

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

研究代表者 袴塚高志 国立医薬品食品衛生研究所 生薬部長

研究要旨 本研究では、化学合成品等のリスク区分の見直しのための評価手法に関する研究として、販売制度施行以降に得られた、一般用医薬品の副作用報告、添付文書の使用上の注意の改訂内容、購入方法による副作用報告の違い等について情報を収集し、過去のリスク分類の概念に照らし、分類の考え方を整理する。また、平成26年6月の一般用医薬品の販売制度の改正（要指導医薬品の新設、一般用医薬品のインターネット販売の解禁）等を踏まえ、一般用医薬品の安全性を評価し、リスク分類の妥当性を検討する。さらに、生薬・漢方製剤の安全使用に関する研究として、従前の厚労科学研究において作成した「安全に使うための漢方処方の確認票」及び「安全に使うための一般用漢方処方の鑑別シート」を基礎として、インターネット販売に対応したwebコンテンツの作成を行う。さらに、甘草配合処方におけるグリチルリチン酸、及び、麻黄配合処方におけるエフェドリンアルカロイドの移行率について、使用上の注意における記載事項等を意識しながら定量的解析を行う。

化学合成品等のリスク区分の見直しのための評価手法に関する研究 [一般用医薬品の化学合成品等のリスク区分の見直しにおいて量的制限の考え方を化学薬品に導入する必要性と適否に関する研究]： 一般用医薬品（OTC薬）におけるリスク区分に量的制限の考え方の導入の必要性とその適否に関して検討してきたが、今回は、その研究方法を踏襲し、βブロッカー、腸疾患治療薬、活性型ビタミンD3製剤、麻薬用鎮痛剤、局所麻酔薬、抗ウイルス薬、抗真菌薬等の外用剤に範囲を拡大して検討を行なった。今回検討した品目においては、常用量（高曝露）製剤に比べて、低曝露のAUC比がゼロに近い品目においても、副作用比は低くはならず、全身性副作用は無視できないものが存在することが明らかとなり、一般用医薬品（OTC薬）におけるリスク区分に量的制限の考え方の導入の必要性とその適否に関して、薬効群を含めて、個別に検討を行い、確認する必要があると考えられた。

生薬・漢方製剤の安全使用に関する研究 [「安全に使うための漢方処方の確認票」の改訂]： 平成24～26年度の従前研究で作成した成果物「確認票」について、使用上の注意の改訂や市場流通品の変化に対応し、情報を更新した。合わせて「漢方セルフメディケーション」ホームページと日漢協ホームページで公開している「確認票」データも改訂した。

生薬・漢方製剤の安全使用に関する研究 [「漢方セルフメディケーション」ホームページの利用状況調査]： 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、消費者が一般用漢方製剤について学び、体質・症状に合った処方を選択する手助けとなるように作成、公開した「漢方セルフメディケーション」ホームページについて、公開から1年間のアクセス状況を解析した。ホームページのアクセス数は順調に増加しており、PCの他、スマートフォンやタブレット端末での利用も広がっていることが明らかになった。検索エンジンからのアクセスも増加傾向になる一方で、滞在時間が短く直帰率が高い

ことから、ホームページの内容には改良の余地があると考えられた。

漢方製剤の安全性確保に関する研究： 五味子以外の果実生薬と甘草の組み合わせによるエキスの pH 変化ならびにグリチルリチン酸 (GL) の抽出効率について検討した。その結果、検討した 4 種の果実生薬 (大棗, 山茱萸, 山梔子, 呉茱萸) では五味子ほどの影響が観察されず, GL の抽出効率に与える影響はほとんどないことが明らかとなった。つぎに, 小青竜湯以外の処方における五味子による甘草配合漢方エキス中のグリチルリチン酸含量に及ぼす影響を検討した。その結果, 294 処方に含まれる五味子・甘草共配合計 12 処方について pH 及び GL 含量を測定したところ, 小青竜湯と同様に低い pH と GL 含量を示し, 五味子が配合されることにより, 当該処方の GL 含量は甘草配合量では予測できないことが明らかとなった。この場合, 直接 GL 含量を測定し, 医薬品の安全性情報を提供する必要があると考えられる。さらに, 前年度に行った麻黄配合漢方処方での結果も踏まえ, 一般用漢方エキス製剤の GL 含量や pH, またエフェドリン系アルカロイド含量 (エフェドリン含量及びプソイドエフェドリン含量) を測定し, 市場品の甘草あるいは麻黄配合製剤の品質を確認した。その結果, メーカー間あるいはメーカー内においても用いた原料生薬の品質の差により, 製剤のバラツキが左右されるのではないかとということが確認された。

研究分担者

望月 眞弓 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
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
能勢 充彦 名城大学薬学部教授

A. 目的

一般用医薬品のリスク区分に応じた販売制度が平成21年6月から施行され, その制度改正時の検討部会の報告書において, 「新たな知見, 使用に係る情報の集積により不断の見直しが行われることが必要」とされており, 既に, 生薬及び漢方製剤に関するリスク区分の見直しが行われている。また, 平成22年8月に開催された薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会において, 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, 各リスク分類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, リスク分類の見直しを検討することとされた。さらに, 平成26年6月に一般用医薬品の販売制度が改正され, 要指導医薬品が新設されるとともに, 全ての一般用医薬品についてインターネット販売が

可能となっている。これらの状況を踏まえ, 化学合成品を有効成分として含有する一般用医薬品のリスク区分についても, 見直しに向けた検討を行う必要がある。

さらに, 漢方製剤については, 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, 従前の厚労科学研究「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, 「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」) が作成されているが, インターネット販売を見据えた購入者の安全を確保する方策が新たに求められている。

これらの状況を踏まえて本研究では, 化学合成品等のリスク区分の見直しのための評価手法に関する研究として, 昨年度に引き続き, OTC薬におけるリスク区分に量的制限の導入の必要性とその適否について, β ブロッカー, 腸疾患治療薬, 活性型ビタミン D3 製剤, 麻薬用鎮痛剤, 局所麻酔薬, 抗ウイルス薬, 抗真菌薬を

対象として検討を行なう。

また、生薬・漢方製剤の安全使用に関する研究として、従前の厚労科学研究「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作成した「安全に使うための漢方処方確認票」（以下、「確認票」）39処方について、その完成から3年以上が経過し、使用上の注意が改訂され、市場に流通する一般用漢方製剤のラインナップも変化してきたことから、本研究では、日本漢方生薬製剤協会（以下、日漢協）一般用漢方製剤委員会の協力を得て、「確認票」うら面の改訂を行う。

他方、平成25年1月の最高裁判決や同年6月の日本再興政略の策定を経て、薬事法が改正され、平成26年6月12日以降、要指導医薬品を除くすべての一般用医薬品は一定の条件下で、インターネットや電話で販売・入手できるようになった。すなわち、消費者が自ら「証」に合った漢方処方を選択し、安全かつ効果的に漢方薬を服用するためには、店頭販売のみならず、インターネット販売に対応した消費者向けの情報提供が必要となった。そこで本研究では、インターネット販売を見据えた購入者の安全を確保する方策として、上述の「確認票」及び「鑑別シート」を基礎として、インターネットを通じて、消費者が自分の体質や症状に合った処方を選択し、適正に漢方製剤を服用する手引きとなるwebサイト「漢方セルフメディケーション」〈<https://www.kampo-self.jp>〉を作成した。本年度は、本webサイトについて、1年間のアクセス状況を解析する。

さらに、漢方製剤の安全性確保に関する研究では、複数の生薬を配合して調製される漢方処方において、配合される生薬の組み合わ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、例えば甘草の注意事項など、各処方において含有成分の抽出率が一定であ

ると仮定した上での記載であると考えられたため、その前提条件である抽出率を検証する必要があると考えた。そこで、本研究では同一ロットの生薬を用い、構成生薬の組み合わせが特定の成分含量に影響するのかどうか検討することを目的に、平成27年度には甘草配合処方におけるグリチルリチン酸（GL）のエキスへの移行率を、また平成28年度には麻黄配合漢方処方におけるエフェドリン系アルカロイド（エフェドリン（E）およびプソイドエフェドリン（PE））のエキスへの移行率を測定した。これまでに、甘草配合漢方処方25種類について、ヒト一日服用量におけるGL含量は概ね配合甘草量に相関することが明らかとなり、エキスのGL含量は基本的に甘草配合量で考えてよいことが示唆された。しかしながら、例外も存在することが判明し、小青竜湯はその相関を大きく下回ることが明らかとなった。その要因として、有機酸を多く含有する五味子との配合が見出され、さらに甘草からのGLの抽出効率がpHに依存することを明らかにするに至った。以上の結果は、各処方のGL含量は基本的に甘草量に相関するものの、エキスのpHもまた大きな影響を与えていることを示している。そのため、有機酸を含有すると考えられる果実生薬との配合や五味子共配合処方におけるGL含量に興味を持たれた。ついで、麻黄配合漢方処方17種について、それぞれE、PE含量を定量したところ、ヒト一日服用量における両アルカロイド含量は配合麻黄量によい相関を示し、この場合エキスのpHには影響されないことが明らかとなった。麻黄の場合、エキス製剤におけるEおよびPE含量について、構成生薬の組合せによる影響を考える必要はなく、麻黄の配合量あるいは麻黄自体の品質による違いを考えればよいことが示唆された。

そこで、本年度は、甘草と果実生薬との配合によるエキスの液性やGL含量に与える影響についての確認を行う。また、「新一般用漢方処方の手引き」に収載される五味子・甘草共配合

漢方処方エキスを作製し、五味子との配合による pH ならびに GL 含量測定を行うことで、これまでの検討結果を検証する。さらに、市場に出ている一般用漢方エキス製剤をいくつか集め、甘草配合エキス製剤については pH と GL 含量を、麻黄配合エキス製剤については E および PE 含量を測定する。

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分類に関する考え方の整理は、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インターネット販売に対応したweb版使用者安全確認シートの作成も、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. 化学合成品等のリスク区分の見直しのための評価手法に関する研究 [一般用医薬品の化学合成品等のリスク区分の見直しにおいて量的制限の考え方を化学薬品に導入する必要性と適否に関する研究]

平成 29 年度の本分担研究においては、経口剤あるいは注射剤など全身作用を期待する製剤以外に局所作用を期待する製剤、カルテオロール塩酸塩 (β ブロッカー)、メサラジン (腸疾患治療薬)、マキサカルシトール (活性型ビタミン D3 製剤)、フェンタニルクエン酸 (塩麻薬用鎮痛剤)、リドカイン塩酸塩 (局所麻酔薬)、アシクロビル (抗ウイルス薬)、テルビナフィン及びビコナゾール (抗真菌薬) の 8 成分を検討した。曝露量の推定を行うための血中濃度下面積 (AUC: Area under concentration curve) および副作用項目別発現頻度の把握が可能となる情報の有無、入手可能性の調査を行った。主たる情報源は各医薬品の最新版インタビューフォーム (以下、IF) とし、AUC 値及び副作用

項目別発現頻度情報がともに入手可能な製剤が同一成分について複数ある場合を今回の分析対象とした。

曝露量の推定と比較では、AUC データが得られた薬物動態試験での投与量と副作用調査実施時の投与量が必ずしも一致しないことから、先行研究に準じて、投与経路が同じであれば投与量と AUC の間には線形関係が成り立つと仮定し、下記の計算式により副作用発現率調査時の推定 AUC を算出した。

副作用発現率調査時の推定 AUC = 薬物動態試験時の AUC \times 推定 1 日投与量 / 薬物動態試験時の投与量

なお、推定 1 日投与量は承認された用法用量に基づく標準的な 1 日投与量としたが、用法用量に幅がある場合は、薬物動態データを有する製剤の容量規格の投与を前提とした用法用量を用いることとした。

副作用情報の再分類と比較では、収集した各製品の項目別副作用発現頻度を基に、MedDRA/ J ver 20.02) を用いて、下記の要領で SOC (器官別大分類; System Organ Class) 毎に再分類した。

- ・複数の SOC が存在する場合は Primary SOC を採用した。

- ・外用剤の適用部位における副作用ならびに基礎疾患による症状が影響を及ぼすと考えられる副作用は集計から除外した。

- ・副作用項目と完全に一致する名称が MedDRA に存在しない場合は類似名称で読み替えを行わない、その判断の妥当性について別の研究者が確認したものについて、SOC 分類を決定した。

また、得られた副作用情報は品目によって調査例数の違いが大きいことから、それらの影響を考慮するために F 分布を仮定して副作用発現頻度の 95% 信頼区間 (CI) を求めた。また、高曝露製剤と低曝露製剤の副作用発現率の差は、 χ^2 検定を用いて評価し、危険率 5% 未満 ($p < 0.05$) の場合、統計的に有意と判断した。

なお、2 剤の比較において、経口剤、注射剤

などの全身曝露量が多いものを常用量（高曝露）製剤，局所適用製剤など全身曝露量が少ないものを低曝露製剤とした。

B-2 生薬・漢方製剤の安全使用に関する研究 [「安全に使うための漢方処方の確認票」の改訂]

使用上の注意の改訂情報の確認は，PMDA のホームページにおいて，平成 25 年 4 月から平成 29 年 7 月までに使用上の注意の改訂があった一般用漢方処方を確認した。また，商品例に掲載する品目の調査として，日漢協一般用漢方製剤委員会適正使用推進部会を通じて，加盟各社にアンケート調査を行い，「確認票」の 39 処方について製造販売メーカーが掲載したい製品を選出した。

B-3 生薬・漢方製剤の安全使用に関する研究 [「漢方セルフメディケーション」ホームページの利用状況調査]

一般用漢方製剤の情報提供サイト「漢方セルフメディケーション」を運営するレンタルサーバーが提供するアクセス解析機能を用い，平成 29 年 1 月 10 日から平成 30 年 1 月 31 までの期間のアクセス数を，月別，OS・ブラウザ別，アクセス元別，滞在時間別に算出した。「訪問者数」は，サイトにアクセスした訪問者の数であり，同一 IP はカウントしないユニークなアクセス数とした。「訪問回数」は，サイトがアクセスされた回数であり，同一 IP の 60 分以内のアクセスはカウントしないこととした。「ページビュー(PV)」は，サイトで HTML 文書が表示された回数であり，同一 IP でもカウントした。

B-4 漢方製剤の安全性確保に関する研究

生薬は，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，すべての実験を通して同一ロットの生薬を用いた。漢方エキス製剤は，2016～2017 年に愛知県および三重県内のドラッグストアで購入したものを実験に用いた。漢方エキス製剤は，それぞれ 1 包を 50mL あるいは 100mL の精製水に溶解し，pH 測定ならびに HPLC 分析

に供した。

果実生薬との配合エキスの調製においては，五味子以外の果実生薬として，大棗，山茱萸，山梔子，呉茱萸を選び，それぞれ甘草と 1:1 で配合したエキスを作製した。五味子・甘草共配合漢方エキスの調製においては，「新一般用漢方処方の手引き」に記載される漢方処方 294 処方の中から，五味子と甘草が配合される処方計 12 種を選び，測定対象とした。12 処方の内訳は，平成 27 年度の検討でも測定対象とした小青竜湯，人参養栄湯の他，小青竜湯加石膏，小青竜湯合麻杏甘石湯，苓桂味甘湯，苓甘姜味辛夏仁湯，清暑益気湯，扶脾生脈散，杏蘇散，清肺湯，加味温胆湯，清熱補気湯である。それぞれの処方について，「新一般用漢方処方の手引き」および「改訂 4 版漢方業務指針」に基づいた構成生薬の配合量で凍結乾燥エキスを調製した。

GL 含量の測定では，各凍結乾燥エキスを精製水に溶解し，メンブランフィルター処理したものを HPLC サンプルとした。

（倫理面への配慮）

本年度の研究では，動物を用いた研究を行っており，名城大学における倫理委員会において倫理面からの審査を受けた上で実施している。

C. 結果・考察

C-1. 化学合成品等のリスク区分の見直しのための評価手法に関する研究 [一般用医薬品の化学合成品等のリスク区分の見直しにおいて量的制限の考え方を化学薬品に導入する必要性と適否に関する研究]

検討対象 8 成分の中で，解析に必要な情報が得られ，比較検討対象となったものは合計 4 成分，8 製剤であった。カルテオロール塩酸塩の高曝露製剤としては，錠剤，細粒剤，徐放性カプセル剤が存在したが，錠剤及び細粒剤の方が徐放性カプセル剤よりも多くの安全性調査例数を有していたため，ミケラン®錠及び細粒剤

のデータを高曝露製剤として用い、低曝露製剤としては、ミケラン®点眼液を対象とした。メサラジンの高曝露製剤としては、錠剤と細粒剤が存在したが、使用経験の長いペンタサ錠を解析に用い、低曝露製剤としては、坐剤及び注腸製剤が存在したが、後者の AUC データは外国人によるものであったためペンタサ®坐剤を対象とした。アシクロビルの常用量として、錠剤及び点滴静注液が AUC データを有しており、錠剤の方が点滴静注液よりも多くの安全性調査例数を有したものであったため、ゾビラックス®錠を対象とし、低曝露製剤としては、軟膏及び眼軟膏が存在したが、前者がより多くの安全性調査例数を有したものであったため、ゾビラックス®軟膏のデータを用いた。なお、ゾビラックス®錠については、1) 単純疱疹及び骨髄移植時における単純ヘルペスウイルス感染症(単純疱疹)の発症抑制、2) 帯状疱疹という2つの効能を有し、1日用量はそれぞれ1000mg、4000mgと異なっている。これらの効能別に安全性調査データが集計されており、それぞれの推定 AUC も算出可能であることから、高曝露製剤として2つの値(ゾビラックス®錠-単純疱疹、ゾビラックス®錠-帯状疱疹)を解析に用いることとした。テルビナフィン塩酸塩の高曝露製剤としてはラミシール®錠を用い、低曝露製剤として存在するクリーム、外用液、外用スプレーのうち必要なデータが入手可能なラミシール®クリームを解析に用いた。一方、マキサカルシトール、フェンタニルクエン酸、リドカイン塩酸塩、及びミコナゾールについては、常用量製剤もしくは低曝露製剤の AUC データが外国人のものであるか、または医薬品インタビューフォーム(IF)に全く記載がなく、曝露量の違いによる比較を行うことができないため対象から除外した。なお、外用剤の適用部位における副作用は昨年、一昨年と同様に、集計から除外した。

各製剤の副作用発現頻と SOC 分類別の副作用発現頻度および推定曝露量(推定 AUC)につ

いては、カルテオロール塩酸塩の低曝露製剤(ミケラン®点眼液) 5) および高曝露製剤(ミケラン®錠) 6) の全身性副作用の発現率は 1.63 % (CI:1.23-2.11 %), 2.61 % (CI:2.35-2.89%) であり、前者が有意に低かった。メサラジンの低曝露製剤(ペンタサ®坐剤) および高曝露製剤(ペンタサ®錠) の全身性副作用の発現率は 0%, 21.26 % (CI:19.68-22.90%) であり、前者が有意に低かった。アシクロビルの低曝露製剤(ゾビラックス®軟膏)、高曝露製剤(ゾビラックス®錠-単純疱疹、ゾビラックス®錠-帯状疱疹) の全身性副作用の発現率は 0.68% (CI:0.45-0.98%), 1.44 % (CI:1.21-1.70%) ならびに 7.31 % (CI:6.51-8.19%) であった。副作用発現率においては、低曝露製剤はいずれの高曝露製剤よりも、有意に低かった。テルビナフィンの低曝露製剤(ラミシール®クリーム) および高曝露製剤(ラミシール®錠) の全身性副作用の発現率は 2.13 % (CI:1.82-2.48 %), 17.23 % (CI:16.39-18.09%) であり、前者が有意に低かった。

また、全身性副作用と曝露量との関係として、今回解析対象とした4成分8製剤による5種類の組み合わせについて、同一成分の高曝露製剤に対する低曝露製剤の推定 AUC の比(AUC 比)と副作用発現率の比(副作用比)の関係を調査したところ、AUC 比は0%から45%、副作用比は0%から62%に分布していた。先行研究では 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としていた。低曝露製剤における AUC が検出限界以下のため、AUC 比がゼロであったアシクロビルの副作用比は47%(単純疱疹)であり、また AUC 比が2%であったカルテオロール塩酸塩の副作用比は62%であり、無視できるレベルでないことが考えられた。本研究期間において検討した19成分の全身性副作用と曝露量との関係については、常用量(高曝露)製剤に比べて、低曝

露製剤の推定 AUC の比 (AUC 比) が 3~20%程度であれば全身性副作用は減少する傾向はあるが完全には消失しなかった。また、AUC 比がゼロの製品であっても、副作用比には大きな幅があり、特にクリンダマイシン (抗菌薬)、アシクロビル (抗ウイルス薬)、バンコマイシン (抗菌薬)、テルビナフィン (抗真菌薬) の副作用比は比較的高かった。

C-2. 生薬・漢方製剤の安全使用に関する研究 [「安全に使うための漢方処方の確認票」の改訂]

「確認票」うら面の情報のうち、使用上の注意については、黄連解毒湯、加味逍遙散、辛夷清肺湯の 3 処方については、平成 25 年 8 月に使用上の注意の改訂が発出されていた。この 3 処方はいずれもサンシシ含有製剤であり、改訂は、副作用に「腸間膜静脈硬化症」を追記するものであった。また、商品例については、日漢協一般用漢方製剤委員会による調査の結果、「確認票」の 39 処方のうち、五淋散、辛夷清肺湯、疎経活血湯、苓桂朮甘湯の 4 処方を除く 35 処方では製剤の追加・変更・削除の希望があったため、改訂を実施した。

C-3 生薬・漢方製剤の安全使用に関する研究 [「漢方セルフメディケーション」ホームページの利用状況調査]

月間アクセス数については、公開直後の平成 29 年 2~4 月は、月間 PV 数が 2,000 程度だったのに対し、5 月に 3,000 を超え、平成 30 年 1 月には 5,000 に達した。この間、関連団体への情報提供に加え、日本薬学会年会等学術大会でのポスター発表や、講演等での紹介、チラシ配布等を行った翌月にアクセス数が増加していたことから、こうした周知活動も利用者の増加に貢献したと考えられた。

閲覧に使用された主な OS・ブラウザについては、平成 29 年 3 月以降の閲覧用 OS は Windows が 50~70%の割合で推移し、次に、iOS と Linux Android の割合が高かったことから、PC のみならずスマートフォンやタブレット端末からも

閲覧されている状況が明らかになった。ブラウザの種類は多様であったが、平成 29 年 3 月以降は 15~30%の割合で safari が使用されていたことから、OS の解析結果と合わせて、iPhone や iPad による閲覧の増加が確認された。

我が国におけるインターネット接続機器の利用率はスマートフォンが 58%に達し、パソコンの 59%と並ぶまで一般的になった。同時に、タブレット端末の利用率も 24%と急激に増加しつつあることから、「漢方セルフメディケーション」の効果的な利用のためには、こうした機器での使用を意識したサイト構成も重要であると考えられた。

アクセス元としては、公開直後からお気に入りや URL 入力 (QR コード含む) による直接アクセスの比率が高く、平成 29 年 5 月以降は常に 90%を超えていた。サイトの性質上、漢方処方や症状に合わせて繰り返しアクセスされていると推定され、利用者が一定数固定されている状況が明らかとなった。一方、件数ベースでは検索エンジンからのアクセスも増加しており、検索ワードとして「国立医薬品食品衛生研究所」「セルフメディケーション」「漢方 証セルフチェック」等が把握できた。検索エンジン以外からのアクセスは、日漢協や日本薬剤師会のホームページからが多く、本サイトは一般消費者を対象に作成したものではあるが、専門家からの注目度も高いことが明らかとなった。

滞在時間は、「30 秒未満」が多く、毎月 90%台で推移し、一見の利用者が多い状況が伺えた。しかし、公開直後は「30 秒未満」の次に「30 秒~2 分」の比率が高かったのに対し、平成 27 年 5 月以降は「30 分~1 時間」、「1 時間以上」の比率が高く 10%程度で推移しており、固定の利用者が長時間使用している状況も明らかになった。週末や夜間よりも平日の日中のアクセスが多いことから、薬局やドラッグストアの店頭で使用されている可能性も高く、本サイトは専門家の利用が多いと類推された。

C-4 漢方製剤の安全性確保に関する研究

果実生薬との配合によるエキスの pH ならびに GL 含量の変化については、甘草単味での pH は 5.39 ± 0.04 ($n=3$) を示した。各果実系生薬との二味エキスの pH は、五味子との配合では 3.30 ± 0.02 と最も低値を示し、ついで山茱萸が 4.02 ± 0.04 と低い値を示した。一方、大棗や山梔子、呉茱萸では少し pH を低下させることが明らかとなった。

各果実生薬との二味エキスにおける GL 抽出効率を比較したところ、有意な抽出効率の低下を示したのは五味子との配合のみであった。山茱萸との配合は、GL の抽出効率を低下させる懸念はあるものの、現行の 294 処方の中には甘草との配合処方はなく、実際には問題とはならない。今回検討した果実生薬以外にもエキスの pH に影響を及ぼす可能性のある生薬については今後検討する必要があると考えられる。

次に、五味子・甘草共配合漢方エキスの pH ならびに GL 含量について検討した。五味子を含む甘草配合処方では、294 処方中 12 処方存在するが、エキス一日量における GL 含量やその値を配合甘草量で除した GL 抽出率は配合甘草量とは関連しなかった。この結果は、エキスの pH が 5 よりも小さい場合、配合甘草量よりも pH による影響が大きいことを示唆している。ただし、甘草の配合量ではなく、エキスの pH を基にグラフを並べ直すと、一部の処方は甘草の配合量やエキスの pH だけでは説明できず、その他構成生薬による何らかの要因が存在する可能性が考えられる。pH と GL の抽出率はよい相関を示し、甘草配合処方の GL 含量は、基本的に配合甘草量である程度予測をすることは可能であると考えられるが、煎じる過程において抽出液の pH に影響するような構成生薬が存在する場合にはその限りではなく、エキスの pH に相関した GL 含量となると考えられる。

平成 28 年度の検討では、多くの麻黄配合漢方エキス製剤では、配合麻黄の生薬量で E および PE 含量を推定できると考えられた。そこで、市販されている一般用漢方エキス製剤の中か

ら、麻黄配合処方として、麻黄湯を例にとり、医療用エキス製剤 1 社、一般用エキス製剤 5 社の麻黄湯製剤 3 ロットに含有される E および PE 量を測定した。一般用エキス製剤 5 社では、一日服用量中の含量は各メーカー間でいくつかのバリエーションが観察され、3 社は医療用エキス製剤と同等か、それ以上のエフェドリン系アルカロイド含量を示し、残りの 2 社はそれぞれ同等のアルカロイド含量であった。一般用エキス製剤では、メーカーにより構成生薬の配合比が異なるので、エフェドリン系アルカロイド含量を麻黄の配合量で除した値を算出したところ、医療用、一般用にかかわらず、1 社を除き概ね同程度のエフェドリン系アルカロイドを含有することが明らかとなった。麻黄においても各メーカーが使用する生薬の品質がエキス製剤における成分含量の差として表れていた。天然物医薬品の場合、いわゆる化合物ベースの合成医薬品とは異なり、製剤に関しては各メーカーにおける原料生薬の入手先や管理・保存方法、その後のエキス原末の製造、製剤化の工程による差も考えられるため、その点まで踏み込んだ実態調査が必要となってくるかもしれない。

D. 結論

D-1. 化学合成品等のリスク区分の見直しのための評価手法に関する研究 [一般用医薬品の化学合成品等のリスク区分の見直しにおいて量的制限の考え方を化学薬品に導入する必要性と適否に関する研究]

今回検討した品目においては、常用量（高曝露）製剤に比べて、低曝露の AUC 比がゼロに近い品目においても、副作用比は低くはならず、全身性副作用は無視できないものが存在することが明らかとなった。本研究果より、一般用医薬品（OTC 薬）におけるリスク区分に量的制限の考え方の導入の必要性とその適否に関して、薬効群を含めて、個別に検討を行い、確認していく必要があると考えられた。

D-2. 生薬・漢方製剤の安全使用に関する研究 [「安全に使うための漢方処方確認票」の改訂]

従前研究の成果物「安全に使うための漢方処方確認票」の使用上の注意と商品例を見直し、ウェブ上で公開されている「確認票」を改訂版に更新した。引き続き、店頭やインターネットで「確認票」が使用されることにより、一般用医薬品の安全で有効な利用が促進され、セルフメディケーションによる国民の健康・福祉に貢献することを期待する。

D-3 生薬・漢方製剤の安全使用に関する研究 [「漢方セルフメディケーション」ホームページの利用状況調査]

本年度は、消費者向けの一般用漢方製剤の情報提供サイト「漢方セルフメディケーション」の公開から1年間のアクセス状況の解析を行い、現在の利用者像を明らかにした。今後、アクセス解析により得られた情報をもとに、サイトを修正、改善するとともに、広く周知活動を行うことが必要と思われる。

D-4 漢方製剤の安全性確保に関する研究

本年度の検討により、五味子の配合により、甘草配合漢方処方のGL含量は配合される甘草の生薬量で予測するよりも低くなることが実証され、そのGL含量はエキスのpHにより強く相関した値となることが明らかとなった。また、これまでの結果をもとに、市販されている一般用漢方エキス製剤の中から代表的な医薬品を3社3ロットで検証したところ、甘草あるいは麻黄配合漢方エキス製剤の成分含量は原料生薬の品質による影響を受けることが改めて確認された。今回確認された結果は、天然物医薬品には麻黄のように生薬の配合量表示で成分含量が予測できるものと甘草のように予測しにくいものがあることを示唆するものとなり、添付文書に記載する副作用情報の在り方について考える機会を与えるものである。

E. 健康危機情報

特になし

F. 研究発表

論文発表

- 1) Mitsuhiko Nose, Momoka Tada, Rika Kojima, Kumiko Nagata, Shinsuke Hisaka, Sayaka Masada, Masato Homma, Takashi Hakamatsuka, Comparison of glycyrrhizin content in 25 major kinds of Kampo extracts containing Glycyrrhizae Radix used clinically in Japan, *J. Nat. Med.*, **71**, 711 - 722 (2017)

学会発表

- 1) 政田さやか, 内山奈穂子, 袴塚高志, 一般用漢方製剤の安全性確保に関する研究(7): 「漢方セルフメディケーション」ホームページの開設とアクセス状況, 第3回次世代を担う若手のためのレギュラトリーサイエンスフォーラム, 東京 (2017. 9).
- 2) 小林里沙, 多田百花, 日坂真輔, 政田さやか, 袴塚高志, 本間真人, 能勢充彦, 漢方処方の科学的解析(第19報) 麻黄配合処方におけるエフェドリン系アルカロイド含量及び抽出効率について, 第34回和漢医薬学会学術大会 (2017. 8, 福岡)
- 3) 政田さやか, 内山奈穂子, 袴塚高志, 一般用漢方製剤の安全性確保に関する研究(8): 「漢方セルフメディケーション」ホームページの周知活動とアクセス状況 日本薬学会第138年会, 金沢 (2018. 3).
- 4) 加藤明日香, 多田百花, 日坂真輔, 政田さやか, 本間真人, 袴塚高志, 能勢充彦, 漢方処方の科学的解析(第22報) 甘草配合処方におけるグリチルリチン酸含量及びその抽出効率について(その2), 日本薬学会第138年会 (2018. 3, 金沢)

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

