

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、漢方製剤の安全な適正使用を推進する「安全に使うための漢方処方確認票（確認票）」、及び、漢方処方の使い分けを支援する「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）」をメインコンテンツとして平成 29 年 1 月に立ち上げたホームページ「漢方セルフメディケーション」の周知と普及を通じて、一般用漢方製剤の安全使用に寄与する。まず、一般用漢方製剤の使用上の注意の改訂に対応して確認票の内容を更新した。次に、「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アンケート調査を実施し、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ことを把握した。さらに、ホームページのアクセス解析を行ったところ、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となり、PC とスマートフォンの両方に対応した仕様でホームページを作成したことが功を奏していることが分かった。令和元年 5 月をピークにアクセス数は減少に転じたものの、公開 4 年目の令和 2 年度までには落ち着き、固定利用客が比較的長時間利用している状況であることが分かった。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、漢方薬を選ぶためのページに「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、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!”として取り上げる仕様に改訂した。

漢方製剤の安全性確保に関する研究では、生薬カンゾウ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の一つとして「高齢者」が挙げられていることに着目し、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、カンゾウの主成分であるグリチルリチン酸（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、腸内細菌叢の糖質加水分解酵素活性の実測値から、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ものと推定された。また、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 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（AUC₀₋₄₈）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_{max}）やその到達時間（t_{max}）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。

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い、さらに、それぞれのケースでの副作用情報を精査した上で検討し、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。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。

また、一般用漢方製剤の添付文書における「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。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、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

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関連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」の改訂を行う。

また、平成29年1月に開設した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収集し、これらを参考にしてサイトの更新を行う。

さらに、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を行い、加えて、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う。

また、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）濃度推移について検討する。

さらに、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、各々のケースにおける副作用情報を調査した上で結論を下す。

また、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、化学薬品における添付文書、及び、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う。

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する。

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

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。

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、webサイトへのアクセス数を、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、職業、サイトを知ったきっかけ、サイトの評価、サイトの使用目的について、利用者の自発的な意見を収集した。

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、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

雌性BALB/cマウスを18時間絶食した後、GLやカンゾウ配合漢方処方エキス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°C 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。

加齢マウスとして、雌性BALB/cマウス(6週齢, Japan SLC)を80週齢以上長期飼育したものをを用いた。若齢マウスとしては、同系統マウスの8週齢のものと使用し、同様に、18時間絶食して実験に供した。

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°C 、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°C 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。腸内細菌叢群集解析においては、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)を実施した。

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、国立衛研生薬部員より構成された研究班を組織し、「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」について班会議を開催して検討した。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

さらに、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「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、また、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、記載案の検討を行った。

（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

「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。いずれもサンシン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。

また、「漢方薬を選ぶ」のページについて、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、トップページにイラストを掲載

した。

さらに、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」ホームページ利用状況について公開2年目にアクセス解析を行ったところ、順調にアクセス数が増伸し、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た。

一方、3年目のアクセス解析では、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年目の水準まで下がっていた。

4年目のアクセス解析では、前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。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、コロナ禍にあつて、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。

さらに、ホームページ利用者に対して平成30年度にアンケート調査を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。

また、「じほう日本医薬品集一般薬2019」に収録された製品数は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」収録の164製品、「JAPIC一般用医薬品集2020」収録の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

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 (100 mM) 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 (100 mM), さらに精製水を用いて検討した。

その結果, 両 pH 条件において, 100 mg/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, 10 mg/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* などではなく, 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。

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, さらに, 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 処方を用いて, 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, C_{max} 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 時間あたりの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 AUC_{0-48} 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 AUC_{0-48} を比較すると、その相関性は低下した。その一方で、 C_{max} 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 AUC_{0-48} を配合カンゾウ量で推定することはできるが、 C_{max} を推定することは難しいということを意味する。

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以下の研究を行った。

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 C_{max} 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。 C_{max} や AUC_{0-48} 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 t_{max} 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。

次に、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。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。これを受けて、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 β グルコシダーゼ活性と β 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、酵素活性の実測結果とは異なる結果となった。今回の機能予測は一般的な β グルコシダーゼ ([EC3.2.1.21]) と β 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 β 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。

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

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った。

そこで、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。

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った。

そこで、改めて副作用情報を精査した結果、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。

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、芎帰調血飲及び芎帰調血飲第一加減）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。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た。そこで、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。

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か議論された。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った。

そこで、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、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。

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。

添付文書の「製品の特徴」及び「養生訓」の記載案の検討を行うため、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記載の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。

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

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。

「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。

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。

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。

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AUC₀₋₄₈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。その他の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結果、カンゾウ配合量が血中曲線下面積 (AUC_{0-48}) とよい相関を示した。また、最高血中濃度 (C_{max}) 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。

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。

また、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。

また、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、企業の特色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

- 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) 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)
- 2) 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).
- 3) 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)
- 4) 袴塚高志, 「局方生薬に関する最近の話題と天然物医薬品のリスク区分について」, 第 34 回生薬に関する懇談会, 東京 (2018. 12)

- 5) 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).

- 6) 袴塚高志, 「一般用生薬製剤・漢方製剤の承認基準と安全使用について」, 日本漢方生薬製剤協会安全性委員会第 100 回委員会記念講演会, 東京 (2018. 11)

- 7) 小林立沙, 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 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

該当なし