

ハーブ・生薬・サプリメントのリスクのレギュラトリーサイエンス

津谷喜一郎,^{*,a} 詫間浩樹^b

Regulatory Sciences in Herbal Medicines and Dietary Supplements

Kiichiro TSUTANI^{*,a} and Hiroki TAKUMA^b

^aDept. of Drug Policy and Management (DPM), Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033, Japan, and ^b Research Unit of Social and Administrative Pharmacy Science, College of Pharmacy, Nihon University, 7-7-1 Narashinodai, Funabashi City 274-8555, Japan

(Received February 18, 2008)

Regulatory science began in the late 1980's in the pharmaceutical area in Japan. It aimed not only at vertical, top-down regulation but also horizontal regulation to suit the social value system. Herbal medicines and dietary supplements are two areas where regulatory science is still not well developed and used. Risk perception, risk assessment and risk management in these areas are often neglected by regulators, academicians and the public. Since the risk of using herbal medicines and dietary supplements is a global concern, development of a global regulatory system is needed. In this paper, we introduce the current situation of several projects which deal with regulatory science in herbal medicines and dietary supplements, namely: (1) Herbal ATC (HATC) classification project initiated by Uppsala Monitoring Centre (UMC) which led to the development of the provisional HATC code of 228 Kampo formulae and Standard Kampo Formula Nomenclature (SKFN) in Japan, (2) WHO/WPRO International Standardization of Terminology (IST) which resulted in the publication of "WHO Internal Standard Terminologies on Traditional Medicine in the Western Pacific Region Forum for Herbal Harmonization", (3) Forum for the Harmonization of Herbal Medicines (FHH), (4) CONSORT extension for herbal medicines, (5) ICH M5 (Data elements and standards for drug dictionaries), and (6) activities on nomenclature at the International Organization for Standardization (ISO). However, there is a lack of coordination among these projects. Therefore, harmonization of all projects aimed at harmonizing and standardizing all aspects of regulatory science for herbal medicines and dietary supplements is recommended. However, careful consideration should be given to each unique local situation.

Key words—herbal medicines; risk; regulatory science; standard kampo formula nomenclature (SKFN); forum for the harmonization of herbal medicines (FHH)

1. はじめに

「レギュラトリーサイエンス」という用語は、日本では内山 充が1987年に薬学の領域で創生し、またそれと独立してほぼ同時期に米国でも原子力発電所や遺伝子組換え食品の分野などで“regulatory science”が生まれた。そこでは、トップダウンの「縦の規制」(regulation)ではなく、市民を含めての「横の調整」(regulation)も指向されている。¹⁾その後発展し、日本では1998年に日本薬学会にレ

ギュラトリーサイエンス部会が設立、2005年には東京大学大学院薬学系研究科に医薬品評価科学(pharmaceutical regulatory science)講座が開設されている。

医薬品と食品の間に存在する広い領域を1つの言葉で表すのは難しい。本シンポジウムでは「ハーブ・生薬・サプリメント」と呼んでいる。前2者は天然物、後者は一部、天然物という領域である。この領域の副作用や安全性など、リスクに関連する分野をレギュラトリーサイエンスからみるとどうであろうか? 本稿ではいくつかの世界的なプロジェクトも紹介しながら論ずる。

2. リスクの「点」から「予防の仕組み」まで
2007年1月に出版され、評判になった『健康食

^a東京大学大学院薬学系研究科医薬政策学(〒113-0033 東京都文京区本郷7-3-1), ^b日本大学薬学部薬事管理学ユニット(〒274-8555 船橋市習志野台7-7-1)

*e-mail: tsutani-tky@umin.ac.jp

本総説は、日本薬学会第127年会シンポジウムS9で発表したものを中心に記述したものである。

品中毒百科』(丸善)という本がある。著者は筑波大学名誉教授の内藤裕史で、長年、医薬品の毒性学を研究され、日本臨床薬理学会の前身である臨床薬理研究会の1970年の創設に当たっても貢献されている。健康食品による健康被害について網羅した価値の高い本である。その表紙と序文の一部を Fig. 1 に示す。

ここに「個々の事例という点と点を結ぶ細い糸を探し出し、その糸をたぐって布を織り、織りなす綾を読み取って鳥瞰図のようなものができれば、被害を未然に防ぐ仕組みもできるし、未知の健康被害が発生したときの対応も容易である」とある。この「点⇒糸⇒布⇒鳥瞰図⇒未然に防ぐ仕組み」という方法についてまず考えてみよう。

筆者は、1984-1990年にフィリピン・マニラに所在する世界保健機関西太平洋地域事務局(WHO Regional Office for the Western Pacific; WPRO)で初代の伝統医学担当医官として勤務していた。事務局は、いくつかの世界的な医学雑誌をスタッフに回覧するシステムを持っていた。その中で1989年に偶々、*British Medical Journal*に“Hepatotoxicity of herbal remedies”という論文をみつけた。²⁾ Fig. 2 に示す。英国で“stress relieving”作用を持つとして市販されていた“skullcap”を含む生薬製剤による肝機能障害の副作用の報告である。*Scutellaria* という属名が書いてあり、これはなんだろうと、日本から持っていった中国発行の『中薬大辞典』(1977, 日本語訳は1985)で調べたてみた。ここでの記載を Fig. 3 に示す。そこから漢名の黄芩(オウゴン)と同じ属であることが分かった。筆者は医学部卒業

「個々の事例という点と点を結ぶ細い糸を探し出し、その糸をたぐって布を織り、織り成す綾を読み取って鳥瞰図のようなものが出来れば、被害を未然に防ぐ仕組みも出来るし、未知の健康被害が発生したときの対応も容易である。」

内藤裕史. 健康食品中毒百科, 2007 - 序文



Fig. 1. Encyclopedia of Toxicology of Dietary Supplement

後、北里研究所付属東洋医学総合研究所で漢方医学を3年ほど研修したことがあり、黄芩について知っていた。内藤の表現を借りれば、「事例の点と点を結ぶ細い糸」が分かりかけた段階であった。

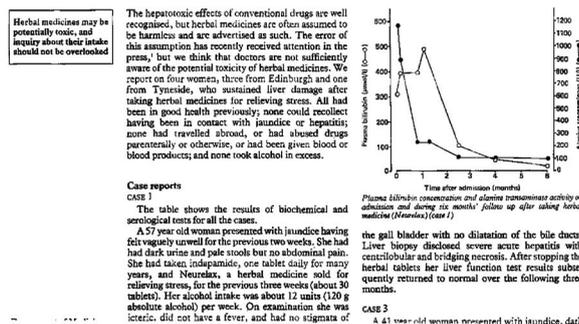
その後、日本帰国後、日本で黄芩を含む漢方薬の副作用報告など文献調査を含めて、論文とし、「臨床薬理」誌に1996年に発表した。³⁾ Fig. 4 に示す。「糸から布」まであたりには進んだと思われる。しかし、このリスクに関する行政によるアクションはいまのところまだ取られていない。

すなわちレギュラトリーサイエンスとしては動か

Lesson of the Week

Hepatotoxicity of herbal remedies

F B MacGregor, V E Abernethy, S Dahabra, I Cobden, P C Hayes



British Medical Journal 1989; 299:11156-7

Fig. 2. Kalms and Neurelax for “Stress Relieving” Contains Skullcap (*Scutellaria* genera)



江蘇新医学院(編). 中藥大辭典 下冊. 上海科學技術出版社, 1977. p.2017-9

Fig. 3. *Scutellaria* genera in Zhonyao Datudian (Dictionary of Chinese Medicines)

フォーラム

Scutellaria 属の生薬による肝障害ならびに同属の
オウゴン含有漢方処方による肝機能障害について

矢船明史 (北里研究所バイオアトミックセンター臨床薬理部*,
東京大学医学部薬剤疫学講座)

津谷喜一郎 (東京医科歯科大学難治疾患研究所情報医学研究部門
臨床薬理学)

(受付: 1996年4月10日)

はじめに
1976年に漢方エキス製剤が本格的に保険薬価
に記載されて以来、漢方処方が臨床において広く

発行の No. 111 の中で“漢方薬の副作用”が取り
上げられており、間質性肺炎および膀胱炎様症状
をはじめとする副作用に関して注意を促してい

臨床薬理 1996; 27(3): 635-45

Fig. 4. Hepatic Disorder Caused by *Scutellaria* genera

なかったのである。いくつかの理由が考えられる。内藤のいう「鳥瞰図」ができていなかったためであろうか？ レギュレーターが関心を持たなかったためであろうか？ 関心を持ったとしても「どの程度」のリスクであれば薬事行政が動くかのクライテリアに満たなかったのであろうか？ そもそもそういうクライテリアが存在しなかったためであろうか？

3. リスクに対する研究の3つの方向

この領域におけるリスクに関する研究には、3つの方向があると考えられる。

第1は、内藤が述べているように点から面へと丁寧に積み重ねる方法である。この場合、その積み重ねの方法が「明示化」されているのが望ましい。1990年代から始まる世界的な「エビデンスに基づく医療」(evidence-based medicine; EBM)の情報インフラと称される「コクラン共同計画」(The Cochrane Collaboration)のようなシステムティックレビューの分野ではデータ入手方法の明示が望まれる。つまり誰が行っても同じデータが得られる再現性が期待されるのである。内藤の本は価値の高いものであるが、このデータ入手方法が記載されていない。問い合わせたところ、基本的にはPubMedと医学中央雑誌によるとのことであるが、検索式を含めて記載してあるとよりよい「鳥瞰図」ができ、読者は次に何をどう検索すればよいか分かり、その使い勝手も向上するであろう。

第2は、リスク対応のシステムをグローバルに構築するための「システムの研究」である。先に黄芩

の事例を紹介したが、ほかにもリスクを持つ多くの生薬などが世界的に広く用いられているはずである。つまり「ハーブ・生薬・サプリメント」の領域のリスクは、ある1つの国に限られるのではなくより世界的な問題であるということである。したがって、個々の生薬のリスクではなく、この領域のリスク全体に対するグローバルなシステムの構築が必要であり、そのためのシステム構築の研究が望まれる。

第3は、ファーマコジェネティクス(pharmacogenetics, 薬理遺伝学)により患者を個別化し安全性を高める研究である。1990年代からこの領域の研究が進んだ。またそこにおける解決すべき課題も論じられている。サプリメントはneutraceuticalとも称され、その領域では“neutrigenetics”という言葉もでき、遺伝子検査により、有効と推測される患者 positive responder を選び出し服用する、また有害と推測される患者 negative responder を選び服用しないあるいは用量を下げるなどの「個別化」へのアプローチも取られるようになった。しかしこのアプローチは、ファーマコジェネティクスについてと同じく、多くの問題を解決しなければならず、実用化には時間が掛かろう。遺伝子検査の分析妥当性、臨床的妥当性、臨床的有用性の確認が必要である。⁴⁾ この遺伝子関連の領域は現在は“fashionable”ともいえるが、「夢を語る」だけでは科学者として無責任であろう。

本稿では以下、第2のアプローチを中心に論ずる。

4. リスクの認知・評価・管理

リスクはその発見からアクションまで3つのステージに分けると分かり易い。Fig. 5に示す。

第1に、リスクの「認知」(risk perception)である。崖の上にある岩が落ちてくるかもしれない、というリスクに気づき、認知するのである。崖の下の人々は岩を指差してリスクに気付いている。

第2に、リスクの「評価」(risk assessment)である。岩が落ちてくるとその被害の大きさ(magnitude)はどの程度で、また落ちてくる確からしさ(certainty)や確率(probability)はどの程度かと、リスクを評価する。ここでは崖の下で2人が相談しているが、相談以外に種々のデータを使うこともできよう。

第3に、リスク管理(risk management)である。評価に基づき、逃げようと決断し崖から離れるというアクションを取ることである。

リスクに対しては、医師、薬剤師、行政、企業、患者、消費者、など様々な人々や機関によりアクションがなされる。例えば2007年3月に厚生労働省から、輸入販売元の中外製薬に対して「10歳以上の未成年の患者には原則として使用を差し控えること」と添付文書の警告欄を改定するとともに緊急安全性情報を医療機関に配布するよう指示したことは、行政によりリスク管理がなされたものである。2008年2月に、中国産のギョーザの毒性が伝えられ、「中国からの冷凍食品は怖いから買うのを辞めよう」というのは消費者によるリスク管理である。

5. Web上の漢方製剤の有害事象のラインリスト

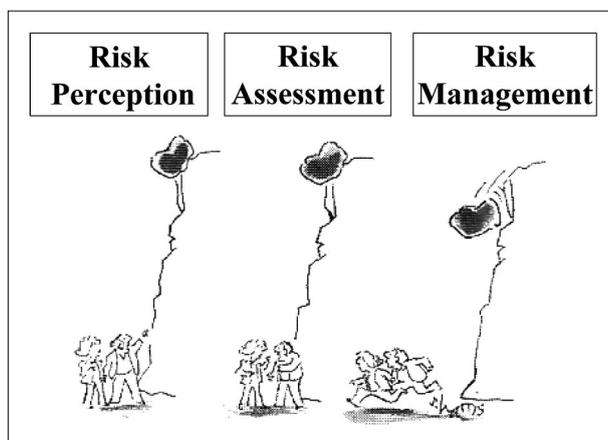


Fig. 5. Risk Perception, Assessment and Management

トからのリスク評価

上記のリスク評価で、リスクの大きさ(magnitude)と確率(probability)について述べた。集団にとってのリスクの大きさは、それを生じた人の数と個人レベルでの重篤度との積和になる。

何かよからぬことが生じた場合、医薬品では3つのことを考えよ、とされる。1) 重篤度(seriousness), 2) 既知か未知か(known or unknown), 3) 因果関係(causality)である。ハーブ・生薬・サプリメントの領域でもこれらの考え方は同じである。

既にご存知の方も多いと思われるが「有害事象」(adverse event; AE)は因果関係を問わずすべての医学的に好ましくない事象、また「副作用」(adverse drug reaction; ADR)はそのうち因果関係を否定できないもの、とそれぞれ定義される。ここで「有害事象」と「副作用」の仕分けには、「既知か未知か」とその確率が関係する。

では、ハーブ・生薬・サプリメント領域で、どれぐらいのリスクがあるのであろうか? ここでは漢方薬の有害事象について日本のリスク評価の状況をみてみよう。

厚生労働省の薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会では2003年度第2回会議(2004.1.23)から、資料として国内副作用報告の報告状況(医療用医薬品)が配布されている。厚労省のwebでも公開されている。意外と知られていないが、ここには漢方製剤を含むすべての医薬品の有害事象がラインリスト(line list)として示されている。

Fig. 6に、一例として2005年6月8日分の資料から、漢方製剤に関連した部分の一部を示す。例えば、温経湯服用時に口内炎が発生、黄連解毒湯を服用時に間質性肺疾患が発生、という具合でラインがリストされている。これらのラインリストの数を数えたとおおよそ年間300件程度となる。

このラインリストの一般への開示は行政からの情報公開の流れに即したものであるが、同時にリスク・シェアリング(risk sharing)の考えも反映している。有害作用と副作用の区別は一般に考えられているよりも困難なものである。それには時間が掛かることもあり、またそれでも明らかにならないこともあり得る。しかし行政機関にリスク情報を貯め込まず、国民に開示することにより、国民もまたリスクを認知した上で飲むか飲まないかを判断し、自

AE Line list on MHLW web (8 June 2005)

520 温経湯	口内炎
520 黄連解毒湯	間質性肺疾患
520 乙字湯	肝機能異常
	間質性肺疾患
520 葛根湯	肝機能異常
520 桂枝石膏	肺炎
520 牛車腎気丸	肝障害
520 荊芥連翹湯	肝機能異常
520 桂枝湯	血小板減少症
520 桂枝加朮附湯	肺炎
	胸アルドステロン症
520 五苓散	肝機能異常
	尿閉
520 柴胡加竜骨牡蠣湯	肝障害
520 柴胡桂枝乾姜湯	肝障害
	肺炎
520 柴苓湯	肝機能異常
	間質性肺疾患
	肝障害
	無力症
520 芍薬甘草湯	血圧低下
	血圧上昇
	心不全
	低カリウム血症
	肝障害
	浮腫
	体アミノ酸代謝異常

Fig. 6. Adverse Event Line List on MHLW Web

己決定するよう、自己決定を国民側にもゆだねているのである。国民だけではなく医療従事者ももちろんつなアクセスできるものである。

しかしこの情報はどの程度利用されているのだろうか？ おそらくほとんどの人は利用していないであろう。

6. 有害事象の割合としての提示

ではそうなら、この情報がより合理的な意思決定に用いられるにはどのような姿で提示されるのが望ましいであろうか？

有害事象の割合の提示がその1つである。それによって、医師が処方する、薬剤師が服薬指導する、患者が漢方薬を服用する、などの局面でより合理的な意思決定ができるのである。

Fig. 7 に示すように、比 (ratio) は、分子 (numerator) と分母 (denominator) から計算される。そして先のラインリストから分かる数は、この分子に相当する部分である。

先に「割合」(proportion) という言葉を使ったが、時折、「比」(ratio) や「率」(rate) と混同されることもある。世界的に用いられている Last の疫学辞典の日本語訳 (第3版, 原書 1995, 訳 2000) を用いて若干説明しておこう。これらは広義にはすべて「比」である。そのうち「割合」とは分子が分母に含まれる「比」である。あるクラスの男性の割合が 0.6 とか 60% などと表現する。狭義の「比」は分子が分母に含まれる必要はない。男女比は 1.5 になる。「率」は相対的変化の比、ないし時間的変

Estimated ratio(比)
of adverse event (AE, 有害事象)

numerator (分子)

denominator (分母)

Fig. 7. Estimated ratio of Adverse Event

化の比である。車のスピードを 50 km/h と表現するとそれは「率」である。ただし日常的にはこれらはさほど区別されて使われてはいない。

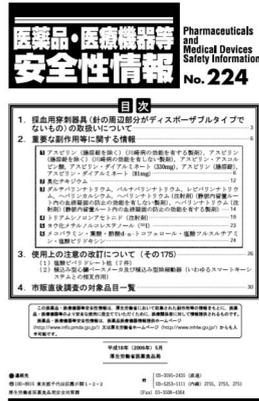
さて、比を構成する分子の値は得ることができたが、分母は何であろうか？ 分母は「日本で漢方薬がどのくらい使われているか」を示すものである。いくつかの指標が考えられる。その漢方薬を使っている患者の数、処方数、何包や Kg 数などの量、さらに漢方薬の売り上げ、さらに後述する DDD 単位を使うこともある。⁹⁾

このうち、一番分かり易いのは、1 年間にある漢方処方を使っている患者の数であろう。「1 年間何人使ったうちの何人に有害事象が発生する」と「割合」となって理解し易い。

日本では、2006 年 5 月から「医薬品・医療機器等安全性情報」で推定患者数が公表されている。Fig. 8 に表紙を示す。推定患者数の記載例を Fig. 9 に示す。ナボリン S について「関係企業の推計したおおよその年間患者数」として「45 万人」と記されている。

それでは漢方薬ではこれに相当する数をどうやって求めたらよいのであろうか？ まず、それぞれの漢方製剤を 1 年間にどのくらい服用しているか平均処方月数を求める。日本東洋医学会の漢方専門医 5 名に「ある漢方製剤を 1 年間に処方する月数」について独立にアンケートに回答してもらった。漢方製剤は多様な適応を持っているため、値がバラツクこともある。その場合は 5 人が議論し、漢方製剤の推定処方月数を決めた。Fig. 10 に示す。例えば、麻黄湯なら 0.5 ヶ月、葛根湯なら 0.8 ヶ月、加味逍遥散なら 6 ヶ月、という風に求まった。

一方、厚生労働省から毎年公表される「医薬品生



Stating May 2006 in Japan, estimated number of patients is required on "Pharmaceuticals and Medical Devices Safety Information" (医薬品・医療機器等安全性情報)

Fig. 8. Pharmaceuticals and Medical Devices Safety Information

6 メコバラミン・葉酸・酢酸d-α-トコフェロール・塩酸フルスルチアミン・塩酸ピリドキシン

販売名(会社名)	ナボリンS (エーザイ)
薬効分類等	ビタミン主薬製剤(一般用医薬品)
効能効果	次の諸症状の緩和: 神経痛、筋内痛・関節痛(腰痛、肩こり、五十肩など)、手足のしびれ、腿精後劣

《使用上の注意(下線部追加改訂部分)》

【注意】 次の人は服用しないこと
本剤によるアレルギー症状を起こしたことがある人

【相互作用】 次の場合は、直ちに服用を中止し、この文書を持って医師又は薬剤師に相談すること
服用後、次の症状があらわれた場合
まれに下記の重要な症状が起こることがあります。その場合は直ちに医師の診察を受けること。
ショック(アナフィラキシー)：服用後すぐにじんましん、浮腫、胸苦しさ等とともに、顔色が蒼白くなり、手足が冷たくなり、冷汗、息苦しさ等があらわれる。

【参考】 平成15年8月(販売開始)～平成18年1月の間の副作用報告(因果関係が否定できないもの)の件数
・アナフィラキシー様症状：5例(うち死亡0例)
関係企業が推計したおおよその年間使用者数：約45万人(平成17年度)
販売開始：平成15年8月

症例の概要

No.	患者 性・年齢	患者 使用理由 (合併症)	1日投与量 投与期間	副作用		備考
				経過及び処置		
1	女 40代	背部痛、筋骨格硬直(なし)	1錠 1日間	アナフィラキシーショック 服用日 腰痛、肩こりで本剤1錠とコンドロイチン硫酸ナトリウム製剤2錠(前に服用したことがあるが、副作用なし)を一緒に服用。服用40分後頃より体の痒み、蕁麻疹が出現し、腹痛、下痢を認め、呼吸困難あり。 服用約1時間後に入院外来受診。呼吸困難、血圧低下(90/58mmHg)、全身蕁麻疹を認め、コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム注射液、d-マレイン酸タロフェニラミン点鼻液及び...		企業報告

Fig. 9. Estimated Number of Users of Medicines

産動態)には、「特掲医薬品」の箇所に漢方製剤の金額が示されている。Fig. 11に示す。これを、薬価と、先に求めた推定処方日数で割ることにより、各漢方製剤の年間使用患者数が求まる。葛根湯なら年間使用患者数がおおよそ120万人といった推計ができる。Fig. 12に示す。なお、Fig. 10とFig. 12は、取りあえず予備的(provisional)な推計値を示したものであり、最終的な値ではない。現在さらに

漢方製剤の推定処方月数
Estimated number of months of prescription of Kampo formula (provisional)

処方名	推定処方月数	処方名	推定処方月数
麻黄湯	0.5	木防已湯	4.0
桂枝湯	0.5	大黃甘草湯	6.0
葛根湯	0.8	麻子仁丸	6.0
小半夏加茯苓湯	1.0	茵陳蒿湯	6.0
猪苓湯	1.0	温経湯	6.0
半夏瀉心湯	1.0	温清飲	6.0
麻黄附子細辛湯	1.0	黄連解毒湯	6.0
柴陷湯	1.0	乙字湯	6.0
五虎湯	2.0	葛根湯加川芎辛夷	6.0
五苓散	2.0	加味帰脾湯	6.0
三黄瀉心湯	2.0	加味逍遙散	6.0
芍薬甘草湯	2.0	帰脾湯	6.0
.....

Fig. 10. Estimated Number of Months of Prescription of Kampo Medicines

生産動態による金額
Monetary value from production report from manufacturer

補中益気湯 68億円	麦門冬湯 33億円
柴苓湯 55億円	牛車腎気丸 29億円
大建中湯 51億円	六君子湯 27億円
小柴胡湯 37億円	当帰芍薬散 22億円
加味逍遙散 36億円	葛根湯 22億円
小青竜湯 33億円
	六味丸 0.2億円

(2003年)

Fig. 11. Monetary Value of from Production Report from Kampo Manufacturer

年間使用患者数

Estimated number of patients who took Kampo drug per year (provisional)

葛根湯 120万人	補中益気湯 17万人
芍薬甘草湯 51万人	大建中湯 16万人
猪苓湯 46万人	牛車腎気丸 15万人
小青竜湯 37万人	五苓散 15万人
麦門冬湯 28万人	当帰芍薬散 14万人
加味逍遙散 18万人	桂枝茯苓丸 14万人

	六味丸 0.1万人

Fig. 12. Estimated Number of Patients who Took Kampo Medicines

解析を行っており、論文として発表する予定である。なお漢方薬は西洋薬と比べてアドヒアランスが高いとされており、ここでは「処方患者数」を「使用患者数」として扱っている。

このようにして、「ある漢方製剤に関して、年間30万人が使用し、そのうち何人が有害事象を発生する」という「割合」が求まるのである。

7. Herbal ATC project

ここからは、今回のテーマであるハーブ・生薬・サプリメントに関係した標準化について、いくつかの国際的なプロジェクトを紹介する。ハーブ・生薬・漢方薬が中心となる。まず、Herbal ATC project を、グローバルレベルと日本国内の動きについて述べる。

7-1. グローバルレベルの Herbal ATC project

Herbal ATC (HATC) は、2つのWHO協力センターが関係している。1つはオスロにある医薬品統計学方法論WHO協力センター (WHO Collaborating Centre for Drug Statistic Methodology) である。このセンターは新薬にATC分類に基づきコードを付与している。ATC分類とは Anatomical, Therapeutic, and Chemical classification のことである。コードが決まるとそれに対する1日平均維持量 (Defined Daily Dose: DDD) も決められる。

一般に「薬はどのぐらい使われているか」というと先にも述べた売り上げで「50億円」だとか「500億円」と金額で称されることが多いが、薬価は国・地域や時期により異なる。世界的に共通の計測単位 (measurement unit) が必要となる。医薬品使用実態調査 (drug utilization study; DUS)、つまり何がどのぐらい使われているかを研究するために開発されたものがATC/DDDである。⁶⁾ 日本語の website (<http://atc.umin.jp>) から詳しく知ることができる。先に述べた使用人数を人口で調整して各国・各地域間で比較できるようにしたものと考えてもよい。

基本的にはオスロのセンターが毎年2回会議を持ちATCとDDDの決定をしている。会議は世界各地から全部で12人のメンバーとセンターのスタッフからなる。筆者はこのメンバーの1人である。

ただし、ハーブに関するATCだけはスウェーデンのウプサラにあるUppsala Monitoring Centre (UMC) が担当している。UMCは、国際医薬品モニタリングWHO協力センター (WHO Collaborat-

ing Centre for International Drug Monitoring) でもあり、日本を含む世界各国からのADR reportの収集と分析、また伝達の世界の中心的な役割を果たしている。300万件以上のADRレポートがVigibaseというデータベースに蓄積されている。

この中には、ハーブや生薬や漢方処方 of ADR reportも1万件以上含まれる。しかし名称が統一されていない。またUMCのシステムはRoman alphabetでしか運用されていない。そこでデータベースを全体として解析するためには世界共通コードが必要になる。

2002年5月27日に、ハーブについてATCを付ける第1回目の会議が開かれ、HATCコード付与を開始することになった。ここでハーブとは西洋ハーブのみならず生薬や漢方処方などの伝統薬全体を含む。そのときの写真をFig. 13に示す。筆者を含めて3人のメンバーとUMCのスタッフが参加した。第2回の会議は、ロンドンで2005年4月に開催された。Fig. 14に示す。センターを着ているのがハーブ関係の副作用の世界的研究者であるオランダのPeter de Smetである。彼が1992-1993にまとめた“Adverse effects of herbal drugs 1 & 2” (Springer-Verlag) はこの領域の古典とも言われるものである。UMCのHATC projectももともと彼のアイデアで始まったものである。この間、Fig. 15に示すいくつかの冊子が出版された。単味のハーブについては着実にコード化が進んだ。



Herbal Signal Reviewers and UMC staff: Helena Fucik, Malin Stahl, Dr Jan Bruhn, Ralph Edwards, Mohamed Farah, Professor Kiichiro Tsutani, Professor Edzard Ernst and Jenny Ericsson

27 May 2002 Uppsala Reports 2003; 22 :16

Fig. 13. UMC First Herbal Reviewers Meeting at Uppsala in 2002



UMC Second Herbal Reviewers Meeting, RSM, London, 29 April 2005

Fig. 14. UMC Second Herbal Reviewers Meeting at London in 2005

Key documents in pharmacovigilance of herbal medicine and HATC

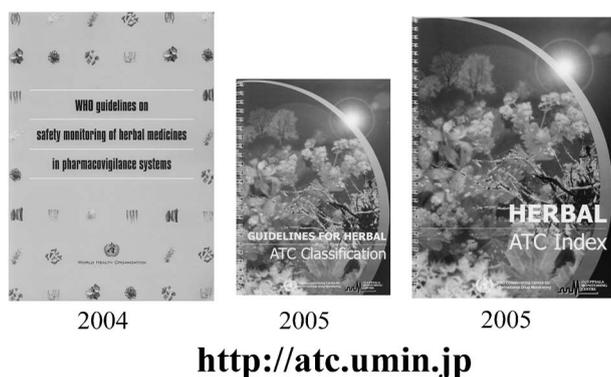


Fig. 15. Key Documents on Herbal Pharmacovigilance and HATC

先に述べた *BMJ* に報告された黄芩類似生薬の副作用情報に対し、日本の生薬に同一のコードが付いていれば、Vigibase を利用して、早めにリスクのシグナルを見つけることができることになる。

7-2. 日本における HATC プロジェクトと漢方処方のローマ字表記の標準化 この間、筆者は国立医薬品食品衛生研究所生薬部長の合田幸広先生を主任研究者とした厚労科研費を用いたプロジェクトに加えて頂き、HATC に対応する日本側のプロジェクトを 2002 年から開始した。日本では単味の生薬よりも漢方処方として製剤化して使われる方がはるかに大きい。そこで漢方処方の ATC 分類からスタートした。また翌 2003 年からは漢方処方のロー

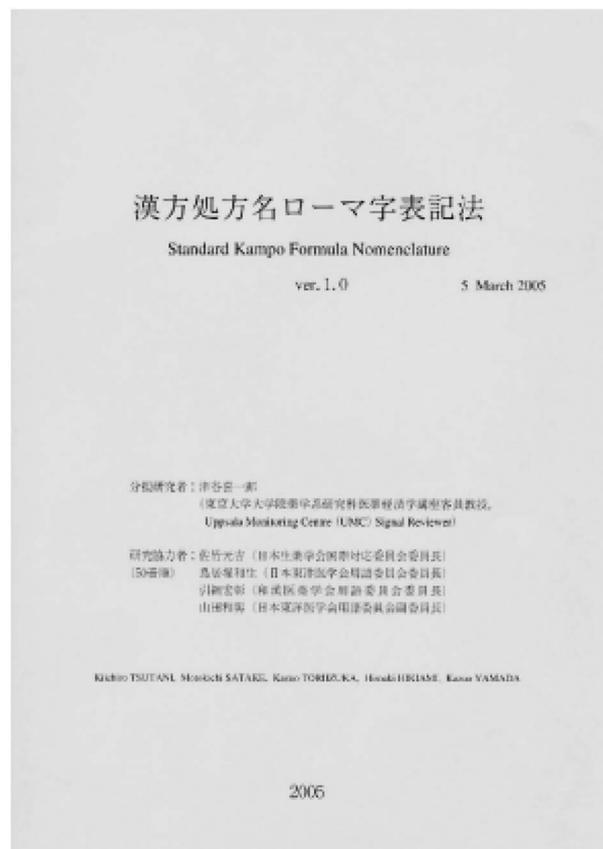


Fig. 16. Standard Kampo Formulae Nomenclature (SKFN)

マ字表記のプロジェクトも始まった。これらの詳しい経緯は、2005 年 6 月に横浜で開催された第 55 回日本東洋医学会学術総会で発表し、学会誌にも記録があるのでそちらをご覧頂きたい。⁷⁾

関係者らの協力によりこの 2 つのプロジェクトは平行して進んだ。明確な結果としては「漢方処方名ローマ字表記法 2005」(Standard Kampo Formula Nomenclature; SKFN) が先に 2005 年 3 月に完成した。Fig. 16 に示す。この内容は、日本東洋医学会の「日本東洋医学雑誌」、日本生薬学会の“Herbal Medicines”, 和漢医薬学会の“Journal of Traditional Medicines”と 3 つの学会誌の投稿規定に入るなどして、2005 年から使われ始めた。また翌 2006 年 4 月の「第 15 改正日本薬局方」に初めて漢方処方が 6 種収載されたときにもこのローマ字表記は用いられた。Fig. 17 に示す。

一方、漢方処方の ATC コードは、『一般用漢方処方の手引き』(1975)にある 210 処方とそれ以外に医療用として販売されている漢方処方 18 の計 228 処方に付けられた。2002 年のウプサラ会議で、



Fig. 17. Key Documents Using SKFN

コードは多くて3つまでと決められており、日本で漢方処方进行分类するときもこれに従った。その結果は、厚労科研の報告書に詳しい (<http://mhlw-grants.niph.go.jp/> から download 可能)。Fig. 18 にコード数の分布の図を示す。すなわちコードが1つで済むものは、48 処方、約 20%に過ぎない。他は2つないし3つのコードが付いたのである。

これは、漢方医学の持つ医学システムによる。小柴胡湯は、肝炎に使うと消化器系であり、長引いたかぜに使うと呼吸器系であり、腎炎に使うと腎疾患系であり、それだけで3つのコードが付いてしまうのである。

また、漢方医学は中国医学の日本 variation といえるものであるが、中国と日本はそのシステムが若干異なっており、また他の中国周辺諸国、ベトナムや韓国などとも違っている。そうすると同じ漢方処方名であってもコードが異なることも生ずることになる。こうした状況では、コードを副作用情報の世界的な解析に用いようという本来の目的を達成することが困難になる。

しかし、この種のプロジェクトを最初からいろいろな国の人が集まってやると思うと、恐らく決まらない。筆者は日本だけである程度決めて、そのプロセスを開示して、だんだんほかの国と協調して行う。またこのプロジェクトは拙速で進むべきではないと判断し、周りの状況を観察しながら進めるべきと考えている。

また今回は、使用量の大きい医療用漢方製剤から

The number of HATC codes of Kampo Formulae in Japan

1 code 2 codes 3 codes

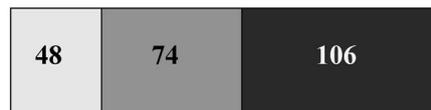


Fig. 18. The Number of HATC Codes of Kampo Formulae

始めたが、OTC 漢方製剤、生薬、サプリメントなどについても行うべきである。いずれは漢方処方と生薬の構成のマトリックスを作り、それが UMC センターのシステムに組み込まれると、日本の漢方処方が生薬単位に分解され、世界から集まった副作用情報とともにいろいろな解析ができるであろう。

8. WHO/WPRO International Standardization of Terminology (IST)

WHO 伝統医学用語国際標準化プロジェクト、略称で IST とも称されているものである。最初の会議は、北京で 2004 年 2 月に開催された。その後、東京、韓国の大邱と続き、また各国で対応する組織も設立され進んだものである。日本では、日本東洋医学サミット会議 (Japan Liaison for Oriental Medicine; JLOM) が担当した。その後、2007 年 8 月に WHO 西太平洋地域事務局から “WHO Internal Standard Terminologies on Traditional Medicine in the Western Pacific Region” として出版された。同じものが同事務局の website [<http://www.wpro.who.int/>] から無料で download できる。ただし全 356 ページある。

この過程中、2006 年の東京会議で、この用語集に生薬名、漢方処方名を入れるかどうか議論された。この IST の案は、中国側で作成されたもので、主たる参考文献は、2004 年発行の謝竹藩の『中医薬常用名詞術語英訳』(English Translation of Common Terms in Traditional Chinese Medicine, 北京: 中国中医薬出版社) である。IST の案には中薬が 21 分類全 493 種、方剤が 19 分類全 469 種入っていた。

Fig. 19 に中薬についてその分類名と中薬数、

中薬の分類と各分類中の数

1. 解表薬	31	12. 活血祛瘀薬	41
2. 清熱薬	85	13. 化痰止咳平喘薬	42
3. 瀉下薬	16	14. 安神薬	10
4. 祛風湿薬	30	15. 平肝熄風薬	15
5. 化湿薬	10	16. 開竅薬	6
6. 利水滲湿薬	31	17. 補虚薬	61
7. 温裏薬	14	18. 収澁薬	20
8. 理気薬	33	19. 湧吐薬	2
9. 消食薬	7	20. 殺虫止痒薬	7
10. 駆虫薬	6	21. 提膿祛毒薬	6
11. 止血薬	20	total	493

Fig. 19. Classification of Chinese Medicines

方剤の分類と各分類中の数

1. 解表剤	20	11. 理血剤	37
2. 清熱剤	86	12. 祛風剤	31
3. 瀉下剤	18	13. 治燥剤	4
4. 和解剤	16	14. 祛湿剤	38
5. 温裏剤	22	15. 祛痰剤	26
6. 補益剤	94	16. 消食剤	5
7. 固澁剤	14	17. 駆虫剤	20
8. 安神剤	8	18. 湧吐剤	2
9. 開竅剤	6	19. 明目剤	6
10. 理気剤	35	total	469

Fig. 20. Classification of Chinese Herbal Formula

Fig. 20 に方剤について同じく分類名と方剤数を示す。これらの分類法は、基本的には、中国の中医薬大学や中医学院で広く使われている「中薬学」と「方剤学」の教科書と同じものである。

まず生薬について議論されたが、ここで大きな問題になったのは生薬の局方名 (pharmacopeia name) のラテン語表記の各国での違いである。例えば人參を薬局方の中で、日本や韓国のように *Ginseng Radix* と表記する国もあれば中国やベトナムのように *Radix Ginseng* と表記する国もある。どちらがラテン語として正しいのであろうか？ ドイツから来た薬学出身で、著名な中国医学の医史学者の Paul Unschuld によれば、ラテン語は彼の専門領域でもあり、双方とも正しいとのことである。

またこのプロジェクトのメンバーは各国の伝統医

学の臨床家が多く、薬系の人はあまり多くない。各国の薬局方は各国の薬局方委員会が作成する国家的ドキュメントであり、それに反するようなことを会議の参加者は決めることはできないとなったのである。

大方の意見としては、生薬・中薬についても決められないのであるから、処方名・方剤名についても決めるのははばかられるということで、この生薬と方剤名については、将来の課題となった。

筆者はこの議論に参加し大変興味深く感じた。この種の中国医学系の分類は、ある生薬や処方には必ずひとつの分類に収まり、2つ以上の分類になることはないことに気が付いた。これは、複数のコードが付いてしまうという HATC コードとは違う。HATC コードは、まず解剖学的臓器名、例えば消化器系や呼吸器系から分類が始まり、次の段階が、治療的・薬理学的分類である。このためにある薬に2つ以上の分類コードが付いてしまう。これに対し、中国医学系の分類体系は、「解表」や「清熱」など、機能を主としているために分類がユニークに決まるのである。

ただし約 20 の分類名には、日本であまりみかけないものも存在する。だがそのうち約半分は日本でもある程度漢方医学を勉強したものには理解可能なものである。

このいわば「東アジア伝統薬分類体系」(east Asian herbal classification) はうまく育てれば、世界的な分類法になる可能性がある。それを、HATC コードと組み合わせリンクして、UMC のシステムに組み込むことも将来は考えられる。

9. Forum for the Harmonization of Herbal Medicines (FHH)

先の ATC はもともと WHO ヨーロッパ地域事務局 (WHO Office for Europe; EURO) が関係していたものが、その後 WHO 本部が担当し現在は世界的なプロジェクトになったものである。一方、IST は WHO 西太平洋地域事務局 (WHO/WPRO) のプロジェクトである。

ここで紹介する FHH は、もともと WHO/WPRO が企画したもので 2002 年に始まったものであるが、現在は、日本、韓国、中国、ベトナム、シンガポール、オーストラリアの 6 ヶ国に香港が加わり、「6+1」で実質的に運営されている。その名称は、

日米 EU を主にして 1993 年から動いている「日米 EU 医薬品規制調和国際会議」(International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use: ICH) から harmonisation の用語を借り、WHO 西太平洋地域事務局の管理する国の間で生薬・漢方薬の種々のハーモナイゼーションを行おうというものである。なお ICH は英語で harmonisation だが、FHH は米語で harmonization となっていることに留意されたい。

Fig. 21 に示すように、現在、3 つの分科会 (Sub-committee) がある。Sub-committee I は用語と標準化、Sub-committee II は品質保証と情報、Sub-committee III は 2005 年から始まった副作用 (adverse drug reaction) である。詳しい活動はソウル大学天然物科学研究所が管理している website (<http://www.fhbm.net/>) からみることができる。

この FHH は、2 年単位で活動しており各単位の終わりに国際フォーラムを開催している。筆者は呼ばれて、2004 年 9 月の上海での First HFF International Forum, 2006 年 11 月の東京での Second FHH International Forum など、HATC の世界的な動きとそれに対応した日本の現状について報告した。副作用についての他の国からの報告もあったが、通常の西洋薬の副作用自発報告制度も十分には整備されてない国が多く、初期的発展段階、まだこれからというところである。

ただし漢方製剤に毒性を持つ物質が含まれて事故が起きるといった緊急的な状況への対応には、この FHH のネットワークは十分機能している。

FHH: early stage in pharmacovigilance

FHH established in 2002

Sub-committee I:

Nomenclature and Standardization

Sub-committee II:

Quality Assurance and Information

Sub-committee III

Adverse Drug Reaction (since 2005)

Fig. 21. Forum for the Harmonization of Herbal Medicines (FHH)

10. CONSORT extension for herbal medicines

CONSORT 声明 (CONSORT Statement) は世界的な「エビデンスに基づく医療」(evidence-based medicine: EBM) の流れの中で 1996 年に作成されたものである。

ランダム化比較試験 (randomized controlled trial: RCT) を雑誌に投稿する際に、チェックリストを用いて必要な項目が記載されているかどうかを確認し、同じチェックリストを雑誌編集部や査読者も使うシステムである。また組み入れられた試験参加者の脱落などを明示するためのフローチャートの論文への掲載が要求される。これらによって RCT 論文の質向上、さらには RCT そのものの質向上を期待するものである。

2001 年に改定され現在は、22 項目からなっている。多くの世界的な医学雑誌は投稿規定でこの CONSORT 声明を取り入れ、著者が使うことを要求している。各国語に翻訳され、web (<http://www.consort-statement.org>) で公開されている。Fig. 22 に日本語訳の一部を示す。

このアイディアは種々の方向に発展した。1 つは、RCT に限らず他の研究デザインでの同様なチェックリストの作成である。メタアナリシス、観察研究、非劣性試験、などに展開した。これらの日本語訳をまとめた本が現在、出版準備中である。⁸⁾

もう 1 つの流れは、広く相補代替医療 (complementary and alternative medicine; CAM) の領域でのチェックリストの開発である。特に「介入」(intervention) についてより詳しく書きその論文に記載されたエビデンスの使用可能性を高めるものである。鍼の STRICTA 声明 (<http://www.stric->

改訂版 CONSORT(2001)チェックリスト⁹⁾
(ランダム化比較試験を報告する際に含まれるべき項目のチェックリスト)

章とトピック	no	記述項目	報告頁
タイトルと抄録 Title and Abstract	1.	参加者はどのように介入群に配置されたか(例、「ランダム割付け」(random allocation)、「ランダム化された」(randomized)、「ランダムに割付けられた」(randomly assigned))。	_____
はじめに Introduction 背景 Background 方法 Methods	2.	科学的背景と合理的根拠(rationale)の説明。	_____
参加者 Participants	3.	参加者の適格条件とデータが収集された状況(setting)と場所。	_____
介入 Interventions	4.	各群に意図された介入の精確な詳細と実際にいつどのように実施されたか。	_____
目的 Objectives	5.	特定の目的と仮説。	_____
アウトカム Outcomes	6.	明確に定義された主要および副次的なアウトカム評価項目。あてはまる場合には、測定を向上させる方法(例、複数の観察、評価者のトレーニング)。	_____
症例数 Sample size	7.	どのように目標症例数が決められたか、あてはまる場合には、中間解析と中止基準の説明。	_____
ランダム化 Randomization 順番の作成 Sequence generation	8.	割付け順番を作成した方法。割付けに制限を加えている場合(例、ブロック化、層別化)はその詳細を含む。	_____
割付けの隠蔽 Allocation concealment	9.	ランダム割付けの実施法(例、番号付容器、中央電話登録)、各群の割付けが終了するまで割付け順番が隠蔽されていたかどうかの明記。	_____
実施 Implementation	10.	誰が割付け順番を作成したか、誰が参加者を招入れ(enrol)たか、誰が参加者を各群に割付けたか。	_____

Fig. 22. Consort Statement in Japanese

ta.info) では、針の太さや刺入の深さ、また鍼師がどの領域で、どの程度の臨床経験があるかなども記載するようになっている。

ハーブ関係でも動きがあり、1つは単味の生薬についてで、2006年3月に Gagnir らによって発表された。⁹⁾ ここでは、生薬の植物名、部位、加工法、品質管理の方法などの記載が求められている。

同年5月には香港の Bian らにより、方剤を含み広く中薬 (Chinese Herbal Medicines; CHM) についてのもものが報告された。¹⁰⁾ 22項目を63項目に拡大し、配合理由、弁証論治の内容など中国医学システムに応じた項目が含まれている。

これらは、CONSORT 声明が拡張してできたチェックリストということで CONSORT extension と総称される。手にした臨床研究の論文のエビデンスがどの程度のものか？ そのエビデンスを目の前の患者に使えるのか？ といったユーザー指向の考えに基づくものである。行政は関与しないが、論文発表の段階で、そのハーブ・生薬がどのようなものかなどを記載に標準化し、いわば学術情報の流通の段階での品質管理を行おうとするもので、今後、大きな発展が期待される。

11. ICH M5: Data elements and standard for drug dictionaries

先に述べた ICH は基本的に新薬開発のためのガイドラインを作成するものであり、Quality, Safety, Efficacy, Multi-disciplinary の4つのカテゴリーに分けて作業が進んでいる。このうち Multi-disciplinary (複合領域) の5つ目のプロジェクトで、M5 Data elements and standard for drug dictionaries (医薬品辞書のためのデータ項目及び基準) と称するプロジェクトのうちで herbal substance (植物由来の物質) や herbal preparation (植物製剤) が、2.2.2 Active Ingredients Controlled Vocabulary (有効成分管理用語集) の項で議論されている。

現在、この M5 トピックは 2008 年 2 月現在 step 3 の段階である。Step 3 は step 2 でできた draft に対するパブリックコメントを求めるものである。日本版への締め切りは 2005 年 9 月 16 日であり、現在 step 4 の最終版作成へ向けての作業が進んでいるところである。Step 2 の内容は、website からみることができる (www.ich.org/日本語は http://www.pmda.go.jp/ich/ich_index.html)。

ICH M5 step 2 (10 May 2005)

2.2.2 Active ingredients controlled Vocabulary

Definitions: An *active ingredient* is defined as a substance that alone or in combination with one or more other ingredients produced the intended activity of a medicinal product

Herbal substances will be mapped on the following principles:

- Botanical scientific name according to the Latin binomial system (genus + species);
- The author (e.g., Linnaeus, abbreviated L.) if known;
- The plant parts (if known); and
- The process (when applicable, and if known)

Herbal preparations will be mapped on the basis of the standardized treatments (for instance extraction, distillation, expression, fractionation, purification, concentration or fermentation) as described in the official Pharmacopeia of the three regions. For extractions, the solvent will also be specified.

<http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html>

Fig. 23. Herbal Substances and Preparation ICH M5 step2

Fig. 23 に英文の方を示す。ラテン語による植物名、部位、加工法などを記載することになる。

なお、ICH は先に述べたように新薬開発を中心としたプロジェクトであり、一部市販後の副作用調査も含まれるが、この M5 の医薬品辞書で herbal substance や herbal preparation が含まれているのは、漢方薬の新薬開発を目的にしたものではない。臨床試験のプロトコールや症例調査票 (case report form; CRF) で、併用薬としての漢方薬が記載される場合があるが、それが有効性や安全性に関係している場合がある。そこでそれらの記載法を標準化する必要があるというのが理由である。

12. ハーモナイゼーションのハーモナイゼーション

上記した5つのほかにも、国際標準化機構 (International Organization for Standardization; ISO) での動きもあり、知り得る範囲でこの種のハーモナイゼーションの国際的なプロジェクトは全部で6つである。用いる介入の「性格表示」(characterization) をどうするかについてのプロジェクトともいえる。Fig. 24 に示す。

このようにハーモナイゼーションに係わるプロジェクトが同時並行で動いている現状であり、これらのハーモナイゼーションのプロジェクトのハーモナイゼーション (H²) も必要と考えられる。

これらの中でいくつかリンクが取れているものもある。HATC を担当する UMC は、英国のキュー植物園 (Royal Botanical Garden, Kew) と協力関係

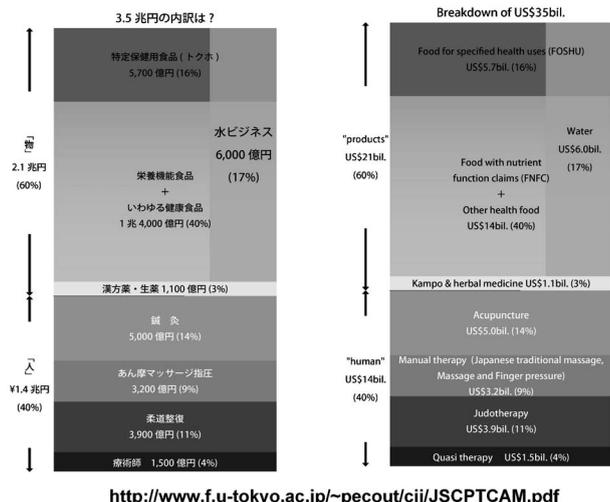


Fig. 26. Cost of Complementary and Alternative Medicine (CAM) in Japan

このような各国の状態の理解の下にハーモナイゼーションや、H²のプロジェクトを進める必要があるのである。

Fig. 26 に日本の代替医療のコストの推計とその内訳のグラフを示す。このうち今回、述べたのは、生薬・漢方薬の領域でコストで約 1000 億円である。広く「健康食品」と呼ばれる領域は約 2 兆円と巨大なマーケットをなしている。¹¹⁾ ここにはサプリメントが含まれる。この領域のリスクに関する対応、レギュラトリーサイエンスは、リスクの認知・評価・管理すべての段階でまだ未発達の段階にある。

13. おわりに

リスクの考え方の基本、認知・評価・管理について述べた上で、ハーブ・生薬・サプリメントという世界的な領域に対応する、いくつかの国際プロジェクトを紹介してきた。日本の生薬・漢方薬の領域でのレギュラトリーサイエンスは、筆者が世界各国でみたところトップレベルの水準にある。これはこの領域が法的に「医薬品」とされているため、基本的には、西洋薬と同じレベルで、リスクの対応がなされるためである。ただし黄芩含有製剤への対応で述べたように、漢方薬という複数の生薬からなり立つ特徴を持つ医薬品に対する対応はまだ十分といえない。

日本は、生薬・漢方薬が広く用いられ、世界水準にある医薬品のリスク対応システムを持つ国である。今回のテーマである、ハーブ・生薬・サプリメントの領域で世界の範となるリスク対応のシステムを開発し、レギュラトリーサイエンスを発展することが望まれる。それは日本国内でできる大きな国際貢献となろう。

REFERENCES

- 1) Uchiyama M., Tsutani K. (Ed.), "Development of Regulatory Sciences: Aiming the Forum among Regulator, Academia and Industry," Elsevier Japan, Tokyo, 2004 (in Japanese).
- 2) MacGragor F. B., Abernethy V. E., Dahabra S., Cobden I., Hayes P. C., *Br. Med. J.* **299**, 11156–11157 (1989).
- 3) Yafune A., Tsutani K., *Rinsho Yakuri*, **27**, 635–645 (1996).
- 4) "Pharmacogenetics: Towards improving treatment with medicines," Geneva. CIOMS, 2005. p.106 (Japanese translation is available).
- 5) Lindquist M., Edwards I. R., *Lancet*, **349**, 1322 (1997).
- 6) "Guidelines for ATC Classification and DDD Assignment 2007," WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Oslo, 2007.
- 7) Tsutani K., *Kampo Med.*, **56**, 534–547 (2005).
- 8) Nakayama T., Tsutani K., "International Rules for Reporting Clinical/Epidemiological Research," Lifescience, Tokyo (in press) (in Japanese).
- 9) Gagnier J. J., Boon H., Rochon P., Moher D., Barnes J., Bombardier C., *Ann. Int. Med.*, **144**, 364–367 (2006).
- 10) Bian Z. X., Moher D., Dagenais S., Li Y. P., Wu T. X., Liu L., Miao J. X., Song L., Zhnag H. M., *J. Chin. Integr. Med.*, **4**, 233–242 (2006).
- 11) Tsutani K., "Alternative medicine and economics," Ido no Nippon (in press) (in Japanese).