

日本生薬学会関西支部 令和3年度秋期講演会
「生薬に関する最近の話題」
WEB開催
令和3年11月5日

生薬・漢方製剤に関する話題
～過去・現在・未来

袴塚 高志

国立医薬品食品衛生研究所生薬部

講演の概要

生薬・漢方製剤に関する話題 ～過去・現在・未来

1. はじめに
2. 天然物医薬品の特徴
3. 公定書における天然物医薬品の標準化
 - ・ 日本薬局方(日局)
 - ・ 日本薬局方外生薬規格(局外生規)
4. 天然物医薬品の承認基準・ガイドライン等による標準化
 - ・ 一般用漢方製剤
 - ・ 一般用生薬製剤
 - ・ 西洋ハーブ医薬品
 - ・ 医療用漢方製剤
5. おわりに

標準化とは何か？

標準化(広辞苑)

- 標準に合わせること。
- 工業製品などの品質・形状・寸法を標準に従って統一すること。これによって互換性を高める。

標準化(大辞泉)

- 標準に合わせること。また、標準に近づくこと。
- 何もしなければ多様化・複雑化し、無秩序になってしまう事柄について、秩序が保たれる状態を実現するために、誰もが共通して使用できる一定の基準を定めること。製品やサービスの品質・性能・安全性・互換性の確保、利便性の向上、試験・評価方法の統一などを目的として、統一された規格をつくる過程をいう。

標準化とは何か？

標準に合わせて統一すること

標準化(広辞苑)

- 標準に合わせること。
- 工業製品などの品質・形状・寸法を標準に従って統一すること。これによって互換性を高める。

統一された規格をつくり、標準に合わせること

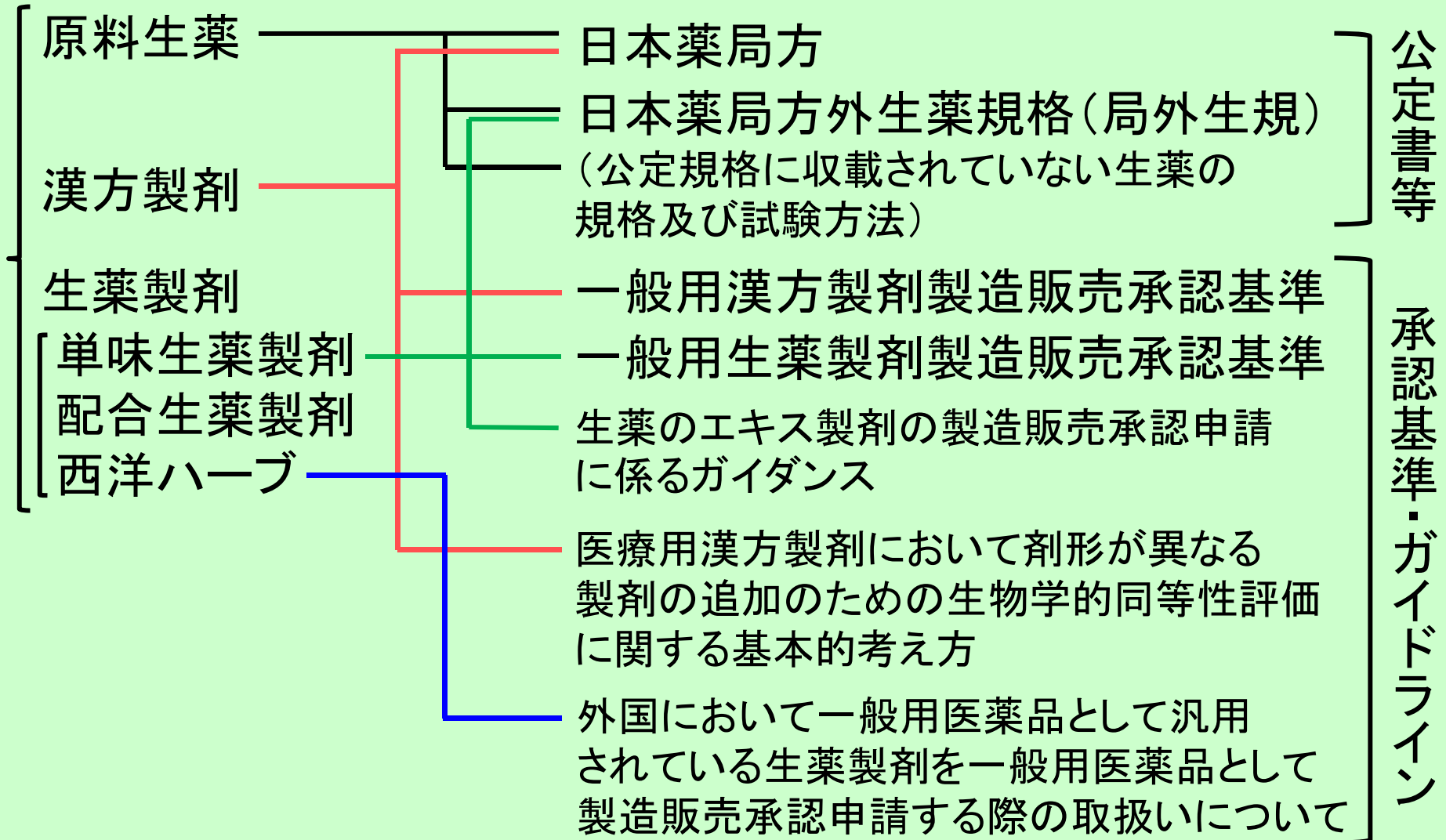
標準化(大辞泉)

- 標準に合わせること。また、標準に近づくこと。
- 何もしなければ多様化・複雑化し、無秩序になってしまう事柄について、秩序が保たれる状態を実現するために、誰もが共通して使用できる一定の基準を定めること。製品やサービスの品質・性能・安全性・互換性の確保、利便性の向上、試験・評価方法の統一などを目的として、統一された規格をつくる過程をいう。

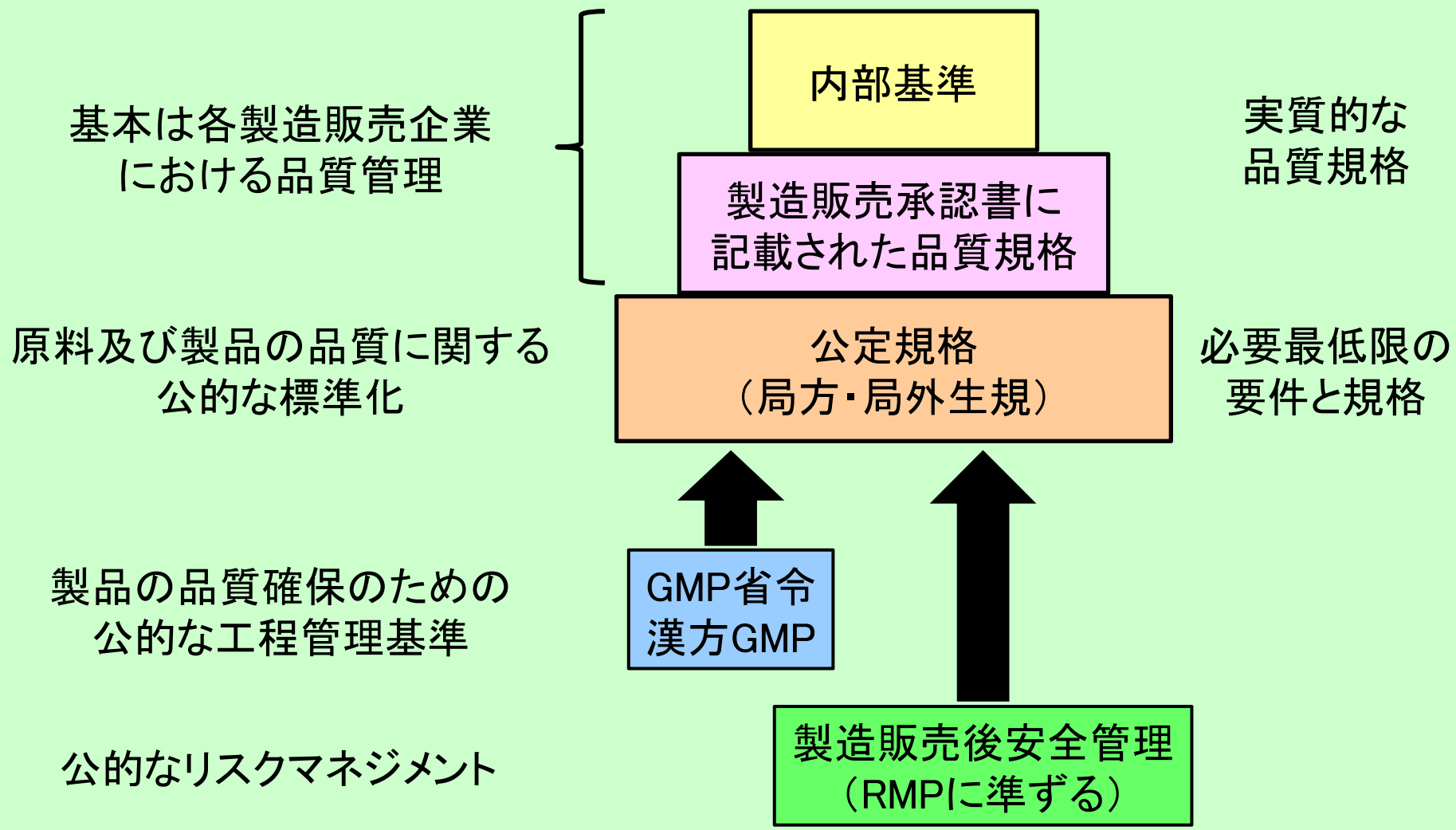
天然物医薬品の品質確保に資する公定書と承認基準等

天然物医薬品

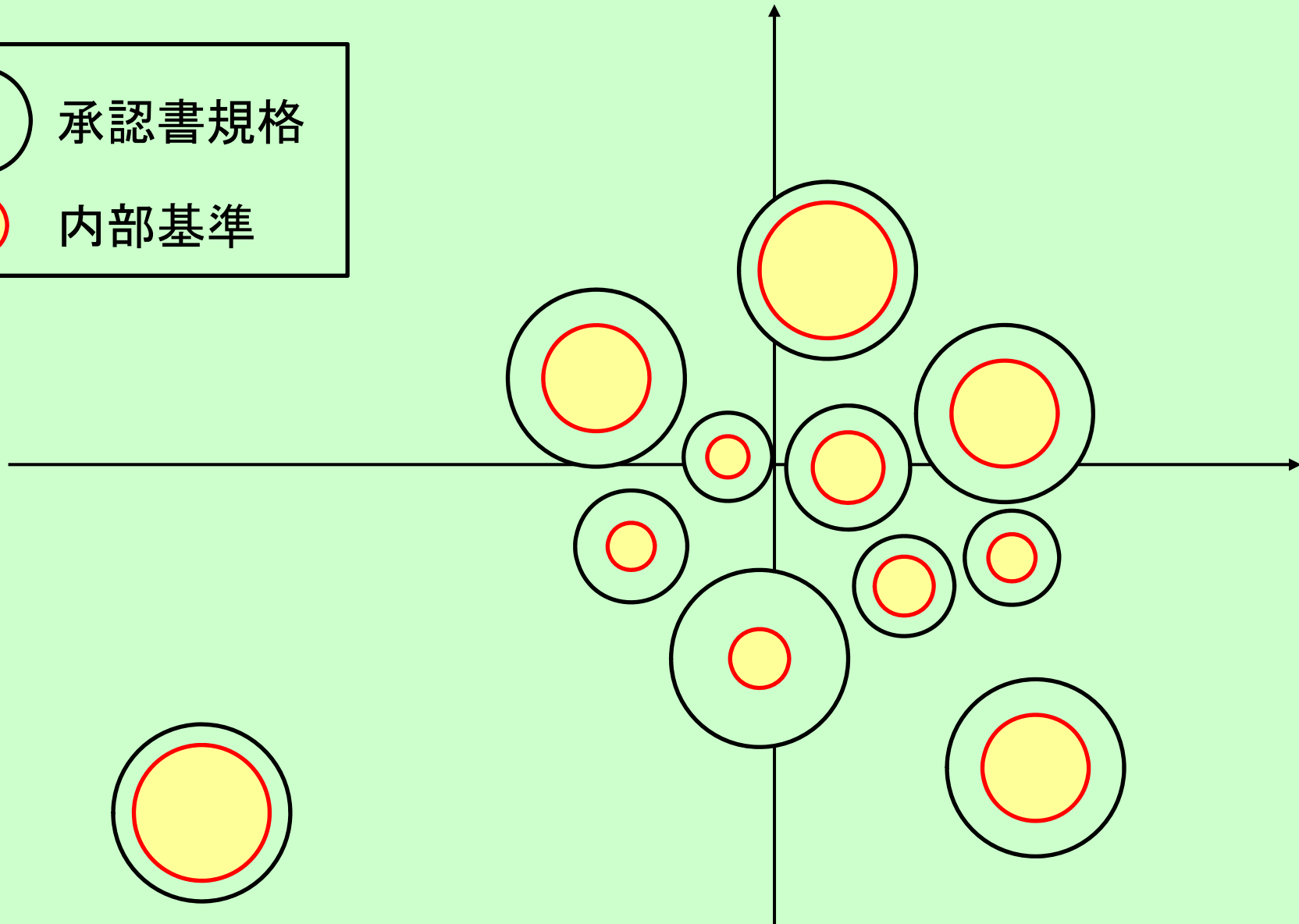
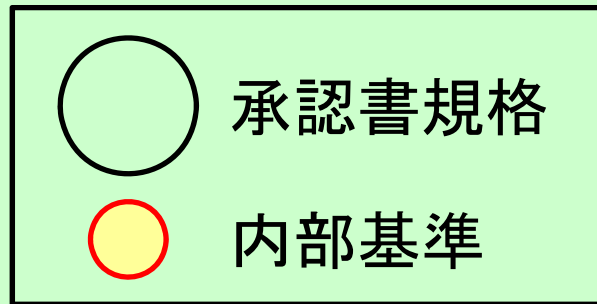
主な公定書・承認基準等



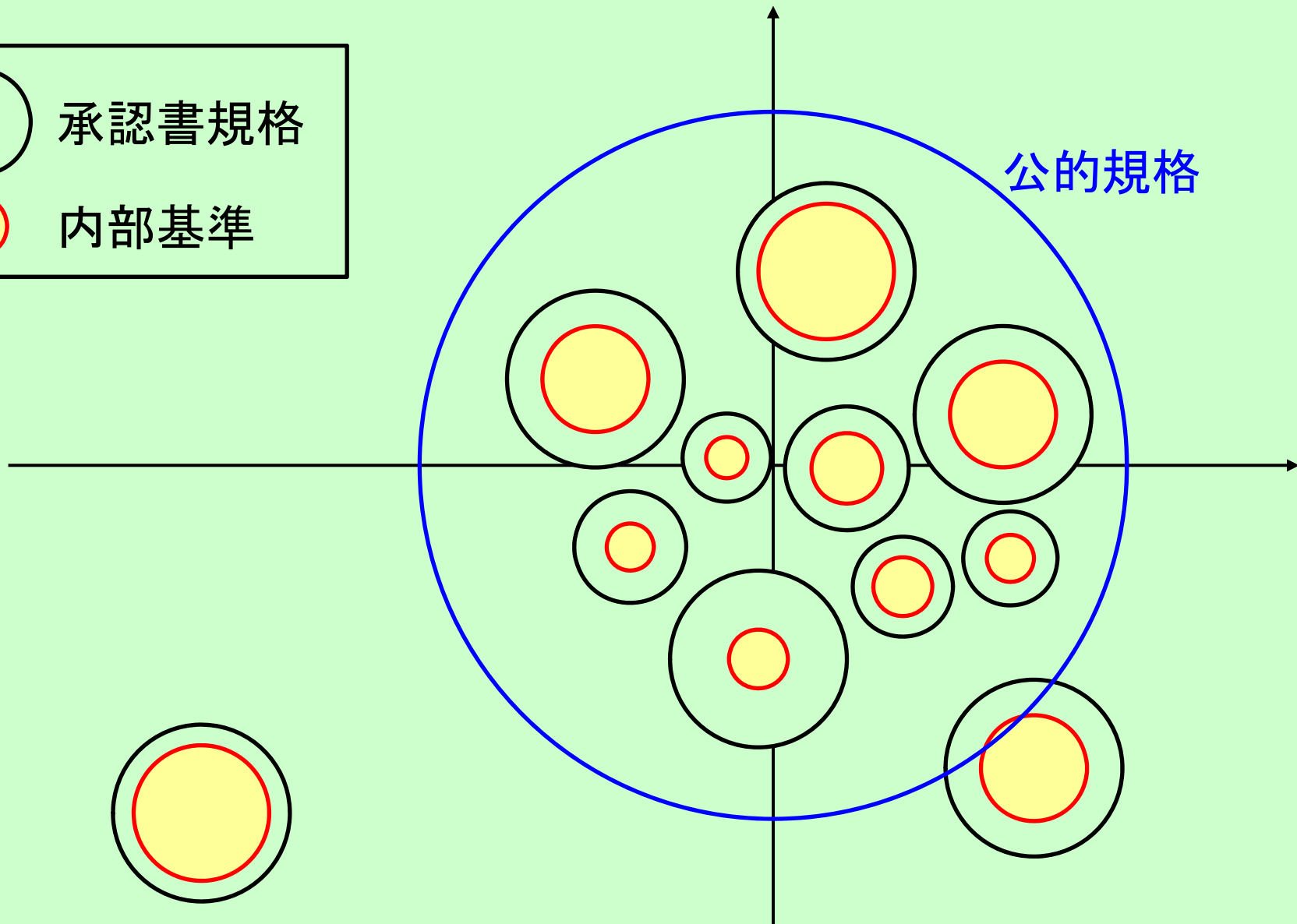
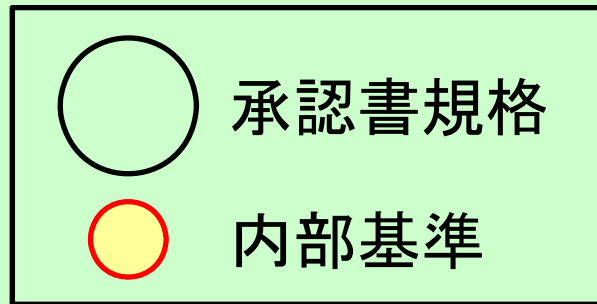
天然物医薬品の標準化による品質及び安全性の確保



天然物医薬品の標準化のイメージ



天然物医薬品の標準化のイメージ



講演の概要

生薬・漢方製剤に関する話題 ～過去・現在・未来

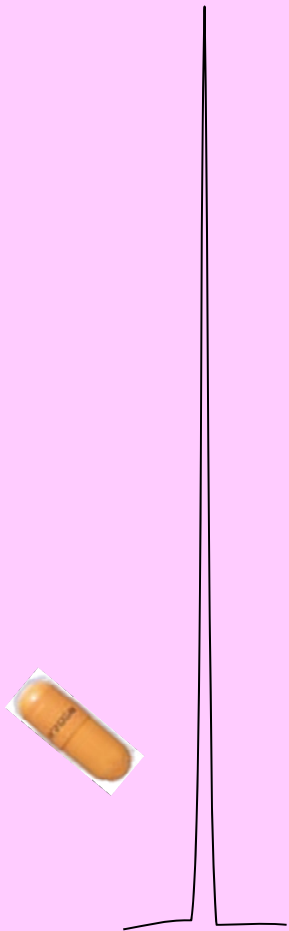
1. はじめに
2. 天然物医薬品の特徴
3. 公定書における天然物医薬品の標準化
 - ・ 日本薬局方(日局)
 - ・ 日本薬局方外生薬規格(局外生規)
4. 天然物医薬品の承認基準・ガイドライン等による標準化
 - ・ 一般用漢方製剤
 - ・ 一般用生薬製剤
 - ・ 西洋ハーブ医薬品
 - ・ 医療用漢方製剤
5. おわりに

天然物医薬品の特徴

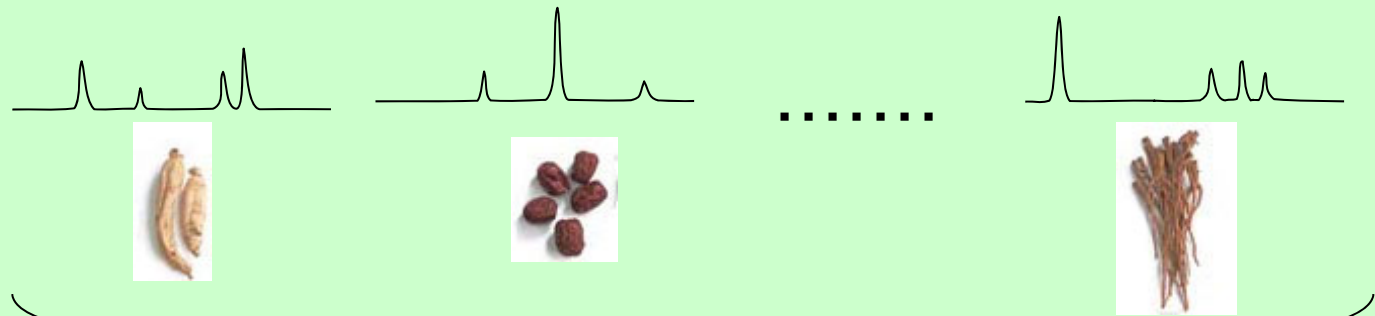
- 多成分系
- 多様性
 - 天然物の本質としての多様性
 - 伝統的医薬品としての多様性

多成分系としての天然物医薬品(例:漢方薬)

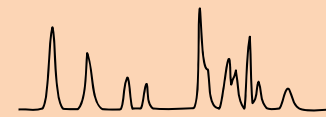
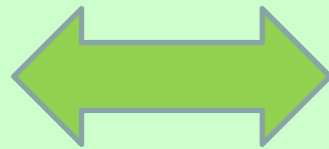
化学薬品
(単一の高含量成分)



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



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

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

化学医薬品(例: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

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

原則的に
1種類の化合物

天然物医薬品(例: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

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

数千~数万種類の
化学成分

(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)。

天然物の本質としての多様性

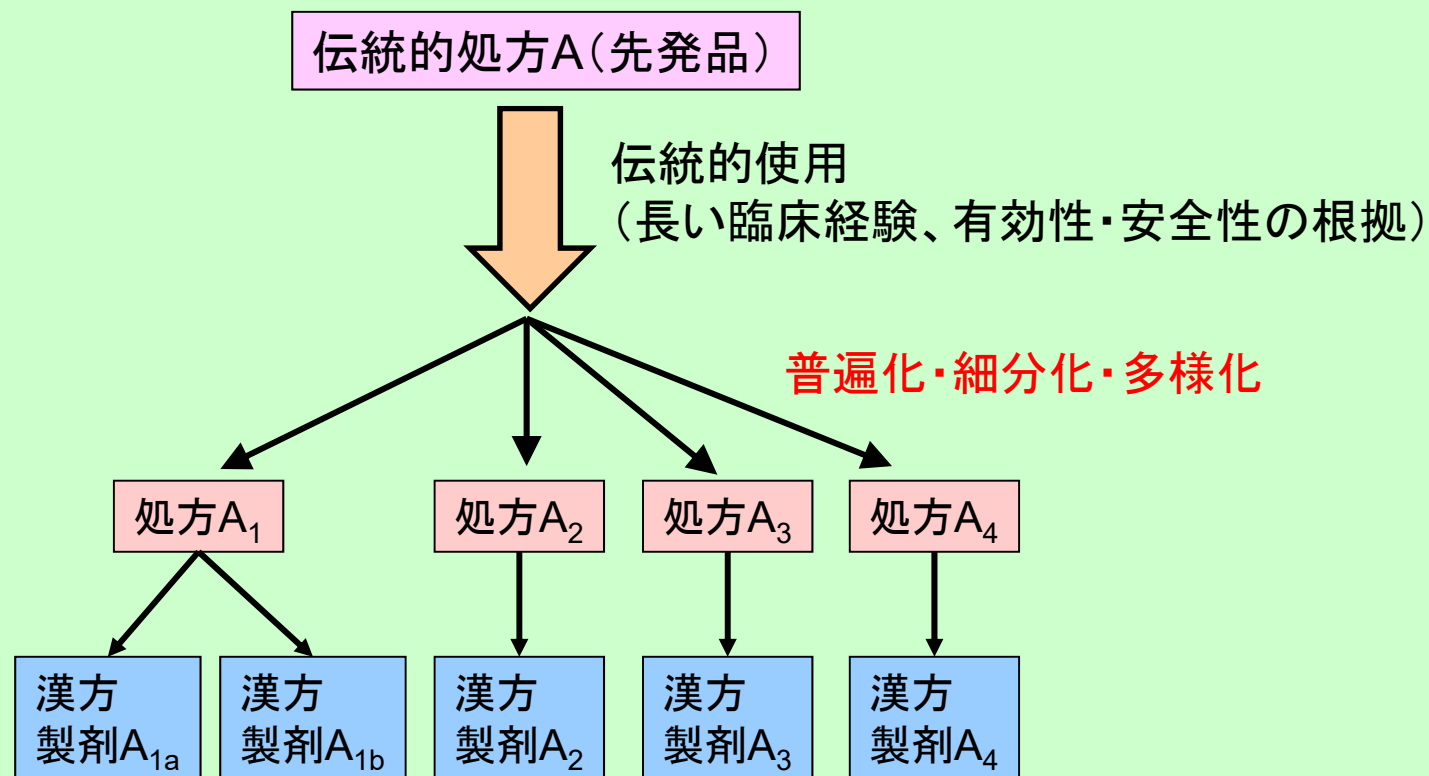
品種は異なるが、いずれもイチゴ
同じ品種の中ですら、同じ形のものはない
品種が同じでも、産地が異なれば出来(性状、成分組成)が違う
品種と産地が同じでも、昨年のもので今年のものでは出来が違う
品種と産地と生産年が同じでも、生産者の世話の具合により出来が違う



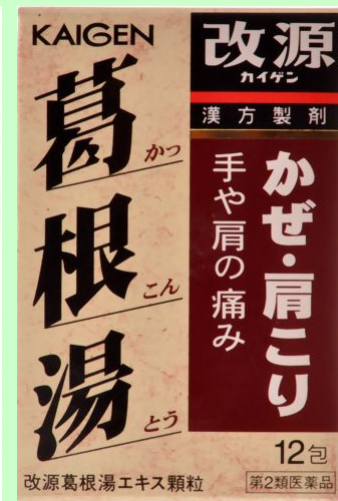
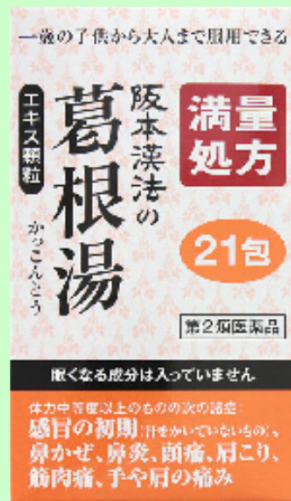
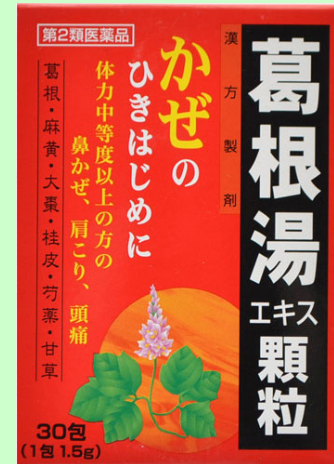
天然物の本質としての多様性

- 基原動植物の遺伝的要因
- 土壌・気象等の環境的要因
- 収穫時期等の季節的要因
- 栽培条件
- 加工条件

伝統的医薬品としての天然物医薬品の多様性



日本国内市場に流通する漢方製剤 (例) 葛根湯



日本薬局方における漢方処方エキス標準化 (市場における多様性を保持した標準化)

葛根湯

葛根湯エキス(第17改正日本薬局方)



Pueraria
Root
(葛根)



Ephedra
Herb
(麻黄)



Jujube
(大棗)



Cinnamon
Bark
(桂皮)



Peony
Root
(芍薬)



Glycyrrhiza
(甘草)



Ginger
(生姜)

| | 1) | 2) | 3) | 4) |
|--------|----|----|----|----|
| カッコン | 8g | 4g | 4g | 4g |
| マオウ | 4g | 4g | 3g | 3g |
| タイソウ | 4g | 3g | 3g | 3g |
| ケイヒ | 3g | 2g | 2g | 2g |
| シャクヤク | 3g | 2g | 2g | 2g |
| カンゾウ | 2g | 2g | 2g | 2g |
| ショウキョウ | 1g | 1g | 1g | 2g |

1)~4)の処方に従い生薬をとり、
エキス剤の製法により乾燥エキス
又は軟エキスとする。

市場に流通する原料生薬と漢方製剤の多様性

生薬 (例) オウバク



天然物としての多様性

漢方製剤 (例) 葛根湯



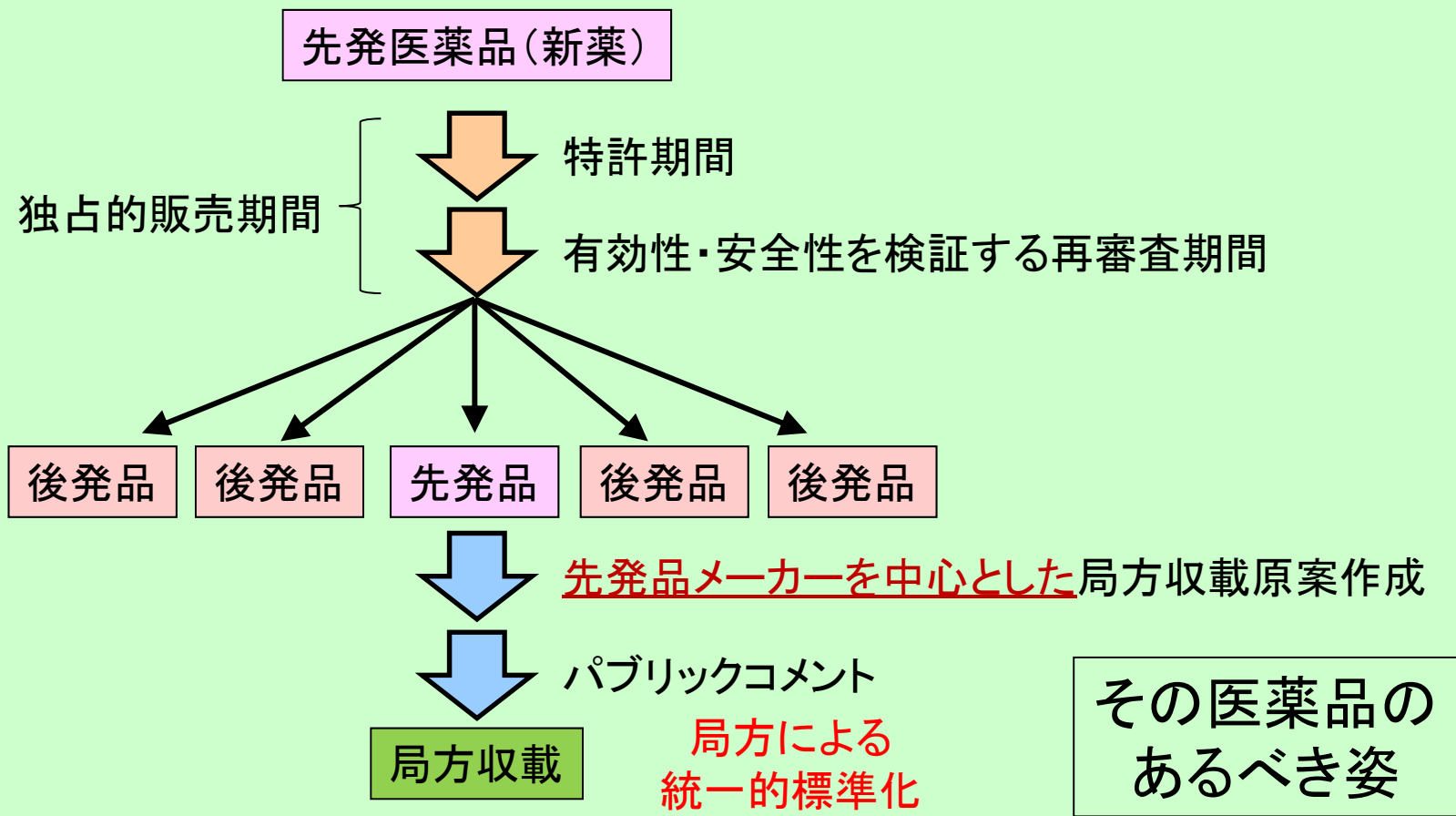
伝統的医薬品としての多様性

講演の概要

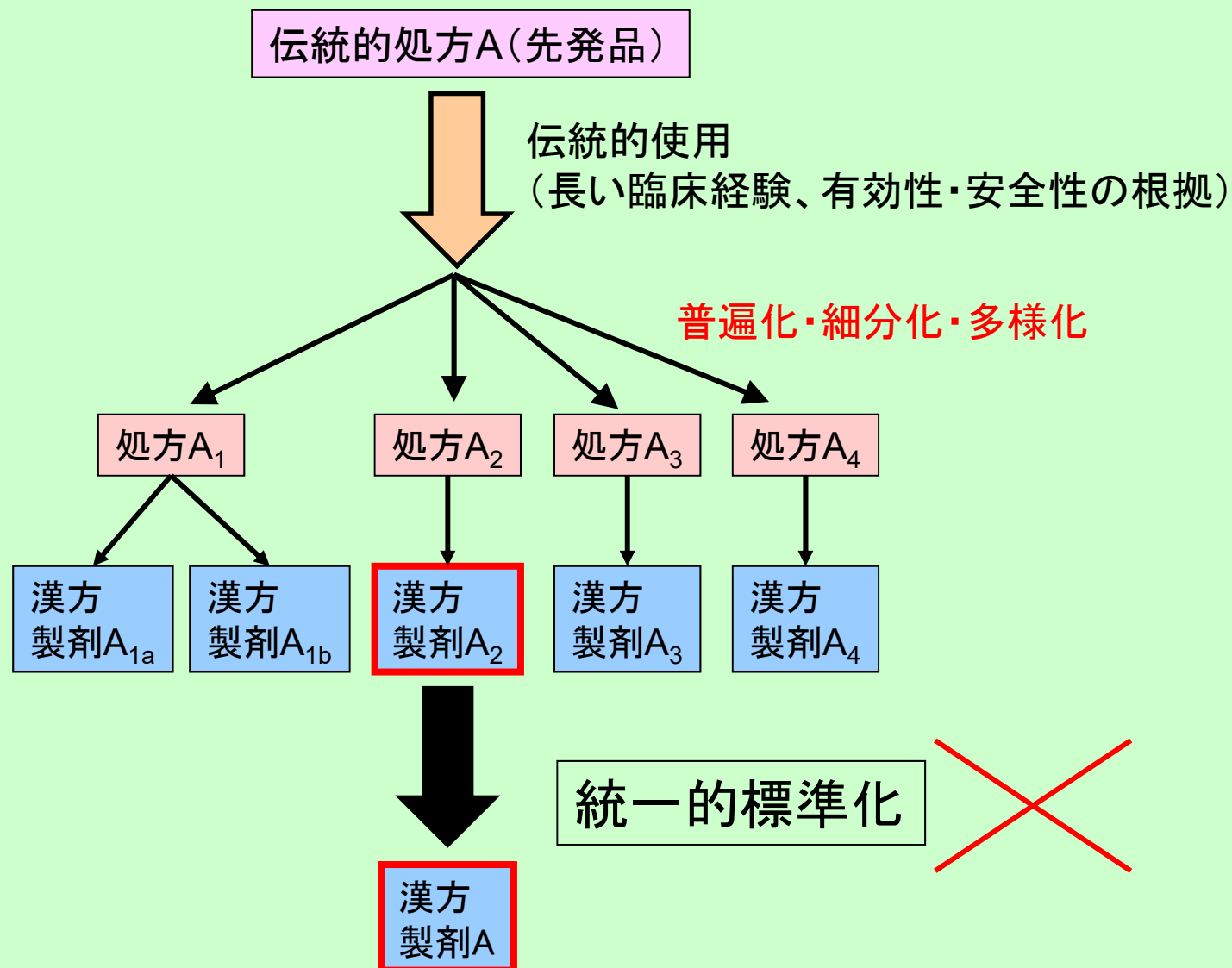
生薬・漢方製剤に関する話題 ～過去・現在・未来

1. はじめに
2. 天然物医薬品の特徴
3. 公定書における天然物医薬品の標準化
 - 日本薬局方(日局)
 - 日本薬局方外生薬規格(局外生規)
4. 天然物医薬品の承認基準・ガイドライン等による標準化
 - 一般用漢方製剤
 - 一般用生薬製剤
 - 西洋ハーブ医薬品
 - 医療用漢方製剤
5. おわりに

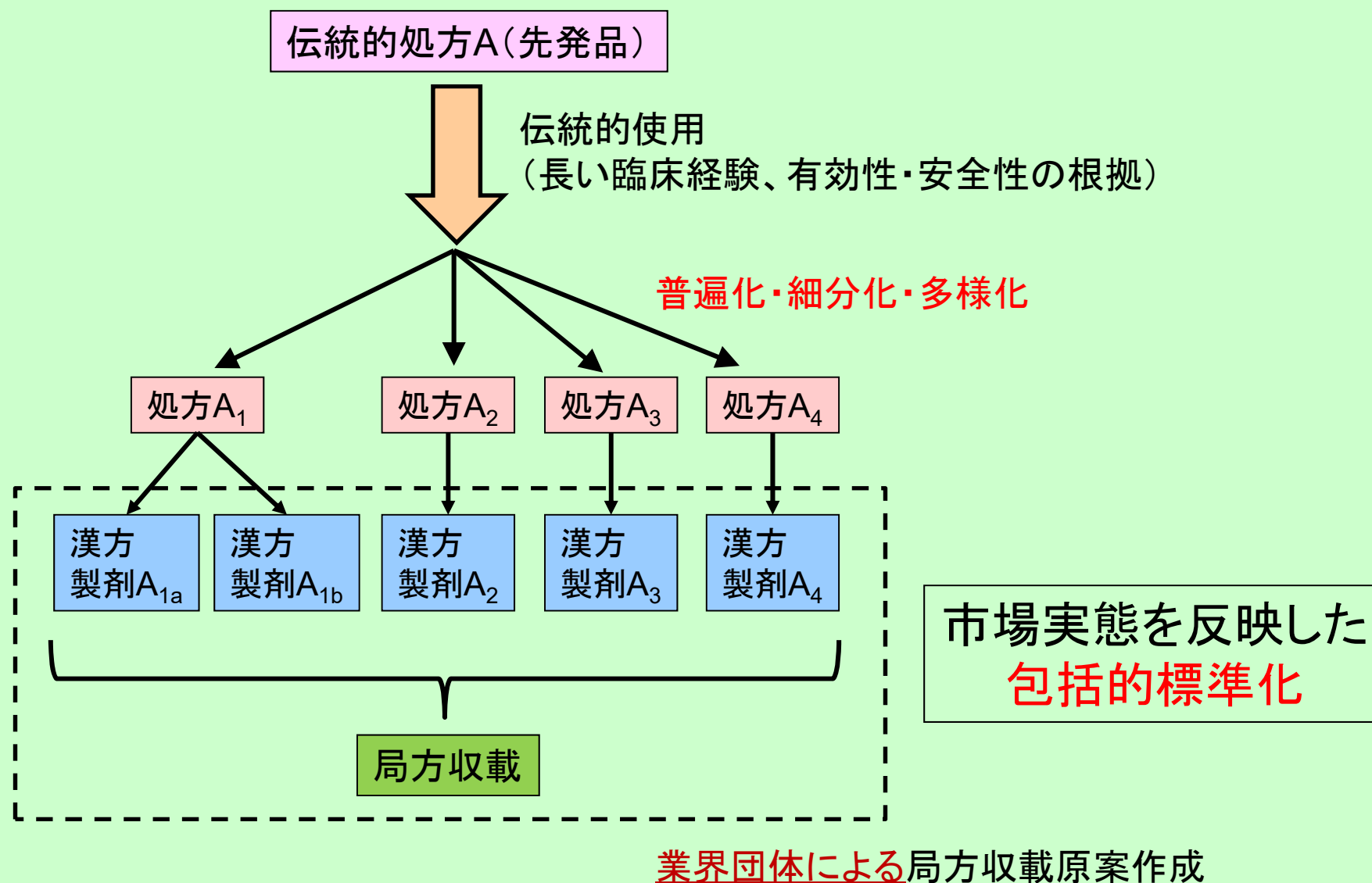
日本薬局方化学薬品等各条における 新規収載原案作成の一般的プロセス



伝統的医薬品としての天然物医薬品の標準化



日本薬局方生薬等各条における漢方製剤の標準化



第十八改正日本薬局方

令和3年6月7日
厚生労働省告示第220号
(医薬品各条 2,033品目)



第18改正
日本薬局方(官制版)



第17改正
日本薬局方(官制版)

18局における生薬関連各条(326品目)

176 生薬

113 その他の生薬等(末、油、製剤など)

37 漢方処方エキス [漢方製剤全体の売り上げの約7割]

日本薬局方の役割

医薬品医療機器等法

(日本薬局方等)

第四十一条 厚生労働大臣は、医薬品の性状及び品質の適正を図るため、薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて、日本薬局方を定め、これを公示する。

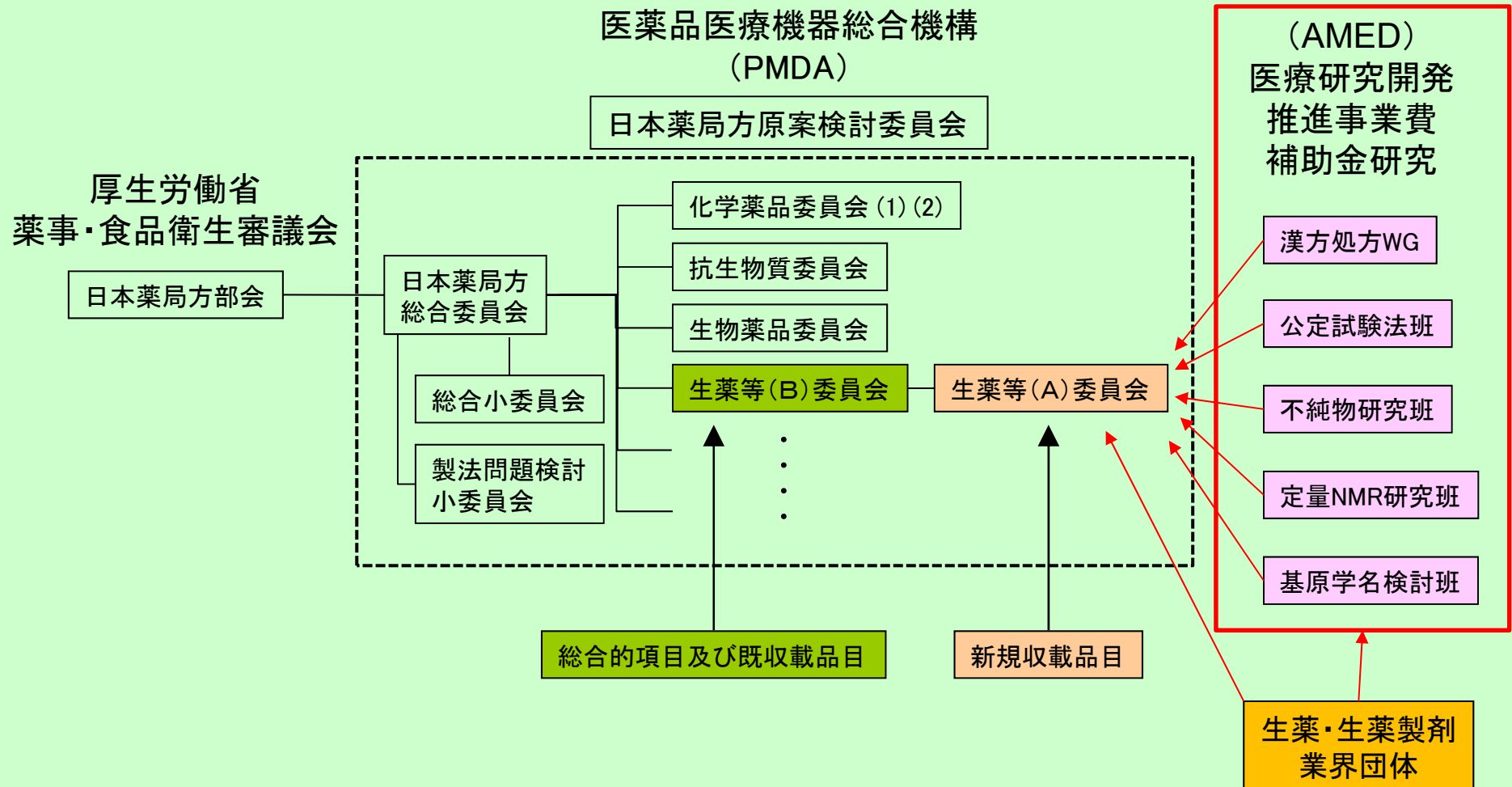
2 厚生労働大臣は、少なくとも十年ごとに日本薬局方の全面にわたって薬事・食品衛生審議会の検討が行われるように、その改定について薬事・食品衛生審議会に諮問しなければならない。

(販売、製造等の禁止)

第五十六条 次の各号のいずれかに該当する医薬品は、販売し、授与し、又は販売若しくは授与の目的で製造し、輸入し、貯蔵し、若しくは陳列してはならない。

一 日本薬局方に収められている医薬品であつて、その性状又は品質が日本薬局方で定める基準に適合しないもの

日本薬局方の原案検討体制と 天然物関連局方収載原案作成に係る研究組織



日本薬局方生薬等の医薬品各条の規格項目

- | | | |
|-------------------|---|------|
| ● 日本名 | } | 名称 |
| ● 英名 | | |
| ● ラテン名 | | |
| ● 日本名別名 | | |
| ● 基原 | } | 本質 |
| ● 成分の含量規定 | | |
| ● 製法 | | |
| ● 性状(鏡検も含む) | | |
| ● 確認試験 | } | 試験方法 |
| ● 純度試験 | | |
| ● 乾燥減量、強熱減量又は水分 | | |
| ● 強熱残分、灰分又は酸不溶性灰分 | | |
| ● 定量法又は成分の含量 | | |
| ● 貯法 | | |

日本薬局方の医薬品各条の規格項目

| | | | | | |
|-----|--------------|------|------------|------|---------------------|
| (1) | 日本名 | (9) | 基原 | (17) | 乾燥減量、強熱減量 又は水分 |
| (2) | 英名 | (10) | 成分の含量規定★ | (18) | 強熱残分、灰分又は 酸不溶性灰分 |
| (3) | ラテン名 | (11) | 表示規定 | (19) | 製剤試験及びその他の 特殊試験 |
| (4) | 日本名別名 | (12) | 製法 | (20) | 異性体比 |
| (5) | 構造式 | (13) | 性状(鏡検★も含む) | (21) | 定量法又は成分の含 量★ |
| (6) | 分子式及び分 子量 | (14) | 確認試験 | (22) | 貯法 |
| (7) | 化学名 | (15) | 示性値 | (23) | 有効期限 |
| (8) | CAS登録番号 | (16) | 純度試験 | (24) | その他 |

生薬等の部で規定されている項目(赤字は生薬等特有の項目)

青字は生薬等での規定が困難な項目 ★は局外生規では原則的に規定されない項目

天然物医薬品の公定規格における指標成分という考え方

原薬

含有成分
(有効成分)

化学医薬品

A

A

有効成分で品質管理する

天然物医薬品

B

$b_1, b_2, b_3, b_4, b_5 \cdots b_{100}, b_{101} \cdots$

指標成分に代表させて品質管理する

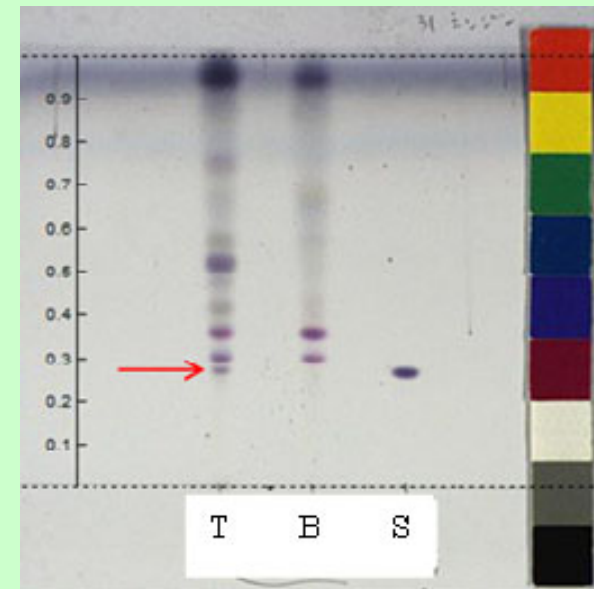
{ 有効成分
特徴的成分
品質管理に特化した成分

呉茱萸湯エキスにおけるニンジンのTLC確認試験

乾燥エキス1g (軟エキスは3.0 g)
↓ 水酸化ナトリウム試液10mL、振り混ぜ
↓ 1-ブタノール5mL、振り混ぜ
↓ 遠心分離
試料溶液(上澄液)

薄層クロマトグラフィー用ギンセノシドRb11mg
↓ メタノール1mL
標準溶液

サンプル量: 5 μ L (試料、標準)
移動相: 酢酸エチル / 1-プロパノール / 水 /
酢酸(100)混液 (7:5:4:1)
展開距離: 7cm
呈色: 噴霧用バニリン・硫酸・エタノール試液噴
霧 → 105°Cで5分間加熱 → 放冷



試料溶液から得た数個のスポットのうち1個のスポットは、標準溶液から得た青紫色のスポットと色調及びRf値が等しい。

写真提供 日本漢方生薬製剤協会技術委員会試験法部会

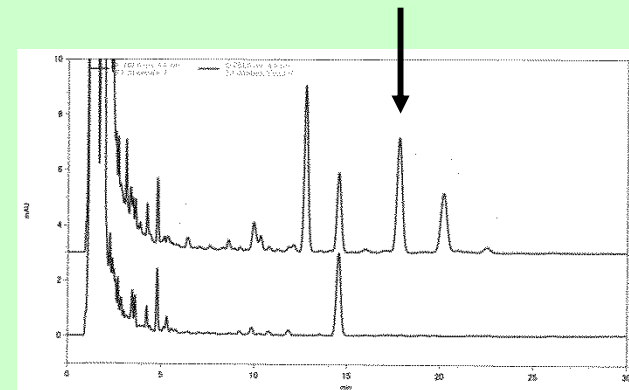
呉茱萸湯エキスにおけるHPLCによる エボジアミン定量法

乾燥エキス約0.5g (軟エキスは乾燥物として約0.5gに対応する量)
↓ 精密に量る
↓ 正確に薄めたメタノール(7→10) 50mL、30分振り混ぜ
↓ ろ過
試料溶液

定量用エボジアミン約10mg
↓ 精密に量る
↓ メタノールを加えて正確に200mL
標準溶液

サンプル量: 正確に10 μ L (試料、標準)
検出器: 紫外吸光光度計 (測定波長: 282nm)
カラム: ODS (内径4.6mm、長さ15cm)
カラム温度: 40 $^{\circ}$ C付近の一定温度
移動相: 水/アセトニトリル/リン酸混液 (620:380:1)
流量: 毎分1.0mL (エボジアミンの保持時間約18分)

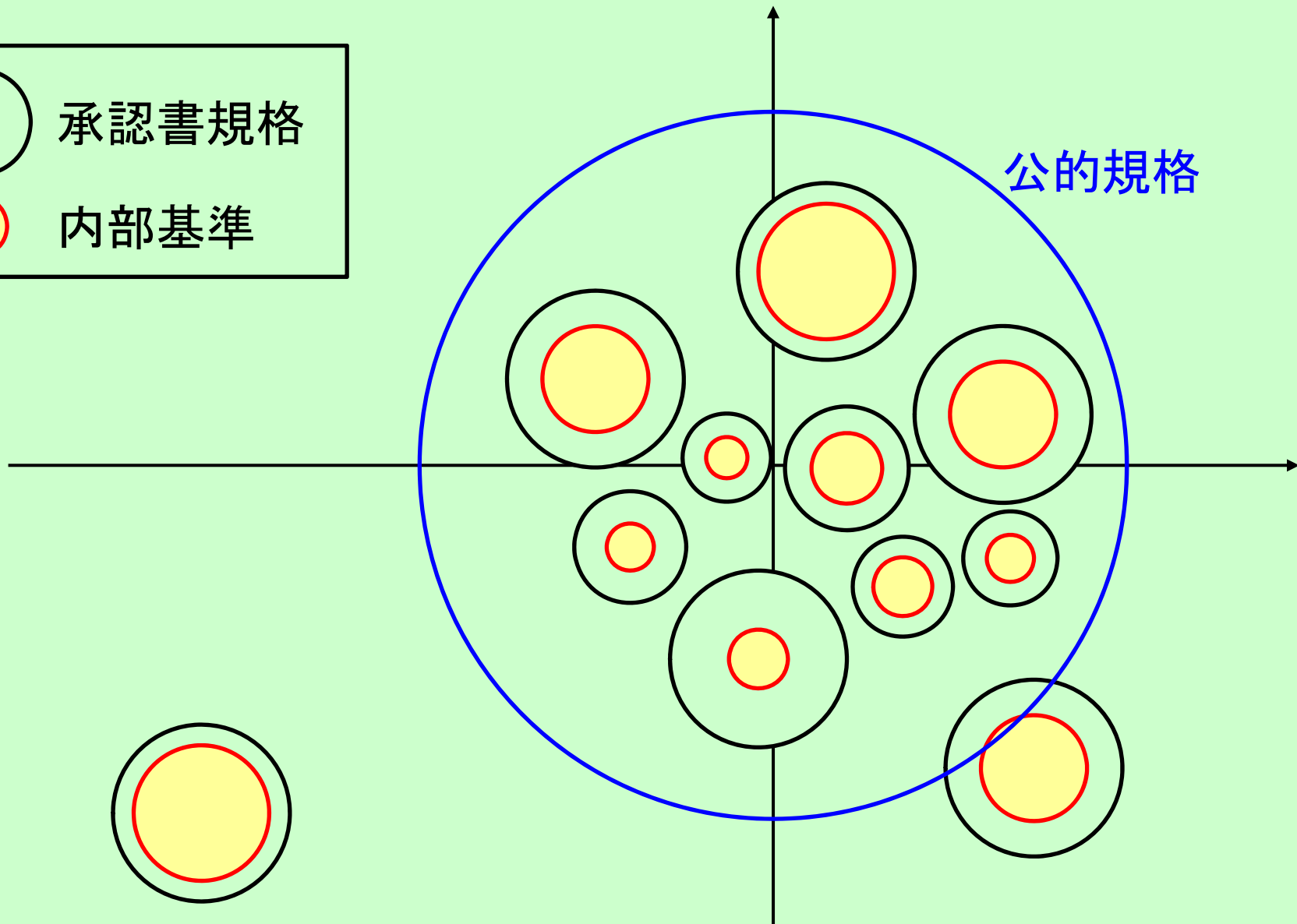
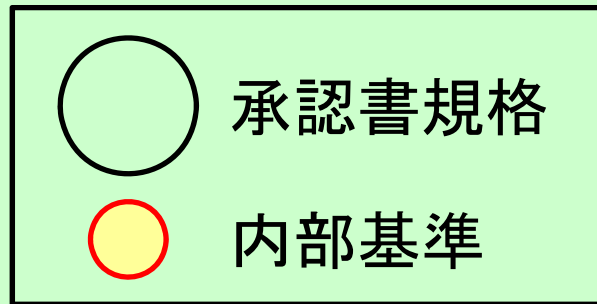
エボジアミン



試料溶液
ブランク

写真提供 日本漢方生薬製剤協会技術委員会試験法部会

天然物医薬品の標準化のイメージ



日本薬局方生薬等各条における 漢方処方エキス指標成分規格値の策定

業界各社へ規格値の開示依頼

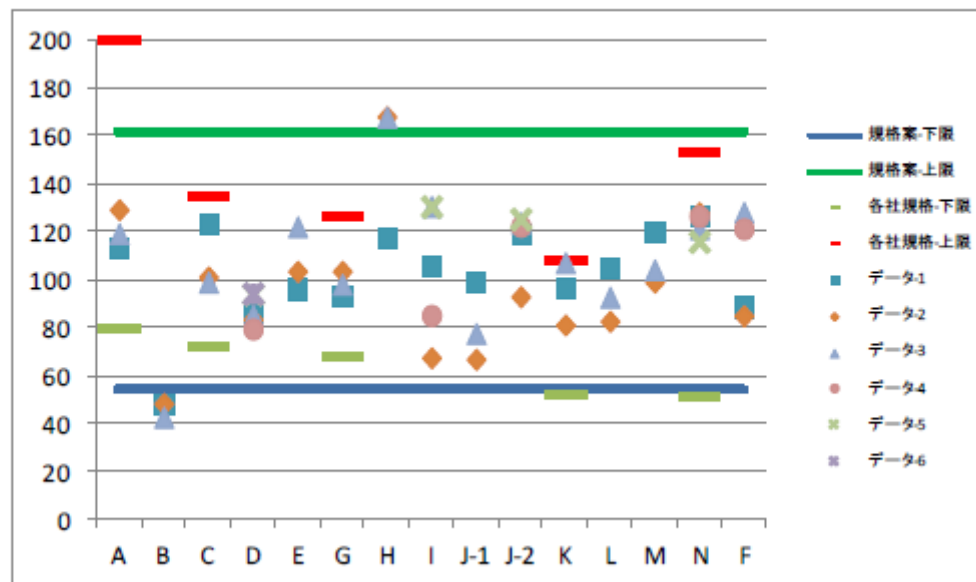


業界各社へ成分定量法案による実測依頼



日局生薬等委員会における規格幅決定

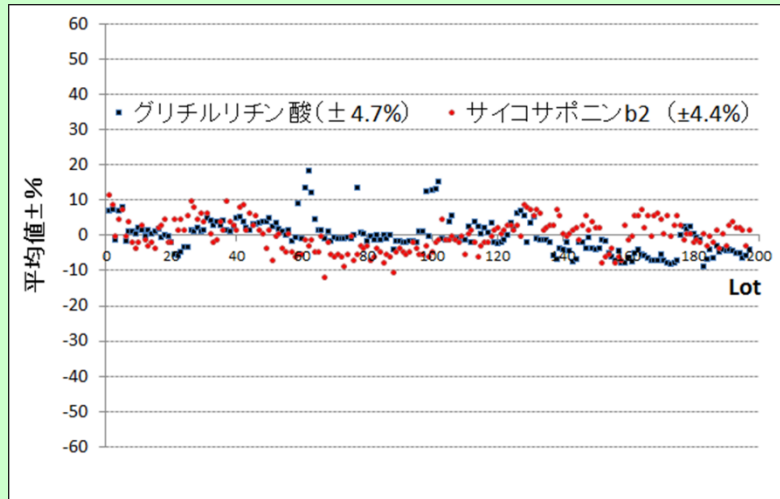
バイカリン (オウゴン : 2 g) 規格案 54~162 mg (1 g あたり : 27 mg)



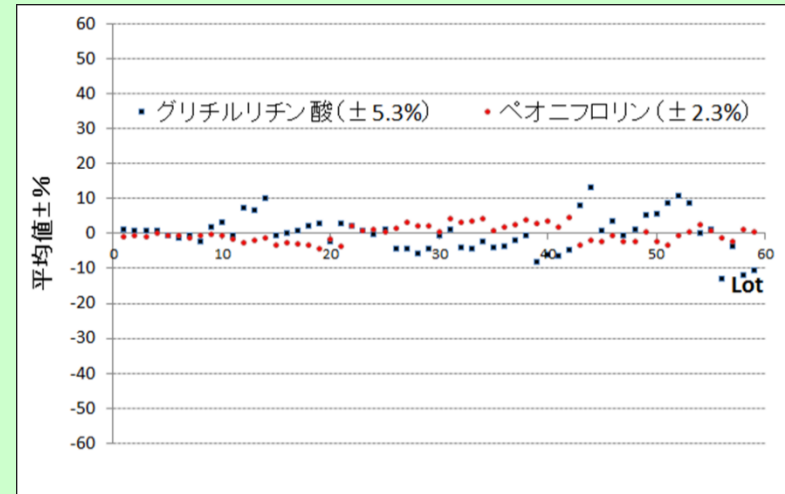
防風通聖散

品質管理された漢方処方製剤の持続的な安定生産

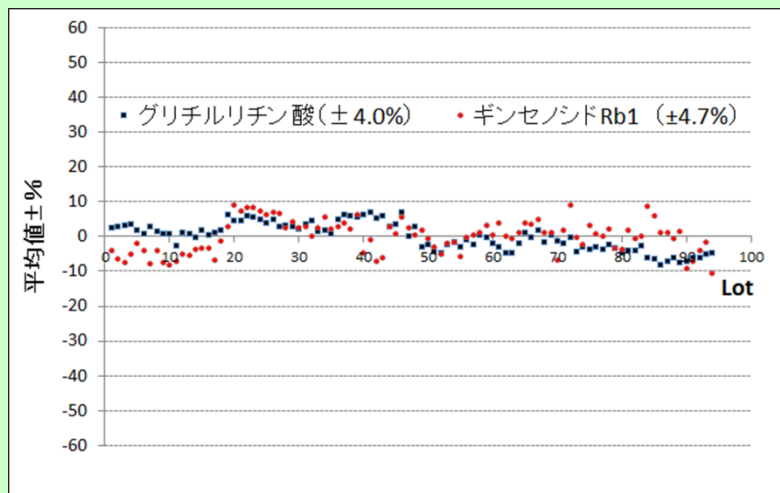
漢方処方A



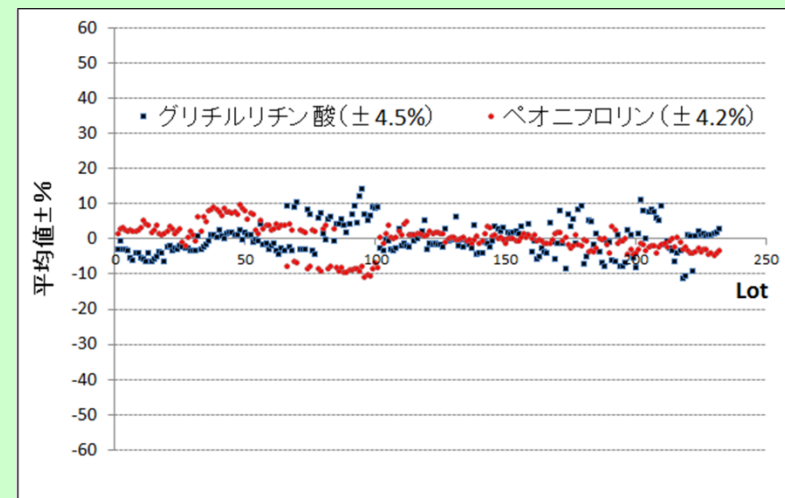
漢方処方B



漢方処方C



漢方処方D



日本薬局方の作成基本方針等について

平成14年12月27日(医薬審発第1227010号)

今後の日本薬局方のあり方について

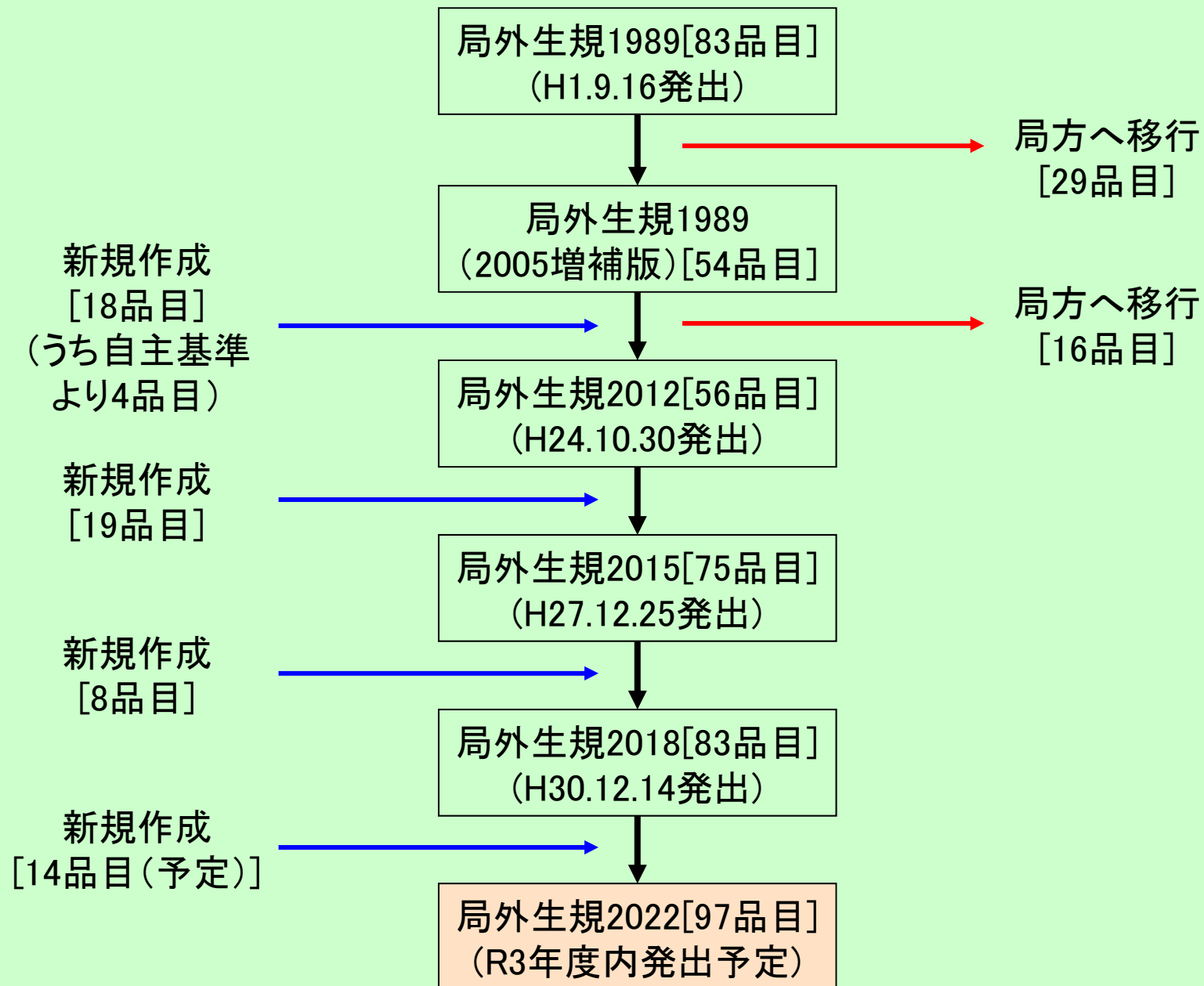
4 医薬品に係る他の基準書・規格書との関係

薬事法の規定に基づき、医薬品の規格を定めるものとしては、薬事法第41条に基づく日本薬局方の他、薬事法第42条に基づく生物学的製剤基準、日本抗生物質医薬品基準、放射性医薬品基準等(以下、「42条基準」という。)がある。その他、通知により医薬品の規格を定めているものとしては、日本薬局方外医薬品規格、日本薬局方外生薬規格、医薬品添加物規格等がある。これらの基準書・規格書ごとの役割や収載品目等については、その整合性の観点から、かねてより議論されているところである。

現在、生物学的製剤基準等の42条基準は薬事法により保健衛生上特別の注意を要する医薬品を収載することとされており、日本薬局方は日本薬局方作成基本方針により保健医療上重要な医薬品を収載することとされ、その区分は明確にされている。

他方、日本薬局方外医薬品規格などの通知に基づく各種規格については、その位置づけが必ずしも明らかでないこと、その収載品目が日本薬局方収載品目とその性格に大きな相違がないことなどが指摘されている。今後、日本薬局方への保健医療上重要な医薬品の収載がすすめばその必要性が低くなることも踏まえ、原則として廃止の方向で検討を行うこととし、存続させる場合にはその位置づけを明確にすべきである。

日局と局外生規の改正と日局との関係



局外生規の検討体制

厚生労働省
医薬・生活衛生局
医薬品審査管理課

国立医薬品食品衛生研究所
生薬部

厚生労働省
医薬品審査等業務庁費

医療研究開発
推進事業費
補助金研究

日本薬局方外生薬規格に
関する検討連絡会議
(局外生規検討会)

局外生規作成
ワーキンググループ

TLC研究班

単味生薬班

生薬・生薬製剤
業界団体

生薬・生薬製剤
業界団体

局外生規の作成方針の変遷

日局に収載されていない局方外生薬の規格を公正な立場で設定し、医薬品製造承認の行政手続きを円滑に行うとともに、これら局方外生薬の品質保持、向上を図ることを目的として、局外生規にて生薬規格を作成。

日局の水準で規格化が可能なものは日局への収載を検討。局外生規には、日局水準に達しなくとも公定書に優先的に規格化されるべきものを収載。

以下の繁用生薬のうち、日局の水準での規格化が困難なものを収載。

- 一般用医薬品製造販売承認基準に配合が許されている局方外生薬
- 特に、一般用漢方製剤製造販売承認基準に配合が許されている局方外生薬
- 単味生薬エキス製剤としての開発が望まれる生薬エキス
- 局外規に収載された生薬エキス

日局は保健医療上重要な医薬品の全面収載を目指す。局外生規は我が国において医薬品としての流通実態がない生薬も収載対象となり得る。

講演の概要

生薬・漢方製剤に関する話題 ～過去・現在・未来

1. はじめに
2. 天然物医薬品の特徴
3. 公定書における天然物医薬品の標準化
 - ・ 日本薬局方(日局)
 - ・ 日本薬局方外生薬規格(局外生規)
4. 天然物医薬品の承認基準・ガイドライン等による標準化
 - ・ 一般用漢方製剤
 - ・ 一般用生薬製剤
 - ・ 西洋ハーブ医薬品
 - ・ 医療用漢方製剤
5. おわりに

医薬品製造販売承認と承認基準について

医薬品医療機器等法

(医薬品、医薬部外品及び化粧品の製造販売の承認)

第十四条 **医薬品**(厚生労働大臣が基準を定めて指定する医薬品を除く。)、**医薬部外品**(厚生労働大臣が基準を定めて指定する医薬部外品を除く。)**又は厚生労働大臣の指定する成分を含有する化粧品の製造販売をしようとする者は、品目ごとにその製造販売についての厚生労働大臣の承認を受けなければならない。**

基本的には1品目毎の承認

類似品が既に一般用医薬品として広く流通することにより、
安全性及び有効性が十分に確認されたもの

配合できる有効成分の種類, 分量,
剤型, 用法及び用量, 効能又は効果
及び包装単位等を承認基準として規定

承認基準により画一的な審査が可能

承認基準による標準化

要指導・一般用医薬品の承認申請区分

申請区分(1):新有効成分含有医薬品(ダイレクトOTC)

申請区分(2):新投与経路医薬品

申請区分(3) (3)－①:新効能医薬品

(3)－②:新剤形医薬品

(3)－③:新用量医薬品

申請区分(4):要指導(一般用)新有効成分含有医薬品(スイッチOTC)

申請区分(5) (5)－①:要指導(一般用)新投与経路医薬品

(5)－②:要指導(一般用)新効能医薬品

(5)－③:一般用(要指導)新剤形医薬品

(5)－④:一般用(要指導)新用量医薬品

申請区分(6):一般用(要指導)新配合剤


申請区分(7) (7)－①:類似処方一般用配合剤

(7)－②:類似剤形一般用医薬品

申請区分(8):その他の一般用医薬品(承認基準品目等)

要指導・一般用医薬品の申請資料

- ① 概説表
- ② 製造販売承認申請書(写)
- ③ 添付文書(案)
- ④ 証明書類
- ⑤ 承認申請書添付資料「資料概要」
- ⑥ 添付資料一覧表
- ⑦ 添付資料
- ⑧ その他参考となる資料



製造販売承認申請書の記載事項

- (1) 名称(一般的名称、販売名)
- (2) 成分及び分量又は本質
- (3) 製造方法
- (4) 用法及び用量
- (5) 効能又は効果
- (6) 貯蔵方法及び有効期間
- (7) 規格及び試験方法
- (8) 製造販売する品目の製造所
- (9) 原薬の製造所
- (10) 備考

要指導・一般用医薬品の添付資料(別表2-(2))

| 左欄 | 右欄 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|------------------------|----|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | イ | | | ロ | | | ハ | | | ニ | | | ホ | | | | ヘ | | | | ト | | | | | |
| | 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)新投与経路医薬品 | ○ | ○ | ○ | × | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | △ | △ | ○ | ○ | ○ | ○ | × | △ | ○ | ○ | × | △ | ○ | △ | △ | ○ |
| (3)-①新効能医薬品 | ○ | ○ | ○ | × | × | × | × | × | × | ○ | × | × | △ | △ | △ | △ | × | △ | × | × | × | × | × | × | × | ○ |
| (3)-②新剤形医薬品 | ○ | ○ | ○ | × | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | × | × | × | ○ | ○ | ○ | ○ | × | △ | × | × | × | × | × | × | × | ○ |
| (3)-③新用量医薬品 | ○ | ○ | ○ | × | × | × | × | × | × | × | × | × | ○ | ○ | ○ | ○ | × | △ | × | × | × | × | × | × | × | ○ |
| (4)要指導・一般用新有効成分含有医薬品 | ○ | ○ | ○ | × | × | ○ | △ | × | △ | × | × | × | △ | × | × | × | × | × | △ | △ | × | × | × | △ | △ | ○ |
| (5)-①要指導・一般用新投与経路医薬品 | ○ | ○ | ○ | × | × | ○ | △ | × | △ | × | × | × | △ | × | × | × | × | × | △ | △ | × | × | × | △ | △ | ○ |
| (5)-②要指導・一般用新効能医薬品 | ○ | ○ | ○ | × | × | × | × | × | × | × | × | × | △ | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | ○ |
| (5)-③要指導・一般用新剤形医薬品 | ○ | ○ | ○ | × | × | ○ | △ | × | △ | × | × | × | △ | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | ○ |
| (5)-④要指導・一般用新用量医薬品 | ○ | ○ | ○ | × | × | × | × | × | × | × | × | × | △ | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | ○ |
| (6)要指導・一般用新配合剤 | ○ | ○ | ○ | × | × | ○ | △ | × | △ | × | × | × | △ | × | × | × | × | × | △ | △ | × | × | × | △ | × | ○ |
| (7)-①類似処方一般用配合剤 | × | × | ○ | × | × | ○ | △ | × | △ | × | × | × | △ | × | × | × | × | × | △ | △ | × | × | × | × | × | × |
| (7)-②類似剤形一般用医薬品 | × | × | ○ | × | × | ○ | △ | × | △ | × | × | × | △ | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × |
| (8)その他の一般用医薬品(承認基準品目等) | × | × | ○ | × | × | ○ | △ | × | △ | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × |

○添付、×添付不要、△個々の医薬品により判断

要指導・一般用医薬品の添付資料(別表1)

| 左欄 | 右欄 | | |
|------------------------------------|----|------------------|--------|
| イ 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料 | 1 | 起原又は発見の経緯 | に関する資料 |
| | 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検討等 | 〃 |
| ロ 製造方法並びに規格及び試験方法等に関する資料 | 1 | 構造決定及び物理化学的性質等 | 〃 |
| | 2 | 製造方法 | 〃 |
| | 3 | 規格及び試験方法 | 〃 |
| ハ 安定性に関する資料 | 1 | 長期保存試験 | 〃 |
| | 2 | 苛酷試験 | 〃 |
| | 3 | 加速試験 | 〃 |
| ニ 薬理作用に関する資料 | 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 | 〃 |
| ホ 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料 | 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 | 〃 |
| ヘ 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料 | 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 | 〃 |
| ト 臨床試験の成績に関する資料 | | 臨床試験成績 | 〃 |

一般用医薬品製造販売承認基準

- ①かぜ薬
- ②解熱鎮痛薬
- ③鎮咳去痰薬
- ④胃腸薬
- ⑤瀉下薬
- ⑥鎮暈薬
- ⑦眼科用薬
- ⑧ビタミン主薬製剤
- ⑨浣腸薬
- ⑩駆虫薬
- ⑪鼻炎用点鼻薬
- ⑫鼻炎用内服薬
- ⑬外用痔疾用薬
- ⑭みずむし・たむし用薬
- ⑮鎮痒消炎薬
- ⑯漢方製剤
- ⑰生薬製剤

承認基準により画一的な審査を行うことができる医薬品については、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律施行令第80条第2項第5号の規定に基づき厚生労働大臣が指定する医薬品の種類等」として、厚生労働大臣が基準を定めて指定し、その製造販売承認に関する権限が都道府県知事に委任されている。

「セルフメディケーションにおける一般用医薬品のあり方について」

厚生労働省一般用医薬品承認審査合理化等検討会中間報告書 平成14年11月8日

I. はじめに

II. 国民のニーズに対応した一般用医薬品の必要性

III. 一般用医薬品の役割の変化等

1. 一般用医薬品の役割の変化

……一般用医薬品とは、「一般の人が、薬剤師等から提供された適切な情報に基づき、自らの判断で購入し、自らの責任で使用する医薬品であって、軽度な疾病に伴う症状の改善、生活習慣病等の疾病に伴う症状発現の予防、生活の質の改善・向上、健康状態の自己検査、健康の維持・増進、その他保健衛生を目的とするもの」と定義される。

2. 一般用医薬品が具備すべき特性

一般用医薬品が本来期待される役割・機能を十分果たすためには、次のような特性を具備していることが求められる。

(1) 品質・有効性・安全性が確保されていること。(適切な情報伝達によりこれらを確保することを含む。)

(2) 国民が自分で選択でき、適正に使用するための情報が整備されていること。

(3) 生活環境、国民の健康ニーズ等が考慮されていること。

(4) 医学・薬学等(衛生学・栄養学・保健学など関連科学領域を含む)の最新の科学水準が反映されていること。

IV. 一般用医薬品の適正使用と関係者の役割

V. 提言 — 具体的な方策

「セルフメディケーションにおける一般用医薬品のあり方について」

厚生労働省一般用医薬品承認審査合理化等検討会中間報告書 平成14年11月8日

- I. はじめに
- II. 国民のニーズに対応した一般用医薬品の必要性
- III. 一般用医薬品の役割の変化等
- IV. 一般用医薬品の適正使用と関係者の役割
- V. 提言 — 具体的な方策
 1. 「求められる」一般用医薬品であるために
 - (1) 国民のニーズを反映した一般用医薬品の範囲の見直し
 - (2) スイッチOTC薬の開発の促進と安全対策の充実
 - (3) 漢方薬・生薬の活用
 - (4) 剤型の多様化
 2. 「信頼され、安心して使用できる」一般用医薬品であるために
 - (1) 安全対策、市販後調査の強化
 - (2) 再評価の推進
 - (3) 情報提供の拡充
 3. 承認審査の流れの改善等
 - (1) 審査体制の整備
 - (2) 申請区分の見直し、添付資料の軽減化

「セルフメディケーションにおける一般用医薬品のあり方について」

一般用医薬品承認審査合理化等検討会中間報告書 平成14年11月8日

[抜粋] V. 提言 — 具体的な方策

1. 「求められる」一般用医薬品であるために

(3) 漢方薬・生薬の活用

1) 一般用漢方処方の見直し

- (1) 処方の選別
- (2) 処方内容の改正
- (3) 情報提供等

2) 生薬製剤の評価(承認審査)について

- (1) 国内で長期間医薬品として使用されてきた生薬
- (2) 国外で医薬品等として使用されてきたいわゆる西洋ハーブ

一般用医薬品承認審査合理化等検討会中間報告書に基づく 天然薬物の規格・承認基準の策定

(3)漢方薬・生薬の活用

1) 一般用漢方処方の見直し

2) 生薬製剤の評価(承認審査)について

(1)国内で長期間医薬品として使用されてきた生薬

(2)国外で医薬品等として使用されてきたいわゆる西洋ハーブ

承認基準型 申請区分(8)

「一般用漢方製剤承認基準」

(平成20年薬食審査発第0930001号厚労省医薬食品局審査管理課長通知)

(平成22年薬食審査発0401第2号厚労省医薬食品局審査管理課長通知)

(平成23年薬食審査発0415第1号厚労省医薬食品局審査管理課長通知)

(平成24年薬食審査発0830第1号厚労省医薬食品局審査管理課長通知)

「一般用漢方製剤製造販売承認基準」

(平成29年薬生発0328第1号厚労省医薬・生活衛生局通知)

「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」

(平成27年薬生審査発1225第6号厚労省医薬・生活衛生局審査管理課長通知)

「一般用生薬製剤製造販売承認基準」

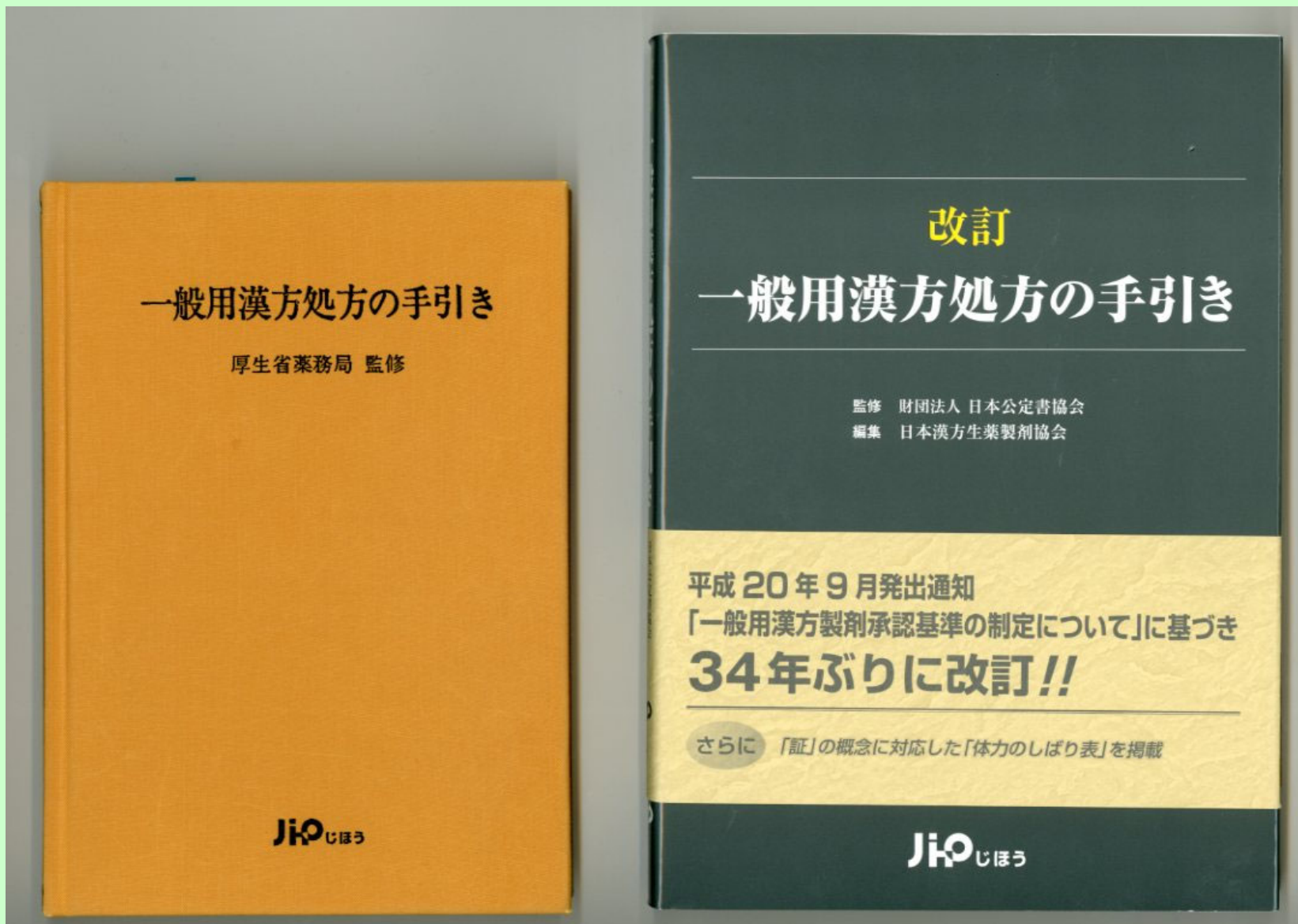
(平成29年薬生発1221第4号厚労省医薬・生活衛生局長通知)

個別承認型 申請区分(1)

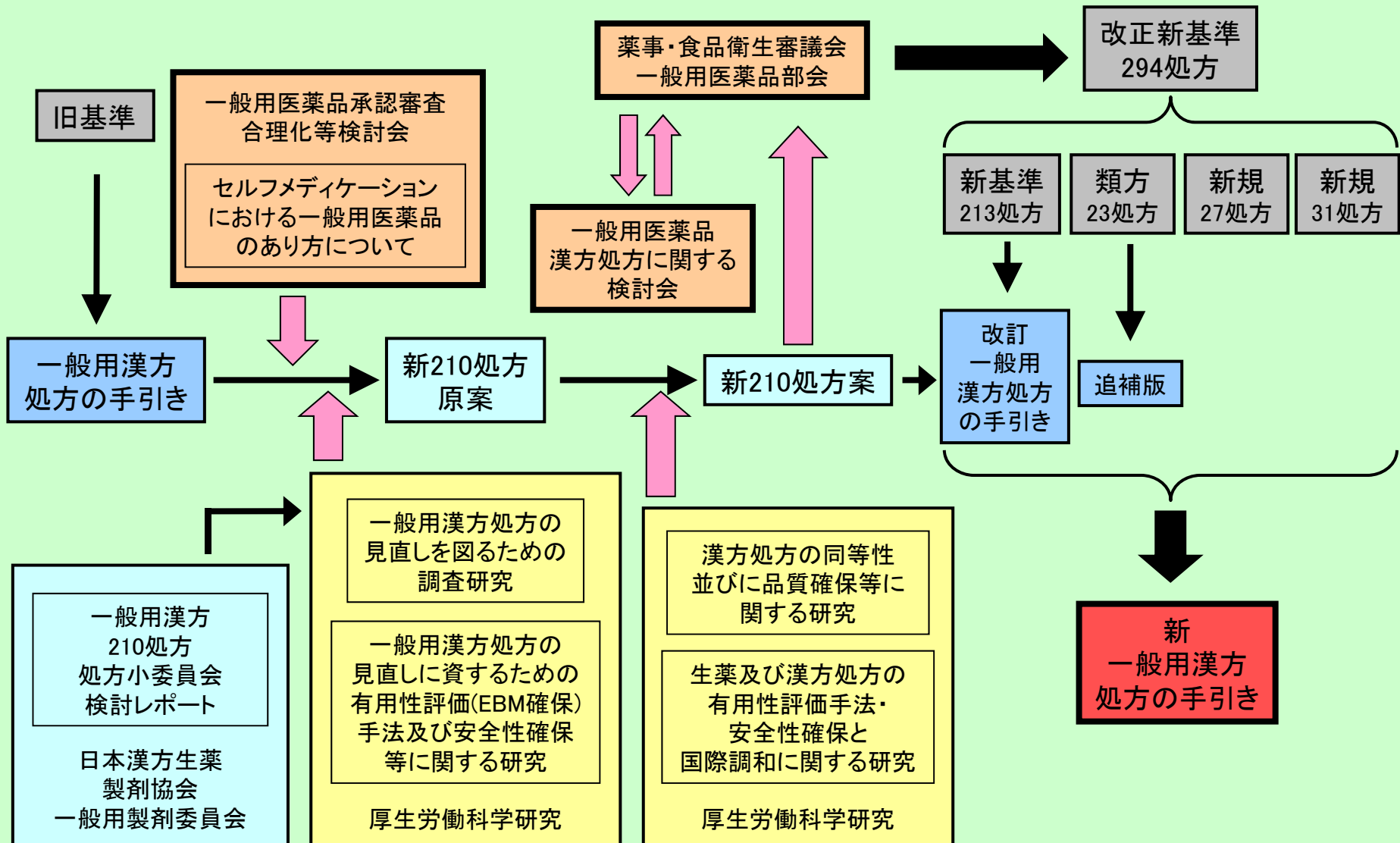
「外国において一般用医薬品として汎用されている生薬製剤を 一般用医薬品として製造販売承認申請する際の取扱いについて」

(平成19年薬食審査発第0322001号厚労省医薬食品局審査管理課長通知)

「一般用漢方処方の手引き」の改訂



一般用漢方製剤承認基準の制定及び改正に至る経緯



「一般用漢方製剤承認基準の改正について」

昭和47-49年 厚生省 一般用漢方処方承認審査内規(旧基準)
昭和50年 厚生省薬務局監修 「一般用漢方処方の手引き」

213処方

既存210処方の見直し

平成20年 厚労省 「一般用漢方製剤承認基準の制定について」(新基準)
平成21年 日本公定書協会監修 「改訂 一般用漢方処方の手引き」

236処方

類方の追加収載(23処方)

平成22年 厚労省 「一般用漢方製剤承認基準の改正について」(改正新基準)
平成22年 日本公定書協会監修 「改訂 一般用漢方処方の手引き(追補版)」

263処方

新規処方の追加収載(27処方)

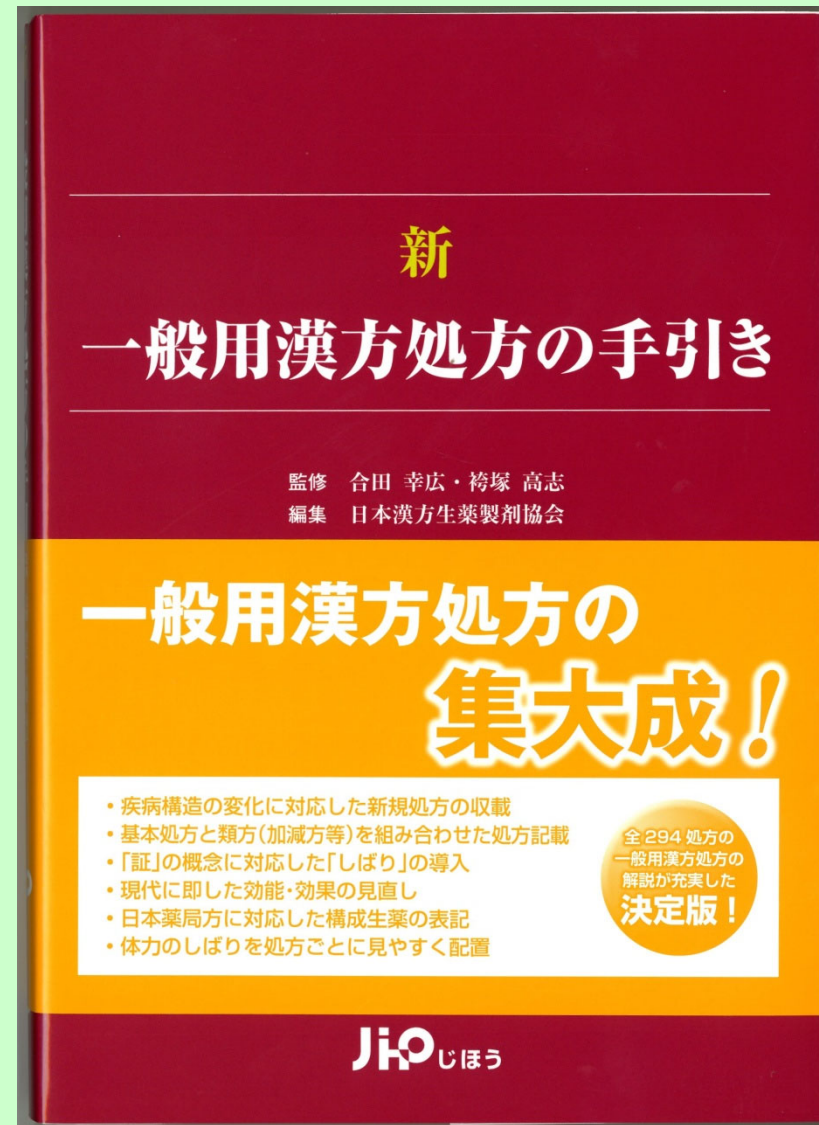
平成23年 厚労省 「一般用漢方製剤承認基準の改正について」(改正新基準)

294処方

新規処方の追加収載(31処方)

平成24年 厚労省 「一般用漢方製剤承認基準の改正について」(改正新基準)
平成25年 合田幸広、袴塚高志監修 「新 一般用漢方処方の手引き」

「新 一般用漢方処方の手引き」の発刊



旧基準と新基準の比較（例示：葛根湯）

- 内用するすべての処方に「しぼり」を付与
- すべての「しぼり」に体力表現を付与
- 現代に即した効能・効果の見直し

[成分・分量]

葛根4-8、麻黄3-4、大棗3-4、桂皮2-3、芍薬2-3、甘草2、乾生姜1

[用法・用量]

湯

[効能・効果]

感冒、鼻かぜ、頭痛、肩こり、筋肉痛、手や肩の痛み

旧基準

[成分・分量]

葛根4-8、麻黄3-4、大棗3-4、桂皮2-3、芍薬2-3、甘草2、**生姜1-1.5**

[用法・用量]

湯

[効能・効果]

体力中等度以上のものの次の諸症：

感冒の初期（汗をかいてないもの）、鼻かぜ、鼻炎、頭痛、肩こり、筋肉痛、手や肩の痛み

新基準

一般用漢方製剤承認基準の特徴

ブシ配合製剤

旧基準のブシ配合製剤(4処方)

牛車腎気丸、八味地黄丸、桂枝加朮附湯、桂枝加苓朮附湯

新基準のブシ配合製剤(21処方)

越婢加朮附湯、桂枝越婢湯、桂枝二越婢一湯加朮附、解急蜀椒湯、甘草附子湯、桂姜棗草黄辛附湯、桂枝芍薬知母湯、四逆湯、四逆加人参湯、芍薬甘草附子湯、真武湯、小續命湯、大黄附子湯、大防風湯、当帰芍薬散加附子、附子理中湯、白朮附子湯、茯苓四逆湯、附子粳米湯、麻黄附子細辛湯、薏苡附子敗醬散

加工ブシが日局第14改正第二追補に収載され、品質が規格化されて安全性確保が容易となったため、附子製剤を一般用として扱うことに問題なしと判断された。

一般用漢方製剤承認基準の特徴 疾病構造の変化に対応した効能効果

- 目のかゆみ・痛み(越婢加朮湯)
- 目の充血(梔子柏皮湯、洗肝明目湯、明朗飲)
- 目の乾燥(洗肝明目湯)
- 聴力低下(滋腎通耳湯)
- 耳閉感(柴蘇飲)
- 歯周病(甘露飲)
- 嗅覚異常・嗅覚障害(麗沢通気湯)

一般用医薬品製造販売承認基準

- ①かぜ薬
- ②解熱鎮痛薬
- ③鎮咳去痰薬
- ④胃腸薬
- ⑤瀉下薬
- ⑥鎮暈薬
- ⑦眼科用薬
- ⑧ビタミン主薬製剤
- ⑨浣腸薬
- ⑩駆虫薬
- ⑪鼻炎用点鼻薬
- ⑫鼻炎用内服薬
- ⑬外用痔疾用薬
- ⑭みずむし・たむし用薬
- ⑮鎮痒消炎薬
- ⑯漢方製剤 ←
- ⑰生薬製剤 ←

承認基準により画一的な審査を行うことができる医薬品については、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律施行令第80条第2項第5号の規定に基づき厚生労働大臣が指定する医薬品の種類等」として、厚生労働大臣が基準を定めて指定し、その製造販売承認に関する権限が都道府県知事に委任されている。

(平成29年厚生労働省告示第91号)
(平成29年3月28日告示、同年4月1日適用)

ただし、告示されたのは日本薬局方
第16改正第二追補収載の28処方

(平成29年厚生労働省告示第358号)
(平成29年12月21日告示、平成30年4月1日適用)

ただし、告示されたのは一般用生薬製剤製造
販売承認基準収載の30品目のうち19品目

単味生薬製剤承認基準原案の作成 (厚生労働科学研究)

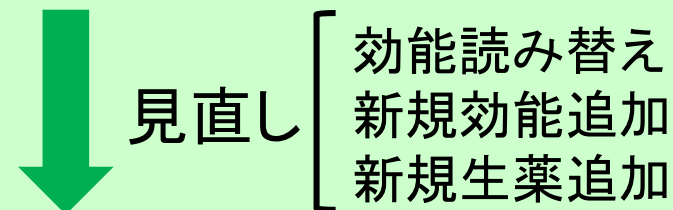
漢方製剤

単味生薬製剤

日本人の
伝統的な
使用経験

一般用漢方処方の手引き
厚生省薬務局監修
(昭和53年発刊、じほう社)

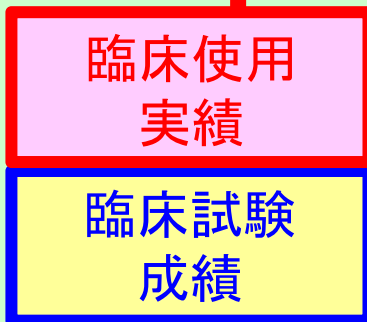
局方医薬品承認申請の手引き
日本公定書協会編
(昭和55年発刊、薬事日報社)



一般用漢方製剤
承認基準

単味生薬エキス
ガイダンス

現代医学
における
エビデンス



「局方医薬品承認申請の手引き」収載の単味生薬

| 服用方法 | 生薬 |
|-------|--|
| 煎じて服用 | ウワウルシ、オウレン、カゴソウ、カンゾウ、キササゲ、ケツメイシ、ゲンノショウコ、コウカ、コウジン、サンキライ、シャゼンソウ、ジュウヤク、センナ、センブリ、ソウハクヒ、ニンジン、ボウイ、マクリ、モクツウ、ヨクイニン |
| 末で服用 | オウバク末、オウレン末、カンゾウ末、キキョウ末、ゲンチアナ末、ゲンノショウコ末、センナ末、センブリ末、ダイオウ末、ユウタン、ヨクイニン末、リュウタン末 |
| その他 | サフラン |

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

[薬生審査発1225第6号]

平成27年12月25日付厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課長通知別添]

第1章 緒言

第2章 用語

第3章 試験法

- 1 標準煎剤と生薬エキスとの同等性を確認するための比較試験について
- 2 本試験に用いる原料生薬に関する資料
- 3 標準煎剤に関する資料
- 4 生薬エキスに関する資料
- 5 その他

第4章 生薬のエキス製剤の製造販売承認申請における生薬エキスの製造方法、規格及び試験項目に係る留意事項

- 1 製造方法に関する事項
- 2 規格及び試験項目に関する事項
- 3 その他の事項

「医療用漢方エキス製剤の取扱いについて」(昭和60年5月31日付薬審2第120号厚生省薬務局審査第一課長・審査第二課長通知)の別紙1「標準湯剤との比較試験に関する資料」を基盤として作成。

オンジ製剤の広告等における取扱いについて

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課、監視指導・麻薬対策課事務連絡
平成29年10月31日

1 効能又は効果(以下「効能等」という。)について

ガイダンス通知において、オンジの効能等として記載している「**中年期以降の物忘れの改善**」は、従前より漢方製剤で用いられていた効能等について、最新の科学的知見を補足したものです。ここでいう「中年期以降の物忘れ」とは、加齢による正常な物忘れのことであり、従前のオンジを含有する一般用医薬品としての漢方製剤で認められていた「健忘」の効能等と変わるものではありません。

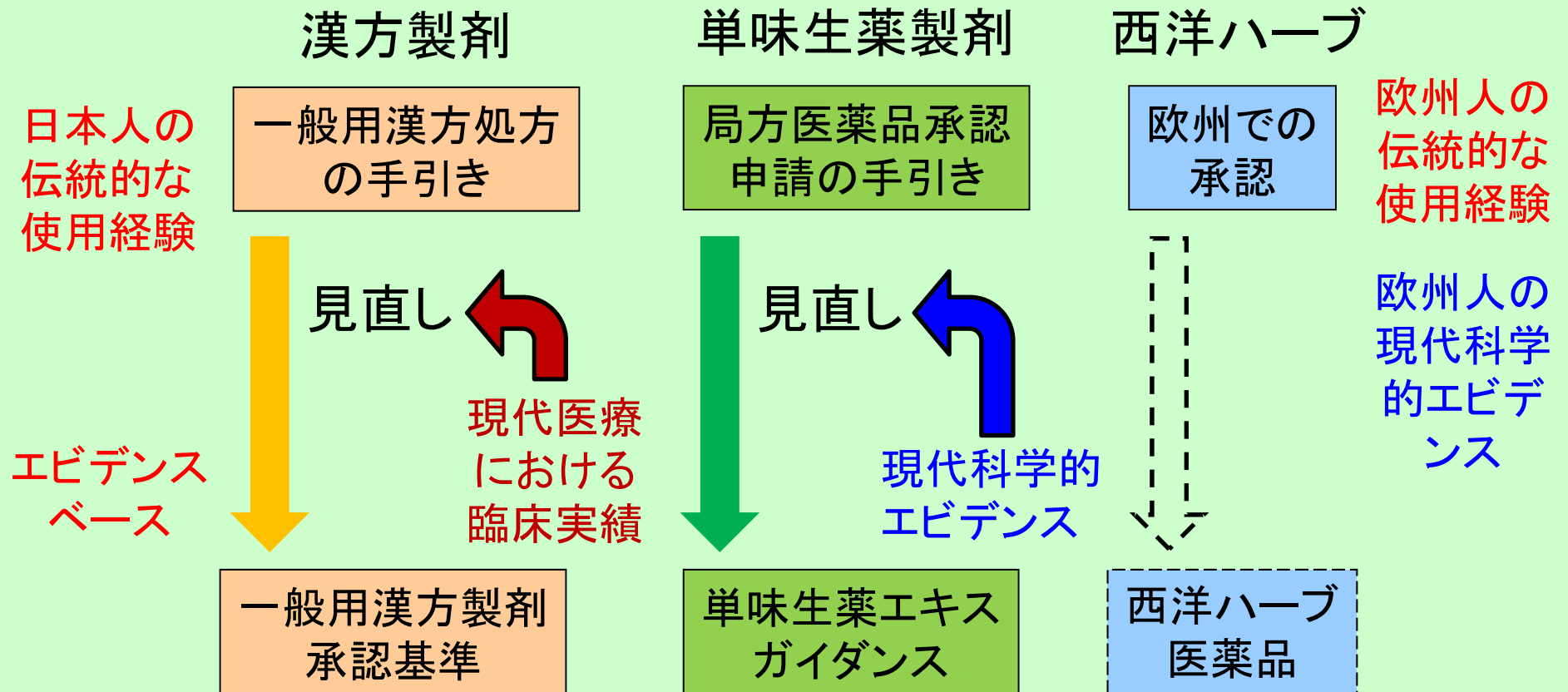
したがって、**認知症の予防又は治療に関する効能等は確認されていません。**

2 広告表現について

オンジ製剤の広告を行う際は、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律(昭和35年法律第145号)第66条第1項及び医薬品等適正広告基準(平成29年9月29日薬生発0929第4号厚生労働省医薬・生活衛生局長通知)の趣旨及び内容を踏まえ、以下の点に留意願います。

- (1)ガイダンス通知で示している科学的見地に基づかない作用機序、効能等の表現、販売名を組み合わせた表現(注2)により、**効能等が承認された範囲を超えると暗示させることは、厳に慎むこと。**
- (注2)「脳機能の活性化」、「脳神経細胞の増加や再生」、「脳全体が活性化する」、「既に忘れてしまった記憶をよみがえらせる」といった効能等を誤解させるような表現及び病人が服用する印象を与える表現。
- (2)**認知症の治療又は予防に用いる医薬品ではない旨の記載の付記又は標榜を必ず行うこと。**

欧州における伝統薬である西洋ハーブの 日本における医薬品としての開発



西洋ハーブの医薬品開発に資する運用通知

「外国において一般用医薬品として汎用されている生薬製剤を一般用医薬品として製造販売承認申請する際の取扱いについて」(抜粋)
(平成19年薬食審査発第0322001号厚労省医薬食品局審査管理課長通知)

外国(本邦と同等の水準にあると認められる承認の制度又はこれに相当する制度を有している国。以下同じ。)において一般用医薬品として汎用されている生薬製剤を一般用医薬品として製造販売承認申請する際の取扱い

- ◎ **申請区分**は、既承認の医薬品の有効成分として含有されていない有効成分を含有する「(1) 新有効成分含有医薬品」とする。
- ◎ **有効性の臨床試験**については、国内で承認申請を予定している生薬製剤と品質が同等と考えられる製剤を用いて、外国の審査当局に承認申請資料として提出された臨床試験成績又は、国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された臨床試験の論文で、承認の可否の判断が可能である場合がある。
- ◎ **安全性の臨床試験**については、日本人における安全性の確認を主たる目的とした臨床試験成績を提出する。

西洋ハーブを一般用医薬品として承認申請する場合の 区分(1)新有効成分含有医薬品

| 左欄 | 右欄 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|------------------------|----|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | イ | | | ロ | | | ハ | | | ニ | | | ホ | | | | | | へ | | | | | | | ト |
| | 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)新投与経路医薬品 | ○ | ○ | ○ | × | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | △ | △ | ○ | ○ | ○ | × | △ | ○ | ○ | × | △ | ○ | △ | △ | ○ | |
| (3)-①新効能医薬品 | ○ | ○ | ○ | × | × | × | × | × | × | ○ | × | × | △ | △ | △ | △ | × | △ | × | × | × | × | × | × | ○ | |
| (3)-②新剤形医薬品 | ○ | ○ | ○ | × | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | × | × | × | ○ | ○ | ○ | × | △ | × | × | × | × | × | × | ○ | | |
| (3)-③新用量医薬品 | ○ | ○ | ○ | × | × | × | × | × | × | × | × | × | ○ | ○ | ○ | × | △ | × | × | × | × | × | × | ○ | | |
| (4)要指導・一般用新有効成分含有医薬品 | ○ | ○ | ○ | × | × | ○ | △ | × | △ | × | × | × | △ | × | × | × | × | △ | × | × | × | × | △ | △ | ○ | |
| (5)-①要指導・一般用新投与経路医薬品 | ○ | ○ | ○ | × | × | ○ | △ | × | △ | × | × | × | △ | × | × | × | × | △ | × | × | × | × | △ | △ | ○ | |
| (5)-②要指導・一般用新効能医薬品 | ○ | ○ | ○ | × | × | × | × | × | × | × | × | × | △ | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | ○ | | |
| (5)-③要指導・一般用新剤形医薬品 | ○ | ○ | ○ | × | × | ○ | △ | × | △ | × | × | × | △ | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | ○ | | |
| (5)-④要指導・一般用新用量医薬品 | ○ | ○ | ○ | × | × | × | × | × | × | × | × | × | △ | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | ○ | | |
| (6)要指導・一般用新配合剤 | ○ | ○ | ○ | × | × | ○ | △ | × | △ | × | × | × | △ | × | × | × | × | △ | × | × | × | × | △ | × | ○ | |
| (7)-①類似処方一般用配合剤 | × | × | ○ | × | × | ○ | △ | × | △ | × | × | × | △ | × | × | × | × | △ | × | × | × | × | × | × | | |
| (7)-②類似剤形一般用医薬品 | × | × | ○ | × | × | ○ | △ | × | △ | × | × | × | △ | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | | |
| (8)その他の一般用医薬品(承認基準品目等) | × | × | ○ | × | × | ○ | △ | × | △ | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | | |

○添付、×添付不要、△個々の医薬品により判断

OTC医薬品として承認された西洋ハーブ

赤ブドウ葉乾燥エキス

チェストベリー乾燥エキス

ドイツ



〈効能・効果〉

軽度の静脈還流障害(静脈の血流が滞ること)による次の諸症状の改善: 足(ふくらはぎ、足首など)のむくみ、むくみに伴う足のだるさ・重さ・疲れ・つっぱり感・痛み

スイス



〈効能・効果〉

月経前の次の諸症状(月経前症候群)の緩和: 乳房のはり、頭痛、イライラ、怒りっぽい、気分変調

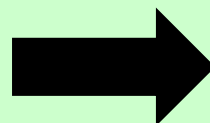
一元化された承認制度における医療用漢方製剤の承認

「医療用漢方製剤の取扱いについて」
(昭和55年6月25日薬審第804号通知別添)

「標準湯剤との比較試験に関する資料」
(昭和60年5月31日薬審二第120号通知別紙1)



伝統的に使用されてきた
医療用漢方製剤



148処方の漢方エキス製剤を
医療用医薬品として代替承認

- 有効性と安全性は、日本国内での長い臨床経験により担保
- 品質は、標準湯剤とエキス製剤の比較試験による同等性評価により確保

昭和60年以降

化学薬品を想定した一元的承認制度による承認審査へ

「医薬品の承認申請について」
(平成26年11月21日薬食発1121第2号通知)

「医薬品の承認申請に際し留意すべき事項について」
(平成26年11月21日薬食審査発1121第12号通知)
「医療用配合剤の取扱い」

30年以上
医療用
漢方製剤の
新規承認なし

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。

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 | ○○○ | ×○○ | ○○○ | ××× | ××××○× | ××××××× | × | ○ |

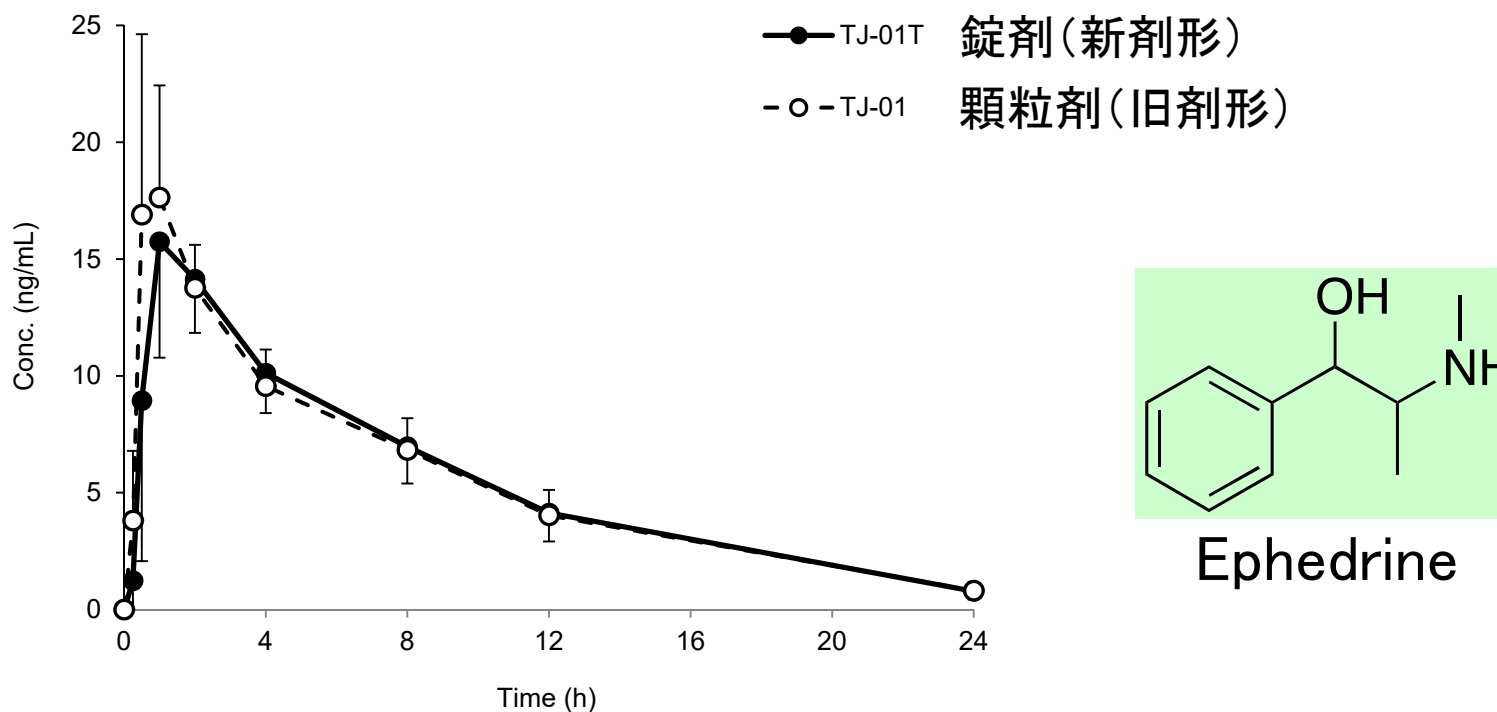
○添付、×添付不要、△個々の医薬品により判断

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]

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).

漢方処方での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).

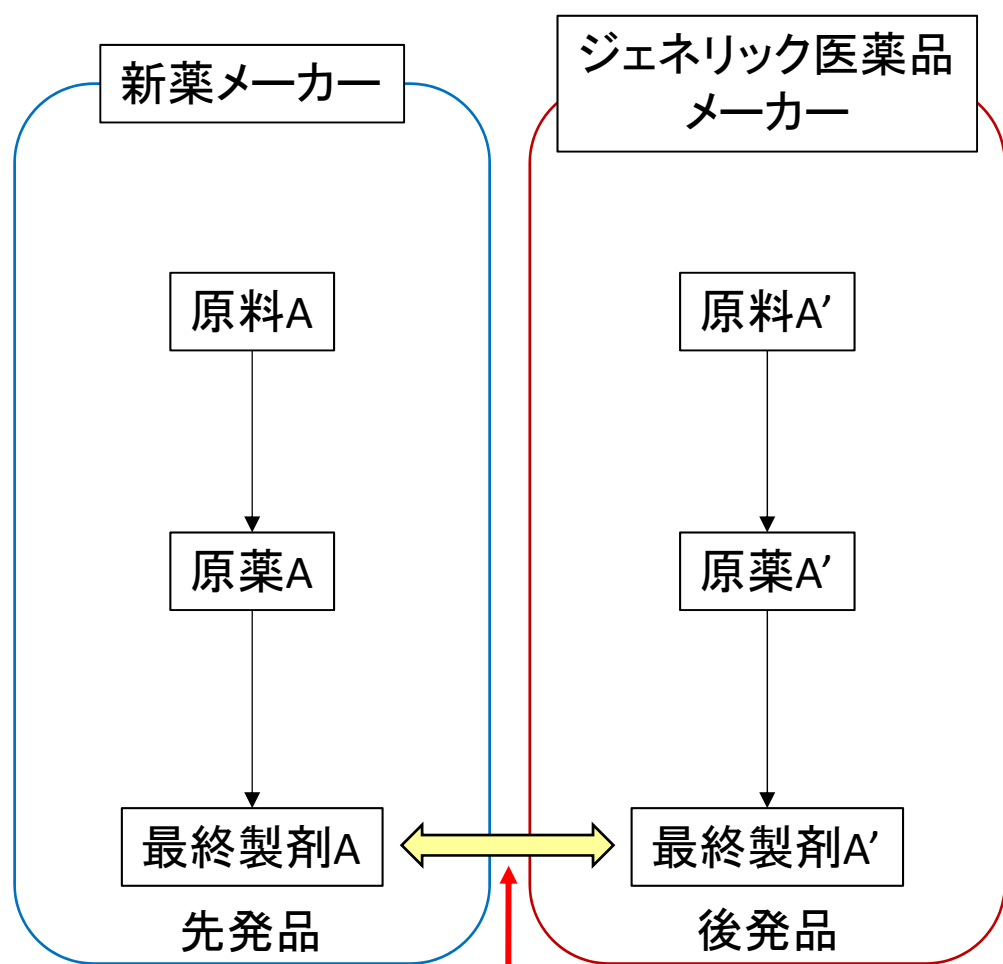
医療用漢方製剤の剤形追加に資する承認申請ガイドライン案 (医療用漢方製剤において剤形が異なる製剤の追加のための 生物学的同等性評価に関する基本的考え方)

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。

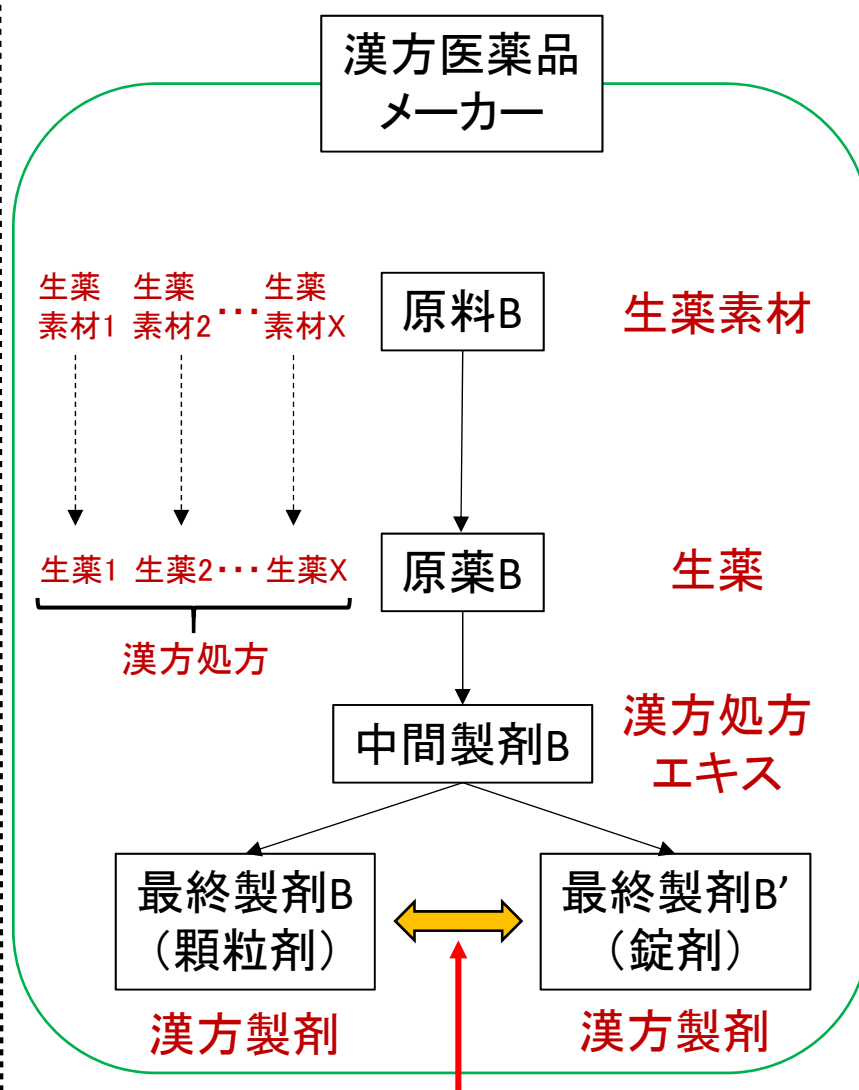
既存のガイドラインに従い、多成分系で低含量の天然物医薬品としての特質を勘案しつつ、医療用漢方製剤の剤形追加のための生物学的同等性評価をいかにして行うか、という命題に関する基本的考え方をまとめる。

- 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)



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

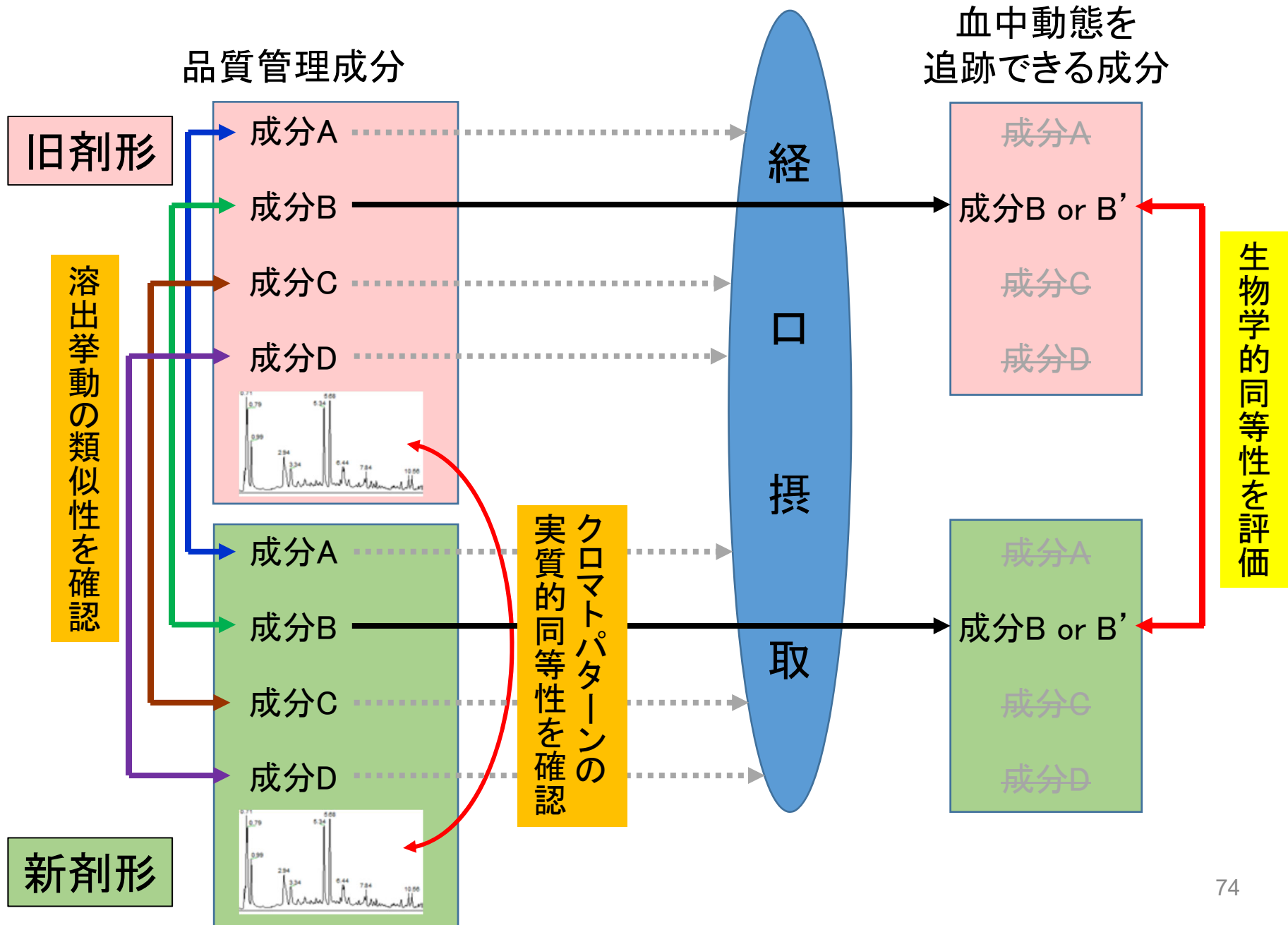


生物学的
同等性評価

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

溶出試験

生物学的同等性試験



講演の概要

生薬・漢方製剤に関する話題 ～過去・現在・未来

1. はじめに
2. 天然物医薬品の特徴
3. 公定書における天然物医薬品の標準化
 - ・ 日本薬局方(日局)
 - ・ 日本薬局方外生薬規格(局外生規)
4. 天然物医薬品の承認基準・ガイドライン等による標準化
 - ・ 一般用漢方製剤
 - ・ 一般用生薬製剤
 - ・ 西洋ハーブ医薬品
 - ・ 医療用漢方製剤
5. おわりに

漢方処方エキスの局方収載

第15改正(平成18年4月1日施行): 葛根湯、加味逍遙散、柴苓湯、大黃甘草湯、補中益氣湯、苓桂朮甘湯

第15改正第一追補(平成19年10月1日施行): 桂枝茯苓丸、半夏厚朴湯

第15改正第二追補(平成21年10月1日施行): 牛車腎氣丸、真武湯、八味地黄丸

第16改正(平成23年4月1日施行): 黃連解毒湯、柴胡桂枝湯、柴朴湯、芍藥甘草湯、十全大補湯、小柴胡湯、小青竜湯、釣藤散、麦門冬湯、無コウイ大建中湯、六君子湯

第16改正第一追補(平成24年10月1日施行): 当歸芍藥散、半夏瀉心湯

第16改正第二追補(平成26年2月28日施行): 乙字湯、葛根湯加川きゅう辛夷、大柴胡湯、麻黄湯

第17改正(平成28年4月1日施行): 加味帰脾湯、桃核承気湯、防已黄耆湯、防風通聖散、抑肝散

第17改正第一追補(平成29年12月1日施行): 五苓散

第17改正第二追補(令和元年6月28日施行): 呉茱萸湯

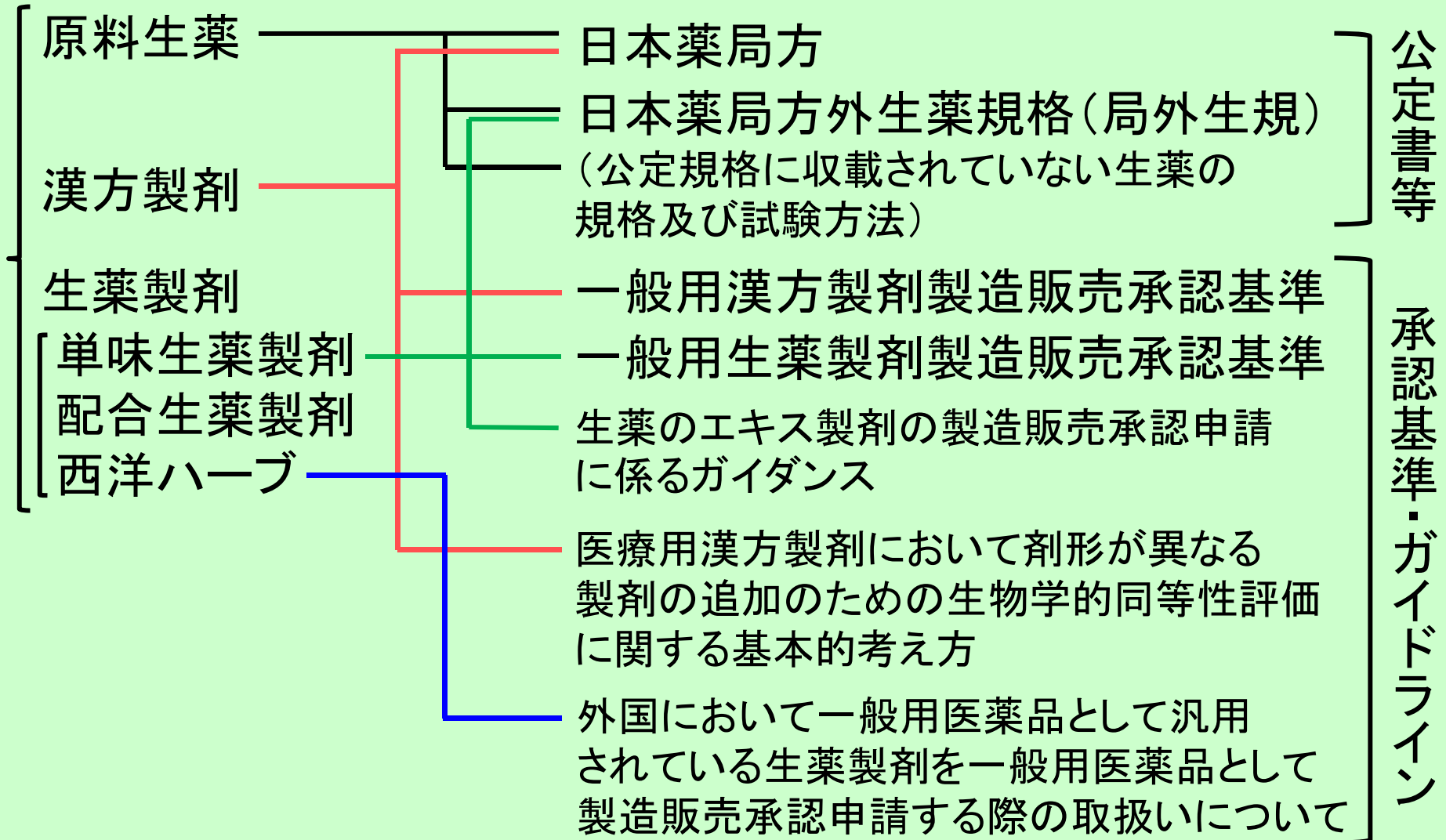
第18改正(令和3年6月7日施行): 温清飲、白虎加人參湯

(令和3年11月現在、37処方)

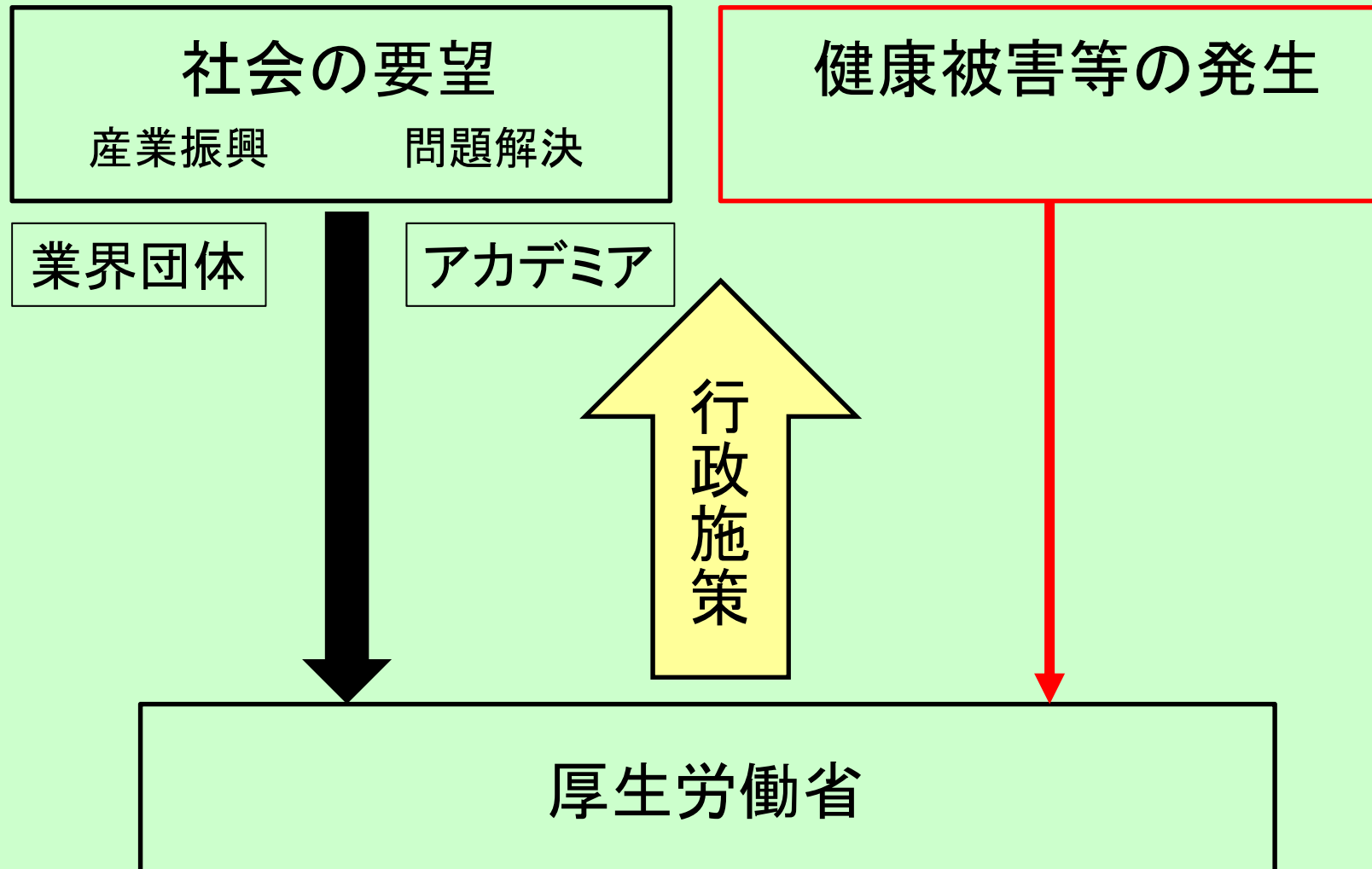
天然物医薬品の品質確保に資する公定書と承認基準等

天然物医薬品

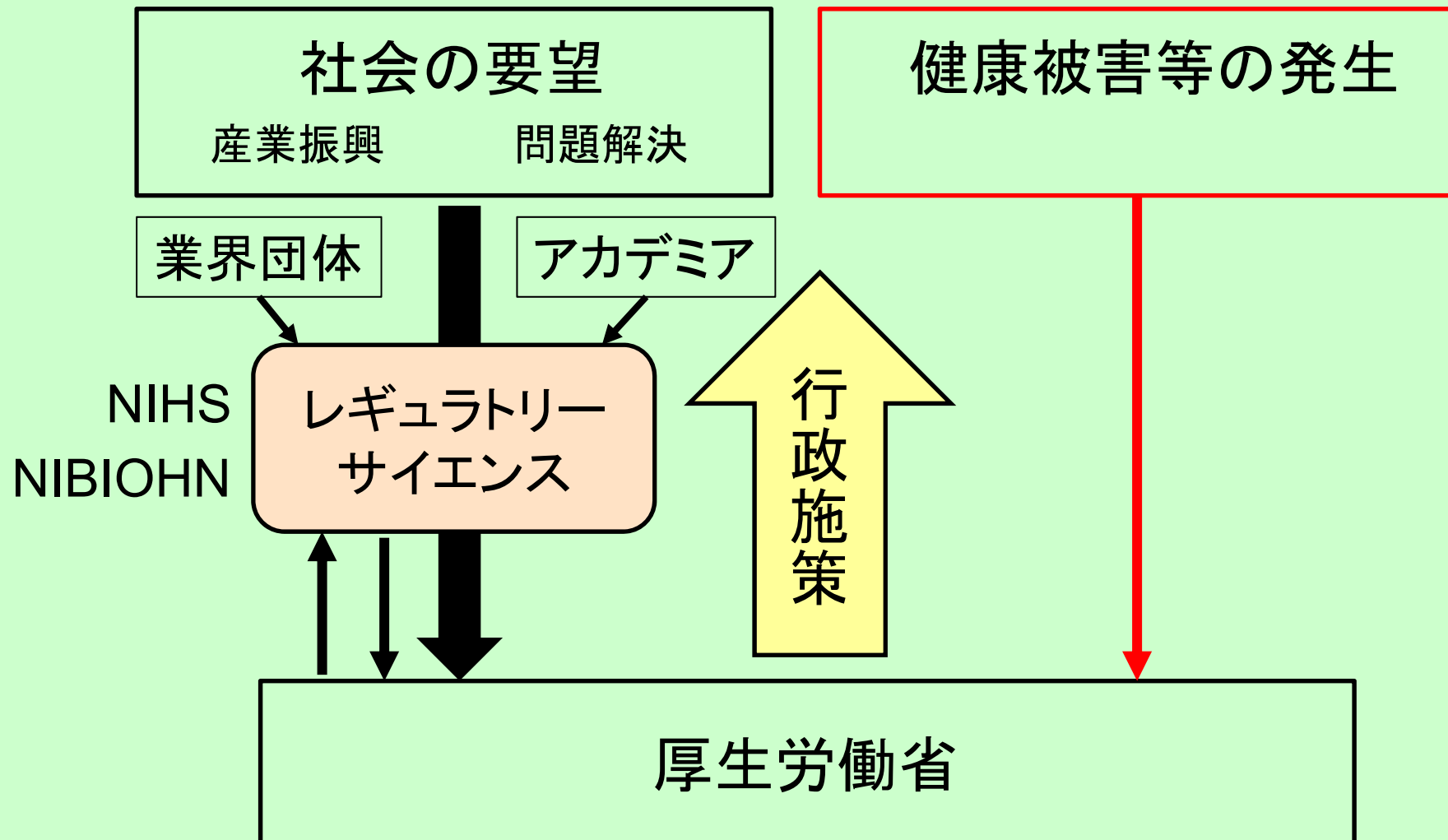
主な公定書・承認基準等



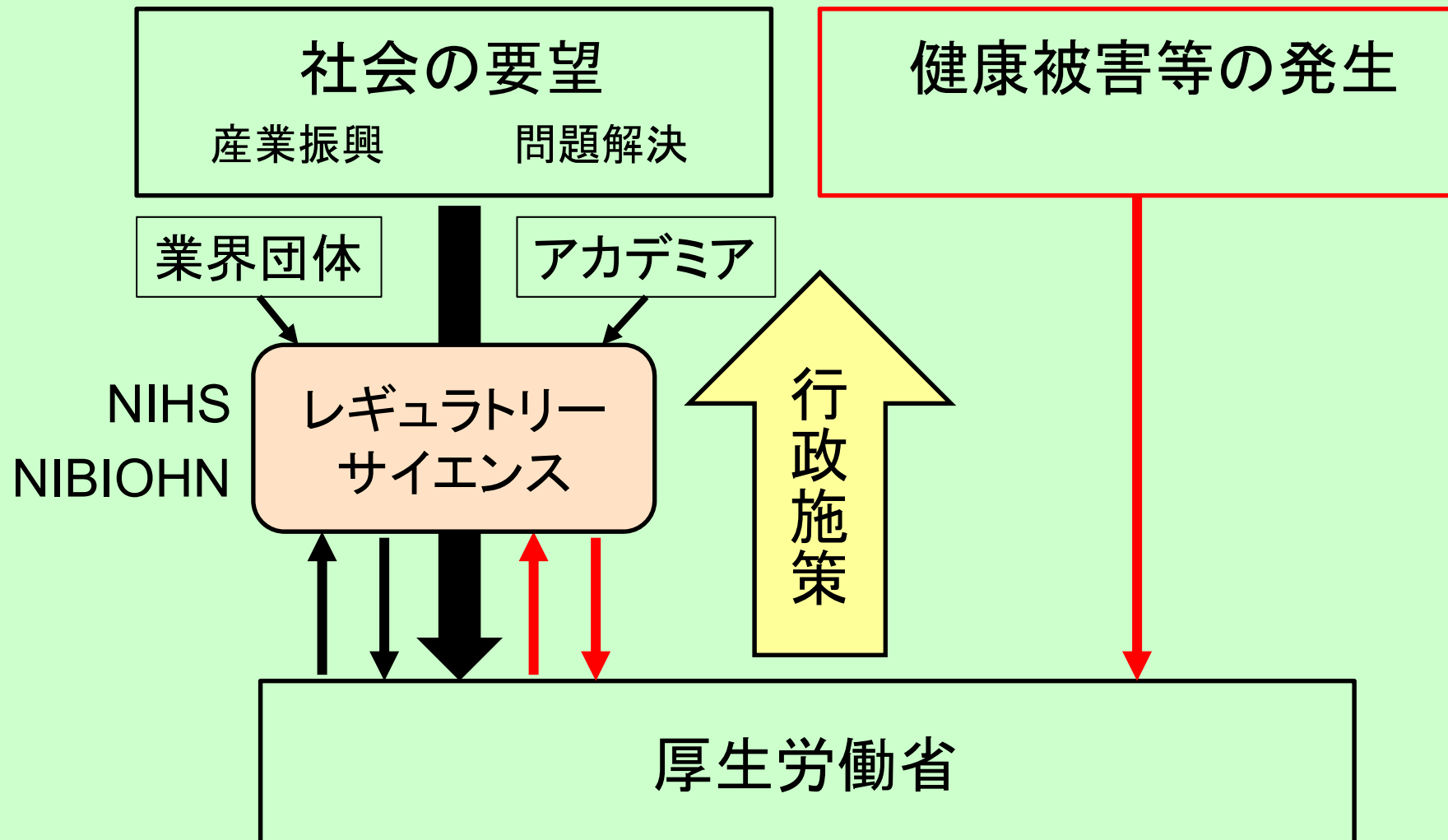
天然物医薬品の有効性、安全性及び品質の確保に 資するレギュラトリーサイエンス



天然物医薬品の有効性、安全性及び品質の確保に 資するレギュラトリーサイエンス



天然物医薬品の有効性、安全性及び品質の確保に 資するレギュラトリーサイエンス



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

生薬・漢方製剤に関する話題
～過去・現在・未来

日本生薬学会関西支部 令和3年度秋期講演会

「生薬に関する最近の話題」

WEB開催

令和3年11月5日