

201132004B

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～23年度 総合研究報告書

(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.	総合研究報告書	
	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.	研究成果の刊行に関する一覧表 21
III.	研究成果の刊行物・別刷 23

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、本研究では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等を実施した。

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4社の市販品を使用して、関東地区、関西地区を合わせて35名の調査責任薬剤師と契約を締結、最長15日間の使用実態調査(AUR)を実施し、199例のエントリーが得られた。調査薬剤師による有用性評価を解析した結果、「きわめて有用」+「有用」が22%、さらに「やや有用」とあわせて80%であった。また、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。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。

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、23処方及びそれらを構成する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、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、

葛根湯及び小青竜湯を選択し麻黄由来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ず、同等性の指標成分として使用可能であると考えられた。また、葛根湯については、葛根由来のプエラリン、ダイゼイン、甘草由来のリクイチン、芍薬由来のペオニフロリンについても、同様の検討を行い、プエラリンについては、同等性の指標成分となり得る可能性が示唆されたものの、他の成分については、代謝の問題もあり、データのばらつきが大きいことが明らかとなった。

漢方処方安全性、有効性に関する研究では、漢方処方原案作成WGを継続的に開催し、13漢方処方と4生薬及び関連試薬の局方収載原案を作成し、日本薬局方原案審議委員会に提出した。さらに、16局第二追補以降に収載される新規漢方処方の原案についても検討した。また、厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知として発出された「一般用漢方製剤承認基準の改正について」(薬食審査発第0401第2号)(以下、「改正新基準」)の発出準備、新基準に対応して、解説書となる「追補版 改訂一般用漢方処方の手引き」の作成をおこなうとともに、継続的に新基準の追加改訂準備等を行い、平成23年4月15日に、新規27処方についても追加収載が通知、平成24年4月9日にさらに新規追加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。また、*Clostridium perfringens*の増殖を顕著に抑制する処方を明らかにするとともに、構成生薬に関する検討より、大黄が同菌に与える影響が非常に高いことを示した。さらに、マクロファージ系サイトカイン発現に影響を与える漢方処方についてスクリーニングを行った結果、炎症性サイトカインであるInterleukin-6の発現を抑制する処方として、乙字湯、小承気湯、大黄甘草湯等の大黄配合処方を見出した。また、抗炎症性サイトカインIL-10の発現を促進する漢方処方として附子理中湯を見出し、本活性は、主に乾姜に由来することを示し、その活性画分を明らかにした。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、ガジュツのCd、カンキョウの重金属高含量の含量について検討した。さらに、漢方処方、小青竜湯、加味逍遙散、八味地黄丸、葛根湯及び黄連解毒湯を対象にヒ素、カドミウム、水銀及び鉛の実態調査を行い、高含量を示した処方エキスについて、さらに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った。またqNMRに関し、定量学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、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2種を用いバリデーション実験を実施した結果、有効数字2桁程度の精度を持つ値付けが、現実的に可能であることが示された。そこで、さらに試薬24化合物について、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。また、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、別に、味認識装置を用い、様々なタイプが存在する生薬ブシ及び、カッセキについて、タイプ間での識別の可能性について検討を試み、これらの生薬が、味により、識別可能なことを示した。また、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事、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、日本薬局方で生薬の確認試験等で TLC が使用されている全て生薬について、生薬を幅広く収集し、2 種類のプレートを用い TLC を実施し、画像データの集積を行った。その結果、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。さらに何らかの問題が明らかとなった生薬について、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、大連、香港、ハノイで開催された FHH Standing Committee 会議、Sub committee 会議、International Symposium に参加するとともに、Sub-Committee I の活動を行い、その一環として、従来の比較表に英文説明を入れた改定版を作成し、ネット上 <http://www.nihs.go.jp/dpp/FHH/FHH.htm> で公開した。

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ー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

平成 22 年 5 月～12 月の期間で東京地区、大阪地区で 4 社の一般用「防風通聖散」製剤を用い、同漢方処方製剤について「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)」を実施した。

B-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、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、国内主要生薬・漢方メーカー 5 社の生薬を用い、16 局までの局方収載処方に 16 局第一追補で収載された当帰芍薬散を加えた 23 処方及びそれらを構成する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。

葛根湯及び小青竜湯を対象とした、エキス製剤と湯剤の同等性に関する研究では、被験者総数はそれぞれ 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。

B-3 漢方処方の安全性、有効性に関する研究

漢方処方原案作成 WG は、ほぼ 2 ヶ月に 1 回合計 16 回継続的に開催し、本 WG において 16 局第一追補、第二追補以降に収載する漢方処方エキスの原案について、関連生薬、試薬の原案も含めて検討した。

「追補版 改訂一般用漢方処方の手引き」作

成に関しては、新基準の書面に反映された部分の改訂に加え、以下の点を検討した。原点・出典の整備、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及び、漢字の用事の統一）、基本処方と類方の関係、各処方の分類番号、書体等。一般用漢方製剤承認基準に対する追加通知発出に関しては、事務局として対応し、一般用漢方処方に関する検討会の開催準備を行うとともに、通知における、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。

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。*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。

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。

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。

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、甘露飲を選択し、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。

漢方エキス中の水銀、ヒ素、鉛及びカドミウムの実態調査では、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、小青竜湯、加味逍遙散及び八味地黄丸は、8 社全てのエキスを、葛根湯及び黄連解毒湯は、それぞれ 4 社のエキスを分析対象とし、各エキスにつき ICP-MS を使用し 2 ロットの分析を行った。さらに、この結果を元にして、八味地黄丸 3 処方、小青竜湯 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、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。

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) を用い測定を行い, 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, 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。ブシの検体は, 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。滑石は, 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。

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, 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。

B-6 生薬の国際調和に関する研究

FHH Standing Committee の開催場所, 開催日は以下の通りである。平成 21 年度 (香港, 11 月 26-27 日), 平成 22 年度 (香港, 10 月 28-29 日), 平成 23 年度 (ベトナム, ハノイ, 11 月 17-18 日)。別に平成 21 年度 Sub-committee III が大連, 9 月 24-25 日で開催された。また, 平成 22 年度は, Standing Committee に引き続き第 4 回 FHH 国際シンポジウムが香港で開催された。

<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

調査を行った結果、総エントリー数は199例となり、うち回収数(有効エントリー数)は188例(94.5%)、脱落数(非有効エントリー数)は11例(5.5%)となった。有効エントリー188例について解析を行った。有効エントリーは、①終了、②副作用による中断、③治癒による中断・その他、の3パターンに分類された。研究協力者は女性が61%、男性が39%となり、調査開始から1か月の間にスタートした人が55例と、一番多いことが分かった。この結果は、過去に実施したパイロット調査と同様であった。調査薬剤師による有用性評価を解析した結果、「きわめて有用」+「有用」が22%、さらに「やや有用」とあわせて80%であった。また、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68%となった。これらの数字は過去に実施したパイロット調査(猪苓湯、葛根湯、加味逍遙散)を合わせた中で一番低い数字となった。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。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 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、漢方23処方及び、それらを構成する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、処方及び生薬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、構成原料である生薬のエキス収量が明らかであれば、それらから調製さ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）を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、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、葛根湯及び小青竜湯を選択し麻黄由来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ず、同等性の指標成分として使用可能であると考えられた。次いで、次いで、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 - B）についての検討を行うこととした。その結果、葛根湯では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。他方、小青竜湯では、EのAUCで88%、Cmaxで62%、PEのAUCで68%、Cmax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。また、葛根湯については、葛根由来のプエラリン、ダイゼイン、甘草由来のリクイチン、芍

薬由来のペオニフロリンについても、同様の検討を行い、プエラリンについては、同等性の指標成分となり得る可能性が示唆されたものの、他の成分については、代謝の問題もあり、データのばらつきが大きいことが明らかとなった。

C-3 漢方処方の安全性、有効性に関する研究

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を継続的に開催し、13漢方処方と4生薬及び関連試薬の局方収載原案を作成し、日本薬局方原案審議委員会に提出した。さらに、16局第二追補以降に収載される新規漢方処方の原案についても検討した。また、厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知として発出された「一般用漢方製剤承認基準の改正について」（薬食審査発第0401第2号）（以下、「改正新基準」）の発出準備、新基準に対応して、解説書となる「追補版 改訂一般用漢方処方の手引き」の作成を行うと共に、平成24年4月9日にパブリックコメントが募集された新基準の31処方追加改正について準備等を行った。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製剤とパブリックコメント中の31処方をあわせて、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。

Clostridium 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た。さらに、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、マクロファージ系サイトカイン発現に影響を与える漢方処方についてスクリーニングを行った結果、炎症性サイトカインである

Interleukin-6 の発現を抑制する処方として、乙字湯、小承気湯、大黃甘草湯等の大黃配合処方を見出した。また、抗炎症性サイトカイン IL-10 の発現を促進する漢方処方として附子理中湯を見出した。構成生薬について活性を検討したところ、乾姜が最も強く、甘草及び白朮にも弱い活性が観察された。さらに、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。

また別に、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した。

さらに、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、Wononin 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、Wogonin 処理前に発現が確認された薬物排出系トランスポーター 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。他方、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。

C-4 生薬の品質確保に関する研究

これまで市場品の実態調査において、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。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。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。

漢方エキス中の水銀、ヒ素、鉛及びカドミウムの実態調査では、試験を行った5処方64検体において、香港基準値と比較した場合、小青竜湯1検体においてカドミウム値が0.52 ppmと0.3 ppmを越えた以外は、いずれも基準値を下回っていた。しかしながら、小青竜湯においては、検体全てで比較的高値でカドミウムが検出された。一方、ヒ素や鉛は、同一処方内でもメーカーやロットによって値に幅がみられた。そこで、高含量を示した処方エキスについて、さらに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った。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。

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。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。さらに、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化合物（マグノロール、ゲニポシド）を用い、これまでに確立したqNMR法を用いて、同一の試料を使用し、5機関の測定者間で独立に定量実験を行い、

同法についてバリデーションを行った。その結果、分子量300で10mg程度の定量試料を調製すれば、機器間誤差を含めても得られた定量値のばらつきが0.2程度、さらに、機器間誤差を無視できる場合には、機器内の測定ばらつき0.08、調液によるばらつき0.07程度となり、有効数字2桁を保証しながら十分に値付けが可能となることが明らかになった。さらに試薬24化合物について、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。そのうち、18化合物では、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。

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。なお、本研究は、初年度、本研究班で行ったが、2年目以降は、別な研究班で実施している。

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）法ごとの特徴が現れることが判明した。その結果、特に、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ている「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。

さらに、新規に局方収載された鉈物生薬カッ

セキについて、X線粉末回折及び味認識装置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。さらに、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ることが判明した。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。

また、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た。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 $20 \times 2 \text{ Bq/kg}$ 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 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
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、日本薬局方で生薬の確認試験等で TLC が使用されている全て生薬について幅広く収集し、Merck 社製と Wako 社製の2種類のプレートを用い TLC を実施し、画像データの集積を行った。また、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。その結果、プレートの違いによって、酸性物質の Rf 値が大きく異なることが明らかとなった。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 7 cm 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。また、一部の生薬では、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等、いくつかの問題点が明らかになった。そこで、これらの問題点を解決するための検討を行い、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。なお、本研究は、初年度は、TLC 情報の集積と公開を目的としてスタートしたが、平成 22 年度より、データ公開の部分については、医薬基盤研究所において別の研究費で対応している。

C-6 生薬の国際調和に関する研究

生薬の国際調和に関する研究では、大連、香港、ハノイで開催された FHH Standing Committee 会議、Sub committee 会議、International Symposiumに参加するとともに、Sub-Committee I の活動を行った。特に、TLC におけるクリーンアナリシスでは、FHH の参加国間で共同歩調をとって推進し、ベトナム及び香港でも、順次実行されている。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。現在、参加国間で情報交換のシステムが稼働している。さらに、Sub-Committee I の活動として従来と比較表については、英文解説をいれた改訂版を作成し、

再版として印刷するとともに、国立衛研のネット上で公開 <http://www.nihs.go.jp/dpp/FHH/FHH.htm> した。また、2010 年 10 月 30 日、香港で、Regulation and Research of Herbs and Herbal Products のテーマで第 4 回 FHH 国際シンポジウムが開催され、12 人の演者による講演があり、日本からは、川原分担研究者が New Technology for Research and Quality Control において、Evaluation of Taste of Kampo Formulae and Crude Drugs by a Taste-Sensing System のタイトルで講演を行った。なお、比較表のリニューアルについては、継続的に活動を行っている。

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。調査薬剤師による有用性評価を解析した結果、「きわめて有用」+「有用」が 22%、さらに「やや有用」とあわせて 80%であった。また、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。さらに、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 医療用漢方処方の同等性に関する研究

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が判明した。従って、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、葛根湯と小青龍湯について、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 of 生物学的同等性について基礎的検討を行った。その結果、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、葛根湯中のプエラリンについても、同様の指標成分となり得る可能性が示唆された。

D-3 漢方処方の安全性、有効性に関する研究

平成 22 年 4 月に発出された改正新基準は、旧基準 210 処方が見直された新基準に対して、「新手引き案（改訂版）」に提案された 23 新規処方が追加収載されたものである。本研究では、引き続き新規 58 処方について、通知における処方構成、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。その結果、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

論文等

- 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) Goda, Y., New analytical methods for determination/characterization of foods and natural products, *FFI Journal*, **215**, 127-128 (2010).
- 8) Anjiki, N., Kawahara, N., Objective taste evaluation of crude drugs and foods by means of taste-sensing system, *FFI Journal*, **215**, 176-183 (2010).
- 9) Goda, Y., Hakamatsuka, T., Approval standards for OTC Kampo products, *Jpn. J. Drug Inform.* **11**, 210-216 (2010).
- 10) 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).
- 11) Sato, M., Anetai, M., Kamakura, H., Goda, Y., Migration of organophosphorus

- pesticides to decoctions of Kampo formula from crude drugs. *Pharmaceutical and Medical Device Regulatory Science* **41**, 458-468 (2010).
- 12) Sato, M., Hakamatsuka, T., Anetai, M., Kamakura, H., Goda, Y., Fate of residual organophosphorus pesticides in decoctions based on Kampo formula during drying process. *Pharmaceutical and Medical Device Regulatory Science* **41**, 816-822 (2010).
- 13) Hosoe, J., Sugimoto, N., Goda, Y., Trial study to determine absolute purities of chemical reagents used as reference standards in Japanese Pharmacopoeia by using quantitative NMR (qNMR). *Pharmaceutical and Medical Device Regulatory Science* **41**, 960-970 (2010).
- 14) 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.* **65**, 18-24 (2011).
- 15) Kiuchi, F., Goda, Y., Isizaki, M., Ito, H., Kawasaki, T., Kawahara, N., Kanmoto, T., Kikuchi, Y., 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).
- 16) Goda, Y., Hakamatsuka, T., "Focus of the section on crude drugs in JP16." *The Journal of Practical Pharmacy (Yakkyoku)* **62**, 120-126 (2011).
- 17) 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).
- 18) Kawahara, N., Recent Progress of International Harmonization of Crude Drugs and Medicinal Plants-Activity of FHH (The Western Pacific Regional Forum for the Harmonization of Herbal Medicines). *Yakugaku Zasshi.*, **131**, 383-393 (2011).
- 19) 袴塚高志, "漢方処方エキスの局方収載と一般用漢方処方承認基準の見直し". *ファルマシア*, **48**(5), 413-418 (2011).
- 20) 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. Pharmacog.* **65**, 103-107 (2011).
- 21) Goda, Y., "Difference between Kampo product and crude drug product." *Chozai To Joho* **17**, 1723-1726 (2011).
- 22) 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).
- 23) 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).
- 24) 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).
- 25) 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).
- 26) Sato, M., Organophosphorus pesticide residue in crude drugs and migration of pesticides to decoctions. *J. Trad. Med.*, **29**, 25-29 (2012).
- 27) 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).
- 28) Goda, Y., Anjiki, N., Kawahara, N., *Biochemical Sensors: Mimicking Olfactory and Gustatory Senses, Chapter 11: Herbal Medicines*. Pan Stanford Publishing: in press (2012).
- 学会等
- 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, 日本薬学会レチ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 康代, 鄭 美和, 遠藤明仁, 袴塚高志, 合田幸広, 新規漢方処方品の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).
- 22) 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 (2010.6).
- 23) 袴塚高志, 漢方製剤の品質確保と標準化～安心できる医療と質の高い基礎研究のために～, 第13回天然薬物研究方法論アカデミー 覚王山シンポジウム, 名古屋 (2010.8) .
- 24) 堀井周文, 小此木明, 大窪敏樹, 鎌倉浩之, 合田幸広, 桂枝茯苓丸エキス製剤中のPaeonol の血中濃度測定法に関する研究, 第27回和漢医薬学会大会, 京都 (2010.8) .
- 25) 合田幸広, 「生薬・漢方分野における日本薬局方の改正について」, 日本漢方生薬製剤協会行政・学術講演会, 東京 (2010.9) .
- 26) 木内文之, 成川佑次, 合田幸広, 石崎昌洋, 糸博之, 川崎武志, 川原信夫, 神本敏弘, 菊地祐一, 近藤誠三, 杉本智潮, 日向野太郎, 山本豊, 日本薬局方収載のTLCによる生薬の確認試験 (1) 1-ブタノール/水/酢酸 (100) 混液を展開溶媒とする確認試験について, 日本生薬学会第57回年会, 徳島

- (2010.9) .
- 27) Goda, Y., Pharamacopoeial Topics in Japan from 2009 to 2010, The 8th Standing Committee Meeting of the Western Pacific Regional Forum for the Harmonization of Herbal Medicines, 香港 (2010.10).
- 28) Fumiyuki, K., Re-investigation of crude drug identification test by TLC, The 8th Standing Committee Meeting of the Western Pacific Regional Forum for the Harmonization of Herbal Medicines, 香港 (2010.10).
- 29) Kawahara, N., Evaluation of taste of Kampo formulae and crude drugs by a taste-sensing system, The 4th International Symposium of the Western Pacific Regional Forum for the Harmonization of Herbal Medicines, 香港 (2010.10).
- 30) Goda, Y., Standardization for Traditional Medicines in Japan, International Symposium on Standardization of Traditional Medicines, Toyama (2010.11).
- 31) Goda, Y., Quality, safety, efficacy of herbal medicines in Japan and our related studies, 国際厚生事業団GMP講習会, 東京 (2010.11) .
- 32) 合田幸広, 生薬に関する最近の話題, 日本生薬学会関西支部講演会, 大阪 (2010.11).
- 33) Goda, Y., Pharmacopoeia in east Asian countries, Tokyo Forum on International Standardization of Natural Medicines, 東京 (2011.1) .
- 34) 合田幸広, 一般用医薬品承認審査合理化等検討会 (中間報告) への対応研究, 大阪家庭薬協会講演会, 大阪 (2011.1) .
- 35) 若菜大悟, 丸山卓郎, 神谷 洋, 川崎武士, 山本 豊, 林 茂樹, 柴田敏郎, 合田幸広, メタボローム解析によるシャクヤクの品質評価, 第131回日本薬学会, 静岡 (2011.3) .
- 36) 安食菜穂子, 細江潤子, 伏見裕利, 小松かつ子, 蔡 少青, 池崎秀和, 御影雅幸, 川原信夫, 合田幸広, 味認識用脂質膜センサーによる生薬「カッセキ」の日本及び中国市場品の識別に関する検討, 第131回日本薬学会, 静岡 (2011.3) .
- 37) 青木勝之, 余村かおり, 平倉一弘, 菊地祐一, 西村浩昭, 丸本正彦, 司馬真央, 近藤健児, 川原信夫, 木内文之, 合田幸広, 局方ガイヨウの品質規格策定のための *Artemisia argyi* 含有成分の構造検討と合成, 第131回日本薬学会, 静岡 (2011.3) .
- 38) 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).
- 39) 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 - 漢方処方の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).
- 40) 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).
- 41) 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