

## 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 29 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 4 年目のアクセス状況を解析した結果、大きな変動はなく、固定利用客が比較的長時間利用しているという昨年度までの傾向を維持していることが分かった。また、サイト内に変化を付ける目的で、「漢方薬を選ぶ」の 8 項目を一定期間ごとに“Pick Up!”として取り上げる試みを開始した。さらに、「市販薬検索」ページに掲載されたセルフチェック対象の 39 処方の市場商品名について、データ元である「日本医薬品集」の出版中止によりデータ提供が受けられなくなったことに伴い、PMDA の一般用医薬品情報に照会し、添付文書情報の確認により製品の流通実態を調査、把握した。

漢方製剤の安全性確保に関する研究では、これまでに作製したカンゾウ配合漢方エキスの中からいくつかをマウスに経口投与し、その後の血中グリチルレチン酸 (GA) 濃度を測定して、処方による血中 GA 濃度推移の違いを検討した。その結果、各処方の血中 GA 濃度の薬物動態パラメーターのうち、0 時間から 48 時間までの血中濃度曲線下面積 (AUC<sub>0-48</sub> ( $\mu\text{g}/\text{mL}\cdot\text{h}$ )) は、配合カンゾウ量や GL 含量とよい相関を示した。一方、その最高血中濃度 (C<sub>max</sub>) やその到達時間 (t<sub>max</sub>) は、配合カンゾウ量や GL 含量とは相関せず、構成生薬の違いによる影響を受けていることが示唆された。カンゾウ配合の漢方エキス製剤の安全性確保のためには、処方単位での血中 GA 濃度推移を明らかにする必要がある。さらに処方毎の違いに寄与する要因を明らかにしなければならないことが分かった。また、若齢および加齢マウスの盲腸内容物について、アンプリコンシーケンスデータを用いた予測ゲノム解析を行い、腸内細菌叢の糖質加水分解酵素活性の予測とこれまでの実測データとの整合性について検証を行った。

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、「製品の特徴」と「養生訓（病気の予防、症状の改善等につながる注意事項）」の統一記載案作成に向けた基礎的検討を行った。前年度に、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したが、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り漢方製剤に応用することは難しいことが分かったため、今年度は、既存の一般用漢方製剤の添付文書に記載のある「製品の特徴」と「養生訓」を参考資料として改めて検討を行った。その結果、一般用漢方製剤を何らかの基準に従い分類した上で分類毎に記載案を作成する方向性が妥当と結論された。

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4年目を迎えるwebサイト「漢方セルフメディケーション」について、例年に倣ったアクセス解析を実施するとともに、「漢方薬を選ぶ」の8種類のカテゴリーを一定期間ごとにピックアップし、ホームページに変化が生まれるように工夫した。また、「市販薬検索」ページは、株式会社じほうの協力により、毎年「日本医薬品集」から39処方のデータの提供を受けて更新してきたが、「日本医薬品集」の出版が見送られ最新データが入手できなくなったことを受けて、「日本医薬品集一般薬2019」（じほう社）と「JAPIC一般用医薬品集2020」（日本医薬情報センター）に掲載された情報を「PMDA一般用医薬品・要指導医薬品情報検索」サイトに照会し、添付文書の登録の有無から39処方の製品の流通実態を調査した。

また、カンゾウ配合漢方エキスをマウスに単回経口投与した際の血中 GA 濃度推移の実例を増やし、その薬物動態パラメーターとカンゾウ配合量や GL としての投与量との比較を行った。さらに、昨年度に実施した研究より得られた若齢および加齢マウスの盲腸内容物について、アンプリコンシーケンスデータを用いた予測ゲノム解析を行い、腸内細菌叢の糖質加水分解酵素活性の予測とこれまでの実測データとの整合性について検証を行った。

さらに、一般用漢方製剤の添付文書における「製品の特徴」及び「養生訓」については、既存の一般用漢方製剤の添付文書を参考資料として、「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3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。また、セルフチェック対象の39処方について、「じほう日本医薬品集一般薬2019」及び「JAPIC一般用医薬品集2020」に掲載されている製品を書き出しリスト化し、各製品について、「PMDA一般用医薬品・要指導医薬品情報検索」サイトで添付文書を検索し、令和2年7月時点での、最新の承認状況を確認した。

## 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週令、日本 SLC）を用いた。マウスは、名城大学薬学部実験動物センターにて飼養し、適宜実験に供した。すなわち、温度・湿度ともに制御されている SPF 環境下で、個別喚起飼育ケージ内で飼育し、餌（MM-3、フナバシファーム製）と水（RO 水）は自由摂取とした。実験動物センターに到着後、少なくとも7日間の馴化を行い、各実験に供した。雌性 BALB/c マウスは、18時間絶食し、実験に供した。GL 標準品やカンゾウ配合漢方エキスは、それぞれ精製水に溶解あるいは懸濁して経口投与した。漢方エキスの投与量については、それぞれ収量が異なることから、ヒト常用量を算出し、その10倍量とした。それぞれの投与後、結果に示す時間に1.5%イソフルラン麻酔下にて下大静脈から採血し、室温下30分～60分放置した後、3,000 rpm、15分間の遠心処理をして血清とした。血清は、GA の HPLC 分析まで、 $-35^{\circ}\text{C}$ にて保存した。定量分析においては、血清に、内部標準である 2-methylantraquinone (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。

アンプリコンシーケンスデータの解析による腸内細菌叢機能予測データ解析については、テクノスルガ・ラボラトリーに依頼した。

## 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行った。

本年度は、一般用漢方製剤のうち添付文書に「製品の特徴」及び「養生訓」の記載がある製品について、その添付文書情報を23例収集した。

（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」ホームページについて、今年度は、以下の点について改善を行った。鑑別シートを基礎とした「漢方薬を選ぶ」の8項目から1つを選び、45日ごとにトップページ及び「漢方薬を選ぶ」ページに「Pick Up!」項目として強調表示することとした。

「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、昨年度に続き減少傾向が続いていたが、平均 PV 数は2程度で安定して推移しており、滞在時間「30秒未満」の割合が減っていることから、当ホームページは固定の来訪者が1日複数回、ある程度の時間をかけて使用している

傾向が強いと推測された。

閲覧に使用された OS・ブラウザの種類は昨年度と同じ傾向を示し、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であった。

「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た。アクセス元の解析では、お気に入りや URL 入力（QR コード含む）による直接アクセス数が減り、比率としては、検索エンジンを通じたアクセスの割合が増加していた。検索エンジンを通じたアクセス数そのものは増加していないことから、コロナ禍にあって、薬局や大学からの固定アクセスが減ったのではないかと推測された。総じて、アクセス状況は固定利用者を中心に落ち着いており、令和 2 年度内で大きな変動は見られなかった。

また、「じほう日本医薬品集一般薬 2019」に収載された製品数は 1,187, 「JAPIC 一般用医薬品集 2020」が 1,172 であったが、「じほう日本医薬品集一般薬 2019」収載の 164 製品、「JAPIC 一般用医薬品集 2020」収載の 96 製品は「PMDA 一般用医薬品・要指導医薬品情報検索」サイトに添付文書の登録がなく、市場には流通していないものと推察された。最終的に、確認票 39 処方では、1,182 の市場流通品が確認できた。今後も引き続き、「PMDA 一般用医薬品・要指導医薬品情報検索」サイトにおける添付文書情報を調査し、定期的に一般用漢方製剤の市場流通品を把握することが重要であると考えられた。

## C-2 漢方製剤の安全性確保に関する研究

カンゾウ配合漢方エキスの経口投与における血中 GA 濃度推移に関して、今回新たに、芍薬甘草湯、半夏瀉心湯、苓甘姜味辛夏仁湯、苓桂味甘湯、杏蘇散、六君子湯、補中益気湯、十全大補湯の 8 処方をもちいて、それぞれ絶食マウスにヒト常用量の 10 倍量を経口投与し、48 時

間までの血中 GA 濃度を測定した。

カンゾウの配合量が多く、GL 含量の高い芍薬甘草湯では、投与後 6 時間と 12 時間に二つのピークが確認され、血中 GA 濃度推移としては GL 投与の場合と類似していた。芍薬甘草湯では、構成生薬がシャクヤクとカンゾウの二味であり、そのため構成生薬による影響が少ないと考えられた。一方、配合カンゾウ量や GL としての投与量が同程度の小柴胡湯や苓甘姜味辛夏仁湯では、Cmax で約 4 倍、AUC で約 2 倍苓甘姜味辛夏仁湯の方が大きな値を示した。

その他の処方についても、血中 GA 濃度推移のパターンを比較すると、いくつかのパターンをとることが推定された。すなわち、血中 GA 濃度の明らかなピークは認めないものの、比較的長い時間に渡って血中に GA が存在するものとして、半夏瀉心湯や小柴胡湯、補中益気湯が挙げられ、また投与後 8 時間あたりに一つのピークとして現れ、24 時間以降はほとんど血中に存在しないものとして、苓桂味甘湯や六君子湯、十全大補湯や杏蘇散などが挙げられる。その中でも、十全大補湯や杏蘇散投与群では、投与後 4 時間という早期に GA の一つ目のピークが出現した。

さらに、薬物動態学的パラメーターと配合カンゾウ量と AUC0-48 を比較すると、概ねよい相関を示した。また、GL としての投与量と AUC0-48 を比較すると、その相関性は低下した。その一方で、Cmax とそれぞれ配合量や GL 投与量との間には明確な相関性は認められなかった。以上の結果は、カンゾウ配合処方の投与時に、GL の主代謝物として血中に存在する GA に着目すると、その AUC0-48 を配合カンゾウ量で推定することはできるが、Cmax を推定することは難しいということを意味する。

次に、昨年度に実施した研究より得られた若齢および加齢マウスの盲腸内容物について、アンプリコンシーケンスデータを用いた予測ゲノム解析を行った。昨年度は、加齢マウスへの

GL 単回経口投与における血中 GA 濃度が予想に反して低値を示すことが明らかとなり、また、盲腸内容物から調製した腸内細菌叢酵素液による GL 加水分解活性を実測した結果、加齢により GL 加水分解活性が低下している様子が観察されていた。今年度、若齢マウスと加齢マウスから採取した盲腸内の腸内細菌叢の  $\beta$  グルコシダーゼ活性と  $\beta$  グルクロニダーゼ活性をゲノムデータから予測比較したところ、両酵素活性ともに加齢による影響はないことが示唆され、昨年度に検討した酵素活性の実測結果とは異なる結果であった。今回の機能予測は一般的な  $\beta$  グルコシダーゼ ([EC3.2.1.21]) と  $\beta$  グルクロニダーゼ ([EC 3.2.1.31]) に関するものであり、GL を加水分解可能な  $\beta$  グルクロニダーゼの活性を反映していない可能性が考えられた。今回得られたゲノム機能予測解析との結果を検証するためには、もう一度加齢マウスを作製し、一般的な基質に対する加水分解活性と GL に対する加水分解活性を比較検討する必要があるものと考えられる。

### 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

前年度までに、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。今年度は、「製品の特徴」と「養生訓」について検討した。

医薬品添付文書における「製品の特徴」は、「使用者が製品の概要を知るために必要な内容を簡潔に記載すること」とされ（平成 23 年 10 月 14 日、薬食発 1014 第 6 号）、さらに、「使用者に当該医薬品の特徴をわかりやすく説明することを目的として、当該項目の記載内容が効能又は効果、用法及び用量、成分及び分量等に記載の一部と重複することは差し支えない

が、過度に重複することのないよう注意すること」とされている（平成 23 年 10 月 14 日、薬食発 1014 第 1 号）。一方、「養生訓（病気の予防、症状の改善等につながる注意事項）」については、「記載順序、記載項目を定めないが、必要に応じ関連項目中に記載することは差し支えない。ただし、使用上の注意の項中に記載しないこと」とされている（平成 11 年 8 月 12 日、医薬安第 96 号）。さらに、「製品の特徴」は、省略しても差し支えないものとされており、また、「養生訓」も必ず記載しなければならないものではなく、各社の判断で自主記載して良い、とされている。

これまで、「製品の特徴」と「養生訓」は記載を義務付けられておらず、また、その内容についても各社に任せられているため、同一処方であっても企業毎に記載内容が異なるケースがある。これにより、医薬品の使用者の混乱を招いているとの指摘があり、また、企業側にも記載例としての統一基準を待望する動きがあった。

実際に、一般用漢方製剤のうち添付文書に「製品の特徴」及び「養生訓」の記載がある製品について、その添付文書情報を 23 例収集して検討したところ、同じ処方に基づく製品間であってもほとんど統一性はなく、各社の特徴的な記述となっていることが分かった。「養生訓」については、元来の趣旨が「病気の予防、症状の改善等につながる注意事項」であり、多岐に渡る効能効果のうち、どれに焦点を絞って訴求するかは企業の特徴の一つであるため、統一することの意義は大きくないと考えられた。一方、「製品の特徴」については、それが依拠する漢方処方の特徴を記述するものとするれば、ある程度の標準的記載が可能であろうと考えられた。ただし、一般用漢方製剤製造販売承認基準に収載の 294 処方に関して個々に「製品の特徴」を策定するのは、リソース的に困難であることから、漢方処方にある程度の分類を行い、その分

類毎の特徴を策定することとなったが、294 処方  
の分類に関して広くコンセンサスを得ること  
ができるものの中に、本研究に適用すること  
ができるものは見出せなかった。代替案として、  
日本薬局方に収載されている漢方処方エキス  
に限定して記載案を策定することが挙げられ  
る。

#### 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

公開から 3 年以上が経過し、「漢方セルフメ  
ディケーション」のアクセス状況に大きな変動  
はなく、固定利用者による長時間使用が推測さ  
れる成熟したホームページとなった。今後は、  
今回導入した「Pick Up!」表示など、より多く  
の利用者の目に留まる工夫によって、本研究成  
果が一般用医薬品の安全で有効な利用を促進  
し、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。また、じ  
ほう社より毎年、「市販薬検索」ページに掲載す  
る 39 処方の市場流通製品のデータの提供を受  
けてきたが、昨年度より「日本医薬品集」の出  
版が見送られたことにより、最新データの入手  
が困難となったが、PMDA の添付文書情報を調  
査することにより代替可能であることが分か  
った。

##### D-2 漢方製剤の安全性確保に関する研究

カンゾウは医療用および一般用漢方エキス  
製剤の 7 割以上に使用されることから、患者に  
とって処方薬あるいはセルフメディケーショ  
ンの中で服用する可能性は高い。そのため、そ  
の副作用の発症機構を科学的に明らかにし、発  
症を未然に防ぐ努力が必要である。副作用の原  
因成分としては GL が考えられており、その代  
謝物が真の原因化合物であるとして諸説ある  
ものの、中心となっている代謝物は依然として  
GA である。われわれは、これまでに副作用を予

測する手段として配合カンゾウ量から GL 含量  
への転換を提案し、エキス製剤のインタビュー  
フォームに記載されるエキスの pH もまた一つ  
の目安となることを示している。今回、これま  
でに GL 含量やその抽出効率などを検証してき  
たエキスを用いて、いくつかのカンゾウ配合漢  
方エキス投与時のマウス血中 GA 濃度推移を観  
察した。その結果、カンゾウ配合量が血中曲線  
下面積 (AUC<sub>0-48</sub>) とよい相関を示した。また、最  
高血中濃度 (C<sub>max</sub>) については、配合カンゾウ  
量とは相関性を示さず、他の構成生薬由来の成  
分との相互作用が関わることを示唆された。現  
時点では、漢方メーカーの提供するインタビ  
ューフォームにおいても各カンゾウ配合漢方エ  
キシ投与時の血中 GA 濃度やその分布・排泄な  
どのデータは記載されておらず、あってもわず  
かに標準品やカンゾウエキスでの血中 GA 濃  
度推移しかない。漢方エキス製剤の安全使用に  
資する基礎研究としては、やはり代表的なカン  
ゾウ配合漢方エキス投与時の血中 GA 濃度推  
移をはじめとする体内動態を明らかにしてい  
く必要があるものと思われる。

##### 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

一般用漢方製剤のうち添付文書に「製品の特  
徴」及び「養生訓」の記載がある製品について、  
その添付文書情報を収集し、「製品の特徴」及び  
「養生訓」の記載案作成に関して検討した。「  
養生訓」については、企業の特徴を表現できる  
項目であるため、統一案を作成することの意義  
は大きくないと考えられた。「製品の特徴」に  
ついては、一般用漢方製剤製造販売承認基準に  
記載の 294 処方に関して個々に策定することは  
困難であるため、広くコンセンサスを得ること  
ができる分類を施して分類毎に記載案を策定  
するか、あるいは、例えば日本薬局方に収載  
されている漢方処方エキスに限定して記載案  
を策定するなどの工夫が必要と考えられた。

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

該当なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし