麻黄の副作用とエフェドリンアルカロイド除去麻黄エキス (EFE) の安全性

小田口 浩,^a 日向須美子,^{*,a} 関根麻理子,^a 中森俊輔,^{a,b} 竹元裕明,^{a,b,†} 黄 雪丹,^{a,b}
大嶋直浩,^c 嶋田典基,^d 楊 金緯,^d 天倉吉章,^e 日向昌司,^f 内山奈穂子,^f
小林義典,^{a,b} 袴塚高志,^f 合田幸広,^f 花輪壽彦^a

The Adverse Effects of Ephedra Herb and the Safety of
Ephedrine Alkaloids-free Ephedra Herb Extract (EFE)

Hiroshi Odaguchi,^a Sumiko Hyuga,^{*,a} Mariko Sekine,^a Shunsuke Nakamori,^{a,b} Hiroaki Takemoto,^{a,b,†}
Xuedan Huang,^{a,b} Naohiro Oshima,^c Norimoto Shimada,^d Jinwei Yang,^d Yoshiaki Amakura,^e
Masashi Hyuga,^f Nahoko Uchiyama,^f Yoshinori Kobayashi,^{a,b} Takashi Hakamatsuka,^f
Yukihiro Goda,^f and Toshihiko Hanawa^a

^aOriental Medicine Research Center, Kitasato University; 5-9-1 Shirokane, Minato-ku, Tokyo 108-8642, Japan: ^bSchool of Pharmacy, Kitasato University; 5-9-1 Shirokane, Minato-ku, Tokyo 108-8642, Japan: ^cTokyo University of Science Faculty of Pharmaceutical Sciences; 2641 Yamazaki, Noda, Chiba 278-8510, Japan: ^dTokiwa Phytochemical Co., Ltd.; 158 Kinoko, Sakura, Chiba 285-0801, Japan: ^eDepartment of Pharmacognosy, College of Pharmaceutical Sciences, Matsuyama University; 4-2 Bunkyo-cho, Matsuyama, Ehime 790-8578, Japan: and ^fNational Institute of Health Sciences; 3-25-26 Tonomachi, Kawasaki-ku, Kawasaki 210-9501, Japan.

(Received May 14, 2019; Accepted July 9, 2019)

Ephedra Herb is defined in the 17th edition of the Japanese Pharmacopoeia (JP) as the terrestrial stem of *Ephedra sinica* STAPF., *Ephedra intermedia* SCHRENK et C.A. MEYER, or *Ephedra equisetina* BUNGE (Ephedraceae). The stems of Ephedra Herb contain greater than 0.7% ephedrine alkaloids (ephedrine and pseudoephedrine). Despite its high effectiveness, Ephedra Herb exert several adverse effects, including palpitation, excitation, insomnia, and dysuria. Both the primary and adverse effects of Ephedra Herb have been traditionally believed to be mediated by these ephedrine alkaloids. However, our study found that several pharmacological actions of Ephedra Herb were not associated with ephedrine alkaloids. We prepared an ephedrine alkaloid-free Ephedra Herb extract (EFE) by eliminating ephedrine alkaloids from Ephedra Herb extract (EHE) using ion-exchange column chromatography. EFE exerted analgesic, anti-influenza, and anticancer activities in the same manner as EHE. Moreover, EFE did not induce adverse effects due to ephedrine alkaloids, such as excitation, insomnia, and arrhythmias, and showed no toxicity. Furthermore, we evaluated the safety of EFE in healthy volunteers. The number of adverse event cases was higher in the EHE-treated group than in the EFE-treated group, although the difference was not significant. Our evidence suggested that EFE was safer than EHE.

Key words—Ephedra Herb; ephedrine alkaloid; adverse effect; safety; ephedrine alkaloids-free Ephedra Herb extract

1. はじめに

麻黄は、第17改正日本薬局方において「本品は *Ephedra sinica* STAPF, *Ephedra intermedia* SCHRENK et C.A. MEYER 又は *Ephedra equisetina* BUNGE (Ephedraceae) の地上茎である。本品は定量すると

き、換算した生薬の乾燥物に対し、総アルカロイド [エフェドリン (C₁₀H₁₅NO : 165.23) 及びプソイドエフェドリン (C₁₀H₁₅NO : 165.23)] 0.7% 以上を含む¹⁾と規定されている。医療用漢方製剤148処方中で麻黄が配合された処方方は、16処方 (越婢加

^a北里大学東洋医学総合研究所 (〒108-8642 東京都港区白金5-9-1), ^b北里大学薬学部 (〒108-8642 東京都港区白金5-9-1), ^c東京理科大学薬学部 (〒278-8510 千葉県野田市山崎2641), ^d株式会社常磐植物化学研究所 (〒285-0801 千葉県佐倉市木野子158番地), ^e松山大学薬学部 (〒790-8578 愛媛県松山市文京町4-2), ^f国立医薬品食品衛生研究所 (〒210-9501 川崎市川崎区殿町3-25-26)

現所属: [†]東邦大学薬学部 (〒274-8510 千葉県船橋市三山2-2-1)

*e-mail: hyuga-s@insti.kitasato-u.ac.jp

朮湯、葛根湯、葛根湯加川芎辛夷、葛根加朮附湯、桂枝麻黄各半湯、五虎湯、五積散料、小青竜湯、神秘湯、続命湯、防風通聖散料、麻黄湯、麻黄附子細辛湯、麻杏甘石湯、麻杏薏甘湯、薏苡仁湯）あり、臨床で広く用いられている。また、一般用医薬品においては、承認基準に従って麻黄を配合することができる（一般用漢方製剤製造販売承認基準、薬生発0328第1号平成29年3月28日発出；平成29年7月4日薬生発0704第4号一部改正鎮咳去痰薬の製造販売承認基準）。他方、食薬区分において、麻黄は「専ら医薬品」であるため、食品として用いることはできない（平成30年4月18日薬生発第0418第4号、厚生労働省医薬局長通知「医薬品の範囲に関する基準の一部改正について」）。

麻黄の主成分としては、エフェドリンが有名である。明治18年(1885)、長井長義(1848-1929)は、麻黄から有効成分としてアルカロイドを抽出し、構造決定した。このアルカロイドは、マオウ属(*Ephedra*, エフェドラ属)から得られたことから、エフェドリンと命名された。²⁾これは、漢方で使用する生薬から化学物質が抽出された最初の偉業であり、近代における漢方の科学研究の端緒となった。このような歴史的偉業として、エフェドリンは麻黄から同定されたため、その後、麻黄の他の有効成分探索はあまりなされず、成書にも「他にフラボノイド類やタンニン、多糖類などを含む」と記載されるに留まっている〔伊田喜光、寺澤捷年 監修、鳥居塚和生 編著「モノグラフ 生薬の薬効・薬理」医歯薬出版株式会社（東京）、2003年、第1版〕。また、生薬には多くの成分が含まれているが、漢方医学では伝統的に生薬を最少単位と考え、その組み合わせによる効果の相違に着目してきた背景と、科学技術の未熟さゆえに、有効成分の単離・構造解析という研究の方向性が取れなかったという現実もあった。実際、1980年代に西岡は、麻黄のタンニンの構造解析を行い、薬学雑誌にその構造式を発表しているが、「麻黄のタンニンは通常の縮合型タンニンではこれまで私共が手掛けた中で最も複雑な構造で、4量体以上のものの単離は中断している」³⁾と書かれている。

麻黄の薬効としては、発汗、解熱、鎮咳、抗炎症、鎮痛作用などが知られており、これらの薬効はエフェドリンアルカロイドで説明できると考えられ

てきた。エフェドリン及びプソイドエフェドリンの構造はアドレナリンに類似しており、アドレナリン受容体を刺激し、気管支拡張や鼻粘膜充血の除去作用を示すと考えられている。また、麻黄の抗炎症作用はプソイドエフェドリンによるとの報告⁴⁾や、エフェドリンアルカロイドがプロスタグランジンE₂の生合成阻害作用を有するとの報告⁵⁾がある。原田⁶⁾は、脱アルカロイド麻黄エキスを作製し、その薬効を解析している。脱アルカロイド麻黄エキスは、生薬の麻黄をNH₄OHとエーテルで処理し、できるだけ脱アルカロイドをした麻黄を乾燥し、これを用いて水性エキスを作り、これにエーテル処理で溶けだした中性成分を添加したものである。脱アルカロイド麻黄エキスでは、麻黄の治療効果と関連する薬理作用が低下したことから、麻黄の作用はアルカロイドでほとんど代表されると結論している。

2. 麻黄及び麻黄配合漢方薬の副作用

医薬品医療機器総合機構(Pharmaceuticals and Medical Devices Agency; PMDA)の「副作用が疑われる症例報告に関する情報」に、麻黄配合漢方薬の副作用症例が報告されており、麻黄に含まれるエフェドリンアルカロイドによる副作用と推察される症例をTable 1にまとめた。副作用としては、心機能に対する有害事象や呼吸困難、及び、尿閉が多い。ヒトの心臓は主に β 1アドレナリン受容体を発現しており、エフェドリンアルカロイドの刺激によって、心拍数増加や収縮力の増加を生じ、不整脈や動悸を誘発すると考えられる。また、このような心臓に対する影響により、患者は息苦しさや胸苦しさを覚え、呼吸困難を訴えたと推察された。尿閉は、エフェドリンアルカロイドがアドレナリン β 2受容体を刺激して膀胱平滑筋を弛緩させ、外尿道括約筋を収縮させることで排尿抑制を引き起こしていると考えられる。また、麻黄が配合された一般用製剤の麻杏薏甘湯加防己の販売後調査⁷⁾で、薬剤との関連性を否定できない有害事象として交感神経刺激様症状（血圧上昇、めまい、ふらつき、不眠、動悸等）が報告されている。さらに、麻黄附子細辛湯の市販後調査⁸⁾で、エフェドリンアルカロイドによる考えられる副作用の発生頻度は、動悸、不整脈、尿閉あるいは排尿困難がそれぞれ0.2%ずつであったと報告されている。実際、臨床において、麻黄配合漢方薬は、非常に切れ味のよい優れた薬効を持つ

Table 1. Information on Case Reports of Suspected Side Effects from the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

Suspected drug	Age	Sex	Side effects/Adverse events
kakkonto	70s	female	cardiopulmonary arrest
kakkonto	unclear	male	ischuria, cystitis, dysuria
kakkonto	60s	female	dyspnea
kakkonto	60s	male	palpitation, dyspnea, heart failure
maobushisaishinto	70s	male	ischuria
maobushisaishinto	60s	male	ischuria
maobushisaishinto	10s	male	altered state of consciousness, hallucination
maobushisaishinto	10s	male	hypesthesia of mouth, second-degree atrioventricular block
bofutsushosan	30s	female	pulmonary arterial hypertension
bofutsushosan	40s	male	cerebral infarction
maoto	50s	female	dyspnea
shoseiryuto	70s	male	dyspnea

一方で、高齢者や虚弱者、高血圧傾向の者には不眠、興奮、動悸、不整脈、血圧上昇、排尿障害などが出易く、使い難い面がある。このため、麻黄が配合された漢方薬は、循環器系障害、高血圧症、及び腎障害のある患者や、体力の衰えている者、高齢者に対して使用上注意を要する。

米国では、麻黄をサプリメントとして使用していたが、過剰摂取などの不適切な使用から死亡事故が発生したことを受け、米国食品医薬品局（Food and Drug Administration; FDA）は、麻黄などのエフェドリンアルカロイドを含むものについては、一切の販売を禁止することを定め、消費者に対しても注意喚起している（2004年エフェドラ禁止令）。その根拠となったランドレポートでは、膨大な数の論文とFDAに届けられた百数十件の死亡例を含む1万数千件の副作用報告を綿密に検証し、麻黄製剤には動悸や悪心嘔吐などの軽度から中等度の副作用があると結論付けている。^{9,10)}

エフェドリン及びプソイドエフェドリンは、世界アンチ・ドーピング機構（World Anti-Doping Agency; WADA）が規定した禁止薬物であり、麻黄の配合された感冒薬（麻黄湯、葛根湯、麻杏甘石湯など）や、関節痛及び筋肉痛の治療薬である（麻杏苳甘湯、越婢加朮湯及び薏苡仁湯など）をアスリートが服用すると、ドーピング検査で陽性になる危険性が高い。1984年のロサンゼルス・オリンピックでは、風邪を引いた日本男子バレーボール選手が、トレーナーから渡された葛根湯を服用し、ドーピング検査でエフェドリンが検出された。これ

は、葛根湯に配合されていた麻黄が原因である。したがって、競技会前のアスリートは、麻黄が配合された漢方薬を服用する際には注意を要する。

さらに、エフェドリンやプソイドエフェドリンから覚せい剤を製造できるため、これらを10%以上含有するものは覚せい剤原料として取り締まりの対象となる（覚せい剤取締法）。中永、五十嵐¹¹⁾は、麻黄が薬物中毒検出用キットのトライエージ®のアンフェタミン類と交差反応を示したことを報告している。

3. エフェドリンアルカロイド除去麻黄エキス (ephedrine alkaloids-free Ephedra Herb extract; EFE)

これまで、麻黄の薬理作用と副作用は、主成分のエフェドリンアルカロイドに由来すると説明されてきたため、麻黄から副作用成分を除去することは無益であると考えられていた。しかし、われわれの研究^{12,13)}から、麻黄の一部の薬理作用（鎮痛作用、抗インフルエンザ作用、抗がん作用）はエフェドリンアルカロイドに依存しないことが明らかになり、麻黄エキス (Ephedra Herb extract; EHE) からエフェドリンアルカロイドを除いても、いくつかの薬理作用は残ることが示唆された。そこで、日本薬局方の麻黄を熱水抽出してEHEを作製し、EHEに含まれるエフェドリンアルカロイドを、陽イオン交換カラムを用いて除去して、エフェドリンアルカロイド含量が検出限界以下（＜0.05 ppm）のエフェドリンアルカロイド除去麻黄エキス (EFE) を製造した。EHEから製造されるEFEの割合は、EHE量の約

Fig. 1. Total Motor Activity of Mice in an Open-field Test

Locomotor activity was measured for 120 min after oral administration of caffeine (20 mg/kg), EHE (140, 350, 700 mg/kg) or EFE (700 mg/kg). Data represent the means $\pm$ S.E.M. ($n=8$). Statistical significance was determined with Dunnett's test; ** $p<0.01$ vs. vehicle group. EHE, Ephedra Herb extract; EFE, ephedrine alkaloids-free Ephedra Herb extract. Reproduced in part with permission from Biol. Pharm. Bull. Vol. 41 No. 2 Pages 247–253. Copyright 2018 The Pharmaceutical Society of Japan.

84%であった。また、EFE と EHE の含有成分を比較検討した結果、EFE は 6-methoxykynurenic acid, 6-hydroxykynurenic acid 及び *trans*-cinnamic acid が EHE に比べて減少していた。¹⁴⁾ 6-Methoxykynurenic acid, 及び、6-hydroxykynurenic acid は、構造中に窒素を有するため、陽イオン交換樹脂に結合したためではないかと考えられるが、*trans*-cinnamic acid は π - π 相互作用による吸着ではないかと考えている。

EFE の薬理作用¹³⁾については、鎮痛作用、抗インフルエンザウイルス作用、抗がん作用が確認された。ホルマリン試験によって、EFE は EHE と同様に炎症性疼痛に対する鎮痛作用を有することが示唆された。^{13,15)} また、EFE は EHE と同様に MDCK 細胞へのインフルエンザウイルス感染を阻害することが明らかになった。さらに、EFE は EHE と同様に、がんの増殖、浸潤、転移に関与する肝細胞増殖因子受容体 c-Met を阻害することにより、抗がん作用を示すこともわかった。一方、エフェドリンアルカロイドに由来する気管支拡張作用や鼻閉に対する治療効果は、EFE では失われていると考えられる。

なお、前述の原田⁶⁾による脱アルカロイド麻黄エキスと EFE は、製造法が異なり、含有成分も異なると考えられる。脱アルカロイド麻黄エキスは、残存総アルカロイドを高濃度 (0.33–0.5%) で含んで

Fig. 2. Effects of Caffeine, EHE, and EFE on Pentobarbital-induced Sleep Onset Latency and Sleep Duration in Mice

Caffeine (20 mg/kg), EHE (140, 350, 700 mg/kg), or EFE (700 mg/kg) was administered orally 30 min before intraperitoneal injection of pentobarbital. After intraperitoneal injection of pentobarbital, the sleep onset latency (A) and sleep duration (B) were recorded. Data represent the means $\pm$ S.E.M. ($n=8$). Statistical significance was determined with Dunnett's test; * $p<0.05$, ** $p<0.01$ vs. vehicle group. EHE, Ephedra Herb extract; EFE, ephedrine alkaloids-free Ephedra Herb extract. Reproduced in part with permission from Biol. Pharm. Bull. Vol. 41 No. 2 Pages 247–253. Copyright 2018 The Pharmaceutical Society of Japan.

おり、さらに、 NH_4OH 処理は、植物成分の構造に化学的変化を起こす^{16,17)}ことから、元の麻黄エキスとは異なる artificial な成分を含有している可能性がある。原田⁶⁾も論文で、麻黄の NH_4OH 処理により若干の成分に変動が起こり、かならずしも元の麻黄そのままの形態とは言えないと述べている。また、脱アルカロイド麻黄エキスは、麻黄の有する薬理効果がすべて失われていたことから、麻黄の薬効に影響を与える製造方法であったと推察される。

4. 麻黄の副作用と EFE

麻黄のエフェドリンアルカロイドに由来すると考えられる副作用 (興奮、不眠、及び、心機能に与える影響) が、EFE で発現するのかどうかを検証す

Fig. 3. Electrocardiogram Recordings for Mice Administered Vehicle, EHE, or EFE

Electrocardiograms were recorded in the pretest period (A-1, B-1, and C-1), and the test period from 10 and 60 min after administration of vehicle (A-2 and A-3, respectively), 700 mg/kg EHE (B-2 and B-3, respectively), and 700 mg/kg EFE (C-2 and C-3, respectively). Representative 0.5-s tracings are shown. EHE, Ephedra Herb extract; EFE, ephedrine alkaloids-free Ephedra Herb extract. Reproduced in part with permission from Biol. Pharm. Bull. Vol. 41 No. 2 Pages 247–253. Copyright 2018 The Pharmaceutical Society of Japan.

るために、マウスを用いた *in vivo* 試験を行った。¹⁸⁾

オープンフィールド試験において、EHE 経口投与マウスの自発運動量は、EHE の用量依存的に増加し、700 mg/kg EHE 投与マウスは、20 mg/kg カフェイン投与マウスと同程度まで自発運動量が増加した。一方、700 mg/kg EFE 投与マウスの自発運動量は水投与マウスと有意差がなかった (Fig. 1)。これらの結果から、EHE はカフェインと同様の興奮作用を示すのに対して、EFE はこのような副作用がないことが明らかになった。

ペントバルビタール誘発睡眠試験では、EFE 投与マウスの睡眠誘導時間と睡眠時間は、水投与マウスと同等であった。一方、EHE 投与マウスの睡眠誘導時間は、水投与マウスと比較して有意に延長し、睡眠時間は有意に減少した。また、700 mg/kg EHE の作用は 20 mg/kg のカフェインの作用よりも強かった。これらの結果から、EHE は睡眠阻害

作用を誘発するのに対して、EFE は睡眠に影響を与えないことが明らかになった (Fig. 2)。

マウスの心拍変動解析では 700 mg/kg EHE 投与マウスで催不整脈作用が観察され、心電図において P 波が減弱して f 波が出現し、心房細動が起きていることが示唆された (Fig. 3)。一方、700 mg/kg EFE 投与マウスでは、異常は観察されなかった。

以上の結果から、EHE はエフェドリンアルカロイドに由来すると考えられる副作用 (興奮、不眠、不整脈) を示したが、EFE ではこれらの作用が認められなかった。したがって、EFE は EHE に比べて副作用が少なく、安全性が高いことが示された。

5. EHE と EFE の反復投与毒性試験

EFE の安全性を検証するために、EHE を対照として、マウスに対する反復投与毒性試験を行った。¹³⁾ 5 週令のマウス (ICR, 日本チャールス・リバー株式会社; 1 群各 5 匹) に、1 日 1 回、EFE,

Table 2. Body and Tissue Weight

Sex	Group		Body weight (g)	Thymus (mg)	Heart (mg)	Lung (mg)	Liver (mg)	Adrenal gland (mg)	Kidney (right) (mg)	Kidney (left) (mg)	Spleen (mg)	Stomach (mg)
Male	Water	AVG	32.3	63.7	158.2	177.5	1939.0	7.2	262.7	244.4	97.8	256.1
		S.D.	1.5	14.6	13.9	34.0	186.6	1.9	37.7	35.0	16.9	28.3
	EFE	AVG	30.9	64.9	152.4	171.2	1777.8	7.3	237.1	239.3	90.5	231.0
		S.D.	2.9	22.2	14.7	17.7	169.4	1.6	27.0	24.5	13.6	28.1
	EHE	AVG	30.8	43.6	151.7	195.8	1674.2	5.8	243.9	238.3	90.3	252.3
		S.D.	1.2	6.3	17.8	43.2	196.9	0.8	22.8	21.8	17.7	22.7
Female	Water	AVG	26.3	67.0	140.5	154.3	1350.3	10.0	167.3	157.2	88.1	205.7
		S.D.	2.3	46.4	14.9	10.2	162.3	1.2	12.3	14.0	13.0	18.2
	EFE	AVG	26.1	55.6	135.9	158.8	1208.8	10.3	159.6	154.4	93.1	215.9
		S.D.	1.5	7.7	9.4	10.8	121.4	1.1	11.4	10.9	8.1	15.4
	EHE	AVG	26.5	54.2	142.5	161.6	1223.6	9.8	171.8	172.1	113.9	216.8
		S.D.	2.8	13.2	24.1	13.9	215.5	2.3	29.2	35.1	42.2	26.7

Sex	Group		Small intestine (mg)	Cecum (mg)	Colon (mg)	Testis (mg)	Vesicular gland (mg)	Vas deferens (mg)	Epididymis (mg)	Ovary (mg)	Uterus (mg)
Male	Water	AVG	1915.1	153.2	382.3	199.4	170.5	30.8	78.3	—	—
		S.D.	279.7	14.9	14.6	20.9	75.5	7.0	12.3	—	—
	EFE	AVG	1741.5	133.5	310.4**	199.7	149.3	26.1	77.0	—	—
		S.D.	318.3	16.2	35.6	24.3	37.5	2.3	6.3	—	—
	EHE	AVG	1912.2	161.7	326.9*	198.6	126.0	25.7	74.4	—	—
		S.D.	235.0	33.1	22.5	13.0	36.8	3.9	5.8	—	—
Female	Water	AVG	1397.0	121.2	338.6	—	—	—	—	13.1	125.9
		S.D.	144.3	14.3	91.3	—	—	—	—	1.0	43.7
	EFE	AVG	1202.8	109.8	282.1	—	—	—	—	12.4	167.1
		S.D.	92.2	13.2	45.3	—	—	—	—	2.4	66.9
	EHE	AVG	1324.4	140.8	274.1	—	—	—	—	13.8	145.4
		S.D.	217.9	25.5	22.1	—	—	—	—	6.2	53.0

* $p < 0.05$ and ** $p < 0.01$ vs. mice administered water, by Tukey's test. Reprinted from *J. Nat. Med.*, **70**(3), 571–583.

EHE,あるいは水を2週間繰り返し経口投与した。各エキスの投与量は、麻黄配合漢方薬の中で最も高用量で用いられる麻黄の量(6 g/日)の50倍量から得られるエキス量より換算した。EFEは632 mg/kg, EHEは755 mg/kgを投与した。反復投与の2週間後、体重及び外観を記録後、イソフルラン麻酔下で解剖し、腹部大動脈より血液を回収して、生化学的検査及び血算を行った。投与期間中に死亡や衰弱した個体はおらず、外観の異常も観察されなかった。マウスの体重は3群間で有意差はなかった(Table 2)。臓器重量については、雄マウスの大腸重量がEFE群及びEHE群で水投与群よりも低下したが、その低下の程度は小さく、雌マウスの大腸重量については3群間で有意差はなかった。他の臓器重量については3群間で有意差はなかった(Table

2)。血清の生化学的検査項目については、3群間で有意差がなかった(Table 3)。一方、血算については、雄のEHE群が水投与群に対し血小板数が有意に増加し、白血球数が有意に低下した(Table 4)。しかしEFE投与群の血小板数及び白血球数は、水投与群と比較して有意差は観察されなかった。以上の結果から、EFEのヒト50倍量の反復投与はマウスに対する毒性は低いことが明らかになった。また、雄のEHE投与群は、水投与群に対し血小板数が有意に増加し、白血球数が有意に低下したが、EFE投与群ではこのような異常は観察されなかったことから、EFEはEHEより安全性が高いことが示唆された。

6. EFEの健康成人に対する安全性試験

EFEは麻黄よりも安全性の高い医薬品になる可

Table 3. Serum Biochemical Values

Sex	Parameter	ALB (g/dL)	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	ALP (IU/L)	LDH (IU/L)	LAP (IU/L)	γ -GT (IU/L)	T-BIL (mg/dL)
	Group	AVG $\pm$ S.D.	AVG $\pm$ S.D.	AVG $\pm$ S.D.	AVG $\pm$ S.D.	AVG $\pm$ S.D.	AVG $\pm$ S.D.	AVG $\pm$ S.D.	AVG $\pm$ S.D.
Male	Water	2.86 $\pm$ 0.13	51.8 $\pm$ 10.9	34.2 $\pm$ 10.8	292.6 $\pm$ 51.6	597.2 $\pm$ 447.8	58.4 $\pm$ 3.8	N.D. [†]	0.08 $\pm$ 0.014
	EFE	2.96 $\pm$ 0.17	50.2 $\pm$ 8.3	26.4 $\pm$ 2.7	280.2 $\pm$ 46.3	765.0 $\pm$ 233.2	53.8 $\pm$ 3.2	N.D.	0.10 $\pm$ 0.024
	EHE	2.90 $\pm$ 0.10	53.4 $\pm$ 4.7	29.0 $\pm$ 4.3	384.6 $\pm$ 191.2	727.0 $\pm$ 251.9	60.6 $\pm$ 2.1	N.D.	0.08 $\pm$ 0.008
Female	Water	3.12 $\pm$ 0.08	53.4 $\pm$ 10.7	25.0 $\pm$ 3.9	332.8 $\pm$ 38.8	435.6 $\pm$ 214.0	54.2 $\pm$ 4.7	N.D.	0.08 $\pm$ 0.015
	EFE	3.06 $\pm$ 0.18	55.0 $\pm$ 9.7	21.6 $\pm$ 2.6	361.2 $\pm$ 50.6	645.8 $\pm$ 224.5	55.0 $\pm$ 3.2	N.D.	0.10 $\pm$ 0.004
	EHE	3.24 $\pm$ 0.19	57.8 $\pm$ 6.9	21.6 $\pm$ 6.1	332.4 $\pm$ 60.1	644.2 $\pm$ 91.4	58.6 $\pm$ 7.2	N.D.	0.08 $\pm$ 0.025

[†] N.D.: Not detectable. Reprinted from *J. Nat. Med.*, **70**(3), 571–583.

Table 4. Haematological Values

Sex	Parameter	RBC (10000/ μ L)	Hb (g/dL)	Ht (%)	PLT (10000/ μ L)	WBC (1000/ μ L)	Neutro (Stab) (%)	Neutro (Seg) (%)	Lympho (%)	Mono (%)
	Group	AVG $\pm$ S.D.	AVG $\pm$ S.D.	AVG $\pm$ S.D.	AVG $\pm$ S.D.	AVG $\pm$ S.D.	AVG $\pm$ S.D.	AVG $\pm$ S.D.	AVG $\pm$ S.D.	AVG $\pm$ S.D.
Male	Water	926 $\pm$ 25	15.1 $\pm$ 0.6	50.0 $\pm$ 1.6	49.8 $\pm$ 8.4	2.27 $\pm$ 0.94	2.2 $\pm$ 0.4	33.4 $\pm$ 9.4	59.6 $\pm$ 9.0	4.8 $\pm$ 1.1
	EFE	964 $\pm$ 21	15.6 $\pm$ 0.6	49.6 $\pm$ 1.6	48.2 $\pm$ 8.6	1.27 $\pm$ 0.63	2.6 $\pm$ 0.9	18.8 $\pm$ 12.9	74.2 $\pm$ 13.8	4.4 $\pm$ 2.1
	EHE	976 $\pm$ 40	15.2 $\pm$ 0.8	49.5 $\pm$ 1.8	65.2 $\pm$ 10.4*	0.90 $\pm$ 0.17*	2.4 $\pm$ 0.9	23.6 $\pm$ 12.4	70.4 $\pm$ 13.1	3.6 $\pm$ 2.2
Female	Water	947 $\pm$ 48	15.5 $\pm$ 1.4	49.6 $\pm$ 3.5	44.2 $\pm$ 12.3	2.49 $\pm$ 1.4	2.0 $\pm$ 1.0	13.0 $\pm$ 11.0	80.0 $\pm$ 11.9	5.0 $\pm$ 1.2
	EFE	980 $\pm$ 37	15.9 $\pm$ 0.8	49.1 $\pm$ 1.8	56.5 $\pm$ 7.4	1.6 $\pm$ 0.81	1.4 $\pm$ 0.5	9.8 $\pm$ 12.6	85.0 $\pm$ 13.8	3.8 $\pm$ 1.6
	EHE	965 $\pm$ 52	15.5 $\pm$ 0.8	49.1 $\pm$ 1.4	53.1 $\pm$ 8.1	1.99 $\pm$ 0.76	2.2 $\pm$ 0.8	12.4 $\pm$ 6.6	80.6 $\pm$ 7.4	4.8 $\pm$ 2.3

* $p < 0.05$ vs. mice administered water, by Dunnett's test. Reprinted from *J. Nat. Med.*, **70**(3), 571–583.

能性は高いが、一方で、EFE は first-in-human の新規の生薬由来エキスであるため、安全性に対する慎重な検証が必要であった。そこで、EFE のヒトに対する安全性を検証するために、優良臨床試験基準 (good clinical practice; GCP) に準拠した二重盲検ランダム化クロスオーバー EHE 対照比較試験 [大学病院医療情報ネットワーク (University Hospital Medical Information Network; UMIN) 000022061] を実施した。¹⁹⁾ 健康成人 12 名をランダムに 2 グループに割り付けた。被検薬 EFE と対照薬 EHE のいずれも 1 日量として麻黄 6 g を煎じた量に相当するエキス量を、6 日間、連日服用させた。4 週間の休薬期間を設け、後半には前半で服用しなかった試験薬を服用させた (Fig. 4)。末梢血液検査所見、血液生化学所見、尿検査所見、12 誘導心電図所見、自覚症状、身体所見の変化を統計的に評価した。その結果、EHE 群 (12 例)、EFE 群 (12 例) それぞれの試験薬と因果関係を有する有害事象の発生頻度は脈拍数上昇 (4 例 vs. 1 例, $p = 0.32$), 不眠 (3 例 vs. 1 例, $p = 0.59$), ほてり (0 例 vs. 1 例,

$p = 1.00$), 排尿困難 (1 例 vs. 0 例, $p = 1.00$) と、いずれも両群間に有意差を認めなかったが、有害事象全般の発生頻度は、EFE は EHE の 3 分の 1 で、EFE は EHE に比較して相対的に安全性が高いことが示唆された (Table 5)。

7. おわりに

麻黄はエフェドリンアルカロイドを含有するため、中枢神経や交感神経に対する刺激を介した副作用を惹起したり、心筋、膀胱平滑筋や外尿道括約筋に影響を与えたりする可能性が高い。また、エフェドリンアルカロイドは WADA によって禁止薬物に指定されているため、麻黄配合漢方薬は“うっかりドーピング”²⁰⁾を発生させる危険性も高い。われわれは、こうした麻黄の有害事象を軽減し、安全性の高い生薬エキスを開発するために研究を行ってきた。麻黄エキスからエフェドリンアルカロイドを除去しても、いくつかの有用な麻黄の薬理作用が残ることは、2017 年の薬学雑誌の誌上シンポジウム²¹⁾で詳細に述べたので、本稿では、エフェドリンアルカロイドに由来する有害事象を中心に、われわれの

Fig. 4. Clinical Trial Flowchart

Reprinted from *Evid. Based Complement. Alternat. Med.*, **2018**, Article ID 4625358.

Table 5. Comparison of Various Adverse Events during EFE and EHE Administration

	Incidence of adverse events			Odds ratio (confidence interval) of incidence during EFE administration /during EHE administration
	During EFE administration	During EHE administration	<i>p</i> value	
Increased pulse rate	1 case/12 cases	4 cases/12 cases	0.32	0.18 (0.01–1.52)
Insomnia	1 case/12 cases	3 cases/12 cases	0.59	0.27 (0.01–2.56)
Hot flash	1 case/12 cases	0 case/12 cases	1.00	not applicable
Dysuria	0 case/12 cases	1 case/12 cases	1.00	not applicable

p value derived from Fisher's exact test. Reprinted from *Evid. Based Complement. Alternat. Med.*, **2018**, Article ID 4625358.

オリジナル論文の内容を総説としてまとめた。その結果、エフェドリンアルカロイドを除去した麻黄エキスは、麻黄エキスの有する副作用を発現せず、麻黄エキスよりも安全性が高いことが示唆された。

今後は EFE を、安全性の高い天然物由来エキスとして、高齢者の膝関節痛やがん患者の術後補助療法への応用、さらにはインフルエンザ治療薬や、c-Met 発現がんの治療薬、また EFE 含有漢方処方製

剤等として、臨床応用していきたいと考えており、EFE の製品化のために、品質評価法の開発や、有効性を評価するための臨床研究プロトコルの検討を進めているところである。

倫理指針 1) 動物実験は、北里大学北里生命科学研究所動物実験委員会、及び、国立医薬品食品衛生研究所動物実験委員会で承認され、動物実験等に関する規定に従って実施された。2) 医師主導型

臨床研究は、北里大学相模原治験審査委員会で承認され、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に従って実施された。

謝辞 本研究の一部は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (Japan Agency for Medical Research and Development; AMED) 委託研究開発費 創薬基盤推進研究事業「次世代医薬品の効率的実用化推進のための品質評価技術基盤の開発」及び All Kitasato Project Study (AKPS) 共同研究助成金により実施した。この場を借りて厚く御礼申し上げます。

利益相反 1) 北里大学東洋医学総合研究所 (株式会社ツムラより寄附金を受領)、2) 小田口浩、日向須美子 (救心製薬株式会社より共同研究費を受領)、3) 嶋田典基、楊 金緯 (株式会社常磐植物化学研究所の社員)、4) 小田口 浩、日向須美子、中森俊輔、大嶋直浩、楊 金緯、天倉吉章、日向昌司、小林義典、袴塚高志、合田幸広、花輪壽彦 (特許権使用料・ライセンス料の受領はないが、株式会社常磐植物化学研究所及びゼリア新薬工業株式会社と共同出願中)。

REFERENCES

- 1) Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan, "The Japanese Pharmacopoeia," 17th Edition, 2016.
- 2) Nagai N., *Yakugaku Zasshi*, 1186–1193 (1892).
- 3) Nishioka I., *Yakugaku Zasshi*, **103**, 125–142 (1983).
- 4) Hikino H., Konno H., Takata H., Tamada M., *Chem. Pharm. Bull.*, **28**, 2900–2904 (1980).
- 5) Kasahara Y., Hikino H., Tsurufuji S., Watanabe M., Ohuchi K., *Planta Med.*, **51**, 325–331 (1985).
- 6) Harada T., *The Journal of Traditional Sino-Japanese Medicine*, **1**, 34–39 (1980).
- 7) Takeda S., Miura K., Igarashi T., Kobayashi M., Watanabe R., Furukawa M., Ayabe R., Seki N., *Prog. Med.*, **31**, 1579–1586 (2011).
- 8) Yamamura H., Fukuda S., Tokuoka Y., *J. New Rem. & Clin.*, **45**, 115–126 (1997).
- 9) U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, *Fed. Regist.*, **69**, 6787–6854 (2004).
- 10) Haller C. A., Benowitz N. L., *N. Engl. J. Med.*, **343**, 1833–1838 (2000).
- 11) Nakae H., Igarashi T., *Jpn. J. Occup. Med. Traumatol.*, **62**, 202–205 (2014).
- 12) Hyuga S., Hyuga M., Yoshimura M., Amakura Y., Goda Y., Hanawa T., *Planta Med.*, **79**, 1525–1530 (2013).
- 13) Hyuga S., Hyuga M., Oshima N., Maruyama T., Kamakura H., Yamashita T., Yoshimura M., Amakura Y., Hakamatsuka T., Odaguchi H., Goda Y., Hanawa T., *J. Nat. Med.*, **70**, 571–583 (2016).
- 14) Oshima N., Yamashita T., Hyuga S., Hyuga M., Kamakura H., Yoshimura M., Maruyama T., Hakamatsuka T., Amakura Y., Hanawa T., Goda Y., *J. Nat. Med.*, **70**, 554–562 (2016).
- 15) Nakamori S., Takahashi J., Hyuga S., Yang J., Takemoto H., Maruyama T., Oshima N., Uchiyama N., Amakura Y., Hyuga M., Hakamatsuka T., Goda Y., Odaguchi H., Hanawa T., Kobayashia Y., *Biol. Pharm. Bull.*, **42**, 1538–1544 (2019).
- 16) Ohara S., *J. Jpn. Wood Res. Soc.*, **55**, 59–68 (2009).
- 17) Steynberg J. P., Bezuidenhoudt B. C. B., Burger J. F. W., Young D. A., Ferreira D., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 203–208 (1990).
- 18) Takemoto H., Takahashi J., Hyuga S., Odaguchi H., Uchiyama N., Maruyama T., Yamashita Y., Hyuga M., Oshima N., Amakura Y., Hakamatsuka T., Goda Y., Hanawa T., Kobayashi Y., *Biol. Pharm. Bull.*, **41**, 247–253 (2018).
- 19) Odaguchi H., Sekine M., Hyuga S., Hanawa T., Hoshi K., Sasaki Y., Aso M., Yang J., Hyuga M., Kobayashi Y., Hakamatsuka T., Goda Y., Kumagai Y., *Evid. Based Complement. Alternat. Med.*, 4625358 (2018).
- 20) Japan Pharmaceutical Association: <<https://www.nichiyaku.or.jp/activities/anti-doping/about.html>>, cited 8 May, 2019.
- 21) Hyuga S., *Yakugaku Zasshi*, **137**, 179–186 (2017).