

200838005A

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用性評価手法・安全性確保と
国際調和に関する研究

平成20年度 総括・分担研究報告書

(H18-医薬-一般-005)

研究代表者 合田幸広

平成21(2009)年3月

目 次

I. 総括研究報告書

- 生薬及び漢方処方方の有用性評価手法・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. 漢方処方方の使用実態調査研究、生薬の品質確保に関する研究、漢方処方方の同等性並びに品質確保に関する研究
合田幸広
漢方処方方の日本薬局方原案作成に関する研究
合田幸広 17
タンジン及びトウジンの確認試験法に関する研究
合田幸広 19
漢方製剤・生薬製剤・生薬用語に関する英語表記
合田幸広 37
2. 生薬及び漢方処方方の品質確保に関する研究
川原信夫
漢方処方方の味認識に関する研究
川原信夫・安食菜穂子 59
生薬中の残留二酸化硫黄が味に与える影響について
川原信夫・安食菜穂子 69
3. 理化学試験用標準生薬に関する研究
木内文之 79
4. 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 89
漢方処方煎液への農薬の移行並びに漢方処方煎液の乾燥工程における農薬の消長
佐藤正幸 97
5. 漢方処方方の同等性並びに品質確保等に関する研究
袴塚高志
「一般用漢方処方 210 処方方の承認審査内規」の見直しに関する研究
袴塚高志 119
麗沢通気湯の品質評価に関する研究
袴塚高志 183
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	203
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	219
6. 生薬及び漢方処方国際調和に関する研究		
川原信夫		
第6回 Forum for the Harmonization of Herbal Medicines (FHH) 国際会議に 関する報告 川原信夫	235
西太平洋地区4カ国（日本、中国、韓国、ベトナム）の薬局方収載生薬の各種試験 法並びに規格値の比較に関する研究 ―クリーンアナリシスと国際調和を指向した TLC 条件の比較― 川原信夫	257
7. 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		
中国における中薬の使用状況：DDD を用いた drug utilization research の レビュー 津谷喜一郎	267
III . 研究成果の刊行に関する一覧表	271

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

生薬及び漢方処方薬の有用性評価手法・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、漢方処方薬を医薬品として、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、本年度は以下のような生薬・漢方処方薬の有用性・安全性・品質評価、漢方処方薬製剤の同等性評価並びに生薬・漢方処方薬の国際調和等に関する研究を行った。

生薬及び漢方処方薬の品質確保に関する研究では、日本薬局方に漢方処方薬エキスを収載する目的で、漢方処方薬原案作成WG会議を開催し、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、日本生薬協会、生薬等委員会等からの参加者の意見をとりまとめて、随時日本薬局方原案審議委員会生薬等（A）委員会に漢方処方WGからの報告を行った。さらに、日本薬局方新規収載優先品目であるタンジン及びトウジンの確認試験法について検討した。漢方製剤・生薬製剤・生薬用語に関する英語表記に関する研究では、日本人が漢方製剤・生薬製剤・生薬用語について英語表記を行う際、参照すべき用語集として、日本薬局方生薬等委員会委員、日本生薬学会長、製剤技術研究会名誉会長、日本漢方生薬製剤協会の関連委員会のメンバーが集まり合計126語からなる「漢方製剤・生薬製剤・生薬用語の英語表記」第1,2集を完成させた。漢方処方薬の品質評価と味認識に関する研究では、本年度は、常用処方の一つである半夏厚朴湯エキスを用い、日本薬局方半夏厚朴湯エキスの定量法に規定されているマグノロール、ロスマリン酸及び[6]-ギングロールの含有量と本処方薬エキスの味との相関について検討し、それぞれの味と、これら指標成分含量に相関があることを示した。さらに、生薬中の残留二酸化硫黄濃度と、味認識装置で測定した生薬の旨味、渋味及び酸性苦味に相関があることを明らかにし、残留二酸化硫黄濃度のより簡便な検出法として味認識装置が応用できることを示した。

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薬の確認試験等に用いるための理化学試験用の分析標品としての標準生薬を実用化することを目的としている。本年度は、第15改正日本薬局方第二追補への収載となる漢方処方薬エキス（牛車腎気丸）のTLC確認試験に利用される標準生薬シャゼンシ並びにゴシツについて、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、規格並びにその認定手続きを作成した。また、ガイヨウについて、市場流通品並びに類似生薬との各種TLC条件での比較を行い、ガイヨウを中国産のガイヨウ（*Artemisia argyi*）並びに他の類似生薬と区別できるTLC条件を見いだした。ガイヨウの場合、本TLC条件で特徴的な4化合物のいくつかを指標として利用することにより、標準生薬を設定しなくても、確認試験を設定することが可能であるものと考えられた。

生薬の不純物に関する研究では、一部の生薬でみられた同一ロットの生薬で異なる分析法で分析した際の重金属等不純物分析値の違いについて原因解明を行った。その結果、すでに行われた試験生薬の不純物含有量がばらつき原因は、使用した同一ロット内の生薬検体間の含量の違いによるものと推察され

た。また、有機リン系農薬が検出された生薬を用い、加味逍遙散について、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、煎液からパラチオンが 23%未満、フェニトロチオンが最大 9%及びブフェントエートが 10%検出され、クロルピリホスは検出されなかった。さらに、半夏厚朴湯エキスの乾燥工程における農薬の消長についても検討した。その結果、煎液に農薬が移行したとしても、凍結乾燥及びスプレードライエキス中の農薬含量は煎液から検出された量のさらに 50%以下及び 10%以下になることが明らかとなった。

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、昨年度完成させた新一般用漢方処方の手引き案（改訂版）を基礎として、平成 20 年 9 月に医薬食品局審査管理課長通知として発出された「一般用漢方製剤承認基準（新基準）」の原案を作成した。また「一般用漢方処方の手引き」の改訂に際して、新基準に「訂正すべき事項の正誤表」を取り込み、新基準に表現されない「解説、成分分量表、表注、注釈、参考文献略称一覧」の校正を行った。次いで、同手引き案に記載されている新規処方である麗沢通気湯について、TLC を用いた構成生薬の確認試験案並びに、逆相 HPLC による成分の定量法案を完成させた。また、漢方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 *Lactobacillus reuteri* の生育について、顕微鏡観察と画像処理を組み合わせた測定により観察する系を確立した。さらに *L. reuteri* の増殖を強力に抑制する処方として、大黃甘草湯、麻子仁丸、小承気湯及び桃核承気湯を、また、増殖を促進する処方として中建中湯、参苓白朮散、滋血潤腸湯及び大柴胡湯を見出した。また、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、加味逍遙散、柴苓湯、補中益気湯及び大黃甘草湯を取り上げ、これらの処方のエキス（凍結乾燥）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（凍結乾燥）収量の総和でほぼ示せることを明らかにした。さらに、大黃甘草湯についてはスプレードライエキスも調製し、同様の結果を得た。

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 6 回 FHH Standing Committee 会議（ソウル、11 月 4 日）、Sub-committee 会議（同、11 月 4 日）、第 3 回 FHH 国際シンポジウム（同、11 月 5 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。本研究の結果、日本とベトナムでは、クリーンアナリシスを指向した TLC の展開溶媒についての国際調和が実施されることになった。

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、中国での医薬品使用実態研究 (drug utilization research: DUR) を行い、中薬を含めて、中国の雑誌の全文データベースを用いてレビューした。

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及安全性を担保し、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、どのように有効性及安全性を担保し、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

昨年度の研究成果について、とりまとめて日本生薬学会で発表するとともに、これまでの成果について、韓国江陵で行われた日中韓の生薬学会国際シンポジウムで紹介を行った。さらに、今後、AUR をどのように行うのが有効であるか、研究班員と議論を行った。

B-2 生薬及び漢方処方の品質確保に関する研究

漢方処方の日本薬局方原案作成に関する研究では、漢方処方原案作成 WG 会議を 6 回開催し、日本漢方生薬製剤協会技術部会、東京生薬協会、日本試薬協会等が行った実験結果を元にして、意見交換し、日本薬局方原案審議委員会生薬等 (A) 委員会に漢方処方 WG からの報告書を提出した。

生薬の品質確保に関する研究では、日本薬局方新規収載優先品目であるタンジン及びトウジンの確認試験法について、日本市場品を用い、抽出条件、クリーンアナリシスによる TLC 条件を検討するとともに、HPLC 分析を行い、これら

の結果に基づき、指標成分となりうる成分について構造解析を行った。

漢方製剤・生薬製剤・生薬用語に関する英語表記に関する研究では、日本薬局方生薬等委員会のメンバー、日本生薬学会長、製剤技術研究会名誉会長等、日本漢方生薬製剤協会の関連委員会のメンバーが集まり、平成 19 年より予備会議を含めて計 18 回の会合を持ち、WHO、ICH 等の文献を参考にしながら、議論を行い、最終的に出来た原案について、さらに日本生薬学会役員会、日本東洋医学会辞書編纂委員会等からも意見を頂き、結果に反映させた。

漢方処方品質評価と味認識に関する研究では、日本国内製薬会社 11 社の半夏厚朴湯エキス原末及びエキス製剤を実験材料として用い、マグノロール、ロスマリン酸及び [6]-ギンゲロールの含有量と濃度 0.125~4 mg/mL における本処方エキスの味との相関について検討した。味の測定には、味認識装置 SA402B (株式会社インテリジェントセンサーテクノロジー) を用いた。また、生薬中の残留二酸化硫黄が味に与える影響について検討するとともに、味認識が残留二酸化イオウの簡便な検出方法となるかどうか検討するため、既報で 500 mg/kg を超える残留二酸化硫黄が検出されたサンヤク 23 品目、バイモ 13 品目、キキョウ 16 品目、ショウキョウ 6 品目及びレンギョウ 5 品目、合計 63 品目を収集し試料とした。

B-3 理化学試験用生薬標準品に関する研究

日本薬局方原案審議委員会生薬等委員会の委員を中心とする研究班を組織し、シャゼンシ並びにゴシツについて、昨年度に引き続き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、規格並びにその認定手続きを作成した。ガイヨウについては、

比較用統一試料を作成し、抽出並びに TLC 条件を検討し、良好な結果を示した条件を用いて、ガイヨウの市場流通品等の TLC パターンの比較を行った。また、日本、韓国、中国産の検体の遺伝子の塩基配列の差異についても検討した。

B-4 生薬の不純物に関する研究

すでにヒ素及び重金属の含量測定を行い、測定値が異なった生薬のうち、ボウフウ 2 試料についてはヒ素を、ボタンビ 2 試料については水銀、ヒ素、鉛及びカドミウムを、シャクヤク 2 試料についてはカドミウムを、ウコン 1 試料については鉛を、ガジュツ 1 試料については鉛及びカドミウムを、ICP-MS、原子吸光、水銀測定装置で測定した。また、別に新たに購入したボタンビ及びガジュツ (各々刻み生薬) につき、各 500 g を 10 等分し、それぞれの測定法で分析を行い、測定値のばらつき等を検討した。

漢方処方煎液への農薬の移行並びに漢方処方煎液の乾燥工程における農薬の消長に関する研究では、農薬残留生薬として、国内で入手し農薬が実際に検出された生薬 7 品目 [トウキ (フェニトロチオン、フェントエート)、ブクリョウ (ジクロルホス)、カンゾウ (フェニトロチオン)、ハッカ (パラチオン、パラチオンメチル)、ハッカ (クロルピリホス)、ソヨウ (パラチオン)、ソヨウ (パラチオンメチル)] を使用した。

B-5 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、国立医薬品食品衛生研究所生薬部を拠点とし、厚生労働省医薬食品局審査管理課、医薬品医療機器総合機構、日本漢方生薬製剤協会及び漢方臨床医等と綿密に連絡を取りつつ、平成 20 年 2 月 29 日、同 5 月 28 日及び同 8 月

28 日開催の厚生労働省薬事・食品衛生審議会一般用医薬品部会における 210 処方見直し作業の基礎的資料の準備や部会意見を取り入れた改正案の作成等を行なった。

麗沢通気湯の確認試験は、同処方の凍結乾燥エキス、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。なお、甘草、麻黄では葛根湯エキス確認試験を、黄耆、升麻、蒼朮では補中益気湯エキス確認試験を参考とした。

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、*Lactobacillus reuteri* JCM 1112 を理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て用いた。腸内細菌の観察・撮影は、Olympus の位相差顕微鏡 IX51 及びデジタルカメラ DP20 を用い、画像処理・画像解析には WinROOF (MITANI) を用いた。

医療用漢方製剤後発品の同等性評価に関する研究では、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-6 生薬及び漢方処方の国際調和に関する研究

第 6 回 FHH Standing Committee 会議（ソウル、11 月 4 日）、Sub-committee 会議（同、11 月 4 日）、第 3 回国際シンポジウム（同、11 月 5 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、クリーンアナリシスを指向した、TLC 条件の検討と比較試験を行った。

B-7 臨床試験報告における漢方製剤の記載法に関する研究

中国知識資源総データベース (CNKI) のサブデータベースである中国期刊全文数据库 (CJFD) を用いた全文検索を行った。サーチストラテジーは、“限定日剂量 (Defined daily dosage, 想定薬物一日用量の中国訳) or [DDD and [ATC or 解剖-治療-化学代碼 (ATC, Anatomical Therapeutic Chemical, 薬の消費量に関する国際的な統計を取るために考案された医薬品の分類法の中国訳)]]”を使用した。得られた論文を目視し、本研究に関係のある“DDD”または“限定日剂量”かを判断した後、1989-2007 年の論文総数を数え、1994-2006 年の間の偶数年および 2007 年の論文に対し、詳細な分析を行った。

<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

これまで行った AUR の結果事例を検討した結果、AUR は、例数が 200 例以上とすると、漢方の特徴である患者の証と、処方の有用性、安全性についての関係が明らかにできる可能性が高いことが判明した。そこで、今後の対象処方について、様々な角度から検討した結果、現在、メタボリックシンドロームに悩む患者をターゲットとして販売量が大幅に増大している防風通聖散について、対象メーカーを絞らず、ま

た、長期に多数の参加者を集め、証と有用性、安全性についての関係を明らかにしていくことが重要であるとの結論が得られ、来年度以降の研究班で引き続き、予算申請を行うことになった。

C-2 生薬及び漢方処方薬の品質確保に関する研究

WG 会議では、漢方処方エキスとして、牛車腎気丸エキス、真武湯エキス、八味地黄丸エキス、六君子湯エキス、当帰芍薬散エキス、釣藤散エキス、大建中湯エキス、麦門冬湯エキス、十全大補湯エキス、柴朴湯エキス、柴胡桂枝湯エキスの 11 エキス及び、これらの処方エキスに使用されるが局方規格のない、コウイ、コウベイ等の生薬並びにこれらの処方エキスの確認試験等に使用する試薬等の規格について具体的な実験結果を基に、試験方法、規格値等の検討が行われた。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。なお、本研究は、理化学試験用標準生薬に関する研究と密接に関連しており、牛車腎気丸エキスの確認試験で使用する薄層クロマトグラフィー用試薬ゴシツ、シャゼンシは、理化学試験用標準生薬に関する研究で検討されたものである。

生薬の品質確保に関する研究では、タンジン、トウジンの確認試験について検討した。その結果、タンジンについて、振とう抽出により調製した試料溶液をシリカゲルプレートにスポットし、ヘキサン/酢酸エチル混液及びヘキサン/酢酸エチル/メタノール/ギ酸混液の溶

媒系でそれぞれ展開後、判別可能な 2 スポット（指標成分）を検出することができた。次にその指標成分について、単離、精製を行い、それぞれカフェ酸 4 量体である lithospermic acid B 及びアビエタン型ジテルペン類 tanshinone II_A と同定した。本標品を指標にした試験法をタンジン市場品 3 検体で試験した結果、全ての試料で再現性よくスポットを検出し、確認試験としての有効性が示唆された。その結果、タンジンの確認試験法を「本品の粉末 1.0 g にメタノール 5 mL を加え、5 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 5 μL 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 *n*-ヘキサン/酢酸エチル混液 (3:1) を展開溶液として約 10 cm 展開した後、薄層板を風乾する。これに紫外線（主波長 254 nm）を照射するとき、*R_f* 値 0.5 付近に紫色のスポットを認める。このスポットは、希硫酸試液を均等に噴霧後、加熱するとき、紫色を呈する (tanshinone II_A)。また同じ試料溶液について、同様に薄層板にスポットする。次に *n*-ヘキサン/酢酸エチル/メタノール/ギ酸 (5:15:1:2) を展開溶媒として約 10 cm 展開した後、薄層板を風乾する。これに紫外線（主波長 254 nm）を照射するとき、*R_f* 値 0.5 付近に紫色のスポットを認める。このスポットは、塩化鉄 (III) 試液を均等に噴霧するとき、青緑色を呈する (lithospermic acid B)」と提案した。一方、トウジンについて、同様に TLC による確認試験を検討した結果、酢酸エチル/メタノール/水混液で展開し、希硫酸試液噴霧後、加熱することで鮮明なスポットを検出することができた。本スポットの

単離、構造解析を試みた結果、単糖類 fructose であると同定した。さらに、酸分解により得られた分画物について TLC を行った結果、紫外線検出により判別可能なスポットを検出することができ、構造解析の結果、5-(hydroxy-methyl)-2-furaldehyde と同定した。これらの結果に基づき、トウジンの確認試験法案を「本品の粉末 1.0 g にメタノール 5 mL を加え、5 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 5 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/メタノール/水混液 (7:2:1) を展開溶液として約 10 cm 展開した後、薄層板を風乾する。これに希硫酸試液を噴霧後、加熱したとき、Rf 値 0.5 付近に濃緑色のスポットを認める」と提案した。

漢方製剤・生薬製剤・生薬用語の英語表記に関する研究では、漢方製剤・生薬製剤用語 24 語、生薬用語 9 語、漢方製剤・生薬製剤・生薬関連用語 40 語 (合計 73 語) からなる第 1 集、漢方製剤・生薬製剤用語 20 語、生薬用語 27 語、漢方製剤・生薬製剤・生薬関連用語 4 語 (合計 51 語) 及び第 1 集分について 12 カ所の訂正からなる第 2 集を完成させた。

漢方処方品の品質評価と味認識に関する研究では、半夏厚朴湯エキスを用い、日本薬局方半夏厚朴湯エキスの定量法に規定されているマグノロール、ロスマリン酸及び [6]-ギンゲロールの含有量と本処方エキスの味との相関について検討した。その結果、マグノロール含量はエキス濃度の高低にかかわらず酸性苦味との相関が高いこと、ロスマリン酸はエキス濃度が高くなるほど渋味及び渋味後味との相関が

高い一方、低濃度での苦味後味及び渋味に [6]-ギンゲロールがより強く寄与していることが明らかとなった。従って、これら 3 化合物が、半夏厚朴湯エキスの味に強く影響を与えていることが示された。さらに、これまでの検討からサンヤク、パイモ、キキョウ、ショウキョウ、レンギョウ等、生薬粉末の色と残留二酸化硫黄濃度との間に相関が認められなかった生薬類について、味認識装置を用いた味測定を行い、残留二酸化硫黄濃度が生薬の味に与える影響について検討した。この結果、キキョウ、パイモ、ショウキョウ、レンギョウについて、80 mg/kg を境界として、残留二酸化硫黄濃度の高い生薬は、全般的に旨味の味強度が低く酸性苦味及び渋味の味強度が高い傾向が認められた。従って、硫黄燻蒸等による残留二酸化硫黄が、上記生薬の酸性苦味、渋味及び旨味等の味要素に影響を与えていることが推測され、味認識装置による味測定が分光測色計による色測定と同様、残留二酸化硫黄の検出法として応用できる可能性が示唆された。

C-3 理化学試験用生薬標準品に関する研究

引き続きシャゼンシ、ゴシツについて標準生薬の認定手続きについて検討を行い、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、認定手続きに提示する生薬、植物体の写真を含めて、生薬等委員会における認定手続きを確立した。さらに、試薬として日本薬局方に収載されることになったことから、TLC パターンを規定するために用いていた TLC の写真を文字で表現することにより、これを可能とした。さらに、試薬としてのこれらの標準生薬の供給を行った。

ガイヨウについては、特異的な成分が知られていないことから、生薬自体の確認試験に用い

るための標準生薬「ガイヨウ」を設定することが有効と考えられた。そこで、種々の TLC 条件を用いて市場品並びに類似生薬を比較検討した結果、単一の成分の有無を TLC 上で確認することによってガイヨウを確認することはできないが、複数のスポットの有無を確認することで、ガイヨウと類似の生薬を判別することが可能であると考えられた。ここで採用した TLC 条件での判別のポイントとなるのは、7-methoxycoumarin, umbelliferone, scopoletin と umbelliferone と scopoletin の間にある化合物（未同定）であるが、上記の4つのスポットを示す生薬を標準生薬に設定することにより、ガイヨウの確認試験を設定することは可能であると考えられた。また、上記の4つの化合物のいくつかを指標として利用することにより、標準生薬を設定しなくても、ガイヨウの確認試験を設定することも可能であるものと考えられ、これらの情報を、日本薬局方原案作成審議委員会生薬等委員会に提供した。

C-4 生薬の不純物に関する研究

試験試料を均質にし、それぞれの測定法で求めた値は、良く一致し、測定方法に依存せず、室間再現精度は良好であった。一方、同一ロット試料であっても、分割して測定した個々の値について、かなりのバラツキが見られた。従って、すでに行われた試験生薬の金属量が違っていた原因は、使用した生薬検体間の含量の違いによるものと推察された。通常、刻み生薬の場合、同一ロットであっても、試料は複数個体による。さらに、同一個体であっても、金属量の分布は不均質である可能性が高い。これらのことを考えると、生薬において、重金属、不純物含量を測定する際には、試料の採取量を含めたサンプリング手法と、得られた試料の均一化が

重要であることが考えられた。

生薬の 85~90%は漢方処方エキスの形で流通している。漢方処方は水のみを加え煎じて利用され、エキス製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、本年度は加味逍遙散煎液を調製し、含まれる農薬量を測定した。その結果、煎液からパラチオンが23%未満、フェニトロチオンが最大9%及びフェントエートが10%しか検出されず、クロルピリホスは検出されなかった。

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噴霧乾燥（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、蒸発乾燥する際、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。そこで、さらに有機リン系農薬が移行した上記半夏厚朴湯の乾燥工程における農薬の消長についても検討した。その結果、遠心操作により煎液中の農薬は一部除去されること、農薬含量は凍結乾燥エキスよりもスプレードライエキスの方が異性化、分解、揮散などの影響により低値を示すこと、煎液に農薬が移行したとしても、凍結乾燥及びスプレードライエキス中の農薬含量は煎液から検出された量のそれぞれ50%以下及び10%以下になることが明らかとなった。従って、生薬からパラチオン及びパラチオンメチルが検出されたとしても、最終エキスにおける農薬含量は最大でも凍結乾

燥した場合、生薬から検出された量のそれぞれ10%及び14%、スプレードライした場合、2%及び3%程度とかなり低くなることが判明した。C-5 漢方処方の同等性並びに品質確保に関する研究

平成19年度の本研究班の成果として出された「新一般用漢方処方の手引き案（改訂版）」の内容を基礎資料として、厚生労働省薬事・食品衛生審議会の一般用医薬品部会（平成20年2月29日、同5月28日及び同8月28日）において旧基準の見直しが審議された。一般用医薬品部会では、新しき案（改訂版）で提案された処方のうち、旧基準に記載されている210処方について様々な角度より検討が加えられ、さらには、臨床医をメンバーとする「一般医薬品漢方処方に関する検討会」における詳細な確認作業を経て、パブリックコメント手続きにより広く国民から意見や情報を募集した後、210処方の成分・分量、用法・用量、効能・効果に関する見直しの結果が新基準「一般用漢方製剤承認基準の制定について」（薬食審査発第0930001号）の発出として結実した。新一般用漢方処方の手引き案の改定に関する研究班では、本新基準の発出まで、症状あるいは疾病の名称、効能、効果についての表現の再検討、体力表現の包括的整備等を行った。本研究結果をもとに、近く「改訂 一般用漢方処方の手引き」が出版される予定となっている。

麗沢通気湯の品質評価に関する研究では、昨年度報告した3種類の生薬（葛根、生姜、黄耆）に加えて、大棗を除く10種類（甘草、麻黄、山椒、蒼朮、羌活、白芷、防風、升麻、葱白及び独活）についてTLCを用いた確認試験案を提示することができた。また、glycyrrhizin, puerarin 及び ephedrine を指標成分として、逆

相 HPLC による成分定量法案を確立した。今回の確認試験の条件検討では、日本薬局方あるいは JP Forum に確認試験法の記載がある生薬については、その分析法を積極的に参考にした。その結果、葛根、甘草及び生姜については、局方収載の葛根湯エキスにおける確認試験法をほぼそのまま準用することができた。また、麻黄及び蒼朮については、それぞれ葛根湯エキス及び補中益気湯エキスにおける確認試験法の TLC 展開溶媒を若干変更することで対応可能であった。黄耆及び独活については、それぞれ補中益気湯エキス及び独活単味生薬における確認試験法の試料溶液調製法を若干変更することで対応可能であった。一方、升麻については、補中益気湯エキスの確認試験法で規定されている指標成分を準用することはできず、別に指標成分候補を定めた。さらに、羌活、防風及び山椒についても、局方あるいは JP Forum に記載される単味生薬の確認試験の条件とは全く異なる分析法となった。白芷は局方に収載されているものの確認試験は規定されておらず、葱白は局方あるいは JP Forum に未収載であるため、全く新規の分析法となった。

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、漢方処方エキス及び生薬エキスの腸内細菌の生育及び有機酸生成に対する影響を検討するため、*in vitro* 培養したヒト腸内常在細菌 *L. reuteri* を用い、顕微鏡観察画像における細菌占有面積より細菌数を自動計測するアッセイ系を構築した。本アッセイ系を用い、効能・効果として下部消化管への作用が謳われている処方を中心にスクリーニングを行なったところ、*L. reuteri* の増殖を強力に抑制する処方として、大黃甘草湯、麻子仁丸、小承気湯及び桃核承気湯を、また、増殖

を促進する処方として中建中湯、参苓白朮散、滋血潤腸湯及び大柴胡湯を見出した。

次に *L. reuteri* の増殖を著しく抑制した大黃甘草湯、麻子仁丸、小承氣湯及び桃核承氣湯について、その構成生薬及び関連する生薬を *L. reuteri* に投与し、増殖度及び有機酸産生について検討した。その結果、大黃、厚朴及び黄芩には強い増殖阻害活性が観察された。逆に、芍薬及び生姜には著しい増殖促進作用が観察された。これらの生薬について乳酸の生成量を調べたところ、大黃、厚朴、桂皮及び黄連では30時間後に至るまで著しく有機酸の生産が抑制されていた。また、8時間後の時点では乳酸の生産が阻害されているものの、30時間後には対照検体レベルに戻る生薬として、黄芩、牡丹皮及び麻子仁が見出された。逆に、著しい増殖促進活性を示した芍薬及び生姜については、意外なことに乳酸産生に関してはほとんど影響を及ぼさなかった。

医療用漢方製剤後発品の同等性評価に関する研究では、加味逍遙散、柴苓湯、補中益氣湯及び大黃甘草湯の構成生薬について5社の生薬メーカー由来の漢方処方調剤用製品を入手し、そのエキス収量を測定した。その結果、概ね変動係数は10%前後以下に収まっていたが、柴胡及び人参については20%以上の値を示し、メーカー間のばらつきが大きい生薬もあることが分かった。次に加味逍遙散、柴苓湯、補中益氣湯及び大黃甘草湯についてエキス収量を測定したところ、メーカー間のばらつきは小さく、構成生薬のエキス収量にメーカー間のばらつきがあっても、処方として煎じる中で打ち消されてしまうことが判明した。加味逍遙散、柴苓湯、補中益氣湯及び大黃甘草湯の凍結乾燥によるエキス収量の実測値について、構成生薬それ

ぞれのエキス収量の単純な加算として算出した理論値と比較したところ、いずれのメーカーの製品でも実測値と理論値は良い一致を見せた。さらに、大黃甘草湯のスプレードライによるエキス調製においても、処方のエキス収量の実測値は、構成生薬それぞれのエキス収量の単純な加算として算出した理論値と良く一致した。従って、凍結乾燥かスプレードライかに依らず、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。以上、凍結乾燥について6処方、スプレードライについて1処方に関する結果より、エキス収量を同等性評価の指標として使用出来る可能性が高いことが明らかとなった。

C-6 生薬及び漢方処方の国際調和に関する研究

第6回 FHH Standing Committee 会議が韓国、ソウル大学で開催された。本会議では各地域における生薬並びに生薬製剤の現状に関する報告並びに Nomenclature and Standardization, Quality Assurance and Information 及び Adverse Drug Reaction に関する3つの Sub-Committee の活動報告がなされた。また、本会議において香港が次期 Coordinating party となることが了承され、2009-2010年の2年間、香港が韓国に引き続き FHH の取りまとめを行うことになった。日本が主催する Sub-Committee I (Nomenclature and Standardization) では、前々回の本会議においてクリーンアナリシスを念頭に国際調和を推進する観点から、TLC を用いた確認試験で使用される有害試薬の排除を目的とした各国共同の比較試験が提案し、前回、日本のみ検討結果の報告を行ったが、他国では検討が終了していなかったため、今回その結果についてベトナム及び日本が報告を行った。両国においては、これらの研究成果に基づ

き、国際調和とクリーンアナリシスを念頭に、局方の記載の変更が行われることとなった。

C-7 臨床試験報告における漢方製剤の記載法に関する研究

中国におけるDDDの使用は1989年に始まり、2007年まで1,753編と予想外に多く、急速に増加していることが明らかとなった。また、そこで用いられるDDDとしては、WHOのATC/DDDのみは3.6%と少なく、多くは中国の出版物などのsourceを用いていた。さらに、DDDを用いた中薬のDURは2007年で21編、全体の5.4%(21/388)であり増加傾向にあることが判明した。また、そこでは、中医学の理論にもとづいた分類法が約20%に使われていた。中国のDURは、病院単位のものが99%を占める。各病院から出された論文を見比べてそれなりの比較はできるが不十分である。DDDの使用だけを見れば、ATC/DDDを用いたDURが本来の目的とした、他の国・地域と比較することによって、薬物使用の質を高めることへの貢献は少ない。一方で、中国の多くのDURは、個々の病院で、経済面を含めた種々の指標を用いて分析し、質向上をめざしていることが判明した。

D. 結論

漢方処方の使用実態調査研究(AUR)は、今後売り上げが急増している処方製剤について、対象メーカーを絞らず、また、長期に多数の参加者を集め、証と有用性、安全性についての関係を明らかにしていく方針となった。

漢方処方の日本薬局方原案作成に関する研究では、漢方処方原案作成WG会議を6回開催し、3処方について15局第二追補収載原案を生薬等委員会に提示することが出来た。さらに、16局収載を目標にしてさらに8処方(大建中湯、

麦門冬湯、六君子湯、当帰芍薬散、十全大補湯、柴朴湯、釣藤散、柴胡桂枝湯)について引き続き検討を行っている。

生薬の品質確保に関する研究では、タンジン、トウジンの確認試験について検討した。その結果、タンジンについて、 α -ヘキサン/酢酸エチル混液(3:1)を展開溶液としてtanshinone II_Aを、 α -ヘキサン/酢酸エチル/メタノール/ギ酸(5:15:1:2)を展開溶媒として、lithospermic acid Bを検出する方法を提案した。また、トウジンでは、酢酸エチル/メタノール/水混液(7:2:1)を展開溶液として n 値0.5付近にfructoseを検出する方法を提案した。

漢方製剤・生薬製剤・生薬用語の英語表記に関する研究では、漢方製剤・生薬製剤用語44語、生薬用語36語、漢方製剤・生薬製剤・生薬関連用語44語からなる用語集を完成させた。なお、本用語集を元に、日本漢方生薬製剤協会HPにおいて、それぞれの用語について検索しやすいように関連づけるとともに再構成し、ネット上で公開されることになった。

漢方処方の品質評価と味認識に関する研究では、日本薬局方半夏厚朴湯エキスの定量法に規定されているマグノロール、ロスマリン酸及び[6]-ギンゲロールの含有量と本処方エキスの味との相関について検討し、それぞれの味と、これら指標成分含量に相関があることを示した。さらに、生薬中の残留二酸化硫黄濃度と、味認識装置で測定した生薬の旨味、渋味及び酸味苦味に相関があることを明らかにし、残留二酸化硫黄濃度のより簡便な検出法として味認識装置が応用できることを示した。

理化学試験用生薬標準品に関する研究では、シャゼンシ並びにゴシツについて、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作成し、これを基にして日本薬局方に試薬として収載される薄層クロマトグラフィー用ゴシツ並びにシャゼンシの規格を作成した。ここで作成した規格に適合するゴシツ並びにシャゼンシは、日本薬局方への収載が予定されている牛車腎気丸エキスの確認試験に試薬として利用される。一方、生薬ガイヨウについて、標準生薬設定のためのTLC条件等の検討を行い、標準生薬の設定に適した条件を見出したが、この条件は、標準生薬を用いない従来の確認試験法の条件としても利用可能であるとともに、日本のガイヨウとは基原植物が異なる中国産のもの (*Artemisa. argyi*) に対する純度試験としても利用できるものと考えられる。

生薬の不純物に関する研究では、昨年度までの研究で一部の生薬でみられた同一ロットの生薬で異なる分析法で分析した際の重金属等不純物分析値の違いについて原因解明を行った。その結果、不純物含有量がばらつき原因は、使用した同一ロット内の生薬検体間の含量の違いによるものと推察された。また有機リン系農薬が検出された生薬を用い、加味逍遙散について、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、煎液から元の生薬に存在したパラチオンが23%未満、フェントロチオンが最大9%及びフェントエートが10%しか検出されず、クロルピリホスは検出されなかった。さらに、半夏厚朴湯エキスの乾燥工程における農薬の消長についても検討した。その結果、煎液に農薬が移行したとしても、凍結乾燥及びスプレードライエキス中の農薬含量は煎液から検出された量のそれぞれ50%以下及び10%以下になることが明らかとなった。従って、生薬からパラチオン及びパラチオンメチルが検出されたとしても、最終エキスにおける農薬含量

は最大でも凍結乾燥した場合、生薬から検出された量のそれぞれ10%及び14%、スプレードライした場合、2%及び3%程度とかなり低くなることが判明した。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。

新一般用漢方処方の手引き案の改定に関する研究では、これまで6年の研究成果の具体的な出口として、ついに「一般用漢方製剤承認基準の制定について」(薬食審査発第0930001号)が発出された。今回の新基準は旧基準210処方の見直しに相当するものであるが、今後「新一般用漢方処方の手引き案」に新規収載を提案した新規処方が行政的に検討され、新基準に追加収載されることを望むものである。また、これら新規処方を含む漢方処方製剤が市場に新たに流通することにより、一般用漢方処方を用いたセルフメディケーションが、国民の健康の増進及び維持に貢献することを期待する。

新一般用漢方処方の品質確保等に関する研究では、昨年度の結果と合わせて14種類の麗沢通気湯構成生薬のうち、13種類の生薬についてについてTLCを用いた確認試験案を提示することができた。また、glycyrrhizin, puerarin及びephedrineを指標成分として、逆相HPLCによる成分定量法案を提示することができた。

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、漢方処方及び生薬エキスの腸内細菌の生育及び有機酸生成に対する影響を検討するため、*in vitro*培養した腸内細菌 *L. reuteri* を用い、顕微鏡観察画像における細菌占有面積より細菌数を自動計測するアッセイ系を構築した。本アッセイ系を用い、

効能・効果として下部消化管への作用が謳われている処方を中心にスクリーニングを行なったところ、*L. reuteri*の増殖を強力に抑制する処方として、大黃甘草湯、麻子仁丸、小承氣湯及び桃核承氣湯を、また、増殖を促進する処方として中建中湯、參苓白朮散、滋血潤腸湯及び大柴胡湯を見出した。

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4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。昨年度の結果とあわせて6処方、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。今後さらに例数を増やして検討を重ねる予定ではあるが、生物学的同等性を証明することが非常に難しい天然物由来医薬品にとって、新たな同等性評価指標が得られたことの意味は非常に大きいものと思われる。

生薬及び漢方処方の国際調和に関する研究では、日本が主宰するFHH, Sub-Committee 1が提唱した、クリーンアナリシスを指向したTLCの推進により、FHHが発足してから6年目で、各国の比較表の作成の段階から、初めて具体的な調和のステップに踏み出したことになる。来年度以降2年間、香港がCoordinating Member Partyとなるが、今後、メンバーの拡大とCoordinating Member Partyをどのように回していくかが大きな課題となろう。

中国の中薬DUR研究では、WHOのATC/DDDではなく中国内のsourceによる。中薬のDURは2007年で21編でこの年の全DURの5.4%、中医学の理論に基づく分類法が約20%に使わ

れていた。中国の人口約13億人（EUの人口は約5億人）を考える時、Ethnic differenceを考えれば、中国のDDDを用いた中国国内での地域間や病院間のDURは大きな意味があるものと思われる。今後中国における中薬のDURのさらなる研究と、日中間の交流が望まれる。

E. 健康危機情報
特になし。

F. 研究発表

1. 論文発表等

- 1) Goda, Y., Actual Use Research (AUR), a new method for evaluating the effectiveness of OTC Kampo formulations. *Shoyakugaku Zasshi*, **62**, 1-7 (2008).
- 2) 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 study on TLC identification for crude drugs considering harmonization and clean analysis. *Shoyakugaku Zasshi*, **62**, 72-78 (2008).
- 3) Sato, M., Anetai, M., Kamakura, H., Goda, Y., Analysis of organophosphorus pesticide residue in crude drugs (Part 2). *Iyakuin Kenkyu*, **39**, 203-222 (2008).
- 4) Tsutani, K., Takuma, H., Regulatory sciences in herbal medicines and dietary supplements. *Yakugaku Zasshi*, **128**, 867-880 (2008).

- 5) Amakura, Y., Yoshimura, M., Mouri, C., Mikage, M., Kawahara, N., Goda, Y., Yoshida, T., Convenient TLC-based identification test for the crude drug "Pogstemoni Herba". *Yakugaku Zasshi*, **128**, 1833-1837 (2008).
- 6) 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.*, **63**, 58-60 (2009).
- 7) Kawahara, N., Anijiki, N., Hosoe, J., Kim, I.-H., Ikezaki, H., Mikage, M., Goda, Y., Studies on relationship between taste and content of sulfur dioxide in crude drugs obtained from the Japanese market, *Iyakuin-Kenkyu*, **40**, 129-135 (2009).
- 8) Goda, Y., Assessing quality of crude drugs obtained in Japanese market on harmful contaminants and residues, *Kampo Med.*, **60**, 26-32 (2009).
- 9) Terabayashi, S., Sakai, E., Yamaji, H., Kondo, K., Kawahara, N., Goda, Y., Authentication and standardization of botanical origin and morphology of coix fruit in the Japanese Pharmacopoeia. *The Journal of Japanese Botany (Shokubutu Kenkyugaku Zasshi)*, **84**, 77-84 (2009).
2. 学会報告等
- 1) 合田幸広, 日本における生薬中の不純物, 残留物とその安全性, 第59回日本東洋医学学会学術総会, 2008年6月(仙台).
- 2) Goda, Y., "Studies on the Safety, Efficacy and Quality Assurance of Crude Drugs and Their Related Products" The 4th KSP-JSP-CCTCNM Joint Symposium on Pharmacognosy, 2008.6, Gangneung, Republic of Korea.
- 3) 合田幸広, 日本における生薬中の不純物, 残留物とその安全性, 薬用植物フォーラム2008, 2008年7月(つくば).
- 4) 合田幸広, 糸数七恵, 袴塚高志, 中村高敏, 大屋のぞみ, 荻原幸夫, 佐竹元吉, 花輪壽彦, 中田敬吾, 平井俊樹, 三上正利, 一般用漢方処方「猪苓湯」を用いた使用実態調査研究AUR (Actual Use Research) 第二報, 日本生薬学会第55回年会, 2008年9月(長崎).
- 5) 川原信夫, 安食菜穂子, 細江潤子, 金益輝, 池崎秀和, 御影雅幸, 合田幸広, 生薬中の残留二酸化硫黄が味に与える影響について. 日本生薬学会第55回年会, 2008年9月(長崎).
- 6) 安食菜穂子, 細江潤子, 洩野裕之, 木内文之, 関田節子, 御影雅幸, 池崎秀和, 川原信夫, 合田幸広, 漢方処方の味認識に関する研究(第8報)ーブシについて(1)ー, 日本生薬学会第55回年会, 2008年9月(長崎).
- 7) 洩野裕之, 菱田敦之, 木内文之, ゴシツの加工調製に関する研究, 日本生薬学会第55回年会, 2008年9月(長崎).
- 8) Lang, Y., Tsutani, K.. "Review of drug utilization research using DDD in China" Asian Conference on Pharmacoepidemiology 2008 (ACPE 2008), 2008.11, Seoul, Republic of Korea, Proceeding Book. p. 222.
- 9) Tsutani, K. "ADR Reporting and classification/coding of herbal medicines" Standing Committee, Forum on Harmoni-

- zation of Herbal Medicines (FHH), 2008.11, Seoul, Republic of Korea.
- 10) Goda, Y., "Pharmacopoeial topics on Herbal Medicine in Japan from 2007 to 2008" Standing Committee, Forum on Harmonization of Herbal Medicines (FHH), 2008.11, Seoul, Republic of Korea.
- 11) Goda, Y., "Compiled Activity Reports of Past Years of Sub-Committee 1" Standing Committee, Forum on Harmonization of Herbal Medicines (FHH), 2008.11, Seoul, Republic of Korea.
- 12) Kawahara, N., "Activity reports of Sub-Committee 1 from 2007 to 2008" Standing Committee, Forum on Harmonization of Herbal Medicines (FHH), 2008.11, Seoul, Republic of Korea.
- 13) Kiuchi, F., "Recent Topics in the Japanese Pharmacopoeia Regulation" International Symposium on Harmonization of Herbal Medicines, 2008.11, Seoul, Republic of Korea.
- 14) Goda, Y., "Processes for marketing approval of herbal medicinal products in Japan" International Symposium on Harmonization of Herbal Medicines, 2008.11, Seoul, Republic of Korea.
- 15) 佐藤正幸, 姉帯正樹, 鎌倉浩之, 合田幸広, 漢方処方煎液及び煎出残渣中の有機リン系農薬. 第45回全国衛生化学技術協議会年会, 2008年11月(佐賀).
- 16) 合田幸広, 日本薬局方及び漢方・生薬製剤に関する最近の話題, 日本生薬学会関西支部平成20年度秋季講演会, 2008年11月(大阪).
- 17) 木内文之, 局方生薬試験に関する最近の話題, 第37回生薬分析シンポジウム, 2008年12月(大阪).
- 18) 合田幸広, 日本薬局方の充実と和漢薬の標準化, 第2回和漢薬の科学研究シンポジウム, 2009年2月(富山).
- 19) 合田幸広, 漢方医学の国際化, 正しい用語使用と英語表記統一(漢方製剤・生薬製剤・生薬用語の英語表記), 第104回漢方医学フォーラム, 2009年3月(東京).
- 20) 佐藤正幸, 姉帯正樹, 袴塚高志, 鎌倉浩之, 合田幸広, 漢方処方煎液の乾燥工程における有機リン系農薬の消長, 日本薬学会第129年会, 2009年3月(京都).
- 21) 天倉吉章, 好村守生, 川原信夫, 合田幸広, 吉田隆志: タンジンの確認試験に関する検討. 日本薬学会, 日本薬学会第129年会, 2009年3月(京都).
- 21) 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(第2報), 日本薬学会第129年会, 2009年3月(京都).
- 22) 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(9) 麗澤通気湯の品質評価について, 日本薬学会第129年会, 2009年3月(京都).
- 23) 勢ノ康代, 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(8) 嫌気性腸内細菌の影響に及ぼす漢方処方, 日本薬学会第129年会, 2009年3月(京都).
- 24) 安食菜穂子, 細江潤子, 洲野裕之, 木内文之, 関田節子, 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9報)-ブシについて(2)-, 日本薬学会第129年会, 2009年3月(京都).

25) 伏見裕利, 小松かつ子, 伏谷眞二, 合田幸
広, 川原信夫, 伏見直子, 蔡少青, 中国福
建省及び山東省市場品 (カッセキ) の基原
鉱物について, 日本薬学会第 129 年会, 2009
年 3 月 (京都).

なお, 日本薬局方フォーラム 17 (1) (2008)
に, 第 15 改正日本薬局方第二追補に収載予定
である, 牛車腎気丸エキス (p57-63), 真武湯エ
キス (p64-69), 八味地黄丸エキス (p69-75) の原
案が提示されている.

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）
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，生薬の品質確保に関する研究，漢方処方の
同等性並びに品質確保に関する研究

分担研究者 合田幸広 国立医薬品食品衛生研究所 生薬部長

漢方処方の日本薬局方原案作成に関する研究

要旨 日本薬局方に漢方処方エキスを収載する目的で，漢方処方原案作成WG会議を平成20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とりまとめて，随時日本薬局方原案審議委員会生薬等（A）委員会に漢方処方WGからの報告を行った。

研究協力者

木内文之（医薬基盤研究所薬用植物資源研究センター），川原信夫（国立医薬品食品衛生研究所生薬部），佐竹元吉（お茶の水女子大学），関田節子（徳島文理大学香川校）
岡田 稔（高知県立牧野植物園）
（以上，生薬等委員会）

三上政利（日本薬剤師会薬局製剤・漢方委員会）

山本恵一，山本藤輔，近藤誠三，高尾正樹，丸本正彦，須藤雅夫，田村真，川崎武志（以上，日本漢方生薬製剤協会）

有本恵子（日本生薬連合会）

菊地祐一（東京生薬協会）

平山総良（東京医薬品工業協会）

七浦光雄，高谷和広（以上，日本試薬協会）

A. 研究目的

漢方処方製剤の品質確保を目指し，日本薬局方に漢方処方エキスを収載する目的で，事前どのような規格が可能か，実際に漢方処方製剤

を販売している業界団体の関係者と日本薬局方生薬等委員会の委員，エキス製剤の原料を供給する生薬団体，分析試薬を準備する試薬業界団体の関係者及び日本薬剤師会の関係者が定期的に集まり意見交換を行う。また，漢方処方エキスの原料である一部の生薬の規格及び，漢方処方エキスの規格で使用する試薬・試液の規格についても意見交換を行う。

B. 研究方法

ほぼ2ヶ月に1回，国立医薬品食品衛生研究所内の会議室に研究協力者が集まり，日本漢方生薬製剤協会技術部会，東京生薬協会，日本試薬協会等が行った実験結果を元にして，お互いに忌憚ない意見を交換し，日本薬局方原案審議委員会生薬等（A）委員会に漢方処方WGからの報告書を提出する。

C. 研究結果・考察

本WG会議は平成19年度では，平成19年4月16日，同年6月25日，同年9月10日，同