

分担研究課題 生薬・漢方製剤の安全使用に関する研究

研究分担者 袴塚高志 国立医薬品食品衛生研究所 生薬部長

研究分担者 政田さやか 国立医薬品食品衛生研究所 生薬部主任研究官

一般用漢方製剤用情報提供ツールの周知活動

研究要旨 従前の研究成果物「確認票」及び「鑑別シート」の周知を目的として、成果物を PDF 化し、ダウンロード可能な電子ファイルとして公開した。ダウンロードサイトを国立衛生薬部ホームページ内に設立し、関連団体のホームページにリンクを作成した。

研究協力者

西山 隆 日本漢方生薬製剤協会
井上洋一郎 日本漢方生薬製剤協会
平 雅代 日本漢方生薬製剤協会
粟飯原史孝 日本漢方生薬製剤協会

A. 目的

第2類医薬品に分類され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。このような背景の下、薬事食品衛生審議会において、症状・体質などに応じて適切な処方を選択することが重要である旨指摘され、従前の厚生科学研究「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 24～26 年)」において、一般用漢方製剤の適切な使用を促し、副作用回避を支援する目的で、「安全に使うための漢方処方の確認票」(以下、「確認票」) 39 処方と、39 処方の使い分けの目安となる「安全に使うための一般用漢方処方の鑑別シート」(以下、「鑑別シート」) が作成された。本研究では、これら成果物を広く周知し、利用を拡げることを目的として、成果物を PDF 化しダウンロード可能な電子ファイルとして公開するとともに、関連団体のホームページにリンクを作成した。

B. 方法

ダウンロード用のホームページの作成は、専門のホームページ制作会社に委託した。

(倫理面への配慮)

ヒト由来サンプル及び実験動物を使用しておらず、該当する事由はない。

C. 結果・考察

従前の厚生科学研究「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 24～26 年)」において薬局、ドラッグストアを対象として行ったアンケート調査では、成果物の電子ファイル化を望む声が寄せられた。このことを受けて、本研究では、薬局やドラッグストアの薬剤師、登録販売者に対して成果物の周知、配布活動を行った。

まず、「確認票」及び「鑑別シート」の原稿を PDF 化し、国立医薬品食品衛生研究所生薬部ホームページ <<http://www.nihs.go.jp/dpp/index.html>> 上に開設した、「一般用漢方製剤の安全性確保に関する研究」サイト<<http://www.nihs.go.jp/dpp/kampo-anzen/index.html>> において、ダウンロード可能な電子ファイル版として公開、配布した (図 1)。

日本漢方生薬製剤協会の協力を得て、同協会ホームページ <<http://www.nikkankyo.org/>> の「制作物のご紹介」の項に「一般用漢方処方の確認票」 <http://www.nikkankyo.org/publication/confirmation_list.html> サイトを開設し、「確認票」PDF ファイルを公開、配布した。「鑑別シート」については紹介のみとし、上記、国立衛研生薬部内の研究サイトへのリンクを掲載した (図 2)。

D. 結論

本年度は、「確認票」及び「鑑別シート」の周知を促進する広報活動の一環として、「確認票」及び「鑑別シート」の PDF ファイルを国立衛研及び関連団体のホームページで公開した。薬局やドラッグストアの販売員がこれらをダウンロード、プリントアウトし、店頭において活用されることにより、一般用漢方製剤の安全使用に寄与することを期待する。

E. 研究発表

1. 論文発表

政田さやか, 一般用漢方製剤の安全性確保に関する研究, 薬事日報, **11595**, 17 (2015)

2. 学会発表

政田さやか, 天然物医薬品の安全性及び品質確保に関する研究, 日本生薬学会第 62 回年会 (2015. 9, 岐阜)

F. 知的財産権の出願・登録状況

なし

一般用漢方製剤の安全性確保に関する研究

Last update: April 4, 2016

厚生労働科学研究費「漢方製剤の安全性確保に関する研究」について

一般用漢方製剤は、一般用医薬品販売制度のリスク区分において第2類医薬品に分類されていますが、漢方医学には特有の「証」という考え方があることから、平成23年のリスク区分の見直し過程において、薬事・食品衛生審議会医薬品等安全性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ました。

これを受けて、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」(平成24年～26年度)(研究代表者:国立医薬品食品衛生研究所生薬部長 合田幸広(現薬品部長))の分担研究「漢方製剤の安全性確保に関する研究」(研究分担者:国立医薬品食品衛生研究所生薬部第二室長 袴塚高志(現生薬部長))がスタートし、日本漢方生薬製剤協会一般用漢方製剤委員会及び厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課の協力のもと、「安全に使うための漢方処方確認票」(以下、「確認票」)及び「安全に使うための一般用漢方処方の鑑別シート」(以下、「鑑別シート」)が作成されました。

研究の詳細は厚生労働科学研究成果データベースからご確認ください。

「確認票」について



「確認票」は、一般用漢方製剤の適切な使用を促し、副作用の発現回避を支援することを目的として、売上げの多い39処方について作成されています。

使用者のセルフチェックや販売者の情報提供に利用することで、漢方製剤の購入前に使用者の体質や症状を確認し、安全かつ効果的な服用を促すことができます。

全39処方の「確認票」PDFファイルを一括ダウンロード

おうれんげどくとう
黄連解毒湯

おつじとう
乙字湯

かっこんとう
葛根湯

かっこんとうかせんきゅうしんい
葛根湯加川芎辛夷

かみきひとう
加味帰脾湯

かみしょうようさん
加味逍遙散

きょうせいはてきがん
響声破笛丸

くふうげどくさん
驅風解毒散

けいしがくりょうがん
桂枝茯苓丸

ごことう
五虎湯

ごしゃじんきがん
牛車腎気丸

ごりんさん
五淋散

これいさん
五苓散

さいこかりゅうこつはれいとう
柴胡加竜骨牡蛎湯

さいこけいしとう
柴胡桂枝湯

しやくやくかんそうとう 芍薬甘草湯	じゅうぜんたいぼとう 十全大補湯	しょうさいごとう 小柴胡湯
しょうせいりゅうとう 小青竜湯	しんいせいはいとう 辛夷清肺湯	せいしんれんしん 清心蓮子飲
もけいかっけつとう 疎経活血湯	だいおうかんそうとう 大黃甘草湯	だいさいごとう 大柴胡湯
ちようとうさん 釣藤散	ちよれいとう 猪苓湯	とうかくしょうきとう 桃核承気湯
とうましやくやくさん 当归芍薬散	どっかつかっこんとう 独活葛根湯	びくもんどうとう 麦門冬湯
はちみじおうがん 八味地黄丸	はんげこうかくとう 半夏厚朴湯	はんげしょうしんとう 半夏瀉心湯
ほういおうそうとう 防己黄耆湯	ほうふうつうしやうさん 防風通聖散	はちちゆうえききとう 補中益気湯
まおうとう 麻黄湯	りっくんしとう 六君子湯	りやうけいじゆつかんとう 苓桂朮甘湯

「鑑別シート」について

「鑑別シート」は、「確認票」の39処方を使い分けを念頭に、類似した効能効果を有する処方の中から、使用者に適した処方の選択を支援する目的で作成されました。

症状と体力をベースとして、処方ごとに服用の判断基準をコメントに載せてあるので、漢方の専門知識に乏しくても、使用者に適した処方を視覚的・直感的に選択することができます。



「鑑別シート」で処方を選択した後、「確認票」で服用の可否を判定することによって、一般用漢方製剤の有効性と安全性の向上が期待できます。

全8症状の「鑑別シート」PDFファイルを一括ダウンロード

胃のトラブル

腸のトラブル

頭痛

カゼ(症状別)

カゼ(経過別)

尿のトラブル

女性の体調トラブル

神経症

問い合わせ先

国立医薬品食品衛生研究所 生薬部第二室
「漢方製剤の安全性確保に関する研究」事務局
kampo-anzen@nihs.go.jp

図1 国立医薬品食品衛生研究所生薬部ホームページ「一般用漢方処方の安全性確保に関する研究」サイト

<<http://www.nihs.go.jp/dpp/kampo-anzen/index.html>>

製作者のご紹介 >> 一般用漢方処方の確認票

一般用漢方処方の確認票

安全に使うための一般用漢方処方の確認票

身体に合わない漢方薬の使用は、**悪化**や**副作用**に繋がるおそれがあります。
 「確認票」は、患者様の**体質**や**症状**を**チェック**して、副作用を回避してもらうことを目的に作られています。
 患者様の**セルフチェック**や、販売員の**情報提供**にご利用いただけます。



※本製剤物は国立医薬品食品衛生研究所生薬部による製剤物です。
 詳しい研究の経緯および関連資料は国立医薬品食品衛生研究所生薬部のホームページで確認できます。

問い合わせ先
 国立医薬品食品衛生研究所
 「漢方製剤の安全性確保に関する研究」事務局
 kampo-anzen@nih.go.jp

全39処方の「確認票」PDFファイルを一括ダウンロード

- | | | |
|----------|----------|-------|
| 黄連解毒湯 | 乙字湯 | 葛根湯 |
| 葛根湯加川芎辛夷 | 加味帰脾湯 | 加味逍遙散 |
| 響声破笛丸 | 駆風解毒散 | 桂枝茯苓丸 |
| 五虎湯 | 牛車腎気丸 | 五淋散 |
| 五苓散 | 柴胡加竜骨牡蛎湯 | 柴胡桂枝湯 |
| 芍薬甘草湯 | 十全大補湯 | 小柴胡湯 |
| 小青竜湯 | 辛夷清肺湯 | 清心蓮子飲 |
| 疎経活血湯 | 大黃甘草湯 | 大柴胡湯 |
| 釣藤散 | 猪苓湯 | 桃核承気湯 |
| 当帰芍薬散 | 独活葛根湯 | 麦門冬湯 |
| 八味地黄丸 | 半夏厚朴湯 | 半夏瀉心湯 |
| 防己黄耆湯 | 防風通聖散 | 補中益気湯 |
| 麻黄湯 | 六君子湯 | 苓桂朮甘湯 |

関連資料として、「確認票」の対象39処方の中から、類似した効能効果を持つ処方の使い分けの目安を示した「安全に使うための一般用漢方処方の鑑別シート」があります。資料は、国立医薬品食品衛生研究所薬師のホームページから入手可能です。



一般用漢方製剤は、一般用医薬品販売制度のリスク区分において第2類医薬品に分類されていますが、漢方医学には独特の「証」という考え方があることから、平成23年のリスク区分の見直し過程において、薬學・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ました。

これを受けて、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～26年度）〔研究代表者：台田幸広（国立医薬品食品衛生研究所薬師）〕の分科研究「漢方製剤の安全性確保に関する研究」〔研究分担者：神塚高志（国立医薬品食品衛生研究所薬師）〕がスタートし、日本漢方生薬製剤協会一般用漢方製剤委員会及び厚生労働省医薬食品局安全対策課の協力のもと、39処方に関する「安全に使うための一般用漢方処方の確認票」（以下、確認票）が作成されました。

「確認票」は、一般用漢方製剤として売り上げの多い処方を中心に、消費者が一般用漢方製剤を安全かつ効果的に使用するためのツールとして作成され、消費者の体質や症状に合った適切な処方の使用を促し、副作用の発現回避を手助けするものです。研究班では薬局における「確認票」の利用について、以下の二棟に想定しています。

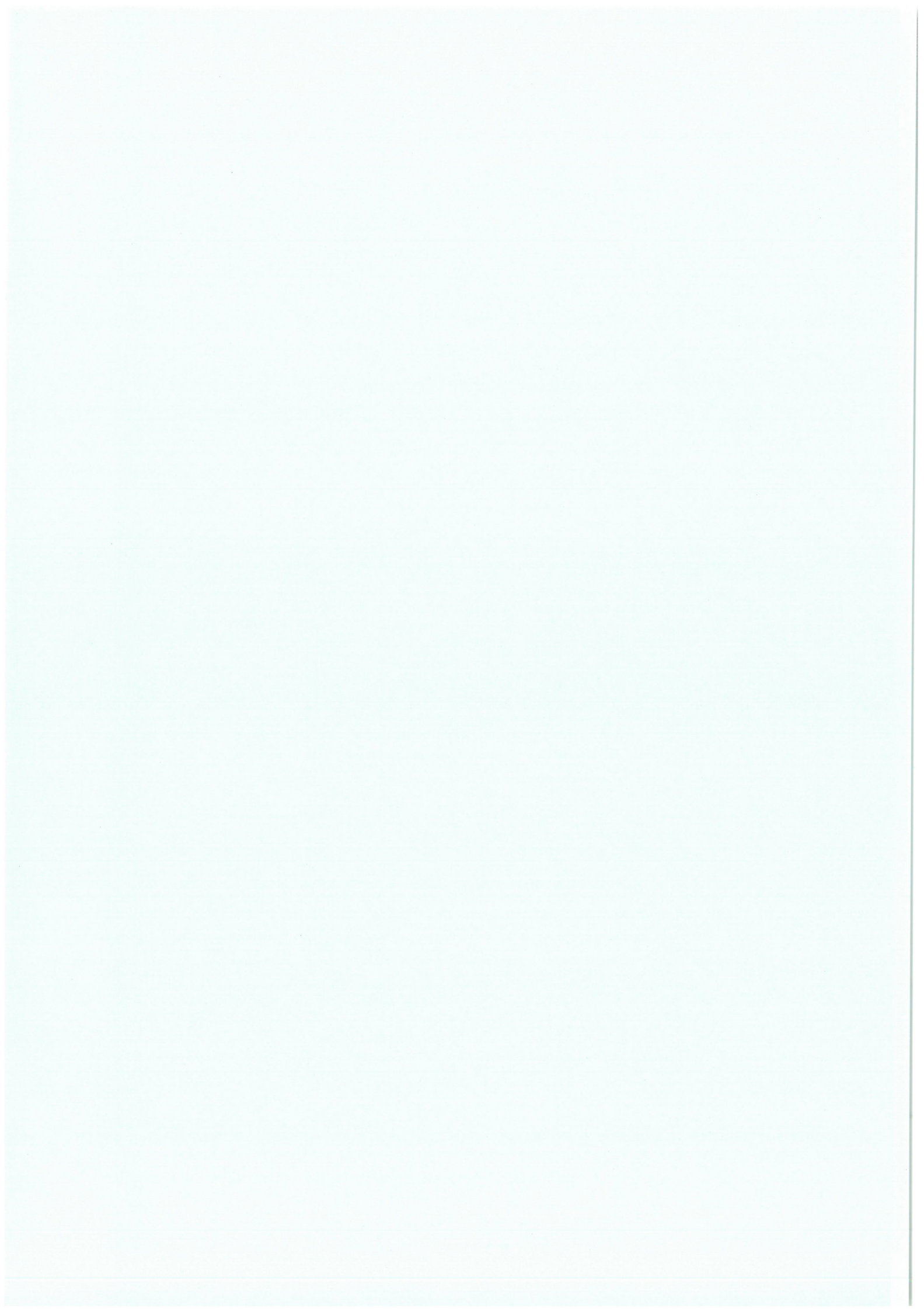
1. 「確認票」を漢方製剤売場近くに配置し、消費者がCMや商品パッケージ等の情報に基づき選んだ商品について、消費者自ら、あるいは販売者と共に、「確認票」を使って服用の可否をチェックできるようにする。
2. 漢方製剤を購入しようとする消費者に対して、販売者が「確認票」を使って情報提供する。

page top

トップページ | 日漢協について | 漢方・生薬について | お知らせ一覧 | 制作物のご紹介 | お問い合わせコーナー

copyright©2020 10 JAPAN KAMPŌ MEDICINES MANUFACTURERS ASSOCIATION All Rights Reserved.

図2 日本漢方生薬製剤協会ホームページ「一般用漢方処方の確認票」サイト
<http://www.nikkankyo.org/publication/confirmation_list.html>



平成 27 年度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政策研究事業)
分担研究報告書

分担研究課題 漢方製剤の安全性確保に関する研究

研究分担者 能勢 充彦 名城大学薬学部 教授
研究分担者 袴塚 高志 国立医薬品食品衛生研究所 生薬部長
研究分担者 政田さやか 国立医薬品食品衛生研究所 生薬部主任研究官

研究要旨 代表的な甘草配合漢方処方におけるグリチルリチン酸 (GL) 含量を定量し、各処方のヒト一日量中に含有される GL 量は甘草の配合量に対して概ね直線性を示すことを明らかにした。一方、小青竜湯や芍薬甘草湯は、その相関から大きく外れる結果を示し、小青竜湯では五味子の配合による煎じ液の pH の低下が GL の抽出効率を低下させていることが明らかとなった。配合生薬である甘草から煎じ液への GL の移行に際しては煎じ液の pH が影響していることが推定されるものの、すべてを説明できるわけではなかった。甘草の配合量から予測される GL 含量と実際の処方エキス中の GL 含量に乖離がる場合、漢方製剤の安全な使用に影響を及ぼす可能性があり、その原因については個別に明らかにする必要がある。

A. 研究目的

本研究は、「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生薬・漢方製剤の安全使用に関する研究」の一部として、甘草配合漢方処方におけるグリチルリチン酸 (glycyrrhizin, GL) の移行率について、使用上の注意における甘草の記載事項を意識しながら定量解析を行った。

甘草は、マメ科のウラルカンゾウ (*Glycyrrhiza uralensis*) あるいはスペインカンゾウ (*G. glabra*) の根およびストロンを用いる生薬で、医療用・一般用漢方製剤の約 7 割に配合される繁用生薬である。主成分であるトリテルペンサポニンの GL は、

抗アレルギー作用や抗炎症作用など多彩な薬理作用を示す一方で、偽アルドステロン症などの副作用発現にも関わることが知られている¹⁻⁵⁾。経口投与された GL は、腸内細菌叢による加水分解を受け、アグリコンであるグリチルレチン酸 (glycyrrhetic acid, GA) として吸収され、種々の薬理作用を示すと考えられているが、一方でステロイドホルモンの不活性化を阻害して低カリウム血症を引き起こすことが知られている。すなわち、GA はコルチゾールからコルチゾンへの代謝を司る 11 β -水酸化ステロイド脱水素酵素 (11 β -hydroxysteroid dehydrogenase, 11 β -HSD) を阻害する作用

をもつ。この酵素には2種類のアイソフォームがあり、腎尿細管にはその2型(11 β -HSD₂)が存在し、この酵素がGLの大量摂取時に障害され、増加したコルチゾールが鉱質コルチコイド受容体に作用して、ナトリウムの再吸収を促進させ、その一方でカリウムの排泄を増加させることにより、低カリウム血症を生じやすくなると理解されている⁹⁾。最近、脂肪性肝障害モデルなどを用いた検討により、何らかの肝機能障害をもつ患者において、肝臓でグルクロン酸抱合を受けたGAの代謝物である3-O-monogurucronyl glycyrrhetic acid (3MGA)が腸管循環には乗らず、腎排泄されることにより低カリウム血症を引き起こす可能性があるとの報告はあるものの⁷⁻¹⁰⁾、多くの場合はGAがその原因化合物であると考えられている。

この偽アルドステロン症の発現頻度は、甘草の摂取過多、長期服用、高齢者、女性で高くなると報告されており^{11,12)}、甘草配合漢方処方においては甘草の配合量に応じた使用上の注意が示されている。添付文書においても、甘草の含有量が1日2.5g以上のエキス製剤と2.5g未満のエキス製剤では記載事項が異なっており(薬発158号)、偽アルドステロン症の発症が甘草の使用量に影響されると認知されている。その一方で、甘草配合処方に含有されるGL量は、配合された甘草量とは相関しないとする報告¹³⁾もあり、処方間でのGL含量の違いに興味を持たれた。漢方処方では複数の生薬を配合して調製されるものであり、配合される生薬の組合せが含有成分のエキス中への溶出挙動に影響することも十分考えられること¹⁴⁾から、本研究では同一ロットの生薬

を用い、汎用される甘草配合漢方処方を調製し、それぞれ処方間でGL含量に違いがあるのかどうか高速液体クロマトグラフィー(HPLC)を用いて比較定量した。

B. 研究方法

1. 生薬材料

本研究では、すべて日本薬局方の規定を満たした刻み生薬を(株)ツムラおよび大晃生薬(有)より購入して用いた。本研究では、すべての実験を通して同一ロットの生薬を用いた。

2. 漢方方剤の調製

2011年に報告¹⁵⁾された医療用漢方製剤上位40処方から上位20処方を、また同様にして一般用漢方製剤の上位30処方から10処方を選び出し、重複したものを除いた24処方をベースに、桂枝加竜骨牡蛎湯を加えた25処方を被験甘草配合処方とした。

それぞれの処方については、漢方業務指針(日本薬剤師会編)に基づき、それぞれ構成生薬を600mLの精製水を加えて、マイコン煎じ器(ハリオ社製)を用いて1時間、約半量になるまで煎じた。煎じ液は、残渣をろ過後、凍結乾燥して収量を測定し、HPLC分析に供した。

また、一部単味生薬エキスの調製においても、それぞれ生薬を量り取り、処方と同様の条件下で1時間煎じて、凍結乾燥エキスとした。

3. GL含量の測定

各凍結乾燥エキスを50mg正確に秤量し、50mLの精製水に溶解し、0.45mmメンブランフィルター処理してHPLCサンプルとした。

HPLCの測定条件は以下の通りである。

カラム : Inertsil-ODS3 (5 μ m、4.6 mm I.D. x 150 mm)

移動相 : CH₃CN-2% acetic acid = 40 : 60

検出波長 : 254 nm

カラム温度 : 40°C

C. 結果および考察

1. 使用した甘草の GL 含量について

まず、実験に供した甘草の刻み生薬がどの程度 GL を含有するのか、16 局に則り定量した。すなわち、甘草の粉末 0.5 g を精密に量り、希エタノールにて抽出し、その抽出液を HPLC 分析に供した。その結果、使用したロットの甘草は生薬の乾燥物 1 g あたり 54.5 mg の GL を含有することが明らかとなった (Fig. 1)。

一般に、生薬などの材料から目的成分を抽出する場合、材料の比表面積が大きいほど抽出効率が高いとされる。そこで、漢方方剤を煎じる際に、刻み生薬の大きさによって GL の煎じ液への抽出率が変化するかどうか検証した。

刻みの甘草および粉末化した甘草をそれぞれ 2 g ずつ、600 mL の精製水を用いて、漢方方剤を調製する場合と同様に煎じ、得られたエキスを凍結乾燥した後、収量ならびに GL 含量を測定した。

その結果、刻み生薬あるいは粉末生薬を用いてもエキス収量は変わらず (刻み (平均) : 0.8 g、粉末 (平均) : 0.74 g)、また GL 含量も同程度で、このロットが含有する GL は本条件下で煎じた場合、ほぼ 100 % 煎じ液中に抽出されることが明らかとなった (Fig. 1)。GL の抽出率が材料の比表面積に依存しなかった理由として、GL が水に溶

けやすい高極性の化合物であるためではないかと考えられる。

以上の結果から、漢方方剤を煎じる際に、用いる甘草の大きさに依存した GL 含量の違いは生じないことが担保された。

2. 漢方方剤 25 種の GL 含量について

甘草配合漢方処方 25 種類を、それぞれ triplicate で調製し、凍結乾燥して検体とした。被験漢方方剤は、甘草 4 g が配合される芍薬甘草湯、3 g が配合される小青竜湯、2.5 g が配合される半夏瀉心湯、2 g が配合される五淋散、温経湯、麦門冬湯、防己黄耆湯、防風通聖散、柴苓湯、小柴胡湯、柴朴湯、葛根湯、桂枝加竜骨牡蛎湯、1.5 g 配合の麻黄湯、柴胡桂枝湯、清心蓮子飲、抑肝散加陳皮半夏、補中益気湯、加味逍遙散、十全大補湯、抑肝散、そして 1 g 配合の釣藤散、加味帰脾湯、人参養栄湯、六君子湯とした。

その結果、Fig. 2 に示すように、エキス一日量中に含有される GL 量は概して配合甘草量に応じた量を示した。甘草の配合量とエキス一日量中の GL 含量をプロットしてみると (Fig. 3)、比較的良好な直線性を示した ($r^2=0.7778$)。その一方で、芍薬甘草湯は直線より上方に、小青竜湯では下方に外れ、その原因に興味を持たれた。

また、エキス一日量中に含まれる GL 量を配合甘草量で除した結果を比較したところ、芍薬甘草湯と同等の数値を示したものに、五淋散、桂枝加竜骨牡蛎湯、麻黄湯、柴胡桂枝湯があり、その他では大体一定の数値を示したものの、この場合においても小青竜湯では顕著に低値を示す結果となった。

そこで、小青竜湯について、構成生薬による甘草からの GL 抽出効率に与える影響を検討することにした。