

解 説

## 最近の生薬行政の動き

### —生薬関連分野における第15改正日本薬局方第一追補の改正点を中心に—

川原 信夫

#### 1. はじめに

2006年4月に第15改正日本薬局方が施行された。本薬局方は、第14改正日本薬局方まで継承された二部構成（第一部：繁用される原薬たる医薬品及び基礎的製剤，第二部：混合製剤及びその原薬たる医薬品）を統合し，通則，生薬総則，製剤総則，一般試験法及び医薬品等並びに生薬等に分別された医薬品各条から構成された，新しい薬局方として誕生した。生薬関連分野においても6種の漢方処方エキスが新規収載される等，大きな改正が行われた。しかし生薬，漢方処方エキスに関するさらなる品質の向上，新規試験法，規格値の導入等を目的として，日本薬局方生薬等委員会では引き続き第15改正日本薬局方第一追補（2007年10月施行予定）へ向けた新規収載品目の選定，各種試験法の検討，規格値の設定等について検討を行っている。

本報では，生薬関連分野における第15改正日本薬局方第一追補へ向けての検討事項を中心に解説するとともに，近年問題となってきた生薬中の残留二酸化硫黄に関する実態調査について述べる。さらに2002年より開始された「生薬・薬用植物に関する国際調和のための西太平洋地区討論会」(FHH: Western Pacific Regional Forum for the Harmonization of Herbal Medicines)における日本の生薬に関する国際調和への取り組みについてもその一端を紹介する。

#### 2. 生薬関連分野における第15改正日本薬局方第一追補へ向けての検討事項

日本薬局方生薬等委員会では，第15改正日本薬局方第一追補へ向けた生薬関連分野の検討を行い，以下に示す17項目について新規収載並びに改正等を行った。

##### 1) 生薬総則の改正点

サンザシ，ゼンコ，ドクカツ，ビャクゴウ，ヤクモソウ，ウコン末及びエンゴサク末の7品目が医薬品各条，生薬等に新規収載されることとなり，生薬総則及び生薬試験法を適用する品目の追加を行った。

##### 2) 製剤総則の改正点

エキス剤については(1)のエキス剤の定義の実態にあわせて「通例」を追加した。

チンキ剤については(2)の冷浸法における製法を実態に合うように変更した。

流エキス剤については(4)の重金属試験法についてフェノールフタレイン試薬を用いて検液の調製を行う方法へ変更した（エキス剤については15局で変更済）。

##### 3) 第十五改正第一追補における新規収載品目

以下の7品目が新規収載されることとなった。

##### (1) サンザシ CRATAEGI FRUCTUS (山査子)

本品は1) サンザシ *Crataegus cuneata*

Siebold et Zuccarini 又は 2) オオミサンザシ *Crataegus pinnatifida* Bunge var. *major* N. E. Brown (*Rosaceae*) の偽果をそのまま又は縦切もしくは横切したものである。

確認試験 (薄層クロマトグラフィー〈2.03〉): ヒペロシド。

乾燥減量〈5.01〉: 17.0%以下。

灰分〈5.01〉: 4.0%以下。

エキス含量〈5.01〉: 希エタノールエキス8.0%以上。

#### (2) ゼンコ PEUCEDANI RADIX (前胡)

本品は 1) *Peucedanum praeruptorum* Dunn 又は 2) ノダケ *Angelica decursiva* Franchet et Savatier (*Peucedanum decursivum* Maximowicz) (*Umbelliferae*) の根である。

確認試験 (薄層クロマトグラフィー〈2.03〉): 1) *Peucedanum praeruptorum* Dunn ((±)ーブ ラエルプトリン) 2) *Angelica decursiva* Franchet et Savatier (ノダケニン)。

乾燥減量〈5.01〉: 13.0%以下。

灰分〈5.01〉: 7.0%以下。

酸不溶性灰分〈5.01〉: 2.0%以下。

エキス含量〈5.01〉: 希エタノールエキス 20.0%以上。

#### (3) ドクカツ ARALIAE CORDATAE RHIZOMA (独活)

本品は ウド *Aralia cordata* Thunberg (*Araliaceae*) の通例、根茎である。

確認試験 (薄層クロマトグラフィー〈2.03〉): pimaric acid, isopimaric acid 及び *entkaurenoic acid* の混合スポット。

乾燥減量〈5.01〉: 12.0%以下。

灰分〈5.01〉: 9.0%以下。

酸不溶性灰分〈5.01〉: 1.5%以下。

エキス含量〈5.01〉: 希エタノールエキス15.0%以上。

#### (4) ビャクゴウ LILII BULBUS (百合)

本品は オニユリ *Lilium lancifolium* Thunberg, ハカタユリ *Lilium brownii* F. E. Brown var. *colchesteri* Wilson, *Lilium brownii* F. E. Brown 又は *Lilium pumilum* De Candolle (*Liliaceae*) のりん片葉を、通例、蒸

したものである。

確認試験 (薄層クロマトグラフィー〈2.03〉): レガロシド A, B。

乾燥減量〈5.01〉: 16.0%以下。

灰分〈5.01〉: 4.5%以下。

エキス含量〈5.01〉: 希エタノールエキス 8.0%以上。

#### (5) ヤクモンソウ LEONURI HERBA (益母草)

本品は メハジキ *Leonurus japonicus* Houttuyn 又は *Leonurus sibiricus* Linné (*Labiatae*) の花期の地上部である。

確認試験 (薄層クロマトグラフィー〈2.03〉): スタキドリン。

乾燥減量〈5.01〉: 12.0%以下。

灰分〈5.01〉: 10.0%以下。

酸不溶性灰分〈5.01〉: 2.0%以下。

エキス含量〈5.01〉: 希エタノールエキス 12.0%以上。

#### (6) ウコン末 CURCUMAE RHIZOMA PULVERATUM (鬱金末)

本品は「ウコン」を粉末としたものである。

確認試験 (薄層クロマトグラフィー〈2.03〉): クルクミン。

純度試験: 重金属〈1.07〉10 ppm 以下, ヒ素〈1.11〉5 ppm 以下。

乾燥減量〈5.01〉: 17.0%以下 (6時間)。

灰分〈5.01〉: 7.5%以下。

酸不溶性灰分〈5.01〉: 1.0%以下。

エキス含量〈5.01〉: 希エタノールエキス9.0%以上。

#### (7) エンゴサク末 CORYDALIS TUBER PULVERATUM (延胡索末)

本品は「エンゴサク」を粉末としたものである。

確認試験 (薄層クロマトグラフィー〈2.03〉): コプチン, デヒドロコリダリン, コリダリン  
純度試験: 重金属〈1.07〉10 ppm 以下, ヒ素〈1.11〉5 ppm 以下。

乾燥減量〈5.01〉: 15.0%以下 (6時間)。

灰分〈5.01〉: 3.0%以下。

成分含量測定法 (液体クロマトグラフィー〈2.01〉): デヒドロコリダリン0.08%以上。

## 4) 収載品目の名称変更

「クレオソート」の日本名を「木クレオソート」、英名を「Wood Creosote」、別名を「クレオソート」に変更した。

## 5) 基原種の和名変更

コウボクの和名を「ホウノキ」から「ホオノキ」に変更した。

## 6) 生薬の性状の項の変更

市場流通品の現状を鑑み、ジオウの性状の項を「本品は、通例、細長い紡錘形を呈し、長さ5～10cm、径0.5～1.5cm」から「本品は、通例、細長い紡錘形を呈し、長さ5～10cm、径0.5～3.0cm」に変更した。

## 7) 純度試験における重金属限度値の新規設定

以下の46品目について純度試験における重金属限度値を新規設定した。

重金属〈1.07〉10 ppm 以下（第3法）：ウコン、ウヤク、エンゴサク、オンジ、オンジ末、カシュウ、ガジュツ、キョウカツ、クジン、クジン末、コウブシ、コウブシ末、サンキライ、サンキライ末、サンヤク、サンヤク末、ジコッピ、ショウマ、センキュウ、センキュウ末、ソウハクヒ、チクセツニンジン、チクセツニンジン末、チモ、チョレイ、チョレイ末、テンマ、テンモンドウ、バイモ、ハマボウフウ、ビャクシ、ブシ、ブシ末、ポウコン、ポウフウ、リュウタン、リュウタン末、リュウキョウ（38品目）。

重金属〈1.07〉30 ppm 以下：ウウルシ流エキス、カンゾウエキス、カンゾウ粗エキス、キョウ流エキス、コンズランゴ流エキス、ベラドンナエキス、ホミカエキス、ロートエキス（8品目）。

## 8) 純度試験におけるヒ素限度値の新規設定

以下の59品目について純度試験におけるヒ素限度値を新規設定した。

ヒ素〈1.11〉5 ppm 以下（第4法）：イレイセン、ウゴン、ウヤク、エンゴサク、オウレン、オウレン末、オンジ、オンジ末、カシュウ、ガジュツ、

カノコソウ、カノコソウ末、カンキョウ、キョウカツ、クジン、クジン末、ゲンチアナ、ゲンチアナ末、コウブシ、コウブシ末、コロンボ、コロンボ末、サイシン、サンキライ、サンキライ末、サンヤク、サンヤク末、ジコッピ、シコン、ショウマ、セネガ、セネガ末、センキュウ、センキュウ末、センコツ、ソウハクヒ、チクセツニンジン、チクセツニンジン末、チモ、チョレイ、チョレイ末、テンマ、テンモンドウ、トコン、トコン末、バイモ、ハマボウフウ、ビャクシ、ビャクジュツ、ビャクジュツ末、ブシ、ブシ末、ポウコン、ポウフウ、モッコウ、リュウタン、リュウタン末、リュウキョウ、ロートコン。

## 9) 純度試験法の変更

ソヨウの基原は「葉及び枝先である」との記載があり、茎は含まれていないため、ソヨウの純度試験の記載内容を「(1)茎 本品は径3mm以上の茎3.0%以上を含まない」から「(1)茎 本品は径3mm以上の茎を含まない」に変更した。

## 10) 新規確認試験法の設定

エンゴサクに関して TLC 法を用いた新規確認試験法を設定した。

展開溶媒：「メタノール/酢酸アンモニウム溶液（3→10）/酢酸（100）混液（20:1:1）」。

検出方法：「紫外線（主波長 365 nm）を照射するとき、 $R_f$  値0.4付近に黄緑色の蛍光を発するスポット、 $R_f$  値0.35付近に黄色の蛍光を発するスポットを認める。また噴霧用ドラーゲンドルフ試液を均等に噴霧するとき、 $R_f$  値0.6付近に褐色のスポットを認める」。

なお、指標成分は、コブチシン  $R_f$  値0.35付近、デヒドロコリダリン  $R_f$  値0.4付近及びコリダリン  $R_f$  値0.6付近である。

## 11) 確認試験法の記載変更

## (1)キョウニン

スポット量を「10 $\mu$ L」から「20 $\mu$ L」に、展開溶媒を「酢酸エチル/メタノール/水混液（7:3:1）」から「酢酸エチル/メタノール/水混液（20:5:4）」に記載変更した。また、検出方法について



も「希硫酸を均等に噴霧し、105℃で10分間加熱・標準溶液から得た褐色～暗褐色のスポットと…」から「紫外線（主波長365nm）を照射するとき、 $R_f$  値0.7付近に青白色の蛍光を発するスポットを認める。また、噴霧用チモール・硫酸・メタノール試液を均等に噴霧し、105℃で5分間加熱・標準溶液から得た赤褐色のスポットと…」に記載変更した。

#### (2) トウニン、トウニン末

展開溶媒を「酢酸エチル/メタノール/水混液(7:3:1)」から「酢酸エチル/メタノール/水混液(20:5:4)」に記載変更した。また、検出方法についても「希硫酸を均等に噴霧し、105℃で10分間加熱・標準溶液から得た褐色～暗褐色のスポットと…」から「噴霧用チモール・硫酸・メタノール試液を均等に噴霧し、105℃で5分間加熱・標準溶液から得た赤褐色のスポットと…」に記載変更した。

なお、今回の記載変更は「キョウニン」と「トウニン」を分別する確認試験法（キョウニンのみにはスコボレチンが検出される）を見出したことによるものである。

#### (3) オウゴン末

確認試験(2)の記載中における「バイカリン標準品（別途水分を測定しておく）」の「（別途水分を測定しておく）」を削除した。

### 12) 定量法、成分含量測定法の記載変更

#### (1) 定量法

オウゴン、オウゴン末の抽出溶媒が「移動相」から「薄めたメタノール(7→10)」に、また、試験条件におけるカラムの記載が「内径4～6mm、長さ15～25cmのステンレス管に5～10 $\mu$ mの液体クロマトグラフィー用…」から「内径4.6mm、長さ15cmステンレス管に5 $\mu$ mの液体クロマトグラフィー用…」に記載変更された。

#### (2) 成分含量測定法

コウボク、コウボク末の試験条件において「システム適合性試験」が追加記載された。

### 13) 漢方処方エキスの新規収載

以下の2品目が新規収載されることとなった。

#### (1) 桂枝茯苓丸エキス Keishibukuryogan Extract

性状：本品は淡褐色～黒褐色の粉末又は軟エキスで、特異なおいがあり、味は初めやや甘く、後にわずかに苦い。

確認試験（薄層クロマトグラフィー〈2.03〉）：ケイヒ（(E)-ケイヒ酸）、ボタンビ（ペオノール）、トウニン（アミグダリン）、シャクヤク（アルビフロリン）。

純度試験：重金属〈1.07〉（30ppm以下）、ヒ素〈1.11〉（3ppm以下）。

乾燥減量〈2.41〉：乾燥エキス 10.0%以下（1g、105℃、5時間）、軟エキス 66.7%以下（1g、105℃、5時間）。

灰分〈5.01〉：換算した乾燥物に対し、10.0%以下、ただし「軽質無水ケイ酸」を添加したものは9.0～18.0%。

定量法（液体クロマトグラフィー〈2.01〉）：(E)-ケイヒ酸0.6～2.4mg（ケイヒ3g処方）、0.8～3.2mg（ケイヒ4g処方）、ペオニフロリン30～90mg（ボタンビ、シャクヤク3g処方）、40～120mg（ボタンビ、シャクヤク4g処方）、アミグダリン21～63mg（トウニン3g処方）、28～84mg（トウニン4g処方）。

#### (2) 半夏厚朴湯エキス Hangekobokuto Extract

性状：本品は淡褐色～黒褐色の粉末又は軟エキスで、特異なおいがあり、味は初め苦く、後に辛い。

確認試験（薄層クロマトグラフィー〈2.03〉）：コウボク（マグノロール）、ソヨウ（ロスマリン酸）、ショウキョウ（[6]-ギンゲロール）。

純度試験：重金属〈1.07〉（30ppm以下）、ヒ素〈1.11〉（3ppm以下）。

乾燥減量〈2.41〉：乾燥エキス 11.0%以下（1g、105℃、5時間）、軟エキス 66.7%以下（1g、105℃、5時間）。

灰分〈5.01〉：換算した乾燥物に対し、14.0%以下。

定量法（液体クロマトグラフィー〈2.01〉）：マグノロール2～6mg、ロスマリン酸4mg以上（ソヨウ2g処方）、6mg以上（ソヨウ3g処方）、[6]-ギンゲロール0.6～2.4mg（ショウキョウ1g処方）、0.8～3.2mg（ショウキョウ1.3g処方）、0.9～3.6mg（ショウキョウ1.5g処方）。

#### 14) 既記載漢方処方エキスに記載変更

軟エキスの追加記載に伴い、葛根湯エキス、加味逍遙散エキス、補中益気湯エキス、苓桂朮甘湯エキスの記載変更を行った。

##### (1) 性状の記載変更

エキスの色に関して、加味逍遙散エキスは「黄褐色～褐色」から「黄褐色～黒褐色」に、葛根湯エキス及び補中益気湯エキスは「淡褐色～褐色」から「淡褐色～黒褐色」に、苓桂朮甘湯エキスは「褐色」から「褐色～黒褐色」に変更した。

##### (2) 乾燥減量の記載変更

「乾燥エキス」、「軟エキス」の追加記載並びに「軟エキス」の規格値設定を行った。

##### (3) 灰分の記載変更

「軟エキス」の追加に伴い「換算した乾燥物に対し」を追加記載した。

#### 15) 指標成分における E, Z 表記の記載

以下の指標成分について E, Z 表記を追加記載した。

トウガラシ、トウガラシ末、トウガラシチンキ「(E)-カプサイシン」、ニンドウ「(E)-クロロゲン酸」、葛根湯エキス「(E)-シナムアルデヒド」。

#### 16) 試薬・試液の新規収載、規格変更

生薬並びに漢方処方エキスの新規収載に伴い、各種試験法に使用される以下の試薬・試液が新規収載及び規格変更された。

##### (1) 新規収載

「アミグダリン、成分含量測定用」、「噴霧用チモール・硫酸・メタノール試液」、「噴霧試液用チモール」、「[6]-ギンゲロール、成分含量測定用」、「ヒベロシド、薄層クロマトグラフィー用」、「(±)ーブラエルプトリン、薄層クロマトグラフィー用」、「ノダケニン、薄層クロマトグラフィー用」、「マグノロール、薄層クロマトグラフィー用」、「ロスマリン酸、成分含量測定用」及び「ロスマリン酸、薄層クロマトグラフィー用」。

##### (2) 規格変更

「アルピフロリン」、「アミグダリン、薄層クロマトグラフィー用」、「[6]-ギンゲロール、薄層クロマトグラフィー用」、「マグノロール、成分含量

測定用」及び「硝酸デヒドロコリダリン、成分含量測定用」。

#### 17) 参考情報への新規収載

「遺伝子情報を利用する生薬の純度試験」の収載。

ビャクジュツ中のソウジュツに関する純度試験について検討を行った。この結果、近年論文報告された rDNA の ITS 領域の遺伝子配列に基づくソウジュツとビャクジュツの鑑定法<sup>1)</sup>を参考として、塩基配列の解析を行わない、種特異的なプライマー対を利用し、PCR 増幅バンドを観察する試験方法が新規収載されることとなった。

### 3. 生薬中の残留二酸化硫黄に関する調査研究について<sup>2)</sup>

亜硫酸塩類（二酸化硫黄）は指定添加物として漂白剤、酸化防止剤等として用いられ、食品衛生法により使用基準が定められており、ごま、豆類及び野菜についてはその使用が禁じられている。それら以外の食品に使用する場合、例えば、かんぴょう（二酸化硫黄としての残留量で5.0g/kg 未満、以下同様）、乾燥果実（2.0g/kg 未満）、コンニャク粉（0.90g/kg 未満）等では、その使用が制限されている。一方、以前より中国では一部の生薬において漂白、乾燥、防虫防霉等を目的として、硫黄の加熱により生成する二酸化硫黄で薬材の薫蒸処理（硫黄薫蒸）が行われている可能性があり、本処理を行った生薬から多量の二酸化硫黄が検出されている。また、硫黄は石油や石炭にも含有されているため、乾燥の目的でこれらの燃料が使用された場合においても二酸化硫黄が検出される場合がある。我が国では国内市場で流通している生薬の80%以上を中国からの輸入に依存している現状であるが、生薬中の二酸化硫黄に関する一切の規制はない。さらに生薬中の二酸化硫黄に関して、残留実態の調査は行われていない。そこで生薬中の残留二酸化硫黄の現状把握、安全性確保を目的として、各種生薬の流通品を収集し、二酸化硫黄の測定を行った。

本調査では、硫黄薫蒸の疑いがある31種の生

薬について国内流通品5社151品目(3品目については1社2製品)を収集し、試料とした。二酸化硫黄の測定は食品衛生検査指針に記載される二酸化硫黄及び亜硫酸塩類の試験法A(アルカリ滴定法)を適用した。

実態調査の結果、各社により残留量のバラつきが認められたが、ほぼすべての生薬より二酸化硫黄が検出された。サンヤク、テンマ、バイモの3品目については一部の会社の試料で1,000mg/kgを超える大量の二酸化硫黄が検出された。さらにカクコン、ショウキョウ、テンモンドウ、キキョウ、ビャクゴウ、ソウハクヒ、レンギョウの7品目においても500mg/kgを超える二酸化硫黄が検出された。他方、インチンコウ、トウガシ、タイソウ、ジュウヤク、カンゾウ、ニンジン、ヨクイニン、ウコン、ウヤクの9品目ではほとんど二酸化硫黄は検出されなかった。

韓国における各種生薬中の実態調査では、1,000mg/kg以上の二酸化硫黄が検出された生薬が約6%と報告されている。今回の検討では、韓国における調査等を参考にして二酸化硫黄含有量が高い可能性のある生薬を選択し分析を行ったため、全体の9.7%にあたる生薬3種で、1,000mg/kg以上の二酸化硫黄が検出されたものと考えられた。

残留量の高かったバイモ、サンヤク、テンマ等は日本では白色に近い美しいものが良品とされている。試料においても、色が明らかに白いものの方が、二酸化硫黄の検出値が高く、これらの生薬では、漂白を目的として硫黄薫蒸が行われているものと考えられた。また、他の生薬でも、数100mg/kgの高い二酸化硫黄を含量する生薬では、防霉等の目的で硫黄薫蒸が行われたものと推察された。一方、リュウタン、クコシ、キクカ、ケイヒでは、一部の製品から低濃度の二酸化硫黄が検出された。これは漂白を目的とした硫黄薫蒸ではなく、乾燥の際、二酸化硫黄含量の高い燃料が使用されたためと考えられた。

今後は実態調査を継続するとともに、より簡便な試験法の開発が必要と考えられた。

#### 4. 「生薬・薬用植物に関する国際調和のための西太平洋地区討論会(FHH)」における日本の生薬に関する国際調和への取り組みについて<sup>3-5)</sup>

近年、代替医療として漢方薬あるいは生薬への関心が高まる中で、名称の類似、同名異物等の問題が表面化してきている。生薬の安全性を確保し、有効利用を考える上で、生薬の正しい認識と理解が必須であり、各国で使用されている生薬に関する情報を収集、整理し、共通認識を得ることは生薬、薬用植物の国際調和の観点からも非常に重要と考えられる。このような背景から2002年3月に北京において「生薬・薬用植物に関する国際調和のための西太平洋地区討論会(FHH)」設立のための国際会議が開催された。本フォーラムでは、西太平洋地区の6カ国7地域(日本、中国、韓国、ベトナム、シンガポール、オーストラリア、香港)の生薬・薬用植物の規制に関する関係者が一堂に会し、生薬・薬用植物の安全性、有効性及び品質に関する技術的な記録とコンセンサスを提供することが目的に掲げられた。日本はその下部組織であるNomenclature and Standardizationに関するSub-Committee会議を主催することを受諾し、2002年5月、FHH東京会議が開催された。本会議において以下の5つの専門部会(Expert working group, EWG)が設立された。

- 1) Nomenclature
- 2) Testing Method in Monographs
- 3) List of Chemical Reference Standards (CRS) and Reference of Medicinal Plant Materials (RMPM)
- 4) List of Analytically Validated Method
- 5) Information on General Test

これらの専門部会では、それぞれの分野における各国薬局方の比較表を作成することが課題事項として議決された。EWG 2 (Testing Method in Monographs)の責任者となった著者は、試験法及び規格値に関する比較表の作成について担当することとなった。

EWG 2では将来的な国際調和を踏まえ、各国の薬局方収載生薬について共通点と相違点を認識



すること目的として、日本、中国、韓国、ベトナム4カ国の薬局方に記載された生薬の試験法並びに規格値について比較表を作成し、比較検討を行った。比較表は、EWG 1 (Nomenclature) の責任者である酒井博士が作成した共通生薬 (103種) の比較表をもとに各国の確認試験、純度試験、乾燥減量、灰分、酸不溶性灰分、エキス含量及び定量法の各項目について試験法の設定の有無、試験方法、規格値について作成した。さらに中華人民共和国薬典 (CP) 2005年版において基原植物の変更、追加等が確認されたモクツウ、ケイガイ、ソボクの3生薬を加えた106種については各国の確認試験における TLC 条件並びに各種試験法を用いた定量法における分析条件の詳細についても比較表を作成した。

この結果、4カ国局方すべてにおいて共通の基原植物に由来する生薬は57種であった。4カ国共通生薬57種に関して比較を行った場合、確認試験、純度試験、灰分の3項目についてはすべての局方においてほぼ設定がなされており、特に TLC 法を用いた確認試験が普及していることが明らかとなった。TLC 法を用いた確認試験が設定されている生薬は106種の共通生薬のうち89種で、これらのうち4カ国局方すべてにおいて設定されている生薬はサイコ、ケイヒ、サンシュユ、マオウ、サンシシ、カンゾウ、コウボク、シャクヤク、ボタンビ、ニンジン、キョウニン、ダイオウ、ゴミシ、インヨウカク、ウコンの15種であった。これら15生薬のうち、インヨウカクは日本薬局方 (JP) を除くすべての局方においてほぼ同一の TLC 条件が設定されていた。また、サイコ、マオウ、サンシシ、コウボク、ボタンビ、ニンジン、キョウニン、ゴミシの8生薬については CP とベトナム薬局方 (VP)、並びに JP と大韓民国薬局方 (KP) においてそれぞれほぼ同一の TLC 条件が設定されていた。TLC の指標成分に関しては、72生薬に何らかの指標成分が設定されており、特にインヨウカク (icariin)、サンシシ (geniposide)、シャクヤク (paeoniflorin)、ボタンビ (paeonol) の4生薬は4カ国局方すべてにおいて同一の指標成分が設定されていた。さらに TLC の展開溶媒では43生薬において、い

れかの国の展開溶媒にベンゼン及びクロロホルム等の有害試薬が使用されていた。

一方、定量法が設定されている生薬は106種の共通生薬のうち69種で、これらのうちマオウ、カンゾウ、ボタンビ、オウゴン、ホミカの5生薬は、4カ国すべての局方に定量法が設定されていた。また、CP では65種の生薬に定量法が設定されており、チモ、オウギ、バイモ、ヨクイニンの4生薬の検出方法において、JP の一般試験法には設定されていない蒸発光散乱 (ELSD) 法が用いられていた。

今回の比較表作成より、東アジア地区4カ国の薬局方の共通点、相違点が明らかとなった。特に VP と CP、また JP と KP との間にはそれぞれ共通点が多かった。これは局方作成に当り、VP は CP を KP は JP をそれぞれ参考にして作成されているため、このような結果が得られたものと推測された。

今後はクリーンアナリシスにおける国際調和の観点から、我が国も含め有害試薬を使用している国は、今回の比較表をもとに、他国の有害試薬を使用しない試験法を参考として自国の試験法を変更する努力を行うことが重要と考えられた。なお、本件に関しては、第4回 FHH 会議 (2006年11月16日、東京) において、日本より TLC による確認試験で使用される有害試薬について、各国での比較試験が提案された。本検討結果は、2007年に韓国で開催予定の第5回 FHH Standing Committee において、各国が報告することとなった。

## 5. おわりに

近年、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、代替医療として漢方薬あるいは生薬への関心が高まってきている。このような背景から厚生労働省では、「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」並びに「生薬及び漢方処方の有用性評価手法・安全性確保と国際調和に関する研究」を順次立ち上げ、一般用漢方処方についてはパイロット使用

実態調査を開始した。本研究を通じて一部の漢方処方では、その有用性に関して明確なエビデンスが得られつつある状況である。同時に生薬・漢方処方の品質確保並びに国際調和に関しては、生薬中の残留二氧化硫等の不純物に関する実態調査及びFHH会議における国際調和に向けた取り組みが継続的に進行している。

生薬及び漢方処方は保健衛生上重要かつ有用な医薬品であり、その品質を確保し、常に良質な製品を供給していくためには、適正な規格設定が必須である。今後も日本薬局方生薬等委員会では、第15改正日本薬局方第二追補、さらには第16改正日本薬局方の作成に向けた検討を行う予定である。特に漢方処方エキスに関しては、第16改正までにエキス生産動態上位の重要漢方処方を中心に、約20品目の局方収載を目標としている。

#### 参 考 文 献

- 1) Guo, Y., Kondo, K., Terabayashi, S., Yamamoto, Y., Shimada, H., Fujita, M., Kawasaki, T., Maruyama, T., Goda, Y., and Mizukami, H. (2006) DNA authentication of So-jutsu (*Atractylodes lancea* rhizome) and Byaku-jutsu (*Atractylodes* rhizome) obtained in the market based on the nucleotide sequence of the 18S-5.8S rDNA internal transcribed spacer region. *J. Nat. Med.*, **60**, (2), 149-156.
- 2) Kawahara, N., Kim, I-H., and Goda, Y. (2006) Content of Sulfur Dioxides in Herbal Materials Obtained from the Japanese Market. *Jpn. J. Food Chem.*, **13**, (3), 105-108
- 3) Kawahara, N., Sakai, E., Itokazu, N., Satake, M., and Goda, Y. (2006) Comparative Study on Testing Methods and Specification Values for Crude Drugs Used in Monographs Among Four Western Pacific Regional Countries (Japan, China, Korea and Vietnam). *The Japanese Journal of Pharmacognosy*, **60**, (1), 39-50.
- 4) Kawahara, N., Sakai, E., Itokazu, N., Satake, M., and Goda, Y. (2006) Comparative study on testing methods and specification values for crude drugs used in monographs among four western pacific regional countries (Japan, China, Korea and Vietnam) (2) Comparative study on TLC and assay conditions. *The Japanese Journal of Pharmacognosy*, **60**, (2), 73-85.
- 5) Kawahara, N., Itokazu, N., Satake, M., and Goda, Y. (2007) Comparative Study on Testing Methods and Specification Values for Crude Drugs in Pharmacopoeias among Four Western Pacific Regional Countries (Japan, China, Korea and Vietnam) (III) Comparative Study on General Testing Methods for Crude Drugs. *The Japanese Journal of Pharmacognosy*, **61**, (1), 44-57.



## 一般用漢方処方の使用実態調査 (AUR)

合田 幸広\*

国立医薬品食品衛生研究所

### Actual Use Research (AUR), a New Method for Evaluating the Effectiveness of OTC Kampo Formulations

Yukihiro Goda\*

National Institute of Health Sciences (NIHS), 1-18-1 Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan

(Received August 7, 2007)

Actual User Research (AUR) is a new pharmacist-centered research system to evaluate the usefulness of OTC Kampo formulations. The system uses a commercially available OTC drug. First, after an explanatory meeting of the AUR system, a pharmacist (or a pharmacy) is contracted by the AUR implementation committee. The pharmacist invites the customers who come to the pharmacy to participate in AUR. After giving consent and answering several questions from the pharmacist, the AUR participant purchases the test OTC Kampo formulation and begins to keep a daily use record of dosage and time of intake, the condition of the disease and use of other drugs. After a predetermined number of days, or when the symptoms of the disease disappear, the participant returns to the pharmacy, submits the daily record to the pharmacist, and answers a questionnaire evaluating the usefulness of the OTC drug as well as some questions from the pharmacist. The participant then receives a gratuity. Independent from the participant evaluation, the pharmacist evaluates the usefulness of the OTC drug on the basis of the information obtained by the interview with the participant at the second meeting. Then, the pharmacist submits the daily record and the questionnaire from the participant and also his/her evaluation to the AUR implementation committee. This report introduces the background and system of AUR and addresses the comparison of the data of trials of AUR using three OTC Kampo formulations, Kamishoyosan, Kakkonto and Choreito.

Keywords: OTC Kampo formulations, Actual Use Research, usefulness evaluation

#### 緒言

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。この様な背景から、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 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-」<sup>1)</sup> を発表している。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、一般用漢方処方「210処方」の見直しが提言されている。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。

漢方処方（方剤）は、西洋薬と比較して、効能効果が顕著に現れにくく、長期間の使用による体質改善を目的とするなど、その有用性の評価が困難であることがいわれ、長年の使用経験に基づいて承認されている。医療用製剤の場合、平成3年の漢方8処方について再評価指定以来、それらの処方について臨床評価試験が行われている。他方、一般用漢方製剤の場合、これまでその有用性を評価する手法は示されていない。本研究は、上記提言に即し、薬剤師研修センター、日本漢方生薬製剤協会一般用漢方製剤委員会、日本大衆薬工業協会薬制委員会、大学関係者、薬局薬剤師等の協力を得て、一般用漢方処方の有用性評価の手法AUR (Actual Use Research) の確立を目的として行った。

AURは、2001年に清水らがインドメタシンハップ剤を用い薬剤師会、薬局、薬剤師ベースで行った使用実態試験AUT (Actual Use Trial)<sup>2)</sup>を参考にし、著者らの研究グループが、一般用であること、証の概念のある漢方処方であることを念頭に確立しようとする薬局、薬剤師ベースの有用性評価手法である。著者らは、一般用医薬品の場合、①薬剤師と消費者が効いたと判断することが重要、②一般用漢方処方の再評価モデルと考えた場合、プラセボを用いず市販薬をそのまま使用するスタイルが適当、③選択基準、除外基準に漢方処方の「証」の考えをとり入れることで漢方処方として適切な有用性を判断することも可能、と考え、国立衛研、薬剤師研修センター、日本漢方生薬製剤協会一般用漢方製剤委員会、日本大衆薬工業協会薬制委員会、日本薬剤師会薬局製剤・漢方委員会及び大学の関係者、並びに調査協力医師からなるAURパイロット研究調査実行委員会を設立した。調査実行委員会では、AURの実行方法を論議するとともに売り上げ上位の代表的な漢方処方の中から、長期疾病に用いる処方として加味逍遙散<sup>3)</sup>、短期疾病（数日）に用いる処方として葛根湯<sup>4)</sup>、中間的な疾病期間（10日間）をもつ猪苓湯<sup>5)</sup>を選択し、2004年から2005年において3度AURを実施した。本稿ではこれら三処方を用いて行ったAURパイロット調査研究の概要を説明するとともに、結果をもとに、一般用漢方処方の評価手法としてAURの特徴と得られた問題点等について報告する。

#### 対象と方法

調査方法は、薬局にて薬剤師が行う医師の介在がない調査としてデザインした。これは、現在医療用漢方処方の再評価のために実施されている、医師の介在を必要とする治験のスタイルとは異なっている。また、治験と異なり、プラセボを用いないone-armのコホート研究とした。

#### 1. 実施体制の概略

AUR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、三処方についてそれぞれ100例を目標にAURを実施した。加味逍遙散の調査は、平成16年6-9月に小太郎漢方製薬株式会社『カミセヌ「コクロー」』を使用して関東地区で、葛根湯による調査は、平成16年10-12月にカネボウ株式会社の『葛根湯エキス顆粒Sカネボウ』を使用して関東地区で、猪苓湯は、平成17年6-9月にジェービーエス製薬株式会社の『JPS猪苓湯エキス錠N』を使用して関西地区で行った。これら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。調査協力者の募集目標は100人とし、用法・用量を遵守して調査使用薬の1パッケージを服用し終わった時、あるいは症状が消失した時をエンドポイントした。

#### 2. 実施方法

本研究方法は、国立医薬品食品衛生研究所の倫理委員会において承認を受けたものである。

まず、調査実効委員会が調査使用薬と調査実施地区（加味逍遙散と葛根湯は東京近郊地区、猪苓湯は関西地区）を指定し、日本漢方生薬製剤協会より、調査使用薬を日常的に販売している薬局を推薦いただいた。次いで、推薦された薬局に調査実施説明会の案内状を送付した。調査実施説明会には、調査責任薬剤師の参加を必須とした。調査実施説明会では、調査実施期間・実施方法・実施上の注意点等について説明を行った。特に調査記録表や調査協力者日誌の記入方法や個別の判断基準は、本説明会で詳細に説明した。説明会終了後、調査実施薬局として調査への参加に同意できる薬局の調査責任薬剤師と調査実施薬局としての契約を結んだ。調査の実施は全て調査実施薬局で行った。

加味逍遙散に関するAURは、2004年6月1日から9月30日、葛根湯では、2004年10月1日から12月31日、猪苓湯は2005年6月1日から9月30日の期間で調査協力者を募集して行った。調査協力者の募集は、ポスターを調査実施薬局の店頭に貼り出していただくことで行った。

調査は以下のように行った。調査薬剤師は、調査への参



加同意書を調査協力者と交わした後、調査協力者にインタビューを行い、調査記録票を記入する。調査協力者は、調査使用薬服用中および調査終了後に調査協力者日誌を記入する。調査の終了後、調査協力者は、薬局に再来店し、調査協力者日誌を薬剤師に提出するとともに、調査薬剤師のインタビューを受ける。調査薬剤師は、インタビューを元に、薬剤師としての判断で、調査記録票を完成させる。調査責任薬剤師は、調査終了後、調査記録票と調査協力者日誌を事務局まで返送する。

三処方とも共通する調査記録票の主な記入事項は、以下の通りである。調査開始日と再来店日、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（性別、年齢、身長、体重）、服用経験、選択基準、除外基準、それぞれの症状の程度（調査開始時、終了時）、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、有害事象。また、加味逍遙散、葛根湯、猪苓湯の効能は、以下の通りである。加味逍遙散：体質虚弱な婦人で、肩がこり、疲れやすく、精神不安などの精神神経症状、ときに便秘傾向のある次の諸症。冷え性、虚弱体質、月経不順、月経困難、更年期障害、血の道症。葛根湯：感冒、鼻かぜ、頭痛、肩こり、筋肉痛、手や肩の痛み。猪苓湯：尿量が減少し、尿が出にくく、排尿痛あるいは残尿感のあるもの。

調査の実施では個人情報保護法を遵守した。本研究では、調査実施薬局が調査協力者に連絡をとる必要が生じた際の作業の補助として、調査協力者の個人情報を記録するための調査協力者情報記録票を準備した。ただし、この記録表の使用は、各調査薬剤師が薬剤師としての業務の必要に応じて行うものであって必須ではなく、調査実行委員会にも一切回収されない。また、調査協力者には、事前に調査協力者のプライバシーは調査の結果が報告される場合でも保全されることが説明されている。

調査協力者が薬局に再来店し、調査協力者日誌を提出し調査薬剤師のインタビューに答えた時点で、調査協力者に対して調査使用薬の定価の1.5倍程度にあたる謝品（パスネット、図書カード、クオカード等）が調査協力者に対する謝礼として渡された。

調査実行委員会に返送されてきた調査記録票および調査協力者日誌をもとに、個々の項目に対して統計を取り、本調査が一般用漢方処方薬の有効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。

## 結果と考察

### 1. 調査薬局と調査協力者日誌の回収

加味逍遙散では、105例の参加があり、最終的には101例の調査結果の回収が得られた。葛根湯では、77例の参加があり、全て完全な書類の回収が得られた。目標の100例が集まらなかったのは、カゼの急性症状を訴える薬局来訪者に、10分程度の説明を行うことが難しいこと及び、歳末商戦中の調査薬剤師さんの協力が得にくかったためと考えられる。従って、葛根湯のような常備薬的な処方については、今後、同意の取り方等工夫する必要性が考えられた。さらに猪苓湯では、104例の参加があり、うち103例について結果の回収が得られたが、事後に、1例が無効例であることが判明した。

調査に協力頂いた薬局は、加味逍遙散で29薬局、葛根湯で12薬局、猪苓湯で28薬局で、多くの薬局で、1薬局あたり1-5例の協力者をリクルートして頂いたことになる。また、三処方の調査とも、それぞれ1例ずつ発疹等の有害事象が発生（調査使用薬との因果関係は不明）し、薬剤師の判断で調査を中止したが、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。

### 2. 調査開始日からの調査同意数の推移

長期疾病に用いる加味逍遙散では、調査開始日に全体のおよそ1/3の参加があり、その後常に一定数の新規参加が継続的であったが2ヶ月目で調査への参加が止まった。そこで、薬局に対して事務局から改めて電話で依頼を行ったところ、もう一度調査への新規参加が始まり、予定数を集める事が出来た。葛根湯では、始めの2ヶ月間は、一定数の参加が継続的であった。しかし、12月に入って新規参加数が落ちこんだ。そこで、事情を聞いたところ、歳末商戦のため、忙しくて調査依頼が出来ないとの回答があった。しかし、歳末商戦が落ち着いた12月20日以降になって、全体の30%にあたる参加者を得ることが出来た。3例目となる猪苓湯では、開始当初に全体の20%の参加があり、その後、薬局訪問、電話依頼を行った結果、コンスタントに新規参加者を得ることができた。以上、AURをスムーズに行うには、調査薬局の商戦の時期も考慮し、実施時期を決める必要があることが示唆された。また、この様な傾向から、調査の期間中、最大限可能な限り調査依頼を行って頂いているものと推定され、本調査では、薬剤師による「有用と回答しそうな人に対しての参加を薦める」といったバイアスはいかに克服する必要があると考えられた。

### 3. 同意を得るまでに要した時間

すべての処方では、約40%が5分以内で、81~92%が10



分以内に同意が得られ、ADRの説明に要する時間は10分程度を見込めばよいということが示唆された。細かく見ると、説明開始から5分以内に調査協力者の同意が得られたものは、加味逍遙散で38%、葛根湯で36%、猪苓湯45%、5-10分で得られたものがそれぞれ、43%、52%、47%であり、猪苓湯で、最も早く同意が得られた。これは、使用薬剤の特性に加え、関西地区で実施したという地域性が反映されている可能性が示唆された。また、同意までに10分以上を要するものは加味逍遙散でやや高い割合を示した。これは、加味逍遙散を服用する者は、健康相談等で薬剤師と長時間会話することを望む者が多いということによる。一方で、短期服用型の葛根湯で同意取得までの時間が加味逍遙散とほとんど変わらないことは、カゼの急性症状を訴える来訪者をリクルートする点で問題であると考えられる。

#### 4. 調査協力者のプロフィール

加味逍遙散（女性のみ）では調査協力者は40代後半から50代前半に集中したが、葛根湯では20代から60代まで、猪苓湯では20代から70代まで幅広く分布していた。いずれの処方においても50代の協力者が最も多いことが判った。また、猪苓湯で、60代以上の高齢者の協力者が多いことが判明した。なお、60代後半以降では医師の処方薬を服用していることが多く、本調査に参加しにくいことが調査薬剤師より指摘されている。

男女別に見た場合、猪苓湯の30代（同数）を除き、常に女性の調査協力者が男性を上回った。葛根湯では、男性は、20代から70代まで広く協力者があったが、猪苓湯では、男性の40代以上の協力者は僅か（7人）であった。猪苓湯は、男女に差なく適応可能であるため、調査開始以前は、男性の協力者がもっと多いと予想していた。しかし、実際には、協力者の80%以上が女性であった。調査協力薬局からの意見欄に、男性の場合には、窓口での説明に時間がかかると、参加してもらいにくいとの記述があり、本事実を説明しているものと考えられた。

服用経験者は、葛根湯で特に多く84%が既使用者であり、加味逍遙散、猪苓湯ではそれぞれ40%、33%であった。また、葛根湯の場合、主症状が現れてから2日以内に来局した調査協力者が65%、猪苓湯の場合、一週間以内の者が75%であったが、加味逍遙散では、主症状が現れてから1年以上を経過している者が57%（不明も含めると79%）であり、当初の目標にあった、短期、中期、長期疾病薬としてのそれぞれの処方の特徴にあった調査協力者が得られていることが判明した。

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。例えば加味逍遙散の場合、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。

#### 5. 薬剤師及び調査協力者による薬剤の有用性評価

薬剤師及び調査協力者による薬剤の有用性評価の結果をそれぞれ、Fig. 1, 2に示す。

薬剤師による判定では、加味逍遙散、葛根湯、猪苓湯それぞれにおいて「極めて有用・有用・やや有用」を合計すると、85%、97%、91%に達し、多くの薬剤師がなんらかの有用性を評価していることが判明した。また、「好ましくない」とする判定はなかった。他の処方と比較し、加味逍遙散では、「極めて有用、有用」が少なく、「やや有用」が多かった。

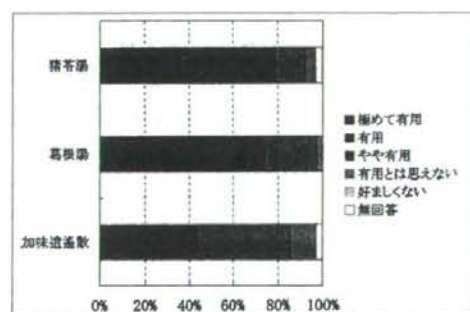


Fig. 1 薬剤師による薬剤の有用性評価

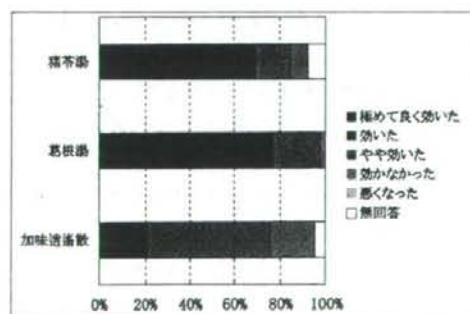


Fig. 2 調査協力者による薬剤の有用性評価

調査協力者による判定では、加味逍遙散、葛根湯、猪苓

湯でそれぞれにおいて「極めて良く効いた・効いた・やや効いた」を合計すると、75%、97%、84%に達し、多くの協力者が、薬剤に何らかの効果があつたと感じていることが判明した。また「悪くなった」と答えた例はなかった。加味逍遙散では「やや効いた」が最も多かったが、葛根湯、猪苓湯では、「効いた」が最も多く、次いで「極めて良く効いた」が多かった。

以上、薬剤の有用性評価では、全ての薬剤で、薬剤師の85%以上、協力者の75%以上、なんらかの有用性や効果（やや有用、やや効いた以上）が報告され、これらの薬剤が、一般用医薬品として、セルフメディケーションに貢献していることが明らかとなった。さらに薬剤の有用性評価を、加味逍遙散、猪苓湯、葛根湯で比較すると、長期服用型（加味逍遙散）＜中期服用型（猪苓湯）＜短期服用型（葛根湯）の順で評価が高くなり、「長期服用型／効果の実感が曖昧」な加味逍遙散と、「短期服用型／効果の実感が明確」な葛根湯、その中間の値をもつ猪苓湯と、薬剤の使用型通りに分類された。

次に、薬剤師の評価と協力者の評価の差について検討した。その結果、加味逍遙散では、薬剤師のほうがやや高い評価を下していることが判った。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た。他方、猪苓湯、葛根湯といった急性症状を改善する処方では、薬剤師と協力者の評価がほぼ一致した。これは、協力者が、薬剤の効果を確認に評価できることに由来するものと考えられた。薬剤の有用性評価について、猪苓湯、葛根湯で細かく比較すると、薬剤師、協力者とも、「極めて有用」「極めて良く効いた」の評価は、猪苓湯の方が、葛根湯より多い事が判明した。これは、後者の方が、服用経験者が多く、すでにその効果について、事前に予想できたため、強い印象が少ないものと考え、説明が可能となった。

#### 6. 調査協力者による調査の満足度

調査協力者には、薬剤の有用性評価の他に、調査全体に対する満足度も質問した（極めて満足、満足、やや満足、どちらとも言えない、不満足 の5段階評価）。その結果、「極めて満足、満足」の合計が、葛根湯で70%、猪苓湯で65%合ったのに対し、加味逍遙散では33%しかなく、加味逍遙散の満足度が低いことが判った。調査の満足度は、薬剤への有用性評価結果とほぼ一致するものであったが、どちらかといえば、加味逍遙散では調査への満足度が、葛

根湯では薬剤への有用性評価が高くなる傾向があった。

#### 7. 調査協力者のプロフィールと有用性評価結果（加味逍遙散の場合）

加味逍遙散の場合、年齢層によって調査協力者を分類したとき、薬剤師による「きわめて有用、有用」の評価は、44歳以下の協力者では35%、45歳～54歳では51%、55歳以上では39%となった。他方、協力者による「極めてよく効いた、効いた」の評価は44歳以下で16%、45歳～54歳で21%、55歳以上で17%であった。従って、やや年齢が高い層でより有用と評価されることが判明した。なお、年齢層の区分については、それぞれの区分において母集団となる例数が少なくとも全体の4分の1以上の数となるように分割を行っている。

また、服用経験の有無に関しては、薬剤師の評価は服用経験の有無に関わらずほぼ一定であった。一方、調査協力者においては「効いた」以上の評価を下したものの割合は服用経験があるものでは30%であるのに対して、服用経験がないものでは15%にとどまった。従って、加味逍遙散は服用経験があるものにおいてより有用と評価されることが判明した。薬剤師による評価は服用経験の有無にかかわらずほぼ一定であることから、この傾向は、服用経験者が加味逍遙散の穏やかな効果の発現を「あらかじめ、理解している」ことに由来するためと推定するとうまく説明することが可能となる。

次に、服用タイミングが重要であるかどうかを検討するため、「規定どおりの服用（食前または食間に服用し、服用間隔がほぼ一定のもの）」と「それ以外」に分類して、それぞれのグループで評価がどのように変化するか検討を行った。その結果、規定どおりの服用を行っていたグループでは、薬剤師による「有用」以上の評価は46%、それ以外のグループでも42%となり、両者にはほとんど差が観察されなかった。協力者による「効いた」以上の評価も、「規定どおりの服用」グループで14%、それ以外のグループで23%となり、加味逍遙散の効果と服用タイミングには相関性は観察されなかった。従って、加味逍遙散の効果を実感するためには、「食前」「食間」等のタイミングにこだわらず、1日3回、規定錠数を服用し続けることが重要であると考えられた。

#### 8. 調査協力者の証と薬剤の効果

緒言でも触れたように、AURは、選択基準、除外基準に漢方処方の「証」の考えをとり入れることで、漢方の考え方に基づいて、処方の有用性を評価できる可能性を持つも



のと予測して研究を始めた。例えば、加味逍遙散の場合、体力虚弱で肩が凝り、疲れやすく、精神不安などの精神・神経症状を持つ方を対象としている。言い換えれば、このような症状は、漢方における「しぼり」と考えられる。AURの場合、まず調査協力者にお金を出して薬剤を購入していただくことが第一ステップとなる。従って上記のしぼりに合わない消費者には、薬剤師は購入を勧めない。よって、AURで得られた結果は、多くの場合基本的に証にあった調査協力者の結果であるものと考えられる。一方、漢方の証と有用性の関係を比較する場合、証に合わない人の参加も重要となるが、そのような対象者の参加は、当然僅かとなる。この点で、本法は、証と有用性との関係の評価する手法として、限界があるものと考えられる。

上記のような点を考慮しながら、葛根湯と猪苓湯では、選択基準とは別に、「証」に関連した質問項目を加えて、証と有用性の関係について検討を行った。

葛根湯は、感冒の初期に効果を発揮する薬剤である。そのことを検証するため、発症から服用までの期間を質問項目とし、その期間と有用性の評価に何らかの関係があるかどうか検討した。有用性の評価の回答が得られた調査協力者を、発症1日目で服用した者と、2日目以降で服用した者で分けると、「極めて良く効いた・効いた」の割合は、前者(79%)と後者(78%)でほぼ等しく、「極めて良く効いた」のみであると前者(29%)が後者(20%)より若干多いことが判った。しかし、発症2日目以内で服用した者(50例)と、3日目以降で服用した者(26例)で分けると、「極めて良く効いた・効いた」の割合は、前者(82%)、後者(70%)と前者の割合が多くなり、「極めて良く効いた」のみでも、前者(28%)が後者(10%)より明らかに多いことが判明した。本結果は、葛根湯の「証」を裏付けるものである可能性がある。しかし、全体が76例であるので症例数的に、この結果が意味のあるものであるかどうか、議論の余地は残る。

猪苓湯の場合、証のひとつである「口渇がある」ことを質問項目に入れた。しかし、「口渇の有無」と薬剤の有効性評価に明確な関連性は見られなかった。これは、全体の調査例数が100例程度で、最も症例が多い主症状がでてから3日以内の場合でも、口渇の有、無がどちらも26例と少ないことに由来する可能性があるものと考えられた。従って、対象となる症状に多様性が見られる薬剤の場合、今後、証についての検討を行うにはさらに多数の調査例を集める様に、調査デザインを工夫する必要があることが示唆

された。

#### まとめ

1. 全ての処方で、調査記録票及び調査協力者日誌の回収率が96%以上あり、AURは、一般用漢方処方の有用性評価法として実行可能かつ有効な方法であるものと考えられた。
2. AURは、薬剤師と調査協力者の両者からの回答が得られる上、協力者日誌内容と個別のコメント等、一つの事項に対して複数の情報が入手でき、正確な情報が得やすい手法であった。
3. AURは、処方の有用性だけでなく、その特徴を解析出来る手法であった。
4. 長中期疾患に対する調査協力者のほぼ6割は、該当処方の未経験者であり、未経験者に対してもかなりの有用性が示された。従って、AURを行うことで、調査協力者の漢方処方に対する理解が深まるものと考えられた。また、薬剤師の適切な助言の下、一般用漢方処方を使用することで、消費者のQOLが改善される可能性があるものと考えられた。
5. 多くの薬局で得られる調査協力者は、数例であり、薬剤師による調査協力者の選択バイアスはかかりにくいものと考えられた。
6. 今回デザインした方法では、同意取得に、処方の種類に関わらず説明開始から10分程度を要した。これは、長中期疾患に使用される処方の調査に適しているものの、短期疾患に使用する処方の調査法としては、若干問題と考えられた。今後、短期疾患に使用する処方には、より説明量の少ない調査デザインとした方が望ましい。また、常備薬的な医薬品については、正常時に説明し同意を取得するデザインも考慮すべきかもしれない。
7. 調査協力者が女性に偏る傾向があり、性差をなくすためには、なんらかの工夫が必要となる。
8. 処方の特徴に応じた調査協力者が得られる一方、証に合わない調査協力者は得にくく、証と有用性の関連を評価する手法としては、限界がある。
9. 症状の明確な中短期疾患では、薬剤師と調査協力者の評価はほぼ一致するが、長期疾患では、薬剤師の評価が調査協力者のものより高い傾向がある。また、調査協力者は、主症状の改善の有無で有用性を評価するが、薬剤師は、症状全体の改善で有用性を評価する傾向がある。



10. 今回、AURを実施した三処方では、全て薬剤師の85%以上、協力者の75%以上でなんらかの有用性や効果が報告されており、これらの薬剤が、一般用医薬品として、セルフメディケーションに貢献しているものと考えられた。
11. 今後、AURを実施する各処方について、目的にあったより適切な質問項目を考えることで、AURは、漢方の有用性評価法として、より有効なものに改善されるものと考えられる。

謝辞 本研究は、厚生労働科学研究「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」及び「生薬及び漢方処方の有用性評価手法・安全性確保と国際調和に関する研究」の中の分担研究として実施され、AUR 実行委員会のメンバーの方々、調査薬剤師及び調査協力者の方々、日本漢方生薬製剤協会の関係者の方々並びに国立衛研の関係者の方々の協力により行われたもので、関係者の方々に心から感謝致します。

#### References

- 1) <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2002/11/s1108-4.html>
- 2) Shimizu, N.: Research report of Health Labour Sciences Research Grant (199800651A), "Clinical Evaluation of OTC drugs and Traditional Drugs (Ippanyo Iyakuhin to Dentoyaku no Rinshohyoka)", Shimizu, N. and Tsutani, K. ed., Digital Press, 2001, p. 41-68
- 3) 糸数七重, 荻原幸夫, 佐竹元吉, 花輪壽彦, 村主明彦, 平井敏樹, 三上正利, 中村高敏, 大窪敏樹, 松本良三, 西川徹, 北山日出男, 合田幸広, J. Trad. Med., 24, 104-114 (2007).
- 4) 糸数七重, 荻原幸夫, 佐竹元吉, 花輪壽彦, 村主明彦, 平井敏樹, 三上正利, 中村高敏, 大窪敏樹, 松本良三, 西川徹, 北山日出男, 合田幸広, J. Trad. Med., in preparation.
- 5) 糸数七重, 荻原幸夫, 佐竹元吉, 中田敬吾, 平井敏樹, 三上正利, 中村高敏, 大窪敏樹, 松本良三, 富永英夫, 西川徹, 北山日出男, 合田幸広, J. Trad. Med., in preparation.

## ハーブ・生薬・サプリメントのリスクのレギュラトリーサイエンス

津谷喜一郎,\*<sup>a</sup> 詫間浩樹<sup>b</sup>

## Regulatory Sciences in Herbal Medicines and Dietary Supplements

Kiichiro TSUTANI\*<sup>a</sup> and Hiroki TAKUMA<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Dept. of Drug Policy and Management (DPM), Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033, Japan, and <sup>b</sup>Research Unit of Social and Administrative Pharmacy Science, College of Pharmacy, Nihon University, 7-7-1 Narashinodai, Funabashi City 274-8555, Japan

(Received February 18, 2008)

Regulatory science began in the late 1980's in the pharmaceutical area in Japan. It aimed not only at vertical, top-down regulation but also horizontal regulation to suit the social value system. Herbal medicines and dietary supplements are two areas where regulatory science is still not well developed and used. Risk perception, risk assessment and risk management in these areas are often neglected by regulators, academicians and the public. Since the risk of using herbal medicines and dietary supplements is a global concern, development of a global regulatory system is needed. In this paper, we introduce the current situation of several projects which deal with regulatory science in herbal medicines and dietary supplements, namely: (1) Herbal ATC (HATC) classification project initiated by Uppsala Monitoring Centre (UMC) which led to the development of the provisional HATC code of 228 Kampo formulae and Standard Kampo Formula Nomenclature (SKFN) in Japan, (2) WHO/WPRO International Standardization of Terminology (IST) which resulted in the publication of "WHO Internal Standard Terminologies on Traditional Medicine in the Western Pacific Region Forum for Herbal Harmonization", (3) Forum for the Harmonization of Herbal Medicines (FHH), (4) CONSORT extension for herbal medicines, (5) ICH M5 (Data elements and standards for drug dictionaries), and (6) activities on nomenclature at the International Organization for Standardization (ISO). However, there is a lack of coordination among these projects. Therefore, harmonization of all projects aimed at harmonizing and standardizing all aspects of regulatory science for herbal medicines and dietary supplements is recommended. However, careful consideration should be given to each unique local situation.

**Key words**—herbal medicines; risk; regulatory science; standard kampo formula nomenclature (SKFN); forum for the harmonization of herbal medicines (FHH)

## 1. はじめに

「レギュラトリーサイエンス」という用語は、日本では内山 充が1987年に薬学の領域で創生し、またそれと独立してほぼ同時期に米国でも原子力発電所や遺伝子組換え食品の分野などで“regulatory science”が生まれた。そこでは、トップダウンの「縦の規制」(regulation)ではなく、市民を含めての「横の調整」(regulation)も指向されている。<sup>1)</sup>その後発展し、日本では1998年に日本薬学会にレ

ギュラトリーサイエンス部会が設立、2005年には東京大学大学院薬学系研究科に医薬品評価科学(pharmaceutical regulatory science)講座が開設されている。

医薬品と食品の間に存在する広い領域を1つの言葉で表すのは難しい。本シンポジウムでは「ハーブ・生薬・サプリメント」と呼んでいる。前2者は天然物、後者は一部、天然物という領域である。この領域の副作用や安全性など、リスクに関連する分野をレギュラトリーサイエンスからみるとどうであろうか？本稿ではいくつかの世界的なプロジェクトも紹介しながら論ずる。

2. リスクの「点」から「予防の仕組み」まで  
2007年1月に出版され、評判になった『健康食

<sup>a</sup>東京大学大学院薬学系研究科医薬政策学(〒113-0033 東京都文京区本郷7-3-1), <sup>b</sup>日本大学薬学部薬事管理科学ユニット(〒274-8555 船橋市習志野台7-7-1)

\*e-mail: tsutani-tky@umin.ac.jp

本誌説は、日本薬学会第127年会シンポジウムS9で発表したものを中心に記述したものである。

品中毒百科』(丸善)という本がある。著者は筑波大学名誉教授の内藤裕史で、長年、医薬品の毒性学を研究され、日本臨床薬理学会の前身である臨床薬理研究会の1970年の創設に当たっても貢献されている。健康食品による健康被害について網羅した価値の高い本である。その表紙と序文の一部を Fig. 1 に示す。

ここに「個々の事例という点と点を結ぶ細い糸を探し出し、その糸をたぐって布を織り、織りなす綾を読み取って鳥瞰図のようなものができれば、被害を未然に防ぐ仕組みもできるし、未知の健康被害が発生したときの対応も容易である」とある。この「点⇒糸⇒布⇒鳥瞰図⇒未然に防ぐ仕組み」という方法についてまず考えてみよう。

筆者は、1984-1990年にフィリピン・マニラに所在する世界保健機関西太平洋地域事務局(WHO Regional Office for the Western Pacific; WPRO)で初代の伝統医学担当医官として勤務していた。事務局は、いくつかの世界的な医学雑誌をスタッフに回覧するシステムを持っていた。その中で1989年に偶々、*British Medical Journal*に“Hepatotoxicity of herbal remedies”という論文をみつけた。<sup>2)</sup> Fig. 2に示す。英国で“stress relieving”作用を持つとして市販されていた“skullcap”を含む生薬製剤による肝機能障害の副作用の報告である。Scutellariaという属名が書いてあり、これはなんだろうと、日本から持っていった中国発行の『中薬大辞典』(1977、日本語訳は1985)で調べた。ここでの記載を Fig. 3に示す。そこから漢名の黄芩(オウゴン)と同じ属であることが分かった。筆者は医学部卒業

「個々の事例という点と点を結ぶ細い糸を探し出し、その糸をたぐって布を織り、織りなす綾を読み取って鳥瞰図のようなものが出来れば、被害を未然に防ぐ仕組みも出来るし、未知の健康被害が発生したときの対応も容易である。」

内藤裕史。健康食品中毒百科, 2007 - 序文

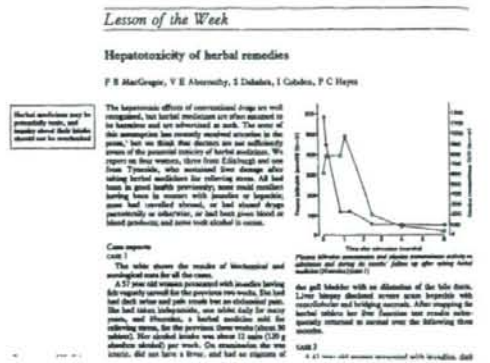


Fig. 1. Encyclopedia of Toxicology of Dietary Supplement

後、北里研究所付属東洋医学総合研究所で漢方医学を3年ほど研修したことがあり、黄芩について知っていた。内藤の表現を借りれば、「事例の点と点を結ぶ細い糸」が分かりかけた段階であった。

その後、日本帰国後、日本で黄芩を含む漢方薬の副作用報告など文献調査を含めて、論文とし、「臨床薬理」誌に1996年に発表した。<sup>3)</sup> Fig. 4に示す。「糸から布」まであたりには進んだと思われる。しかし、このリスクに関する行政によるアクションはいまのところまだ取られていない。

すなわちレギュラトリーサイエンスとしては動か



British Medical Journal 1989; 299:11156-7

Fig. 2. Kalms and Neurelax for “Stress Relieving” Contains Skullcap (Scutellaria genera)



江蘇新医学院(編)中薬大辞典 下冊。上海科技出版社, 1977. p.2017-9

Fig. 3. Scutellaria genera in Zhonyao Datudian (Dictionary of Chinese Medicines)



## フォーラム

*Scutellaria* 属の生薬による肝障害ならびに同属の  
オウゴン含有漢方処方による肝機能障害について

矢 船 明 史 (北里研究所バイオアトリックセンター臨床薬理部,  
東京大学医学部薬科後援講座)

津 谷 喜 一 郎 (東京医科歯科大学難治疾患研究所情報医学研究部門  
臨床薬理学)

(受付: 1996年4月10日)

はじめに

1976年に漢方エキス製剤が本格的に保険薬価  
に記載されて以来、漢方処方が臨床において広く

発行の No. 111 の中で「漢方薬の副作用」が取り  
上げられており、間質性肺炎および胆管炎様症状  
をはじめとする副作用に関して注意を促してい

臨床薬理 1996; 27(3): 635-45

Fig. 4. Hepatic Disorder Caused by *Scutellaria* genera

なかったのである。いくつかの理由が考えられる。  
内藤のいう「鳥瞰図」ができていなかったためであ  
ろうか？ レギュレーターが関心を持たなかったた  
めであろうか？ 関心を持ったとしても「どの程度」  
のリスクであれば薬事行政が動くかのクライテリア  
に満たなかったのであろうか？ そもそもそういう  
クライテリアが存在しなかったためであろうか？

### 3. リスクに対する研究の3つの方向

この領域におけるリスクに関する研究には、3つ  
の方向があると考えられる。

第1は、内藤が述べているように点から面へと丁寧  
に積み重ねる方法である。この場合、その積み重  
ねの方法が「明示化」されているのかが望ましい。  
1990年代から始まる世界的な「エビデンスに基づ  
く医療」(evidence-based medicine; EBM)の情  
報インフラと称される「コクラン共同計画」(The  
Cochrane Collaboration)のようなシステムティッ  
クレビューの分野ではデータ入手方法の明示が望ま  
れる。つまり誰が行っても同じデータが得られる再  
現性が期待されるのである。内藤の本は価値の高い  
ものであるが、このデータ入手方法が記載されてい  
ない。問い合わせたところ、基本的にはPubMed  
と医学中央雑誌によるとのことであるが、検索式を  
含めて記載してあるとよりよい「鳥瞰図」ができ、  
読者は次に何をどう検索すればよいか分かり、そ  
の使い勝手も向上するであろう。

第2は、リスク対応のシステムをグローバルに構  
築するための「システムの研究」である。先に黄芩

の事例を紹介したが、ほかにもリスクを持つ多くの  
生薬などが世界的に広く用いられているはずであ  
る。つまり「ハーブ・生薬・サプリメント」の領域  
のリスクは、ある1つの国に限られるのではなくより  
世界的な問題であるということである。したがっ  
て、個々の生薬のリスクではなく、この領域のリス  
ク全体に対するグローバルなシステムの構築が必要  
であり、そのためのシステム構築の研究が望まれる。

第3は、ファーマコジェネティクス (phar-  
macogenetics, 薬理遺伝学) により患者を個別化し  
安全性を高める研究である。1990年代からこの領  
域の研究が進んだ。またそこにおける解決すべき課  
題も論じられている。サプリメントは neutraceutical  
とも称され、その領域では “neutrigenetics” と  
いう言葉もでき、遺伝子検査により、有効と推測さ  
れる患者 positive responder を選び出し服用する、  
また有害と推測される患者 negative responder を選  
び服用しないあるいは用量を下げるなどの「個別化」  
へのアプローチも取られるようになった。しかしこ  
のアプローチは、ファーマコジェネティクスについ  
てと同じく、多くの問題を解決しなければならず、  
実用化には時間が掛かる。遺伝子検査の分析妥当  
性、臨床的妥当性、臨床的有用性の確認が必要であ  
る。<sup>4)</sup> この遺伝子関連の領域は現在は “fashionable”  
ともいえるが、「夢を語る」だけでは科学者として  
無責任であろう。

本稿では以下、第2のアプローチを中心に論ずる。

#### 4. リスクの認知・評価・管理

リスクはその発見からアクションまで3つのステージに分けると分かり易い。Fig. 5に示す。

第1に、リスクの「認知」(risk perception)である。崖の上にある岩が落ちてくるかもしれない、というリスクに気付き、認知するのである。崖の下の人々は岩を指差してリスクに気付いている。

第2に、リスクの「評価」(risk assessment)である。岩が落ちてくるとその被害の大きさ(magnitude)はどの程度で、また落ちてくる確からしさ(certainty)や確率(probability)はどの程度かと、リスクを評価する。ここでは崖の下で2人が相談しているが、相談以外に種々のデータを使うこともできよう。

第3に、リスク管理(risk management)である。評価に基づき、逃げようか決断し崖から離れるというアクションを取ることである。

リスクに対しては、医師、薬剤師、行政、企業、患者、消費者、など様々な人々や機関によりアクションがなされる。例えば2007年3月に厚生労働省から、輸入販売元の中外製薬に対して「10歳以上の未成年の患者には原則として使用を差し控えること」と添付文書の警告欄を改定するとともに緊急安全性情報を医療機関に配布するよう指示したことは、行政によりリスク管理がなされたものである。2008年2月に、中国産のギョーザの毒性が伝えられ、「中国からの冷凍食品は怖いから買うのを辞めよう」というのは消費者によるリスク管理である。

#### 5. Web上の漢方製剤の有害事象のラインリスト

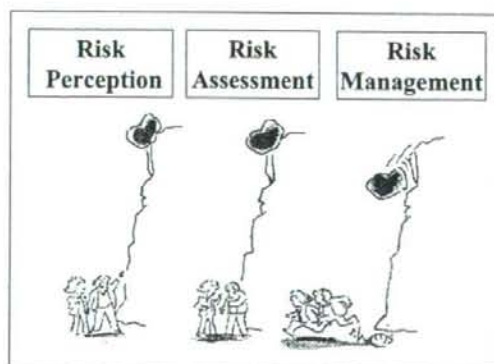


Fig. 5. Risk Perception, Assessment and Management

#### トからのリスク評価

上記のリスク評価で、リスクの大きさ(magnitude)と確率(probability)について述べた。集団にとってのリスクの大きさは、それを生じた人の数と個人レベルでの重篤度との積和になる。

何かよからぬことが生じた場合、医薬品では3つのことを考えよ、とされる。1) 重篤度(seriousness), 2) 既知か未知か(known or unknown), 3) 因果関係(causality)である。ハーブ・生薬・サプリメントの領域でもこれらの考え方は同じである。

既にご存知の方も多いと思われるが「有害事象」(adverse event; AE)は因果関係を問わずすべての医学的に好ましくない事象、また「副作用」(adverse drug reaction; ADR)はそのうち因果関係を否定できないもの、とそれぞれ定義される。ここで「有害事象」と「副作用」の仕分けには、「既知か未知か」とその確率が関係する。

では、ハーブ・生薬・サプリメント領域で、どれぐらいのリスクがあるのであろうか? ここでは漢方薬の有害事象について日本のリスク評価の状況をみてみよう。

厚生労働省の薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会では2003年度第2回会議(2004.1.23)から、資料として国内副作用報告の報告状況(医療用医薬品)が配布されている。厚生省のwebでも公開されている。意外と知られていないが、ここには漢方製剤を含むすべての医薬品の有害事象がラインリスト(line list)として示されている。

Fig. 6に、一例として2005年6月8日分の資料から、漢方製剤に関連した部分の一部を示す。例えば、温経湯服用時に口内炎が発生、黄連解毒湯を服用時に間質性肺炎患者が発生、という具合でラインがリストされている。これらのラインリストの数を数えたとおおよそ年間300件程度となる。

このラインリストの一般への開示は行政からの情報公開の流れに即したものであるが、同時にリスク・シェアリング(risk sharing)の考えも反映している。有害作用と副作用の区別は一般に考えられているよりも困難なものである。それには時間が掛かることもあり、またそれでも明らかにならないこともあり得る。しかし行政機関にリスク情報を貯め込まず、国民に開示することにより、国民もまたリスクを認知した上で飲むか飲まないかを判断し、自



