

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した．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てリスク分類の妥当性を検討し，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して検討した．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 コンテンツの作成し，その一般への普及に努めた．さらに，甘草配合処方におけるグリチルリチン酸，並びに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，使用上の注意の記載事項を意識しながら定量的解析を行った．

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では，一般用医薬品副作用報告（平成 26 年 8 月 1 日～平成 27 年 3 月 31 日）に基づきリスク区分の見直しについて検討した結果，今回の副作用報告からはリスク分類の変更が必要と判断されるものはないと考えられた．医療用医薬品添付文書の改訂（平成 26 年以降）について検討した結果，医療用医薬品の添付文書の改訂の根拠となった，集積した副作用症例の情報については，同成分の一般用医薬品に係る過去のリスク分類を検討した際には考慮されていない情報であるため，リスク分類の見直しに向けた検討材料の一つとすべきであると考えられた．「一般用医薬品のリスク分類の考え方について」をもとに平成 26 年以降にリスク分類の見直しが行われた製品のリスク分類が適当であるかを検討した結果，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，要指導医薬品一覧（平成 28 年 2 月 1 日時点）のリスク分類については，各薬剤については概ね現在のリスク分類の考え方によって，適切なリスク分類が可能であると考えられた．

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では，同一成分毎の副作用発現頻度および推定曝露量（推定 AUC）について調査し，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）の関係を検討した．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が，消炎鎮痛薬及び抗アレルギー薬における 12 成分 25 製剤による 12 種類の組み合わせについて検討したところ，類似の傾向が認められることが分かった．また，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を有する抗菌薬の

6成分12製剤について検討したところ、AUC比はゼロに近いと考えられる品目においては、副作用比は低く、全身性副作用は無視できるものと考えられた。一方、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ところ、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。従って、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ついては、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では、平成24～26年度の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、消費者が家庭や店頭において、インターネットを通じて自分の体質・症状に合った処方を選択し、選択した処方を安全に服用できるかをチェックする使い方を想定して、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」を作成し、一般に公開した。使用上の注意の改訂や市場流通品に名称変更等の変化が起きた場合は、掲載情報を改訂した。また、公開から1年間経過した時点でアクセス状況を解析したところ、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。ただし、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。さらに、上述の「確認票」及び「鑑別シート」は、「漢方セルフメディケーション」サイトにおいて、ダウンロード可能な電子ファイル版として公開し、また、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の「制作物のご紹介」の項に「一般用漢方処方の確認票」サイトを開設し、同所でも「確認票」のPDFファイルを公開し、一般への普及に努めた。

漢方製剤の安全性確保に関する研究では、甘草配合漢方処方25品目の凍結乾燥エキスについて、グリチルリチン酸（GL）含量を測定したところ、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、甘草の配合量とエキス一日量中のGL含量は比較的良好な直線性を示すことが分かった。その一方で、芍薬甘草湯は甘草配合量から予測されるGL含量より上方に、小青竜湯では下方に大きく外れた。そこで、小青竜湯について、甘草からのGL抽出効率に影響を与える配合生薬について検討したところ、小青竜湯でのGL含量の低さは主に五味子によるものであることが判明した。さらに、甘草単味エキス、小青竜湯エキス、甘草と五味子の二味エキス、さらには小青竜湯去五味子エキスでのpHとGL含量を比較検討したところ、煎じ液の低いpHが甘草からのGLの抽出に大きな影響を及ぼしていることが明らかとなった。また、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GLの抽出効率について検討したところ、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もほとんどないことが明らかとなった。つぎに、小青竜湯以外に五味子と甘草を共に配合する漢方エキス中のGL含量について検討したところ、294処方に含まれる五味子・甘草共配合計12処方について小青竜湯と同様に低いpHと低いGL含量を示し、五味子が配合された処方では、GL含量は甘草配合量から予測される量よりも低くなることが明らかとなった。

また、甘草単味エキス及びGLをマウスに投与し、GLの血中主代謝物であるグリチルレチン酸（GA）の血中濃度を測定したところ、両方で明らかに血中GA濃度推移が異なり、甘草単味エキスにお

ける他の含有成分の影響を受けることが示された。また、小青竜湯投与後の血中 GA 濃度について甘草単味エキスや小柴胡湯を対照に検討したところ、小青竜湯では小柴胡湯に比較して GL 含量は低いものの、血中 GA 濃度については Cmax, AUC0-48 とともに高い値を示すことが明らかとなり、副作用の予測に資するデータを確立していくためには、当該生薬の配合量や処方中の成分含量だけでなく、当該成分やその主代謝物の体内動態をも考慮する必要があることが分かった。

一方、麻黄配合漢方処方エフェドリン系アルカロイドの定量分析を行ったところ、エフェドリン、プソイドエフェドリンともに配合麻黄量に対して非常に良好な直線性を示すことが明らかとなり、麻黄配合漢方エキス製剤におけるエフェドリン系アルカロイド量は配合麻黄量により推定することができ、エフェドリン系アルカロイドに起因する副作用の予測には配合麻黄量を目安とすることが可能であるものと考えられた。

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、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した。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し、一般用医薬品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た。

また、生薬・漢方製剤の安全使用に関する研究として、上述の「確認票」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った。さらに、使用上の注意の改訂、市場に流通する一般用漢方製剤のラインナップの変化に呼応し、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」うら面の改訂を行った。他方、

甘草配合処方におけるグリチルリチン酸の移行率について、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的解析を行った。また、甘草配合の小青竜湯を投与したマウスを用いて、グリチルリチン酸の血中代謝物であるグリチルレチン酸 (GA) の血中濃度推移を検証した。さらに、麻黄配合処方におけるエフェドリン系アルカロイド (エフェドリン及びプソイドエフェドリン) の移行率についても同様に検討した。

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

以下の4種の資料をもとに、望月、橋口両研究分担者に加え、飯島正文、市村恵一、岡本美孝、金井 淳、小早川雅男、澤 充、塩原哲夫の各氏の間で議論を行った。

- 1) 一般用医薬品副作用報告 (平成 26 年 8 月 1 日～平成 27 年 3 月 31 日) の整理
- 2) 医療用医薬品添付文書の改訂 (平成 26 年以降)
- 3) 平成 26 年以降にリスク分類の見直しが行われた製品の検討
- 4) 要指導医薬品一覧 (平成 28 年 2 月 1 日時点) のリスク分類の検討

その結果、副作用報告症例の診断名の正確性の向上や因果関係の評価の充実などについて指摘された。そこで、OTC 薬の副作用報告を行

う製造販売業者の安全管理に携わる関係者の協力を得て、副作用報告内容をより充実させる方法をテーマに、現行の OTC 薬の安全性情報の収集法の限界と今後の安全性情報収集の方向性について検討した。また、本検討に際し、従来、リスク分類の見直しに利用してきた以下の3つの資料を参考として用いた。

- 1) 一般用医薬品副作用報告 (平成 27 年 4 月 1 日～平成 28 年 7 月 31 日)
- 2) 医療用医薬品添付文書の改訂 (平成 28 年以降)
- 3) 平成 28 年以降にリスク分類の見直しが行われた製品の検討

B-2. 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

消炎鎮痛薬として3成分6製剤、抗アレルギー薬とし6成分12製剤、計9成分18製品を対象として、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。データソースは各医薬品の最新版インタビューフォーム (以下、IF) とし、記載のない場合は製造販売会社にデータの有無について問い合わせを行った。

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を有する抗菌薬 10 成分として、リンコマイシン系としてクリンダマイシン、アミノグリコシド系としてゲンタマイシン硫酸塩、トブラマイシン、グリコペプチド系としてバンコマイシン、キノロン系としてオフロキサシン、塩酸トスフロキサシン水和物、ノルフロキサシン、レボフロキサシン水和物、それ以外の系統としてクロラムフェニコールについて同様の調査を行った。

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 × 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。

収集した各製品の項目別副作用発現頻度を基に、MedDRA/J ver 20.0 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 (95%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。

さらに、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ミコナゾール (抗真菌薬) の 8 成分を検討した。

B-3. 生薬・漢方製剤の安全使用に関する研究

B-3-1 一般用漢方製剤を安全に使うための web コンテンツの作成

一般用漢方製剤の情報提供サイトの作成に当たっては、ホームページ制作会社と相談しながら検討を進め、web サイトを完成させた。また、従前の厚労科学研究において副作用回避を支援する目的で作成した「確認票」39 処方と、39 処方の使い分けの目安となる「鑑別シート」について、ダウンロード可能な PDF ファイルとして公開し、関連団体のホームページにリンクを作成した。

B-3-1 「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-3-3 「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

「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。

甘草配合漢方処方より24処方を選別し、これに桂枝加竜骨牡蛎湯を加えた25処方を被験処方とした。これらを定法に基づき水にて煎じ、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。

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。

麻黄配合漢方処方については、新一般用漢方処方の手引(じほう社)に基づき、32処方を選出し、そのうち改訂4版漢方業務指針(日本薬剤師会編)に記載されている処方をベースに19処方(葛根湯、葛根湯加川芎辛夷、独活葛根湯、杏蘇散、桂麻各半湯、五虎湯、五積散、小青竜湯、小青竜湯合麻杏甘石湯、小青竜湯加石膏、秦艽羌活湯、神秘湯、防風通聖散、麻黄湯、麻

杏甘石湯、麻黄薏甘湯、薏苡仁湯、越脾加朮湯、麻黄附子細辛湯)についてエキスを調製した。エフェドリン、プソイドエフェドリン含量の測定においては、各凍結乾燥エキスを精製水に溶解し、HPLCサンプルに供し、エフェドリン、プソイドエフェドリン含量を測定した。

雌性BALB/cマウス(7～8週齢、SLC)を用い、18時間絶食後、漢方方剤をヒト常用量の10倍量となるよう経口投与し、各時間に全血を採取した。得られた血液は室温で30分間放置し、遠心処理を行い、血清とした(-80℃保存)。血清に対し、2-methylantraquinoneを内部標準として用い、アセトニトリルを加えて除タンパクを行い、遠心処理後、上清を回収した。この上清を減圧乾固し、残渣をメタノールに溶解し、HPLC分析に供した。

(倫理面への配慮)

本年度の研究では、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

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

一般用医薬品副作用報告(平成26年8月1日～平成27年3月31日)に基づきリスク区分の見直しについて検討した結果、今回の副作用報告からはリスク分類の変更が必要と判断されるものはないと考えられた。なお今後、一般用医薬品の副作用報告の情報を踏まえて、リスク分類の見直しに向け検討する場合は、以下の情報も含めて総合的に検討していく必要があると考えられた。1)副作用報告症例の因果関係に関する判定結果、2)副作用報告症例の診断名の正確性の向上、3)使用に際しての詳細な背景情報(副作用の発現時期、貼付剤における貼付部位、過剰摂取などの不適正使用によるものか等)、4)該当製品の販売量(発生頻度等の見当をつけるために必要と考えられる)。

また、医療用医薬品添付文書の改訂(平成26

年以降)について検討した結果、医療用医薬品の添付文書の改訂の根拠となった、集積した副作用症例の情報については、同成分の一般用医薬品に係る過去のリスク分類を検討した際には考慮されていない情報であるため、リスク分類の見直しに向けた検討材料の一つとすべきであると考えられた。

さらに、「一般用医薬品のリスク分類の考え方について」をもとに平成 26 年以降にリスク分類の見直しが行われた製品のリスク分類が適当であるかを検討した結果、リスク分類について変更する必要はないと考えられた。

要指導医薬品一覧(平成 28 年 2 月 1 日時点)のリスク分類については、今後製造販売後調査報告等の情報に基づき、安全対策調査会で調査することとなるが、各薬剤については概ね現在のリスク分類の考え方によって、適切なリスク分類が可能であると考えられ、一方、イコサペント酸エチルについては、リスク区分の考え方の前提となる本剤そのものの安全性のみならず、本剤が服薬すべき患者の妥当性や、医療機関への受診機会に与える影響も含め、慎重に判断する必要があると考えられた。

要指導医薬品では、ダイレクト OTC 薬にあつては再審査制度に基づく使用成績調査、特定使用成績調査、製造販売後臨床試験などの実施が承認条件として課せられ、スイッチ OTC 薬にあつては、原則として 3 年間の製造販売後安全性調査(以下、PMS)が承認条件として課せられる。要指導医薬品から一般用医薬品へ移行したものは別として、一般用医薬品の安全性情報の収集方法としては、以下の 2 つのケースが想定される。

- 1) 使用者が副作用と疑われる症状を認知した際に、医療機関を受診し、当該医療機関から製造販売業者に副作用報告されるケース
- 2) 使用者が(製造)販売業者のお客様窓口等に副作用と疑われる症状に関し相談してくるケース

前者の場合は、当該医療機関が処方していない医薬品に起因する副作用であることから、当該医療機関の協力を得られるかという点が課題の 1 つとして指摘された。また、後者の場合は、その情報の大半は使用者の申出情報に基づくこととなり、当該使用者の詳細調査に対する同意が取得できないなど、因果関係を評価する上で、十分な情報が得られない場合が多いとの指摘もあった。

一方、米国においては、OTC 薬の実際の使用実態下(使用パターンと行動)における適正使用状況と有効性・安全性を評価することを目的として使用実態試験(AUT)が行われている。我が国において、スイッチ OTC 薬の評価を行うに当たり、この AUT を活用することも一つの方法として考えられる。

今後は、AUT の導入の可能性について行政として検討を進めることになると考えられるが、その際は、販売方法が日本と米国では異なることも考慮しつつ、費用対効果や関係者の対応可能性を踏まえ、適切な調査法・調査項目の工夫も検討する必要がある。また、要指導医薬品・一般用医薬品のどの段階で実施するのが適切なのかも検討が必要であろう。

C-2. 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

消炎鎮痛薬として 3 成分 6 製剤、抗アレルギー薬とし 6 成分 12 製剤、計 9 成分 18 製剤について、同一成分毎の副作用発現頻度および推定曝露量(推定 AUC)について検討した。消炎鎮痛薬では、ケトプロフェンのテープ剤(30mg/日)貼付時の AUC は、筋注剤(50mg/日)投与時の AUC の 33.3%であり、このときの全身性副作用の発現率はそれぞれ 1.55%(1.01-2.26%)、0.66%(CI:0.27-1.35%)と前者が有意に高かった。カピステン[®]筋注では、モーラス[®]テープに比べ副作用報告が少なかった。これは適応疾患の違いが要因として考えら

れた。ピロキシカムの軟膏剤（30mg/日）塗布時の AUC は、内用剤（20mg/日）投与時の AUC の 17.1%であり、このときの全身性副作用の発現率はそれぞれ 0.48%（CI:0.37-0.61%）、5.43%（5.21-5.66%）と前者が有意に低かった。ロキソニンンのパップ剤（100mg/日）貼付時の AUC は、内用剤（180mg/日）投与時の AUC の 2.6%であり、このときの全身性副作用の発現率はそれぞれ 1.86%（CI:1.41-2.39%）、3.94%（3.62-4.29%）と前者が有意に低かった。抗アレルギー薬では、アンレキサノクスの点眼液（2.7mg/日）点眼時の AUC は、内用剤（112.5mg/日）投与時の AUC の 1.10%であり、このときの全身性副作用の発現率はそれぞれ 1.12%（CI:0.88-1.41%）、5.54%（5.04-6.08%）と前者が有意に低かった。エピナスチンの点眼液（0.2mg/日）点眼時の AUC は、内用剤（15mg/日）投与時の AUC の 0.0%であり、このときの全身性副作用の発現率はそれぞれ 0.0%、3.93%（3.53-4.37%）と前者が有意に低かった。オロパタジンの点眼液（0.8mg/日）点眼時の AUC は、内用剤（7.5mg/日）投与時の AUC の 0.0%であり、このときの全身性副作用の発現率はそれぞれ 1.0%（CI:0.43-1.95%）、14.57%（13.87-15.30%）と前者が有意に低かった。ケトチフェンの点鼻液（0.02, 0.1, 0.2mg/日）点鼻時の血中濃度は検出感度以下であり、このときの全身性副作用の発現率は 1.77%（CI:1.46-2.11%）であった。ケトチフェン内用剤（2mg/日）投与時の全身性副作用の発現率は、6.19%（5.87-6.52%）であり、前者が有意に低かった。タクロリムスの点眼液（0.1% 1日2回）点眼時の AUC は、内用剤（3mg/日）投与時の AUC の 6.2%であり、このときの全身性副作用の発現率はそれぞれ 9.30%（CI:4.10-17.51%）、76.01%（74.66-77.32%）と前者が有意に低かった。トラニラストの点眼剤（4mg/日）点眼時の AUC は、内用剤（300mg/日）投与時の AUC の 0.06%であり、このときの全身性副作用の発現率はそ

れぞれ 0.03%（CI:0.004-0.121%）、3.51%（3.28-3.75%）と前者が有意に低かった。

以上の 12 成分 25 製剤による 12 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）の関係を検討した。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るが、本研究での検討品目においても類似の傾向が認められた。

次に、抗菌薬 10 成分について情報収集したところ、分析に必要な情報が得られ、比較検討の対象となり得たのは 6 成分、12 製剤であった。各製剤の副作用発現頻度と SOC 分類別の副作用発現頻度および推定曝露量（推定 AUC）について以下の検討を行った。

クリンダマイシンの低曝露製剤（ダラシン®T ゲル）と高曝露製剤（ダラシン S®注射液, 900mg/日）の全身性副作用の発現率はそれぞれ 5.52%（CI:3.25-8.69%）、3.15%（CI:2.89-3.42%）と前者が有意に高かった。前者については、適応部位の副作用を除外した 17 件のうち、16 件が臨床検査に関するものであり、全副作用発生率は、主に臨床検査値異常によるものであった。これは、承認時データのみで構成されており集計であることが影響していると考えられる。この臨床検査値異常は因果関係が否定できないものであるが、これを除外した場合、低曝露製剤と高曝露製剤での副作用発現率の比（副作用比）は 9%となった。

バンコマイシンの低曝露製剤（バンコマイシン眼軟膏）および高曝露製剤（塩酸バンコマイシン点滴静注用）の全身性副作用の発現率はそれぞれ 4.00%（CI:0.10-20.35%）、19.93%（CI:18.54-21.38%）と前者が有意に低かった。しかしながら、前者は承認時の 25 例みのデータによる集計であり、1 例の皮膚症状のみであったことに注意する必要がある。

オフロキサシンの低曝露製剤（タリビッド点

眼液) および高曝露製剤 (タリビッド錠) の全身性副作用の発現率は 0.04% (CI:0.00-0.24%), 3.91% (CI:3.67-4.16%) であり, 前者が有意に低かった。

トスフロキサシンの低曝露製剤 (オゼックス点眼液) および高曝露製剤 (オゼックス錠) の全身性副作用の発現率は 0.05% (CI:0.00-0.27%), 1.35% (CI:1.22-1.49%) であり, 前者が有意に低かった。

ノルフロキサシンの低曝露製剤 (バクシダール点眼液) および高曝露製剤 (バクシダール錠) の全身性副作用の発現率は 0.00% (CI:0.00-0.03%), 2.23% (CI:2.01-2.46%) であり, 前者が有意に低かった。

レボフロキサシンの低曝露製剤 (クラビット点眼液) および高曝露製剤 (クラビット錠) の全身性副作用の発現率は 0.10% (CI:0.04-0.20%), 4.49% (CI:4.26-4.72%) であり, 前者が有意に低かった。

今回検討対象とした抗菌薬の眼軟膏, 点眼薬では, 適用部位の副作用が多かった (データ未掲載)。また全身性の副作用は高曝露製剤に比べて発現率が非常に少なく, この理由は, これらの製剤の外用剤での投与量が極めて少ないことに関係しているものと考えられた。

以上の 6 成分 12 製剤による 6 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) の関係を検討したところ, 副作用比は 0% から 155% に分布していた (クリンダマイシン)。155% を示した成分 (クリンダマイシン) は, 低用量製剤での副作用発生率がほとんど臨床検査値異常であり, これを除外した場合の副作用比は 9% となった (クリンダマイシン)。今回検討対象として全製品の血中濃度は検出感度以下であったが, 副作用比はバンコマイシン (20%) を除き, 5% 以下であった。しかし, バンコマイシンの副作用比が他に比べて高かった理由として, バンコマイシン眼軟膏の副作用発現率が非常に少ない症例

数 (25 例) での検討であったことが考えられる。AUC 比はゼロに近いと考えられる今回の検討品目においては, 副作用比は低く, 全身性副作用は無視できるものと考えられた。

最後に検討した 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, ゴビラックス®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, ゴビラックス®軟膏のデータを用いた。なお, ゴビラックス®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 (ゴビラックス®錠-単純疱疹, ゴビラックス®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-3. 生薬・漢方製剤の安全使用に関する研究 C-3-1 一般用漢方製剤を安全に使うための web コンテンツの作成

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に基づき購入者に適切な使用を促すことが期待され、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た。これに対応して、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、「確認票」39 処方と、39 処方の使い分けの目安となる「鑑別シート」が作成された。他方、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ため、本研究では、上述の「確認票」「鑑別シート」を基礎として、インターネット販売に対応

した情報提供サイトの作成を行った。

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」は、消費者向けの情報提供サイトとし、消費者が家庭や店頭において、インターネットを通じて自分の体質・症状に合った処方を選択し、選択した処方を安全に服用できるかをチェックする使い方を想定した。構成は6ページとし、パソコンとスマートフォンの両方で閲覧、操作ができるようにレイアウトを調整した。構成は以下の通りである。

- 1) ホーム：トップページ。webサイトのコンセプトと利用方法の紹介。
- 2) 漢方薬を選ぶ：「鑑別シート」を基礎として、症状から処方を選択する。
- 3) 服用前のセルフチェック：「確認票」を基礎として、処方が安全に服用できるか否かを判定する。
- 4) 市販薬検索：商品名や処方名から「確認票」にリンクし、セルフチェックができる。
- 5) コラム：漢方医学や漢方薬についての基礎的な情報を掲載。
- 6) ダウンロード：PDF版の「確認票」「鑑別シート」を提供。

さらに、「漢方セルフメディケーション」〈<https://kampo-self.jp>〉のドメインを取得し、ベータ版の試用を行い、各方面からの意見を取り入れて適宜修正を行った後、平成29年1月より一般公開に至った。

「確認票」及び「鑑別シート」の電子ファイル化を望む声に答え、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。「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。また、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の「制作物のご紹介」の項に「一般用漢方処方の確認票」サイトを開設し、「確認票」

PDFファイルを公開、配布した。

C-3-2 「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-3-3 「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

甘草配合漢方処方 25 種類を、凍結乾燥して検体とし、グリチルリチン酸 (GL) 含量を測定した。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、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、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、比較的良好な直線性を示した。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大きく外れた。そこで、小青竜湯について、甘草からの GL 抽出効率に与える影響を検討したところ、小青竜湯での GL 含量の低さは主に五味子によるものであることが判明した。

五味子は、マツブサ科のチョウセンゴミシ (*Schisandra chinensis*) の果実を用いる生薬で、成分として schizandrin や gomisin 類等のリグナン化合物を含有することが知られ、また citric acid や malic acid, tartalic acid などの有機酸を含有する。甘草単味エキスの pH が 5.44 を示すのに対し、小青竜湯では pH=3.83 であり、甘草と五味子の二味エキスでは pH=3.31、さらには小青竜湯去五味子では pH=4.98 とそれぞれ GL 含量と関連した結果となった。つぎに、pH=2.1 と pH=6.8 の 100 mM リン酸緩衝液を抽出溶媒とし、甘草粉末について、局方収載の定量法と同様の条件で抽出して溶液中の GL 含量を定量した。その結果、pH=6.8 の場合に比べて、pH=2.1 では著しくエキス中の GL 含量が低下しており、GL が酸性化合物であることから、pH の低い条件では抽出されることが確認された。また、pH=2.1 で抽出した残渣を pH=6.8 の条件で再度抽出したところ、生薬中に残存すると考えられる GL がほぼ定量的に回収できたことから、酸性条件下で GL が分解した等の理由ではなく、単純に抽出されないことが明らかとなった。以上の結果から、生薬からの GL の抽出に際しては溶媒の液性が重要であることが判明した。

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、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相関しなかった。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。

甘草単味エキスを作製し、雌性 BALB/c マウスにヒト常用量の 10 倍量の投与量で投与し、血中主代謝物であるグリチルレチン酸 (GA) の血中濃度を検討した。また、同様にして、標準品のグリチルリチン酸 (GL) を用いて、甘草湯ヒト常用量の 10 倍量相当量を経口投与して血中 GA 濃度を比較した。

その結果、標準品 GL 投与においては投与後 8

時間と 12 時間に二つの大きなピークをもつ血中 GA 濃度推移が観察され、甘草湯では投与後 3 時間に出現した GA は 8 時間後に大きなピークを示し、その後 24 時間後に緩やかなピークを示した後、48 時間後に向けて徐々に低下した。標準品における第一のピークは、投与された GL が腸内細菌叢による糖鎖の加水分解を受け、生じたアグリコンの GA を吸収した際の挙動を示し、また第二のピークはその GA が肝臓でグルクロン酸抱合を受け、胆汁排泄されたものが再び腸内細菌叢による加水分解を受けた後吸収された、いわゆる腸肝循環を示すピークと考えられた。一方、甘草湯では、等量の GL を含有するにもかかわらず、血中 GA 濃度の経時変化は一致せず、含有される他の成分の影響を受けることが推察された。

次に、小柴胡湯と小青竜湯についても、ヒト常用量の 10 倍量をそれぞれマウスに経口投与し、血中 GA 濃度を測定した。その結果、両処方の投与後における血中 GA 濃度の推移は異なる結果を示し、小柴胡湯投与時よりも小青竜湯投与時の方が早期に明瞭な血中 GA 濃度のピークが認められ、ヒトとマウスという種差はあるものの、甘草単味エキス・小青竜湯と小柴胡湯では異なる経時変化をもつことが明らかになった。

また、これらの GA の血中濃度について速度論的に解析を行ったところ、小柴胡湯と小青竜湯の結果を比較すると、GL としての投与量の少ない小青竜湯において C_{max} や AUC_{0-48} が大きな値を示し、GL 含量よりも甘草関連副作用報告数と相関する結果となった。これらの結果は、甘草に起因する副作用を予測する上で、甘草自体の配合量や GL 含量だけでなく、処方として投与した際の血中 GA 濃度についても考慮に入れる必要性を示唆している。

マオウアルカロイドの麻黄からの抽出効率が抽出液の pH によって影響を受けるか検証したところ、エフェドリン、プソイドエフェドリンともに pH=2 あるいは 3 において、わずかに抽出効率は上昇するものの、ほとんど影響は受けないことが明らかとなった。

一方、麻黄配合漢方処方 19 種のエフェドリン系アルカロイド含量について定量を行ったところ、それぞれ処方の麻黄配合量 (g) とエフェドリン、プソイドエフェドリン含量 (mg) とをプロットしたところ良好な直線性を示し、麻黄配合漢方処方中のエフェドリン系アルカロイド含量は麻黄の配合量で推測することができることが明らかとなった。

次に、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

一般用医薬品副作用報告（平成 26 年 8 月 1 日～平成 27 年 3 月 31 日）に基づきリスク区分の見直しについて検討した結果、今回の副作用

報告からはリスク分類の変更が必要と判断されるものはないと考えられた。また、「一般用医薬品のリスク分類の考え方について」をもとに平成 26 年以降にリスク分類の見直しが行われた製品のリスク分類についても変更する必要はないと考えられた。さらに、要指導医薬品一覧（平成 28 年 2 月 1 日時点）のリスク分類については、各薬剤については概ね現在のリスク分類の考え方によって、適切なリスク分類が可能であると考えられた。総合的な議論を行った結果、リスク分類の検討に供される資料の関係する副作用報告が適切に集積されるために、一般用医薬品に関する副作用報告の収集体制の検討、関係者の報告に対する意識啓発などが必要であるという意見が出された。

一般用医薬品（OTC 薬）のリスク分類の見直しに向け、OTC 薬の製造販売業者協力を得て、検討を行った。今後の検討課題として、スイッチ OTC 薬の副作用については医療用医薬品の安全性情報を利活用できることから、各製造販売業者は医療用医薬品を監視し、収集していく方法を持つ必要がある。一方、医師の指示に基づいて使用する医療用医薬品の安全性情報では得られない OTC 薬の安全性情報として、使用者が自分自身で正しく選び、正しくかつ安全に使用していることを適切な調査で証明する必要性がある。これらの情報を得るために実行可能な調査方法について、関係者間でさらに議論を深める必要がある。

D-2. 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

本研究での検討品目においても、常用量（高曝露）製剤に比べて、低曝露が概ね 20%以下であれば副作用が減少する傾向があり、20%を越えるものについては、副作用は無視できないという、先行研究と類似の傾向が認められた。

また、本研究での抗菌薬の検討品目においては、常用量（高曝露）製剤に比べて、低曝露の AUC 比はゼロに近いと考えられる品目において

は、副作用比は低く、全身性副作用は無視できるものと考えられた。

さらに、最後に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和その適否に関して、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-3. 生薬・漢方製剤の安全使用に関する研究

D-3-1 一般用漢方製剤を安全に使うための web コンテンツの作成

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」(仮称)の構成を確立し、各ページの原案を作成した。また、「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。

D-3-2 「安全に使うための漢方処方の確認票」の改訂

従前研究の成果物「安全に使うための漢方処方の確認票」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。

D-3-3 「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

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

本研究では、臨床で汎用される漢方製剤を意識し、かつ使用上の注意に記載される甘草の配合量による記載事項の細をも念頭に置いて、甘草配合漢方方剤の GL 含量は処方によりどれだけの違いがあるのかについて検討した。その結果、各処方のヒト一日量に含まれる GL 量は甘草の配合量に対して概ね直線性を示したものの、芍薬甘草湯や小青竜湯のようにその相関から大きく外れるものも存在することが明らかとなった。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 含量に乖離がある場合、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。

本研究により、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。

また、小青竜湯投与後血中 GA 濃度について甘草単味エキスや小柴胡湯を対照に検討し、小青竜湯では小柴胡湯に比較して GL 含量は低いものの、血中 GA 濃度については C_{max} , AUC_{0-48} ともに高い値を示すことを明らかにした。この結果は、副作用の予測に資するデータを確立していくためには、当該生薬の配合量や処方中の成分含量だけでなく、当該成分やその主代謝物の体内動態をも考慮する必要があることを示している。

さらに、麻黄配合漢方処方のエフェドリン系アルカロイドの定量分析を行ったところ、エフェ

ドリン、プソイドエフェドリンともに配合麻黄量に対して非常に良好な直線性を示すことが明らかとなった。これらの結果は、同一ロットの麻黄を用いた場合、麻黄配合漢方エキス製剤におけるエフェドリン系アルカロイド量は配合麻黄量により推定することができ、さらにエフェドリン系アルカロイドに起因する副作用の予測には配合麻黄量を第一義的に用いることができるということを示している。

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)

新聞報道

- 1) 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) 袴塚高志, 生薬・漢方関連の最近の話題 (2), 薬事日報, **11824**, 4 (2016)

学会発表

- 1) 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)
- 2) 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(5): セルフメディケーションのための web を用いた情報発信, 第 2 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 (2016. 9)
- 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(6): 「漢方セルフメディケーション」ホームページの作成, 日本薬学会第 137 年会, 仙台 (2017. 3)

- 4) 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).
- 5) 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 of 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)
- 6) 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).
- 7) 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)

講演

- 1) 袴塚高志, リスク区分に基づいた生薬・漢方製剤の安全な使用について, 第 44 回生薬分析シンポジウム (2015. 10, 大阪)
- 2) 袴塚高志, 生薬・生薬製剤に関する最近の話題 ~局方・承認基準・安全使用~, 平成 27 年度 日本生薬学会関西支部 秋期講演会 (2017. 11, 大阪)

G. 知的財産権の出願・登録状況 なし