

20142701AB

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

一般用医薬品における、
化学合成品等のリスク区分の見直しと
漢方製剤の安全性確保に関する研究

平成 24 年度～26 年度 総合研究報告書

(H24-医薬-指定-013)

研究代表者 合田 幸広

平成 27 (2015) 年 3 月

目 次

I 総合研究報告書		
一般用医薬品における, 化学合成品等のリスク区分の見直しと漢方製剤の安全性確保に関する研究		
合田 幸広	1
II 研究成果の刊行に関する一覧表	13
III 研究成果の刊行物・別刷	15

一般用医薬品における、化学合成品等のリスク区分の見直しと 漢方製剤の安全性確保に関する研究

研究代表者 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部長 合田幸広

研究要旨

一般用医薬品の化学合成品等のリスク分類の見直しに関する研究：添付文書改訂および副作用報告に基づく化学合成品のリスク区分の見直しについて検討するため、まず、添付文書改訂の状況、副作用報告の状況を整理した。その結果一般用医薬品についても、「重篤な副作用」が報告されているものや、その使用に当たって「患者背景」に十分な注意を払う必要があるものが認められた。さらに、第1類及び指定第2類医薬品のリスク分類の概念の見直しの検討を行った。その結果、インドメタシンの外用剤の過去の副作用報告と医療用の副作用報告について、再確認した結果、医療用の類似の副作用は報告がないことが明らかとなった。それ以外については、副作用報告からリスク分類について変更する必要はないと考えられた。また、アセトアミノフェンでは、単剤を第2類に据え置くことでよいと考えられた。さらに平成25年以降にリスク分類の見直しが行われた製品については、以下の様と考えられた。テオフィリンでは、治療域が狭くTDMが必要であるため、一般用医薬品のリスク分類の考え方についての変更が必要。ニコチンパッチとニコチンガムについては、それぞれ第1類と指定第2類の分類の違いがあるが、その理由について、再度、その根拠を確認した上で検討する必要がある。トロキシピドは第2類として、リスクの見直しの部会では報告されているが、ホームページに掲載されている添付文書が古いものであり、企業に入れ替えを指導する必要がある。ロキソニンが第1類でイブプロフェンが指定第2類であるが、この2成分のリスクは大きく異なるという傾向はない。この分類の違いを説明できるよう第1類の定義に新たな項目の設置を検討する必要があるものと考えられた。さらに、平成25年度に新たに副作用報告があった一般用医薬品（第2類および第3類一般用医薬品）について、薬理学的観点からリスク区分の見直しが必要か否かを検討した。その結果、第2類または第3類に分類されている医薬品の中にも、「重篤な副作用」が報告されているものや、その使用に当たって「患者背景」に十分な注意を払う必要があるものが存在することが明らかとなった。以上、医薬品の適正使用のため、リスクの程度に応じた適切な区分の検討、リスクの程度に応じた積極的な提供等を念頭に、今後も新たに報告される副作用情報を随時精査していく必要があると考えられた。特に、指定第2類については、習慣性、乱用の可能性、諸外国の規制のあり方も含めてさらなる検討が必要と考えられた。

次いで、量的制限の考え方を化学薬品に導入することの必要性、可否について検討を行うため、既存の医薬品情報をもとに、通常よりも低用量の範囲における副作用のリスクを推定することにした。まず非ステロイド性消炎鎮痛薬（NSAIDs）を対象として検討した結果、曝露量が常用量の3～10%までの範囲では、副作用の発現は無視できるレベルまで減少しないこと、それ以上に曝露量を低下させると効果が得られない可能性があることなどが明らかとなった。従って、少なくとも解熱鎮痛消炎成分に関しては、量的制限を導入しても、有効性を維持したまま安全性を高めることはできないと考えられた。次いで、免疫抑制剤1種、 β -ブロッカー3種、ステロイド1種2剤形について検討した。それらの結果を総合すると、AUCが常用量群の3-20%程度であれば全身性副作用は減少するものの完全には消失せず、20%以上では全身性副作用は無視できないことがわかった。従って、NSAIDs以外の薬物についても、量的制限を導入しても、有効性を維持したまま安全性を高めるこ

とはできないと考えられた。

さらに、効能効果の表現がセルフメディケーションにふさわしくない一般用医薬品の取り扱いについての検討した。まず、本邦で市販されている一般用医薬品のうち、生薬製剤および漢方製剤以外の化学合成品を含有する製剤について、その添付文書における「効能又は効果」を調査解析した。その結果、生活者の自己判断による製品選択にそぐわないと考えられる疾患名や、生活者にとって難解な疾患名を含む「効能又は効果」が存在することが明らかとなった。次に、抽出した用語の中で、生活者の理解度を改善するための表現方法（カッコ付き用語）についても検討した。その結果、考案した表現方法により、調査用語すべての理解度の向上が認められた。さらに、カッコ付き用語の理解度が 80%に満たなかった 28 用語について、その要因を検討し、再度カッコ付き用語の修正案を作成し、理解度の改善を検討した。その結果、全調査用語 280 用語のうち 273 用語はカッコ付き用語にすることによって理解度が 80%以上となった。これらの結果から、低理解度の用語に対し、本検討で作成したカッコ付き用語は有用であることが示唆された。さらに、カッコ付き用語の適切性について、医薬専門家、一般消費者を対象に調査を行い、その結果に基づき、カッコ付き用語の一部修正を行った。

また、平成 25 年度より、一般用医薬品（漢方製剤）の適正使用を支援する iPad 用アプリ（漢方方剤選択支援アプリ）を開発をスタートさせ、129 処方を対象とするパイロット版アプリを作成した。本品について、模擬症例を題材に処方選択の検証を行った。その結果、処方正解率の平均が約 55%となった。次に、本品を最新の一般用漢方製剤承認基準(2012 年 8 月改正)により承認されている全 294 処方に拡大し、さらに薬剤師や登録販売者が漢方処方や構成生薬について自己学習できる辞書機能を追加した。次いで、開発したアプリを利用して、薬学部生及び新人薬剤師 38 名を対象として、漢方処方選択の教科書に収録の模擬症例を示し、選択処方の正しさ（処方正解率）を調べた。その結果、薬学部生及び新人薬剤師とも、アプリを利用した場合リストアップ処方の正解率が 90%程度となった。

漢方製剤の安全性確保に関する研究：一般用漢方製剤について安全性確保の観点から、体質・症状に応じた適切な使用方法を推進することを目的として、漢方医学の「証」に基づき使用者の体質・症状をチェックする「安全に使うための漢方処方確認票」（「確認票」）の作成を行った。「確認票」の作成対象とする漢方処方は、第 16 改正日本薬局方既記載及び第 17 改正日本薬局方への優先収載候補品目を中心に一般用としての販売高、処方の安全性等を考慮して、最終的な「確認票」作成対象候補処方 39 処方を決定した。さらに、これらの候補処方について「確認票」作成の優先順位を決定し、漢方を専門とする薬剤師及び医師、大学関係者、業界関係者からなる検討班を立ち上げ、「確認票」の内容を検討した。さらに、デザインについて検討した後、順次、ポリプロピレン加工した「確認票」シートを作成した。さらに、より現場に即した「確認票」とするため、先行した 15 処方に関し、一般薬局 29 店舗およびドラッグストア 61 店舗に配布、アンケート調査を実施した。その結果、「確認票」は販売者の情報ツールとして有用であると高く評価された。一方で、消費者のセルフチェックのためには、「確認票」の仕様変更や周知が必要であることが示唆された。そこで、「確認票」の周知を目的として、学術集会における成果発表や関連業界のイベント等における情報提供及び広報活動を行った。さらに、アンケート調査の結果を反映させ、「確認票」の利用を補助するツールとして「安全に使うための一般用漢方処方の鑑別シート」（「鑑別シート」）を作成した。「確認票」を作成した 39 処方の中での使い分けを念頭に、各処方を「胃のトラブル」「腸のトラブル」「頭痛」「カゼ」「尿のトラブル」「女性の体調トラブル」「神経症」に分類し、体力や症状等を縦横の軸として各処方をシート上に配置し、適する処方を視覚的に選択できるようにした。さらに、平面的な位置関係に加え、特徴的な効能・効果等を処方名に添書することにより、消費者や販売者の処方選択に役立つよう工夫した。これらの、「確認票」及び「鑑別シート」は、平成 27 年 4 月に、国立医薬品食品衛生研究所のサイトから自由にダウンロードできるように準備しており、一般用漢方処方製剤の販売の現場で有効利用されることで、これら製剤の安全使用に直接的に貢

献することになる。また、「確認票」の裏面データについては、日本漢方製剤協会(日漢協)の協力で継続的にupdateされることが決まっており、同年7月以降日漢協のサイトからも、「確認票」は、ダウンロード可能となる予定である。

研究分担者

望月眞弓 慶應義塾大学薬学部教授
石井邦雄 北里大学薬学部教授
大谷壽一 慶應義塾大学薬学部教授
橋口正行 慶應義塾大学薬学部准教授
袴塚高志 国立医薬品食品衛生研究所生薬部
部長
牧野利明 名古屋市立大学大学院薬学研究科
教授

A. 研究目的

一般用医薬品は、薬事法第36条の3に従い、厚生科学審議会医薬品販売制度改正検討部会報告書(平成17年12月25日)に対応して、リスクの程度に応じて3グループに分類されている。他方、平成22年10月の安全対策調査会において、一般用医薬品に関する行政刷新会議の議論等の状況を踏まえ、販売制度が施行され一定期間が経過した後の副作用等報告状況や報告内容等を評価し、各リスク区分に振り分けられている一般用医薬品について安全性の検証等を行い、リスク区分の見直しを検討することとされた。さらに、調査会における議論の結果、漢方処方製剤以外の生薬製剤、漢方製剤、化学薬品配合剤の順に検討することとされ、見直しは、製造販売業者からの副作用報告に加え、購入方法、店舗での説明と適正使用に関する情報も収集し評価することとされた。

一般用医薬品のリスク区分の見直しについては、生薬製剤、漢方製剤、次いで化学薬品配合剤について、順次見直しを行っていくこととされている。これまでの検討の結果、既に、生薬製剤、漢方製剤については見直しが終了したが、後者については、調査会において一般用であったとしても、「証」にあった使用が安全性確保にとって重要であるとの意見がだされている。

このような背景の下、本研究では、まず、従前の研究「一般用医薬品生薬製剤のリスク区分見直しに関する研究」に続き、化学薬品配合剤について、調査会での議論に従い、以下の方針に従って、リスク区分の見直しを検討する。1) 制度制定時に、成分毎に添付文書の内容を精査し区分を決定してきたことから、生薬成分等で行った様な個々の全成分についての再評価は

行わない。2) 平成18年以降、医療用添付文書について禁忌、重大な副作用が変更となった成分についての見直しを検討する。特に、第1類及び指定第2類医薬品の考え方について、副作用等のリスクだけでなく、効能効果上のしびり等についての考え方も考慮して検討する。その際、第1類医薬品については、制度制定時の考え方の妥当性について検討するとともに、指定第2類医薬品については、量的条件の導入の可否なども含め、制度制定時の考え方の妥当性について確認、整理し、再検討する。3) 効能効果の表現がセルフメディケーションにふさわしくない、一般用医薬品の取り扱いについては、表現の変更も視野に入れ検討する。

また、漢方処方製剤については、漢方を専門とする薬剤師及び医師、大学関係者、業界関係者からなる検討班を立ち上げ、別に行われた一般用漢方処方製剤の使用実態調査研究で、薬局における「証」の確認に有用であった「エントリー確認票」を参考としながら、使用量の多い漢方処方製剤を対象として、「安全に使うための漢方処方の確認票」(「確認票」)を順次作成する。

本研究は、厚生労働省医薬食品局安全対策課の指定研究であり、本研究班の成果に基づいた化学薬品配合剤の再分類は、同課に報告され、部会等での審議をへて、新規なリスク分類として厚生労働省告示されることになるため、本研究は、直接的に厚生労働行政に貢献するものといえる。また、一般用漢方処方製剤の「確認票」の作成も、調査会での議論に対応したものであり、同製剤の薬局での適切な販売と、適正使用に直接貢献するものである。

B. 研究方法

B-1. 一般用医薬品の化学合成品等のリスク分類の見直しに関する研究

B-1.1. 添付文書改訂および副作用報告に基づく化学合成品のリスク区分の見直し

医療用医薬品にも存在する一般用医薬品の成分について、リスク区分が制定された平成18年以降、医療用医薬品の添付文書の禁忌または重大な副作用が変更された成分について改訂内容を整理した。さらに、平成19年度から平成23年度に、PMDA または厚生労働省に報告が

あった一般用医薬品の重篤な副作用の報告について、リスク区分と薬効分類別に医薬品を抽出し整理した。

次いで、平成 26 年 2 月 12 日に開催された厚生労働省薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会において公表された「国内副作用報告の状況（一般用医薬品）」を用いて、副作用の内容を検討することで、リスク区分の再検討が必要と考えられた医薬品を抽出し、薬効分類別に整理した。

引き続き、一般用医薬品副作用報告（平成 25 年 12 月 1 日～平成 26 年 7 月）の整理、医療用医薬品添付文書の禁忌、重大な副作用の改訂（平成 25 年以降）、平成 25 年以降にリスク分類の見直しが行われた製品の検討、要指導医薬品一覧（平成 26 年 12 月 7 日時点）の現在のリスク分類の検討を行い、第 1 類及び指定第 2 類医薬品のリスク分類の概念の見直しの検討を行った。なお、その際、副作用等のリスクだけでなく、効能効果上のしぼりや誤使用によるリスク等の考え方も考慮した。

B-1.2. 量的制限の考え方を化学合成品に導入することの必要性、可否の検討

現在、指定第 2 類および第 2 類医薬品に区分されている成分について、配合量（1 回量、1 日量）を整理し、医療用医薬品の 1 回量、1 日量に対する割合から、薬理作用が発現しない量を推定し、その量を下回る配合量では区分の変更が可能かを検討した。その際、類似の薬理作用を持つ成分が複数配合されている場合には、相加的に考えることとした。既存の医薬品情報をもとに、「常用量製剤」と、局所適用製剤などの全身曝露が少ない製剤を「低曝露製剤」とし、「全身性副作用の発現率は AUC に依存し投与経路には依存しない」と仮定し、両製剤間における臨床試験時の全身性副作用発現率と、そのときの推定 AUC との関係を解析した。AUC の値は、当該製剤の臨床試験において副作用発現率の調査対象となった患者群の推定一日量に対応する推定 AUC を用いた。推定一日量は、承認用量（承認用量に幅がある時は最低及び最高用量の平均）に等しいと仮定して算出した。副作用については MedDRA/J（Ver 16）を用いて SOC（器官別大分類；System Organ Class）ごとに再分類して比較した。複数の SOC が存在する場合は primary SOC を採用した。投与経路に依存した副作用や原疾患と一致する症状は除外して比較した。医薬品インタビューフォーム収集した副作用発現率と項目別副作用発現頻度の情報から、F 分布を用いて副作用発現率

の 95% 信頼区間を求めた。

B-1.3. 効能効果の表現がセルフメディケーションにふさわしくない一般用医薬品の取り扱いについて

化学合成品を成分とする一般用医薬品の効能効果用語について整理し、セルフメディケーションにふさわしくないと考えられる効能効果用語および生活者にとって難解な用語を抽出した。さらに、抽出した用語のうち、生活者にとって難易度が高いと考えられる用語には簡易説明（カッコ付きで説明）を付すことにより理解度の改善が図れるかについて、生活者を対象に理解度調査を実施した。

次いでカッコ付き用語の理解度が 80%に満たなかった 28 用語を対象として、カッコ付き用語の理解度調査を次の様に実施した。調査対象者は 18 歳以上 85 歳以下の生活者とした。目が悪く文字を読むことができない、認知機能が低下している等で調査ができない人は除外した。都内ドラッグストア及び、品川区「薬と健康の週間」街頭おくすり相談会において自記式アンケート調査を実施した。各群共通用語の理解度との差に関して、Fisher の正確確率検定を行った。カッコなし用語とカッコ付き用語の理解度の差の比較については Wilcoxon の符号付き順位検定を行った。これらの統計解析は SAS® Proprietary Software 9.3 を用いて解析し、有意水準は 5%とした。

さらに、医師 2 名、薬剤師 2 名の専門家、一般消費者 4 名を対象として、全 280 語のカッコ付き用語について意味の分かりやすさ（表現のよさ）に関して、5 段階評価を依頼した。

B-1.4. 一般用医薬品（漢方製剤）の適正使用を支援する iPad 用アプリの開発

パイロット版の作成：一般用漢方製剤承認基準より処方名、効能効果、医療用漢方製剤の添付文書より禁忌、慎重投与、併用禁忌、併用注意、重大な副作用、副作用、妊婦への注意、小児への注意、その他の注意、薬効薬理について情報を収集し、Microsoft Excel 2010 を用いて一元化した。さらに、効能効果から適応症、症状のしぼり、体力のしぼりを抽出し、情報の分類を行うことにより「漢方方剤選択支援データベース」を構築した。本データベースを用い、Apple 社製統合開発環境アプリケーション「Xcode」を用いて、iPad 用アプリ『漢方方剤選択支援アプリ』の開発を行った。

最終版の作成：パイロット版を以下の様に修正した。①検索の順序を「適応症」→「症状のしぼり」→「体力のしぼり」に一本化した。②「症状のしぼり」において、症状に関する用語

が該当する器官ごとに表示されるようにデータ表示方法を変更した。③一般用漢方製剤全 294 処方について、漢方処方詳細の閲覧機能を搭載した。④一般用漢方製剤に含まれる構成生薬のうち、頻出生薬詳細の閲覧機能を搭載した。次いで、アプリの実用性を検証するため、模擬症例を題材に処方選択の検証実験を実施した。調査対象者は、同意が得られた薬学部の学生（3～5 年生）及び調剤薬局に勤務する薬剤師免許取得後 3 年以内の新人薬剤師とした。検証実験では模擬症例 10 症例について、アプリを用いて各症例から模範解答の処方が正しく導かれるかどうかを調査した。アプリを用いる群では『疾患別疾病分類』から検索する群と『身体部位別疾病分類』から検索する群を置き、比較対照群として、アプリを使わずに「新一般用漢方処方の手引き（じほう）」、「漢方医薬品集 2014（JAPIC）」の 2 種の『書籍』のみを用いて処方選択を行う群を設定した。

B-2. 漢方製剤の安全性確保に関する研究

B-2.1. 「安全に使うための漢方処方の確認票」（「確認票」）シートの作成

一般用漢方処方製剤の「確認票」の作成対象とする漢方処方として、はじめに、現行の日本薬局方（16 局）に処方エキスとして収載されている 22 処方及び、第 17 改正日本薬局方への優先収載候補品目となっている 12 処方を選択した。次いで、一般用で特に販売高が高い処方について、一般薬局における漢方薬の販売額を処方別に集計した資料を利用し、数値に基づき別途リストを作成し、「確認票」の作成対象処方として検討し、39 処方を選択した。さらに、これらの処方について、大学研究者と臨床医、臨床薬剤師、行政関係者の意見を基に、使用頻度や副作用の頻度、重症度に応じてランク分けを行い、「確認票」作成の優先順位を決定した。

次に、国立医薬品食品衛生研究所生薬部を事務局とし、日本漢方生薬製剤協会（日漢協）一般用漢方製剤委員会と連絡を取りながら、漢方医学・生薬学を専門とする大学研究者と国立医薬品食品衛生研究所生薬部及び、厚生労働省医薬食品局安全対策課の関係者から構成される研究会議を 8 回、さらに主要メンバーに臨床漢方医及び薬局薬剤師を加えた拡大研究班から構成される拡大研究会議を 3 回開催し、「確認票」の内容について審議を行った。さらに、「確認票」のデザインについても、デザイナーを交えて議論を行い、最終的に A4 ポリプロピレン製のシートを作成した。また、必要に応じて、研究者が直接相談に出向く、電子メール等で、情報交換や議論を行った。

B-2.2. 「安全に使うための漢方処方の確認票」の実用化に向けたアンケート調査

葛根湯、葛根湯加川芎辛夷、加味逍遙散、五淋散、柴胡桂枝湯、芍薬甘草湯、小柴胡湯、小青竜湯、辛夷清肺湯、清心蓮子飲、大柴胡湯、八味地黄丸、防風通聖散、補中益気湯、麻黄湯の 15 処方の「確認票」シート 2 セットを奈良県薬剤師会から紹介された薬局、及び日漢協から紹介された企業のドラッグストアに配布し、約 2 ヶ月の試用後、アンケート調査を行った。

B-2.3. 「安全に使うための一般用漢方処方の鑑別シート」の作成

前述した研究班で、原案を作成し、臨床漢方医及び漢方専門薬剤師の意見を取り入れながら検討を進め、最終版を作成した。

B-2.4. 「安全に使うための漢方処方の確認票」及び「鑑別シート」の周知活動

周知活動としては、各種学会報告を行い、その会場で、「確認票」等の送付希望者を募った。また、日本薬剤師会試験検査センター技術研修会講義、第 14 回 JAPAN ドラッグストアショー等で、協力企業の展示ブースの一角を借りて、ポスター掲示、「確認票」セットの展示と配布、チラシの配布を行った。

B-2.5. 煮散法に関する検討

漢方処方剤の新たな調製方法である煮散法で漢方エキスを調製したときの指標成分移行および安全性に関する基礎的な検討を行った。生薬（刻／末）各 4.0 g を 300 ml の水で 30 分煮沸、または 300 ml の沸騰水を加えて 5 回緩やかに攪拌した後 15 分間静置浸漬したときの煎液、浸液中への指標成分の移行量について検討した。生薬としては、オウゴン、マオウを使用し、それぞれの指標成分としてバイカリン、エフェドリンについて、日本薬局方に記載されている定量法に準じて高速液体クロマトグラフ法により定量した。

<倫理面への配慮>

一般用医薬品の添付文書の効能・効果用語に関する理解度調査は、慶應義塾大学薬学部研究倫理委員会において承認されている。

C. 結果・考察

C-1. 一般用医薬品の化学合成品等のリスク分類の見直しに関する研究

C-1.1. 添付文書改訂および副作用報告に基づく化学合成品のリスク区分の見直し

本邦で市販されている一般用医薬品のうち、副作用報告があった一般用医薬品について状

況を整理した。その結果、「重篤な副作用」が報告されているものや、その使用に当たって「患者背景」に十分な注意を払う必要があるものが認められた。今回の検討では、ステイブンス・ジョンソン症候群やアナフィラキシーショックのように、薬理的な予防あるいは予測が不可能な副作用を除いた抽出作業を行ったが、報告された副作用の大多数はこれら予防あるいは予測が不可能な副作用であった。

次に、平成 25 年度中に新たに重篤な副作用の報告があった一般用医薬品の中から、特定の成分が副作用の主な原因となっていることが強く疑われる例でありリスク区分の再検討が必要と考えられた医薬品を抽出した。これらについて検討した結果、重篤な症例も報告されているが、例数も限定されていることからリスク区分の変更の必要性はないと考えられた。

さらに、一般用医薬品副作用報告（平成 25 年 12 月～平成 26 年 7 月）の整理に基づき、インドメタシン貼付剤の排尿困難について、外用剤使用時の全身性副作用の発現の可能性を検討した。ボルタレンのローションではアナフィラキシーと接触性皮膚炎しか副作用の項目には記載されていない。外用剤と内用剤の吸収を比較した昨年度の研究結果より、基本的には用量依存的でない副作用は十分起こりうる可能性があるが、それ以外の全身性の副作用はあまり起こるとは考えられない。以上の結果、分類の変更の必要性については、インドメタシンの外用剤の過去の副作用報告と医療用の副作用報告について、再確認した結果、医療用の類似の副作用は報告がないことが明らかとなった。その他については今回の副作用報告からリスク分類について変更する必要はないと考えられた。

医療用医薬品添付文書の禁忌、重大な副作用の改訂（平成 25 年以降）の調査から、アセトアミノフェンの分類について検討した。アセトアミノフェンは、高用量の医療用が出されてから、一般用のアセトアミノフェンとの併用について注意喚起されている。また、肝機能障害の報告が複数されていることから、アセトアミノフェン単剤を第 2 類に据え置くことでよいと考えられた。ただし、今後、大量買いやアルコール依存のある人でのアセトアミノフェン肝障害発生を監視していく必要があるが、それ以外の成分については現在の分類で問題なしと考えられた。

また別に、第 1 類医薬品及び指定第 2 類医薬品の考え方の整理を行った。制度創設当時の分

類基準を再確認し、その後第 1 類及び指定第 2 類に追加された成分の分類時の議論なども踏まえて、第 1 類及び指定第 2 類の考え方を整理し分類試案を作成した。第 1 類医薬品の基本的考え方としては、重篤な副作用を防ぐため、あるいは適切な医療を受ける機会を奪うことを防ぐために薬剤師の関与が必須なもの、すなわち、適正な使用のために、生活者の判断だけでなく、薬剤師のサポートが必要なものが該当すると考えられた。

次いで、平成 25 年以降にリスク分類の見直しが行われた製品について、厚生労働省のリスク分類の考え方をもとに製品の現在のリスク分類が適当であるかを検討した。アミノフィリン、テオフィリンについては、治療域が狭く TDM が必要であるため、一般用医薬品のリスク分類の考え方についての第 1 類（2）-②の括弧内に「治療域が狭い」を加え、[生命にかかわる重篤な副作用のおそれがあり、一定の予防的対応を行う必要があるもの（ハイリスク者の排除、長期使用の回避、使用方法の指導、治療域が狭いなど）]に変更したほうがよいと考えられた。ニコチンパッチとニコチンガムについては、それぞれ第 1 類と指定第 2 類の分類の違いがあるが、その理由について、再度、その根拠を確認した上で検討する必要がある。トロキシピドは第 2 類として、リスクの見直しの部会では報告されている。ホームページに掲載されている添付文書が古いものであり、企業に入れ替えを指導する必要があると考えられる。ロキソニンが第 1 類でイブプロフェンが指定第 2 類であるが、この 2 成分のリスクは大きく異なるという傾向はない。この分類の違いを説明できるよう第 1 類の定義に新たな項目の設置を検討する必要があると思われた。

要指導医薬品一覧（平成 26 年 12 月 7 日時点）のリスク分類の検討では、イブプロフェンは高用量製剤であり、量的基準をいれないという考えからすれば低用量製剤が指定第 2 類であることから指定第 2 類が妥当であると考えられる。しかし、ロキソニンが第 1 類であることから、第 1 類も考えられる。ロキソニンほどの名称の普及はないが、ロキソニンが第 1 類に止まった理由によっては、今後、検討が必要である。イコサペント酸エチルは第 1 類への移動を考える場合は、③[適用の妥当性について、慎重に判断する必要があるもの]が妥当であると考えられた。その他の医薬品については、厚生労働省提案のリスク分類の考え方で整理できる

ものと思われた。

C-1.2. 量的制限の考え方を化学合成品に導入することの必要性、可否の検討

まず、非ステロイド性消炎鎮痛薬（NSAIDs）において経口製剤を「常用量製剤」、局所適用製剤などの全身曝露が少ない製剤を「低曝露製剤」とし、両製剤間における臨床試験時の全身性副作用発現率と、そのときの推定 AUC との関係解析した。その結果、対象とした解熱鎮痛消炎成分において、AUC が常用量製剤の 3～10% の範囲で、全身性の副作用の発現率は統計的に有意に低下し、インドメタシンゲル製剤のようにほぼ完全に消失する場合も見られたものの、ロキソニンパップのようにほとんど変わらない場合もあり、副作用について無視できるレベルにまで低下することはなかった。また、漸次曝露の低下に伴って、特定の副作用が減少することもなかった。

次に、免疫抑制剤 1 種、β-ブロッカー 3 種、ステロイド 1 種 2 剤形について追加検討を行った。その結果、AUC 比が 3%未満の範囲では、全身性の副作用は認められていないが、3～20% の範囲では、7 種のうち、ベタメタゾン点眼剤とインドメタシンゲル以外の 5 種の製剤において、無視できないレベルの全身性副作用が認められていることが判った。これらの結果を総合すると、AUC が常用量群の 3-20% 程度であれば全身性副作用は減少するものの完全には消失せず、20%以上では全身性副作用は無視できないことかわかった。また、全身性副作用の発現が消失するのは、AUC が常用量の 3%未満の領域であった。従って、NSAIDs 以外の薬物についても、量的制限を導入しても、有効性を維持したまま安全性を高めることはできないと考えられた。

C-1.3. 効能効果の表現がセルフメディケーションにふさわしくない一般用医薬品の取り扱いについて

本邦で市販されている一般用医薬品のうち、生薬製剤および漢方製剤以外の化学合成品を含有する製剤 9,180 製剤について、その添付文書における「効能又は効果」を調査解析した。その結果、抽出された 1,480 用語のうち、検討を要する用語は 388 用語存在した。これらの内訳は、自己治療にふさわしくないもの 66 用語、意味が分からず言い換えや説明が必要なもの 253 用語、難解な漢字を用いているもの 223 用語であった。言い換えや説明が必要な用語と難解な漢字の用語について、カッコを付けて簡単な説明や読みを加えた結果、理解度は平均 49.2%から 90.7%に向上した。一方、今回検討

した効能効果用語の中で、生活者の適切な製品選択と理解という観点から不適切と考えられるものについては、見直しが必要と考えられた。表現方法の変更に関して、考案した表現方法は生活者の適正なセルフメディケーションの実践を支援できると考えられた。

次に、カッコ付き用語の理解度が 80%に満たなかった一般用医薬品の「効能又は効果」28 用語について、その要因を検討し、再度カッコ付き用語の修正案を作成し、理解度の改善を検討した。また、修正したカッコ付き用語にしても十分な理解度が得られない用語についてはその要因を調査した。その結果、28 用語のうち、21 用語はカッコ付き用語の理解度が 80%以上となった。本検討により、全調査用語 280 用語のうち 273 用語はカッコ付き用語にすることによって理解度が 80%以上となった。

さらに、医師、薬剤師、一般消費者を対象として、全 280 語のカッコ付き用語について意味の分かりやすさ（表現のよさ）に関して、5 段階評価を依頼した。全被験者（8 名）による各用語の分かりやすさ（表現のよさ）の程度の平均は、全用語の 85.4%が 4.0 以上、13.9%が 3.0 以上 4.0 未満で、合計 99.3%がよい（わかる）以上であった。昨年度までの検討で、理解度を高めるための方法としてカッコの付随では限界があると考えられた 7 用語の中で、結膜嚢（まぶたの裏から眼球にかけての袋状の部分）の洗浄・消毒と脳下垂体性腺ホルモンが無効の潜伏辜丸（精巣が腹の中にとどまっている状態）の 2 用語のみ、意味の分かりやすさ（表現の）に関する回答で、消費者の平均は 3 未満であったが 2 を下回ってはいなかった。そのことから、これらの 2 用語のカッコの付随による補足説明は、よくない（わからない）というものではないことが明らかとなった。しかしながら、今後、意味が正確に理解できるものに、改善していく必要があると思われる。以上、結果を踏まえて、カッコ付き用語を一部修正し、最終版を平成 26 年度の報告書に示した。

C-1.4. 一般用医薬品（漢方製剤）の適正使用を支援する iPad 用アプリの開発

一般用医薬品の適正使用には、症状に適した医薬品を選択することが有効性と安全性確保の両面から重要であるとの考えから、一般用医薬品（漢方製剤）の適正使用を支援する iPad 用アプリの開発を行った。129 処方について、処方名、効能効果、禁忌、慎重投与、併用禁忌、併用注意、副作用等について情報を収集した後、効能効果から適応症、症状のしぼり、体力のしぼりを抽出し、情報の分類を行うことによりデ

データベースを構築した。このデータベースを基盤として、iPad用アプリとして『漢方方剤選択支援アプリ』パイロット版を開発し、模擬症例を題材に処方選択の検証を行った。その結果、処方正解率の平均が約55%となった。次いで、パイロット版のバージョンアップを行い、一般用漢方製剤全294処方を収載するアプリが完成した。

本アプリについて、薬学部生15名及び薬剤師免許取得後3年以内の新人薬剤師23名を対象として、『疾患別疾病分類』または『身体部位別疾病分類』を使用する2群と『書籍』のみを用いる群の合計3群において、選択処方の正しさ（処方正解率）及び解答に要する時間（解答所要時間）を検討した。その結果、正しい処方リストアップされる割合は、いずれの場合も平均10症例中8～9症例（処方正解率80～93%）となった。『最終的に選択された処方』に正しい処方を選択される割合は、平均10症例中4～7症例（処方正解率40～75%）と大きな差が生じた。さらに、症例1題の解答に要する時間は、アプリの『疾患別疾病分類』を用いた場合が一番短く、アプリの『身体部位別疾病分類』と『書籍』を用いた場合は同程度の所要時間になった。また、薬学部学生と新人薬剤師で比較した場合には、新人薬剤師の方が症例の解答に約3分間長く時間を要していた。以上より、iPad用『漢方方剤選択支援アプリ』の有用性が示された。また、薬学部生と新人薬剤師の検証結果より、知識や経験の差が、アプリから導き出される結果に反映されることが示されたため、アプリ使用者における漢方処方や構成生薬の詳細情報に代表される専門的知識の向上が、漢方処方を最終選択する上で重要な要素になると推察された。今回、漢方処方及び構成生薬の詳細内容を確認・比較できる辞書機能をアプリへ搭載し、自発的な学びができる機能を整備できたことから、これらの辞書機能を処方検索と有機的に結びつけることにより、処方選択の正確さを向上させることが可能であると考えられた。

C-2. 漢方製剤の安全性確保に関する研究

C-2.1. 「安全に使うための漢方処方の確認票」の作成

「確認票」の作成対象として、日本薬局方に収載済の22処方及び現優先収載候補品目12処方の計34処方を選出し、暫定対象処方とし、次いで、使用頻度や副作用の頻度、重症度を考慮しランク分けを行い、優先順位を決定した。さらに、一般用として販売高の高い上位25処方の中から、上記34処方には含まれていなか

った10処方（辛夷清肺湯、清心蓮子飲、五淋散、猪苓湯、柴胡加竜骨牡蛎湯、独活葛根湯、響声破笛丸、五虎湯、驅風解毒散、疎経活血湯）を加え、一般用としてほとんど取り扱いの無い2処方（真武湯、大建中湯）と、販売高の低い3処方（柴朴湯、柴苓湯、抑肝散）を除き、合計39処方を最終的な「使用者確認票」の作成対象処方とした。

「確認票」作成に当たっての基本方針は、会議での議論に基づき以下のように決定した。

「確認票」は、薬局の漢方製剤売り場近くに設置し、消費者のセルフチェックや薬剤師・登録販売業者の説明用に活用することを想定する。

「確認票」は、副作用の回避を第一目標とし、証の「しぼり」であっても、副作用への影響が薄い質問や、処方選別はオプションとする。体質・症状に合わない人はなるべく除外できるように考慮するが、副作用の危険性が低い場合は、自己責任で使用することを妨げない。設問の内容は、一般用漢方製剤承認基準（薬食審査発0415第1号、平成24年4月15日）に規定される各処方の効能・効果の範囲を逸脱しない。フローチャートで「あなたの意思により服用可能です」に行き着いた場合、他の最適な処方へ導くかどうかについて、「確認票」の使用目的が副作用回避であり、処方選別ではないことから、少なくとも表面で導くことはしない。効能効果に関する設問を盛り込むかどうかについては、パッケージに明記されている効能効果を敢えて問う必要はないとの意見もあるが、口コミ、テレビ、ネット等で本来の効能効果とは異なる情報を基に購入を希望する消費者も多いため、不適切使用の回避を目的として、効能効果に関する設問を盛り込むこととする。体力に関する設問を入れるかどうかについては、処方によるものとする。ただし、「確認票」裏面の最下段には必ず体力適応表を記載する。構成生薬特有の副作用経験に関する設問については、一定の表現に統一することとし、麻黄含有製剤、附子含有製剤、甘草含有製剤、大黄含有製剤を対象とした。

「確認票」のデザインと印刷、加工は、プロフェッショナルなデザイナーと相談しながら検討することとした。また、実際に「確認票」を使用してアンケート調査等を実施することを念頭に、「確認票」の印刷は、ポリプロピレン加工してシート状に仕上げたものに行うこととした。最終的に完成した39種の確認票を、本総合報告書に添付した。

C-2.2. 「安全に使うための漢方処方の確認票」の実用化に向けたアンケート調査

「安全に使うための漢方処方確認票」の実用化に向けたアンケート調査を、先行作成した15処方の「確認票」シートを利用して、一般薬局とドラッグストアで実施した。

一般薬局を対象としたアンケート調査では、回答数は29薬局中16薬局に留まり、回収率は高くなかった。「確認票」シートの使いやすさでは、サイズや重さ、デザインなどの「確認票」の仕様とおもて面のフローチャートの設問について「悪い」という回答は無く、評価は非常に高かった。一方、うら面に掲載している情報については、非常に良いが2名(13%)、やや良いが4名(25%)、普通が6名(38%)で、やや悪いが3名(19%)いた。うら面の改善点としては、「情報が足りない」という選択肢に加え、「処方選択時のポイント」、「構成生薬の成分量の表示」、「掲載順の変更」等が挙げられた。また、「確認票」に対する消費者の反応では、「確認票」シートを自発的に手に取った消費者は、2割で、回答者の記述から、アンケート協力先の薬局では薬剤師が漢方製剤を選択し勧めるスタイルが多かったこと、セルフでの漢方製剤の選択・購入が少なかったこと等が推測された。そのような状況にあっても、「確認票」により漢方製剤に対して消費者の理解が向上する、安心感が増すといった効果は評価された。「確認票」の有用性では、とても役に立った、役だった、少し役に立ったを合わせて全体の2/3となり、「確認票」が薬剤師の情報提供用ツールとして有用であると評価された。一方、消費者の処方選択に役立つと思うかという問いに対しては、とても役に立つと少し役に立つの回答が大多数を占めた。「確認票」の改善点としては、主にうら面のレイアウト変更や情報の追加が指摘された。

ドラッグストアを対象としたアンケート調査では、回答数は61店舗中60店舗、回収率は98%だった。回答者は登録販売者が圧倒的に多く、薬剤師はいなかった。また店舗規模では、一般用医薬品の品目数500品目以上の大型店40%、100~500品目の中型店20名33%であり、そのうち、一般用漢方製剤の処方数が20以上の店舗が半数だった。以上のことから、回答者は研究班が「確認票」のコアユーザーとして想定した中規模~大規模ドラッグストアの登録販売者によく一致すると考えられた。「確認票」の設置場所は相談カウンターが28名、漢方薬コーナーが25名、医薬品コーナーとレジ周辺がそれぞれ16名、調剤室が1名だった。このうち、漢方薬コーナーあるいは医薬品コーナーのいずれにも設置しなかった回答者は24名

(40%)で、これらの店舗では「確認票」を消費者が気軽に手に取りセルフチェックを行う機会は少なかったと推察された。「確認票」を使用したタイミングは、客から質問されてが47名と最も多く、自主的に声をかけて23名、他商品を説明するついでに8店舗、客のセルフチェック3名だった。「確認票」の使用頻度では、ほとんど使わないが27%あったが、理由としては、一般用漢方製剤の購入客がいなかった9名、「確認票」が使いにくい6名、他の業務が忙しく接客の時間がなかった3名、「確認票」を使わなくても十分説明できる2名の他、「種類が少ない」、「商品が載っていない」、「客に知られていない」、「客が萎縮する」、「販売できなくなる」、「説明に時間がかかる」が挙げられた。なお、日漢協の協力者からは、「確認票を商品棚に設置したところ消費者からの質問が殺到し対応が追いつかなくなり、相談カウンターに仕舞い込む店舗が少なからずあった」との報告があり、消費者の関心の高さが推察された。

「確認票」の仕様については、非常に良い27%、やや良い17%、普通33%、やや悪い18%、非常に悪い5%であり、悪いところとして挙げられたのは、大きすぎる13名、重すぎる10名だった。

「確認票」の出口による処方変更や購入中止の有無については、「服用できません」「服用はおすすめできません」による変更・中止が24名(40%)、「この漢方薬はあなたの体質・症状に合わないかもしれませんが、あなたの意思により購入可能です」による変更・中止が25名(42%)あり、「確認票」が消費者の漢方製剤の購買行動に大いに影響を与えたことが明らかになった。具体的な消費者の反応では、「納得、安心してもらえた」という好意的な評価が多く寄せられた一方で、「お客様自身が症状を迷う」「(目的の商品が購入できず)不満げな表情で帰られた」という声があり、症状の読み換えや類似処方の紹介等に改善の余地があると考えられた。

「確認票」の有用性では、漢方製剤の安全な使用のために役立ったかという問いに対しては、とても役に立ったと少し役に立ったが7割を占めた。また、役に立たないと回答した場合、役に立たない理由としては、使用する機会が少ない6名、代替りの処方の紹介がない3名、客が結果を重視しない2名、処方ラインナップが少ない1名だった。「確認票」の改善点として挙げたものとしては、質問内容、デザイン、処方の充実が多く、その他「コンパクトに」、「軽量化」、「インデックスが欲しい」「消費者の目を引く工夫」だった。以上、ドラッグストアにおける「確認票」の試用調査の結果、「確認票」

が販売者の情報提供用ツールとして有用であると評価された。一方、消費者のセルフチェックのためには、小型化、軽量化、周知活動が必要であることが指摘された。引き続き、販売者に対して「確認票」の使用意図を十分に理解してもらい、漢方製剤の販売を極端に抑制することなく副作用のリスクを回避する販売方法を確立してもらうことが、安全性確保のためには重要であると考えられた。

C-2.3. 「安全に使うための一般用漢方処方箋の鑑別シート」の作成

上記、アンケート調査を受けて、「安全に使うための一般用漢方処方箋の鑑別シート」を作成することにした。「鑑別シート」は、「確認票」の利用を補助するツールと位置づけ、消費者や販売者は、まず、「鑑別シート」を使って処方と製剤を選択し、続いて「確認票」で服用の可否を判定する使い方を想定した。「鑑別シート」は見開きで A4 サイズとし、A5 サイズの小冊子を作成することとした。「確認票」の 39 処方箋の中での使い分けを念頭に、主な処方箋を、胃のトラブル 12 処方箋、腸のトラブル 8 処方箋、頭痛 11 処方箋、カゼ 11 処方箋、尿のトラブル 6 処方箋、女性の体調トラブル 7 処方箋、神経症 10 処方箋に分類し、体力や症状等を縦横の軸として各処方箋をシート上に配置し、適する処方箋を視覚的に選択できるように工夫した。さらに、平面的な位置関係に加え、特徴的な効能・効果等を処方箋名に添書することにより、処方箋選択を手助けすることとした。なお、39 処方箋のうち、5 処方箋（響声破笛丸、駆風解毒散、疎経活血湯、独活葛根湯、防己黄耆湯）は、それぞれの効能効果が特徴的であり、上記の「鑑別シート」には組み込んでいない。また、研究班で議論した結果、「鑑別シート」は「確認票」とセットで使用することを想定しており、「鑑別シート」で選択した処方箋の「確認票」が存在しなければ、消費者や販売者を困惑させることから、「確認票」39 処方箋に含まれない処方箋は「鑑別シート」には収載しないこととなった。デザイン上の観点では、原案では処方箋の枠内に添書してあった効能・効果等の使い分けのヒントを、シートから抜き出して、処方箋の配置シートと説明書を左右のページに分けてはどうか、との提案があった。本件について議論した結果、枠内の添書は、他の処方箋との比較による選択のヒントに過ぎず、独立した処方箋の説明としては不足している。一方で、消費者や販売者にとっては主訴と自己の体力が第一の判断基準であり、詳細な説明は敬遠されるとの意見が挙げられ、処方箋の添書は、処方箋の枠内に入れることとされた。

C-2.4. 「安全に使うための漢方処方箋の確認票」及び「鑑別シート」の周知活動

「確認票」の周知を目的として、各種学術集会における成果発表や関連業界のイベント等における情報提供及び広報活動を行った。その結果、病院、薬局（ドラッグストアを含む）、企業、大学等の幅広い業種に対して「確認票」を配布することができた。また、これらの「確認票」及び「鑑別シート」は、平成 27 年 4 月に、国立医薬品食品衛生研究所のサイトから自由にダウンロードできるようになっており、一般用漢方処方箋製剤の販売の現場で有効利用されることで、これら製剤の安全使用に直接的に貢献することになる。ダウンロード版は、自由に拡大縮小できることから、現場でサイズが大きすぎると感じた場合には、適切なサイズで使用可能となった。また、「確認票」の裏面データについては、日本漢方製剤協会（日漢協）の協力で継続的に update されることが決まっており、同年 7 月以降日漢協のサイトからも、「確認票」は、ダウンロード可能となる予定である。

C-2.5. 煮散法に関する検討

生薬（刻）を 30 分間煮沸したときの移行量を基準（100%）とすると、生薬（刻）を 15 分間熱湯に浸漬した場合は、麻黄、黄芩のいずれについても指標成分の移行量は基準の 55%であったが、生薬（末）を同じく 15 分間熱湯に浸漬した場合には基準の 130~144%の指標成分の水相への移行の増大が認められた。さらに、黄芩湯を生薬（末）で調製して沸騰水を加えておだやかに攪拌、浸漬したときのバイカリンの浸出液への移行量は、生薬（刻）で 30 分間煮沸した場合と比較して、79%であったが、生薬（末）に熱湯を加えたのち激しく 20 秒間攪拌した場合には、移行量 117%に増大した。一方で、半夏瀉心湯の生薬（末）に熱湯 300 ml を加え、20 秒間激しく攪拌したのちに 4 分浸漬し、ろ紙でろ過したところ、生薬カスがゲル状になり、ほとんどろ液が分離できなかった。また、味に通常の煎剤にないえぐ味があることが確認された。煮散法は、生薬を煮沸する手間もなく、簡便かつ短時間で湯液を得る実用的方法となりうると考えられた。この時は、攪拌が抽出効率を上げるための重要な過程となることが明らかとなった。

D. 結論

D. 結論

D-1. 一般用医薬品における化学合成品等のリスク区分の見直し

添付文書改訂や副作用報告などの解析結果からリスク分類の定期的な見直しが必要であるものと思われた。特に、国民のニーズに応えた医薬品の適正使用のためには、一般用医薬品についても副作用報告の収集に努める必要があるものと考えられる。また、必要により、例えば問題がある可能性のある成分については集中した副作用情報の収集が行える仕組みも望まれる。また、現在のリスク分類の概念の見直しが必要な項目も若干存在し、割付けられた医薬品のリスク分類変更が必要であると思われるものもあった。

化学合成品のリスク区分への量的制限の導入に関しては、解熱鎮痛消炎成分を用いた検討の範囲では、全身曝露量を3~10%に減少しても副作用の発生を無視できるレベルにはならないことg判明した。したがって、OTC薬の規制区分において、含量を考慮した「量的制限」を導入しても、有効性を維持したまま安全性を高めることはできないと考えられた。

一般用医薬品の「効能又は効果」用語の中で、生活者の適切な製品選択と理解という観点から不適切と考えられるものについては削除等を含めて見直しが必要である。一方、難解な表現については、カッコ付きで簡易説明を加えることで、生活者の理解度を改善できると考えられた。一般用医薬品の「効能又は効果」用語の中で、生活者の適切な製品選択と理解という観点から不適切と考えられた用語280語に関し、本検討において作成した273用語のカッコ付き用語は、一般消費者の理解度を改善した。さらに、カッコ付き用語は、医師、薬剤師を含む評価者の95%以上でよい(わかる)と回答していた。従って、これらの表現方法は適切性があり、一般消費者の適正なセルフメディケーションの実践において、有用であると考えられた。

また、一般用医薬品(漢方製剤)の適正使用を支援するiPad用アプリの開発では、一般用漢方製剤全294処方を収載するアプリを完成させた。今後、処方選択の正確さを向上させるために、漢方処方及び構成生薬に関する辞書的機能と処方検索を連携させることにより、更なる処方選択の向上を目指す必要があると考えられた。

D-2. 漢方製剤の安全性確保に関する研究

一般用漢方製剤について安全性確保の観点から、体質・症状に応じた適切な使用方法を推進することを目的として、漢方医学の「証」に基づき使用者の体質・症状をチェックする「安

全に使うための漢方処方確認票」(「使用者確認票」)の作成を行った。「使用者確認票」の作成対象とする漢方処方は、第16改正日本薬局方既収載及び第17改正日本薬局方への優先収載候補品目を中心に一般用としての販売高、処方の安全性等を考慮して、最終的な「確認票」作成対象候補処方39処方を決定し、順次、ポリプロピレン加工した「確認票」シートを作成した。さらに、より現場に即した「確認票」とするため、先行した15処方に関し、一般薬局およびドラッグストアに配布アンケート調査を実施した。その結果、「確認票」は販売者の情報用ツールとして有用であると高く評価された。さらに、アンケート調査の結果を反映させ、

「確認票」の利用を補助するツールとして「安全に使うための一般用漢方処方の鑑別シート」(「鑑別シート」)を作成した。これらの、「確認票」及び「鑑別シート」は、平成27年4月に、国立医薬品食品衛生研究所のサイトから自由にダウンロードできるように準備しており、一般用漢方処方製剤の販売の現場で有効利用されることで、これら製剤の安全使用に直接的に貢献することになる。また、「確認票」の裏面データについては、日本漢方製剤協会(日漢協)の協力で継続的にupdateされることが決まっており、同年7月以降日漢協のサイトからも、「確認票」は、ダウンロード可能となる予定である。

E. 健康危機情報

特になし

F. 研究発表等

論文等

- 1) 渥美さやか, 一般用漢方製剤の安全性確保に関する研究, 月刊和漢薬, 727, 1-3 (2013).

学会等

- 1) 三井梨恵子, 秋好健志, 大谷壽一, 全身曝露量を指標とした副作用に関する用量依存性の調査と安全性評価, 第15回日本医薬品情報学会総会・学術大会, (2012.7, 大阪).
- 2) 安藤孝, 伊藤竜太, 富田三奈美, 橋口正行, 望月眞弓, 一般用医薬品の添付文書における効能・効果の表現に関する検討(2)-化学合成品-, 第10回日本セルフメディケーション学会, (2012.10, 東京).
- 3) 伊藤竜太, 下司春奈, 橋口正行, 丸山順也, 横山みどり, 千代田健志, 入江伸, 齋藤義

正, 松下麻衣子, 武政文彦, 吉田和司, 望月眞弓, 一般用医薬品添付文書における効能・効果用語の表現方法の変更が理解度に及ぼす影響, 第 16 回日本医薬品情報学会総会・学術総会, (2013. 7. 鹿児島)

- 4) 渥美さやか, 牧野利明, 伊藤美千穂, 能勢充彦, 鄭美和, 三上正利, 柴原直利, 花輪壽彦, 一般用漢方製剤委員会, 袴塚高志, 合田幸広, 一般用漢方製剤の安全性確保に関する研究 (1): 「安全に使うための漢方処方の確認票」の作成, 第 30 回和漢医薬学会学術大会 (2013. 8, 金沢). (優秀発表賞を受賞)
- 5) 三井梨恵子, 秋好健志, 今岡鮎子, 大谷壽一, 「免疫抑制剤, β -ブロッカー, ステロイドの低用量域における全身性副作用の用量依存性」, 第 16 回日本医薬品情報学会総会・学術大会 (2013. 8. 名古屋). (優秀ポスター賞を受賞)
- 6) 渥美さやか, 牧野利明, 伊藤美千穂, 能勢充彦, 鄭美和, 三上正利, 柴原直利, 花輪壽彦, 一般用漢方製剤委員会, 袴塚高志, 合田幸広, 一般用漢方製剤の安全性確保に関する研究 (2): 「安全に使うための漢方処方の確認票」の作成, 日本生薬学会第 60 回年会 (2013. 9, 当別).
- 7) 渥美さやか, 牧野利明, 伊藤美千穂, 能勢充彦, 鄭美和, 三上正利, 柴原直利, 花輪壽彦, 一般用漢方製剤委員会, 袴塚高志, 合田幸広, 一般用漢方製剤の安全性確保に関する研究 (3): 「安全に使うための漢方処方の確認票」の実用化に向けたアンケート調査, 日本薬学会第 134 回年会 (2014. 3, 熊本).
- 8) 浅野孝, 岡崎光洋, 岩崎后穂, 橋口正行, 藤井勲, 望月眞弓: 一般用漢方製剤の適正使用を支援する iPad 用アプリの開発, 日本薬学会第 134 回年会 (2014. 3, 熊本).
- 9) 浅野孝, 岡崎光洋, 橋口正行, 藤井勲, 望月眞弓, 一般用漢方製剤の適正使用を支援する iPad 用アプリの開発, 医療薬学フォーラム (2014. 6, 東京).
- 10) 浅野孝, 岡崎光洋, 橋口正行, 藤井勲, 望月眞弓, 一般用漢方製剤の適正使用を支援する iPad 用アプリの開発, 日本薬学会第 135 年会, (2015. 3, 神戸).
- 11) 政田さやか, 牧野利明, 伊藤美千穂, 能勢充彦, 鄭美和, 三上正利, 柴原直利, 花輪壽彦, 一般用漢方製剤委員会, 袴塚高志, 合田幸広, 一般用漢方製剤の安全性確保に関する研究 (4): 「安全に使う

ための一般用漢方処方の鑑別シート」の作成, 日本薬学会第 135 回年会 (2015. 3, 神戸).

その他

- 1) 橋口正行, 体とこころの通信簿, 市販薬の副作用, 朝日新聞夕刊 2013 年 12 月 16 日.
- 2) 一般用漢方薬の適正使用目指し店頭向けに「確認票」国立医薬品食品衛生研究所が作成, 薬事日報 2013 年 10 月 30 日.
- 3) 一般用漢方処方の安全な使い分けを指南する 国立衛研が鑑別シート確認票をウェブ公開, 日経ドラッグインフォーメーション 2015 年 5 月 10 日 (予定).

G. 知的財産権の出願・登録状況 特になし

研究成果の刊行に関する一覧表

総説等

発表者氏名	タイトル名	発表誌名	巻、号	ページ	出版年
渥美 さやか	「一般用漢方製剤の安全性確保に関する研究」について	月刊和漢薬	727	1-3	2013

その他 ダウンロードサイト

タイトル名	URL	発表年
一般用漢方製剤の安全性確保に関する研究	http://www.nihs.go.jp/dpp/kampo-anzen/index.html	2015
安全に使うための確認票全39処方	http://www.nihs.go.jp/dpp/kampo-anzen/pdf/all.pdf	2015
安全に使うための一般用漢方処方の鑑別シート	http://www.nihs.go.jp/dpp/kampo-anzen/pdf/鑑別シート.pdf	2015

「一般用漢方製剤の安全性確保に関する研究」について ~ The researcher consortium that carries the future ~

国立医薬品食品衛生研究所 生薬部第2室 渥美 さやか

はじめに

著者が所属する国立医薬品食品衛生研究所生薬部第2室では、生薬製剤（漢方処方製剤や西洋ハーブを含む）の品質確保と有効性に関する試験・研究、及び、生薬の形態学的な試験・研究を行っている。在籍期間はまだ2年にも満たないが、筆者はこれまでに、一般用漢方製剤の安全性確保に関する研究、西洋ハーブ製剤の基原鑑別と品質評価法の確立、LC-MS/MSを用いた生薬の成分分析、イオンモビリティMSを利用した生薬中の異性体成分の構造推定研究などに取り組み、厚生労働行政に関連する業務と学術的な基礎研究の両面から薬用植物や生薬・生薬製剤にアプローチできる仕事にやりがいを感じている。本稿では、国立衛研ならではの仕事と言える「一般用漢方製剤の安全性確保に関する研究」について紹介させていただく。

1. 一般用漢方製剤のリスク区分

一般用漢方製剤は、平成21年6月の改正薬事法施行に伴う一般用医薬品販売制度のリスク区分において(1)服用時点で症状・体質に応じて処方を選択する必要がある(2)症状・体質に合っていない処方の選択や、不適切な薬剤との併用により日常生活に支障を来す健康障害が生じる恐れがある、との理由により、原則として第2類医薬品に位置づけられ、薬剤師又は登録販売者による情報提供の努力義務が規定されている。一般用漢方製剤の安全性確保のためには、薬剤師又は登録販売者が漢方医学的考え方に基づき購入者に適切な使用を促すことが期待されるが、一方で、漢方に対して苦手意識を抱く薬剤師が少なくないとする調査報告があり¹²⁾、平成23年に行われたリスク区分の改定では、薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会から情報提供用補助ツールの必要性が指摘された。

この意見を受けて、厚生労働科学研究（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）「一般用医薬品における、化学合成品等のリスク区分の見直しと漢方製剤の安全性確保に関する研究」（研究代表者：国立医薬品食品衛生研究所薬品部長 合田幸広）がスタートし、分担研究「漢方製剤の安全性確保に関する研究」において、漢方を専門とする医師及び薬剤師、大学研究者、業界関係者、行政関係者からなる研究班が発足した。

2. 一般用漢方製剤の売れ筋処方

第15改正日本薬局方より開始された漢方処方エキス¹⁾の取扱い、主に医療用医薬品としての販売額と臨床現場での重要性を勘案して進められてきた。一方で、一般用漢方製剤の処方別販売額ランキング（表1）からは、上位処方の約半数は局方未記載であり、医療用では馴染みの薄い処方も多く売られていることがわかる。さらに、ドラッグストアを中心としたセルフサービス型店舗における消費者の商品選択にはパッケージやネーミング、テレビCM等の影響が大きく、販売者からの積極的な情報提供が少ない店舗では、漢方医学的な処方選択がほとんど行われなばかりか、当該商品が漢方薬であるとの認識がないまま購入、服用されてしまうという懸念も指摘されていた³⁾。

このことから本研究班では、一般用漢方製剤の販売高上位30処方を中心に、売上げが多くなっても副作用の発現が懸念される11処方を加えた計39処方を対象として、販売者の情報提供と消費者のセルフチェックの二様に使用できる「安全に使うための漢方処方の確認票」（以下「確認票」）の作成に着手した。

3. 「確認票」の基本構成

「確認票」は表裏の二面構成とし、おもて面で使用

表1 平成23年度一般用漢方製剤の処方別販売額ランキング (一部抜粋)

順位	処方名*	局方収載
1	防風通聖散	JP17 予定
2	葛根湯	JP15
3	八味地黄丸	JP15-2
4	辛夷清肺湯	
5	小青竜湯	JP16
6	清心蓮子散	
7	五淋散	
8	芍薬甘草湯	JP16
9	麦門冬湯	JP16
10	猪苓湯	
11	防己黃耆湯	JP17 予定
12	柴胡桂枝湯	JP16
13	麻黄湯	JP17 予定
14	当归芍薬散	JP16-1
15	加味帰脾湯	JP17 予定
16	桂枝茯苓丸	JP15-1
17	柴胡加竜骨牡蛎湯	
18	補中益気湯	JP15
19	紫雲膏	
20	独活葛根湯	
21	加味逍遙散	JP15
22	響声破笛丸	
23	五虎湯	
24	驅風解毒散	
25	疎経活血湯	
26	牛車腎気丸	JP15-2
27	大柴胡湯	JP17 予定
28	半夏厚朴湯	JP15-1
29	葛根湯加川芎辛夷	JP17 予定
30	荊芥連翹湯	
32	五苓散	JP17 予定
33	苓桂朮甘湯	JP15
35	半夏瀉心湯	JP16-1
37	釣藤散	JP16
44	乙字湯	JP17 予定
45	六君子湯	JP16
48	十全大補湯	JP16
53	小柴胡湯	JP16
56	黄連解毒湯	JP16
67	大黃甘草湯	JP15
69	桃核承気湯	JP17 予定
81	抑肝散	JP17 予定
87	柴朴湯	JP16
102	柴苓湯	JP15
111	大建中湯	JP16
	真武湯	JP15-2

出典：(株) インテージ SDI データ
*「確認票」作成対象 39 処方を太字で示した。

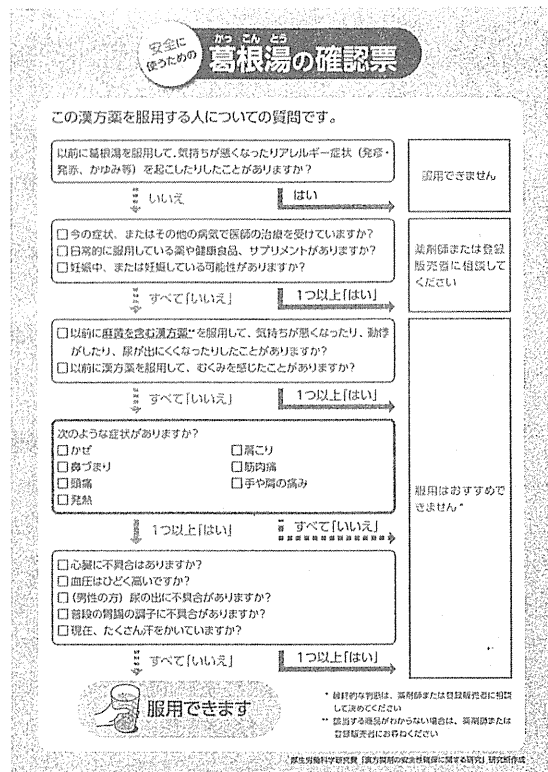


図1 安全に使うための葛根湯の確認票 (おもて面)

者の既往歴、体質や症状等をフローチャート形式でチェックし、副作用発現の可能性が高くなる不適切使用を回避できるようにした(図1)。フローチャートの設問作成に当たっては、(1)「確認票」の第一目標は副作用回避とし、最適処方の選別は必須ではないこと、(2)体質や症状に合わなくても副作用の危険性が低い場合は、消費者の自己責任による使用を妨げないこと、(3)設問の内容は一般用漢方製剤承認基準を逸脱しないこと、の3点を基本方針とし、漢方医学的考え方に馴染みのない販売者や消費者にも理解しやすい表現を心がけた。うら面には添付文書と同様に、効能・効果、使用上の注意、処方構成生薬を記載して処方の情報を提供するとともに、体力のしぼりを直感的に捉えやすいように図表化した体力適応度⁴⁾を記載する、個性的な名前の商品を漢方薬として認識できるように実際の商品例を挙げるなど、実際に店頭で利用される状況を想定して構成を工夫した。

4. 15 処方の「確認票」シートの作成

「確認票」おもて面のフローチャートの内容は、漢方医薬学・生薬学を専門とする研究者による研究室において処方ごとに原案を検討した後、臨床医

及び薬剤師を加えた拡大研究班において臨床現場の見解を取り入れて修正し、最終版を作成した。「確認票」うら面の情報は一般用漢方製剤承認基準を基に事務局が作成し、日本漢方生薬製剤協会一般用漢方製剤委員会が選定した商品を掲載した。完成した印刷版「確認票」はA4サイズの厚紙に印刷し、ポリプロピレンコーティングを施して耐久性のあるシートに加工した(図2)。

昨年度(平成24年度)は、4回の班会議と2回の拡大班会議を経て15処方「確認票」シートを完成させ、本年度(平成25年度)も既に4回の班会議と1回の拡大班会議を開催し、本原稿が掲載される頃には追加16処方の「確認票」シートの完成が予定されている。

5. 「確認票」の実用化に向けて

現在、シート化された「確認票」は各処方1,000部ずつ(※葛根湯のみ2,000部)と数が限られているが、研究班は来春にも31処方分のダウンロード版「確認票」を公開する予定であり、関係各所と連携しながら実用化に向けた取り組みを進めている。例えば、メーカーや販売店等に対しては日本漢方生薬製剤協会を通じて「確認票」シートの配布を進めるとともに、関連学会における発表や大学での講義等の機会を利用して現場薬剤師への周知にも努めている。さらに研究班は、今夏、全国の一般薬局29店舗とドラッグストア61店舗に15処方の「確認票」シートを2セットずつ配布し、2ヵ月間の試用後、使用感や消費者の

反応等についてアンケート調査を行った。調査結果の発表には別の機会をいただきたいが、ダウンロード版には現場の薬剤師、登録販売者の声を反映させ、より使いやすい「確認票」を提供したいと考えている。

おわりに

薬用植物の二次代謝研究を起点とする筆者にとってレギュラトリーサイエンスやドライ研究といった単語は馴染みが薄く、国立衛研での仕事には不安もあったが、幸い、良き理解者に恵まれたおかげでレギュラトリー研究の意義や楽しさを実感することができ、現在、未熟ながら日々研鑽した成果が得られつつあることに深く感謝している。本研究にご協力いただいた関係各所の先生方にこの場を借りて心より御礼申し上げるとともに、より一層のご指導ご鞭撻を御願ひ申し上げたい。最後に、執筆の機会をくださった独立行政法人医薬基盤研究所薬用植物資源研究センター 川原信夫センター長に感謝の念を捧げ、拙稿を締めさせていただきます。

- 1) 川添和義, 薬学雑誌, 131, 401-405 (2011)
- 2) 石村博史, 海保房夫, 佐藤将嗣, 日本薬学会第133回年会, 30amD-178 (2013)
- 3) 『漢方薬常用処方実態調査』根本幸夫, 伊田善光監修, 横浜薬科大学漢方と漢薬調査研究センター編 (2012)
- 4) 『新一般用漢方処方の手引き』合田幸広, 袴塚高志監修, 日本漢方生薬製剤協会編集, じほう社 (2013)

次回は、神奈川県衛生研究所理化学部薬事毒性・食品機能グループの熊坂謙一先生から寄稿していただく予定です。

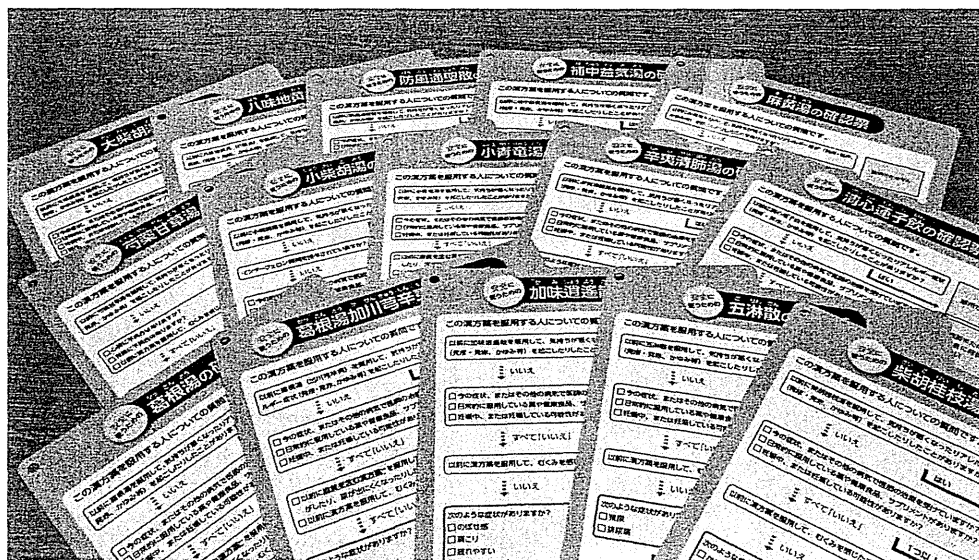


図2 完成した15処方の確認票シート

安全に
使うための

おう れん げ どく とう

黄連解毒湯の確認票

この漢方薬を服用する人についての質問です。

以前に黄連解毒湯を服用して、気持ちが悪くなったりアレルギー症状（発疹・発赤、かゆみ等）を起こしたりしたことがありますか？

いいえ

はい

服用できません

- 今の症状、またはその他の病気で医師の治療を受けていますか？
- 日常的に服用している薬や健康食品、サプリメントがありますか？
- 妊娠中、または妊娠している可能性がありますか？

すべて「いいえ」

1つ以上「はい」

薬剤師または登録販売者に相談してください

次のような症状がありますか？

- | | | |
|--|--------------------------------|-----------------------------------|
| <input type="checkbox"/> 鼻血 | <input type="checkbox"/> 不眠症 | <input type="checkbox"/> 胃炎 |
| <input type="checkbox"/> 神経症（いらいらして落ち着かない） | <input type="checkbox"/> 二日酔 | <input type="checkbox"/> めまい・ふらつき |
| <input type="checkbox"/> 月経や出産に伴う体調不良 | <input type="checkbox"/> 更年期障害 | <input type="checkbox"/> 湿疹・皮膚炎 |
| <input type="checkbox"/> 動悸 | <input type="checkbox"/> 口内炎 | |
| <input type="checkbox"/> 皮膚のかゆみ | | |

1つ以上「はい」

すべて「いいえ」

服用はおすすめできません*

平素の体力は充実していますか？

中等度／充実

虚弱

- のぼせ気味ですか？
- 顔色が赤いですか？
- いらいらして落ち着かないことがありますか？

1つ以上「はい」

すべて「いいえ」

この漢方薬はあなたの体質・症状に合わないかもしれませんが、あなたの意思により服用可能です



服用できます

* 最終的な判断は、薬剤師または登録販売者に相談して決めてください

鼻血、二日酔に使用する場合には、5～6回まで服用しても症状がよくなる時は、医師、薬剤師、または登録販売者に相談してください。

効能・効果

体力中等度以上で、のぼせがみで顔色赤く、いらいらして落ち着かない傾向のあるものの次の諸症：鼻出血、不眠症、神経症、胃炎、二日酔、血の道症、めまい、動悸、更年期障害、湿疹・皮膚炎、皮膚のかゆみ、口内炎

日本漢方生薬製剤協会による主な商品例

ウチダの黄連解毒丸	ウチダ和漢薬	オースギコーミン	大杉製薬
黄解A錠	一元製薬	大峰エキス錠黄連解毒湯A	大峰堂薬品工業
オウゲEP錠	劑盛堂薬品	「クラシエ」漢方黄連解毒湯エキス顆粒	クラシエ薬品
オウゲインN「コタロー」	小太郎漢方製薬	JPS黄連解毒湯エキス錠N	ジェーピーエス製薬
黄連解毒湯Aエキス細粒「分包」三和生薬	三和生薬	ツムラ漢方黄連解毒湯エキス顆粒	ツムラ
黄連解毒湯エキス顆粒KM-2	カーヤ	トチモトの黄連解毒湯	栃本天海堂
黄連解毒湯エキス顆粒SA	湧永製薬	花扇黄解丸	小西製薬
黄連解毒湯エキス〔細粒〕4	松浦薬業	本草黄連解毒湯エキス顆粒-M	本草製薬
黄連解毒湯エキス散〔勝昌〕	東洋薬行	ワクナガ黄連解毒湯エキス細粒	湧永製薬
黄連解毒湯「タキザワ」	タキザワ漢方廠		

使用上の注意（平成26年6月現在）

してはいけないこと

次の人は服用しないこと
生後3ヵ月未満の乳児。

相談すること

1. 次の人は服用前に医師、薬剤師又は登録販売者に相談してください。
 - (1) 医師の治療を受けている人。
 - (2) 妊婦または妊娠していると思われる人。
 - (3) 体の虚弱な人（体力の衰えている人、体の弱い人）。

2. 服用後、次の症状があらわれた場合は副作用の可能性があるので、直ちに服用を中止し、医師、薬剤師又は登録販売者に相談してください。

まれに下記の重篤な症状が起こることがあります。その場合は直ちに医師の診療を受けてください。

症状の名称	症状
間質性肺炎	階段を上ったり、少し無理をしたりすると息切れがする・息苦しくなる、空せき、発熱等がみられ、これらが急にあらわれたり、持続したりする。
肝機能障害	発熱、かゆみ、発疹、黄疸（皮膚や白目が黄色くなる）、褐色尿、全身のだるさ、食欲不振等があらわれる。
腸間膜静脈硬化症	長期服用により、腹痛、下痢、便秘、腹部膨満等が繰り返しあらわれる。

3. 1ヵ月位（鼻出血、二日酔に服用する場合には5～6回）服用しても症状がよくなる場合は服用を中止し、医師、薬剤師又は登録販売者に相談してください。

処方構成生薬

黄連、黄芩、黄柏、山梔子

黄連解毒湯の体力分類に対する適応度（服用される方の普通の体力でお考えください）

I 体力虚弱	II やや虚弱	III 体力中等度	IV 比較的体力がある	V 体力充実
0	0	1	2	2

2：最適、1：適応可能、0：原則としては適さない