

200735017A

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス

総合研究事業

生薬及び漢方処方の有効性評価手法・安全性確保と
国際調和に関する研究

平成 19 年度 総括・分担研究報告書

(H18-医薬-一般-005)

主任研究者 合田幸広

平成 20 (2008) 年 3 月

目 次

I . 総括研究報告書

- 生薬及び漢方処方of有用性評価手法・安全性確保と国際調和に関する研究
合田幸広 1

II . 分担研究報告書

1. 漢方処方of使用実態調査研究

- 合田幸広
漢方処方of使用実態調査研究
合田幸広・糸数七重 15

2. 生薬及び漢方処方of品質確保に関する研究

- 合田幸広
漢方処方of日本薬局方原案作成に関する研究
合田幸広 29

3. 生薬及び漢方処方of品質確保に関する研究

- 川原信夫
各種漢方処方に配合される鉍物生薬カッセキの性状、確認試験等に関する検討
川原信夫・伏見裕利 31
- 漢方処方of品質評価と味認識に関する研究
川原信夫・安食菜穂子 37

4. 理化学試験用標準生薬に関する研究

- 木内文之 49

5. 生薬中の不純物に関する研究

- 鎌倉浩之
生薬中の水銀、ヒ素、鉛及びカドミウムの実態調査
鎌倉浩之 61
- 生薬中の水銀、ヒ素、鉛及びカドミウムの実態調査
塩田寛子・安田一郎 73
- 生薬中の有機リン系農薬の分析並びに有機リン系農薬の漢方処方煎液への移行
佐藤正幸 81

6. 漢方処方of同等性並びに品質確保等に関する研究

- 袴塚高志
「新一般漢方処方of手引き案」の改訂に関する研究
袴塚高志 103
- 黄芩煎出液における沈殿物の生成と Baicalin の加水分解に関する研究
袴塚高志 147

甘露飲構成生薬のトランスポーター遺伝子発現への影響に関する研究 袴塚高志163
麗澤通気湯の品質評価に関する研究 袴塚高志179
新一般用漢方処方方の腸内細菌の生育に与える影響に関する研究 袴塚高志197
医療用漢方製剤後発品の同等性評価に関する研究 袴塚高志215
7. 生薬及び漢方処方方の国際調和に関する研究 川原信夫	
第5回 Forum for the Harmonization of Herbal Medicines (FHH) 国際会議に 関する報告 川原信夫223
西太平洋地区4ヵ国（日本、中国、韓国、ベトナム）の薬局方に収載された 生薬関連一般試験法の比較に関する研究 川原信夫235
8. 臨床試験報告における漢方製剤の記載法に関する研究 津谷喜一郎249
III . 研究成果の刊行に関する一覧表257

厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療器械等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）
総括研究報告書

生薬及び漢方処方of有用性評価手法・安全性確保と国際調和に関する研究

主任研究者 合田幸広 （国立医薬品食品衛生研究所 生薬部長）

本研究は、重層的な視野で生薬、漢方処方を医薬品として、国内外で今後どのような形で流通させ、国民の保健衛生の向上に役立たせるか検討するための必要資料を提供する目的で遂行するもので、以下のような漢方処方of有用性評価手法の確立、生薬の品質確保、漢方処方of同等性並びに品質確保に関する各種研究並びに生薬及び漢方処方of国際調和に関する研究等を行った。

漢方処方of使用実態調査（Actual Use Research, AUR）研究では、AURの再現性を確認するとともに、実態調査の事例を増やし、より精密な解析を行う目的で、排尿異常を対象とする中期使用処方である「猪苓湯」を用い関東地区の薬局において再調査を行った。

生薬の品質確保に関する研究では、日本薬局方外生薬規格記載のカッセキについて、日本薬局方記載を目指し、日本市場品17点について、肉眼鑑定、X線粉末解析を行うと共に、中国における市場品を入手し、X線粉末解析を行い基原鉱物を明らかにした。また、漢方処方of品質確保に関する研究として、日本薬局方に漢方処方エキスを記載する目的で、漢方処方原案作成WG会議を平成19年度6回開催し、日本漢方生薬製剤協会、日本生薬連合、東京生薬協会、薬剤師会、日本試薬協会、生薬等委員会等からの参加者の意見を取りまとめて、日本薬局方原案審議委員会生薬等（A）委員会に随時報告を行った。

理化学試験用生薬標準品に関する研究では、日本薬局方の生薬並びに漢方処方of確認試験等に用いるための標品としての「理化学試験用標準生薬」を実用化することを目的としている。本年度は、生薬シャゼンシ並びにゴシツについて、日本薬局方医薬品各条生薬等で規定する理化学試験の分析標品として用いるための標準生薬が満たすべき要件を検討し、標準試薬「シャゼンシ」並びに標準試薬「ゴシツ」の規格並びにその認定手続きを作成した。今回作成した標準試薬「シャゼンシ」並びに「ゴシツ」の規格は、第15改正日本薬局方第二追補への記載が予定されているシャゼンシ、ゴシツを含む漢方処方エキス（牛車腎気丸）の確認試験に利用される。

生薬の不純物に関する研究では、まず重金属やヒ素が残留する可能性のある生薬について幅広く入手し実態調査を行っている。本年度は、生薬10品目（ボウフウ、ニンジン、シャクヤク、ボタンピ、タクシャ、ソウジュツ、ビャクジュツ、ハンゲ、ウコン及びガジュツ）54検体について検討した結果、カドミウムは、ガジュツ、タクシャの全試料及びビャクジュツの一部試料で、鉛では、ガジュツの全試料及びビャクジュツ、ソウジュツ、ボタンピの一部試料で、ヒ素は、ボウフウ、タクシャ、ボタンピ等の一部試料で比較的高い含量を示した。また、水銀は全ての試料でほとんど検出されなかった。また、有機リン系農薬が検出された生薬を用い、補中益気湯及び半夏厚朴湯を調製し、漢方処方煎液への農薬の移行について検討した。その結果、補中益気湯において、キナルホス、フェントロチオン、メチダチオン、パラチオンメチル、マラチオン及びフェントエートで最大31%、半夏厚朴湯においてはパラチオン及びパラチオンメチルで19%及び28%しか移行しないことが判明した。

漢方処方品質評価と味認識に関する研究では、本年度は、繁用処方の一つである半夏厚朴湯エキスをを用い、漢方処方の味を定常的に測定するための至適濃度条件等の検討を目的とし検討を行った結果、味認識装置を用いエキス濃度1 mg/mLの条件で測定したとき、酸性苦味、酸性苦味後味、渋味及び旨味において、全てのエキス原末で適切な味の評価が可能であることが判明した。

漢方処方の同等性並びに品質確保に関する各種研究では、まず、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に対応した新一般用漢方処方の手引き案(平成18年3月)の一部見直し及び改変を行い、同時に原稿の完全電子ファイル化を実施し、別添の冊子「新一般用漢方処方の手引き案(改訂版)」を完成させた。ついで、同手引き案に記載されている新規処方である甘露飲の品質評価に関する検討を行った。昨年度の検討で、同処方の煎出の際沈殿物が生成することが判明しており、本年度は、その原因と甘露飲の有効性を確保するために煎出液の調製方法等について検討した。また、同処方について、昨年度に引き続き小腸上皮細胞との相互作用について検討を行い、甘露飲は、薬物排出担体であるMRP2及びMRP3の遺伝子発現を強く抑制することを示した。また甘露飲の同活性は黄芩及び茵陳蒿が大きく寄与していること、活性成分としてwogonin及びcapillarisinを明らかにした。さらに、同様の新規処方である麗澤通気湯について、構成生薬の確認試験について検討した。また、一般用漢方処方の有用性及び安全性に関する研究として、処方エキスと腸内細菌との相互作用に着目し、in vitro培養した腸内細菌の生育をpH測定により間接的に観察するアッセイ系を確立し、漢方処方煎出エキスならびに構成生薬エキスの菌の生育に与える影響について検討した。その結果、処方においては大黄甘草湯、小承気湯、梔子柏皮湯及び葛根黄連黄芩湯に、個別の生薬では大黄、黄連及び黄柏に強いpH降下抑制活性(菌生育抑制活性)が見出された。また、*Clostridium difficile*の生育に対して、特異的に影響を及ぼし得る処方として大柴胡湯を見出し、その活性の主役が枳実及び黄芩であることを明らかにした。さらに、医療用漢方製剤後発品の同等性評価に関する研究において、半夏厚朴湯、葛根湯を取り上げ、これらの処方のエキス収量は、それぞれの構成生薬の抽出エキスにおけるエキス収量の総和でほぼ示せることを明らかにした。

生薬及び漢方処方の国際調和に関する研究では、WHOの勧告を受け、漢字文化圏で国内に漢方と同じ治療体系を持つアジア諸国間で組織されたフォーラム FHH (Western Pacific Regional Forum for the Harmonization of Herbal Medicines) の第5回 FHH Standing Committee 会議(ソウル, 10月8日)、Sub-committee 会議(同, 10月7日)に参加し活動報告を行うと共に、日本、中国、韓国、ベトナム4カ国の薬局方に記載された生薬関連一般試験法について比較表の作成を行った。さらにその成果としてA4, 109ページからなる Comparative Studies on Pharmacopoeial Definitions, Requirements and Information for Crude Drugs among FHH Member Countries in 2007 を作成し、諸外国の生薬、植物薬関係者に配布した。

また、臨床試験報告における漢方製剤の記載方法に関する研究として、現状把握を目的として世界で進行中の5つのプロジェクトで herbal medicines がどのように記載されているか基礎調査を行った。

分担研究者

木内文之 (独)医薬基盤研究所薬用植物資源

研究センター・センター長

川原信夫 国立医薬品食品衛生研究所生薬部

室長

袴塚高志 国立医薬品食品衛生研究所生薬部

室長

鎌倉浩之 国立医薬品食品衛生研究所生薬部
主任研究官

津谷喜一郎 東京大学大学院薬学系研究科客
員教授

A. 研究目的

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中で、保健・医療資源として、天然物由来で高齢者や生活習慣病患者に受け入れられやすい生薬や漢方処方注目されている。他方、生薬製剤や漢方方剤は、西洋薬と比較して、長期間の使用による体質改善を目的とするなど、効能効果が顕著に現れにくい医薬品であり、その承認は、長年の使用経験に基づいて行われている。本研究では、このような漢方処方について、有用性の評価手法の確立を行うとともに、後発医薬品や、新規処方について有効性や安全性を担保し、品質をどのように保証するか検討を行う。有用性の評価法としては、これまで主任研究者らがデザインし推進してきた使用実態調査研究 (Actual Use Research: AUR) について引き続き遂行し、問題点の解決をはかる。さらに、新一般用漢方処方について、どのように有効性や安全性を担保し、品質をどのように保証するか検討を行うとともに、新たに、医療用の漢方処方エキスの後発品について、先発品との同等性について、どのように保証するか検討する。また、日本薬局方に漢方処方エキスを収載するための準備会議である漢方処方原案作成 WG 会議を支援する。また、漢方処方並びに、処方に配合される生薬の品質を確保する目的で、理化学試験用標準生薬の確立をはかるとともに、味認識装置を使用した漢方処方の味の規格化を行

う。また、局方収載を目指す生薬の各種規格について検討する、また、本研究では、生薬の安全性を確保する目的で、生薬中の不純物について、分析法の確立を行うとともに、実態調査を行う。さらに、生薬、漢方処方といった herbal medicine の国際理解、国際調和を念頭に、WHO 西太平洋事務局の助言により漢字文化圏で国内に漢方と同じ治療体系を持つアジア諸国間で組織されたフォーラム (Western Pacific Regional Forum for the Harmonization of Herbal Medicines: FHH) の日本での活動を支援する。さらに、日本で生産される漢方製剤について、臨床試験が行われた場合、CONSORT 声明に対応してどう報告に記載するか検討する目的で、基本的情報を分析する。以上のような研究は、重層的な視野で生薬、漢方処方が医薬品として、国内外で今後どのような形で流通し、国民の保健衛生の向上に役立つか検討するための必要資料を提供するものである。

B. 研究方法

B-1 漢方処方の使用実態調査研究

国立医薬品食品衛生研究所の研究倫理審査委員会の承認を得た「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」に基づいて実行した。本計画書は、昨年度の報告書に掲載した。使用した薬剤は、『JPS 猪苓湯エキス錠 N (ジェーピーエス製薬株式会社製猪苓湯エキス製剤)』120 錠入り及び 260 錠入りである。

実施説明会 (平成 18 年 5 月 27 日、大井町きゅりあん会議室で実施) に参加していただいた関東地区 20 薬局及び、個別に説明に伺った 3 薬局の合計 23 薬局と調査実施薬局としての契約を結び AUR を実行した。なお、最終的に調査

協力者を得ることができ、調査記録票、調査協力者日誌が回収されたのは、19 薬局である。

B-2 生薬及び漢方処方品の品質確保に関する研究

日本薬局方外生薬規格に記載されているカッセキについて、五感による鑑定と、X線粉末回折法による鉱物種の検討を行った。さらに、本草学的考察として、明代に編纂された『本草綱目拾遺』に描かれている、「濠州滑石」（現在の安徽省風陽）と「道州滑石」（現在の湖南省永州）の2種類について現地で市場調査を行った。入手した市場品について、X線粉末回折法により含有される鉱物種を検討した。また、また、漢方処方品の品質確保に関する研究では、漢方処方原案作成WG会議を6回開催した。

B-3 理化学試験用生薬標準品に関する研究

昨年度理化学試験用標準生薬「シャゼンシ」の規格を作成する際に標準生薬候補として検討してきたシャゼンシ (TEST-0001) について、認定手続きに沿って基原植物の確認を行い、認MRP-2 定手続き並びに候補生薬の標準生薬としての妥当性を検討した。また、市場流通品の生薬ゴシツを比較対象として東京生薬協会、日本生薬連合会、日本漢方生薬製剤協会に加盟する各社が取り扱う市場品のTLCパターンを比較し、どのようなパターンの生薬を標準生薬とするのが適当かを検討するとともに、標準生薬として認定する際の手続きについても検討した。さらに、トウキ、ガイヨウについて、標準生薬を設定することの妥当性を含めて検討した。

B-4 生薬の不純物に関する研究

生薬中の水銀、ヒ素、鉛及びカドミウムの実態調査では、土壌重金属の影響を受けやすいと思われる根類及び根茎類生薬及び、漢方処方における構成生薬としての汎用性の高さ、諸外国での分析結果等を考慮し、本年度は、ボウフウ、

ニンジン、シャクヤク、ボタンピ、タクシャ、ソウジュツ、ビャクジュツ、ハンゲ、ウコン及びガジュツについて、5社の生薬メーカーより匿名で生薬を購入し、ICP-MS並びに原子吸光による分析を行った。また、有機リン系農薬が検出された生薬を用い、補中益気湯及び半夏厚朴湯を調製し、漢方処方煎液への農薬の移行について検討した。

B-5 漢方処方品の品質評価と味認識に関する研究

本年度は、味認識装置を用いて漢方処方の味を定常的に測定するための至適濃度条件等の検討を行った。試料としては、第十五改正日本薬局方第一追補に記載された半夏厚朴湯エキス原末を用い、測定時の試料液の濃度を変化させ、繰り返し測定におけるセンサ出力値のばらつき並びに濃度と出力値の直線性について検討を行った。また、試料液の測定順序による影響を検討した。

B-6 漢方処方の同等性並びに品質確保に関する研究

新一般用漢方処方の手引き案の改定に関する研究では、Windows XP上で稼動するMicrosoft社Word2003を用い、外字、旧字体の多い参考文献表、脚注、注釈まで含めてすべての原稿のデジタル入力を行った。検討会議は、3回の予備会議及び1回の本会議を開催した。

甘露飲からの沈殿物は、黄芩由来のbaicalinであることが昨年度の検討で明らかであったので、今年度は生薬中の酵素の残存活性と中秋溶媒、還流抽出前のタイムラグの影響等について検討した。また、同処方について、昨年度に引き続き小腸上皮細胞 (Caco-2 細胞) のトランスポーター遺伝子に対する影響について検討を行った。トランスポーター遺伝子としては、MDR1, MRP2, MRP3, PEPT1, SGLT1, GLUT2, GLUT5

を対象とした。

麗沢通気湯の確認試験は、同処方 of 凍結乾燥エキス、麗沢通気湯一味去エキス、生薬単味エキスを調製し、検討した。

新一般用漢方処方の腸内細菌の生育に与える影響に関する研究では、腸内細菌として、化学研究所バイオリソースセンター微生物材料開発室より購入した以下の基準株を用いた。*Lactobacillus acidophilus* JCM 1132 , *Lactobacillus reuteri* JCM 1112 , *Bifidobacterium adolescentis* JCM 1275 , *Bifidobacterium catenulatum* JCM 1194 ; *Bifidobacterium longum* JCM 1217, *Clostridium perfringens* JCM 1290 及び *Clostridium difficile* JCM 1296.

医療用漢方製剤後発品の同等性評価に関する研究では、国内主要生薬・漢方メーカー5社の日本薬局方規格品で漢方処方調剤用（医療用を含む）のものを用いた。煎出用の水は、Milli-Q Synthesis (Milipore) により調製した超純水を用い、市販の煎じ器を用い、漢方処方並びに生薬について使用した水を半量になるまで煎じた。得られたエキスは、凍結乾燥し、収量を測定した。

B-7 生薬及び漢方処方の国際調和に関する研究

第5回 FHH Standing Committee 会議（ソウル, 2007年10月8日）, Sub-committee 会議（同, 10月7日）に参加し活動報告を行った。また、日本が主催する Nomenclature and Standardization の Sub-Committee I の活動として、日本、中国、韓国、ベトナム薬局方の各種比較表の作成作業を継続した。

B-8 臨床試験報告における漢方製剤の記載法に関する研究

関連文献の収集, 英国・ロンドンの Kew Garden

における関係者とのインタビュー, オランダ・アムステルダムにおける関係者とのインタビュー, The 22nd meeting of the WHO International Working Group for Drug Statistics Methodology (ノルウェー, オスロ) への参加, 中国人・中医学研究者との議論により、臨床報告における漢方製剤の記載方法がどうであるか基礎調査を行った。

<倫理面への配慮>

漢方処方の使用実態調査研究では、研究対象者の不利益・危険性などを排除するため、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審査委員会の審査を経て実施している。

C. 結果・考察

C-1 漢方処方の使用実態調査研究

本年度は、本実態調査の再現性を確認するとともに、実態調査の事例を増やし、より精密な解析を行う目的で、猪苓湯について、2005年（関西地区）と同様の薬剤「猪苓湯」を用い、2007年に関東地区で AUR を実施した。

その結果、前回の結果と比較して調査協力者の再来訪日（調査終了日）、同意取得時間で若干の差異があった。一方、調査協力者の性別の割合は、ほぼ同様であったが、高齢者が若干増え、服用経験のない参加者は逆に若干少なくなった。また、使用薬剤総数には、明らかに差が見られたが、これは、症状が良くなり短期間で調査を終了した例が多いことと大パッケージを使用可としたためと考えられた。また、調査協力者の調査への理解度および満足度は、前回とほぼ同様の結果となった。効果に対する印象評価結果では、2007年の方が僅かに高い評価と

なったが、その差は説明可能なものであった。また、薬剤師と協力者の評価の差は、前回とほぼ同様に良い再現性が見られた。また、調査協力者のプロフィールの差による印象評価の違いは、母数が多いものでは一致し、母数が少ないものでは、2回の結果を合計することで、あらたな考察をすることが可能となった。例えば口渇の有無と罹病期間を組み合わせ、それぞれについて2回の調査を合計し、薬剤の有用性評価との関係について調べたところ、「極めて有用」の割合が最も高い対象は、口渇があり罹病期間7日以内の調査協力者であり、猪苓湯は、このような調査協力者に対して、高い有用性評価が示されることが判った。このように、母数が増え、2度にわたって検討したことで、証と薬剤の効果との関連でも新たな考察が可能となった

C-2 生薬及び漢方処方品の品質確保に関する研究

肉眼鑑定の結果、17点はすべてタイプAと判断された。一方、日本で生薬を扱う会社6社に、日本市場品カッセキについて肉眼鑑定を依頼した結果、タイプAと判断した会社が4社、タイプBが2社であった。X線粉末回折の結果、新たに入手した日本市場品6点は、昨年11点と同様にすべてタイプAに属していることが判明した。また、測定データの回折強度から考えて、全体に石英の含有量が多く、粘土鉱物であるハロイサイト(7Å)、ハロイサイト(10Å)、イライトの含有量は比較的少ないと推察された。またカリ長石の含有量もそれほど多くはないと考えられた。これらのタイプAカッセキは、さらに3つのサブタイプに分類された。しかし回折図から、これら3つのサブタイプの違いは大きいものではないことが明らかとなった。一方、中国における市場品の調査の結果、中国安徽省風陽及び湖南省永州では、現在カッセキを採掘しておらず、安徽省風陽および亳州で生薬

として流通しているカッセキ6点は、すべてタルクに由来している事が判明した。また湖南省永州に流通するカッセキ12点は、カルサイト(CaCO₃)に由来するものが8点、タルクに由来するものが2点、その他2点であった。また、広西壮族自治区桂林近郊では、タルクを採掘しており、桂林一帯で入手した市場品カッセキ6点はすべてタルクに由来していた。従って、中国からの輸入品に頼っている日本として、同一の基原鉱物を安定供給するためには、先ず産地を限定することが重要であるものと考えられた。

漢方処方原案作成WG会議での検討結果は、日本薬局方原案審議委員会生薬等に報告され、最終的に、第15改正日本薬局方第二追補では、牛車腎気丸エキス、真武湯エキス、八味地黄丸エキスの3エキスについて原案が完成し、収載予定となった。さらに、残りのエキスについても第16改正日本薬局方収載を目指し、引き続き検討が行われている。

C-3 理化学試験用生薬標準品に関する研究

今年度は、昨年度に引き続きシャゼンシについて標準生薬の規格並びに認定手続きの検討を行うとともに、ゴシツについても規格と認定手続きの検討を行った。検討結果は、日本薬局方原案作成審議委員会生薬等委員会に報告され、以下のような規格及び、基原植物の確認と成分パターンの確認による認定手続き承認された。

<シャゼンシ>

理化学試験用試薬シャゼンシは、理化学試験に用いる試薬であり、オオバコ *Plantago asiatica* L. (Plantaginaceae) の種子を基原とし、以下に示す薄層クロマトグラフィーにおいて、添付図1(展開溶媒:アセトン/酢酸エチル/水/酢酸(100)混液(10:10:3:1))並びに添付図2(展開溶媒:酢酸エチル/水/

ギ酸混液 (6 : 1 : 1) のパターンを示すものである。

薄層クロマトグラフィー

本品の細末 (100号ふるいを通過する粉末) 1 gをとり、メタノール3 mLを加え、水浴上で3分間加温する。冷後、遠心分離し、上澄液を試料溶液とする。別途、アクテオシド、ゲニポシド酸、プランタゴグアニジン酸各々1 mgをメタノール1 mLに溶解して標準溶液とする。これらの液につき、日本薬局方の薄層クロマトグラフィー<2.03>により試験を行う。試料溶液及び標準溶液10 μ Lずつ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。次にアセトン/酢酸エチル/水/酢酸 (100) 混液 (10 : 10 : 3 : 1) 並びに酢酸エチル/水/ギ酸混液 (6 : 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4-メトキシベンズアルデヒド・硫酸試液を均等に噴霧し、105°Cで10分間加熱する。

<ゴシツ>

理化学試験用試薬ゴシツは、理化学試験に用いる試薬であり、*Achyranthes fauriei* Leveillé et Vaniot (Amaranthaceae) の根を基原とし、以下に示す薄層クロマトグラフィーにおいて、添付図1 (展開溶媒：酢酸エチル/水/ギ酸混液 (5 : 1 : 1)) 並びに添付図2 (展開溶媒：1-プロパノール/酢酸エチル/水混液 (4 : 4 : 3)) のパターンを示すものである。

薄層クロマトグラフィー

本品の細末 (100号ふるいを通過する粉末) 2 gをとり、水10 mLを加えて10分間振り混ぜた後、1-ブタノール5 mLを加えて10分間振り混ぜ、遠心分離し、上澄液を試料溶液とする。別途、チクセツサポニンIV 1 mgをメタノール1 mLに溶かし、標準溶液とする。これらの液につ

き、日本薬局方の薄層クロマトグラフィー<2.03>により試験を行う。試料溶液及び標準溶液10 μ Lずつ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。次に酢酸エチル/水/ギ酸混液 (5 : 1 : 1) 並びに1-プロパノール/酢酸エチル/水混液 (4 : 4 : 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。これに希硫酸を均等に噴霧し、105°Cで10分間加熱する。

今回作成した試薬シャゼンシ並びにゴシツの規格は、日本薬局方への収載が予定されているシャゼンシ、ゴシツを含む処方エキス (牛車腎気丸) の確認試験に利用される。

トウキについては、検討の結果、TLCによる確認試験が可能と判断され、理化学試験用標準生薬研究の対象から外すこととなった。また、ガイヨウについては、これまで特徴的な成分が見出されていないが、数個のTLCスポットを組み合わせるにより、確認試験の設定が可能と考えられたこと、これまでの検討で市場品の中には成分パターンがかなり異なるものが見出されているが、性状や基原植物の確認を行うことにより、考慮の対象から外せるものがあることから、今後、市場品の再検討を行うこととし、その結果を基に、標準生薬の設定について次年度に改めて議論することとなった。

C-4 生薬の不純物に関する研究

ICP-MSによる分析の結果、ヒ素は、ボタンピの一部試料で、カドミウムは、ガジュツ、タクシャの全試料及びビャクジュツの一部試料で、鉛では、ガジュツの全試料及びビャクジュツ、ソウジュツの一部試料で比較的高い含量を示した。他方、水銀は、全ての試料で検出されなかった。また、原子吸光による分析の結果、ヒ素では、ボウフウ、ボタンピ、タクシャの一部

試料で、カドミウムでは、タクシャ、ガジュツの全試料と、ビャクジュツの一部試料で、鉛では、ガジュツの全試料とポタンピ、ビャクジュツの一部試料で、較的高い含量を示した。また、高感度に水銀含量が測定できる水銀測定装置による測定では、微量の水銀が一部の生薬から検出された。

生薬は医薬品であり、食品とは摂取量が異なる。また乾燥品であるため、単純に含量を食品とは比較できない。さらに、摂取形態（服用方法）も、生薬の場合、そのまま摂取するのではなく、煎じた後、残渣を捨てて摂取するため、食品と同様に扱うべきではないが、上記の生薬については、今後、国際的動向を鑑みながら、食品の規制値や PTWI 等を考慮した個別含量規制を行う必要があるかもしれない。

ICP-MS と原子吸光で用いた試料は、同一ロットの試料を用いているが、使用された生薬はそれぞれ異なるので、厳密には同一の試料ではない。従って個々の結果が異なっても問題ではない。しかし特に、今回の検討では、ボウフウのヒ素が原子吸光で高めに検出されている一方、ニンジンでは、逆に ICP-MS で高めに検出されており、このような測定法による差について、来年度検討する必要があるものと考えられる。

生薬の 85~90% は漢方処方エキスの形で流通している。漢方処方薬は水のみを加え煎じて利用され、エキス剤においても抽出溶媒に水が用いられる。農薬の多くは脂溶性であり、水への移行率は低いと考えられるが、詳細については明らかではない。そこで今回、漢方処方煎液への農薬の移行について明らかにするため、有機リン系農薬が検出された生薬を用い、補中益気湯及び半夏厚朴湯を調製し、煎液への農薬の

移行について検討した。その結果、補中益気湯においてはトルクロホスメチル及びクロルピリホスは煎液から検出されなかったが、キナルホス、フェニトロチオン、メチダチオン、パラチオンメチル、マラチオン及びフェントエートについては最大 31%、半夏厚朴湯においてはパラチオン及びパラチオンメチルが 19% 及び 28% 移行した。漢方処方が異なる場合、煎液への農薬の移行率が異なることが考えられるので、他の漢方処方についても検討する必要がある。漢方処方エキスは水で煎じた後、遠心分離などにより固液分離し、得られた浸出液を減圧濃縮後、濃縮液を凍結乾燥法やスプレードライ法などにより蒸発乾燥して製せられることが多い。遠心分離の際、沈殿物中の農薬は除去されること、スプレードライなどの乾燥工程において、農薬が一部除去される可能性もあることから、最終エキスにおける農薬含量は更に低くなるものと思われる。今後、煎液調製後の乾燥工程における農薬の消長について検討する予定である。

C-5 漢方処方の品質評価と味認識に関する研究

以下の味要素及びエキス濃度範囲において半夏厚朴湯エキス原末の味の適切な評価が可能であることが示された。酸性苦味（エキス濃度範囲 0.125 - 4 mg/mL）、酸性苦味後味（同 0.5 - 16 mg/mL）、渋味（同 0.5 - 4 mg/mL）、渋味後味（同 1 - 16 mg/mL）及び旨味（同 0.125 - 1 mg/mL）。また、試料液の測定順の違いで、味要素の測定値に 20% 程度の差がでることが判明した。次に、製薬会社 10 社より入手したエキス原末について味を測定し、各社のエキス原末が示す味強度（センサ出力）について調査した。その結果、エキス濃度 1 mg/mL の半夏厚朴湯エキス液を味認識装置で測定したとき、すべての原末で酸性苦味、酸性苦味後味、渋味及び旨味において、センサ出力の絶対値が

2 mV 以上となり、適切な味の評価が可能であることが判明した。

C-6 漢方処方同等性並びに品質確保に関する研究

新一般用漢方処方の手引き案の改定に関する研究では、3回の予備会議において現行 210 手引き及び新 210 手引き案の問題点を抽出し、本会議において、(1) 現行 210 手引きの問題点、(2) 新 210 手引き案の問題点、(3) 新 210 手引き案の電子ファイル化の注意点、の3段階に分けて検討を行い、改変すべき事項を決定した。いずれの場合も、「用法・用量、しぼり、及び効能・効果」に関する見直しは、直接承認申請に関与する重要事項として、医師等の意見を聞きながら集中的に審議した。また、軽微な見直し点については、事務局が見直し案を提示し、医師等に対応を相談する形で議事を進めた。さらに、誤記等の些末な修正点は、事務局から修正案を説明し、特段の意見が無い限りそのまま了承する形で議事を進めた。その結果、最終的に、A4、702 ページにわたる全ての内容についてデジタル化した改訂版を完成させた。

黄芩中の加水分解酵素は、メタノール 30% 溶液でも十分に活性を維持していることが判明した。また水-メタノール混液を黄芩粉末を懸濁する溶液として用いた場合、メタノールの含量が増えるほど沈殿生成と加水分解が起こり難くなり、少なくとも 120 分間において、50% 以上メタノールを含むと沈殿は生成せず、70% 以上メタノールを含むと加水分解も進行しなくなることが分かった。従って、甘露飲等の黄芩含有処方エキスでは、煎出後の加水分解を充分考慮した規格化が必要なことが明らかとなった。また、甘露飲は、薬物排出担体である MRP2 及び MRP3 の遺伝子発現を強く抑制することが判明した。さらに、構成生薬個別投与の結果か

ら、甘露飲処方の上記の活性には、黄芩及び茵陳蒿が大きく寄与しており、さらに活性成分として wogonin 及び capillarisin が特定された。wogonin の活性は非常に強く、Km 値は MRP2 及び MRP3 のいずれに対しても一桁の μM オーダーであった。一方、麗沢通気湯では、14 種類の構成生薬のうち 10 種類（葛根、生姜、黄耆、甘草、麻黄、山椒、蒼朮、羌活、百芷及び独活）について TLC を用いた確認試験法案が完成した。

新一般用漢方処方の腸内細菌の生育に与える影響に関する研究では、in vitro 培養した腸内細菌の生育を pH 測定により間接的に観察するアッセイ系を確立した。このシステムにより検出される pH 降下抑制活性は、有機酸生産量の減少と良い相関を示した。さらに、漢方処方煎出エキスならびに構成生薬エキスの菌の生育に与える影響について検討した結果、処方においては 大黃甘草湯、小承気湯、梔子柏皮湯及び葛根黄連黄芩湯に、個別の生薬では 大黃、黄連及び黄柏に強い pH 降下抑制活性（菌生育抑制活性と考えられる）が見出された。一方、大黃及び黄連を 1/3 ずつ含む三黄瀉心湯においては活性が見出せない他、半夏散及湯においても、単独生薬の結果から予想される活性がなく、処方として独自の活性があることが判明した。また、*Clostridium difficile* の生育に対して、特異的に影響を及ぼし得る処方として 大柴胡湯を見出し、その活性の主役が枳実及び黄芩であることを明らかにした。

医療用漢方製剤後発品の同等性評価に関する研究では、凍結乾燥エキスの収量を測定したところ、構成生薬配合比に従って個々の生薬エキス収量から算出される処方全体のエキス収量の理論値と、処方のエキス収量の実測値は概ね近い値を示した。一方、個々の生薬のエキス

収量をメーカー間で比較してみると、生姜及び蘇葉、茯苓においてそのばらつきが顕著であった。このうち生姜及び蘇葉は精油含量が高いため、使用した生薬の保存期間の差がこのような違いを与えた可能性が考えられる。一方、茯苓の場合は、エキス含量そのものが、他の生薬と比較して一桁少ないため、ばらつきが大きくなったものと推定される。

C-7 生薬及び漢方処方国際調和に関する研究

第5回 FHH Standing Committee 会議(10月8日)、Sub-committee(Sub-C)会議(10月7日)が、ソウル世宗ホテルで開催された。本会議では各地域の現状に関する報告並びに Nomenclature and Standardization (Sub-C I)、Quality Assurance and Information(Su-C II)及び Adverse Drug Reaction(Sub C III)に関する活動報告がなされた。日本は、Sub-Committee I の議長国であるが、その活動の一環として、日本、中国、韓国、ベトナム4カ国の薬局方に収載された生薬関連一般試験法について比較を行っている。本年度は、その成果として A4, 109 ページからなる Comparative Studies on Pharmacopoeial Definitions, Requirements and Information for Crude Drugs among FHH Member Countries in 2007 を作成し、諸外国の生薬、植物薬関係者に配布した。また、Sub-C I において TLC による確認試験に使用される有害試薬の排除と有害試薬を使用しない TLC 条件の国際調和を提案しており、日本での結果について Sub C 会議で報告した。

C-8 臨床試験報告における漢方製剤の記載法に関する研究

調査の結果、以下の5つのプロジェクトが herbal medicines の記載法として進行中であることが明らかとなった。1) Uppsala Monitoring

Center の Herbal ATC (HATC) classification project, 2) WHO/WPRO による IST (WHO/WPRO International Standardization of Terminology of Traditional Medicine), 3) Forum for Herbal Harmonization (FHH), 4) CONSORT statement: herbal / TCM extension, 5) ICH M5 (Data Elements and Standards for Drug Dictionaries. これらの5つのプロジェクトについてその歴史と現状、またその相互関係を明らかにし、漢方製剤の記載法の標準化にむけての基礎資料を整えた。さらに中国医学系の薬物の分類の推移についての歴史的分析の予備調査を行った。

D. 結論

異なった年度で異なった場所で行った漢方処方の使用実態調査研究(AUR)は、全体として良い再現性を示し AUR が、一般用医薬品としての漢方処方(製剤)の有有用性評価手法として、実行可能かつ有効な方法であるものと考えられた。また、2回の結果を合計することで、母集団が大きくなり、調査協力者のプロフィールや証と有用性との関係について、より明確な考察が可能となった。

生薬及び漢方処方の品質確保に関する研究では、日本薬局方外生薬規格収載のカッセキについて、日本薬局方収載を目指し、五感による鑑定と、X線粉末回折法による鉱物種の検討を行った。その結果、日本で流通しているものは1タイプであるが、輸入先である中国国内において、少なくとも基原の異なるカッセキが5種類存在することが明らかとなった。また、第15改正日本薬局方第二追補では、漢方処方原案作成WG会議での検討結果を元にして、牛車腎気丸エキス、真武湯エキス、八味地黄丸エキスの3エキスにつ

いて原案が完成し、収載予定となった。

理化学試験用生薬標準品に関する研究では、生薬シャゼンシ並びにゴシツについて、日本薬局方医薬品各条生薬等で規定する理化学試験の分析標品として用いるための標準生薬の規格並びにその認定手続きを検討し、理化学試験用標準試薬「シャゼンシ」並びに「ゴシツ」の規格並びに認定手続きを作成した。今回作成した標準試薬の規格に適合する生薬は、日本薬局方への収載が検討されているシャゼンシ並びにゴシツを含む処方エキス（牛車腎気丸）の確認試験に利用される予定である。

生薬の不純物に関する研究では、生薬 10 種中の各種金属類含量の実態調査を行った。その結果、カドミウムは、ガジュツ、タクシャの全試料及びビャクジュツの一部試料で、鉛では、ガジュツの全試料及びビャクジュツ、ソウジュツ、ボタンピの一部試料で、ヒ素は、ボウフウ、タクシャ、ボタンピ等の一部試料で比較的高い含量を示した。また、水銀は全ての試料でほとんど検出されなかった。また、有機リン系農薬が検出された生薬を用い、補中益気湯及び半夏厚朴湯を調製し、漢方処方煎液への農薬の移行について検討した。その結果、補中益気湯において、キナルホス、フェニトロチオン、メチダチオン、パラチオンメチル、マラチオン及びフェントエートで最大 31%、半夏厚朴湯においてはパラチオン及びパラチオンメチルで 19%及び 28%しか移行しないことが判明した。今後、これらのデータに基づき、日本薬局方原案作成審議委員会生薬等委員会等で、生薬の品質確保のための公的規格をどのようにしていくか検討を行うことになる。

漢方処方の品質評価と味認識に関する研究では、半夏厚朴湯エキスにおいて、味認識装置

による味評価系として、複数社の市場流通品に共通した一般性のある測定条件を構築した。今後、本研究の結果をふまえ、今後半夏厚朴湯以外の漢方処方エキスに関しても、複数社の市場流通品に共通した味測定条件の検討を行う予定である。

新一般用漢方処方の手引き案の改定に関する研究では、現行 210 手引き及び新 210 手引き案の問題点を抽出し、改訂新 210 手引き案を完成させた。なお、本改訂案を基盤として、一般用漢方処方の見直しが行政レベルでスタートしている。

新一般用漢方処方の品質確保等に関する研究の結果、甘露飲を含めて黄芩含有処方の品質を一定に保つためには、煎出後の生薬残渣の分離を速やかに行わない限り、アグリコンであるフラボノイドが大量に析出し、残渣との見分けが付かず、煎出液より除外されてしまう可能性が示唆された。従って、今後の規格設定の際には、エキス製造工程における昇温速度、ろ過方式、濃縮温度、濃縮時間など GMP 上の管理も含めた対応が重要であるものと考えられた。また、甘露飲の小腸上皮細胞への影響を検討した結果、医薬品あるいは食品の吸収・排出に重要な役割を果たすトランスポーターの発現に対して、wogonin 等の成分が強く影響を及ぼしていることが明らかとなった。また、新一般用漢方処方の手引き案中の新規処方である麗沢通気湯で用いる 10 種の生薬について、同処方での確認試験法が確立された。

新一般用漢方処方の腸内細菌の生育に与える影響に関する研究では、生育阻害の指標として *in vitro* 培養した腸内細菌の培地 pH を測定することにより間接的に観察するシステムを確立した。本システムを用い検討を行った結

果、漢方処方においては、大黃甘草湯、小承氣湯、梔子柏皮湯及び葛根黃連黃芩湯に、個別の生薬では大黃、黄連及び黄柏に強い pH 降下抑制活性を見出された。さらに、抗生物質に対する耐性が問題となる食中毒原因菌である *C. difficile* に対して、特異的に生育阻害活性を示し得る処方として大柴胡湯を見出し、その活性の主役が枳実及び黄芩であることを明らかにした。

医療用漢方製剤後発品の同等性評価に関する研究では、5社の生薬を用い、それぞれの生薬から調製した各処方エキス収量の実測値と、構成生薬それぞれのエキス収量の単純加算した理論値を比較した。その結果、どのメーカーの生薬であっても、実測値と理論値は良く一致した。従って、個々の生薬のエキス収量から、配合される処方のエキス収量を予測可能であることが示された。なお本年度の報告では、葛根湯及び半夏厚朴湯を取り上げたが、加味逍遙散と柴苓湯についても同様の検討がほぼ終了しており、同様の結果が得られている。今後、指標となる二次代謝物量についても、処方エキスと個々の生薬エキスとの関係について検討する予定である。

生薬及び漢方処方の国際調和に関する研究の一環として第5回 FHH Standing Committee 会議（ソウル、10月8日）、Sub-committee 会議（同、10月7日）に参加し活動報告を行うと共に、日本、中国、韓国、ベトナム4カ国の薬局方に収載された生薬関連一般試験法について比較表の作成を行った。さらにその成果として A4、109 ページからなる Comparative Studies on Pharmacopoeial Definitions, Requirements and Information for Crude Drugs among FHH Member Countries in 2007 を作成し、

諸外国の生薬、植物薬関係者に配布した。

臨床報告は、副作用についての症例報告から、有効性を主とするランダム化比較試験 (randomized controlled trial: RCT) までの多様な研究デザインに関連する。そこでの漢方製剤の記載法はグローバルに見ると herbal medicine の characterization の一部とみなすことができる。この characterization に関して、世界で進行中の5つのプロジェクトについて歴史と現状、その相互関係について明らかにし、臨床試験報告における漢方製剤の記載法に関する標準化について基礎的検討を行った。

E. 健康危機情報

特になし。

F. 研究発表

1. 論文発表等

- 1) Kawahara, N., Ido, Y., Nakajima, I., Kawasaki, T., Sakai, E., Goda, Y., Comparative study on testing methods and specification values for crude drugs in Pharmacopoeias among four western pacific regional countries (Japan, China, Korea and Vietnam) (IV), Comparative studies on TLC identification for crude drugs considering harmonization and clean analysis. Shoyakugaku Zasshi, submitted.
- 2) Goda, Y., Kawahara, N., Kiuchi, F., Hirakura, K., Kikuchi, Y., Nishimura, H., Marumoto, M., Kitazaki, H., A guanidine derivative from seeds of *Plantago asiatica*. J. Nat. Med., **62**, submitted (2008).

- 3) Tsutani, K., Takuma, H., Regulatory Sciences in Herbal Medicines and Dietary Supplements. *Yakugaku Zasshi*, accepted.
- 4) Sato, M., Anetai, M., Kamakura, H., Goda, Y., Analysis of organophosphorus pesticide residue in crude drugs (Part 2). *Iyakuhin Kenkyu*, accepted.
- 5) Goda, Y., Actual Use Research (AUR), a New Method for Evaluating the Effectiveness of OTC Kampo Formulations. *Shoyakugaku Zasshi*, **62**(1) 1-7 (2008).
- 6) 塩田寛子, 浜野朋子, 中嶋順一, 安田一郎, 東京健安研セ年報, **58**, 117-122, (2008).
- 7) Kawahara, N., Itokazu, N., Satake, M., Goda, Y., Comparative study on testing methods and specification values for crude drugs in Pharmacopoeias among four western pacific regional countries (Japan, China, Korea and Vietnam) (III) Comparative study on general testing methods for crude drugs. *Shoyakugaku Zasshi*, **61**, 44-57 (2007).
- 8) Itokazu, N., Ogihara, Y., Satake, M., Hanawa, T., Muranushi, A., Hirai, T., Mikami, M., Nakamura, T., Okubo, T., Matsumoto, R., Nishikawa, T., Kitayama, H., Goda, Y., Actual Use Research, a new method for evaluating the effectiveness of OTC Kampo drugs and its application to Kamishoyosan formulation. *J. Trad. Med.*, **24**, 104-114 (2007).
- 9) Anjiki, N., Yoshino, C., Kawahara, N., Goda, Y., Evaluation of the taste of a Kampo formula by a taste-sensing system (3), the Taste of Ryokeijutsukanto. *Shoyakugaku Zasshi*, **61**, 6-13 (2007).
2. 学会発表等
- 1) 合田幸広：日本薬局方と和漢薬の標準化. 第27回和漢医薬学会大会, 2007年9月(富山).
- 2) 木内文之：理化学試験用標準生薬(仮称)について. 第27回和漢医薬学会大会, 2007年9月(富山).
- 3) 伏見裕利, 伏谷眞二, 小松かつ子, 蔡少青, 伏見直子：『本草品彙精要』に記載されている漢薬「滑石」の現地調査. 第27回和漢医薬学会大会, 2007年9月(富山).
- 4) 合田幸広：生薬及び関連物質の品質確保と安全性・有効性に関する研究. 日本生薬学会第54回年会, 2007年9月(名古屋).
- 5) 鎌倉浩之, 合田幸広：生薬中のヒ素, 水銀, 鉛及びカドミウムについて. 日本生薬学会第54回年会, 2007年9月(名古屋).
- 6) 天倉吉章, 好村守生, 合田幸広, 吉田隆志：カッコウの確認試験に関する検討. 日本生薬学会第54回年会, 2007年9月(名古屋).
- 7) 石崎祥子, 末永恵美, 鎌倉浩之, 袴塚高志, 合田幸広, 小林進：新規漢方処方品の品質規格に関する基礎的検討(4), 生薬煎出におけるオウゴン含有成分の加水分解及び沈殿生成. 日本生薬学会第54回年会, 2007年9月(名古屋).
- 8) 石田真理, 袴塚高志, 合田幸広, 小林進：新規漢方処方品の品質規格に関する基礎的検討(5), 小腸上皮細胞のトランスポーターに与える甘露飲の影響. 日本生薬学会第54回年会, 2007年9月(名古屋).
- 9) 安食菜穂子, 川原信夫, 合田幸広：漢方処

- 方の味認識に関する研究 (第 6 報). 日本生薬学会第 54 年会, 2007 年 9 月 (名古屋).
- 10) Tsutani K, Tu Ya. : The history and current situation of the classification of traditional Chinese medicine in China and Kampo drugs in Japan. 14th International Congress of Oriental Medicine (ICOM), Taipei, 3 December 2007. Abstract. p. 40-1.
- 11) 合田幸広 : 一般用漢方処方の使用実態調査研究 (AUR). 漢方薬学シンポジウムイン佐世保, 2007 年 12 月, (ハウステンボス).
- 12) 佐藤正幸, 姉帯正樹, 袴塚高志, 鎌倉浩之, 合田幸広 : 有機リン系農薬の漢方処方煎液への移行. 日本薬学会第 128 年会, 2008 年 3 月 (横浜).
- 13) 木内文之, 梶野裕之, 菱田敦之, 合田幸広, 川原信夫, 関田節子, 酒井英二, 浅間宏志, 近藤誠三, 山本 豊, 菊地祐一, 七浦光雄 ; 「理化学試験用試薬シャゼンシ」について. 日本薬学会第 128 年会, 2008 年 3 月 (横浜).
- 14) 川原信夫, 井戸淑恵, 川崎武志, 酒井英二, 合田幸広 : FHH 各国局方生薬における生薬の試験法と規格値 (5). 日本薬学会第 128 年会, 2008 年 3 月 (横浜).
- 15) 安食菜穂子, 小林義和, 池崎秀和, 御影雅幸, 川原信夫, 合田幸広 : 漢方処方の味認識に関する研究 (第 7 報). 日本薬学会第 128 年会, 2008 年 3 月 (横浜).
- 16) 石田真理, 袴塚高志, 合田幸広, 小林進 : 新規漢方処方の品質規格に関する基礎的検討 (6) 小腸上皮細胞のトランスポーター MRP2 および MRP3 の遺伝子発現を抑制する甘露飲含有成分, 日本薬学会第 128 年会, 2008 年 3 月 (横浜).
- 17) 遠藤明仁, 袴塚高志, 合田幸広 : 新規漢方処方の品質規格に関する基礎的検討 (7) 嫌気性腸内細菌に与える漢方処方の影響, 日本薬学会第 128 年会, 2008 年 3 月 (横浜).

なお, 日本薬局方フォーラム 17 (1) に, 牛車腎気丸エキス, 真武湯エキス, 八味地黄丸エキスの原案が提示されることになっている。

分担研究報告書

分担研究課題 漢方処方の使用実態調査研究

分担研究者 国立医薬品食品衛生研究所 生薬部長 合田 幸広

研究協力者 武蔵野大学薬学部助手・国立医薬品食品衛生研究所生薬部協力研究員 糸数七重

平成 15 年度より、薬剤師研修センター・日本漢方生薬製剤協会・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、漢方処方の有用性評価の手法としての使用実態調査(AUR)の確立に取り組み、これまでに、加味逍遙散、葛根湯について東京地区で、猪苓湯について関西地区でそれぞれ調査を行った。本年度は、本実態調査の再現性を確認するとともに、実態調査の事例を増やし、より精密な解析を行う目的で、猪苓湯について、関東地区で再調査を行った。その結果、異なった年度で異なった場所で行った AUR は、全体として良い再現性を示し、AUR が、一般用医薬品としての漢方処方（製剤）の有用性評価手法として、実行可能かつ有効な方法であるものと考えられた。また、2 回の結果を合計することで、母集団が大きくなり、調査協力者のプロフィールや証と有用性との関係について、より明確な考察が可能となった。

研究協力者

荻原幸夫 日本薬科大学漢方薬学科教授

三上正利 日本薬剤師会薬局製剤・漢方委員会
副委員長

北山日出男 日本大衆薬工業協会 AUT 検討部会
副部会長

大窪敏樹 日本漢方生薬製剤協会一般用製剤
委員会委員長

松本良三 日本漢方生薬製剤協会一般用製剤
委員会副委員長

富永英夫 日本漢方生薬製剤協会一般用製剤
委員会

平 雅代 日本漢方生薬製剤協会一般用製剤
委員会

袴塚高志 国立医薬品食品衛生研究所生薬部
室長

中村高敏 医薬品医療機器総合機構主任審査
官・国立医薬品食品衛生研究所生薬部協力研究
員

A. 研究目的

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るとともに、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、これまでも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中で、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。このような背景から、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。一般用漢方処方においては、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、そのまま現在に至っているため、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面が指摘され、具体的に、一般用漢方処方「210 処方」の見直しが提言されている。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、一般用漢方処方の有用性評価の手法の確立のために遂行されるもので、これまでに、長期服用モデルとして服用期間が 20 日間の加味逍遙散を用いた調査、短期服用モデルとして服用期間が 4 日間の葛根湯を用いた調査を首都圏にて行った。平成 17 度は中期服用モデルとして、服用期間 10 日の猪苓湯を用いた調査を関西地区で実施した。本年度は、手法の再現性を確認する目的で、これまで AUR を行った 3 処方のうち、薬剤師による薬剤の有用性評価が最も高かった猪苓湯について、同規模、同時期で実行場所を変えて AUR を実施することにした。また、前回での結果をもとに、調査記録票の個別項目で、症状が出てからの期間をより細かく調査するとともに、証との関係

について情報を得るため、普段の体力についても調査することにした。また、口渇のあるなしと、有用性の関係について前回の結果と合わせ検討することにした。

B. 研究方法

国立医薬品食品衛生研究所の研究倫理審査委員会の承認を得た「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」に基づいて実行した。本計画書は、昨年度の報告書に掲載した。なお、調査の実施期間は、本計画書では 2007 年 6 月～9 月、調査使用薬 JPS 猪苓湯エキス錠 N 120 錠となっているが、9 月までの事例の集まりが悪かったため、同研究倫理審査委員会の承認(2007年10月1日)を経て、研究実施期間を2007年11月までに延長するとともに、10月以降120錠入りのものだけでなく、260錠入りのパッケージも使用可能とするように、中途変更を行った。調査薬局、期間、使用薬のパッケージ、調査記録票の一部変更以外の調査実施方法は、昨年の報告書に記載した平成 17 年実施のものと同様である。

調査薬局の募集は、本調査に使用した猪苓湯製剤の販売元であるジェーピーエス製薬株式会社を通して関東地区で行った。

実施説明会(平成18年5月27日、大井町きゅりあん会議室で実施)に参加していただいた関東地区 20 薬局及び、個別に説明に伺った 3 薬局の合計 23 薬局と調査実施薬局としての契約を結び AUR を実行した。なお、最終的に調査協力者を得ることができ、調査記録票、調査協力者日誌が回収されたのは、19 薬局である。

なお AUR では、一般用医薬品としての特徴を考え、特に、効果の評価に影響をあたえると薬剤師が考えるもの以外、他の医薬品や健康食品の併用について記載を求めるだけで、併用した場合でも有効症例として認めている。今回の調査では、高血圧薬、高脂血症薬処方箋薬の併用

例が17件(内2件は、病院受診による中止例)、葛根湯、八味丸などのOTC漢方薬の併用が13件、ビタミン剤、短期の風邪薬等漢方薬以外のOTC薬の併用が7件、グルコサミン、クロレラなどいわゆる健康食品の併用が5件で、なんらかの併用がある症例は40件、併用がない症例が56件、併用に関する情報が無記載の症例が1件である。

<倫理面への配慮>

本研究においては、研究対象者の不利益危険性などを排除するため、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審査委員会の審査を経て実施している。

C. 研究結果と考察

本調査研究は、2007年6月～11月の6ヶ月間にわたって調査協力者を募集し、実施した。猪苓湯は排尿異常等に用いられることが多いため、どの時期においても調査が可能と考えられたが、2007年との比較を行うことを考慮し、6月～9月の同時期を選択した。しかし事例の集まりが悪かったため、さらに2ヶ月間延長した。Fig. 1に、旬毎のAUR参加に同意した調査協力者の数を、Table 1に薬局毎の調査協力者の数を示す。

これまでのAURでは通常、最初の10日に、20例程度の参加同意が得られていたが、今回は、8例と少なく、その後も8月下旬まで伸び悩み、当初の予定期間終了時の9月末まであと1ヶ月となった8月末でも36例の参加者しか得られず、急遽、倫理委員会に期間の延長を申請した。今回の薬局のうち、例数が伸び悩んだのは、東京、神奈川といった都会の薬局であるが、薬局に伺って話を聞いたところ、①固定客がそれほど多くないので、5-10分程度の薬剤師の説明を聞いてまで参加する人が少ない。②都会では、特にドラッグストアで猪苓湯の大パッケージを安売りしており、猪苓湯の固定客は、それ

を買う場合が多い。ということが判明した。そこで、これまで売り切り120錠のパッケージに限ってAURでの使用を認めていたが、大パッケージ(260錠)の購入者でも、調査開始から10日までの調査協力者日誌を提出することを条件に、参加を認めることに変更した。9月末の段階で、参加者数は61例となったが、さらに2ヶ月調査の延長を行った結果、11月末の段階で98例とほぼ、当初の予定数となり調査の受付を終了した。なお、実行委員会への記録票等の回収後、購入したが調査薬を使用していない例が1例あることが判明し、本例は、Fig. 1及びTable 1以外の統計から除いた。また、調査薬を使用した後、病院受診で使用中止した例が2例あったが、本事例は、統計に加えた。また、調査協力者日誌が未回収となった事例が1例あった。

今回の調査では8例以上の調査を行って頂いた薬局が4薬局(Table 1, L, N, Q, S 薬局)あったが、これらの薬局のうち3薬局は、北関東地区であり、この点からも都市部より、周辺地区での実施の方がより順調に調査協力者を得られることが判る。

Table 3に、今回及び前回(関西地区)の調査における同意取得日(調査開始)から調査協力者日誌が回収されるまでの日数を示す。今回(2007年)の調査では、ほぼ120錠を飲み終わる9-11日目に薬局に再来訪した例が44例(45%)で、前回(2005年)の46例(45%)と全く同じ割合であった。しかしその前後を比較してみると、今回は、特に4日目までに調査を終了した人数が10例(前回:0例)と多い一方で、調査の終了日より2日以上遅く薬局を再来訪した例が3例(前回26例、13日目以降で17例)と非常に少ないことが判明した。これまでAURを実施した他の調査薬の場合、全て関東地区で実施したが、長期服用型(調査予定期間20日)の加味逍遥散の場合でも調査の終了日より2日以上遅く薬局を再来訪した例が16例(23