

クラシエ人参養栄湯エキス細粒 特定使用成績調査 —フレイル症例におけるサブグループ解析—

横澤 智大¹⁾、酒井 克岳²⁾、大野 晶子³⁾、下村 歩¹⁾、宮崎 愛梨¹⁾、高橋 正昭¹⁾

1) クラシエ薬品株式会社 医薬学術部、2) クラシエ製薬株式会社 漢方研究所

3) クラシエ製薬株式会社 安全管理部

クラシエ人参養栄湯エキス細粒のフレイル症例における安全性と有効性を評価するため、以前行われた特定使用成績調査で調査開始日に基本チェックリストスコアを用いてフレイルと判定された症例についてサブグループ解析を行った。安全性について、副作用は219例中、4例6件発現し副作用発現症例率は1.8%であった。有効性について、基本チェックリスト合計スコア及び各項目スコアの推移で有意な低下が認められた。また、フレイル判定者の割合の推移においても有意な減少が認められた。

Keywords 人参養栄湯、フレイル、副作用発現症例率、基本チェックリスト

はじめに

クラシエ人参養栄湯エキス細粒（以下、本剤）は「和剤局方」を原典とする漢方製剤で、1986年6月に鐘紡株式会社（現・クラシエ製薬株式会社）がエキス製剤として製造販売承認を取得、現在、クラシエ薬品株式会社より販売されている。

以前われわれは高齢者に対する使用実態下での安全性および有効性の検討を目的とした特定使用成績調査¹⁾を実施し、高齢者に対する副作用の発現状況とともに有効性の確認を行った。その際、本剤の有効性を確認する上で補完的な問診票として基本チェックリストを使用した。

基本チェックリストは厚生労働省が作成したもので、要介護状態となるおそれがあると判定し予防措置へと繋げるスクリーニングツールとして用いられており、フレイルの概念とは独立したものである。しかし昨今、基本チェックリストがフレイルを予測するツールとして応用可能であると報告されている²⁻⁴⁾。本報告ではそれらに基づき、フレイル症例における安全性と有効性を評価するため、基本チェックリストスコアを用いて特定使用成績調査で調査開始日にフレイルと判定された症例についてサブグループ解析を行った。

調査概要

1. 調査対象および方法

対象は、本剤の効能・効果に該当する症状を少なくとも1つ以上有する65歳以上で独歩可能な外来患者とした。調査期間は2016年2月から2017年3月までで、観察期間は原則24週とした。調査予定症例数は1,000例としプロスペクティブな中央登録方式により実施した。本サブグループ解析では特定使用成績調査の有効性解析対象症例のうち、調査開始時点で基本チェックリストのスコアに基づいてフレイル状態と判定された症例（以下、フレイル症例）を解析対象とした。

2. 調査項目

1) 背景因子

患者背景（性別、生年月、身長、合併症の有無、併用薬剤の有無）、本剤の使用状況（該当の適応症名、用法・用量、服薬期間、服薬状況）を調査した。

2) 安全性

本剤の使用期間に発現した有害事象（臨床検査値異常を含む）の有無、有害事象名、発現日、重篤性、転帰（転帰日含む）、処置、発現後の本剤使用、本剤との因果関係を調査した。

3)有効性

調査開始時、および原則8週ごとの来院の都度、観察項目として基本チェックリストを用いて調査した。

3. 基本チェックリストの判定基準

基本チェックリスト(表1)は厚生労働省老健局老人保健課が介護予防事業推進を目的として作成した25の設問からなる質問票である。質問1~5が日常生活関連動作、質問6~10が運動器の機能、質問11~12が低栄養状態、質問13~15が口腔機能、質問16~17が閉じこもり、質問

表1 基本チェックリスト

No.	質問項目	回答 (いずれかに○をお付け下さい)	
1	バスや電車で1人で外出していますか	0. はい	1. いいえ
2	日用品の買物をしていますか	0. はい	1. いいえ
3	預貯金の出し入れをしていますか	0. はい	1. いいえ
4	友人の家を訪ねていますか	0. はい	1. いいえ
5	家族や友人の相談にのっていますか	0. はい	1. いいえ
6	階段を手すりや壁をつたわずに昇っていますか	0. はい	1. いいえ
7	椅子に座った状態から何もつかまらずに立ち上がっていますか	0. はい	1. いいえ
8	15分位続けて歩いていますか	0. はい	1. いいえ
9	この1年間に転んだことがありますか	1. はい	0. いいえ
10	転倒に対する不安は大きいですか	1. はい	0. いいえ
11	6ヵ月間で2~3kg以上の体重減少がありましたか	1. はい	0. いいえ
12	身長 cm 体重 kg(BMI=) (注)		
13	半年前に比べて固いものが食べにくくなりましたか	1. はい	0. いいえ
14	お茶や汁物等でむせることがありますか	1. はい	0. いいえ
15	口の渇きが気になりますか	1. はい	0. いいえ
16	週に1回以上は外出していますか	0. はい	1. いいえ
17	昨年と比べて外出の回数が減っていますか	1. はい	0. いいえ
18	周りの人から「いつも同じ事を聞く」などの物忘れがあると言われますか	1. はい	0. いいえ
19	自分で電話番号を調べて、電話をかけることをしていますか	0. はい	1. いいえ
20	今日が何月何日かわからない時がありますか	1. はい	0. いいえ
21	(ここ2週間)毎日の生活に充実感がない	1. はい	0. いいえ
22	(ここ2週間)これまで楽しんでやれていたことが楽しめなくなった	1. はい	0. いいえ
23	(ここ2週間)以前は楽にできていたことが今ではおっくうに感じられる	1. はい	0. いいえ
24	(ここ2週間)自分が役に立つ人間だと思えない	1. はい	0. いいえ
25	(ここ2週間)わけもなく疲れたような感じがする	1. はい	0. いいえ

(注) BMI=(体重(kg)÷身長(m)÷身長(m))が18.5未満の場合に該当とする。

18~20が認知機能、質問21~25が抑うつ気分を評価する質問項目とされ、各項目のスコアが高いほど、その領域で要支援・要介護となるリスクが高いことを示している。また本解析では質問1~25の合計点が8点以上の症例をフレイル症例であるとした³⁾。

4. 統計解析

1)背景因子

年齢、身長等の計量データについては要約統計量(平均値±標準偏差、中央値、範囲)を算出した。性別、合併症および併用薬剤の有無、本剤の使用状況、その他の計数データについては頻度を集計した。

2)安全性

本剤投与開始後に発現した医学的に好ましくないすべての事象(自覚症状、臨床検査値の異常変動等)を有害事象とし、そのうち、本剤との因果関係を否定できない事象を副作用として集計した。副作用発現率は「副作用発現症例数/フレイル症例×100(%)」とし、集計にはMedDRA/Jver.20.0を用いた。

3)有効性

基本チェックリストの7項目(日常生活関連動作、運動器の機能、低栄養状態、口腔機能、閉じこもり、認知機能、抑うつ気分)及びその合計スコア値に関してはTukeyのHSD法を行い、フレイル(基本チェックリスト8点以上)症例の割合に関してはRyan法を用い検討を行った。

結果

1. 症例の構成

2016年2月から2017年3月までの調査期間中、契約を締結した全国383施設で954例が登録され、910例の調査票を回収した。回収症例のうち、登録違反43例、本剤不使用2例、初回以降来院せず46例、服薬状況不明11例の計102例を除く808例を安全性解析対象症例とした。このうち、BMI≥25または不明132例、服薬不良16例、有効性判定不能88例、評価時期が期間外35例の計271例を除く537例を有効性解析対象症例とした。有効性解析対象症例のうち調査開始日に基本チェックリスト合計スコア8点以上の219例をフレイル症例として抽出し、サブグループ解析対象とした。

2. 患者背景

フレイル症例(219例)の患者背景を(表2)に示す。男性55例(25.1%)、女性164例(74.9%)、平均年齢は79.4±7.4歳であった。また、合併症あり156例(71.2%)、なし60例(27.4%)、不明3例(1.4%)、併用薬剤あり186例(84.9%)、なし30例(13.7%)、不明3例(1.4%)であった。

表2 患者背景

項目		例数(構成比(%))
解析対象症例		219
性別	男性	55(25.1)
	女性	164(74.9)
年齢(歳)	平均値±標準偏差	79.4±7.4
	中央値	80.0
	範囲	65-97
	60≤~<70	35(16.0)
	70≤~<80	80(36.5)
身長(cm)	平均値±標準偏差	152.2±9.17
	中央値	150.5
	幅	129.4-180.0
	合併症	あり
合併症	なし	60(27.4)
	不明	3(1.4)
	併用薬剤	あり
併用薬剤	なし	30(13.7)
	不明	3(1.4)

表3 人参養栄湯の使用状況

項目		例数(構成比(%))
使用理由 (複数回答あり)	1. 病後の体力低下	54(13.0)
	2. 疲労倦怠	168(40.5)
	3. 食欲不振	78(18.8)
	4. ねあせ	23(5.5)
	5. 手足の冷え	71(17.1)
	6. 貧血	21(5.1)
1日服用量(g)	2.5	2(0.9)
	3.75	6(2.7)
	5	11(5.0)
	7.5	200(91.3)
服用回数(回/日)	1	8(3.7)
	2	165(75.3)
	3	46(21.0)
服用期間(日)	平均日数	135.7
	範囲	6-196

3. 本剤の使用状況

本剤の使用状況を(表3)に示す。使用理由は疲労倦怠168件(40.5%)、食欲不振78例(18.8%)、手足の冷え71例(17.1%)、病後の体力低下54例(13.0%)、ねあせ23例(5.5%)、貧血21例(5.1%)であった。1日服用量は満量の7.5gが200例(91.3%)、1日服用回数は2回165例(75.3%)、3回46例(21.0%)であった。

4. 安全性

副作用の発現状況を(表4)に示す。解析対象症例219例中、本剤との因果関係が否定できない有害事象(副作用)は4例6件で、副作用発現症例率は1.8%であった。

5. 基本チェックリストに関して

1) 合計スコアの推移(図1)

調査開始日(13.4±4.5)と比較して、8週後(8.6±7.1)、16週後(6.1±7.0)、24週後(5.1±6.5)で合計スコアの有意な低下が認められた。また8週後と比較して、16週後、24週後で有意な低下が認められた。

表4 副作用の発現状況

年齢	副作用名	重篤度	発生までの日数(日)	因果関係	本剤の投与	転帰
83歳	悪心	軽微	不明	あり	中止	回復
65歳	悪心	軽微	13	あり	中止	軽快
79歳	胆嚢炎	治療のため入院	63	不明	継続	回復
88歳	悪心、嘔吐、食欲減退	軽微	127	不明	中止	回復

図1 基本チェックリスト合計スコアの推移

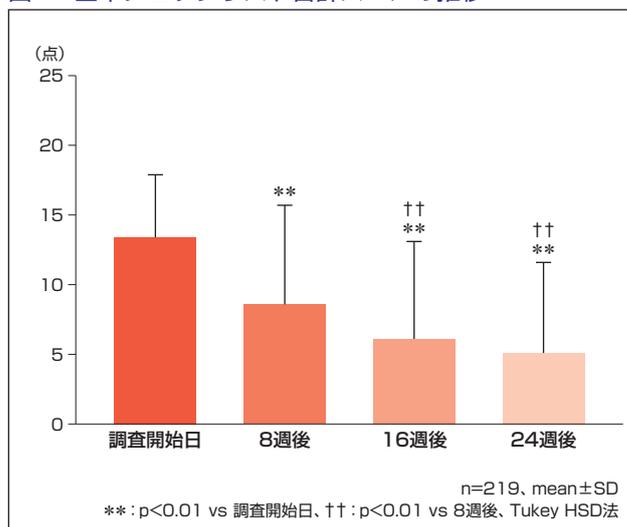
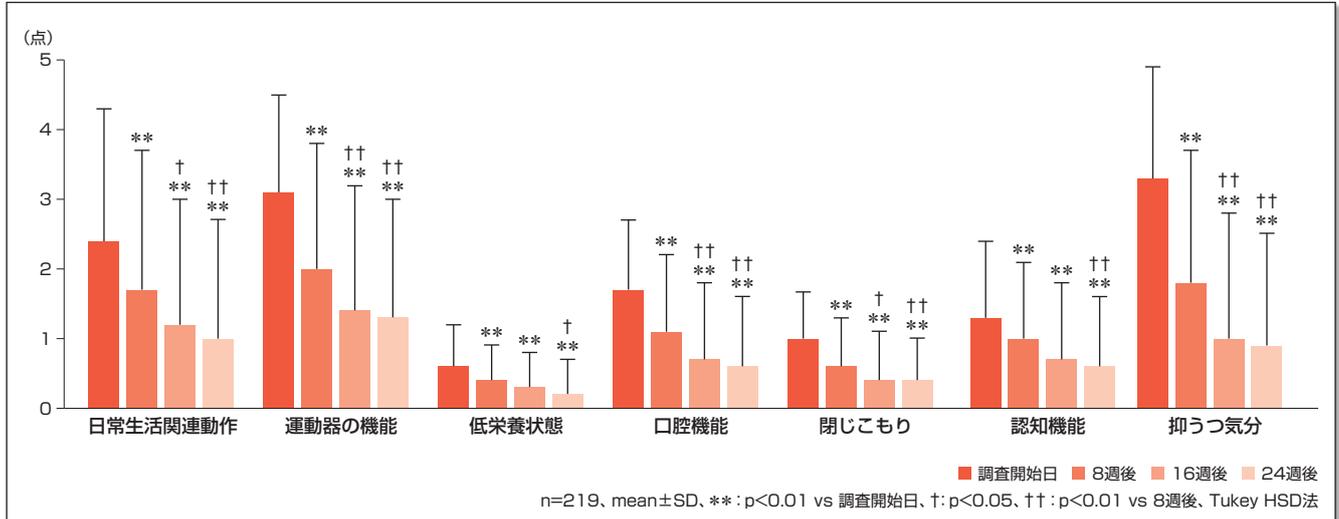


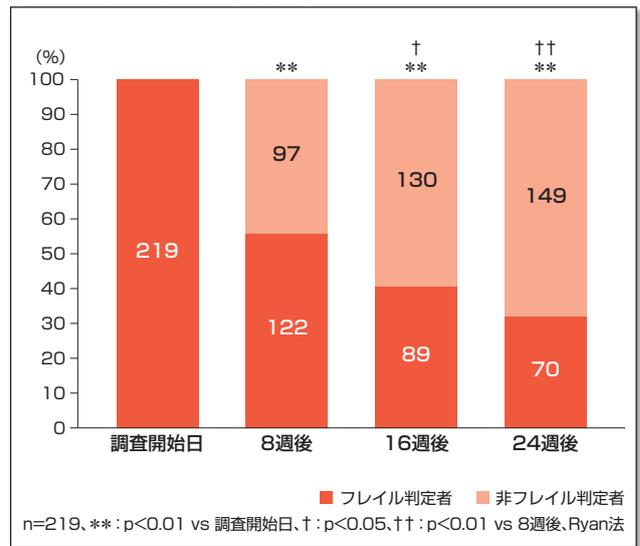
図2 基本チェックリスト各項目スコアの推移



2) 各項目スコアの推移(図2)

- ① 日常生活関連動作(質問1~5)では調査開始日(2.4 ± 1.9)と比較して、8週後(1.7 ± 2.0)、16週後(1.2 ± 1.8)、24週後(1.0 ± 1.7)で有意なスコアの低下が認められた。また8週後と比較して、16週後、24週後で有意なスコアの低下が認められた。
- ② 運動器の機能(質問6~10)では調査開始日(3.1 ± 1.4)と比較して、8週後(2.0 ± 1.8)、16週後(1.4 ± 1.8)、24週後(1.3 ± 1.7)で有意なスコアの低下が認められた。また8週後と比較して、16週後、24週後で有意なスコアの低下が認められた。
- ③ 低栄養状態(質問11~12)では調査開始日(0.6 ± 0.6)と比較して、8週後(0.4 ± 0.5)、16週後(0.3 ± 0.5)、24週後(0.2 ± 0.5)で有意なスコアの低下が認められた。また8週後と比較して、24週後で有意なスコアの低下が認められた。
- ④ 口腔機能(質問13~15)では調査開始日(1.7 ± 1.0)と比較して、8週後(1.1 ± 1.1)、16週後(0.7 ± 1.1)、24週後(0.6 ± 1.0)で有意なスコアの低下が認められた。また8週後と比較して、16週後、24週後で有意なスコアの低下が認められた。
- ⑤ 閉じこもり(質問16~17)では調査開始日(1.0 ± 0.7)と比較して、8週後(0.6 ± 0.7)、16週後(0.4 ± 0.7)、24週後(0.4 ± 0.6)で有意なスコアの低下が認められた。また8週後と比較して、16週後、24週後で有意なスコアの低下が認められた。
- ⑥ 認知機能(質問18~20)では調査開始日(1.3 ± 1.1)

図3 フレイル判定者の割合



- と比較して、8週後(1.0 ± 1.1)、16週後(0.7 ± 1.1)、24週後(0.6 ± 1.0)で有意なスコアの低下が認められた。また8週後と比較して、24週後で有意なスコアの低下が認められた。
- ⑦ 抑うつ気分(質問21~25)では調査開始日(3.3 ± 1.6)と比較して、8週後(1.8 ± 1.9)、16週後(1.0 ± 1.8)、24週後(0.9 ± 1.6)で有意なスコアの低下が認められた。また8週後と比較して、16週後、24週後で有意なスコアの低下が認められた。

3) フレイル判定者の割合の推移(図3)

調査開始日(100%、219/219)と比較して、8週後(55.7%、122/219)、16週後(40.6%、89/219)、24週後(32.0%、70/219)でフレイル判定者の割合に有意な減

少が認められた。また8週後と比較して、16週後、24週後で有意な減少が認められた。

考 察

フレイルは将来的な生活機能障害や生命予後に有意な影響を及ぼす一方で、可逆性のある概念であることが知られている^{5, 6)}。これらのことはフレイルに対する治療介入が高齢者の生活機能障害の予防や生命予後延長に寄与する可能性を示している。以前われわれは、65歳以上の高齢者を対象とした特定使用成績調査において、本剤の安全性および有効性を確認した¹⁾。そこで今回、基本チェックリストスコアを用いて調査開始日にフレイルと判定された症例についてサブグループ解析を行い、本剤のフレイル症例における安全性と有効性を検討した。

安全性に関して、フレイル症例(219例)における副作用発現症例率は1.8%であり、本剤の特定使用成績調査における安全性解析対象症例(808例)の副作用発現症例率3.09%¹⁾と比べて低値であった。他の漢方製剤での報告としては、加味帰脾湯の一般使用成績調査における副作用発現症例率は1.3%(65歳以上1.5%)⁷⁾、抑肝散加陳皮半夏の一般使用成績調査では2.17%(65歳以上3.25%)⁸⁾、小柴胡湯の市販後調査では2.4%(65歳以上3.2%)⁹⁾、加味逍遙散の使用成績調査では2.89%(65歳以上1.44%)¹⁰⁾であった。したがって、本調査の副作用発現症例率もこれらの調査結果と同程度であったと解釈できる。

有効性に関して、本剤の投与により基本チェックリスト合計スコアに有意な低下が認められた。各項目別においても、7項目すべてでスコアの有意な低下が認められた。

人參養榮湯は過去に高齢患者において運動器の機能スコア(基本チェックリスト)の改善が報告¹¹⁾されており、フレイル患者の転倒回数の減少¹²⁾や、運動・バランス機能改善¹³⁾、高齢患者の握力の上昇¹⁴⁾、大腿骨近位部骨折術後患者の栄養指標・身体指標の改善などの報告¹⁵⁾も存在する。これらの機序としては筋合成経路の促進(IGF-1低下抑制、mTORリン酸化、4E-BP1高リン酸化)を介した骨格筋萎縮抑制作用¹⁶⁻¹⁸⁾や、グレリン応答性/非応答性NPYニューロン活性化^{19, 20)}・オレキシン1受容体活性化²¹⁾を介した食欲改善作用などの報告があり、今回の運動器の機能や低栄養状態の項目の改善を裏付けるものである。

また、人參養榮湯はアルツハイマー型認知症患者におい

て、抑うつ症状やアパシー、認知機能を改善することが報告^{22, 23)}されており、基礎研究としてCORT誘発性うつ病モデルマウスにおける抗うつ作用²⁴⁾や認知症モデルマウスでの認知機能低下抑制作用²⁵⁾の報告がある。これらは今回の閉じこもりや認知機能、抑うつ気分の項目への影響を示唆するものである。

フレイル判定者の割合に関しては、24週で68%(149例)がスコア7点以下となり、フレイル状態から非フレイル状態に改善した。フレイルは未介入の状態での改善率は4.6年で9%との報告²⁶⁾があり治療的な介入が必要だと考えられている。中でも薬理的介入として抗老化・抗炎症作用を期待した薬剤の報告²⁷⁻³²⁾も存在するが臨床的に確立されたものはなく、本剤のフレイル症例に対するこれらの結果は臨床的に重要であると考ええる。

以上、本調査は探索的なサブグループ解析であり、結果の解釈には限界があるものの、本剤がフレイルに該当する高齢患者のフレイル状態改善に対して有効である可能性が示唆された。

【参考文献】

- 1) 鈴木伸一 ほか: クラシエ人参養榮湯エキス細粒特定使用成績調査－高齢者に対する使用実態下での安全性および有効性の検討－. 医学と薬学 74: 1285-1297, 2017
- 2) Priscila YSS, et al.: Systematic review of the Kihon Checklist: Is it a reliable assessment of frailty? *Geriatr Gerontol Int* 16: 893-902, 2016
- 3) Satake S et al.: Validity of the Kihon Checklist for assessing frailty status. *Geriatr Gerontol Int*. 16: 709-715, 2016
- 4) Satake S et al.: Physical domain of the Kihon Checklist: A possible surrogate for physical function tests. *Geriatr Gerontol Int* 20: 644-646, 2020
- 5) Fried LP, et al.: Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 56: M146-156, 2001
- 6) Pollack LR, et al: Patterns and Predictors of Frailty Transitions in Older Men: The Osteoporotic Fractures in Men Study. *J Am Geriatr Soc*. 11: 2473-2479. 2017
- 7) 宮崎愛梨 ほか: クラシエ加味帰脾湯エキス細粒 一般使用成績調査. *新薬と臨床* 70: 1495-1509, 2021
- 8) 下村 歩 ほか: クラシエ抑肝散加陳皮半夏エキス細粒 一般使用成績調査. *医学と薬学* 77: 263-276, 2020
- 9) 田島 滋 ほか: カネボウ小柴胡湯エキス製剤の市販後調査成績－使用成績調査Ⅱ (1996年12月から1997年12月)－. *Prog Med*. 19: 2375-2384, 1999.
- 10) 林 尚子 ほか: クラシエ加味逍遙散エキス細粒使用成績調査－使用実態下における安全性と有効性の検討－. *医学と薬学* 75: 1441-1452, 2018.
- 11) 漆原信夫: 疲労倦怠・食欲不振を訴えた症例に対する人参養榮湯の検討. *phil漢方* 71: 18-20, 2018
- 12) 寺山靖夫 ほか: 高齢者の転倒に対する人参養榮湯の後方視的研究. *phil漢方* 78: 16-19, 2019
- 13) 西口雅彦: フレイルを合併する骨粗鬆症患者に対する人参養榮湯の治療効果: 非ランダム化比較試験. *日本サルコペニア・フレイル学会誌* 5: 146-153, 2021
- 14) Sakisaka N, et al.: A Clinical Study of Ninjin'yoeito With Regard to Frailty. *Front. Nutr*. 24: Sept 2018
- 15) 松本卓二 ほか: 人参養榮湯の大腿骨近位部骨折の術後経過における栄養指標および身体指標の改善効果. *リハビリテーション栄養* 6: 94-101, 2022
- 16) Ohsawa M, et al.: Effect of Ninjin'yoeito on the Loss of Skeletal Muscle Function in Cancer-Bearing Mice. *Front. Pharmacol* 9: 1400, 2018
- 17) Miyamoto A, et al.: Ninjin'yoeito ameliorates skeletal muscle complication in COPD model mice by upregulating peroxisome proliferator-activate receptor γ coactivator-1 α expression. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 15: 3063-3077, 2020
- 18) Takemoto R, et al.: Disuse muscle atrophy-improving effect of ninjin'yoeito in a mouse model. *Neuropeptides* 90: 102199, 2021
- 19) Goswami C, et al.: Ninjin-yoeito activates ghrelin-responsive and unresponsive NPY neurons in the arcuate nucleus and counteracts cisplatin-induced anorexia. *Neuropeptides* 75: 58-64, 2019
- 20) Goswami C, et al.: Ninjinyoeito Targets Distinct Ca^{2+} Channels to Activate Ghrelin-Responsive vs. Unresponsive NPY Neurons in the Arcuate Nucleus. *Front. Nutr*. 7: 104, 2020
- 21) Miyano K, et al: Japanese Herbal Medicine Ninjinyoeito Mediates Its Orexigenic Properties Partially by Activating Orexin 1 Receptors. *Front. Nutr*. 7: 5, 2020
- 22) Kudoh C, et al.: Effect of ninjin'yoeito, a Kampo (traditional Japanese) medicine, on cognitive impairment and depression in patients with Alzheimer's disease: 2 years of observation. *Psychogeriatrics* 16: 85-92, 2016
- 23) Ohsawa M, et al.: A Possibility of Simultaneous Treatment with the Multicomponent Drug, Ninjin'yoeito, for Anorexia, Apathy, and Cognitive Dysfunction in Frail Alzheimer's Disease Patients: An Open-Label Pilot Study. *Journal of Alzheimer's Disease Reports* 1: 229-235, 2017
- 24) Murata K, et al.: Ninjinyoeito Improves Behavioral Abnormalities and Hippocampal Neurogenesis in the Corticosterone Model of Depression. *Front Pharmacol* 9: 1216, 2018
- 25) Michihara S, et al.: Inhibitory Effects of Ninjin'yoeito Ingestion on a Reduction in Chewing-Like Movement and Cognitive Hypofunction in Powder Diet-Fed Mice. *Biomed J Sci & Tech Res* 41: 32823-32830, 2022
- 26) Pollack LR et al.: Patterns and Predictors of Frailty Transitions in Older Men: The Osteoporotic Fractures in Men Study. *J Am Geriatr Soc* 65: 2473-2479. 2017
- 27) Kulkarni AS, et al.: Metformin Regulates Metabolic and Nonmetabolic Pathways in Skeletal Muscle and Subcutaneous Adipose Tissues of Older Adults. *Aging Cell* 17: e12723. 2018
- 28) Basaria S, et al.: Adverse Events Associated with Testosterone Administration. *New Engl J Med* 363: 109-122, 2010
- 29) Jacques E Rossouw et al.: Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women Principal Results From the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA* 288: 321-333, 2002
- 30) Antonopoulos AS, et al.: Statins as anti-inflammatory agents in atherosclerosis: molecular mechanisms and lessons from the recent clinical trials. *Curr Pharm design* 18: 1519-1530. 2012
- 31) LaCroix AZ, et al.: Statin use and incident frailty in women aged 65 years or older: prospective findings from the Women's Health Initiative Observational Study. *J Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci* 63: 369-375. 2008
- 32) Chen X, et al.: Frailty syndrome: an overview. *Clin Interv Aging* 9: 433-441. 2014