

一般用漢方製剤の使用上の注意の整備と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 本研究は、平成 23 年度に実施された一般用生薬・漢方製剤のリスク区分の見直しに伴う一般用漢方製剤の安全使用に資する環境整備のためのツールの普及・促進と、漢方製剤による副作用の原因成分の体内動態に影響を及ぼす要因の検討と、一般用漢方製剤の添付文書における使用上の注意等の見直しを実施するレギュラトリーサイエンス研究であり、厚生労働行政への貢献を通じた国民の健康と安全の確保を目的とする。

漢方製剤の安全使用に資するツールに関する研究 [「安全に使うための漢方処方の確認票(確認票)」の改訂]では、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、一般用漢方製剤における使用上の注意の改訂に対応し、情報を更新し、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。漢方製剤の安全使用に資するツールに関する研究 [「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]では、平成 28 年 1 月に公開した「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 2 年目のアクセス状況を解析するとともに、利用状況に関するアンケート調査を実施した。アクセス解析の結果、アクセス数は順調に増加しており、スマートフォンやタブレット端末での利用が主流となっていることが明らかになった。アンケート調査の結果では、主に薬剤師や登録販売者のような販売者に多く利用され、高く評価されており、引き続き、サイトの改善と周知活動が重要であると考えられた。

漢方製剤の安全性確保に関する研究では、カンゾウ配合漢方エキスにおいて、小柴胡湯と小青竜湯ではグリチルリチン酸含有量と血中グリチルレチン酸動態が相関しないという従前の結果の詳細を解析すべく、投与時の溶液の pH がグリチルレチン酸血中濃度に与える影響をマウスにて検討した。その結果、グリチルレチン酸の動態は pH によって影響を受けることが判明したものの、小柴胡湯と小青竜湯の血中グリチルレチン酸動態の違いを説明できるまでには至らなかった。一方、小柴胡湯に配合されているオウゴンが、小柴胡湯投与時の血中グリチルレチン酸濃度に影響を与えることが分かり、処方毎に複数の要因が成分の吸収・代謝・排泄に影響を与えていることが示唆された。

一般用漢方製剤の使用上の注意の見直しに関する研究では、一般用漢方製剤の使用上の注意の記載事項について、処方としての適用を勘案しつつ見直しを行った。妊産婦に対する「相談すること」の注意喚起について、「医療用漢方製剤 148 処方「使用上の注意」の業界統一と自主改訂」に妊産婦に関する生薬別記載内容基準が定められた生薬を配合しておらず、かつ、妊産婦の服用が想定される効能・効果を有する処方においては、妊産婦に関する注意喚起を削除する方向性が出された。また、高齢者に対する「相談すること」の注意喚起について、カンゾウ及びマオウが配合されていないにも関わらず、高齢者に関する注意喚起が施されている胃風湯においては、高齢者に関する注意喚起を削除する方向性が出された。さらに、麻黄湯において、「しては

いけないこと」の「次の人は服用しないこと」に「体力の虚弱な人（体力の衰えている人、体の弱い人）」の記載があることについて、「相談すること」に移すことが可能であるか検討された結果、稀に起こる副作用の重篤度を鑑み、移さない方向で検討することとなった。一方、八味地黄丸及び知柏地黄丸の禁忌項に記載された「胃腸の弱い人、下痢しやすい人」については、副作用に重篤なものがないことから、相談項に移す方向で検討することとなった。今後、対象となった処方副作用調査等を経て研究班としての提案を出すこととなるが、本提案が一般用漢方製剤の適用を考慮した安全使用に積極的役割を果たすことになるよう期待する。

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
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は平成21年6月から施行されたが、既に、生薬・漢方製剤に関しては、従前の厚労科学研究（平成24～26年度）を基礎として、量的制限の考え方を導入したりリスク区分の見直しが行われている。また、漢方製剤の安全使用に資するツールとして「安全に使うための漢方処方の確認票（確認票）」、「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）」が作成され、さらに、平成27～29年度に実施された研究事業では、これらの普及を目的としたホームページ「漢方セルフメディケーション」の作成と携帯端末・タブレットでも利用できるアプリへの移行が実施されており、これらのさらなる使用促進・普及が国民の漢方製剤安全使用のために必要である。

また、従前の研究事業において、漢方製剤の主要な副作用原因成分として知られるカンゾウ含有のグリチルリチン酸(GL)及びマオウ含有のエフェドリン類について、漢方処方中の各々の生薬の配合量と当該成分含量が良く相関することを確認したが、一部で煎じ液のpHの違いにより抽出効率が変化することも見出されたため、成分分量が生薬配合量だけでは

予測できない場合もあり得ることから、成分の体内動態も含めてさらに詳細な検討が必要である。

さらに、現行の一般用漢方製剤の添付文書における「使用上の注意」は、処方そのものに関する注意喚起ではなく、配合生薬の注意喚起の集積により成り立つ傾向があるため、処方そのものにおける適用や副作用を勘案したものとなるよう見直す必要性が指摘されている。また、添付文書における「製品の特徴」及び「養生訓」については、この部分の不統一が一般の使用者の混乱を招いているとの指摘もあることから、業界自主申し合わせの範囲で、漢方処方特有の考え方を取り入れた統一記載の策定が求められている。

これらの状況を踏まえて、主要な一般用漢方製剤39処方の効能効果や使用上の注意、製品例等を掲載し、使用者及び販売者にとって有用な情報を提供している「確認票」について、複数の処方に新たに使用上の注意が改訂されたことに対応し、「確認票」の改訂を行った。

また、公開から2年目を迎えるwebサイト「漢方セルフメディケーション」<https://www.kampo-self.jp> について、利用者のニーズを反映させるため、アクセス状況を解析するとともに、サイト上で利用状況に関するアンケート調査を実施し、利用者の属性やサイトの評価、改善点についての情報を得た。

さらに、漢方エキス製剤中の含有成分の体内動態が処方によって異なることを示した先行

研究を勘案し、代表的なカンゾウ配合漢方エキスを投与した際の血中グリチルレチン酸（GA）濃度推移を明らかにする必要があると考えられることから、投与時の検体溶液の pH が血中 GA 濃度推移に与える影響を検討した。

また、一般用漢方製剤の使用上の注意の記載事項に関して、その適用を考慮した見直しを行うこととし、妊産婦や高齢者に対する注意喚起、及び麻黄湯、八味地黄丸、味麦地黄丸に対する禁忌について検討した。

B. 研究方法

B-1. 漢方製剤の安全使用に資するツールに関する研究 [「安全に使うための漢方処方の確認票」の改訂]

PMDA のホームページにおいて、平成 29 年 8 月から平成 30 年 9 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、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」の改訂を行った。

B-2 漢方製剤の安全使用に資するツールに関する研究 [「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 31 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。

さらに、平成 30 年 4 月 10 日から 6 月 10 日、及び平成 30 年 11 月 25 日から平成 31 年 1 月 31 日までの期間、「漢方セルフメディケーション」のトップページに無償無記名のアンケートフォームを設置し、利用者の自発的な意見を収集した。質問と選択肢は以下の通りであった。

ご職業：1. 薬剤師・登録販売者、2. 教育関係者、3. 製薬業界関係者、4. 会社員・公務員、5. 学生、6 その他

当サイトを知ったきっかけ（複数可）：1. 講演会・セミナー、2. 学会ポスター・チラシ、3. 医療関係者からの紹介、4. 検索エンジン、5. 他サイトからのリンク（SNS 含む）、6. その他

当サイトの評価：1. 非常に良い、2. 良い、3. 普通、4. あまり良くない、5. 悪い

評価する点：1. 症状から漢方薬を調べる、2. 漢方薬のセルフチェックができる、3. 市販の漢方薬が探せる、4. コラムがためになる、5. 情報を PDF でダウンロードできる、6. 国立研究機関が提供している、7. その他

当サイトを利用する目的（複数可）：1. 購入する漢方薬の選択の参考にする、2. 漢方薬を安全に服用するために使う、3. 販売する漢方薬の選択の参考にする、4. 証に合った漢方薬を服用してもらうために使う、5. 市販薬の商品名と漢方処方名の照会のため、6. 漢方薬について調べるために使う、7. その他

B-3 漢方製剤の安全性確保に関する研究

実験動物として、雌性 BALB/c マウス（8 週齢）を用い、GL は、名古屋市立大学薬学部名誉教授 荻原幸夫博士から供与されたものを用いた。雌性 BALB/c マウスを 18 時間絶食した後、GL を精製水あるいは各種 pH の緩衝液に溶解あるいは懸濁して経口投与した。投与後、一定時間に 1.5% イソフルラン麻酔下で採血し、室温下 30 分～60 分放置した後、遠心処理をして血清とした。血清は、GA の HPLC 分析まで、-35℃にて保存した。

血中 GA 濃度の測定では、血清に内部標準である 2-methylanthraquinone (MAQ) を添加し、HPLC 用アセトニトリルにて除タンパクを行った。その後遠心処理を行い、上清を減圧乾固し、得られた残渣に HPLC 用メタノールを加えて溶解し、HPLC 分析に供した。

B-4 一般用漢方製剤の使用上の注意の見直しに関する研究

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）安全性委員会の協力を得ながら打ち合わせを重ね、医師、病院薬剤師、薬局薬剤師、大学教員、国立衛生薬部員より構成された研究班を開催した。本年度は、打ち合わせを8回、班会議を2回開催した。

本年度は、「一般用漢方製剤の適用を考慮した使用上の注意の記載事項の見直し」に取り組むこととなり、具体的には以下の4点について検討した。

- 1) 妊産婦に対する相談項
- 2) 高齢者に対する相談項
- 3) 麻黄湯における禁忌項
- 4) 八味地黄丸及び知柏地黄丸における禁忌項

項

（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. 漢方製剤の安全使用に資するツールに関する研究 [「安全に使うための漢方処方の確認票」の改訂]

「確認票」の39処方のうち、黄連解毒湯、加味帰脾湯、五淋散、辛夷清肺湯、防風通聖散の5処方については、平成30年2月に使用上の注意の改訂が発出されていた。いずれもサンシシによる重大な副作用のひとつである「腸間膜動脈硬化症」に関するもので、加味帰脾湯、五淋散、防風通聖散の3処方には「腸間膜静脈硬化症」と「長期服用する場合には、医師、薬剤師又は登録販売者に相談すること」の項目を追記、すでに「腸間膜静脈硬化症」の記載のあった黄連解毒湯、辛夷清肺湯については、「長期服用す

る場合には、医師、薬剤師又は登録販売者に相談すること」の注意喚起を追記するものであった。これに対応し、「確認票」うら面の情報を改訂し、当研究の成果物である「漢方セルフメディケーション」ホームページ並びに日漢協のホームページで公開・配布されている「確認票」データを更新した。

C-2. 漢方製剤の安全使用に資するツールに関する研究 [「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]

「漢方セルフメディケーション」ホームページ利用状況についてアクセス解析を行ったところ、公開直後から2年経っても、順調にアクセス数が増伸していることが明らかになった。その間、閲覧に使用されたOS・ブラウザの種類は、Windows・Internet Explorer から、iOS・safari や Android・Chrome 等に変化し、PC よりもスマートフォンやタブレット端末による閲覧が主流となっていることが明らかになった。「漢方セルフメディケーション」は、PC とスマホのどちらの端末でも使用できるようにレイアウトを工夫しているため、現時点で大規模なサイト改修は必要ないと考えられるが、利用状況の変化に合わせて部分的な更新を検討していく必要もあると考えられた。

さらに、ホームページ利用者に対してアンケート調査を2回行ったが、1回目は6件の回答のみであったため参考にならず、72件の回答を得た2回目のみ解析を行った。

回答者は「薬剤師・登録販売者」が半数を占め、「学生」「会社員・公務員」が続き、約6割が「講演会・セミナー」をきっかけにサイトを訪れていた。「検索エンジン」「学会ポスター・チラシ」「医療関係者からの紹介」によってサイトを訪れた回答者も1割程度存在していた。選択肢以外のきっかけには、「大学の講義」が2件あり、本サイトをより幅広くPRするためには、大学教員の協力を得てサイトを紹介してもら

う手段も有用であろうと考えられた。

サイトの評価は「良い」36名(50%)、「ふつう」24名(33%)、「非常に良い」10名(14%)と概ね高評価だった一方、「あまり良くない」「悪い」も1名ずつの回答があった。具体的な評価点と利用目的では、販売者、購入者双方の使い方が幅広く支持され、改善点として、処方名が同じでも配合量の異なる商品に対応した選択スキーム、処方及び症状の拡大、更新頻度アップ等が挙げられた。

総じて、「漢方セルフメディケーション」は、主に薬剤師や登録販売者のような販売者に多く利用され、高く評価されているが、購入者にとっても有用なサイトであると期待されていた。引き続き、サイトの改善とPRが重要であると考えられた。

C-3 漢方製剤の安全性確保に関する研究

GLは経口投与された後、消化管内で腸内細菌叢による加水分解を受け、アグリコンであるGAとして吸収されることが知られている。吸収されたGAは肝臓で代謝を受け、3位がグルクロン酸抱合されたグリチルレチン酸-3-O-モノグルクロナイド(3MGA)が主に生成する。このグルクロン酸抱合体は、胆汁とともに十二指腸へと排泄され、再び腸内細菌叢による加水分解を受けるといった腸肝循環に入るとされる。従前の研究において、実験動物として雌性BALB/cマウス(8週齢)を用い、絶食下で標準品のグリチルリチン酸(43.3mg/kg;甘草湯ヒト一日量中のGL相当量)を経口投与したところ、投与後6時間と12時間をピークとした二峰性の血中GA濃度推移が観察された。これは通常マウスにおける投与実験において観察される現象であり、この一番目のピークは、GLが加水分解された後、生じたGAが吸収されたものであり、二番目のピークはその後の腸肝循環の中で吸収されたGAのピークであると考えられ、その後腸肝循環を繰り返しながら、徐々に消化管から排

泄され、48時間まで血中GA濃度は減衰するといった経時変化を示すと考えられている。

また、従前の研究において、カンゾウ配合処方である小柴胡湯あるいは小青竜湯について、ヒト常用量の10倍量をマウスに投与して血中GA濃度を測定したところ、小青竜湯では T_{max} である8時間に小柴胡湯の約3倍近い血中濃度を観察した。従前の研究より、小青竜湯はゴミシを配合するため煎出液のpHが低下してGL抽出率が落ち、カンゾウ配合量から期待されるGL含量より低い含量であることが分かっているため(小青竜湯ではGLとして3.6mg/kg、小柴胡湯ではGLとして4.9mg/kg)、小青竜湯の方が血中GA濃度の高いことは予想に反する結果であった。

そこで、投与時の溶液のpHが、GLの消化管内での挙動にいかなる影響を与えるか、小青竜湯煎出液のpHに相当するpH=3.5の酢酸緩衝液(100mM)と小柴胡湯煎出液のpHに相当するpH=5.0のリン酸緩衝液(100mM)、さらには精製水を用いて検討した。

その結果、両pH条件において、100mg/kg投与量の場合には C_{max} は若干pH=3.5の方が高かったものの、 AUC_{0-48} は同程度であった。一方、10mg/kgの投与量においては、pH=3.5では投与後8時間と12時間に見かけ上二峰性の経時変化を示し、pH=5.0では血中濃度のピークが12時間に現れ、その後24時間まで血中濃度は高く維持され、 AUC_{0-48} はpH=5.0の方が約3.4倍高かった。ヒトではGLからGAへの糖部の加水分解反応は代表的な腸内細菌である*E.coli*ではなく、比較的存在比の低い腸内細菌、例えば*Eubacterium*属の細菌などによって生じることが報告されており、またその至適pHは5.6であることも明らかとされている。また、ラットにおいても腸内容物を用いた実験において、同様にGLからGAへの加水分解反応が進行することも証明されており、本研究で認めているようにマウスの腸内細菌叢もまたpH=5.0の条件で、

より多くの加水分解反応が生じ、GL やグルクロン酸抱合体から GA がより多く生成して吸収される GA が多いため、 C_{max} も高値を示し、かつ持続的な経時変化を示したのではないかと考えられる。血中 GA 濃度が投与溶液の pH により影響を受けることは確かであるが、小柴胡湯よりも小青竜湯で C_{max} や AUC_{0-48} が高値を示した理由は、煎出液の pH の違いにより説明されるものではなかった。

一方、先行研究において、腸内細菌による GL から GA への加水分解に他のグルクロン酸配糖体が競合阻害することにより GA の血中濃度に遅延を生じさせる可能性が示されていたことから、本研究でも、小柴胡湯に配合されるオウゴンの成分であるバイカリン(BA)が GL と同じくグルクロン酸配糖体であることに着目し、小柴胡湯からオウゴンを除いたエキス、あるいは小柴胡湯の構成生薬の比率でカンゾウ・オウゴンエキスを作製し、それぞれのエキス収量からヒト常用量の 10 倍量として投与して血中 GA 濃度を測定した。GL としての投与量が異なるため、直接的な比較は難しいが、オウゴン抜き小柴胡湯では、小柴胡湯投与時と比べて、 T_{max} が投与後 6 時間をピークと若干早くなり、かつ C_{max} が増大した。さらに、24 時間後に観察されていた二番目のピークも早まり、全体として見かけ上一峰性の経時変化となった。さらに、カンゾウとオウゴンの二味のエキスを調製し、マウスに投与したところ、GL としての投与量は増加しているにもかかわらず、明らかな血中 GA 濃度のピークは失われ、投与後 6 時間後から 36 時間後まで一定の血中 GA 濃度を保ち、その後減少していくといった経時変化が観察された。以上の結果は、カンゾウと共にオウゴンが配合されることにより、GA の血中濃度上昇が遅延することを示しており、カンゾウ配合漢方製剤を服用した際の血中 GA 濃度は、カンゾウ配合量、煎出液 pH、他の配合生薬等の他項目の影響を受けることが明らかとなった。

C-4 一般用漢方製剤の使用上の注意の見直しに関する研究

本研究事業では、主に、「一般用漢方製剤の適用を考慮した使用上の注意の記載事項の見直し」、及び、「漢方特有の考え方を取り入れた添付文書における情報提供」について検討することを計画しているが、本年度は前者について取り組むこととなった。

一般用漢方製剤の使用上の注意においては、ほとんどすべての処方「相談すること」に「妊婦又は妊娠していると思われる人」の記載があり、これは、妊産婦に関する使用上の注意が、医療用漢方製剤の使用上の注意を基に策定された経緯によるとされる。特に、ダイオウ、ゴシツ、ボタンピ、トウニン、ボウショウ、コウカ及びブシについては、伝統的知識及び現代の成書の記載に従い生薬別記載内容基準が定められ、これらを配合する医療用漢方製剤について、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項目に特別の注意喚起を記載することになっている。さらに、これらの生薬を配合しない処方についても、妊産婦への投与に関するデータがない場合は、「妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。」と記載することになっている。いずれにしても、医療用漢方製剤ではほとんどの処方の「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項目に何らかの記載があるため、これに準じて、ほとんどの一般用漢方製剤の使用上の注意に妊産婦に関する相談項が設定されたものとされている。一方、一般用漢方製剤製造販売承認基準収載の 294 処方のうち、使用上の注意に妊産婦に関する相談項が設定されていない処方が 16 処方存在する。このうちの 10 処方は外用薬であるが、それらを除く 6 処方（小半夏加茯苓湯、当帰芍薬散加人参、当帰芍薬散加附子、半夏厚朴湯、伏龍肝

湯、茯苓飲合半夏厚朴湯)は、妊産婦の服用が想定される効能・効果を有し、かつ、ブシを配合する当帰芍薬散加附子を例外として、上述の注意すべき7生薬が配合されておらず、一般用漢方製剤の使用上の注意を策定する段階で意図的に妊産婦に関する相談項が設定されなかったものと考えられる。これらの状況を踏まえ、改めて294処方について精査したところ、注意すべき7生薬が配合されておらず、かつ、「つわり、産前、血の道症」等の妊産婦の服用が想定される効能・効果を有するにも関わらず、妊産婦に関する相談項が設定されている処方として、当帰散、温清飲、黄連解毒湯、香蘇散、柴胡桂枝乾姜湯、四物湯、逍遥散、川芎茶調散、抑肝散、抑肝散加芍薬黄連、抑肝散加陳皮半夏の11処方が見出された。そこで、当該11処方の扱いについて議論された結果、これら11処方の相談項より妊産婦に関する注意喚起を削除する方向で検討することとなり、改めてこれらの副作用調査を行うこととなった。

次に、カンゾウあるいはマオウを配合する一般用漢方製剤に関して、使用上の注意の「相談すること」に、外用処方以外は「高齢者」の記載があることについて議論された。まず、胃風湯がカンゾウもマオウも配合されていないにも関わらず、相談項に「高齢者」の記載があることについて検討された。胃風湯は十全大補湯と似た証を持ち、高齢者に使い易い処方であるため、その相談項より「高齢者」の注意喚起を削除する方向で検討することとなり、改めて本処方の副作用調査を行うこととなった。

次に、カンゾウによって発生する副作用は長期間連用することにより生じると考えられているため、短期服用が想定される処方について「高齢者」の注意喚起を削除できるかどうか検討された。マオウを配合せず、カンゾウを配合し、しかも、短期服用が想定される処方を抽出したところ、一般用漢方製剤製造販売承認基準収載の294処方のうち45処方が該当した。こ

れについては、服用期間の注意喚起と「高齢者」の注意喚起を連動させて考えることは適切ではないと結論された。

さらに、高齢者の服用が想定されない効能効果を持つ処方について、「高齢者」の注意喚起を削除できるかどうか検討された。ここでも、マオウを配合せず、カンゾウを配合し、しかも、高齢者の服用が想定されない処方を抽出したところ、一般用漢方製剤製造販売承認基準収載の294処方のうち次の4処方(甘麦大棗湯、柴胡清肝湯、芍婦調血飲及び芍婦調血飲第一加減)が該当した。これらについて議論したところ、臨床現場においてこれらの処方を高齢者に投与する可能性がゼロではないとの意見があり、これら4処方において「高齢者」の注意喚起を削除することは適切ではないと結論された。

また、麻黄湯については、使用上の注意の禁忌項(してはいけないこと)の「次の人は服用しないこと」に、「体力の虚弱な人(体力の衰えている人、体の弱い人)」と記載されている。一方、マオウを配合する麻黄湯類似処方では、「体力の虚弱な人(体力の衰えている人、体の弱い人)」は禁忌項ではなく相談項(相談すること)に記載されている。そこで、麻黄湯でも相談項に下すことが可能かどうか議論された。その結果、体力の虚弱な人が服用した場合、稀にはあるが発生する副作用が重篤であることから、禁忌項のままが適当との意見が大勢を占めた。ただし、副作用調査は行い、その上で改めて検討することとなった。

さらに、八味地黄丸及び知柏地黄丸については、使用上の注意の禁忌項(してはいけないこと)の「次の人は服用しないこと」に、「胃腸の弱い人、下痢しやすい人」と記載されている。一方、ジオウを配合する八味地黄丸及び知柏地黄丸以外の処方では、「胃腸の弱い人、下痢しやすい人」は禁忌項ではなく相談項(相談すること)に記載されている。そこで、他のジオウ配合処方のように相談項に下すことが可能かど

うが議論された。八味地黄丸の副作用は重篤なものではなく、起こったとしても下痢や胃もたれ程度であるため、八味地黄丸及び知柏地黄丸の禁忌項における「胃腸の弱い人，下痢しやすい人」は、相談項へ移す方向で検討することとなり、改めて本処方の副作用調査を行うこととなった。

D. 結論

D-1. 漢方製剤の安全使用に資するツールに関する研究 [「安全に使うための漢方処方の確認票」の改訂]

一般用漢方製剤の使用上の注意の見直しに合わせて、「安全に使うための漢方処方の確認票」を改訂版に更新した。

D-2. 漢方製剤の安全使用に資するツールに関する研究 [「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]

「漢方セルフメディケーション」アクセス状況の解析を行うとともに、アンケート調査を行い利用者の属性やサイトの評価、改善点についての情報を得た。得られた情報をもとに、今後、サイトを修正、改善するとともに、広く周知活動を行う。

D-3 漢方製剤の安全性確保に関する研究

本研究では、GL 投与時の溶液の pH が血中 GA 濃度推移に及ぼす影響を検討し、100 mg/kg の投与量では pH=3.5 と 5.0 の条件で AUC_{0-48} は変わらないものの、pH=3.5 で T_{max} は早く、 C_{max} は高くなることが明らかとなった。一方、10 mg/kg のときには T_{max} は pH=3.5 で同様に早くなったものの、 C_{max} や AUC_{0-48} は pH=5.0 の方が高く、小柴胡湯よりも小青竜湯で C_{max} や AUC_{0-48} が高値を示した理由がエキスの pH の低さによるものではないと考えられた。一方、小柴胡湯における血中 GA 濃度推移に関しては、ともに配合されるオウゴンによる影響がマウスにおける検討

でも確認された。カンゾウ配合漢方処方の有効性や安全性を確実に担保していくためには、投与時の血中 GA 濃度推移などについても処方ごとに検討し、データを整備する必要があるのではないかと考えられる。

D-4 一般用漢方製剤の使用上の注意の見直しに関する研究

一般用漢方製剤の適用を考慮した使用上の注意の記載事項の見直しを行った。

医療用漢方製剤において生薬別記載内容基準が定められた7生薬（ダイオウ、ゴシツ、ボタンピ、トウニン、ボウショウ、コウカ及びブシ）を配合せず、妊産婦の服用が想定される効能・効果を有するにも関わらず、妊産婦に関する相談項が使用上の注意に設定されている11処方については、相談項より妊産婦に関する注意喚起を削除する方向で引き続き検討することとなった。

カンゾウ及びマオウが配合されていないにも関わらず、高齢者に関する相談項が使用上の注意に設定されている胃風湯については、相談項より高齢者に関する注意喚起を削除する方向で引き続き検討することとなった。一方、短期服用が想定される処方、及び高齢者の服用が想定されない処方について、高齢者に関する注意喚起を削除できるかという点については、適切ではないと結論された。

麻黄湯において、使用上の注意の禁忌項の「次の人は服用しないこと」に記載された「体力の虚弱な人（体力の衰えている人、体の弱い人）」を相談項に移行できるかという点については、移行させない方向で引き続き検討することとなった。

八味地黄丸及び知柏地黄丸において、使用上の注意の禁忌項の「次の人は服用しないこと」に記載された「胃腸の弱い人，下痢しやすい人」を相談項に移行できるかという点については、移行させる方向で引き続き検討することとな

った。

E. 健康危機情報

特になし

F. 研究発表

論文発表

該当なし

学会発表

- 1) 政田さやか, 一般用漢方製剤の安全使用に資する情報提供ツールおよびウェブサイトに関する研究 セルフメディケーション推進協議会学術フォーラム 2018, 仙台 (2019. 10).
- 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(9): 「漢方セルフメディケーション」ホームページの開設と利用状況, 第 55 回全国衛生化学技術協議会年会, 横浜 (2018. 11).
- 3) 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 24 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, 日本生薬学会第 65 回年会 (2018.9, 広島)

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

