

定機器による客観性の高い評価法を組み合わせた重厚かつ斬新な品質評価法を確立したいと考えている。

引用文献

- 1) 厚生労働省告示第285号, 平成18年3月31日.
- 2) "化学総説No. 14 味とにおいの化学", 社団法人日本化学会編, 東京大学出版会, 1976, pp. 4-6.
- 3) Kiyoshi Toko, "Biomimetic Sensor Technology", Cambridge University Press, Cambridge, 2000, pp. 115-119.
- 4) 池崎秀和, 谷口晃, 都甲潔, 電気学会E論文誌, **118**, 506-512 (1998).
- 5) "新版 官能検査ハンドブック", 日科技連官能検査委員会編, 日科技連出版社, 東京, 1973, pp. 162-163.
- 6) S. Mcleod, *Jour Exp. Psychol.*, **44**, 316-323 (1952).
- 7) H. G. Shutz and E. S. Pilgrim, *Jour Exp. Psychol.*, **54**, 41-48 (1957).
- 8) 安食菜穂子, 鈴木あゆみ, 川原信夫, 合田幸広, 生薬学雑誌, **60**, 21-27 (2006).
- 9) 安食菜穂子, 芳野知栄, 川原信夫, 合田幸広, 生薬学雑誌, **61**, 6-13 (2007).
- 10) 安食菜穂子, 川原信夫, 合田幸広, *Natural Medicines*, **59**, 164-170 (2005).
- 11) 安食菜穂子, 川原信夫, 合田幸広, 日本薬学会第126年会講演要旨集4, 106 (2006) (論文投稿準備中).
- 12) 川原信夫, 安食菜穂子, 合田幸広, 日本食品化学学会誌, **14**, 63-69 (2007).
- 13) 安食菜穂子, 川原信夫, 合田幸広, 日本食品化学学会誌, **14**, 121-127 (2007).
- 14) "中薬大辞典 第3巻", 上海科学技術出版社, 小学館編, 小学館, 1985, pp. 1477-1478.
- 15) E. S. Olafsdottir, S. Omarsdottir, B. S. Paulsen and H. Wagner, *Phytomedicine*, **10**, 318-324 (2003).
- 16) M. A. Litvinov and K. A. Rassadina, *Botan. Zhur.*, **43**, 557-560 (1958).

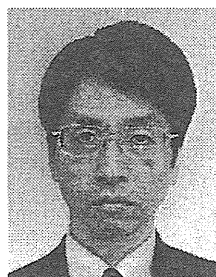
PROFILE



安食 菜穂子

株式会社インテリジェントセンサーテクノロジー
研究開発部
プロジェクトマネージャー
博士 (薬学)

金沢大学大学院自然科学研究科生命科学
専攻博士課程修了、2007年より現職。



川原 信夫

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
センター長
薬学博士

1990年星薬科大学大学院薬学研究科博士
課程修了、同年国立衛生試験所生薬部研究
員、1994~1995年カナダアルバータ大学
博士研究員、1996年国立衛生試験所生薬
部主任研究官、2001年国立医薬品食品衛
生研究所生薬部第二室長、2002年同研究
所生薬部第一室長、2009年より現職。

医薬品情報学

Japanese Journal of Drug Informatics

Vol. 11 No. 4

March 2010

別刷

日本医薬品情報学会
<http://www.jasdi.jp>

一般用漢方製剤の承認基準について

国立医薬品食品衛生研究所 生薬部長 合田 幸広
生薬部室長 袴塚 高志

1. はじめに

2008年9月30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制定について」(薬食審査発第0930001号)(以下、新基準)が発出された。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、旧基準の公表から間もない昭和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」¹⁾を参照しつつ行われてきた。旧基準とは、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、旧基準の内容に詳細な処方解説及び参考文献(成書)の情報等を追記してまとめられた書籍²⁾である。内規から通知へと格上げされた新基準は、公開より30年以上の時を経て旧基準が初めて全面的に改正されたものであり、その発出は漢方関連の分野においてまさに特筆すべき出来事であった。さらに、本改正をうけて、平成21年6月に34年ぶりに、「改訂 一般用漢方処方の手引き」³⁾が出版された。本稿では、新基準の通知に至る経緯(図1)と、新基準に組み込

まれた内容の特徴を中心に概説する。

2. 厚生労働省一般用医薬品承認審査合理化等検討会の提言

高度経済成長期を経た我が国は、生活環境及び衛生観念の改善と医学・薬学の進歩により、世界有数の長寿国となった。その一方で、生活様式の欧米化と人口分布の高齢化は、生活習慣病や痴呆の増加など疾病構造に変化をもたらした。これらの要因に加え、社会の高度情報化と生活の質(QOL)の追求等により、自らの健康に強い関心を持つ国民が増加し、軽度な疾病の予防や生活の質の改善・向上などを目標とした、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つつあった。厚生労働省では、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育成を考え、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「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」を公表し、広く様々な分野における対策を「提言-具体的な方策」として提案した。旧基準発出より約30年が経過していた当時、漢方を取り巻く環境も大きく変化し、時代に合わせた具体的な方策が求められていたところであったが、本中間報告書には「漢方薬・生薬の活用」の項目も盛り込まれ、一般用漢方処方の見直しに関して次の3点が提案された。

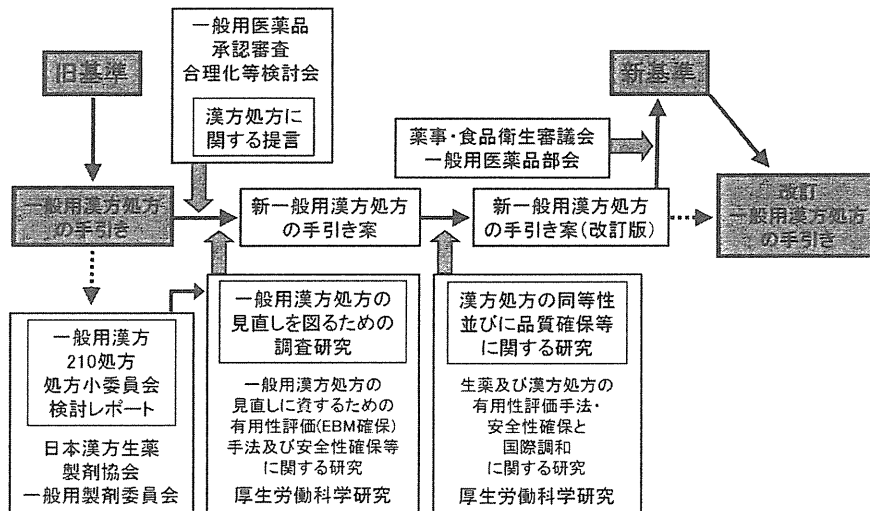


図1 新基準「一般用漢方製剤承認基準の制定について」の発出に至る経緯

- 1) 処方選別：疾病構造の変化に対応した処方の追加・削除等。
- 2) 処方内容の改正：各人の体質等（「証」という）による「しぼり」（制限）を必要に応じて明確化。また、効能・効果を現代に即した症状表現へ変更・追加する等。
- 3) 情報提供等：漢方処方中の生薬の分量（配合量、満量に対する比率）やエキス抽出溶媒の分かりやすい表示、一般用漢方処方で行われている生薬については、品質確保や情報公開等を目的として日本薬局方等への収載等。

3. 日本漢方生薬製剤協会による「一般用漢方処方の手引き」の見直し

一般用医薬品承認審査合理化等検討会の提言に先立ち、1980年代半ばより日本漢方生薬製剤協会（以下、日漢協）では「一般用漢方処方の手引き」の見直し作業が進められ、参考文献の再調査、参考文献の記載に基づく成分・分量、用法・用量、効能・効果の変更あるいは追加、効能・効果の「しぼり」と「本証」への分離、全処方に対する「しぼり」の付与、原典と出典の区別等が行われた。これらの検討結果は平成11年4月に一般用製剤委員会の報告書「一般用漢方210処方 処方小委員会検討レポート」としてまとめられている。

4. 新一般用漢方処方の手引き案の作成

上記中間報告書の漢方処方に関する提言を受けて、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。

これまでの「一般用漢方処方の手引き」は、昭和45年から46年にかけて、大塚敬節先生、浅野正義先生、菊谷豊彦先生、西本和光先生を委員とする当時の岡薬務局製薬課長の私的な会である「漢方打合せ会」により決められたもので、日本の成書にある680処方から、一般用漢方処方として相応しい210処方を選定、ついで、昭和47年から日薬連薬制委員会漢方専門委員会で原案の作成を開始し、20数回に渡る審議の後、一般用医薬品として承認される漢方210処方について、その成分、用法・用量、効能効果など具体的な基準を公表したものだと言われている。本調査研究の手法も、この先例にならい、まず日本東洋医学会、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五人の先生方（佐竹元吉、寺沢捷年、中田敬吾、花輪壽彦、三上正利）に研究班員として集まって頂き（事務局：国立医薬品食品衛生研究所生薬部）、研究者（医師、薬剤師）サイドで、疾病構造の変化等に対応した追加・削除処方の選定を

行った後、次年度より、日漢協の一般用製剤委員会のメンバーにも参加して頂き、新規追加候補処方を合わせた全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を行った^{3,4)}。その検討結果は、一般用漢方処方の手引きを改訂する形でまとめられ、2006年3月におよそ700ページのボリュームを持つ「新一般用漢方処方の手引き案」として報告された。本手引き案の特徴は下の①～⑨としてまとめられるが、以下順に詳しく解説する。

新一般用漢方処方の手引き案の特徴

- ①疾病構造の変化に対応した新規処方の収載
- ②基本処方と類方（加減法等）を組み合わせた処方記載
- ③「証」の概念に対応した「しぼり」の導入
- ④使用方法を鑑みた用法・用量の見直し
- ⑤現代に即した効能・効果の見直し
- ⑥第15改正日本薬局方に対応した構成生薬の表記
- ⑦成書に基づいた処方構成（成分及び分量）の記載の妥当性の再確認
- ⑧解説と参考資料の充実
- ⑨原典と出典の区別

「①疾病構造の変化に対応した新規処方の収載」について

生活環境の変化や急激な人口の高齢化に伴う疾病構造の変化に対応する新規追加候補として、多くの附子製剤を含む85処方が選択された。附子製剤は、医療現場では多く用いられているにもかかわらず、旧基準の設定時に、配合される加工ブシの毒性に対する安全性が充分確保されない恐れがあったことより、一般用製剤としては選択を見送られた経緯がある。2004年12月に加工ブシが日本薬局方第14局第二追補に収載され、品質が規格化されて安全性確保が容易となり、附子製剤を一般用として選択することに問題がないと判断されたため、本手引き案では新規追加候補処方として多く取り上げられることになった。

「②基本処方と類方（加減法等）を組み合わせた処方記載」について

より漢方的な考え方を盛り込むために、298の処方が基本処方とその加減方に分類・整理され、さらに、その関係性を容易に識別できるような処方番号が設定された。

例) 温胆湯（処方番号9）、加味温胆湯（処方番号9A）、竹茹温胆湯（処方番号9B）

また、基本処方と類方を組み合わせた処方記載の整備が進められる中で、旧基準の210処方について、汎用される加減方の独立が提案され（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

表1 類方の独立及び統合

旧基準	新基準	加減方あるいは類方の説明
安中散	安中散加茯苓	旧基準における安中散の処方構成
	安中散	旧基準の安中散より茯苓を去したもの
乙字湯	乙字湯	
	乙字湯去大黄	乙字湯より大黄を去したもの
三黄瀉心湯	三黄瀉心湯	
	三黄散	用法を散に変更し、分量も変更したもの
大柴胡湯	大柴胡湯	
	大柴胡湯去大黄	大柴胡湯より大黄を去したもの
治頭瘡一方	治頭瘡一方	
	治頭瘡一方去大黄	治頭瘡一方から大黄を去したもの
逍遙散	逍遙散(八味逍遙散)	構成生薬が同一であるため統合
八味逍遙散		
分消湯	分消湯(実脾飲)	枳実と枳殻の使い分けを付記して統合
実脾飲		

うち、安中散については注意を要する。すなわち、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るが、原典・出典に鑑み、むしろ茯苓のない構成が安中散の基本処方であると判断され、逆に、旧基準における安中散の処方構成が安中散加茯苓として扱われることになった。分離された5処方と統合された2処方の内訳を表1に示したが、この収支で3処方が増え、後述する新基準は213処方から構成されることとなった。

【③「証」の概念に対応した「しぼり」の導入】について
 一般用の処方であっても、陰陽、虚実、気血水、五臓等の漢方独特の病態認識によって判断された「証」に基づいて用いられることが、有効性、安全性を確保するために最も重要と考えられるため、効能・効果における「しぼり」と「本症」を明確に区別した上で、内用するすべての処方に対して「証」を反映した「しぼり」(制限)が付与された。旧基準においては、効能・効果に症状のみが記載された処方も多く、「しぼり」に相当する記述は不十分であったが、本手引き案の作成においてはこの状況の改善が徹底された。ただし、陰陽、虚実、気血水、五臓等の漢方独特の専門用語を用いることは回避され、一般的に理解されやすい言葉に置き換えられた。

さらに、すべての「しぼり」に体力表現が付与されたことも本手引き案の大きな特徴であった。薬局を通じた実態調査において、自分は体力があるかないか、体力についての段階にあるかということ、医療従事者等の判断を仰ぐこともなく、多くの人が自分自身で回答可能であると確認されており、一般用製剤としての利用を考える上で有用と思われたため、すべての「しぼり」に体力表現が導入さ

れた。この体力表現は、主に虚実の概念が基盤となっており、簡便のため5段階(I~V)に分類された。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」という表現が当てられた。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」と表現された。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が勘案されて、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て、一覧表としてまとめられた。表2にその一部を示すが、「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「のぼせきみで顔色が赤く」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」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

表2 5段階の体力表示に対する適応度の視覚化

処方番号	処方名	体力に対する適応度				
		I	II	III	IV	V
1	安中散	2	2	1	0	0
1 A	安中散加茯苓	2	2	1	0	0
2	胃風湯	1	2	1	0	0
3	胃苓湯	0	1	2	1	0
4	茵陳蒿湯	0	0	2	2	1
5	烏薬順気散	0	1	2	1	0
6	烏苓通気散	1	1	2	1	1

た。さらに、気血水についても、「口渴があり、尿量が減少するもの」(水毒)、「皮膚の色つやが悪く」(血虚)などの表現によって適宜「しぼり」に組み入れられた。

〔④使用方法を鑑みた用法・用量の見直し〕について

旧基準には、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された。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され、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。逆に、甘麦大棗湯は「7歳未満に限る」という小児指定を付された処方であったが、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、散剤としての用法が追加された。同様に、甘草湯には外用としての用法が追加された。

〔⑤現代に即した効能・効果の見直し〕について

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、100余の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。

また、一般用医薬品であることを考慮して、現在、社会

一般で用いられなくなった用語に関して、わかりやすいものに変更された。なお、本件は、通知発出の最終段階においてさらに若干の変更が加えられたため、新基準の特徴の項において合わせて述べる。

〔⑥第15改正日本薬局方に対応した構成生薬の表記〕について

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されている。そこで、本手引き案においては「朮」という表現が廃され、明らかに胃腸虚弱の改善(補脾益気)を目的とした漢方処方の場合には「白朮」が採用され、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、蒼朮が優先と考えられるものには「蒼朮」(白朮も可)と記載された。

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品の「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、本手引き案では公的規格が優先され、乾生姜を生姜と表記することに決められ、旧基準において生姜○gとあるときは「生姜○/3~○/4g(ヒネショウガを使用する場合は○g)」と表記され、旧基準において乾生姜△gとあるときは「生姜△g」と表記することで統一が図られた。

⑦成書に基づいた処方構成(成分及び分量)の記載の妥当

性の再確認

既収載、新規収載の全ての処方について、成書に基づいた処方構成(成分及び分量)の記載の妥当性の再確認を行ったものである。本作業は、前述した日漢協の「一般用漢方210処方 処方小委員会検討レポート」での確認作業が基本となったものである。

⑧解説と参考資料の充実

従来の「一般用漢方処方の手引き」には、解説がない処方も存在したが、これらの処方も含め、新規収載処方と合わせて、①-⑦の考えに従い、解説を記述した。また、従来の「解説」の項は、解説と参考文献とその処方構成の表ならびにその注から構成されており、新規処方についても同様に参考資料を充実させた。

⑨原典と出典の区別

従来の「一般用漢方処方の手引き」では「解説」の欄に記載があったものであるが、原典であるか出典であるか不明であった。新210処方案では、原典は当該処方に関する記述が初めて行われた文献、出典は当該処方の具体的な使用法が記された文献とし、新たにそれぞれの欄を設け、記述を行った。

5. 新一般用漢方処方の手引き案の改訂

新一般用漢方処方の手引き案の完成により、行政レベルにおいて旧基準を見直すための土台が整えられた。しかし、本手引き案はあくまでも厚生労働科学研究の研究報告書として提出されたものであるため、一般用漢方処方の手引きの内容をそのまま踏襲した部分は紙ベースでコピーを貼り付けてあった。これは、従来の「一般用漢方処方の手引き」には、漢方で使われる特殊な漢字が多数使われており、この文字の入力にひどく手間取ることが予想されたためである。また、3年間に渡る検討において、研究班の初期に検討されたものと、後期に検討されたもので表現上の不統一が見られる、従来の「一般用漢方処方の手引き」に存在した明らかな誤りが訂正されていない部分や、「参考文献」注での重複内容等がある、処方構成の書き方と「参考文献」の表中の処方の分量との関係が不統一である等、行政的に利用される資料としては若干の問題があった。そこで、平成18年度に開始された新しい厚生労働科学研究「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)において、「漢方処方の同等性並びに品質確保等に関する研究」の研究班が組織され、新一般用漢方処方の手引き案の一部見直し・改変と原稿の完全電子ファイル化による「新一般用漢方処方の手引き案(改訂版)」の作成が行われた。

電子化するに当たり、使用するパソコンのOS及びワー

プロソフトの制約から、一般用漢方処方の手引きにおける古い字体の多くが現代の字体に変えられた。原典及び出典の表現は極力保持するように心掛けられたが、Windows XP上で稼動するMicrosoft社Word 2003において入力できない文字は、相当する略字や当て字に置換された。相当する略字や当て字が存在しない場合、あるいは特別な理由で古い字体を使用すべき場合に限り、古い字体が作字されて用いられた。本改訂作業は、時代の要請を受けたものであり、現代の表現に改めることは当然であったが、今後この表現が標準となっていく可能性を考慮すると、字体変更の作業には文化的にとっても重い責任があるものと考えられた。従って、専門家の意見を聞きながら、慎重に作業が進められ、さらに、その変更履歴は、全て研究班の報告書に記録された。

6. 一般用医薬品部会における審議と新基準の発出

新一般用漢方処方の手引き案(改訂版)は、平成20年2月に電子版として完成し、「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」の報告書の一部として、同年3月(電子版は2月)に厚生労働省医薬食品局審査管理課に提出された。同案をもとに、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。本部会の討議では、第一段階として旧基準に存在する処方(実数は、前述した加減方の分離・統合により213処方)を対象とし、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取り上げられ、特に効能・効果について討議が行われた。次いで2月29日の部会の討議結果に基づき、医薬食品局審査管理課長が招集する「一般用医薬品漢方処方に関する検討会」(漢方製剤に精通し、皮膚科、内科等の疾患領域において医学的・薬学的な学識経験を有する者5名から構成)が新たに組織され、一般用医薬品としての適性を指標に効能・効果の記載について、さらに慎重な検討が行われ、この検討会の議論をもとに、5月28日に、一般用漢方製剤の承認基準の改定案が一般用医薬品部会に提示され、了承された。さらにパブリックコメントが公募された後、得られたパブリックコメントを踏まえた改定案が8月28日の一般用医薬品部会で提示され、了承された。その結果を受け、平成20年9月30日に新基準「一般用漢方製剤承認基準の制定について」が発出された。

7. 新基準の特徴

新一般用漢方処方の手引き案(改訂版)において提案された旧基準の見直しは、一般用医薬品部会等における審議の中で概ね認められ、新基準に反映された。すなわち、新

基準の特徴は、前出の新手引き案に関する記述においてほぼ網羅されている。ここでは、通知発出に向けた最終的な議論において、一般用医薬品としてわかりやすさを目標に変更・追記された効能・効果について述べることで、新基準の特徴を補完する。これは、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され、適切な変更が不可能なものは説明を付記することで対応したものである。特に、「血の道症」及び「しぶり腹」は、漢方においては汎用されるものの、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、効能・効果欄の他の場所に記載する説明が付記された。新手引き案作成の段階で提案されていた変更も合わせて、該当するものを表3にまとめた。

8. 「改訂 一般用漢方処方の手引き」²⁾の出版

新一般用漢方処方の手引き案(改訂版)に収載された処方のうち、新基準として発出された処方が抜き出され、一般用医薬品部会や一般医薬品漢方処方に関する検討会等で修正・変更された部分が更新され、さらに書籍としての体裁が整えられて、2009年6月30日に「改訂 一般用漢方処

方の手引きとして出版された。旧基準の解説書が一般用漢方処方の手引きであるように、「改訂 一般用漢方処方の手引き」は新基準の解説書に相当するものである。この本には、表2に一例を示した「各処方の体力に対する適応度」に関する表も組み込まれており、漢方に不慣れな薬剤師でも、その処方の適用について理解できるように作られている。一般用漢方処方の販売に携わる薬剤師及び登録販売者においては、この本を参考の上、適切な判断と情報提供を行うことが期待される。

9. その後の進展

平成20年9月30日に発出された新基準は、旧基準の210処方について見直しを行ったものである。これは、前述した部会での検討で、(1)旧基準の効能・効果等の見直し、(2)旧基準の処方に係る加減方の追加、(3)完全な新処方の追加の3段階で、今回の見直しを行うという結論になったことに沿ったものである。従って、当然その後の部会で(2)、(3)の審議が行われることになる。

新基準の発出からほぼ1年後の平成21年8月27日の部会では、(2)に対応する23処方について、具体的に審議され、

表3 一般用医薬品としてわかりやすいものに変更、あるいは説明を追記された効能・効果

旧基準・旧手引きにおける効能・効果	新基準・改定手引きにおける変更あるいは説明追記
胃アトニー	胃腸虚弱
こしけ	こしけ(おりもの)
湿疹、慢性湿疹、急性湿疹、皮膚炎、くさ	湿疹、皮膚炎
胃腸カタル	胃腸炎
ノイローゼ	神経症
赤鼻、あかはな	あかはな(酒さ)
畜膿症	畜膿症(副鼻腔炎)
手足のあれ	手足のあれ(湿疹・皮膚炎)
小児疳症	小児疳症(神経過敏)
ふきでもの	ふきでもの(にきび)
神経質	神経過敏
精神分裂病	統合失調症
血の道症	血の道症 ^{注)} 注) 血の道症とは、月経、妊娠、出産、産後、更年期など女性のホルモンの変動に伴って現れる精神安定やいらだちなどの精神神経症状および身体症状のことである。 【注】表記については、効能・効果欄に記載するのではなく、〈効能・効果に関連する注意〉として記載する。】
しぶり腹	しぶり腹 ^{注)} 注) しぶり腹とは、残便感があり、くり返し腹痛を伴う便意を催すものことである。 【注】表記については、効能・効果欄に記載するのではなく、〈効能・効果に関連する注意〉として記載する。】

これらの処方について一般用漢方処方として追加することが、了承されている。なお、公開された議事録では、23 処方のうち、桂枝加黄耆湯の減方として黄耆桂枝五物湯が、当帰芍薬散に附子、人参、黄耆釣藤をそれぞれ加えた当帰芍薬散加附子、当帰芍薬散加人参、当帰芍薬散加黄耆釣藤が、四物湯に新たに9 生薬を加えた加味四物湯が言及されている。通常、部会が終了すれば、それほど遠くない時期にパブリックコメントの手続きがとられることになるが、この稿を執筆している段階では、まだこの手続きはとられていない

10. おわりに

前述した中間報告書では、1) 処方の追加・削減と、2) 処方内容の改正、3) 情報の提供が大きく謳われている。また、研究班の検討でも、「新一般用漢方処方の手引き案」の特徴は、①疾病構造の変化に対応した新規処方の収載、②基本処方と類方（加減法等）を組み合わせた処方記載、③「証」の概念に対応した「しぼり」の導入、④現代に即した効能・効果の見直し等、とされている。新基準では、このうち、2) 及び②以下のものについて対応したものであり、疾病構造の変化に対応した新規処方の収載については、現段階では、未対応ということになる。従って、「新一般用漢方処方の手引き案」で報告した追加処方についても、今後、行政的に検討され、新基準に追加収載されて初めて、中間報告で提案された「漢方薬・生薬の活用、一般用漢方処方の見直し」に、正しく対応できたことになる。前述した新基準の解説書が「新一般用漢方処方の手引き」と命名されず、あくまで改訂版として出版されたのは、この点を考慮したものである。それぞれ使用者の個々の事情によくあったオーダーメイド医療が可能ということも、漢方の大きな特徴である。しかし、このような特徴も、幅広く処方が使用可能になってこそ、発揮できるものと考えられる。一般用漢方処方の見直しが引き続き進められ、漢方処方が、現代の国民のニーズにあったセルフメディケーションに貢献することを強く望むものである。

引用文献

- 1) 厚生省薬務局監修、*一般用漢方処方の手引き*、(日薬連漢方専門委員会編集) 薬業時報社、1975.
- 2) 財団法人日本公定書協会監修、*改訂 一般用漢方処方の手引き* (日本漢方製剤協会編集)、じほう、2009.
- 3) 合田幸広、糸数七重、中村高敏、*防菌防黴* 2005 ; 33 : 605-609.
- 4) 合田幸広、*家庭薬研究* 2006 ; 25 : 3-28.

薬局別冊

May 2011
Vol.62 No.6

特集

■医薬品各条の改正点——⑤

生薬等

合田幸広 袴塚高志

株式会社 **南山堂**

生薬等

Key Points

合田 幸広* 袴塚 高志**

国立医薬品食品衛生研究所 生薬部 *部長 **室長

⊕ 日局15と比較して、生薬の新規収載は17品目、漢方処方エキスの新規収載は16品目である。

⊕ 局方収載された漢方処方エキス22品目の市場シェアの合計は60%程度である。

⊕ TLCを利用した確認試験法とHPLCを利用した定量試験法の充実が図られた。

⊕ 重金属とヒ素の限度値が、多数の生薬において設定された。

⊕ 味およびにおいに関する表現と基原植物等の学名の見直しが行われた。

⊕ 製剤総則で生薬関連製剤として、エキス剤、丸剤、酒精剤、浸剤・煎剤、茶剤、チンキ剤、芳香水剤、流エキス剤がまとめられた。

はじめに

タイトルは、医薬品各条の改正点であるが、本稿では、まず生薬等の各条に関連する製剤総則および生薬の微生物限度試験法の改正点などについて述べる。

今回の製剤総則の大改訂では、主として生薬を原料とする製剤に関して、[3]生薬関連製剤の項にまとめられることになった。生薬関連製剤(Preparations Related to Crude Drugs)は、主として生薬を原料とする製剤と定義され、エキス剤、丸剤、酒精剤、浸剤・煎剤、茶剤、チンキ剤、芳香水剤、流エキス剤がこの項に含まれる。この項に収載された製剤は、日局15で生薬を原料とすることが明記されていた製剤と、歴史的に生薬製剤より生まれた製剤(丸剤：多くは生薬末からなる／酒精剤：

元来、生薬のアルコールエキスの蒸留物／芳香水剤：元来、精油、生薬の水蒸気蒸留物を水に飽和させたもの)と、さらに、新規に加えられた茶剤(ちやざい：teabag状の製剤)である。茶剤は、欧州薬局方(EP)にも存在し、医薬品等電子申請(FD申請)の際用いられる分類であるため、日局6で消失したものを今回改めて収載したものである。これら生薬関連製剤中の生薬成分については、製剤均一性試験法(6.02)のうち含量均一性試験および溶出試験法(6.10)は適用されないことが、製剤総則に明記されている。各製剤の個別規定では、実態に合わせ、以下のように内容が改正されている。

丸剤：「また、適切な方法により、コーティングを施すことができる」の文章が追加。

浸剤・煎剤：常水を使用が明記され、煎剤の

調整法についても以下のように1日量を煎じる方法に変更「通例、1日量の生薬に常水400～600mLを加え、30分間以上加熱抽出し、半量を目安として煎じ、温時、布ごしする」。

流エキス剤：パーコレーション法に加え、工業的に製造される手法(浸出法)が具体的に記述された。

生薬の微生物限度試験法では、日局15第一追補で全面改定された微生物限度試験法との齟齬がないように、培地などの名称、試薬の重量表記などが改訂された。また、参考情報にある非無菌医薬品の微生物学的品質特性の6.生薬及び生薬を配合した製剤の微生物限度基準値の英語訳が、全面的に改定されることになっている。

なお、生薬の局方新規収載に伴い、以下に示す新規生薬が生薬総則で追加されたのは当然であるが、一方で、国際調和の合意に基づきコメデンプンが生薬総則より削除となっている。

新規収載生薬

日局15第一追補での新規収載品目は、サンザシ、ゼンコ、ドクカツ、ビャクゴウ、ヤクモソウ、ウコン末、エンゴサク末の7品目で、末2品目以外は局外生規収載品目である。第二追補新規収載品目は、カッコウ、ニクズク、ボクソク、リュウガンニク、ローヤルゼリーの5品目で、さらに2009年3月の一部改正で、リュウコツ末が新規収載された。これらの生薬のうち、ローヤルゼリーとリュウコツ末は局外生規末収載品目である。さらに日局16で、カッセキ、コウベイ、コウイ、ゴマが新規収載されたが、このうちカッセキは局外生規収載品目である。局外生規収載品目は、局方収載にあたり、それぞれ鏡検部分の追加記載も含め生薬の性状が改めて見直されたほか、TLC

を用いた確認試験の収載、乾燥減量、灰分、酸不溶性灰分、エキス含量など規格値の充実が図られている。局外生規から移行した生薬10品目の変更、追加箇所は以下の通りである。
サンザシ：hyperosideを指標とするTLC確認試験、鏡検、乾燥減量、灰分(4.0%に変更)、エキス含量

ゼンコ：TLC確認試験(*praeruptorin A*：*Peucedanum praeruptorum*, *nodakenin*：*P. decursivum*)、鏡検

ドクカツ：TLC確認試験(指標成分：*pimaric acid*, *isopimaric acid*, *ent-kaurenoic acid*の混合物)、鏡検、酸不溶性灰分(1.5%に変更)、エキス含量

ビャクゴウ：*regaloside A*および*B*を指標とするTLC確認試験、鏡検

ヤクモソウ：*stachydrine*を指標とするTLC確認試験、鏡検、乾燥減量(12.0%に変更)、エキス含量(12.0%に変更)

カッコウ：*patchouli alcohol*を指標とするTLC確認試験、鏡検、乾燥減量(15.0%に変更)

ニクズク：*myristicin*を指標とするTLC確認試験、鏡検

ボクソク：*scopolin*および*fraxin*を指標とするTLC確認試験、鏡検、灰分(8.5%に変更)

リュウガンニク：鏡検、エキス含量(乾燥物として75%)

カッセキ：アルミニウム塩に関する確認試験、純度試験(重金属40ppm、ヒ素2ppm)

このうち、ニクズクに関しては、漢字別名として、正字を使用した肉豆蔻(従来は肉豆蔻)が加えられている。また、カッセキに関しては、英名表記をAluminum Silicate Hydrate with Silicon Dioxideとし、鉱物学的に示す滑石(Tarc)と生薬のカッセキは異なるものであることを基原・本質の欄に記載している。

局外生規に収載されておらず、直接局方収

載となった生薬(末を除く)に関する収載内容は以下の通りである。

ローヤルゼリー：基原・本質，生薬の性状，10-ヒドロキシ-2-(E)-デセン酸を指標とするTLC確認試験，純度試験(重金属，ヒ素)，乾燥減量，10-ヒドロキシ-2-(E)-デセン酸に関する成分含量

コウベイ：基原・本質，生薬の性状(鏡検を含む)，ヨウ素デンプン反応による確認試験， γ -oryzanolを指標とするTLCによる確認試験，灰分

コウイ：基原・本質，生薬の性状，半定量的方法によるmaltoseのTLC検出による確認試験，乾燥減量(加工法により，別規格)

ゴマ：基原・本質，生薬の性状(鏡検を含む)，sesamineを指標成分とするTLC確認試験，灰分，酸不溶性灰分

市場で使用されているコウイには，粉末状のものと同粘性のある液状のものと同種類あることから，デンプンからの加工法に従ってコウイ1，コウイ2と区別して基原・本質が記載されている。なお，乾燥減量規格が異なることから，その加工法を表示することになっている。また，ゴマは薬用に用いられるものは，すべて黒ゴマであることから，生薬の性状はそれに合わせて記載されている。

ウコン末，エンゴサク末の規格は，粉末であることを除いて，ウコン，エンゴサクと同一である。リュウコツ末は，リュウコツの純度規格(重金属，ヒ素)および純度試験法が，主な使用方法(エキス剤および浸剤・煎剤に使用)にあわせて追加変更されたことに呼応する収載である。リュウコツ末の規格は，基本的にリュウコツ末をそのまま散剤，丸剤などで利用する(抽出行為がない)ことを念頭に設定されている。

漢方処方エキスの収載

日局15より，保健医療上重要な医薬品として漢方処方エキスの積極的な局方収載が図られているが，日局15第一追補で，桂枝茯苓丸エキス，半夏厚朴湯エキスの2処方エキス，第二追補で牛車腎気丸エキス，真武湯エキス，八味地黄丸エキスの3処方エキス，日局16で黄連解毒湯エキス，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処方エキスが収載され，日局15で収載されていた葛根湯エキス，加味逍遙散エキス，柴苓湯エキス，大黄甘草湯エキス，補中益気湯エキス，苓桂朮甘湯エキスと合わせて22処方エキスが収載されることになった。これらの処方エキスの市場シェアの合計は60%程度となり，市場の上位20位までの漢方処方のうち16処方が収載されたことになる。なお，当帰芍薬散エキス(上位20位内)は，当初日局16に収載される予定であったが，一部の指標成分の含量規格設定に時間がかかったため，日局16第一追補に収載されることになっている。また，無コウイ大建中湯エキスは，生薬コウイを加え，さらに賦形剤などを加えて顆粒などにするので大建中湯エキス製剤となるが，コウイを加えた大建中湯エキスでは標準化が困難であったため，その前段階のコウイを加えていないエキスで局方収載となった。

処方構成表の採用

これら漢方処方エキスの記載では，日局15と日局16で外見上の変更が見られた。すなわち，製法の項において，従来，処方の構成生薬を文章で述べていたが，より直感的に理解できるように表形式となり，さらに，「上記の

処方に従い生薬をとり、エキス剤の製法により乾燥エキス又は軟エキスとする」製法表記を行うことになった。ただし、無コウイ大建中湯という漢方処方には存在しないので、無コウイ大建中湯エキスにおいてのみ、構成生薬は、文章により表記されている。

漢方処方エキス各条の構成は、日局15と同様に1日量あたりの定量値、製法、性状、構成生薬の確認試験、純度試験(重金属、ヒ素)、乾燥減量、灰分、定量法、貯法で構成されている。

日局15第二追補で収載された3処方はブシ含有処方であるが、定量規格としてブシモノエステルアルカロイド含量が規定されている。本規格はベンゾイルメサコニン、ベンゾイルヒパコニン、14-アニソイルアコニンのHPLC分別定量値の合計値で規定されており、本定量を行うため、試薬として混合標準試液を用意されている。さらに、純度試験としてHPLCを利用したブシジエステルアルカロイド4化合物(アコニチン、ジェサコニチン、ヒパコニチン、メサコニチン)含量の上限値が規定されている。

② 薄層クロマトグラフィー用試薬生薬の採用

牛車腎気丸エキスの規格化のため確認試験に使用される薄層クロマトグラフィー用試薬生薬として、薄層クロマトグラフィー用シャゼンシとゴシツが初めて採用され、試薬として販売された。薄層クロマトグラフィー用試薬生薬の規格は試薬・試液の項に記載されているが、試薬に使用される生薬の基原などは試薬のロット更新の際、常に生薬等委員会を確認することになっている。

日局15の第二追補では、日局15で収載された大黄甘草湯エキス、葛根湯エキス、補中益気湯エキスの含量規格について若干の変更

が行われたが、これは、日局15の規格設定当時は検討を行っていなかった一般用医薬品の原料エキスにおいて、上限値を超えた製剤があることが判明したことに由来する例外的な措置である。

22漢方処方エキスが収載されると、主要な構成生薬であるカンゾウ由来のグリチルリチン酸含量について処方ごとに比較が可能となる。小青龍湯エキスにおいては使用生薬1gあたりのグリチルリチン酸含量規格がとくに低くなっているが、これは同処方が酸性であるため、グリチルリチン酸の抽出効率が低いことに由来している。

既収載生薬各条の日局15第一追補および第二追補における主な変更と追加

ウコンおよびウコン末では、HPLCにおける3成分(クルクミン、デメトキシクルクミン、ビスデメトキシクルクミン)のピーク面積を比較する確認試験法が採用されるとともに、成分含量測定法として、これら3成分を総クルクミノイドとして定量する規格が採用された。また、エンゴサクおよびエンゴサク末では、TLCにおいて蛍光でcoptisineとcorydalineを、ドラーゲンドルフ試液噴霧で, dehydrocorydalineに由来するスポットを確認する確認試験法が採用された。

キョウニン、トウニン、トウニン末では、新たに、アミグダリンを定量する成分含量定量法が採用されている。さらに、ソヨウでは、HPLCを利用したペリラルデヒドに対する含量規格値0.08%が設定され、それに伴い精油含量規定が削除されている。なお、特徴的な臭いのあるペリラルデヒドは、分析条件によっては臭いのない(E)-asaronとHPLCの保持時間が近接する一方、ペリラルデヒ

ドを一定量以上含むソヨウでは(E)-asaronを含まないことが確認されていることから、生薬総則に「においを適否の判定基準とする」ことの重要性がよくわる。

日局15第二追補では、ユウタンについて、TLCによる指標成分をタウロウルソデオキシコール酸とする新規確認試験が設定されている。さらに、ほかの動物胆の混入を防ぐ試験法として、TLC上で豚胆汁末を利用した標準溶液を同時スポットして、豚胆の指標成分であるhyodeoxycholic acidを認めない、および牛胆の指標成分であるグリココール酸を認めないという純度試験が設定されている。

また、クリーンアナリシスと国際調和(中国薬典およびベトナム薬局方)の観点から、サイコの確認試験法においてTLCの展開溶媒がクロロホルムを使用しない試験法に変更されている。本試験法では、標準溶液を使用する指標成分はサイコサポニンaであるが、さらに、サイコサポニンdを「その上側に近接した黄赤色のスポット」として確認することを要求している。

さらにTLCによる新規確認試験法として、オウギでアストロガロシドⅣを、ボウフウで4'-グルコシル-5-O-メチルピサミノールを検出する試験法が採用されている。

また、サンショウ、サンショウ末において灰分規格値が変更されたが、これは、使用部位は成熟した果皮であるが、成熟に伴って灰分値が高くなる傾向が確認されたという理由による。

重金属およびヒ素の限度値の設定は日局15より継続的に行われているが、日局15第一追補では、主に根および根茎を使用部位とする38生薬(ウコン、ウヤク、エンゴサク、オンジ、オンジ末、カシユウ、ガジュツ、キョウカツ、クジン、クジン末、コウブシ、コウブシ末、サンキライ、サンキライ末、サンヤク、サンヤ

ク末、ジコッピ、ショウマ、センキュウ、センキュウ末、コウハクビ、チクセツニンジン、チクセツニンジン末、チモ、チョレイ、チョレイ末、テンマ、テンモンドウ、バイモ、ハマボウフウ、ビヤクシ、ブシ、ブシマツ、ボウコン、ボウフウ、リュウタン、リュウタン末、リョウキョウ)について、それぞれ10ppmと5ppmの限度値が設定された。さらに、ヒ素に関して21の生薬(イレイセン、オウレン、オウレン末、キツソウコン、キツソウコン末、カンキョウ、ゲンチアナ、ゲンチアナ末、コロンボ、コロンボ末、サイシン、シコン、セネガ、セネガ末、センコツ、トコン、トコン末、ビヤクジュツ、ビヤクジュツ末、モッコウ、ロートコン)について5ppmの限度値が設定された。

さらに日局15第二追補では、オウセイ、シゴカについて重金属(10ppm)およびヒ素(5ppm)の限度値が、キツソウコン、キツソウコン末、コロンボ、コロンボ末、シゴカ、シコン、セネガ、セネガ末、センコツについて重金属の限度値10ppmが、ロートコンについて重金属の限度値15ppmが追加規定された。

既収載生薬各条の日局16における 主な変更と追加

チンピでヘスペリジンを指標成分とするHPLC定量試験法が導入された。なお、ショウキョウ、ショウキョウ末、カンキョウについて、HPLC定量試験が導入される予定であったが、規格値の関係で導入が延期されている。

ニンジンにおいてクリーンアナリシスに対応して、新規TLC確認試験法が導入された。従来は展開溶媒としてクロロホルム混合溶媒を用いていたが、新試験法では、1-ブタノール/水/酢酸エチルエステル混合溶媒を使用し、発色試薬としてバニリン硫酸を用いた試験法となっている。確認する成分は、従来法

と同じギンセノシドRg1である。

日局16では、全面的に味、においに関する官能表現の見直しが行われた。変更されたものは以下のとおりである。

味

カクコン：味はわずかに甘い→味はわずかに甘く、後にやや苦い

タクシャ(タクシャ末)：味がある→味はやや苦い

トチュウ：味はわずかに甘い→わずかに特異な味がある

ボレイ(ボレイ末)：味がない→ほとんど味がない

チヨレイ末：味はわずかに(辛く→)苦くかめば細かい砂をかむような感じがある

におい

キササゲ：ほとんどにおいがなく→弱いにおいがあり

チヨレイ末：わずかににおいがあり→ほとんどにおいがなく

ボレイ(ボレイ末)：においがなく→ほとんどにおいがなく

また、日局16では以下の生薬について英語名および基原植物の学名が変更された。英語名の変更は、とくに使用する部位について正確に記述するための変更であり、学名の変更は今回生薬全体にわたって精査した結果に基づくものである。なお、ゴシユユに関する変更理由については、生薬学雑誌に詳細に記述している¹⁾。

英語名が変更された生薬は、ゴシユユ、ハマボウフウ、ボウイ、ボウフウ。学名が変更された生薬は、カンテン、ゴシユユ、ビヤクジュツ、ブクリョウ、インヨウカク、シンイ、ソウジュツ。なお、ゴシユユについてはラテン名も変更されている。

参考情報の改訂

遺伝子情報を利用する生薬の純度試験が参考情報として日局15第一追補に収載されたが、さらに改訂されたものが、日局16に収載される。また、製薬用水の品質管理が参考情報13として記述されたが、製薬用水の選択のなかで、「生薬を含有する製剤については、生薬中の生菌数及び達成すべき微生物限度を考慮した製薬用水の選択が求められる」と記述されている。これは、生薬は天然物であり無菌ではないため、生薬を抽出する場合などに使用する製薬用水は、精製水であるより、むしろ残留塩素を含む常水である場合の方が微生物の繁殖を抑えられる場合があることを考慮して挿入された文章である。

さらに、日局16では、参考情報として「日本薬局方収載生薬の学名表記について」が収載された。これは、日本薬局方収載生薬の基原植物および基原動物の学名表記法が、論文などで使用される分類学的に用いられる学名表記と若干異なっていることに由来する。この事実は、主に局方が学術書ではなく法令であるために生じる問題であるが、その点について局方利用者の誤解を避ける目的で、局方での学名の表記と、分類学的に通常使用される学名表記について表を作成し、両者の関係を示したものである。

おわりに

生薬関係の各条設定には、基原の確定、特性値を含めた鏡検の項の記載、TLCで分離検出される特異的成分の決定と有害溶媒を使用しないTLCの展開条件の検討、多成分系の中での定量法の確立、実測値に基づく規格値の設定、確認試験法や定量法で用いる試薬の設定と供給体制の確立など、化学薬品とは異

なる天然物を規格標準化するためのさまざまなハードルが横たわっている。さらに日局16では、上位20位までの漢方処方エキスの収載と官能表現と学名の見直しなども実施したため、膨大な仕事量であったと考える。本稿を終わるにあたり、日局16の完成にご尽力いただいた生薬等委員会の委員・準委員の方々、漢方処方原案作成ワーキンググループのメン

バーならびに事務局の方々に深く感謝する次第である。

文献

- 1) 合田幸広：日本薬局方収載「ゴシュユ」の基原植物の学名について。生薬学雑誌, 61 (2): 93-94, 2007.

—Review—

生薬・薬用植物における国際調和の動向—「生薬・薬用植物に関する国際調和のための西太平洋地区討論会 (FHH)」の取り組み—

川原 信夫

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)—

Nobuo KAWAHARA

Research Center for Medicinal Plant Resources, National Institute of Biomedical Innovation (NIBIO),
1-2 Hachimandai, Tsukuba, Ibaraki 305-0843, Japan

(Received September 30, 2010)

The Western Pacific Regional Forum for the Harmonization of Herbal Medicines (FHH) was established in 2002. The general proposed objective of the FHH is to promote public health by recognizing and developing standards and technical guidelines that aim to improve the quality, safety and efficacy of herbal medicines. At a sub-committee meeting of FHH nomenclature and standardization held in Tokyo, all the participants recognized the importance of comparing the descriptions of herbal medicines contained in member countries' pharmacopoeias or monograph standards as the first step in the harmonization of nomenclature and standardization. It was agreed to set up five expert working groups (EWG) to carry out the following specific tasks: 1) Nomenclature, 2) Testing Methods in Monographs, 3) List of Chemical Reference Standards (CRS) and Reference of Medicinal Plant Materials (RMPM), 4) List of Analytically Validated Methods, and 5) Information on General Tests. In this review, we report four topics of FHH activities from 2002–2009 as follows: 1) Comparative study on testing methods and specification values for crude drugs used in monographs among four Western Pacific regional countries (Japan, China, Korea and Vietnam), 2) Comparative study on TLC conditions for identification, chemical assay conditions for component quantification used in monographs among the four countries, 3) Comparative study on general testing methods for crude drugs among the four countries, 4) Comparative study on TLC identification for crude drugs used in monographs among the four countries considering harmonization and clean analysis.

Key words—pharmacopoeia; crude drug; medicinal plant; FHH (The Western Pacific Regional Forum for the Harmonization of Herbal Medicines)

1. はじめに

近年、代替医療として漢方薬あるいは生薬への関心が高まる中で、名称の類似、同名異物等の問題が表面化してきている。生薬の安全性を確保し、有効利用を考える上で、生薬の正しい認識と理解が必須であり、各国で使用されている生薬に関する情報を収集、整理し、共通認識を得ることは生薬、薬用植物の国際調和の観点からも非常に重要と考えられる。このような背景から 2002 年 3 月に北京におい

て「生薬・薬用植物に関する国際調和のための西太平洋地区討論会 (FHH)」設立のための国際会議が開催された。本フォーラムでは、西太平洋地区の 6 カ国 7 地域 (日本、中国、韓国、ベトナム、シンガポール、オーストラリア、香港) の生薬・薬用植物の規制に関する関係者が一堂に会し、生薬・薬用植物の安全性、有効性及び品質に関する技術的な記録とコンセンサスを提供することが目的に掲げられた。日本はその下部組織である Nomenclature and Standardization に関する Sub-Committee 会議を主催することを受諾し、2002 年 5 月、FHH 東京会議が開催された。本会議において以下の 5 つの専門部会 (Expert working group, EWG) が設立された。

1) Nomenclature, 2) Testing Method in Mono-

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 (〒305-0843 茨城県つくば市八幡台 1-2)
e-mail: kawahara@nibio.go.jp

本総説は、日本薬学会第 130 年会シンポジウム S45 で発表したものを中心に記述したものである。

graphs, 3) List of Chemical Reference Standards (CRS) and Reference of Medicinal Plant Materials (RMPM), 4) List of Analytically Validated Method, 5) Information on General Test

これらの専門部会では、それぞれの分野における各国薬局方の比較表を作成することが課題事項として議決された。EWG 2 (Testing Method in Monographs) の責任者となった筆者は、試験法及び規格値に関する比較表の作成について担当することとなった。

今回の総説では、主として筆者が FHH の専門部会において取り組んできた各種比較表の作成に関する内容並びに作成の際に得られた知見について報告する。

2. 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比較に関する研究

2-1. 各種試験法並びに規格値の比較¹⁾

EWG 2 では将来的な国際調和を踏まえ、各国の薬局方収載生薬について共通点と相違点を認識すること目的として、日本, 中国, 韓国, ベトナム 4 カ国の薬局方に収載された生薬の試験法並びに規格値について比較表を作成し、比較検討を行った。比較表は、EWG 1 (Nomenclature) の責任者である酒井博士が作成した共通生薬 (103 種) の比較表を基に各国の確認試験, 純度試験, 乾燥減量, 灰分, 酸不溶性灰分, エキス含量及び定量法の各項目について試験法の設定の有無, 試験方法, 規格値について作成した。

比較検討に用いた各国薬局方を Table 1 に示す。また、各国の各種試験法の比較に関して作成した表の一部を Table 2 に示す。この結果、4 カ国局方すべてにおいて共通の基原植物に由来する生薬は 57 種であった。4 カ国共通生薬 57 種に関して比較を行っ

た場合、確認試験, 純度試験, 灰分の 3 項目についてはすべての局方においてほぼ設定がなされており、特に TLC 法を用いた確認試験が普及していることが明らかとなった。サイコ, ケイヒ, サンシシ, カンゾウ, コウボク, シャクヤク, ボタンピ, ニンジン, ダイオウ, ゴミシ, インヨウカク, ウコンの 12 生薬はすべての局方に TLC 法による確認試験が設定されている。これら 12 生薬のうちサイコ, ケイヒ, サンシシ, カンゾウ, ボタンピ, ダイオウ, ウコンはすべての局方で灰分の設定もなされており、さらにケイヒ, サンシシは灰分の規格値がすべての局方で同一であった。一方、乾燥減量, 酸不溶性灰分, エキス含量等は設定されていない国が多かった。また定量法に関してはカンゾウ (glycyrrhizic acid), ボタンピ (paeonol), ホミカ (strychnine) において共通の指標成分が各局方に設定されていたが、試験法や規格値に相違点が認められた。

本比較表より、東アジア地区 4 カ国の薬局方の共通点, 相違点が明らかとなった。特にベトナム薬局方 (VP) と中華人民共和国薬典 (CP), また日本薬局方 (JP) と大韓民国薬局方 (KP) との間にはそれぞれ共通点が多かった。これは局方作成に当たり、VP は CP を KP は JP をそれぞれ参考にして作成されているため、このような結果が得られたものと推測された。また定量法に関して KP 及び JP は HPLC を用いた試験法が設定されているのに対し、CP 及び VP では TLC 法, 吸光度法及び滴定法を用いた試験法も多く設定されていた。

2-2. 確認試験における TLC 条件及び定量法における分析条件の比較²⁾

本研究では前述の比較研究において対象とした共通生薬 103 種に、CP 2005 年版において基原植物の変更, 追加等が確認されたモクツウ, ケイガイ, ソボクの 3 生薬を加えた 106 種を対象生薬とした。これらの生薬を基に各国の確認試験における TLC 条件 (展開溶媒, 検出方法, 呈色, 指標成分) 並びに各種試験法を用いた定量法における分析条件 (試験方法, 溶出溶媒, 検出方法) の詳細について比較表を作成した。

確認試験の比較に関して作成した表の一部を Table 3 に示す。TLC 法を用いた確認試験が設定されている生薬は 106 種の共通生薬のうち 89 種で、これらのうち 4 カ国局方すべてにおいて設定されている生薬はサイコ, ケイヒ, サンシシ, マオウ, サ

Table 1. Pharmacopoeias Used in Preparation of Comparative Tables

日本薬局方 (JP)	第 15 改正日本語版, 英語版 日本薬局方外生薬規格 1989 年日本語版
中華人民共和国薬典 (CP)	2005 年版中国語版, 英語版
大韓民国薬局方 (KP)	2002 年第 8 版韓国語版, 英語版
ベトナム薬局方 (VP)	2005 年第 3 版英語版

Table 2. Comparative Table on Testing Methods and Specification Values for Crude Drugs in CP, JP, KP and VP (partly)

No.	Latin name	Identification	Purification	Loss on drying	Total ash	Acid insoluble ash	Extract content	Assay (Essential oil content)
1 <i>Achyranthes bidentata</i> Blume								
CP	RADIX ACHYRANTHIS BIDENTATAE	○(TLC)	×	○(↓ 15.0%, Water)	○(↓ 9.0%)	○(↓ 1.0%)	↑ 6.5% (1-Butanol-soluble extract)	×
JP	ACHYRANTHIS RADIX	○	○(Stem, Foreign matter)	○(↓ 17.0%)	○(↓ 10.0%)	○(↓ 1.5%)	×	×
KP	ACHYRANTHIS RADIX	○(TLC)	○(Stem, Foreign matter)	○(↓ 17.0%)	○(↓ 10.0%)	○(↓ 1.5%)	×	×
VP	RADIX ACHYRANTHIS BIDENTATAE	○(TLC)	○(Stem, Foreign matter)	○(↓ 15.0%)	○(↓ 9.0%)	×	×	×
2 <i>Alisma orientale</i> Juzepczuk								
CP	RHIZOMA ALISMATIS	○	×	×	○(↓ 5.0%)	○(↓ 0.5%)	×	×
JP	ALISMATIS RHIZOMA	×	×	×	○(↓ 5.0%)	○(↓ 0.5%)	×	×
KP	ALISMATIS RHIZOMA	×	×	×	○(↓ 5.0%)	○(↓ 0.5%)	×	×
VP	RHIZOMA ALISMATIS	○(Powder)	×	○(↓ 12.0%)	○(↓ 5.0%)	×	×	×
3 <i>Alpinia oxyphylla</i> Miquel								
CP	FRUCTUS ALPINIAE OXYPHYLLAE	○(TLC)	×	×	×	×	×	↑ 1.0% (Essential oil content)
JP	ALPINIAE FRUCTUS	×	×	×	○(↓ 10.0%)	○(↓ 2.5%)	×	↑ 0.4 mL/50 g (Essential oil content)
KP	ALPINIAE FRUCTUS	×	×	×	○(↓ 10.0%)	○(↓ 2.5%)	×	↑ 0.4 mL/50 g (Essential oil content)
VP	FRUCTUS ALPINIAE OXYPHYLLAE	○(TLC)	○(Foreign matter)	○(↓ 11.0%, Water)	×	×	×	↑ 1.0% (Essential oil content)
4 <i>Anemarrhena asphodeloides</i> Bunge								
CP	RHIZOMA ANEMARRHENAE	○(TLC)	×	○(↓ 12.0%, Water)	○(↓ 8.5%)	○(↓ 4.0%)	×	Diosgenin ↑ 1.0% (TLC)
JP	ANEMARRHENAE RHIZOMA	○	○(Foreign matter)	×	○(↓ 7.0%)	○(↓ 2.5%)	×	×
KP	ANEMARRHENAE RHIZOMA	○(TLC)	○(Foreign matter)	×	○(↓ 7.0%)	○(↓ 2.5%)	×	×
VP	RHIZOMA ANEMARRHENAE	○(TLC)	○(Foreign matter)	○(↓ 12.0%)	○(↓ 8.5%)	×	×	×
5 <i>Angelica dahurica</i> Bentham et Hooker fil								
CP	RADIX ANGELICAE DAHURICAE	○(TLC)	×	○(↓ 14.0%, Water)	○(↓ 6.0%)	○(↓ 1.5%)	↑ 15.0% (Dilute ethanol-soluble extract)	Imperatorin ↑ 0.080% (HPLC)
JP	ANGELICAE DAHURICAE RADIX	○	○(Leaf sheath, Foreign matter)	×	○(↓ 7.0%)	○(↓ 2.0%)	↑ 25.0% (Dilute ethanol-soluble extract)	×
KP	ANGELICAE DAHURICAE RADIX	○	○(Leaf sheath, Foreign matter)	×	○(↓ 7.0%)	○(↓ 2.0%)	↑ 25.0% (Dilute ethanol-soluble extract)	×
VP	RADIX ANGELICAE DAHURICAE	○(TLC)	○(Foreign matter)	○(↓ 13.0%, Water)	○(↓ 6.0%)	○(↓ 2.0%)	×	×
6 <i>Astragalus membranaceus</i> Bunge								
CP	RADIX ASTRAGALI	○(TLC)	○(Heavy metals, Arsenic, Total BHC, DDT, PCNB)	×	○(↓ 5.0%)	○(↓ 1.0%)	↑ 17.0% (Water-soluble extract)	Astrogaroside ↑ 0.04% (TLC)
JP	ASTRAGALI RADIX	×	○(Root of Hedysarum species and others)	○(↓ 13.0%)	○(↓ 5.0%)	○(↓ 1.0%)	×	×
KP	ASTRAGALI RADIX	×	○(Root of Hedysarum species and others)	○(↓ 13.0%)	○(↓ 5.0%)	○(↓ 1.0%)	×	×
VP	RADIX ASTRAGALI MEMBRANACI	○(TLC)	×	○(↓ 12.0%)	○(↓ 5.0%)	×	×	×
7 <i>Atractylodes lancea</i> De Candolle, <i>A. chinensis</i> Koidzumi								
CP	RHIZOMA ATRACTYLODIS	○(TLC)	×	×	○(↓ 7.0%)	×	×	×
JP	TRACTYLODIS LANCEAE RHIZOMA	×	○(Atractylodes rhizome)	×	○(↓ 7.0%)	○(↓ 1.5%)	×	↑ 0.7 mL/50 g (Essential oil content)
KP	TRACTYLODIS RHIZOMA	×	○(Atractylodes rhizome)	×	○(↓ 7.0%)	○(↓ 1.5%)	×	↑ 0.7 mL/50 g (Essential oil content)
VP	RHIZOMA ATRACTYLODIS	○(TLC)	×	×	○(↓ 7.0%)	×	×	×
8 <i>Atractylodes ovata</i> De Candolle								
CP	RHIZOMA ATRACTYLODIS MACROCEPHALAE	○(TLC)	○(Degree of colouration)	×	○(↓ 5.0%)	○(↓ 1.0%)	×	×
JP	TRACTYLODIS RHIZOMA	○	○(Atractylodes lancea rhizome)	×	○(↓ 7.0%)	○(↓ 1.0%)	×	↑ 0.5 mL/50 g (Essential oil content)
KP	TRACTYLODIS RHIZOMA ALBA	○	○(Atractylodes lancea rhizome)	×	○(↓ 7.0%)	○(↓ 1.0%)	×	↑ 0.7 mL/50 g (Essential oil content)
VP	RHIZOMA ATRACTYLODIS MACROCEPHALAE	○(TLC)	○(Foreign matter)	○(↓ 14.0%)	○(↓ 5.0%)	×	×	×
9 <i>Bupleurum falcatum</i> Linne								
CP	RADIX BUPLEURI	○(TLC)	×	×	○(↓ 8.0%)	×	↑ 11.0% (Dilute ethanol-soluble extract)	×
JP	BUPLEURI RADIX	○(TLC)	○(Stem and leaf, Foreign matter)	×	○(↓ 6.5%)	○(↓ 2.0%)	↑ 11.0% (Dilute ethanol-soluble extract)	×
KP	BUPLEURI RADIX	○(TLC)	○(Stem and leaf, Foreign matter)	×	○(↓ 6.5%)	○(↓ 2.0%)	×	Saikosaponin a ↑ 0.3% (HPLC)
VP	RADIX BUPLEURI	○(TLC)	○(Stem and leaf, Foreign matter)	○(↓ 12.0%)	○(↓ 8.0%)	×	↑ 11.0% (Dilute ethanol-soluble extract)	×
10 <i>Carthamus tinctorius</i> Linne								
CP	FLOS CARTHAMI	○(TLC)	○(Foreign matter)	○(↓ 13.0%, Water)	○(↓ 15.0%)	○(↓ 5.0%)	↑ 30.0% (Water-soluble extract)	Hydroxysafflor A ↑ 1.0% (HPLC), Kaempferide ↑ 0.05% (HPLC)
JP	CARTHAMI FLOS	○	○(Foreign matter)	×	○(↓ 18.0%)	×	×	×
KP	CARTHAMI FLOS	○	○(Foreign matter)	×	○(↓ 18.0%)	×	×	×
VP	FLOS CARTHAMI TINCTORII	○(TLC)	○(Change of colouration, Foreign matter)	○(↓ 13.0%, Water)	○(↓ 15.0%)	×	×	×