿サリチル酸の測定にはリーベルマン変法によつて血液3mlを採取し、血漿を遠心分離し、これに6-N-HCl, ジクロロエタンを加え振盪後遠心分離し、このジクロロエタン層に1%鉄試験および蒸留水を加え、さらに遠心分離しこの上層部水の吸光値を日立分光光度計139を用いて $\lambda=530\text{ m}\mu$ で測定した。

C 予備試験

まず、被験者間の差を比較しておくためにアスピリン粉末(バイエルアスピリン錠を粉末としたもの)を男2g, 女1.5g服用し、その血中濃度の時間的経過を見るとFig. 2のようであつた。その結果は、服用後60~120分間の間に最高血中濃度を示して240分位の所から、大体そろつた値を示すことが解つた。服用時間は午前8時とし食事内容および食事時間については、特に制限または注文をつけなかつた。これは極力患者の服薬の実態に合わせようとしたためである。

D 実験方法および結果

1銘柄ごとに被験者を3名ずつ選び計27名に対して1回にアスピリン・ビタミンC腸溶錠6T(アスピリンとして1.5g)ずつ午前8時に服用した。そして、2, 3, 4, 6, 8, 10時間ごとの6回、血中濃度を測定した。個人間のバラツキはあつたが、銘柄別時間ごとの平均血中濃度測定値はFig. 3のようであつた。腸溶錠の崩壊試験において、第2液で溶け難くかつその崩壊の仕方が溶解タイプの製品

(B, H, G, I社のもの)の血中濃度の上昇は遅く10時間経過しても平均血中濃度は2~4mg/dlのままで、なかなかピークに達しなかつた。これに比して崩壊の仕方が崩壊タイプ(A, D, E, F社のもの)、または開封タイプ(C社のもの)の平均血中濃度は4時間および6時間でピークに達することがわかつた。

なお、尿中排泄量を測定しなかつたので結論づけたことを記すことはできないが、腸溶錠の性格から考えて血中濃度上昇が遅い場合には体内吸収が行なわれず、表面だけ溶けた型のままで糞とともに体外に排泄されてしまう事例が多いのではないかと想像された。

3. 第2期調査

調査期間 昭和46年10月~昭和47年3月

3-1 計 画

前記のようにアスピリン・ビタミンC腸溶錠の23社製品中の9社の製品について主成分アスピリンの含有量測定、第1液および第2液のpHを種種に変えて見た崩壊試験、一定量服用後の時間差ごとの血中濃度を調べて見たところ9社にそれぞれ、わずかながら血中濃度の高低、遅速に差があることがわかり、その崩壊度にも差があつた。

そこで、崩壊タイプの異なつた各銘柄から崩壊型A社、D社製品、開封型C社製品、溶解型B社製品の4銘柄をさらに選んでこれらの崩壊度再試験、6日間連日投与による健康者の血中濃度経日変化測定、薬効副作用についての患者アンケート調査および服用患者血中濃度測定を行なつてみることにした。

試料は、第一期調査で行なつた試料だけでは第2期調査が行なえないことがわかつたので対象とした製品は市販のものを購入して用いることとした。

3-2 崩壊試験

第1期調査と同様な方法で崩壊試験を行なつた結果はFig. 4のようであつた。

Fig. 3

4社の8月製品と11月製品の崩壊度の変化

(註) 試験液の条件：● pH1.2 pH7.5 ● pH3.0 pH7.5 ● pH5.0 pH7.5
 ● pH1.2 pH6.5 ● pH3.0 pH6.5 ○ pH5.0 pH6.5

Fig. 4

驚いたことにはB社製品は8月入手製品と11月入手製品とでは崩壊試験で全く異なつた結果を示していた。

メーカーに問い合わせると、昭和46年になつてからこのメーカーではアスピリン・ビタミンC腸溶錠の製剤技術の積極的な改良を行なつていたことが判明した。

このため、溶解型の製品についての他の型との比較調査ができなくなり、その意味ではこの研究の面白味は無くなつてしまった。

しかしながら、わが国の製薬会社の製剤技術の改良が着々行なわれていることを知ることができたことはよろこばしいことであつた。

3-3 6日連続投与による健康者の血中濃度経日変化測定

1回投与による血中濃度の経時変化がわかつたとしても、薬を用いる場合には数日服用して薬の効きめ、または副作用が現われて来るのであるから、連日服用時の吸収・代謝を知らなければ实际的でない。

そのため、連日服用時の血中濃度を測定してみることとした。

しかしながら、一回投与時の血中濃度測定を行なつてみた結果では、そのデータは非常にむらがあることがわかつた。特に腸溶錠の血中濃度値は前記のように個体間、個体内に差があり、それは、また食事の時間、食事の量、食事の内容などに非常に影響されることが明らかにされている^{3) 11-16)}。

したがつて、1～2人の血中濃度測定値の平均値でその数字がその製品の値であると言いきることは大きな誤りをおかす危険がある。

そこで、どの位の数の血中濃度を測定して見ると数値としてまとまつてくるかを考えてみた。

Fig. 5はD社アスピリン、ビタミンC腸溶錠の1回投与時における血中濃度の経時変化である。

食物の量、時間については特に規定しなかつたが採血時間等は一定してある。

Fig. 5で明らかなように腸溶錠の場合には3, 4, 5時間値において早く血中濃度の上がつている

タイプと、この時期にはまだ低いタイプと、その中間的なタイプがある。たとえば、Aの人は2回行つて2回とも中間タイプであり、Cの人は2回とも低いタイプであり、Bの人は早く上つた時と中間的なタイプの時とがあつた。すなわち、3つ以上のタイプがあることは明らかであるから、少なくとも3～5例以上の測定をしなくては意味がなく、数値としてまとまつてくるのは同一条件において7例以上測定して見なくては血中濃度の平均値は意味がないように思われる。

このため、われわれは連日投与による血中濃度測定をそれぞれ10～12例行なつて見た。

A 被験者および測定方法

被験者としては、われわれ研究者自身および看護学院1年生諸姉の協力を得て、各4銘柄についてそれぞれ10～12例、およびアスピリン粉末（バイエルアスピリン錠を乳鉢ですりつぶして粉末とした）について5例測定を行なつた。

薬の服用方法としては6日間、午前8時、正午、午後6時の3回、アスピリンとして1日1.5g、腸溶錠としては1回2錠ずつ3回、計6錠を服用し毎日午後1時の1回採血を行なつた。

食事の量、食事の時間については規制を行なわなかつた。

血漿サリチル酸測定方法は1回投与血中濃度測定方法と同様である。

B 実験結果

測定を行なつた結果の平均血中濃度値は、Fig. 6のようであつた。

第1日目は、午前8時、正午にそれぞれアスピリン0.5gずつ（アスピリン、ビタミンC腸溶錠2錠ずつ2回）服用した結果では粉末のみ血中濃度が高くなつていているが、腸溶錠ではまだ十分に血中濃度が上昇していない。A社のみは他の社のものに較べて幾分高かつた。これは崩壊試験でA社のものが第1液で崩壊するものがあつたことと関係があるようであつた。

2日～6日間の平均値 $\bar{x}$ および標準偏差 δ はFig. 6のようであり、A、B社製品の方がC、D社製品よりも標準偏差が小であつた。

これはメーカー間の品質管理の差が影響しているのではないと思われるが、今後検討してみたい。

腸溶錠の平均血中濃度がアスピリン粉末の 60~70%位にしか昇って来ないことについては、いろいろの意味があるようである。

なお、この原因として 1 日 1.5 g の服用量が少なかったことに原因があるのではないかとの意見もある。これも今後、さらに検討してみたい。

Fig. 7 は 2 日目から 6 日目までの血中濃度値とその度数分布を図示したものである。

アスピリン末はほぼ正規分布をしているが、腸溶錠の場合には 2~3 の山のある分布をしている。すなわち、腸溶錠では末に比して個体間、個体内の差が大きいことを示している。また、前記のように A, B 社製品に比して、C, D 社製品の差、すなわち標準偏差 σ が大きかった。しかし、C 社製品の平均値 $\bar{x}$ は、4 社間では最も高かった。

3-4 薬効・副作用についての患者 アンケート調査

薬の良否は薬の効きめ、副作用によつて評価すべきものと思う。

これを知ることが簡単にできないために血中濃度測定、崩壊試験等の間接的な方法によつてなんとかしてその製品の良否の目安を定めようとしているものとする。そこで、このような間接的方法が効果や副作用と、どのような関連を示すかを調べるために、われわれはアスピリン・ビタミン C 腸溶錠の薬効・副作用の銘柄別の差を二重盲検法により患者アンケート調査という方法で比較してみることにした。

A 実験

医局の協力のもとに国療東京病院入院患者 1200 名の中でリウマチ、五十肩、関節炎などの持続性疼痛のある患者（がんなどの激しい疼痛患者を除く）に対してアスピリン・ビタミン C 腸溶液を 1 日 6 錠（アスピリンとして 1.5 g）1 日 3 回食後服用で 24 日分の処方をしてもらった。なお、薬の効果がはつきりしてこないため、24 日分終了後、さ

らに 8 日間延長して 1 日に 12 錠服用してもらった患者も数例あった。そして、前記 4 銘柄の製品および 2 組のプラシーボの 6 群を 4 日分ずつ銘柄を患者、医師、看護婦、薬局員にもわからないようにして投薬した。この 4 銘柄の組み合わせは 24 になった。この際、プラシーボは最初の第 1 回目と最後の 6 回目に来るように配列した。患者には 1 回ずつアンケート用紙を配り、現在服用した薬と前回服用した薬について、薬のききめ、および胸やけ、上腹部の痛み、おくび、嘔き気、嘔吐の 5 つの副作用について、どちらが良かったまたはどちらにあつたかと質問を行ない患者に自らアンケート用紙に回答を記入してもらうことにした。また、その間に 2 回（8 日目、20 日目の午後 1 時）服用患者の血中濃度を測定した。その実施方法を図示すると Fig. 8 のようである。また、患者アンケート用紙は Fig. 9 のようである。なお、このアスピリン・ビタミン C 腸溶錠の服用期間中には解熱鎮痛剤の服用を止めてもらった。なお、どうしても服用せざるを得なかった場合には、脱落例として調査対象から落した。

B 実験結果

本アンケート調査は昭和 46 年 11 月末から昭和 47 年 2 月中旬までの約 2 カ月半実施したが、その間、対象となつた患者数、症例数、脱落数、患者アンケート報告件数などは Tab 3 のとおりである。

脱落例は 10 例あつた。この中、副作用のため中止したのが 6 例であるが、この中の 1 例はプラシーボを服用した途端に嘔き気、嘔吐、胸やけ、上腹部の痛みを訴え、病棟より服用を中止させたいとの連絡があつた。プラシーボであることを教えるわけにもいかず、困つたとともに、おかしかつたが患者の言い分に従つて服用を中止し、脱落例とした。このことによつて薬のプラシーボ効果というものについて改めて目を開かされた。

C ききめ

アンケートの結果を集計してみるとプラシーボ服用患者できいたと答えたものが 109 回答で 50.5 %あり薬のききめについては製品とプラシーボと

Fig. 7

Tab. 3 調査対象とした持続性疼痛患者症例別数

	症 例 数	有効例 (1 回でも効いたと答えた症例数)			
		製 品		プ ラ シ ー ボ	
		症 例 数	%	症 例 数	%
五十肩, 四十肩	13	10	76.9	10	76.9
神 経 痛	6	5	83.3	4	66.7
腰痛, 脊椎痛	16	12	75.0	7	43.8
リウマチ	4	3	75.0	3	75.0
胸 痛	2	1	50.0	1	50.0
術 後 疼 痛	8	5	62.5	6	75.0
頭 痛	2	1	50.0	1	50.0
肢端紅痛症	1	1	100.0	1	100.0
注射部位, 疼痛	1	1	100.0	1	100.0
計	55				
脱 落	10	副作用のため中止 6	嘔吐, 嘔き気 3 (A1, B1, C1)		
		治 ゆ 2	嘔き気 1 (B)		
		退 院 1	頭痛, 食欲不振, 虚脱感, 疲労感 1 (B C)		
		他の症状悪化 1	嘔き気, 嘔吐, 胸やけ, 上腹部の痛み 1 (P)		

患者アンケート報告枚数 253

Fig. 8

Tab. 4 アスピリン腸溶錠銘柄比較対照表

銘柄別	効比較順位	副作用比較順位 (Praceba と有意差のあったもの)			血中濃度 (連日服用)				崩壊度			原料 アスピリン メーカー
		上腹部 の痛み	嘔き気	嘔吐	健康者		患者		一液 pH 1.2 二液 pH 7.5	タイプ		
					$\bar{x}$	δ	$\bar{x}$	δ	$\bar{x}$		δ	
A	1	1	1	1	mg/dl 3.40	N50 2.04	mg/dl 3.31	N17 1.75	分 8.8 (内2は一液で崩壊)	N 6 6.33	崩壊	国内社 M
B	2	2	4	3	3.78	N54 2.05	2.78	N18 1.82	分 9.7	N 6 1.24	崩壊	外国社 R
C	3	4	2	2	4.48	N54 2.92	4.13	N19 2.72	分 25.8	N 6 1.95	開封	国内社 M
D	4	3	3	4	3.33	N60 2.53	3.37	N18 2.14	分 17.0	N 6 1.41	崩壊	国内社 M

の間には、ほとんど差がなかった。

Fig. 10 に示すようにこれは4銘柄とも同様であった。なお、前記のように6錠では、あまりにも差が出ないので24日終了後、さらに8日間延長して12例について1日12錠服用にしてみたが、それでもなおプラシーボとの差は見い出せなかった。このことはアスピリン、ビタミンC腸溶錠としてのアスピリンの服用量の不足のためか、患者調査という方法が間違っているのか、腸溶錠という剤型が悪いのか、疼痛に対するアスピリン自身の効能に疑問があるとは思われないのでわれわれでは判断がつかなかった。今後、御批判、御指導をいただきたい。

D 副作用

アスピリン・ビタミンC腸溶錠、アスピリン粉末、ならびにプラシーボを服用した患者、ならびに血中濃度測定被験者は、試料を服用したことによつて種々の副作用のあつたことを訴えている。その副作用の種類はいろいろとあつたが、そのうち、アスピリンと全く関連がないと考えられた訴えは副作用からはずした。

その結果は Fig. 11 に示すようであり血中濃度測定のため、アスピリン粉末を6日間服用した健康者5名全員とも6日間の間になんらかの不快感を訴えた。しかし、服用を中止したものはなかった。また、同様に、血中濃度測定のために腸溶錠を6日間連日服用した健康者（各銘柄ごと10名～12名）の内、40%～58%は6日間の内にはなんらかの副作用を訴えた。しかし、これはアスピリン末服用者の副作用が100%であることから考えて腸溶錠にした方が粉末より副作用、特に胃障害が少なくなることは確かであると思われる。次に患者アンケート調査の対象患者でなんらかの副作用を訴えたものが40%～50%の間にあつた。しかし、銘柄には、ほとんど差がなかった。また、プラシーボ服用者でも30%のものは副作用を訴えた。これもあまりに高率なのでわれわれを驚かせた。さらに、副作用の中で患者アンケート調査の対象とした症状別の副作用のプラシーボと銘柄別の製品との比較は Fig. 12 のようである。このうち、A

社製品の上服部の痛みと嘔吐については5%危険率でプラシーボとの間に有意差が認められた。なお、症例を増加すれば、上腹部の痛み、嘔き気、嘔吐、胸やけについては有意差が出るのではないかと推定される。（なお、おくびについては患者自身でその言葉の意味が良く理解できない人もあつたようで質問の出し方の失敗であつたように思われる。）また、この結果からもプラシーボによる副作用の訴えが多いのには驚かされた。

この調査から考えても、患者が薬の副作用と訴えるものの中には、真の薬による副作用か患者自身の精神的なものかを良く吟味してみてかかる必要があることを改めて痛感させられた。

3-5 患者血中濃度測定

前記のように24日間の中の8日目と20日目の2回患者血中濃度の測定を行なつた。この際、プラシーボ服用中に血中濃度が測定されることのないように配意した。採血にあつては、病棟看護婦の方々にお願いした。2～3の患者は採血を嫌がつた人もあつたが、あとはほとんど採血に協力してもらえた。

血漿サリチル酸測定方法は健康者の場合と同様の方法で行なつた。

その結果は Fig. 13 のようであり、横軸に血中濃度値をとり、縦軸にその度数分布をとつてみた。

Fig. 7 の健康者血中濃度銘柄別度数分布と対象して見るとその形、平均値 $\bar{x}$ および標準偏差 σ が良く似ていることが理解される。ただし、B社製品のみ、平均値血中濃度値 $\bar{x}$ が健康者で3.78、患者で2.78で違いがあつた。なお、12錠服用患者の中の2名についても採血を行なつて見たが、16 mg/dl と 4.5 mg/dl で6錠よりも、やはり高い値を示した。この患者血中濃度と薬のききめおよび副作用の相関関係を表にしてみたのが Fig. 14 である。いずれも相関関係は見られなかつた。すなわち、ある時点において患者血中濃度が高く現われたとしても疼痛患者が疼痛がなくなつたと感ずる訳でもなく、また血中濃度が低い場合でも疼痛がなくなつたと感ずることがあり、副作用におい

薬の効果についてのアンケート

No. (/)

病棟名 3

患者氏名 山 〇 太 〇

記入日 47 年 / 月 20 日

1. (/) の袋に入っていた薬を服用した時
と (2) の袋に入っていた薬を服用した
時とを較べて次の質問の該当するところ
に○をつけて下さい。
2. 薬の効き目は
- a) (/) の方が良かった
- ☒ b) (2) の方が良かった
- c) 両方同じように効かなかった
- b) 両方同じように効いた
3. この薬を服用したため、次のような症状
が生じたか
- 1) 胸やけ
- a) (/) の方にあり (2) の方にな
かったか又は少なかった
- b) (2) の方にあり (/) の方にな
かったか又は少なかった
- ☒ c) (/) , (2) 両方ともなかった
- d) (/) , (2) 両方ともに同じよう
にあった
- 2) 上腹部の痛み
- a) (/) の方にあり, (2) の方にな
かったか又は少なかった
- ☒ b) (2) の方にあり (/) の方にな
かったか又は少なかった
- c) (/) , (2) 両方ともなかった
- d) (/) , (2) 両方とも同じように
あった
- 3) おくび
- a) (/) の方にあり, (2) の方にな
かったか又は少なかった
- b) (2) の方にあり (/) の方にな
かったか又は少なかった
- ☒ c) (/) , (2) 両方ともなかった
- d) (/) , (2) 両方ともに同じよう
にあった
- 4) 嘔気
- a) (/) の方にあり, (2) の方にな
かったか又は少なかった
- b) (2) の方にあり (/) の方にな
かったか又は少なかった
- c) (/) , (2) 両方ともなかった
- ☒ d) (/) , (2) 両方ともに同じよう
にあった
- 5) 嘔吐
- a) (/) の方にあり (2) の方にな
かったか又は少なかった
- b) (2) の方にあり (/) の方にな
かったか又は少なかった
- ☒ c) (/) , (2) 両方ともなかった
- d) (/) , (2) 両方ともに同じよう
にあった
- 6) その他の副作用があったら記入して
下さい。
4. 月 日 薬の服用を中止した。
理由

Fig. 9

持続性疼痛患者に対するアスピリンビタミンC腸溶錠の効果の銘柄別比較

1日6T（アスピリンとして1.5g）服用および1日12T（アスピリンとして3.0g）
（患者アンケート調査） プラシーボとの比較

χ^2 検定 $\alpha=0.05$ 有意差なし

Fig. 10

アスピリンビタミンC腸溶錠
副作用発生率

1日6T服用

健康者発生率
患者発生率

Fig. 11

Fig. 12

Fig. 13

患者血中濃度と効果副作用の相関

Fig. 14

対象患者別銘柄評価表

No.	解折対象例	患者名	病名	服用順位	血中濃度		銘柄 銘柄 a b	A P	B P	C P	D P	A B	A C	A D	B C	B D	C D	備考
					1回目	2回目												
1	× 全て無効	佐○木○三	背部痛 胸痛	P B-7 A D B C P	A 4.25	C 5.85	I a>b II b>a III a=b (-) IV a=b (+)			○ ^{1,3} _{4,5}					○ ^{1,3} _{4,5}	○ ^{1,3} _{4,5}	○ ^{1,3} _{4,5}	
2	○	安○ま○え	リウマチ	R A-5 D B A C P	D 2.00	C 5.05	a>b b>a a=b (-) a=b (+)			○ ^{1,2,3,4} ₅	○ ^{1,2,3,4} ₅	○ ^{1,2,3,4} ₅	○ ^{1,2,3,4} ₅			○ ^{1,2,3,4} ₅		
3	× 2つの プラボ 有効	永○庄○郎	頭痛	P B-16 A C D B P	A 0	B 0.1	a>b b>a a=b (-) a=b (+)	○ ^{1,2,3,4} ₅	○ ^{1,2,3,4} ₅			○ ^{1,2,3,4} ₅				○ ^{1,2,3,4} ₅		
4	○	石○鍾	変型性 脊椎症	R B-15 C A D B P	C 2.55	B 0.65	a>b b>a a=b (-) a=b (+)			○ ^{1,3} _{4,5}		○ ^{1,3} _{4,5}	○ ^{1,3} _{4,5}			○ ^{1,3} _{4,5}		
5	× 答えに矛盾	平○ー○	腰痛	R A-2 D B C A P	D 3.65	A 0.10	a>b b>a a=b (-) a=b (+)	○ ^{1,2,3} _{4,5}			○ ^{1,2,4} _{3,5}	○ ^{1,2,3} _{4,5}			○ ^{1,3,4} ₅	○ ^{1,3} _{4,5}		

(註) : ○効果 1. 胸やけ 2. 上腹部の痛み 3. おくび 4. 嘔き気 5. 嘔吐

Fig. 15

アスピリン腸溶錠
銘柄別効果比較対照表

1日6Tまたは12T服用
〔解析可能件数 33〕

効果の優れたもの ○ 12T ◎
効果の劣ったもの ● 12T ⊙
効果の同等のもの △ 12T ⊕

	A	B	C	D	効果比率				勝 点		
					効果 優 a	効果 劣 b	効果 同等 c	$\frac{a}{a+b}$	勝	負	分
A		○ ◎ ● △ △ △ △ △ △ △ △ △ △ ⊕	○ ○ ○ ○ ○ ● ● ● △ △ △ △ △ ⊕	○ ○ ○ ● ● △ △ △ △ △	10 (2)	6	20	0.625	3	0	0
B	○ ● ◎ △ △ △ △ △ △ △ △ △ △ ⊕		○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ● ● ● △ △ △ △ △ △	○ ● △ △ △ △ △ △ △ △ △ △ ⊕	9 (1)	6 (1)	26 (2)	0.600	1	1	1
C	○ ○ ○ ● ● ● ● ● ◎ △ △ △ △ △ ⊕	○ ○ ○ ● ● ● ● ● ◎ △ △ △ △ △		○ ○ ○ ● △ △ △ △ △	9	13 (2)	15 (1)	0.409	1	2	0
D	○ ○ ● ● ● △ △ △ △ △	○ ● △ △ △ △ △ △ △ △ △ △ ⊕	○ ● ● ● △ △ △ △ △		4	7	18 (1)	0.307	0	2	1

逐次優劣比較検定 (5%危険率) Cross (B) 表にていずれも有意差なし

Fig. 16

ても血中濃度が高くなると副作用が直ちに出て来る訳でもないことがわかった。すなわち、疼痛については、血中濃度値が効果判定の指標にはならないように思われた。

3-6 銘柄別効果比較対照方法

患者アンケート方法によつて効果比較を行なつて見ようとしたところが、プラシーボと製品との効果の差が現われなかつたので、このままでは各銘柄別の効果比較が困難となつた。そこで、6回のアンケート全部にききめがなかつたと答えた者、アンケートの前後の答えに矛盾があり、アンケート回答者として不適格な者、および組み入れた2つのプラシーボを共に効果があつたと答えた者、すなわち、どのような薬でも効果ありと答える。いわゆるプラシーボ有効者^{6) 7) 8) 9)}と考えられる者を除いた上で4銘柄の優劣を比較してみることにした。このため Fig. 15 のような対象患者別銘柄別評価表を作成して見て、上記の条件に合致したものを落としていくと、解析可能件数と考えられるものは53例中27例であつた。これを1表にま

とめてみると Fig. 16 のようになった。すなわち、A社製品とB社製品との効果の優劣についてを例にとつてみると患者アンケートの結果ではAが良いと答えた者2例、Bが良いと答えた者1例、同等であると答えた者10例であり、この場合はAの勝ちとして勝点1を与えることとした。このようにして、比較して見ると、A社製品は勝3、B社製品は勝1、負1、分1で、C社製品は勝1、負2、D社製品は勝0、負2、分1で、この中ではA社製品の効果が最も良いように思われた。しかしながら、この方法によつても逐次優劣比較検定の有意差は現われず¹⁰⁾ A, B, C, D 社間の効果についてはあまり大きな差はないように考えることが妥当であらう。

4. ま と め

4-1 銘柄比較対照表

以上の実験、調査の結果をまとめて銘柄比較対照表を作つてみたのが Tab. 4 の表である。すなわち、A社の製品を例にするとその効果について

は最も良いと考えられるが、副作用の発生頻度は最も大きく、これは崩壊試験における第1液での崩壊と関係がありそうである。また、血中濃度における標準偏差は一番小さいので品質管理の面では最も優れているようにも思われるが、血中濃度の平均値 $\bar{x}$ は必ずしも他社製品よりも高くなかった。なお、アスピリン粒子径によつての薬効の差も言われているので原料アスピリンメーカーも調べてみたが、この調査の限りでは製品に差が生ずる程ではなかった。

4-2 考 察

A 今回の実験・調査は各銘柄、すなわち各メーカー間の製剤技術の差が薬効・副作用にどのように影響を与えているかを調べようとしたものであり、そのためもつとも効果のはつきりしていて薬品にして一般的なアスピリン製剤を用い、且つ約1年間、時間、労力を費したにもかかわらず、本方法が銘柄選定資料の作成方法としては、なお不十分であり、さらに検討を要することがわかった。

しかしながら、どうにかこの調査方法がその門の入口近くにたどりついたという感じはしている。

B 患者アンケートという方法が薬効・副作用の調査方法として適当であるかどうかは疑問のあるところである。しかしながら病院薬剤科の立場で調査するときは、このような方法しかできないのではないとも考えられる。

医師側よりの御批判をいただきたい。

なお、今回はわれわれは医局、薬剤科の共同研究という形でこのような調査を行なうことができたが、これはわれわれの病院が砂原院長というリーダーを持つていて薬効の再評価という事に熱心であるためにできたことで他の病院ではたしてこのようなことが行なえるのかどうかは疑問である。また、患者アンケート調査においては一定量以上の例数がなくては統計上処理困難であるから、実験的目的にかなった必要な症例患者数を集め得るかどうかは1つのポイントであろう。

C 服用量の決定が本調査の成否の鍵であると

考えられたが、今回の調査では服用量の決定を誤つたと思う。

製品能書に記載された常用量では効果判定には不十分であると考えられるので、この点、十分な配慮を用する。

D 効果判定、ならびに血中濃度測定に際しては患者、健康者共に薬の服用管理を十分に行なつておく必要がある。薬を服用したような顔をしている患者、または健康者がいることを忘れてはならない。

E 今回の実験結果では疼痛の効果判定に血中濃度を指標とすることは疑問が感じられた。

F 粉末で鎮痛効果のはつきりしているアスピリンでも腸溶錠にすると吸収、代謝についての個人差が大きくなるため、効果がはつきりしなくなることがわかり、腸溶錠という剤型は再検討を行なう時期にきているのではないかと考えられた。従つて、粉末の服用量をそのまま簡単に腸溶錠の服用量とするのではなく種々の他の要素を考えて服用量を定めねばならないと思われる。

4-3 謝 辞

以上の今回のわれわれの調査、研究に当つては砂原院長、島村副院長の適切な御指導、御批判をいただき、また患者アンケート調査に御協力をいただいた医局の諸先生、看護部門の諸姉、または採血に応じていただいた事務部門の諸兄、看護学院の学生諸姉など病院あげて御協力をいただいた。また試料入手に便宜を与えていただいた厚生省本橋前監視課長、はじめ監視課の諸兄および試料入手に御援助をいただいた製薬会社の方々、またいろいろ製剤技術について御指導をいただいた塩野義製薬、前川、高岸両氏、はじめ各製薬会社の技術陣の方々に厚く御礼を申し上げる。

なお、本研究の一部経費は厚生省国立療養所個人研究費の援助を受けたものであることを感謝の念をもつて書き添える。

文 献

- 1) 山本 真, 有沢 修: 最新医学, 16, 2140(1961).
- 2) Th, L. Stubbe, F. L., Pietersen, J. H.: Brit. Med. J. 1, 675(1962).
- 3) 前川秀幸, 高岸 靖: 薬剤学, 30, 2, 94-115

- (1970).
- 4) 掛見喜一郎：薬局，3，764(1952).
 - 5) Blythe, R. H., Grass, G. M., Mac Donnell, D. R.: Am. J. Pharm. 131, 206(1959).
 - 6) 鈴木哲哉：臨床薬理学，57(1965).
 - 7) Batterman, R. C.: Placebo and non-reactors to analgesics, Fed. Proc. 16, 280(1957).
 - 8) 鈴木哲哉：医薬品開発基礎講座10，薬効の判定と薬害，163(1972).
 - 9) Wolf, S., Doering, C. R., Clark, M. I.: J. Laborat. Clin. Med., 49, 837(1957).
 - 10) 三井美澄：推計学入門解説.
 - 11) Bukey, F. S., Phodes, P.: J. Am. Pharm. Assoc. 24, 567(1935).
 - 12) Bukey, F. S., Brew, M.: J. Laborat. Clin. Med., 22, 918(1937).
 - 13) Wortod, A. G., Kempf, G. F., Buprin, P. L., Bibbins, F. E.: J. Am. Pharm. Assoc. 27, 21(1938).
 - 14) 柴田良治，木村千鶴子，塩見次郎：通信医学，12, 287(1960).
 - 15) 飯沼竜一，沢野昭三：薬剂学，23, 105(1963).
 - 16) Srinvas, R., Dekey, H. G., Banker, G. S.: J. Pharm. Sci., 55, 335(1966).
-