

Fig..1 Average of magnolol purity (%) by using target signal b or c.

Table 1 Purity (%) data of magnolol by using target signal b or c and their average with SD.

Target signal	Participant					Average (%)	SD (%)
	O	U	E	A	S		
b	98.66	99.05	98.80	98.95	98.74	98.84	0.16
c	98.79	99.30	99.06	99.18	98.70	99.01	0.26

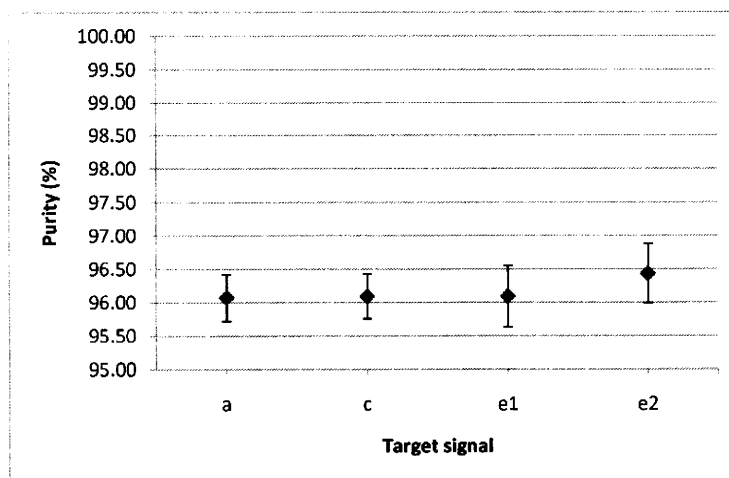


Fig..2 Average of geniposide purity (%) by using target signal a, c, e1 or e2.

Table 2 Purity (%) data of geniposide by using target signal a, c, e1 or e2 and their average with SD.

Target signal	Participant					Average (%)	SD (%)
	O	U	E	A	S		
a	95.74	95.82	96.27	96.46	-	96.07	0.35
c	95.92	96.37	95.59	96.38	96.21	96.09	0.34
e1	95.75	96.15	95.59	96.20	96.77	96.09	0.46
e2	95.81	96.33	96.32	96.72	96.98	96.43	0.45

--: The data were omitted from the average calculation because of contamination of a impurity peak.

Table 3-1 Calculated purity of magnolol by standard manual method

Sample	Set	Target signal	Participant					Total average (%)	SD (%)
			O	U	E	A	S		
No.1	1	b	98.74	99.06	98.96	98.82	98.64		
		c	98.76	99.02	99.16	99.18	98.88		
		AV	98.75	99.04	99.06	99.00	98.76		
	2	b	98.72	99.33	98.85	98.92	98.78		
		c	98.92	99.33	99.11	99.16	98.68		
		AV	98.82	99.33	98.98	99.04	98.73		
	3	b	98.53	98.84	98.69	98.83	99.29		
		c	98.62	99.06	99.10	98.82	99.02		
		AV	98.57	98.95	98.90	98.82	99.16		
	Sample 1 average(%)			98.71	99.11	98.98	98.96	98.88	
SD(%)			0.13	0.20	0.08	0.12	0.24		
No.2	1	b	98.67	98.75	98.93	98.89	98.26		
		c	98.66	99.55	99.02	99.12	98.55		
		AV	98.67	99.15	98.98	99.00	98.40		
	2	b	98.74	99.17	98.81	98.92	98.48		
		c	98.87	99.28	98.97	99.26	98.34		
		AV	98.80	99.23	98.89	99.09	98.41		
	3	b	98.48	99.40	98.63	98.87	99.37		
		c	98.76	99.60	98.97	99.21	99.13		
		AV	98.62	99.50	98.80	99.04	99.25		
	Sample 2 average(%)			98.70	99.29	98.89	99.04	98.69	
SD(%)			0.10	0.18	0.09	0.04	0.49		
No.3	1	b	98.65	98.75	98.83	99.02	98.65		
		c	98.98	99.44	99.12	99.15	98.56		
		AV	98.82	99.09	98.98	99.08	98.61		
	2	b	98.68	99.16	98.77	99.24	98.15		
		c	98.74	99.30	99.02	99.51	98.22		
		AV	98.71	99.23	98.90	99.38	98.19		
	3	b	98.74	98.98	98.72	99.05	99.01		
		c	98.82	99.15	99.05	99.22	98.89		
		AV	98.78	99.07	98.89	99.14	98.95		
	Sample 3 average(%)			98.77	99.13	98.92	99.20	98.58	
SD(%)			0.06	0.09	0.05	0.16	0.38		
Participant average(%)			98.73	99.18	98.93	99.07	98.72	98.92	0.20
SD(%)			0.04	0.10	0.05	0.12	0.15	98.97*	0.19*
								0.09	
								0.08*	

* Values were calculated excluding the participant average of the participant S.

AV: Average of calculated purity (%) of target signals

SD: Standard deviation

Table 3-2 Calculated purity of magnolol by fixed integration area method

Sample	Set	Target signal	Participant				Total average (%)	SD (%)	
			O	U	E	A			
No.1	1	b	98.74	99.23	99.11	99.12			
		c	98.76	99.02	98.98	99.18			
		AV	98.75	99.12	99.04	99.15			
	2	b	98.72	99.55	99.16	99.26			
		c	98.92	99.33	99.12	99.17			
		AV	98.82	99.44	99.14	99.21			
	3	b	98.53	99.46	98.95	99.13			
		c	98.62	99.07	99.11	98.84			
		AV	98.57	99.27	99.03	98.98			
	Sample 1 average(%)			98.71	99.28	99.07	99.11		
	SD(%)			0.13	0.16	0.06	0.12		
	No.2	1	b	98.67	99.34	98.99	99.24		
c			98.66	99.56	98.84	99.11			
AV			98.67	99.45	98.92	99.17			
2		b	98.74	99.48	99.07	99.19			
		c	98.87	99.29	98.99	99.26			
		AV	98.80	99.38	99.03	99.22			
3		b	98.48	99.55	98.98	99.19			
		c	98.76	99.59	98.97	99.21			
		AV	98.62	99.57	98.98	99.20			
Sample 2 average(%)			98.70	99.47	98.97	99.20			
SD(%)			0.10	0.09	0.06	0.02			
No.3		1	b	98.65	99.26	99.01	99.46		
	c		98.98	99.43	98.92	99.13			
	AV		98.82	99.34	98.97	99.30			
	2	b	98.68	99.25	99.01	99.43			
		c	98.74	99.33	99.04	99.25			
		AV	98.71	99.29	99.02	99.34			
	3	b	98.74	99.21	99.08	99.30			
		c	98.82	99.15	99.06	99.23			
		AV	98.78	99.18	99.07	99.26			
	Sample 3 average(%)			98.77	99.27	99.02	99.30		
	SD(%)			0.06	0.08	0.05	0.04		
	Participant average(%)			98.73	99.34	99.02	99.20	99.07	0.26
SD (%)			0.04	0.11	0.05	0.09	0.07		

AV: Average of calculated purity (%) of target signals

SD: Standard deviation

Table 4-1 Calculated purity of geniposide by standard manual method

Sample	Set	Target signal	Participant					Total average (%)	SD (%)	
			O	U	E	A	S			
No.1	1	a	95.22	96.13	96.25	96.52	96.96**			
		c	95.56	97.15	95.97	96.31	96.13			
		e1	95.53	96.13	95.69	96.04	96.37			
		e2	95.35	96.94	96.18	96.70	96.37			
		AV	95.41	96.59	96.02	96.39	96.29			
	2	a	95.78	95.69	96.08	95.90	97.24**			
		c	95.68	95.48	95.93	96.66	96.68			
		e1	95.76	95.74	95.78	95.75	97.36			
		e2	95.86	95.41	96.43	96.77	97.46			
		AV	95.77	95.58	96.06	96.27	97.17			
	3	a	95.85	95.90	96.64	96.39	97.36**			
		c	95.70	96.86	96.34	95.92	96.08			
		e1	95.99	96.74	95.84	96.09	96.73			
		e2	96.35	96.64	96.48	96.48	97.13			
		AV	95.97	96.53	96.33	96.22	96.65			
	Sample 1 average(%)			95.72	96.23	96.13	96.30	96.70		
	SD(%)			0.28	0.57	0.17	0.09	0.44		
	No.2	1	a	95.94	96.07	96.31	96.53	97.01**		
			c	96.58	95.91	95.52	95.94	95.72		
			e1	95.96	95.85	95.40	96.23	96.25		
e2			95.51	96.64	96.31	96.59	96.53			
AV			96.00	96.12	95.89	96.33	96.16			
2		a	95.86	95.44	96.40	96.50	97.70**			
		c	95.99	95.98	95.85	96.54	96.85			
		e1	95.70	96.36	95.54	96.40	97.21			
		e2	96.03	96.01	96.23	97.20	97.35			
		AV	95.89	95.95	96.01	96.66	97.14			
3		a	95.99	95.70	96.25	96.83	97.20**			
		c	95.98	96.17	95.30	96.07	96.32			
		e1	96.04	96.37	95.33	96.64	96.90			
		e2	95.74	96.03	96.62	96.84	97.09			
		AV	95.94	96.07	95.88	96.66	96.77			
Sample 2 average(%)			95.94	96.05	95.92	96.55	96.69			
SD(%)			0.05	0.09	0.07	0.19	0.49			
No.3		1	a	93.12*	96.00	96.22	96.48	96.86**		
			c	95.97*	96.75	95.24	96.48	95.51		
			e1	94.95*	96.12	95.66	96.50	96.22		
	e2		94.80*	96.83	96.59	96.54	96.40			
	AV		94.71*	96.42	95.93	96.50	96.04			
	2	a	95.58	95.73	96.08	96.32	97.43**			
		c	95.99	96.74	94.72	96.98	95.93			
		e1	95.67	96.06	95.32	96.11	97.01			
		e2	96.40	95.94	96.09	96.97	97.24			
		AV	95.91	96.12	95.55	96.59	96.73			
	3	a	95.82	95.72	96.18	96.68	97.76**			
		c	95.73	96.28	95.48	96.50	96.63			
		e1	95.36	95.99	95.72	96.06	96.88			
		e2	95.60	96.52	95.95	96.43	97.26			
		AV	95.63	96.13	95.83	96.42	96.92			
	Sample 3 average(%)			95.77	96.22	95.77	96.50	96.56		
	SD(%)				0.17	0.19	0.09	0.46		
	Participant average(%)			95.81	96.17	95.94	96.45	96.65	96.20	0.35
	SD(%)			0.12	0.11	0.18	0.14	0.08	96.09***	0.28***
								0.12		
							0.14***			

* The data were omitted from the sample 3 average calculation because of lower spectrum resolution.

** The data were omitted from the average calculation because of contamination of a impurity peak.

*** Values were calculated excluding the participant average of the participant S.

AV: Average of calculated purity (%) of target signals

SD: Standard deviation

Table 4-2 Calculated purity of geniposide by fixed integration area method

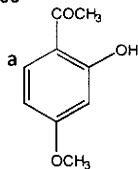
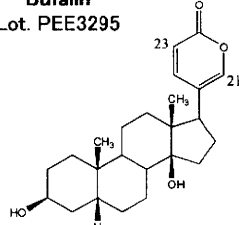
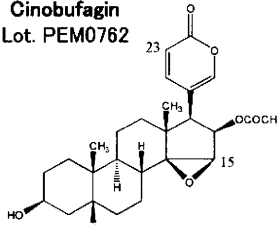
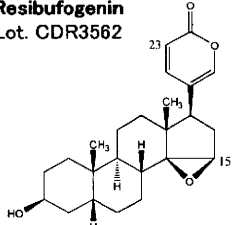
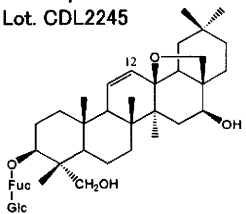
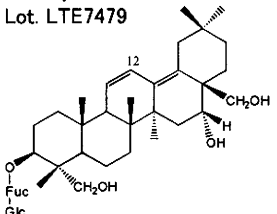
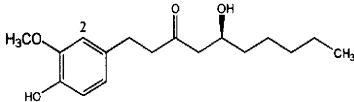
Sample	Set	Target signal	Participant				Total average (%)	SD (%)		
			O	U	E	A				
No.1	1	a	95.22	96.18	96.13	96.45				
		c	95.56	96.65	95.78	96.23				
		e1	95.53	96.77	95.55	95.97				
		e2	95.35	97.03	95.76	96.30				
	2	AV	95.41	96.66	95.80	96.24				
		a	95.78	96.00	96.10	96.03				
		c	95.68	95.21	95.86	96.60				
		e1	95.76	96.46	95.72	95.78				
	3	e2	95.86	95.77	96.08	96.55				
		AV	95.77	95.86	95.94	96.24				
		a	95.85	95.89	96.61	96.51				
		c	95.70	96.93	96.28	95.92				
	Sample 1 average(%)			95.72	96.42	95.98	96.22			
		SD(%)		0.28	0.49	0.20	0.03			
		No.2	1	a	95.94	96.12	96.32	96.59		
				c	96.58	96.02	95.51	95.88		
	e1			95.96	96.38	95.38	96.14			
	e2			95.51	96.90	95.94	96.24			
	2	AV	96.00	96.36	95.78	96.21				
		a	95.86	95.64	96.28	96.82				
c		95.99	95.71	95.83	96.25					
e1		95.70	96.94	95.49	96.33					
3	e2	96.03	96.23	95.92	96.94					
	AV	95.89	96.13	95.88	96.58					
	a	95.99	95.65	96.38	96.87					
	c	95.98	96.96	95.49	96.02					
Sample 2 average(%)			95.94	96.25	95.83	96.42				
	SD(%)		0.05	0.11	0.05	0.19				
	No.3	1	a	93.12*	96.19	96.22	96.71			
			c	95.97*	97.25	95.33	96.52			
e1			94.95*	96.47	95.49	96.44				
e2			94.80*	96.82	96.29	96.39				
2	AV	94.71*	96.68	95.83	96.52					
	a	95.58	95.65	96.06	96.57					
	c	95.99	97.44	94.86	96.84					
	e1	95.67	96.32	95.29	96.10					
3	e2	96.40	95.90	95.78	96.74					
	AV	95.91	96.33	95.50	96.56					
	a	95.82	95.75	96.15	96.82					
	c	95.73	96.55	95.44	96.39					
Sample 3 average(%)			95.77	96.48	95.67	96.48				
	SD(%)			0.18	0.17	0.10				
	Participant average(%)		95.81	96.38	95.83	96.37	96.10	0.32		
	SD (%)		0.12	0.12	0.15	0.14	0.13			

* The data were omitted from the sample 3 average calculation because of lower spectrum resolution.

AV: Average of calculated purity (%) of target signals

SD: Standard deviation

Table 5 Purity determination of chemical reagents used as reference standards in Japanese Pharmacopoeia by qNMR(1/2)

Reference sample	Purity in the certificates (%)	Position	Chemical shift* (ppm)	Purity (%)	RSD (%) n=3	Solvent	Standard
Paeonol							
Lot. CDE2969							
	100.0000	a-H	7.37	98.68	0.17	CDCl ₃	1,4-BTMSB-d ₄
Bufalin							
Lot. PEE3295							
	99.8833	21-H 23-H	7.18 6.03	97.79 97.91	0.13 0.08	MeOH-d ₄	1,4-BTMSB-d ₄
			Average	97.85	0.11		
Cinobufagin							
Lot. PEM0762							
	99.9816	23-H 15-H	5.99 3.48	99.31 98.84	0.19 0.14	MeOH-d ₄	1,4-BTMSB-d ₄
			Average	99.08	0.17		
Resibufogenin							
Lot. CDR3562							
	99.6496	23-H 15-H	6.01 3.35	96.55 96.41	0.17 0.42	MeOH-d ₄	1,4-BTMSB-d ₄
			Average	96.48	0.30		
Saikosaponin a							
Lot. CDL2245							
	99.448	12-H	5.13	90.89	0.65	MeOH-d ₄	1,4-BTMSB-d ₄
Saikosaponin b2							
Lot. LTE7479							
	99.2492	12-H	5.34	86.53	1.13	MeOH-d ₄	1,4-BTMSB-d ₄
6-Gingerol							
Lot. PEN6210							
	99.227	2-H OCH ₃	6.52 3.56	98.09 98.21	0.19 0.21	MeOH-d ₄	1,4-BTMSB-d ₄
			Average	98.15	0.20		

* The methyl proton signal of 1,4-BTMSB-d₄ is assigned as 0 ppm.

Table 5 Purity determination of chemical reagents used as reference standards in Japanese Pharmacopoeia by qNMR(2/2)

Reference sample	Purity in the certificates (%)	Position	Chemical shift* (ppm)	Purity (%)	RSD (%) n=3	Solvent	Standard
Loganin							
Lot. SDH0087	99.842	3-H	7.14	96.91	0.26	MeOH-d4	1,4-BTMSB-d4
			1-H	5.02	96.63		
		Average		96.77	0.22		
Rhynchophylline**							
Lot. CDK3571	99.6721	17-H,9-H	7.05, 7.03	98.45	0.04	acetone-d6	1,4-BTMSB-d4
		11-H	6.90	98.93	0.19		
		10-H	6.73	98.94	0.13		
		12-H	6.60	98.68	0.22		
		Average		98.75	0.15		
Barbaloin**							
Lot. CDK3678	99.3012	5,4-H	6.83, 6.81	89.69	0.43	MeOH-d4	1,4-BTMSB-d4
		2,7-H	6.74, 6.62	90.23	0.32		
		Average		89.96	0.38		
Lot. CDG6647	99.3012	4,5-H	6.89, 6.85	91.76	0.50	acetone-d6	1,4-BTMSB-d4
		2,7-H	6.66, 6.63	92.62	0.19		
		10,11-H	4.52-4.36	92.44	0.23		
		Average		92.27	0.31		

* The methyl proton signal of 1,4-BTMSB-d4 is assigned as 0 ppm.

** Further discussion is necessary to select the target signal.

分担研究課題 生薬及び漢方処方剤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

研究協力者 鎌倉浩之 国立医薬品食品衛生研究所 生薬部主任研究官

研究協力者 堀井周文 クラシエ製薬（株）漢方研究所

葛根湯エキス製剤および湯剤の同等性に関する研究

研究要旨 生物学的同等性は、医薬品の有効性や安全性に関する面での品質を担保するもののひとつである。しかしながら、漢方処方剤の同等性に関する研究はほとんど行われていない。漢方処方剤の主原料である生薬の基原は天然物であるため、多種多様な成分が含まれ、これらの成分についてすべてを網羅的に同等性に関する試験を行うことは不可能であると考えられる。従って、より現実的に、どのように同等性を評価するか科学的な基準作りが望まれる。本研究では、漢方処方剤において、指標となる成分を選択し、漢方処方剤の同等性について基礎的検討を行うことを目的とした。本年度は、漢方処方剤として、葛根湯を選択しその指標成分であるエフェドリン（E）及びプソイドエフェドリン（PE）の血中濃度推移を検討し、製剤と湯剤の同等性について検討を行った。その結果、E及びPEについて、血漿中濃度、Cmax及びAUCについて製剤間で有意な差は認められなかった。また、エキス製剤と湯剤の間でのE及びPEのCmax及びAUCの差は、平均値の差の90%信頼区間内に収まっていたことから、検出力（1-β）についての検討を行うこととした。その結果、Eは検出力が十分ではなく、AUC及びCmaxについて差が無いことの保証は無いことが判明した。一方、PEについては、AUC及びCmaxについては差が無いと判断し得ることが判明した。

A. 研究目的

生物学的同等性は、医薬品の有効性や安全性に関する面での品質を担保するもののひとつである。しかしながら、漢方処方剤の生物学的同等性に関する研究はほとんど行われていない。漢方製剤に関する通知では、「医療用漢方製剤の取り扱いについて」¹⁾、「医療用漢方エキス製剤の取り扱いについて」²⁾が出されているものの、漢方処方剤の生物学的同等性に関して具体的な記載はなされていない。漢方処方剤の主原料である生薬の基原は天然物であるため、多種多様な成分が含まれ、これらの成分につ

いてすべてを網羅的に同等性に関する試験を行うことは不可能であると考えられる。従って、より現実的に、どのように同等性を評価するか科学的な基準作りが望まれる。本研究では、漢方処方剤において、指標となる成分を選択し、漢方処方剤の同等性について基礎的検討を行うことを目的とした。

具体的には、漢方処方剤の指標となる成分を選択し、後発用医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン^{3,4)}に準拠して試験を行い、製剤と湯剤について、指標成分に関する同等性を評価することとした。今回試験に用いた葛根湯は第十五改正日本薬局方にエ

キスとして収載された漢方処方の一である。構成生薬はカッコン、タイソウ、マオウ、カンゾウ、ケイヒ、シャクヤク及びショウキョウの7種類である。本研究では葛根湯湯剤²⁾と、それと同じ生薬を使用して作られた医療用葛根湯エキス製剤それぞれを投与し、葛根湯構成生薬の一であるマオウの指標成分のエフェドリン (E) 及びプソイドエフェドリン (PE) の血中濃度推移を検討し、製剤と湯剤の生物学的同等性について評価を行った。

B. 研究方法

被験者総数は6とし、無作為に2グループとした。これらについて、葛根湯の湯剤及びエキス製剤のクロスオーバー試験を行った。すなわち、各グループに葛根湯の湯剤またはエキス製剤を投与後、2週間おいて湯剤を投与したグループはエキス製剤を、エキス製剤のグループは湯剤をそれぞれ投与した。いずれの場合においても投与後、経時的に採血を行い、それを分析に供した。

<倫理面への配慮>

本研究は、厚生労働省の「臨床研究に関する倫理方針」⁷⁾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した。

試薬・試液

E 塩酸塩は第一ファインケミカル製を、PE 塩酸塩はアルプス薬品工業製をそれぞれ用いた。また、E-d3 塩酸塩及びPE-d3 塩酸塩は合成したものをを用いた^{5,6)}。ヒト血漿はコージンバイオ製を、N-ヘプタフルオロブチリルイミダゾール (HFBI) はサーモフィッシャーサイエンティフィック社製または東京化成製を、ヘキサン及び酢酸エチルは関東化学製5000倍濃縮検定品をそれぞれ用いた。水はMilli-Q (日本ミリポア製) により精製されたものをを用いた。その他の試薬は全て試薬特級品を用いた。

分析方法^{5,6)}

内標準液の調製

E-d3 塩酸塩 3 mg を精密に量り取り、水で溶解

し、精確に100 mL とし、E-d3原液とした。同様にして、PE-d3 原液を調製した。次に、E-d3 原液及びPE-d3 原液各々 1 mL を精確に量り取り、その混液を水で精確に100 mL とし、内標準液とした。

検量線の作成

E 塩酸塩 3 mg を精密に量り取り、水で溶解し、精確に100 mL とし、E 原液とした。同様にして、PE 原液を調製した。これらE 原液、PE 原液及び内標準液を用い適宜濃度調製したブランク血漿で、試料調製と同様の操作を行い、検量線を作成した。

試料調製

採取した血漿サンプル 1 mL に5 mol/L 水酸化ナトリウム溶液 50 μ L 及び内標準溶液 1 mL を加え攪拌混和し、均一な溶液とした。これに抽出溶媒(ヘキサン及び酢酸エチルの 9:1 混液) 5 mL を加え、ボルテックスミキサーで30 s 攪拌した後、遠心分離 (トミー精工製 LC122型遠心分離機, 2,300 rpm, 5 min) した。この操作を2 回行い、有機層を合わせ、HFBI 100 μ L を加え、水浴で50°C, 15 min 加温した。反応後、0.1 mol/L 塩酸 4 mL を加え、ボルテックスミキサーで30 s 攪拌した後、遠心分離した。得られた有機層を少量の無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下 (40°C, 200 mm Hg) で濃縮した。これに抽出溶媒 200 μ L を加え試料溶液とした。

分析条件

装置にGCMS-QP2010ガスクロマトグラフィー質量分析計 (GC-MS; 島津製作所製) を用い、SIM 法により分析を行った。

測定質量電荷比: E及びPE (m/z 254), E-d3及びPE-d3 (m/z 257)

イオン源: EI

カラム: DB-1701(J&W サイエンティフィック製), 内径 0.32 mm, 長さ 30 m, 膜厚 0.25 μ m

カラム温度: 70°C (2 min 保持後 40°C/minで昇温) →200°C (9.75 min 保持)

温度：試料注入口 200°C, イオン源 230°C, インターフェース 260°C

キャリアガス：He (73.4kPa)

カラムガス流量：64.6 cm/s

ページ流量：3.0 mL/min

注入方法：スプリットレス

注入量：1 μ L

C. 研究結果

ヒト血漿中のE 及び PEの濃度推移

図1にエキス製剤投与後の E 及び PE の平均血漿中濃度推移を、図2に湯剤投与後の E 及び PE の平均血漿中濃度推移を示した。E の最高血漿中濃度 (Cmax) の平均値は、エキス製剤で 51.8 ng/mL, 湯剤で 58.0 ng/mL であった。また、PE の Cmax の平均値は、エキス製剤で 33.8 ng/mL, 湯剤で 36.2 ng/mL であった。E の血漿中濃度曲線下面積 (AUC) の平均値は、エキス製剤で 163 ng/mL \cdot hr, 湯剤で 188 ng/mL \cdot hr であった。また、PE の AUCの平均値は、エキス製剤で 107 ng/mL \cdot hr, 湯剤で 120 ng/mL \cdot hr であった (表1)。

D. 考察

葛根湯のエキス製剤及び湯剤を投与後の E 及び PE について、それぞれの採血時毎の血漿中濃度を比較したところ、E 及び PE いずれにおいても製剤間で有意な差は認められなかった。Cmax についても、E 及び PE いずれにおいても製剤間で有意な差は認められなかった。さらに AUC についても E 及び PE いずれにおいても製剤間で有意な差は認められなかった。

後発医薬品の生物学的同等性試験のガイドラインに基づき、得られた結果からエキス製剤と湯剤について、指標成分を利用して生物学的同等性について検討を行ったところ、エキス製剤と湯剤の間での E 及び PE の Cmax 及び AUC の差は、平均値の差の90%信頼区間内に収まっていた。そこで、製剤間で差がある時にそれを検出する確率、即ち検出力 (1 - β) についての検討を行った。「新

製剤の平均値が標準製剤の20%ずれたときの検出力が、80%以上となるような試験をして、それで有意差が無ければ、生物学的同等性を認める」が一応の目安とされている⁸⁾ことから、次式

$\lambda = 0.2\bar{X}_s/(V/t)^{1/2}$, ただし、 \bar{X}_s は旧製剤の平均、 V は残差の不偏分散、 r は1群の人数

より λ 値を求め、簡易統計数値表⁹⁾「両側 t 検定の検出力と非心度」の表 ($\alpha = 0.05$) に照らし、検討することとした。その結果、Eについては、AUCで $\lambda = 2.97$, Cmaxで $\lambda = 2.65$ であった。これらの値は検出力としては50%を下回ることから、EのAUC及びCmaxについて差が無いことの保証は無いことが判明した。一方、PEについては、AUCで $\lambda = 4.99$, Cmaxで $\lambda = 4.11$ で、検出力としては、80%程度であり、PEのAUC及びCmaxについては差が無いと判断し得ることが判明した。E及びPEの検出力に違いが認められたが、これはEの測定値のばらつきが大きかったためであり、試験例数等を含めた実験計画の最適化も必要と思われた。

今回、E及びPEについて検討を行ったが、今後、これら以外の本処方の指標成分について同様の検討を行い、知見を集積していく必要があるものと考えられる。

E. 結論

葛根湯のエキス製剤及び湯剤間において、投与後の E 及び PE に関して、血漿中濃度、Cmax 及び AUC について有意な差は認められなかった。また、エキス製剤と湯剤の間での E 及び PE の Cmax 及び AUC の差は、平均値の差の90%信頼区間内に収まっていた。検出力 (1 - β) についての検討を行ったところ、E の AUC 及び Cmax について差が無いことの保証は無いことが判明した。一方、PE については、AUC 及び Cmax については差が無いと判断し得ることが判明した。今後、さらに指標成分の検討を行い、知見を集積していく必要があると考えられる。

文献

- 1) 医療用漢方製剤の取り扱いについて，薬審第804号，昭和55年6月25日
 - 2) 医療用漢方エキスの取り扱いについて，薬審二第120号，昭和60年5月31日
 - 3) 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインについて，医薬審第487号，平成9年12月22日
 - 4) 平成18年11月24日 薬食審査発第1124004号 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について
 - 5) Nakano, M., Morimoto, Y., Tajima, S., Kosaka, N.: GC-MS determination of *l*-ephedrine and *d*-pseudoephedrine in human plasma, *Yakugaku Zasshi*, **120**, 583-586 (2000).
 - 6) Yamamoto, K.: GC/MS determination of ephedrine related compounds in the human plasma after oral administration of the traditional Chinese drug containing mahuang, *Medicine and Biology*, **111**, 157-160(1985).
 - 7) 臨床研究に関する倫理方針，医政発第128001号，平成16年12月28日
 - 8) 江島昭他：生物学的同等性の試験方法についての解説，*IYAKUHIN KENKYU*, **13**, 1106-1119, 1267-1271(1982), **15**, 123-133(1984)
 - 9) 統計数値表編集委員会編：簡約統計数値表，日本規格協会，東京（1977）
- F. 健康危機情報
なし。
- G. 研究発表
1. 論文発表
なし。
2. 学会発表等
なし
- H. 知的財産権の出願・登録状況
なし。

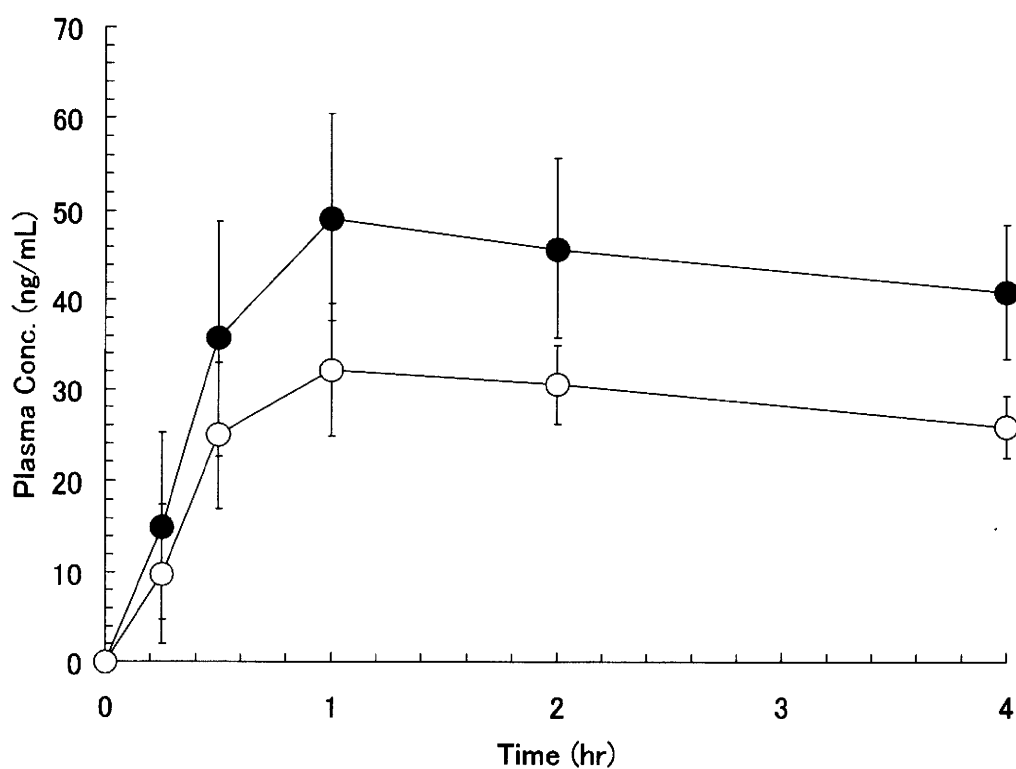


図1 エキス製剤投与後の血漿中濃度推移 (● : E, ○ : PE)

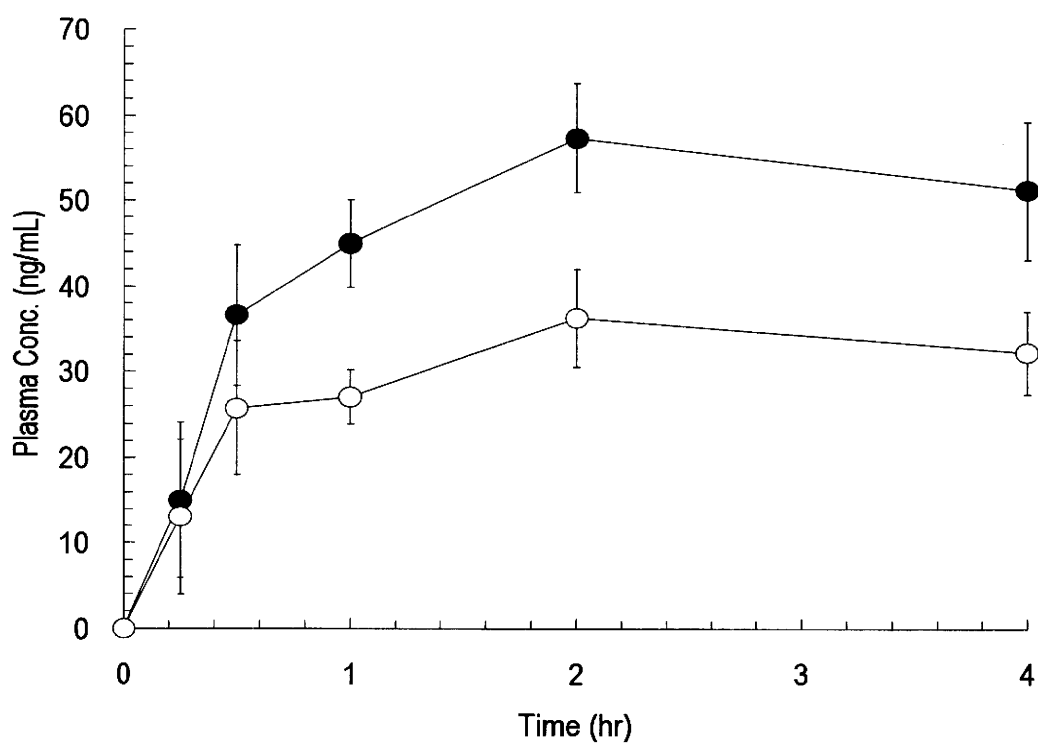


図2 湯剤投与後の血漿中濃度推移 (● : E,, ○ : PE)

表1 各製剤投与時のE及びPEのC_{max}及びAUC

		E			PE		
C _{max} (ng/mL)	エキス製剤	51.8	±	12.6	33.8	±	7.8
	湯剤	58.0	±	7.0	36.2	±	6.9
AUC (ng/mL · hr)	エキス製剤	163	±	41.3	107	±	21.8
	湯剤	188	±	21.5	120	±	19.4

Values are the means ± SD (n = 6)

E: ephedrine, PE: pseudoephedrine

分担研究課題 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

研究分担者 袴塚 高志 国立医薬品食品衛生研究所生薬部 室長

一般用漢方製剤承認基準の改正に関する研究

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 日発出の厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「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）に続き、平成 22 年 4 月 1 日、「一般用漢方製剤承認基準の改正について」（薬食審査発第 0401 第 2 号）が通知された。そして、それぞれの解説書として、「改訂一般用漢方処方の手引き」及び「追補版改訂一般用漢方処方の手引き」が出版されている。本報告は、これら一般用漢方処方の見直しに関する通知及び解説書の内容及び成立の経緯について記述する。

研究協力者

寺澤捷年 千葉大学大学院医学研究院教授
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
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
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

従来、一般用漢方製剤の承認審査は、昭和 40 年代末に当時の厚生省より公表された一般用漢方処方 210 処方の承認審査内規（以下、「旧基準」）を基準とし、昭和 50 年に厚生省薬務局監修の下に出版された「一般用漢方処方の手引き」を参照

しつつ行われてきた。旧基準は、日本の成書から一般用医薬品にふさわしいものとして選定された 210 処方について、その成分（構成生薬）及び分量、用法及び用量、効能又は効果等の具体的な承認基準を公表したものであり、「一般用漢方処方の手引き」は、旧基準公開の趣旨徹底及び安全な治療の推進を目的として、旧基準の解説書としてまとめられた書籍である（図 1）。

一方、人口分布高齢化等の社会構造の変化と生活習慣病や痴呆の増加等の疾病構造の変化に伴い、自らの健康に強い関心を持つ国民が増加し、一般用医薬品によるセルフメディケーションの考え方が広がりはじめた。厚生労働省は、このような国民の新たなニーズに対応し得る一般用医薬品の開発促進をはかるため、平成 14 年に一般用医薬品承認審査合理化等検討会を開催し、中間報告書として公表された「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」に、一般用漢方処方の見直しに関する提言を盛り込んだ。

この漢方処方に関する提言を受け、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」(主任研究
者:合田幸広)において「一般用漢方処方の見直
しを図るための調査研究」班が組織され、日本東
洋医学会、和漢医薬学会、日本生薬学会、日本薬
剤師会等に関係の深い医師、薬剤師による追加・
削除処方の選定が行なわれ、さらに、日漢協一般
用製剤委員会のメンバーの参画の下、新規追加候
補処方を加えた全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、平成18年3月
に「新一般用漢方処方の手引き案」(以下、「新手
引き案」)としてまとめられた。さらに、平成18
年度より開始された厚生労働科学研究「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」(主任研究者:合田幸広)にお
ける「漢方処方の同等性並びに品質確保等に関
する研究」では、「新手引き案」が一部の見直し・
改変及び原稿の完全電子ファイル化と共に改訂
され、「新一般用漢方処方の手引き案(改訂版)」
(以下、「新手引き案(改訂版)」)としてまとめ
られた。

「新手引き案(改訂版)」をもとに、平成20年
2月29日の薬事・食品衛生審議会の一般用医薬品
部会より「一般用漢方処方に関する承認における
基準の改正について」の討議が開始された。本部
会では、第一段階として旧基準に収載されている
210処方が討議の対象とされ、医薬品の承認基準
上問題となる成分・分量、用法・用量、効能・効
果に関する記載が慎重に検討され、その結果を受
けて平成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)
(以下「新基準」という。)が発出され、昭和40
年代末に公表された「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。これら
新基準発出までの経緯は、厚生労働科学研究「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」における「漢方処方の同
等性並びに品質確保等に関する研究」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』(平成20年度)に詳しく記載され
ている。

新基準の発出に伴い、新基準の内容に準拠して
「一般用漢方処方の手引き」の内容も改訂される
ことになり、平成21年6月30日に「改訂一般用
漢方処方の手引き」が上梓された。さらに、一般
用医薬品部会は「新手引き案(改訂版)」におい
て承認基準への新規収載が提案されていた処方
についての検討を開始し、新基準213処方のい
ずれかの類方(加減方)に相当する23処方につ
いて、平成21年8月27日の一般用医薬品部会
において「一般用漢方処方に係る加減方の追加に
ついて」と題して審議が行われた。その結果、候
補処方23品目すべての追加収載が承認され、平
成22年4月1日、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
の改正について」(薬食審査発第0401第2号)
(以下、「改正新基準」)が発出された。そして、
改正新基準の発出に合わせて、平成22年8月
30日にその解説書が出版されている。

本報告は、新基準の解説書としての「改訂一
般用漢方処方の手引き」の出版と「改正新基準」
の発出、そして、その解説書としての「追補版
改訂一般用漢方処方の手引き」の出版に至るま
での経緯について記述するものである。

B 研究方法

「改訂一般用漢方処方の手引き」

厚生労働科学研究「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」
(主任研究者:合田幸広)における「漢方処方の
同等性並びに品質確保等に関する研究」の報告書
として完成された「新手引き案(改訂版)」(平成
20年3月)を基礎として、新基準に収載された
213処方に関する解説を取りまとめ、平成21年
6月30日にじほう社より上梓した。

一般医薬品漢方処方に関する検討会

薬事・食品衛生審議会一般用医薬品部会での審議に先立ち、「第2回一般医薬品漢方処方に関する検討会」(医薬食品局審査管理課)が開催され、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われた(敬称略)。

日時：平成21年2月4日16:00～18:00

場所：中央合同庁舎7号館 906E会議室

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

新基準の改正作業

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21年8月27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(加減方の検討)の基礎的資料の準備等を行なった。なお、本研究事業主任研究者の合田は参考人として一般用医薬品部会に参加した。

「追補版 改訂一般用漢方処方の手引き」

平成22年4月1日に発出された「改正新基準」に対応し、「新手引き案(改訂版)」を基礎として、改正新基準で追加された加減方23処方に関する解説を取りまとめ、平成22年8月30日にじほう社より上梓した。

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

I 「改訂一般用漢方処方の手引き」

新基準の発出に伴い、新基準の内容に準拠して「一般用漢方処方の手引き」の内容が改訂され、「改訂一般用漢方処方の手引き」として上梓された。「改訂一般用漢方処方の手引き」の構成は大きく二つに分かれており、一方は新基準の書面に反映された部分(処方名、成分・分量、用法・用量、効能・効果)であり、他方は新基準の書面に反映されない部分(原典・出典、処方解説、参考文献情報)であった。前者は新基準の記載に準拠し、後者は「新手引き案(改訂版)」の該当部分を抜き出す形で構成された。また、「新手引き案(改訂版)」は、多くの新規追加候補処方を含む298処方から構成されているが、新基準は旧基準に示された210処方の改正に関わるものであり、「新手引き案(改訂版)」で提案された新規追加候補処方は扱われていなかったため、「改訂一般用漢方処方の手引き」でも新規追加候補処方については記載されなかった。以下に、「一般用漢方処方の手引き」がいかにして「改訂一般用漢方処方の手引き」に改訂されたのか記述することを通して、旧基準から新基準への見直しについて、具体的に説明する。

I-1) 新基準の書面に反映された部分の改訂

a) 処方名の変更

昭和40年代末に4回に分けて公表された当時の旧基準は206処方から構成されていた。「一般用漢方処方の手引き」の処方数もこれを踏襲している。その後、表1に示した4処方において加減方等の類方が元の処方から分離し、合計で210処方となった。さらに、柴苓湯は処方名が読み替えられ、小柴胡合半夏厚朴湯(柴苓湯)に変更されている。これらの変更を合わせたものが、暫定版の旧基準(いわゆる210処方)であり、その内容は「日本薬局方外生薬規格1989(2005増補版)」の巻末に記載されている。

旧基準及び「一般用漢方処方の手引き」において、著名な別名を持つ処方に関しては、括弧書き

で示すか、あるいは処方解説での記載によって示されてきたが、これらの見直しに際し、むしろ別名の方が汎用される処方については、時代に即した表記に改める目的で、その別名が正式名称に変更された(表2)。このうち柴朴湯については、旧基準公表当時の名称に復帰することとなった。

b) 処方の分離又は統合

旧基準見直し方針の一つとして「基本処方と類方(加減方等)を組み合わせた処方記載」が掲げられており、これに関連し、汎用される加減方が独立し(5処方)、その一方で、まとめられる処方が統合された(2処方)。

ここで、分離された処方のうち、安中散について注記する。旧基準における安中散の処方構成は「茯苓のない場合も可」と注意書きを付されていたが、原典・出典に鑑み、むしろ茯苓のない構成が安中散として基本処方であるとの判断から、旧基準における安中散の処方構成を加減方の安中散加茯苓として扱うこととされた。分離された5処方と統合された2処方の内訳は表3に示したが、この収支で3処方が増えたことになり、新基準は213処方から構成されることになった。

c) 成分・分量の見直し

成書等の処方構成が改めて精査され、参考文献の成分及びその分量と一致するように、旧基準及び「一般用漢方処方の手引き」における成分(構成生薬)の分量範囲が改められた。多数の改訂箇所のうち、「朮」及び「生姜」について以下に詳しく説明する。

漢方の古典には「白朮」及び「蒼朮」を区別せず、単に「朮」としての記載が少なくない。旧基準の成分・分量においても、「朮」、「白朮」及び「蒼朮」が混在している。一方で、現行の日本薬局方では「白朮」と「蒼朮」を別の生薬として記載している。経験的に知られていることは「白朮」は胃腸虚弱を治し、水分代謝を調整するのに適しており、「蒼朮」はこれに加えて関節痛などを治す発散の効能があると言われている。そこで、「新引き案(改訂版)」においては「朮」とい

う表現を廃し、明らかに胃腸虚弱の改善(補脾益氣)を目的とした漢方処方の場合には「白朮」を採用し、いずれでも良いと考えられる場合には、漢方本来の経験知に基づき、白朮が優先と考えられる製剤には「白朮」(蒼朮も可)とし、蒼朮が優先と考えられるものには「蒼朮」(白朮も可)のように提案され、新基準においてもその方針が採用され、「改訂一般用漢方処方の手引き」もこれに従った。ただし、これらは成分・分量に限った措置であり、「改訂一般用漢方処方の手引き」の処方解説及び参考文献情報では成書等の表現を踏襲したため、こちらでは「朮」という表現を禁制にできなかった。

一方、生薬の「生姜」には食用に用いる形の「ヒネショウガ」と、これを乾燥した市場流通品「生姜」がある。原典、出典、及びその他の成書の多くにおいて、生姜とはヒネショウガを意味し、旧基準及び「一般用漢方処方の手引き」もこれに従っている。臨床の現場でも、生姜として手近にあるヒネショウガを用いることがある。しかし、現行の日本薬局方は乾生姜をしてショウキョウ(生姜)と規定している。そこで、「新引き案(改訂版)」では公的規格を優先し、乾生姜を生姜と表記することとされ、表4に示す換算式に従って統一を図り、新基準及び「改訂一般用漢方処方の手引き」でもこれが採用された。ただし、小数点以下の端数は適宜調整が行われた。また、これらも「朮」と同様に成分・分量限定の措置であり、「改訂一般用漢方処方の手引き」の処方解説及び参考文献情報での生姜は旧来通りにヒネショウガを意味するものとされた。

d) 日本薬局方に準拠した成分・分量の記載整備

生薬「朮」及び「生姜」の扱いを日本薬局方に準拠させたこと等と同様に、新基準及び「改訂一般用漢方処方の手引き」においては、成分・分量における構成生薬の漢字表記も当時の日本薬局方(第15改正)に準拠することで統一された。ただし、「改訂一般用漢方処方の手引き」の処方解説及び参考文献情報では成書等の表現が踏襲

された。記載整備及び統一を行った構成生薬を表5にまとめた。チョウトウコウについては、釣藤鈎及び釣藤鈎の双方が漢字別名として日本薬局方に記載されているが、釣藤鈎に統一された。

e) 用法・用量の見直し

旧基準及び「一般用漢方処方の手引き」には、用法・用量に「小児不可」「4歳以上に限る」等と指定される処方が多く収載されている。研究班では、これらの処方において、安全性の問題から小児が排除されたわけではなく、例えば温清飲の月経不順や独活葛根湯の五十肩等のように症状がその年齢では通常ありえないとの観点から指定が付されたものと判断した。さらに、旧基準の見直しにおいて新しく加わった効能・効果は、例えば湿疹・皮膚炎（温清飲）や寝違え（独活葛根湯）等のように小児に対しても有効なものを含んでいた。そこで、これらの処方の安全性について再検討し、すべてにおいて「小児不可」「4歳以上に限る」等の指定を外すことが可能と判断されたため、これらの処方に小児用法が追加された。これらに該当する処方を表6に示した。逆に、甘麦大棗湯は「7歳未満に限る」という小児指定が付された処方であるが、新たに加わった不眠症の症状が小児指定には該当しないため、この小児指定が外された。

また、牛車腎気丸、柴胡清肝湯、平胃散及び防風通聖散については、成書に散剤としての使用が記載され、臨床の現場でも散剤として使用されることがあることから、これを用法・用量が追加された。同様に、甘草湯には外用としての用法が追加された。

f) 有用性が認められる効能・効果の追加

文献の再検討等により有用な効能・効果が抽出され、臨床漢方医の確認を取りつつ、122処方に対して新たな効能・効果が追加された。追加された効能・効果の主なものとして、帰耆建中湯、桂枝茯苓丸、三物黄芩湯、白虎湯、白虎加桂枝湯、白虎加人参湯、防風通聖散における湿疹・皮膚炎、香蘇散、抑肝散、抑肝散加陳皮半夏における血の

道症、六味地黄丸、八味地黄丸における残尿感、等が挙げられる。

g) 内服処方の効能・効果に対するしぼりの追加

漢方製剤は漢方独自の病態認識によって判断された「証」に基づいて用いることが、有効性および安全性を確保するために重要であることから、「証」の概念に対応した「しぼり」（制限）が内服するすべての処方に導入され、効能・効果が「しぼり」と「症状」の組み合わせによって表現された。また、「しぼり」において虚実、陰陽、気血水、五臓等の専門用語を用いることは極力回避され、一般的に理解し易い言葉に置き換えて記述された。

この中で、虚実の概念は主に体力に関する記述で表現され、簡便のため5段階（Ⅰ～Ⅴ）の体力分類となった。すなわち、虚の病態が適応となるものには「体力虚弱で」（Ⅰ）、実の病態が適応となるものには「体力充実して」（Ⅴ）、虚実の尺度で中間の病態が適応となるものには「体力中等度で」（Ⅲ）というしぼりが当てられた。さらに、「体力充実」と「体力中等度」の中間が「比較的体力がある」（Ⅳ）、「体力虚弱」と「体力中等度」の中間が「やや虚弱で」（Ⅱ）で表現された（図2）。

ただし、個々の漢方処方の適応病態は、虚実という尺度で見ると裾野を広げた山のような形をしており、しかも裾野の狭いものや広いものがあるため、全ての漢方処方を上記の5種の分類いずれかに収めることには無理が生じた。そこで、山の重心及び裾野の広さを勘案して、例えば虚実中間から虚に分布するものについては、「体力中等度以下で」や「体力中等度又はやや虚弱で」等として表現された。そして、利用者の便宜を図るため、5段階（Ⅰ～Ⅴ）の体力分類に対する各処方の適応度がポイント数（0～2）によりデジタル表示され、表7に示す通り一覧表としてまとめられた。表7において、「2」と記された色の濃い部分は中心的な適応病態の位置であり、「1」と記した色の淡い部分は裾野の広がりを示している。

一方、「しぼり」における陰陽の概念に関しては、「陽」の病態を適応とするものが「のぼせがみで顔色が赤く」等の熱症状として表記され、「陰」の病態は「疲れやすく冷えやすいものの」などの寒性の症状を示す表現で記された。また、五臓の病態は、漢方で言う「脾胃虚弱」の病態が適応となるものには「胃腸虚弱で」と記され、「肝陽上亢」のような肝の失調状態が適応となるものには「いらいらして落ち着きのないもの」等の表現が「しぼり」の中に組み込まれた。さらに、気血水についても、「口渇があり、尿量が減少するもの」（水毒）、「皮膚の色つやが悪く」（血虚）などの表現が用いられ、適宜「しぼり」に組み入れられた。

h) 一般用医薬品としてわかりやすい効能・効果への変更

一般用医薬品であることを考慮し、現在、社会一般で用いられなくなった用語に関して、可能であればわかりやすいものに変更し、適切な変更が不可能なものは説明が付記された。特に、「血の道症」及び「しぼり腹」は、漢方においては汎用するものの、現代においてはなじみのない用語であるため、〈効能・効果に関連する注意〉として記載すべき説明が付記された。これらに該当するものを表8にまとめた。

i) 効能・効果における記載整備

漢方製剤以外の一般用医薬品における効能・効果の記述と整合性を取るため、漢方的用法を逸脱しない範囲内で、表9に示す通り、用語、漢字使い、仮名遣い等の記載が整備された。

I-2) 新基準の書面に反映されない部分の改訂

j) 原典・出典の整備

「一般用漢方処方の手引き」の「処方解説」に引用された文献は、原典であるか出典であるか明示されていない。そこで、「改訂一般用漢方処方の手引き」においては、原典を当該処方に関する記述が初めて行われた文献、出典を当該処方の具体的な使用法が記された文献と定義し、新た

にそれぞれの欄が設けられて明確化された。

k) 処方解説及び参考文献情報における記載整備

漢字使用及び仮名遣いに関して、処方解説及び参考文献情報においては、基本的に原典、出典、成書等の表現を尊重し、Windows XP 対応文字であるかぎり旧字体（正字）がそのまま用いられた。ただし、Windows XP 対応文字でないものは、相当する新字体（略字及び当て字）が XP 対応文字として存在する場合、その略字あるいは当て字が使用された。「改訂一般用漢方処方の手引き」において使用された略字及び当て字の旧字体との対応表を表 10 に示した。さらに、相当する略字及び当て字が XP 対応文字として存在しない場合は、外字として作字された旧字体が使用された。

また、同一用語に対して異なる漢字が使用されているものについては、明確な使い分けの意図がないと判断された場合に限り、表 11 に示す通り漢字の用法が統一された。

II 新基準の改正作業

新基準発出後、一般用医薬品部会は「新手引き案（改訂版）」における新規収載候補処方の検討に入った。「新手引き案（改訂版）」における基本処方一類方の分類を参考として、まず、新基準 213 処方のいずれかの類方（加減方）に相当する 23 処方について、平成 21 年 8 月 27 日の一般用医薬品部会において「一般用漢方処方に係る加減方の追加について」と題して審議が行われた。その結果、候補処方 23 品目すべての追加収載が承認され、平成 22 年 4 月 1 日に合計 236 処方から成る改正新基準が発出された。

また、部会で了承された内容について、平成 21 年 12 月 25 日公開、平成 22 年 1 月 23 日締切としてパブリックコメントが募集された。以上の経緯を経て、平成 22 年 4 月 1 日に厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「一般用漢方製剤承認基準の改正について」（薬食審査発第 0401 第 2 号）が発出された。

Ⅲ 「追補版改訂一般用漢方処方の手引き」

新基準の改正に伴い、新規追加 23 処方に関する解説書として「追補版改訂一般用漢方処方の手引き」が上梓された。「改訂一般用漢方処方の手引き」と同様に、改正新基準の書面に反映された部分（処方名、成分・分量、用法・用量、効能・効果）は改正新基準の記載に準拠し、反映されない部分（原典・出典、処方解説、参考文献情報）は「新手引き案（改訂版）」の該当部分を抜き出す形で構成された。

Ⅲ-1) 基本処方及び類方の関係

新基準に追加された新規 23 処方は、「新手引き案（改訂版）」でまとめられた基本処方一類方分類において、新基準 213 処方のいずれかを基本処方とした類方に相当した。ただし、排膿散乃湯は新規追加処方でありながら、自身が基本処方に分類されており、旧基準にも収載されている排膿散及び排膿湯を類方として従える形になった。新規追加 23 処方とそれに関連する処方は、一つの基本処方に複数の類方が関連付けられることもあるため、基本処方 16 処方とその類方 40 処方の合計 56 処方を数えた。これらの処方の関連性を「改正新基準追加 23 処方における基本処方及び類方の関係と体力分類に対する適応度」（表 12）に示した。

表 12 において、各処方の「分類番号」は、「新手引き案（改訂版）」における処方番号の振り方に倣い、基本処方 16 処方を五十音順に並べて便宜的に基本処方 1～16 と番号を振り、また、それぞれの類方には、その基本処方の番号にアルファベットを付して、例えば類方 1A、類方 1B 等と番号を振った。「処方番号」欄には改正新基準における「新処方番号」を記載し、改正新基準と対照できるようにした。そして、「処方名」では、新規追加 23 処方を斜字体で記載することにより強調した。そして、処方の並び順としては、基本処方一類方の関係が一目で分かるように、まず基本処方を置き、類方はその下段に隣接して配置した。

さらに、「成分・分量」、「効能・効果」及び「体力分類（体力のしぼり）」に対する適応度のデジタル表示」を付すことにより、関連処方同士の比較や使い分けのヒントが得られるように配慮した。

一方、改正新基準収載 236 処方の中には、表 12 に記載した 56 処方の他に、新基準 213 処方同士でも基本処方一類方の関係にある処方が多く存在する。その数は、基本処方 23 処方及びその類方 37 処方の合計 60 処方であり、これらの関連性を表 13 に示した。表の構造は表 12 とほぼ同じであるが、表 12 との重複を避けるために、分類番号は基本処方 17 から始めた。

Ⅲ-2) 新基準、改正新基準及び手引きにおける書体

平成 20 年に発出された新基準通知は、Windows XP が対応する JIS X 0208:1997 規格の書体（JIS 第 1 第 2 水準漢字）により記載されており、その解説書としての「改訂一般用漢方処方の手引き」においても、通知発出部分に相当する「成分・分量」「用法・用量」及び「効能・効果」についてはこれに準拠している。ただし、日本薬局方における生薬名及び処方名が旧字体で規定されている場合は、通知の書体よりも日本薬局方における書体を優先することとした。一方、通知に発出されない「原典」「出典」「解説」「参考文献とその処方構成」及び「注釈」においては、可能な限り原文のままの表現及び仮名遣いを使用する方針でまとめたが、正字（旧字体）が XP 対応文字に該当しない場合はそれに対応する当て字・略字を用い、当て字・略字も存在しない場合は正字（旧字体）を作字して用いた。

一方、改正新基準は、Windows Vista が対応する JIS X 0213:2004 規格の書体によって記載され、JIS X 0213 は多くの旧字体に対応しているため、改訂 210 処方において当て字・略字を使用せざるを得なかった文字のうちいくつか（倦、脣、愈、榔、樽、溢、灼、煉、煎、蝕、飴）は、本追補版において正字（旧字体）で表現できるようになっ