

200401196A

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス

総合研究事業

一般用漢方処方の見直しに資するための

有用性評価（EBM 確保）手法及び

安全性確保等に関する研究

平成 16 年度 総括・分担研究報告書

(H16-医薬-039)

主任研究者 合田幸広

平成 17 年 3 月

目 次

I . 総括研究報告書	
一般用漢方処方を見直しに資するための有用性評価（EBM 確保）手法及び 安全性確保等に関する研究	合田 幸広 1
II . 分担研究報告書	
1 . 一般用漢方処方を見直しを図るための調査研究	合田 幸広 8
2 . 一般用漢方処方の有用性評価（EBM 確保）のための手法の確立に関する研究	合田 幸広 11
一般用漢方処方のパイロット使用実態調査研究 AUR（Actual Use Research） に関する資料	23
3 . 一般用漢方処方の有用性評価（EBM 確保）のための実証的研究	能勢 充彦 71
4 . 一般用漢方処方の品質及び安全性確保のための研究	川原 信夫
ジコッピの新規確認試験法の検討に関する研究	79
生薬トウガシの確認試験法の検討について	瀬野 裕之 83
クコシの新規確認試験法の検討に関する研究	87
5 . 一般用漢方処方の ATC 分類に関する研究	津谷喜一郎 91
一般用漢方処方の ATC 分類表	95
漢方処方名ローマ字表記法	121
6 . 漢方処方の国際調和に関する研究	川原 信夫
第 2 回 Forum for the Harmonization of Herbal Medicines (FHH) 国際会議に関する報告	133
第 1 回 FHH Expert Working Group Meeting on Adverse Drug Reaction に関する報告	138
西太平洋地区 3 カ国（日本、中国、韓国）の薬局方における生薬関連 確認試験法及び定量法の比較に関する研究	147
III . 研究成果の刊行に関する一覧表	165

厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療器械等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）
総括研究報告書

一般用漢方処方を見直しに資するための有用性評価（EBM 確保）手法及び安全性確保等
に関する研究

主任研究者 合田幸広（国立医薬品食品衛生研究所 生薬部長）

本研究は、生活環境の変化や急激な人口の高齢化に伴う疾病構造の変化等に伴い、一般用漢方 210 処方について見直しを行うべきとの医薬局長検討会での報告、提言「セルフメディケーションにおける一般用医薬品のあり方について 提言－具体的な方策－」を受け、薬事行政の施策に反映する目的で行うものである。

一般用漢方処方の有用性評価（EBM 確保）のための手法の確立研究では、一般用漢方処方のパイロット使用実態調査研究 AUR（Actual Use Research）研究班を立ち上げ、リサーチ対象処方として、一般用漢方製剤の中で売り上げ上位 10 位以内の方剤から、加味逍遙散と葛根湯を対象漢方方剤として選択した。さらに AUR の調査計画書、患者さんへの調査説明書、同意書等を作成し、倫理委員会の審査後 AUR 調査実施薬局の候補の決定、調査実施薬局との契約の締結、調査薬剤師に対する説明会等の開催を経て、6 月～9 月に、加味逍遙散について、10 月～12 月に葛根湯について AUR を実施した。

実証的研究では、効能・効果として対応する症状表現がないものの、臨床上、アトピー性皮膚炎等アレルギー症状の治療に用いられている処方 7 処方について新たに選び、病態モデル動物等を利用し、投与時期を変えながら局所レベルでの有効性の解析を行った。その結果、現行 210 処方では、効能効果が「にきび」となっている清上防風湯投与群において、昨年度の十全大補湯投与群と同様に、再現性よく皮膚炎症状の軽減、進展の抑制が認められた。

一般用漢方処方の品質及び安全性確保のための研究では、本年度は、一般用漢方処方収載処方及び新規収載候補処方で使用されており且つ日本薬局方に未収載の生薬であるジコッピ、トウガシ、クコシについて、局方収載を目的に、確認試験法の検討を行った。

一般用漢方処方の ATC 分類に関する研究では、世界的にも消費量が多く副作用情報の蓄積が進んでいる日本の漢方処方について ATC 分類システムを開発し、昨年度に引続き全 228 処方の ATC コード付けを行った。また同じく 228 処方について、種々の調査と議論にもとづきハイフンなしを採用するなど漢方処方のローマ字表記法を確定した。本研究班で決定された表記法に基づき、今後日本東洋医学会、和漢医薬学会、日本生薬学会の学会誌で、統一的な表記がなされるとともに、第十五改正日本薬局方も本表記法を採用することになる。

漢方処方の国際調和に関する研究では、WHO の勧告を受け、漢字文化圏で国内に漢方と同じ治療体系を持つアジア諸国間で組織されたフォーラム FHH（Western Pacific Region Forum for the Harmonization of Herbal Medicine）の日本での活動を支援し、中国上海で行われた Standing Committee 会議、北京で行われた ADR の Expert Working Group 会議に参加した。また、日本薬局方、韓国薬局方、中華人民共和

国药典の共通生薬について、確認試験法での TLC 条件、定量法における測定条件等の比較を行った。

さらに以上の研究を参考にしながら、一般用漢方処方を見直しを図るための調査研究において、現在の疾病構造にあわせ、より現代のニーズに即した一般用漢方処方とすることを目的とし、本年度は従来の 210 処方収載の処方について、一般用医薬品承認審査合理化等検討会の中間報告書での提言に対応し、しぼりの明確化と、国民にわかりやすい効能効果を検討するとともに、原典の誤りの訂正、解説の充実等の見直しを行い、一般用漢方処方の手引き既収載処方改定案を作成した。

分担研究者

能勢充彦 名古屋市立大学大学院薬学研究科生薬学
研究室講師

津谷喜一郎 東京大学大学院 薬学系研究科 医薬経
済学講座客員教授

川原信夫 国立医薬品食品衛生研究所生薬部室長

A. 研究目的

近年、急速な高齢化の進展や生活習慣病の増加などの疾病構造の変化、生活の質（QOL）の追求等に伴い、自分の健康に強い関心を持つ国民が増えるとともに、薬局や薬店の薬剤師等による適切なアドバイスの下で、身近にある一般用医薬品を利用するセルフメディケーションの考え方が広がりつつある。一般用医薬品のあり方等に関しては、これまでも様々な場で検討されてきた。しかしながら、以前に比べて高齢者の全人口に占める割合がさらに増加し、国民の健康ニーズも多様化している中で、今後、保健・医療資源としての一般用医薬品の有効活用を進めていくためには、国民の新たなニーズに対応し得る一般用医薬品を育成していく必要がある。このような背景から、厚生労働省では国民の新たなニーズに対応し得る一般用医薬品の育成を考え、平成 14 年の 6 月から一般用医薬品承認審査合理化等検討会を開催し、11 月にその中間報告として、「セルフメディケーションにおける一般用医薬品のあり方について 提言－具体的な方策－」を公表している。一般用漢方処方においては、昭和 40 年代末に当時

の厚生省より 210 の処方について承認審査の内規が公表され、そのまま現在に至っているため、生活環境の変化や急激な人口の高齢化に伴う疾病構造の変化等に伴い国民のニーズに合致しなくなってきた面が指摘され、具体的に、以下のような一般用漢方処方「210 処方」の見直しが提言されている。(1) 処方の選別：疾病構造の変化等に対応した、処方の追加・削除等。(2) 処方内容の改正：各人の体質等（「証」という）による「しぼり」（制限）を必要に応じて明確化。また、効能・効果を現代に即した症状表現へ変更・追加する等。(3) 情報提供等：漢方処方中の生薬の分量（配合量、満量に対する比率）やエキス抽出溶媒の分かりやすい表示、一般用漢方処方で用いられている生薬については、品質確保や情報公開等を目的として日本薬局方等への収載等。

一般用漢方処方を見直す為には、先ず一般用漢方処方の有用性評価と、その安全性確保が重要となる。本研究は上記提言に即し、一般用漢方処方の有用性評価（EBM 確保）のための手法の確立及び実証的研究、一般用漢方処方の品質及び安全性確保のための研究を行うと共に、一般用漢方処方の ATC（Anatomical Therapeutic Chemical Classification）分類に関する研究及び漢方処方の国際調和に関する研究を行い、これらの結果を踏まえながら、一般用漢方処方見直しを図るための調査研究を遂行した。

B. 研究方法

B-1 一般用漢方処方の有用性評価（EBM 確保）の

ための手法の確立

平成 15 年度、一般用漢方処方のパイロット使用実態調査研究 AUR (Actual Use Research) 実行委員会が作成した、調査計画書に従い、調査実施薬局の候補の決定、調査実施薬局との契約の締結、調査薬剤師に対する説明会等の開催を経て、薬局薬剤師の協力の下、平成 16 年 6~9 月に加味逍遙散について AUR を実施した。さらに、10~12 月に葛根湯について AUR を実施した。加味逍遙散の調査は、小太郎漢方製薬株式会社『カミセーヌ「コタロー」』を、葛根湯による調査は、カネボウ株式会社の『葛根湯エキス顆粒 S カネボウ』を使用した。

B-2 一般用漢方処方の有用性評価 (EBM 確保) のための実証的研究

三物黄ごん湯、桂麻各半湯、清上防風湯、柴胡清肝湯、荊芥連翹湯、越婢加朮湯、辛夷清肺湯の 7 処方を新たに選び、接触性皮膚炎への作用や IgE 産生への影響、さらにヒト AD 様の皮膚炎症状を呈する NC/Jic マウスハブテン反復塗布慢性皮膚炎モデルへの作用について検討を行った。

B-3 一般用漢方処方の品質及び安全性確保のための研究

一般用漢方処方収載処方 (滋陰至宝湯、清心蓮子飲、大黃牡丹皮湯) 及び新規収載候補処方 (杞菊地黄丸) で使用されており且つ日本薬局方に未収載の生薬であるジコッピ、トウガシ、クコシについて、局方収載を目的に、確認試験法の検討を行った。

B-4 一般用漢方処方の ATC 分類に関する研究

日本の漢方薬に精通する日本東洋医学会、和漢医薬学会、日本生薬学会、針灸学会、日本漢方生薬製剤協会、日本薬局方調査会等のメンバーを招集し、作業チームを構成した。メンバーは、「漢方処方 ATC 分類」及び「漢方処方ローマ字表記」のサブチームにわかれ、本年度 12 回の会議を行った。

B-5 漢方処方の国際調和に関する研究: WHO の勧

告を受け、漢字文化圏で国内に漢方と同じ治療体系を持つアジア諸国間で組織されたフォーラム FHH (Western Pacific Region Forum for the Harmonization of Herbal Medicine) の日本での活動を支援し、中国上海で行われた Standing Committee 会議、北京で行われた ADR の Expert Working Group 会議に参加した。また、Nomenclature and Standardization の Subcommittee の分担作業を行った。

B-6 一般用漢方処方見直しを図るための調査研究

東洋医学会、生薬学会、和漢医薬学会、薬剤師会等を代表する漢方研究者により構成された、一般用漢方処方見直しのための検討班に、本年度は、新たに日本漢方生薬製剤協会からのメンバーを加え、この拡大検討班により、従来の 210 処方について、「しぱり」、効能効果等の見直しについて検討した。

(倫理面への配慮) 一般用漢方処方の有用性評価 (EBM 確保) のための手法の確立研究においては、研究対象者の不利益・危険性を排除するため、インフォームド・コンセントや緊急時の対応等について十分に討議を行い、国立医薬品食品衛生研究所倫理委員会の審査を経て実施している。また、実証的研究では、ヒト試料は用いていないが、実験動物に対して所属機関の動物実験倫理委員会の定める規定に則り、動物愛護上の配慮を行っている。

C. 結果・考察

C-1 一般用漢方処方の有用性評価 (EBM 確保) のための手法の確立

昨年度確立した使用実態調査デザインに基づき、長期服用モデルとして「加味逍遙散」、短期服用モデルとして「葛根湯」の二種類の処方を用いてパイロット調査を行った。

加味逍遙散の調査実施薬局は、29 薬局で、多くが「漢方相談薬局」が中心であった。調査を行った

結果、105例のエントリーが得られ、最終的には101例の調査結果の回収が得られた（4例は回収が得られなかった）。ただし回収された例には3例の中止例および中断例が含まれる。調査開始日と開始数の推移、調査日数、同意を得るまでに要した時間、調査協力者のプロフィール、服用希望の理由、服用経験、併用治療の有無、服用状況、服用タイミング、理解度・遵守状況について、統計的にデータを処理し、今後の実施にあたって有用な結果を得た。また、薬剤の効果に関する印象評価については、薬剤師の85%、調査協力者の75%が有用性や効果を感じていることが示された。また、薬剤師・調査協力者の双方で、加味逍遙散を好ましくない薬剤であると感じた、あるいは服用によって病状が悪化したと感じた例はなかった。また、両者の評価の差異をスコア化したところ、約50%の例で薬剤師と協力者の評価は一致していたが、総合的に見ると薬剤師のほうがやや高い評価を下していることがわかった。これは、薬剤師は全体の健康状態が改善していれば薬効を評価するのに対し、協力者では主訴が改善されないかぎり低い評価を下す傾向があることがコメント等から示唆されている。本調査に対する調査協力者の印象評価は、「やや満足」まで含めると75%程度の協力者が本調査になんらかの良いイメージを感じたことが示された。

葛根湯を用いた調査研究では、12薬局の参加協力が得られた。葛根湯は服用期間が短いことから、1薬局で多数の調査例が得られると考え、本調査においては参加薬局数を限定した。本調査の参加薬局は、いわゆる「ドラッグストアのチェーン店」が殆どであった。回収数は、77例と、当初の予定の100例に届かなかった。これは、葛根湯を購入する患者さんは、すでに風邪の症状がある方で、調査の説明を受けるより、早く自宅で療養したいと考えること、年末商戦時期では、ドラッグストアでは、一定時間

薬剤師を拘束するこのような調査は不向きであったためと考えられた。今後、このような短期型の処方の場合、予め常備薬として購入していただいて、実際に使われるときに、調査がスタートする等の、システムが必要であるかもしれない。葛根湯についての詳しいデータ解析は、現在進行中である。

以上、両処方の調査で、医師の受診が必要な有害事象等、重大なトラブルは生じなかった。

C-2 一般用漢方処方の有用性評価（EBM 確保）のための実証的研究

ハブテンとして TNCB（2,4,6-trinitrochlorobenzene）を用いた BALB/c マウス接触性皮膚炎では、桂麻各半湯を除く6種の処方では有意な抑制作用が観察され、中でも三物黄ごん湯や清上防風湯の抑制作用が顕著であった。そこで、これらの処方の作用点を推定するために投与時期を変えて、その誘導相と惹起相への影響を検討したところ、三物黄ごん湯はその誘導相を抑制していることが明らかとなった。一方、清上防風湯は誘導相、惹起相共に抑制傾向を示したものの有意なものではなく、接触性皮膚炎の誘導相から惹起相を通して投与することで、抑制作用を示していることが推察された。また、抗原として DNP-OVA を用い Alum とともに腹腔内投与して惹起される IgE 産生系については、すべての処方は抑制作用などを示さなかった。

次に、これまでにヒト AD 様皮膚炎を短期間で100%発症する系として構築した NC/Jic マウスへの TNCB 反復塗布モデルへの影響について、三物黄ごん湯と清上防風湯を対象に検討した。また、陽性対照群として、これまでに有意な症状の軽減、進展抑制を示している十全大補湯を用いた。対照群では、4週目以降耳介腫脹の寛解が認められなくなり、またそれと並行して臨床症状も増悪化し、紅斑、擦創、びらん、潰瘍、痂皮形成など様々な AD 様症状を呈するようになった。清上防風湯投与群において

は、十全大補湯投与群と同様に、皮膚炎症状の軽減、進展の抑制が認められた。一方、三物黄ごん湯は生じる皮膚炎に対し影響を示さなかった。現行 210 処方では、効能効果が「にきび」となっている清上防風湯投与群において、昨年度の十全大補湯投与群と同様に、再現性よく皮膚炎症状の軽減、進展の抑制が認められたことは興味深い。

C-3 一般用漢方処方の品質及び安全性確保のための研究

本年度は、一般用漢方処方収載処方及び新規収載候補処方で使用されており且つ日本薬局方に未収載の生薬であるジコッピ、トウガシ、クコシについて、局方収載を目的に、確認試験法の検討を行った。

ジコッピでは、中国産の市場品 10 品目を入手し、TLC 法について検討した。その結果、1-ブタノール/水/ピリジン/酢酸混液を展開溶媒として、ドラージェンドルフ試薬で、新規化合物として、Funayama らによって、ジコッピから単離・構造決定された kukoamine B を検出する方法を確立した。

トウガシでは、中国産の市場品 9 品目を入手し、TLC 法について検討した結果、1-ブタノール/水/酢酸混液を展開溶媒とし、蛍光成分を指標とする確認分析法を確立した。

クコシでは、中国産、北朝鮮産市場品 13 品目を入手し、TLC 法について検討した結果、最終適にヘキササン/酢酸エチル混液を展開溶媒として、指標成分 physalien を可視で確認する分析法を確立した。

C-4 一般用漢方処方の ATC 分類に関する研究

210 処方全体とそれ以外の 18 処方の合計 228 処方を対象とした。西洋薬の ATC コード数は 1 対 1 であることが多いが、漢方処方は単味ではなく複合処方である。そこで、漢方処方の ATC コード数は 3 種類までを許容範囲とし、一つの漢方処方に対す

る ATC コード数は、最終的に以下の通りとなった。

210 処方：コード数が 1 種類のもの(47 個)、2 種類(68 個)、3 種類(95 個)であった。また、それ以外の 18 処方については、1 種類のもの(1 個)、2 種類(6 個)、3 種類(11 個)であった。分類は、副作用報告に有用であるという観点から以下の 3 つの方法を採用した。第 1 に、黄ごん、桂枝、柴胡、大黃、地黃、附子、麻黄を「主薬」として、これらをベースに分類を行った。場合により、人参(強壯剤、食欲刺激剤)、半夏(制吐剤)も考慮した。重複する場合には原則として重要な生薬を上位として整理した。第 2 に、「基本処方」を考慮した。第 3 に、漢方的概念を考慮した。例として、お血がある。

漢方処方のローマ字表記法においては、ローマ字表記の対象となる処方名ごとに一意になるよう詳細に吟味した。ハイフンの扱いについても再度議論したが、学術的な検索を可能にして資料価値を高めることがより重要であることから、最終的にハイフンなしとした。処方名の書き始めは原則、小文字とするが、これは原則であるので各学会の委員会の判断により、学会の投稿規程で技術的にその不便さを補うことも可能である。以上の結果をもとに、「漢方処方名ローマ字表記法」について冊子を発行した。また、漢方処方名を用いる、日本の主要な 3 学会である「日本東洋医学会」発行の「日本東洋医学雑誌」、「和漢医薬学会」発行の「和漢医薬学雑誌」、「日本生薬学会」発行の“Natural Medicines”(前生薬学雑誌、日本生薬学会の学会誌)に掲載の準備が整った。英語の表題名についても、議論し、最終的に“Standard Kampo Formula Nomenclature”とすることで合意が得られた。

C-5 漢方処方の国際調和に関する研究

分担研究者が、7 月に北京で開催された ADR の Expert Working Committee 会議に参加し、分担研究者が本部門の日本側の連絡サイドとなり、医薬

食品局の安全対策課及び、日本漢方生薬製剤協会の安全性委員会と連絡をとって、日本側の対応を行う事となった。また、主任研究者及び分担研究者が9月に上海で開催された2003年度のフォーラムの全体会議に参加した。本会議の結果、2005-2006年度は、日本がStanding committeeのcoordinating member partyとなることを了承した。医薬食品局審査管理課の了解のもと、平成17年の6月29日～7月1日に次回のStanding Committeeが東京で開催されることになっており、その準備作業が進んでいる。また、Nomenclature and StandardizationのSub-committeeでの作業として、日本薬局方、韓国薬局方、中華人民共和国薬典の共通生薬について、確認試験法でのTLC条件、定量法における測定条件等の比較を行うと共に、これまでの成果をまとめた“Comparative Studies on Pharmacopoeial Definitions, Requirements and Information for Crude Drugs among FHH Member Countries”を作成し、印刷を行った。

C-6 一般用漢方処方見直しを図るための調査研究

昨年度の研究により、各処方の処方内容（構成生薬）、効能効果（使用方法）、処方の著名度を根拠として、既収載処方と新規処方を合わせて、基本処方210と類方89に分類した。本年度は、この分類案に従って、既収載処方について見直し、「一般用漢方処方の手引き既収載処方改定案」を作成した。本見直しでは、まず、漢方処方の本来の考え方に従い、全ての処方に、「しばり」を入れ、処方毎に処方に適した人を特定し、「しばり」と連動した効能効果を記述した。さらに、国民によりわかりやすい効能効果とするため、「アレルギー性鼻炎」や「四十肩」、「寝違え」など現代人に合った効能を盛り込み、分かりにくい「胃アトニー」のような表現は、「胃腸虚弱」と書き換えた。また、個々の表現も、よりきめの細かい表現に改訂した。さらに、原典等の誤り

を訂正するとともに、個々の改正に対応した用法用量の記載の変更を行い、また解説の記述もより充実させた。さらに従来から記述に混乱がみられた、シヨウガ関係の記述、朮類生薬についても、局方と対応させた記述とした。

D. 結論

一般用漢方処方の見直しに資するための有用性評価手法として、AURを提唱し、長期服用モデルとして「加味逍遙散」、短期服用モデルとして「葛根湯」の二種類の処方を用いてパイロット調査を行った。その結果、「加味逍遙散」については101例、「葛根湯」については77例の調査例の回収が得られた。また、医師の受診が必要な有害事象等、重大なトラブルは生じなかった。回収した調査例を解析した結果、本調査デザインは漢方薬の有用性評価の手法として有効な手段であり、また調査薬局の選定法や調査項目等の改善によりさらに有用な情報が得られる可能性が高いことが示唆された。また、実験動物を用いた実証的研究により、現行210処方では、効能効果が「にきび」となっているものの、臨床の現場ではアレルギー症状の治療によく用いられる清上防風湯投与群において、再現性よく皮膚炎症状の軽減、進展の抑制が認められた。さらに、一般用処方の安全性確保のため、3生薬について、局方収載を目的として、確認試験法を作成した。

ATC分類に関する研究では、「主薬」を使う方法、「基本処方」をベースとする方法、「漢方的概念」を使う方法が開発され、それに応じてATCコードが付与された。また、漢方処方のローマ字表記法を決定した。この表記法は、日本薬局方に反映されるほか、主要3学会の学会誌への掲載の準備が整っており、各学会の投稿規定に反映される予定である。

漢方処方の国際調和に関する研究では、FHHの日本での活動を支援し、日本からの情報発信に貢献

した。

一般用漢方処方見直しを図るための調査研究では、一般用漢方処方の手引き既収載処方改定案を作成した。来年度は、昨年度作成した「新一般用漢方処方・新規収載候補処方のしぼり及び効能効果案」を元にして、他の分担研究の成果も反映させながら、新規収載処方について、本年度作成した「一般用漢方処方の手引き既収載処方改定案」の中に、新規収載処方が組み込めるように、作業を行う予定である。

E.健康危機情報

特になし。

E.研究発表

個々の研究報告に記載した。

分担研究課題 一般用漢方処方を見直しを図るための調査研究

分担研究者 国立医薬品食品衛生研究所 生薬部長 合田幸広

一般用漢方製剤については、昭和 40 年代末に当時の厚生省より 210 の処方について承認審査の内規が公表された。その後 30 年ほどが経過する中で、生活環境の変化や急激な人口の高齢化に伴う疾病構造の変化等に伴い、210 処方が現在の様々な国民のニーズに合致しなくなってきた面もある。そこで本研究では、現在の疾病構造にあわせ、より現代のニーズに即した一般用漢方処方案を作成することを目的として検討をおこなっている。本年度は従来の 210 処方収載の処方について、一般用医薬品承認審査合理化等検討会の中間報告書での提言に対応し、しばりの明確化と、国民にわかりやすい効能効果を検討するとともに、原典の誤りの訂正、解説の充実等の見直しを行い、一般用漢方処方の手引き既収載処方改定案を作成した。

協力研究者

佐竹元吉 お茶の水女子大学生生活環境研究センター教授
寺沢捷年 富山医科薬科大学教授 21 世紀 COE 拠点リーダー
中田敬吾 医療法人聖光園細野診療所院長
花輪壽彦 北里研究所東洋医学研究所所長
三上正利 日本薬剤師会薬局製剤・漢方委員会副委員長
中村高敏 独立行政法人医薬品医療機器総合機構一般薬等審査部主任審査官
糸数七重 国立医薬品食品衛生研究所生薬部
大窪敏樹 日本漢方生薬製剤協会
松本良三 日本漢方生薬製剤協会
高橋喜久美 日本漢方生薬製剤協会
上森政和 日本漢方生薬製剤協会

A. 研究目的

本研究は、一般用医薬品承認審査合理化等検討会の中間報告書での提言を受け、一般用漢方処方 210 処方の具体的な見直しを最終目的として、研究サイドからの知見を集める目的で行われる。

現在、一般用医薬品として承認審査の内規が公表されている漢方処方は 210 種類存在し、一般的に「210 処方」と称されている。このいわゆる 210 処方は昭和 45 年から 46 年にかけて、大塚敬節、浅野正義、菊谷豊彦、西本和光の諸先生方を委員とする「漢方打合せ会」により選定され、昭和 47 年から日薬連薬制委員会漢方専門委員会で原案を作成を開始し、20 数回に渡る審議の後、一般用医薬品として承認される漢方 210 処方について、昭和 49 年に、その成分、用法、用量、効能効果など具体的

な基準が公表され、昭和 50 年に「一般用漢方処方の手引き」として刊行されたものである。しかし、近年、急速に高齢化が進行し、また生活習慣病やアレルギー性疾患等が一般化し、一方では衛生施設の充実化が進んだために駆虫薬等の使用頻度が低下するなど、旧来の 210 処方制定時とは疾病構造が大きく変化している。このため、旧来の 210 処方では、一般用医薬品としての国民のニーズに答えられなくなっている面もあり、見直しが必要と見られる。平成 14 年 11 月 8 日付け一般用医薬品承認審査合理化等検討会による中間報告書「セルフメディケーションにおける一般用医薬品のありかたについて」の「V. 提言－具体的な方策」中に、「1 - (3) 漢方薬・生薬の活用 1) 一般用漢方処方の見直し」の資料 14 として提言された。

本見直しは、漢方医学、生薬学全体に影響を与えるものと考えられる。従って本研究では国民のニーズに答えるため、特に前述の資料中の「1. 処方の選別」及び「2. 処方内容の改正」を受け、東洋医学会、和漢医薬学会、生薬学会、薬剤師会等の関係の深い研究者により、疾病構造の変化等に対応した追加・削除処方の選定に関して十分な議論を行い、新 210 処方案を作成する。さらに、しばり、効能効果についても、研究者により今後の議論の基礎になるものを作成する。ついで、効能効果、用法用量等、具体的な基準設定について、業界団体のメンバーを加え最終的な見直し案を作成する。同時に、従来の方方について、中間報告書の趣旨に従い、成分分量、用法用量、効能効果の変更を検討する。

B. 研究方法

平成 15 年度は、厚生労働省審査管理課と連

絡をとりながら、東洋医学会、生薬学会、和漢医薬学会、薬剤師会等を代表する漢方研究者 5 人により、一般用漢方処方見直しのための検討班を設立し、疾病構造の変化等に対応した、追加・削除処方の選定に関して十分な議論を行い、新規収載すべき候補として新たに 83 処方を選んだ。次いで、現行の 210 処方の構成方法を根本的に見直し、各処方の処方内容（構成生薬）、効能効果（使用方法）、処方の著名度を根拠として基本処方と類方に分類した。その結果、基本処方が 210、類方が 83 となった。そこで、これらの処方について、「新一般用漢方処方案」とするとともに、新規収載候補について、「新一般用漢方処方・新規収載候補処方のしばり及び効能効果案」を作成した。本年度は、新たに日本漢方生薬製剤協会からのメンバーを加えた拡大検討班を 5 回開催し、従来の方方について、「しばり」、効能効果等の見直しについて検討した。

なお、本研究には、直接的なヒト資料及び試料を用いず、倫理面で配慮が必要な場合が考えられない。

C. 研究結果

昨年度の研究により、各処方の処方内容（構成生薬）、効能効果（使用方法）、処方の著名度を根拠として、既収載処方と新規処方を合わせて、基本処方 210 と類方 89 に分類した。本年度は、この分類案に従って、既収載処方について見直し、改訂案を作成した。本見直しでは、まず、漢方処方の本来の考え方に従い、全ての処方に、「しばり」を入れ、処方毎に処方に適した人を特定し、「しばり」と連動した効能効果を記述した。さらに、中間報告をうけて、国民によりわかりやすい効能効果

とするため、「アレルギー性鼻炎」や「四十肩」、「寝違え」など現代人に合った効能を盛り込み、分かりにくい「胃アトニー」のような表現は、「胃腸虚弱」と書き換えた。また、例えば葛根湯の効能効果のひとつである「感冒」も、「感冒の初期（汗をかいていないもの）」に変えるなど、よりきめの細かい表現とした。さらに、原典等の誤りを訂正するとともに、前述した改正に対応した用法用量の記載の変更を行い、また解説の記述もより充実させた。

さらに従来から記述に混乱がみられた、ショウガ関係の記述は、局方での生姜、乾姜の定義が明確になったことを受けて、ヒネショウガ（従来の生姜）、生姜：ショウキョウ（従来の乾生姜）、乾姜：カンキョウに、統一記載を行った。また、用法・用量に疑問が持たれる点についても、研究班で検討し、訂正を行った。さらに、朮類生薬について、薬剤師会の漢方業務指針を参考にしながら、検討班で議論し、蒼朮、白朮が明確なものについては、その旨を記載した。また、今後の改訂等の作業を考えて、本文は、Word の file で、解説の成分・分量に関する表は、Excel file で作成した。詳しい内容は、別添の「一般用漢方処方の手引き既収載処方改定案」を参照のこと。

D. 考察

「一般用漢方処方の手引き既収載処方改定案」は、基本処方と類方とに分類し、基本処方の枝番に類方が分類されている。そのため、類方が基本処方とどのように、「しぼり」や効能効果の面で違うか明確になった。また、解説も、その点がより明らかになるように心がけた。来年度は、昨年度作成した「新一般用漢方処方・新規収載候補処方のしぼり及び効

能効果案」を元にして、新規収載処方について、本年度作成した「一般用漢方処方の手引き既収載処方改定案」の中に、新規収載処方が組み込めるように、作業を行う予定である。

また、新一般用処方中に使用されている生薬については、引き続き、「一般用漢方処方の品質及び安全性確保のための研究」で、より充実した規格を作成する予定である。

E. 健康危機情報

特になし

F. 研究報告

学会発表等

- 1) 合田幸広 「漢方生薬製剤に関する最近の話題」日本漢方生薬製剤協会総会講演会 2004.5 (東京)
- 2) Y. Goda, "Quality Control of Herbal Medicines in Japan" 植物製品の品質評価に関する科学的アプローチに関するワークショップ 2004.9 ミシシッピー大
- 3) 合田幸広 「一般用漢方処方の有用性情報」セルフメディケーション推進学術フォーラム 第2年会 2004.11 (東京)
- 4) 合田幸広 「生薬・漢方に関する最近の話題」防菌防黴学会第16回生薬漢方製剤の微生物および異物汚染対策ならびに品質管理に関するシンポジウム 2004.12 (大阪)

誌上発表等

- 1) 合田幸広 「生薬・漢方製剤に関する最近の話題」防菌防黴 32(8), 387-391 (2004).

厚生労働科学研究補助金(医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス総合研究事業)
分担研究報告書

分担研究課題 一般用漢方処方of有用性評価(EBM 確保)のための
手法の確立に関する研究

分担研究者 国立医薬品食品衛生研究所 生薬部長 合田 幸広

昨年度より、薬剤師研修センター・日本漢方生薬製剤協会・日本大衆薬工業協会薬制委員会・大学関係者・薬局薬剤師の協力を得て、漢方薬の有用性評価の手法としての使用実態調査の確率に取り組んでいる。本年度は昨年度の使用実態調査デザインに基づき、長期服用モデルとして「加味逍遥散」、短期服用モデルとして「葛根湯」の二種類の処方を用いてパイロット調査を行った。その結果、「加味逍遥散」については101例、「葛根湯」については77例の調査例の回収が得られた。また、医師の受診が必要な有害事象等、重大なトラブルは生じなかった。回収した調査例を解析した結果、本調査デザインは漢方薬の有用性評価の手法として有効な手段であり、また調査薬局の選定法や調査項目等の改善によりさらに有用な情報が得られる可能性が高いことが示唆された。

研究協力者

荻原幸夫 名城大学薬学部臨床漢方治療学教授
佐竹元吉 お茶の水女子大学生生活環境センター教授
花輪壽彦 北里研究所東洋医学研究所所長
平井俊樹 日本薬剤師研修センター専務理事
三上正利 日本薬剤師会薬局製剤・漢方委員会副委員長
西川 徹 日本大衆薬工業協会薬制委員会副委員長、薬制常任委員、スイッチ OTC 検討部会長
北山日出男 日本大衆薬工業協会スイッチ OTC 検討部会副部会長
大窪敏樹 日本漢方生薬製剤協会一般用製剤委員会委員長
松本良三 日本漢方生薬製剤協会一般用製剤委員会副委員長
中村高敏 国立医薬品食品衛生研究所生薬部
糸数七重 国立医薬品食品衛生研究所生薬部

A. 研究目的

近年の急速な高齢化の進行や疾病構造の変化、生活の質(QOL)の追求の傾向等に伴い、自分の健康に強い関心を持つ国民が増加し、一般消費者が薬剤師のアドバイスを受けて薬局で一般用医薬品を購入し、使用するというセルフメディケーションの考え方が広がりつつある。このため、一般用意品のあり方等に関する再検討及び国民の新たなニーズに対応し得る一般用医薬品の育成が必要とされ、そのための有効な評価方法が必要とされている。中でも漢方薬に関しては、効能効果が比較的穏やかであること、慢性疾患への長期的な使用を目的とするなど、実際の使用において有用性の評価が困難であることがこれまで指摘されており、一般用漢方処方をEBMとして確立するためには、一般用漢方処方の有用性(有効性・経済性・社会性等)を評価する新しい評価手法の確立が必要とされる。本研究は、新しい評価

方法として一般用漢方薬の使用実態調査を提案し、その確立に向けてのパイロット的な調査研究 (Actual Use Research: AUR) を行うものである。

B. 研究方法

研究調査は『一般用漢方処方 の パイロット使用実態調査研究 AUR (Actual Use Research) 調査計画書』(資料 1) に記載の通りに行った。

漢方処方を通常取り扱っている薬局と契約を結び、調査実施薬局と定めた。調査実施薬局において、実際に調査に携わる薬剤師である調査薬剤師が、購入目的で来店した消費者に対して『一般用漢方処方葛根湯 (加味逍遙散) のパイロット使用実態調査参加についての説明書および同意書』

(資料 2-1 および 2-2) を用いて本調査研究に関する説明を行い、同意が得られた消費者を調査協力者とした。調査使用薬として今回は『葛根湯エキス顆粒 S カネボウ (カネボウ株式会社製葛根湯エキス製剤)』および『カミセーヌ「コタロー」 (小太郎漢方製薬株式会社製加味逍遙散エキス製剤)』を使用し、これを通常の販売形態にて販売した上で、漢方処方服用に対する満足度をアンケート方式にて調査した。

アンケートは調査薬剤師が調査開始時および終了時に調査協力者にインタビューを行いながら記入する調査記録票 (資料 3-1 および 3-2) および調査協力者が調査使用薬服用中および服用後に記入する調査協力者日誌 (資料 4-1 および 4-2) で構成し、調査薬局は調査終了後にこれらの資料を事務局まで返送するものとした。回収した資料に関して統計処理を行い、これらのアンケート調査が一般用漢方処方の有用性評価手法として有効であるかどうかについて検討を行った。

また、調査薬局の作業の補助として調査協力者情報記録票 (資料 5) を作成した。ただし、事務

局が資料として回収したものは調査協力者が匿名化されている調査記録票および調査協力者日誌のみである。

なお、調査協力者の募集は、啓蒙ポスター (資料 6-1 および 6-2) を調査薬局の店頭に張り出していただくことで行った。

既に一般用医薬品として承認されている製品であることから、重篤な有害作用の出現の可能性は低いと考えられるが、有害作用が出現したときに備え、調査協力医師を定め、万が一有害作用が出現した際に、調査薬剤師が調査協力医師より適切な助言が得られるように取り計らった。

調査協力者に対しては、加味逍遙散では 7000 円分、葛根湯では 3000 円分の図書カードあるいはパスネットにて調査協力に対する謝礼を支払った。謝礼の金額はそれぞれの調査使用薬の定価の約 1.5 倍程度となっている。

(倫理面への配慮) 本研究においては、研究対象者の不利益・危険性を排除するため、インフォームド・コンセントや緊急時の対応等について十分に討議を行い、国立医薬品食品衛生研究所倫理委員会の審査を経て実施している。

C. 研究結果

C-1. 加味逍遙散を用いた調査研究

本調査研究は 2004 年 6 月～9 月の 4 ヶ月間にわたって調査協力者を募集して行った。調査期間としては、季節の変わり目であることや冷房の多用が予想され気温の急激な変化にさらされることが多くなることから加味逍遙散の適応となるような不定愁訴の訴えが増加すると考えられる時期を選択した。本調査に使用した加味逍遙散製剤『カミセーヌ「コタロー」』の販売元である小太郎漢方製薬株式会社に依頼し、その販路を利用して調査実施薬局を募り、全体で 29 薬局の参加協力を得た。なお、今回の調査に参加した薬局は、

いわゆる「漢方相談薬局」が中心となっていた。

調査を行った結果、105例のエントリーが得られ、最終的には101例の調査結果の回収が得られた(4例は回収が得られなかった)。ただし回収された例には3例の中止例および中断例が含まれる(表1)。調査開始日と開始数の推移について検討したところ、調査例の半数以上が調査開始後1ヶ月以内にスタートしており、またその過半数が調査開始直後の10日のうちにスタートしていることがわかった。また、調査終了1ヶ月前より、再度の調査例収集の依頼を行い、有効であった(図1)。調査日数は20日~21日が80%以上であり、調査協力者の殆どが服薬終了直後に再来店していることが示された(図2)。同意を得るまでに要した時間は図3のとおりであり、80%以上が説明開始から10分以内に同意を得ていた。30分以上を要したケースについては、調査の説明以外にも相談等があったことが長くたった由の記載があった。

調査協力者のプロフィールを図4および表2に示す。調査協力者は25歳-67歳の間に分布していたが、最も多かったのは40代後半~50代前半であった(図4A)。また、BMI値を検討したところ「やや痩せ気味」~「ふつう」の体型の人が多かった(図4B)。ただし、BMI値18.5未満の低体重者が9名含まれていた。また、加味逍遙散の服用希望の理由となる主症状は(図4C)に示すとおりであった。また、加味逍遙散の服用経験と「主症状」の罹病期間を検討したところ、調査協力者は主症状を感じるようになってから1年以上を経過しているものが多かった(図4E)、加味逍遙散の服用経験については今回が初めてという者が過半数であった(図4D)。ところで、今回の調査では、主症状以外の他の病気の有無および併用治療の有無についても調査を行ったが、主症状以外の病気の有無では3例、併用治療について

は35例で調査記録票と調査協力者日誌の記述が一致しておらず、調査協力者の実態に関して正確な情報を得る上で調査薬剤師と調査協力者の両者にアンケートを記載させることの重要性が示唆された(表2)。

また、服用状況について確認したところ図5の通りであり、服用錠数については50%以上の協力者が規定どおりの服薬を行っていた。ただし服用タイミングについては朝・昼・夕の食前あるいは食間という規定に従って服用していたものは32例のみであり、その他は表3のように様々なタイミングで服用を行っていた。

理解度・遵守状況については表4の通りの結果が得られた。ただし、「良い・普通・悪い」について特に明確な判断基準を設けなかったため、これらの数値は薬剤師の主観によるところが大きいと考えられる。

また、薬剤師の効果に関する印象評価については、薬剤師の85%(表5A)、調査協力者の75%(表5B)が加味逍遙散に有用性や効果を感じていることが示された。また、薬剤師・調査協力者の双方で、加味逍遙散を好ましくない薬剤であると感じた、あるいは服用によって病状が悪化したと感じた例はなかった。また、両者の評価の差異をスコア化したところ、約50%の例で薬剤師と協力者の評価は一致していたが、総合的に見ると薬剤師のほうがやや高い評価を下していることがわかった(図6)。これは、薬剤師は全体の健康状態が改善していれば薬効を評価するのに対し、協力者では主訴が改善されないかぎり低い評価を下す傾向があることがコメント等から示唆されている。

最後に本調査に対する調査協力者の印象評価は表6のとおりであった。「やや満足」まで含めると75%程度の協力者が本調査になんらかのよいイメージを感じたことが示された。

C-2. 葛根湯を用いた調査研究

2004年10月～12月にかけての3ヶ月間に行った。調査期間は、葛根湯の主要な適応である感冒が流行しやすく、調査協力者が得られやすいと考えられることからこの時期に選定された。

本調査に使用した葛根湯製剤『葛根湯エキス顆粒Sカネボウ』の販路を利用して調査実施薬局を募ったところ、12薬局の参加協力が得られた。葛根湯は服用期間が短いことから、1薬局で多数の調査例が得られると考え、本調査においては参加薬局数を限定した。本調査の参加薬局は、いわゆる「ドラッグストアのチェーン店」がほとんどであった。

また、加味逍遙散を用いた調査では、実際に実行委員が調査実施薬局に行くことはなく、薬局とは電話とFAXのみのやりとりで調査を行ったが、本調査においては調査の実態を確かめるため、実行委員が直接薬局に出かけ、実施状況の確認を行った。

実施状況の確認は調査開始約一ヵ月後の11月10日から約一週間にわたって各薬局を訪問して行った。その結果、啓蒙ポスターの掲示状況や、調査を実施するにあたってデザイン段階では予想できなかった現場での問題点等についての情報が得られた。薬剤師が積極的に調査に取り組んでいる薬局では、商品棚とカウンターの両方に啓蒙ポスターが張り出され、積極的に調査協力者の募集を行っていた。しかし、約半数の薬局ではポスターの掲示がされていなかった。理由としては、調査薬剤師がその曜日は不在であるためにポスターをはずしている・セール期間に入ったため忙しくて調査の続行が不可能なためポスターを外した・客の回転が速く薬剤師が多忙なためポスターでの協力者の募集は行えない等の事項が挙げられた。

規定の調査期間内に、77例のエントリーが得ら

れ、77例全ての回収が得られた。アンケートの内容については今後解析していく予定である。

D. 考察

加味逍遙散については、いわゆる「漢方相談薬局」に協力をいただき、調査を行った。その結果105例のエントリーが得られ、101例が回収できた。アンケート結果を解析したところ、本調査により、調査協力者のプロフィールや服薬状況、薬剤に対する印象評価等についての情報が調査協力者本人と調査薬剤師の両者から同時に得られ、解析可能なデータが得られた。よって、本調査方法は一般用漢方処方of有用性評価として実用化可能であることが示唆された。今後は漢方薬に特徴的な概念である「証」等についてもアンケートから数値化することが可能なように、調査記録票・調査協力者日誌を改善していくことが望ましい。

一方、葛根湯については規定の期間調査協力者を募集したが、結果的には77例の調査例しか得られなかった。これは、葛根湯が常備薬的性格を持っており、発症してから店頭で購入する薬剤ではないことから、葛根湯の購入者が今回の調査の対象となりにくかったこと、本調査のデザインが薬局の立地や客層等には不向きであったこと等が理由として考えられる。そのため、今後は調査をデザインするにあたり、薬剤の種類や調査実施薬局の立地や客層等に適応したものになるよう考慮すべきであることが示唆された。

また、葛根湯を用いた調査に関しては、調査薬局を訪問し、実施状況を確認した。ポスターの掲載や実施状況の細部については実際に薬局を訪問しなければわからないことも多いと考えられたことから、本調査における期間中少なくとも1回以上の薬局訪問の必要性が強く示唆された。

E. 結論

- ・ 薬局・薬剤師ベースの一般用漢方処方 の有用性評価法として、AUR を実行することが可能であった。
- ・ 薬剤師と調査協力者の薬剤への印象評価には相関性が観察された。
- ・ 選択基準を明確にすることで、「証」の概念を取り込むことが可能であった。また、観察項目をさらに工夫することにより、調査協力者の「証」と薬剤の適合について評価することが可能と考えられる。
- ・ 調査の対象となる薬剤および調査実施薬局の営業形態によって調査デザインを変更する必要がある。
- ・ 調査期間中の薬局訪問は、実施状況を把握する上から非常に重要であり、必須である。

F. 健康危機情報

特になし。

G. 研究発表

(学会発表等)

- 1) 合田幸広 “漢方生薬製剤に関する最近の話題” 日本漢方生薬製剤協会総会講演会 2004年5月20日 (東京)
- 2) 糸数七重、合田幸広、荻原幸夫、佐竹元吉、花輪壽彦、村主明彦、平井俊樹、三上正利、中村高敏、日本漢方生薬製剤協会、日本大衆薬工業協会 “一般用漢方処方「加味逍遥散」を用いた使用実態調査研究 AUR (Actual Use Research) について” 日本生薬学会第51回年会 2004年9月9-10日 (神戸)
- 3) 合田幸広 “一般用漢方処方の有用性情報” セルフメディケーション推進学術フォーラム第2年会、2004年11月27日 (東京)

4) 合田幸広 “生薬・漢方に関する最近の話題” 防菌防黴学会第16回生薬漢方製剤の微生物および異物汚染対策ならびに品質管理に関するシンポジウム 2004年12月13日 (大阪)

5) 糸数七重、合田幸広 “一般用漢方処方を用いた使用実態調査研究 AUR について” 日本薬学会第125年会 2005年3月29-31日 (東京)

(論文等)

- 1) 合田幸広、糸数七重「一般用漢方処方の見直しに資するための有用性評価手法の検討」東洋医学雑誌 accepted (2005)

	加味逍遙散	葛根湯
参加薬局	29	12
エントリー数	105	77
回収数(うち中止・中断)	101(3)	77(0)
脱落数	4	0

表1. AUR 実施結果

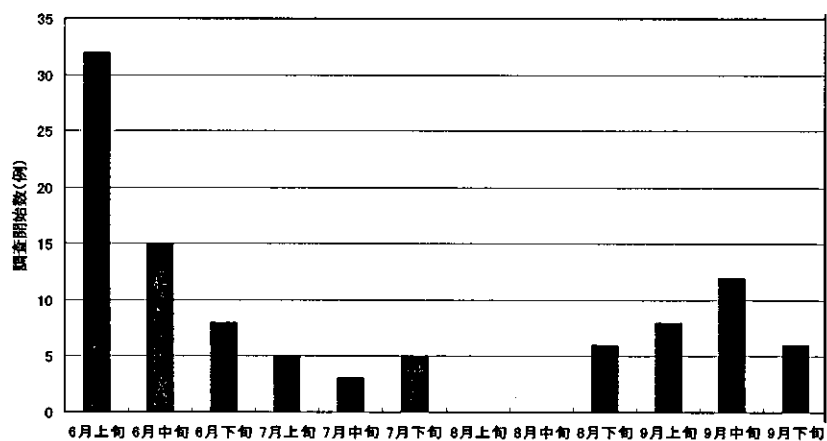


図1. 調査開始日と開始数の推移

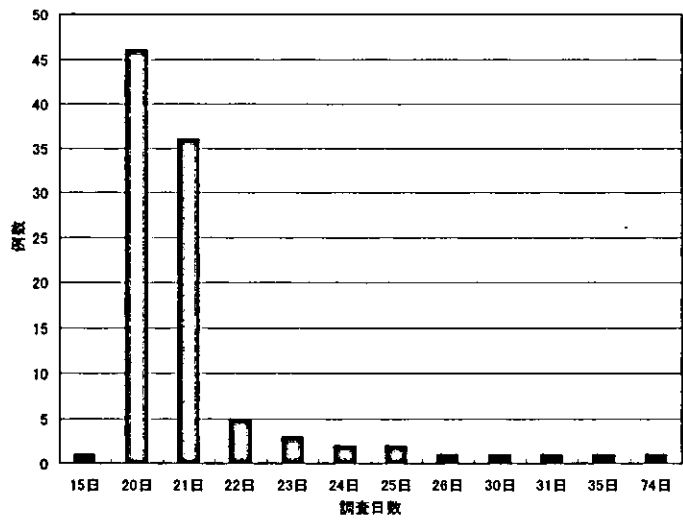


図2. 調査日数

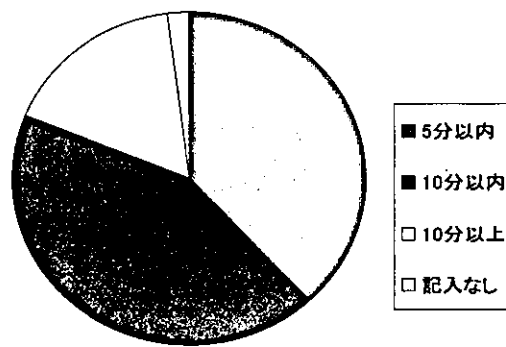


図3. 同意取得に要した時間

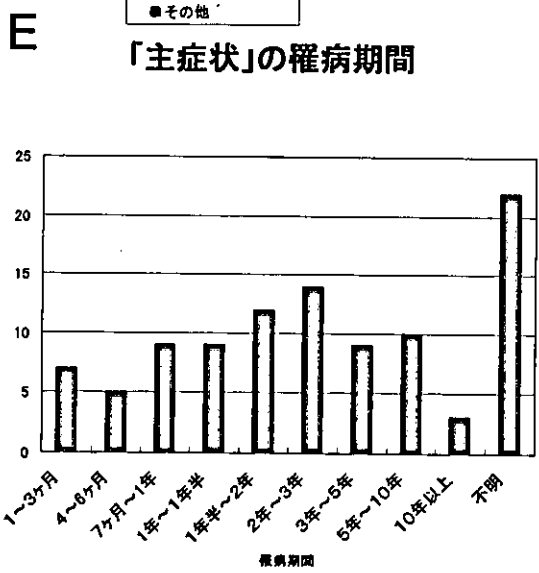
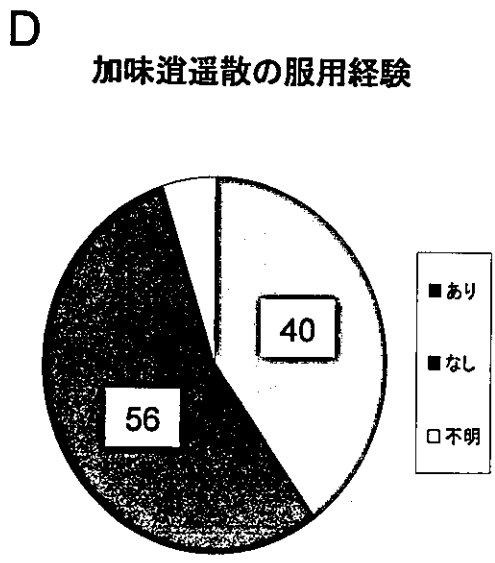
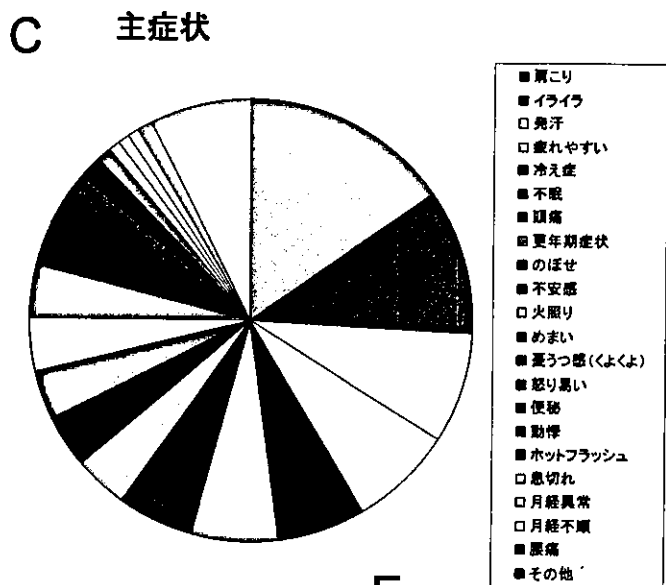
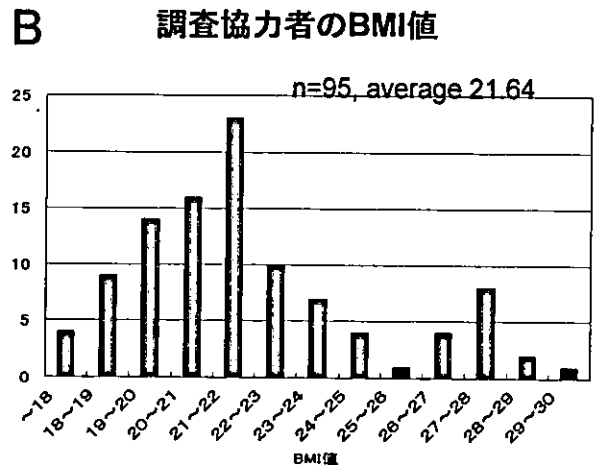
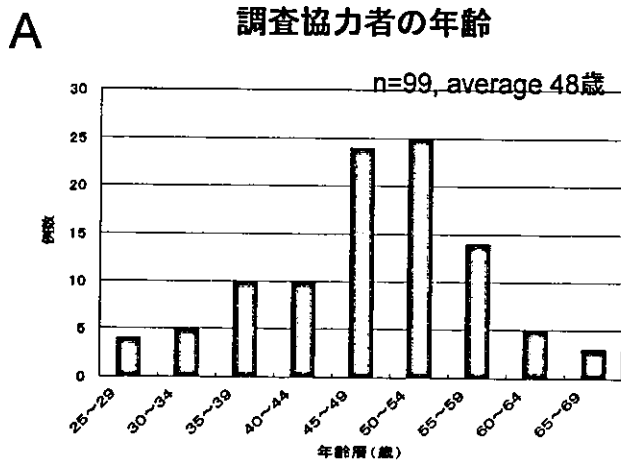


図4. 調査協力者のプロフィール