

国民の健康と医療を担う  
漢方の将来ビジョン研究会2019

霞が関ビル東海大学校友会館

令和2年2月5日

医療用漢方製剤の新剤形開発における  
生物学的同等性評価の考え方について

袴塚 高志

国立医薬品食品衛生研究所生薬部

# 国を挙げた漢方薬再認識の取り組み

「医薬品産業強化総合戦略(H27.9)」【厚生労働省】

医療を支える必須医薬品又は伝統的な医薬品、例えば、漢方製剤等については、引き続き今後も質の高い製品が安定的に供給されることが求められる。

「がん対策加速化プラン(H27.12)」【厚生労働省】

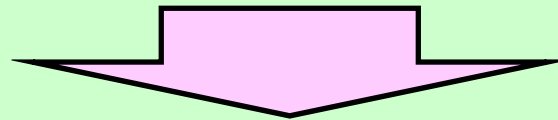
術後の合併症・後遺症を軽減する観点から、栄養療法、リハビリテーション療法や漢方薬を用いた支持療法に関する研究を進める。

「マスタープラン2017(H29.2)」【日本学術会議】

「生薬・薬用植物の安定供給と開発のための基盤ネットワーク拠点の構築」を重点大型研究計画として採択。

「国民の健康と医療を担う漢方の将来ビジョン研究会提言(H29.3)」

【日本東洋医学会・日本漢方生薬製剤協会共催】



漢方薬は、超高齢化社会における健康寿命延伸をはじめとして、国民の健康の維持・増進に貢献することを期待されている。

# 漢方薬に対する要望

～ さらに使いやすい漢方製剤の提供 ～

かさ高い顆粒剤  
における誤嚥

服用し易い剤形の追加  
(例、ゼリー剤、錠剤)

賦形剤の減量

限定された添加剤

添加剤の種類の変更

限定された効能・効果

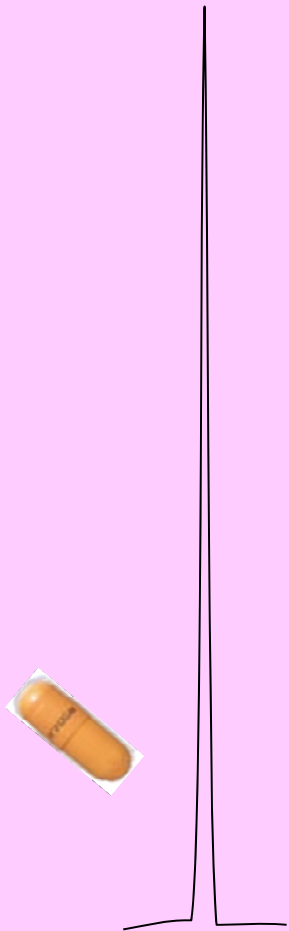
効能・効果の追加

〔 古典における使用法より  
現代科学的エビデンスより  
日々の臨床経験より

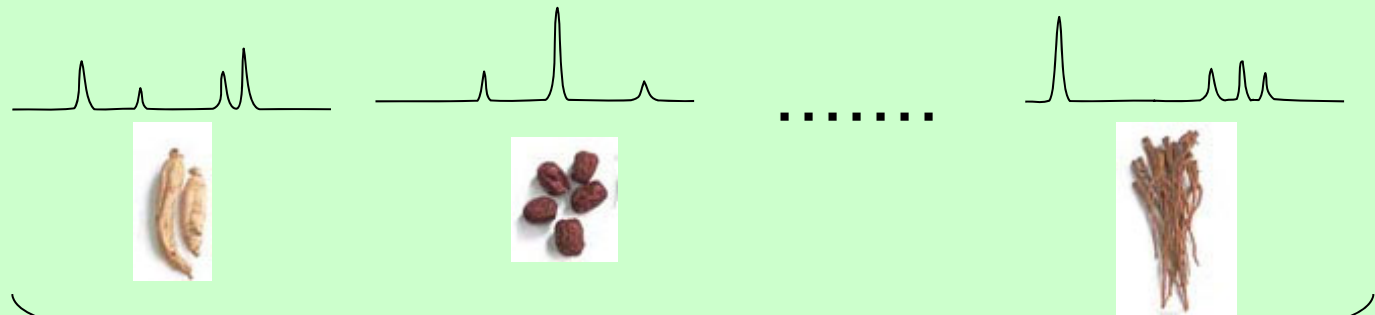
しかし、  
医療用漢方製剤において、この30数年間、剤形追加、用法追加、  
効能追加、新配合、新有効成分配合は実現していない。

# 多成分系としての漢方薬(天然物医薬品)

化学薬品  
(単一の高含量成分)



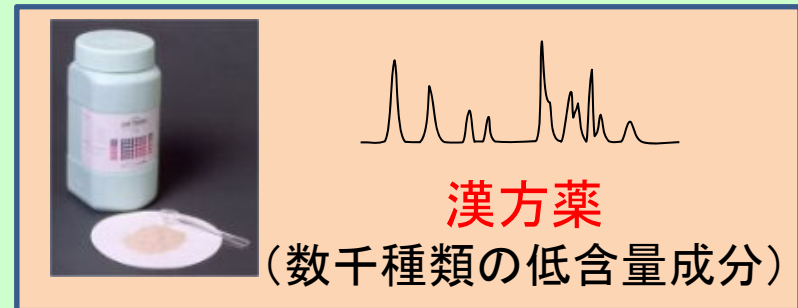
個々の生薬の成分パターン  
(それぞれが数百種類の成分を含有)



混合・煎出・エキス化



化学薬品と同じ考え方で  
漢方薬の生物学的同等性を  
証明することは難しい



漢方薬  
(数千種類の低含量成分)

成分一つ一つの血中動態を  
追跡することは技術的に困難

医療用漢方製剤は30年以上、  
新規医薬品が承認されていない

# 医療用漢方製剤の開発に資する 承認申請ガイドライン策定の必要性

多成分系配合剤である  
医療用漢方製剤  
の新薬開発

多成分系である天然物(生薬)から  
構成される漢方薬の特性を勘案した  
承認申請ガイドライン

一元化された薬事承認システム  
単一もしくは少数の既知化合物  
から構成される化学薬品を想定

新剤形  
漢方製剤

配合変更  
漢方製剤

新効能漢方製剤  
(リポジショニング)

新配合  
天然物医薬品

新有効成分含有  
天然物医薬品

## 医療用医薬品の添付資料(別表2-(1))

左欄	右欄																										
	イ			ロ			ハ			ニ			ホ						へ							ト	チ
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	7		
(1)新有効成分含有医薬品	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	○	○	○	○	×	△	○	○	○	△	○	△	△	○	○
(2)新医療用配合剤	○	○	○	×	○	○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	×	△	○	○	×	×	×	△	×	○	○
(3)新投与経路医薬品	○	○	○	×	○	○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	×	△	○	○	×	△	○	△	△	○	○
(4)新効能医薬品	○	○	○	×	×	×	×	×	×	○	×	×	△	△	△	△	×	△	×	×	×	×	×	×	×	○	○
(5)新剤形医薬品	○	○	○	×	○	○	○	○	○	×	×	×	○	○	○	○	×	△	×	×	×	×	×	×	×	○	○
(6)新用量医薬品	○	○	○	×	×	×	×	×	×	○	×	×	○	○	○	○	×	△	×	×	×	×	×	×	×	○	○
(7)バイオ後続品	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	×	×	△	△	△	△	×	△	△	○	×	×	×	△	△	○	○
(8)剤形追加に係る医薬品	○	○	○	×	○	○	○	○	○	×	×	×	×	×	×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○
(9)類似処方医療用配合剤	○	○	○	×	○	○	○	○	○	△	△	×	×	×	×	×	×	×	○	△	×	×	×	△	×	○	○
(10)その他の医薬品	×	×	×	×	△	○	×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○

○添付、×添付不要、△個々の医薬品により判断

平成26年11月21日薬食発1121第2号「医薬品の承認申請について」

# 医療用医薬品の添付資料(別表2-(1))

	イ	ロ	ハ	ニ	ホ	ヘ	ト	チ
	起原 発見の 経緯等	規格 試験方 法等	安定性	薬理	ADME	毒性	臨床試験	添付文書
	1 起原又は発見の経緯 2 外国における使用状況 3 特性及び他の医薬品との比較	1 構造決定及び物理化学的性質等 2 規格及び試験方法 3 製造方法	1 長期保存試験 2 苛酷試験 3 加速試験	1 効力を裏付ける試験 2 副次的薬理・安全性薬理 3 その他の薬理	1 吸収 2 分布 3 代謝 4 排泄 5 生物学的同等性 6 その他の薬物動態	1 単回投与毒性 2 反復投与毒性 3 遺伝毒性 4 がん原性 5 生殖発生毒性 6 局所刺激性 7 その他の毒性	臨床試験成績	添付文書等記載事項
(8)剤形追加	○ ○ ○	× ○ ○	○ ○ ○	× × ×	× × × × ○ ×	× × × × × × ×	×	○

○添付、×添付不要、△個々の医薬品により判断

平成26年11月21日薬食発1121第2号「医薬品の承認申請について」

# 多成分系である天然物医薬品の特質

## 低含量かつ極めて多数の成分から構成される漢方薬

### アスピリン

関節リウマチ、関節痛など各種の痛み： 成人1回0.5～1.5g、1日1.0～4.5g服用

アスピリン 3g

$$3\text{g} \times \frac{6.0 \times 10^{23}}{180.16} \doteq 1 \times 10^{22} \text{分子}$$

ほぼ同等

### 葛根湯

体力中等度以上のものの次の諸症： 感冒の初期（汗をかいていないもの）、鼻かぜ、鼻炎、頭痛、肩こり、筋肉痛、手や肩の痛み

1日量： カッコン8g、マオウ4g、タイソウ4g、ケイヒ3g、シャクヤク3g、カンゾウ2g、ショウキョウ1g（合計25g） ⇒ エキス5～6g相当（実測値）

葛根湯エキス 6g

$$6\text{g} \times 0.5 \times \frac{6.0 \times 10^{23}}{200} \doteq 0.9 \times 10^{22} \text{分子}$$

（平均分子量200程度の低分子成分がエキス重量の50%を占めると仮定して）

葛根湯などの天然物医薬品は、数千～数万種類の化学成分を含み、含有される個々の成分の含量は、化学医薬品と比較して極めて低い。このため、経口摂取した漢方製剤の含有成分の血中動態を追跡しようとしても、現代の科学水準では、ほとんどの含有成分が分析できない（生物学的同等性試験の対象になり得ない）。

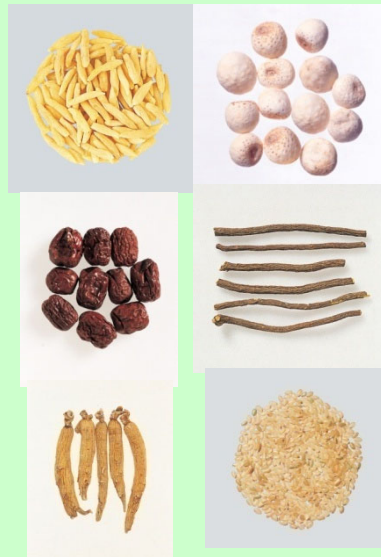


# 多成分系の配合剤である漢方薬における 生物学的同等性の評価法に関する研究

- 厚生労働科学研究費補助金(平成21～23年度)  
(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)  
漢方処方製剤の安全性及び同等性の評価並びに生薬の品質確保と国際調和に関する研究 [合田幸広]
- 厚生労働科学研究費補助金(平成24～26年度)  
(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 [合田幸広]
- 医療研究開発推進事業費補助金(平成27～29年度)  
(医薬品等規制調和・評価研究事業)  
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 [袴塚高志]
- 医療研究開発推進事業費補助金(平成30～32年度)  
(医薬品等規制調和・評価研究事業)  
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 [袴塚高志]

# 現代における漢方製剤の用法

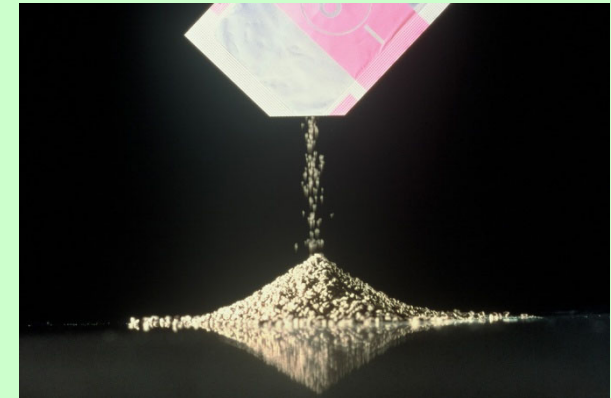
原料  
[生薬]



煎じ液  
(伝統的方式)



乾燥エキス  
(現代的方式)

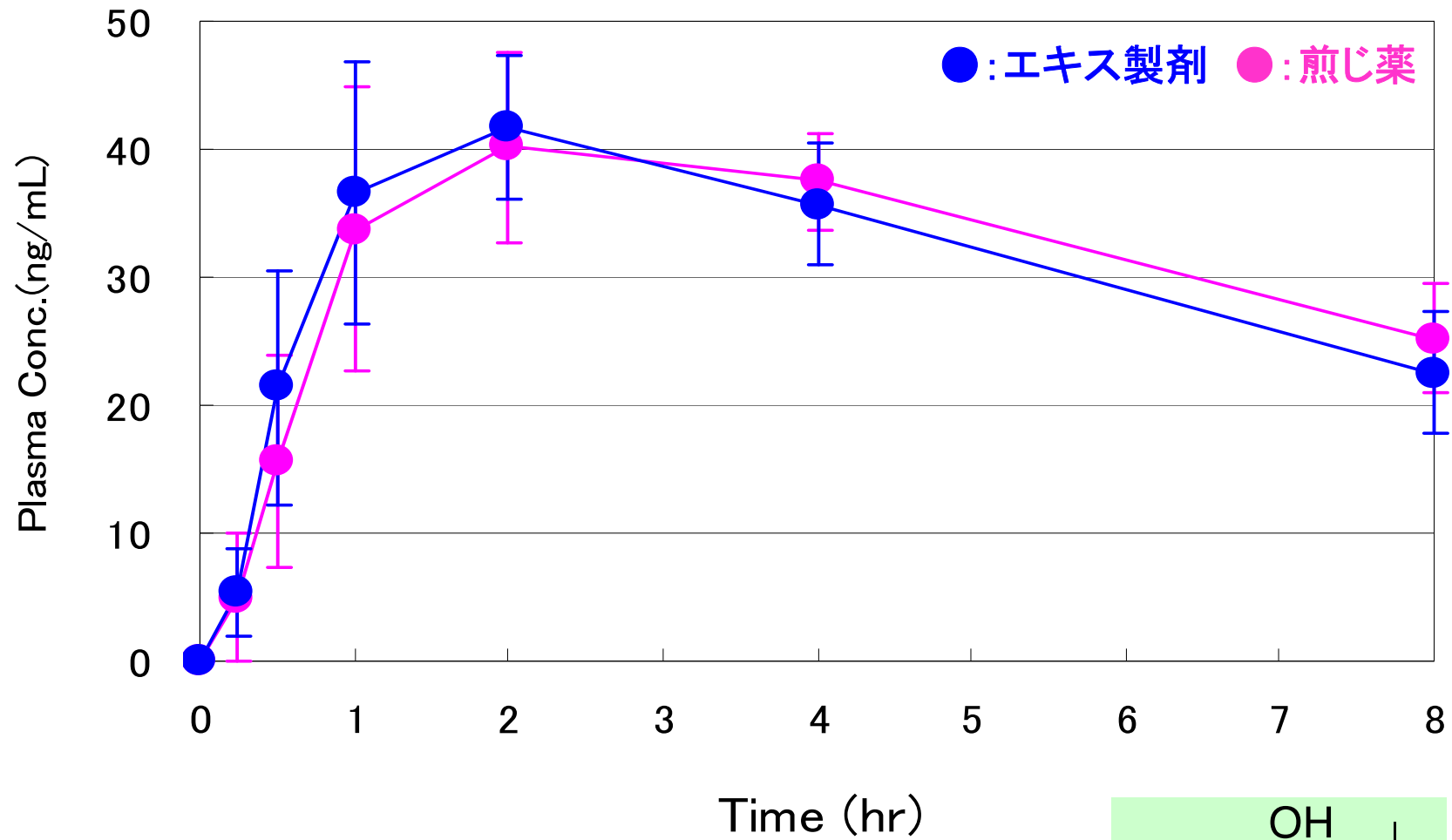


# 漢方処方煎じ薬とエキス製剤における クロスオーバー臨床試験(N=6)

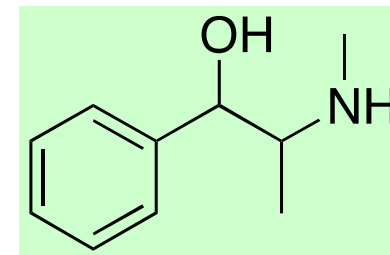
- 剤形追加における生物学的同等性評価の予備実験として、煎じ薬とエキス製剤の生物学的同等性評価を実施。
- 主要成分の血中濃度推移を比較。

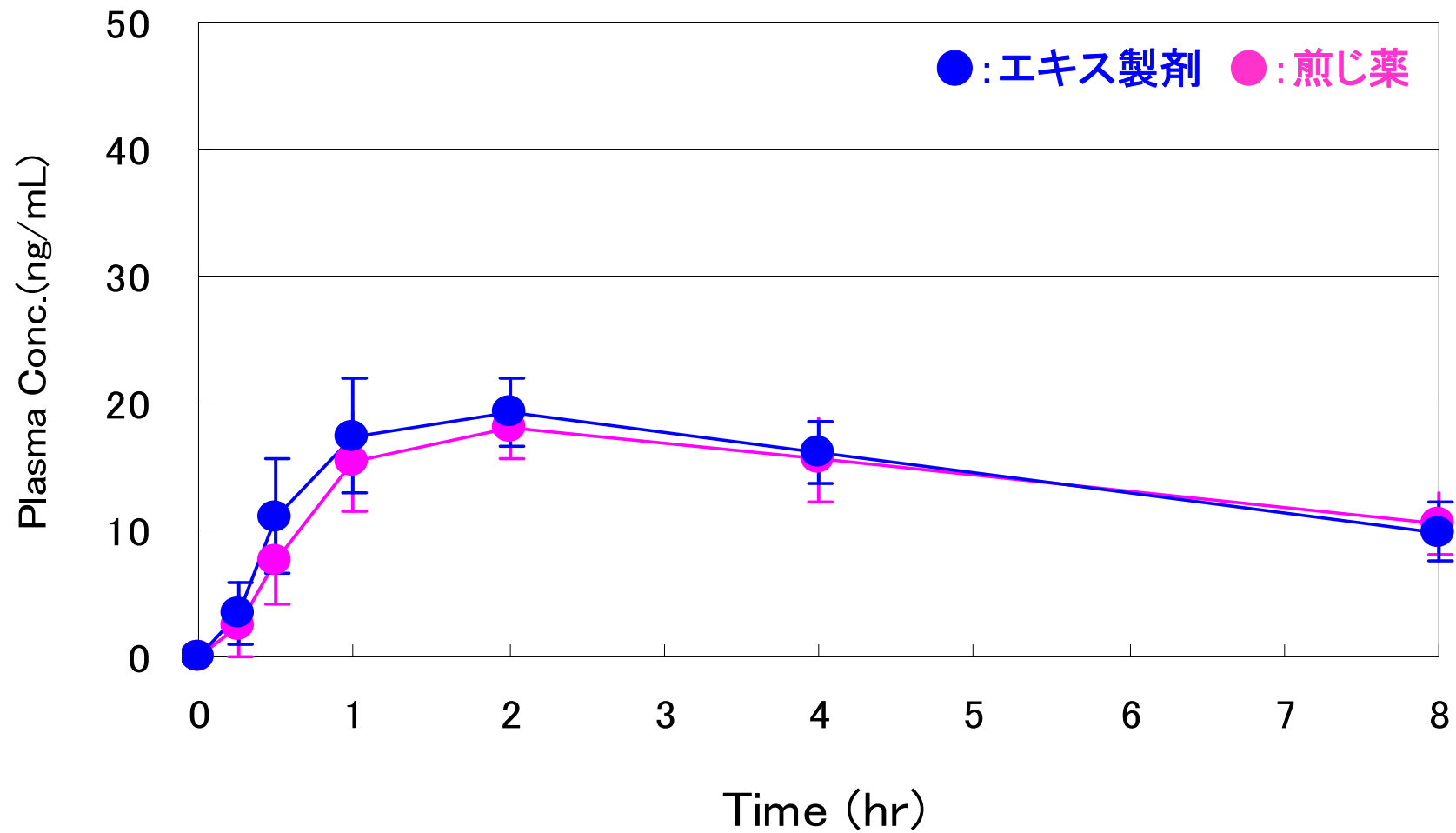
群	被験者	時期	
		I	II
A	1	対照医薬品 (煎じ薬)	試験医薬品 (エキス製剤)
	2		
	3		
B	4	試験医薬品 (エキス製剤)	対照医薬品 (煎じ薬)
	5		
	6		

検討処方: 桂枝茯苓丸、葛根湯、小青竜湯、八味地黄丸

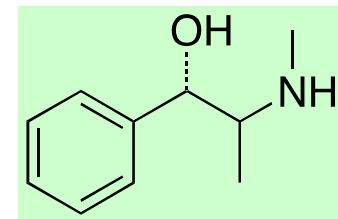


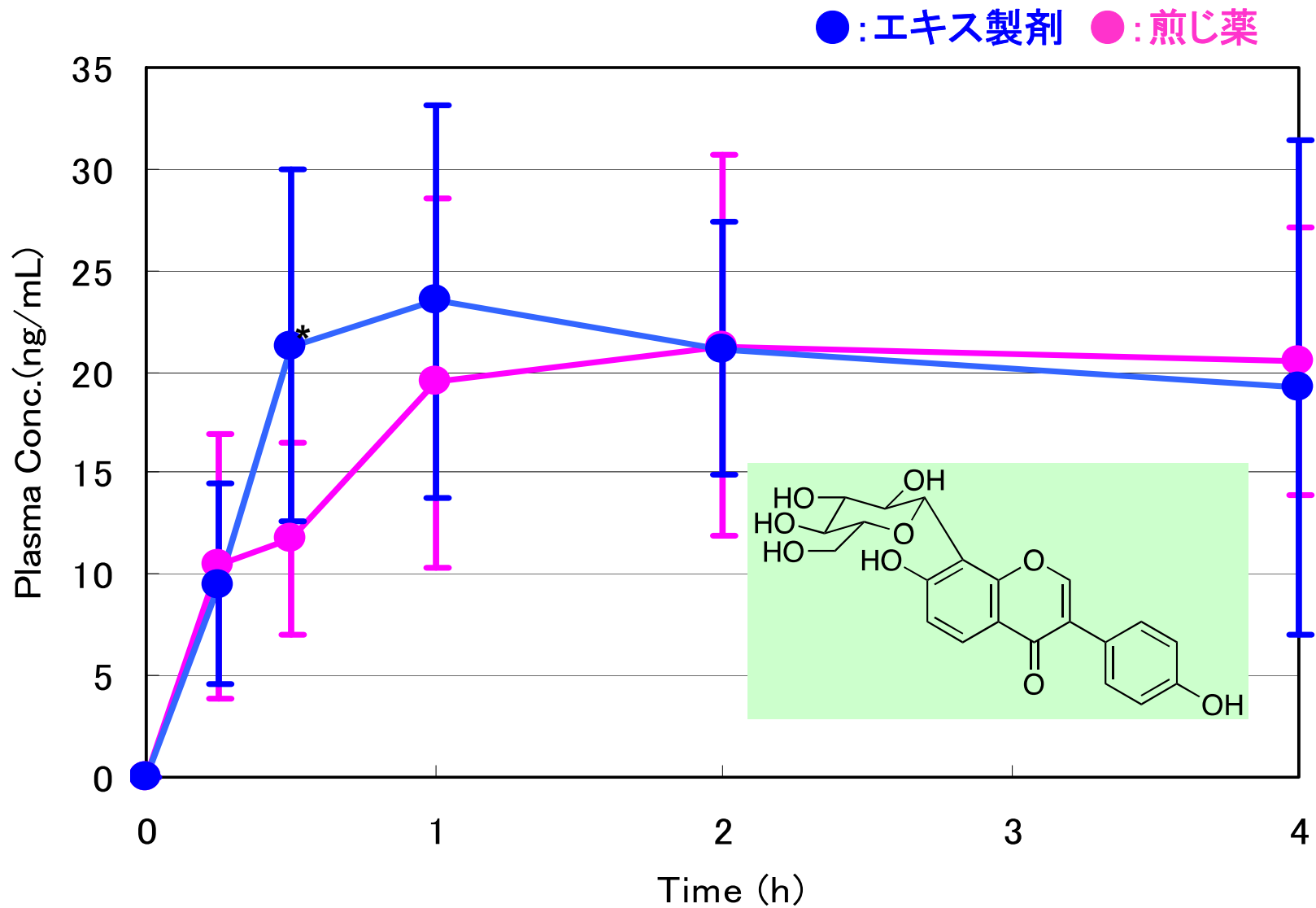
Ephedrine の血漿中濃度推移 (n = 6)





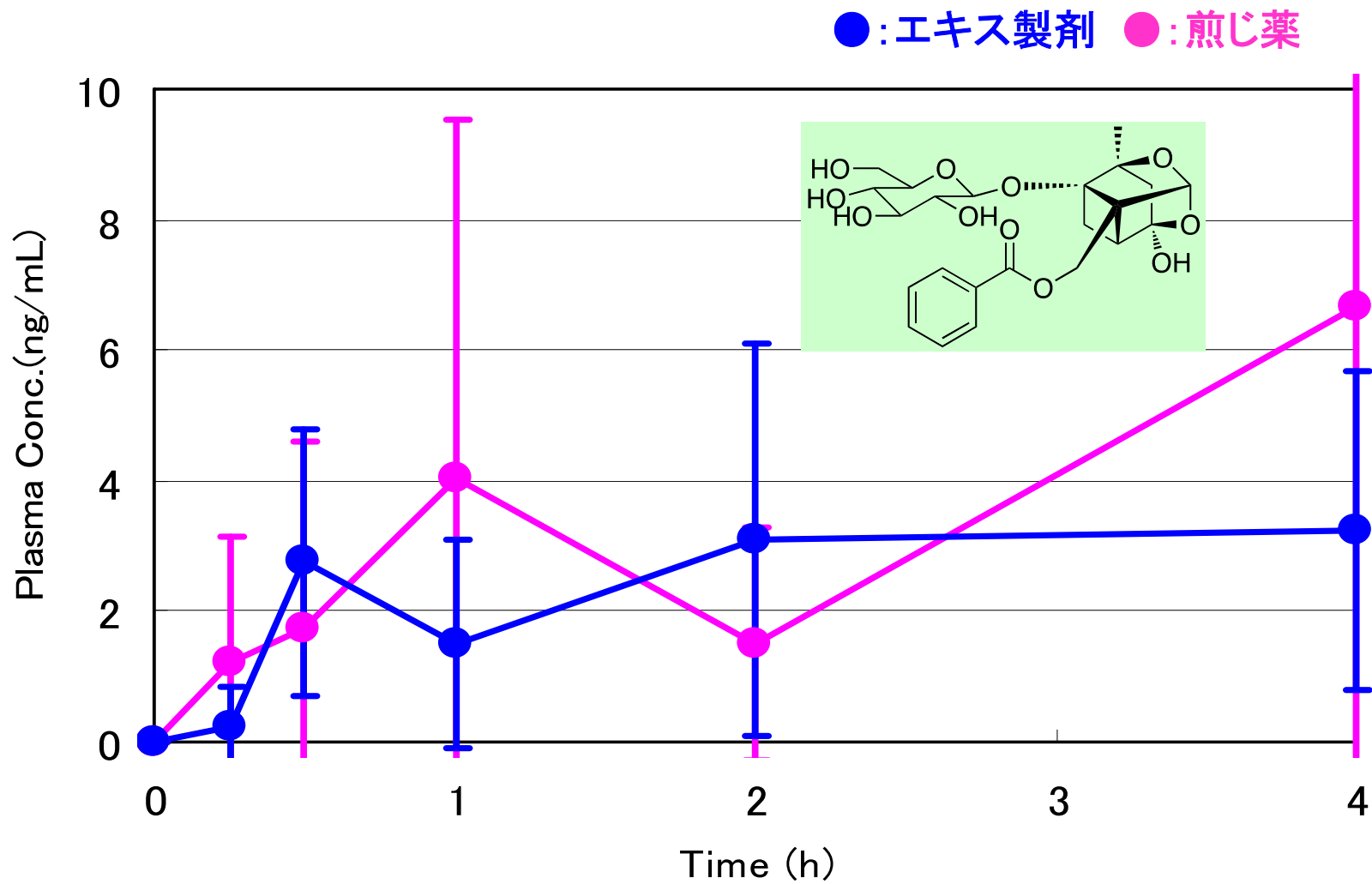
Pseudoephedrine の血漿中濃度推移 (n = 6)





プエラリンの血漿中濃度推移 (n = 6)

\* P < 0.05



ペオニフロリンの血漿中濃度推移 (n = 6)

# 漢方処方煎じ薬とエキス製剤における クロスオーバー臨床試験による生物学的同等性評価

経口摂取後の血中動態を追跡できる成分とできない成分がある。

考えられる理由

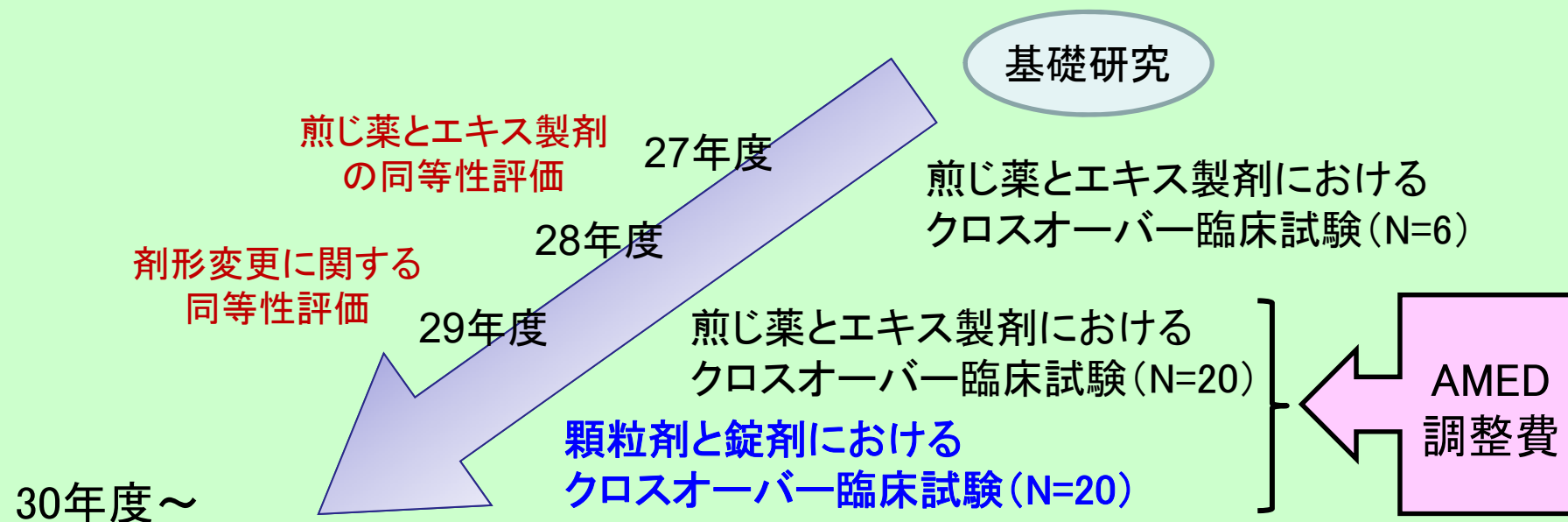
- 含量の低さ(多くてもエキスの1%以下)
- 血液からの検出の難しさ
- 食品との成分同一性, 類縁物質の存在
- 胃内での分解、腸内細菌による代謝
- 生体内での代謝経路(腸肝循環)

局方や承認書に規定された品質管理のための定量成分は、  
必ずしも生物学的同等性評価の指標成分として使えるとは限らない。

- 1) 堀井周文, 小此木明, 大窪敏樹, 鎌倉浩之, 合田幸広, “葛根湯エキス製剤および湯剤の同等性に関する研究(I)”, 生薬学雑誌68, 9-12 (2014).
- 2) 堀井周文, 小此木明, 大窪敏樹, 鎌倉浩之, 合田幸広, “小青竜湯エキス製剤および湯剤の同等性に関する研究(I)”, 生薬学雑誌68, 65-69 (2014).
- 3) 堀井周文, 小此木明, 鎌倉浩之, 袴塚高志, 合田幸広, “葛根湯エキス製剤および湯剤の同等性に関する研究(II)”, 生薬学雑誌69, 59-65 (2015).
- 4) 堀井周文, 小此木明, 高橋隆二, 鎌倉浩之, 袴塚高志, 合田幸広, “小青竜湯エキス製剤および湯剤の同等性に関する研究(II)”, 生薬学雑誌73, 73-83 (2019).



# 多成分系である漢方薬の剤形追加に資する 生物学的同等性の評価法に関する研究



医療用漢方製剤の剤形追加に資する承認申請ガイドライン案の策定

(医師、薬剤師、厚労省、PMDAの参加する研究班会議で議論)

臨床応用

飲みやすい錠剤、ゼリー剤の医療用漢方薬開発により  
高齢者や嚥下障害のある患者における顆粒剤の誤嚥防止

# 葛根湯エキス顆粒剤及びエキス錠剤の クロスオーバー臨床試験における生物学的同等性評価

試験概要 (n=20 クロスオーバー試験)

実施内容: 「剤形が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン」に準拠して生物学的同等性を評価する。

試験薬剤: 標準製剤と同じエキ스로ットを用いたエキス錠剤 (1錠400 mg × 8錠)

標準製剤: 既承認医薬品である葛根湯エキス顆粒 (1包2.5 g × 1包)

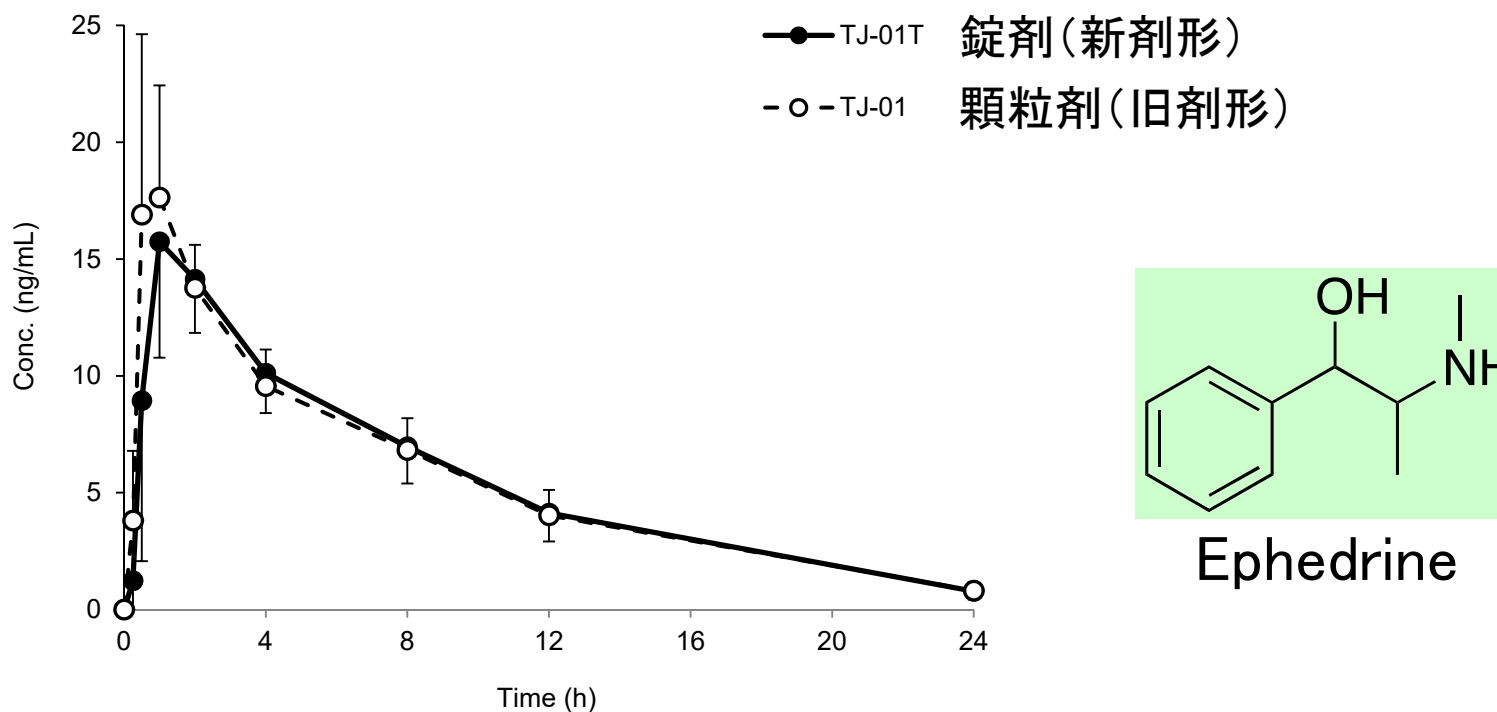
主要評価項目: Ephedrine

副次的評価項目: Pseudoephedrine

血漿中測定成分濃度法: 分析法バリデーションで保証された定量法 (LC-MS/MS法)

評価: 生物学的同等性の評価は「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従い、試験製剤と標準製剤のAUC及び $C_{max}$ の対数値の平均値の差の90%信頼区間が、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲にあるとき、生物学的に同等であるとする。

# 葛根湯エキス顆粒剤及びエキス錠剤の クロスオーバー臨床試験におけるEphedrineを指標とする 生物学的同等性評価



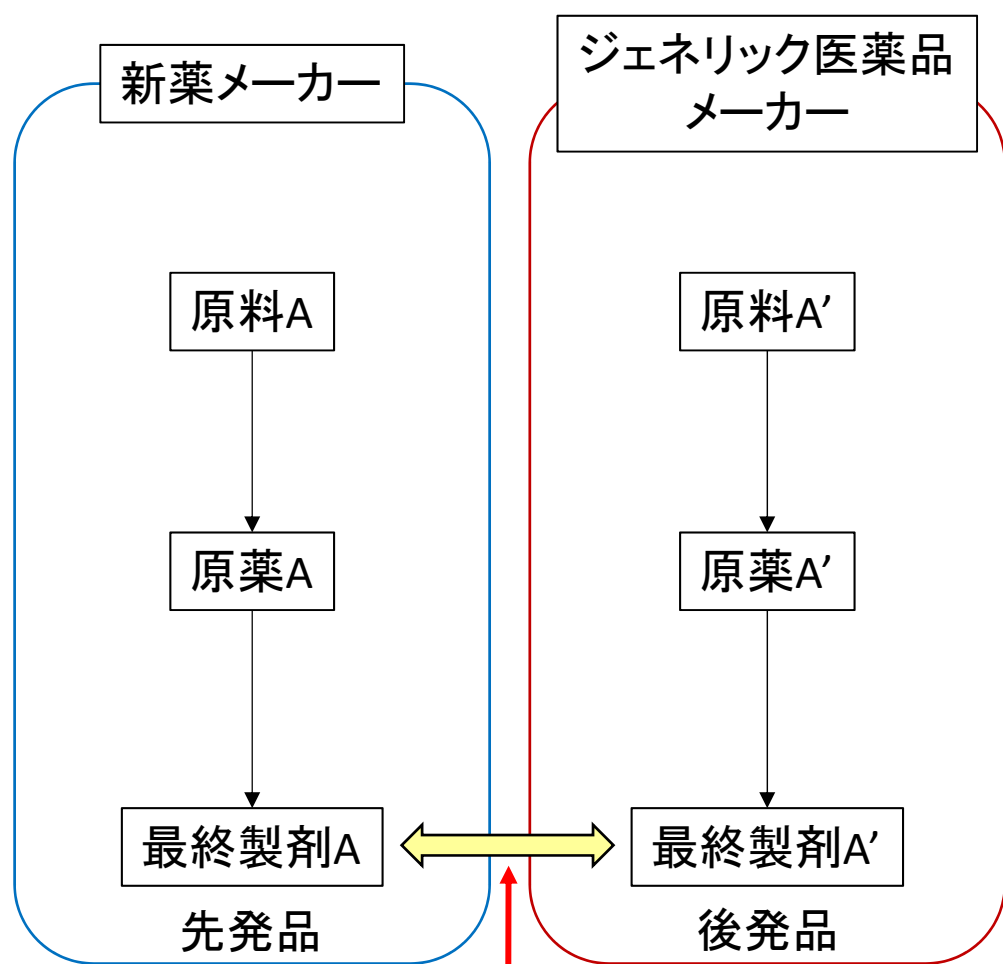
Ephedrine の血漿中濃度推移 (n = 20)

- 袴塚 高志, 鎌倉 浩之, 渡辺 淳子, 香取 征典, 松本 和弘, 石丸 順之, 諸田 隆, 合田 幸広, “葛根湯エキス顆粒および葛根湯エキス錠剤の生物学的同等性試験”, 生薬学雑誌, 受理 (2020).

# 医療用漢方製剤の剤形追加に資する承認申請ガイドライン案 (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)

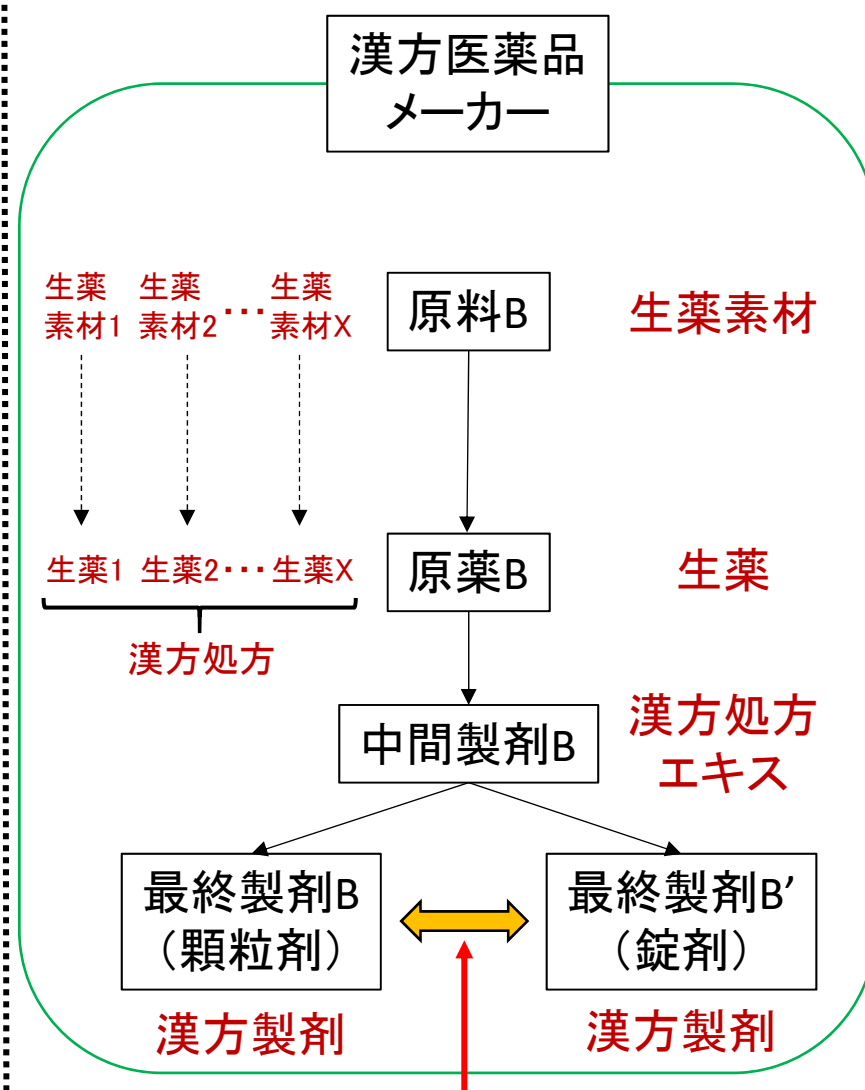
## 大原則

- 医療用漢方製剤の剤形追加における生物学的同等性試験は、**既存の「剤形の異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン」に従い実施する。**すなわち、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」第3章, A. II. に従い実施する。
- 本考え方は、(現時点で)既承認の医療用漢方製剤において当該製剤と**同一の漢方処方エキスを使用した剤形が異なる製剤**を追加する場合の、生物学的同等性評価を行う際に必要な試験等の基本的な考え方を整理したものである。
- 本考え方を適用して剤形追加の承認申請を行うにあたり、事前及び適当な段階で、**適宜、審査当局と相談することが望ましい。**



生物学的  
同等性評価

後発医薬品の生物学的同等性試験GLを適用



生物学的  
同等性評価

剤形が異なる製剤の追加のための  
生物学的同等性試験GLに準拠、すなわち、  
後発医薬品の生物学的同等性試験GLに準拠

# 医療用漢方製剤の剤形追加に資する承認申請ガイドライン案 (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)

## 大原則

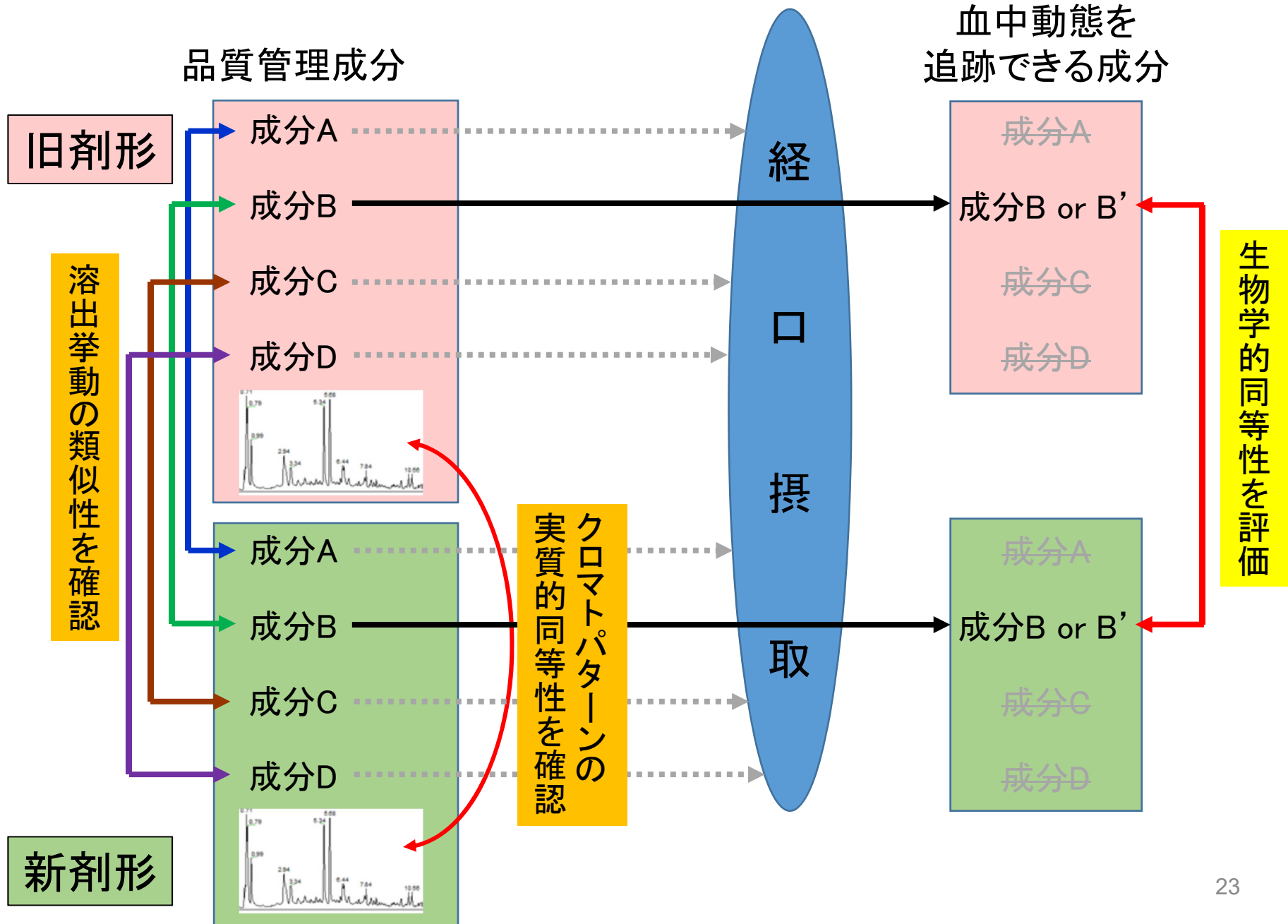
医療用漢方製剤の剤形追加における生物学的同等性試験は、「剤形の異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン」に従い実施する。すなわち、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」第3章, A. II. に従い実施する。

既存のガイドラインに従い、多成分系で低含量の天然物医薬品としての特質を勘案しつつ、医療用漢方製剤の剤形追加のための生物学的同等性評価をいかにして行うか、という命題に関する基本的考え方をまとめる。

- I. 生物学的同等性評価に用いる製剤
- II. 生物学的同等性評価に用いる成分
- III. 溶出挙動の類似性評価(複数の成分に関する溶出試験とクロマトパターンの比較による溶出挙動の類似性の確認)
- IV. 生物学的同等性試験(原則的に1種の成分で生物学的同等性を評価)

# 溶出試験

# 生物学的同等性試験



# 既承認の医療用漢方製剤と、当該製剤と同一ロットのエキスより製造する新剤形製剤の生物学的同等性評価

同一製造ロットのエキスより標準製剤と試験製剤を製造

複数成分について溶出試験を実施し、クロマトパターンを比較することにより溶出挙動の類似性を確認

原則1成分で生物学的同等性試験を実施して同等性を確保

剤形追加の申請

適宜、  
審査当局と相談



ご清聴ありがとうございました

袴塚 高志

国立医薬品食品衛生研究所生薬部

医療用漢方製剤の新剤形開発における  
生物学的同等性評価の考え方について

国民の健康と医療を担う  
漢方の将来ビジョン研究会2019  
霞が関ビル東海大学校友会館  
令和2年2月5日