

200838005B

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18年度～20年度 総合研究報告書

(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. 総合研究報告書

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. 研究成果の刊行に関する一覧表 ..... 25

III. 研究成果の刊行物・別刷 ..... 27

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

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

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、本年度は以下のような生薬・漢方処方 の有用性・安全性・品質評価、漢方処方製剤の同等性評価並びに生薬・漢方処方 の国際調和等に関する研究を行った。

漢方処方 の使用実態調査（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、日本薬局方優先収載候補品目であるカッコウ、カッセキ、トウジン、タンジンについて、日本薬局方収載を目指し、日本市場品を入手し、基原について検討するとともに、確認試験法等の検討を行った。また、漢方処方 の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収載する目的で、漢方処方原案作成WG会議を隔月で開催し、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、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。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、日本薬局方原案審議委員会委員、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。生薬及び漢方処方 の品質評価と味認識に関する研究では、苓桂朮甘湯について、処方 の味を特徴付けている味要素についての検討を行った。さらに、測定に関する至適エキス濃度について検討したところ、1 mg/mLの条件で測定したとき、良好な結果が得られやすいことが判明した。また、半夏厚朴湯エキスをを用い、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3成分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。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 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、第15改正日本薬局方第二追補への収載となる漢方処方エキス（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、標準生薬を調製すべきであるかどうか、市場流通品並びに類似生薬を集め、基原の鑑別やTLC条件の検討等を行った。

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た。生薬 20 品目 105 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、

ビャクジュツ、サイシン、リュウタン、オウレンで、鉛では、ガジュツ、ビャクジュツ、ソウジュツ、ボタンビ、サイシン、カンキョウ、トウキ、リュウタン、オウレンで、ヒ素は、ボウフウ、タクシャ、ボタンビ、サイシン、カンキョウで等の試料で一部あるいは全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。さらに、金属含量は、同一ロットの試料であっても、個体間でばらつきが大きいことが明らかとなった。また、28種類の有機リン系農薬の分析法を検討するとともに、15品目51検体の生薬について有機リン系農薬の残留実態調査を実施した。その結果、4品目8検体から5種類の有機リン系農薬が検出された。さらに有機リン系農薬が検出された生薬を用い、補中益気湯、半夏厚朴湯、加味逍遙散を調製し、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%、加味逍遙散では、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%しか移行しないことが明らかとなった。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、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。さらに、本案(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。また別に、新規一般用漢方処方候補である甘露飲、烏薬順気散、麗沢通気湯について、構成生薬の確認試験法並びに定量試験法の確立等を行った。また、甘露飲については、小腸上皮細胞との相互作用について検討を行い、同処方が小腸の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。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、まず、*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について検討した。さらに、より正確な系として*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、*L. reuteri*の増殖を強力に抑制する処方として、大黄甘草湯、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。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は、半夏厚朴湯、葛根湯、加味逍遙散、柴苓湯、補中益気湯及び大黄甘草湯を取り上げ、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、大黄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 4-6 回 FHH Standing Committee 会議, 同 Sub-committee 会議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。また, FHH の Standing Committee で, 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を提案し, 加盟国間で一部国際調和が行われた。

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うとともに, 中国での医薬品使用実態研究 (drug utilization research: DUR) 行い, どんな薬がどの程度使われているのか, 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。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。

### B-2 生薬及び漢方処方の品質確保に関する研究

カコウ、タンジン、トウジンについては、TLC を用いた確認試験法について検討するとともに、TLC の指標成分となりうる成分について構造解析を行った。カッセキについては、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』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。

漢方処方の品質確保のため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 会議を隔月で開催し、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 からの報告書を随時提出した。

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。

生薬及び漢方処方の品質評価と味認識に関する研究では、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、神奈川) を用いて行った。

### 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、標準生薬設定候補品目の選定、選定品目の標準生薬としての妥当性の検証、標準生薬としての規格並びに更新手続きの検討等を行った。対象とした生薬は、シャゼンシ、ゴシツ、トウキ、ガイヨウである。また、市場流通品は、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より入手した。

### 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

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、サイシン、ショウキョウ、カンキョウ、ダイオウ、カンゾウ、トウキ、キキョウ、リュウタン、オウレン、センキュウ、ボウフウ、ニンジン、シャクヤク、ボタンビ、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（生薬20品目105検体）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、原子吸光、水銀測定装置による分析を行った。また、生薬中の有機リン系農薬の分析と実態調査では、まず15品目の生薬、カッコン、ショウキョウ、ビャクジュツ、ソウジュツ、トウキ（大和当帰、北海当帰）、ショウマ、シャクヤク、ニンジン、サイコ、ウイキョウ、ヨクイニン、ハッカ、マオウ、シンイについて、28種類の有機リン系農薬の分析法を検討し、次いで15品目51検体の生薬について有機リン系農薬の残留実態調査を実施した。次に、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、加味逍遙散を調製し、漢方処方煎液への農薬の移行について調べた。また、加味逍遙散については、さらに漢方処方煎液の乾燥工程における農薬の消長についても調べた。これらの検討では、国内で入手し、これまでに農薬が実際に検出されているトウキ、ブクリョウ、カンゾウ、ハッカ、ソヨウ、チンピ、ニンジンを生薬残留生薬として使用した。

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、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。新一般用漢方処方の手引き案の改定に関する検討会議は、3回の予備

会議及び1回の本会議を開催した。さらに、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。

新規一般用漢方処方候補である甘露飲、烏薬順気散、麗沢通気湯の構成生薬の確認試験法並びに定量試験法の確立には、これら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。

小腸上皮細胞（Caco-2細胞）との相互作用についての検討には、トランスポーター遺伝子として、MDR1、MRP2、MRP3、PEPT1、SGLT1、GLUT2、GLUT5を選択した。

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。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）のものを用了。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

平成18年度は、第4回FHH Standing Committee 会議（東京三田会議所、2006年11月16日）、Sub-committees I, II, III 会議（同、11月15日）、第2回FHH 国際シンポジウム（薬学会館、11月17日）を事務局として開催した。平成19年度は第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。平成20年度は、第6回FHH Standing Committee 会議（ソウル、2008年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

平成19年度は、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。平成20年度は、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。例えば口渴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、口渴があり罹病期間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質確保に関する研究

カッコウの確認試験法として、ヘキサン/アセトン混液を展開溶媒として、順相 TLC を行い、検出試薬としてバニリン・硫酸試液を噴霧することで指標となり得るスポット（指標成分）を検出する方法を確立した。次に指標成分の単離、精製を試み、単離した化合物を各種機器分析データに基づき構造解析した結果、セスキテルペン化合物 patchouli alcohol であると同定した。本試験法をカッコウ市場品 5 検体で試験した結果、全ての試料で patchouli alcohol のスポットが再現性よく検出され、確認試験法としての有効性が確認された。

タンジンについては、順相 TLC を用い、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 IIA 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。

トウジンについても、同様に順相 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-(hydroxymethyl)-2-furaldehyde と同定した。

また、カッセキについて、現在日本で流通する生薬カッセキを広く入手し、肉眼鑑定、X線粉末解析、蛍光 X 線分析、分析走査電子顕微鏡による形態観察等を実施した。その結果、日本で流通しているカッセキは、ケイ酸アルミニウム系統のタイプ A に属すると推定された。次に X 線粉末回折による鉱物種の特定制を行った結果、含有される鉱物種として、石英、ハロイサイト (10 Å)、正長石、メタハロイサイト (7 Å)、およびイライトが検出された。従って、これまで生薬「カッセキ」のラテン名として現在、局外生規ではタルクを示す Talcum Crystallinum を使用しているが、今後は、Kaolinum に変更す

べきである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 (CaCO<sub>3</sub>) 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、ケイ酸アルミニウム系統のタイプ A と同一の基原鉱物を安定供給するためには、先ず輸入の産地を限定することが重要であるものと考えられた。

漢方処方の品質確保のための日本薬局方原案作成に関する研究において行われた 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 エキスを取り扱った。さらに、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も含めて具体的な実験結果を基に、エキスについて各試験方法、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。

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。

生薬及び漢方処方の品質評価と味認識に関する研究では、まず茶桂朮甘湯について、処方の味を特徴付けている味要素についての検討を行った。その結果以下のことが判明した。茶桂朮甘湯が示す塩味にはカンゾウが大きく寄与しており、カンゾウが示す強い塩味を主にブクリョウが低下させている。ビャクジュツを使用した茶桂朮甘湯が示す酸性苦味はビャクジュツが大きく寄与しており、ソウジュツを使用した茶桂朮甘湯が示す酸性苦味はケイヒによる寄与が大きい。茶桂朮甘湯には、葛根湯におけるマオウの様に単独で処方独自の味を決定付ける構成生薬は存在しない。ブクリョウは処方の味をまろやかで飲みやすくする作用を有するものと考えられる。

次に、半夏厚朴湯エキスを用い測定に関する至適エキス濃度について検討したところ、1 mg/mL の条件で測定したとき、幅広く良好な結果が得られやすいことが判明した。次に、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 3 成分の含有量

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]-ギング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、味認識装置を用い、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。また、この結果より、味認識装置による味測定が、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

日本薬局方への漢方処方エキスの収載に際し、牛車腎気丸エキス中のゴシツとシャゼンシの確認試験法の設定が必要であり、この試験に標準生薬が利用できるものと考えられたことから、これら2品目について検討を行うこととした。

理化学試験用標準生薬としてのシャゼンシについては、以前、日本公定書協会の研究班が生薬標準品「シャゼンシ」を試作していたことから、これと同等と考えられる生薬を基にして、TLC条件の検討、市場品との比較を行い、これが標準生薬として適当であることを確認した。更に、この生薬の規格として、TLCパターンを規定することとし、R<sub>f</sub>値並びに呈色の色調の比較のために標品としてアクテオシド、ゲニボシド酸、プラントゴグアニジン酸を同時にスポットすることとし、展開溶媒としてアセトン/酢

酸エチル/水/酢酸(10:10:3:1)並びに酢酸エチル/水/ギ酸(6:1:1)を採用した。また、基原植物を確認する手順並びに判定基準を示した確認手続きの資料を作成した。

ゴシツについては、市場品等の調査で、TLCパターンのかなり異なる生薬が流通していることが明らかになった。市場品のTLCパターンの違いの原因ははっきりしなかったが、薬用植物資源研究センターで栽培したイノコズチ(*Achyranthes fauriei*)を用いて検討した結果、根を収穫した後の乾燥温度で、TLCパターンに差が出るのが明らかとなった(このパターンの違いは、主としてサポニン成分の加水分解の程度の違いによるものである)。そこで、70℃で乾燥したサンプルを用いてTLCの条件を検討し、水/1-ブタノール抽出液を酢酸エチル/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)で展開したときのTLCパターンを規格として採用することとした。また、確認手続きについては、薬用植物資源研究センターで栽培している*A. fauriei*の形態を基にして基原植物の判定基準を作成した。

更に、上記の理化学試験用標準生薬「シャゼンシ」並びに「ゴシツ」が、TLC用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、写真として規定していたTLCパターンの規格を文字で表現し、局方への収載に対応した。

ガイヨウについては、特異的な成分は見出されていないが、市場品の比較検討から、TLC上の数個のスポットを組み合わせることにより、確認試験の設定が可能と思われた。そこで、TLC条件を検討した結果、60%メタノールで抽出したサンプルを、酢酸エチル/ヘキサン/酢酸混液(80:20:1)で展開し、そのまま並びに

希硫酸を噴霧してから加熱後、蛍光を観察する (365 nm 照射) 方法で観察される4つのスポット (7-methoxycoumarin, umbelliferone, unknown, scopoletin) が、ガイヨウに特徴的であった。このうち umbelliferone と scopoletin はほぼ全てのサンプルで確認できることから、この2成分を指標として用いることにより、類似生薬との区別が可能と思われた。また、中国産のガイヨウ (*A. argyi*) については、メタノール抽出液を用い、希硫酸噴霧後加熱してUV365で検出することにより緑色のスポットとして検出される特徴的な化合物が存在し、TLCでの区別が可能であることが明らかになった。

更に、日本、韓国、中国のガイヨウの遺伝子塩基配列の比較から、日本産ヨモギ (*A. princeps*) と中国産 (*A. argyi*) とは、ITS領域の塩基配列が7塩基異なっており、この違いで両者を区別できることが明らかになった。一方、日本産のヨモギの中では、九州産のものの中に他とは2塩基が異なるタイプが見られたが、TLCで両者を区別することはできなかった。また、徳島産の1検体は、塩基配列が他と大きく異なっていた。この検体は、形態的には他の日本産のものとの区別が困難であったが、成分的には7-methoxycoumarinのスポットが強く、umbelliferoneとscopoletinのスポットが非常に弱い特徴が見られた。

なお、アンケート等の結果からトウキについても検討を開始したが、標準生薬を設定しなくても確認試験が可能であるとの結論になり、それ以上の検討は行わなかった。

#### C-4 生薬の不純物に関する研究

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20品目105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、ビャクジュツ、サイシン、リュウタン、オウレンで、鉛では、ガジュツ、ビャクジュツ、ソウジュツ、ボタンピ、サイシン、カンキョウ、トウキ、リュウタン、オウレンで、ヒ素は、ボウフウ、タクシャ、ボタンピ、サイシン、カンキョウで等の試料で一部あるいは全試料で比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において微量の水銀が一部の生薬から検出された他は、水銀は全ての試料で検出されなかった。さらに、金属含量は、同一ロットの試料であっても、個体間でばたつきが大きいことが明らかとなった。

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。

生薬中の有機リン系農薬分析法に関しては、サイコ、ソウジュツ及びビャクジュツについてクリーンアップ法を検討し、妨害物質の除去を行った。回収率については、生薬と農薬の組み合わせにより、120%を上回る農薬があった。さらに、15品目の生薬について有機リン系農薬の残留実態調査を実施した結果、4品目8検体から5種類の農薬が検出された。

日本では生薬の80~90%は漢方処方エキスの原料として使用されると言われている。漢方処方で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、さらに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パラチオン及びパラチオンメチルで19%及び28%、加味逍遙散においてパラチオン、フェニトロチオン及びフェントエートで23%未満、最大9%及び10%しか移行しないことが明らかとなった。さらに半夏厚朴湯の乾燥工程における農薬の消長について検討した結果、遠心前の半夏厚朴湯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、43%が凍結乾燥エキス、6.7%及び8.6%がスプレードライエキスから検出された。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、大幅に低下することが明らかとなった。

#### C-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、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「新一般用漢方処方の手引き案(改訂版)」を完成させた。この改訂版を基礎資料として、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210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。本研究成果をもとに、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。

甘露飲は、平成17年度末に報告された「新一般用漢方処方の手引き案」において新規収載

を提案された処方である。本研究では、新規処方の規格設定において生じる問題点を明らかにする目的で、構成生薬の確認試験及び含有成分の定量法について検討した。その結果、10種類の甘露飲構成生薬のうち6種類について順相TLCを用いた確認試験を確立した。また、3つの含有成分(baicalin, scopolamine, 及び naringin)を指標としてHPLCによる定量分析法を確立した。なお、構成生薬であるオウゴン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、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。

同様に新規収載候補である烏薬順気散について、確認試験、定量試験法等を検討した。特に、烏薬順気散の構成生薬のうち、日本薬局方未収載のビャクキョウサン(白蘘菔)では、指標成分となり得る特異的成分の探索を行い、3種類のエルゴステロール誘導体を単離・同定した。このうち ergosta-4, 6, 8(14), 22-tetraen-3-one が、ビャクキョウサンの順相TLCによる確認試験において指標成分として有用であることを示した。さらに、烏薬順気散の構成生薬の確認試験及び含有成分の定量法について検討し、カンゾウ及びマオウについて、順相TLCによる確認試験法を確立した。また、glycyrrhizic acid, hesperidin, 及び naringin について、HPLCを用いた定量法を確立した。

麗沢通気湯の品質評価に関する研究では、構成生薬の内、大棗を除く13種類の生薬についてTLCを用いた確認試験法を確立した。特に白芷においては、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、また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。さらに、glycyrrhizin,

puerarin 及び ephedrine を指標成分として、逆相HPLCによる成分定量法を確立した。

また、甘露飲については、小腸上皮細胞(Caco-2細胞)との相互作用について検討を行った。その結果、同処方が小腸の薬物排出トランスポーターであるMRP2及びMRP3及び糖吸収トランスポーターであるSGLT1の遺伝子発現を強く抑制することを示した。また、これらの活性発現には、甘露飲構成生薬のうち、オウゴン及びインチンコウが大きく寄与していることが判明した。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 $\mu\text{M}$ オーダーであった。

細菌の増殖度測定は透過光濁度法による間接的計測が一般的であるが、漢方処方・生薬等の天然物由来試料は試料自身のUV吸収による干渉が問題となる。一方、一般的に、腸内細菌は増殖と共に有機酸(短鎖脂肪酸)を生産して周囲の環境のpHを下げ、一定のpHに達したときに増殖と有機酸生産を止めることが知られている。そこで、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、まず、検体自身のUV吸収の影響を排除するため、培地pHの降下を細菌増殖の指標とし、漢方処方エキスの腸内細菌生育に及ぼす影響を間接的に評価するシステムを検討した。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。しかし、実際に細菌の生育を顕微鏡観察したところ、培地pHは降下するにも関わらず生育が抑えられるケースや培地pHの降下度から予測される以上に生育が促進されているケース等が見られ、培地pH変化と細菌増殖度は必ずしも相関しないことが分かった。そこで、細菌を顕微鏡で観察

する直接的計測法を適用することとし、検討の結果、顕微鏡観察視野において細菌の占める部分を画像処理により認識し、自動計測した細胞占有面積を細菌数に換算する手法を確立した。本系を用い、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、參苓白朮散、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、小承気湯及び桃核承気湯について、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、半夏厚朴湯、葛根湯、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、5 社の生薬メーカー由来の漢方処方調剤用生薬を入手し、構成生薬単未及び処方として煎じ、得られたエキスについて、凍結乾燥収量を測定した。その結果、構成生薬配合比に従って個々の生薬エキス収量から単純加算で算出される処

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、半夏、蘇葉、茯苓、柴胡、人參、猪苓においてそのばらつき（変動係数 20%以上）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。茯苓、猪苓の場合は、エキス含量そのものが、他の生薬と比較して桁が違って少ないため、ばらつきが大きくなったものと推定される。一方で、半夏、柴胡、人參の場合は、採集と栽培の違い、天候、産地、収穫時期等による生薬の違いに起因するものと考えられた。

また、それぞれの生薬メーカーの生薬を使って調製した同一漢方処方エキス間でのエキス収量の実測値の変動を調べたところ、最大でも 13.9%（半夏厚朴湯）、次が 13.2%（柴苓湯）であり、メーカー間のばらつきはそれほど大きくないことが判明した。これは、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ることに由来するものと考えられた。なお、処方で使用する生薬量を考慮すると、半夏厚朴湯でのばらつきは、主に半夏の収量に、柴苓湯のばらつきは、半夏、柴胡に由来するものと考えられた。

次に、大黃甘草湯について構成生薬単未及び処方として煎じ、得られたエキスについて、スプレードライによりドライエキス調製し、収量を測定した。その結果、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

のエキス収量は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4回 FHH Standing Committee 会議は東京、三田共用会議所、第5回 FHH Standing Committee 会議はソウル世宗ホテル、第6回 FHH Standing Committee 会議はソウル大学で開催された。本会議では各地域の現状に関する報告並びに Nomenclature and Standardization, Quality Assurance and Information 及び Adverse Drug Reaction に関する Sub-Committee の活動報告がなされている。また、第4回、第6回会議において次期2年間の Coordinating party に韓国、香港がそれぞれ推薦された。

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カ国の薬局方に掲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。その成果として、2007年に 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。さらに、これらの比較表は、FHH のサイトで世界に発信されている。

また、第4回会議において、クリーンアナリシスにおける国際調和の観点から、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た。その結果、第6回会議において、日本及びベトナムがそれぞれの国内で入手出来る生薬にもとづいた実験結果を報告し、両国においては、国

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

また、第2回 FHH 国際シンポジウムは、薬学会館で2006年11月17日に、第3回 FHH 国際シンポジウムが2008年11月5日にソウル大学で開催された。

#### 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

herbal medicines の記載法について関連するプロジェクトについて調査を行った結果、以下の5つが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。

次に、中国での医薬品使用実態研究 (DUR: Drug Utilization Research) で使用されるツールについて調べた。中国における DDD (Defined Daily Dose) 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 (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、ここでは、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、病院単位のもので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

異なった年度、異なった場所で行った漢方処方の実態調査研究(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。

生薬の品質確保に関する研究では、日本薬局方優先収載候補品目であるカッコウ、タンジン、トウジンについて、日本薬局方収載を目指し、TLCによる確認試験法の検討、確立をおこなうとともに、指標成分の構造決定を行った。また、同じく優先収載候補品目であるカッセキについて、肉眼鑑定、X線粉末解析、蛍光X線分析、分析走査電子顕微鏡による形態観察等を実施し、基原鉱物を明らかにした。

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。

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。

生薬及び漢方処方の品質評価と味認識に関する研究では、荅桂朮甘湯について、処方の味を特徴付けている味要素とその味に寄与している生薬を明らかにした。また、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。さらに、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。また別に、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、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。

生薬の不純物に関する研究では、生薬20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、ビャクジュツ、サイシン、リュウタン、オウレンで、鉛では、ガジュツ、ビャクジュツ、ソウジュツ、ボタンピ、サイシン、カンキョウ、トウキ、リュウタン、オウレンで、ヒ素は、ボウフウ、タクシャ、ボタンピ、サイシン、カンキョウで等の試料で一部あるいは全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。さらに、金属含量は、同一ロットの試料であっても、個体間でばたつきが大きいことが明らかとなった。

本研究ではさらに、28種類の有機リン系農薬の分析法を検討するとともに、15品目51検体の生薬について有機リン系農薬の残留実態調査を実施した。その結果、4品目8検体から5種類の有機リン系農薬が検出された。次に有機リン系農薬が検出された生薬を用い、補中益気湯、半夏厚朴湯、加味逍遙散を調製し、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、農薬は最大31%しか、煎液に移行しないことが明らかとなった。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。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。さらに、本案(改訂版)を基礎として、「一般用漢方製剤承認基準(新基準)」の原案を作成した。本新基準は、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)の審議をへて、通知「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)として結実した。さらに、本研究成果をもとに、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。

また別に、新規一般用漢方処方候補である甘露飲、烏薬順気散、麗沢通気湯について、それぞれ、構成生薬の確認試験法並びに定量試験法の確立等を行った。確認試験の確立を行った生薬では、白僵蚕、白芷、葱白について特に、類法がない全く新規の分析法となった。さらに、重要生薬である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を指摘した。

さらに甘露飲については、小腸上皮細胞との相互作用についても検討を行い、同処方が小腸の薬物排出担体であるMRP2及びMRP3及び糖吸収トランスポーターであるSGLT1の遺伝子の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を示すとともに、それぞれの生薬の活性成分として wogonin 及び capillarisin を明らかにした。

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、まず、*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について検討した。さらに、より正確な系として *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。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、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

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表等

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。

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 5 つのプロジェクトが進行していた。また、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。

##### 1. 論文発表等

- 1) Kawahara, N., Sakai, E., Itokazu, N., Satake, M., Goda, Y., Comparative study

- on testing methods and specification values for crude drugs used in monographs among four western pacific regional countries (Japan, China, Korea and Vietnam) (2) Comparative study on TLC and assay conditions. *Shoyakugaku Zasshi*, **60**, 73-85 (2006).
- 2) Goda, Y., Recent topics of "Wakan". Research on Home Medicine, **25**, 3-28 (2006).
  - 3) Sato, M., Anetai, M., Goda, Y., Organophosphorus pesticide residues in decoctions of crude drugs. *Iyakuin Kenkyu*, **37**, 245-250 (2006).
  - 4) Suzuki, H., Terasaki, S., Yamamoto, K., Isozaki, T., Okada, M., Terabayashi, S., Shimada, Y., Kawasaki, T., Yabuzaki, A., Yamamoto, Y., Kawai, T., Kawahara, N., Goda, Y., Collaboration for setting the analytical conditions of residual organochlorine pesticides in crude drugs. *Iyakuin Kenkyu*, **37**, 567-581 (2006).
  - 5) Goda, Y., General Rules for crude drugs and the monographs of the crude drug section in the Japanese Pharmacopoeia fifteenth edition. *Iyakuin Kenkyu*, **37**, 801-813 (2006).
  - 6) Goda, Y., Focus of the section on crude drugs in JP15. *The Journal of Practical Pharmacy (Yakkyoku)*, **57**, 2179-2183 (2006).
  - 7) Nakamura, Y., Yomura, K., Kammoto, T., Ishimatsu, M., Kikuchi, Y., Niitsu, K., Terabayashi, S., Takeda, S., Sasaki, H., Arimoto, K., Okada, M., Sekita, S., Satake, M., Goda, Y., Physicochemical quality evaluation of natural compounds isolated from crude drugs. Standard compounds for the official specification and testing method of "Processed Aconite Root" and "Powdered Processed Aconite Root" in Japanese Pharmacopoeia. *J. Nat. Med.*, **60**, 285-294 (2006).
  - 8) Anjiki, N., Chie, Y., Kawahara, N., Goda, Y., Evaluation of the taste of a Kampo formula by a taste-sensing system (3), the Taste of Ryokeijutsukanto. *Shoyakugaku Zashhi*, **61**, 6-13 (2007).
  - 9) 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).
  - 10) Goda, Y., Nomenclature on the source plant of "Evodia Fruit" in Japanese Pharmacopoeia. *Shoyakugaku Zashhi*, **61**, 93-94 (2007).
  - 11) 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).