

200940050A

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

漢方処方製剤の安全性及び同等性の評価並びに生薬の
品質確保と国際調和に関する研究

平成21年度 総括・分担研究報告書

(H21-医薬-一般-004)

研究代表者 合田 幸広

平成22(2010)年3月

目 次

I . 総括研究報告書

- 漢方処方製剤の安全性及び同等性の評価並びに生薬の品質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. 生薬及び漢方処方の安全性と有効性に関する研究

合田 幸広

漢方処方の日本薬局方原案作成に関する研究

- 合田 幸広 15

防風通聖散製剤を用いた使用実態調査研究

- 合田 幸広・鄭 美和 17

定量 NMR (qNMR) による日本薬局方試薬の定量規格化の検討

- 合田 幸広・細江 潤子 63

NMR スペクトルを用いた多変量解析による生薬の品質評価の検討

- 合田 幸広 79

桂枝茯苓丸中のボタンピ成分ペオノールの血中濃度測定条件の検討

- 鎌倉 浩之・堀井 周文 89

2. 漢方処方製剤の同等性の評価に関する研究および漢方処方の安全性と有効性に関する研究

袴塚 高志

当帰芍薬散加附子の品質評価に関する研究

- 袴塚 高志101

甘露飲処方による薬物排出トランスポーターの発現抑制に関する研究

- 袴塚 高志119

腸内細菌 *Clostridium perfringens* の生育及び代謝に影響を及ぼす漢方処方の研究

- 袴塚 高志125

エキス収量による漢方製剤の品質評価に関する研究

- 袴塚 高志143

3. 生薬中の不純物に関する研究

鎌倉 浩之

生薬中のヒ素, カドミウム, 鉛及び水銀の実態調査

- 鎌倉 浩之173

4. 生薬の薄層クロマトグラフィー情報の集積と公開に関する研究

木内 文之

-179

5. 生薬の品質確保と国際調和に関する研究	
川原 信夫	
生薬及び漢方処方味の認識に関する研究	
川原 信夫195
第7回 Forum for the Harmonization of Herbal Medicines (FHH) 国際会議に関する報告	
川原 信夫205
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サイコの TLC 条件検討―	
川原 信夫231
III . 研究成果の刊行に関する一覧表237

厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療器機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

漢方処方製剤の安全性及び同等性の評価並びに生薬の品質確保と国際調和に関する研究

研究代表者 合田幸広 （国立医薬品食品衛生研究所 生薬部長）

研究要旨 本研究は、一般用漢方処方製剤の安全性・有効性の評価方法、医療用漢方処方製剤に関する後発品の承認に関する問題、漢方処方原料である生薬の品質確保と標準化の問題等、漢方処方や生薬について、どのように安全性や有効性を担保し、品質をどのように保証するかという行政上の諸問題に直接対応するための研究である。また、Western Pacific Regional Forum for the Harmonization of Herbal Medicines (FHH)に直接関与することで、生薬に関する国際調和にも貢献することを目的としている。このような目的の下、本年度は以下のような、一般用漢方処方製剤の安全性と有用性に関する研究、医療用漢方処方の同等性に関する研究、漢方処方の安全性・有効性に関する研究、生薬の品質確保に関する研究、生薬の TLC 情報の集積と公開に関する研究、生薬の国際調和に関する研究を行った。

一般用漢方処方製剤の安全性と有用性に関する研究では、近年一般用漢方処方製剤として売り上げが伸びている処方に防風通聖散を対象とし、平成 21 年度は実行委員会を組織し、現在までに班会議を 4 回実施し、4 社の市販製品を使用して AUR を実施することを決定、調査計画書、調査記録票、調査協力者日誌、調査説明書、同意書等の内容についても確定し、手法等について国立医薬品食品衛生研究所の倫理委員会の承認を得た。

医療用漢方処方の同等性に関する研究では、同等性品質評価指標のひとつとしてエキス収量を想定し、局方収載処方を中心として、国内主要生薬・漢方メーカー 5 社の生薬を用い、17 処方及びそれらを構成する 37 種類の生薬の凍結乾燥エキスを調製し、そのエキス収量（収率）を測定した。その結果、生薬及び処方のエキス収率の会社間のバラツキは、概して小さく、さらに、漢方処方エキス収量の実測値は、個々の構成生薬のエキス収量から予測される理論値と良い一致を示した。この事実は、エキス収量が明確な生薬を構成原料とする限り、得られる漢方処方エキスのエキス収量は予測可能であることを意味し、エキス収量（収率）が、局方における新たな品質評価指標として、また、医療用漢方製剤後発品の同等性評価の指標として適用できる可能性が示された。さらに、指標成分の血中濃度測定に関する研究では、ポタンピの成分ペオノールについて血中濃度測定条件の検討を行い、LC-MS を利用した分析法を確立した。

漢方処方の安全性、有効性に関する研究では、本年度は、*Clostridium perfringens* に顕微鏡観察画像における細菌占有面積より細菌増殖度を計測するアッセイ系を適用し、効能・効果として下部消化管への作用が謳われる処方を中心にスクリーニングを行なった。その結果、増殖を顕著に抑制する処方として、黄連解毒湯、乙字湯、桂枝加芍薬大黄湯、三黄瀉心湯、滋血潤腸湯、紫根牡蛎湯、小承気湯、大黄甘草湯、大黄牡丹皮湯、大柴胡湯、桃核承気湯及び麻子仁丸が見出され、その構成生薬に関する検討より、*C. perfringens* の大黄に対する感受性は極

めて高いことが判明した。また、当帰芍薬散加附子について、確認試験法及び成分定量法を確立するとともに、甘露飲の安全性及び有効性について検討し、タンパク質レベルでも wogonin が Caco-2 細胞の薬物排出系トランスポーターMRP-2 の発現を抑制していることを確認した。

生薬の品質確保に関する研究では、ガジュツについて、医薬基盤研薬用植物資源研究センター種子島研究部栽培品及び市場品のカドミウム含量の差について検討した結果、基盤研栽培品では、市場品で観測された高カドミウム含量を示さず、WHO ガイドラインの基準値 0.3ppm を満たすことが判明した。また、カンキョウの部位別の重金属含量について検討したところ、外皮部と、内部では、明らかに外部の重金属含量が高いことが判明したが、カンキョウにおけるカドミウム、鉛の内部含量は、従来測定したショウキョウ（外皮去り品）の含量と比較して、より高いことが明らかとなった。また qNMR に関し、定量的に値付けをされた標準品を使用し、生薬の指標成分の定量分析に使用する試薬について予備実験を行った結果、NMR 上のどのシグナルを優先して定量値を設定するかルール作りを行うことが重要であることが明らかとなった。さらに、NMR スペクトルデータの多変量解析が生薬の品質評価に有用であるかを検討するため、予試験として半夏と天南星の CD₃OD 抽出エキスについて検討した結果、両者は明瞭に区別可能であることが判明した。また、味認識装置を用い、局方収載の「ブシ」の識別の可能性について検討を試みた。その結果、各ブシは全般的に塩基性苦味後味が強く検出された他、酸性苦味、塩味及び旨味も検出されることが判明し、修治別に「ブシ」の味が明確に異なることから、味により、識別可能なことが明らかになった。

また、生薬の TLC 情報の集積と公開に関する研究では、日漢協、日生連、東薬工、東京生薬協会、試薬協会の協力の下、16 生薬について市場流通生薬を幅広く収集し、2 種類のプレートを用い確認試験で用いられている薄層クロマトグラフィーを実施し、画像データの集積を実施した。また、TLC のメーカーにより、Rf 値が変化することを確認するとともに、特に展開時間がかかるブタノール系の溶媒を用いた場合、展開距離 7cm で十分に生薬の確認情報が得られ、分析時間を 55%に短縮できることが明らかとなった。

生薬の国際調和に関する研究では、大連で開催された Western Pacific Regional Forum for the Harmonization of Herbal Medicines (FHH) の Sub-committee III 及び香港で開催された FHH の Standing Committee に参加し、生薬製剤中に違法添加された成分について情報交換のシステムの予備検討を行うことに同意するとともに、日局改訂作業の進捗状況、日本の漢方製剤の ADR システム、局方におけるクリーンアナリシス等について発表を行った。

研究分担者

主任研究官

木内文之 慶應義塾大学薬学部教授

川原信夫 (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

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

A. 研究目的

本研究は、一般用漢方製剤の安全性・有効性の評価、医療用漢方製剤に関する同等性に関する問題、漢方製剤原料である生薬の品質確保と標準化の問題等、漢方製剤や生薬について、ど

のように安全性や有効性を担保し、どのように品質を保証するかという行政上の諸問題に対応するための研究である。また、Western Pacific Regional Forum for the Harmonization of Herbal Medicines (FHH)に直接関与し、生薬に関する国際調和にも貢献する。

研究代表者らは、これまで一般用漢方製剤のAURによる有用性評価を提唱し、すでに市販3製剤につき同法が有用性評価法として十分に利用可能であることを示している。本研究では、さらに安全性確保の視点も加え、昨今、急激に販売量が増えた製剤を対象としAURを実施する。また、漢方処方に対し、腸管上皮細胞のトランスポーターや腸内細菌相に対する影響を指標にして安全性・有効性を検討した例はない。また、従前の研究で、局方収載8処方について広く原料生薬を入手、生薬を個々に抽出した場合と処方として抽出した場合で、抽出総エキス量はほとんど変わらないことを明らかにし、生薬の同等性評価上、抽出エキス量で代表される一次代謝物量が重要であることを示している。本研究では、対象処方を拡大するとともに、主要な二次代謝成分を対象として同等性確認のため血清中に指標成分が検出可能であるかどうかを検討する。また、日本流通生薬の不純物に関する広範囲な実態調査は、研究代表者のグループのみで行われており、本研究では、諸外国等の情報を参考にしながら引き続き、不純物含量の差等について検討を行うものである。さらに、生薬や漢方製剤の品質確保と標準化を目的とし、生薬の基原、確認試験、定量法等について検討を行う。また、TLC情報の集積と公開に関する研究では、局方収載等を念頭に収集された生薬市場品の多様性とマーカ化合物の関係を視覚情報として公開する目的で行う。また、

FHHの活動を支援することで、日本の漢方製剤・生薬に関する情報を世界に発信する。

以上、本研究は、重層的な視野で漢方製剤や生薬を、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ものである。

B. 研究方法

B-1 一般用漢方処方製剤の安全性と有用性に関する研究

これまで行われてきた「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)」で確立された手法を参考にして、調査計画書、調査説明・同意書、エントリー確認票、調査記録票、調査協力者日誌、調査協力者記録票、勧誘のためのポスターの準備を行った。調査を行うに当たり、事前に、研究班員に事項について検討を頂き、研究班会議を4回(6月30日、8月6日、10月16日、12月15日)開催し、個別の内容について議論を行い、最終的に上記配布物の原稿を確定し、印刷物としての準備を行った。また、研究班会議では、AURを実施する時期、実施薬局、実施体制、使用製剤等についても検討を行った。さらに、以上の印刷・配布物の原稿を添付し、国立医薬品食品衛生研究所倫理審査委員会倫理審査申請書を作成し、同委員会の審査を受けた。

B-2 医療用漢方処方の同等性に関する研究

エキス収量による漢方製剤の品質評価に関する研究では、生薬を煎じる際には、ウチダ和漢薬製のらくらく煎を用い、煎出液の凍結乾燥はFREEZE DRYER FDU-830(東京理化工業)を用いて行った。煎出液のスプレードライはスプレードライヤーSD-1000(東京理化工業)を用い、

煎出液の遠心分離は KUBOTA 高速冷却遠心機 6500 で行った。

また、指標成分の血中濃度測定に関する研究では、桂枝茯苓丸構成生薬のひとつであるボタンピの成分ペオノールについて LC/MS を用い、条件検討を行った。まず、ペオノールの分析方法の検討及び抽出条件の検討を行った。さらに、内標準として合成したペオノール d_3 を用いて検量線の直線性、定量限界の測定及び血漿を用いた添加回収試験を行なった。質量分析装置 (MS) は LCMS-2010A (島津製作所) を使用した。ソフトは LCMS Solution Ver.2.04 Su3H3 (島津製作所) を使用した。

B-3 漢方処方 of 安全性、有効性に関する研究

腸内細菌の生育及び代謝に影響を及ぼす漢方処方の研究で用いた腸内細菌の基準株 *Clostridium perfringens* JCM 1290 は、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た。生薬を煎じる際には、ウチダ和漢薬製のらくらく煎を用い、煎出液の凍結乾燥は FREEZE DRYER FDU-830 (東京理化) を用いて行った。オートクレーブには MAC-601 (東京理化) を用いた。培地のガス噴射法による窒素置換は、嫌気性培養装置 AG-2 (三紳工業) により行った。嫌気グローブボックスは米国 COY 社の製品を用いた。pH の測定は、簡易 pH メーター Twin pH (HORIBA) 及びストライプ pH 試験紙 (PEHANON) を用いた。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。OD₆₀₀ 測定には、NanoDrop ND-1000 (Thermo Scientific) を用いた。スクリーニングの対象処方及び生薬としては、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して 37 処方を選択し、その

水煎出液の凍結乾燥エキスを得て本スクリーニング系に適用した。また、上記 37 処方の構成生薬 53 種についてもスクリーニングを行った。

新一般用漢方処方の品質確保等に関する研究では、本年度、当帰芍薬散加附子を対象とし、品質評価に関する研究を行った。当帰芍薬散加附子構成生薬 (芍薬、白朮、沢瀉、加工ブシ、当帰、川芎、茯苓) はウチダ和漢薬より日本薬局方規格のものを購入した。生薬確認試験の検討における標準化合物として、paeoniflorin, atractylenolide III, alisol A 及び benzoyl-mesaconine hydrochloride を和光純薬より購入して用いた。順相シリカゲル TLC プレートは、MERCK 社のシリカゲル 60F₂₅₄ HPTLC を用いた。

漢方処方による薬物排出トランスポーターの発現抑制に関する研究では、処方として、新一般用漢方処方の手引き案 (改訂版) において新規追加処方である、甘露飲を選択した。分化 Caco-2 細胞が培養されているインサートの培地に対して、Wogonin エタノール溶液を添加し 6 時間あるいは 24 時間インキュベートした後、培地を除去し、細胞に Lysis Buffer を加えて溶解した。ついで、タンパク質の電気泳動及びブロッティングを行った後、抗 MRP2 抗体による免疫染色を実施した。次いで、MRP2 検出済みの膜より抗体等を剥がし抗 β -actin 抗体によるリプロービングを行った。

B-4 生薬の品質確保に関する研究

生薬の不純物に関する研究で用いたガジュツは、医薬基盤研薬用植物資源研究センター種子島研究部の圃場栽培品及び標準栽培品を使用した。収穫後、スライスしたのち、送風乾燥したものを主に外皮の部位と内部とに分け、粉碎し試料とした。カンキョウは、選別が容易であった市場品 2 試料を用い、外皮を含む部位と

内部とに分け、粉碎し試料とした。粉碎試料 0.1 g をポリテトラフルオロエチレン製分解容器に入れ、これに硝酸を加えた後、密封し灰化し、冷後、水を加えて検液とし、ICP-MS 測定を行った。

定量 NMR (qNMR) の測定は、既報 (杉本ら, 日食化誌 16(1), 28-33, 2009) にほぼ準拠し行った。日本薬局方用試薬としては、和光純薬製, honokiol, geniposide, baicalin, puerarin, (*E*)-cinnamaldehyde を用いた。cucurbitacin B は、沖縄県衛生環境研究所が単離したものを使用した。

NMR スペクトルを用いた多変量解析による生薬の品質評価の検討では、使用生薬として、形態での生薬の区別が難しい半夏及び天南星を選択し、その重メタノール抽出エキスについて、JNM-ECA800 (Jeol) を用い、以下の条件で測定を行った。non-spin; temp., 25°C; scans, 32; x-offset, 5 ppm; x-sweep, 30 ppm; relaxation delay, 5 sec. さらに、得られたスペクトルについて、重メタノールに由来するピークを除いた 0-6 ppm の範囲から水及び重溶媒ピークを除いた積分値を 100 とした時の各積分値を 21 区間に分け、計測した。主成分分析 (principal component analysis; PCA) 及び Soft Independent Modeling of Class Analogy (SIMC 法) は、Pirouette (Infometrix) を用いて行った。

生薬の味認識に関する研究では、各種ブシ 47 検体を実験材料として用いた。これらのブシは加工 (修治) 法により次のように 4 種に分類した。すなわち、「ブシ 1」(PAR 1) 13 検体、高圧蒸気処理を施されたタイプの「ブシ 2」(PAR 2-a) 12 検体、加熱処理を施されたタイプの「ブシ 2」(PAR 2-h) 11 検体及び「ブシ 3」(PAR 3)

11 検体である。原形及び刻みのものは粉碎し、No. 50 ふるい (300 µm) を通して中末以下とした粉末を実験に供した。本研究で用いたブシ検体はブシの局方収載原案作成に関するワーキンググループより恵与され、残余は独立行政法人医薬基盤研究所薬用植物資源研究センター筑波研究部に保管されている。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。各味要素を検出するための脂質膜センサは、COO, AE1, AAE, CT0 及び AN0 の 5 種類のセンサを用いた。

B-5 生薬の TLC 情報の集積と公開に関する研究

生薬の確認試験を日常的に行っている生薬関連会社の担当者を中心とする研究班を組織し、TLC の画像データを集積する際の、色の再現性を担保する方法、TLC の画像データを集積する際の色の再現性を担保する方法、展開距離と R_f 値の再現性について検討を行うと共に、検討生薬の確認試験条件の再検討を行った。生薬は、色調確認のための予備試験用として、ウイキョウ、オウゴン、エンゴサク、ビワヨウ、クコシを、異なった製造者の TLC データの比較及び展開距離によるデータの比較のために、オウゴン、オウバク、オウレン、カンキョウ、カンゾウ、コウボク、ジコッピ、シャゼンソウ、テンモンドウ、トウガシ、マオウ、マクリについて広く市場品を集めた。

B-6 生薬の国際調和に関する研究

第 7 回 FHH Standing Committee (香港, 11 月 26-27 日), Sub-committee III (大連, 9 月 24-25 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。

〈倫理面への配慮〉

漢方処方の使用実態調査研究（AUR）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の研究倫理審査委員会の許諾を得るとともに遵守すべき規準に従う。また、ヒト試料を用いる研究では、「ヒトゲノム・遺伝所解析研究に関する倫理指針」等、遵守すべき規準に従い、国立医薬品食品衛生研究所の研究倫理審査委員会での審査を受けて実施する。また、現段階で動物実験を行う予定はないが、もし使用する必要が生じた場合には、各所属機関の動物実験倫理委員会の定める規定に則り、動物愛護上の配慮を行う。また、他の研究においても、倫理面の配慮が必要な場合には、同様に十分に討議し、遵守すべき規準に従う。

C. 結果・考察

C-1 一般用漢方処方製剤の安全性と有用性に関する研究

対象処方としては、近年一般用漢方処方製剤として売り上げが伸びている処方に防風通聖散を選択した。日本漢方生薬製剤協会との連携のもと、医師、大学研究者、元厚生労働省安全対策課長等で実行委員会を組織し、現在までに班会議を4回実施し、ツムラ、ロート製薬、クラシエ製薬、小林製薬の各製品を使用して AUR を実施することを決定、調査計画書、調査記録票、調査協力者日誌、調査説明書、同意書等の内容についても確定し、手法等について国立医薬品食品衛生研究所の倫理委員会の承認を得た。新たに発出された「一般用漢方製剤承認基準」では、漢方の「証」の概念に対応し、効能・効果等の項に、内服するすべての処方に「しば

り」として、使用されるべき体質傾向や症状が記載された。本研究では、「防風通聖散」の「しばり」を調査前に確認するために、これまでの AUR にない、新たな資料として、専門医の指導のもとで「エントリー確認票」を作成した。本確認表は、下痢気味、体力の程度、体の冷えやすさについてフローチャート式の質問に回答することによって、調査協力者が防風通聖散の適応証であるかどうか確認するものである。一方、これまでの AUR の際には調査記録票において、「調査協力者の理解度」、「調査実施計画書の遵守状況」の調査項目が存在していたが、本項目は、パイロット実験での必要項目であり、本研究は確立された手法であると判断されたため、調査事項から外すこととなった。

C-2 医療用漢方処方の同等性に関する研究

エキス収量による漢方製剤の品質評価に関する研究では、現行の日本薬局方（第15改正第二追補まで）に記載されている処方を中心として、国内主要生薬・漢方メーカー5社の生薬を用い、17処方及びそれらを構成する37種類の生薬の凍結乾燥エキスを調製し、そのエキス収量（収率）を測定した。また、黄連解毒湯、大黃甘草湯、芍薬甘草湯、葛根湯及びその構成生薬については、スプレードライエキスも調製し、凍結乾燥エキスとの比較を行った。その結果、生薬及び処方のエキス収率の会社間のバラツキは、概して小さく、さらに、漢方処方エキス収量の実測値は、個々の構成生薬のエキス収量から予測される理論値と良い一致を示した。この事実は、エキス収量が明確な生薬を構成原料とする限り、得られる漢方処方エキスのエキス収量は予測可能であることを意味し、エキス収量（収率）が、局方における新たな品質評価指標として、また、医療用漢方製剤後発品の同

等性評価の指標として適用できる可能性が示された。

また、指標成分の血中濃度測定に関する研究では、桂枝茯苓丸構成生薬のひとつであるボタンピの成分ペオノールについて血中濃度測定条件の検討を行ったところ、検出器に質量分析計 (MS) を使用し、0.02%トリフルオロ酢酸 (TFA) 添加 50%アセトニトリル溶液を移動相とすることで、絶対注入量として 30.45 pg / 10 μ L まで分析可能であることが判明した。また、除タンパク操作に炭酸ナトリウムを用いることにより、ペオノールを効率良く回収することが出来た。今後、本結果をもとに、ペオノールの血中濃度推移について、検討する予定である。

C-3 漢方処方 of 安全性、有効性に関する研究

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、これまでに *in vitro* 培養した腸内細菌 *Lactobacillus 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増殖度を計測するアッセイ系を構築し、*L. reuteri* の増殖に影響を与える処方を見出している。本研究では *Clostridium perfringens* に本アッセイ系を適用し、効能・効果として下部消化管への作用が謳われる処方を中心にスクリーニングを行なった。その結果、*C. perfringens* の増殖を顕著に抑制する処方として、黄連解毒湯、乙字湯、桂枝加芍薬大黄湯、三黄瀉心湯、滋血潤腸湯、紫根牡蛎湯、小承気湯、大黄甘草湯、大黄牡丹皮湯、大柴胡湯、桃核承気湯及び麻子仁丸が見出され、その構成生薬に関する検討より、*C. perfringens* の大黄に対する感受性は極めて高いことが判明した。

当帰芍薬散加附子は、婦人薬として汎用され

る当帰芍薬散の類方であり、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」において一般用漢方処方「210 処方」への追加収載を提案されている。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について検討した。その結果、7 種類の当帰芍薬散構成生薬のうち、芍薬、白朮、沢瀉及び加工エシについて順相 TLC を用いた確認試験法案を確立した。また、paeoniflorin 及び atractylenolide III を指標成分とした逆相 HPLC による成分定量法案を確立した。

漢方処方による薬物排出トランスポーターの発現抑制に関する研究では、最終濃度 40 μ M の Wogonin で処理した Caco-2 細胞における MRP2 のタンパク質発現をウェスタンブロットにより解析した。その結果、検出感度は低いが、Wogonin 処理前に発現が確認された MRP2 タンパク質は、Wogonin 処理後 6 時間では明らかに発現が低下することが判明した。この間、エタノールで処理した対照細胞では、MRP2 の発現量は Wogonin 処理前と変わらなかった。また、細胞内タンパク質全体の指標として観察した β -actin タンパク質の発現量も変わらないことを確認した。従って、Wogonin 処理した Caco-2 細胞において、MRP2 の発現はタンパク質レベルでも低減することが判明した。以上、本事実、漢方処方の有効性の理解において、また、併用薬物及び食物成分等との相互作用という安全性の観点から重要であると考えられた。

C-4 生薬の品質確保に関する研究

これまで市場に流通する生薬中のヒ素及び重金属の含量を測定し、それらの実態の把握を行ったところ、ガジュツでは、メーカーによらずカドミウム含量の高い一方、同じ植物を原料とするショウキョウとカンキョウでは、修治の違いによってカドミウム及び鉛含量が異なる

ことが判明している。そこで、ガジュツについては、圃場栽培品及び標準栽培品と市場品の結果を比較し、栽培条件の違いの影響を検討した。また、カンキョウについては、刻み生薬を部位ごとに選別し、比較を行い、外皮の処理の違いの影響を検討した。その結果、ガジュツのカドミウム含量は、圃場栽培品、標準栽培品共にWHOガイドラインの基準値0.3ppmを満たし、市場品で普遍的に観察された高カドミウム含量を示さなかった。従って、市場品では高値で検出される傾向にあったカドミウムが栽培条件によっては、コントロール出来る可能性が示唆された。今後、国産の医薬品原料であるガジュツについて、引き続き金属含量測定を行い、オウレンの様に、重金属含量が、国産品で明らかに低いかどうか検討する予定である。またカンキョウでは、ヒ素、カドミウム及び鉛において、外皮を含む部位の方が内部と比べて3倍から10倍程度高い値を示した(2試料の平均値:ヒ素2.7倍、カドミウム6.1倍、鉛4.2倍)。水銀は検出されなかった。しかし、従来測定したショウキョウ(外皮去り品)の含量と比較した場合、カンキョウにおけるカドミウム、鉛の内部含量は、より高いことが判明した。1ロットの生薬片を観察すると、外皮部を含む生薬片の割合は、内部の生薬片より、明らかに少ない。これは、生姜乾燥物より、1片が5mm程度の生薬片を調製した場合、当然のことである。従って、生薬全体の金属含有値を考えると、内部片の方が、よりその含有値に貢献しているものと考えられる。従って、カンキョウでこれら有害金属含量が高いのは、単に外皮を含むという理由だけで説明されるのではなく、修治過程において、これらの含量が増える何らかの原因があるものと推定された。カンキョウの場合、蒸さ

れる際や乾燥されるときに、燃料として重金属を含有する石炭が使用される可能性が高い。また、乾燥時間は、植物の根茎をそのまま乾燥するショウキョウより、蒸したものを乾燥するカンキョウの方が、より長時間必要であるものと考えられる。カンキョウにおいて、修治過程で金属含量が増える原因として、上記のような可能性が考えられる。

日本薬局方試薬等を用い、定量NMR(qNMR)が、成分含量測定用試薬を定量規格化するため利用可能であるか検討を行うとともに、利用する場合における課題の抽出を行った。様々な純度の試料について複数の溶媒系でqNMRを測定した結果、一定のルールの下、qNMRにより成分含量測定用試薬を定量規格化できることが確認された。但し、日本薬局方に使用する試薬として最終的な値付けを行う場合、qNMR測定後、どのようなルールでどのシグナルに基づき、値付けを行い、純度表示を実施するか、議論に基づいたコンセンサスが必要であるものと考えられた。また、その場合、試薬の純度を考慮しながら、qNMRの対象とするシグナルを選択していくことが重要であるものと考えられた。

NMRスペクトルデータの多変量解析が、生薬の品質評価に有用であるかを検討するため、予試験として、半夏と天南星のCD₃OD抽出エキスのNMRスペクトルデータの多変量解析を行った。その結果、両者は本手法により、明瞭に区別可能であることが判明した。今後、検体数を増やし、今回の結果の普遍性を確認すると共に、より明瞭な判別が可能な解析条件を検討する必要がある。また、普遍性が確認出来た場合には、両者の区別に寄与する成分を同定し、TLCやHPLCなどの汎用機器を利用したより平易な判別法の確立が望まれる。

生薬の味認識に関する研究では、有毒生薬であるため試験者の安全性を考慮して性状の項にその味を規定していない「ブシ」について、味認識装置による識別の可能性について検討を試みた。その結果、各ブシは全般的に塩基性苦味後味が強く検出された他、酸性苦味、塩味及び旨味も検出されることが判明した。また、これらの強く検出された味要素に関して、加工（修治）法ごとの特徴を検討すると、以下の特徴が認められた。すなわち、1. 塩基性苦味後味について、PAR 1 及び高圧蒸気処理を施されたタイプの PAR 2-a は塩基性苦味後味の値が非常に低いのに対し、加熱処理を施されたタイプの PAR 2-h 及び PAR 3 は塩基性苦味後味の値が高い。また、PAR 1 と PAR 2-a を比較すると、後者の方が塩基性苦味後味の値がより低い傾向がある。2. 酸性苦味及び塩味について、PAR 1, PAR 2-a 及び PAR 2-h と比較して、PAR 3 はこれらの値が高い。3. 旨味について、PAR 1, PAR 2-a 及び PAR 3 がコントロールに対して正の値を示すのに対し、PAR 2-h は負の値を示す。以上、本研究の遂行により、局方品の各「ブシ」について、それぞれの加工（修治）法の違いが「ブシ」の味へ影響を与えていることが示唆され、これらの塩基性苦味後味、酸性苦味、塩味及び旨味の強さの違いから「ブシ 1~3」について、味認識装置を用い識別可能であることが明らかとなった。

C-5 生薬の TLC 情報の集積と公開に関する研究

日本薬局方に規定されている薄層クロマトグラフィーによる生薬の確認試験について、代表的なクロマトグラムを画像データとして集積し一般に公開するために、日漢協、日生連、東薬工、東京生薬協会、試薬協会の協力の下、生薬の確認試験を日常的に行った、生薬関連会

社の担当者を中心とする研究班を組織し、データ収集に際しての問題点並びにクロマトグラムの再現性等に関する検討を行った。クロマトグラムの色の再現性については、色見本を添えてデータを収集することにより、相対的に色の再現性を確保することとした。薄層板のメーカーにより Rf 値が変化するかを、1-ブタノール/水/酢酸(100)混液を用いる確認試験について検討した結果、Merck 社製プレートと Wako 社製プレートでは、酸性物質の Rf 値が大きく異なることが明らかとなるとともに、ジコッピとシヤゼンソウでは、局方に規定されている Rf 値と実際に観察された Rf 値の差が大きいことが明らかになった。そこで、これらの問題点を解決するための検討を行い、確認試験の改正案を作成した。また、現行の確認試験では1-ブタノール/水/酢酸(100)混液を用いる場合、展開に2時間程度を必要とするが、展開距離を現行の10cm から7cm に変更することにより、確認試験自体には何の影響も与えず、必要とする時間を約55%に短縮することができることを明らかにした。

C-6 生薬の国際調和に関する研究

Sub-Committee I の活動の成果に基づき、従来の日本の局方において展開溶媒にクロロホルムを用いているサイコに関して詳細な検討を行った。この結果、中華人民共和国薬典及びベトナム薬局方の有害試薬を用いない試験条件でも指標成分が検出可能であることが確認され、局方の試験法について改正を行った。さらに、今回は全ての局方においてクロロホルムが使用されているニンジン及びコウジンに関して有害溶媒を使用しない確認試験法の検討について検討を行い良好な結果を得、Standin-Committee で報告を行った。また、日本が提唱したクリーンアナリシスについて、ベトナム及び香港においても、順次実行されている

ことが Standing-Committee で報告された。また、Sub-committee III での議論に基づき、新たに、Standing-Committee で、生薬製剤に意図的に混入される医薬品成分に関して、セッションが開催され、このような製品についてメンバー間で試験的に決められた様式を利用して情報交換を行うことが同意された。また、IRCH に対する FHH のフォーカルポイントとして、FHH の secretariat が適切であることが同意された。また、次の Coordinating member party として、シンガポールが推薦された。

D. 結論

D-1 一般用漢方処方製剤の安全性と有用性に関する研究

新たに行う「防風通聖散」を用いた AUR について検討を行い、調査薬、調査時期、調査例数、調査地区を決定するとともに、調査に必要な資料を整え、来年度から開始する調査の準備を行った。

D-2 医療用漢方処方の同等性に関する研究

医療用漢方処方の同等性に関する研究では、エキス収量（収率）が、局方における新たな品質評価指標として、また、医療用漢方製剤後発品の同等性評価の指標として適用できる可能性が示された。また、指標成分の血中濃度測定に関する研究では、ボタンピの成分ペオノールについて血中濃度測定条件の検討を行い、LC-MS を利用した分析法を確立した。

D-3 漢方処方の安全性、有効性に関する研究

いわゆる悪玉菌の一種である *C. perfringens* の増殖を顕著に抑制する処方として、黄連解毒湯他 11 処方が見出され、さらに構成生薬に関する検討より、大黄、黄連が *C. perfringens* の増殖を強く抑制することを明らかにした。また、新一般用漢方処方である当帰芍薬散加附子エキスについて、順相 TLC を用いた芍薬、白朮、

沢瀉及び加工ブシ確認試験法及び、逆相 HPLC による成分（*peoniflorin* 及び *atractylenolide III*）定量法を確立した。さらに、甘露飲の成分である *Wogonin* について、薬物排出トランスポーターである MRP2 の発現に与える影響を検討した結果、*Wogonin* は、 $40\mu\text{M}$ の濃度で MRP2 タンパク質の発現を抑制することを明らかにした。

D-4 生薬の品質確保に関する研究

ガジュツのカドミウム含量は、圃場栽培品、標準栽培品共に WHO ガイドラインの基準値 0.3ppm を満たし、市場品では高値で検出される傾向にあったカドミウムが栽培条件によっては、コントロール出来る可能性が示唆された。また、カンキョウの金属含量について部位別に測定した結果、ショウキョウより、カンキョウにおいてヒ素及び鉛含量が高いのは、部位として皮部を含むことが一因であるものの、それだけでは説明が出来ず、修治過程で、これらの含量が増える何らかの原因があるものと推定された。また qNMR に関し、定量的に値付けをされた標準品を使用し、生薬の指標成分の定量分析に使用する試薬について予備実験を行った結果、実用上可能な測定で定量が可能であることが確認され、試薬の定量規格化には、NMR 上のどのシグナルを優先して定量値を設定するかルール作りを行うことが重要であることが明らかとなった。さらに、今回、少数の検体を用いた予試験では、NMR スペクトルデータの多変量解析により、半夏と天南星の判別が可能であることが明らかになった。味認識装置を用いた研究では、局方品の各「ブシ」において、それぞれの修治法の違いにより、味が明確に異なること明らかとなり、塩基性苦味後味、酸性苦味、塩味及び旨味の強さの違いから局方で規

定される「ブシ1~3」が、識別可能であることが判明した。

D-5 生薬のTLC情報の集積と公開に関する研究

クロマトグラム色の再現性については、色見本を添えてデータを収集することにより、相対的に色の再現性を確保することとしたが、データ公開に際して、その方法に適した補正の方法等を今後更に検討する必要がある。Rf値の再現性に関する検討では、TLCメーカーによりRf値が変化することを確認した。また、ジコッピとシャゼンソウでは、局方に規定されているRf値と実際に観察されたRf値の差が大きいが明らかになり、問題点を解決するため確認試験の改正案を作成した。さらに、特に展開時間がかかるブタノール系の溶媒を用いた場合、展開距離を現行の10cmではなく7cmでも、十分に生薬の確認情報が得られることを示し、分析時間を55%に短縮できることが明らかにした。

D-6 生薬の国際調和に関する研究

FHH Sub-committee Iの作業として、クリーンアナリシスを指向したTLCの確認試験法を検討した。また、FHHのSub-committee III及びFHHのStanding Committeeに参加し、生薬製剤中に違法添加された成分について情報交換のシステムの予備検討を行うことに同意するとともに、日局改訂作業の進捗状況、日本の漢方製剤のADRシステム、局方におけるクリーンアナリシス等について発表を行った。

E. 健康危機情報

特になし。

F. 研究発表

1. 論文発表等

1) 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 (Shokubutsu Kenkyugaku Zasshi)* **84**, 77-84 (2009).

2) Kawahara, N., Anjiki, 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. *Iyakuhin Kenkyu* **40**, 129-135 (2009).

3) 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).

4) Goda, Y., Hakamatsuka, T., Revision of the 210 OTC formulae. *The Pharmaceuticals Monthly*, **51**, 829-833 (2009).

5) Goda, Y., Quality assurance of Kampo medicines and crude drugs. *Rinsho-Kensa*, **53**, 873-877 (2009).

6) Goda, Y., The Japanese Pharmacopoeia Technical Information 15th Edition Supplement 1-2 (part), Ed. by Pharmaceutical and Medical Device Regulatory Science Society of Japan, Jiho (Tokyo), 121-125, 192-194, color pages 3-10 (2010).

7) Anjiki, N., Kawahara, N., Objective taste evaluation of crude drugs and foods by means of taste-sensing system, *FFI Journal*, **215**, 176-183 (2010).

8) Goda, Y., Hakamatsuka, T., Approval

- standards for OTC Kampo products, *Jpn. J. Drug Inform.* **11**, 210-216 (2010).
- 9) Sato, M., Anetai, M., Kamakura, H., Goda, Y., Analysis of organophosphorus pesticide residues in crude drugs (Part 3), *Pharmaceutical and Medical Device Regulatory Science*, **41**, 324-337 (2010).
 - 10) Amakura, Y., Yoshimura, M., Kawahara, N., Goda, Y., Yoshida, T., TLC-based identification test for the crude drug "Salviae miltiorrhizae Radix" and "Codonopsis Radix". *Jpn. J. Pharmacog.* submitted (2010).
2. 学会発表等
 - 1) 合田幸広, 「生薬のレギュラトリーサイエンス」, 慶應大学薬学部大学院講義 (2009, 6).
 - 2) 合田幸広, 「生薬の生産とその安全性」, 第60回日本東洋医学会ランチョンセミナー, 東京 (2009. 6) .
 - 3) 合田幸広, 「生薬及び漢方製剤の品質確保」, 保健医療科学院薬事衛生管理研修 (2009. 6).
 - 4) 合田幸広, 「和漢薬の標準化と日本薬局方」, 第18回千葉大学大学院薬学研究院・薬友会生涯教育セミナー・宮木高明記念講演 (2009. 7) .
 - 5) Goda, Y. 他4名 パネルディスカッション 「医療制度における伝統薬の利用の成功, 中国, 日本, 韓国, 印度」, "Conference on Traditional Medicine in ASEAN Countries", Bangkok, Thai (2009. 8) .
 - 6) 合田幸広, 「天然薬物の基原と品質確保」, 北海道医療大学北方系伝統薬物研究センター公開シンポジウム (2009. 9).
 - 7) 安食菜穂子, 細江潤子, 瀧野裕之, 池崎秀和, 御影雅幸, 合田幸広, 川原信夫, 生薬類の味認識に関する研究 (第10報), 日本生薬学会第56年会, 京都 (2009. 10).
 - 8) Goda, Y., "Current status and future plants of standardization for herbal medicines in Japan" Standardization of Traditional Medicine and Futrue Directions, The 15th Anniversary of KIOM International Symposium, KIOM. Daejeon, Korea (2009. 11).
 - 9) Anjiki, N., Goda, Y., Kawahara, N., "Evaluation of Taste of Kampo Formulae and Crude Drugs by a Taste-Sensing System", Standardization of Traditional Medicine and Futrue Directions, The 15th Anniversary of KIOM International Symposium, KIOM. Daejeon, Korea (2009. 11).
 - 10) Goda, Y., "Standardization for herbal medicines in Japan" Asian Symposium for Pharmaceutical Science in JSPS Asia Core Program, Fukuoka (2009. 11).
 - 11) 合田幸広, 袴塚高志, 「一般用漢方製剤承認基準について」, 生薬学会関西支部講演会, 大阪 (2009. 11) .
 - 12) Goda, Y., "Herbal medicines in Japan", JICA必須医薬品製造管理研修GMPコース講義, 東京 (2009. 11) .
 - 13) Goda, Y., "Herbal medicines in Japan", WHOフェローシップ研修講義, 東京 (2009. 11) .
 - 14) Goda, Y., "Pharmacopoeial topics on Herbal Medicine in Japan from 2008 to 2009" The 7th Standing Committee

Meeting of the Western Pacific Forum for the Harmonization of Herbal Medicines, Hong-Kong (2009. 11).

- 15) 合田幸広. 「生薬分野における日本薬局方の最近の話題と漢方製剤・生薬製剤・生薬用語の英語表記について」, 生薬分析シンポジウム, 大阪 (2009. 12) .
- 16) 合田幸広, 「日本薬局方の改正について (生薬及び関連分野)」, 大阪家庭薬協会講演会, 大阪 (2009. 12).
- 17) 合田幸広, 「生薬各条並びに生薬・生薬製剤関連記載のこれから」, 日本薬学会レギュラトリーサイエンス部会第6回医薬品レギュラトリーサイエンスフォーラム, 東京 (2009. 12) .
- 18) 勢ヶ康代, 鄭美和, 遠藤明仁, 袴塚高志, 合田幸広, 「新規漢方処方品質規格に関する基礎的検討 (10) 腸内細菌生育に影響を及ぼす漢方処方の比較検討」, 日本薬学会第130年会, 岡山 (2010. 3) .
- 19) 袴塚高志, 水沼周子, 中村高敏, 合田幸広, 羽田紀康, 竹田忠紘, 木内文之, 「漢方製剤の品質評価に関する基礎的検討 (3) : エ

キス収量による漢方製剤の品質評価」, 日本薬学会第130年会, 岡山 (2010. 3) .

- 20) 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3報)」, 日本薬学会第130年会, 岡山 (2010. 3) .
- 21) 川原信夫, 「生薬・薬用植物における国際調和の動向について」, 日本薬学会第130年会, 岡山 (2010. 3) .

3. その他

日本薬局方フォーラム18 (2) に, コウベイ, 柴朴湯エキス, 柴胡桂枝湯エキスの原案が, 日本薬局方フォーラム18 (3) に, 十全大補湯エキス, 六君子湯エキス, 釣藤散エキスの原案が, 日本薬局方フォーラム18 (4) に, 黄連解毒湯エキス, 無コウイ大建中湯エキス, 芍薬甘草湯エキス, 小柴胡湯エキス, 小青竜湯エキス, 麦門冬湯エキス, コウイの日本薬局方原案が提示された. また, これまでの研究の成果をもとに, 単行本「改訂一般用漢方処方の手引き」(じほう, 東京) ISBN978-4-8407-3985-6 C3047が出版された.

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

生薬及び漢方処方への安全性と有効性に関する研究

研究分担者 合田幸広 国立医薬品食品衛生研究所 生薬部長

漢方処方へ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21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

川原信夫（医薬基盤研究所薬用植物資源研究センター）、木内文之（慶應義塾大学薬学部）、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）

中村高敏（医薬品医療機器総合機構）

三上政利（日本薬剤師会薬局製剤・漢方委員会）

大窪敏樹、小此木明、近藤誠三（吉田雅昭）、高尾正樹、丸本正彦、須藤雅夫、田村 真、川崎武志、横倉胤夫、玉木智生、石崎昌洋、山本藤輔（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、中村、西村（東京生薬協会）

糸 博之、岡 順子（以上、日本試薬協会）

袴塚高志（国立医薬品食品衛生研究所生薬部）

楊 金緯（常磐植物科学）

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、事前にも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と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21年度では、平成21年4月8日、同年6月9日、同年8月28日、同年10月30日、平成22年1月20日、平成22年3月1日の6回開催された。WG会議では、漢方処方エキスとして、黄連解毒湯エキス、小青竜湯エキス、芍薬甘草湯エキス、小柴胡湯エキス、無コウイ大建中湯エキス、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、当帰芍薬散エキス、六君子湯エキス、釣藤散エキスの12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、アトラクチロジン、プスコポレチン、ウンベリフェロン、ヒルスチン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。

本研究の成果を元にして、日本薬局方原案審議委員会生薬等（A及びB）委員会で議論が行われ、最終的に、第16改正日本薬局方では、当帰芍薬散エキスを除く上記11エキスについて原案が完成し、掲載予定となった。さらに、16局以降、優先掲載候補品目として局方に掲載を目指す漢方処方エキスについて検討が行われ、現段階では、防己黄耆湯、麻黄湯、桃核承気湯、葛根湯加川芎辛夷、加味帰脾湯について、掲載のための準備を開始すべきではないかとの結論が得られた。なお、それ以外の処方については、医療用漢方処方の最新の生産動態が報告されてから、検討する予定である。

D. 結論

第16改正日本薬局方では、本研究課題での報告を元にして、黄連解毒湯エキス、小青竜湯エキス、芍薬甘草湯エキス、小柴胡湯エキス、無コウイ大建中湯エキス、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、六君子湯エキス、釣藤散エキスの11

エキス及び生薬コウイ、コウベイについて原案が完成し、掲載予定となった。

健康危険情報

本研究において健康に危険を及ぼすような情報は無い。

E. 研究発表

日本薬局方フォーラム18(2)に、コウベイ、柴朴湯エキス、柴胡桂枝湯エキスの原案が、日本薬局方フォーラム18(3)に、十全大補湯エキス、六君子湯エキス、釣藤散エキスの原案が、日本薬局方フォーラム18(4)に、黄連解毒湯エキス、無コウイ大建中湯エキス、芍薬甘草湯エキス、小柴胡湯エキス、小青竜湯エキス、麦門冬湯エキス、コウイの原案が提示された。

分担研究課題

生薬及び漢方処方への安全性と有効性に関する研究

研究分担者 国立医薬品食品衛生研究所 生薬部長 合田 幸広
研究協力者 国立医薬品食品衛生研究所 研究員 鄭 美和

防風通聖散製剤を用いた使用実態調査研究

我々は、平成15年度より一般用漢方製剤の有用性評価法確立を目的として、市販一般用漢方製剤「葛根湯」、「加味逍遙散」、「猪苓湯」を用い、それぞれ、長期・中期・短期服用モデルとして、漢方処方の使用実態調査の手法確立を行ってきた。その結果、この調査デザインは、再現性があり、漢方薬の有用性評価の手法として有効な手段であることが示された。本年度はこの確立された調査手法を用いて、日本漢方生薬製剤協会、大学関係者の協力を得て「防風通聖散」の使用実態調査を行う準備を行った。調査資料作成のために開かれた会議において、エントリー確認票の新たな作成、使用調査薬、目標調査例数、調査地域の決定等を行った。また、調査記録票、調査協力者日誌の調査項目等の改善を行い、防風通聖散の「しぼり」を反映させたものとした。調査実施薬局は調査地域の中でリクルートを行い、内諾を得た。これらの調査資料は国立衛研倫理審査委員会の審査・承認を経て、調査開始に向けた準備が完了した。

研究協力者

雨谷栄 日本薬科大学漢方薬学科教授
系数七重 日本薬科大学漢方薬学科講師
柴原直利 富山大学和漢医薬学総合研究所漢方診断学部門教授
伏見 環 細菌製剤協会理事
平山佳伸 医薬品医療機器総合機構上席審議役
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協力研究員）
大窪敏樹 日本漢方生薬製剤協会一般用漢方製剤委員会委員長（クラシエ薬品㈱漢方研究所）
西山隆 日本漢方生薬製剤協会（クラシエ薬品㈱ヘルスケア学術グループ）

松本良三 日本漢方生薬製剤協会（小太郎漢方製薬株式会社信頼性保証部）
若林健一 日本漢方生薬製剤協会（小林製薬中央研究所薬事部管理薬事グループ）
平雅代 日本漢方生薬製剤協会（ジェーピーエス製薬㈱開発部）
平野泰雅 日本漢方生薬製剤協会（㈱ツムラヘルスケア部商品企画課）
村田康治 日本漢方生薬製剤協会（ロート製薬㈱マーケティング本部製品情報部）
袴塚高志 国立医薬品食品衛生研究所生薬部室長
大屋のぞみ 国立医薬品食品衛生研究所生薬部

A. 研究目的

近年、急速な高齢化の進展や生活習慣病の増加など疾病構造の変化、生活の質（QOL）の追求等に伴い、自分の健康に強い関心を持つ国民が増えるとともに、薬局や薬店の薬剤師等による適切なアドバイスの下で、身近にある一般用医薬品を利用するセルフメディケーションの考え方が広がりつつある。一般用医薬品のあり方等に関しては、これまでも様々な場で検討されてきた。しかしながら、以前に比べて高齢者の全人口に占める割合がさらに増加し、国民の健康ニーズも多様化している中で、今後、保健・医療資源としての一般用医薬品の有効活用を進めていくためには、国民の新たなニーズに対応し得る一般用医薬品を育成していく必要がある。この様な背景から、厚生労働省では国民の新たなニーズに対応し得る一般用医薬品の育成を考え、平成 14 年 6 月から一般用医薬品承認審査合理化等検討会を開催し、11 月にその中間報告として、「セルフメディケーションにおける一般用医薬品のあり方について 提言-具体的な方策-」を公表した。本中間報告では、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。

この中間報告を受け、平成 15 年度から 6 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」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」（主任研究者：合田幸広）において研究班が組織され、「一般用漢方処方の見直しを図るための調査研究」が行われた。この研究の成果を反映させる形で、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は、多くの見直しと共に、内規から通知へと格上げされた。この新基準では、漢方の「証」の概念に

対応し、内服するすべての処方に「しぼり」として、効能・効果等の項に使用されるべき体質傾向や症状が記載されたことが特徴のひとつとして挙げられている。

一方で、前述した研究班では、漢方処方の有用性評価の手法としての使用実態調査（AUR）の確立に取り組み、これまでに、加味逍遙散、葛根湯について東京地区で、猪苓湯について関西両地区でそれぞれ調査を行ってきた。さらに平成 19 年度、本実態調査の再現性を確認するとともに、実態調査の事例を増やし、より精密な解析を行う目的で、猪苓湯について、関東地区で再調査を行い、異なった年度で異なった場所で行った AUR は、全体として良い再現性を示し、AUR が、一般用医薬品としての漢方処方（製剤）の有用性評価手法として、実行可能かつ有効な方法であるものとの結論を得た。

今回発出された新基準は、発出までに薬事・食品衛生審議会一般用医薬品部会での審議を得るが、同部会では、新基準における一般用処方の体力の「しぼり」と「防風通聖散」等の効能・効果として挙げられている肥満症について議論があり、さらに漢方処方と安全性の関係についても議論がなされた。

安全性は、一般用医薬品として最も重視すべき視点のひとつである。一方で、一般用の漢方処方製剤において、漢方の証と使用される処方の安全性との関係について、具体的に調査された例はない。

そこで本研究では、部会での議論を背景として、既に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として確立したと考えられる使用実態調査研究（AUR）を用い、現在、一般用として販売が拡大している漢方処方である「防風通聖散」製剤について、「しぼり」（使用されるべき体質傾向や症状）と、効能効果（有用性）との関係を明らかにし、同時に使用者の体調変化についても調査する目的で、検討を行うこととした。