

いかという考え方から、一般用の医薬品についてももう少し積極的に考えていくべきだろうという動きがあります。一般用医薬品の承認審査の合理化等検討会というのが昨年度にありました。その中で一般用漢方処方を見直しが謳われております。さらに、生薬製剤の評価についてという内容もこの中に入っております。ですから、その辺をまず紹介させていただきます。

それから、一般用漢方処方を見直しをすることと連動して、日本薬局方を少し変えていかなければいけないということ。それから、漢方というのは基本的にEBMをどのようにとるかというのがありますので、その辺をもう少し積極的にやっていかなければいけないのではないかと、少し研究がスタートするかもしれません。もう1つ、漢方自身を世界に発信していくという意味で、ATC分類、これは副作用の分類ですが、そういうものを決めていけないといけないというのが国際調和の関係でやらざるをえないのでスタートしておりますが、その辺の説明をさせていただきます。

最後に今日の漢方の原料調査委員会のメインテーマになるかもしれません。わずか数枚のスライドがありますが、日本におけるGAPの策定を現在少しやっておりますが、その辺の過程を少し説明させていただければと思います。

一般用医薬品について少し説明させていただきます。一般用医薬品というのは、医療医薬品として取り扱われる医薬品以外の医薬品のことをいうという定義ですが、これは通知に述べられています。

一般用医薬品の承認審査には区分があり、区分1から区分6までで、1が一番厳しく、6が一番やさしいという状態になっています。区分1がダイレクトOTCです。それから区分2がスイッチOTC、区分3が承認成分の組み合わせ、効能効果の変更等について行われる審査です。だんだんと審査がやさしくなってきた、最後に区分6というので後発品の審査があります。一般用漢方処方(210処方)に載っている処方について、同じようなそこに書いてある成分・分量や用法・用量、それから、効能または効果をいう場合には基本的にはこの区分6というかたちの審査になっております。このように漢方は210処方に載っているものについては一般用としての審査は優遇されているという状態になっています。

実際にどのぐらい210処方に載っているものが医薬品になっているかといいますと、要するに刻みや末というのではなくて、エキス製剤として出ているかというのを見ますと、148処方が医療用になっています。このうち調べました限りでは130が一般用と重複しております。

昨年6月より一般用医薬品の承認審査合理化検討会というのが開かれました。11月に出示された検討会の中間報告「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」で、具体的な方策が述べられています。「求められる一般用医薬品であるために」というところで、3番目に特に項目を設け「漢方薬・生薬の活用」という言葉が出てきております。この中でさらに3番目に一般用医薬品の申請区分の見直し、添付資料の軽減化ということが出ています。この両方が今回の漢方薬の部分に関係するのではないかと考えております。

漢方薬・生薬の活用というのはどう出ているかといいますと、一般用漢方製剤については昭和40年代末に当時の厚生省より210の処方について承認審査の内規が公表されました。その後30年ほどが経過する中で、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、210処方が現在のさまざまな国民のニーズに合致しなくなった面もあることから、次のような事項を検討する必要があるという言葉が述べられています。そして、まず、(1)として、一度210処方を見直して選別しなおそうということが出ております。

その中で一つ重要なトピックとして挙げられるのが、210処方というのは基本的には一般用の処方です。過去の段階では附子というのは非常に有毒物質が含まれてコントロールしにくいという意味で、附子製剤がわずか2処方しか入っていませんでした。その附子処方をもう少し追加していこうという考え方が入っています。

こちらに括弧書きで書いているのは例で、これが今後、追加されるかどうかはまだ当然議論が必要で、私の個人的な意見で書いております。もう1つ、言葉として入れておりますのは、頻用処方を追加していくことです。医療用で頻用されているものの処方についても210処方に追加できるのではないかと考え方が出ています。

それからもう1つ、現在に即した処方の追加をし

ていこうということで、例えばアトピー性皮膚炎は210処方の中に言葉が確かなかったと思いますが、そういうものに対する効能・効果がある処方を追加していこうという考え方が出ています。

また、処方内容を改正して、しばりの必要に応じた明確化、要するにしばりがあるものとなないものが非常にばらばらですが、そういうことをもう少しはっきりしていこうと。それから、効能・効果を現在に即したものにしていこうと。例えば胃アトニーという言葉が出ていますが、この辺のところは現在の言葉としてどうかという問題が出ております。実際に現代人がわかる言葉にすべきではないか。特にこれは一般用ですので、一般用の効能・効果に適する文章にすべきではないかということです。

さらに、情報の提供等が謳われています。どういうことかといいますと、漢方は中に入っている生薬の量が一般用の医薬品の場合には満量から2分の1量まで認められています。しかし、どのくらい入っているかというのは承認書には書いてありますが、処方が満量なのかどうか、実際の外箱に書いてありません。ですから、そういうものをきちんと書いていって、これはどのくらい入っているかということがわかるようにしようと、そうすることが情報提供ではないかということです。さらに大事なものは、中に入っている生薬の規格です。局方に入っている生薬は、基本的に局方で規格が規定されたものと考えられますが、局方で明記されていないものはわからないということで、210処方に入っている生薬はすべて日本薬局方に収載していこうという考え方が出てきております。

「生薬類の有効性の評価及びその保健衛生的観点からの活用の適正化に関する研究」という研究班があります。その中で、私案、たたき台として、実際にはどういうものが追加処方になる可能性があるかということ調べました。臨床医が4名、薬学研究者が2名、病院薬剤師が1名の方々に追加すべき候補処方を挙げていただきますと、トータルで98処方ありました。先生方が挙げられた処方重複していた処方を見ますと40処方が重複しています。さらに、使用頻度とか一般薬としての適合性を考慮して、210処方を変えていくべきではないかと考えています。例として、この6名の先生方が全員挙げられたのが続命湯です。以下、これは挙げられた数の順に示し

ております。その中で附子が入っているものが、この附子という欄に示してあります。

使用頻度が医療用として非常に高いものとして考えられるものに星印を入れております。この辺の処方の名前は皆様方には非常に親しいものだと思います。私はバツと処方が出てきたときに、こういう名前があったなというレベルで、処方についての判断はできません。このように皆さんが挙げられた数の順に挙げています。これはあくまでもたたき台ですが、実際にいくつかの処方を追加処方として加えていこうという考え方が今始まっています。

210処方改訂には、実際にはその処方を加えることによって国民の医療に本当に貢献できるかどうかということが重要です。現在「一般用漢方処方の見直しに資するための有用性評価、EBMの確保、手法および安全性確保等に関する研究」の予算書を申請している段階で、もしかすると落ちてしまうようになるかわかりませんが、この中で210処方について研究班を作り、使用頻度の調査をすることを考えています。当然、東洋医学会の先生方、和漢医薬学会の先生方にも研究班に入っていただき、メジャーなもの、使用頻度が高いものをまず出していただきます。同様に、処方を加えますと、その分、処方を減らせという声が出てきますので、そういう意味では使用頻度が少ないと予想されるものは削除も考慮しなければいけないということになります。

ここは私の個人的な案ですが、鶏肝丸など、こういうものは210処方から削除してもあまり影響がないのではないかと考えております。さらに、虫下しの薬というのはたぶん実際に漢方医の方はあまり使われていないのではないかと思いますので、そういうものは落としていって、より有用性の高い、現在により適した処方を加えていくべきではないかと思っております。

もう1つ、漢方とは少し立場がずれますが、生薬製剤についても見直しという言葉が今、出ております。1つは、国内で長期期間医薬品として使用されてきた生薬。現在のところ、承認書で出ているのは30種あるそうですが、あまり生薬製剤そのものはダイレクトに売られておりません。

それから、さらには、実はこちらの方が非常に影響が大きいです。国外で医薬品等として使用されている、いわゆる西洋ハーブについて、その作用か

らみて医薬品成分として取り扱うことは妥当なものであることが判明した場合には、その取り扱いについて海外での取り扱い事例も参照しつつ、今後、検討していく必要があるという言葉で先程の中間報告がまとめられています。これは非常に微妙な言葉で、ここは医薬品系の学会ですので、よくおわかりになると思いますが、結局、この問題は食品との兼ね合いであるということです。

どういうことかといいますと、今、海外から入ってくる西洋ハーブというのは医薬品側の受け皿がないというところがあり、すべて食品に流れています。一般薬レベルの活性があっても食品に流れています。そういう意味でいうと、これを医薬品側の受け皿として作るべきではないかという考え方です。

実はそれと並行して、逆に食品側でも昨年度のN-ニトロソ-フェンフルラミンによる中国製瘦身用健康食品の問題が起こったように、安全性についても健康食品には非常に問題があるということで、今、健康食品にかかる制度のあり方に関する懇談会が4月の終わりから開かれています。こちらでは健康食品の下の方、いわゆる特定保健栄養食品よりももう少し下のレベルの健康食品をどうしようかという話が出ております。それに応答して、医薬品側でも生薬や西洋ハーブでしっかりしたエビデンスがあるものについて、先程の中間報告書に対応するように審査の区分をもう少し変えていいのではないかと、私は考えております。

先程、お話ししましたが、実際に210処方を変えていくことになると、いくつか他の基準も変えていかなければいけません。生薬自身の基準は最終的には日本薬局方で規定されておりますので、日本薬局方に210処方に入っているものを基本的に入れていこうということになっております。もう1つ大事なことは、今度の日本薬局方の作成の基本方針が平成13年に生まれましたが、その中に保健医療上重要な医薬品の全面掲載による充実化という言葉があります。この「全面的掲載」という言葉が出ています。ということは、現在、実は日本薬局方の中では漢方処方1処方も入っておりません。要するに、このタイミングで漢方処方を日本薬局方に入れていかないと、漢方処方は重要な医薬品とは見なされないということになっています。ですから、これに対応して、漢方処方でも保健医療上重要な医薬品ですので掲載す

べきだということで、万難を排して掲載をしていこうと私は考えています。

また、漢方処方を入れなければいけないのですが、その前に我々にとって当然しなくてはならないのは、漢方処方中の生薬の規格です。生薬の中で局方に入っていない規格があるもの、即ち局外生規中の生薬については積極的に移行していこうとしております。14局の第二追補ではこのような14品目が現在移行を検討しております。さらに1品目、局外生規以外の生薬として杜仲が加わっています。また、先程、紹介しました加工附子、それから、乾姜はこれまでトラブルがあってなかなか入らなかったのですが、これも210処方に用いられております生薬ですので、これを入れようと準備中です。さらに、それ以外の重要な生薬についても、順次、局方に入れていくことを考えています。これらと並行して、漢方製剤についても15局にはぜひ入れていこうということを考えているところです。

漢方処方を入れていくといいますと、11局以降、漢方処方は入っておりませんので、どういうスタイルで入れていくかを決めなければいけません。これは局方の委員会に一度諮ったことがありますが、あくまで私の私案ですが、こういうかたちで入れれば入れることは可能ではないかという案です。

1つは、基本的に漢方処方の中で一番メインに使われているのは医療用の漢方処方ですし、実際に一番コントロールできるのはエキス剤として出ているものだろうと思います。一つ一つの生薬、皆さんが病院や薬局で生薬を煎じ薬として作られる場合には生薬としての規約がありますので、そこでコントロールすることにして、それとは別にエキス剤を薬局方に入れることを考えております。例えば、大黃甘草湯を掲載するのではなくて、大黃甘草湯エキスという名前で掲載します。こうすれば、いわゆる処方の大黃甘草湯と大黃甘草湯エキスとの区別ができるということの利点もあると思います。

本質に配合生薬、製法、主要成分規格を入れていく。当然のことながら、安全性に関する規格は絶対に必要だと思っております。また、エキスの規格をもとに、その製剤も局方に入れることができたらと考えております。これには前例がありまして、ロートエキスの場合にはこれはロートエキスとしていったん製剤が掲載されていて、その製剤の製剤、ロー

トエキス散がさらにこちらに出ておりますので、このようなスタイルで漢方処方エキスとその製剤を収載することは可能なのではないかと考えております。

実は今まで漢方処方が入っていなかった理由の一つに、局方に必要なフル規格を作るのが難しいということがあるのではないかと思います。今度の局方から、できないものにはフル規格を作る必要がない、共通な規格を追求すると、フル規格ができないものは、別紙規格があれば「別に規定する」としても良い、ということになりましたので、この言葉を積極的に利用させていただこうと考えています。

もう1つ大事なことは局方に入りますと、漢方処方名がいわゆる法律で、法律でというところが大事ですが、英文表記、ローマ字表記が規定されます。今まで見ておられますと、漢方というのは論文でも処方名の記載方法が統一されていません。和漢医薬学会でも東洋医学会でも、若干、その処方の書き方が違っているというのがあります。そういう部分を皆さんの意見を聞きながら、統一したかたちにしていかなければいけないのだと思っています。

もう1つ局方の委員会で決まっておりますのは、中国語表記は、局方は日本の法律ですので入れないということです。しかし、大黃甘草湯はこれだという英文表記が決まりますと、実際にはそこから中国語の表記の比較表をつくることができます。そこで中国のものと日本のものと処方内容は少し違うかもしれないかもしれませんが、お互い比較可能にはなるわけです。

生薬量については1日量で記載すべきと考えています。「部」と表示をしますと製剤にする際のエキス配合量が明示できなくなり、標準湯剤の考え方や整合性が取れなくなります。

また、表記で、出典前の配合量を反映できるように、幅記載にせず、もし幅記載してしまいますと、その間は全部使うことができるようになりますので、そうではなくて「または」記載、何とか何グラム、または何グラムとするということを考えております。

漢方処方の局方収載案の続きですが、製剤については1日量から得られたエキス量を配合すると。それから、エキスについては指標成分規格も1日量を基準として記載することを考えております。エキスについては製法は、別項をもうけず、局方の製剤総則のエキス剤の製法に従って製造した旨を表記する

と、うまくまとまるのではないかと考えております。当然ながら、各項目は、細かいことを含めて、生薬等委員会の中で決めていきたいと考えております。

基本的に製剤は後回しということで、まずエキスについて収載案を作って、できれば15局には10処方程度を入れればと思っています。16局までに40処方ぐらいを入れてしまうとメジャーな漢方処方は大体入るので、漢方処方の局方収載は、ある程度は落ち着くのではないかと考えていますが、どうでしょうか。

もう1つ大事なことは、漢方というのは先程も上でプレセミナーを少し聞かせていただきましたが、エビデンスをどうするかが非常に大きな問題です。漢方の分野以外の方にわかるエビデンスを本当は得なくてはならないのですが、なかなか証の問題がありますので難しい。特に一般用の場合にどういうエビデンスをとるかという問題があります。一般用医薬品では、パイロットスタディーとして使用実態試験(AUT)に関する研究が数年前に清水先生により行われました。漢方でもそれが可能かということのを少し考えてきましたが、漢方処方にはプラセボの使用法をどうするか、評価方法、協力機関の点等の問題があり、かなりAUTをやることはかなり無理があるだろうということを、私自身は、結論しています。

一方、漢方には漢方薬や生薬認定薬剤制度がありますので、漢方について一定以上の造詣の薬剤師が一定数以上存在します。ですから、こういう認定薬剤師を使って、使用実態試験までいけないまでも、もう少しエビデンスがとれる研究をしなくてはならないということで、「一般用漢方処方の見直しに資するための有用性評価、EBMの確保、手法および安全性確保等に関する研究」という研究班を申請しています。これも本省が最終的にどう判断するかによりますので、実際行われるかどうかわかりません。研究班が成立しますと、皆様方のご協力をいただいでやらなければいけないと思います。

これは平成15年度の計画書そのものですのでどうなるかわかりませんが、まずはどういうかたちでエビデンスをとるかを討議して、出た結論に従って研究を遂行していきたいと考えております。

もう1つ、今日お話しする中で紹介したかったのは、一般用漢方処方のATC分類に関する研究です。

これはすでに昨年度の段階からスタートしている研究ですが、私がここで話すよりも、東大の津谷先生がとりまとめているのでお話ししていただくのがいいのですが、紹介をするという意味で話をさせていただきます。

ATCというのすべて津谷先生から教わったことなので、私がここで言うのも非常におこがましい話だと思いますが、説明させていただきます。どういふことかといいますと、薬の消費量に関して国際的な統計をとるために考案された医薬品の分類法だそうです。現在、世界中の医薬品の副作用情報の収集、分析、配布を行っているのがWHOの協力センターである、スウェーデンのウプサラ・モニタリングセンターだそうです。どうしてスウェーデンでこういうことが行われるかといいますと、スウェーデンというのはサリドマイドの被害が人口比に対して一番多かった国で、そのために非常に副作用情報に対して真剣に考えています。サリドマイドの問題が落ち着いたあと、いろいろな薬に対しての副作用情報を集めようということで、WHOの協力センターがそのまま残り、そこで副作用情報センターをやっています。今まで、一般の医薬品についてATC分類をやっていましたが、ATC分類もさらに植物製剤、ハーバル・メディスンについてもやるべきだということで、それがスタートします。その世界的な責任者の一人の中に津谷先生が入っていらっしゃいます。

その津谷先生が声をかけられ、日本の漢方処方実は世界的にみるとハーバル・メディスンの中の金額ベースでは、1人あたりの消費量が世界最高だそうです。ですから、日本の漢方がATC分類の中に入らないのはおかしいということで、これはあらゆる困難、万難を排して行って行わなければいけないのではないかということで、そういう意見に賛同した者が集まってこれを行っています。

研究班はどのようなものかといいますと、今、やっておりますのは東洋医学会、和漢医薬学会、生薬学会等の関係者が津谷先生のところに集まり、これら全員の関係者の同意の下に3種までの体系化されたコードを割り振る作業を行うということです。今まで試しに20処方ほどやりましたが、非常に大変な作業です。もともと西洋医学的な考え方でできているものについて無理やりそこにあてはめるという作業

ですので、かなり矛盾があります。ただ、こういうことをしていけないと、漢方とほかの世界との橋渡しにならないということでやっているわけです。もう1つ大事なことは、こういうことをすることで漢方を世界に売り出すことができるという意味合いもあります。

具体的にATC分類がどのようなものかといいますと、これは西洋のいわゆる植物薬をどう分類したかという一例です。これはHA70AB02という分類になっていますが、何かといいますと、マトリカリア・レクティータ (*Matricaria recutita*) という植物があり、これは日本の生薬にはありませんが、キク科のこの花についてこういう分類がされています。1段目の分類、Hのこれはハーバル、要するに植物性の治療薬だということのHです。2番目が消化管や代謝系、アリメンタリトラクト (alimentary tract) & メタボリズム (metabolism) に部類しています。これは1段目の分類です。

それから2段目の分類に70とついていますが、これはハーバル性抗炎症薬および抗ウイルス薬という分類をして、さらにこのABということで抗痙攣薬であることを示し、さらにその中でどういうものを含んでいるかということまで入れて、最後にその植物名を番号化しているという分類です。ですから、漢方でこれをやろうと思うとかなり難しいところがあります。漢方というのは混合製剤、処方できており、その辺をどうするかというディスカッションが実は前回の研究班でありました。

これが1段目のレベル1の分類ですが、これはHのAからずっと出ており、いろいろな分類が出ております。こういう1段目の分類は、まず無理やりこの中に当てはめていくわけです。要するに、免疫調整剤や筋骨格系に影響を与えるものとか、一つ一つそういうものに分類していきます。私は臨床医ではありませんので、ほとんどこういう作業を眺めているだけですが、東洋医学会の臨床医の先生方にも参加をいただいて進めております。

2段目以降ではさらにその作用機作等について分類をしています。研究班の結論として、最後のところにタンニン含有性云々と、こういう成分による分類は、何が入っている云々というのは、結局は複合製剤である漢方処方の分類には向かないのではないかということがありましたので、その部分の分類は

行わず、最終的に確かXをつければそういうことはなくて済むので、そういう方向にしようということになっています。

例えば安中散では2つATC分類をして、HA02WXとHG02WXというATC分類をしております。HAは消化管・代謝系であり、02は制酸剤または消化性潰瘍、膨満の治療薬、それからHA02Wとしますと生薬性のものであると。そして、Xで成分分類をしないということを示しています。これには規定があり、ATC分類の規定に沿ったものです。もう1つ今度は泌尿器生殖器系、性ホルモン系のHGという分類もあり、安中散は消化管や代謝系以外のところにも効くものですので、HGでも分類をしようということで複数の分類を挙げていき、その中ですべてのメンバーが納得したものについてこういうかたちでHG02WGという分類コードを付けております。

こういう分類コードにしたがったものが出ますと、今度はそれに対応した副作用情報を入れていって、それがさらに集まるというかたちになります。

これは最後の話題で、今回はここの原料調査委員会が一番関係しているかもしれませんが、日本におけるGAPの策定について話をさせていただきます。

基本的に漢方というのは生薬を使ってやる治療法ですから、生薬があるかないか、そういうものがきちんと供給化されるかどうか非常に重要な問題です。また、どういう生薬が供給されるかというのも実は治療効果に直接影響を与える問題ですが、今まではわりとこういうことはレギュレーションの中に入っていませんでした。ところが、世界的にハーバル・メディスンがたくさん使われるようになりますと、そういうことが結局、薬として非常に重要だという考え方が世界一般的な考え方になり、日本においてもGAPを策定しなければいけないのではないかという動きになっております。

薬用植物の栽培に関する研究は国立衛研ではうちの生薬部ではなくて、実は薬用植物栽培試験場で関田先生のグループが一番中心ですが、ここのテーマが一番近いので私が代わりに紹介させていただいています。薬の製品管理の中では、頭がGで最後がPで間に何か英語の記号を入れて、そういうもので略号を作ろうという考え方があります。それでグッド・アグリカルチュラル・プラクティスという意味

で、薬用植物を生薬の段階から管理していく考え方をこういう名前と呼んでいます。これは要するに医薬品的なスタイルの略語です。

漢方エキス上位21処方総計51の薬用植物を使用していますが、統計によりますとそのうちの33の薬用植物は中国からの輸入品のみで供給されており、残りの18の薬用植物のうち10植物はその多くが中国産です。ですから、ほとんどが中国産の薬用植物になります。したがって、日本の漢方医学は中国からの薬用植物が安定供給されることを前提に成り立っています。常に生薬が安定供給されるには、実際には栽培可能な薬用植物がより増えることが好ましいわけです。

こういう考え方に従い、日本では昭和63年より、先の生薬部長の佐竹先生のグループで、「薬用植物実態調査、栽培品質評価指針策定等の事業」がスタートしました。これは10年がかりの事業でしたが、これまでに10冊の『薬用植物栽培等品質評価』が発刊されています。53の薬用植物について、どのようにして栽培したらいいかということが出ています。これがまさに日本版の薬用植物のGAPのモノグラフといえます。

こういう日本のGAPの考え方は実は今、WHOでの世界全体のGAPの中でも評価され、日本の例はこうだというのが、WHOのドラフトの最後に紹介されています。このように、日本はモノグラフとして、各論のGAPが既に出ています。ただ、個別のGAPは出ていますが、実際にその総論となるものはありませんので、今はその総論をどうするかというところで検討会ができております。

最初、このGAPという話をしていましたが、昨年度のWHOのGAPに関する会議で実はGFCPも重要ではないか、要するに生薬というのは栽培品ではなくて、栽培品以外の採取品も非常に多いので、グッド・フィールド・コレクション・プラクティスも大事ではないかということです。そういうものについても考えを入れるべきだということで、WHOでは今はGAPとGFCPを併せて考えることになっております。

同じようなことは中国でもやっており、優良薬用植物の確保と品質管理等のために中薬剤生産質量管理規範を策定しております。この中にはGFCPも含まれていますし、確か動物生薬を入れていると思

ますが、植物以外のものも全部含まれています。ヨーロッパ生薬連合会もコード・オブ・GAPの原案を作成しております。先程、言いましたようにWHOでもGACPのガイドラインが作成されています。これは言い忘れましたが、アグリカルチュラル・プラクティスだけではなくて、FC、即ちフィールド・コレクションもその中に入れたもので、その結果GACPという略称になったものです。今年の7月にこれに関する会議がまたジュネーブであり、関田先生が参加される予定です。

先程、お話ししましたが、薬用植物の優良な栽培方法とその生薬の品質確保に関する指針検討会、要するに日本版のGAPの総論を作る検討会が今年の3月に医政局の研究開発振興課ででき、その議論が始まっております。この検討会での議題には、GAPの問題に加えてもう1つ、農薬の問題がありました。しかし、生薬は食品等とは違うという考え方で農薬のレギュレーションは食品とは別なかたちで行われることになるようですので、その問題はやや落ち着いております。

実際の総論をどうするかという問題と、GFCPに対するガイドラインをどうするか。これは日本にはありませんので、そういうディスカッションは今後あるものだと思います。

これは私がここで話さなければいけなくなった原因になったスライドです。昨年度の秋に漢薬原料調査委員会で十津川村に連れて行っていただき、そのときに見た黄連です。この黄連は自生のような話聞き、私は大変驚きました。薬用植物は元来、野生のもので、たぶん、日本は昔、山野にたくさん薬用植物が自生していたのだと思います。先程の黄連を見てつくづくそういうことを思いましたが、たぶん、日本には今、野生の草原というのはほとんどないでしょうし、山林にいたってはほとんど天然林がなくて、これも植樹されたものだと思います。

一方、中国は70%が自生種だということで、非常に広いと思います。しかし、中国でも乱獲による資源の枯渇と環境破壊が重要問題で、昨今、甘草と麻黄については厳しいレギュレーションがされています。そういう意味で漢薬の原料をどう確保していくかというのは、非常に重要な問題だと自覚しております。

最後ですが、漢方医学は有用資源である薬用植物

を利用することで成り立つことは自明の理です。我々日本人は漢方医学という日本の文化を発展させるために、この薬用資源の現状にもっと目を向けて、薬用植物の栽培と資源保護により努力する必要があると思っております。これはその十津川のときの風景ですが、非常にきれいなところですよ。荻原先生と滝戸先生がいらっっしゃいます。

以上です。ご清聴ありがとうございました。

米田 ありがとうございます。私も厚生省の時代からかれこれ30年、いろいろなかたちで各種の委員会に絡んできましたが、先生もお役人という立場ですが、お役人の中でこれほどはっきりものを言われる方も珍しいだろうと思います。

今、懸案の事項についてずいぶん説明をいただいたところですが、例えば先程のATCの分類は東洋医学会からは、本日、この会場においていただいている山田享弘先生、鳥居塚先生の両理事も出ておられます。それから、それ以外の分野から御出席の先生方にも東洋医学会の理事であったり、役員であったりして、ずいぶん絡んでおられます。それだけ東洋医学会の全体がかなり重要な役割を果たしているということをご理解いただきたいと思います。

普通はセミナーというかたちになりますと、あまり質疑応答はないのかもしれませんが、せっかくの機会です。もし、皆様方の中で何かご質問したいということがありましたら、いくつかの質問をお受けしたいと思います。どなたかご意見なり質問はありますか。

では、そうしましたら、皆さん方が終わられました時点でもう一度、ご質疑をいただくということで、先生には申し訳ありませんが最後までよろしく願います。ありがとうございます。

続きまして、九州大学大学院薬学研究院の正山先生に「生薬の資源確保と品質評価」ということで、長年の研究の一部をお話していただきたいと思えます。先生の紹介をしなければいけません。これはS87のところはかなり詳しく書いてありますので、座長としては紹介の手を抜いていて申し訳ありませんが、時間をとにかく確保するというご勘弁いただきたいと思えます。

ブシ

Processed Aconite Root
PROCESSI ACONITI RADIX

加工ブシ

ブシ1

ブシ2

ブシ3

本品はハナトリカブト *Aconitum carmichaeli* Debeaux 又はオクトリカブト *Aconitum japonicum* Thunberg (*Ranunculaceae*)の塊根を1, 2 又は3の加工法により製したものである。

- 1 高圧蒸気処理により加工する。
- 2 食塩又は岩塩の水溶液に浸せきした後、加熱又は高圧蒸気処理により加工する。
- 3 食塩の水溶液に浸せきした後、石灰を塗布することにより加工する。

ブシ1, ブシ2 及びブシ3 は換算した生薬の乾燥物に対し、それぞれ総アルカロイド 0.7 ~ 1.5%, 0.1 ~ 0.6%及び0.5 ~ 0.9%を含む。

本品はその加工法により、それぞれブシ1, ブシ2 及びブシ3 がある。

本品はその加工法を表示する。

性状

ブシ1 本品は径5 mm以下の不整な多角形に破碎されている。外面は黒褐色～暗灰褐色を呈する。質は堅く、切面は平らで、暗褐色～淡褐色を呈し、通常角質で光沢がある。

本品は弱い特異なおいがある。

本品の横切片を鏡検するとき、道管は孔紋、階紋、網紋又はらせん紋道管である。柔細胞中のでんぷん粒は通例のり化しているが、ときにでんぷん粒が認められるものもある。でんぷん粒は径2 ~ 25 μm 、円形若しくはだ円形の単粒又は2 ~ 10数個の複粒として認められる。でんぷん粒のへそは明らかである。

ブシ2 本品はほぼ倒円錐形で、長さ15 ~ 30 mm、径12 ~ 16 mm、又は縦ときに横に切断され、長さ20 ~ 60 mm、幅15 ~ 40 mm、厚さ200 ~ 700 μm 、又は径12 mm以下の不整な多角形に破碎されている。外面は淡褐色～暗褐色又は黄褐色を呈する。質は堅く、通例、しわはなく、切面は平らで、淡褐色～暗褐色又は黄白色～淡黄褐色を呈し、通常角質、半透明で光沢がある。

本品は弱い特異なおいがある。

本品の横切片を鏡検するとき、外側から擬上皮、一次皮層、内皮、二次皮層、形成層、木部が認められる。一次皮層には短径30 ~ 75 μm 、長径60 ~ 150 μm 、だ円形～だ円状四角形の厚壁細胞があり、内皮は接線方向に長い一層の細胞からなっている。形成層輪は星形又は不整の多角形～円形であり、木部の道管群はV字形を呈する。二次皮層及び髄中に独立した形成層輪が認められる

ものもある。道管は孔紋、階紋、網紋又はらせん紋道管である。柔細胞中のでんぷん粒はのり化している。

ブシ3 本品は径5 mm以下の不整な多角形に破碎されている。外面は灰褐色を呈する。質は堅く、切面は平らで、淡灰褐色～灰白色を呈し、光沢がない。

本品は弱い特異なおいがある。

本品の横切片を鏡検するとき、道管は孔紋、階紋、網紋又はらせん紋道管である。柔細胞中のでんぷん粒は径2 ~ 25 μm 、円形若しくはだ円形の単粒又は2 ~ 10数個の複粒として認められる。でんぷん粒のへそは明らかである。

確認試験 本品の粉末3 gを共栓遠心沈殿管に入れ、ジエチルエーテル20 mL及びアンモニア試液2 mLを加え、10分間振り混ぜた後、遠心分離し、上澄液を分取する。この上澄液を減圧で蒸発乾固し、残留物をジエチルエーテル1 mLに溶かし、試料溶液とする。別に薄層クロマトグラフ用塩酸ベンゾイルメサコニン1 mgをエタノール(99.5)10 mLに溶かし、標準溶液とする。これらの液につき、薄層クロマトグラフ法により試験を行う。試料溶液及び標準溶液10 μL ずつを、薄層クロマトグラフ用シリカゲルを用いて調製した薄層板にスポットする。次に酢酸エチル/エタノール(99.5)/アンモニア水(28)混液(40:3:2)を展開溶媒として約10 cm展開した後、薄層板を風乾する。これに噴霧用ドラーゲンドルフ試液を均等に噴霧し、風乾後、亜硝酸ナトリウム試液を均等に噴霧するとき、試料溶液から得た数個のスポットのうち1個のスポットは、標準溶液から得た黄褐色のスポットと色調及び R_f 値が等しい。

純度試験 ブシジエステラルカロイド(アコニチン、ジェサコニチン、ヒパコニチン及びメサコニチン) 本品の粉末約0.5 gを精密に量り、共栓遠心沈殿管に入れ、水3.0 mLを加えてよく振り混ぜた後、アンモニア試液1.0 mL及びジエチルエーテル20 mLを加えて30分間振り混ぜ、遠心分離し、上澄液を分取する。残留物はアンモニア試液1.0 mL及びジエチルエーテル20 mLを用いて、更にこの操作を2回行う。全抽出液を合わせ40°C以下で溶媒を減圧留去した後、残留物にブシ用リン酸塩緩衝液/アセトニトリル混液(1:1)10 mLを正確に加えて溶かし、この液を遠心分離し、上澄液を試料溶液とする。試料溶液及び純度試験用ブシジエステラルカロイド混合標準溶液20 μL につき、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行う。試料溶液及び純度試験用ブシジエステラルカロイド混合標準溶液のアコニチン、ジェサコニチン、ヒパコニチン及びメサコニチンに対応する各ピーク高さ、 H_{TA} 及び H_{SA} 、 H_{TJ} 及び H_{SJ} 、 H_{TH} 及び H_{SH} 、 H_{TM} 及び H_{SM} を測定し、次式により換算した生薬の乾燥物1 gに対し、アコニチン、ジェサコニチン、ヒパコニチン及びメサコニチンの量を求めるとき、それぞれ60 μg 以下、60 μg 以下、280 μg 以下及び140 μg 以下で、更にこれら4成分の総量は450 μg 以下である。

$$\text{アコニチン (C}_{34}\text{H}_{47}\text{NO}_{11}) \text{ の量 } (\mu\text{g}) = \frac{C_{SA}}{W} \times \frac{H_{TA}}{H_{SA}} \times 10$$

$$\text{ジェサコニチン (C}_{35}\text{H}_{49}\text{NO}_{12}) \text{ の量 } (\mu\text{g}) = \frac{C_{SJ}}{W} \times \frac{H_{TJ}}{H_{SJ}} \times 10$$

$$\text{ヒパコニチン (C}_{33}\text{H}_{45}\text{NO}_{10}) \text{ の量 } (\mu\text{g}) = \frac{C_{SH}}{W} \times \frac{H_{TH}}{H_{SH}} \times 10$$

$$\text{メサコニチン (C}_{33}\text{H}_{45}\text{NO}_{11}) \text{ の量 } (\mu\text{g}) = \frac{C_{SM}}{W} \times \frac{H_{TM}}{H_{SM}} \times 10$$

C_{SA} : 純度試験用ブシジエステルアルカロイド混合標準溶液中の純度試験用アコニチンの濃度 ($\mu\text{g/mL}$)

C_{SJ} : 純度試験用ブシジエステルアルカロイド混合標準溶液中の純度試験用ジェサコニチンの濃度 ($\mu\text{g/mL}$)

C_{SH} : 純度試験用ブシジエステルアルカロイド混合標準溶液中の純度試験用ヒパコニチンの濃度 ($\mu\text{g/mL}$)

C_{SM} : 純度試験用ブシジエステルアルカロイド混合標準溶液中の純度試験用メサコニチンの濃度 ($\mu\text{g/mL}$)

W : 乾燥物に換算した本品の秤取量 (g)

試験条件

検出器 : 紫外吸光度計 (測定波長 : アコニチン, ヒパコニチン, メサコニチンは 231 nm, ジェサコニチンは 254 nm)

カラム : 内径 4.6 mm, 長さ 15 cm のステンレス管に 5 μm の液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度 : 40°C 付近の一定温度

移動相 : ブシ用リン酸塩緩衝液/テトラヒドロフラン混液 (183 : 17)

流量 : メサコニチンの保持時間が約 31 分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能 : 純度試験用ブシジエステルアルカロイド混合標準溶液 20 μL につき, 検出器の測定波長を 254 nm とし, 上記の条件で操作するとき, メサコニチン, ヒパコニチン, アコニチン, ジェサコニチンの順に溶出し, それぞれの分離度は 1.5 以上である。

システムの再現性 : 純度試験用ブシジエステルアルカロイド混合標準溶液 1 mL を正確に量り, ブシ用リン酸塩緩衝液/アセトニトリル (1 : 1) を加えて正確に 10 mL とする。この液 20 μL につき, 検出器の測定波長を 231 nm とし, 上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき, メサコニチンのピーク高さの相対標準偏差は 1.5% 以下である。

乾燥減量 15.0% 以下 (6 時間)。

灰分 ブシ 1 4.0% 以下。

ブシ 2 12.0% 以下。

ブシ 3 19.0% 以下。

酸不溶性灰分 0.9% 以下。

定量法 本品の粉末約 2 g を精密に量り, 共栓遠心沈殿管に入れ, アンモニア試液 1.6 mL 及びジエチルエーテル 20 mL を加えて 30 分間振り混ぜ, 遠心分離し, 上澄液を分取する。残留物は, アンモニア試液 0.8 mL 及びジエチルエーテル 20 mL を用いて, 更にこの操作を 3 回行う。全抽出液を合わせ, 減圧で蒸発乾固する。残留物をエタノール (99.5) 5 mL に溶かし, 新たに煮沸し冷却した水 30 mL を加え, 0.01 mol/L 塩酸で滴定する (指示薬 : メチルレッド・メチレンブルー試液 3 滴)。ただし, 滴定の終点は液の緑色が青緑色を経て, 灰青色に変わるときとする。同様の方法で空試験を行い, 補正する。

0.01 mol/L 塩酸 1 mL = 6.0370 mg 総アルカロイド [ベンゾイルアコニン ($\text{C}_{32}\text{H}_{45}\text{NO}_{10}$: 603.70) として]

(2) 試薬・試液の項に次を追加する。

アコニチン, 純度試験用 $\text{C}_{34}\text{H}_{47}\text{NO}_{11}$ 白色の結晶又は結晶性の粉末である。アセトニトリル又はエタノール (99.5) にやや溶けにくく, ジエチルエーテルに溶けにくく, 水にほとんど溶けない。融点 : 約 185°C (分解)。

確認試験 本品につき, 赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により測定するとき, 波数 3500 cm^{-1} , 1718 cm^{-1} , 1278 cm^{-1} , 1111 cm^{-1} , 1097 cm^{-1} 及び 717 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

吸光度 $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ (230 nm) : 211 ~ 243 (5 mg, エタノール (99.5), 200 mL)。ただし, デシケーター (減圧・0.67 kPa 以下, 酸化リン (V), 40°C) で 12 時間以上乾燥したもの。

純度試験 類縁物質

(1) 本品 5.0 mg をアセトニトリル 2 mL に溶かし, 試料溶液とする。この液 1 mL を正確に量り, アセトニトリルを加えて正確に 50 mL とし, 標準溶液とする。これらの液につき, 薄層クロマトグラフ法により試験を行う。試料溶液及び標準溶液 20 μL ずつを, 薄層クロマトグラフ用シリカゲルを用いて調製した薄層板にスポットする。次に「ブシ」の確認試験を準用して試験を行うとき, 試料溶液から得た主スポット以外のスポットは, 標準溶液から得たスポットより濃くない。

(2) 本品 5.0 mg をアセトニトリル 5 mL に溶かし, 試料溶液とする。この液 1 mL を正確に量り, アセトニトリルを加えて正確に 50 mL とし, 標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 10 μL につき, 次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行う。それぞれの液の各々のピーク面積を自動積分法により測定するとき, 溶媒ピークの面積を除いた試料溶液のアコニチン以

外のピークの合計面積は、標準溶液のアコニチンのピーク面積より大きくない。

試験条件

検出器、カラム及びカラム温度は「ブシ」の純度試験の試験条件を準用する。

移動相：ブシ用リン酸塩緩衝液/テトラヒドロフラン (9 : 1)

流量：アコニチンの保持時間が約 26 分になるように調整する。

面積測定範囲：アコニチンの保持時間の約 3 倍の範囲

システム適合性

検出の確認：標準溶液 1 mL を正確に量り、アセトニトリルを加えて正確に 20 mL とする。この液 10 μ L から得たアコニチンのピーク面積が標準溶液 10 μ L から得たアコニチンのピーク面積の 3.5 ~ 6.5% になることを確認する。

システムの性能：純度試験用アコニチン、純度試験用ヒパコニチン、純度試験用メサコニチンをそれぞれ 1 mg 及び純度試験用ジェサコニチン 8 mg をアセトニトリル 200 mL に溶かす。この液 10 μ L につき、上記の条件で操作するとき、メサコニチン、ヒパコニチン、アコニチン、ジェサコニチンの順に溶出し、それぞれの分離度は 1.5 以上である。

システムの再現性：標準溶液 10 μ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、アコニチンのピーク面積の相対標準偏差は 1.5% 以下である。

水分 1.0% 以下 (5 mg, 電量滴定法)。ただし、デシケーター (減圧・0.67 kPa 以下, 酸化リン (V), 40°C) で 12 時間以上乾燥したもの。

塩酸ベンゾイルメサコニン, 薄層クロマトグラフ用 $C_{31}H_{43}NO_{10} \cdot HCl \cdot xH_2O$ 白色の結晶又は結晶性の粉末である。水又はエタノール (99.5) にやや溶けやすい。融点：約 250°C (分解)。

純度試験 類縁物質 本品 1 mg をとり、エタノール (99.5) 10 mL を正確に加えて溶かした液 10 μ L につき、「ブシ」の確認試験を準用し、試験を行うとき、 R_f 値約 0.4 の主スポット以外のスポットを認めない。

ジェサコニチン, 純度試験用 $C_{35}H_{49}NO_{12}$ 白色の粉末である。アセトニトリル、エタノール (99.5) 又はジエチルエーテルに溶けやすく、水にほとんど溶けない。

確認試験 本品につき、赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により測定するとき、波数 3500 cm^{-1} , 1715 cm^{-1} , 1607 cm^{-1} , 1281 cm^{-1} , 1259 cm^{-1} , 1099 cm^{-1} 及び 772 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

吸光度 $E_{1cm}^{1\%}$ (258 nm) : 270 ~ 291 (5 mg, エタノール (99.5), 200 mL)。ただし、デシケーター (減圧・0.67 kPa 以下, 酸化リン (V), 40°C) で 12 時間以上乾燥したもの。

純度試験 類縁物質

(1) 本品 5.0 mg をアセトニトリル 2 mL に溶かし、試料溶液とする。この液 1 mL を正確に量り、アセトニトリルを加えて正確に 50 mL とし、標準溶液とする。これらの液につき、薄層クロマトグラフ法により試験を行う。試料溶液及び標準溶液 20 μ L ずつを、薄層クロマトグラフ用シリカゲルを用いて調製した薄層板にスポットする。次に「ブシ」の確認試験を準用して試験を行うとき、試料溶液から得た主スポット以外のスポットは、標準溶液から得たスポットより濃くない。

(2) 本品 5.0 mg をアセトニトリル 5 mL に溶かし、試料溶液とする。この液 1 mL を正確に量り、アセトニトリルを加えて正確に 50 mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 10 μ L につき、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行う。それぞれの液の各々のピーク面積を自動積分法により測定するとき、溶媒ピークの面積を除いた試料溶液のジェサコニチン以外のピークの合計面積は、標準溶液のジェサコニチンのピーク面積より大きくない。

試験条件

検出器、カラム及びカラム温度は「ブシ」の純度試験の試験条件を準用する。

移動相：ブシ用リン酸塩緩衝液/テトラヒドロフラン (9 : 1)

流量：ジェサコニチンの保持時間が約 36 分になるように調整する。

面積測定範囲：ジェサコニチンの保持時間の約 3 倍の範囲

システム適合性

検出の確認：標準溶液 1 mL を正確に量り、アセトニトリルを加えて正確に 20 mL とする。この液 10 μ L から得たジェサコニチンのピーク面積が標準溶液 10 μ L から得たジェサコニチンのピーク面積の 3.5 ~ 6.5% になることを確認する。

システムの性能：純度試験用アコニチン、純度試験用ヒパコニチン、純度試験用メサコニチンをそれぞれ 5 mg 及び純度試験用ジェサコニチン 1 mg をアセトニトリル 200 mL に溶かす。この液 10 μ L につき、上記の条件で操作するとき、メサコニチン、ヒパコニチン、アコニチン、ジェサコニチンの順に溶出し、それぞれの分離度は 1.5 以上である。

システムの再現性：標準溶液 10 μ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、ジェサコニチンのピーク面積の相対標準偏差は 1.5% 以下である。

水分 1.0% 以下 (5 mg, 電量滴定法)。ただし、デシケーター (減圧・0.67 kPa 以下, 酸化リン (V), 40°C) で 12 時間以上乾燥したもの。

ヒパコニチン, 純度試験用 $C_{33}H_{45}NO_{10}$ 白色の結晶又は結晶性の粉末である。アセトニトリルにやや溶けやすく, エタノール (99.5) 又はジエチルエーテルにやや溶けにくく, 水にほとんど溶けない。融点: 約 175°C (分解)。

確認試験 本品につき, 赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により測定するとき, 波数 3500 cm^{-1} , 1728 cm^{-1} , 1712 cm^{-1} , 1278 cm^{-1} , 1118 cm^{-1} , 1099 cm^{-1} 及び 714 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

吸光度 $E_{1cm}^{1\%}$ (230 nm) : 217 ~ 252 (5 mg, エタノール (99.5), 200 mL)。ただし, デシケーター (減圧・0.67 kPa 以下, 酸化リン (V), 40°C) で 12 時間以上乾燥したもの。

純度試験 類縁物質

(1) 本品 5.0 mg をアセトニトリル 2 mL に溶かし, 試料溶液とする。この液 1 mL を正確に量り, アセトニトリルを加えて正確に 50 mL とし, 標準溶液とする。これらの液につき, 薄層クロマトグラフ法により試験を行う。試料溶液及び標準溶液 20 μL ずつを, 薄層クロマトグラフ用シリカゲルを用いて調製した薄層板にスポットする。次に「ブシ」の確認試験を準用して試験を行うとき, 試料溶液から得た主スポット以外のスポットは, 標準溶液から得たスポットより濃くない。

(2) 本品 5.0 mg をアセトニトリル 5 mL に溶かし, 試料溶液とする。この液 1 mL を正確に量り, アセトニトリルを加えて正確に 50 mL とし, 標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 10 μL につき, 次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行う。それぞれの液の各々のピーク面積を自動積分法により測定するとき, 溶媒ピークを除いた試料溶液のヒパコニチン以外のピークの合計面積は, 標準溶液のヒパコニチンのピーク面積より大きくない。

試験条件

検出器, カラム及びカラム温度は「ブシ」の純度試験の試験条件を準用する。

移動相: ブシ用リン酸塩緩衝液/テトラヒドロフラン (9 : 1)

流量: ヒパコニチンの保持時間が約 23 分になるように調整する。

面積測定範囲: ヒパコニチンの保持時間の約 3 倍の範囲

システム適合性

検出の確認: 標準溶液 1 mL を正確に量り, アセトニトリルを加えて正確に 20 mL とする。この液 10 μL から得たヒパコニチンのピーク面積が標準溶液 10 μL から得たヒパコニチンのピーク面積の 3.5 ~ 6.5% になることを確認する。

システムの性能: 純度試験用アコニチン, 純度試験用ヒパコニチン, 純度試験用メサコニチンをそれぞれ 1 mg 及び純度試験用ジェサコニチン 8 mg をアセトニトリル 200 mL に溶かす。この

液 10 μL につき, 上記の条件で操作するとき, メサコニチン, ヒパコニチン, アコニチン, ジェサコニチンの順に溶出し, それぞれの分離度は 1.5 以上である。

システムの再現性: 標準溶液 10 μL につき, 上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき, ヒパコニチンのピーク面積の相対標準偏差は 1.5% 以下である。

水分 1.0% 以下 (5 mg, 電量滴定法)。ただし, デシケーター (減圧・0.67 kPa 以下, 酸化リン (V), 40°C) で 12 時間以上乾燥したもの。

ブシジエステルアルカロイド混合標準溶液, 純度試験用

本品はブシ用リン酸塩緩衝液/アセトニトリル混合液 (1 : 1) 1000 mL 中ブシジエステルアルカロイドとして純度試験用アコニチン 10 mg, 純度試験用ジェサコニチン 10 mg, 純度試験用ヒパコニチン 30 mg 及び純度試験用メサコニチン 20 mg を含む。この液 20 μL につき, 検出器の測定波長を 231 nm とし, 「ブシ」の純度試験の試験条件を準用し, 試験を行うとき, アコニチン, ジェサコニチン, ヒパコニチン, メサコニチンの各ピークを認め, 各ピーク高さの比はほぼ 10 : 1 : 35 : 30 である。また, 同様に検出器の測定波長を 254 nm とし, 試験を行うとき, アコニチン, ジェサコニチン, ヒパコニチン, メサコニチンの各ピークを認め, 各ピーク高さの比はほぼ 2 : 8 : 7 : 6 である。

メサコニチン, 純度試験用 $C_{33}H_{45}NO_{11}$ 白色の結晶又は結晶性の粉末である。アセトニトリル又はエタノール (99.5) に溶けにくく, ジエチルエーテルに極めて溶けにくく, 水にほとんど溶けない。融点: 約 190°C (分解)。

確認試験 本品につき, 赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により測定するとき, 波数 3510 cm^{-1} , 1713 cm^{-1} , 1277 cm^{-1} , 1116 cm^{-1} , 1098 cm^{-1} 及び 717 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

吸光度 $E_{1cm}^{1\%}$ (230 nm) : 211 ~ 247 (5 mg, エタノール (99.5), 200 mL)。ただし, デシケーター (減圧・0.67 kPa 以下, 酸化リン (V), 40°C) で 12 時間以上乾燥したもの。

純度試験 類縁物質

(1) 本品 5.0 mg をアセトニトリル 2 mL に溶かし, 試料溶液とする。この液 1 mL を正確に量り, アセトニトリルを加えて正確に 50 mL とし, 標準溶液とする。これらの液につき, 薄層クロマトグラフ法により試験を行う。試料溶液及び標準溶液 20 μL ずつを, 薄層クロマトグラフ用シリカゲルを用いて調製した薄層板にスポットする。次に「ブシ」の確認試験を準用して試験を行うとき, 試料溶液から得た主スポット以外のスポットは, 標準溶液から得たスポットより濃くない。

(2) 本品 5.0 mg をアセトニトリル 5 mL に溶かし, 試料溶液とする。この液 1 mL を正確に量り, アセトニトリルを加えて正確に 50 mL とし, 標準溶液とする。

試料溶液及び標準溶液 10 μL につき、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行う。それぞれの液の各々のピーク面積を自動積分法により測定するとき、溶媒ピークの面積を除いた試料溶液のメサコニチン以外のピークの合計面積は、標準溶液のメサコニチンのピーク面積より大きくない。

試験条件

検出器、カラム及びカラム温度は「ブシ」の純度試験の試験条件を準用する。

移動相：ブシ用リン酸塩緩衝液/テトラヒドロフラン (9 : 1)

流量：メサコニチンの保持時間が約 19 分になるように調整する。

面積測定範囲：メサコニチンの保持時間の約 3 倍の範囲

システム適合性

検出の確認：標準溶液 1 mL を正確に量り、アセトニトリルを加えて正確に 20 mL とする。この液 10 μL から得たメサコニチンのピーク面積が標準溶液 10 μL から得たメサコニチンのピーク面積の 3.5 ~ 6.5% になることを確認する。

システムの性能：純度試験用アコニチン、純度試験用ヒパコニチン、純度試験用メサコニチンをそれぞれ 1 mg 及び純度試験用ジェサコニチン 8 mg をアセトニトリル 200 mL に溶かす。この液 10 μL につき、上記の条件で操作するとき、メサコニチン、ヒパコニチン、アコニチン、ジェサコニチンの順に溶出し、それぞれの分離度は 1.5 以上である。

システムの再現性：標準溶液 10 μL につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、メサコニチンのピーク面積の相対標準偏差は 1.5% 以下である。

水分 1.0% 以下 (5 mg, 電量滴定法)。ただし、デシケーター (減圧・0.67 kPa 以下, 酸化リン (V), 40°C) で 12 時間以上乾燥したもの。

リン酸塩緩衝液, ブシ用 リン酸水素二ナトリウム十二水和物 19.3 g を水 3660 mL に溶かし, リン酸 12.7 g を加える。

ブシ末

Powdered Processed Aconite Root

PROCESSI ACONITI RADIX PULVERATA

加工ブシ末

ブシ末 1

ブシ末 2

本品は 1 又は 2 の加工法により製した「ブシ」を粉末とするか、又はハナトリカブト *Aconitum carmichaeli* Debeaux 又はオクトリカブト *Aconitum japonicum* Thunberg (*Ranunculaceae*) の塊根を 1 の加工法で製した後粉末としたもので、ときに粉末とした後、「トウモロコシデンプン」又は「乳糖」を加える。

1 高圧蒸気処理により加工する。

2 食塩又は岩塩の水溶液に浸せきした後、加熱又は高圧蒸気処理により加工する。

ブシ末 1 及びブシ末 2 は換算した生薬の乾燥物に対し、それぞれ総アルカロイド 0.4 ~ 1.2% 及び 0.1 ~ 0.3% を含む。

本品はその加工法により、ブシ末 1 及びブシ末 2 がある。

本品はその加工法を表示する。

性状

ブシ末 1 本品は淡褐色を呈し、特異なおいがある。

本品を鏡検するとき、のり化したでんぷん塊又はでんぷん粒及びこれらを含む柔組織片、赤褐色の擬上皮、孔紋、階紋、網紋及びびらん紋道管の破片を認める。また、径 30 ~ 150 μm 、長さ 100 ~ 250 μm 、細胞壁の厚さ 6 ~ 12 μm 、四角形〜だ円状四角形の厚壁細胞も認められる。「ブシ」のでんぷん粒は円形又はだ円形で、径 2 ~ 25 μm の単粒又は 2 ~ 10 数個の複粒からなり、へそは明らかである。

ブシ末 2 本品は淡黄白色を呈し、特異なおいがある。

本品を鏡検するとき、のり化したでんぷん塊及びこれらを含む柔組織片、赤褐色の擬上皮、孔紋、階紋、網紋及びびらん紋道管の破片を認める。また、径 30 ~ 150 μm 、長さ 100 ~ 250 μm 、細胞壁の厚さ 6 ~ 12 μm 、四角形〜だ円状四角形の厚壁細胞も認められる。

確認試験 本品 3 g を共栓遠心沈殿管に入れ、ジエチルエーテル 20 mL 及びアンモニア試液 2 mL を加え、10 分間振り混ぜた後、遠心分離し、上澄液を分取する。この上澄液を減圧で蒸発乾固し、残留物をジエチルエーテル 1 mL に溶かし、試料溶液とする。別に薄層クロマトグラフ用塩酸ベンゾイルメサコニチン 1 mg をエタノール (99.5) 10 mL に溶かし、標準溶液とする。これらの液につき、薄層クロマトグラフ法により試験を行う。試料溶液及び標準溶液 10 μL ずつを、薄層クロマトグラフ用シリカゲルを用いて調製した薄層板にスポットする。次に酢酸エチル/エタノール (99.5) /アンモニア水 (28)

混液(40:3:2)を展開溶媒として約10 cm展開した後、薄層板を風乾する。これに噴霧用ドラージェンドルフ試液を均等に噴霧し、風乾後、亜硝酸ナトリウム試液を均等に噴霧するとき、試料溶液から得た数個のスポットのうち1個のスポットは、標準溶液から得た黄褐色のスポットと色調及び R_f 値が等しい。

純度試験 ブシジエステルアルカロイド(アコニチン、ジェサコニチン、ヒパコニチン及びメサコニチン) 本品約0.5 gを精密に量り、共栓遠心沈殿管に入れ、水3.0 mLを加えてよく振り混ぜた後、アンモニア試液1.0 mL及びジエチルエーテル20 mLを加えて30分間振り混ぜ、遠心分離し、上澄液を分取する。残留物はアンモニア試液1.0 mL及びジエチルエーテル20 mLを用いて、更にこの操作を2回行う。全抽出液を合わせ40°C以下で溶媒を減圧留去した後、残留物にブシ用リン酸塩緩衝液/アセトニトリル混液(1:1)10 mLを正確に加えて溶かし、この液を遠心分離し、上澄液を試料溶液とする。試料溶液及び純度試験用ブシジエステルアルカロイド混合標準溶液20 μ Lにつき、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行う。試料溶液及び純度試験用ブシジエステルアルカロイド混合標準溶液のアコニチン、ジェサコニチン、ヒパコニチン及びメサコニチンに対応する各ピーク高さ、 H_{TA} 及び H_{SA} 、 H_{TJ} 及び H_{SJ} 、 H_{TH} 及び H_{SH} 、 H_{TM} 及び H_{SM} を測定し、次式により換算した生薬の乾燥物1 gに対し、アコニチン、ジェサコニチン、ヒパコニチン及びメサコニチンの量を求めるとき、それぞれ55 μ g以下、40 μ g以下、55 μ g以下及び120 μ g以下で、更にこれら4成分の総量は230 μ g以下である。

$$\text{アコニチン (C}_{34}\text{H}_{47}\text{NO}_{11}) \text{の量 } (\mu\text{g}) = \frac{C_{SA}}{W} \times \frac{H_{TA}}{H_{SA}} \times 10$$

$$\text{ジェサコニチン (C}_{35}\text{H}_{49}\text{NO}_{12}) \text{の量 } (\mu\text{g}) = \frac{C_{SJ}}{W} \times \frac{H_{TJ}}{H_{SJ}} \times 10$$

$$\text{ヒパコニチン (C}_{33}\text{H}_{45}\text{NO}_{10}) \text{の量 } (\mu\text{g}) = \frac{C_{SH}}{W} \times \frac{H_{TH}}{H_{SH}} \times 10$$

$$\text{メサコニチン (C}_{33}\text{H}_{45}\text{NO}_{11}) \text{の量 } (\mu\text{g}) = \frac{C_{SM}}{W} \times \frac{H_{TM}}{H_{SM}} \times 10$$

C_{SA} : 純度試験用ブシジエステルアルカロイド混合標準溶液中の純度試験用アコニチンの濃度 ($\mu\text{g/mL}$)

C_{SJ} : 純度試験用ブシジエステルアルカロイド混合標準溶液中の純度試験用ジェサコニチンの濃度 ($\mu\text{g/mL}$)

C_{SH} : 純度試験用ブシジエステルアルカロイド混合標準溶液中の純度試験用ヒパコニチンの濃度 ($\mu\text{g/mL}$)

C_{SM} : 純度試験用ブシジエステルアルカロイド混合標準溶液中の純度試験用メサコニチンの濃度 ($\mu\text{g/mL}$)

W : 乾燥物に換算した本品の秤取量 (g)

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計 (測定波長: アコニチン、ヒパコニチン、メサコニチンは231 nm, ジェサコニチンは254 nm)

カラム: 内径4.6 mm, 長さ15 cmのステンレス管に5 μm の液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度: 40°C付近の一定温度

移動相: ブシ用リン酸塩緩衝液/テトラヒドロフラン混液 (183:17)

流量: メサコニチンの保持時間が約31分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能: 純度試験用ブシジエステルアルカロイド混合標準溶液20 μL につき、検出器の測定波長を254 nmとして、上記の条件で操作するとき、メサコニチン、ヒパコニチン、アコニチン、ジェサコニチンの順に溶出し、それぞれの分離度は1.5以上である。

システムの再現性: 純度試験用ブシジエステルアルカロイド混合標準溶液1 mLを正確に量り、ブシ用リン酸塩緩衝液/アセトニトリル(1:1)を加えて正確に10 mLとする。この液20 μL につき、検出器の測定波長を231 nmとして、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、メサコニチンのピーク高さの相対標準偏差は1.5%以下である。

乾燥減量 11.0%以下 (6時間)。

灰分 ブシ末1 4.0%以下。
ブシ末2 7.0%以下。

酸不溶性灰分 0.7%以下。

定量法 本品約2 gを精密に量り、共栓遠心沈殿管に入れ、アンモニア試液1.6 mL及びジエチルエーテル20 mLを加えて30分間振り混ぜ、遠心分離し、上澄液を分取する。残留物は、アンモニア試液0.8 mL及びジエチルエーテル20 mLを用いて、更にこの操作を3回行う。全抽出液を合わせ、減圧で蒸発乾固する。残留物をエタノール(99.5)5 mLに溶かし、新たに煮沸し冷却した水30 mLを加え、0.01 mol/L塩酸で滴定する(指示薬: メチルレッド・メチレンブルー試液3滴)。ただし、滴定の終点は液の緑色が青緑色を経て、灰青色に変わるときとする。同様の方法で空試験を行い、補正する。

0.01 mol/L塩酸1 mL = 6.0370 mg 総アルカロイド [ベンゾイルアコニン ($\text{C}_{32}\text{H}_{45}\text{NO}_{10}$: 603.70) として]

灰分 6.5%以下.

酸不溶性灰分 1.5%以下.

エキス含量 希エタノールエキス 8.0%以上.

(2)試薬・試液の項に次を追加する.

[6]-ショーガオール, 薄層クロマトグラフ用 $C_{17}H_{24}O_3$ 微黄色の油である. メタノール, エタノール (99.5) 又はジエチルエーテルと混和し, 水にほとんど溶けない.

純度試験 類縁物質 本品 1.0 mg をメタノール 2 mL に溶かし, 試料溶液とする. この液につき, 薄層クロマトグラフ法により試験を行う. 試料溶液 10 μ L を薄層クロマトグラフ用シリカゲルを用いて調製した薄層板にスポットする. 次に酢酸エチル/ヘキサン混液 (1:1) を展開溶媒として約 10 cm 展開した後, 薄層板を風乾する. これに噴霧用 4-ジメチルアミノペンズアルデヒド試液を均等に噴霧し, 105°C で 5 分間加熱した後, 放冷するとき, R_f 値約 0.5 の主スポット以外のスポットを認めない.

1,3-ナフタレンジオール $C_{10}H_8O_2$ 赤褐色の結晶又は灰～灰褐色の粉末である. 水, メタノール又はエタノール (99.5) に溶けやすい. 融点: 約 124°C

1,3-ナフタレンジオール試液 1,3-ナフタレンジオール 50 mg をエタノール (99.5) 25 mL に溶かし, リン酸 2.5 mL を加える.

クコシ

Lycium Fruit

LYCII FRUCTUS

枸杞子

本品はクコ *Lycium chinense* Miller 又は *Lycium barbarum* Linné (*Solanaceae*) の果実である.

性状 本品は先のとがった紡錘形を呈し, 長さ 6 ~ 20 mm, 径約 3 ~ 8 mm, 果皮は赤色～暗赤色を呈し, 表面に粗いしわがある. 本品の横切面をルーペ視するとき果実は 2 室に分かれ, 内部に淡褐色～淡黄褐色で径約 2 mm の扁平な腎臓形の多数の種子がある.

本品は特異なにおいがあり, 味は甘く, 後わずかに苦い.

確認試験 本品の粉碎物 1.0 g に酢酸エチル 5 mL を加え, 15 分間振り混ぜた後, ろ過し, 試料溶液とする. この液につき, 薄層クロマトグラフ法により試験を行う. 試料溶液 20 μ L を薄層クロマトグラフ用シリカゲルを用いて調製した薄層板にスポットする. 次にヘキサン/酢酸エチル混液 (10:1) を展開溶媒として約 10 cm 展開した後, 薄層板を風乾するとき, R_f 値 0.6 付近に黄色の主スポットを認める.

純度試験 異物 本品は果柄及びその他の異物 2.0% 以上を含まない.

灰分 8.0%以下.

酸不溶性灰分 1.0%以下.

エキス含量 希エタノールエキス 35.0%以上.

ジコッピ

Lycium Bark

LYCII CORTEX

地骨皮

本品はクコ *Lycium chinense* Miller 又は *Lycium barbarum* Linné (*Solanaceae*) の根皮である.

性状 本品は厚さ 1 ~ 6 mm の管状又は半管状の皮片である. 外側は淡褐色～淡黄褐色で, 周皮はりん片状にはがれやすい. 内側は灰褐色を呈し, 縦に条線がある. 質はもろく, 折面は灰白色を呈し, 繊維性でない.

本品は特異な弱いにおいがあり, 味は初めわずかに甘い.

本品の横切片を鏡検するとき, 周皮の Cork 層は数層の薄膜の Cork 細胞からなる. 皮部にはシュウ酸カルシウムの砂晶を含む柔細胞が散在し, 少数の繊維を認めることがある. 柔細胞に含まれるでんぷん粒は径 1 ~ 10 μ m である. 石細胞は認めることがあっても, 極めてまれである.

確認試験 本品の粉末 1.0 g にメタノール 10 mL を加え, 15 分間振り混ぜた後, ろ過し, ろ液を試料溶液とする. この液につき, 薄層クロマトグラフ法により試験を行う. 試料溶液 10 μ L を薄層クロマトグラフ用シリカゲルを用いて調製した薄層板にスポットする. 次に 1-ブタノール/水/ピリジン/酢酸 (100) 混液 (3:1:1:1) を展開溶媒として約 10 cm 展開した後, 薄層板を風乾する. これに噴霧用ドラージェンドルフ試液を均等に噴霧し, 105°C で 3 分間加熱した後, 亜硝酸ナトリウム試液を均等に噴霧するとき, R_f 値 0.5 付近に濃褐色の主スポットを認める.

乾燥減量 11.5%以下 (6 時間).

灰分 20.0%以下.

酸不溶性灰分 3.0%以下.

エキス含量 希エタノールエキス 10.0%以上.

純度試験 溶状 本品1バイアルの内容物に水1 mLを加えて溶かした液は、無色澄明である。

乾燥減量 生物学的製剤基準 一般試験法 含湿度測定法により試験を行うとき、含湿度は3%以下である。ただし、相対湿度10%以下の空气中で検体をはかりびんに入れる。

エンドトキシン 〈4.01〉 5EU/35万単位未満。

製剤均一性 〈6.02〉 質量偏差試験（錠剤とカプセル剤以外の固形製剤）を行うとき、適合する。ただし、 $|M - A| = 0$ とする。

不溶性異物 〈6.06〉 第2法により試験を行うとき、適合する。

不溶性微粒子 〈6.07〉 第1法により試験を行うとき、適合する。

無菌 〈4.06〉 メンブランフィルター法により試験を行うとき、適合する。

定量法 本品1バイアルの内容物に滅菌精製水1 mLを正確に加えて溶かし、細胞の感度に応じて力価測定用培地で正確に薄め、10～50単位/mLの一定濃度（推定値）として試料溶液とする。以下「テセロイキン（遺伝子組換え）」の定量法を準用する。ただし、本品1バイアル中のテセロイキンの含量（単位）は以下の式により求める。

$$1 \text{ バイアル中のテセロイキンの量 (単位)} \\ = S \times (D_T / D_S) \times d \times 1$$

S : 標準溶液の濃度 (単位/mL)

d : 試料溶液を調製したときの希釈倍数

1 : 試料溶液の液量 (mL)

貯法

保存条件 遮光して凍結を避けて、10℃以下で保存する。

容器 密封容器。

トウガシ

Beninacasa Seed

BENINCA₅AE SEMEN

冬瓜子

本品はトウガン *Beninacasa cerifera* Savi (1) 又は *Beninacasa cerifera* Savi forma *emarginata* K. Kimura et Sugiyama (2) (*Cucurbitaceae*) の種子である。

性状 本品(1)は扁平な卵形～卵円形を呈し、長さ10～13 mm、幅6～7 mm、厚さ約2 mm、一端はややとがり、へそ及び発芽口の部分が2個の小突起となっている。表面は淡灰黄色～淡黄褐色を呈し、周辺にそつ

て隆起帯がある。表面をルーペ視するとき、細かいしわ及びへこみを認める。

本品(2)は扁平な卵形～だ円形を呈し、長さ9～12 mm、幅5～6 mm、厚さ約2 mm、へその付近は(1)と同様であるが、表面は淡灰黄色を呈し、平滑で、周辺には隆起帯がない。

本品(1)及び(2)にはおいがなく、味は緩和でわずかに油ようである。

本品の中央部横切片を鏡検〈5.01〉するとき、(1)の種皮の最外層は1細胞層の柵状の表皮からなり、隆起帯に相当する部位で明瞭である。(2)の種皮の最外層は薄いクチクラで被われた1細胞層の表皮で、しばしば脱落している。本品(1)及び(2)の表皮に内接する下皮はやや厚壁化した柔組織からなり、その内側は数細胞層の石細胞からなる。種皮の最内層は数細胞層の柔組織である。周乳はクチクラで被われ、数細胞層の柔組織からなる。内乳は横に長い細胞が一行に配列する。子葉は油滴、アリューロン粒を含み、でんぷん粒を認めることがある。

確認試験 本品の粉末0.5 gにメタノール/水混液(4:1)10 mLを加え、10分間振り混ぜた後、ろ過し、ろ液を試料溶液とする。この液につき、薄層クロマトグラフィー〈2.03〉により試験を行う。試料溶液20 μLを薄層クロマトグラフィー用シリカゲルを用いて調製した薄層板にスポットする。次に1-ブタノール/水/酢酸(100)混液(8:6:3)を展開溶媒として約10 cm展開した後、薄層板を風乾する。これに紫外線(主波長365 nm)を照射するとき、 R_f 値0.4付近に青白色を呈する2個のスポットを認め、そのうち R_f 値の小さいスポットの蛍光がより強い。

純度試験 〈5.01〉 異物 本品は異物2.0%以上を含まない。

乾燥減量 〈5.01〉 11.0%以下(6時間)。

灰分 〈5.01〉 5.0%以下。

酸不溶性灰分 〈5.01〉 1.5%以下。

エキス含量 〈5.01〉 希エタノールエキス 3.0%以上。

シロップ用ファロペネムナトリウム

Faropenem Sodium for Syrup

本品は用時溶解して用いるシロップ剤である。

本品は定量するとき、表示された力価の93.0～106.0%に対応するファロペネム($C_{12}H_{15}NO_5S$: 285.32)を含む。

製法 本品は「ファロペネムナトリウム水和物」をとり、シロップ剤の製法により製する。

確認試験 本品を粉末とし、表示量に従い「ファロペネムナトリウム水和物」25 mg(力価)に対応する量を取り、

一般用漢方処方のパイロット使用実態調査研究
AUR (Actual Use Research) 及び一般用漢方処方の
見直しを図るための調査研究について

合田 幸広, 糸数 七重, 中村 高敏

ISSN 0385-5201

防 菌 防 黴 誌

Bokin Bobai

Shinkousan Bldg., 13-38, Nishi-Hon-machi 1-chome, Nishi-ku, Osaka, 550-0005, JAPAN.

THE SOCIETY FOR ANTIBACTERIAL AND ANTIFUNGAL AGENTS, JAPAN.

解 説

一般用漢方処方のパイロット使用実態調査研究 AUR (Actual Use Research) 及び一般用漢方処方の 見直しを図るための調査研究について

合田 幸広, 糸数 七重, 中村 高敏

本項では、著者らにより平成15年度から厚生労働科学研究（医薬品等医療技術リスク評価研究事業）の研究班「一般用漢方処方の見直しに資するための有用性評価（EBM 確保）手法及び安全性確保等に関する研究」の主要な研究テーマとしてスタートした分担研究「一般用漢方処方のパイロット使用実態調査研究 AUR (Actual Use Research)」及び「一般用漢方処方の見直しを図るための調査研究」の進捗状況について紹介する。

AUR の研究目的

前者は、昨年度紹介した¹⁾AUR 実行委員会の下で、次のような研究目的で行われている。

近年の急速な高齢化の進行や疾病構造の変化、生活の質（QOL）の追求の傾向等に伴い、自分の健康に強い関心を持つ国民が増加し、一般消費者が薬剤師のアドバイスを受けて薬局で一般用医薬品を購入し、使用するというセルフメディケーションの考え方が広がりつつある。このため、一般用医薬品のあり方等に関する再検討及び国民の新たなニーズに対応し得る一般用医薬品の育成が必要とされ、そのための有効な評価方法が必要とされている。中でも漢方薬に関しては、効能効果が比較的穏やかであること、慢性疾患への長期的な使用を目的とするなど、実際の使用において有用性の評価が困難であることがこれまで指摘されている。従って、一般用漢方処方について EBM として確立するためには、一般用漢方処方の有用

性（有効性・経済性・社会性等）を評価する新しい評価方法の確立が必要とされる。この様な背景の下、本研究は、新しい評価方法として一般用漢方薬の使用実態調査を提案し、その確立に向けてのパイロット的な調査研究（Actual Use Research: AUR）を行うものである。

本調査研究は、一般用漢方処方を取り扱うことから、次のような特徴をもつ。まず、一般用であることから、薬局・薬剤師ベースの有用性評価法とする。この場合、有用性は薬剤師と患者さんが効いたと判断することと考え、プラセボを用いず、市販薬をそのまま使用する。さらに、「証」の概念のある漢方処方を取り扱うことから、薬剤師が「証」を判断する、即ち選択基準と除外基準を重要と考える。また、本調査研究は、手法の確立が最終目標である。

AUR の研究方法

昨年度 AUR 実行委員会で作成した『一般用漢方処方のパイロット使用実態調査研究 AUR (Actual Use Research) 調査計画書』に従い、市販の加味逍遙散及び葛根湯を用いて以下のように行った。

まず、漢方処方を通常取り扱っている薬局と契約を結び、調査実施薬局と定めた。調査実施薬局において、実際に調査に携わる薬剤師である調査薬剤師が、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（葛根湯）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』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。調査使用薬として今回は『カミセーヌ「コタロー」(小太郎漢方製薬(株)製加味逍遙散エキス製剤)』及び『葛根湯エキス顆粒Sカネボウ(カネボウ(株)製葛根湯エキス製剤)』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等をアンケート方式にて調査した。

アンケートは調査薬剤師が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ながら記入する調査記録票及び調査協力者が調査使用薬服用中および服用後に記入する調査協力者日誌で構成し、調査薬局は調査終了後にこれらの資料を事務局まで返送するものとした。回収した資料に関して統計処理を行い、これらのアンケート調査が一般用漢方処方の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。

また、調査薬局の作業の補助として調査協力者情報記録票を作成した。ただし、事務局が資料として回収したものは調査協力者が匿名化されている調査記録票および調査協力者日誌のみである。

なお、調査協力者の募集は、啓蒙ポスターを調査薬局の店頭に掲げ出して頂くことで行った。

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、調査協力医師を定め、万が一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。

調査協力者に対しては、加味逍遙散では7000円分、葛根湯では3000円分の図書カードあるいはパスネットにて調査協力に対する謝礼を支払った。謝礼の金額はそれぞれの調査使用薬の定価の約1.5倍程度となっている。なお、本研究においては、研究対象者の不利益・危険性を排除するため、インフォームド・コンセントや緊急時の対応等について十分に討議を行い、国立医薬品食品衛生研究所倫理委員会の審査を経て実施している。

加味逍遙散を用いた調査研究結果

本調査研究は2004年6月～9月の4ヶ月間にわたって調査協力者を募集して行った。調査期間としては、季節の変わり目であることや冷房の多用が予想され気温の急激な変化にさらされるが多くなることから加味逍遙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。本調査に使用した加味逍遙散製剤『カミセーヌ「コタロー」』の販売元である小太郎漢方製薬(株)に依頼し、その販路を利用して調査実施薬局を募り、全体で29薬局の参加協力を得た。なお、今回の調査に参加した薬局は、いわゆる「漢方相談薬局」が中心となっていた。

調査を行った結果、105例のエントリーが得られ、最終的には101例の調査結果の回収が得られた(4例は回収が得られなかった)。ただし回収された例には一部中断例が3例、中止例が3例含まれる。調査開始日と開始数の推移について検討したところ、調査例の半数以上が調査開始後1ヶ月以内にスタートしており、またその過半数が調査開始直後の10日のうちにスタートしていることがわかった。また、調査終了1ヶ月前より、再度の調査例収集の依頼を行い、有効であった。調査日数は20日～21日が80%以上であり、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。また、同意を得るまでに要した時間について調査した結果、80%以上が説明開始から10分以内に同意を得ていたことが判明した。なお、30分以上を要したケースについては、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～50代前半であった。また、BMI値を検討したところ「やや痩せ気味」～「ふつう」の体型の人が多かった。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状は、肩こり、イライラ、発汗、疲れやすい、冷え性の5症状でほぼ50%を占め、ついで不眠、頭痛の順であった。また、加味逍遙散の服用経験と「主症状」の罹病期間を検討したところ、調査

協力者は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多かったが、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過半数であった。

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が、主症状以外の病気の有無では3例、併用治療については35例で調査記録票と調査協力者日誌の記述が一致しておらず、調査協力者の実態に関して正確な情報を得る上で調査薬剤師と調査協力者の両者にアンケートを記載させることの重要性が示唆された。また、服用状況について確認したところ、服用錠数については50%以上の協力者が規定どおりの服薬を行っていたが、朝・昼・夕の食前あるいは食間という服用タイミングの規定に正しく従って服用していたものは32例のみであり、服用タイミングは、守られにくいことが判明した。

理解度・遵守状況については、全ての項目（調査協力者日誌、薬剤説明書、表示事項、用法・用量）で、60%以上が「良い」の評価が得られたが、「良い・普通・悪い」について特に明確な判断基準を設けなかったため、これらの数値は薬剤師の主観によるところが大きいと考えられ、質問事項について、今後より正確な判断基準を示す必要性が考えられた。

薬剤の効果に関する印象評価については、薬剤師の85%、調査協力者の75%が加味逍遙散に有用性や効果を感じていることが示された。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、両者の評価の差異をスコア化したところ、約50%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わかった。これは、薬剤師は全体の健康状態が改善していれば薬効を評価するのに対し、協力者では主訴が改善されないかぎり低い評価を下す傾向があることがコメント等から示唆されている。

本調査に対する調査協力者の印象評価では、「やや満足」まで含めると75%程度の協力者が本調査になんらかの良いイメージを感じたことが示

された。

葛根湯を用いた調査研究結果

2004年10月～12月にかけての3ヶ月間に行った。調査期間は、葛根湯の主要な適応である感冒が流行しやすく、調査協力者が得られやすいと考えられることからこの時期に選定された。

本調査に使用した葛根湯製剤『葛根湯エキス顆粒Sカネボウ』の販路を利用して調査実施薬局を募ったところ、12薬局の参加協力が得られた。葛根湯は服用期間が短いことから、1薬局で多数の調査例が得られると考え、本調査においては参加薬局数を限定した。本調査の参加薬局は、いわゆる「ドラッグストアのチェーン店」がほとんどであった。

また、加味逍遙散を用いた調査では、実際に実行委員が調査実施薬局に行くことはなく、薬局とは電話とFAXのみのやりとりで調査を行ったが、本調査においては調査の実態を確かめるため、実行委員が直接薬局に出かけ、実施状況の確認を行った。

実施状況の確認は調査開始約一ヵ月後の11月10日から約一週間にわたって各薬局を訪問して行った。その結果、啓蒙ポスターの掲示状況や、調査を実施するにあたってデザイン段階では予想できなかった現場での問題点等についての情報が得られた。薬剤師が積極的に調査に取り組んでいる薬局では、商品棚とカウンターの両方に啓蒙ポスターが張り出され、積極的に調査協力者の募集を行っていた。しかし、約半数の薬局ではポスターの掲示がされていなかった。理由としては、調査薬剤師がその曜日は不在であるためにポスターをはずしている・セール期間に入ったため忙しくて調査の続行が不可能なためポスターを外した・客の回転が速く薬剤師が多忙なためポスターでの協力者の募集は行えない等の事項が挙げられた。

葛根湯では、最終的に調査期間中77例のAURが実施された。得られたデータに基づいた詳しい解析は、現在進行中である。

AUR 実施に関する考察

加味逍遙散については、いわゆる「漢方相談薬局」に協力をいただき、調査を行った。その結果105例のエントリーが得られ、101例が回収できた。本調査により、調査協力者のプロフィールや服薬状況、薬剤に対する印象評価等についての情報が調査協力者本人と調査薬剤師の両者から同時に得られ、本調査デザインは漢方薬の有用性評価法として実行可能な手段であることが明らかとなった。特に、薬剤師と調査協力者の薬剤への印象評価にはかなりの相関性が観察されたことは注目すべきことと考える。また選択基準を明確にすることで、「証」の概念を取り込むことが可能であった。今後、調査記録票・調査協力者日誌における観察項目をさらに工夫することにより、調査協力者の「証」と薬剤の適合について評価することが可能と考えられる。

葛根湯では規定の期間調査協力者を募集したが、最終的に77例の調査例しか得られなかった。これは、葛根湯を購入する患者さんは、すでに風邪の症状がある方で、調査の説明を受けるより、早く自宅で療養したいと考えること、年末商戦時期では、ドラッグストアでは一定時間薬剤師を拘束するこのような調査は不向きであったためと考えられた。今後、このような短期型の処方の場合、予め常備薬として購入しておいた処方が実際に使われるときに、調査がスタートする等の、システムが必要であるかもしれない。また、今後は調査をデザインするにあたり、薬剤の種類や調査実施薬局の立地や客層等に適応したものになるよう考慮すべきであることが示唆された。なお、調査期間中の薬局訪問は、実施状況を把握する上から非常に重要であり、必須であることが判明した。

猪苓湯による AUR

平成15-16年度で、長期モデル(20日間)の加味逍遙散と、短期モデル(4日間)の葛根湯を調査対象とし、東京地区で行った。これらの処方、また、それぞれ体質虚弱な婦人を対象としたものと、男女の区別なく体力中等度以上の人間に

用いることができる処方である。平成17年度は、中期モデルとして、10日程度用いられる処方、おもに男性を対象とした処方である猪苓湯を対象に選択し、関西地区でAURを実施することを計画中であり、現在、そのための調査計画書を作成中であり、猪苓湯のAURに関する説明会は5月27日に大阪で開くことになっている。また、得られたデータは、加味逍遙散と葛根湯のAURのものと合わせて多項解析を行い、最終的に問題点を総括する予定である。

一般用漢方処方の見直しを図るための調査研究

次に、「一般用漢方処方の見直しを図るための調査研究」の現状について紹介する。本研究は、一般用医薬品承認審査合理化等検討会の中間報告書での提言を受け、一般用漢方処方210処方の具体的な見直しを最終目的として、研究サイドからの知見を集める目的で行われている。平成15年度の研究内容については、すでに本誌に以前紹介¹⁾しているため、本項では主に平成16年度の研究内容について扱う。

平成15年度は、厚生労働省審査管理課と連絡をとりながら、東洋医学会、生薬学会、和漢医薬学会、薬剤師会等を代表する漢方研究者5人により、一般用漢方処方見直しのための検討班を設立し、疾病構造の変化等に対応した、追加・削除処方の選定に関して十分な議論を行い、新規収載すべき候補として新たに83処方を選んだ。次いで、現行の210処方の構成方法を根本的に見直し、各処方の処方内容(構成生薬)、効能効果(使用方法)、処方の著名度を根拠として基本処方と類方に分類した。その結果、基本処方が210、類方が83となった。そこで、これらの処方について、「新一般用漢方処方案」とするとともに、新規収載候補について、「新一般用漢方処方・新規収載候補処方のしぼり及び効能効果案」を作成した。本年度は、新たに日本漢方生薬製剤協会からのメンバー4人を加えた拡大検討班を開催し、従来の210処方について、「しぼり」、効能効果等の見直しについて検討した。