

201235051A

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

生薬及び生薬製剤の品質確保と

同等性・安全性・国際調和等に関する研究

平成 24 年度 総括・分担研究報告書

(H24-医薬-指定-020)

研究代表者 合田 幸広

平成 25 (2013) 年 3 月

目 次

I 総括研究報告書

生薬及び生薬製剤の品質確保と同等性・安全性・国際調和等に関する研究 合田 幸広	1
--	---

II 分担研究報告書

1. 生薬及び生薬製剤の品質確保と同等性・安全性等に関する研究

合田 幸広	
漢方処方日本薬局方原案作成に関する研究 合田 幸広	17
公定書未収載生薬の英名に関する検討 合田 幸広	21
日本薬局方における定量 NMR (qNMR) の利用に関する研究 合田 幸広・細江 潤子	31
小青竜湯エキス製剤及び湯剤の同等性に関する研究 鎌倉 浩之・堀井 周文	43
葛根湯エキス製剤及び湯剤の同等性に関する研究 鎌倉 浩之・堀井 周文	51
イオンモビリティ分離技術を利用した生薬中の異性体成分の構造推定法に関する研究 渥美 さやか	59

2. 生薬及び生薬製剤の品質確保と安全性・有効性等に関する研究

袴塚 高志	
腸内細菌の増殖に影響を及ぼす漢方処方に関する研究 袴塚 高志	69
六君子湯の抗炎症性サイトカイン IL-10 発現増強活性に関する研究 袴塚 高志	83
小腸上皮細胞におけるサイトカイン発現に影響を及ぼす漢方処方に関する研究 袴塚 高志	111
一般用漢方製剤承認基準の改正に関する研究 袴塚 高志	123
単味生薬製剤承認基準原案に関する研究 袴塚 高志	143

3. 生薬中の不純物に関する研究	
鎌倉 浩之	
漢方エキス中の水銀, ヒ素, 鉛及びカドミウムの実態調査	
鎌倉 浩之177
4. 生薬の品質確保と国際調和に関する研究	
川原 信夫	
第16改正日本薬局方、中華人民共和国薬典2010収載生薬の基原植物及びラテン名の比較表作成に関する研究	
川原 信夫・酒井 英二187
第10回 Forum for the Harmonization of Herbal Medicines (FHH) 国際会議に関する報告	
川原 信夫205
5. 生薬の薄層クロマトグラフィー試験法に関する研究	
木内 文之229
III 研究成果の刊行に関する一覧表247

生薬及び生薬製剤の品質確保と同等性・安全性・国際調和等に関する研究

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、日本で医薬品として使用される生薬や生薬製剤（漢方製剤を含む）について、安全性・有効性を確保し、どのように品質を保証して、国民の健康・安全に貢献するかというレギュラトリーサイエンス上生じる諸課題に幅広く対応していくための研究である。さらに、現在 Western Pacific Regional Forum for the Harmonization of Herbal Medicines (FHH), ISO 等で生じた生薬に関する問題にも対応し、国際理解・国際調和にも貢献する。本研究では、漢方処方エキス等について、従前の研究を引き続き、不純物分析を実施し適切な規制のあり方を検討するとともに、LC/MS 等を利用した生薬の多様性の範囲の確認と同等性の評価、生薬や生薬製剤の品質確保を目的とした確認試験法等の検討を実施する。また、LC/MS を利用して、血清中の漢方処方成分分析を実施するとともに、漢方処方について、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等を明らかにする。本年度は、個々の研究課題に対して、以下の様な対応を行った。

漢方処方の規格化に関する研究：漢方処方原案作成 WG を主催し、麻黄湯、乙字湯、大柴胡湯、葛根湯加川芎辛夷について、日本薬局方原案を作成した。特に、葛根湯加川芎辛夷では、qNMR で定量値付けをした試薬マグノフロリン硝化物を使用した定量法を組み込んだ。

公定書未収載生薬の英名に関する検討：漢方処方に用いられる局方、局外生規未収載の生薬や生薬製剤に使用される生薬等で、これまで英語名が定められていなかった 66 の生薬について、日本での使用実態にあわせて、英語名について検討し、厚労省審査管理課から発出される事務連絡の原案を作成した。

定量 NMR の利用に関する研究：定量 NMR を日本薬局方試薬の規格に組み込むために、のりを超えるべき個々具体的な問題点を明確にし、その解決策を明らかにした。その結果、ゲニポシド、ペオノール、マグノロール、マグノフロリンについて、試薬として必要な局方規格が完成した。今後、これらの試薬を利用して、日本薬局方における、サンシシ、サンシシ末、ボタンピ、ボタンピ末、コウボク、コウボク末と、加味逍遥散エキス、半夏厚朴湯エキス等複数の漢方処方エキスにおいて、qNMR の定量結果に基づいた指標成分の定量が可能となる予定である。

エキス製剤および湯剤の同等性に関する研究：青龍湯では、従前の研究によりエフェドリン類について良好な結果が得られている。本年度は、構成生薬のうちカンゾウ、シャクヤクをとりあげ、それぞれ、指標成分としてグリチルリチン酸、ペオニフロリンについて、製剤または湯剤投与後のそれらの血漿中濃度推移をもとに、同等性の評価について検討した。その結果、両物質の血漿中濃度推移に関しては、吸収や代謝のメカニズムの個体差によるものと考えられ

るばらつきが大きく、同等性の指標成分とするには、現段階では困難であることが明らかとなった。また、葛根湯も、エフェドリン類は、指標成分となりうるものの、グリチルリチン酸については、同様の結果が得られている。

生薬の多様性と標準化に関する研究：LC-MS によるメタボローム分析による多様性確認を指向し、生薬中の異性体成分の新しい識別法の確立を目的として、LC-IMS-MS を利用した構造推定法の有用性を検討するため、大黄に含まれるアントラキノン配糖体の構造推定を試みた結果、低分子化合物に対しても生体高分子と同程度の精度で化合物の推定が可能であることが確認でき、イオンモビリティ分離技術が生薬中の異性体成分の構造推定に有用であることが示唆された。

漢方処方安全性と有効性に関する研究：乳酸菌 *Lactobacillus reuteri* を増殖させる生薬として陳皮を見出し、本生薬の活性に濃度依存性があることを明らかにしている。本年度は、陳皮の構成成分のうち、オリゴ糖画分に活性があること、さらに、2 糖化合物に活性があることを明らかにした。また別に、漢方処方が腸内環境へ与える影響について検討するため、小腸上皮細胞様培養細胞におけるサイトカインの発現に着目した *in vitro* アッセイ系の構築を試みた。その結果、ヒト小腸上皮細胞株 Caco-2 における炎症性サイトカインの発現を惹起する刺激として TNF- α 処理について検討し、Interleukin-6 及び 8 の発現が誘導されることを見出した。また、漢方処方スクリーニングの予備実験として、Caco-2 細胞における漢方処方凍結乾燥エキスの細胞毒性について検討した。さらに、抗炎症性サイトカイン Interleukin-10 の誘導活性を持つ六君子湯の活性生薬を確認する目的で、生薬単味あるいは一味欠処方において活性を検討し、半夏に強い活性を確認した。また、半夏に含有される活性成分は、逆相固相抽出及び配位子交換クロマトグラムでの挙動から高分子量の糖鎖であると推定した。

一般用漢方製剤承認基準の改正に関する研究：従前より継続していた研究成果を元に、平成 24 年 8 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改正について」（薬食審査発第 0830 第 1 号）発出された。本年度は、この通知発出のために、最終的な処方名称、処方構成、効能効果等の検討を行い、一部の処方について名称の変更、効能効果の言い換え等を行った。

単味生薬製剤承認基準原案に関する研究：単味生薬について、有効性に関する文献調査を実施し、エビデンスレベルを、日本医療機能評価機構による jadad score（ハダッドスコア）とコクラン共同計画における risk of bias で評価した。また、一般用医薬品として適切と考えられる新規効能効果案を挙げ、それを支持するエビデンス文献のうち、臨床研究かつ単味製剤（あるいは単味エキス）に関する研究であるものを「コアエビデンス」とし、内容の精査を行った。更に、各論文の精査結果をもとにエビデンスレベルの評価を行い、新規効能効果追加・新規生薬収載案を絞り込む際の客観的な判断基準となる資料を作成した。また、単味生薬の承認申請に関する手順を示すガイドライン作成の基礎とするため、生薬製剤の品質に関わる欧米のガイドラインにおける比較対比表を作成した。

生薬の品質確保に関する研究：これまでの検討結果に基づき重金属含量が高い可能性のある9処方（柴朴湯，半夏厚朴湯，牛車腎気丸，柴苓湯，十全大補湯，小柴胡湯，無コウイ大健中湯，麦門冬湯，苓桂朮甘湯）エキスについて計131検体を集め，4大金属含量を調査したところ，半夏厚朴湯1検体においてヒ素値が2.20ppmと香港生薬標準での基準値2.0ppmを超えたが，局方の基準値（3ppm）は満たしていた．それ以外は，いずれも香港の基準値を下回っていた．また，試験対象とした元素が比較的高値で検出された検体においても概ね原料とした生薬に由来するものと考えられた．

TLC試験法に関する研究：これまでに，日本薬局方収載生薬で確認試験・純度試験にTLCが設定されているものについては，全ての試験法について広く実施データを集積し，問題点がある試験法について，改良法を局方原案として提案した．今年度は，検討した26品目の生薬のTLCによる試験のうち，アラビアゴム，コウイ，ゴマ，ゴミシ，サンシシ，ゼンコ，センブリ，ソヨウ，ダイオウ，ニクズク，ニンドウ，ブシ，ボタンピについて展開距離を7cmとするとともに，何らかの問題点が明らかになったものに関して試験法の改正案を作成した．また，ソウジュツ並びにビャクジュツの新たなTLCによる確認試験法案を作成するとともに，サンシュユについても試験法の改正案を作成した．更に，これらの試験法案を日本薬局方原案審議委員会生薬等委員会に提案した．

生薬の国際理解と国際調和に関する研究：FHHに関連した研究では，今年度は，特にJP16（局外生規2012も含む）とCP2010との生薬の比較を実施し，日本の公的規格収載生薬のおよそ2/3の137の生薬で，CPと同じ基原と部位の動植物を，その生薬の基原種として認めていることを示した（この場合，多くの生薬で，基原として複数の種を認めているため，日本と中国において一部の基原種が同じであった場合は同一の基原と見なしている）．また，ベトナムで行われたFHHのStanding Committeeに出席して，日本の生薬の公的規格の現状とSub-Committee 1の活動について報告した．

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，日本で医薬品として使用される生

薬や生薬製剤（漢方製剤を含む）について，安全性・有効性を確保し，どのように品質を保証して，国民の健康・安全に貢献するかというレギュラトリーサイエンス上生じる諸課題に幅広く対応していくための研究である．さらに，現在FHH，ISO等で生じた生薬に関する問題にも対応し，国際理解・国際調和にも貢献する．

研究代表者らは，従来より生薬及び生薬製剤（漢方製剤を含む）の品質確保と安全性，有効性に関連する研究を推進してきた．その結果，これまで具体的な検討がなされていなかった

国内流通生薬中の不純物（農薬、重金属等）の実態を示すとともに、最終製品中でどのようにコントロールしうるか明らかにし、日本薬局方等で科学的情報を元にした適切な規制を実現してきた。また、天然物である生薬や生薬製剤では、再現性ある医療の実現のため標準化が喫緊の課題であるが、様々な手法により、実現可能な標準化を実施してきた。さらに、局方で規定された指標成分を利用し、体内動態の検討から、ある程度生物学的同等性の確認が可能であることを示している。本研究では、漢方処方エキス等について、引き続き不純物分析を実施し適切な規制のあり方を検討するとともに、LC/MS を利用した生薬の多様性の範囲の確認と同等性の評価、生薬や生薬製剤の品質確保を目的とした確認試験法等の検討を実施する。また、引き続き LC/MS を利用して、血清中の漢方処方成分分析を実施するとともに、漢方処方について、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等を明らかにする。また、FHH の活動を支援することで、日本の生薬・生薬製剤に関する情報を世界に発信する。以上、本研究は、重層的な視野で生薬や生薬製剤を、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科学的情報を提供するものである。

B. 研究方法

B-1 漢方処方の規格化に関する研究

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した。

B-2 公定書未収載生薬の英名に関する検討

公定書に未収載の 66 の生薬について、標準となる英名が示されておらず、各社で使用している生薬英名がそれぞれの生薬で異なる現状を受け、今後の国際対応を踏まえ、流通実態を考慮しながら、生薬の英名の統一化を図る目的で英名の検討を行った。対象生薬としては、日漢協原料生薬使用量等調査で使用量の多い生薬、210 処方使用生薬、薬価基準収載（薬効分類 510）生薬より、局方収載生薬（収載予定生薬を含む）、局外生規収載生薬（収載予定生薬を含む）を除き 66 生薬を選択した。

B-3 定量 NMR の利用に関する研究

定量 NMR の測定は以下の条件で行った。観測スペクトル幅は 20ppm、デジタルフィルタを使用し、スペクトル中心は 5ppm 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、ダミーキャン 2 回とし、原則として各試料について 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 0ppm 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。

B-4 エキス製剤および湯剤の同等性に関する研究

本研究では、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

間に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、小青竜湯では、カンゾウの指標成分としてグリチルリチン酸、シャクヤクの指標成分としてペオニフロリンを選択した。葛根湯では、カンゾウの指標成分としてグリチルリチン酸を選択した。装置は、LC部に Waters ACQUITY UPLC システム (Waters 社製) を配した Waters Xevo TQ MS システム (Waters 社製) を用い、グリチルリチン酸の定量には、ポジティブモード MRM で Precursor ion (m/z 823.63), Product ion (m/z 453.47) を選択、ペオニフロリンの定量には、ネガティブモード SIR で Monitor ion (m/z 525.10) を選択した。

B-5 生薬の多様性と標準化に関する研究

ダイオウは、多様性の範囲を確認する目的で、医薬基盤研が広く国内生薬メーカーより収集したものを使用した。Emodin 6-*O*-glucoside は、センナ由来の配糖化酵素 UGT73B11 を用いて emodin と UDP-glucose から酵素化学的に合成したものを使用した。イオンモビリティ MS (IMS) は、Synapt G2-S (Waters) で測定した。

B-6 漢方処方 of 安全性、有効性に関する研究

生薬はウチダ和漢薬より日本薬局方規格品を購入して用いた。 *Lactobacillus reuteri* JCM 1112 を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て用いた。オリゴ糖画分のゲルろ過クロマトグラフィーは Bio-gel P2 カラムを用い、フェノール硫酸法にて糖量を測定した。フェノール硫酸法により糖が存在することが確認されたフラクションについては LC-CAD 分析に供し、同じ化合物を含

有していると考えられたフラクションを集め、凍結乾燥した。

ヒト腸上皮細胞様細胞株 Caco-2 及び Non Essential Amino Acids (NEAA) は大日本住友製薬より購入した。Caco-2 細胞の培養は、DMEM 培地で、37°C, 5% CO₂, 暗黒下に行った。継代する際は、Trypsin-EDTA により 5 分間処理して細胞を浮遊・分散させ、新鮮培地に 1/5~1/20 の希釈倍率で播種した。Caco-2 細胞の上皮細胞への分化誘導は、BD 社の BD BioCoat 腸上皮分化エンバイロメントキットを用いた。

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-7 一般用漢方製剤承認基準の改正に関する研究

「新 210 処方案」において承認基準への新規収載が提案された処方 85 処方であり、これまでの通知で発出された処方 36 処方である。今回の通知では、残りの 36 処方のうち、配合生薬の市場流通性及び公的規格の策定しやすさ等を勘案して 5 処方 (温脾湯, 玉屏風散, 銀翹散, 天王補心丸及び独活寄生湯) を除外し、31 処方について検討した。

B-8 単味生薬製剤承認基準原案に関する研究

従前の研究班で作成した「単味生薬の有効性及び安全性を保証するエビデンスに関する文献情報 (I) (II)」より、どの効能をどのよう

に読み替えるか、(どの生薬の) どの効能を新規に追加するかを取捨選択し、それらを支持するエビデンス(文献)に関する情報を報告書別冊から抜き出した。抜き出した文献は、①臨床研究[RCT(ランダム化比較試験), RCT以外のCT(臨床試験)(無作為, 非対照など), 調査研究, 症例報告]であること, ②単味製剤(あるいは単味エキス)に関する研究であること, の2つを満たすものを「コアエビデンス」、それ以外を「サポートエビデンス」とした。次に、これらの論文のうち、新規効能として提案可能なものを支持するコアエビデンス論文をピックアップし、各論文の内容を精査した後にエビデンスレベルの評価を行った。また、エビデンスレベルの評価は、エビデンスのレベル分類(米国医療政策研究局 AHCPR; 現 AHRQ) Jadad score, 及びコクラン共同計画におけるバイアスのリスク評価を Furlan らが 2009 年に改訂したものを参考に行った。さらに、欧州 EMA(欧州医薬品庁)発行の植物薬に関するガイドライン, 米国: FDA(米国食品医薬品局)発行の植物薬に関するガイダンスを参考とし、欧州及び米国の植物薬ガイドラインの比較検討を行い、比較対比表を作成した。

B-9 生薬の品質確保に関する研究

対象は、日本漢方生薬製剤協会を通じて入手した柴朴湯、半夏厚朴湯、牛車腎気丸、柴苓湯、十全大補湯、小柴胡湯、無コウイ大建中湯、麦門冬湯及び苓桂朮甘湯の各処方エキス(9処方131検体)。ヒ素、カドミウム、水銀及び鉛の4大金属について、ICP-MSにより含量測定を行った。

B-10 TLC 試験法に関する研究

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、アラビアゴム、オウヒ、ガイヨウ、ケイガイ、コウイ、ゴマ、ゴミシ、サンザシ、サンシシ、サンシュユ、ジオウ、ゼンコ、センソ、センブリ、ソヨウ、ソウジュツ、ダイオウ、トウガラシ、トウヒ、ニクズク、ニンドウ、バクガ、ビャクジュツ、ブシ、ボタンピ、ユウタンである。

B-11 生薬の国際調和に関する研究

第10回 FHH Standing Committee(ベトナム、ハノイ、11月27-28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〉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。なお、本研究で用いたヒト培養細胞はいずれも株化されて全世界で汎用される細胞であり、倫理面を考慮すべき研究材料ではない。

C. 結果・考察

C-1 漢方処方の規格化に関する研究

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、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

規格化についても検討し、各WG会議後、生薬等A委員会に検討内容を報告した。その結果、第16改正日本薬局方第二追補では、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、葛根湯加川芎辛夷エキス、麻黄湯エキス、大柴胡湯エキス、乙字湯エキスの4エキスの原案が完成し、16局第二追補収載予定となった。さらに引き続き残り6漢方処方エキス及び処方構成生薬の局方収載を目標として、技術的検討が進んでおり、桃核承気湯エキスについては、ほぼ規格化が終了している。

C-2 公定書未収載生薬の英名に関する検討

検討班会議では、まず、生薬の本質を確認するため、基原の学名について調査した。さらに、検討案を元に、日漢協会会員会社からの意見募集を行い、さらに、局外生規検討委員会で議論の後、最終案を決定した。決定された英名は、2013年に、審査管理課より事務連絡として発出予定である。

C-3 定量NMRの利用に関する研究

本研究では、qNMRが局方収載されて、生薬成分の含量規格に公的に利用されるまでに解決すべき現実的な問題として、以下の問題に対応した。内部基準物質の不純物シグナルの問題では、実際に測定を実施し、不純物シグナルの1の確認を行った。また、qNMRの使用溶媒として、重クロロホルムや重メチレンクロライドを使用する際には、試料溶液を調製してから、素早く測定することが重要であることを示した。測定対象物の不純物シグナルの問題では、これらのシグナルを確認するために、実際のqNMRでの定量とは別に、事前になるべく多くの積算回数でのNMR測定を実施して、対象となる可能性のシグナルのシールド等不純物シグナルが含まれないことを確認する必要性を明らかにした。さらに、内部基準物質の実際の化学シ

フトを実測し示した。また、NMRで定量値を規定される試薬は、実際にはHPLCで使用されるという事実の注意喚起も含めて、ピークの単一性試験を試薬の規格に組み込むことが必要であるとの結論を得た。さらに、qNMRで値付けする可能性の高い試薬について熱重量分析を実施し、それぞれの試薬について吸湿特性を解析し、どのような状態で試薬を値付けし販売すべきかを明らかにした。

C-4 エキス製剤および湯剤の同等性に関する研究

小青竜湯のエキス製剤及び湯剤を投与後、血漿中のグリチルリチン酸及びペオニフロリンの濃度を経時的に測定し、生物学的同等性の指標である T_{max} 、 C_{max} 及びAUCを算出した。分散分析の結果、グリチルリチン酸のAUC及び C_{max} に関しては、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。一方、ペオニフロリンのAUC及び C_{max} に関しては、被験者の項で有意であり、個体差が認められた。しかしながら、グリチルリチン酸、ペオニフロリンともにエキス製剤と湯剤の間で有意差は認めら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、グリチルリチン酸では C_{max} 、AUCともに10%以下、ペオニフロリンでは C_{max} は10%以下、AUCは11%程度であり、十分な検出力が得られていないことが判明した。そこで、得られた結果をもとに、十分な検出力を得るための被験者数を推定することとした。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被験者数の計算を行ったところ、1群61人に増やしてもグリチルリチン酸は C_{max} 、AUCともに10%以下、ペオニフロリンの C_{max} は13%程度、AUCは15%程度であり十分な検出力が得られないことが判明

した。

葛根湯においても同様に、エキス製剤及び湯剤を投与後、血漿中のグリチルリチン酸の濃度を経時的に測定し、生物学的同等性の指標である T_{max} , C_{max} 及び AUC を算出した。分散分析の結果、グリチルリチン酸の AUC 及び C_{max} に関しては、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。そこで検出力 $1 - \beta$ の算出を行った結果、 C_{max} , AUC とともに 10% 以下で、十分な検出力が得られていないことが判明した。そこで、得られた結果をもとに、十分な検出力を得るための被験者数を推定することとした。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被験者数の計算を行ったところ、一群 61 人でも十分な検出力が得られないことが判明した。

今回、分析対象としたグリチルリチン酸やペオニフロリンは、腸内細菌による消化管内での代謝や、グルコーストランスポーターを介する吸収機構などが認められており、また、腸内細菌叢には個体差のあることが知られており、そのため、血漿中濃度推移が影響を及ぼすことが推測される。グリチルリチン酸に関しては、甘草エキス、甘草配合漢方エキス、あるいはグリチルリチン酸製剤を投与した場合、グリチルリチン酸は検出されるものの血液中の濃度は低く、その代謝物としてグリチルレチン酸が検出されることが報告されている。今回の結果でもグリチルリチン酸の血漿中濃度は低く、また、個体差が認められた。ペオニフロリンに関しては、芍薬や芍薬配合処方投与後の薬物動態試験において、単味と処方とでは血液中の濃度に違いが認められ、また個体間変動が大きい結果が示されている。今回の結果では、ペオニフロリンの血漿中濃度は低く、また、個体差が認めら

れた。以上の結果より、グリチルリチン酸、ペオニフロリンは同等性を評価する指標成分とするには現段階では困難と考えられた。

C-5 生薬の多様性と標準化に関する研究

LC/MS によるメタボローム分析による多様性確認を指向し、LC-IMS-MS を用いた生薬中の異性体成分の構造推定法の有用性を検討するため、大黃中のアントラキノン配糖体の位置異性体について、衝突断面積を測定し、分子シミュレーションによって得られた候補化合物の衝突断面積の理論値と比較することによって、構造推定を行った。その結果、文献情報を基に LC の保持時間や MS スペクトルから予測した構造と、衝突断面積の比較から推定された構造は良く一致した。さらに、衝突断面積の理論値と実測値の誤差は十分低い値であったことから、LC-IMS-MS 分析により、高い精度で生薬中の異性体成分の構造推定が可能であることが示唆された。

C-6 漢方処方の安全性、有効性に関する研究

陳皮に含有される菌増殖促進活性成分の分離を進めるため、陳皮単味煎出エキスについて逆相充填剤による分画を試みた。その結果、非保持画分に増殖促進活性が局在していることが判明した。またこの活性は、ヘスペリジン等のフラバノイド配糖体でなく、糖鎖由来であることが明らかとなった。さらにエタノール沈殿による多糖（沈殿）とオリゴ糖・単糖（上清）の分離を試み、それぞれの画分について、配位子交換＋サイズ排除モードのカラム分画と活性測定を行ったところ、活性は、オリゴ糖あるいは単糖であることが判明した。さらに、ゲル濾過クロマトグラフィーを実施したところ、活性成分は 2 糖であることが明らかとなった。

小腸上皮細胞におけるサイトカイン発現に

影響を及ぼす漢方処方に関する研究では、ヒト小腸上皮細胞株 Caco-2 における炎症性サイトカインの発現を惹起する刺激として TNF- α 処理について検討し、Interleukin-6 及び 8 の発現が誘導されることを見出した。また、漢方処方スクリーニングの予備実験として、Caco-2 細胞における漢方処方凍結乾燥エキス(31 処方)の細胞毒性について検討した。100 μ g/mL の濃度ではほとんど毒性を示さず、250 μ g/mL において黄連解毒湯、三黄瀉心湯及び大黃甘草湯が強い細胞毒性を示すことを見出した。

六君子湯の抗炎症性サイトカイン IL-10 発現増強活性に関する研究では、六君子湯の配合生薬からいずれか1つを抜いて調製した一味欠処方エキスの IL-10 発現に対する影響を検討した。去半夏処方において六君子湯完全処方と比較してほとんど活性が消失していた。また、去甘草及び去生姜においても活性抑制が見られた。一方、単味で IL-10 増強活性が見られた生薬のうち、白朮についてはそれを除いても活性にはほとんど影響が無かった。それぞれのエキスについて逆相 HPLC により分離し、Corona CAD 及び PDA にて観察したが、クロマトグラム上で去半夏あるいは去甘草並びに去生姜における活性減弱を説明し得る変化は観察されなかった。次いで、六君子湯及び半夏に含まれる IL-10 発現増強活性成分の分離を進めるため、逆相充填剤による分画を試みた。その結果、非保持画分にほとんどの活性が局在していた。それぞれの画分について逆相カラムによる分析を行ったところ、活性の観察された画分では、CAD 検出においていずれも目立ったピークは保持時間 0~10 分の極めて極性の高い領域にのみ検出された。また、この保持時間 0~10 分の領域は UV254nm の吸収は弱いものであった。よって、

活性成分は糖鎖である可能性が高いと推測され、オリゴ糖分析用の配位子交換カラムによる分離を試みた。その結果、活性成分は、オリゴマルトース標品との比較から、G10 を遥かに超える高分子糖鎖である可能性が高いことが明らかとなった。

C-7 一般用漢方製剤承認基準の改正に関する研究

平成 23 年に行われた第 4 回一般医薬品漢方処方に関する検討会の審議内容、及びパブリックコメント(募集期間平成 24 年 4 月 9 日から平成 24 年 5 月 8 日)で集まった意見を基礎として、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 24 年 6 月 7 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「一般用漢方処方に係る新規処方の追加について」の審議における基礎的資料の準備等を行なった。名称、処方構成等の重要な変更は以下の通りである。外台四物湯は、複数の処方集を勘案して、処方名を外台四物湯加味へ変更した、柴葛解肌湯については、同名異方の中で一般に浅田家方が使用されることから、対応した処方構成へ変更した。木防己湯では、流通実態に従い、木防己ではなく防己を使用生薬とした。加減涼膈散(回春)及び加減涼膈散(浅田)は、回春と言う名称を回避するため、前者を加減涼膈散(龔廷賢)とした。さらに、出典の追加により、神仙太乙膏の成分分量が、ゴマ油 30、黄蠟(ミツロウ) 48 から、ゴマ油 30-48、黄蠟(ミツロウ) 12-48 の幅記載に変更された。さらに、今回の改正により一般用漢方製剤承認基準に関する一連の改訂作業が一段落することから、承認基準の処

方の収載順が、「新 210 処方案」にて提案されたものに従い、漢方の考え方を取り入れて基本処方と類方の組み合わせで分類した並び順に変更することとされた。すなわち、基本処方を五十音順で並べて番号を振り、それらに類方がある場合は枝番を付して表現し、その基本処方に続けて並べることとされた。また、長年慣れ親しんだ“210 処方”を尊重し、基本処方の数を 210 に合わせることにされた。そこで、黄芩湯、加味涼膈散（浅田）、甘草乾姜湯、沢瀉湯及び奔豚湯（肘後方）を類方から基本処方へ変更した。

C-8 単味生薬製剤承認基準原案に関する研究

文献的にエビデンスがあり、すでに「局方医薬品承認申請の手引き（昭和 55 年 10 月、日本公定書協会編，厚生省監修）」に収載されている生薬は、以下の 5 生薬であり、エビデンスに基づき新規効能として提案可能なものは以下の通りである。ボウイ：関節リウマチによる関節のこわばり・痛みの緩和・改善。サフラン：軽度うつ症状の緩和・改善，月経前症候群症状の緩和・改善，過剰な食欲の緩和。ケイヒ：健康診断等により指摘された境界領域の血糖値の改善（ただし，食事や運動などの日常生活習慣の改善に努めた上でも血糖値が境界領域から改善されない場合に限る。境界領域 110～125 mg/dL），糖尿病の予防。コウジン：食後高血糖の改善，抗ストレス作用（更年期障害における精神状態の改善）。オウバク：（外用）菌周疾患の緩和。さらに，局方収載生薬であるオンジは上記手引きには収載されていないものの，エビデンスより次の効能が提案可能である。記憶力減退，健忘症。また，局方生薬ソウハクヒと同植物基原で，部位の異なる桑の葉についても，エビデンスより次の効能が提案可能

である。健康診断等で指摘された，境界領域の食後血糖値の改善。なお，桑の葉は，現在，食薬区分上，非医に分類されているため，医薬品としては市販されていないが，医薬品メーカーが食品として販売し民間薬的に流通している。

次に，読み替え効能効果や新規効能効果における承認を取得するための手順を示すガイドラインの参考とするため，欧州と米国の生薬製剤の品質に関わるガイドラインから該当項目を抜き出して比較・議論し，その後日本版のガイドラインを検討する必要があると考えられた。そこで，生薬製剤の品質に関わる欧米ガイドライン／ガイダンス比較対比表を，生薬に関する事項，生薬エキスに関する事項，生薬末に関する事項に分けて作成した。生薬の本質や性状等の基本項目については共通する部分が多く見出された。一方，生薬エキス及び生薬末においては，欧州の充実振りと比較して米国ではほとんど規定されておらず，生薬製剤に関する取扱いに大きな差異が観察された。また，確認試験及び定量法において，特定のマーカ化合物について高度に標準化する方式が採用されており，この点は日本の考え方と大きく異なるものであった。

C-9 生薬の品質確保に関する研究

半夏厚朴湯 1 検体においてヒ素値が 2.20 ppm と香港基準値 2.0 ppm を超えたが，局方の基準値（3 ppm）は満たしていた。それ以外は，いずれも香港基準値を下回っていた。また，試験対象とした元素が比較的高値で検出された検体においても概ね原料とした生薬に由来す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。

C-10 TLC 試験法に関する研究

今年度検討した26品目の生薬のTLCによる試験のうち、アラビアゴム、コウイ、ゴマ、ゴミシ、サンシシ、ゼンコ、センブリ、ソヨウ、ダイオウ、ニクズク、ニンドウ、ブシ、ボタンピについては、展開距離を7cmとしても問題ないことが判明した。展開距離以外の主な変更案は以下の通りである。アラビアゴムでは、展開溶媒を変更するとともに、加熱時間を2分間と規定した。コウイでは、展開溶媒に含まれる酢酸が残存していると発色が悪く、検出が困難になる場合があることが判明した。そこで、検出試薬を噴霧する前に105℃、5分間乾燥し、噴霧用2,3,5-トリフェニル-2H-テトラゾリウム・メタノール試液を均等に噴霧した後、105℃、10分間加熱する方法に変更した。サンシュユでは、展開距離7cmでは指標成分であるロガニンとその下のスポット（モロニシド）が分離しないため、10cm展開が必要であることが判明した。また、色調については加熱時間によって発色が異なるため、色調は記載しないことになった。センソでは、標準品の濃度と試料溶液の濃度が等しくなるようスポット量や試料採取量を再度検討し、改定案を作成した。なお、分離を確保するため、展開距離は10cmが必要である。センブリでは、指標成分であるスウェルチアマリンの色調についてはランプにより見え方が異なることが報告された。本試験では標品を用いていることから、スポットの色の記載は「色調およびRf値が等しい」とした。ダイオウでは、従来の確認試験は、指標成分としてセンノシドを用いていたが、試料調製法が煩雑

であり、センノシドは成分定量にも用いられていることから、レインを指標成分とする確認試験法を確立するとともに、純度試験については、ラポンチシンを標品として同時に展開する方向を検討した。バクガでは、日局記載のRf値0.4付近を0.45付近に変更することとした。ビヤクジュツの純度試験では、分離条件・検出方法について検討を行った結果、ヘキササン/酢酸エチル混液（100：1）においてアトラクチロジンと同じRf値にスポットがないことが確認された。この条件でビヤクジュツの確認試験の対象成分となっているアトラクチロンが検出できることから、確認試験と純度試験を同時に行う試験法が可能となった。ブシでは、標品としてスポットするベンゾイルメサコニン塩酸塩の濃度が薄いと指摘があったことから、現行の2倍の濃度でスポットすることとした。ボタンピでは、現行の標準溶液の濃度が薄すぎるため、濃度を5倍とし、溶解する溶媒もメタノールから試料調製と同じヘキササンに変更することとした。

C-11 生薬の国際調和に関する研究

FHHに関連した研究では、今年度は、特にJP16(局外生規2012も含む)とCP2010との生薬の比較を実施し、日本の公的規格収載生薬のおよそ2/3の137の生薬で、CPと同じ基原と部位の動植物を、その生薬の基原種として認めていることを示した(この場合、多くの生薬で、基原として複数の種を認めているため、日本と中国において一部の基原種が同じであった場合は同一の基原と見なしている)。また、ベトナムで行われたFHHのStanding Committeeに出席して、日本の生薬の公的規格の現状とSub-Committee 1の活動について報告した。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、今回の会議においても一部の比較表の更新に関する報告がなされたが、他の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。従って今後も引き続き各種比較表の更新並びに追加記載を行い、更新された比較表については順次、次回の第 11 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 漢方処方規格化に関する研究

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 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取りまとめて、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。その結果、本原案作成 WG の報告を元にして、葛根湯加川芎辛夷エキス、麻黄湯エキス、大柴胡湯エキス、乙字湯エキスの 4 エキスの原案が完成し、16 局第二追補収載予定となった。

D-2 公定書未収載生薬の英名に関する検討

漢方処方に用いられる局方、局外生規未収載の生薬や生薬製剤に使用される生薬等で、これまで英語名が定められていなかった 66 の生薬について、日本での使用実態にあわせて、英語名について検討し、厚労省審査管理課から平成 25 年 4 月 15 日に発出された事務連絡の原案を

作成した。

D-3 定量 NMR の利用に関する研究

本研究では、本年度は、qNMR が局方収載されて、生薬成分の含量規格に公的に利用されるまでに解決すべき現実的な問題として、内部基準物質の不純物シグナルの問題、測定対象物の不純物シグナルの問題、内部基準物質の化学シフトの問題、ピークの単一性の問題及び、吸湿性の問題について考察、検討し、生薬試験法に記載すべき qNMR 測定上の注意点は、どのようなものであるべきか、qNMR の試薬各条での記載案をどうすべきか、qNMR を実際に局方で採用した後、試薬会社で値付けの際、個々の試薬で、どのようなことを注意すべきで、販売の際には、どのような注意書きを書くべきであるか等を明らかにした。本研究の結果、ゲニポシド、ペオノール、マグノロール、マグノフロリンについて、試薬として必要な局方規格が完成、生薬試験法の中に qNMR 法が組み込まれることになった。

D-4 エキス製剤および湯剤の同等性に関する研究

小青龍湯、葛根湯の指標成分としてグリチルリチン酸 (両処方)、ペオニフロリン (小青龍湯) を検討した結果、個体差による吸収や代謝のメカニズムに由来すると考えられるばらつきが大きく、同等性の指標成分とするには、現段階では困難であることが明らかとなった。

D-5 生薬の多様性と標準化に関する研究

LC/MS によるメタボローム分析による多様性確認を指向し、生薬中の異性体成分の新しい識別法の確立を目的として、LC-IMS-MS を利用した構造推定法の有用性を検討するため、大黄に含まれるアントラキノン配糖体の構造推定を試みた結果、低分子化合物に対しても生体高分

子と同程度の精度で化合物の推定が可能であることが確認でき、イオンモビリティ分離技術が生薬中の異性体成分の構造推定に有用であることが示唆された。

D-6 漢方処方安全性、有効性に関する研究

in vitro 培養した乳酸菌 *L. reuteri* の生育に影響を与える処方について研究を行い、茯苓飲及びその構成生薬である陳皮に菌増殖促進活性があることを見出した。陳皮中の活性成分について更に検討を行ったところ、オリゴ糖画分のうち、2糖が活性本体であると考えられた。

また別に、ヒト小腸上皮細胞モデルを用い、炎症性サイトカインの発現を指標としたスクリーニング系を構築するための基礎的検討を行った。その結果、TNF- α 処理により Caco-2 細胞の IL-8 及び IL-6 の発現が誘導されることを見出した。また、腸内の生理的な濃度として常識的な範囲である 100 μ g/mL においてほとんどの漢方処方エキスが Caco-2 細胞に対して細胞毒性を示さないことが分かった。これらを勘案し、また、TNF- α 以外の刺激についても検討することで、Caco-2 細胞分化培養系を用い、炎症性サイトカインの発現に対する漢方処方エキスの影響を検討するスクリーニング系構築の見通しが立った。

さらに、マウスマクロファージ様細胞をモデル系として用い、六君子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半夏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、高分子量の糖鎖である可能性が示唆された。

D-7 一般用漢方製剤承認基準の改正に関する研究

平成 24 年 8 月 30 日発出の厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知により、一般用漢方製剤

承認基準が改正され、承認基準に規定された処方の数は 294 品目となった。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）を基本とし、旧基準の公表から間もなく厚生省薬務局監修にて出版された「一般用漢方処方の手引き」を参照しつつ行われてきた。平成 20 年 9 月 30 日発出の通知による「一般用漢方製剤承認基準」

（以下、新基準）の制定は、約 30 年ぶりに旧基準が見直されたものであり、その後、今般のものも含めて 3 回の改正が重ねられ、現行の承認基準（以下、現行新基準）に至っている。81 処方の承認基準が新たに制定された今回の大改訂も概ね完了し、今後は現行新基準及びその手引書を基礎として一般用漢方製剤の承認審査が行われることとなる。新規 81 処方も含めた一般用漢方製剤が市場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、国民の健康の増進及び維持に貢献することを期待する。

D-8 単味生薬製剤承認基準原案に関する研究

エビデンス情報をもとに、生薬製剤承認審査基準原案の策定に向けた検討を行った。一般用医薬品として適切と考えられる新規効能・効果案を挙げ、それを支持するエビデンス文献のうち、臨床研究かつ単味製剤（あるいは単味エキス）に関する研究であるものを「コアエビデンス」とし、内容の精査を行った。更に、各論文の精査結果をもとに、エビデンスレベルの評価を行った。今後は、この評価に基づき、新規生薬収載も含めて、生薬製剤承認審査基準原案について検討する予定である。また、読み替え効能効果や新規効能効果における承認を取得するための手順を示すガイドライン原案の参考

とするため、本年度は生薬製剤の品質に関わる欧米ガイドライン／ガイダンス比較対比表を作成した。

D-9 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、多くの場合、これまでの実態調査で、高い4大金属含量を示す生薬（ハンゲ、ショウキョウ、ジオウ、サンヤク、ケイヒ、サイコ）が含まれた処方であった。また、銅について高い含量を示した処方も、高い含量が報告されている生薬を使用しており、エキスでの金属の高含量は、概ね原料とした生薬に由来するものと考えられた。

D-10 TLC 試験法に関する研究

今年度は26品目の生薬のTLCによる確認試験並びに純度試験を検討し、17品目の確認試験について、改正案を作成して日本薬局方原案審議委員会に提案した。今年度検討した品目の中には、問題点が指摘されたものの試験法の改正案の作成に至らなかった品目もある。これらの品目については、今後も引き続き検討を行う必要がある。

D-11 生薬の国際調和に関する研究

第10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) Anjiki, N., Hosoe, J., Fuchino, H., Ikezaki, H., Mikage, M., Kawahara, N. and Goda, Y.: Quality evaluation of

essential oils by a taste-sensing system. *Jpn. J. Food Chem. Safety*, **19**, 32-37 (2012).

- 2) Chung, M. H., Tokishakuyakusan as a treatment for women's diseases, *J. Trad. Med.* **29**, 89-92 (2012).
- 3) Goda, Y., QNMR and its application to reagents in the Japanese Pharmacopoeia. *Pharm Tech Japan*, **28**, 2795-2799 (2012).
- 4) Tahara, M., Suematsu, T., Hayakawa, M., Goda, Y., Sugita-Konishi, Y. and Sugimoto, N.: Application of quantitative NMR to determine absolute purities of trichothecenes. *Mycotoxins*, **62**, 111-119 (2012).
- 5) Anjiki, N., Fushimi, H., Hosoe, J., Fushimi, N., Komatsu, K., Cai, S.-Q., Ikezaki, H., Mikage, M., Kawahara, N., Goda, Y., Use of a taste-sensing system to discriminate Kasseki (Aluminum Silicate Hydrate with Silicon Dioxide) in The Japanese Pharmacopoeia and Huashi (Talc) in Pharmacopoeia of The People's Republic of China *J. Trad. Med.*, **30**, 34-40 (2013).
- 6) 合田幸広, 定量NMRとレギュラトリーサイエンス分野への応用, *化学と教育*, **61**(6), in press (2013).
- 7) 川原信夫, 生薬規格の国際標準化と国際調和の動向 (ISO/TC249とFHH). 漢方と最新治療, **22** (1), in press (2013).

2. 学会発表等

- 1) 袴塚 高志, 医療用漢方製剤の特徴, 局方及び一般用漢方製剤承認基準について, 漢方沖繩シンポジウム(2012.5) (沖繩) .
- 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(2012.6).
- 3) 袴塚高志, 一般用漢方製剤承認基準の制定及び改正を振り返って, 日本漢方生薬製剤協会生薬製剤委員会平成24年度講演会, 東京(2012.8).
- 4) 鄭美和, 当帰芍薬散とエストロゲンの共通点と相違点, 日本東洋医学会関東甲信越支部 栃木県部会第19回学術集会, 宇都宮(2012.8).
- 5) 堀井周文, 小此木明*, 大窪俊樹, 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2報), 第29回和漢医薬学会学術大会, 東京(2012.9).
- 6) 袴塚高志, ISO/TC249における東洋伝統医学の国際標準化と生薬・漢方製剤分野への影響について, 日本生薬学会第59回年会, 木更津(2012.9).
- 7) 伏見直子, 伏見裕利, 安食菜穂子, 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(2): 分光測色計による識別, 日本生薬学会第59回年会, 木更津(2012.9).
- 8) 合田幸広, 生薬・漢方製剤分野で使用する生薬の英語表記について, 日本生薬学会第59回年会ワークショップ: 生薬・漢方製剤の国際化, 木更津(2012.9).
- 9) GODA, Yukihiro “qNMR, a new method for specification of marker compounds used for standardization of herbal medicines”, FIP 2012, INTERNATIONAL WORLD OF PHARMACOPOEIAS. NOW AND IN FUTURE, Workshop: Challenges in developing Herbal medicines monographs and applying them in practice, Amsterdam (2012.10).
- 10) 合田幸広, 最近の生薬の話題, 大阪生薬協会技術部会特別研修会, 大阪(2012.10).
- 11) 合田幸広, 局方及び局外生規に関する最近の話題, 生薬学会関西支部平成24年度秋期講演会, 大阪(2012.11).
- 12) Goda, Y., Pharamacopoeial Topics in Japan from 2011 to 2012, The 10th Standing Committee Meeting of the Western Pacific Regional Forum for the Harmonization of Herbal Medicines, Hanoi (2012.11).
- 13) 鎌倉浩之, 合田幸広, 漢方製剤における放射性物質の移行についての検討, 第49回全国衛生化学技術協議会年会, 高松(2012.11).
- 14) Goda, Y., Current Status of Herbal Medicines in Japan and Their Quality Assurance, JICA 東南アジア行政官GMP研修, 東京(2012.11).
- 15) 合田幸広, 生薬資源の確保に向けて, シンポジウム: 「生薬等医薬資源の科学の構築」に向けて ファンクショナルゲノミクスと化学から医薬資源の確保・国産化と医療の展開まで, 東京(2013.2).
- 16) 合田幸広, 日本の漢方薬における伝統的知識の利用の現状, 名古屋議定書に係る国内措置のあり方検討会第6回, 東京(2013.2).

- 17) 渥美さやか, 高橋 豊, 瀧野裕之, 寺坂和祥, 水上 元, 橋井則貴, 川崎ナナ, 袴塚高志, 川原信夫, 合田幸広, イオンモビリティ分離技術を利用した生薬中の異性体成分の構造推定法に関する研究: 大黄中のアントラキノン配糖体について, 日本薬学会第133年会, 横浜 (2013. 3).
 - 18) 桑田幸恵, 勢ノ康代, 若菜大悟, 袴塚高志, 合田幸広, 新規漢方処方品質規格に関する基礎的検討 (14) 腸内細菌 *Lactobacillus reuteri* の増殖を促進させる漢方処方エキスの成分について, 日本薬学会第133年会, 横浜 (2013. 3).
 - 19) 坂上祐香, 湯浅宗光, 袴塚高志, 合田幸広, 新規漢方処方品質規格に関する基礎的検討 (13) 六君子湯エキスによる抗炎症性サイトカインの発現増強, 日本薬学会第133年会, 横浜 (2013. 3).
 - 20) 袴塚高志, 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) における国際調和について, 日本薬学会第133年会シンポジウム伝統医薬の国際化について考える, 横浜, (2013. 3).
3. その他, 単行本等
- 1) Goda, Y., Anjiki, N., Kawahara, N., *Biochemical Sensors: Mimicking Olfactory and Gustatory Senses, Chapter 11: Herbal Medicines.* pp205-230 Pan Stanford Publishing (2013). ISBN 978-981-4267-07-6
 - 2) 第16改正日本薬局方第一追補参考情報「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」
 - 3) 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, (財)日本公定書協会編集, 第十六改正日本薬局方, 資料2, pp. 11-16, じほう (2012).

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

生薬及び生薬製剤の品質確保と同等性・安全性等に関する研究

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。

見田 活，染川麗良，羽山夏子，田中佑実，塚田正論，東 利則（医薬品医療機器総合機構）

三上正利（日本薬剤師会薬局製剤・漢方委員会）

小此木明，堀井周文，近藤誠三，高尾正樹，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，（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（東京生薬協会）

佐藤陽子，高谷和広（日本試薬協会）

楊 金緯，山下忠俊，小池佑果（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24年5月9日、平成24年7月18日、同年10月5日、平成24年12月7日、平成25年同年2月6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、