

# 漢方製剤の現状と将来

宮本悦子

Consideration to Herbal Remedies

Etsuko Miyamoto

## I はじめに

近年の漢方薬使用の増加の背景には、漢方製剤（エキス剤）が健康保健適用薬剤として認可されたことが大きな原動力となっていることを否定できない。現在、薬価基準（昭和59年6月版）<sup>(1)</sup>に収載されているエキス製剤は顆粒剤、細粒剤、丸剤を含めれば777品目（149種）にもものぼる。元来、漢方薬は主に漢方医という、ごく限られた専門医によって使用され、患者、一人一人に応じた処方となされてきた。経験的な治療法とはいえ、過去の膨大な資料に基づき、詳細に分類された症状、および病態の変動に対応するといった処置は近年、一般の合成医薬品で注目され、研究されている薬剤投与計画の個人化という、疾患の治療においては最も重要な点をすでに遂行してきたことになる。しかしながら、保険適要の認可は、漢方薬の医薬品としての地位確立の足場を与える一方ではこれらの漢方薬の使用法に対して、ほとんど専門外といえる西洋医学を学んだ医師によって一般の医薬品同様に扱われはじめたために、副作用の発現という結果をもたらすことになった（勿論、漢方には副作用が無いはずは<sup>(2,3)</sup>なく、漢方の分野では経時的な病態の変化の観察に基づき、投与内容が変更されている）。この原因には漢方薬にはあたかも副作用が存在しないか、あるいは、きわめて小さいという誤った考え方の存在と、合成医薬品の使用では改善されない症例に対して試用するといった事情があったように思われる。更に、漢方薬の副作用の問題は医師による使用以外でも報告されるようになった。医薬品の安全対策の一政策として昭和53年より、厚生省は薬局モニター制度（図1：全国、2,477のモニター薬局の薬剤師が所定の報告を年2回、厚生省あてに報告する制度）<sup>(4)</sup>を開始したが、漢方薬によると考えられる副作用の報告例はこの3年間、常に上位をしめるにいたっている。<sup>(4-8)</sup>これらの情報の集積は限られた領域において報告されてきた漢方薬に関する実験結果や治験報告に対して改めて目を向けさせるとともに漢方薬に対するより活発な研究を促すことになった。日本東洋医学協会が設立され、現在では、11の研究機関が加盟している（表1）。これらの研究機関には漢方医学を専門とする病院をなんらかの形で併設、あるいは隣接させており、そこには東西両医学を学んだ医師を常駐させている。またその中には一般薬とは独立した調剤室および専任の薬剤師をおく所まである。しかしながら、このように研究機関等の増加、充実にもかかわらずいわゆる医薬品との比較を簡単に行うことのできないなどの問題点も、なお、多く存在している。

ここでは、それらの問題点の出発点になると考えられる漢方薬の品質（原料の規格、製剤化の方法等）にかかわる事柄、あるいは、薬理効果の判定に関する問題点にふれる。また、生薬から抽出される有効成分にまつわる研究について、筆者が携ったことのある人参（Ginseng Radix）を中心に述べてみたい。

図 1

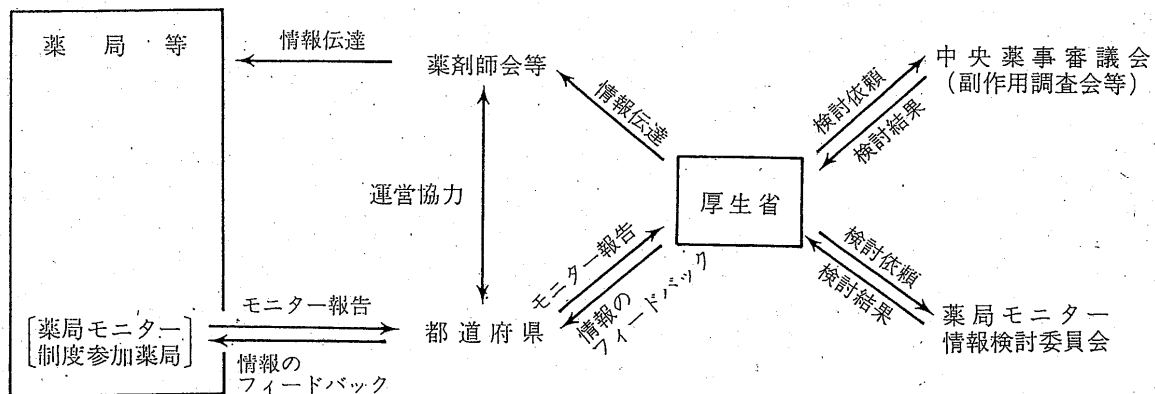


表 1 日東医協加盟研究機関

愛媛県立中央病院東洋医学研究所	愛媛県
社会福祉法人神奈川県総合リハビリテーションセンター	神奈川県
北里研究所附属東洋医学総合研究所	東京都
近畿大学東洋医学研究所	大阪府
静岡薬科大学漢方研究所	静岡県
筑波大学理療科教員養成施設	茨城県
東洋医学臨床研究所（映寿会病院）	石川県
富山医科薬科大学附属和漢診療室	富山県
富山医科薬科大学和漢薬研究所	富山県
日本漢方医学研究所	東京都
兵庫県立東洋医学研究所（兵庫県立尼崎病院）	兵庫県

## II 漢方製剤の品質

漢方製剤の品質を規制する要因の第1番目は、なんとんでも原料生薬の品質を如何にコントロールできるかという点にある。今日、漢方製剤の原料供給については、その80%余りを輸入という手段に依存しており、その品質の確保にはかなりの困難さがつきまとうものと考えられる。米田はこの点の重要性に着目し、漢方製剤の効能の再現性を確保するために原料生薬の国産化を図り、常に品質の安定したものを供給すべきであることを強調している。現在、漢方製剤、特にエキス剤、を市場に供給している製薬メーカーは31社にのぼる（このうち、100種以上のエキス製剤を製造しているメーカーは2社、50種以上が1社、それ以下は28社という内訳である）。更に同一の処方内容、製品名、を持つ製剤を10社以上が提供している品目は149種中、23種と全体のおよそ2割を数えている。したがって、各メーカーの製剤技術の格差、

あるいは製造工程の違いを考慮すれば、漢方製剤の品質の変動は十分に予測できるものである。<sup>(9-13)</sup>

また、仮に、製剤技術を規制しえたとしても、原料生薬の供給の安定化がなされない限り品質の変動は避けられないものと考えべきである。極端に言えば同一メーカーでさえも、一般の合成医薬品のように一律の品質を供給できない可能性がある。このような状況から何らかの定量的手段を開発し、漢方製剤の品質を評価することが必要である。

一般的には局方等に列挙された方法により、その適否を判断することになる。しかしながら、これらの規定は主には定性的な反応であり、原料生薬の品質の定量といった点ではごく限られた生薬（黄連、黄柏、麻黄）に対して規定されているにすぎない。このこと自体、漢方製剤の品質の明確化を遅らせる原因の1つになっていると思われる。このような現状に対処するために、現在では各種のクロマトグラフィ法が広く採用され、化学的分析手段による品質の検討がなされるようになった。なかでも、高速クロマトグラフィ法（HPLC）を用いた3次元表示による成分の解析手法は今後、生物学的試験法の結果との相関性を検討する上で有力な方法になるものと思われる。このように化学的分析機器の高精度化や分析手法の発達は生薬原料中の有効成分の同定、定量、抽出、といった操作を簡略化し、成分による生薬の分類を可能とした。<sup>(16-18)</sup>しかしながら、漢方処方の本質を考えると、化学的な分析手段にのみ依存する評価法は、きわめて高い危険性を有するものと思われる。その理由の1つは漢方処方製剤による治療効果は同定、あるいは定量しうる成分にのみ依存するとは限らないという点である。医薬品製造指針によれば、漢方処方は処方そのものを1つの医薬品として判断しており、共存する各種成分による総合的な効果を効能としている。事実、人参（Ginseng Radix）に関してラットを用いた実験では有効成分であるサポニンの精製の程度に依存して、肝脂質合成等の作用が特異的に変動することが報告されている。<sup>(20,21)</sup>このことは化学的な分析のみでは定量しえない微量の成分による効果を見落とす危険性があることを示唆するものである。勿論、野口が指摘するように甘草ではグリチルリチンといった指標となる特定の成分を製造工程の各段階でチェックし、最終製品をコントロールしていくことは極めて有効な方法であるが、依然として共存成分の変動という問題点を解決することにはならない。近年、生物活性を利用したスクリーニング法の検討が盛んに行われるようになってきた。一般の合成医薬品で用いられるような検定法ではその効果が検出できないような場合でも、たとえば、細胞膜に対して特異的な反応を示すことがあり、その結果として薬物代謝能、増殖能に影響を与えることが明らかになってきた。<sup>(22)</sup>溶血性あるいはその保護作用<sup>(23-25)</sup>といった細胞レベルでの生物活性が漢方製剤の薬効と何らかの相関性を示すのであれば、製剤の品質を検討する上で再現性のある手段になると思われる。今後は、既に蓄積しているデータの分類を行い、漢方製剤の薬効（すなわち品質）を検討できる生物学的な検定法を確立することが急務である。一方、含量の均一性という問題に目をうばわれ、忘れられがちであったエキス製剤の崩壊性、溶解性といった製剤学的な問題点についても検討する余地があると思われる。<sup>(26)</sup>

### III 漢方製剤の薬効

合成医薬品では患者における治療レベルを知る指標として、血中薬物濃度のモニタリングという手段を利用し、また、それらのデータを活用して Pharmacokinetic な解析を行い、患者個人

の投与計画に feed back させることができる。しかしながら、漢方製剤ではその性格上、吸収、分布、代謝、排泄、といった薬動力学的な解析は、その製剤の薬効と関連づけるための有効な手段とはならない。確かに抽出された成分を用いた体内動態の研究は、やがては解明されていくであろう漢方製剤の薬理作用に対する基礎的な研究の一環とはなるが、実際に投与する製剤中の成分含量は少なく、1成分単独で強い薬理効果を示すものはほとんどないものと考えられる。また、成分数やその量を限定できないことから成分間におこるであろう薬物相互作用、あるいは個々の成分が生体からうける影響因子を解析することは到底できないことである。したがって、漢方製剤に対しては必然的に Pharmacodynamic な解析が優先することになる。合成医薬品に比べて著明な効果を示さないとすれば、それにとってかわることのできる生体側の因子の検索が必要となる。前項で紹介したように、一般的な生物学的検定法では効果の認められない処方製剤の中には細胞膜に対して特異的な反応を示すものがあり、細胞の性質の変換<sup>(27)</sup>、代謝系の変化、細胞膜の保護作用などが示されてきた。この様な機能的な変化は生体では酵素活性に対して何らかの影響を与えるものと思われる。したがって、そのような生理的な因子を治療レベルの index<sup>(28)</sup> として使用できる可能性は十分にある。合成医薬品にとっても生体の反応は複雑である。青柳は細胞レベルから生体の全体像を生化学的にとらえ、複雑な生体反応を解析する探索法の開発を試みた。病態モデル動物を用い、症病と多数の酵素活性の変動の関連性を検討し、治療に応用するにいたった。近年、病態モデル動物は比較的簡単に作り出すことができ、培養細胞レベルでの実験とをあわせて丸ごとの標本を使用することも可能となった。また、分析技術の向上により、種々の酵素活性を精度よく測定できるようになった。漢方製剤ではその臨床報告は年々、増加するとともにより詳細になっており、それらの情報をもとに、疾病に関連した酵素群の検索および酵素レベルの変動と薬効との相関性を検討することは、可能になりつつあると思われる。このような検討は元来、経験的な分類に依存しがちな漢方製剤による治療に対して生物活性の測定を応用することで統一的な評価を可能にすることになる。また、漢方製剤による薬効はいままで以上に確固たるものになるであろう。

#### IV 人參成分について

人參 (Ginseng Radix) 中に含有されるサポニン, ginsenosides, の中には培養 Morris 肝癌細胞 (MH<sub>1</sub>C<sub>1</sub>) に作用し、形質学的変化および形質転換 (reverse transformation) を誘導するという興味ある事実が報告<sup>(27)</sup>されてきた。癌治療に対する薬剤の選択は長い間の研究課題である。薬剤による制癌効果はその大部分が癌細胞を死滅させるかあるいはその増殖を阻止させるものであり、正常細胞への副作用といった問題が残されている。したがって ginsenosides による癌細胞の形質転換 (正常化) という現象は注目すべきものである。中国ではすでにこの人參を含めて122種余の生薬が癌治療に供給されており使用状況の詳細が記されている。この人參に対しては古くから有効成分の検索がなされている。その有効成分はサポゲニンをオレアノール酸、あるいは、ダンマラン系トリテルペンとするサポニン群である。薬理作用に関する研究も数多く報告<sup>(29,30-33)</sup>されてきた。ginsenosides のように多くの基礎的な研究をもつ成分ではもはや、漢方製剤とは独立した1つの単一成分からなる医薬品といっても過言ではない。したがって、ginsenosides には物理化学的性質、あるいは体内動態の解析といった薬剤学的立場から、検討することは無意味ではない。筆者は ginsenosides が酸性で分解<sup>(34,35)</sup>することに着目し、水溶液

中での安定性に対して検討を加えた。<sup>(36)</sup> ginsenosides が経口的に投与されてきたことを考え、胃酸による分解と水溶液中に保存した場合を想定し、主に酸性から中性にかけての安定性に検討を加えた。このことは投与剤形の選択等、製剤化にとっては重要な点である。Ginsenoside Rg<sub>1</sub>, Rb<sub>1</sub>, Rb<sub>2</sub> (図 2) をモデル化合物として選択し、水溶液の pH を 1 から 7 まで変化させてその安定性を検討した (図 3)。その結果、酸性の条件化ではいずれの ginsenosides も速やかに分解し、その分解の速さは pH 1 では半減期わずか 30 分であることが明らかとなった。また、ginsenosides の分解には構造依存性は認められない。また、図 4 のクロマトパターンは酸性条件化の分解の複雑さを示すものである。この事実は過去に報告された薬理効果が intact な ginsenosides によるものかどうかについての検討の必要性を指摘するものである。また、酸性溶液中での分解挙動は投与剤形あるいはその経路の選択に対して示唆を与えるものである。また、近年、数種の ginsenosides に関する体内動態について報告されており、<sup>(37-40)</sup> それらの詳細な解析は、薬効と各種 ginsenosides との間の構造相関性をうることによって、治療に最適な ginsenoside の選択への足がかりになるであろう。

図 2

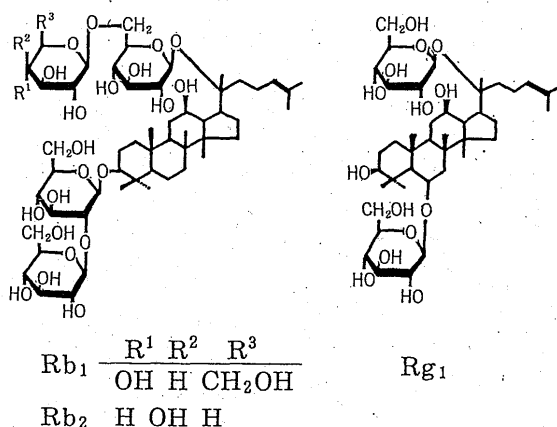
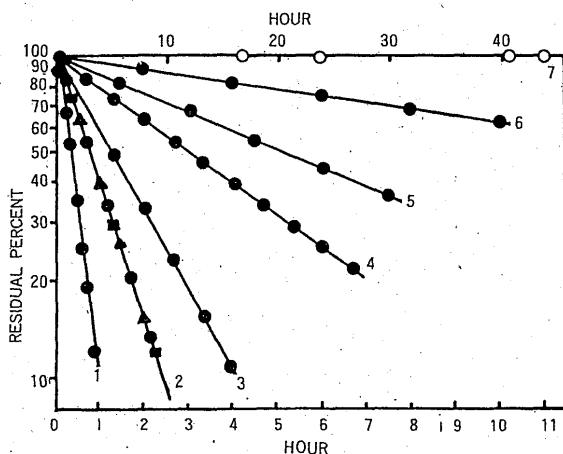
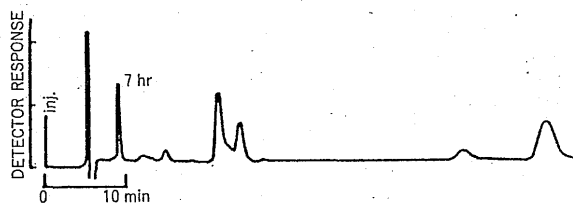
Chemical structures of ginsenosides Rg<sub>1</sub>, Rb<sub>2</sub>, and Rb<sub>1</sub>.

図 3



Apparent first-order plots followed by HPLC assay for degradation of Rg<sub>1</sub> at various pH values, 37° and ionic strength of 0.15. The HCl-KCl solution was used at 1 (pH 0.85) and 3 (pH 1.48). The 0.15 M phosphate buffer solution was used at 4 (pH 1.81), 5 (pH 2.04) and 6 (pH 2.34). The artificial gastrointestinal fluids in JP. X were used at 2 (pH 1.22) and 7 (pH 6.84). The initial concentration: (●); 1 × 10<sup>-4</sup> M, (▲); 2 × 10<sup>-4</sup> M, and (■); 3 × 10<sup>-4</sup> M.

図 4



Typical HPLC chromatogram of 80%  
degraded Rg<sub>1</sub>

## V おわりに

漢方エキス製剤の健康保険の適用はその使用に対する十分な情報が提供されないまま、漢方製剤を市場に送り出す手助けをした。そのため、副作用の発現という好ましくない問題を作りだすことになった。しかしながら、漢方製剤使用による混乱は医薬品の薬効という重要な指標を見直す格好の機会を与えたといつてよいであろう。今後、更により正確で、意味のある情報の蓄積およびこれらの情報を十分に生かすうる的確な化学的、生物学的試験法の開発が望まれる。

## 文 献

- (1) 「薬価基準」(新日本法規出版株式会社)(1984).
- (2) 菊谷豊彦, 日本薬剤師会雑誌, vol. 34, p. 633 (1982).
- (3) 菊谷豊彦, 日本薬剤師会雑誌, vol. 34, p. 727 (1982).
- (4) 厚生省薬務局, 薬局, vol. 31, p. 217 (1980).
- (5) 平井俊樹, 薬局, vol. 32, p. 627 (1981).
- (6) 辻武裕司, 薬局, vol. 33, p. 315 (1982).
- (7) 木戸晴康, 薬局, vol. 34, p. 371 (1983).
- (8) 桑原建, 薬局, vol. 35, p. 783 (1984).
- (9) 米田該典, 日本薬剤師会雑誌, vol. 34, p. 221 (1982).
- (10) 月刊薬事, vol. 25, p. 2077 (1983).
- (11) 野口衛, 月刊薬事, vol. 25, p. 2283 (1983).
- (12) 野口衛, 月刊薬事, vol. 25, p. 3379 (1983).
- (13) 野口衛, 月刊薬事, vol. 26, p. 163 (1984).
- (14) 第十改正「日本薬局方」(日本公定書協会)(1981).
- (15) 柴田承二, 月刊薬事, vol. 26, p. 807 (1984).
- (16) 柴田承二, 日本薬剤師会雑誌, vol. 35, 139 (1983).
- (17) 柴田承二, 日本薬剤師会雑誌, vol. 35, p. 273 (1983).
- (18) 「薬用天然物質」(南山堂)(1982).
- (19) 「医薬品製造指針」(日本公定書協会編, 薬業時報社)(1982).
- (20) H. Oura, K. Tsukada, H. Nakagawa, *Chem. Pharm. Bull.*, vol. 20, p. 219 (1972).
- (21) T. Yokozawa, H. Seno, H. Oura, *Chem. Pharm. Bull.*, vol. 23, p. 3095 (1975).

- (22) H. Abe, S. Odashima, S. Arichi, *Planta Medica*, vol. 34, p. 287 (1978).
- (23) T. Namba, M. Yoshizaki, T. Tomimori, K. Kobayashi, K. Mitsui, J. Hase, *Chem. Pharm. Bull.*, vol. 21, p. 459 (1973).
- (24) H. Abe, M. Sakaguchi, H. Konishi, S. Arichi, *Planta Medica*, vol. 34, p. 1601 (1978).
- (25) H. Abe, M. Sakaguchi, M. Anno, S. Arichi, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch.*, vol. 316, 262 (1981).
- (26) 堀一夫, 中村敬, 松本仁, 大西善明, *医薬ジャーナル*, vol. 19, p. 1125 (1983).
- (27) S. Odashima, Y. Nakayabu, N. Honjo, H. Abe, S. Arichi, *Eur. J. Cancer*, vol. 15, p. 885 (1979).
- (28) 青柳高明, 第4回和漢研究所特別セミナー, 講演要旨 (1984).
- (29) 宮田斎門, 「抗ガン生薬とその処方例」(科学書院) (1981).
- (30) M. Yamamoto, M. Masaka, K. Yamada, A. Hirai, A. Kumagai, *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, vol. 28 (11), p. 2238 (1978).
- (31) M. Ikehara, Y. Shibata, T. Higashi, S. Sanada, J. Shoji, *Chem. Pharm. Bull.*, vol. 26, p. 2844 (1978).
- (32) E. V. Avakian, Jr., E. Evonuk, *Planta Medica*, vol. 36, p. 43 (1979).
- (33) O. Tanaka, M. Nagai, T. Ohsawa, N. Tanaka, K. Kawai, S. Shibata, *Chem. Pharm. Bull.*, vol. 20, p. 1204 (1972).
- (34) S. Sanada, N. Kondo, J. Shoji, O. Tanaka, S. Shibata, *Chem. Pharm. Bull.*, vol. 22, p. 421 (1974).
- (35) E. Miyamoto, S. Odashima, I. Kitagawa, A. Tsuji, *J. Pharm. Sci.*, vol. 73, p. 409 (1984).
- (36) Y. Takino, T. Odani, H. Tanizawa, T. Hayashi, *Chem. Pharm. Bull.*, vol. 30, p. 2196 (1982).
- (37) T. Odani, H. Tanizawa, Y. Takino, *Chem. Pharm. Bull.*, vol. 31, p. 292 (1983).
- (38) T. Odani, H. Tanizawa, Y. Takino, *Chem. Pharm. Bull.*, vol. 31, p. 1059 (1983).
- (39) S. Hiai, H. Yokokawa, H. Oura, Y. Kawashima, *Chem. Pharm. Bull.*, vol. 31, p. 168 (1983).