

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、漢方薬を選ぶためのページを改善し、虚実の証について直感的に理解できるイラストを掲載した。また、昨年度に続き、公開 3 年目のアクセス状況を解析したところ、令和元年 5 月をピークにアクセス数が減少に転じ、公開 1 年時の水準まで下がっていることが明らかになった。一方で、検索エンジンを通じたアクセスの割合が増加しており、以前よりも漢方処方名をキーワードとした検索が増えていることも明らかになった。引き続き、利用者の動向を見定めながら、サイトの更新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、カンゾウやその主成分であるグリチルリチン酸 (GL) の副作用である低カリウム血症の発現頻度が高くなる要因として、①長期間の服用、②高齢者、③女性が挙げられている。そこで、雌性 BALB/c マウスを 80 週以上長期間飼育して加齢マウスを作製し、GL あるいはカンゾウエキスを投与し、血中グリチルレチン酸 (GA) 濃度について、若齢マウスと比較した。その結果、加齢マウスでは、予想に反して血中 GA 濃度は低値を示し、その要因として腸内細菌叢による GL から GA への加水分解効率の低下に起因することが示唆された。両マウスの盲腸内容物を用いた腸内細菌叢のアンプリコンシーケンス解析により、加齢によって腸内細菌叢の構造が変化していることが強く示唆するデータが得られた。

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、前年度の研究において使用上の注意の記載事項の見直しが提案された処方に関して、今年度は副作用情報の調査を実施した上で検討し、最終的に以下の 4 項目の見直し案を作成した。1) 「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（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 11 処方（当帰散、温清飲、黄連解毒湯、香蘇散、柴胡桂枝乾姜湯、四物湯、逍遙散、川芎茶調散、抑肝散、抑肝散加芍薬黄連、抑肝散加陳皮半夏）においては、使用上の注意の「相談すること」（相談項）の妊産婦に関する注意喚起を削除する。2) 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、使用上の注意の相談項の高齢者に関する注意喚起を削除する（企業の考えで敢えて記載する場合はそれを妨げない）。3) 麻黄湯において、使用上の注意の「してはいけないこと」（禁忌項）の「次の人は服用しないこと」に記載された「体の虚弱な人（体力の衰え

ている人、体の弱い人)」について、相談項に移す（可能な限り相談項の上位に配置する）。4) 八味地黄丸及び知柏地黄丸の禁忌項の「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」については、相談項に移す。

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、公開から3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、昨年度のアンケート結果に基づいて更新するとともに、例年に倣ったアクセス解析を実施し、利用者層の変化について検討した。

また、一般に、カンゾウならびにGL投与による低カリウム血症の発現頻度は、カンゾウの摂取過多、長期間投与、高齢者、女性で高くなるとされるが、実験科学的な検証は十分ではないことから、加齢マウスを作製して、GLあるいはカンゾウエキスを投与した際の血中GA濃度を測定し、若齢マウスの場合と比較検討した。

さらに、前年度に検討した一般用漢方製剤の使用上の注意の記載事項の見直しについて結論を出し、また、添付文書における「製品の特徴」及び「養生訓」の記載案作成に向けた基礎的検討を行った。

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

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日から令和2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。

B-2 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(6週齢, Japan SLC)を用い、80週齢以上を加齢マウスとするよう、名城大学薬学部実験動物センターにて長期飼育して、適宜実験に供した。若齢マウスとしては、同系統マウスの8週齢のものとした。マウスは、18時間絶食し、実験に供した。GLあるいはグリチルレチン酸(GA)やカンゾウエキスは、精製水に溶解あるいは懸濁して、経口投与した。投与後、結果に示す時間に、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、HPLC分析まで、-80℃にて保存した。

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

マウス盲腸内容物によるGL加水分解活性の測定では、加齢及び若齢の雌性BALB/cマウスより盲腸内容物を採取し、10倍量の各緩衝液に懸濁し、アルゴンガス存在下で37℃、1時間培養し、遠心処理を施したものを酵素溶液とした。酵素溶液にGLを添加し、37℃で2時間あるいは24時間反応させ、1N塩酸添加により停止させた。内部標準として2-MAQを添加し、HPLC用酢酸エチルで抽出を行い、上清を回収して、減圧乾固し、残渣にHPLC用メタノールを加えて溶解し、HPLC分析に供した。

血清生化学検査においては、雌性BALB/cマウス(13週齢, 86-92週齢)を用い、18時間絶食後、1.5%イソフルラン麻酔下で下大静脈よ

り採血を行い、オリエンタル酵母株式会社長浜LSLに依頼して測定した。

腸内細菌叢群集解析においては、雌性BALB/cマウス(8週齢, 86-92週齢)を用い、1.5%イソフルラン麻酔下で開腹して盲腸を摘出し、盲腸内容物を採取した。盲腸内の腸内細菌叢の群集解析(アンプリコンシーケンス解析)については、(株)テクノスルガに依頼して実施した。

B-3 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(小田口)、病院薬剤師(本間)、薬局薬剤師(八木, 真鍋)、大学教員(能勢)、国立衛研生薬部員(袴塚, 内山, 政田)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5回、班会議を2回開催した。

本年度は、前年度に作成した「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」案に関して、副作用情報を検討した上で結論を出した。

副作用情報は、日本漢方生薬製剤協会安全性委員会加盟会社を対象とした調査により収集し、また、独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)のホームページに掲載されている「副作用が疑われる症例報告に関する情報」より過去5年間(2014年~2018年)を検索して収集した。さらに、一般財団法人日本医薬情報センターより2019年10月23日更新の「一般用医薬品添付文書情報データ(テキスト)」を購入し、現在市販されているすべての一般用医薬品の「製品の特徴」及び「養生訓」の記載について情報を収集した。

(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 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」ホームページについて、今年度は、以下の2点について改善を行った。まず、令和元年5月に「漢方薬を選ぶ」のページを更新した。具体的には、症状のタブを開かなければ処方を選べない構成の改善策として、体調トラブルごとの処方一覧、すなわち「鑑別シート」のPDFファイルを挿入した。次に、漢方処方の選択において最も重視される「証」について、視覚的直観的に理解できるように、トップページにイラストを掲載した(図3)。イラストと表は使用許諾を得て、日本漢方生薬製剤協会のコラムの図を参考に作成した。

「漢方セルフメディケーション」ホームページの利用状況に関する月間アクセス解析において、公開から2年間は順調にアクセス数が増伸していたが、3年目を迎える今年度は、令和元年5月をピークにアクセス数が減少に転じ、10月以降は急速に減少し、公開1年時の水準まで下がっていた。一方、過去2年間に閲覧に使用された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が、今年度もその傾向は変わらなかった。「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。

C-2 漢方製剤の安全性確保に関する研究

雌性 BALB/c マウスを長期間(86-92週齢)飼育し、その血清生化学マーカーの評価から、当該長期飼育マウスが十分に加齢マウスとして認められることを確認した上で本年度の研究を行った。

まず、GLを投与し、若齢マウスおよび加齢マウスにおける血中GA濃度推移を検討した。8週齢の若齢マウスでは、GLを100 mg/kgの投与量で経口投与したところ、投与後8時間をCmaxとし、12時間にもピークをもつ二峰性の血中GA濃度推移を示した。一方、86-88週齢の加齢マウスにおいては、最初のピークが投与後6時間と少し早くなるものの、同じく二峰性の経時変化を示したが、全体的に低い血中GA濃度を示した。CmaxやAUC0-48を用いて両マウスの血中GA濃度推移を比較すると、加齢マウスでは、若齢マウスのおよそ1/3程度となった。この傾向は、投与するGL量を10 mg/kgに下げても同様であった。

次に、カンゾウエキスをGL量に換算して100 mg/kgとなるように投与し、加齢マウスにおけるtmaxである投与後6時間に採血して、血中GA量を比較検討したところ、加齢マウスではさらに低値を示すことが明らかとなった。標準品であるGLに比べ、GAの血中濃度が低値を示すことは若齢マウスでも観察されることから、カンゾウエキス中に存在するGL以外の成分がGLの消化管内における腸内細菌叢による加水分解反応をはじめ、その後の吸収などに影響を与える可能性が示唆され、その影響が加齢マウスにおいてより顕著であったのではないかと推察された。

さらに、GLおよびカンゾウエキス投与において、加齢マウスの場合に血中GA濃度推移が低値を示す要因として、生成するGAの消化管吸収の低下の可能性が考えられたため、GAを経口投与して、その血中GA濃度を若齢マウスと

加齢マウスで比較することにより、消化管吸収における加齢の影響を検討した。その結果、若齢、加齢ともに同程度の血中 GA 濃度を示し、消化管吸収における加齢の影響は少ないことが明らかとなった。

次に、マウスの盲腸内容物を用いて、GL の加水分解活性に及ぼす加齢の影響を検討することとした。ヒトの糞便を用いた検討から明らかにされている GL 加水分解の最適 pH である pH=5.6 の条件と一般的な腸内環境を想定した pH=7.0 の条件で、GL の加水分解反応における加齢の影響を検討した。マウスの盲腸内容物から調製した酵素溶液においても、pH=7.0 に比べ、pH=5.6 の条件下で、GA の生成量は高く、ヒトと類似した腸内細菌が GL の加水分解に関わっていることが推察された。また、反応 2 時間後において、GA の生成量は加齢マウスでは若齢マウスの約 1/4 程度であり、24 時間後では 1/2 に満たない程度であることが明らかとなった。また、pH=7.0 の条件下での結果も、同様の傾向を示しており、これらの結果は加齢により消化管内における GL から GA への加水分解が低下していることが示唆された。

さらに、若齢および加齢マウスから盲腸内容物を採取し、腸内細菌叢の群集解析を行った。その結果、菌叢における推定される全種数を比較した QIIME ・多様性解析の結果、若齢マウスと加齢マウスの間には有意な差異はないことが明らかとなり、また菌叢の均一性についても 2 群間には有意な差は観察されなかった。一方、QIIME ・解析により、両群の菌叢の類似性について検討を行ったところ、2 群間では菌叢の構造が異なる、つまりは菌叢の種類が異なっていることが明らかとなった。若齢マウスと加齢マウスにおいて、それぞれ特異的に菌種を検出したところ、若齢マウスでは Bacteroides 目などの菌種で、加齢マウスにおいては Gemellales 目などの菌種で特異的な腸内細菌の存在が示唆された。

C-3 一般用漢方製剤の使用上の注意の見直しに関する研究

前年度の検討を踏まえ、副作用情報の調査を実施し、使用上の注意の記載事項の見直し事項として、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、の 4 点について最終的な結論を出した。

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」の記載がある。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。初年度、一般用漢方製剤製造販売承認基準収載の 294 処方について精査し、記載の妥当性について検討した結果、注意すべき 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）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 11 処方（当帰散、温清飲、黄連解毒湯、香蘇散、柴胡桂枝乾姜湯、四物湯、逍遙散、川芎茶調散、抑肝散、抑肝散加芍薬黄連、抑肝散加陳皮半夏）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検討することとし、その必要条件として、改めて副作用情報を精査することとされていた。本年度、当該 11 処方の副作用発生状況を調査し、発現部位別の副作用症状、及び、それぞれの具体的な副作用の内容について研究班にて検討した。その結果、温清飲と黄連解毒湯に重篤症例はあるものの妊産婦に関連するものではなく、それ以外の症例も妊産婦特有の報告がないことが明らかとなった。以上より、上記 11 処方について、使用上の注意にある「相談すること」にある「妊婦又は妊娠していると思われる人」の記載を外すことを提案することと結論

された。

一方、初年度に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」の記載がある胃風湯について検討し、胃風湯は高齢者に使い易い処方でもあるため、相談項から「高齢者」の記載を外した方が良いとの意見が出され、「高齢者」の注意喚起を外す方向で検討することとし、その必要条件として、改めて副作用情報を精査することとされていた。本年度の調査の結果、発売以来1例のみ因果関係の否定できない報告症例があったが、軽微な副作用であることが分かった。以上より、胃風湯について、使用上の注意の相談項より「高齢者」の記載を外すことで問題はないと研究班にて結論された。同時に、企業の考えで敢えて記載している場合については、それを妨げるものではなく、企業の意見を尊重することとされた。

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、初年度は麻黄湯も同様に相談項に移行することが可能か検討され、一般用医薬品の麻黄湯に副作用報告はほとんどないが、相談項に移した途端に副作用報告が発現する可能性が否定できないとの意見もあり、改めて副作用情報を精査した上で結論を出すこととされていた。本年度、麻黄湯に加えて、マオウ含有製剤で感冒等に用いられる代表的な4処方（葛根湯、小青竜湯、麻杏甘石湯、麻黄附子細辛湯）を対象に副作用調査を行ったところ、麻黄湯と他の4処方の副作用報告症例に差異はなく、マオウ配合処方のうち麻黄湯だけを特段に注意する必要はないことが確認された。また、麻黄湯投与において注意すべき「体の虚弱な人」とは、心臓が弱い、あるいは、心疾患を持

つことにより体の虚弱な人と解釈されるが、麻黄湯の相談項には、「次の診断を受けた人：高血圧、心臓病、腎臓病、甲状腺機能障害」が記載されており、これより上位の禁忌項に「体の虚弱な人」を残す積極的な理由も見当たらないため、相談項に移行することで問題ないと結論された。ただし、「体の虚弱な人」を相談項のできる限り上位に配置させるべきとされた。

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、八味地黄丸及び知柏地黄丸以外のジオウを配合する処方では、「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と同様に、八味地黄丸及び知柏地黄丸においても相談項に移行することが可能か初年度に研究班にて議論され、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、相談項に移行しても特段問題ないとの意見でまとめ、その結論を下す前提として、改めて副作用情報を精査することとされていた。本年度、八味地黄丸及び知柏地黄丸の副作用発生状況を調査し、発現部位別の副作用症状（表2）、及び、それぞれの具体的な副作用の内容（データ非公開）について研究班にて検討した結果、問題となる重篤な報告症例はないことが分かった。また、八味地黄丸を下痢の治療に用いる文献があり、現在でも临床上、同目的にて使用されることがあると情報提供があった。以上のことより、八味地黄丸及び知柏地黄丸について、「胃腸の弱い人、下痢しやすい人」を禁忌項より相談項に移行することで問題はないと研究班にて結論された。

さらに本年度は、添付文書の「製品の特徴」及び「養生訓」の検討を行う準備として、一般財団法人日本医薬情報センターより購入した「一般用医薬品添付文書情報データ（11,098品

目)」から「製品の特徴」及び「養生訓」の実例を収集し、整理を行った。漢方製剤の「製品の特徴」及び「養生訓」のモデル(案)作成にあたり、漢方製剤以外の一般用医薬品において使用されている表現を応用できるか検討することとした。一般用漢方製剤において適用されることの多い薬効群として「かぜ薬」「胃腸薬」「瀉下薬」を選択し、これらの薬効群に属する一般用医薬品のうち、その添付文書に「製品の特徴」及び「養生訓」を有する品目を抜き出した。また、一般用漢方製剤は婦人用に使用されることも多いため、この用途で使用される一般用医薬品についても同様の作業を行った。しかし、合成薬における「製品の特徴」は各有効成分に基づく説明が主であるため、漢方製剤に応用することは難しいことが分かった。次年度は、漢方製剤に特化した「製品の特徴」及び「養生訓」を独自に検討することとなった。その際、「製品の特徴」として「薬を選ぶ時の参考・目安になるような製品の特徴」を作成することを目指し、また、「養生訓」は「その薬を飲むときの注意事項」に重心を置いて作成することを目指すこととなった。

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

昨年度のアンケート調査の結果に基づき、「漢方セルフメディケーション」サイトの更新を実施した。例年に倣ってアクセス状況の解析を行った結果、本年度はサイトへのアクセス数の減少が顕著に確認された。今後、利用者のニーズや使いやすさを見極めながらサイトを更新し、広く周知活動を行う必要がある。

D-2 漢方製剤の安全性確保に関する研究

加齢は、カンゾウによる副作用発現の危険因子とされる。加齢マウスにおける GL 投与時の血中 GA 濃度については、予想に反して若齢マ

ウスより低値を示し、その傾向は投与量を変えても、またカンゾウエキスとして投与しても同様であった。GA の消化管吸収は両マウスで差はなく、盲腸内容物の酵素溶液における GL 加水分解活性が加齢マウスでは低下していることから、加齢マウスにおける血中 GA 濃度の低さは消化管内における腸内細菌叢による加水分解活性の低下に起因するものと推定された。

D-3 一般用漢方製剤の使用上の注意の見直しに関する研究

本研究において、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い、以下の4項目を研究班として提案することとした。

- 1) 「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（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 11 処方（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）においては、使用上の注意の「相談すること」（相談項）の妊産婦に関する注意喚起を削除する。
- 2) 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、使用上の注意の相談項の高齢者に関する注意喚起を削除する。ただし、企業の考えで敢えて記載する場合はそれを妨げない。
- 3) 麻黄湯において、使用上の注意の「してはいけないこと」（禁忌項）の「次の人は服用しないこと」に記載された「体の虚弱な人（体力の衰えている人、体の弱い人）」について、相談項に移し、かつ、可能な限り相談項の上位に配置する。

4) 八味地黄丸及び知柏地黄丸の禁忌項の「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」については、相談項に移す。

E. 健康危機情報

特になし

F. 研究発表

論文発表

- 1) Nose, M., Tada, M., Kato, A., Hisaka, S., Masada, S., Homma, M., Hakamatsuka, T.: Effect of Schisandrae Fructus on glycyrrhizin content in Kampo extracts containing Glycyrrhizae Radix used clinically in Japan. J. Nat. Med., 73, 834 - 840 (2019).

学会発表

- 1) 加藤明日香, 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 26 報) 加齢マウスへのグリチルリチン投与時の血中グリチルレチン酸濃度について, 第 36 回和漢医薬学会学術大会, 富山 (2019. 8)
- 2) 袴塚高志, 「一般用生薬・漢方製剤の安全使用に資するリスク区分及び添付文書の見直しについて」, 第 52 回日本薬剤師会学術大会分科会 7 「薬局製剤・漢方の普及への取り組みーかかりつけ薬剤師を目指して」, 下関 (2019. 10)

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

