

201132004A

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23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24(2012)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	15
合田 幸広	
防風通聖散製剤を用いた使用実態調査研究	19
合田 幸広・鄭 美和	
定量NMR (qNMR) による日本薬局方試薬の定量規格化の検討	31
合田 幸広・細江 潤子	
葛根湯エキス製剤及び湯剤の同等性に関する研究	39
鎌倉 浩之・堀井 周文	
小青竜湯エキス製剤及び湯剤の同等性に関する研究	49
鎌倉 浩之・堀井 周文	
生薬の切度と湯剤の指標成分に関する研究	57
鎌倉 浩之・堀井 周文	
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	
一般用漢方製剤承認基準の改正に関する研究	61
袴塚 高志	
抗炎症性サイトカイン IL-10 の発現を促進する漢方処方に関する研究	97
袴塚 高志	
3. 生薬の不純物と指標成分に関する研究	
鎌倉 浩之	
漢方処方エキス中の水銀, ヒ素, 鉛及びカドミウムの実態調査	113
鎌倉 浩之	

4. 生薬の放射性物質に関する研究 蜂須賀 暁子	123
5. 生薬の TLC 情報の集積と公開に関する研究 木内 文之	135
6. 生薬の品質確保と国際調和に関する研究 川原 信夫	
X 線粉末回折及び味認識用脂質膜センサを用いた生薬滑石の識別に関する検討 川原 信夫	155
第9回 Western Pacific Regional Forum for the Harmonization of Herbal Medicines (FHH) 国際会議に関する報告 川原 信夫	165
Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表	189

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、エキス製剤および湯剤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実施したが、本年度、データを取りまとめ、研究班会議を開催し、データ解析を実施した。その結果、BMI 値が 30 以上（肥満度 2）の協力者で高い満足度が得られる結果となった。また、体重では平均値で男女とも 1kg、腹囲では平均値で男女とも 1.4cm の現象が見られた。調査期間中に医師の診断が必要な有害事象等、重大なトラブルは生じず、エントリー時の体力調査が有用であり、使用者の「証」を確認することで、防風通聖散製剤の適正使用を推進できることを示したものと考えられた。

さらに、エキス製剤および湯剤の同等性に関する研究では、漢方処方製剤として、小青竜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、C_{max} 及び AUC について製剤間で有意な差は認められなかった。被験者の n 数の関係で、検出は不十分であるが、被験者数 5 以上であれば、十分な検出力と推定されるため、これらの化合物が同等性の判断の指標化合物となる可能性が示唆された。また、葛根湯について、カッコン由来のプエラリン、ダイゼイン、カンゾウ由来のリクイチン、シャクヤク由来のペオニフロリン血漿中濃度推移を比較し、製剤と湯剤の同等性の評価についての検討を行った。その結果、プエラリンは、葛根湯のエキス製剤と湯剤の同等性を評価する際の指標成分にできる可能性が示唆された。さらに、生薬の切度と湯剤の指標成分量に関する検討を行い、生薬の切度が、湯剤中の指標成分の量に影響を及ぼすことを確認した。

漢方処方の安全性、有効性に関する研究では、漢方処方原案作成WGを5回開催し、当帰芍薬散

エキスに加え半夏瀉心湯とそれらの関連試薬について原案が完成し、収載予定となった。さらに、引き続き新規10漢方処方エキスの局方収載を目標として、技術的検討が開始されており、葛根湯加川芎辛夷、麻黄湯の両漢方処方エキスの16局第二追補収載に目処が立った。また、本年度は、一般用漢方製剤承認基準への新規追加31処方について、処方構成、効能効果（しぼり、症状）、用法用量について最終検討を行い、第4回一般用漢方処方に関する検討会が実施され最終案が策定された。さらに、平成24年4月9日から同処方についてパブリックコメントが実施され、その後通知として発出される予定となった。さらに、抗炎症性サイトカインIL-10の発現を促進する漢方処方に関する研究として、同活性を持つ附子理中湯について検討を進めた結果、本活性は、主に乾姜に由来することが分かった。さらに乾姜に含有される活性成分について分離を進めたところ、高分子量の糖鎖画分に活性が局在することが判明した。

生薬の品質確保に関する研究では、昨年度、検討した小青竜湯、加味逍遙散、八味地黄丸、葛根湯及び黄連解毒湯エキスの中から、ヒ素及び重金属について比較的高含量を示した処方エキスを選択し、それぞれの原料生薬を対象にヒ素、カドミウム、水銀及び鉛含量の実態調査を行った。その結果、対象処方エキスでヒ素、重金属含量が比較的高含量で合った場合、それぞれの処方構成生薬中、対象金属について高含量を示す生薬が存在することが明らかとなり、エキスでの金属の高含量は、原料生薬に由来しているものと考えられた。またqNMRに関する研究では、薬局方において生薬等の成分含量測定用に用いられる試薬14化合物について、実際にqNMRを測定し、各生薬について定量の指標とすべきシグナルについて検討した。さらに、新規に局方収載された鉱物生薬カッセキについて、X線粉末回折及び味認識用脂質膜センサを用い識別に関する研究を実施した。その結果、X線粉末回折法によりギブサイトを基原とする新たな鉱物種に由来する生薬滑石3点の存在を明らかにした。また、味認識用脂質膜センサの応答性の違いを利用した、各タイプ滑石に関する新たな識別法についても検討した。その結果、センサの応答性の違いから、いわゆる軟滑石系統の滑石と硬滑石系統の滑石を識別することが可能であり、更に硬滑石系統の滑石をさらに細分して識別することも可能であった。

さらに、生薬の放射性物質に関する研究では、生薬の放射能汚染の評価についての考察を試みた。対象核種を総放出量から推定し、Cs-137、Cs-134 および Sr-90 が主要核種であり、I-131は既に減衰しているため対象とはならないことを示した。今後は、放射性セシウムによって生薬の放射能汚染レベルを把握していくことが現実的である。摂取量（用量）等、いくつかのパラメーターを安全側に仮定し、リスク評価を行い、現在の検出下限値である1核種20 Bq/kgは安全性に問題がないレベルと考えられることを示した。

また、生薬のTLC情報の集積と公開に関する研究では、昨年度からの継続品目を含め29品目のTLC確認試験についてデータ収集を行った。その結果、何らかの変更が必要と考えられた品目については改善策を検討し、適切な改善策が見出せた品目については変更案を作成した。変更案での条件を含め、アカメガシワ、ウワウルシ、オウギ、カッコウ、カクコン、カンキョウ、キクカ、キョウニン、コウジン、コウベイ、サンソウニン、シャクヤク、センナ、チクセツニンジン、ニンジン、ビンロウジ、リュウタン、ローヤルゼリーに関して試験法の改正案を作成

し、日本薬局方原案審議委員会生薬等（B）委員会に提案した。

生薬の国際調和に関する研究では、ベトナム、ハノイで開催された第9回 FHH Standing Committee 会議に参加するとともに、Sub-Committee I の活動として、各国局方の比較表の作成を引き続き実施した。

研究分担者

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
主任研究官

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、不純物含量の原因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とともに、研究時に得られた知見に基づき、現行法の問題点等を解決する目的で実施する。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

昨年度5月～12月の期間で東京地区、大阪地区で一般用「防風通聖散」製剤について「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)」を実施し、199例のエントリーが得られた。このうち、回収数（有効エントリー数）は188例（94.5%）であった。本年度はデータを取りまとめ、得られたデータ間の相関等、データ解析を実施するとともに、医師である研究班員との討議により、最終的なデータの解釈を決定した。

B-2 エキス製剤および湯剤の同等性に関する研究

エキス製剤及び湯剤の同等性に関する研究では、小青龍湯及び葛根湯とも被験者総数は6とし、無作為に2グループとした。これらについて、湯剤及びエキス製剤に関し、クロスオーバー試験を行った。すなわち、各グループに湯剤またはエキス製剤を投与後、2週間おいて湯剤をそれぞれ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。分析対象としては、小青龍湯では、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) を選択した。葛根湯では、カッコンの指標成分であるプエラリン、ダイゼイン、カンゾウの指標成分であるリクイチン、シャクヤクの指標成分であるペオニフロリンを選択した。血漿中の化合物の分析には、装置として、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、EI 検出 SIM 法によりエフェドリン (E) 及びプソイドエフェドリン (PE) では、 m/z 254 をモニターする

とともに、内部標準として使用した E-d3 及び PE-d3 について m/z 257 を観測した。また、同様の方法で、プエラリンは、 m/z 415、ダイゼインは、 m/z 253、リクイリチンは、 m/z 417、ペオニフロリンは、 m/z 539 を観測した。また、湯剤の指標成分量に対する湯剤の調製に使用する生薬の切度の影響について検討を行った。漢方方剤として葛根湯を使用し、構成生薬のうち、シャクヤクについては、粗切のものと細切のものに分けて湯剤を調製した。シャクヤクにおいて、任意に選んだ5片の長さの平均はそれぞれ 27 mm 及び 5.2 mm で、長さの比は約 5.2 であった。

B-3 漢方処方の安全性、有効性に関する研究

一般用漢方製剤承認基準に対する新規 27 処方の収載について事務局として対応した。さらに、新規 31 処方の追加承認へ向けて、平成 23 年 12 月 16 日に実施された第 4 回一般用漢方処方に関する検討会の開催準備等を行った、

マウスマクロファージ様細胞 RAW264.7 (ATCC: TIB-71) は、大日本住友製薬より購入した。RAW264.7 細胞の継代培養は、DMEM 培地で、37°C、5% CO₂、暗黒下に行った。培地中のサイトカイン量は、Meso Scale Discovery 社の 96-Well Mouse Cytokine Assays Tissue Culture Kit に従って測定した。サイトカイン濃度は、Kit 添付のサイトカイン標準液より得た検量線を基準に算定した。サイトカイン定量における細胞処理実験は独立に3回行った。

B-4 生薬の品質確保に関する研究

昨年度分析を行った処方の測定値を元にして八味地黄丸 3 処方、小青龍湯 4 処方、加味逍遙散 3 処方及び黄連解毒湯 1 処方を選抜し、日本漢方生薬製剤協会技術委員会不純物試験法部会の協力のもと、各エキス製造に供した原料

生薬 189 検体を対象に、ヒ素、カドミウム、水銀及び鉛について、ICP-MS により含量測定を行った。

定量 NMR (qNMR) の測定は、以下の条件で行った。観測核 ^1H 、測定周波数は 600 MHz、観測スペクトル幅は 20 ppm、デジタルフィルタを使用し、スペクトル中心は 5 ppm の位置に設定、パルス幅は、90 度パルスとなる時間に設定し、取り込み時間 4 秒、デジタル分解能 (Resolution) 0.25 Hz、遅延時間 60 秒、オート FG シムによるシム調整、測定温度は室温とし、MPF8 による ^{13}C デカップル実施、積算回数 8 回、ダミースキャン 2 回とし、各試料について 3 回測定を行った。NMR データの処理には、日本電子(株)製 Alice 2 for qNMR を使用、内部標準物質のトリメチルシリルピークを 0 ppm とし、マニュアル法で位相補正、オートベースライン補正を行い、マニュアル法で各ピークの積分範囲を決定した。また、本報告では積分値は、全て純度換算 (%) により表示した。

滑石の識別に関する検討では、すでに X 線粉末回折法により基原を明らかにしている日本市場品 3 点、中国市場品 9 点及び今回新たに入手した中国四川省市場品 6 点を実験材料とした。X 線粉末回折装置としては、島津製作所製 XRD-6000 を用いた。味認識装置としては、株式会社インテリジェントセンサーテクノロジー製、SA402B を用い、味認識用脂質膜センサとして、AAE 及び ACO を使用した。

生薬の放射性物質に関する研究では、震災対応の政府規制情報、震災におけるモニタリング情報、環境放射能情報等は、各省庁のウェブサイト等より入手した。測定法は、文部科学省・旧科学技術庁によって制定された「放射能測定法シリーズ」を参考とした。生薬の使用量は、日漢協の原料生薬使用量等調査報告書を参考にした。その他、ICRP (国際放射線防護委員会)、

UNSCEAR (原子放射線による影響に関する国連科学委員会)、IAEA (国際原子力機関)、WHO (世界保健機関) のの刊行物等を参考にして、薬の放射能汚染の評価についての考察を試みた。

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、日本薬局方の生薬各条に規定された TLC による確認試験を実施して、その問題点等を検討した。薄層板としては、前年度に引き続き、メルク社製並びに和光純薬工業社製の市販プレートを用い、10 cm と 7 cm の展開結果を比較した。今年度検討した生薬は、アカメガシワ、アラビアゴム、アロエ、ウワウルシ、エンゴサク、オウギ、ガイヨウ、カシュウ、カッコウ、カクコン、カンキョウ、キクカ、キョウニン、ゲンチアナ、コウイ、コウジン、コウベイ、サイコ、サンソウニン、シャクヤク、センナ、センブリ、ダイオウ、チクセツニンジン、ニンジン、ビンロジ、ボウフウ、ボクソク、リュウタン、ローヤルゼリーである。

B-6 生薬の国際調和に関する研究

第 9 回 FHH Standing Committee (ベトナム、ハノイ、11 月 17-18 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。

〈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の研究倫理審査委員会の許諾を得て実施した。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した。

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

調査薬剤師による有用性評価を行ったところ、きわめて有用、有用、やや有用の合計が150名（80%）となり、過去に行った猪苓湯、葛根湯、加味逍遙散の調査に比べて低い結果となった。また、有効エントリーのうち、副作用による中断が5例あった。この5例の内容を詳細に解析した結果、調査薬剤による副作用は5例中2例と判断され、服用後、早い段階で副作用が出る傾向が認められた。ただし2例とも重篤ではなかった。この結果は、使用者の「証」を確認することで、調査薬剤の適正使用を推進できることを示したと考えられた。調査協力者による評価について解析した結果、9つある症状のうち、便秘に対する評価が一番高いことが明らかとなった。また、調査終了後の調査協力者による総合判定において、便秘に対する回答と満足度の度合いの関係を Spearman の相関係数を用いて解析した結果、便秘が「良くなった」と判断した人ほど、満足度の度合いが「高い」と評価する傾向が認められた。調査協力者による全体評価では、たいへん良くなった、良くなった、少し良くなった、と回答した人は合わせて126名（68%）となった。これに対し、調査薬剤師が有用と回答した割合は80%であった。これは、従来行った他の処方と同様の結果であり、調査薬剤師より調査協力者の方が、調査薬剤に対する効果の期待を高くもって服用した反面、調査終了後に有用と感じにくかったことに由来するものと考えられた。満足度評価では、過去に行った調査で、不満足と回答した例は1~2

例（1~2%）であったことに対し、本調査では12例（7%）と多い結果となった。これは調査協力者の肥満症に対する効果への期待感と、実際使用した後の実感を反映したものである。調査協力者に服用前後の体重と腹囲について任意で測定してもらった結果、体重変化の平均は、男女差がなく-1kgであった。腹囲変化の平均も、男女差がなく-1.4cmであった。さらに調査協力者のBMI値（任意回答）を算出した結果、普通体重に該当する人数が一番多いことが明らかとなった。BMIによる肥満区分と調査協力者による満足度の度合いの相関性を調べてみた結果、BMI値が30以上（肥満度2）の協力者で高い満足度が得られる結果となった。

C-2 エキス製剤および湯剤の同等性に関する研究

小青竜湯では、昨年度実施した葛根湯と同様に、E及びPEの血漿中濃度、 C_{max} 及びAUCに製剤間で有意な差は認められなかった。また、投与製剤、投与時期及び被験者いずれの変動要因についても有意差は認められなかった。そこで、本試験の検出力 $1-\beta$ を求め、十分な検出力があるかを検討した。その結果、EのAUCで88%、 C_{max} で62%、PEのAUCで68%、 C_{max} で48%であり、EのAUCで80%を超えるものの、検出力は不十分であることが判明した。検出力をあげるために、被験者を増やしても同様のデータが得られると仮定して計算を行ったところ、各被験者数5以上で十分な検出力が得られると考えられた。

葛根湯では、プエラリンのAUC及びダイゼインの C_{max} で被験者の項が有意であり、個体差が認められたが、それ以外は、薬剤、時期及び被験者のいずれの項においても有意差は認められなかった。プエラリン、ダイゼイン、リク

イリチン及びペオニフロリンの Cmax 及び AUC に関して、一部につき個体差は認められるものの、統計的には、エキス製剤と湯剤の間に差は検出されなかったことから、検出力 $1 - \beta$ の算出を行った。その結果、プエラリンでは、Cmax で 53 % 程度、AUC で 33 % 程度であった。ダイゼインでは、Cmax、AUC とともに 20 % 以下、またリクイリチン及びペオニフロリンの Cmax 及び AUC は、いずれも 10 % 以下であった。検出力をあげるために、被験者を増やしても同様のデータが得られると仮定して計算を行ったところ、プエラリンでは被験者数を 1 群 8 以上で十分な検出力が得られると考えられた。一方、ダイゼインでは、1 群 16 以上必要であり、リクイリチン及びペオニフロリンでは 1 群 61 でも十分な検出力が得られないことが判明した。従って、

プエラリンについては、同等性を評価する際の指標成分にできる可能性が高いものと考えられる一方、ダイゼイン、リクイリチンやペオニフロリンは今回の試験ではばらつきが大きく、代謝の問題もあり、これらを同等性の指標成分とするには、現段階では困難と思われた。

生薬の切度と湯剤の指標成分量に関する研究では、葛根湯エキスを作成する際、シャクヤクを細切した場合と比較して、粗切した場合は、エキス中の 1 日量のペオニフロリン含量が 90%程度しかないことが判明した。従って、生薬の切度が、湯剤中の指標成分の量に影響を及ぼすことが明らかとなった。生薬由来のエキス製剤と湯剤について同等性の試験を行う際、エキス剤と同じロットの生薬を使用しても、大規模に生産されるエキス製剤と、小規模に生産される湯剤では、切断生薬中の生薬片の分布により、実際に使用される生薬の切度が異なる可能

性がある。従って、エキス剤と湯剤の同等性を評価する際には、本研究結果より、それぞれの、製剤中の指標成分含量を測定して、含量に違いがある場合には、ヒト血漿中濃度を含量比により調整する必要性が示唆される。なお、葛根湯エキスの調製で、湯剤とエキス剤での指標成分の実際の含有量が若干異なったのは、この切度の影響であることが判明しており、この問題を解決するため、前述した葛根湯における指標成分の血漿中濃度は、エキス製剤中含量を湯剤中含量に等しいものとして補正をかけた値で検討している。

C-3 漢方処方 of 安全性、有効性に関する研究

第 4 回一般用漢方処方に関する検討会では、新規追加 31 処方について、処方構成、効能効果（しぼり、症状）、用法用量について最終検討を行った。また、これまでに一般用漢方製剤の承認基準に収載された 263 製剤とあわせて、新たに新 210 処方として基本処方 210 と類方の組分けを実施した。

抗炎症性サイトカイン Interleukin-10 (IL-10) の発現を増強させる附子理中湯の活性について、どの構成生薬が寄与するものであるか明らかにするため、構成生薬の単味煎出エキスの IL-10 発現に対する影響を観察した。その結果、乾姜に最も強い IL-10 発現増強活性を見出したが、甘草及び白朮にも弱い活性が観察された。さらに、各構成生薬の IL-10 発現に対する影響の濃度依存性について検討したところ、乾姜及び甘草に濃度依存的な IL-10 発現増強活性が観察された。次いで附子理中湯及びその構成生薬の煎出エキスについて、荷電化粒子検出器 Corona CAD を検出器とする逆相 HPLC による成分分析を行った。その結果、乾姜では、保持時間の早い (0~5 分) 領域以外に目立った

ピークが観察されなかった。極性が非常に高く、UV 吸収のない本画分にのみ活性が集中することが判明したため、さらに、オリゴ糖分析用の配位子交換カラム Hi-Plex Na による分離を試みた。その結果、保持時間 15～20 分の画分に活性が見られた。保持時間 15～20 分の画分は G1～G10 のオリゴマルトース標品との比較から、G10 以上の長い糖鎖である可能性が示唆された。

C-4 生薬の品質確保に関する研究

実験対象となった全ての漢方処方エキスにおいて、ヒ素、重金属含量が比較的高含量で合った場合、それぞれの処方構成生薬中、対象金属について高含量を示す生薬が存在することが明らかとなり、エキスでの金属の高含量は、原料生薬に由来しているものと考えられた。今後の金属含量規制を考えると、均一化された処方エキスの状態で規格化することが、現実的と考えられるが、今回の調査から、漢方処方エキス中の重金属、ヒ素量をコントロールするには、特定の原料生薬の重金属、ヒ素量を低減下することが重要であるものと考えられた。

qNMR による日本薬局方試薬の定量規格化の検討では、本年度は、日本薬局方において生薬等の成分含量測定用に用いられる試薬 14 化合物について qNMR を測定し、定量の指標とすべきシグナルについて検討した。その結果、(E)-Capsaicin, (E)-Cinnamic acid, 6-Shogaol, 10-Hydroxy-2-(E)-decenoic acid, (1)-Menthol, Arbutin, Dehydrocorydalin Nitrate, Hesperidin の 8 化合物については、qNMR 測定の際の指標となるべきシグナルが、選択されたものと考えられた。残りの化合物については、引き続き行う予定の実験結果と考え合わせて指標シグナルを選択していく予定である。

滑石の識別に関する検討では、X線粉末回折法によりギブサイトを基原とする新たな鉱物種に由来する生薬滑石 3 点の存在を明らかにした。また、味認識用脂質膜センサの応答性の違いを利用した、各タイプ滑石に関する新たな識別法についても検討した。その結果、センサの応答性の違いから、いわゆる軟滑石系統の滑石と硬滑石系統の滑石を識別することが可能であり、更に硬滑石系統の滑石をさらに細分して識別することも可能であった。中国市場における滑石には、含水ケイ酸アルミニウムを主要成分とする軟滑石と、含水ケイ酸マグネシウム（タルク）を主要成分とする硬滑石の二種類がある。局方で規定されている「カッセキ (Aluminum Silicate Hydrate with Silicon Dioxide)」は軟滑石に分類される滑石であり、一方、中華人民共和国薬典に規定されている「滑石 (Talc)」は硬滑石に分類される滑石である。このように、中国と日本で同漢字名異物が規定されている現状を考えると、両者が、味覚センサで識別できたことは、素人では識別が難しい鉱物生薬について、正しい基原の生薬を容易に鑑別出来る点で、重要な発見と考えられる。尚、本研究で用いた味認識用センサ AAE 及び ACO は、通常はそれぞれ旨味及び苦味の検出に用いられるセンサであるが、滑石についてヒトによる官能検査を行ってもほとんど味は感じられない。従って、本研究で得られたセンサ出力がいわゆる旨味物質や苦味物質に応答して得られたものとは考えにくい。よって、今回の検討結果は、味認識用センサの新たな用途の可能性を示しているとも考えられる。

平成 23 年 3 月の東京電力福島第一原子力発電所事故により放射性物質による環境汚染が起こり、生薬原料においても汚染が認められた。

そのため、現在は薬事法第 56 条第 7 号に該当するおそれがあるとして通知で規制されている。本事象に対応し、生薬の放射性物質に関する研究を実施した。生薬の放射性物質に関しては、放出総量から考えられる規制核種候補は、Cs-137, Cs-134 および Sr-90 であり、プルトニウム類は環境分布マップ等に注意が必要ではあるが、汚染の現状を考慮すると検査の必要性は低いと考えられる。I-131 は既に減衰しているため規制対象とはならない。よって、食品と同様に測定のしやすさを考慮し、放射性セシウムによって生薬の放射能汚染レベルを把握していくことが現実的である。現在、生薬の放射性物質汚染は、実質 20x2 Bq/kg 以下で規制が行われているが、この数値を飲料水の数値を基に、十分に安全側に仮定して（生薬摂取量 0.1 Kg/日、汚染率：0.5、抽出率：0.8）試算すると、年間実効線量は約 0.010 mSv/年（0.1 mSv/年が生薬では放射性セシウムとして 420 Bq/kg に相当するため、40 Bq/kg では $0.1 \text{ mSv/年} \times 40/420 = 0.0096 \text{ mSv/年}$ ）となる。リスク評価から考えると 10^{-6} の 0.018 mSv 相当がひとつの目安と考えられることから、現在の検出下限値である 1 核種 20 Bq/kg は安全性に問題がないレベルといえる。また、初年度と継続期間の濃度予測にも関係するが、数年間はこのレベルにより「疾病の原因になるものにより汚染されている医薬品」には該当しないと考えられる。今後、実測値データを用い、汚染の可能性のある対象生薬について仮定条件等を精査することにより、より正確な安全性の評価が可能になる。そのためには、継続して汚染レベルの把握が必要と考えられる。それらのデータの蓄積により、必要に応じてより現実的な規制ラインを設定する、あるいは産地や生薬の性質から規制対象

生薬を選択していく議論も可能になると考えられる。

C-5 生薬の TLC 情報の集積と公開に関する研究

今回検討した品目の中では、コウベいの指標成分の Rf 値が日局記載の値と 0.1 程度異なっていた。コウベいは最近日局に掲載されたものであるが、日局記載の Rf 値を 0.3 から 0.4 に変更する必要があるものと思われた。また、今回検討した品目について、同一機関で行った展開距離 7 cm と 10 cm の TLC のクロマトグラムを比較した結果、ほとんどの場合両者の間にはパターンの差がなく、スポットの確認には全く支障がないことが明らかとなった。しかし、近接したスポットとの分離が必要となる、ボクソク、エンゴサクにおいては、展開距離を短くすると分離が不十分となり、10cm の展開距離が必要であると判断された。さらに、今回検討した品目の TLC による確認試験のうち、何らかの変更が必要と考えられた品目については改善策を検討し、適切な改善策が見出せた品目については変更案を作成して日本薬局方原案審議委員会生薬等 (B) 委員会に提案した。試験法の変更案を同委員会に提示した品目は、以下の通りである。アカメガシワ、ウワウルシ、オウギ、カッコウ、カッコン、カンキョウ、キクカ、キョウニン、コウジン、コウベイ、サンソウニン、シャクヤク、センナ、チクセツニンジン、ニンジン、ビンロウジ、リュウタン、ローヤルゼリー。なおデータの公開については、昨年度より医薬基盤研究所において別の研究費で対応することとなっている。

C-6 生薬の国際調和に関する研究

FHH 会議では各地域における生薬並びに生薬製剤の規制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 3 つの Sub-Committee の活動報告がなされた。特に、日本が主催する Sub-Committee I (Nomenclature and Standardization) では、各国薬局方の比較検討を以前より遂行しており、その成果として各国薬局方における生薬関連試験法の比較表を作成し、これらの内容に関する冊子を順次刊行してきた。しかし近年、第 16 改正日本薬局方、中国薬典 2010 等、相次いで各国薬局方が更新されており、比較表に関しても最新版の内容にリニューアルする必要性が認められた。そこで今後は各種比較表の更新並びに追加記載を行い、次回の第 10 回 FHH Standing Committee 会議において報告することとなった。

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

これまでのパイロット調査を経て、本格的な一般用漢方処方の使用実態調査を、防風通聖散を用いて行った。その結果、効能・効果「肥満症」との関係では、BMI 値が 30 以上（肥満度 2）の協力者で高い満足度が得られる結果となった。また、体重では平均値で男女とも 1kg、腹囲では平均値で男女とも 1.4cm の現象が見られた。安全性では、調査期間中に医師の診断が必要な有害事象等、重大なトラブルは生じず、エントリー時の体力調査が有用であるものと考えられた。すなわち、使用者の「証」を確認することで、防風通聖散製剤の適正使用を推進できることを示したものと考えられた。

D-2 エキス製剤および湯剤の同等性に関する研究

小青龍湯では、局方で規定された指標成分で

ある E 及び PE の血漿中濃度を測定し、漢方処方の同等性についての検討を行った。その結果、昨年度の葛根湯の結果と同様に、これらの化合物を同等性評価の指標成分にできる可能性が示唆された。また、葛根湯では、本年度、新たにプエラリンを、同等性評価の指標成分にできる可能性が示唆された。また、生薬の切度と湯剤の指標成分量に関する検討を行い、生薬の切度が、湯剤中の指標成分の量に影響を及ぼすことを確認した。

D-3 漢方処方の安全性、有効性に関する研究

平成 23 年 4 月 15 日に、新規の処方 27 処方についても追加収載が通知された。さらに、平成 24 年 4 月 9 日から 5 月 8 日までにさらに新規追加 31 処方についてのパブリックコメントが実施され、その後通知として発出される予定となった。本通知は、平成 13 年からの（厚生科学研究としては平成 15 年開始）継続的な研究成果における最終的な通知となるものである。今後、これら新規処方を含む漢方処方製剤が市場に新たに流通することにより、一般用漢方処方を用いたセルフメディケーションが実施され、これら新規漢方処方製剤が国民の健康の増進及び維持に貢献することを期待する。

また、漢方処方の有効性及び安全性に関する研究の一環として、一マウスマクロファージ様細胞をモデル系として用い、附子理中湯に抗炎症性サイトカイン IL-10 の発現増強活性を見出し、その構成生薬のうち乾姜に最も強い活性を検出した。その活性本体について検討を進めたところ、10 糖以上の分子量を持つ糖鎖である可能性が示唆された。

D-4 生薬の品質確保に関する研究

ヒ素及び重金属含量が高い値を示した漢方処方エキスについて、その原料生薬のヒ素及び

重金属含量の調査を行った。その結果、その結果、対象処方エキスでヒ素、重金属含量が比較的高含量で合った場合、それぞれの処方構成生薬中、対象金属について高含量を示す生薬が存在することが明らかとなり、エキスでの金属の高含量は、原料生薬に由来しているものと考えられた。また、qNMRによる日本薬局方試薬の定量規格化の検討では、8成分について、指標シグナルが決定し、日本薬局方へ、qNMRで値付けされた試薬の具体的収載への道が開かれた。また、生薬滑石（カッセキ）において中国と日本で同漢字名異物が規定されている現状を考えると、両者が、味覚センサで識別できたことは、素人では識別が難しい鉱物生薬について、正しい基原の生薬を容易に鑑別出来る点で、重要な発見である。中国国内でも、市場品滑石の基原は混乱しているが、その要因の一つに、鉱物性生薬の同定が特に難しいことが挙げられる。本研究の結果から、生薬滑石の同定には、五感による鑑定と同時に、各種理化学機器を用いた同定の重要性が改めて確認された。さらに、生薬の放射性物質に関しては、放射性セシウムによって生薬の放射能汚染レベルを把握していくことが現実的であることを考察した。さらに、摂取量（用量）等、いくつかのパラメーターを安全側に仮定し、リスク評価を行い、現在の検出下限値である1核種20 Bq/kgは安全性に問題がないレベルと考えられることを示した。

D-5 生薬のTLC情報の集積と公開に関する研究

今年度検討した29品目の生薬のうち、何らかの問題点が明らかになった生薬については、問題点を解決するための試験条件の変更を検討し、適切な改善策を見出せたものに関しては改正案を作成して、日本薬局方原案審議委員会生薬等（B）委員会に提案した。これらの改正

案は、日本薬局方の信頼性の向上と日本で用いられる生薬の品質の確保に貢献することが期待される。

D-6 生薬の国際調和に関する研究

第9回FHH Standing Committee会議に参加するとともに、Sub-Committee Iの活動を継続した。

E. 健康危機情報

特になし。

F. 研究発表

1. 論文発表等

- 1) Hosoe, J., Sugimoto, N., Suematsu, T., Yamada, Y., Hayakawa, M., Katsuhara, T., Nishimura, H., Goda, Y., "Validation studies of qNMR for chemical reagents used as reference standards for quantitative analyses of crude drugs in the Japanese Pharmacopoeia." *Pharmaceutical and Medical Device Regulatory Science* **43**, 182-193 (2012).
- 2) Tahara, M., Sugimoto, N., Ohtsuki, T., Tada, A., Akiyama, H., Goda, Y., Nishimura, T., "Determination of the purities of commercial reagent products using qNMR for the ensuring the reliability of quantitative analysis." *Journal of Environmental Chemistry* **22**, 33-41 (2012).
- 3) Goda, Y., Anjiki, N., Kawahara, N., *Biochemical Sensors: Mimicking Olfactory and Gustatory Senses, Chapter 11: Herbal Medicines*. Pan Stanford Publishing: 2012.
- 4) Anjiki, N., Hosoe, J., Fuchino, H., Ikezaki, H., Mikage, M., Kawahara, N., Goda, Y., "Quality evaluation of

- essential oils by a taste-sensing system.” *Jpn. J. Food Chem. Safety* **19**, in press (2012).
- 5) 川原信夫：漢方薬に使用される生薬・薬用植物の現状. 社団法人東京生薬協会 会報, **452** (1), 4-8 (2012).
- 6) Sato, M., “Organophosphorus pesticide residue in crude drugs and migration of pesticides to decoctions.” *J. Trad. Med.*, **29**, 25-29 (2012).
- 7) Kiuchi, F., Goda, Y., Isizaki, M., Ito, H., Kawasaki, T., Kawahara, N., Kanmoto, T., Kikuchi, F., Kondo, S., Sugimoto, C., Narukawa, Y., Higano, T., Yamamoto, Y., “Crude drug identification tests with TLC in the Japanese Pharmacopoeia (1) On the TLC tests with 1-butanol/water/acetic acid solvent system.” *Jpn. J. Pharmacog.* **65**, 25-32 (2011).
- 8) Goda, Y., Hakamatsuka, T., “Focus of the section on crude drugs in JP16.” *The Journal of Practical Pharmacy (Yakkyoku)* **62**, 120-126 (2011).
- 9) Goda, Y., “Difference between Kampo product and crude drug product.” *Chozai To Joho* **17**, 1723-1726 (2011).
- 10) Doui, M., Anjiki, N., Ina, S., Yoshimitsu, M., Kawahara, N., Goda, Y., Kakiuchi, N., Mikage, M., “Temporal change in quality of the Kampo decoction packed by the decocting machine (1) — on Daiokanzoto—.” *Jpn. J. Pharamacog.* **65**, 103-107 (2011).
- 11) Anjiki, N., Hosoe, J., Fuchino, H., Kiuchi, F., Sekita, S., Ikezaki, H., Mikage, M., Kawahara, N., Goda, Y., “Evaluation of the taste of crude drug and Kampo formula by a taste-sensing system (4) : taste of Processed Aconite Root.” *J. Nat. Med.* **65**, 293-300 (2011).
- 12) 袴塚高志, “一般用漢方製剤の「承認基準」, 調剤と情報”, **17**(13), 1739-1743 (2011).
2. 学会発表等
- 1) 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, 和光 (2011.6).
- 2) 鄭美和, 柴原直利, 花輪壽彦, 中田敬吾, 雨谷栄, 糸数七重, 伏見環, 一般用漢方製剤委員会, 袴塚高志, 合田幸広, 一般用漢方製剤「防風通聖散」の使用実態調査 — 漢方処方 of 安全性と有効性に関する研究 1 —, 第 28 回和漢医薬学会学術大会, 富山, (2011.8).
- 3) 堀井周文, 小此木明, 大窪敏樹, 鎌倉浩之, 合田幸広, 葛根湯エキス製剤及び湯剤の同等性に関する研究, 第 28 回和漢医薬学会学術大会, 富山, (2011.8).
- 4) 合田幸広, 日本薬局方原案審議委員会生薬等委員会について, 日本生薬学会第 58 回年会シンポジウム:生薬の規格化と日本薬局方, 東京 (2011.9) .
- 5) 鄭美和, 柴原直利, 花輪壽彦, 中田敬吾, 雨谷栄, 糸数七重, 伏見環, 一般用漢方製剤委員会, 袴塚高志, 合田幸広, 一般用漢方製剤「防風通聖散」の使用実態調査 — 漢方処方 of 安全性と有効性に関する研究 2 —. 日本生薬学会第 58 年会, 東京, (2011.9).
- 6) 袴塚高志, 江村尚剛, 坂上祐香, 末広庸子, 合田幸広, 新規漢方処方の品質規格に関する基礎的検討(12), マクロファーシのサイトカイン産生に影響を及ぼす漢

- 方処方, 日本生薬学会第58回年会, 東京, (2011.9) .
- 7) 川原信夫: 生薬・薬用植物情報の集積と発信. 日本生薬学会第58回年会, 東京(2011.9) .
- 8) 合田幸広, 生薬分野における日本薬局方に関連する最近の話題, 薬用植物フォーラム2011, つくば(2011.10) .
- 9) 合田幸広, 最近の生薬の話題について, 大阪生薬協会技術部会特別研修会, 大阪(2011.10) .
- 10) 合田幸広, 一般用漢方処方を用いた使用実態調査AURについて, 日本薬局製剤研究会全国大会, 東京(2011.10) .
- 11) 合田幸広, 生薬・漢方薬分野の最近の話題, 生薬学会関西支部平成23年度秋期講演会, 大阪(2011.11) .
- 12) Goda, Y., Pharamacopoeial Topics in Japan from 2010 to 2011, The 9th Standing Committee Meeting of the Western Pacific Regional Forum for the Harmonization of Herbal Medicines, ハノイ(2011.11) .
- 13) 合田幸広, 生薬及び漢方製剤の品質確保, 医薬品医療機器総合機構生薬・漢方同好会研修会, 東京(2011.11) .
- 14) Goda, Y., Current Status of Herbal Medicines in Japan and Their Quality Assurance, JICWELS 東南アジア行政官 GMP 研修会, 東京(2011.11) .
- 15) Goda, Y., Current Status and Future Plans of Standardization for Herbal Medicines in Japan, Asian Federation for Pharmaceutical Sciences Conference 2011, Kuala Lumpur, Malaysia (2011.12) .
- 16) 合田幸広, 生薬の定量規格と日本薬局方試薬, 第40回生薬分析シンポジウム, 大阪(2011.12) .
- 17) 合田幸広, 生薬の定量規格と日本薬局方試薬への定量NMRの適用, 平成23年度日本薬剤師会試験検査センター技術研修会, 東京(2011.12) .
- 18) 合田幸広, 定量NMRと日本薬局方試薬への定量NMRの適用, 第8回日本薬局方に関する説明会, 東京(2012.2) .
- 19) 合田幸広, 定量NMRと日本薬局方試薬への定量NMRの適用, 第8回日本薬局方に関する説明会, 大阪(2012.3) .
- 20) 安食菜穂子, 伏見裕利, 伏見直子, 池崎秀和, 御影雅幸, 川原信夫, 合田幸広. 生薬「滑石」の基原について: X線粉末回折及び味認識用脂質膜センサによる識別, 日本薬学会第132年会, 札幌, (2012.3) .
- 21) 堀井周文, 小此木明, 大窪敏樹, 鎌倉浩之, 合田幸広, 小青竜湯エキス製剤及び湯剤の同等性に関する研究, 日本薬学会第132年会, 札幌, (2012.3) .
- 22) 平倉一弘, 神本敏弘, 余村かおり, 菊地祐一, 勝原孝雄, 西村浩昭, 森下勇夫, 碓井公利, 牧野文昌, 橋本和則, 若菜大悟, 川原信夫, 合田幸広, 木内文之, TLCによる炙甘草と甘草の化学的識別, 日本薬学会第132年会, 札幌, (2012.3) .
- 23) 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4報), 日本薬学会第132年会, 札幌, (2012.3) .
- 24) 袴塚高志, 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(4): 第16改正日本薬局方に収載された漢方処方のエキス収量, 日本薬学会第132年会, 札幌, (2012.3) .

3. その他，単行本等

- 1) 日本薬局方フォーラム 20 (4)
pp648-649(2011)に，「核磁気共鳴(NMR)法
を利用した定量技術と日本薬局方試薬へ
の応用」の原案が提示された。
- 2) 日本薬局方フォーラム 20 (4)
pp625-627(2011)に，半夏瀉心湯エキスの
原案が提示された。
- 3) 第十六改正日本薬局方，財団法人日本公定
書協会編集，じほう，資料 pp11-16，資料
2「第十六改正日本薬局方医薬品各条生薬
等の確認試験及び純度試験に規定されて
いる薄層クロマトグラフィーの試験条件
及び Rf 値」

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、漢方処方の原案作成WG会議を平成23年度5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）

袴塚高志（国立医薬品食品衛生研究所）

以上生薬等委員会。

染川麗良（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）

小此木明，近藤誠三，高尾正樹，太刀川拓也，田

村 真，川崎武志，玉木智生，石崎昌洋，山本

藤輔，岩嶋 浄，山田修嗣，（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，中村雄一，神本敏弘（以上，東京生

薬協会）
早川昌子，佐藤陽子，岡 順子（以上，日本試

薬協会）
楊 金緯，山下忠俊（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、漢方処方の原案作成WGとして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23年度、平成23年6月1日、同年9月6日、同年11月2日、平成24年1月10日、同年3月7日の5回開催された。WG会議では、特に16局第一追補以降に収載する漢方処方エキスの候補品目として、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、防風通聖散、五苓散、半夏瀉心湯、大柴胡湯、抑肝散及び乙字湯の各エキス11品目について、規格化を検討するとともに、これらの漢方処方エキスの規格化の際使用する試薬類の規格かについて検討し、各WG会議後、生薬等A委員会に検討内容について報告した。

今年度終了の段階で、上記11処方のうち、半夏瀉心湯については、既にA委員会、B委員会での審議が終了し、原案が作成され、日本薬局方フォーラムに公開され、16局第一追補での掲載が決定している。さらに、葛根湯加川芎辛夷、麻黄湯の2処方エキスについての規格化が進んでおり、16局第二追補への収載可能性が高くなった。また、次に収載の可能性が高い処方として、大柴胡湯、加味帰脾湯が挙げられている。さらに、試薬関係では、マグノフロリンをシンイ等の定量指標成分として利用可能とするため、市販化の検討が行われ、ほぼ体制が整いつつある。

処方規格化の共通した問題点として、一部のメーカーの製品で、HPLCによる定量試験において、ブランク処方（去処方）で、処方で確認される数%程度のバックグラウンドピークが確認される点が挙げられている。分析コストと手間を考慮するとプレカラム使用による前処理や、UPLCやグラジエントHPLC条件等の使用による分析機器変更による解決は、現実的ではないものと考えられる。一方、漢方処方中の指標成分の定量規格値は最大でも数%程度、少ない場合

は0.1%となり、有効数字を考えると有効数字2桁目に影響を与えない数値、例えば、規格値が1.0%であれば、この4%まで、規格値が2.0%であれば、この2%までのバックグラウンドピークは許容範囲ではないかとの意見が挙げられている。

D. 結論

第16改正日本薬局方第一追補では、本研究課題で実施された漢方処方の原案作成WGの報告を元にして、当帰芍薬散エキスに加え半夏瀉心湯とそれらの関連試薬について原案が完成し、収載予定となった。さらに、引き続き新規10漢方処方エキスの局方収載を目標として、技術的検討が開始されており、葛根湯加川芎辛夷、麻黄湯の両漢方処方エキスの16局第二追補収載に目処が立った。

健康危機情報

本研究において健康に危機を及ぼすような情報は無い。

E. 研究発表

- 1) 日本薬局方フォーラム 20(4) pp625-627 に、半夏瀉心湯エキスの原案が提示された。
- 2) 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、和光(2011.6)。
- 3) 合田幸広、日本薬局方原案審議委員会生薬等委員会について、日本生薬学会第58回年会シンポジウム：生薬の規格化と日本薬局方、東京(2011.9)。
- 4) 合田幸広、生薬分野における日本薬局方に関連する最近の話題、薬用植物フォーラム2011、つくば(2011.10)。
- 5) 合田幸広、最近の生薬の話題について、大阪生薬協会技術部会特別研修会、大阪(2011.10)。

- 6) 合田幸広, 生薬・漢方薬分野の最近の話題,
生薬学会関西支部平成23年度秋期講演会,
大阪 (2011.11) .
- 7) Goda, Y., Pharamacopoeial Topics in
Japan from 2010 to 2011, The 9th Standing
Committee Meeting of the Western Pacific
Regional Forum for the Harmonization of
Herbal Medicines, ハノイ (2011.11) .
- 8) 合田幸広, 生薬及び漢方製剤の品質確保,
医薬品医療機器総合機構生薬・漢方同好会
研修会, 東京 (2011.11)
- 9) Goda, Y., Current Status of Herbal
Medicines in Japan and Their Quality
Assurance, JICWELS 東南アジア行政官 GMP
研修会, 東京 (2011.11).
- 10) Goda, Y., Current Status and Future
Plans of Standardization for Herbal
Medicines in Japan, Asian Federation for
Pharmaceutical Sciences Conference
2011, Kuala Lumpur, Malaysia (2011.12).