

凍結乾燥及びスプレードライエキスの収量は、回収前でそれぞれ 4.1 ~ 4.2 g (CV 3.1~6.3%) 及び 2.5 g (CV 1.0~4.8%), 回収後でそれぞれ 4.2 g (CV 0.7~5.3%) 及び 2.1 g (CV 2.9~12.7%) であった (表 6)。

凍結乾燥及びスプレードライエキス中の有機リン系農薬の濃度は、各々パラチオンで 9.3 ng/g (CV 6.4%) 及び 3.0 ng/g (CV 2.4%), パラチオンメチルで 200 ng/g (CV 8.2%) 及び 76 ng/g (CV 12.0%) であった。

D. 考察

分析方法の検討

1) 加味逍遙散

既報⁶⁾に従い、煎出後、煎液と残渣に分け、それぞれについて分析する方法を検討した。

煎液上清抽出液をヘキサン転溶する際、エマルジョンが発生したため、少量のメタノールを添加し、2層に分離することにした。

沈殿物及び煎出残渣については、ヘキサン転溶する際、分液漏斗中にカンゾウ由来と考えられる褐色の粘濁性不溶物が析出した。カンゾウにおいては、この不溶物に農薬が吸着し回収率低下の原因となる¹⁾ことから、これをメタノール 3 mL に溶解し、ヘキサン転溶することにした。

また、煎出残渣において試料溶液 C をジオール-シリカゲルミニカラム処理した場合、補中益気湯煎出残渣⁶⁾と同様に GC-FPD 分析の際、マトリックスの影響と考えられるピーク感度の低下が認められた。そこで、既報⁶⁾に従い、試料溶液 C をヘキサンで 4 倍に希釈し、ミニカラム処理を行うことにした。

GC-FPD 分析において、上清及び煎出残渣から検出されたカンゾウ由来のフェニトロチオン (DB-1 MS カラム使用) 以外、農薬は全て定量限界未満であった。そこで、試験溶液を煎出残渣については 2 倍、それ以外については 5 倍に濃縮し、定量用試験溶液とした。マトリックスの影響を考慮し、上清から検出されたカンゾウ由来のフェニト

チオンについては絶対検量線法、他の農薬については標準添加法により定量した。

なお、上清試験溶液を 5 倍濃縮した場合、フェニトロチオン及びフェントエートのピークは 2 本に分離した (DB-1 カラム)。

2) 半夏厚朴湯遠心沈殿物及び乾燥エキス

乾燥エキス中の農薬含量は煎液中よりも低値を示すことが考えられたことから、GC 感度を上げるため、2 倍量の半夏厚朴湯を遠心し、上清を綿栓ろ過したろ液の 1/5 量を比較的農薬残留量が高いと考えられる凍結乾燥、4/5 量をスプレードライすることにした。

スプレードライは細いニードルの先から試料を噴霧し、熱した気体中で水分を蒸発させる機器である。煎液をそのままスプレードライした場合、試料中の不溶物によりニードルが詰まることが考えられたことから、煎液を遠心し、上清を綿栓ろ過後、凍結乾燥又はスプレードライすることにした。

スプレードライ後、サイクロン部内壁に静電性を帯びた乾燥エキスが強固に付着したため、スパーテル及び絵筆により乾燥エキスを回収することにした。

遠心沈殿物から農薬を抽出する際には水を加え、25 mL とした後、振り混ぜ、半量ずつ 2 回に分け抽出を行った。乾燥エキスについては、水 10 mL を加え 1 時間膨潤後、抽出を開始した。抽出は半夏厚朴湯の抽出法⁶⁾に準じ行った。なお、半夏厚朴湯煎液の試験溶液を調製する際、溶媒にアセトンを用いることにより不溶物が析出した⁶⁾、煎液上清を綿栓ろ過し、ろ液を乾燥処理した場合には析出しなかった。

漢方処方煎液への有機リン系農薬の移行

煎液への有機リン系農薬の移行について調べた結果、加味逍遙散においては最も高い値を示したパラチオンで 23% 未満 (ハッカ由来)、フェントエートで 10% (トウキ由来)、フェニトロチオンで 9~6% (カンゾウ及びトウキ由来) と何れも低値を示した。

パラチオンは半夏厚朴湯においても19% (ソヨウ由来)、フェントエート及びフェントロチオンは補中益気湯においてもそれぞれ6%未満 (トウキ由来)、9~17% (チンピ、カンゾウ及びトウキ由来)と低値を示している⁶⁾。

また、煎液と煎出残渣から検出された農薬量を合わせた場合、フェントエートで89%、パラチオンで82%未満、フェントロチオンで34~41%と何れも100%を下回った。

水に農薬を添加し、約半量に加熱濃縮した場合、パラチオン、フェントエート及びフェントロチオンは揮散などの影響により17~35%しか回収されないことが判明している²⁾。従って消失した農薬については、揮散などの影響によるものと考えられた。

クロルピリホス (ハッカ由来) については、煎液以外に煎出残渣からも検出されなかった。補中益気湯の場合、クロルピリホス (チンピ由来) の大部分は煎出残渣中に残存する⁶⁾。従ってクロルピリホスについては、生薬又は漢方処方の違いにより、煎出残渣中の残存率が異なると考えられた。

クロルピリホスはpH値が高くなるにつれ、また、銅などのキレートを作る金属が存在するほど加水分解速度が上がるということが報告されている¹⁰⁾。今回調製した加味逍遙散のpHは約4.8であったが、加味逍遙散調製の際に用いるショウキョウ、カンゾウ及びトウキからは銅などの金属が検出されることが報告されている¹¹⁾。また、水に農薬を添加し、約半量に加熱濃縮した場合、クロルピリホスは揮散などの影響により2%しか回収されないことが判明している²⁾。従ってクロルピリホスは煎液に移行後、加水分解や揮散などの影響により大部分が消失したものと考えられた。

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

半夏厚朴湯上清全量に換算した乾燥エキス及び遠心沈殿物中の農薬量を、乾燥前に煎液から検出された農薬量 (パラチオン 92 ng, パラチオンメチル 1920 ng) と比較した (表5)。

その結果、乾燥前の煎液から検出されたパラチオン及びパラチオンメチルのそれぞれ36%及び16%が遠心沈殿物から検出された。両農薬は、既報⁶⁾においてもそれぞれ37%及び18%とほぼ同じ値を示している。

漢方処方エキスを調製する際には、通常乾燥前に煎液を遠心分離などにより固液分離することが多い⁸⁾。半夏厚朴湯以外に加味逍遙散及び補中益気湯⁶⁾においても遠心沈殿物から農薬が検出されていることから、遠心分離を行うことにより、乾燥エキス中の農薬含量は低くなるものと考えられた。

凍結乾燥エキスについてはパラチオン及びパラチオンメチルでそれぞれ43%、スプレードライエキスについては6.7%及び8.6%であり、スプレードライエキスにおける値は凍結乾燥エキスの16~20%と低値を示した。

また、乾燥エキス中の有機リン系農薬の濃度に関しても、スプレードライエキスにおける濃度は凍結乾燥エキスの32~38%と低値を示した (表7)。

スプレードライエキスについてはサイクロン部内壁に付着した乾燥エキスを完全に回収することは困難であったため、サイクロン部及び回収瓶の重量より回収前の乾燥エキス量を算出した。サイクロン部は約1kgの重量があったため、正確な収量を算出することはできなかったが、得られた回収前スプレードライエキス量は凍結乾燥エキス量の約60%と低値を示した (表6)。

なお、回収スプレードライエキスから検出されたパラチオン及びパラチオンメチル量を回収前エキスに換算した場合においても、それぞれ7.4 ng (8.0%) 及び196 ng (10%) であり、スプレードライエキスにおける値は凍結乾燥エキスの19~24%と低値を示した。

半夏厚朴湯を調製する際に抽出した生薬34gに対する凍結乾燥エキス量及びスプレードライエキス量の収率は、回収前においてそれぞれ12%及び7%、回収後において12%及び6%であった。

凍結乾燥エキス量については回収後、若干高い値を示したが吸湿の影響によるものと考えられた。

スプレードライヤーはコンプレッサーより供給された空気圧により試料を蒸発管に噴霧し、高温気体中で水分を除く機器である。水分を失った粉末はブローで吸引されることにより、サイクロン部・回収瓶に移送される。ブローで吸気された気体はフィルターを通して外部へ排出される。この吸気と共に試料由来の粉末がある程度系外へ排出されることは構造上免れない。スプレードライエキスにおける収量の低さは主に系外へ排出されたことによるものと考えられた。

系外への排出を100%抑え、スプレードライエキス量と凍結乾燥エキス量が仮に同等になったとしても、スプレードライエキス中のパラチオン及びパラチオンメチル含量はそれぞれ10 ng ($6.2 \times 4.1/2.5$)及び277 ng ($165 \times 4.2/2.5$)であり、凍結乾燥の場合の40 ng及び831 ngには及ばなかった。従って、凍結乾燥の場合と比較しパラチオンについては30 ng (33%)、パラチオンメチルについては554 ng (29%)に相当する量が系外排出以外の機序により消失したものと考えられた。

パラチオン及びパラチオンメチルは加熱(パラチオンの場合130℃以上)することにより、それぞれ*O,S*-ジエチル体及び*O,S*-ジメチル体に異性化すること、パラチオンメチルは水中で光により分解することが報告されている¹⁰⁾。また、水に農薬を添加し、約半量に加熱濃縮した場合、パラチオン及びパラチオンメチルは揮散などの影響により、それぞれ27%及び46%しか回収されないことが判明している²⁾。更に、スプレードライする際、試料は入口において150℃、出口において85~90℃の高温に晒される。従って、スプレードライヤー内における異性化、分解、揮散などの影響により低値を示したものと考えられた。

凍結乾燥エキス及び遠心沈殿物から検出された農薬量を合わせた場合、パラチオン及びパラチオンメチルはそれぞれ73 ng及び1,141 ngであ

り、上清と遠心沈殿物を合わせた煎液から検出された92 ng及び1,920 ngには及ばなかった。即ち、凍結乾燥により上清中に存在していたと考えられるパラチオン59 ng及びパラチオンメチル1,610 ngのそれぞれ32%及び48%が消失したことになる。

凍結乾燥は低温状態で操作を行うが、減圧状態で水分除去を行うため、揮散などの影響により農薬が一部消失したことが考えられた。

今回、農薬が移行した半夏厚朴湯の乾燥工程における有機リン系農薬の消長について検討した。

その結果、遠心操作により煎液中の農薬の一部は沈殿物に吸着して除去されること、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。

有機リン系農薬が検出されたソウを用いて半夏厚朴湯を調製した場合、パラチオン及びパラチオンメチルは煎液にそれぞれ19%及び28%しか移行しない⁶⁾。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。他の漢方処方においても、乾燥エキス中の農薬含量は半夏厚朴湯の場合と同様に低くなることが考えられることから、今後、生薬及び漢方処方エキス中の残留農薬基準を設定する際には、これらの点を考慮する必要がある。

参考文献

- 1) 佐藤正幸, 姉帯正樹, 合田幸広: 医薬品研究, 36(2), 83-97 (2005)。
- 2) 佐藤正幸, 姉帯正樹, 合田幸広: 医薬品研究,

- 37(4), 245-250 (2006) .
- 3) 佐藤正幸, 姉帯正樹, 鎌倉浩之, 合田幸広 : 医薬品研究, **39**(4), 203-222 (2008) .
 - 4) 厚生労働省 : 第十五改正日本薬局方, 2006, pp. 1193-1196, 1266-1269.
 - 5) 合田幸広 : 医薬品研究, **37**(11), 801-813 (2006) .
 - 6) 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 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) .
 - 7) 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 18 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) .
 - 8) 日本薬局方解説書編集委員会編 : 第十五改正日本薬局方解説書, 東京, 廣川書店, 2006, pp. A-39-A-42.
 - 9) 日本薬剤師会編 : 改訂 4 版 漢方業務指針, 東京, じほう, 1997, pp. 49-50, 214-215.
 - 10) Tomlin C. D. S., ed. : The Pesticide Manual 12th Ed., Surrey, British Crop Protection Council, 2000, pp. 172-173, 706-708, 708-709.
 - 11) 塩田寛子, 浜野朋子, 中嶋順一, 安田一郎 : 東京衛研年報, **58**, 117-122 (2007).
- 2) 佐藤正幸, 姉帯正樹, 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, 医薬品研究 (投稿準備中)
 - 3) 佐藤正幸, 袴塚高志, 姉帯正樹, 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, 医薬品研究 (投稿準備中)

2. 学会発表

- 1) 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).
- 2) 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).

E. 健康危機情報

特になし

F. 研究発表

1. 論文発表等

- 1) 佐藤正幸, 姉帯正樹, 鎌倉浩之, 合田幸広 : 生薬中の残留有機リン系農薬の分析 (第 3 報), 医薬品研究 (投稿準備中)

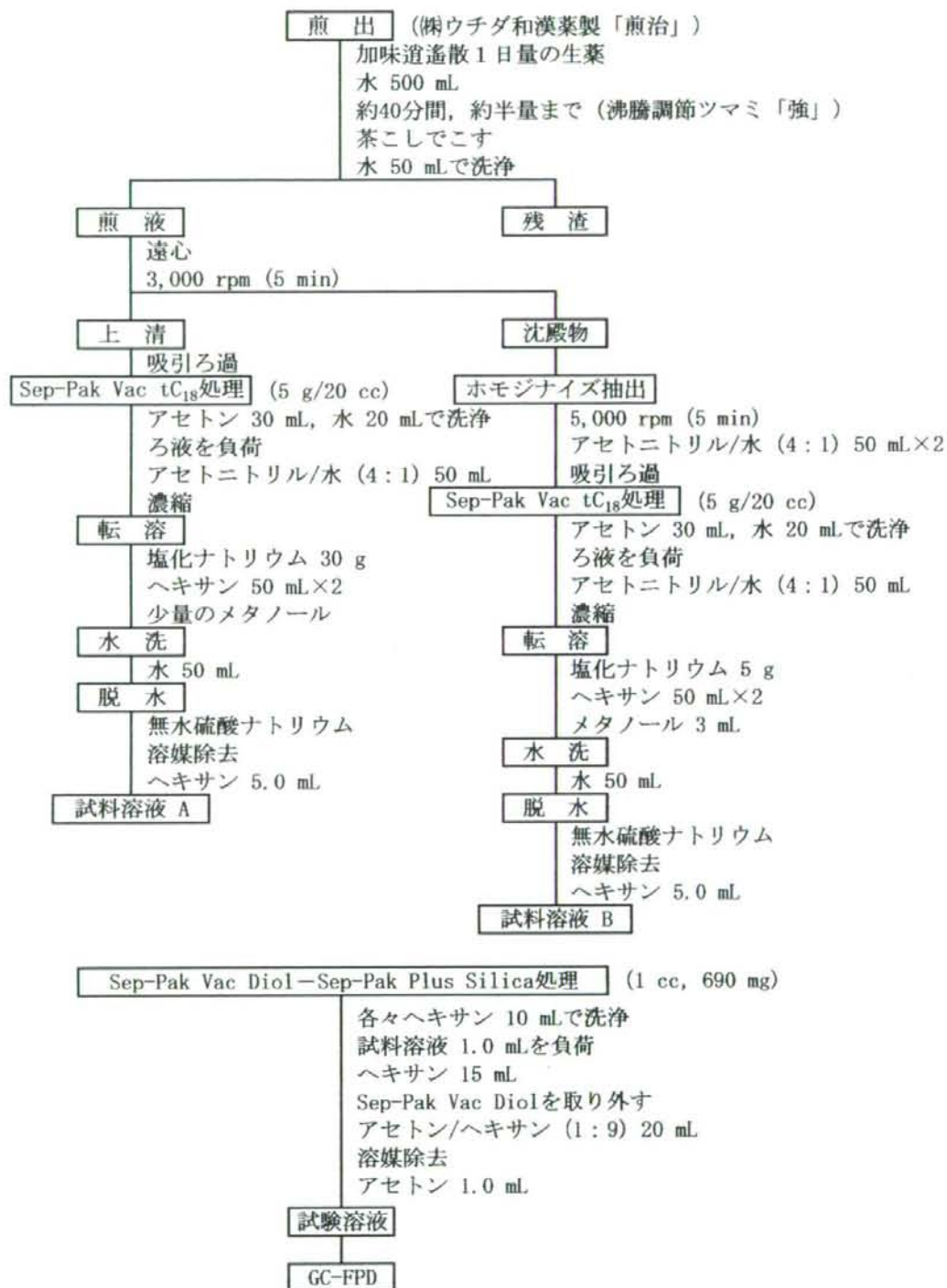


図2 煎液中の有機リン系農業分析法フローチャート

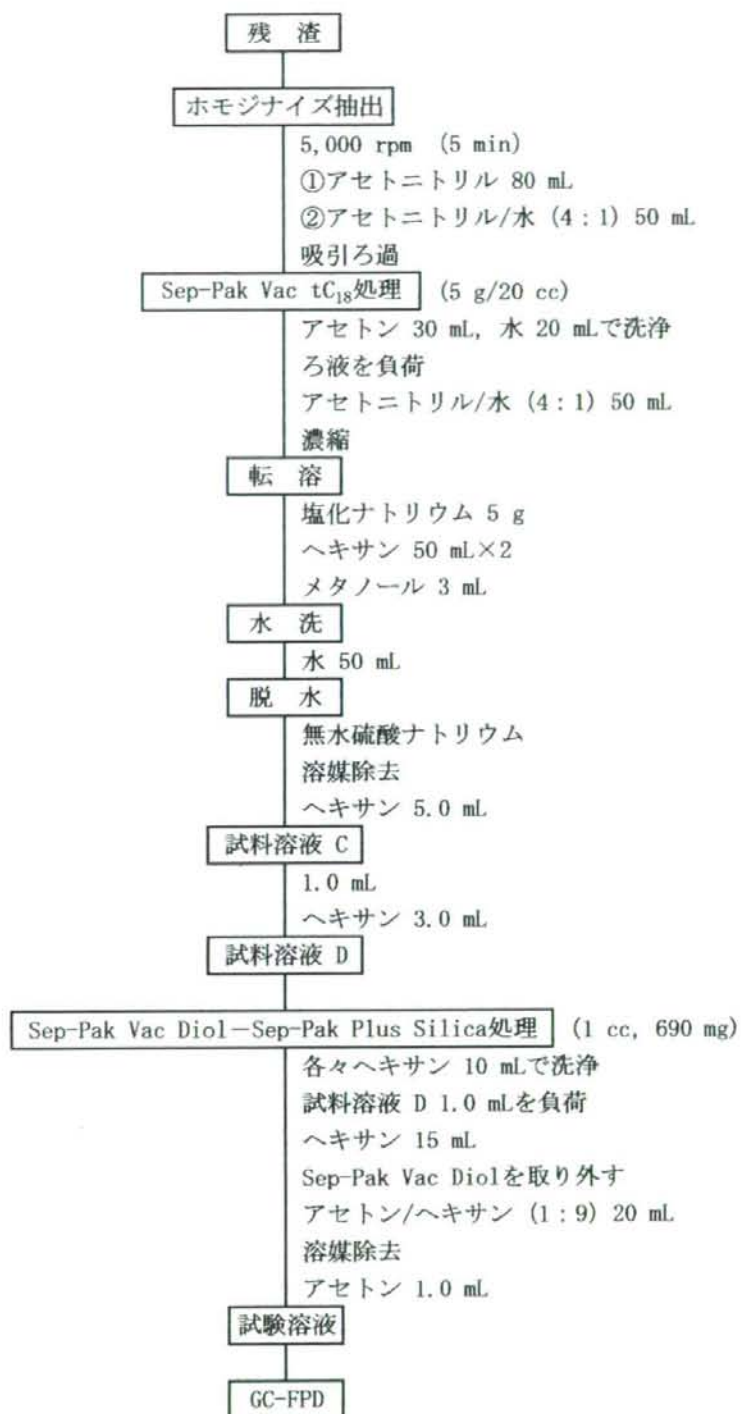


図3 煎出残渣中の有機リン系農薬分析法フローチャート

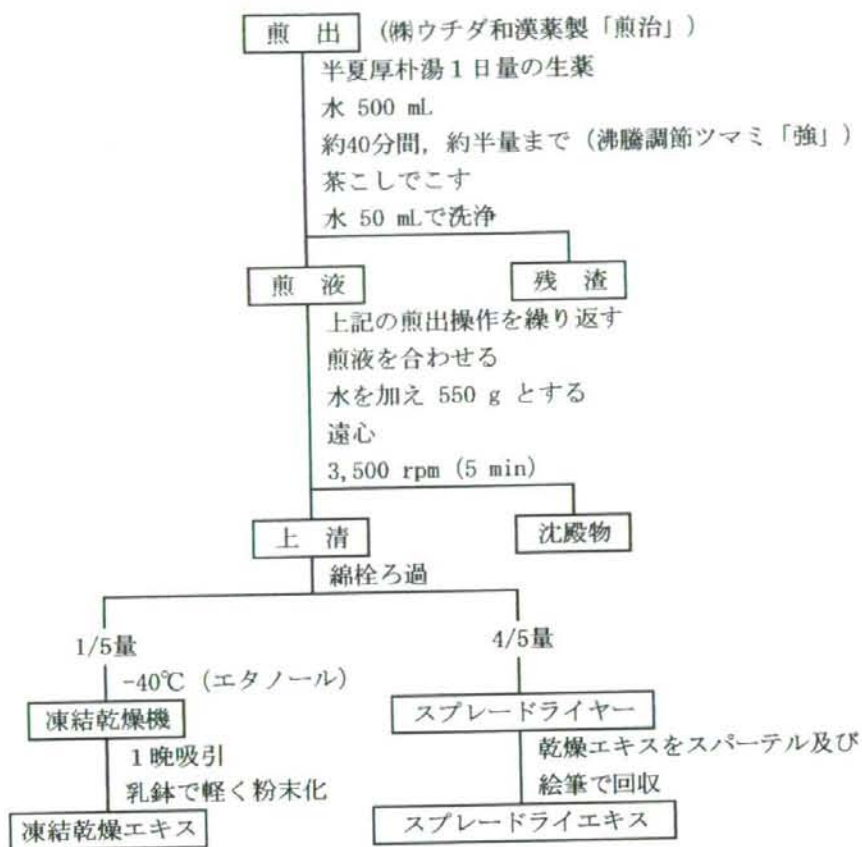


図4 半夏厚朴湯乾燥エキスの調製法

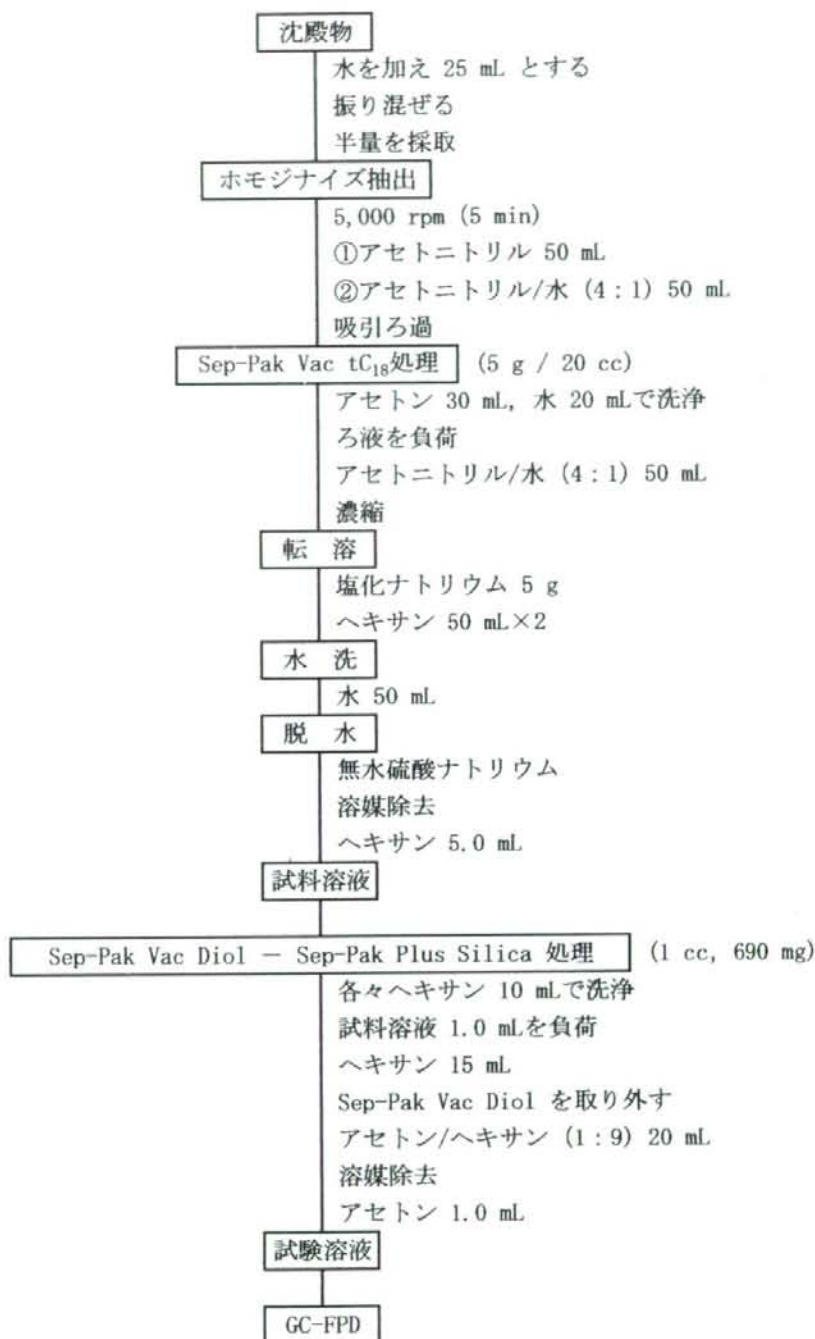


図5 半夏厚朴湯遠心沈殿物中の有機リン系農薬分析法フローチャート

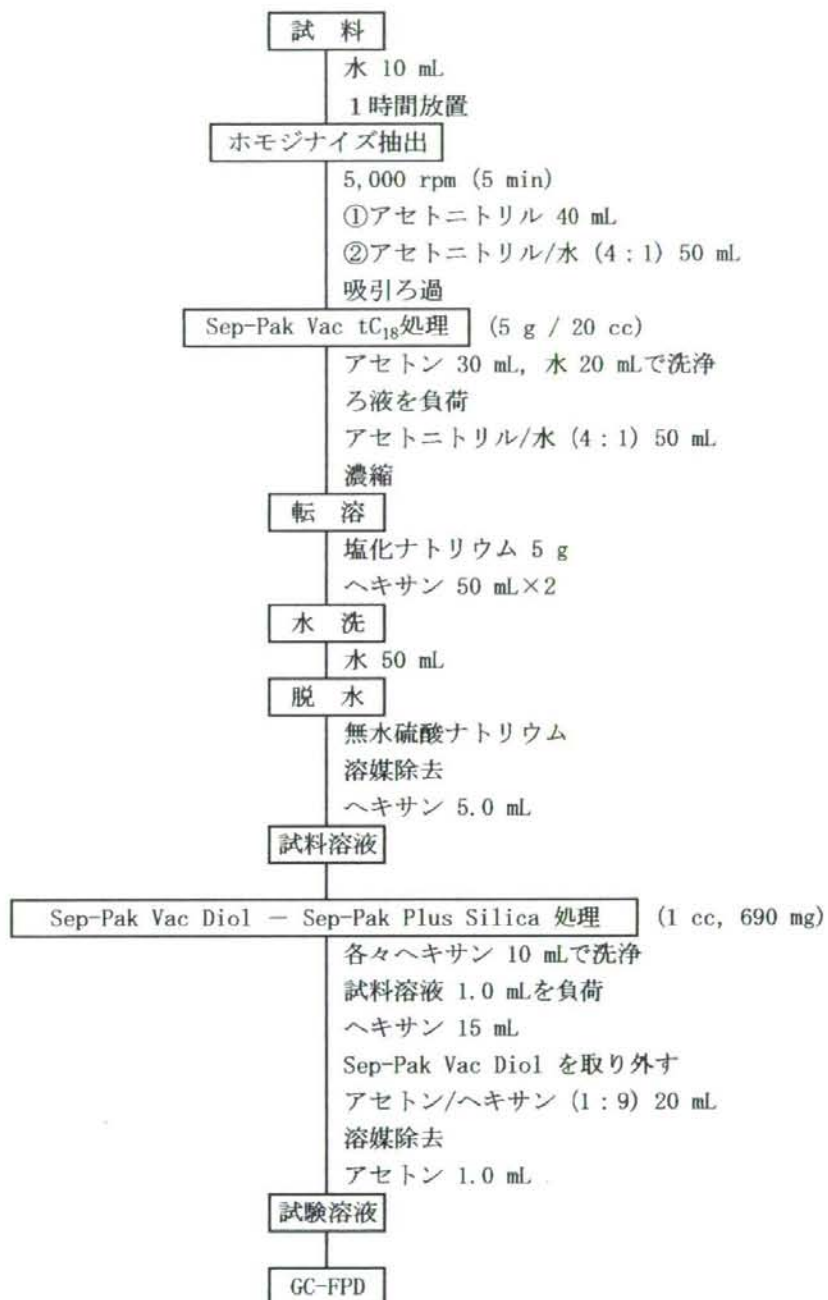


図6 半夏厚朴湯乾燥エキス中の有機リン系農業分析法フローチャート

表 1 生薬中の残留有機リン系農薬

生薬名	検出農薬	検出値	
		平均 (ppm)	CV (%)
カンゾウ (0-C-1)	フェニトロチオン	0.46	1.2
ソヨウ (T-A-3)	パラチオン	0.12	7.5
ソヨウ (0-C-3)	パラチオンメチル	1.7	9.1
トウキ (No. 1)	フェニトロチオン	0.12	21.4
	フェントエート	0.15	29.7
ハッカ (No. 2)	パラチオン	0.082	17.6
	パラチオンメチル	tr ^{*1}	—
ハッカ (No. 4)	クロルピリホス	0.055	32.0
ブクリョウ (No. 3)	ジクロルボス	tr ^{*2}	—

*1 0.04 ppm未満, *2 0.1 ppm未満

表2 漢方処方煎剤に用いられる1日量の生薬

加味逍遙散			半夏厚朴湯		
日本薬局方	トウキ	3.0 g	日本薬局方	ハンゲ	6.0 g
"	ビャクジュツ	3.0 g	"	ブクリョウ	5.0 g
"	サイコ	3.0 g	"	コウボク	3.0 g
"	シャクヤク	3.0 g	"	ソヨウ	2.0 g
"	ブクリョウ	3.0 g	"	ショウキョウ	1.0 g
"	サンシシ	2.0 g	全 量 17.0 g		
"	ボタンピ	2.0 g			
"	カンゾウ	1.5 g			
"	ショウキョウ	1.0 g			
"	ハッカ	1.0 g			
全 量		22.5 g			

表3 加味逍遙散の有機リン系農薬添加回収試験結果

n=3

農薬名	回収率 (%)							
	煎液						煎出残渣	
	上清		沈殿物		上清+沈殿物		平均	CV
	平均	CV	平均	CV	平均	CV	平均	CV
クロルピリホス	63	1.8	24	5.8	87	1.2	83	11.9
パラチオン	68	9.8	29	17.9	97	1.8	80	5.1
フェニトロチオン	71	1.0	25	3.6	96	1.5	87	4.7
フェントエート	70	5.2	29	12.9	99	1.8	86	7.4

表4 漢方処方煎液及び煎出残渣中の農薬

n=3

農薬名	農薬が検出された生薬	煎出前		煎液				煎出残渣	
		平均(ng) ^{*1}	CV (%)	上清		沈殿物		平均 [ng (%)]	CV (%)
				平均 [ng (%)] ^{*2}	CV (%)	平均 [ng (%)]	CV (%)		
加味逍遙散A									
バラチオン	ハッカ (No.2)	82	17.6	tr ^{*3} (<13)	—	tr ^{*4} (<10)	—	tr ^{*5} (<59)	—
フェントロチオン	カンゾウ (0-C-1)	690	1.2	49 (7)	25.4	16 (2)	30.7	221 (32)	16.3
加味逍遙散B									
クロルピリホス	ハッカ (No.4)	55	32.0	nd (—)	—	nd (—)	—	nd (—)	—
フェントロチオン	トウキ (No.1)	360	21.4	14 (4)	39.7	7 (2)	36.5	99 (28)	31.8
フェントエート	トウキ (No.1)	450	29.7	25 (6)	23.5	19 (4)	26.4	356 (79)	36.9

*1 1日量の生薬から検出された農薬量, *2 煎出前の農薬量に対する比率, *3 <11 ng, *4 <8 ng, *5 <48 ng

表5 半夏厚朴湯の乾燥工程における有機リン系農薬の消長

n=3

農薬名	農薬が検出された生薬	乾燥前		上清乾燥後				遠心沈殿物	
		(上清+遠心沈殿物)		凍結乾燥		スプレードライ		平均	
		平均	CV(%)	平均	CV(%)	平均	CV(%)	平均	CV(%)
		ng	CV(%)	ng ^{*1} (%) ^{*2}	CV(%)	ng ^{*1} (%)	CV(%)	ng (%)	CV(%)
半夏厚朴湯A									
パラチオン	ソヨウ (T-A-3)	92	17.2	40 (43)	10.6	6.2(6.7)	15.7	33(36)	17.2
半夏厚朴湯B									
パラチオンメチル	ソヨウ (O-C-3)	1,920	17.6	831 (43)	7.9	165(8.6)	11.4	310(16)	10.5

*1 上清全量換算値, *2 乾燥前の農薬量に対する比率

表6 半夏厚朴湯乾燥エキスの収量

乾燥エキス	n=3			
	回収前 ^{*1}		回収後	
	平均 ^{*2} (g)	CV (%)	平均 (g)	CV (%)
半夏厚朴湯A				
凍結乾燥エキス	4.1	6.3	4.2	5.3
スプレードライエキス	2.5	4.8	2.1	12.7
半夏厚朴湯B				
凍結乾燥エキス	4.2	3.1	4.2	0.7
スプレードライエキス	2.5	1.0	2.1	2.9

^{*1} 乾燥後、容器の重量より算出した。 ^{*2} 上清全量換算値

表7 半夏厚朴湯乾燥エキス中の有機リン系農薬

n=3

乾燥エキス	パラチオン		パラチオンメチル	
	平均 (ng/g)	CV(%)	平均 (ng/g)	CV(%)
凍結乾燥エキス	9.3	6.4	200	8.2
スプレードライエキス	3.0	2.4	76	12.0

分担研究課題 漢方処方の特同性並びに品質確保等に関する研究

分担研究者 袴塚 高志 国立医薬品食品衛生研究所生薬部 室長

「一般用漢方処方 210 処方の承認審査内規」の見直しに関する研究

平成 19 年度末に本研究班が報告した「新一般用漢方処方の手引き案（改訂版）」を基礎資料として、一般用漢方処方の見直しが薬事・食品衛生審議会の一般用医薬品部会で審議され、平成 20 年 9 月 30 日に厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知として、「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。一般用医薬品部会では、旧基準 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に、新基準の発出が達成されている。本報告はその経緯について記述するものである。

研究協力者

寺澤捷年 千葉大学大学院医学研究院教授
中田敬吾 細野診療所
花輪壽彦 北里研究所東洋医学研究所所長
三上正利 日本薬剤師会製剤・漢方委員会副委員長
佐竹元吉 御茶ノ水女子大学客員教授
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委員
上森政和 日本漢方生薬製剤協会一般用製剤委員会委員
高橋喜久美 日本漢方生薬製剤協会一般用製剤委員会委員
合田幸広 国立医薬品食品衛生研究所生薬部長
中村高敏 医薬品医療機器総合機構一般薬等審査部審査役・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

平成 20 年 9 月 30 日に厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知として、「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）（「新基準」）が発出され、昭和 40 年代末に公表された一般用漢方処方 210 処方の承認審査内規（「旧基準」）は、多くの見直しと共に、内規から通知へと格上げされた（図 1）。旧基準は、一般用医薬品として承認される 210 処方の成分及び分量、用法及び用量、効能又は効果を具体的に示したものであるが、旧基準の公表から間もない昭和 50 年に、その趣旨の徹底及び安全な治療の推進を目的として、旧基準の内容に処方解説及び参考文献情報等を加えた「一般用漢方処方の手引き」（「旧手引き」）がじほう社より出版されている。

厚生労働省は平成 14 年に一般用医薬品承認審査合理化検討会を開催し、近年の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対応し得る一般用医薬品の必要性とその適正使用等について検討した。そして、その中間報告

書として「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」を公表し、様々な分野における対応について「提言—具体的な方策」として提案した。旧基準発出より約30年が経過していた当時、漢方を取り巻く環境も大きく変化しており、本中間報告において、時代に合わせた具体的な方策としての「漢方薬・生薬の活用、一般用漢方処方の見直し」（「漢方処方に関する提言」）が提言されている。

この漢方処方に関する提言を受けて、平成15年度から3年間、厚生労働科学研究「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」において研究班が組織され、「一般用漢方処方を見直しのための調査研究」が行われた。本調査研究班は国立医薬品食品衛生研究所生薬部を中心に、医師、薬剤師及び日本漢方生薬製剤協会関係者等を班員として組織され、日本漢方生薬製剤協会一般用製剤委員会の報告書「一般用漢方210処方 処方小委員会検討レポート」を基礎資料として、疾病構造の変化等に対応した追加・削除処方の選定と共に、新規追加候補処方を合わせた全298処方の処方構成、用法・用量、効能・効果、処方解説、参考文献情報等の検討が行われた。その検討結果は、旧手引きを改訂する形でまとめられ、平成17年度末に「新一般用漢方処方の手引き案」（「新一般用漢方手引き案」）として報告された。さらに、平成18年度に開始された本事業研究「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」において組織された研究班では、「漢方処方の同等性並びに品質確保等に関する研究」が行われ、新一般用漢方手引き案が行政レベルでの検討に耐え得る資料として整えられ、平成19年度末に「新一般用漢方処方の手引き案（改訂版）」（「新一般用漢方手引き案（改訂版）」）として報告されている。「新一般用漢方手引き案」の改訂を通じて「新一般用漢方手引き案（改訂版）」が完成されるまでの経緯は、平成19年度の本事業研究の分担研究報告書『「新一般用漢方処方の手引き案」の改訂に関する研究』に詳しく記載し

ている。そして、平成20年より、この新一般用漢方手引き案（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、新一般用漢方手引き案（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「一般用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）の発出として結実することとなった。

本報告では、「新一般用漢方手引き案（改訂版）」を基盤として「新基準」が発出されるまでの経緯について記述するものである。

B. 研究方法

旧基準記載210処方を見直し作業

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医師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。なお、本研究事業主任研究者の合田は委員として一般用医薬品部会に参加した。

一般用漢方処方に関する検討会

「一般用漢方処方に関する検討会」（医薬食品局審査管理課）は、平成20年5月9日に開催されたが、本研究班は、その資料整備、情報収集等を行なった。検討会は以下の要領で行なった（敬称略）。

日時：平成20年5月9日18:00～20:00

場所：厚生労働省（合同庁舎 5 号館）

検討会委員：寺澤捷年、小林裕美（大阪市立大学皮膚科准教授）、佐藤 弘（東京女子医科大学附属病院東洋医学研究所長）、福澤素子（表参道福澤クリニック副院長）、合田幸広

オブザーバー、事務局：袴塚高志、中村高敏、審査管理課

倫理面への配慮

本研究はいずれも人及び動物等の倫理面を考慮すべき研究材料を使用しない。

C. 研究結果

薬事・食品衛生審議会一般用医薬品部会

（平成 20 年 2 月 29 日）

厚生労働科学研究「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」及び「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」の研究班において、近年の疾病構造の変化に対応した新規処方の収載、「証」の概念に対応した「しぼり」の導入、現代に即した効能・効果の見直し、現行局方に対応した構成生薬の表記等を行なったことが報告され、新手引き案（改訂版）を基礎資料として、旧基準 210 処方の効能・効果の見直しを行なうことが提議された。旧基準 210 処方の見直しを行なうことについては概ね了承されたが、症状あるいは疾病の名称について、臨床現場の実態に即していない表現が見受けられたため、研究班以外の臨床医も交えて整理し直すことが望ましく、特に、皮膚科及び婦人科の領域で不適切な表現が見られるとの意見が出された。そこで、研究班員及びそれ以外の医師を含めた検討会を開催し、その結果を踏まえて次の一般用医薬品部会で再検討する方針が決定された。

一般医薬品漢方処方に関する検討会

（平成 20 年 5 月 9 日）

平成 20 年 2 月 29 日の一般用医薬品部会の決定

に従い、研究班員以外の臨床医（小林氏、佐藤氏、福澤氏）を招き、旧基準 210 処方の見直し案について、特に効能・効果の表現が一般用医薬品として適切であるか、という視点を中心に討論された。検討会で得られた結論を表 1 及び表 2 に示した。例えば、湿疹、皮膚炎、急性湿疹、慢性湿疹は皮膚科領域では包括的に認識される疾患であるため、一律に「湿疹・皮膚炎」に統一するべきと結論された。また、「血の道症」や「しぼり腹」などの患者にとって一般的ではない表現については、分かりやすい解説を一律に付することで意見がまとまった。このように一律変換すべきと提案された事項を表 1 にまとめ、表 1 の項目も含めて、個々の処方に対して提案された表現変更案を表 2 に示した。

薬事・食品衛生審議会一般用医薬品部会

（平成 20 年 5 月 28 日）

「一般医薬品漢方処方に関する検討会」の結論を新手引き案（改訂版）に取り込み、前回（2 月 29 日）の一般用医薬品部会に提出した資料との対照表を作成した（表 3）。表中の新基準案の列のうち、効能・効果（080229 部会提出版）の列が前回の部会に提出した資料であり、これは新手引き案（改訂版）の内容を反映しており、これに上述の検討会の結論を入れ込んだものが、効能・効果（080528 部会用）の列に相当する。そして、表 1、2 及び 3 の内容は平成 20 年 5 月 28 日の一般用医薬品部会において審議され、新基準の案が承認された。

パブリックコメント

新基準発出に先立ち、平成 20 年 6 月 23 日に新基準案が公開され、平成 20 年 7 月 22 日を締め切りとしてパブリックコメントが募集された。パブリックコメントに対する回答は平成 20 年 9 月 26 日に公示されている（厚生労働省のホームページを参照）。パブリックコメントへの対応の中で、新基準案に変更が加えられた部分を表 4 に示した。

体力表現の整備

しばりにおける体力表現は、微妙なニュアンスを伝えるために多様な表現が使用されている。しかし、一般用医薬品としての分かりやすさにも留意すべきであるため、新手引き案記載の体力表現のカラーバー表記を基にして、表5に示す一律変換表を設定した。そして全処方方の体力表現の整理を行った(表6)。

新基準発出

以上の経緯を経て、平成20年9月30日に新基準が発出された。

D. 考察

平成20年9月30日の新基準通知発出は、旧基準発出より30年以上の時を経た改正であり、漢方に関連する分野においてまさにエポックメイキングな出来事であった。厚生労働科学研究「一般用漢方処方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」の研究班が見直しの検討を開始してから既に5年の歳月を要しており、この見直し作業の基礎となった日本漢方生薬製剤協会一般用製剤委員会の報告書「一般用漢方210処方 処方小委員会検討レポート」が平成11年にまとめられた時点から数えても10年近くの時が流れている。

さて、先の厚生労働科学研究班の報告書「新一般用漢方処方方の手引き案」は、旧基準210処方の現代に即した見直しと共に、近年の疾病構造の変化に対応した新規85処方の掲載を提案するものである。平成20年9月30日発出の通知は旧基準210処方の見直しに限定しているが、今後も厚生労働省薬事・食品衛生審議会の一般用医薬品部会において継続的に見直し作業が進められる予定とのことであり、引き続き新規処方も含めた通知がだされることを強く期待している。

ところで、平成21年6月の改正薬事法施行後は、一般用医薬品はリスクの程度に応じて第1類

より第3類に分類され、薬剤師や登録販売者による適切な情報提供のもとに販売されることになる。一般用漢方製剤は第2類に分類される予定であるが、このクラスは「副作用・相互作用などの項目で安全性上、注意を要するもの」、すなわち、「副作用等により日常生活に支障を来す程度の健康被害が生ずるおそれがある医薬品」が属するものである。今回の薬事法の改正は、購入者の視点に立ち、適切な一般用医薬品を選択する環境を整えることに資するものであるが、それに伴い、一般用医薬品の製造販売に際し、その有効性や安全性をいかに担保し、品質をいかに確保していくか、という問題の重要性が今後益々増大するものと思われる。旧基準の210処方については、現代の日本人が少なくとも30年の歳月を掛けて安全性を確認してきたことになるが、新規85処方を現代人が一般用医薬品として使用することは初めてである。旧基準210処方及び新規85処方は数百年数千年の長い臨床経験により安全性・有効性が担保されているものであるが、現代社会に対する適応は注意深く見守る必要があると思われる。

「新一般用漢方処方方の手引き」における見直し作業において、一般用医薬品としての要求を勘案し、効能・効果等の表現が一般の利用者に理解しやすいものとなるように留意し、漢方医学の専門的な表現や現代にはなじまない表現をできるだけ分かりやすい表現へ言い換えた。「証」の概念に関しても、直感的に理解しやすい「体力表現」を付すことで漢方的な専門知識がそれほど深くない場合でも利用できるように心掛けた。ただし、今回の通知発出に先立ち、利用者の利便性を考慮して、表5及び表6に示した通り、体力表現のバリエーションを大幅に縮小した。漢方医学の「証」の概念を体力表現だけで表すこと自体が困難なことであり、表6の体力分布を見て分かる通り、同じ「体力虚弱」という表現でも、その体力分布の偏りは一様ではない。従って、その微妙なニュアンスを排除していくつかの少数の体力表現に