日本医療研究開発機構　　創薬基盤推進研究事業
事後評価報告書

I 基本情報

研究開発課題名：ドラックリポジショニングを念頭にした天然物医薬品の適用拡大の基盤整備
Research on development for expanding the application of natural medicines with drug repositioning

研究開発実施期間：令和 4 年 4 月 15 日～令和 7 年 3 月 31 日

研究開発代表者　氏名：伊藤 美千穂
Michiho Ito

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

II 研究開発の概要

我が国の伝統薬である生薬・生薬製剤（漢方製剤含む）は、植物や動物、鉱物等の天然資源からなる多成分系の医薬品であり、この複数成分の多面的作用により機能異常を改善する多成分系医薬品として、現代医療でも、西洋医学での治療が困難な多因子疾患の改善や西洋薬の副作用軽減など、新たな臨床応用が広がっている。しかしながら、単一成分から成る化学医薬品の承認を想定した医薬品承認申請制度では、薬物動態の全容が把握できない天然物医薬品を審査する術がなく、30 年以上、新規天然物医薬品は誕生していない。一方、医学・産業界からは、生薬・生薬製剤の品質保証及び承認申請に資するガイドラインの整備、がん支持療法及び高齢者医療に対する漢方製剤等のエビデンス構築の加速化、産学官連携による漢方研究体制の整備等を訴求する動きがある。このような背景から、本研究では、ドラッグリポジショニングを念頭にした臨床適用拡大を目的として、4 つの研究開発課題を設定し、生薬・生薬製剤（漢方製剤含む）医薬品の効能効果読み替え、新規効能追加における品質評価法やエビデンス構築、新規付加価値のある天然物医薬品開発、新規技術による有効性向上による新用量医薬品等の開発、におけるモデルケースの構築に取り組んだ。

分担研究課題①「ドラッグリポジショニングを念頭にした漢方製剤等の適用拡大の検討」では、製薬メーカー 8 社と国立衛研生薬部員の産官連携の研究班を組織し、臨床現場でがん支持療法及び高齢者疾患（フレイル等）に使用される医療用漢方製剤について、エビデンスを収集した。具体的には、人参養栄湯、牛車腎気丸、補中益気湯、十全大補湯、抑肝散、麻黄湯、五苓散について、文献調査、PMDA 副作用報告及びインタビューフォーム調査、診療ガイドライン及び処方箋データ調査を行い、それぞれ、有効性エビデンス、安全性エビデンス、使用実態エビデンスとして整理し、効能効果の読み替えや追加に活用できそうなポジティブデータを抽出した。さらに、日本薬局方の規格情報や添付文書の効能効果・用法用量等の情報を整理し、最終的に、「人参養栄湯」×「フレイル」、「人参養栄湯」×「末梢神経障害」、「人参養栄湯」×「がん悪液質」、「牛車腎気丸」×「フレイル」、「牛車

腎気丸」×「末梢神経障害」、「補中益気湯」×「フレイル」、「十全大補湯」×「フレイル」、「抑肝散」×「認知症周辺症状」、「抑肝散」×「せん妄」、「麻黄湯」×「末梢神経障害」、「五苓散」×「硬膜下血腫」の 11 の組み合わせについて、エビデンスデータパッケージ（EDP）として取りまとめた。このうち、抑肝散の認知症周辺症状（BPSD）に対する EDP では、有効性エビデンスとしてメタ解析 4 報、二重盲検試験（DBT: Double Blind Test）1 報、ランダム化比較試験（RCT: Randomized Controlled Trial）6 報とともに、作用機序を論じた複数の基礎論文が発表されており、脳への移行を含めた薬物動態も論文化されていた。診療ガイドラインにも「焦燥性興奮に対して弱い推奨」「幻覚・妄想に対して弱い推奨」が記載されており、使用実態に即した新しい効能を獲得できる可能性が高い処方であると考えられた。既承認の医薬品に効能効果を追加する手立てとしては、新効能医薬品としての申請と、公知申請を経た効能効果等の追加承認申請がある。そこで、公知申請に着目し、制度と前例を調査した結果、EDP は、公知申請に際し企業が作成するエビデンスに基づく見解書の元データとして十分に活用できると考えられた。一方で、過去の大建中湯への効能効果の追加の申請例では、「既承認の効能・効果の範囲内で使用可能」と判断されており、公知申請に当たってはエビデンスの集積のみならず効能効果の解釈や保険審査上の取り扱いについても戦略を練る必要があると考えられた。さらに、PSPO による研究進捗ヒアリングでの指摘を受けて、本研究に臨床医のニーズ・意見を取り入れるため、医師の学会２団体の協力を受けて各 4～5 名の臨床医と国立衛研生薬部員の座談会を開催した。その結果、臨床現場でがん支持療法及び高齢者疾患（フレイル等）に使用される医療用漢方製剤については、EDP を作成した処方と疾患の 11 の組み合わせの多くを臨床で使用していることが確認できた。また、公知申請にあたり要望書の提出にも協力可能であるとの前向きな意見を得た。医療用漢方製剤の効能効果の追加に当たって、複数人の臨床医と問題意識を共有し、公知申請に前向きな意見を得られたことにより、今後、医療用漢方製剤の臨床適用拡大が進むことが期待された。

分担研究課題②「漢方製剤等のリポジショニングを念頭にした品質評価法の検討」では、抑肝散の BPSD に対する新規薬効を担保するための品質評価法の作成に取り組んだ。日本薬局方抑肝散エキスの定量法では、抑肝散の構成生薬の一つであるチョウトウコウに含まれるインドールアルカロイド類のうち、リンコフィリンとヒルスチンを総アルカロイドとして測定、算出する試験法が規定されているが、同じくチョウトウコウ由来のインドールアルカロイドであり、BPSD の薬効との関連性が報告されているガイソシジンメチルエーテルを指標とした上乗せ規格の設定を試み、三成分同時定量法を確立した。新規効能と連動する化学成分の定量法を現行の日局の規格に上乗せすることは、新効能医薬品申請時の治験薬の設計や承認後の品質管理に有用であると考えられた。

分担研究課題③「麻黄配合漢方薬の効能効果の拡大と新たな付加価値創造のための基盤研究」では、麻黄湯の末梢神経障害に対する EDP の有効性エビデンスを創出するための基礎研究を実施した。すなわち、抗がん剤誘発末梢神経障害性疼痛のモデルマウスを作製し、麻黄湯の有効性の検証を行うとともに、作用機序や薬物動態の解明に取り組んだ。さらに、エフェドリン除去マオウエキス(EFE)を麻黄湯去麻黄に配合し、末梢神経障害に対する効果は麻黄湯と変わらず、エフェドリンによる副作用リスクを軽減した新規付加価値のある医薬品の開発を視野に入れた基礎研究も精力的に実施した。本研究成果が、麻黄湯への効能効果の追加や新しい付加価値を有する EFE 配合漢方薬の医薬品開発に繋がることが期待される。

分担研究課題④「ナノソーム技術に基づく生薬漢方等の製剤学的なリポジショニングの検討」では、新規技術による有効性向上による新用量医薬品等の開発に繋がる基礎研究を実施した。先行研究で発見した、生薬の煎じ液中に存在する多糖から構成されるナノ粒子（ナノソームと命名）を生薬成分の抽出促進剤として開発するアイディアを基に、医薬品添加物として使用されている日局収載の酵母菌乾燥粉末から生薬ナノソームと同様の物性を有するナノソーム（酵母ナノソーム）の工業的な大量生産技術を開発した。さらに、酵母ナノソームをチョウトウコウの煎じ液、あるいは、抑肝散の煎じ液に添加することにより、チョウトウコウ由来のインドールアルカ

ロイド類の抽出率が変化するかを検討した。その結果、酵母ナノソームの添加によって一部のインドールアルカロイド類の抽出率が向上することを確認し、同技術が新用量医薬品の開発に繋がる可能性を見出した。

本研究成果をモデルとして、天然物由来の新効能医薬品、新規医薬品、新用量医薬品等の開発が進むことが期待される。

Herbal medicines and herbal medicine preparations (including Kampo medicine preparations), which are traditional medicines in Japan, are multicomponent medicines consisting of natural resources such as plants, animals, and minerals, and as a multicomponent medicine. They are also used in modern medicine because they improve functional abnormality by the multifaceted action of this multiple component, new clinical applications such as improvement of multifactorial diseases which are difficult to treat in Western medicine and reduction of side effects of Western medicine. However, under the Pharmaceutical Approval Application System assuming the approval of a chemical drug consisting of a single component, there is no operation to review natural product pharmaceuticals for which the entire pharmacokinetics cannot be understood, and no new natural product pharmaceuticals have been born for more than 30 years. Meanwhile, there is a movement from the medical and industrial fields to appeal for the development of guidelines for quality assurance and approval applications for herbal medicines and herbal medicine preparations, the acceleration of the establishment of evidence on Kampo medicine preparations for cancer supportive therapy and medical treatment for the elderly, and the development of Kampo medicine research systems through collaboration between industry, academia, and government. In this study, we carried out four projects for the purpose of expanding the clinical application of Kampo medicines with drug repositioning.

On the first main project, we conducted a literature survey, a PMDA adverse reaction report and an interview form survey, a clinical practice guideline and a prescription data survey on seven Kampo medicines, and obtained efficacy evidence, safety evidence, and actual use evidence, respectively. We finally compiled 11 combinations of "prescription" and "illness" as an Evidence Data Package (EDP). In particular, “Ninjin’yoeito” and ”frailty”,”Ninjin’yoeito” and ”peripheral neuropathy”, “Ninjin’yoeito” and “cancer cachexia”, “Goshajinkigan” and “frailty”, “Goshajinkigan” and “peripheral neuropathy”, “Hochuekkito” and “frailty”, “Juzentaihoto” and “frailty”, “Yokukansan” and “Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia (BPSD)”, “Yokukansan” and “delirium”, “Maoto” and “peripheral neuropathy”, “Goreisan” and “subdural hematoma”.

There are two ways to add the indication to the already approved drug. One is an application as a new indication drug and the other is an additional application based on evidence in the public domain in Japan. We focused on the application based on evidence in the public domain and investigated the precedents. The EDPs prepared in this study were considered to be useful as original data of the written opinion based on the evidence established by the company for the application.

On the second project, we established a simultaneous analysis method of three indole alkaloids derived from Uncaria hook in Yokukansan. Rhynchophylline and hirsutine are specified in the Japanese Pharmacopoeia as quantitative indicator components of Yokukansan, and geissoschizine methyl ether is reported as the active component for anxiolytic, anti-aggression, congnitive and analgesic effects of Yokukansan. The add-on assay method of geissoschizine methyl ether which is linked with the novel prescription of Yokukansan would be useful for the design of the investigational drug and/or for quality control of Yokukansan after the approval as a drug with new indication.

On the third and fourth projects, we carried out basic research for accumulation of *in vivo* and *in vitro* evidence for new efficacy of Kampo medicines, for development of value-added natural medicines and for development of new dosage medicines using novel technology.