

調整法についても以下のように1日量を煎じる方法に変更「通例、1日量の生薬に常水400～600mLを加え、30分間以上加熱抽出し、半量を目安として煎じ、温時、布ごしする」。

流エキス剤：パーコレーション法に加え、工業的に製造される手法(浸出法)が具体的に記述された。

生薬の微生物限度試験法では、日局15第一追補で全面改定された微生物限度試験法との齟齬がないように、培地などの名称、試薬の重量表記などが改訂された。また、参考情報にある非無菌医薬品の微生物学的品質特性の6.生薬及び生薬を配合した製剤の微生物限度基準値の英語訳が、全面的に改定されることになっている。

なお、生薬の局方新規収載に伴い、以下に示す新規生薬が生薬総則で追加されたのは当然であるが、一方で、国際調和の合意に基づきコメデンプンが生薬総則より削除となっている。

## 新規収載生薬

日局15第一追補での新規収載品目は、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、エンゴサク末の7品目で、末2品目以外は局外生規収載品目である。第二追補新規収載品目は、カッコウ、ニクズク、ボクソク、リュウガンニク、ローヤルゼリーの5品目で、さらに2009年3月の一部改正で、リュウコツ末が新規収載された。これらの生薬のうち、ローヤルゼリーとリュウコツ末は局外生規末収載品目である。さらに日局16で、カッセキ、コウベイ、コウイ、ゴマが新規収載されたが、このうちカッセキは局外生規収載品目である。局外生規収載品目は、局方収載にあたり、それぞれ鏡検部分の追加記載も含め生薬の性状が改めて見直されたほか、TLC

を用いた確認試験の収載、乾燥減量、灰分、酸不溶性灰分、エキス含量など規格値の充実が図られている。局外生規から移行した生薬10品目の変更、追加箇所は以下の通りである。  
サンザシ：hyperosideを指標とするTLC確認試験、鏡検、乾燥減量、灰分(4.0%に変更)、エキス含量

ゼンコ：TLC確認試験(*praeruptorin A* : *Peucedanum praeruptorum*, *nodakenin* : *P. decursivum*)、鏡検

ドクカツ：TLC確認試験(指標成分：pimaric acid, isopimaric acid, *ent*-kaurenoic acidの混合物)、鏡検、酸不溶性灰分(1.5%に変更)、エキス含量

ビャクゴウ：regaloside AおよびBを指標とするTLC確認試験、鏡検

ヤクモソウ：stachydrineを指標とするTLC確認試験、鏡検、乾燥減量(12.0%に変更)、エキス含量(12.0%に変更)

カッコウ：patchouli alcoholを指標とするTLC確認試験、鏡検、乾燥減量(15.0%に変更)

ニクズク：myristicinを指標とするTLC確認試験、鏡検

ボクソク：scopolinおよびfraxinを指標とするTLC確認試験、鏡検、灰分(8.5%に変更)

リュウガンニク：鏡検、エキス含量(乾燥物として75%)

カッセキ：アルミニウム塩に関する確認試験、純度試験(重金属40ppm、ヒ素2ppm)

このうち、ニクズクに関しては、漢字別名として、正字を使用した肉豆蔻(従来は肉豆蔻)が加えられている。また、カッセキに関しては、英名表記をAluminum Silicate Hydrate with Silicon Dioxideとし、鉱物学的に示す滑石(Talc)と生薬のカッセキは異なるものであることを基原・本質の欄に記載している。

局外生規に収載されておらず、直接局方収

載となった生薬(末を除く)に関する収載内容は以下の通りである。

ローヤルゼリー：基原・本質、生薬の性状、10-ヒドロキシ-2-(E)-デセン酸を指標とするTLC確認試験、純度試験(重金属、ヒ素)、乾燥減量、10-ヒドロキシ-2-(E)-デセン酸に関する成分含量

コウベイ：基原・本質、生薬の性状(鏡検を含む)、ヨウ素デンプン反応による確認試験、 $\gamma$ -oryzanolを指標とするTLCによる確認試験、灰分

コウイ：基原・本質、生薬の性状、半定量的方法によるmaltoseのTLC検出による確認試験、乾燥減量(加工法により、別規格)

ゴマ：基原・本質、生薬の性状(鏡検を含む)、sesamineを指標成分とするTLC確認試験、灰分、酸不溶性灰分

市場で使用されているコウイには、粉末状のものと粘性のある液状のものと2種類あることから、デンプンからの加工法に従ってコウイ1、コウイ2と区別して基原・本質が記載されている。なお、乾燥減量規格が異なることから、その加工法を表示することになっている。また、ゴマは薬用に用いられるものは、すべて黒ゴマであることから、生薬の性状はそれに合わせて記載されている。

ウコン末、エンゴサク末の規格は、粉末であることを除いて、ウコン、エンゴサクと同一である。リュウコツ末は、リュウコツの純度規格(重金属、ヒ素)および純度試験法が、主な使用方法(エキス剤および浸剤・煎剤に使用)にあわせて追加変更されたことに呼応する収載である。リュウコツ末の規格は、基本的にリュウコツ末をそのまま散剤、丸剤などで利用する(抽出行為がない)ことを念頭に設定されている。

## 漢方処方エキスの収載

日局15より、保健医療上重要な医薬品として漢方処方エキスの積極的な局方収載が図られているが、日局15第一追補で、桂枝茯苓丸エキス、半夏厚朴湯エキスの2処方エキス、第二追補で牛車腎気丸エキス、真武湯エキス、八味地黄丸エキスの3処方エキス、日局16で黄連解毒湯エキス、小青竜湯エキス、芍薬甘草湯エキス、小柴胡湯エキス、無コウイ大建中湯エキス、麦門冬湯エキス、十全大補湯エキス、柴朴湯エキス、柴胡桂枝湯エキス、六君子湯エキス、釣藤散エキスの11処方エキスが収載され、日局15で収載されていた葛根湯エキス、加味逍遙散エキス、柴苓湯エキス、大黃甘草湯エキス、補中益気湯エキス、苓桂朮甘湯エキスと合わせて22処方エキスが収載されることになった。これらの処方エキスの市場シェアの合計は60%程度となり、市場の上位20位までの漢方処方のうち16処方が収載されたことになる。なお、当帰芍薬散エキス(上位20位内)は、当初日局16に収載される予定であったが、一部の指標成分の含量規格設定に時間がかかったため、日局16第一追補に収載されることになっている。また、無コウイ大建中湯エキスは、生薬コウイを加え、さらに賦形剤などを加えて顆粒などにすることで大建中湯エキス製剤となるが、コウイを加えた大建中湯エキスでは標準化が困難であったため、その前段階のコウイを加えていないエキスで局方収載となった。

### 1 処方構成表の採用

これら漢方処方エキスの記載では、日局15と日局16で外見上の変更が見られた。すなわち、製法の項において、従来、処方の構成生薬を文章で述べていたが、より直感的に理解できるように表形式となり、さらに、「上記の

処方に従い生薬をとり、エキス剤の製法により乾燥エキス又は軟エキスとする」製法表記を行うことになった。ただし、無コウイ大建中湯という漢方処方存在しないので、無コウイ大建中湯エキスにおいてのみ、構成生薬は、文章により表記されている。

漢方処方エキス各条の構成は、日局15と同様に1日量あたりの定量値、製法、性状、構成生薬の確認試験、純度試験(重金属、ヒ素)、乾燥減量、灰分、定量法、貯法で構成されている。

日局15第二追補で記載された3処方(プシ含有処方)であるが、定量規格としてプシモノエステルアルカロイド含量が規定されている。本規格はベンゾイルメサコニン、ベンゾイルヒパコニン、14-アニソイルアコニンのHPLC分別定量値の合計値で規定されており、本定量を行うため、試薬として混合標準試液を用意されている。さらに、純度試験としてHPLCを利用したプシジエステルアルカロイド4化合物(アコニチン、ジェサコニチン、ヒパコニチン、メサコニチン)含量の上限値が規定されている。

## 2 薄層クロマトグラフィー用試薬生薬の採用

牛車腎気丸エキスの規格化のため確認試験に使用される薄層クロマトグラフィー用試薬生薬として、薄層クロマトグラフィー用シャゼンシとゴシツが初めて採用され、試薬として販売された。薄層クロマトグラフィー用試薬生薬の規格は試薬・試液の項に記載されているが、試薬に使用される生薬の基原などは試薬のロット更新の際、常に生薬等委員会で確認することになっている。

日局15の第二追補では、日局15で記載された大黃甘草湯エキス、葛根湯エキス、補中益気湯エキスの含量規格について若干の変更

が行われたが、これは、日局15の規格設定当時は検討を行っていなかった一般用医薬品の原料エキスにおいて、上限値を超えた製剤があることが判明したことに由来する例外的な措置である。

22漢方処方エキスが記載されると、主要な構成生薬であるカンゾウ由来のグリチルリチン酸含量について処方ごとに比較が可能となる。小青龍湯エキスにおいては使用生薬1gあたりのグリチルリチン酸含量規格がとくに低くなっているが、これは同処方が酸性であるため、グリチルリチン酸の抽出効率が低いことに由来している。

## 既記載生薬各条の日局15第一追補および第二追補における主な変更と追加

ウコンおよびウコン末では、HPLCにおける3成分(クルクミン、デメトキシクルクミン、ビスデメトキシクルクミン)のピーク面積を比較する確認試験法が採用されるとともに、成分含量測定法として、これら3成分を総クルクミノイドとして定量する規格が採用された。また、エンゴサクおよびエンゴサク末では、TLCにおいて蛍光でcoptisineとcorydalineを、ドラーゲンドルフ試液噴霧で、dehydrocorydalineに由来するスポットを確認する確認試験法が採用された。

キョウニン、トウニン、トウニン末では、新たに、アミグダリンを定量する成分含量定量法が採用されている。さらに、ソヨウでは、HPLCを利用したペリラアルデヒドに対する含量規格値0.08%が設定され、それに伴い精油含量規定が削除されている。なお、特徴的な臭いのあるペリラアルデヒドは、分析条件によっては臭いのない(E)-asaronとHPLCの保持時間が近接する一方、ペリラアルデヒ

ドを一定量以上含むソヨウでは(E)-asaronを含まないことが確認されていることから、生薬総則に「においを適否の判定基準とする」ことの重要性がよくわかる。

日局15第二追補では、ユウタンについて、TLCによる指標成分をタウロウルソデオキシコール酸とする新規確認試験が設定されている。さらに、ほかの動物胆の混入を防ぐ試験法として、TLC上で豚胆汁末を利用した標準溶液を同時スポットして、豚胆の指標成分である hyodeoxycholic acid を認めない、および牛胆の指標成分であるグリココール酸を認めないという純度試験が設定されている。

また、クリーンアナリシスと国際調和(中国薬典およびベトナム薬局方)の観点から、サイコの確認試験法においてTLCの展開溶媒がクロロホルムを使用しない試験法に変更されている。本試験法では、標準溶液を使用する指標成分はサイコサポニンaであるが、さらに、サイコサポニンdを「その上側に近接した黄赤色のスポット」として確認することを要求している。

さらにTLCによる新規確認試験法として、オウギでアストロガロシドIVを、ボウフウで4'-グルコシル-5-O-メチルピサミノールを検出する試験法が採用されている。

また、サンショウ、サンショウ末において灰分規格値が変更されたが、これは、使用部位は成熟した果皮であるが、成熟に伴って灰分値が高くなる傾向が確認されたという理由による。

重金属およびヒ素の限度値の設定は日局15より継続的に行われているが、日局15第一追補では、主に根および根茎を使用部位とする38生薬(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、コウハクヒ、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、ビヤクシ、ブシ、ブシマツ、ボウコン、ボウフウ、リュウタン、リュウタン末、リョウキョウ)について、それぞれ10ppmと5ppmの限度値が設定された。さらに、ヒ素に関して21の生薬(イレイセン、オウレン、オウレン末、キツソウコン、キツソウコン末、カンキョウ、ゲンチアナ、ゲンチアナ末、コロンボ、コロンボ末、サイシン、シコン、セネガ、セネガ末、センコツ、トコン、トコン末、ビヤクジュツ、ビヤクジュツ末、モッコウ、ロートコン)について5ppmの限度値が設定された。

さらに日局15第二追補では、オウセイ、シゴカについて重金属(10ppm)およびヒ素(5ppm)の限度値が、キツソウコン、キツソウコン末、コロンボ、コロンボ末、シゴカ、シコン、セネガ、セネガ末、センコツについて重金属の限度値10ppmが、ロートコンについて重金属の限度値15ppmが追加規定された。

## 既記載生薬各条の日局16における 主な変更と追加

チンピでヘスペリジン指標成分とするHPLC定量試験法が導入された。なお、シウキョウ、シウキョウ末、カンキョウについて、HPLC定量試験が導入される予定であったが、規格値の関係で導入が延期されている。

ニンジンにおいてクリーンアナリシスに対応して、新規TLC確認試験法が導入された。従来は展開溶媒としてクロロホルム混合溶媒を用いていたが、新試験法では、1-ブタノール/水/酢酸エチルエステル混合溶媒を使用し、発色試薬としてバニリン硫酸を用いた試験法となっている。確認する成分は、従来法

と同じギンセノシドRg1である。

日局16では、全面的に味、においに関する官能表現の見直しが行われた。変更されたものは以下のとおりである。

#### 味

カッコン：味はわずかに甘い→味はわずかに甘く、後にやや苦い

タクシャ（タクシャ末）：味がある→味はやや苦い

トチュウ：味はわずかに甘い→わずかに特異な味がある

ボレイ（ボレイ末）：味がない→ほとんど味がない

チヨレイ末：味はわずかに（辛く→）苦くかめば細かい砂をかむような感じがある

#### におい

キササゲ：ほとんどにおいがなく→弱いにおいがあり

チヨレイ末：わずかににおいがあり→ほとんどにおいがなく

ボレイ（ボレイ末）：においがなく→ほとんどにおいがなく

また、日局16では以下の生薬について英語名および基原植物の学名が変更された。英語名の変更は、とくに使用する部位について正確に記述するための変更であり、学名の変更は今回生薬全体にわたって精査した結果に基づくものである。なお、ゴシュユに関する変更理由については、生薬学雑誌に詳細に記述している<sup>1)</sup>。

英語名が変更された生薬は、ゴシュユ、ハマボウフウ、ボウイ、ボウフウ。学名が変更された生薬は、カンテン、ゴシュユ、ビャクジュツ、ブクリョウ、インヨウカク、シンイ、ソウジュツ。なお、ゴシュユについてはラテン名も変更されている。

## 参考情報の改訂

遺伝子情報を利用する生薬の純度試験が参考情報として日局15第一追補に記載されたが、さらに改訂されたものが、日局16に記載される。また、製薬用水の品質管理が参考情報13として記述されたが、製薬用水の選択のなかで、「生薬を含有する製剤については、生薬中の生菌数及び達成すべき微生物限度を考慮した製薬用水の選択が求められる」と記述されている。これは、生薬は天然物であり無菌ではないため、生薬を抽出する場合などに使用する製薬用水は、精製水であるより、むしろ残留塩素を含む常水である場合の方が微生物の繁殖を抑えられる場合があることを考慮して挿入された文章である。

さらに、日局16では、参考情報として「日本薬局方収載生薬の学名表記について」が記載された。これは、日本薬局方収載生薬の基原植物および基原動物の学名表記法が、論文などで使用される分類学的に用いられる学名表記と若干異なっていることに由来する。この事実は、主に局方が学術書ではなく法令であるために生じる問題であるが、その点について局方利用者の誤解を避ける目的で、局方での学名の表記と、分類学的に通常使用される学名表記について表を作成し、両者の関係を示したものである。

## おわりに

生薬関係の各条設定には、基原の確定、特性値を含めた鏡検の項の記載、TLCで分離検出される特異的成分の決定と有害溶媒を使用しないTLCの展開条件の検討、多成分系のなかでの定量法の確立、実測値に基づく規格値の設定、確認試験法や定量法で用いる試薬の設定と供給体制の確立など、化学薬品とは異

なる天然物を規格標準化するためのさまざまなハードルが横たわっている。さらに日局16では、上位20位までの漢方処方エキスの収載と官能表現と学名の見直しなども実施したため、膨大な仕事量であったと考える。本稿を終わるにあたり、日局16の完成にご尽力いただいた生薬等委員会の委員・準委員の方々、漢方処方原案作成ワーキンググループのメン

バーならびに事務局の方々に深く感謝する次第である。

#### 文献

- 1) 合田幸広：日本薬局方収載「ゴシュユ」の基原植物の学名について。生薬学雑誌, 61(2): 93-94, 2007.

## 許諾済複写物シールについてのお知らせ

一般社団法人 出版者著作権管理機構(JCOPY)

JCOPYが許諾した複写物には、許諾済複写物シールが貼付されています。

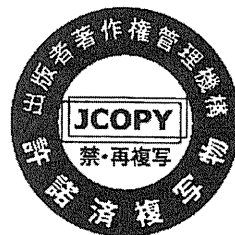
出版者著作権管理機構(JCOPY)が正規に許諾した複写物のうち、

- ①スポット契約(個人や団体の利用者が複写利用のつど事前に申告してJCOPYがこれを許可する複写利用契約)の複写物
- ②利用者による第三者への頒布を目的とした複写物
- ③JCOPYと利用契約を締結している複写事業者(ドキュメントサプライヤー=DS)が提供する複写物

については、当該複写物が著作権法に基づいた正規の許諾複写物であることを証明するため、下記見本の「許諾済複写物シール」を2009年7月1日より複写物に貼付いたします。

なお、社内利用を目的とした包括契約(自社の保有資料を自社で複写し、自社内で使用)分の複写物にはシール貼付の必要はありません。

許諾済複写物シールについてのお問い合わせは、  
出版者著作権管理機構(JCOPY) <http://jcopy.or.jp/>までお願い申し上げます。  
電話 03-3513-6969、Fax 03-3513-6979、E-mail: [info@jcopy.or.jp](mailto:info@jcopy.or.jp)



シール見本(実物は直径17mm)

特集 いまからでも遅くない漢方製剤入門

# 一般用漢方製剤の「承認基準」

国立医薬品食品衛生研究所生薬部 袴塚 高志

## ■ はじめに

2008年9月30日に厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知(薬食審査発第0930001号)が発出され、その別添として「一般用漢方製剤承認基準」(以下、新基準)が示された。従来、一般用漢方製剤の承認審査は、1972～1974年に当時の厚生省より数回にわたり公表された一般用漢方処方210処方の承認審査内規(以下、旧基準)を基本とし、旧基準の公表から間もない1975年にその解説書として厚生省薬務局監修のもとに出版された「一般用漢方処方の手引き」<sup>1)</sup>を参照しつつ行われてきた。今般の新基準制定は、公表より30年以上の時を経て旧基準がはじめて全面的に見直されたものであり、しかも内規から正式な通知に格上げされたこともあり、漢方関連の分野において記念すべき出来事であった。新基準は2010年および2011年に2回の改正が加えられ、今なお見直し作業が進行中である。本稿では、承認基準見直しに至った経緯と新基準の特徴について概説する。

## ■ 一般用医薬品の製造販売承認

一般用医薬品(OTC医薬品)は軽疾病の治療または予防、もしくは健康増進などに適用され、作用が緩和で、安全性が比較的高いものであるため、医療用医薬品よりも製造販売承認申請に必要な資料が簡略化されている。さらに、一般用医薬品の申請区分は、有効成分の種類、投与経路、剤形、用量などによって細分化されており、この区分の間でも添付すべき資料が異なり、その詳細は平成17年3月31日付薬食発第

0331015号医薬食品局長通知「医薬品の承認申請について」において示され、平成20年10月20日付薬食発第1020001号医薬食品局長通知「一般用医薬品の承認申請について」にて改正されている。国が定める承認基準に適合する品目は、最も添付資料が簡略化される区分(8)「その他の一般用医薬品」にて申請することと規定されている。

## ■ 一般用医薬品の製造販売承認基準

現在、風邪薬や解熱鎮痛薬など14種類の薬効群において、厚生労働省により製造販売承認基準が定められており、その承認基準には配合できる有効成分の種類、分量、剤形、用法および用量、効能または効果および包装単位などが詳細に規定されている。これらの承認基準は、類似品がすでに一般用医薬品として広く流通し、安全性および有効性が確認済みのものとして、その承認前例が集大成されたものである。一方、1972～1974年に公表された旧基準は、風邪薬基準などに並び立つ一般用漢方製剤における承認基準内規であり、漢方の成書に記載のある700近くの処方から一般用医薬品にふさわしいものとして選定された210処方について、その成分(構成生薬)および分量、用法および用量、効能または効果などの具体的な基準がまとめられたものである。かつての旧基準、現行での新基準に適合する範囲で一般用漢方製剤の製造販売承認が申請される限り、前述の区分(8)における申請が許され、数100年あるいは1,000年を超える使用経験を背景として、有効性および安全性の根拠となる臨床試験成績などに関する資料は要求されない。

## ■ 一般用医薬品承認審査合理化等 検討会の提言

近年の生活様式の欧米化や人口分布の高齢化は、生活習慣病や認知症の増加など疾病構造に変化をもたらした。また、社会の高度情報化と生活の質の追求などにより、自らの健康に強い関心をもつ国民が増加し、一般用医薬品によるセルフメディケーションの考え方が広がりつつあった。厚生労働省では、このような新たなニーズに対応しうる一般用医薬品の育成を考え、2002年に「一般用医薬品承認審査合理化等検討会」を開催し、中間報告書として「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」を公表し、広くさまざまな分野における対策を「提言—具体的な方策」として提案した。本報告書には「漢方薬・生薬の活用」の項目も盛り込まれ、疾病構造の変化に対応した処方選別、各人の体質などによる「しぼり」の明確化、現代に即した効能効果への改正などによる一般用漢方処方の見直しが提案された。

## ■ 一般用漢方処方の手引きの見直し

一般用医薬品承認審査合理化等検討会の提言に先立ち、1980年代半ばより日本漢方生薬製剤協会（以下、日漢協）では「一般用漢方処方の手引き」の見直し作業が進められ、その検討結果は1999年に日漢協一般用製剤委員会の報告書「一般用漢方210処方 処方小委員会検討レポート」としてまとめられている。

一方、一般用医薬品承認審査合理化等検討会の提言を受けて、2003年度から3年間、厚生労働科学研究において一般用漢方処方の見直しを図るための研究班（以下、研究班）が組織された。本研究班は国立医薬品食品衛生研究所生薬部長・合田幸広を班長とし、日本東洋医学会、和漢医薬学会、日本生薬学会、日本薬剤師会などに関係する医師および薬剤師（寺沢捷年氏、中田敬吾氏、花輪壽彦氏、三上正利氏、佐竹元吉氏）および日漢協関係者等を班員とするものであり、ここでは、日漢協のレポートを基礎資料として、疾病構造の変化などに対応した追加・削除処方の選定と

もに、全処方の処方構成、用法・用量、効能・効果、処方解説、参考文献情報などの検討が行われ、その検討結果は2006年に「新一般用漢方処方の手引き案」（以下、新210処方原案）として報告された。さらに、書籍としての出版を見越した完全電子ファイル化などの改変を加えられて、2008年に「新一般用漢方処方の手引き案（改訂版）」（以下、新210処方案）として報告された（図1）。

## ■ 一般用漢方製剤承認基準の発出

新210処方案を基礎として、薬事・食品衛生審議会一般用医薬品部会（以下、一般用部会）において「一般用漢方処方に関する承認における基準の改正について」の討議が開始された。本部会の討議では、第一段階として旧基準に収載されている210処方（実数は、加減方の分離・統合により213処方）が対象とされた。その検討結果は医薬食品局審査管理課長が招集する「一般用医薬品漢方処方に関する検討会」（以下、検討会）において、一般用医薬品としての適性を指標に検討され、さらにパブリックコメントを踏まえ、最終的な基準案が一般用部会で了承された。その結果を受け、2008年9月30日に冒頭で述べた新基準が発出されている。

## ■ 新規処方の承認基準収載

新基準発出に引き続き、一般用部会において、研究班の新規追加提案85処方のなかから、新基準213処方の加減方に相当する23処方の追加が検討され、検討会およびパブリックコメントの公募を経て、その追加収載が認められた。そして、新基準213処方とあわせた236処方についての承認基準が、平成22年4月1日付薬食審査発0401第2号通知「一般用漢方製剤承認基準の改正について」として発出された。また、研究班における議論のなかで、医療現場および市場からの要望が高い処方としてランクづけされていた19処方とその加減方7処方について、同様のプロセスにおいて検討が進められた。この過程で、麗沢通気湯<sup>れいたくつうきとう</sup>につい



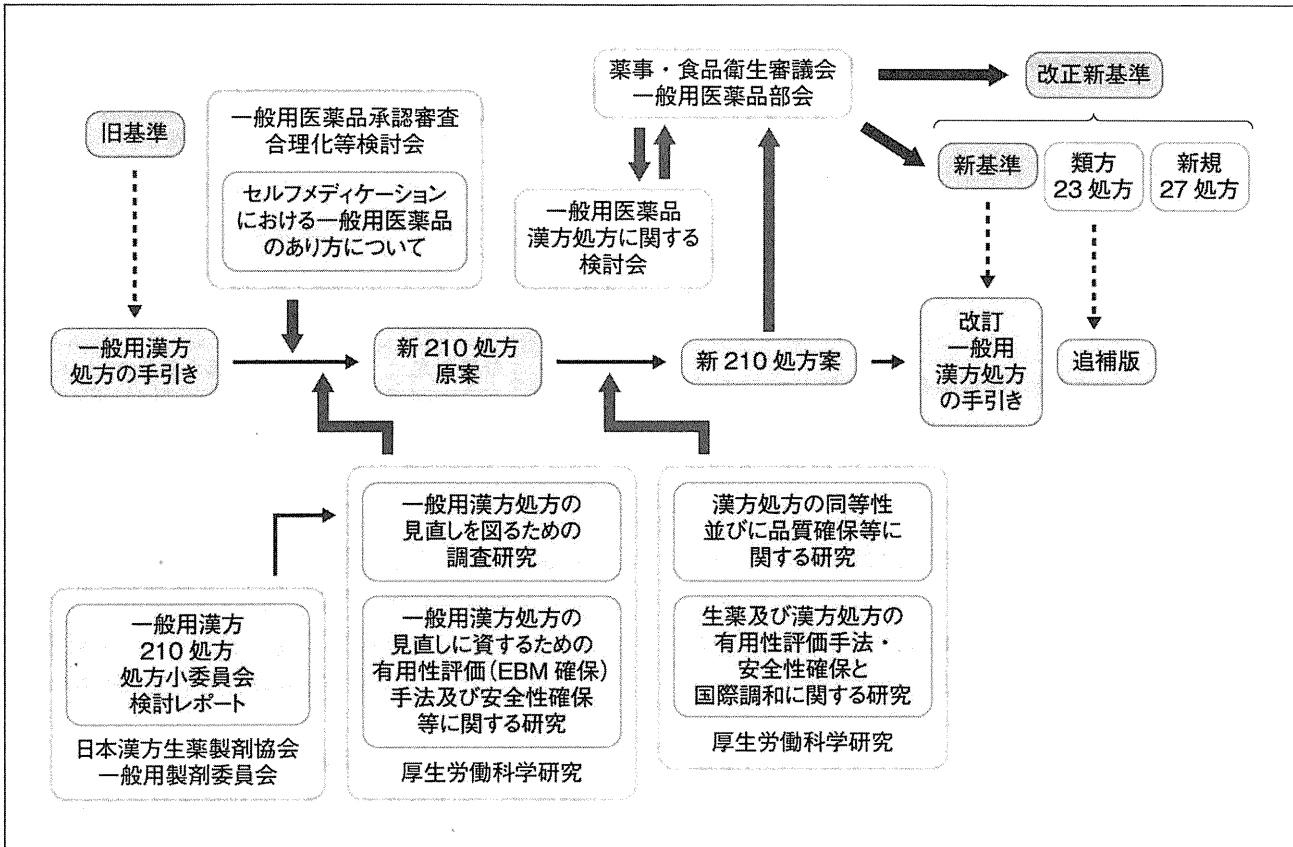


図1 一般用漢方製剤承認基準の制定および改正に至る経緯

では辛夷<sup>しんい</sup>を加味した麗沢通気湯加辛夷の汎用性が高いという理由から、この処方の追加も一般用部会にて了承され、合計27処方の追加収載となった。そして、先の改正新基準236処方とあわせた263処方の承認基準が平成23年4月15日付薬食審査発0415第1号通知として発出された。

## ■ 新基準における旧基準の見直し事項

新基準制定にあたり取り入れられた旧基準に対する見直し事項は、個々に細かくあげれば1,000件を超える。以下に、これらの見直し事項について概説する。

### 1. 有用性が認められる効能・効果を追加 (122処方)

文献(成書)の再検討などにより有用な効能・効果が抽出され、臨床漢方医の確認を取りつつ、新たな効能・効果が追加された。たとえば、桂枝茯苓丸<sup>けいしふくりょうがん</sup>、防風通聖散<sup>ぼうふうつうせいさん</sup>における湿疹・皮膚炎、六味地黄丸<sup>ろくみじおうがん</sup>、八味地黄丸<sup>はちみじおうがん</sup>における残尿感、などである。

### 2. 内服するすべての処方の効能・効果に体質傾向や症状を追加 (98処方)

一般用の処方でも、その有効性および安全性を確保するためには、虚実、陰陽、気血水、五臓などの漢方の病態認識の考え方に即した処方の選択が必要との判断から、一般的に理解しやすい言葉に直したうえで、

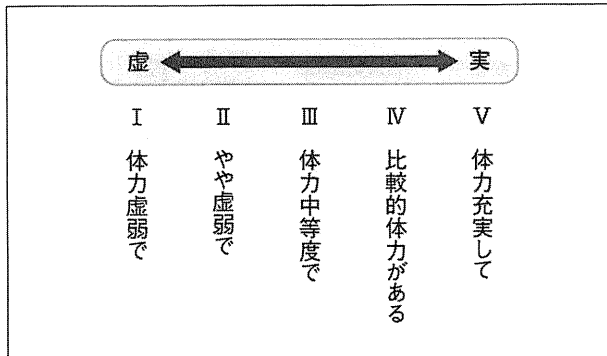


図2 虚実の概念を反映した5段階の体力表記

内用するすべての処方に対して体質傾向などの「しぼり」に相当する記述が付された。たとえば、新基準において重点的に整備された体力に関する記述は、主に虚実の概念が基盤であり、簡便のため5段階（I～V）に分類され、虚、実およびその中間の病態が適応するものとして「体力虚弱で I」、「体力充実して V」および「体力中等度で III」という表現があてられた（図2）。さらに、これらの中間を埋めるものとして、「比較的体力がある IV」および「やや虚弱で II」という表現が使用されている。また、陰陽の概念は、「疲れやすく冷えやすいもの」などの寒性の症状と「のぼせがみで顔色が赤く」などの熱性を示す表現で記されている。その他、気血水や五臓などについても、たとえば表に示す表現にて組み込まれている。

### 3. 一般用医薬品としてわかりやすい 効能・効果に変更(51 処方)

漢方特有の用語以外でも社会一般で用いられなくなっているものは、一般用医薬品であることを考慮して、可能であればわかりやすいものに変更され、適切な変更が不可能なものは説明が付記された。たとえば、「胃アトニー」は「胃腸虚弱」と変更され、「血の道証」には、「月経、妊娠、出産、産後、更年期など女性のホルモンの変動に伴って現れる精神不安やいらだちなどの精神神経症状及び身体症状のことである」という注記が付されている。また、医学用語としての正確性

表 陰陽、気血水、五臓の病態・症候を反映した「しぼり」の表現例

概念	病態・症候	「しぼり」の表現
陰陽	陰証(寒性)	疲れやすく冷えやすい
	陽証(熱性)	のぼせがみで顔色が赤く
気血水	水毒	口渇があり、尿量が減少するもの
	血虚	皮膚の色つやが悪く
五臓	脾胃虚弱	胃腸が弱く
	肝陽上亢	いらいらして落ち着きのないもの

や適切性に欠くものは修正され、あるいはわかりやすい表現を付記された。たとえば、「慢性湿疹」、「皮膚炎」、「くさ」は、一律に「湿疹・皮膚炎」に変更され、「こしけ」は「こしけ(おりもの)」へと変更されている。

### 4. 用法・用量の見直し(41 処方)

旧基準には、用法・用量に「小児不可」、「4歳以上に限る」などと指定される処方が多く収載されている。これらの処方の安全性について再検討され、結果として、これらすべてにおいて新たに小児用法が追加された。逆に、甘麦大棗湯は「7歳未満に限る」という小児指定を付された処方であったが、新たに加わった不眠症の症状が小児指定には該当しないため、この小児指定が外された。

また、牛車腎気丸、柴胡清肝湯、平胃散および防風通聖散については、成書に散剤としての使用が記載され、臨床の現場でも散剤として使用されることがあることから、散剤としての用法が追加された。同様に、甘草湯には外用としての用法が追加された。

### 5. 記載の整備(140 処方)

日本薬局方に対応することを主な指標として、構成生薬の表記が整備された。たとえば、「白朮」および「蒼朮」を区別せずに「朮」として記載されたものについて、現行の日本薬局方では「白朮」と「蒼朮」を別の生薬として記載していることから、「朮」という表現が

撤廃された。明らかに胃腸虚弱の改善(補脾益氣)を目的とした漢方処方の場合には「白朮」が採用され、いずれでもよいと考えられる場合には、漢方本来の経験知に基づき、白朮が優先と考えられる製剤には「白朮」(蒼朮も可)と、蒼朮が優先と考えられるものには「蒼朮」(白朮も可)と記載された。

一方、原典、出典、およびその他の成書の多くにおいて、生姜とはヒネショウガを意味し、旧基準および「一般用漢方処方の手引き」もこれに従っている。しかし、現行の日本薬局方は乾生姜をしてショウキョウ(生姜)と規定しているため、公的規格が優先され、乾生姜を生姜と表記することに決め、旧基準においてヒネショウガの使用が規定されているものについては、「生姜○g(ヒネショウガを使用する場合は△g)」と表記することとされた。

## ■ 一般用漢方処方の手引きの改訂

旧基準の解説書として「一般用漢方処方の手引き」が出版されているように、新基準213処方に詳細な処方解説と参考文献(成書)情報を加えた解説書が2009年6月に「改訂 一般用漢方処方の手引き」として出版されている<sup>2)</sup>。また、2010年4月の改正新基準発出にあわせて、追加された23処方に関する解説書が2010年8月に出版されている<sup>3)</sup>。これらには各処方の解説とともに、前述の5段階体力分類(I~V)に関する早見表および基本処方一類方の関連表が収載されており、一般用漢方製剤の購入者に対する薬剤師の適切な指導の手助けになるよう工夫されている。

## ■ おわりに

社会構造および疾病構造が変化した現代において、一般用漢方製剤の承認基準が30数年ぶりに見直されたことは、国民のセルフメディケーションの選択肢を広げ、適切な健康管理に貢献するものと期待される。薬事法第25条第一項の記述によれば、「一般用医薬品は、医薬品のうち、その効能及び効果において人体に対する作用が著しくないものであって、薬剤師その他の医薬関係者から提供された情報に基づく需要者の選択により使用されることが目的とされているもの」とされている。一般用医薬品の需要者(利用者)における適切な選択は、自らの情報収集はもとより、企業の広報活動にも大きく影響を受けるが、やはり、薬局・薬店における薬剤師および登録販売者の的確な説明を拠り所としていただきたいところである。ぜひ、薬剤師その他の医薬関係者には、新基準およびその解説書の内容を理解していただき、国民の健康増進に寄与するとともに、漢方医学に基づく医療において活躍できる場を広げていただきたいと願う次第である。

### 参考文献

- 1) 厚生省薬務局・監、日薬連漢方専門委員会・編：一般用漢方処方の手引き。業業時報社、1975
- 2) 日本公定書協会・監、日本漢方生薬製剤協会・編：改訂 一般用漢方処方の手引き。じほう、2009
- 3) 日本公定書協会・監、日本漢方生薬製剤協会・編：改訂 一般用漢方処方の手引き-平成22年4月1日通知(加減方追加)対応追補版。じほう、2010

# 漢方処方エキスの日本薬局方収載と 一般用漢方製剤承認基準の見直し

袴塚高志

Takashi HAKAMATSUKA

国立医薬品食品衛生研究所生薬部室長

## 1 はじめに

漢方薬は医薬品である。改めて言うまでもないが、さりとて当たり前の話でもない。最近の調査では、<sup>1,2)</sup> 医師の8割以上が一般の病院・診療所等の医療現場で医療用漢方製剤を処方しているという。また我々国民は、自らの判断でドラッグストア等に並ぶ一般用漢方製剤を利用することができる。これらも、漢方薬が医薬品として流通しているからこそその現実であろう。表題にある漢方処方エキスの日本薬局方(以下、日局)収載と一般用漢方製剤承認基準の30数年ぶりの見直しは、漢方薬が現に保健医療上重要な医薬品として一般に認められていることを法令に明記し、かつ漢方薬が今後も医薬品であり続けるための枠組みを行政文書に示したもので、近年の漢方関連分野における二大トピックスといえる。

本稿では、その成立の過程および意義について整理したい。なお、漢方医学の治療目的にかなうように生薬を一定の処方で配合し広い意味で製剤化したものを漢方製剤と呼ぶが、ここでは漢方製剤を「漢方薬」と表現する。

## 2 漢方処方エキスの日局収載

### 1. 局方の役割

薬事法第2条第1項における「医薬品」の定義の1つ目に「日本薬局方に収められている物」とある。日局の役割は時代とともに変遷してきているが、薬事法第41条に「厚生労働大臣は、医薬品の性状及び品質の適正を図るため、薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて、日本薬局方を定め、これを公示する」と規定され、また同法第56条には「日本薬局

方に収められている医薬品であって、その性状又は品質が日本薬局方で定める基準に適合しないものについては、販売、製造、陳列等を禁止する」旨が規定されている。すなわち、日局は我が国の医薬品の品質を保証する法令であり、かつその判断基準を明確にするために必要な公的基準と位置付けられる。

近年の日局作成基本方針には、「保健衛生上重要な医薬品の全面的収載」が必ずうたわれている。ところが漢方処方エキスは、2006年の第十五改正の時点まで日局に収載されていなかった。汎用されている漢方薬の現状を考慮すれば、このことは意外であるが、近代における漢方医学の歴史を振り返るとき、あるいは天然物由来製剤の規格設定の難しさを勘案するとき、それは致し方ないことであったかもしれない。

### 2. 近代日本における漢方医学

漢方医学は主に漢代および明代の中国伝統医学に強く影響を受け、日本独自の発展を遂げた医学体系であり、江戸時代までは日本の医療の中心であった。明治政府の西欧化政策により、漢方医学は医学教育の科目から外され、西洋医学に基づく教育を受けた者のみに医師免許が与えられることになった。これ以降、漢方医学が医学教育に復帰するのは、2001年に提出された「医学教育モデル・コア・カリキュラム—教育内容ガイドライン」に「和漢薬を概説できる」の項目が織り込まれた約100年後のことである。当然のように漢方医は激減し、漢方医学は衰退を余儀なくされたが、一部の医師、薬剤師、研究者および漢方薬製造者・販売者の継続的活動により、そして何よりも国民のニーズにより、漢方は近代以降も我が国の医療において一定の役割を果たし続け、1967年の4処方(当帰芍薬散、十味敗毒湯、葛根湯、五苓散)の薬価収載を皮切りに、1987年に

は148処方がある保険診療可能な医療用医薬品として承認されるまでに復活した。

このような経緯から、漢方薬が積極的に日局へ収載されることはなく、戦後間もなく編纂された国民医薬品集が1961年に日局七の第二部として組み込まれた際、そこに収載されていた三黄散、小青竜湯、葛根湯および小半夏加茯苓湯の4処方が日局製剤となったのみである。この4処方も、1979年のスモン訴訟後の薬事法改正に伴い、日局十より削除されている。

### 3. 日局改正の審議体制

日局は1886年に発布されて以来、医学・薬学の進歩、関連法令の新設・改正、あるいは時局の変化に伴い度々改正されている。1971年の第八改正以降は5年ごとの改正期間が踏襲され、さらに近年の著しい学問水準の進歩に対応するため、第十二改正からは5年の改正期間内に2回ずつの追補が発行されている。現在の日局改正の審議体制は、厚生労働省薬事・食品審議会（以下、薬事・食衛審議会）の日本薬局方部会と医薬品医療機器総合機構（以下、総機）の日本薬局方原案審議委員会により構成され、原案審議委員会には様々な専門性を持つ委員会が設置されている（図1）。

漢方薬の日局収載に関する審議は生薬等委員会が担当し、生薬等(A)委員会は漢方薬を含む生薬等の新規収載品目に係る事項を主に扱い、また生薬等(B)委員会は、既収載品目の各条の変更および生薬総則や一般試験法等の生薬全体に関する方針等を扱っている。さらに、漢方処方の日局収載に係る事項に特化した「漢方処方の局方収載原案作成に関するワーキンググループ（以下、処方WG）」が、厚生

労働科学研究の一環として原案審議委員会の枠外に設置されている。

### 4. 漢方処方エキスの日局原案作成作業

2003年に、日本漢方生薬製剤協会（以下、日漢協）、東京生薬協会、日本生薬連合会、日本薬剤師会および日本薬局方調査会（当時）（現在は原案審議委員会）のメンバーから構成される処方WGが組織され、第十五改正収載に向けた検討が開始された。まず使用量の多い医療用漢方処方エキス（中間原料）から検討されることとなり、その構成生薬がすべて日局に収載されていることを原則とし、生産動態上位等を条件として優先収載品目が選定された。日本名は「〇〇エキス」として処方そのものとは区別することとし、英名は日本東洋医学会、日本生薬学会、和漢医薬学会等と共同歩調をとり、漢方処方名ローマ字表記法（standard kampo formula nomenclature）<sup>3)</sup>にまとめられた表記を用いることとされた。各条の構成は、1日量当たりの指標成分の定量値、製法、性状、構成生薬の確認試験、純度試験（重金属、ヒ素）、乾燥減量、灰分、指標成分の定量法、貯法で構成され、定量法は原則的に3成分を指標とするものとされた。漢方薬の製造原料としての生薬は、既に150品目を超えて日局収載されているが、漢方処方エキスに関する本格的な公定規格設定は過去に例がない。そのため、処方WGおよび生薬等委員会を歩きつ戻りつして進められた当時の仕事量は膨大であったと聞く。

### 5. 日局収載処方および収載予定処方

生薬等委員会より提出された収載原案は、図1に示す組織における審議を経て了承され、2006年発

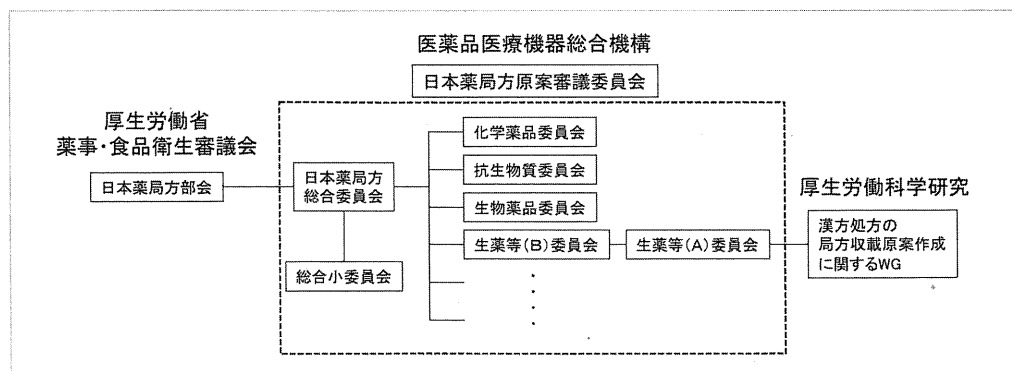


図1 日本薬局方の審議体制と漢方処方エキスの日局収載原案作成に係る組織(2011年1月)



して優位な点である。これらを考慮して、一般用漢方製剤の承認申請の場合、従来は1965年代末に当時の厚生省より公表された「一般用漢方処方210処方の承認審査内規」(以下、旧基準)、そして現在は2010年薬食審査発0401第2号通知「一般用漢方製剤承認基準の改正について」(以下、改正新基準)に適合する漢方処方については、有効性および安全性の根拠となる臨床試験成績等に関する資料は要求されないことになっている(図2)。ただし、上記に該当しない一般用漢方製剤は、新一般用配合剤の区分で承認申請することになる。

一方、医療用漢方製剤について一般用のような承認基準は存在しないが、2005年薬食審査発第0331009号通知「医薬品の承認申請に際し留意すべき事項について」において、「漢方製剤については、適切な成書からの当該処方の引用をもって配合理由の根拠を示す資料に代えることができる」と規定されていることから、条件が整えば臨床試験等が不要となる。ただし、それ以外は化学薬品と同様に新医療用配合剤としての資料が要求されるため、天然物由来である医療用漢方製剤にとって新規申請のハードルは極めて高い。

## 2. 一般用漢方処方の手引き

前述のとおり、一般用漢方製剤の承認審査は、旧基準および旧基準の公表から間もない1975年に厚生省薬務局監修の下に出版された「一般用漢方処方の手引き」<sup>1)</sup>を参照しつつ行われてきた。旧基準とは、日本の成書にある700近くの処方から一般用医薬品にふさわしいものとして選定された210処方について、その成分(構成生薬)および分量、用法および用量、効能または効果等の具体的な承認基準を公表したものであり、一般用漢方処方の手引きは、旧基準の内容に詳細な処方解説および参考文献(成書)の情報等を追記してまとめられた書籍<sup>2)</sup>である。

## 3. 一般用医薬品承認審査合理化等検討会中間報告書

高度経済成長期を経た我が国は、生活環境および衛生観念の改善と医学・薬学の進歩により、世界有数の長寿国となった。その一方で、生活様式の欧米化と人口分布の高齢化は、生活習慣病や認知症の増加など疾病構造に変化をもたらした。これらの要因

に加え、社会の高度情報化と生活の質(QOL)の追求等により、自らの健康に強い関心を持つ国民が増加し、軽度な疾病の予防や生活の質の改善・向上などを目標とした、一般用医薬品によるセルフメディケーションの考え方が広がりつつあった。厚生労働省では、このような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、1992年に一般用医薬品承認審査合理化等検討会を開催し、中間報告書として「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」を公表した。本中間報告書には「漢方薬・生薬の活用」の項目も盛り込まれ、疾病構造の変化に対応した「一般用漢方処方の見直し」が提言された。

## 4. 一般用漢方処方の手引きの見直し

一般用医薬品承認審査合理化等検討会の提言に先立ち、1980年代半ばより日漢協では「一般用漢方処方の手引き」の見直し作業が進められ、その検討結果は1999年に一般用製剤委員会の報告書「一般用漢方210処方処方小委員会検討レポート」(以下、日漢協レポート)としてまとめられている。

一方、上記の提言を受けて、2003年度から3年間、厚生労働科学研究において研究班が組織され、「一般用漢方処方の見直しを図るための調査研究」が行われた。本調査研究班は国立医薬品食品衛生研究所生薬部長・合田幸広を班長とし、日本東洋医学会、和漢医薬学会、日本生薬学会、日本薬剤師会等に関係する医師および薬剤師(寺沢捷年、中田敬吾、花輪壽彦、三上正利、佐竹元吉)および日漢協関係者等を班員とし、日漢協レポートを基礎資料として、疾病構造の変化等に対応した追加・削除処方の選定とともに、新規追加候補処方を含めた全298処方の処方構成、用法・用量、効能・効果、処方解説、参考文献情報等の検討が行われた。その検討結果は、「一般用漢方処方の手引き」を見直す形でまとめられ、2006年に「新一般用漢方処方の手引き案」(以下、新手引き案)として報告された。「一般用漢方処方の手引き」の見直しの方針は他所で詳細に記述されているが、<sup>5-8)</sup>ここでは簡潔に紹介する。

まず、疾病構造の変化に対応して、多くの附子製剤を含む85処方が新規に選択された。また、一般用の処方であっても、陰陽、虚実、気血水、五臓等

の漢方独特の病態認識によって判断された「証」に基づいて用いられることが、有効性、安全性を確保するために重要と考えられるため、内用するすべての処方に対して「証」を反映した「しぼり(制限)」の表現が付与された。体力の有無については多くの人が自分自身で判断可能であるため、主に虚実の概念を基盤とする体力表現(体力虚弱で、やや虚弱で、体力中等度で、比較的体力がある、体力充実して、の5段階)がすべての「しぼり」に導入された。「胃アトニー」等の社会一般で用いられなくなった用語は、「胃腸虚弱」等の分かりやすい表現に変更された。さらに、文献の再検討等により有用な効能・効果が抽出され、臨床漢方医の確認を取りつつ、100余の処方に対して新たな効能・効果が追加された。例えば、旧基準における加味平胃散の効能・効果が「(しぼり)胃がもたれる傾向のある次の諸症：(症状)食欲不振、胃アトニー」であるのに対し、新手引き案では「(しぼり)体力中等度で、胃がもたれて食欲がなく、ときに胸やけがあるもの次の諸症：(症状)急・慢性胃炎、食欲不振、消化不良、胃腸虚弱、腹部膨満感」に変更提案されている。

引き続き、2006年度に開始された新しい厚生労働科学研究において研究班が組織され、新手引き案の一部見直し・改変と原稿の完全電子ファイル化が行われ、2008年に「新一般用漢方処方の手引き案(改訂版)」(以下、新手引き案(改訂版))として報告された。

#### 5. 一般用漢方製剤承認基準の発出

上述の新手引き案(改訂版)を基に、薬事・食品衛生審議会の一般用医薬品部会において「一般用漢方処方に関する承認における基準の改正について」の討議が開始された。本部会の討議では、第一段階として旧基準に存在する210処方(実数は、加減方の分離・統合により213処方)が対象とされた。その検討結果は医薬食品局審査管理課長が招集する「一般用医薬品漢方処方に関する検討会」において、一般用医薬品としての適性を指標に検討され、さらにパブリックコメントを踏まえ、最終的な旧基準の改定案が一般用医薬品部会で了承された。その結果を受け、2008年9月30日に薬食審査発第0930001号

通知「一般用漢方製剤承認基準の制定について」(以下、新基準)が発出された。次いで、新手引き案(改訂版)から新基準収載処方(213処方)に相当する部分が抜き出され、新基準発出の過程で加えられた修正・変更部分が更新された上で、日本公定書協会監修ならびに日本漢方生薬製剤協会編集として、2009年6月に「改訂一般用漢方処方の手引き」が出版された。<sup>7)</sup>

#### 6. 一般用漢方製剤承認基準の改正

新基準発出に引き続き、一般用医薬品部会において、新規追加候補85処方の中から、旧基準213処方の加減方に相当する23処方の追加が検討され、「一般用医薬品漢方処方に関する検討会」およびパブリックコメントの公募を経て、23処方の追加収載が認められた。そして、新基準213処方と合わせた236処方について、2010年4月1日に改正新基準(前出)が発出され、その解説書として「改訂一般用漢方処方の手引き、平成22年4月1日通知(加減方追加)対応追補版」が2010年8月に出版されている。<sup>8)</sup> さらに、全く新規の27処方についても既に一般用医薬品部会の了承を得ており、近々通知が発出されるものと思われる。

## 4 おわりに

漢方処方エキスの日局収載と一般用漢方製剤承認基準の見直しは、漢方薬の品質を確保し、我が国の医薬分野における漢方の立ち位置を再確認し、ひいては国際社会における漢方医学の独自性を堅持する上で非常に重要な出来事である。漢方医学は中国伝統医学に端を発するが、国内で数百年の年月をかけて独特の発展を遂げ、もはや中国医学とも韓国医学とも異なる独自性を持つことは明らかである。しかし、東洋以外の地域から traditional Chinese medicine (TCM) として同一視される懸念がいまだに払拭されず、また同じ東洋文化圏の中でも標準化の波にさらされている。このような状況において、漢方薬およびその原料生薬等が自国の法令に規定されていることは最大の防御手段であり、逆にそれを欠く場合は最大の弱点となり得る。

国際社会において日本の文化たる漢方の独自性を



確保するために、漢方薬の局方収載を推進することは極めて重要である。そして、その文化を継承し、国民の多様な健康ニーズに応えつつ、漢方医学が更に発展を遂げるためには、医療従事者における漢方医学の普及とその理解の深化が必要と思われる。既に全国 80 の医学部において漢方医学の講義が導入され、8 割以上の医師が漢方薬を日常的に処方している。6 年制薬学教育の中で、あるいは薬剤師に対する卒業教育の中で、これまで以上に充実した漢方医学教育が実践され、漢方医学に基づく医療においても薬剤師が活躍できる状況となるよう願ってやまない。

#### 参考文献

- 1) 漢方薬処方実態調査, 日本漢方生薬製剤協会, 2008.
- 2) 漢方使用実態及び漢方に関する意識調査, 日経メディカル, Online, 2010.
- 3) 津谷喜一郎ほか, 日本東洋医学雑誌, 56, 611-622(2005).
- 4) 厚生省薬務局, “一般用漢方処方の手引き,” 日本製薬団体連合会漢方専門委員会編, じほう, 東京, 1975.
- 5) 合田幸広, 袴塚高志, 月刊薬事, 43, 823-833(2009).
- 6) 合田幸広, 袴塚高志, 医薬品情報学, 11, 210-216(2010).
- 7) 日本公定書協会, “改訂一般用漢方処方の手引き,” 日本漢方生薬製剤協会編, じほう, 東京, 2009.
- 8) 日本公定書協会, “改訂一般用漢方処方の手引き, 平成 22 年 4 月 1 日通知(加減方追加)対応追補版,” 日本漢方生薬製剤協会編, じほう, 東京, 2010.

## 講義室

### 医用電子工学講義・演習

今の学生諸君や若手薬学研究者はご存じないと思うが、私が学生の頃(25 年ほど前)までは、特定の科目や演習・実習の追加で薬学卒業者に臨床検査技師の国家試験受験資格が付与された。薬学生であればもちろん薬剤師免許の取得を第一と考える学生が多いなか、受験資格だけでも得ようと、必要な選択科目の 1 つとして開講された「医用電子工学講義・演習」を受講する学生が大勢いた。私は別段、臨床検査技師の国家試験受験資格を得るつもりはなかったが、当時お世話になっていた講座の先生が「医用電子工学講義・演習」の担当であり、お手伝いもかねて、「医用電子工学講義・演習」を受講した。確か工学部 1, 2 年次程度の内容と説明された記憶がある。抵抗、コンデンサー、真空管、トランジスタ、オペアンプなど、大部分の学生(恐らく全員)にとってはまったく馴染みのない電子素子の話のオンパレードであった。演習では、これらの電子素子を利用して、増幅器や発振器を作製したが、説明どおりに配線・ハンダ付けを行っただけで、動作原理の理解など相当怪しいものであっ

た。その後、私は担当の先生の講座に所属し、幾ばくかの電子工作の手ほどきを受け、素人に若干毛の生えた程度の電子工作はできるようになった。

実学志向が強くまた安価に既製品が手に入る現在、自分の専門とはかけ離れた知識や技術の修得は敬遠される。共同研究が全盛であり、時間節約と称してキット製品を利用することが多い。もちろんこれらを否定するわけではなく、私の講座でも随分とキット製品にはお世話になっている。しかし学生諸君や若手研究者には、是非「いつか役に立つかもね」と大らかに考え、幅広く学んでほしい。

上記の電子工作の技術は、講座を立ち上げたこの 5 年間に随分と予算面で私を援助してくれた。さらに留学時、ポスドク仲間に電子工作を手ほどきしたが(上記の演習での増幅器程度のもの)、彼がラボを立ち上げた移動の際に、その作品を大事そうに抱えて持って行く姿を今でも覚えている。その後、彼とは約 20 年に及ぶ共同研究が続いている。

愛知学院大学薬学部教授 村木克彦

診 断 と 治 療 [第 99 卷 ・ 第 5 号] 別 刷

2011 年 5 月 1 日 発 行

発 行 所 株 式 会 社 診 断 と 治 療 社

---

1. 日常診療でまず使ってみてみたい漢方ベストチョイス 15

KeyWords

# がん化学療法副作用緩和 (末梢神経障害) — 牛車腎気丸

- がん化学療法の副作用
- 末梢神経障害
- 牛車腎気丸

Author 守屋純二\*1, 山川淳一\*1, 元雄良治\*2 \*1金沢医科大学総合内科学 \*2同 腫瘍内科学

## Headline

1. がん化学療法の副作用である末梢神経障害は完全に治癒することは極めて困難であり、患者のQOLを損う原因となるだけでなく、治療の継続自体が困難となる場合もある。
2. 抗がん薬による末梢神経障害に対しては現在根本的な治療がなく、日常生活の注意を含めた対症療法になることが多い。
3. 薬物療法ではビタミン剤、抗けいれん薬、消炎鎮痛薬、麻薬性鎮痛薬などが用いられるが、漢方薬である牛車腎気丸の併用が自覚症状改善に有効との報告がある。

## はじめに

がん化学療法は作用機序によりいくつかの種類に分類されるが、基本的にはがん細胞が細胞分裂を行うときに作用し、がん細胞のDNAの合成や複製を阻止することでがん細胞を死滅させるという働きをもっている。

がん細胞は増殖力が旺盛な細胞であり、正常細胞よりも抗がん薬の作用を受けやすいといえるが、細胞分裂は正常細胞でも行われ、特に細胞回転の速い正常細胞もこの影響から逃れることができず、抗がん薬治療ではほとんどの場合、悪心・嘔吐、脱毛、口内炎、下痢、骨髄抑制等の副作用がみられる。現在は優れた制吐薬が開発され、悪心・嘔吐などはかなり軽減できるようになったが、使用する薬剤により末梢神経障害や腎障害、聴覚異常などの長期にわたる後遺症が現れる場合もある。特に末梢神経障害には決め手になる対策が見つかっておらず、現在は薬剤の減量か休薬、中止しかないとされており、治療を継続している間はしびれそのものをなくすことは難しく、患者のQOLを大きく損ねることから日常生活での注意などを含めた対症療法を

行う。本稿ではがん化学療法により生じた末梢神経障害に対して改善効果を示す牛車腎気丸の有効性と使用のポイントについて示す。

## がん化学療法における末梢神経障害の病態

抗がん薬でも特にピンカアルカロイド系製剤やタキサン系製剤などの微小管障害薬は、それぞれがん細胞内の微小管の重合・脱重合を障害するが、正常神経細胞の微小管にも同時にダメージを与え、神経症状を引き起こす。プラチナ製剤は神経細胞の軸索に障害をきたすと考えられている。これにより手足のしびれなどの症状が起こることがあり、“末梢神経障害”とよばれる。代表的な症状には四肢末端のしびれ感の他に知覚性運動失調、深部腱反射の低下、筋力の低下などがある(表1)<sup>1)</sup>。これらの症状は極めて主観的な感覚のため、その訴えには個人差が大きい。手足の先にピリピリ・ジンジンするような痛みやしびれを感じる、電気が走るような痛みがある、触れている感覚がなくなる、熱い・冷たいがわからなくなる、手足に力が入らない、物がつかみにくくなる(服のボタンが留

表1 薬剤による末梢神経障害の分類と発症機序

	臨床症状	原因となる薬剤例	想定されている発症機序
axonopathy	手袋-靴下型の感覚障害や遠位筋優位の筋萎縮を呈する。	パクリタキセル ビンクリスチン コルヒチン	微小管阻害作用による軸索輸送障害 コエンザイムQ10低下による抗酸化作用の減弱
		HMG-CoA 還元酵素阻害薬	セレノプロテイン生成抑制による構造保持障害 ホメオスタシスの破綻
neuronopathy	後根神経節が障害されるため、おもに感覚障害を呈する。顔面や体幹等の軸索長の短い神経が障害されることも多い。回復は悪い。	シスプラチン カルボプラチン オキサリプラチン	Bax蛋白やチトクロームCなどが関連するミトコンドリア障害による後根神経節のアポトーシス
myelinopathy	運動障害を呈することが多い。末梢神経伝導速度の低下や時間的分散、伝導ブロックを示す。感覚障害は軽微なことが多い。	アミオダロン	Schwann細胞内への薬剤やその代謝物の蓄積
		タクロリムス インターフェロン- $\alpha$	T細胞系の活性化による自己免疫的機序

(文献1)より)

表2 末梢神経障害を起こしやすい代表的な抗がん薬

一般名	商品名 (®マーク詳略)	適応がん種
パクリタキセル	タキソール	卵巣がん、非小細胞肺癌、乳がん、胃がん、子宮体がん
ドセタキセル	タキソテール	乳がん、非小細胞肺癌、胃がん、頭頸部がん
ビンクリスチン	オンコビン	白血病、悪性リンパ腫、小児腫瘍、多発性骨髄腫、悪性星細胞腫、神経膠腫
シスプラチン	ランダ プリプラチン プラトシン	睾丸腫瘍、膀胱がん、腎盂・尿管腫瘍、前立腺がん、卵巣がん、頭頸部がん、非小細胞肺癌、食道がん、子宮頸がん、神経芽細胞腫、胃がん、小細胞肺癌、骨肉腫、胚細胞腫瘍など
オキサリプラチン	エルブラット	治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸がん

められない、箸を持てない)、歩いていると転ぶなど多様である。また、症状の継続による不安感の増強など、神経症状に続発する問題もみられる。

細胞障害性抗がん薬のなかでは、タキサン系製剤(パクリタキセル、ドセタキセル)、ビンカルカロイド製剤(硫酸ビンクリスチン)、プラチナ(白金)製剤(シスプラチン、オキサリプラチン)などが、この副作用の出やすい薬剤として知られている(表2)。オキサリプラチンでは脊髄後根神経節細胞がアポトーシスを起こすことが明らかにされている。

多くの場合、末梢神経障害で問題となる点は、抗がん薬投与の治療を続けている限り症

状が持続し、治療が終わっても完全に症状は消失せず、治癒に長期間かかる場合も多いことである。患者側の対策としては手足に冷感、しびれ感がある場合、冷えがしびれ感を増長させることが多いので暖かい手袋や靴下を身につけて保温し、末梢循環の改善を図ることが推奨されている。特にプラチナ製剤のオキサリプラチンは寒冷刺激で誘発されるという特徴をもっているため、冷たいものを飲んだり、冷たいものに触れたりするという行為は避ける必要があり、肌が冷たい外気にさらされないよう“末梢を冷やさないこと”がポイントとなる。

現在のところ抗がん薬による末梢神経障害に対する治療法は確立しておらず、一般的な