

天然物医薬品の標準化及び品質確保に資するレギュラトリーサイエンス

袴塚高志[#]

Regulatory science for standardization and quality assurance of natural medicines

Takashi Hakamatsuka[#]

Natural medicines are low-content and multi-component systems with large diversity. In consideration of this characteristic of natural medicines, Japan-specific policies for the standardization of natural medicines is to promote comprehensive standardization by reflecting the actual market situations. The Japanese Pharmacopoeia and the approval standards for over-the-counter drugs play a major role in the standardization of natural medicines in Japan. This article summarizes the contribution of regulatory science to the standardization of natural medicines in Japan.

Keywords: regulatory science, Kampo medicines, natural medicines, Japanese Pharmacopoeia, approval standard

はじめに

この数十年に我が国の天然物医薬品の標準化は顕著に進展し、天然物医薬品の品質確保に資する体制が強化され、医薬品開発に向けた基盤が整いつつある。本稿では、我が国の天然物医薬品の標準化がいかに進められてきたか、そこにレギュラトリーサイエンスがいかに貢献してきたかについて概説する。

1. 天然物医薬品の特徴

天然物医薬品は複雑系であり、すなわち多くの化学成分から構成され、かつ、多様性を有している。学術的には非常に魅力的な特性を持つが、標準化・規格化する立場からすれば極めて扱いづらい対象である。以下に、天然物医薬品に共通する特徴についてまとめる。

1-1. 多成分系としての天然物医薬品

天産物である生薬は数百から数千の化学成分から構成され、活性を発揮する有効成分が複数存在する。複数の

生薬の配合により製造される漢方製剤・生薬製剤であれば、さらに多くの化学成分から構成されることになり、多くの場合に単一の有効成分から構成される化学薬品と対照的である。概算すると、化学薬品と天然物医薬品の1日服用量中に含まれる化学成分の分子の数はほぼ変わらない桁数となるが、化学薬品においてはその分子数が単一の成分で構成されるのに対して、天然物医薬品はその分子数を数万種類の化学成分で分け合うことになるため、個々の化学成分あたりで考えると極めて低含量ということになる。後述するが、この低含量かつ多成分から構成されるという天然物医薬品の特徴が、その標準化、あるいは、承認審査における同等性評価を格段に難しいものとしている。

1-2. 天産物としての多様性

多成分系であることに加えて、天産物としての多様性（バラツキ）を有することが天然物医薬品の顕著な特徴である。同じ名称の生薬であっても、形状や含有する成分の組成（組み合わせと含量比）が完全に一致するものは存在しない。これらの多様性は、産地などの地勢的要因、土壌・気象などの環境的要因、収穫年・季節などの時間的要因、基原動植物の遺伝的要因、栽培条件・加工条件などにより生じるため、天産物である限り避けることができない。その中で、同一の生薬であると判定し得る範囲を規定することが公定書の役割であり、生薬の標準化作業の第一歩となる。

[#] To whom correspondence should be addressed:

Takashi Hakamatsuka; Division of Pharmacognosy, Phytochemistry and Narcotics, National Institute of Health Sciences, 3-25-26 Tonomachi, Kawasaki-ku, Kawasaki City, Kanagawa 210-9501, Japan
Tel.: +81-44-270-6518, Fax: +81-44-270-6519; E-mail: thakama@nihs.go.jp

1-3. 伝統的医薬品としての多様性

我が国における天然物医薬品の多くは伝統的医薬品であるため、古典に収載された処方先発品に該当し、一方、現在流通している製品はすべてが後発品ということになる。我が国の伝統医学である漢方医学が国内に普遍化していった数百年あるいは千年を超える歴史の中で、いくつかの流派が生まれ、同名の処方であっても流派毎に若干の多様性が生じている。現代の漢方製剤メーカーは、このいずれかの流派の処方内容に基づいて漢方製剤の薬事承認を得ているため、同名の漢方製剤であっても、原料生薬の配合割合が若干異なることは珍しくない。さらに、原料生薬の仕入れ先がメーカー毎に異なる可能性を考えると、前項で述べた天産物としての多様性がここに加わり、市場に流通する天然物医薬品は複合的な多様性を包含することになる。

2. 天然物医薬品の公定書における標準化

我が国における天然物医薬品に関する公定書は、日本薬局方（日局）及び日本薬局方外生薬規格（局外生規）である。以下に、我が国における天然物医薬品の公定書による標準化の考え方と日局及び局外生規の相違点について述べる。

2-1. 我が国における天然物医薬品標準化の考え方

一般に、化学薬品の日局収載は、先発医薬品に固有の規格が規定され、先発品メーカーを中心として収載原案が作成される。一方、漢方製剤の標準化においては、数百年の歴史の中で生じた諸派の多様性をいかに扱うかがポイントとなる。国により薬事承認されている諸派の処方内容は、長年の使用経験によりそれぞれに安全性と有効性が担保されているため、どれか1つの流派の処方内容に統一化することは難しい。そこで、漢方製剤の日局収載においては、市場実態を反映した包括的な標準化が進められる¹⁾。このため、特定のメーカーが主導して収載原案を作成するのではなく、業界団体が作成する形となっている。この標準化工程は、まさに社会の実態と規制・制度を橋渡しするレギュラトリーサイエンスと言える。漢方処方エキスが日局に収載されたのは第15改正日本薬局方（15局）からであるが、この様式の標準化方針を打ち立てたことは、15局当時の日局原案検討委員会の慧眼であり、最終的にそれを認めた厚生労働省の英断であると思われる。天然物医薬品であっても化学薬品と同様に統一的な標準化を目指す国もあり、これはその国の歴史、文化、政治に根差すものであるため、何が正解であるか議論しても結論を得ることは難しい。

2-2. 日局における天然物医薬品の標準化

薬機法の第8章「医薬品等の基準及び検定」に第41条として「日本薬局方等」の条項があり、その第1項に『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』と規定されている通り、日局は、我が国の医薬品の品質を保証し、医薬品たる基準を明確化させた法令（厚生労働省告示）である。近年、日局は5年毎の大改正が通例となり、さらに、その間に2回の追補が公布される。最新版は2021年6月に公布された第18改正日局であり、生薬関連品目は326品目が収載されている。

現在の局方改正に係る審議体制は、厚生労働省薬事・食品審議会の日本薬局方部会と医薬品医療機器総合機構の日本薬局方原案検討委員会により構成されている。原案検討委員会には様々な専門性を持つ委員会が設置され、生薬、漢方製剤、生薬製剤等の局方収載に関する検討は生薬等委員会が担当する。生薬等委員会はさらに、新規収載品目に係る事項を主に扱う生薬等（A）委員会と、既収載品目の改正及び生薬総則や一般試験法等の生薬全体に関する方針等を扱う生薬等（B）委員会に分かれている。さらに、日本医療研究開発機構（AMED）の研究事業の一環として、原案検討委員会の枠外にいくつかの研究班・ワーキンググループが組織されている。これらの生薬等委員会及び研究班・ワーキンググループは、大学、研究機関、産業界の専門家により構成され、業界団体における専門委員会と緊密に連携しつつ日局の原案作成に向けた検討が進められている。国立衛研生薬部は、これら委員会及び研究事業に座長・専門委員及び代表研究者・分担研究者として参画し、天然物医薬品の日局における標準化を主導的に推進している。

また、日局各条の確認試験や定量法の設定においては、化学医薬品の場合は活性本体の理化学的特性に基づいた赤外吸収スペクトルや紫外可視吸収スペクトルで確認し、活性本体そのものを定量することが可能であるが、多成分系である生薬の場合は、多くの成分の中から当該生薬を代表し得る「指標成分」を選択し、その化合物を対象とした確認試験や定量法を行う。指標成分は、可能な限り当該生薬に特徴的な有効成分が選ばれるべきであるが、低含量の多成分系の中から目的成分を特異性高く検出できる分析法を確立すること自体が簡単ではなく、そもそも有効成分が特定できていない場合もあるため、特徴的でも有効性のマーカーでもなく、単に品質管理に資するマーカーが指標成分として選ばれる場合もある。

一方、指標成分を化学合成することも天然より単離することも難しく、あるいは、混合物の状態から単離して

しまうと不安定となる性質を持つ等の理由がある場合は、その指標成分を含有する生薬自体を試薬として設定することもある。現在のところ「シャゼンシ」及び「ゴシツ」が薄層クロマトグラフィー（TLC）用試薬として一般試験法に規定されている。ここでは、TLC用試薬としての生薬より調製した標準溶液と、被検体である生薬あるいは漢方処方エキスから調製した試験溶液の成分プロファイルをTLCにて比較し、標準溶液由来の指標成分のスポットと色調及びRf値が等しいスポットを試験溶液に検出することをもって確認する。

さらに、1-2項にて述べたように、天然物医薬品には天産物としての多様性があるため、日本薬局方における生薬の成分含量規格は、化学薬品に見られる狭い幅規格ではなく、「〇〇%以上」「〇〇mg以上」という形で下限値が設定されている。ただし、ブシにおけるアコニチンアルカロイドのように、安全性に特に配慮すべき成分については上限も設定されている。一方、原料でなく製品では、医薬品としての有効性及び安全性を確保するために、一定範囲内に有効成分を収めることが特に重要であることから、漢方処方エキスにおいては定量指標成分の含量規格が下限値ではなく、原則的に3倍幅の幅規格で規定されている。3倍幅は化学薬品の分野から見れば広いと感じるであろうが、原料である生薬における成分含量のバラツキが10倍を超えることもある天産物の特性を考慮するならば、十分に制御された規格幅と言える。

2-3. 局外生規における天然物医薬品の標準化

天然物医薬品に関する公定規格として、薬機法に基づいて医薬品の規格を定める日局のほか、厚労省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知により定められる局外生規がある。局外生規は、日局に収載されていない常用生薬の品質規格として、1978年に初めて発出された。1986年に大改訂されて以来、長らく目立った改訂は無かったが、2012年以降は改訂が再開され、3年毎のペースで大改訂が行われている。最新の改訂版は薬生薬審発1214第1号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知において2018年に発出された局外生規2018であり、83品目が収載され、後に、技術情報を付した和英対訳版も出版されている²⁾。局外生規の医薬品各条における設定項目は、基本的に日局と共通であるが、鏡検の記載と定量法及び成分規格の設定が必ずしも求められないところに相違点がある。局外生規における生薬の標準化における原則的な方針は日局と同様である。ただし、日局に収載されるものは「我が国における保健医療上重要な医薬品」とされているが、局外生規は医薬品としての流通がない品目も今後流通することが予測されるものと

して収載可能であり、日局レベルでの標準化が難しい品目の受け皿として重要な役割を担っている。局外生規の改訂を再開させた厚生労働省の決断は、我が国の天然物医薬品の標準化において画期的なことであったと言える。局外生規に関する審議の場は、医薬品審査管理課長が設置する日本薬局方外生薬規格検討連絡会議であり、そこでは、日本薬局方外生薬規格作成ワーキンググループにおいてあらかじめ検討された原案をもとに審議が行われる。国立衛研生薬部は、連絡会議及びワーキンググループに座長及び委員として参画して議論を主導すると共に、ワーキンググループでは事務局を担っている。

3. 天然物医薬品の承認基準等による標準化

概ね単一成分の化学薬品を想定して構築されている現在の薬事制度において、複雑系である天然物医薬品の新規承認を得ることは簡単ではない。一方、承認基準に収載された一般用医薬品の製造販売承認申請は、最も要求事項の少ない申請区分（8）において行われるため比較的ハードルが低く、勢い承認基準に収載された処方内容への収束が進み、市場の標準化が進むこととなる。ここでは、一般用の漢方製剤及び単味生薬製剤の承認基準の概要について述べる。

3-1. 一般用漢方製剤の承認基準

従来、一般用漢方製剤の承認審査は、1972年より1974年にかけて、当時の厚生省より公表された一般用漢方処方210処方の承認審査内規（旧基準）を基準とし、1975年にその解説書として厚生省薬務局監修のもとに出版された「一般用漢方処方の手引き」を参照しつつ行われてきた。これに対して、21世紀に入り、厚生労働科学研究班にて「一般用漢方処方の手引き」の見直し作業が進められ、参考文献の再調査、参考文献の記載に基づく成分・分量、用法・用量、効能・効果の変更あるいは追加、そして、疾病構造の変化等に対応した追加・削除処方の選定が行われた。研究班は、国立衛研生薬部が主導し、関連学会（日本東洋医学会、和漢医薬学会、日本生薬学会、日本薬剤師会）に所属する医師、薬剤師、及び、日本漢方生薬製剤協会から班員を迎えて開催された。その検討結果を受けて薬事・食品衛生審議会一般用医薬品部会における審議が進み、まず、旧基準収載の処方の見直しについて了承され、2008年9月30日の薬食審査発第0930001号通知において「一般用漢方製剤承認基準」が制定された。その後、計3回の改正を経て、最終的に2012年8月30日の薬食審査発第0830第1号通知において294処方からなる新基準が発出され、さらに、解説書の「新一般用漢方処方の手引き」³⁾も2013年9月に出版されている。

新基準は81品目の新規処方を含み、真武湯、四逆湯等の21処方の附子製剤が新たに収載されると共に、現代における疾病構造の変化に対応した、旧基準には無い効能・効果を有する処方が収載されている。例えば、目に関する効能・効果として、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）、等の効能・効果が注目に値する。この一連の改正によって課長通知という正式な行政文書として一般用漢方製剤の承認基準が発出されたことは、薬事制度上の大きな進歩であり、数百年あるいはそれ以上の使用経験によってその安全性と有効性が担保されているものの、現代の薬事制度では簡単に承認を得ることができなかった処方について、新製品としての開発、あるいは、新しい効能を強調した製品を開発する道を開くこととなった。2017年3月には、薬生発0328第1号厚生労働省医薬・生活衛生局長通知として「一般用漢方製剤製造販売承認基準について」が発出され、一部の漢方処方について製造販売承認の権限が都道府県知事に委任されることとなり、一般用漢方製剤が国民の健康の維持・増進に不可欠な医薬品として定着した査証が得られることとなった。

3-2. 一般用単味生薬製剤の承認基準

一般用の単味生薬製剤の承認審査においては、従来、1980年に発出された「局方医薬品承認申請の手引き」（局方手引き）が承認審査内規として扱われてきた。局方手引きには、煎じ薬あるいは末として服用する33品目の生薬が収載されていたが、現代の生薬製剤はエキス製剤としての流通が主流であるため、煎剤・末に関する承認内規をエキス製剤の承認審査に適用するためには、煎剤とエキス剤の同等性を示すためのブリッジングガイドラインが必要とされていた。そこで、国立衛生薬部が主導して、ヒューマンサイエンス財団の政策創薬総合研究事業において産官学共同研究班を組織し、後に厚生労働省研究班へと引き継ぎ、科学的エビデンスの調査結果を基礎とした局方手引きの見直し（効能効果の読み替え、新しい効能効果の追加、新規生薬の追加）とブリッジングガイドライン案の作成を行った。この研究成果を基礎として、2015年12月に薬生審査発1225第6号厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課長通知として「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」が発出された。本ガイダンスに従い、「中年期以降の物忘れの改善」を効能効果とするオンジ製剤が開発される等、天然物医薬品市場の活性化に貢献するものとなった。さらに、2017年12月には、薬生発1221第4号厚生労働省医薬・生

活衛生局長通知として「一般用生薬製剤製造販売承認基準について」が発出され、一部の単味生薬製剤について製造販売承認の権限が都道府県知事に委任されることとなった。

3-3. 医療用漢方製剤の承認申請に関するガイドライン

前2項において述べた一般用の天然物医薬品の承認基準は、伝統的使用により担保された有効性と安全性に基づき、長年使用されてきた処方内容を継承する方向で定められたものである。一方、本項で述べる承認申請の考え方は、長年使用されてきた処方内容を基礎として、現代のニーズに合致した剤形や配合へ発展させるためのガイドラインに相当する。

現在、148処方の漢方製剤が医療用医薬品として保険適用の対象となっているが、これは、1980年代に、長年の使用経験に裏打ちされた有効性及び安全性の保証を根拠として、品質確保のための承認書案件の整備を条件に、逆スイッチ（一般用から医療用へのスイッチ）の形で含有成分のADME（吸収、分布、代謝、排泄）や有効性の臨床試験の成績等の提出なしに医療用医薬品として承認されたものである。これ以降の承認申請については、化学薬品を想定した薬事承認制度において、化学薬品と同じ要件を課されることとなり、医療用医薬品として新たに天然物医薬品の承認を得る、あるいは、既承認の品目の承認要件を変更する（剤形変更、配合変更、用量変更など）という薬事手続きは極めて困難な状況となった。実際に、この30年以上、新規の医療用漢方製剤の薬事承認は生まれていない。しかし、嵩高い顆粒剤を錠剤やゼリー剤への変更する（剤形追加）、賦形剤の量を減らす（配合変更）、乳糖不耐性の患者に対して乳糖以外の賦形剤へ変更する（配合変更）などの強い要望が臨床現場及び患者より寄せられていることは事実である。また、現在付与されている効能・効果に対して、日々の臨床経験や現代科学的なエビデンスの集積、あるいは古典的な考察により新たな効能・効果を付与して、保健医療の範囲内で使用できるようになれば（効能追加）、漢方製剤の臨床応用の幅はさらに広がるものと思われる。

この現状を打破するには、天然物医薬品を既存の薬事承認制度の俎上に載せるまで導くガイドラインを策定することが肝要であり、この考え方の下、AMEDにおける研究事業の一環として、医療用漢方製剤の剤形追加に資する生物学的同等性評価に関するガイドライン案の策定が進められ、その研究成果を基にして、2021年7月に厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡として「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」

が発出された。今後、この基本的考え方を基礎として、より使いやすい剤形の医療用漢方製剤の開発が進むことが期待される。また、引き続き、配合変更、効能追加に資するガイドラインの策定に関する検討が求められる。

4. おわりに

天然物医薬品は天産物由来であるため多成分系で多様性を有し、その品質確保を目的とした標準化は簡単なことではない。一方、漢方製剤はわが国の伝統医学の結晶であり、実際に我が国の医師の9割が臨床現場にて治療に適用している⁴⁾。天然物医薬品に特有の状況を十分に考慮し、化学薬品の扱いを想定している公定書や薬事制度の枠を逸脱することなく、現時点で可能な限りの標準化及び品質確保を進めることは、レギュラトリーサイエンスが果たすべき役割の最たるものと言える。天然物医薬品の有効成分の全貌や多成分の複雑系による作用機序

は、今後、徐々に解明されていくものと思われるが、科学技術の発展に伴い、その時代に実施可能な標準化と制度設計のあり方について検討し、社会に問うことが天然物医薬品のレギュラトリーサイエンスに携わる者に課された命題であり、今後のさらなる展開に期待する。

5. 引用文献

- 1) 袴塚高志：日本薬局方における生薬の標準化, YAKUGAKU ZASSHI, 140 : 783-788 (2020)
- 2) 局外生規2018出版検討会編：和英対訳日本薬局方外生薬規格2018 (付・技術情報), 薬事日報社, 東京, 2020.
- 3) 合田幸広, 袴塚高志編：新一般用漢方処方の手引き, じほう社, 東京, 2013.
- 4) 日本漢方生薬製剤協会：漢方薬処方実態調査2011, <https://www.nikkankyo.org/serv/serv1.htm>