



一般用漢方処方の使用実態調査AUR (Actual Use Research) および AUR を用いた加味逍遙散の特徴解析

糸数 七重,^{a)} 荻原 幸夫,^{b)} 佐竹 元吉,^{c)} 花輪 壽彦,^{d)} 村主 明彦,^{d)} 平井 敏樹,^{e)} 三上 正利,^{f)} 中村 高敏,^{a)g)} 大窪 敏樹,^{h)} 松本 良三,^{h)} 西川 徹,ⁱ⁾ 北山 日出男,ⁱ⁾ 合田 幸広^{a)}

^{a)}国立医薬品食品衛生研究所, ^{b)}日本薬科大学漢方薬学科, ^{c)}お茶の水女子大学生活環境センター, ^{d)}北里研究所東洋医学総合研究所, ^{e)}日本薬剤師研修センター, ^{f)}日本薬剤師会薬局製剤・漢方委員会, ^{g)}医薬品医療機器総合機構, ^{h)}日本漢方生薬製剤協会, ⁱ⁾日本大衆薬工業協会

Actual Use Research, a new method for evaluating the effectiveness of OTC Kampo drugs and its application to Kamishoyosan formulation

Nanae ITOKAZU,^{a)} Yukio OGIWARA,^{b)} Motoyoshi SATAKE,^{c)} Toshihiko HANAWA,^{d)} Akihiko MURANUSHI,^{d)} Toshiki HIRAI,^{e)} Masatoshi MIKAMI,^{f)} Takatoshi NAKAMURA,^{a)g)} Toshiki OKUBO,^{h)} Ryozo MATSUMOTO,^{h)} Toru NISHIKAWA,ⁱ⁾ Hideo KITAYAMA,ⁱ⁾ Yukihiro GODA^{a)}

^{a)}Division of Pharmacognosy, Phytochemistry and Narcotics, National Institute of Health Sciences, 1-18-1 Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501 Japan. ^{b)}Nihon Pharmaceutical University, 12801, Komuro, Ina-machi, Kita-adachi-gun, Saitama 362-0806 Japan. ^{c)}Institute of Environmental Science for Human Life, Ochanomizu University, 2-1-1 Otsuka, Bunkyo-ku, Tokyo 112-8610 Japan. ^{d)}Oriental Medicine Research Center of the Kitasato Institute, 5-9-1 Shirokane, Minato-ku, Tokyo 108-8642 Japan. ^{e)}Japan Pharmacist Education Center, 1-2-20 Toranomon, Minato-ku, Tokyo 105-0001 Japan. ^{f)}Manufacturing in Pharmacy and Traditional Chinese Medicines Committee, Japan Pharmaceutical Association. ^{g)}Pharmaceuticals and Medical Device Agency, 3-3-2 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-0013 Japan. ^{h)}Japan Kampo Medicine Manufacturers Association. ⁱ⁾Japan Self-medication Industry. (Received October 6, 2006. Accepted April 10, 2007.)

Actual Use Research (AUR) is a new pharmacist-centered research system to evaluate the usefulness of OTC Kampo medicine. The system uses a commercially available OTC drug. First, after an explanatory meeting of the AUR system, a pharmacist (or pharmacy) is contracted by the AUR implementation committee. The pharmacist invites the customers of the pharmacy to participate in AUR. After consent and answering several questions from the pharmacist, the AUR participant purchased the test OTC drug and begins to keep a daily use record of dosage and time of intake, the condition of disease and use of other drugs. After a predetermined number of days, or when the symptoms of the disease disappear, the participant returns to the pharmacy, and submits the daily record to the pharmacist, and answers a questionnaire evaluating the usefulness of the drug as well as some questions from the pharmacist. The participant then receives a gratuity. Independent from the participant evaluation, the pharmacist evaluates the usefulness of the drug on the basis of information obtained by the interview with the participant at the second meeting. Then, the pharmacist submits the daily record and the questionnaire from the participant, and also his/her evaluation to the AUR implementation committee. In this report, we describe the first trial of AUR using the commercially available OTC "Kamishoyosan" (a Kampo formula used to treat women with painful tension in the shoulders, who tire easily, suffer from fear, neuro-psychic disturbance, have a tendency toward constipation, sensitivity to cold, and/or dysmenorrhea and/or oligomenorrhea).

Key words OTC Kampo medicines, Kamishoyosan, pharmacist, Actual Use Research.

緒 言

近年、急速な高齢化の進展や生活習慣病の増加などの疾病構造の変化、生活の質 (QOL) の追求等に伴い、自分の健康に強い関心を持つ国民が増えている。それとともに、薬局や薬店の薬剤師等による適切なアドバイスの下で、身近にある一般用医薬品を利用するセルフメディケーションの考え方が

が広がりつつある。一般用医薬品のあり方等に関しては、これまで様々な場で検討されてきた。しかしながら、以前に比べて高齢者の全人口に占める割合がさらに増加し、国民の健康ニーズも多様化している。その現状において、今後、保健・医療資源としての一般用医薬品の有効活用を進めていくためには、国民の新たなニーズに対応し得る一般用医薬品を育成していく必要がある。この様な背景から、厚生労働省では国民の新たなニーズに対応し得る一般用医薬品の育成を考

*To whom correspondence should be addressed. e-mail: goda@nihs.go.jp

え、平成14年の6月から一般用医薬品承認審査合理化等検討会を開催し、11月にその中間報告として、「セルフメディケーションにおける一般用医薬品のあり方について 提言-具体的な方策-」を公表している¹⁾。一般用漢方処方「210処方」は、昭和40年代末に当時の厚生省より承認審査の内規として発表され、そのまま現在に至っている。中間報告はこの点を指摘し、「現在の生活環境の変化や急激な人口の高齢化に伴う疾病構造の変化等に伴い、国民のニーズに合致しなくなってきた」として見直しの必要性を提言している。一般用漢方処方を見直す為には、先ず一般用漢方処方の有用性評価と、その安全性確保が重要となる。

漢方処方（方剤）は、西洋薬と比較して、効能効果が顕著に現れにくく、長期間の使用による体質改善を目的とするなど、その有用性の評価が困難であることがいわれ、長年の使用経験に基づいて承認されている。医療用製剤の場合、平成3年の漢方8処方について再評価指定以来、それらの処方について臨床評価試験が行われている。他方、一般用漢方製剤の場合、これまでその有用性を評価する手法は示されていない。本研究は、上記提言に即し、薬剤師研修センター、日本漢方生薬製剤協会一般用漢方製剤委員会、日本大衆薬工業協会薬制委員会、大学関係者、薬局薬剤師の協力を得て、一般用漢方処方の有用性評価の手法 AUR (Actual Use Research) の確立を目的として行った。

AUR は、2001年に清水らがインドメタシンハップ剤を用い薬剤師会、薬局、薬剤師ベースで行った使用実態試験 AUT (Actual Use Trial)²⁾を参考にし、著者らの研究グループが、一般用であること、証の概念のある漢方処方であることを念頭に確立しようとする薬局、薬剤師ベースの有用性評価手法である。著者らは、一般用医薬品の場合、①薬剤師と消費者が効いたと判断することが重要、②一般用漢方処方の再評価モデルと考えた場合、プラセボを用いず市販薬をそのまま使用するスタイルが適当、③選択基準、除外基準に漢方処方の「証」の考えをとり入れることで漢方処方そのものの有効性を判断することも可能と考え、AUR パイロット研究調査実行委員会を設立した。調査実行委員会では、AUR の実行方法を論議するとともに売り上げ上位の代表的な漢方処方の中から、①長期疾病に用いる処方として加味逍遙散、②短期疾病（数日）に用いる処方として葛根湯、③中間的な疾病期間（10日間）をもつ猪苓湯を選択し、2004年から2005年において3度 AUR を実施した。本論文では加味逍遙散を用いて行った AUR パイロット調査研究の結果をもとに、一般用漢方処方の評価手法として AUR の特徴と得られた問題点等について述べる。さらに、一般用医薬品として加味逍遙散の有用性とその特徴について解析する。なお、加味逍遙散は臨床的には更年期障害に対しホルモン補充療法と同程度に有用であり³⁾、かつエストロゲン活性がほとんどないため、ホルモン補充療法より安全性が高いことが示されている⁴⁾。また、基礎研究においては瘀血モデルマウスに対して末梢血管における血流量を増加させることが報告されている⁵⁾。加

味逍遙散についてはこの他にも多数の臨床研究および基礎研究が報告されている⁶⁻¹⁷⁾。

対象と方法

調査方法は、薬局にて薬剤師が行う医師の介在がない調査としてデザインした。これは、現在医療用漢方処方の再評価のために実施されている、医師の介在を必要とする治験のスタイルとは異なる。また、治験と異なってプラセボを用いない one-arm のコホート研究とした。

実施体制の概略

調査の実施体制の概略を Fig.1 に示した。調査依頼者は AUR パイロット研究調査実行委員会とした。調査は、調査実施薬局と定めた薬局の調査責任薬剤師と契約を結び、実施した。調査実施薬局では、調査責任薬剤師（あるいは調査責任薬剤師から説明を受けた調査薬剤師）が、購入目的で来店した消費者に対して『一般用漢方処方加味逍遙散のパイロット使用実態調査参加についての説明書および同意書』¹⁸⁾を用いて本調査研究に関する説明を行い、同意が得られた消費者を調査協力者とした。調査使用薬としては『カミセヌ「コタロー」(小太郎漢方製薬株式会社製加味逍遙散エキス製剤)』を使用し、これを通常の販売形態にて販売した上で、漢方処方服用に対する満足度をアンケート方式にて調査した。調査協力者の募集目標は100人とし、用法・用量を遵守して調査使用薬の1パッケージ(180錠)を服用し終わった時、あるいは症状が消失した時をエンドポイントとした。

既に一般用医薬品として承認されている製品であることから、重篤な有害作用の出現の可能性は低いと考えられるが、有害作用が出現したときに備えて調査協力医師を定め、有害作用が出現した際に、調査薬剤師が調査協力医師より適切な助言が得られるように取り計らった。

実施方法

本研究方法は国立医薬品食品衛生研究所の倫理委員会において承認を受けたものである。

まず、調査実行委員会が調査使用薬と調査実施地区（今回は東京近郊地区）を指定し、日本漢方生薬製剤協会より、調査使用薬を日常的に販売している薬局を推薦いただいた。次いで、推薦された薬局に調査実施説明会（平成16年5月30日）の案内状を送付した。調査実施説明会には、調査責任薬剤師の参加を必須とした。調査実施説明会では、実施期間・実施方法・実施上の注意点等について説明を行った。特に調査記録票や調査協力者日誌の記入方法や個々の判断基準は、本説明会で詳細に説明した。説明会終了後、調査実施薬局として調査への参加に同意できる薬局の調査責任薬剤師と、調査実施薬局としての契約を結んだ。調査の実施は全て調査実施薬局において行った。

調査は平成16年6月1日～9月30日の4ヶ月間にわたり、

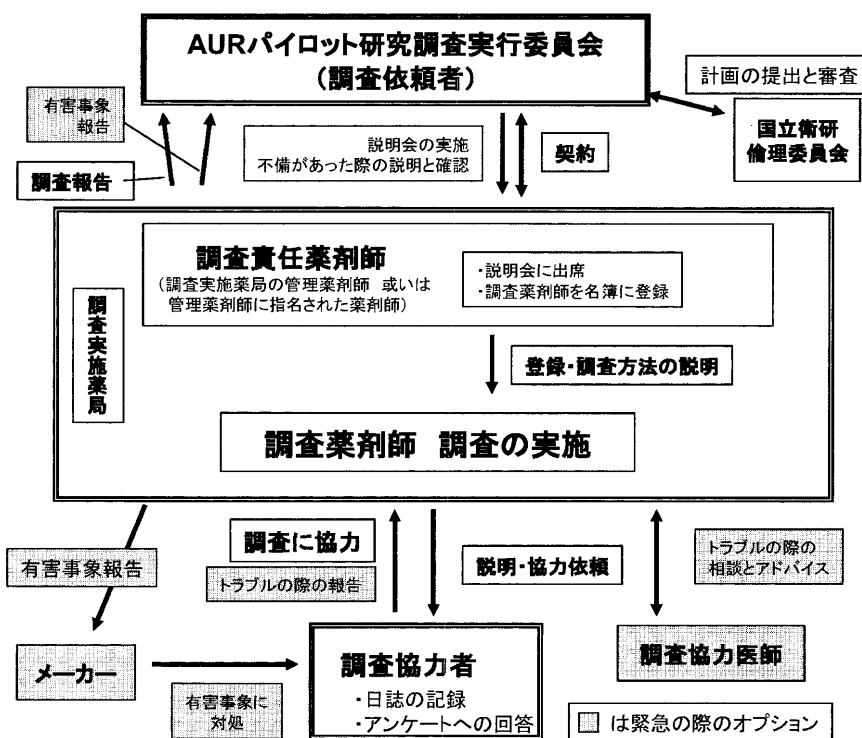


Fig. 1 The schematic view of AUR

東京地区において調査協力者を募集して行った。調査期間は、季節の変わり目であること、冷房の多用が予想され気温の急激な変化にさらされることが多くなること等によって、加味逍遥散の適応となるような不定愁訴の訴えが増加すると考えられる時期を選択した。調査協力者の募集は、ポスター¹⁸⁾を調査実施薬局の店頭に張り出していただくことで行った。

調査の実施では個人情報保護法を遵守した。調査薬剤師は調査開始時および終了時に調査協力者にインタビューを行い、調査記録票¹⁸⁾を記入する。調査協力者は調査使用薬服用中および服用後に調査協力者日誌¹⁸⁾を記入する。調査責任薬剤師は調査終了後にこれらの資料を調査実行委員会まで返送し、調査資料の回収が行われた。なお、調査実施薬局が調査協力者に連絡を取る必要が生じた際の作業の補助として、調査協力者の個人情報記録するための調査協力者情報記録票¹⁸⁾を準備した。ただし、この調査協力者情報記録票の使用は各調査薬剤師が薬剤師としての業務の必要に応じて行うものであって必須ではなく、調査実行委員会にも一切回収されない。また、調査協力者には、事前に調査協力者のプライバシーは調査の結果が報告される場合でも保全されることが説明されている。

調査協力者が薬局に再来店し、調査協力者日誌を提出し調査薬剤師のインタビューに答えた時点で、調査協力者に対し

て調査使用薬の定価の1.5倍程度にあたる7000円分の図書カードあるいはパスネットを調査協力に対する謝礼として渡された。

調査実行委員会に返送されてきた調査記録票および調査協力者日誌をもとに、個々の項目に対して統計を取り、本調査が一般用漢方処方有用性評価手法として有効であるかどうかについて検討を行った。

結果

調査薬局と調査協力者日誌の回収

調査には29薬局が調査実施薬局として参加した。調査協力者として105例のエントリーが得られ、最終的には101例の調査協力者日誌の回収が得られた(回収率96%)。ただし回収された例には3例の中止例および3例の中断例が含まれる。中止理由は「他の疾病に罹患したため」2例、「有害事象が生じたため」1例である。有害事象として報告されたのは発疹であるが、調査使用薬との因果関係は不明であった。薬剤師の判断で調査を中止した後に発疹は消失しており、調査協力医師への相談は行われなかった。中断理由は「他の疾病に罹患したため」2例、「抜歯のため」1例であった。Table 1に各薬局の調査協力者エントリー数を示す。1薬局ごとのエ

Table 1 Number of pharmacy customers participating in AUR (entry) and who have submitted a daily record upon return to the pharmacy (submission)

Pharmacy	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Z	AA	AB	AC
Entry	3	2	3	4	2	3	1	4	4	2	3	2	4	5	3	0	2	5	4	7	4	2	1	8	1	3	11	2	10
Submission	3	2	2	4	2	3	1	4	4	2	3	2	4	5	3	0	2	5	4	6	4	2	0	8	1	3	11	2	9

ントリー数は最小で0例・最大で11例であったが、4例のエントリーが得られた薬局が最も多く、6薬局であった。なお、今回は AUR を実施した際の実態を検討することが目的であり、中止・中断例を含む、調査協力者日誌の回収があった101例について分析の対象とした。

調査開始日と調査同意数の推移

調査開始日と調査同意数の推移について Fig. 2 に示す。調査協力者のうち56例(55%)が調査開始後1ヶ月以内に調査に同意してエントリーしており、また33例(33%)については調査開始直後の10日のうちにエントリーしていた。また、8月に入ってから調査協力者のエントリーがなく、調査例数が目標に満たない可能性が生じたため、調査終了1ヶ月前となる8月25日から9月2日まで、電話にて各薬局に対し、調査の依頼を再度行った。その結果、再び調査協力者の同意が得られるようになり、目標数を満たす調査例数を得た。

調査日数および調査の同意を得るまでの時間

Table 2 に調査日数について示す。調査日数とは、調査協

力者が調査に同意してから服薬を終了し、薬局に再来店するまでに実際にかかった日数をいう。調査日数が20日および21日であった例の合計が83例(81%)を占め、調査協力者の殆どが服薬終了直後に再来店していることが示された。同意を得るまでに要した時間について Table 3 に示す。82例(81%)が説明開始から10分以内に同意を得ていた。10分以上を要した17例のうち、30分以上を要したケースについては、調査記録票のコメント欄に、調査の説明以外にも相談等があった話が長くなった由の記載があった。

調査協力者のプロフィール

調査協力者のプロフィールを Table 4-8 に示す。調査協力者は25歳-67歳の間に分布していたが、最も多かったのは40代後半(24例)-50代前半(25例)であった(Table 4)。また、加味逍遙散は体力のない、やせぎみの人が適応となることが多いといわれていることから、調査協力者の BMI 値を調査したところ「やや痩せ気味」～「ふつう」の体型の人が多かった(Table 5)。ただし、BMI 値18.5未満の低体重者が9名含まれていた。また、加味逍遙散の服用希望の理由となる主症

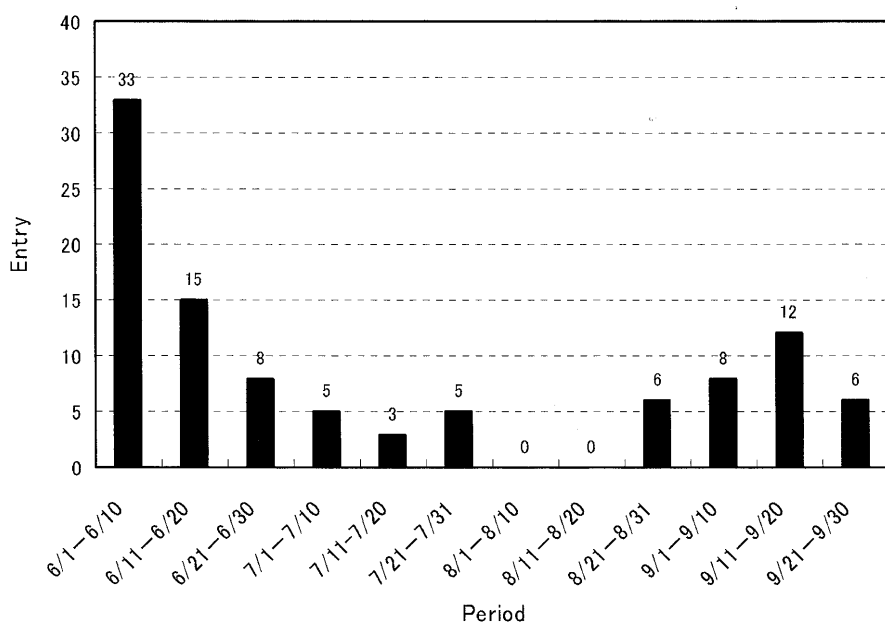


Fig. 2 Number of pharmacy customers who started AUR during each period

Table 2 Interval (days) from entry to AUR to return and submission of the daily record

Interval (days)	15	20	21	22	23	24	25	26	30	31	35	74
Number of participants	1	47	36	5	3	2	2	1	1	1	1	1

Table 3 Amount of time required before consent to AUR participation

Time (min)	~5	5~10	10~	No answer
Number of participants	39	43	17	2

Table 4 Number of AUR participants classified by age

Age-group (years old)	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-67
Number of participants	4	5	10	10	24	25	14	5	4

Table 5 Number of AUR participants classified by body mass index (BMI)

BMI	~18	18-19	19-20	20-21	21-22	22-23	23-24	24-25	25-26	26-27	27-28	28-29	29-30
Number of participants	4	9	14	16	22	10	6	4	1	4	8	2	1

Five of nine participants that classified as BMI 18-19 were low-weight women (BMI<18.5).

Table 6 Number of AUR participants classified by duration of disorder prior to entry

Duration	Number of participants	Duration	Number of participants
1-3 months	7	24-36 months	14
4-6 months	5	36-60 months	9
7-12 months	9	60-120 months	10
12-18 months	9	More than 120 months	4
18-24 months	12	Unknown	22

Table 7 Number of AUR participants classified by previous experience with "Kamishoyosan"

Classification	With Experience	Without Experience	No answer
Number of participants	40	56	5

Table 8 Number of "Kamishoyosan" tablets used by each participants in AUR

Number of tablets	~99	100-119	120-139	140-159	160-179	180	181~	Unknown
Number of participants	3	4	3	12	23	51	2	2

If a participant used "Kamishoyosan" at the dosage specified on the package and package insert, the participant used 180 tablets at the end of AUR.

状は、肩こり (36例)・イライラ (25例)・発汗 (19例)・疲れやすい (18例)・冷え症 (15例)・不眠 (15例)・頭痛 (13例)・更年期症状 (9例)・のぼせ (9例)・不安感 (9例)・火照り (9例)・めまい (9例)・憂うつ感 (7例)・怒りやすい (5例)・便秘 (5例)・動悸 (4例)・ホットフラッシュ (3例)・息切れ (2例)・月経異常 (2例)・月経不順 (2例)・腰痛 (2例)・その他 (17例)であった。本項目については回答を自由記載とし、複数の症状の記入も可としてある。

調査協力者では、Table 6に示すとおり、主症状を感じるようになってから1年以上を経過しているものが回答者の79% (80例)であった。また、加味逍遙散の服用経験については今回が初めてという者が全体の55% (56例)と過半数であった (Table 7)。今回の調査では、主症状以外の他の病気の有無および併用治療の有無についても調査を行った。他の病気について、調査記録票に記載があったものは21例で、その内訳は高血圧 (7例)・子宮筋腫 (3例、ただし2例は治療済み)・鼻炎 (2例)・便秘 (2例)・腰痛 (2例)、その他に膝関節痛・白内障・乱視による頭痛・胃弱・金属アレルギー・月経不順・月経困難が各1例ずつであった (複数回答あり)。また、既往歴として、腎結石・喘息・慢性膵炎の記載があった。そのほかに、調査使用薬以外の定期的な服薬が日記に記載されていることから他の病気の存在が示唆されるが、調査記録票には記載がなかったものが3例あった。その内容は、メバロチンおよびローコールの記載から高脂血症の存在が示唆されたものが2例、デパスの記載から神経症等の存在が示唆されたものが1例であった。また、併用治療については、調査記録票と調査協力者日記の記述が一致していたものが65例 (併用治療あり: 25例, 併用治療なし: 40例) 記述が一致しないも

のが36例であった。記述が一致しないものの内訳は、調査記録票では「併用治療なし」となっていたが日記には併用治療の記載があったものが19例、調査記録票に記載があったもの以外の併用治療に関する記載が日記にあったものが12例、調査記録票には併用治療の記載があったが日記にはなかったものが5例であった。

次に、調査協力者の服用状況について Table 8に示す。服用錠数については51% (51例)の協力者が規定どおりの服薬を行っていた。ただし服用タイミングについては朝・昼・夕の食前あるいは食間という規定に従って服用していたものは32例のみであり、その他は「朝食後・昼食後・夕食後」「起床直後・昼夕食間・就寝前」が各9例、その他の規定外の種々の組み合わせで1日3回服用していたものが45例、1日2回のもものが4例、1日1回のもものが2例であった。服用タイミングについて変化があったものは23例、変化がなかったものは72例、タイミングの変化に関する記載がなかったものは6例であった。また、タイミングの変更理由として記載があったものでは、仕事等で忙しく服用の時間がないとしたものが9例、うっかり忘れたときに後で飲んだとしたものが13例、外出して服用できずに服用が遅れたとしたものが1例であった。なお、Table 8で181錠以上の服用があったものは、家庭に既に調査使用薬と同じ薬剤を所持しており、それを調査使用薬と連続して服用した例である。

理解度・遵守状況

理解度・遵守状況について得られた結果を Table 9に示す。「良い・普通・悪い」の判断基準は説明会で示している。「悪い」と答えた例は、日記を自分で書いておらず薬剤師が記入

Table 9 Assessment of compliance to AUR methods by the participants

	Compliance to daily record instructions	Compliance to information on the package insert	Compliance to instructions on the package
Good (良い)	80	65	62
Average (普通)	17	27	31
Poor (悪い)	1	2	2
No answer	3	7	6

させたもの（調査協力者日誌について）、これまで薬剤説明書や表示事項を読んだことがなかったもの（薬剤説明書および表示事項について）であった。

薬剤の有用性及び調査の印象評価

また、薬剤の有用性に対する印象評価について Table 10 に示す。「やや有用」「やや良くなった」以上を「有用性を感じた例」と判断する場合、薬剤師の85%、調査協力者の75%が加味逍遙散に何らかの有用性や効果を感じていた。また、

薬剤師・調査協力者の双方で、加味逍遙散を好ましくない薬剤であると感じた、あるいは服用によって病状が悪化したと感じた例はなかった。また、薬剤師の評価の「きわめて有用」「有用」「やや有用」「有用とは思えない」、協力者の評価の「大変良くなった」「良くなった」「やや良くなった」「どちらともいえない」を、それぞれ3・2・1・0としてスコア化した際の両者の差をグラフ化したものを Fig. 3 に示す。47%の例で薬剤師と協力者の評価は一致していたが、総合的に見ると薬剤師のほうがやや高い評価を下していることが示された。

また、本調査に対する調査協力者の印象評価を Table 11 に示す。「やや満足」まで含めると75例（75%）の協力者が本調査になんらかのよいイメージを感じたことが示された。

考 察

調査薬局と調査協力者日誌の回収

今回の調査研究は、いわゆる「漢方相談薬局」に協力をい

Table 10 Evaluation to usefulness of "Kamishoyosan" by pharmacists and participants

Evaluation to usefulness by pharmacists	Number (%)	Evaluation to usefulness by participants	Number (%)
Extremely useful (きわめて有用)	6 (6)	Extremely effective (大変良くなった/きわめてよく効いた)	2 (2)
Useful (有用)	38 (38)	Effective (良くなった/効いた)	19 (19)
Fairly useful (やや有用)	42 (41)	Somewhat effective (やや良くなった/やや効いた)	55 (54)
Not useful (有用とは思えない)	12 (12)	Not effective (どちらともいえない/効かなかった)	20 (20)
Useless (好ましくない)	0 (0)	Became worse (悪くなった)	0 (0)
No answer	3 (3)	No answer	5 (5)

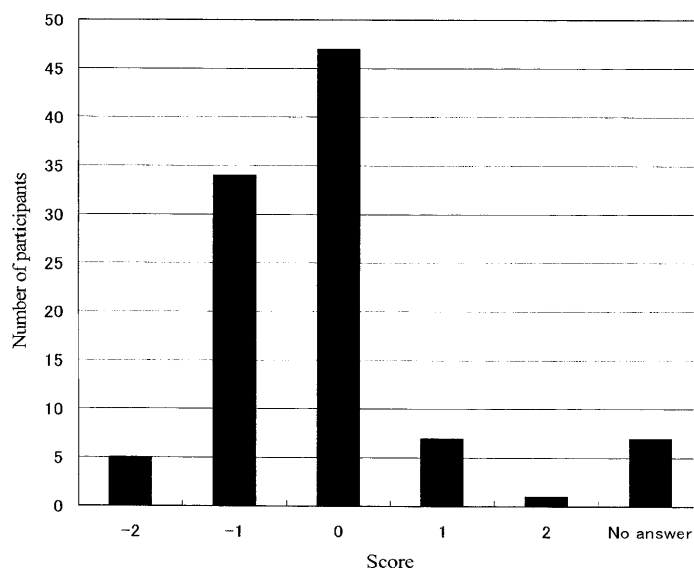


Fig. 3 Difference of the evaluation to usefulness of "Kamishoyosan" by pharmacists and participants

The evaluations by pharmacists "Extremely useful", "Useful", "Fairly useful" and "Not useful" were ranked as 4, 3, 2 and 1 respectively. The evaluations by participants "Extremely effective", "Effective", "Somewhat effective" and "Not effective" were also ranked as 4, 3, 2 and 1 respectively. The scores on x-axis means the calculated result of the formula of "the rank of evaluation by participants" minus "the rank of evaluation by pharmacists". A positive score means that a participant's evaluation rank was higher than that of his/her pharmacist, and a negative score means that a pharmacist's evaluation rank was higher than a participant that he/she interviewed.

Table 11 Satisfaction level of the AUR participants

Level of satisfaction	Number of participants	Level of satisfaction	Number of participants
Extremely satisfied (きわめて満足)	5	Not satisfied, but not unsatisfied (どちらともいえない)	20
Satisfied (満足)	28	Unsatisfied (不満足)	1
Fairly satisfied (やや満足)	42	No answer	5

ただいで実施した。その結果105例のエントリーが得られ、101例が回収できた。脱落は4%に留まったことから、このデザインを用い、薬局において薬剤師によるAURを行い、結果を回収することが可能であることが示された。また、Table 1で示したとおり、1薬局で集められる協力者数が少ないことから、薬剤師による「薬剤が有効そうな人に対してのみエントリーを薦める」といった誤ったバイアスはかかりにくいと考えられた。

調査開始日と調査同意数の推移

Fig. 2に示すように、調査協力者が調査に同意してエントリーする数は調査開始時に集中し、その後伸び悩むことが明らかとなった。これは、加味逍遙散が慢性疾患を対象とする薬物であるため、調査開始当初においては薬剤師が薬局の固定客に対して服用および調査へのエントリーを薦められるが、一定期間を過ぎるとそのような勧誘が出来なくなるためと考えられた。また、このように、一時期協力者が集まりにくくなるという問題は、回収書類が調査実行委員会に送られてこなくなるとはじめて明らかになった。そのためにエントリーのまったくない期間が約20日間生じてしまった。このような問題を解決するためには、調査依頼者が調査実施薬局に定期的に連絡を取り続けること、調査期間中に調査実行委員会関係者が調査実施薬局を直接訪問して調査の実態を把握し、調査実施薬局のモチベーションを喚起すること等が重要であるものと考えられた。

調査日数および調査の同意を得るまでの時間

調査に実際に要した日数はTable 2に示すとおり、81%の例で20日または21日であった。これは、多くの調査協力者が服薬終了直後、あるいは再来局を指示された日に、調査協力者日誌を持参して調査実施薬局に来局して薬剤師による調査終了時のインタビューを受けていることを示す。再来局を指示された日から10日以上遅れた例(調査日数30日以上)は101例の回収例中4例に留まった。従って、本調査は、協力者において使用薬の服用に関する記憶や印象が鮮明なうちに調査結果が得られやすいデザインであり、実際の使用実態に即した印象評価が得られるものと考えられた。また、Table 3に示したとおり、同意を得るまでに要した時間が10分以内である例が81%にまでのぼったことから、本調査は一人の来店者に10分前後の時間を割くことが可能な薬局においては、ほぼ

実行可能であると考えられた。

調査協力者のプロフィール

Table 4より、協力者が40代後半から50代前半に集中することが示された。これは、加味逍遙散が更年期障害等に伴う不定愁訴が適応となっていることを裏付けるものである。また、Table 5より、今回加味逍遙散を服用した調査協力者のBMI値は19~22に集中していた。理想的なBMI値が22、「標準」とされるBMI値が18.5~25であることから、やや痩せ気味の人が服用する傾向があると考えられる。これは、「体力虚弱」を「しぼり」とした加味逍遙散の「証」を反映しているものと考えられる。

Table 6およびTable 7から、不定愁訴に当たる症状を長期間に感じているものは多いにもかかわらず、その多くがこれまで加味逍遙散による治療の試みを行っていないことが示された。これは、薬剤師の適切な助言の下で一般用漢方処方を使用することにより、生活者のQOLが改善する余地が多く残されている可能性を示すものである。この点に関して結論付けるには、今後、他の治療をこれまでにやっているか等に関するより詳しい調査を行うことが必要となるが、少なくとも薬剤師の積極的な関与で、一般用の加味逍遙散が、同処方に適した消費者に利用される可能性が高いことを示している。

本研究では、調査記録票と調査協力者日誌の両者を回収することで、調査薬剤師と調査協力者の両者から情報を得られる体制を取っている。このように調査薬剤師・調査協力者のどちらか一方ではなく、両者にアンケートを記載させるデザインは、情報の取りこぼしを防ぎ、矛盾点の発見を行う上で有用なデザインであると考えられる。事実、併用治療に関する記載には、29%の例で記載の矛盾が発見されている。

Table 8及び服用タイミングを調べた結果からは、調査協力者は1回あたりの服用量は守っているが、用法まで守るのは全体のほぼ1/3程度であることが判明した。用法の逸脱としては、「食前」・「食間」ではなく「食後」に服用している場合が最も多い。これは加味逍遙散の規定の服用タイミングが、総合感冒薬等のものと異なっていることが一因となっている可能性がある。また、特に昼の服用に関しては、食前または食間に服用する場合、仕事を中断して薬を服用することが必要になり、それが不可能である、あるいは忘れてしまうために昼の服用を行えなくなってしまうという実態もコメ

ント等から示された。

理解度・遵守状況

前述したように調査協力者日誌は、調査協力者の細かい症状の変化や服薬状況等を理解できるだけでなく、調査記録票の記述の曖昧な点や矛盾点等をあとで解析する上で非常に重要な書類である。従って、AURが、一般用漢方処方薬の有効性の評価法として有効な方法であると判断するためには、本日誌が調査協力者により正しく記述され、うまく回収される必要がある。Table 9の調査協力者日誌(Daily record)の欄は、この調査日誌について、どのように調査協力者が記入したか、薬剤師からみた判断を示している。本結果をみると、4例を除き、調査協力者日誌が適切に記述されたことが判り、この面でもAURが加味逍遙散で有効に実施されたことが判る。他方、添付文書(Information of package insert)や、調査薬のパッケージ表示事項(Indications on the package)については、調査協力者日誌の理解度・遵守状況と比較して、理解度・遵守状況がやや低く評価されているが、これは、用法が逸脱した調査協力者に関して、「良い」ではなく、「普通」と判断したためである。

薬剤の有用性及び調査の印象評価

Table 10の薬剤師および調査協力者それぞれから得られた結果の差について比較したものが、Fig. 3である。加味逍遙散では、Fig. 3で示すように、協力者より薬剤師がより有用性を高く評価する傾向にあった。協力者と薬剤師の評価が大きく異なった場合について、個別の調査記録票および調査協力者日誌に書かれたコメントに基づいてその原因の解析を行った。その結果、協力者は自分の主訴が改善されない限り効果を認めず、あるいは主訴が改善されても、それまで主訴に隠れていた不快な症状が気になるようになったために効果を認めない場合があることが判明した。他方、薬剤師は全体的に体調が改善していれば効果を認めることが明らかとなった。このような結果が加味逍遙散という慢性疾患に用いられる薬剤で得られたことは、患者にとっての薬に対する満足度は何に由来するかを考える上で非常に興味深い。また、AURにおいて、このように得られたアンケート結果とコメントを併せて解析することにより、一般用漢方処方という薬剤の使用実態に即した有用性が解析できるものと考えられた。

次に、Table 10の調査協力者による有用性評価と、Table 11の調査協力者のAURの満足度評価について個別の調査協力者ごとに比較を行った。その結果、加味逍遙散では「効かなかった」(Not effective)とした調査協力者は、殆ど全てが調査に対して上から4番目の評価である「どちらともいえない」(Not satisfied, but not unsatisfied)を選択する一方、「きわめて良く効いた、効いた、やや効いた」(Extremely effective, Effective, Somewhat effective)を選択した調査協力者は、殆どすべてが「きわめて満足、満足、やや満足」(Extremely satisfied, Satisfied, Fairly satisfied)を選択し、

使用薬に対する有用性の評価と調査そのものの満足度には、高い相関があることが判明した。

以上加味逍遙散製剤を用いAURを行うことで、一般用漢方処方薬の使用実態に即した有用性情報が得られることが示された。よって、本調査方法は一般用漢方処方薬の有効性評価方法として実行可能かつ有効なものであると考えられた。

調査協力者のプロフィールと有用性評価

次に、本調査研究から得られたデータを解析し、加味逍遙散がどのようなプロフィールを持つ調査協力者に対して有用と評価されたか検討を行った。

調査協力者の年齢層と有用性評価

年齢層によって調査協力者を分類したとき(Table 12)、薬剤師による「きわめて有用」(Extremely useful)「有用」(Useful)の評価は、44歳以下の協力者(31例)では35%、45歳～54歳(47例)では51%、55歳以上(23例)では39%となった。協力者による「大変良くなった(きわめてよく効いた)」「良くなった(効いた)」の評価は44歳以下で16%、45歳～54歳で21%、55歳以上で17%であった。従って、やや年齢が高

Table 12 Evaluation to usefulness of “Kamishoyosan” by pharmacists (upper) and AUR participants (lower) according to age group

Evaluation to usefulness by pharmacists	Age group		
	Young (%)	Middle Aged (%)	Older (%)
Extremely useful (きわめて有用)	3 (0)	4 (9)	1 (4)
Useful (有用)	10 (32)	20 (42)	8 (35)
Fairly useful (やや有用)	13 (39)	16 (34)	13 (57)
Not useful (有用とは思えない)	7 (26)	4 (9)	1 (4)
No answer	0 (0)	3 (6)	0 (0)

Evaluation to usefulness by participants	Age group		
	Young (%)	Middle Aged (%)	Older (%)
Extremely effective (大変良くなった/きわめてよく効いた)	0 (0)	2 (4)	0 (0)
Effective (良くなった/効いた)	6 (16)	9 (17)	4 (17)
Somewhat effective (やや良くなった/やや効いた)	17 (58)	22 (49)	16 (70)
Not effective (どちらともいえない/効かなかった)	8 (26)	9 (19)	3 (13)
No answer	0 (0)	5 (11)	0 (0)

Regarding age groups, “Young”, “Middle Aged” and “Older” means “25-44 years old”, “45-54 years old” and “55-67 years old”, respectively.

い層でより有用と評価されることが判明した。なお、年齢層の区分については、それぞれの区分において母集団となる例数が少なくとも全体の4分の1以上の数となるように分割を行っている。

調査協力者の服用経験と有用性評価

さらに、服用経験の有無の違いが薬剤の有用性評価に影響を与えるかどうかについて検討を行った (Table 13)。その結果、薬剤師では、「有用」以上の評価を行ったものが、服用経験者について43%、服用非経験者について45%とほとんど変わらなかったのに対し、調査協力者では、「効いた」以上の評価を行ったものが服用経験者で30%、服用非経験者で15%と、実数で2倍の違いが認められた。従って、加味逍遙散は服用経験があるものにおいてより有用と評価されることが判明した。薬剤師による評価は服用経験の有無にかかわらずほぼ一定であることから、この傾向は、服用経験者が加味逍遙散の穏やかな効果の発現を「あらかじめ、理解している」ことに由来するためと推定するとうまく説明することが可能となる。

調査協力者の用法・用量の遵守と有用性評価

次に、調査協力者の用法の遵守と有用性評価について相関があるかどうか検討を行うため、調査協力者を「規定どおり

の服用 (食前または食間に服用し、服用間隔がほぼ一定のもの)」と「それ以外」に分類して、それぞれのグループで評価がどのように変化するか検討を行った。その結果を Table 14に示す。規定どおりの服用を行っていたグループでは、薬剤師による「有用」以上の評価は46%、それ以外のグループでも42%となり、両者にはほとんど差が観察されなかった。協力者による「良くなった (効いた)」以上の評価も、「規定どおりの服用」グループで14%、それ以外のグループで25%となり、加味逍遙散の効果と服用タイミングには相関性は観察されなかった。

次に調査協力者の用量の遵守と有用性評価の相関についての検討を行うため、調査協力者を「用量を遵守したもの (服用錠数が160錠以上のもの)」と「用量を遵守しなかったもの (服用錠数が160錠に満たないもの)」に分類して、評価の変化を検討した。その結果を Table 15に示す。用量を遵守したグループと用量を遵守していないグループを比較した時、薬剤師の評価は「有用」以上では「用量を遵守したもの」で46%、「用量を遵守しなかったもの」で41%と差がなかった。他方、「やや有用」 (Fairly useful) では「用量を遵守したもの」が44%、「用量を遵守しなかったもの」が23%となる一方、「有用とは思えない」 (Not useful) では「用量を遵守したもの」が8%、「用量を遵守しなかったもの」が27%となった。従って「用量を遵守しなかったもの」は「用量を遵守し

Table 13 Difference in evaluation to usefulness by participants with or without previous experience of "Kamishoyosan"

Evaluation to usefulness by pharmacists	Experience		Evaluation to usefulness by participants	Experience	
	With previous experience (%)	Without previous experience (%)		With previous experience (%)	Without previous experience (%)
Extremely useful (きわめて有用)	2 (5)	4 (7)	Extremely effective (大変良くなった/きわめてよく効いた)	1 (2)	1 (2)
Useful (有用)	15 (38)	23 (38)	Effective (良くなった/効いた)	11 (28)	8 (13)
Fairly useful (やや有用)	19 (48)	23 (36)	Somewhat effective (やや良くなった/やや効いた)	17 (43)	37 (61)
Not useful (有用とは思えない)	3 (7)	9 (16)	Not effective (どちらともいえない/効かなかった)	8 (20)	12 (21)
No answer	1 (2)	2 (3)	No answer	3 (7)	2 (3)

Table 14 Difference of evaluation to usefulness of "Kamishoyosan" by compliance level of participants to time of medicine intake

Evaluation to usefulness by pharmacists	Compliance level		Evaluation to usefulness by participants	Compliance level	
	Closely complied (%)	Did not closely comply (%)		Closely complied (%)	Did not closely comply (%)
Extremely useful (きわめて有用)	1 (3)	5 (7)	Extremely effective (大変良くなった/きわめてよく効いた)	1 (3)	1 (2)
Useful (有用)	15 (43)	23 (35)	Effective (良くなった/効いた)	4 (11)	15 (23)
Fairly useful (やや有用)	15 (43)	27 (41)	Somewhat effective (やや良くなった/やや効いた)	20 (57)	34 (52)
Not useful (有用とは思えない)	4 (11)	8 (12)	Not effective (どちらともいえない/効かなかった)	7 (20)	14 (21)
No answer	0 (0)	3 (5)	No answer	3 (9)	2 (3)

Table 15 Difference of evaluation to usefulness of "Kamishoyosan" by compliance level of participants to total amounts (number of tablets) of medicine intake

Evaluation to usefulness by pharmacists	Number of tablets		Evaluation to usefulness by participants	Number of tablets	
	~159 Number (%)	160~ Number (%)		~159 Number (%)	160~ Number (%)
Extremely useful (きわめて有用)	1 (5)	5 (6)	Extremely effective (大変良くなった/きわめてよく効いた)	0 (0)	2 (3)
Useful (有用)	8 (36)	31 (40)	Effective (良くなった/効いた)	6 (27)	11 (14)
Fairly useful (やや有用)	5 (23)	34 (44)	Somewhat effective (やや良くなった/やや効いた)	10 (45)	43 (56)
Not useful (有用とは思えない)	6 (27)	6 (8)	Not effective (どちらともいえない/効かなかった)	5 (23)	17 (22)
No answer	2 (9)	1 (2)	No answer	1 (5)	4 (5)

Two participants, who did not answer the number of tablets they used, were excluded in this table. See the footnote for Table 8.

たもの」と比較して、「やや有用」の評価が減少し、「有用とは思えない」の評価が増加することが示された。一方、調査協力者の評価では「効かなかった」(Not effective)の評価は「用量を遵守したもの」「用量を遵守しなかったもの」でそれぞれ23%および22%であり、差は観察されなかった。以上、Table 14とTable 15に示した結果を考え合わせると、加味逍遙散の有用性は、用法を遵守することではなく用量を遵守することでより確実に発揮される可能性があることが示唆された。

「しぼり(証)」と有用性評価

加味逍遙散の場合、体力虚弱で肩が凝り、疲れやすく、精神不安などの精神・神経症状を持つ者を対象としている。従ってこのような症状が漢方における「しぼり」と考えられる。AURの場合、まず消費者にお金を出して薬剤を購入していただくことが第一ステップとなる。従って上記の「しぼり」に合わない消費者には、当然薬剤師は購入を勧めない。他方、漢方の「証」と「有用性」の関係を比較する場合、証に合わない人の参加も重要となる。よって本研究結果はあくまで「証」に合った人の有用性の割合を示すものと考えられる。この点において、ここで行ったAURは、「証」と有用性との関係を評価する手法として、限界があるものと考えられる。

まとめ

本研究では、一般用の漢方処方、加味逍遙散を用いて、AURを実施した。その結果、脱落例は少数しかなく、解析可能な調査資料を回収できることが示された。調査資料の解析により得られた結果は、単に一般用漢方処方の有用性を示すだけでなく、加味逍遙散という薬剤の特徴をも明らかにするものであった。引き続き、他の薬剤について行ったAURの結果と併せて解析を行うことにより、より本薬剤の特徴が明確になることが期待される。

References

- 1) <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2002/11/s1108-4.html>
- 2) Shimizu, N.: Research report of Health Labour Sciences Research Grant (199800651A), "Clinical Evaluation of OTC Drugs and Traditional Drugs (Ippanyo Iyakuhin to Dentoyaku no Rinshohyoka)", Shimizu, N. and Tsutani, K. ed., Digital Press, p.41-68, 2001.
- 3) Chen, L. C., Tsao, Y. T., Yen, K. Y., Chen, Y. F., Chou, M. H., Lin, M.F.: A pilot study comparing the clinical effects of Jia-Wey Shiao-Yau San, a traditional Chinese herbal prescription, and a continuous combined hormone replacement therapy in postmenopausal women with climacteric symptoms. *Euro. Menopause J.*, **44**, 55-62, 2003.
- 4) Kumagai, Y., Hyuga, S., Hyuga, M., Watanabe, K., Kawanishi, T., Hanawa, T.: Estrogen like activity in Kampo medicines used for menopausal symptoms and gynecological disease. *J. Trad. Med.* **22**, 228-236, 2005.
- 5) Ueda, J., Ohya, E., Udagawa, K., Hara, A., Fukui, M., Yamagishi, H., Nakazawa, T., Yasuda, T., Osawa, K.: Effect of Kampo medicines on the peripheral blood flow rate of betamethason-induced Oketsu syndrome mice by laser Doppler flow meter. *Yakugaku Zasshi*, **124**, 365-369, 2004.
- 6) Makino, T., Inagaki, T., Komatsu, K., Kano, Y.: Pharmacokinetic interactions between Japanese traditional Kampo medicine and modern medicine (IV). Effect of Kamisyoyosan and Tokisyakyukusan on the pharmacokinetics of etizolam in rats. *Biol Pharm Bull.*, **28**, 280-284, 2005.
- 7) Toriizuka, K., Kamiki, H., Ohmura, N.Y., Fujii, M., Hori, Y., Fukumura, M., Hirai, Y., Isoda, S., Nemoto, Y., Ida, Y.: Anxiolytic effect of Gardeniae Fructus-extract containing active ingredient from Kamishoyosan (KSS), a Japanese traditional Kampo medicine. *Life Sci.*, **77**, 3010-3020, 2005.
- 8) Ushiroyama, T., Ikeda, A., Sakuma, K., Ueki, M.: Changes in serum tumor necrosis factor (TNF-alpha) with kami-shoyo-san administration in depressed climacteric patients. *Am J Chin Med.*, **32**, 621-629, 2004.
- 9) Mantani, N., Hisanaga, A., Kogure, T., Kita, T., Shimada, Y., Terasawa, K.: Four cases of panic disorder successfully treated with Kampo (Japanese herbal) medicines: Kami-shoyo-san and Hangekoboku-to. *Psychiatry Clin Neurosci.*, **56**, 617-620, 2002.
- 10) Masuda, Y., Ohnuma, S., Sugawara, J., Kawarada, Y., Sugiyama, T.: Behavioral effect of herbal glycoside in the forced swimming test. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.*, **24**, 19-21, 2002.
- 11) Mizowaki, M., Toriizuka, K., Hanawa, T.: Anxiolytic effect of Kami-Shoyo-San (TJ-24) in mice: possible mediation of neurosteroid synthesis. *Life Sci.*, **69**, 2167-2177, 2001.

- 12) Tanaka, T.: Effects of herbal medicines on menopausal symptoms induced by gonadotropin-releasing hormone agonist therapy. *Clin Exp Obstet Gynecol.*, **28**, 20-23, 2001.
- 13) Ishikawa, T., Funahashi, T., Kudo, J.: Effectiveness of the Kampo kami-shoyo-san (TJ-24) for tremor of antipsychotic-induced parkinsonism. *Psychiatry Clin Neurosci.*, **54**, 579-582, 2000.
- 14) Shiota, Y., Wilson, JG., Matsumoto, H., Munemasa, M., Okamura, M., Hiyama, J., Marukawa, M., Ono, T., Taniyama, K., Mashiba, H.: Adult respiratory distress syndrome induced by a Chinese medicine, Kamisyoyo-san. *Intern Med.* **35**, 494-496, 1996.
- 15) Washio, M.: Kami-shoyo-san is usually used for women. *Psychiatry Clin Neurosci.*, **57**, 345, 2003.
- 16) Yamada, K., Kanba, S.: Herbal medicine (kami-shoyo-san) in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *J Clin Psychopharmacol.*, **22**, 442, 2002.
- 17) Adusumilli, PS., Lee, B., Parekh, K., Farrelly, PA.: Acalculous eosinophilic cholecystitis from herbal medicine: a review of adverse effects of herbal medicine in surgical patients. *Surgery.* **131**, 352-356, 2002.
- 18) Goda, Y. *et al.*: Research report of Health Labour Sciences Research Grant (200301227A), <http://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIST00.do>

*〒158-8501 東京都世田谷区上用賀 1-18-1
国立医薬品食品衛生研究所生薬部 合田幸広