

Stating May 2006 in Japan, estimated number of patients is required on

"Pharmaceuticals and Medical Devices Safety Information" (医薬品・医療機器等安全性情報)



Fig. 8. Pharmaceuticals and Medical Devices Safety Information

⑧ メコバラミン・葉酸・酢酸d-α-トコフェロール・塩酸フルスルチアミン・塩酸ピリドキシン

製剤名(会社名)	ナボラミン(ニューア)
薬効分類	ビタミンB12製剤(一部葉酸製剤)
特長	神経痛、脳神経・脳神経(脳梗、脳出血、五十肩など)、手足のしびれ、脳神経

《使用上の注意(下線部は追加訂正分)》

① 用法に) 水には服用しないこと

水薬によるアレルギー反応を起こしたことがある人。

② 服用するに) 水の場合、胃中に薬物を留め、この薬物を抑って風邪又は発熱時に服用すること

服用後、次の症状があらわれた場合

服した下痢の症状が現れることがあります。その場合は直ちに医師の診察を受けること。

シネック(アザラキシー)：服用後すぐにはぐしゃぐしゃ、頭痛、眩暈しめ等による、顔色が青くなる、手足が冷たくなり、めまい、悪寒しめ等があらわれる。

③ 効) 平成15年8月(追加開始)～平成18年1月の間の処方件数(国産製剤が定できないもの)の内数

・アザラキシー錠剤数：5例(うち死亡0例)

錠剤全量が処方したおおよその年間処方患者数：約4万人(平成17年度)

処方開始：平成15年8月

使用上の注意

No.	品名 (会社名)	1日投与量 (処方期間)	副作用		備考
			副作用名	発症及び頻度	
1	アザラキシー錠剤 (ニューア)	1錠 1日1回	アレルギー反応(シネック)	腹痛、胃こりなど本剤と同一成分のロイコリン錠剤とのアレルギー反応(主に服用したことがあるが、副作用なし)を一部に服用、服用40分後より全身の痒み、発疹等が出現し、腹痛、下痢を認め、呼吸困難となり、服薬後1時間後に入院し呼吸器、呼吸器、血圧低下(90/50mmHg)、全身発汗を認め、コハチ酸ドコロルザンナド375mg静注、ドマリン錠20mg静注、オキシドリン錠10mg静注	全量報告

2006年3月

～24～

医薬品・医療機器等安全性情報 No.224

Fig. 9. Estimated Number of Users of Medicines

産動態)には、「特掲医薬品」の箇所に漢方製剤の金額が示されている。Fig. 11に示す。これを、薬価と、先に求めた推定処方日数で割ることにより、各漢方製剤の年間使用患者数が求まる。葛根湯なら年間使用患者数がおおよそ120万人といった推計ができる。Fig. 12に示す。なお、Fig. 10とFig. 12は、取りあえず予備的(provisional)な推計値を示したものであり、最終的な値ではない。現在さらに

漢方製剤の推定処方月数 Estimated number of months of prescription of Kampo formula (provisional)

処方名	推定処方月数	処方名	推定処方月数
麻黄湯	0.5	木防已湯	4.0
桂枝湯	0.5	大黄甘草湯	6.0
葛根湯	0.8	麻子仁丸	6.0
小半夏加茯苓湯	1.0	茵陈蒿湯	6.0
猪苓湯	1.0	温経湯	6.0
半夏泻心湯	1.0	温経散	6.0
茵陈附子细辛湯	1.0	黄連解毒湯	6.0
独活湯	1.0	乙字湯	6.0
五虎湯	2.0	葛根湯加川芎辛夷	6.0
五苓散	2.0	加味得神湯	6.0
三黄泻心湯	2.0	加味逍遥散	6.0
芍薬甘草湯	2.0	得神湯	6.0
.....

Fig. 10. Estimated Number of Months of Prescription of Kampo Medicines

生産動態による金額 Monetary value from production report from manufacturer

補中益気湯 68億円	麦門冬湯 33億円
柴苓湯 55億円	牛車腎気丸 29億円
大建中湯 51億円	六君子湯 27億円
小柴胡湯 37億円	当帰芍薬散 22億円
加味逍遥散 36億円	葛根湯 22億円
小青竜湯 33億円
	六味丸 0.2億円

(2003年)

Fig. 11. Monetary Value of from Production Report from Kampo Manufacturer

年間使用患者数

Estimated number of patients who took Kampo drug per year (provisional)

葛根湯 120万人	補中益気湯 17万人
芍薬甘草湯 51万人	大建中湯 16万人
猪苓湯 46万人	牛車腎気丸 15万人
小青竜湯 37万人	五苓散 15万人
麦門冬湯 28万人	当帰芍薬散 14万人
加味逍遥散 18万人	桂枝茯苓丸 14万人

	六味丸 0.1万人

Fig. 12. Estimated Number of Patients who Took Kampo Medicines

解析を行っており、論文として発表する予定である。なお漢方薬は西洋薬と比べてアドヒアランスが高いとされており、ここでは「処方患者数」を「使用患者数」として扱っている。

このようにして、「ある漢方製剤に関して、年間30万人が使用し、そのうち何人が有害事象を発生する」という「割合」が求まるのである。

7. Herbal ATC project

ここからは、今回のテーマであるハーブ・生薬・サプリメントに関係した標準化について、いくつかの国際的なプロジェクトを紹介する。ハーブ・生薬・漢方薬が中心となる。まず、Herbal ATC projectを、グローバルレベルと日本国内の動きについて述べる。

7-1. グローバルレベルの Herbal ATC project

Herbal ATC (HATC) は、2つのWHO協力センターが関係している。1つはオスロにある医薬品統計学方法論WHO協力センター (WHO Collaborating Centre for Drug Statistic Methodology) である。このセンターは新薬にATC分類に基づきコードを付与している。ATC分類とはAnatomical, Therapeutic, and Chemical classificationのことである。コードが決まるとそれに対する1日平均維持量 (Defined Daily Dose: DDD) も決められる。

一般に「薬はどのくらい使われているか」というと先にも述べた売り上げで「50億円」だとか「500億円」と金額で称されることが多いが、薬価は国・地域や時期により異なる。世界的に共通の計測単位 (measurement unit) が必要となる。医薬品使用実態調査 (drug utilization study; DUS)、つまり何がどのくらい使われているかを研究するために開発されたものがATC/DDDである。⁶⁾ 日本語のwebsite (<http://atc.umin.jp>) から詳しく知ることができる。先に述べた使用人数を人口で調整して各国・各地域間で比較できるようにしたものと考えてもよい。

基本的にはオスロのセンターが毎年2回会議を持ちATCとDDDの決定をしている。会議は世界各地から全部で12人のメンバーとセンターのスタッフからなる。筆者はこのメンバーの1人である。

ただし、ハーブに関するATCだけはスウェーデンのウプサラにあるUppsala Monitoring Centre (UMC) が担当している。UMCは、国際医薬品モニタリングWHO協力センター (WHO Collaborat-

ing Centre for International Drug Monitoring) でもあり、日本を含む世界各国からのADR reportの収集と分析、また伝達の世界的な役割を果たしている。300万件以上のADRレポートがVigibaseというデータベースに蓄積されている。

この中には、ハーブや生薬や漢方処方のADR reportも1万件以上含まれる。しかし名称が統一されていない。またUMCのシステムはRoman alphabetでしか運用されていない。そこでデータベースを全体として解析するためには世界共通コードが必要になる。

2002年5月27日に、ハーブについてATCを付ける第1回目の会議が開かれ、HATCコード付与を開始することになった。ここでハーブとは西洋ハーブのみならず生薬や漢方処方などの伝統薬全体を含む。そのときの写真をFig. 13に示す。筆者を含めて3人のメンバーとUMCのスタッフが参加した。第2回の会議は、ロンドンで2005年4月に開催された。Fig. 14に示す。セーターを着ているのがハーブ関係の副作用の世界的研究者であるオランダのPeter de Smetである。彼が1992-1993にまとめた“Adverse effects of herbal drugs 1 & 2” (Springer-Verlag) はこの領域の古典とも言われるものである。UMCのHATC projectももともと彼のアイデアで始まったものである。この間、Fig. 15に示すいくつかの冊子が出版された。単味のハーブについては着実にコード化が進んだ。



Herbal Signal Reviewers and UMC staff: Heiena Fucik, Malin Stahl, Dr Jan Bruhn, Ralph Edwards, Mohamed Farah, Professor Kiichiro Tsutani, Professor Edvard Ernst and Jenny Ericsson

27 May 2002 Uppsala Reports 2003: 22-16

Fig. 13. UMC First Herbal Reviewers Meeting at Uppsala in 2002



UMC Second Herbal Reviewers Meeting, RSM, London, 29 April 2005

Fig. 14. UMC Second Herbal Reviewers Meeting at London in 2005

Key documents in pharmacovigilance of herbal medicine and HATC



Fig. 15. Key Documents on Herbal Pharmacovigilance and HATC

先に述べた *BMJ* に報告された黄芩類似生薬の副作用情報に対し、日本の生薬に同一のコードが付いていれば、Vigibase を利用して、早めにリスクのシグナルを見つけることができることになる。

7-2. 日本における HATC プロジェクトと漢方処方方のローマ字表記の標準化 この間、筆者は国立医薬品食品衛生研究所生薬部長の合田幸広先生を主任研究者とした厚労科研費を用いたプロジェクトに加えて頂き、HATC に対応する日本側のプロジェクトを 2002 年から開始した。日本では単味の生薬よりも漢方処方方として製剤化して使われる方がはるかに大きい。そこで漢方処方方の ATC 分類からスタートした。また翌 2003 年からは漢方処方方のロー

漢方処方方名ローマ字表記法

Standard Kampo Formula Nomenclature

Ver. 1.0

5 March 2005

漢方研究センター 編
国立大学 7-1-1 河原町中央の町 9 番 1 号 漢方研究センター 2 階
Eppala Shokko Gakuin (A. B. C. Signal Research)

共同編集者：長井 文子（日本東洋医学会薬理学分会理事）
島田 翠子（日本東洋医学会薬理学分会理事）
編集委員：和漢医薬学会理事 長井 文子 島田 翠子
出版編集：日本薬理学会出版委員会

ISBN 4-901144-14-1, ISBN 4-901144-15-9, ISBN 4-901144-16-7, ISBN 4-901144-17-5

2005

Fig. 16. Standard Kampo Formulae Nomenclature (SKFN)

マ字表記のプロジェクトも始まった。これらの詳しい経緯は、2005 年 6 月に横浜で開催された第 55 回日本東洋医学会学術総会で発表し、学会誌にも記録があるのでそちらをご覧いただきたい。⁷⁾

関係者らの協力によりこの 2 つのプロジェクトは平行して進んだ。明確な結果としては「漢方処方方名ローマ字表記法 2005」(Standard Kampo Formula Nomenclature; SKFN) が先に 2005 年 3 月に完成した。Fig. 16 に示す。この内容は、日本東洋医学会の「日本東洋医学雑誌」、日本生薬学会の“Herbal Medicines”, 和漢医薬学会の“Journal of Traditional Medicines”と 3 つの学会誌の投稿規定に入るなどして、2005 年から使われ始めた。また翌 2006 年 4 月の「第 15 改正日本薬局方」に初めて漢方処方が 6 種収載されたときにもこのローマ字表記は用いられた。Fig. 17 に示す。

一方、漢方処方方の ATC コードは、『一般用漢方処方方の手引き』(1975) にある 210 処方とそれ以外に医療用として販売されている漢方処方 18 の計 228 処方に付けられた。2002 年のウブサラ会議で、



Fig. 17. Key Documents Using SKFN

コードは多くて3つまでと決められており、日本で漢方処方进行分类するときもこれに従った。その結果は、厚労科研の報告書に詳しい (<http://mhlw-grants.niph.go.jp/> から download 可能)。Fig. 18 にコード数の分布の図を示す。すなわちコードが1つで済むものは、48 処方、約 20% に過ぎない。他は 2 つないし 3 つのコードが付いたのである。

これは、漢方医学の持つ医学システムによる。小柴胡湯は、肝炎に使うと消化器系であり、長引いたかぜに使うと呼吸器系であり、腎炎に使うと腎疾患系であり、それだけで3つのコードが付いてしまうのである。

また、漢方医学は中国医学の日本 variation といえるものであるが、中国と日本はそのシステムが若干異なっており、また他の中国周辺諸国、ベトナムや韓国などとも違っている。そうすると同じ漢方処方名であってもコードが異なることも生ずることになる。こうした状況では、コードを副作用情報の世界的な解析に用いようという本来の目的を達成することが困難になる。

しかし、この種のプロジェクトを最初からいろいろな国の人が集まってやると思うと、恐らく決まらない。筆者は日本だけである程度決めて、そのプロセスを開示して、だんだんほかの国と協調して行う。またこのプロジェクトは拙速で進むべきではないと判断し、周りの状況を観察しながら進めるべきと考えている。

また今回は、使用量の大きい医療用漢方製剤から

The number of HATC codes of Kampo Formulae in Japan

1 code 2 codes 3 codes



Fig. 18. The Number of HATC Codes of Kampo Formulae

始めたが、OTC 漢方製剤、生薬、サプリメントなどについても行うべきである。いずれは漢方処方と生薬の構成のマトリックスを作り、それが UMC センターのシステムに組み込まれると、日本の漢方処方が生薬単位に分解され、世界から集まった副作用情報とともにいろいろな解析ができるであろう。

8. WHO/WPRO International Standardization of Terminology (IST)

WHO 伝統医学用語国際標準化プロジェクト、略称で IST とも称されているものである。最初の会議は、北京で 2004 年 2 月に開催された。その後、東京、韓国の大邱と続き、また各国で対応する組織も設立され進んだものである。日本では、日本東洋医学サミット会議 (Japan Liaison for Oriental Medicine; JLOM) が担当した。その後、2007 年 8 月に WHO 西太平洋地域事務局から “WHO Internal Standard Terminologies on Traditional Medicine in the Western Pacific Region” として出版された。同じものが同事務局の website [<http://www.wpro.who.int/>] から無料で download できる。ただし全 356 ページある。

この過程中、2006 年の東京会議で、この用語集に生薬名、漢方処方名を入れるかどうか議論された。この IST の案は、中国側で作成されたもので、主たる参考文献は、2004 年発行の謝竹藩の『中医薬常用名詞術語英訳』(English Translation of Common Terms in Traditional Chinese Medicine, 北京: 中国中医薬出版社) である。IST の案には中薬が 21 分類全 493 種、方剤が 19 分類全 469 種入っていた。

Fig. 19 に中薬についてその分類名と中薬数、

中薬の分類と各分類中の数

1. 解表薬	31	12. 活血祛瘀薬	41
2. 清熱薬	85	13. 化痰止咳平喘薬	42
3. 瀉下薬	16	14. 安神薬	10
4. 祛風湿薬	30	15. 平肝熄風薬	15
5. 化湿薬	10	16. 開竅薬	6
6. 利水滲湿薬	31	17. 補虚薬	61
7. 温裏薬	14	18. 收澀薬	20
8. 理気薬	33	19. 湧吐薬	2
9. 消食薬	7	20. 殺虫止痒薬	7
10. 驅虫薬	6	21. 提膿祛毒薬	6
11. 止血薬	20	total	493

Fig. 19. Classification of Chinese Medicines

方剤の分類と各分類中の数

1. 解表剤	20	11. 理血剤	37
2. 清熱剤	86	12. 祛風剤	31
3. 瀉下剤	18	13. 治燥剤	4
4. 和解剤	16	14. 祛湿剤	38
5. 温裏剤	22	15. 祛痰剤	26
6. 補益剤	94	16. 消食剤	5
7. 固澀剤	14	17. 驅虫剤	20
8. 安神剤	8	18. 湧吐剤	2
9. 開竅剤	6	19. 明目剤	6
10. 理気剤	35	total	469

Fig. 20. Classification of Chinese Herbal Formula

Fig. 20 に方剤について同じく分類名と方剤数を示す。これらの分類法は、基本的には、中国の中医薬大学や中医学院で広く使われている「中薬学」と「方剤学」の教科書と同じものである。

まず生薬について議論されたが、ここで大きな問題になったのは生薬の局方名 (pharmacopeia name) のラテン語表記の各国での違いである。例えば人参を薬局方の中で、日本や韓国のように *Ginseng Radix* と表記する国もあれば中国やベトナムのように *Radix Ginseng* と表記する国もある。どちらがラテン語として正しいのであろうか？ ドイツから来た薬学出身で、著名な中国医学の医史学者の Paul Unschuld によれば、ラテン語は彼の専門領域でもあり、双方とも正しいとのことである。

またこのプロジェクトのメンバーは各国の伝統医

学の臨床家が多く、薬系の人はあまり多くない。各国の薬局方は各国の薬局方委員会が作成する国家的ドキュメントであり、それに反するようなことを会議の参加者は決めることはできないとなったのである。

大方の意見としては、生薬・中薬についても決められないのであるから、処方名・方剤名についても決めるのははばかれるということで、この生薬と方剤名については、将来の課題となった。

筆者はこの議論に参加し大変興味深く感じた。この種の中国医学系の分類は、ある生薬や処方には必ずひとつの分類に収まり、2つ以上の分類になることはないことに気が付いた。これは、複数のコードが付いてしまうという HATC コードとは違う。HATC コードは、まず解剖学的臓器名、例えば消化器系や呼吸器系から分類が始まり、次の段階が、治療的・薬理学的分類である。このためにある薬に2つ以上の分類コードが付いてしまう。これに対し、中国医学系の分類体系は、「解表」や「清熱」など、機能を主としているために分類がユニークに決まるのである。

ただし約20の分類名には、日本であまりみかけないものも存在する。だがそのうち約半分は日本でもある程度漢方医学を勉強したものには理解可能なものである。

このいわば「東アジア伝統薬分類体系」(east Asian herbal classification) はうまく育てれば、世界的な分類法になる可能性がある。それを、HATC コードと組み合わせリンクして、UMC のシステムに組み込むことも将来は考えられる。

9. Forum for the Harmonization of Herbal Medicines (FHH)

先の ATC はもともと WHO ヨーロッパ地域事務局 (WHO Office for Europe; EURO) が関係していたものが、その後 WHO 本部が担当し現在は世界的なプロジェクトになったものである。一方、IST は WHO 西太平洋地域事務局 (WHO/WPRO) のプロジェクトである。

ここで紹介する FHH は、もともと WHO/WPRO が企画したもので2002年に始まったものであるが、現在は、日本、韓国、中国、ベトナム、シンガポール、オーストラリアの6カ国に香港が加わり、「6+1」で実質的に運営されている。その名称は、

日米 EU を主にして 1993 年から動いている「日米 EU 医薬品規制調和国際会議」(International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use: ICH) から harmonisation の用語を借り、WHO 西太平洋地域事務局の管理する国の間で生薬・漢方薬の種々のハーモナイゼーションを行おうというものである。なお ICH は英語で harmonisation だが、FHH は米語で harmonization となっていることに留意されたい。

Fig. 21 に示すように、現在、3つの分科会(Sub-committee)がある。Sub-committee I は用語と標準化、Sub-committee II は品質保証と情報、Sub-committee III は 2005 年から始まった副作用(adverse drug reaction)である。詳しい活動はソウル大学天然物科学研究所が管理している website (<http://www.fhfm.net/>) からみることができる。

この FHH は、2年単位で活動しており各単位の終わりに国際フォーラムを開催している。筆者は呼ばれて、2004年9月の上海での First HFF International Forum, 2006年11月の東京での Second FHH International Forum など、HATC の世界的な動きとそれに対応した日本の現状について報告した。副作用についての他の国からの報告もあったが、通常の西洋薬の副作用自発報告制度も十分には整備されていない国が多く、初期的發展段階、まだこれからというところである。

ただし漢方製剤に毒性を持つ物質が含まれて事故が起きるといった緊急的な状況への対応には、この FHH のネットワークは十分機能している。

FHH: early stage in pharmacovigilance

FHH established in 2002

Sub-committee I:

Nomenclature and Standardization

Sub-committee II:

Quality Assurance and Information

Sub-committee III

Adverse Drug Reaction (since 2005)

Fig. 21. Forum for the Harmonization of Herbal Medicines (FHH)

10. CONSORT extension for herbal medicines

CONSORT 声明 (CONSORT Statement) は世界的な「エビデンスに基づく医療」(evidence-based medicine: EBM) の流れの中で 1996 年に作成されたものである。

ランダム化比較試験 (randomized controlled trial: RCT) を雑誌に投稿する際に、チェックリストを用いて必要な項目が記載されているかどうかを確認し、同じチェックリストを雑誌編集部や査読者も使うシステムである。また組み入れられた試験参加者の脱落などを明示するためのフローチャートの論文への掲載が要求される。これらによって RCT 論文の質向上、さらには RCT そのものの質向上を期待するものである。

2001年に改定され現在は、22項目からなっている。多くの世界的な医学雑誌は投稿規定でこの CONSORT 声明を取り入れ、著者が使うことを要求している。各国語に翻訳され、web (<http://www.consort-statement.org>) で公開されている。Fig. 22 に日本語訳の一部を示す。

このアイディアは種々の方向に発展した。1つは、RCTに限らず他の研究デザインでの同様なチェックリストの作成である。メタアナリシス、観察研究、非劣性試験、などに展開した。これらの日本語訳をまとめた本が現在、出版準備中である。⁸⁾

もう1つの流れは、広く相補代替医療 (complementary and alternative medicine; CAM) の領域でのチェックリストの開発である。特に「介入」(intervention) についてより詳しく書きその論文に記載されたエビデンスの使用可能性を高めるものである。鍼の STRICTA 声明 (<http://www.stricta-statement.org>)

項目番号 Section and Topic	no.	結論 Conclusion	備考 Remarks
タイトル Title and Abstract	1.	参加者のどのような介入に割り当てられたか (ランダム割り当て)、ランダム化されたか (ランダム化)、ランダム化されたか (ランダム化)。	---
はじめに Introduction	2.	科学的背景と合理的根拠 (rationale) の説明。	---
参加者 Participants	3.	参加者の選定条件とデータが収集された状況 (setting) の説明。	---
介入 Interventions	4.	各群に割り当てられた介入の明確な説明 (実施) についてどのように実施されたか。	---
目的 Objectives	5.	特定の目的に留意。	---
アウトカム Outcomes	6.	明確に定義された主要および二次的アウトカム評価項目。全ての評価項目には、測定の方法と測定方法、観測の精度、評価者のトレーニング。	---
サンプルサイズ Sample size	7.	どのようにサンプルサイズが決められたか、または決定されたか。中間評価と中止基準の説明。	---
ランダム化 Randomization	8.	割り付け順序を生成した方法。割り付けに介入を加えている場合 (例、ブロック化)。割り付けはその詳細を要す。	---
割り付けの隠蔽 Allocation concealment	9.	ランダム割り付けの隠蔽方法 (例、番号封筒法、中央記録簿法)。各群の割り付けが明らかになるまで割り付け順序が隠蔽されていたかどうかの検証。	---
実施 Implementation	10.	割り付け順序を生成したか、割り付け順序を介入 (Intention) したか、割り付け順序を各群に割り付けたか。	---

Fig. 22. Consort Statement in Japanese

ta.info) では、針の太さや刺入の深さ、また鍼師がどの領域で、どの程度の臨床経験があるかなども記載するようになっている。

ハーブ関係でも動きがあり、1つは単味の生薬について、2006年3月に Gagnir らによって発表された。⁹⁾ここでは、生薬の植物名、部位、加工法、品質管理の方法などの記載が求められている。

同年5月には香港の Bian らにより、方剤を含み広く中薬 (Chinese Herbal Medicines; CHM) についてのものが報告された。¹⁰⁾22項目を63項目に拡大し、配合理由、弁証論治の内容など中国医学システムに応じた項目が含まれている。

これらは、CONSORT 声明が拡張してできたチェックリストということで CONSORT extension と総称される。手にした臨床研究の論文のエビデンスがどの程度のものか？ そのエビデンスを目の前の患者に使えるのか？ といったユーザー指向の考えに基づくものである。行政は関与しないが、論文発表の段階で、そのハーブ・生薬がどのようなものかなどを記載に標準化し、いわば学術情報の流通の段階での品質管理を行おうとするもので、今後、大きな発展が期待される。

11. ICH M5: Data elements and standard for drug dictionaries

先に述べた ICH は基本的に新薬開発のためのガイドラインを作成するものであり、Quality, Safety, Efficacy, Multi-disciplinary の4つのカテゴリーに分けて作業が進んでいる。このうち Multi-disciplinary (複合領域) の5つ目のプロジェクトで、M5 Data elements and standard for drug dictionaries (医薬品辞書のためのデータ項目及び基準) と称するプロジェクトのうちで herbal substance (植物由来の物質) や herbal preparation (植物製剤) が、2.2.2 Active Ingredients Controlled Vocabulary (有効成分管理用語集) の項で議論されている。

現在、この M5 トピックは 2008 年 2 月現在 step 3 の段階である。Step 3 は step 2 でできた draft に対するパブリックコメントを求めるものである。日本版への締め切りは 2005 年 9 月 16 日であり、現在 step 4 の最終版作成へ向けての作業が進んでいるところである。Step 2 の内容は、website からみることが出来る (www.ich.org/日本語は http://www.pmda.go.jp/ich/ich_index.html)。

ICH M5 step 2 (10 May 2005)

2.2.2 Active ingredients controlled Vocabulary

Definitions: An active ingredient is defined as a substance that alone or in combination with one or more other ingredients produced the intended activity of a medicinal product

Herbal substances will be mapped on the following principles:

- Botanical scientific name according to the Latin binomial system (genus + species);
- The author (e.g., Linnaeus, abbreviated L.) if known;
- The plant parts (if known); and
- The process (when applicable, and if known)

Herbal preparations will be mapped on the basis of the standardized treatments (for instance extraction, distillation, expression, fractionation, purification, concentration or fermentation) as described in the official Pharmacopoeia of the three regions. For extractions, the solvent will also be specified.

<http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html>

Fig. 23. Herbal Substances and Preparation ICH M5 step2

Fig. 23 に英文の方を示す。ラテン語による植物名、部位、加工法などを記載することになる。

なお、ICH は先に述べたように新薬開発を中心としたプロジェクトであり、一部市販後の副作用調査も含まれるが、この M5 の医薬品辞書で herbal substance や herbal preparation が含まれているのは、漢方薬の新薬開発を目的にしたものではない。臨床試験のプロトコルや症例調査票 (case report form; CRF) で、併用薬としての漢方薬が記載される場合があるが、それが有効性や安全性に関係している場合がある。そこでそれらの記載法を標準化する必要があるというのが理由である。

12. ハーモナイゼーションのハーモナイゼーション

上記した5つのほかにも、国際標準化機構 (International Organization for Standardization; ISO) での動きもあり、知り得る範囲でこの種のハーモナイゼーションの国際的なプロジェクトは全部で6つである。用いる介入の「性格表示」(characterization) をどうするかについてのプロジェクトともいえる。Fig. 24 に示す。

このようにハーモナイゼーションに係わるプロジェクトが同時並行で動いている現状であり、これらのハーモナイゼーションのプロジェクトのハーモナイゼーション (H²) も必要と考えられる。

これらの間でいくつかリンクが取れているものもある。HATC を担当する UMC は、英国のキュー植物園 (Royal Botanical Garden, Kew) と協力関係

Projects in characterization of herbal medicines

1. Uppsala Monitoring Centre / HATC
2. WHO/WPRO International Standardization of Terminology (IST)
3. Forum for Herbal Harmonization (FHH)
4. CONSORT extension for herbal medicines
5. ICH M5: Data elements and standards for drug dictionaries
6. ISO (International Organization for Standardization)

⇒ Harmonization of harmonization

Fig. 24. Relevant Projects on Harmonization of Characterization of Herbal Medicines

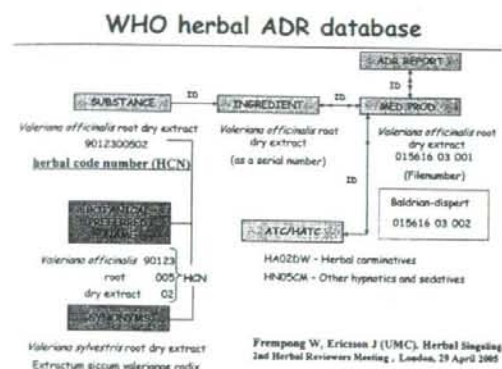


Fig. 25. WHO Herbal ADR Database

にある。UMCのVigibaseに入るハーブなどの名称の確認をキュー植物園が担当することになっている。Fig. 25に示すWHO herbal ADR databaseのコンセプト図の左にherbal code number (HCN)と称する10桁のコードがある。植物名が5桁、部位が3桁、製法・剤形が2桁である。これらはキュー植物園が担当するのである。ICH M5にもキューからメンバーが入っている。またUMCはISOとも関係している。筆者もHATC、FHHなどの動きに関係している。

ただしこれらのH²はそれほどうまくいっている訳ではない。先に紹介した、HATCで一緒に活動しているオランダのDe SmetとH²が必要だと意見が一致し、2007年12月に一緒にキュー植物園を訪問し現状調査したが、組織的・資金的問題がありそ

れほどスムーズには進んではいない。

筆者はアジアのまた中国文化圏・漢字文化圏の人間として感じるのは、各国の状況の多様性である。先にリスク評価はリスク認知から始まると述べたが、リスクを認知するためには、有害事象・副作用情報の収集がまず必要である。

日本は、毎年約3万件の副作用報告が厚生労働省に集まる。このうちUMCへ報告されるのはそのうちの約20%を占める「直接報告」すなわち医療機関などから直接、厚生労働省へ報告されるもののみである。残り約80%の「企業報告」はUMCへ送られていない。医薬情報担当者(MR)が関与する「企業報告」のほうが通常、情報の質が高いとも考えられるが現時点ではそれが世界的には利用されていないのだ。生薬・漢方薬についても同様である。

これには、報告するには、全部、英語化、ローマ字化しなければならずその手間が大変という理由がありその解決に向けて作業が進行中とのことである。また現在では、先に紹介した2005年のStandard Kampo Formula Nomenclature (SKFN)が使われるようになったが、それ以前に一部ではあるがUMCに送られていた漢方薬の副作用情報は、用語が統一されておらず、全体的な解析のためにはSKFNとのマッピングの作業が必要である。

中国からは、多くのADR reportがUMCに届いているとのことであるが、中薬や方剤に関しては、用語の標準化やコード化がなされていないため、活用できない状態にある。ただし国家食品薬品监督管理局(State Food and Drug Administration; SFDA)はUMCにスタッフを送りワークショップに参加させたり、また国内でもこの領域の教育をすでに開始している。

韓国は近年増加傾向にあるが、ADR reportが十分には集まっていない。特に生薬・韓薬については少ない。これは韓国の西医師と韓医師からなるパラレルな医療システムに由来する。韓医師は病院勤務は少なく多くは開業医である。韓国はすべての医療機関が保険診療機関であるが混合診療が認められている。韓医師の収入の多くは煎じ薬を自費払いで用いることでなり立つ。また患者も煎じ薬を好むところがある。このため、患者からの評判を重要視する韓医師は副作用報告をすることを好まないのである。典型的なunder reportingの状態である。

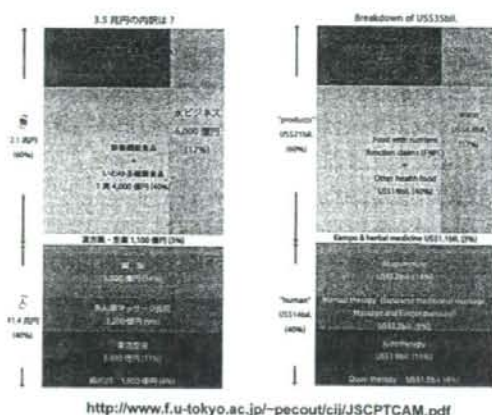


Fig. 26. Cost of Complementary and Alternative Medicine (CAM) in Japan

このような各国の状態の理解の下にハーモナイゼーションや、H²のプロジェクトを進める必要があるのである。

Fig. 26に日本の代替医療のコストの推計とその内訳のグラフを示す。このうち今回、述べたのは、生薬・漢方薬の領域でコストで約1000億円である。広く「健康食品」と呼ばれる領域は約2兆円と巨大なマーケットをなしている。¹¹⁾ ここにはサプリメントが含まれる。この領域のリスクに関する対応、レギュラトリーサイエンスは、リスクの認知・評価・管理すべての段階でまだ未発達段階にある。

13. おわりに

リスクの考え方の基本、認知・評価・管理について述べた上で、ハーブ・生薬・サプリメントという世界的な領域に対応する、いくつかの国際プロジェクトを紹介してきた。日本の生薬・漢方薬の領域でのレギュラトリーサイエンスは、筆者が世界各国でみたところトップレベルの水準にある。これはこの領域が法的に「医薬品」とされているため、基本的には、西洋薬と同じレベルで、リスクの対応がなされるためである。ただし黄芩含有製剤への対応で述べたように、漢方薬という複数の生薬からなり立つ特徴を持つ医薬品に対する対応はまだ十分といえない。

日本は、生薬・漢方薬が広く用いられ、世界水準にある医薬品のリスク対応システムを持つ国である。今回のテーマである、ハーブ・生薬・サプリメントの領域で世界の範となるリスク対応のシステムを開発し、レギュラトリーサイエンスを発展することが望まれる。それは日本国内でできる大きな国際貢献となろう。

REFERENCES

- 1) Uchiyama M., Tsutani K. (Ed.), "Development of Regulatory Sciences: Aiming the Forum among Regulator, Academia and Industry," Elsevier Japan, Tokyo, 2004 (in Japanese).
- 2) MacGrigor F. B., Abernethy V. E., Dahabra S., Cobden I., Hayes P. C., *Br. Med. J.* **299**, 11156-11157 (1989).
- 3) Yafune A., Tsutani K., *Rinsho Yakuri*, **27**, 635-645 (1996).
- 4) "Pharmacogenetics: Towards improving treatment with medicines," Geneva. CIOMS, 2005. p.106 (Japanese translation is available).
- 5) Lindquist M., Edwards I. R., *Lancet*, **349**, 1322 (1997).
- 6) "Guidelines for ATC Classification and DDD Assignment 2007," WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Oslo, 2007.
- 7) Tsutani K., *Kampo Med.*, **56**, 534-547 (2005).
- 8) Nakayama T., Tsutani K., "International Rules for Reporting Clinical/Epidemiological Research," Lifescience, Tokyo (in press) (in Japanese).
- 9) Gagnier J. J., Boon H., Rochon P., Moher D., Barnes J., Bombardier C., *Ann. Int. Med.*, **144**, 364-367 (2006).
- 10) Bian Z. X., Moher D., Dagenais S., Li Y. P., Wu T. X., Liu L., Miao J. X., Song L., Zhnag H. M., *J. Chin. Integr. Med.*, **4**, 233-242 (2006).
- 11) Tsutani K., "Alternative medicine and economics," *Ido no Nippon* (in press) (in Japanese).

第59回日本東洋医学会学術総会
学会シンポジウム

生薬の安全性をめぐる

座長：米田 該典・吉崎 文彦

- | | |
|----------------------------|-------|
| 1. 日本における生薬中の不純物、残留物とその安全性 | 合田 幸広 |
| 2. 残留農薬による汚染の実態調査 | 田上 貴臣 |
| 3. 残留農薬に関する日本漢方生薬製剤協会の取り組み | 佐々木 博 |

キーワード：生薬、生薬製剤、農薬、残留化学物質

On the Safety and Reliability of the Crude Drugs

Chairperson : Kaisuke YONEDA, Fumihiko YOSHIKAZI

- | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| 1. Assessing Quality of Crude Drugs Obtained in Japanese Market on Harmful Contaminants and Residues | Yoshihiro GODA |
| 2. Survey of Pesticide Residues in Crude Drugs | Takaomi TAGAMI |
| 3. Self-imposed Standard of Pesticide Residues and Survey of the Actual Implementation to Kampo Products and Conventional Crude Drug Products | Hiroshi SASAKI |

Key words : crude drug, crude drug preparation, pesticide, residual of chemical substance

米田 本シンポジウムは、「生薬の安全性をめぐる」ということにさせていただいております。このテーマの目的というか、取り上げました背景は、先般来、食の安全ということが大きく取り上げられていまして、生薬も基本的に同じような出発点にあるだけに、大丈夫なのかという会員の方々からの問い合わせが数多くありました。そこで、学術総会の開催を機会に、生薬の安全性をシンポジウムのテーマとして取り上げましょうとさせていただきまして、

ところが、この準備をしておりますと、つい先般、学会場内でも募金をやっておりますが、中国四川省で大地震がございました。大地震のことも加わって、生薬の供給の安定性はどうかののだと。「供給は安全なの?」「今後も安心して使うことができるの?」「今回の事態は将来的に影響はないの?」という問い合わせも沢山ございました。

地震の影響に関しましては、正直に言います、現状がどうか、確かな把握はできておりませんから、われわれとしては対応ができておりません。しかし、一昨日の総会におきまして、学会といたしましても、その問題については情報収集やその解析などあらためて対応することの承認をいただいておりますので、地震によることは一応今回の分とは別の問題にさせていただきたいと。

そこで、当初の主題であります「安全性」の中でも一番大きな問題になってくるのは、化学物質からなる異物や残留物、特に農薬等のことだろうと思うのです。それで、今日のお話の中心がほとんど農薬になってくるだろうということで、シンポジウムを進めさせていただきたいと思っております。

本日は3人の先生方にお話をいただくことになっております。最初は、現在農薬等をはじめとして、生薬の安全性についてどのような法的な規制があって、その現状につきまして、国立医薬品食品衛生研究所の生薬部長でいらっしゃる合田先生にお願いしました。合田先生には、東洋医学会も度々お話をお願いしておりますので、皆さん方はご存じだと思います。

それから、お二人目は、大阪府立公衆衛生研究所の田上さんです。いろいろな検査をするときに、生薬のもともとの流通量が多いという大阪の現場にあって、実際はどのような状態にあるのだということもお話しいただければと思います。

最後に、実際にそれを使って製剤するという立場

から、日本漢方生薬製剤協会の方の佐々木さんをお願いしております。

それで、お話しいただいた後、すぐにご質問いただくということも可能ですが、後であらためてお三方にご質問等をいただくという形の二段構えで進めさせていただきます。演者の先生方に最後までお残りいただくのは申し訳ないのですが、その点、ご協力をよろしく願いたします。

では、最初に、「日本における生薬中の不純物、残留物とその安全性」というテーマで、合田幸広先生をお願いをしたいと思います。先生のご経歴等に関しましては、要旨の84ページの下に略歴を書いてございます。あらためてご紹介するまでもないということで、端折っては申し訳ないのですが、ご勘弁いただきますようお願い申し上げます。では、先生、よろしく願いたします。

日本における生薬中の不純物、残留物とその安全性

合田 幸広

国立医薬品食品衛生研究所生薬部

おはようございます。国立衛研の合田でございます。吉崎先生、米田先生、この会にお招きいただきまして、どうもありがとうございます。それでは早速「日本における生薬中の不純物、残留物とその安全性」ということで発表させていただきます。

生薬の品質と安全性に影響を与える生薬中の不純物には、今、農業の話がメインと言われたのですが、有害金属と無機物、それから難分解性有機物、これは元農薬ですけれども、それにマイコトキシン、生物性異物等がございます。これはWHOの分類に従ってまして、ほかに残留物として農薬、燻蒸剤等がございます。WHOでは基本的に不純物と残留物を明確に分けています。

日本で使用されるほとんどの生薬は、基本的には日本薬局方(JP)によってその品質と安全性が担保されています。JPでは、これらの不純物、残留物のうち、重金属とヒ素、有機塩素系農薬につきまして各条で個別規制をしております。さらに生薬総則で生物系の異物と、燻蒸剤についての規制を示してございます。

われわれは、日本の生薬の実態に合った不純物や残留物の規制を考えるという目的で、平成15年より何とかお金を取りまして、日本における生薬中の不純物、それから残留物の実態調査を行ってきております。本報告では、これらの結果を紹介するとともに、安全性について考察をしていきたいと考えております。

まず、農業に関する実態調査です。これは、平成15年度の厚生労働科学研究費で行いました。この手の実態調査というのは、日本ではあまり広く行われにくい、なかなか大学の研究費というのでこういうものを作って頂けるわけにはいきませんので、われわれのところぐらいしかやりようがないのだらうと思います。

生薬というのは天産物ですし、各メーカーさん皆

さん、いろいろな産地から入手される。それから、自社の農場から入手されるなどいろいろありますので、一つの生薬を調べただけでは適切な評価はできません。実際にこの研究の際には、様々なメーカーより日本全国で購入しまして一つの生薬について大体10~11種類ぐらいの試料を集め、生薬11種類について農薬の分析を行いました。

生薬11種は、これまで過去に農薬の検出例があるというものを選択しております。対象農薬としまして、有機塩素系農薬、有機リン系農薬、ピレスロイド系農薬を分析します。分析は、ここに挙げたような通常の分析法ですけれども、非常に大事なものは、われわれの分析は全部回収率も検討しているということです。それで、例えば海外に私が行きまして、海外の規制を見ますと、海外の規制というのは、規制値だけはあるのですが、ちゃんと分析について添加回収率までやって、個別の農薬についてちゃんと分析ができるということを確認しているわけではないのです。われわれは、少なくともやった農薬について全部添加回収率を見て、ちゃんと分析ができるということを確認してやっております。

これでやりましたところ、有機性の塩素系の農薬で検出率46%、有機リン系は26%、ピレスロイド系は23%でした。これを見ますと、一見検出率が高いように思うのですが、実は、農薬につきましては、多数の農薬を幅広く見ているわけです。例えば有機リン系は22種の農薬について分析しています。それで、微量でも出てきた場合、たった一つでも出てきた場合も検出例としておりますので、このぐらいの値が出ているわけです。

こういうデータに基づきまして、まず15局で、有機塩素系の農薬の規制対象を拡大いたしました。規制した方がいいだろうと思われるものについては拡大したということです。それからもう一つ、後で佐々木さんの方からお話があると思いますけれども、日漢協の方でも自主規制をしていただくという形で、この成果を実際の現場に反映させていただいております。

具体的に例を示しますと、ここに挙げていますように、例えば甘草ですと、11検体中の2検体に有機塩素系農薬が出ておりますし、それから、例えば陳皮だと11分の5とか、こういう形で検出されております。

この中で、例えば人参、センナではこれまで0.2ppmというのが規制値でしたけれども、この時の実験対象の生薬では、陳皮では2検体、枇杷葉1検体、黄耆1検体、遠志1検体。それから、総BHC量では、遠志1検体が、0.2ppmを超えております。

これを見ますと、使用部位にかかわらず、要するに生薬は、葉っぱを使っているもの、樹皮を使っているものも、それから、根茎を使っているものもありますけれども、生薬の使用部位にかかわらず、満遍なく、検出例が分布していることが判ります。これはまさに土壌汚染に由来しているということで、どこかの生薬を栽培する際にこういう農薬を使っていたわけではないということがよく分かる例です。

こういう残留塩素系農薬というのは、WHOの分類では難分解性有機物に分類されておまして、農薬としての使用は当然禁止されていますが、常に土壌汚染の影響で一定の割合で検出します。この例は、当然ながら食品でも起こります。食品では、衛研の食品部でトータルダイエツト調査というものずっとやっています。日本人の1日の食品群別摂取量を基にして、実際にマーケットバスケット方式で全部市場から毎回買ひまして、食品に合わせて一部調理もし、その試料について毎年、様々な対象物について分析をしております。そうしますと、どのぐらいの残留物や不純物を常に食品から人間が食べているか、日本人が食べているかが分かるのです。

私はちょうど1995年から1999年にこれに関与しておまして、そのときのデータですと、総BHCが0.16 μ g、総DDTが0.54 μ gというのが1日に食品から日本人が摂取する量だということになっております。これは、ADIに対する割合で0.026%、0.22%という値です。最近の例を聞きましたら、2006年の例が一番新しいということで、総BHCが0.064 μ g、総DDTが0.33 μ gですから、私がやっていたときよりは半分ぐらいに小さくなっています。有機塩素系農薬は土壌汚染ですから、どんどんと少なくなってきましたので、そういうものだろうと思います。ただ、見ていただきたいのは、このぐらいの量はどなたでも常に食品から取っているということです。

こういうデータを基にしまして、実際に生薬の安全性を考えてみます。生薬中に先ほどの規制値、0.2ppmが入っているとすると、1日の使用量は、例えば補中益気湯ですと、2g使いますから、エキス

にすべて農薬が抽出され、残留するとして、0.4 μ gを補中益気湯の中から取る形になります。ところが、実際、生薬というのは、浸剤、煎剤、またはエキス剤に使用しますから、そういうものに対しては、移行率がござります。この移行率は、富山医科薬科大学の北澤先生が既に論文で出されておまして、有機塩素系農薬は大体10~32%が移行すると報告されております。そうしますと、実際には大体最大0.1 μ gの有機塩素系の農薬が煎液に移行するだろうと考えられます。

これは人の食品からの平均摂取量ですが、こういう数字から見ますと、食品として流通するものと大きく変わらない摂取量です。最も残留塩素系農薬濃度が高い生薬を使用したとしても、食品からの平均的な摂取量のプラスアルファとして同じ程度の量、言い換えれば全体として倍量が摂取されるということになります。一番多いものでもそのぐらいしか入らない。実際の食品からの摂取量にはばらつきが多いわけですから、生薬から摂取する量は食品から摂取する量のばらつきのなかに吸収され、安全性に対しては特に問題ないだろうと考えることができます。

食品として流通する生鮮柑橘類、枇杷の規制値がどちらも0.2ppmと具体的になされていることも考え合わせましても、多分問題ない。また特に大事なものは、食品の規制値というのは、これは生鮮でございまして、一方、生薬である陳皮などは乾燥品だということです。乾燥品ということは、重量的には大体5~10倍ぐらいに濃縮されていますので、見た目の検出される数値が大きくなるということも頭に入れておいていただきたいと思います。

次に、中国と日本の有機塩素系農薬の検出率の比較を行ってみました。これは最近になりましてこういう論文が、「Journal of Health Science」に出ました。この論文に基づきなせが ppb と ppm を分からない某雑誌社の記者さんが、変なセンセーショナルな記事を出されました。明らかに数値を3けた間違えた発表を週刊誌に出されています。また、この論文では、一つ一つの検体の検出値を書いていませんので、データをまとめるのに変な統計を取っていますので、JHSは何でこんな論文を採用したのかと思うところもあるのですが、一つだけ使えるデータがありまして、検出率です。われわれが既に分析しました黄耆と甘草で農薬をどのぐらい検出しているか。分析法

もほぼ同じですので、検出感度の差はないのだろうと思います。そうしますと、日本の検出率は、述べ検出率で16%なのに、中国では33%。それから、甘草も日本が4%で中国が20%ということで、ほぼ同時期の分析でこのぐらい検出値が違う。やはり日本の生薬は、中国で実際に流通している生薬よりは、日本の生薬問屋さんやメーカーさんがよく検査されて入れられているので、こういう具合に検出率が少ないものが入っているということが分かります。

それから、われわれの実験で有機リン系農薬が検出されたものを見ていただきますと、蘇葉とか陳皮とかというのは、ほとんど全検体で出てきます。また、このように果皮や葉部を用いる生薬で特異的に検出される度合いが高いということは、実際に栽培時に使用されているものが検出されていると考えることができます。有機リン系農薬は、現実的に生薬を栽培する際に使用されているということです。既にこの具体的なデータは「医薬品研究」で北海道衛研の佐藤先生との共同研究として報告させて頂いています。

次に、検出されました農薬の個別の安全性について考えてみます。今回検出された農薬に関しまして、すべてのものの最高濃度をここに挙げております。蘇葉1検体だけにかかなり高濃度の1.7ppmのパラチオンメチルが出ました。それから、陳皮6検体で1.1から0.5ppmのメチダチオン、同じく陳皮で0.9ppmのフェニトロチオン、甘草1検体0.6ppmのフェニトロチオン、陳皮1検体0.3ppmのキナルホスという数字が出ています。それ以外はすべて0.3ppm以下の検出です。

この辺の特に高いものだけを取り上げてみまして、その安全性を考えてみます。

食品での残留基準を見ますと、紫蘇の場合にはパラチオンメチルで1ppmと設定していますので、この1.7ppmは食品の安全性基準を超えるのではないかとということが、一瞬見た目では思ってしまうところ。ところが、実際には生薬というのは、先ほども申しましたように乾燥物です。生薬の規定は、乾燥原料で水分は13%以下であるのにかかわらず、実際の紫蘇の水分含量というのは、日本の食品標準成分表では87%ということになっています。ここで換算しますと、少なくとも6.7倍以上の濃縮が行われていると計算できます。生薬の場合には、生鮮のもの

と比較してこれだけ実際にはより水分を飛ばしていますので、検出された農薬の見た目の濃度は高くなるということです。実際にそのことを考えてみますと、1.7ppmのバラチオンメチルも、少なくとも生の蘇葉として流通していた場合には、食品の安全性基準に充分対応した濃度しか入っていないことが分かります。

同じようにフェニトロチオンでも、メチダチオンでも、食品の残留基準と比べますと、それよりはずっと下回る数字だということ、どの生薬でも食品の残留基準は少なくとも満たしているということが分かります。

さらに1日の摂取量を考えてみます。食品の摂取量調査の場合には非常に項目が多いので、分析対象としては代表的な農薬しかやっておりません。マラチオンの場合には、1日の平均摂取量は、0.15 μ gが1995年から1999年、2002年から2006年になりますと、数字が1.01 μ gにぼんと上がります。このようにマーケットバスケット方式で試料をあつめると、たまたま買った食品の中に1試料でもその農薬含量が多いものが入っていると数字が上がってしまいます。こういうところで数倍の変動は食品の分析で出てくるのは当たり前だという具合に考えていただければと思います。従って、大まかに見ると、サブマイクログラムからマイクログラムオーダーが1日平均摂取数だろうということが分かります。

一方、マラチオンにおいてADIが0.02mg/kg体重/dayと出ていますし、バラチオンメチルの場合にも0.015mg/kg体重/dayということになっております。従って、両者のADIはかなり近いということが分かります。一方でバラチオンメチルについては、平均摂取量が推定されていませんので、同じ有機リン系農薬であるマラチオンの平均摂取量に基づいて考えてみます。

蘇葉の中にバラチオンメチルが1.7ppm。先ほどの非常に高い含量ですけれども、1日の使用量が2g、これは半夏厚朴湯エキスや柴胡湯エキスの場合、蘇葉2gとなっておりますので、この量で計算をしますと、エキスにすべて農薬が抽出されて残留されたとすると、3.4 μ gの農薬が入ってくるということです。ところが、実際には煎液について分析をしますと、28%しか移行しないということが分かります。こういう煎液の実験をするのは、実は非常に難しい

わけです。何が難しいのかといいますと、間違いなく農薬が入っている生薬を見つけるのが大変なので、いわゆる添加実験で後から農薬を加えたのでは正しい移行率が分かりません。この生薬には間違いなく農薬が入っているという生薬を使ってやっています。そうすると、先ほどの高いバラチオンメチルが入った生薬をわれわれは持っていますので、それを使って分析をしています。そうしますと、28%の移行率ということが分かりました。これに基づいて計算しますと、3.4 μ gの28%ですから、1日0.95 μ g程度煎液から摂取することになり、この量は、マラチオンの近年の1日平均摂取量程度だということが分かります。それを考えますと、非常に高い農薬濃度の蘇葉を処方したまま使ったとしても、食品からの類似の農薬の1日の平均摂取量と同じぐらいのものを取るということになり、言い換えれば摂取量が倍になるということです。ADIを考えると、このレベルで摂取量が倍ということであれば、リスクはあまり考えなくても良いと言えることになります。別な言い方をすれば、生薬からの農薬の摂取量は、食品からの摂取量のばらつきの中に隠れてしまうのではないかとこの具合に考えております。

漢方処方煎液ではどのぐらい農薬が移行するかということとわれわれは具体的に煎液を作ってやっております。補中益気湯の場合にはどうか。これは先ほど言いましたように、すべて最初の農薬はスクリーニングをしまして、その持っているわれわれの生薬のセットの中で特に農薬含量が高いものを使って具体的に各処方煎液を煎じまして、某社の卓上の煎じ器でわれわれは全部煎じています。これは、それでどのぐらい農薬が残るかということを示しているものです。

特に高いものとして、先ほどのバラチオンメチル、蘇葉由来のものが28%残っていますけれども、どれを見ていただいても30%以下です。多くは十何%程度が煎液に存在し、残りは残渣と揮散してしまうということが分かっています。実は、医療用の漢方エキス製剤の場合には、さらにこれにスプレードライがございますので、もっと農薬は飛んでいくということが想像されます。その実験は、実際に今年やっております。

以上示しましたように、生薬中の農薬に関する安全性は、通常流通している食品中の農薬の安全性と

同じように、ひとつひとつ科学的にリスクを評価していいのではないかと考えております。

次に、残留二酸化硫黄について話をさせていただきます。これはもう既に日本食品化学学会誌に報告をしておりますけれども、国内の24の生薬につきまして、これも幅広く5社の生薬、これは医療用のものもございまして、一般用のものもございまして、そういうものをすべて入手しまして、分析を行っております。対象に選びましたものは、韓国等の情報から、残留二酸化硫黄がある可能性があるという生薬です。こういうものを分析します。

このような生薬を購入しますと、見ただけで例えばこういう極端に白い生薬があるのです。生薬の場合には、市場で白い色に近いものが良品とされている場合がありますが、分析してみますと、確かにこういう白いものは残留二酸化硫黄濃度が高いということが分かります。

分析データを詳しく見ますと、今挙げました、貝母、山薬、天麻につきましては、分析を行った5社ともすべて残留の二酸化硫黄があるということが分かります。メーカーによっては特に白いものを要求していない場合もあるようで、残留濃度がそれほど高くないものもありますけれども、この辺の生薬は、常に残留二酸化硫黄があるということが分かります。どのメーカーがゼロに近いかということはないのです。一方で、会社と生薬の組み合わせによって、ある会社では二酸化硫黄が入っているものが、他の会社では入っていない場合もあるということが分かります。

1000ppmを超える大量の二酸化硫黄を検出したものは、ここに挙げています山薬、天麻、貝母の3品目ですけれども、それ以外にもここに挙げております、葛根、生姜、天門冬、桔梗、百合、桑白皮、連翹の7品目において500ppmを超える製品があるということが分かっております。一方、この辺の生薬は日本ではほとんど二酸化硫黄が検出されないということが分かりました。同じ生薬でも全く検出されないものと高い残留量を示すものが混在して、販売会社によって違いがあることが分かります。

山薬、貝母等は日本では白色に近い美しいものが良品とされているため、漂白を目的として硫黄燻蒸が行われているのではないかとということが考えられています。中国では、これはあちこちからも指摘さ

れていますけれども、乾燥や防虫・防カビ等の目的で、硫黄燻蒸が行われております。それからもう一つ、生薬を乾燥する際に、燃料として硫黄含量の高い石炭、例えば亜炭などを用いることも残留二酸化硫黄の原因ではないかと考えられます。

これは実際の食品の規制値です。カンピョウの場合には漂白をするという目的で、亜硫酸ナトリウムが使用されており、その結果非常に高い二酸化硫黄の残留基準が設けられています。二酸化硫黄そのものというのは、水に溶けた場合それほど危険なものではありません。従ってこういう高い規制値もありますけれども、一応、一般的な食品としての規制値は30ppmという数値です。食品の規制値と比較した場合、先ほどのように高い1000ppm以上のものが出たものについて、もしかするとアレルギー等の関係がございまして、規制を考えていく可能性があるのかもしれない。一方で、規制をしますと、全品検査になりますから、そのように法的に規制していくより、自主的に二酸化硫黄濃度が低い生薬を入手していただくというのが適切なかもしれません。

今度は不純物の話です。不純物とは、もともと生薬にどうしても入っているものです。これも18年から厚生労働科学研究費で、われわれのところで行っております。ヒ素、カドミウム、重金属について、ここに挙げました生薬につきまして実態調査をしております。分析方法は、ICP-MSも使っておりますし、原子吸光も使っております。いろいろな方法でちゃんとできるということを確認しております。水銀もこういう高感度な水銀特有の分析法で分析しております。

生薬中のヒ素は、ここに挙げましたように、細辛とか乾姜で、非常に高い濃度が検出されるということが分かります。ただし、こういう数値は出ているのですが、食品中のヒ素含量と比較した場合には、これは見た目が高いので、先ほどから何度も言っていますけれども、水分含量を考えると、野菜の含有値と実はあまり変わらないだろうということが分かります。WHOが定めました無機ヒ素のPTWIを考えますと、体重50kgの人の場合には、1日当たり平均107 μ gは食べてもいいだろうということになっています。一方で、もっとも高いヒ素濃度3.81ppmを持つ竜胆を使った竜胆瀉肝湯を考えますと、1日

の生薬の使用量が1から1.5gで、 $1.5g \times 3.8ppm$ で $5.7\mu g$ となり、PTWIの5%程度を生薬から摂取するということになります。5%というところかなり影響がある数字かもしれません。ですから、先ほど農薬の問題というのを言われましたけれども、安全性の面で実はどうしても我々が考えなければいけないのは、農薬より、このヒ素、さらに次に申し上げるカドミウムであるかもしれません。

次に、カドミウムの話です。カドミウムも、これは細辛と黄連、沢瀉、莪朮につきまして、特にWHOのガイドラインの0.3ppmの基準値を超える含量の資料が存在しております。特に細辛は、どの品目も高い数値が出ております。一方で、黄連は国産品は低濃度なのですが、中国産のものは高い数字が出ておまして、ここに出ておりますこの高い数字は全部中国産のものであります。また沢瀉、莪朮は全品で高い含量を示しております。

カドミウムの安全性を考えてみます。カドミウムの場合、体重50kgの人では1週間で $350\mu g$ が許容摂取量と考えられています。実は日本は多くの場所で土壌にカドミウムが高濃度に含まれています。それで、日本産のものを摂取する米が常に食品では問題になっています。農林水産省では、例えば米の場合に0.4ppmを上限値として、それ以上の含量があるものは非食用という形にしています。一方で、生薬の場合でも、このように1ppmのカドミウムを含有する生薬という場合には確かにございます。このような生薬5gを使用しますと、生薬からのカドミウムの1日の摂取量は $5\mu g$ で、この生薬を1週間使うと許容値の10%を生薬から摂取するということになってしまいます。さらに米のカドミウム含量が高い訳ですので、日本人は実はカドミウムの場合には、健康に影響がないだろうと考えられるところのリスク範囲のぎりぎりのところを実はもう食べていることになります。そうしますと、それプラスアルファがまた生薬から入るという状態になります。

一方で、KFDA、韓国では今0.3ppmという改定案を出していますが、一律0.3ppmでやってしまうと、生薬の流通を考えたとき非常に難しい状態になると思います。日本人の場合ベーシックな食料で非常に高いものを取っていますので、その辺を考え合わせながら規制を考えていかなければいけないのだらうと思います。

水銀は、0.1ppm以上検出されたものは細辛1検体のみで、普通のICP-MSで分析しますと、まず検出されません。より感度の高い分析法でやりますとわずかに検出されることがあるということです。ところが、1検体だけ0.25ppmという水銀が検出されているのですが、食品衛生法で定められた魚介類の総水銀を考えますと、これは0.4ppmで、魚を食べるよりはこの細辛を食べていた方が安全だということになります。従って、水銀については特に規制を考えなくていいのではないかと分かります。

次に鉛です。日本における主な食品中の鉛含有量は1ppmでございまして、WHOの生薬の不純物ガイドラインでは10ppm以下、KFDAの改正案では5ppmという形になっています。日本の生薬の場合には、現在の公定法が比色法であり、その結果、規制値が数十ppmとなっています。10ppm、30ppmという値です。あと、生薬製剤も同様の規制値が設けられています。比色法ですから、個別の重金属を測っているわけではなくて、重金属全体として測っています。鉛以外に常にバックグラウンドで出てくるのは、銅が多く、その銅も含めた形で測っているわけです。

今回は、分別でやっておりますので、鉛そのものを測っています。これを見ますと、細辛で5.67ppmと非常に高いものがあることが分かります。乾姜でも2.44ppm、それから、莪朮が5.92ppm、これは非常に高いです。細辛、乾姜、莪朮が高いことが分かります。黄連も同じように中国産のものはある程度の含量を常に示します。実は昨年度の買い上げ調査というのでしょうか、行政試験で、日本の生薬・漢方製剤の重金属について、都道府県のご協力を得まして、取去しまして調べました。そうしますと、1検体だけ非常に高い重金属含量が出まして、さらに調べますと鉛が多く入っていました。その商品は、回収をさせましたけれども、やはり生薬の場合に、こういう鉛が入ってくる製剤がたまにはあるのだということが分かりました。特に細辛とここに挙げておりますような乾姜、それから黄連というのは非常に重要な生薬ですが、そういうものの中で高い含量を示す可能性が分かりましたので、これらの生薬やこれらの生薬を含む製剤の規制を今後どうするかということを考える必要があると思います。

それから、生姜ではすべて0.2ppm以下だったのですが、乾姜を分析しますと、おしなべて濃度が高い。これは、結局乾姜に修治する段階で重金属が増えている可能性を考えていけないということが判りました。乾姜は、ほかの金属も測っていますけれども、クロム濃度も非常に高く、この辺を考えますと、やはり亜炭等で何か乾燥させて、それで重金属が増える可能性があり得るのかなと思っています。

まとめです。生薬そのものは医薬品で、食品とは摂取量が異なります。また、乾燥品ですから、単純に含量を食品と比較できません。さらに摂取形態、それから服用方法も生薬の場合にはそのまま摂取するのではなくて、多くの場合には、煎じた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。ですから、単純に食品の規制値と生薬の規制値を同じにすべきではないということです。

さらに天然物ですので、わずかな使用部位の差によって残留物、不純物含量が異なる点も問題となります。一方で、エキス剤の場合になりますと、いったん溶液になりますので、ほぼ均一になりますけれども、こういう生薬の個体をやりますと、わずかな部所の違いで明らかに数値が異なりますので、その辺のところも難しいところ。平均濃度や検出率で見れば、われわれは非常にたくさんの検体をやっておりますので、その検体の中でそういうばらつきは抑えられているという具合に考えていただければと思います。

一部の生薬では、生体に影響を与える可能性のある濃度の不純物が含まれている場合が確かにございます。こういうものは、特に国際的な動向も踏まえながら、食品の規制値やPTWIを考慮して、個別含量規制を行う必要があるかもしれません。個別含量規制というのは、要するに重金属という形で大まかに規制するのではなくて、鉛なら鉛、カドミウムならカドミウムという形で規制をしていかなければいけないかもしれないと思っております。

それから、国民の保健への影響を考えたときに、生薬最大の消費先である上、残留物、不純物含量が均一化し、ロットまわりの管理が容易な漢方エキス剤での規制というのが実際には一番広くカバーできるかもしれないと思っております。以上です。どうもありがとうございました。

米田 どうもありがとうございます。先ほど、質問の時間を二段階方式でと申しあげましたのですが、皆さん方のご反応を見ておりますと、残りの方のお話を伺った後で最後にまとめさせていただこうかと思えます。先生、どうもありがとうございました。また後ほどお願いいたします。

吉崎 続きまして、大阪府立公衆衛生研究所の田上貴臣先生にお願いいたします。演題は、「残留農薬による汚染の実態調査」でございます。先生のご略歴については、要旨集の85ページの下の所に載っておりますけれども、大阪薬科大学をご卒業なされた後、大阪府立公衆衛生研究所に入られまして、現在はそこの食品医薬品部薬事指導課でご活躍中の、特に農薬などの分析に関しては、若手研究者で実績を挙げておられる方でございます。それでは、先生、一つよろしくお願いいたします。