

日本医療研究開発機構 医薬品等規制調和・評価研究事業 事後評価報告書

公開

I 基本情報

研究開発課題名：（日本語）漢方製剤・生薬製剤の品質確保等，国際調和及び承認関連基準等の整備に関する研究

（英語）Studies for quality assurance, international harmonization and approval standards development of Kampo products and crude drug products

研究開発実施期間：平成 30 年 4 月 1 日～令和 3 年 3 月 31 日

研究開発代表者 氏名：（日本語）袴塚 高志
（英語）Takashi Hakamatsuka

研究開発代表者 所属機関・部署・役職：
（日本語）国立医薬品食品衛生研究所・生薬部・部長
（英語）National Institute of Health Sciences, ・Division of Pharmacognosy, Phytochemistry and Narcotics, ・Division Head

II 研究開発の概要

我が国は世界最高水準の平均寿命を達成し，今後は健康長寿社会の形成が急務である．漢方製剤等の天然物医薬品は，日本国民の健康維持に長年貢献してきた経験と現代の公的医療において培われた実績により，元来得意とする高齢者医療をはじめ，生活習慣病増加等の疾病構造の変化によく対応し，また，公定書における標準化及び品質確保の技能等において世界に範たる水準を有している．本研究では，標準化・品質確保の高い水準を維持しつつ，剤型変更を皮切りとして天然物医薬品の開発に資する承認関連基準の整備に取り組み，その成果をもって関連諸国との国際調和を先導することを目的として、漢方製剤・生薬製剤及びその原料生薬に関して，1)標準化，2)承認関連基準の整備，3)品質確保，及び4)国際調和の4つの研究分野において検討した。

1) 標準化に関する研究

漢方処方規格化に関する研究では、漢方処方の原案作成ワーキンググループを運営し、白虎加人参湯エキスと温清飲エキスの日局収載原案を作成し、日本薬局方原案検討委員会生薬等 A 委員会に提案した。これらは第 18 改正日局に収差されることとなった。さらに、柴胡桂枝乾姜湯エキス，抑肝散加陳皮半夏エキスの日局収載原案を作成し，同様に生薬等 A 委員会に提案した。このうち，柴胡桂枝乾姜湯エキスの規格は，令

和 3 年 3 月の医薬品医療機器総合機構のパブリックコメントに掲載され、18 局第一追補に記載される見込みとなった。

生薬の TLC 試験法に関する研究では、日局既記載のクジン、チョウトウコウ、チョウジ、ゴシツ、ヤクチ、ニガキについて、TLC による確認試験原案を新たに作成し、これを生薬等 B 委員会に提案した。これらのうちクジン、チョウトウコウ、チョウジは第 18 改正日局、ゴシツ、ヤクチは第 18 改正日局第一追補に記載予定である。また、日本薬局方生薬規格（局外生規）に既記載の TLC による確認試験について、ジンコウ、シテイ、センナジツの試験条件の改正案を作成し、局外生規ワーキンググループに提案した。

単味生薬エキスの標準化に関する研究では、従前の研究において策定に貢献した「生薬エキス製剤の製造販売承認申請に係るガイダンス」へ新たに記載する候補品目として選定された単味生薬エキスについて、単味生薬班において局外生規記載案を作成した。その成果として、記載案を作成したイカリソウエキス、ショウキョウエキス、チョウトウコウエキス、ロクジョウの 4 品目が局外生規 2018 に記載された（厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知。薬生薬審発 1214 第 1 号。平成 30 年 12 月 14 日）。さらに、単味生薬エキス 6 品目（ニンジンエキス、コウジンエキス他）について、確認試験及び定量法を含む各条原案の検討を行い、局外生規 2021 記載原案を作成した。また、前述のガイダンス記載生薬及び、ガイダンス未記載の承認前例のある生薬計 44 品目について有効性に関するエビデンスを収集、精査し、さらにエビデンスレベルの評価について検討した。

2) 承認関連基準の整備に関する研究

新規漢方製剤承認申請ガイドラインに関する研究では、従前の研究事業にて実施したヒト臨床試験における湯剤とエキス顆粒剤及びエキス顆粒剤とエキス錠剤の間での生物学的同等性比較試験の結果を基盤として、医療用漢方製剤の剤形追加の承認申請における必要要件及び留意点について検討し、旧剤形と新剤形の生物学的同等性評価の考え方を取りまとめ、学術論文に投稿し受理された。そして、「医療用漢方製剤において剤形が異なる製剤の追加のための生物学的同等性評価に関する基本的考え方」の最終案をまとめ、厚労省に提出した。

配合生薬製剤承認基準に関する研究では、我が国の伝統的な天然物医薬品として漢方医学体系とは異なる理論で使用されてきた配合生薬製剤について、標準化を推進する目的で産学官からなる研究班を組織し、トウキセンキュウ製剤を対象として、その特徴を勘案した製造販売承認基準原案の策定について検討した。トウキセンキュウ製剤の既承認品目における配合生薬の組み合わせと個々の生薬の特性を基に原則的に配合される基幹生薬（トウキ、センキュウ、シャクヤク）と基本的に配合されるべき生薬の成分分量をまとめ、また、効能効果の読み替え案を整備し、承認基準原案を作成した。

3) 品質確保に関する研究

漢方製剤の不純物実態調査に関する研究では、第 17 改正日局、第 17 改正日局第一追補及び第二追補にて新規に記載された抑肝散、防己黄耆湯、防風通聖散、加味帰脾湯、桃核承気湯、五苓散、呉茱萸湯の 7 処方エキスを対象に、業界団体の協力を得て検体を入手し、As, Cd, Hg 及び Pb の含量を ICP-MS により個別定量調査を行った。

原料生薬の不純物分析法に関する研究では、日局ヒ素試験法について、ガラス器具を設置したまま撮影可能となる治具を作成し、色調補正シールと共に撮影記録して、画像処理により検液部分の $L^*a^*b^*$ を求める方法を構築した。さらに、ピリジン代替溶媒及び亜鉛触媒の形状の検討に本法を活用した。

局方生薬等における qNMR 利用に関する研究では、生薬等の定量指標成分について、3 年間で、アサリニン、サイコサポニン a, サイコサポニン d, ヘスペリジン, アミグダリン, 硝酸デヒドロコリダリン, (E)-カプサイシン, ヒルスチン, リンコフィリン, アルブチン, アトラクチレノリドⅢについて、qNMR で値付けした試薬が販売できる条件について決定した。不安定なペリルアルデヒドについては、安定なジフェニルホルン

を定量標準物質として HPLC で定量する際の相対モル感度係数 (RMS) の算出を定量 NMR を利用して行い、局方の原案を作成した。またエフェドリン塩酸塩及びプソイドエフェドリン塩酸塩については、定量 NMR で原薬を値づけしてから、10%以下の溶液としてアンプル封入し販売する方法が可能であることが分かり、実際に溶液での販売が開始された。秤量ボックスについては、モデル化合物としてインドシアニグリーンを利用してバリデーション実験を実施し、NaBr 飽和溶液で調湿した際の定量 NMR の S D が 0.47% であるに対し恒温恒湿秤量ボックスを使用した場合は、0.19% とよりバラツキが少ないことを確認し、有用であることを明らかにした。

漢方製剤・生薬製剤の成分化学的同等性に関する研究では、局方及び局外生規収載柑橘系生薬 5 品目 (キジツ、トウヒなど) 及びそのエキスについて、新たな手法として、 ^{13}C -NMR 分析を用いた多変量解析による評価法を検討した結果、各生薬及びその水抽出エキスのグループ化及び各グループの判別に寄与する成分の推定が可能であることが分かり、本法は成分化学的同等性を確保するための評価手法としての活用が可能であることが実証された。また、前述の柑橘系生薬 5 品目及びその水抽出エキスについて、 ^1H -NMR、 ^{13}C -NMR 及び LC-MS 分析を用いた多変量解析を行い、さらに、各測定手法による解析結果 (指標成分や分類化) の相違点について比較した。その結果、これら分析により、各生薬及びエキスにおいての寄与成分による各グループの分別が行われることが確認された。従って、これら手法を組み合わせることで生薬及び生薬製剤等の品質評価を行う手法となる可能性が示唆された。

漢方製剤の生薬成分相互作用の化学的解析に関する研究：漢方製剤を調製する際の生薬成分間の相互作用について六君子湯、補中益気湯及び当帰芍薬散について検討した。六君子湯及び補中益気湯においては蒼朮由来の (4E, 6E, 12E)-tetradecatriene-8, 10-diyne-1, 3-diyl diacetate がそれぞれの処方の構成生薬と一緒に煎じる事で減少していることを見出した。補中益気湯においては当帰由来の (z)-リグスチリドの抽出効率が増加していることを定量的に明らかにすると共に、(z)-リグスチリドがいくつかの生薬との二味の組み合わせにより抽出効率が上昇していることを明らかにした。

4) 国際調和に関する研究

植物薬の国際調和に関する研究では、Herbal medicines の国際理解、国際調和を念頭に組織された FHH (Western Pacific Regional Forum for the Harmonization of Herbal Medicines) に参画し、生薬に関する情報交換を行うとともに、各国薬局方の比較表を作成するなど国際調和活動を行った。

東アジア薬局方生薬関連分野の国際調和に関する研究では、東アジア三国薬局方 (生薬等) 検討会に参画し、日中韓の局方作成委員会委員同士で各国薬局方の近況について情報共有を行うと共に、偽薬 (平成 30 年)、天然薬物の品質管理 (令和元年)、天然物医薬品による COVID-19 対策 (令和 2 年) をテーマとした議論を行った。また、日局収載生薬のゲンチアナ及びハッカの基原種について検討するためにゲンチアナ産地 (フランス、ドイツ) の現地調査及び英国キュー王立植物園等における標準標本調査を行った。

In this project, we promoted the standardization of crude drugs and Kampo preparations for quality assurance and facilitated the international harmonization of the regulation and official standards for herbal medicines in the East Asia and the Western Pacific Region.

Draft new monographs of four Kampo extracts including Unseiin Extract, Byakkokaninjinto Extract, Saikokeishikankyoto and Yokukansankachinpihang Extract, and draft identification tests by TLC for six crude drugs were developed and provided to the Committee on Crude Drugs in the Draft Review Committee of Japanese Pharmacopoeia (JP). We also developed the qNMR conditions for asarinin, saikosaponin a, saikosaponin d, hesperidin, amygdalin, dehydrocorydaline nitrate, (E)-capsaicin, hirsutine, rhynchophylline, arbutin, atractylenolide **III**, ephedrine hydrochloride and pseudoephedrine hydrochloride which are used for the assay of crude drugs and their products in JP as quantitative standards. And the draft identification tests by TLC for three crude drugs and the draft new monographs of three single crude drug extracts were developed and provided to the working group for the non-JP crude drug standards.

The final draft of "Basic concept for bioequivalence evaluation for adding different dosage forms in prescription Kampo preparations" was compiled and submitted to the Ministry of Health, Labor and Welfare and the draft marketing approval standard for the combination crude drug products based on Japanese Angelica Root and Cnidium Rhizome was finalized.

We performed the survey of heavy metal content of Kampo preparation in Japanese market and tried to improve the method for the purity test on heavy metals. As a result of examining the quality evaluation of the five Citrus-type crude drugs by multivariate analysis using ¹³C-NMR analysis, we revealed that ¹³C-NMR-based metabolomics could become a useful methodology for the classification of crude drugs with various constituents.

Finally, for the international harmonization of the regulation and official standards for herbal medicines, we participated in the FHH which was organized for information sharing about the regulation and technologies on the herbal medicines within the Western Pacific regional countries and promoted the activity of the Conference for Trilateral Communication between East Asian Pharmacopoeia Committees on Natural Medicines.