

総括研究報告書

1. 研究開発課題名： 生薬及び生薬製剤の規格化と品質・有効性・安全性の確保並びに国際調和等に関する研究

2. 研究開発代表者： 袴塚 高志（国立医薬品食品衛生研究所生薬部）

3. 研究開発の成果

我が国は世界最高水準の平均寿命を達成したが、同時に世界に例を見ない速さで高齢化が進行し、健康で長寿を享受できる健康長寿社会の形成が急務となっている。天然物由来の医薬品である生薬及び生薬製剤（漢方製剤を含む）は、高齢者や生活習慣病患者に比較的受け入れられやすく、今後、健康管理と疾病予防による健康寿命の延伸に向けた利用拡大が期待されている。

生薬及び生薬製剤は多成分系であり、かつ、天然物特有の多様性を有するため、品質の一定した医薬品を供給するためには、化学薬品とは異なるアプローチによる、個々の生薬等の性質に合わせた規格化と品質評価法の設定が求められる。また、国民の健康ニーズは多様であるため、従来にない効能の追加や剤型の変更を可能とする道筋の提示が求められている。

そこで本研究では、漢方処方エキスの日本薬局方（日局）収載を推進するため、漢方処方原案作成WGを開催し、五苓散エキスの局方収載原案を作成し、葛根湯エキス及び小青竜湯エキスの総アルカロイド定量法について見直しを行った。また、日局に薄層クロマトグラフィー（TLC）による確認試験が規定されていない生薬について、TLCによる確認試験法を検討し、コウブシ及びゴオウについて新規のTLC確認試験法を設定した。さらに、生薬の規格化を念頭に、日局トウキと韓国トウキを対象にLC/MS分析と多変量解析を行い、この手法が生薬の規格判別や同等性評価に有用であることを明らかにした。また、単味生薬製剤研究班で従前より検討を重ねてきた成果が平成27年12月25日に、「生薬のエキス製剤の製造販売承認申請に係るガイダンスについて（薬食審査1225第6号）」として発出されたことを受けて、すでに収載されている生薬の新たな効能を追加収載するべく、ダイオウとオウギに絞り、既報論文を中心としたエビデンス調査を行った。さらに、漢方処方の有効性や安全性について、抗炎症性サイトカインに対する影響等を指標として評価し、ハンゲの活性成分を分光蛍光光度計による蛍光指紋測定に供し、活性強度に連動する励起光／蛍光の組み合わせを見出した。また、八味地黄丸を対象として、配合生薬の成分を指標として血清中の分析条件を決定し、湯剤と漢方処方エキス製剤との生物学的同等性の評価について検討を行った。さらに、生薬の不純物量の適切な管理を目的に、従前の漢方処方エキスに関する不純物の実態調査を受けて、桂枝茯苓丸、柴胡桂枝湯及び釣藤散の構成生薬に関する4大重金属（水銀、鉛、カドミウム及びヒ素）の含量をICP-MSを用いて個別に調べた。また、標準溶液を用いた日本薬局方重金属試験法の精度について改めて検証し、肉眼での呈色の記録、UV検出器での吸光度、分光測色計による結果について比較検討した。また、定量NMRを公的規格に応用する際の具体的な問題について検討し、[6]-ショガーオール、ロガニン、[6]-ギンゲオールについて、定量シグナルを決定し、前2化合物は、17局第一追補に定量NMRで値付けされた試薬として収載されることとなり、また、吸湿性で溶液時分解の可能性のある化合物でも、定量NMRで値付けして販売されたものが、HPLC定量用分析用標品として、利用可能であることを示した。さらに、herbal medicinesの国際理解、国際調和を念頭に、第13回FHH（Western Pacific Regional Forum for the Harmonization of Herbal Medicines）常任委員会に参画し、香港中薬材標準の近年発行されたVol. 6及び7と、日本薬局方及び局外生規との共通収載生薬の調査並びに、確認試験法及び定量法の比較について情報提供を行い、国際調和活動を行った。