

アリストロキア酸を含有する生薬・漢方薬に関する 安全性情報

アリストロキア酸を含有する生薬・漢方薬について

1. 概要

アリストロキア酸はアリストロキア属の植物に含有される成分で、腎障害を引き起こすことが知られている。

日本においては、現在、アリストロキア酸を含有する生薬・漢方薬は医薬品として承認許可を受けたものとしては製造・輸入されていないが、アリストロキア酸を含む漢方薬の個人使用によるものと疑われる腎障害が報告されている^{1)・2)・3)}。生薬の呼称は国により異なる場合があり、生薬の取扱いについては注意を要する。

2. 注意を要する生薬

サイシン（細辛）

日本薬局方サイシンはウスバサイシン *Asiasarum sieboldii* F. Maekawa 又はケイリンサイシン *Asiasarum heterotoropoides* F. Maekawa var. *mandshuricum* F. Maekawa (Aristolochiaceae) の根及び根茎と規定されている。根及び根茎にはアリストロキア酸は含まれていないが、地上部にはアリストロキア酸が含まれる。

モクツウ（木通）

日本薬局方モクツウはアケビ *Akebia quinata* Decaisne 又はミツバアケビ *Akebia trifoliata* Koidzumi (Lardizabalaceae) のつる性の茎とされている。中国等では、アリストロキア酸を含有する関木通（キダチウマノスズクサ *Aristolochia manshuriensis* Kom.）が「木通」として用いられることがある。

ボウイ（防已）

日本薬局方ボウイはオオツツラフジ *Sinomenium acutum* Rehder et Wilson (Menispermaceae) のつる性の茎及び根茎とされている。中国等ではアリストロキア酸を含有する広防已 (*Aristolochia fangchi* Wu (ウマノスズクサ科)) が「防已」として用いられることがある。

モッコウ（木香）

日本薬局方モッコウは *Saussurea lappa* Clarke (Compositae) の根であるが、中国等ではアリストロキア酸を含有する青木香 (マルバウマノスズクサ *Aristolochia contorta* Bge, ウマノスズクサ *Aristolochia debilis* Sieb. et Zucc) 及び南木香 (雲南馬兜鈴 *Aristolochia yunnanensis* Franch) が「木香」として用いられることがある。

3. まとめ

いずれも、日本薬局方に適合する生薬が使用されていれば問題はないが、生薬の呼称は国により異なる場合があり、諸外国においては日本薬局方に適合しないアリストロキア酸を含有する植物を含む製品が流通していることから、生薬・漢方薬の使用にあたっては、アリストロキア酸を含む植物の混入がないよう、原料植物の確認等に留意する必要がある^{4)・5)}。

〈参考文献〉

1) 斎藤健太郎他：第 466 回日本内科学会関東地方会，Sup. 17, 1998

- 2) 高橋京子他：日本薬学会第 199 年会 Vol. 4 Sup. 161, 1999
- 3) 西間木江美他：第 482 回日本内科学会関東地方会 Sup. 32, 2000
- 4) <http://www.fda.gov/medwatch/safety/2000/safety00.htm>
- 5) <http://www.open.gov.uk/mca/mcahome.htm>

《解 説》

生薬製剤(漢方薬を含む)による 薬剤性肝障害

漢方薬および生薬製剤は、医療用医薬品として使用されているものもあるが、一般的に作用が緩和であることから、一般用医薬品として使用されているものが多い。

これら漢方・生薬製剤の薬効は、長年の臨床経験に基づいたものであり、その安全性も経験的に確認されているものであり、副作用の発現は、一般に多くはないと考えられているが、これら医薬品についても、頻度は低いながら、副作用が発現することは知られている。最近、一般用医薬品たるこれらの製剤により薬物アレルギーによると判断される薬剤性の肝障害を生じたとする症例が多数報告されている。

近年、これらの薬剤の使用が増加しているとみられることから、漢方・生薬製剤によっても、薬剤性の肝障害が起こりうることを知り、これらの薬剤の関与を見逃さないようにすることが、日常診療上も服薬指導上も医療関係者、とくに医師、薬剤師にとって重要である。

漢方薬および生薬製剤は、医療用医薬品として使用されているものもあるが、一般的に作用が緩和であることから、一般用医薬品として使用されているものが多い。

これら漢方・生薬製剤の薬効は、長年の臨床経験に基づいたものであり、その安全性も経験的に確認されているものである。

すなわち、漢方・生薬製剤については、その成分の大部分が自然界にある草根木皮であることから、副作用の発現は、一般に多くはないと考えられている。しかし、これらの医薬品についても、頻度は低いながら、副作用が発現することは知られており、漢方薬、とくに医療用の漢方薬については、本情報No111 (1991年11月号)において解説が掲載されているとおりである。

一方、一般用医薬品たるこれらの漢方・生薬製剤により薬物アレルギーによると判断される

薬剤性の肝障害を生じたとする症例が現在までに文献に多数報告されている。近年、これらの薬剤の使用が増加しているとみられることから、漢方・生薬製剤による肝障害についても十分注意する必要がある。

現在までのところ、漢方薬および生薬製剤全体としては肝障害の報告例は多くはないが、製品によっては比較的多くの報告がなされている。

これまでに、文献等で報告されている薬剤性肝障害の被疑薬とされているものをあげると次のとおりとなる。

- 1) 漢方製剤……小柴胡湯、柴苓湯、防風通聖散、十味敗毒湯など
- 2) 生薬製剤……金鷄丸(痔疾用剤)など

これらの製剤の服用者数は明らかではないので、発生頻度の比較は困難であるが、これらのなかでも、学会誌等で比較的多くの報告がなさ

れているのは、小柴胡湯と金鷄丸であり、肝障害との因果関係も確認されている報告も含まれている。もともと、これらの製剤では、発疹、痒痒感などのアレルギー症状が、消化器症状とともに副作用症状の主体をなすことが多く、いわゆる過敏反応（薬剤アレルギー）による肝障害が起こりうる可能性が示されている。

一般用医薬品においても、「服用中、服用後に種々の不都合な症状があらわれた場合には、服用を中止したり、医師や薬剤師に相談すること」が使用上の注意に記載され、注意喚起がなされているが、実際の症例のなかには、医師が患者からこれらの漢方・生薬製剤を服用していることを聴取できず、原因の特定が遅れ、患者が服用を継続したために重症化した例も報告されている。

すなわち、漢方・生薬製剤は安全であるという患者および医療関係者の先入観念が原因特定を見逃させたり、遅らせたりする可能性が重症化の要因となりうることにとくに留意すべきである。

その他、これまでの文献報告等からまとめると、漢方・生薬製剤による薬剤性肝障害には以下のような特徴がみられるとされている。

- ①中・高齢者に多い傾向がみられること
 - ②服用後発症するまでの期間が長いこと
 - ③典型的初発症状（発熱、発疹、好酸球増多、皮膚痒痒感）が明確でない症例も多いこと
 - ④治癒に要する期間は遷延する傾向がみられること
- なお、配合成分（生薬）のうち、いずれの成

分が原因となっているかについても、いくつかの報告で検討されているが、現在までのところ特定の成分（生薬）が最も引き起こしやすいといったような結果は得られていない。

以上、述べたように、一般用医薬品として製造・販売されている漢方・生薬製剤によっても、薬剤性の肝障害が起こりうることを知り、これらの薬剤の関与を見逃さないようにすることが、日常診療上も服薬指導上も医療関係者、とくに医師、薬剤師にとって重要である。

〈参考文献〉

- 溝口靖紘他：臨床免疫，27：1061（1990）
溝口靖紘他：和漢医薬学会誌，6：340（1989）
鮫島美子他：臨床消化器内科，4：1793（1989）
溝口靖紘他：日内会誌，75：1453（1986）
佐藤英司他：肝臓，25：674（1984）
山崎 深他：肝臓，32：724（1991）
前田裕伸他：臨床と研究，68：1562（1991）
田沢潤一他：日消病会誌，82：2673（1985）
絵森昌門他：日内会誌，73：696（1984）
高畑賢司他：日消病会誌，75：1883（1978）
田沢潤一他：肝臓，26：1669（1985）
戸塚慎一他：肝臓，24：1032（1983）
溝口靖紘他：肝臓，26：376（1985）
日原雅文他：神奈川医会誌，10：68（1983）
加藤誠一他：日消病会誌，80：274（1983）
久保精志他：医療，40：257（1986）
佐竹以久子他：肝臓，27：238（1986）
前田裕伸他：日消病会誌，86：1577（1989）
久保精志他：日消病会誌，82：2673（1985）

（元慶應義塾大学教授・伊藤宗元）
（関東通信病院副院長・多賀須幸男）

一般用医薬品としての生薬製剤（西洋ハーブを含む）の 審査のあり方について（骨子案）

○ 適用される生薬（西洋ハーブを含む）の範囲について検討してはどうか。

具体的な範囲の例示

- (1) 日本と同等の医薬品安全規制を実施している諸外国において、医薬品として既に許可されており、長期に亘る使用実績があるもの。
- (2) ヒトにおける有効性等を十分確認し得る研究報告及び効果を裏付ける薬理試験成績に関する研究報告が、評価可能な学術論文にそれぞれ報告されているもの。
- (3) 上記の(1)、(2)のいずれも満たさないもの。

なお、日本の食経験についても、安全性の観点で考慮できないか。

○ 審査のあり方として、申請区分を分けて検討してはどうか。

- ・ 上記(1)の範囲を満たす資料を添付した場合にあっては、一般用医薬品としての承認申請については、その申請区分をスイッチ OTC と同様の申請区分(2)とする。
- ・ 上記(2)の範囲を満たすものについても、上記(1)の範囲を満たすものと同様に、申請区分(2)として認めるが、安全性確認のために、非臨床試験（一般用医薬品の承認申請に際し添付すべき資料の範囲の申請区分(1)の二として添付することとされているもの）を含めた安全性に関するデータを求めるとしてはどうか。
- ・ 上記(3)については、ダイレクト OTC と同様の申請区分(1)でよいか。

以 上

参考資料 1

一般用医薬品の承認申請に添付すべき資料の範囲（現行）

左 欄	右 欄						
	イ 1 2 3	ロ 1 2 3	ハ 1 2 3	ニ 1 2 3 4 5 6 7	ホ 1 2 3	ヘ 1 2 3 4 5 6	ト
(1) 新有効成分含有医薬品	〇〇〇	〇〇〇	〇〇〇	〇〇〇△〇△△	〇〇△	〇〇〇〇×△	〇
(2) 新有効成分以外の有効成分であって、既承認の一般用医薬品の有効成分として含有されていない成分（以下「新一般成分」という。）を含有する医薬品	〇〇〇	××〇	××〇	△△×××△△	×××	△××△××	〇
(3) 既承認の一般用医薬品の有効成分として含有されている成分からなる医薬品であって、当該薬効群に属する既承認の一般用医薬品の有効成分として含有されていない成分（以下「新配合成分」という。）を含有する医薬品及び当該薬効群の既承認の一般用医薬品と有効成分の組合せ、効能・効果又は用法・用量が異なる医薬品（ただし、(4)、(5)のいずれかの区分に属する医薬品又は承認基準に適合する医薬品を除く。）	〇〇〇	××〇	××〇	△△×××△×	×××	△××△××	〇
(4) (1)、(2)、(3)のいずれかの区分に属する医薬品（以下「新一般用医薬品」という。）の使用時の安全性に関する調査終了時に、当該新一般用医薬品が含有する新有効成分、新一般用成分又は新配合成分を含有するものとして承認申請される医薬品であって、既承認の一般用医薬品の有効成分の組合せとの違いが以下のいずれかに該当するもの。ただし、既承認の一般用医薬品と用法・用量及び効能・効果が同一であって剤型が同一又は剤型の相違が軽微である医薬品に限る。							
①新有効成分、新一般用成分又は新配合成分と異種の薬理作用を有する有効成分のみが異なる場合	〇〇〇	××〇	××〇	×××××××	×××	××××××	△
②①の場合であって、異種の薬理作用を有する成分が、薬効に直接関わらない作用緩和な成分の場合	〇〇〇	××〇	××〇	×××××××	×××	××××××	×
(5) 承認基準が定められた薬効群に属する医薬品であって、	〇〇〇	××〇	××〇	×××××××	×××	△××△××	×

その剤型のみが当該承認基準に定められたものと異なる医薬品及び承認基準が定められた薬効群以外の薬効群に属する医薬品であって、その剤型のみが当該薬効群に属する既承認の一般用医薬品と異なる医薬品(特殊な剤型である場合に限る。)								
(6) 承認基準に適合する医薬品又は(1)から(5)までのいずれの区分にも属しない医薬品	×××	××○	××○	××××××××	×××	×××××××		×

左 欄	右 欄
イ 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	1 起原又は発見の経緯 に関する資料 2 外国における使用状況 // 3 特性及び他の医薬品との比較検討等 //
ロ 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料	1 構造決定 // 2 物理的・化学的性質等 // 3 規格及び試験方法 //
ハ 安定性に関する資料	1 長期保存試験 // 2 苛酷試験 // 3 加速試験 //
ニ 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料	1 単回投与毒性 // 2 反復投与毒性 // 3 遺伝毒性 // 4 がん原性 // 5 生殖発生毒性 // 6 局所刺激性 // 7 その他の毒性 //
ホ 薬理作用に関する資料	1 効力を裏付ける試験 // 2 副次的薬理・安全性薬理 // 3 その他の薬理 //
ヘ 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料	1 吸収 // 2 分布 // 3 代謝 // 4 排泄 // 5 生物学的同等性 // 6 その他の薬物動態 //
ト 臨床試験の成績に関する資料	臨床試験成績 //

参考資料 2

一般用医薬品の承認申請に添付すべき資料に範囲(改訂案)

左 欄	右 欄 5)																									
	イ			ロ			ハ			ニ							ホ			ヘ						ト
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	1	2	3	4	5	6	
(1) 新有効成分含有医薬品	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	△	○	○	△	○	○	○	○	×	△	○
(2) 新有効成分以外の有効成分であって、既承認の一般用医薬品の有効成分として含有されていない成分(以下「新一般用成分」という)を含有する医薬品	○	○	○	×	×	○	×	×	×	△	△	×	×	×	△	△	×	×	×	△	×	×	×	×	×	○
(3) 既承認の一般用医薬品の有効成分として含有されている成分からなる医薬品であって、以下の場合に該当する医薬品(ただし、承認基準に適合する医薬品を除く) ① 新配合成分(当該薬効群に属する既承認の一般用医薬品の有効成分として含有されていない成分)を含有する医薬品(ただし、新配合成分が作用緩和で薬効に直接関わらない場合を除く) ② 当該薬効群に属する既承認の一般用医薬品と効能効果又は用法用量が異なる医薬品 ③ 当該薬効群に属する既承認の一般用医薬品と有効成分の組合せが異なる医薬品(ここでいう組合せとは、薬効に直接関わる成分の組合せのことであり、同種の薬理作用を有する成分を組合せることをいう)	○	○	○	×	×	○	×	×	×	△	△	×	×	×	△	×	×	×	×	△	×	×	×	×	×	○ 1)
(4) 承認基準に適合する医薬品又は(1)から(3)までのいずれにも属しない医薬品((1)、(2)、(3)のいずれかの区分に属する医薬品の使用時の安全性に関する調査終了後に申請されるものに限る)	×	×	○ 2)	×	×	○	×	×	×	△ 3)	△ 3)	×	×	×	×	×	×	×	×	△ 4)	×	×	×	×	×	×

(○:要添付、△:場合によって添付を要する、×:添付不要)

- 1) 新配合成分の場合、申請品目の有効成分の組合せが医療において広く処方されるものであって、使用成績調査の結果等から有効性、安全性に問題のないことが確認できる場合は、その結果をもって臨床試験成績に代えることができる。
- 2) 承認基準に適合する医薬品については、対比表を添付することにより、承認基準に適合する医薬品以外については、処方設計の根拠及び有効性・安全性等について十分説明すること。
- 3) 当該薬効群において薬効に直接関わる成分の組合せがない場合には提出が必要である。なお、医療機関で同様の処方が使用されている場合には、それらの資料をもって代えることができる。
- 4) 当該薬効群に属する既承認品の一般用医薬品と剤型の相違が軽微でなく、吸収挙動に差がでると考えられる場合には添付が必要である。
- 5) 右欄のイの1からトについては別表1を参照

イ 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	1 起原又は発見の経緯 に関する資料 2 外国における使用状況 // 3 特性及び他の医薬品との比較検討等 //
ロ 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料	1 構造決定 // 2 物理的・化学的性質等 // 3 規格及び試験方法 //
ハ 安定性に関する資料	1 長期保存試験 // 2 苛酷試験 // 3 加速試験 //
ニ 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料	1 単回投与毒性 // 2 反復投与毒性 // 3 遺伝毒性 // 4 がん原性 // 5 生殖発生毒性 // 6 局所刺激性 // 7 その他の毒性 //
ホ 薬理作用に関する資料	1 効力を裏付ける試験 // 2 副次的薬理・安全性薬理 // 3 その他の薬理 //
ヘ 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料	1 吸収 // 2 分布 // 3 代謝 // 4 排泄 // 5 生物学的同等性 // 6 その他の薬物動態 //
ト 臨床試験の成績に関する資料	臨床試験成績 //

《解説》

漢方薬の副作用

漢方薬は最近一般臨床家の70～80%が使用経験をもつといわれている。漢方薬の特徴として、その成分の大部分は自然界にある草根木皮であるところから、副作用が少ないということがあげられてきた。しかし漢方医学的基礎概念が十分でない状況における急激な使用の拡大により、最近になって特異な副作用が次々に報告されるに至っている。

1. 漢方薬の普及

漢方薬の普及の要因としてあげられるものに、1976年にエキス剤として調合された漢方処方剤の大部分が一般保険医療体系のなかに組み入れられたこと、さらにその頃より急速に進んだわが国の高齢化社会における老人医療のなかで、老人特有の慢性多臓器障害に伴う不定愁訴諸症状に対し、とくにひろく優先的に使用されたことがある。

漢方で治療方剤の適応を決める「証」といわれるものは、西洋医学でいわれる病名とか臓器障害という概念ではなく、中国医学の哲学的パターン認識であるため、多彩に変化する病態にもよく反応しうるとされている。たとえばある方剤は高血圧症的病像、低血圧症的病像の両者に、またあるものは高血糖症状にも低血糖症状にも合目的に作用することがある。また漢方治療により自覚症状の改善が前駆することが多く、臨床検査所見の改善とは必ずしも並行しないことが少なくない。これは生薬の大部分は多数の植物アルカロイドを含有しており、それぞれの多彩な作用反作用が特異的なものを打ち消し合ったり、生薬が一般的に有するトランキライザー的作用から副作用が現れにくく、他方そ

れが自覚症状の改善にもつながるのかもしれない。

2. これまで報告された副作用

漢方処方剤（以下、すべてエキス剤として調合されたものをさす）にはカンゾウが含有されているものが多く、これまでもこの合剤については低カリウム血症、血圧上昇、浮腫などの偽アルドステロン症発症について使用上の注意に記載されてきた。

1991年、『医薬品副作用情報』1～100号の全収録版として出版された『医薬品副作用要覧』には、漢方製剤によると思われる24例の副作用例が集計されている。そのうちの12例は偽アルドステロン症で、これらはカンゾウを含有する漢方薬の複数の使用や、フロセミド、チアジド系利尿剤、さらにはグリチルリチン酸系薬剤の併用が行われていた。12例以外の副作用例として発疹などの皮膚障害7例、その他は軽い嘔気、便秘などの消化器障害である。

3. 最近の注目すべき副作用例

さて従来の西洋医学的治療剤に反応しにくかった慢性肝炎、肝機能不全症に対しての治療剤として漢方処方剤の小柴胡湯が効果ありとさ

表5 漢方薬による特異な副作用

原因薬剤	原疾患	副作用	例数	診断理由
小柴胡湯	肝機能障害	肝機能増悪	5	再投与試験 肝生検
小柴胡湯＋ 小柴胡湯加桔梗石膏	慢性扁桃炎	肝機能増悪	1	肝生検 LST試験
大黄牡丹皮湯	肝炎	劇症肝炎	1	
小柴胡湯	肝機能障害	間質性肺炎	5	再投与試験 肺生検
柴朴湯	喘息	間質性肺炎	1	
柴朴湯	気管支喘息	肝機能増悪 間質性肺炎	1	
小柴胡湯	肝機能障害	アレルギー性膀胱炎	1	生検
柴胡桂枝湯	喘息	好酸球性膀胱炎	1	再投与試験

れ、近時ひろく使用されてきた。

1990年2月肝機能障害例に投与された小柴胡湯によって肝機能が増悪したとのモニター報告が4例なされた。これら各例はその因果関係について再投与試験、肝生検、LST試験がなされており、以後「使用上の注意」に肝障害が記載されるようになった。しかしその後小柴胡湯投与例で1例、小柴胡湯と柴朴湯の併用例で1例、さらには大黄牡丹皮湯投与例で劇症肝炎の1例も報告された。

その後肝機能障害例に投与された小柴胡湯によって間質性肺炎の2例が報告され、これらの因果関係も再投与試験、肺生検によって確かめられ、ともに副腎皮質ホルモン剤投与で軽快している。その後ほぼ同様の小柴胡湯投与中の間質性肺炎例は3例あり、その他に気管支喘息に使用した柴朴湯投与中の間質性肺炎の1例、間質性肺炎と肝機能障害を起こした1例が報告されている。

間質性肺炎例を報告した築山らは、小柴胡湯で行ったLST試験では253%の陽性率を得たが、小柴胡湯に配合されている各生薬のLST

試験を行いオウゴンに1031%の強陽性率を認めている。小柴胡湯のほかにもオウゴンが成分とされている柴朴湯、その他のものでも同様の間質性肺炎をきたしうるのかもしれない。

その他肝機能障害例に小柴胡湯を投与した例でアレルギー性膀胱炎、喘息に柴胡桂枝湯を投与した例で好酸球性膀胱炎が報告されている。

以上のように最近になって漢方剤投与中の特異な副作用例が次々に報告されるようになった。1991年8月までにモニター、その他に報告された16例について表5に示した。

〈参考文献〉

- 1) 小柴胡湯添付文書
- 2) 厚生省薬務局：小柴胡湯と間質性肺炎，医薬品副作用情報No. 107, p7 (1991)
- 3) 築山邦規他：小柴胡湯による薬剤誘起性肺炎の1例，日胸疾会誌，27：1556 (1989)
- 4) 厚生省薬務局安全課監修：医薬品別副作用報告の概要 漢方製剤，医薬品副作用要覧，ミクス，p1405 (1991)

(元慶應義塾大学教授・伊藤宗元)