

令和3年度

# 第1回 国立衛研例会

2021年10月25日（月曜）  
13:30～15:00

国立医薬品食品衛生研究所  
2階 共用会議室 + Webex 併用

# プログラム

総合司会：渡辺 麻衣子（衛生微生物部）

13:30-13:35 開会挨拶（合田所長）

13:35-13:40 Web 参加者への連絡事項等（総合司会）

13:40-14:05 座長：河上 強志（生活衛生化学部）

動物実験代替法の開発とバリデーションの必要性について

国立医薬品食品衛生研究所・安全性予測評価部

○足利 太可雄

14:05-14:30 座長：河上 強志（生活衛生化学部）

国立医薬品食品衛生研究所のコンピュータネットワークシステムの現状について

国立医薬品食品衛生研究所・医薬安全科学部

○瀬川 勝智、沖山 佳生、斎藤 嘉朗

14:30-14:55 座長：三澤 隆史（有機化学部）

天然物医薬品の標準化と安全性確保

国立医薬品食品衛生研究所・生薬部

○政田 さやか

14:55-15:00 閉会挨拶（本間副所長）

<講演 20 分 + 質疑応答 5 分>

# 動物実験代替法の開発とバリデーシヨンの必要性について

国立医薬品食品衛生研究所・安全性予測評価部第二室  
○足利 太可雄

## 【はじめに】

昨今の動物愛護への関心の高まりとともに、3Rs（動物数の削減 (Reduction)、苦痛の軽減 (Refinement)、非動物実験への置換 (Replacement))の精神は、EUにおいて2013年に化粧品開発に関する動物実験禁止が施行されるなど、様々な国際的な規制に影響している。こうした社会情勢を受け、国際的に様々な動物実験代替法（以下、代替法）の開発が行われているが、化学物質等の安全性評価は安心・安全な社会の重要な基盤であるため、代替法が社会に適切に受け入れられるためには、メカニズムの理解とそれに基づく試験法の開発のみならず、バリデーシヨンにおいて、動物及びヒトとの対応性、原理や試験手順の妥当性、技術移転性、施設内及び施設間再現性、適用限界等を検証する必要がある。

本発表では、代替法開発の具体例として、これまで発表者が関係者とともに取り組んできた皮膚感作性試験代替法の開発と公定化について紹介するとともに、バリデーシヨンにおけるJaCVAMの役割を紹介する。最後に、h-CLATの応用研究についても報告する。

## 【皮膚感作性試験代替法 h-CLAT の開発と公定化】

具体的な代替法開発と公定化のプロセスを説明するために、発表者らが取り組んできた皮膚感作性試験代替法 h-CLAT (図1) の開発と公定化を紹介する。ご存知のように皮膚感作性は、化粧品や日用品のように皮膚に曝露される可能性のある化学物質の安全性を評価する上で重要な項目であるが、免疫系に基づく反応であるため、研究を開始した2000年当時、代替法の開発は極めて困難であるとされていた。一方、表皮に存在する抗原提示細胞であるランゲルハンス細胞が感作性物質により活性化することが明らかになったことから、こうした活性化を指標とする代替法の開発を行った。当初は末梢血より調製した樹状細胞を用いたが、ドナー間のばらつきや、同一ドナーにおいてもロット間のばらつきが大きいことから、ヒト単球細胞株であるTHP-1細胞を用いることとした。皮膚感作性物質を適用することで、CD86やCD54といったTHP-1細胞上の表面抗原の亢進が認められたことから、本試験法をヒト細胞株活性化試験(human Cell line activation test: h-CLAT)と名付け、プロトコルの最適化を行った。厚生労働科学研究班と欧州化粧品工業会それぞれにおいて関連研究機関と共同研究を行い、その後欧州動物実験代替法評価センター(European Centre for the Validation of Alternative Methods: ECVAM)によるバリデーシヨン研究に参加した。その結果、日本動物実験代替法評価センター(Japanese Center for the Validation of Alternative Methods: JaCVAM)や日本動物実験代替法学会の支援もあり、経済協力開発機構(Organization for Economic Co-operation and Development: OECD)での評価を経て2016年7月にh-CLATは、樹状細胞の活性化を指標とするin vitro皮膚感作性試験(OECD TG442E)として承認された。研究開始からOECDにテストガイドラインとして収載されるまでに、15年以上の歳月と、国内外の多くの専門家や研究機関との緊密な連携が不可欠であった。

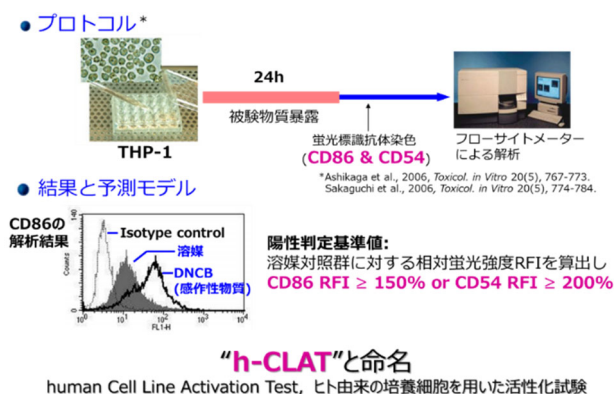


図1 皮膚感作性試験代替法 h-CLAT の概要

### 【JaCVAM の役割】

JaCVAM の目的は、国立衛研安全性生物試験研究センターの組織規定に示された化学物質等の安全性評価のうち、国民の安全を確保しつつ、動物実験に関する 3Rs の促進に資する新規代替法を行政試験法として、可能な範囲での導入に貢献することである。また、JaCVAM は、化学物質等の安全性に係る試験法の有用性とその限界及び行政試験法としての妥当性についての評価と、それに必要なバリデーションを実施するとともに、関連分野における国内及び国際協力並びに国際対応に携わっている。バリデーション研究としては現在、図 2 に示すような国内外の研究機関の協力を得て、国際的な組織を作り、免疫毒性試験代替法として In vitro 多項目免疫毒性評価法 (Multi-ImmunoTox assay : MITA)、皮膚感作性試験代替法 EpiSensA などについて取り組んでおり、新規試験法の技術移転性、施設内及び施設間再現性、適用限界等を検証している。

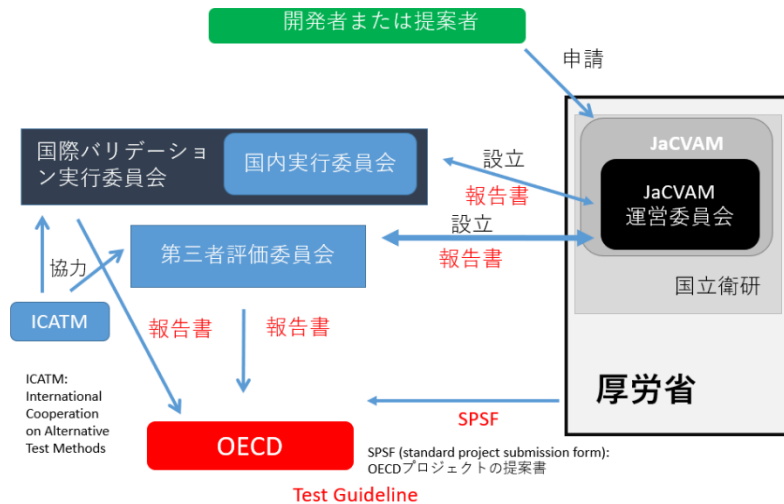


図 2 JaCVAM バリデーション体制

### 【h-CLAT の応用研究】

皮膚感作性を評価するためには、その発現メカニズムに基づき、複数の代替法を適切に組み合わせる評価系が必要とされている。さらに、陰性・陽性の判断だけでなく、リスク評価を実施するために、強度予測を可能とする評価系が期待されている。そこで発表者らは、非線形の機械学習である人工神経回路(Artificial Neural Network: ANN)を用い、各種 in vitro 試験データより、in vivo において強度予測の指標に用いられるマウス局所リンパ節試験(Local Lymph-node Assay: LLNA)の EC3 値を予測するモデルの開発を行い、本モデルは OECD ガイダンス(No. 256)に事例研究として掲載された。さらに最近、同様の機械学習であるサポートベクター回帰 (SVR) あるいは Catboost による強度予測モデルも開発した。具体的には、公開された in vivo データセットを目的変数とし、in vitro 試験 (Direct Peptide Reactivity Assay (DPRA)、KeratinSens™ 及び h-CLAT) データ及び物理化学的特性値を説明変数として使用した。また、こうした強度予測モデルを活用し、動物実験を用いない、皮膚感作性における毒性学的懸念の閾値(Threshold of Toxicological Concern: TTC)コンセプトの開発も行っている。

化学物質による感作には主に皮膚感作と並んで呼吸器感作があり、後者に関しては妥当性が検証された試験法は存在しないため、その開発が強く望まれている。呼吸器感作成立のメカニズムは、皮膚感作と共通の部分もあるが、Th1 優位の即時型反応であることなど異なる部分も多い。そこで発表者らは、h-CLAT をベースに、気管支上皮細胞と THP-1 細胞の共培養によって呼吸器感作物質を同定する試験法の開発に取り組んでいる。また、膨大な種類のナノマテリアルの毒性を評価するハイスループット性の高い標準試験法の開発が国際的に望まれている。一方、抗原提示細胞は生体において異物認識という役割を担っていることから、ナノマテリアルを取り込むことで活性化し、様々な生体影響を引き起こすことが知られている。そこで発表者らは、抗原提示細胞の活性化に着目し、厚生労働科学研究リスク事業として「ナノマテリアルの短期吸入曝露等による免疫毒性に関する in vitro/in vivo 評価手法開発のための研究」に取り組んでおり、その概要についても紹介する。

---

**Development of alternative methods for animal experiments and the need for validation**

Takao Ashikaga

Division of Risk Assessment, National Institute of Health Sciences

Tel: +81-44-270-6597, Fax: +81-44-270-6597, E-mail: [takao.ashikaga@nihs.go.jp](mailto:takao.ashikaga@nihs.go.jp)



# 国立医薬品食品衛生研究所の基幹ネットワークシステムの現状について

国立医薬品食品衛生研究所・医薬安全科学部  
○瀬川 勝智、沖山 佳生、斎藤 嘉朗

## 【緒言】

現状、国立医薬品食品衛生研究所（以下、「国立衛研」という。）で研究・行政業務を行う上で、インターネットや電子メールを用いることは不可欠であり、従って国立衛研内に基幹ネットワークシステム（以下、「基幹システム」という。）を整備し、適切に運用・管理することは非常に重要である。所員が所外の情報を収集したり、国内外の研究機関、行政機関等の研究者及び国民に、医薬品、食品、一般化学物質に関する安全性情報を広く提供するためには、セキュリティが保たれ、利用者が使用しやすいネットワークシステム環境を構築することが求められるが、利便性とセキュリティ確保というある意味相反する二つの事項を共に満たすのは困難であり、バランスが重要である。これらのポイントを考慮しながら、国立衛研の基幹システムを数回にわたり構築し、運用・管理を行ってきた。

国立衛研は平成 29 年 9 月に川崎庁舎へ移転したが、その際川崎庁舎に新規基幹システムの立ち上げ・運用を開始し、現行システムの稼働時に発生した幾つか問題点についてはその都度解決し、現行基幹システムをほぼ安定的に維持してきた。令和 4 年度には、現行基幹システムの更改が予定されており、次期基幹システムにおいても堅牢性が高く、利用者の利便性が高い基幹システムを構築し、次期基幹システムへのスムーズな移行を進め、運用・管理を行っていく。

## 【方法】

国立衛研の研究・行政業務を行う上で必要となる機能を選択して、その機能を満たすための機器を選定し、各機器間の連携を考慮して国立衛研の基幹システムを構築してきた。研究・行政業務を行う上で必要な機能を満たす機器を選択するには、該当機能において最上位モデルや最新の機器を選定することが多いが、その選定が必ずしも良いとは限らない。最上位機器を選定した場合には、機能的には優れていることはほぼ間違いないが、他の選定機器と組み合わせで基幹システムを構築する場合には、機器間の連携が上手く行かず、当該機器の機能を十分発揮できず、想定した機能要件を満たすことができないこともある。当然ながら機器の選定に関しては、費用対効果も考慮する必要がある。これらの点を考慮し、国立衛研の基幹システムは必要な機能を満たす機器を選定した上、基幹システム全体として、より高機能で、より新しい機器で構成され、より低価格に抑えた基幹システムを構築するよう努めた。

マルウェアに関しては、日々新しい攻撃方法が開発されている。構築した基幹システムはそのまま使用しているだけで良いわけではなく、新たな脆弱性情報を的確に入手し、定期的にネットワークセキュリティ監査を実施して、基幹システムに存在している脆弱性を早急に見つけ、見つけた脆弱性について迅速に対応し続ける必要がある。また、機器のセキュリティ面だけでなく利用者に対する注意喚起も必要となるため、国立衛研の全所員に対して定期的に情報セキュリティ研修を行い、所内のセキュリティレベルの向上を図る。

## 【結果と考察】

国立衛研が川崎庁舎へ移転した時に、研究・行政業務を行う上で必要となる機能を搭載した堅牢性の高い基幹システムを構築し、これまで維持・管理を行ってきた。各機能はできる限り物理サーバではなく仮想サーバで構築し、また耐障害性を向上させるため冗長構成とし、障害発生時に提供機能のダウンタイムを極力減少させた。さらに所内で研究・行政業務を行う際に使用するパソコンには、ウイルス対策ソフトの導入を必須とし、定期的にスキャンを実行するよう設定している。所内から所外へのアクセスは、基幹システム上でウイルス等のチェックを行い、また所外への不正なサイトへのアクセスは遮断している。

近年、所外からの不正アクセスがセキュリティ上の脅威として挙げられることが多くなっている。不正アクセス対策については、許可された通信やポートのみを所内に通し、明らかに不正アクセス元からの通信と判明した場合には、その通信を全て遮断している。不要な通信をできる限り遮断することで所内の通信帯域が確保され、利用者が効率的に使えるよう対応している。このように、国立衛研のセキュリティ対策は多重構成になっており、どれか選択して行うのではなく、

それらを組合せて実行することにより、高度なセキュリティ対策がとれる仕組みとなっている。

基幹システムから発せられるアラートや緊急性のある脆弱性情報についての通報があった時には、その事象を的確に把握し、迅速に対応を行える体制を整えている。これらの対応はネットワーク運用室を中心に行っている。

また、基幹システムについて定期的にネットワークセキュリティ監査を実施して、脆弱性を定期的に見つけ速やかに対応して、脆弱性の解消に努めている。各種脆弱性情報については日々更新されており、ネットワークセキュリティ監査を実施した時点では脆弱性は見つからなかった場合でも、新たな攻撃手法が見つかり、新たに脆弱性と認識され対応が必要となる場合も頻発している。その点を考慮して、新たな脆弱性情報の収集及び素早い対応を行っていくことが求められており、実際に日々ネットワーク運用室がその対応に追われているのが現状である。さらに、全所員に対して定期的に情報セキュリティ研修を行い、研究・行政業務を遂行する上での注意点や最近発生したトラブル事象について周知徹底して、所員のセキュリティレベルの向上を諮る。

国立衛研においても研究・行政業務をテレワークで行うことが増え、Web 会議を開催する機会も増加しており、ネットワークの通信量が増加することが予測されるため、国立衛研と所外との通信回線の高速化を実施した。通常通信を含め通信量は増えたものの、通信回線の高速化により、通信断による通信障害は激減した。

現行基幹システムは構築時点での設定を必要に応じて変更を行い、脆弱性に対応したシステムの変更することにより、国立衛研の基幹システムはおおむね安定稼働している。

#### 【結論】

国立衛研の基幹システムは、研究・行政業務を行う上で必要となる機能を維持し、さらにセキュリティが向上し、堅牢なネットワークシステムとして構築することができた。今後も発生した事象については適宜対応し、基幹システムの維持・管理を行っていく。また、定期的にネットワークセキュリティ監査を実施し、全所員に対して定期的に情報セキュリティ研修を行っていく。ただし、ネットワーク技術は刷新が早く、放置すればセキュリティホールが発生する。基幹システムに最新の様々な技術を投入する必要がある時には、十分に検討及び検証しさらなるセキュリティレベルの向上に繋げていきたい。

---

### **The Current Status of Critical Mission on Network System in National Institute of Health Sciences**

**Katsunori Segawa, Yoshio Okiyama, Yoshiro Saito**

Division of Medicinal Safety Science, National Institute of Health Sciences

Tel: +81-44-270-6631, Fax: +81-44-270-6627, E-mail: [k-segawa@nihs.go.jp](mailto:k-segawa@nihs.go.jp)





# 天然物医薬品の標準化と安全性確保

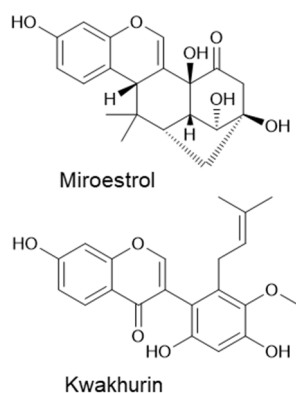
国立医薬品食品衛生研究所・生薬部  
○政田 さやか

## 【緒言】

ヒトが摂取する天然資源のうち、食経験が積み重ねられたものは食品として供され、伝統的な臨床経験により有効性と安全性が保証されたものは天然物医薬品として活用され、現代においても国民の健康維持・増進に寄与している。生薬部第一室及び第二室では、生薬・漢方製剤の品質確保と安全性、有効性に関する試験・研究、生薬資源に関する研究、天然有機化合物の構造と生物活性に関する研究を行っている。講演では、天然物の品質評価、標準化、安全性確保に係る3課題について紹介させていただく。

## プエラリア・ミリフィカ含有食品の品質評価法に関する研究<sup>1,2)</sup>

【目的】食品衛生法の改正に伴い、「いわゆる健康食品」に関する新たな制度が設立され、プエラリア・ミリフィカを含む4成分が指定成分等（特別の注意を必要とする成分等）として、適正な品質管理が求められるようになった。マメ科 *Pueraria mirifica* (PM) の塊茎はタイの伝統医学において若返りや更年期障害の治療に用いられる天然物医薬品であるが、我が国では「いわゆる健康食品」の原料として使用されている。PM 特異的な活性化合物としては、強力なエストロゲン活性を有する miroestrol (MIR) と deoxymiroestrol が知られているが、含有量が極めて低く化学合成も難しいことから、直接的な定性・定量分析に必要な標準試薬が得られず、有効な品質評価法が設定できない状況にあった。そこで、本研究では、プエラリア・ミリフィカ特異的なイソフラボンである kwakhurin (KWA) を用いて、LC/MS 上の相対保持時間による PM の定性法と、相対モル感度係数 (Relative Molar Sensitivity; RMS) を利用した miroestrol の定量法を検討した。



【実験】分析対象物質 MIR の単離試料は千葉大学名誉教授 石川勉先生からご恵与いただいた。RMS 用基準物質となる KWA は形式全合成した ref)。はじめに、混合標準液の <sup>1</sup>H-qNMR 測定を行い KWA に対する MIR の物質比  $R_n$  を算出した。別途、KWA と MIR の純度を測定し、それぞれ 86.08%、98.71% を得た。次に、<sup>1</sup>H-qNMR 測定に使用した混合標準液を希釈して HPLC/PDA 測定を行い、285 nm における検出ピーク面積から KWA に対する MIR の応答比  $R_r$  を算出した。 $R_r$  を  $R_n$  で除し、KWA に対する MIR の RMS は 0.2553 と算出された。

$$R_n = n_{MIR}/n_{KWA} = S_{MIR}/H_{MIR} \div S_{KWA}/H_{KWA} \quad R_r = A_{MIR}/A_{KWA}$$

ただし、 $n$ , 物質量(mol);  $S$ , シグナル面積;  $H, S$  に由来するプロトン数;  $A$ , 面積値。

$$RMS = R_r/R_n$$

Fig. 1 Structures of miroestrol and kwakhurin

定性分析では、LC/PDA/MS 測定により検出波長 285 nm と ESI negative の SIM モードで  $m/z$  357 (MIR 脱プロトン化イオン) と  $m/z$  367 (KWA 脱プロトン化イオン) をモニターし、保持時間 16 分付近の KWA 標品ピークに対して相対保持時間 0.43、保持時間 7 分付近の MIR ピークを特定した。定量分析では、検出波長 285 nm における MIR の面積値から、RMS 法により試料中の MIR の含量を算出した。

$$R_m = R_r \times \frac{1}{RMS} \times \frac{m_{MIR}}{m_{STD}} = \frac{A_{MIR}}{A_{STD}} \times \frac{1}{RMS} \times \frac{m_{MIR}}{m_{STD}} \quad \text{ただし、} m, \text{ 分子量。}$$

$$Cont_{MIR} = R_m \times Conc_{STD} \times \frac{P_{STD}}{100} \times \frac{V_{sample}}{W_{sample}} \quad \text{ただし、} P, \text{ 純度; } V, \text{ 溶液量; } W, \text{ 秤取量。}$$

さらに、絶対検量線法により得た定量値と比較し、RMS 法による定量値の正確性を確認した。

【結果・考察】生薬及び食品原料として流通していた PM 試料 5 種類 (PMC-1~5) と、「いわゆる健康食品」試料 5 種類 (PMP-1~5) を対象とした分析の結果、7 試料からは MIR と KWA の両方のピークが

検出され、表示通り PM を含むことが確認できた (Fig. 2, Table 1)。他方、食品原料 PMC-2 は **MIR**、**KWA** いずれのピークも含まず、他の生薬試料とは全く異なるクロマトパターンを示したことから、PM 以外の植物を使用している可能性が強く示唆された。タイ産の生薬 PMC-3 からは、**KWA** ピークは確認できず **MIR** ピークのみが検出された。これが植物種の違いを意味するのか、産地や個体差によるものなのかを判断するためにはさらなる検討が必要である。PMP-2 は PM 以外の植物エキスからなるタブレット形状の食品であり、試料溶液中の PM 濃度が薄いために **KWA**、**MIR** いずれのピークも検出できなかったのではないかと推察された。以上の結果より、原料、あるいは PM のみを含む食品では、**MIR** 標品が存在しない場合でも、**KWA** を基準物質として PM の定性確認が可能であることが明示された。

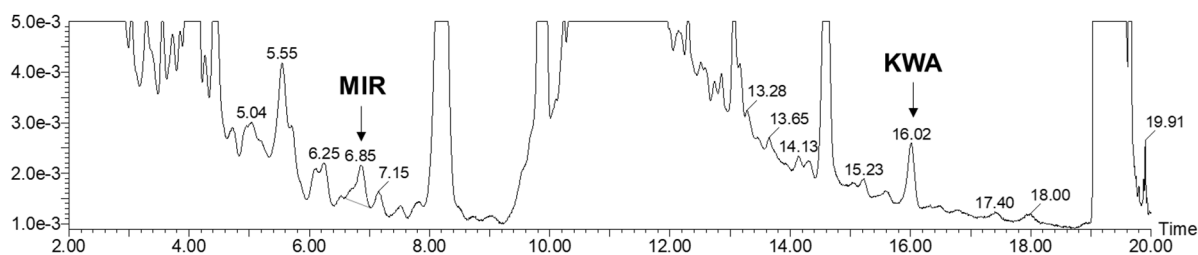


Fig. 2 Representative chromatogram of *P. mirifica* crude drug (PMC-1)

Table 1 Detection of **MIR** and **KWA** in *P. mirifica* crude drugs and food products

Sample ID	Labeled name	Form	<b>MIR</b>		<b>KWA</b>	
			285 nm	m/z 357	285 nm	m/z 367
PMC-1	Powdered PM	Powder	○	○	○	○
PMC-2	Powdered PM	Powder	×	×	×	×
PMC-3	White Kwao Keur	Slice	○	○	×	×
PMC-4	White Kwao Keur	Slice	○	○	○	○
PMC-5	White Kwao Keur	Slice	○	○	○	○
PMP-1	Powdered PM	Capsule	○	○	○	○
PMP-2	Powdered PM extract and two other plant extracts	Tablet	×	×	×	×
PMP-3	Powdered <i>Pueraria</i> spp.	Tablet	×	○	○	○
PMP-4	Powdered PM	Capsule	○	○	○	○
PMP-5	Powdered PM	Tablet	○	○	○	○

Table 2 **MIR** contents in *P. mirifica* crude drugs and food products

Sample ID	<b>MIR</b> content ( $\mu\text{g/g}$ ) <sup>*</sup>		Difference [ $z=x/y$ , %]
	RMS method [x]	Calibration curve method [y]	
PMC-1	24.41	24.35	100.27%
PMC-2			
PMC-3	14.02	14.20	98.72%
PMC-4	16.53	16.65	99.27%
PMC-5	10.17	10.44	97.38%
PMP-1	2.94	3.39	86.86%
PMP-2			
PMP-3			
PMP-4	6.61	6.97	94.86%
PMP-5	2.12	2.59	82.06%

\* The average of three measurements for triplicate sample solutions.

定量分析の結果、PMC-2 を除く 4 種類の生薬試料中の **MIR** の含量は 10 ~ 25  $\mu\text{g/g}$  であり、植物からの単離報告の収量<sup>2)</sup>とよく一致した。同様に「いわゆる健康食品」<sup>3)</sup> 試料における **MIR** の含量は 2.5 ~ 7

μg/g であり、これらの値も既報とよく一致した。さらに、RMS 法と絶対検量線法でそれぞれ算出した定量値を比較した結果、82~101%の範囲で良く一致し、RMS 法による定量値の正確性が確認できた (Table 2)。すなわち、MIR 標品が存在しない場合でも、KWA を基準物質として PM の定量が可能であることが明示された。

### 配合生薬エキス製剤である当帰川キュウ製剤の品質評価法に関する研究<sup>3)</sup>

【目的】漢方製剤と並び伝統的な天然物医薬品として我が国の医療の一端を担う生薬製剤は、漢方医学体系に依らず生薬の個々の薬効を考慮して単体 (単味生薬製剤) または複数の生薬の組み合わせ (配合生薬製剤) で使用される。近年、「単味生薬エキス製剤の製造販売承認申請に係るガイドランス」(H27.12.25 薬生審査発 1225-6) が発出され、生薬製剤市場が活性化しており、これに続く配合生薬製剤の製造販売承認基準の整備も期待されている。配合生薬製剤の規格化には、製剤の特徴を踏まえた品質評価と標準化が不可欠であることから、本研究では、配合生薬製剤として最も承認品目数が多く、トウキ、シャクヤク、センキュウを主体とする当帰川キュウ製剤 (実母散等) を対象に、標準化されたモデル製剤の作製と確認試験法および定量法の確立を試みた。

【方法】本研究は、6 企業 2 大学 2 機関の参加者により組織された産官学共同の研究班によって実施された。はじめに、既承認の当帰川キュウ製剤 102 品目に配合されている 93 種類の生薬について、個別の生薬の特性、配合生薬の組み合わせ、組み合わせパターン等を調査・検討し、トウキ、センキュウ、シャクヤク (以下、基幹配合生薬とする) に加えて、当帰川キュウ製剤の特徴を形成していると考えられる 24 種類の生薬を見出した (以下、基本配合生薬とする)。次に、この基本配合生薬より 7 種類を選抜し、基幹配合生薬と組み合わせで標準モデル製剤をデザインした (Table 3)。さらに、実際の試験用モデル製剤 (エキス混合試料、単味生薬エキス、一味欠ブランク) を調製して、日本薬局方をはじめとする国内外の天然物医薬品の公定書を参考にしながら、TLC による確認試験法及び HPLC による定量法を検討した。

Table 3 標準モデル製剤の組成

生薬	特性	配合量 (g/day)	単味生薬エキス粉末	エキス原生薬 換算比	エキス量 (mg/day)	混合量 (g)
トウキ	血	1.5	水抽出エキス	3.21	467	246
センキュウ	血	1.5	水抽出エキス	3.93	382	201
シャクヤク	血	1	水抽出エキス	7	143	75
カンゾウ	気	0.8	水抽出エキス	5	160	84
ブクリョウ	水	0.8	水抽出エキス	20	40	21
ビャクジュツ	水	0.8	水抽出エキス	4	200	105
コウカ	血	0.8	水抽出エキス	5	160	84
ケイヒ	気	0.8	水抽出エキス	22	36	19
ニンジン	気	0.5	水抽出エキス	3.3	152	80
ジオウ	血	0.8	30%EtOH 抽出エキス	5	160	84
計 9.3 (原生薬換算)					1900	999

【結果・考察】試験用モデル製剤を対象に、ブクリョウを除く9種類の生薬の確認試験法を検討した結果、トウキ・センキュウ（同時確認）、シャクヤク、カンゾウ、ビャクジュツ、ケイヒ、ニンジン、ジオウの確認試験法として、日本薬局方収載の漢方処方エキスの試験法が適用できた（Table 4）。コウカの確認試験法については、日本薬局方コウカ、食品添加物ベニバナ色素、香港中薬材標準コウカの試験法を検討し、最終的に、新しい指標成分を用いた TLC 分析法を確立できた（Fig. 3）。定量法の検討では、日本薬局方収載の漢方処方エキスと共通する5成分の HPLC 分析を試みた結果、最終的に、シャクヤク由来のペオニフロリン、カンゾウ由来のグリチルリチン酸、ニンジン由来のギンセノシド Rb1 の3成分を指標成分とする定量法が確立できた。これらの試験法は4機関におけるバリデーション試験でも良好な結果を得られたことから、当帰川キュウ製剤の品質評価法として有用であり、製造販売承認基準の整備や標準化に繋がることが期待された。

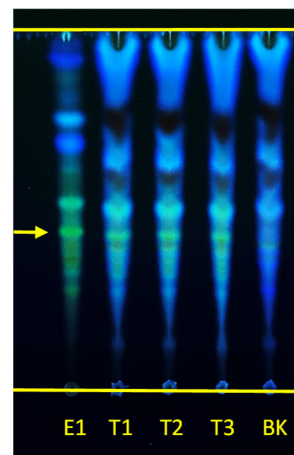


Fig.3 当帰川キュウモデル製剤におけるコウカの確認試験

E1, 単味コウカエキス; T1-3, モデル試料; BK, コウカ抜きブランク

Table 4 当帰川キュウモデル製剤の品質評価法

配合生薬	TLC 確認試験法		HPLC 定量法		
	設定	指標成分	設定	定量成分	実測含量 (mg/day)
トウキ	○ (同時確認)	(Z)-リグスチリド			
センキュウ					
シャクヤク	○	アルビフロリン	○	ペオニフロリン	9 - 12
カンゾウ	○	リクイリチン	○	グリチルリチン酸	18 - 20
ブクリョウ					
ビャクジュツ	○	アトラクチレノリド III			
コウカ	○	$R_f = 0.4$ 付近			
ケイヒ	○	(E)-ケイ皮酸			
ニンジン	○	ギンセノシド Rb1	○	ギンセノシド Rb1	1.7 - 2.6
ジオウ	○	$R_f = 0.6$ 付近			

#### 一般用漢方製剤の安全性確保に関する研究<sup>4,5)</sup>

【目的】漢方医学には体質、体力、病状、病歴などを表現する特有の「証」という考え方があり、第2類医薬品に分類される一般用漢方製剤の安全性確保のためには、薬剤師又は登録販売者が漢方医学的思考に基づき購入者に適切な使用を促すことが期待される。実際に、一般用医薬品のリスク区分見直しに際し、平成23年度の薬事・食品衛生審議会医薬品等安全性対策調査会では、一般用であっても漢方製剤の安全性を担保するためには「証」に合った使用が重要である旨が指摘されている。一方で、漢方薬の取り扱いに苦手意識のある薬剤師・登録販売者は少なくなく、店頭では、漢方医学的な処方選択がほとんど行われなばかりか、当該商品が漢方薬であるとの認識がないまま購入されている現状がある。そこで本研究では、一般用漢方製剤の適切な使用を促し、副作用回避を支援する目的で、販売者の情報提供や購入者のセルフチェックに利用できる情報提供補助ツールの作成を試みた。さらに、平成26年6月以降、一般用医薬品のインターネット販売の対象が拡大し、商品選択に際して消費者の自主性が重視されるようになり、店頭のみならず消費者に直接情報提供する手段が必要となったことから、本研究では、漢方製剤を活用したセルフメディケーションの安全な実施を目指し、消費者の商品選択の一助となるようなウェブサイトの作成、公開に取り組んだ。

【方法】はじめに、漢方医学・生薬学を専門とする薬学研究者を中心に、漢方専門医、薬剤師

および行政、業界関係者を加えた研究班を組織し、情報提供ツール「安全に使うための漢方処方の確認票（以下、確認票）」と「安全に使うための漢方処方の鑑別シート（以下、鑑別シート）」の作成に取り組んだ。ツール作成の対象となる処方、日本薬局方に処方エキスとして収載済みあるいは優先収載候補に挙げられていた 34 処方及び一般用漢方製剤の販売額上位 30 処方から、使用量、副作用の重篤さ、副作用事例の発生件数などに基づき 39 処方を選出した。Web サイト「漢方セルフメディケーション」の作成は業者に委託し、「確認票」および「鑑別シート」を基礎として、消費者が web 上で処方選択と服用の安全性チェックが行えるように構成を検討した。

【結果・考察】「確認票」は、店頭において漢方製剤の購入前に、使用者のセルフチェックや販売者からの情報提供等の利用を想定し、一般用漢方製剤の安全性確保の観点から、不適切使用によって生じる副作用の回避を最優先の目的とした。具体的には、39 処方それぞれについて、漢方医学的な考えを取り入れながらフローチャート形式で使用者の体質や症状が「証」に合っているかを確認する構成とした (Fig. 4)。「鑑別シート」は、「確認票」の 39 処方の使い分けを念頭に、胃のトラブル、腸のトラブル、頭痛、カゼ (症状別)、カゼ (経過別)、尿のトラブル、女性の体調トラブル、神経症の 8 項目について、症状と体力を縦横の軸とした平面上に各処方を配し、漢方処方名がわからなくても適した処方を視覚的に選択できるような構成とした (Fig. 5)。これらのツールを用いて、「鑑別シート」で処方を選択した後、「確認票」で服用の可否を判定することによって、より安全かつ効果的な一般用漢方製剤の服用が促進されると期待された。

Web サイト「漢方セルフメディケーション」の構成は、「ホーム」「漢方薬を選ぶ」「漢方薬のセルフチェック」「市販薬検索」「コラム」「ダウンロード」の 6 ページとし、パソコンとスマートフォンの両方で操作できるようにレイアウトを調整した。平成 29 年 1 月の公開より更新・改良を重ねつつ、順調に利用が拡大しており、引き続き、ホームページの PR に努め、消費者の利用を促進することが期待される。

この漢方薬を服用する人についての質問です。

以前に小青竜湯を服用して、気持ちが悪くなったアレルギー症状（発疹・発赤、かゆみ等）を起こしたりしたことがありますか？

いいえ  はい

服用できません

今の症状、またはその他の病気で医師の治療を受けていますか？

□ 日服的に服用している薬や健康食品、サプリメントがありますか？

□ 妊娠中、または妊娠している可能性がありますか？

すべて「いいえ」  1つ以上「はい」

薬剤師または登録販売者に相談してください

以前に麻薬を含む漢方薬\*\*を服用して、気持ちが悪くなった、動悸がしたり、尿が出なくなったりしたことがありますか？

以前に漢方薬を服用して、むくみを感じたことがありますか？

すべて「いいえ」  1つ以上「はい」

服用はおすすめできません\*

次のような症状がありますか？

□ 発熱 □ 嘔吐 □ 腹痛 □ 下痢 □ 頭痛 □ けいれん □ けいれん □ けいれん □ けいれん

1つ以上「はい」  すべて「いいえ」

心臓に不具合がありますか？

□ 血圧はひどく高いですか？

□ (男性の方) 尿の出に不具合がありますか？

すべて「いいえ」  1つ以上「はい」

平素の体力はひどく虚弱ですか？

やや虚弱・中等度以上  ひどく虚弱

□ 嘔吐が出る場合、からげきですか？

□ 嘔吐や尿が出る場合、粘っていますか？

すべて「いいえ」  1つ以上「はい」

服用できます

\*最新の情報は、薬剤師または登録販売者に相談してください。  
\*\*麻薬とは、麻薬取締法で定められている麻薬、覚醒剤、覚醒剤の類似物質を指す場合があります。

証 (体力・体質)	肺炎	せき・たん	熱	頭痛
虚弱	補中益気湯 食欲がなく、胃腸のはたらきが弱く、疲れやすい方に	麦門冬湯 たんが切れにくい、からげきなど、のどの乾燥感がある方に		
	小青竜湯 色の薄い鼻水やたんが出る方に		柴胡桂枝湯 腹痛や吐き気やけいれん、頭痛や発熱が続くときに	
		半夏厚朴湯 のどに異物感があるせきや吐き気に		
	葛根湯加川芎辛夷 鼻づまり、慢性鼻炎に		小柴胡湯 頭痛や発熱が続いたり、食欲がなくなったり、胃腸があるときに	
	辛夷清肺湯 粘った鼻水が出る方、慢性鼻炎に		葛根湯 汗がなく、悪寒や肩こりのあるときに	
		五虎湯 せきが強く出る方に		
充実	麻黄湯 汗がなく、悪寒、頭痛、関節痛があるときに			

Fig.5 カゼ (症状別) の鑑別シート

Fig.4 安全に使うための小青竜湯の確認票 (おもて面)

【結言】

多成分系で多様性を有する天然物医薬品の品質評価、標準化は容易ではないが、医薬品としての有効性と安全性を担保するためには、現代の科学水準に合わせた規格化が不可避である。引き続き、個々の天然物の特徴を勘案しつつ、多面的・総合的な幅広い取り組みが重要だと考えている。

**【参考】**

- 1) Tsuji, G. and Yusa, M. *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.*, 68, 797-801 (2020).
- 2) Masada, S. *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.*, 69, 573-580 (2021).
- 3) 政田ら, 日本薬学会第 141 年会 (2021).
- 4) 政田ら, 日本薬学会第 137 年会 (2017).
- 5) 政田ら, 第 55 回全国衛生化学技術協議会年会 (2018).

---

**Standardization and Ensuring Safety of Natural Medicines**

Sayaka Masada

Division of Pharmacognosy, Phytochemistry and Narcotics, National Institute of Health Sciences

Tel: +81-44-270-6520, Fax: +81-44-270-6523, E-mail: [masada@nihs.go.jp](mailto:masada@nihs.go.jp)

# MEMO

A series of horizontal dotted lines for writing a memo.