

2019年度衛研シンポジウム

－ 医薬品・医療機器分野における品質・安全性評価法の最前線 －
国立医薬品食品衛生研究所共用会議室
令和元年7月30日

天然物医薬品の品質・安全性確保 に資する評価法の開発

袴 塚 高 志

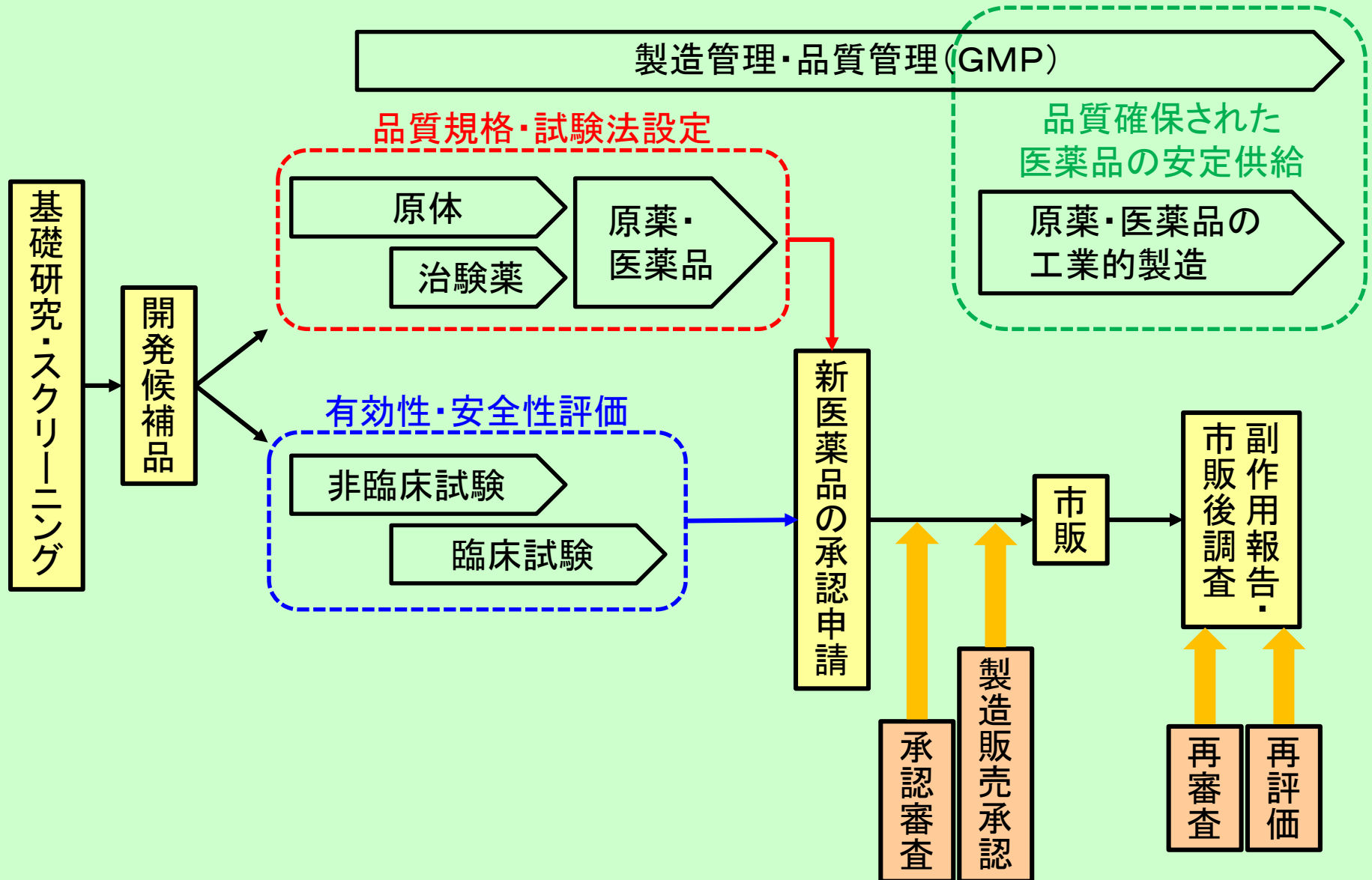
国立医薬品食品衛生研究所生薬部

講演の概要

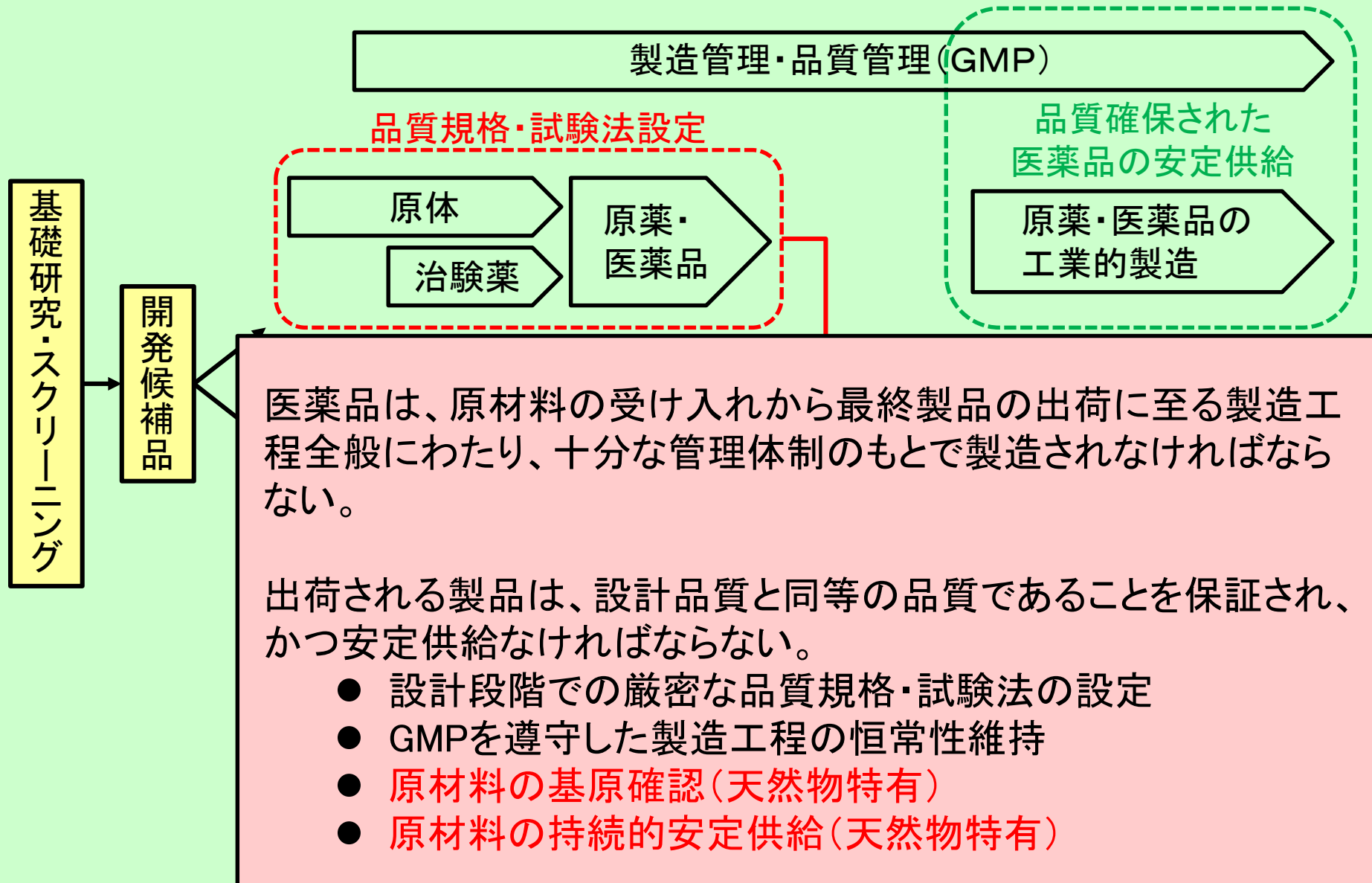
－医薬品・医療機器分野における
品質・安全性評価法の最前線－
天然物医薬品の品質・安全性確保に資する評価法の開発

1. 医薬品開発における品質・安全性確保
2. 天然物医薬品に特異的な品質確保
3. 日本薬局方における天然物医薬品の品質規格
4. 新しい品質評価法を取り入れた日本薬局方生薬部門の改正
5. おわりに

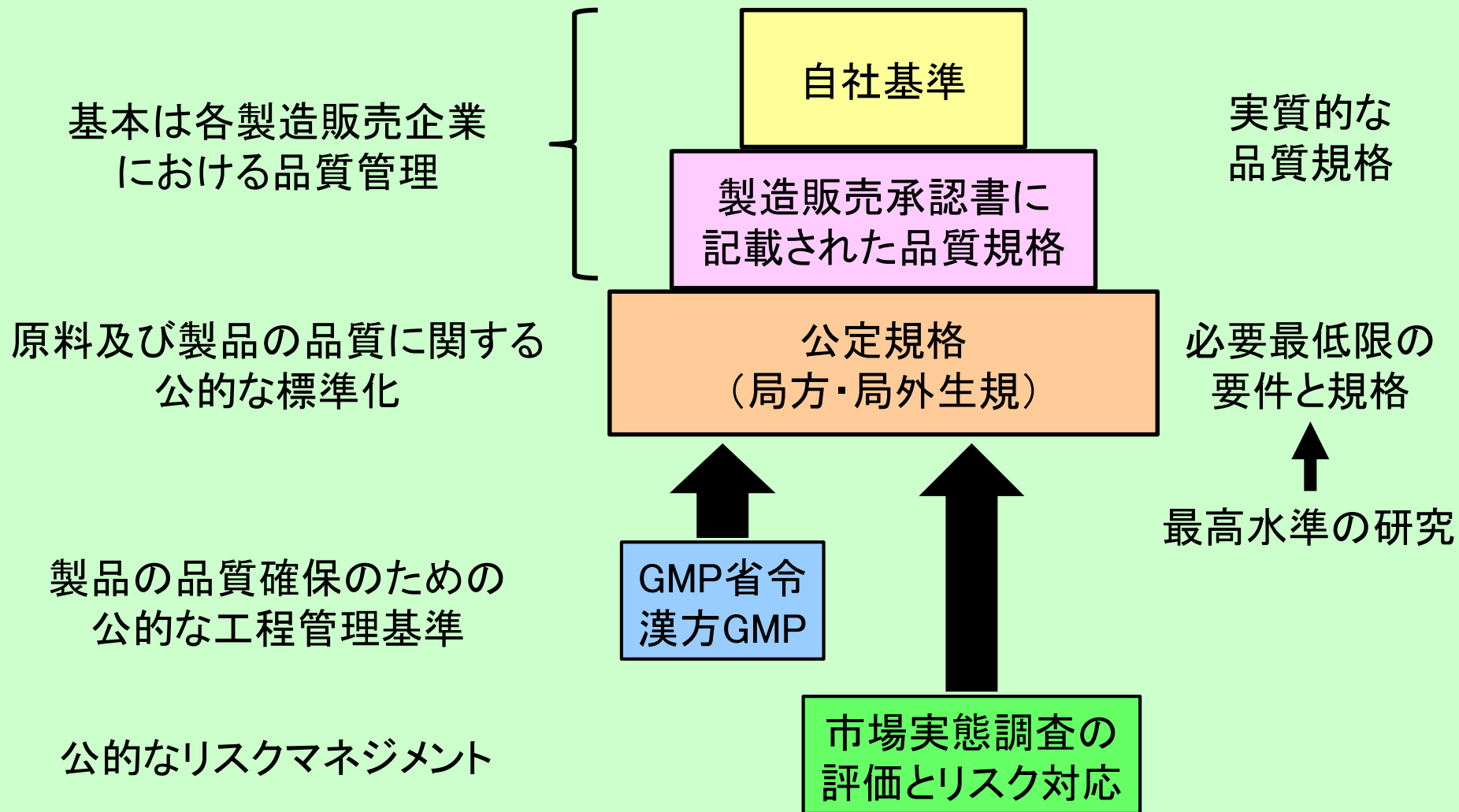
新医薬品開発の標準的プロセス



既承認の医薬品の品質確保と安定供給



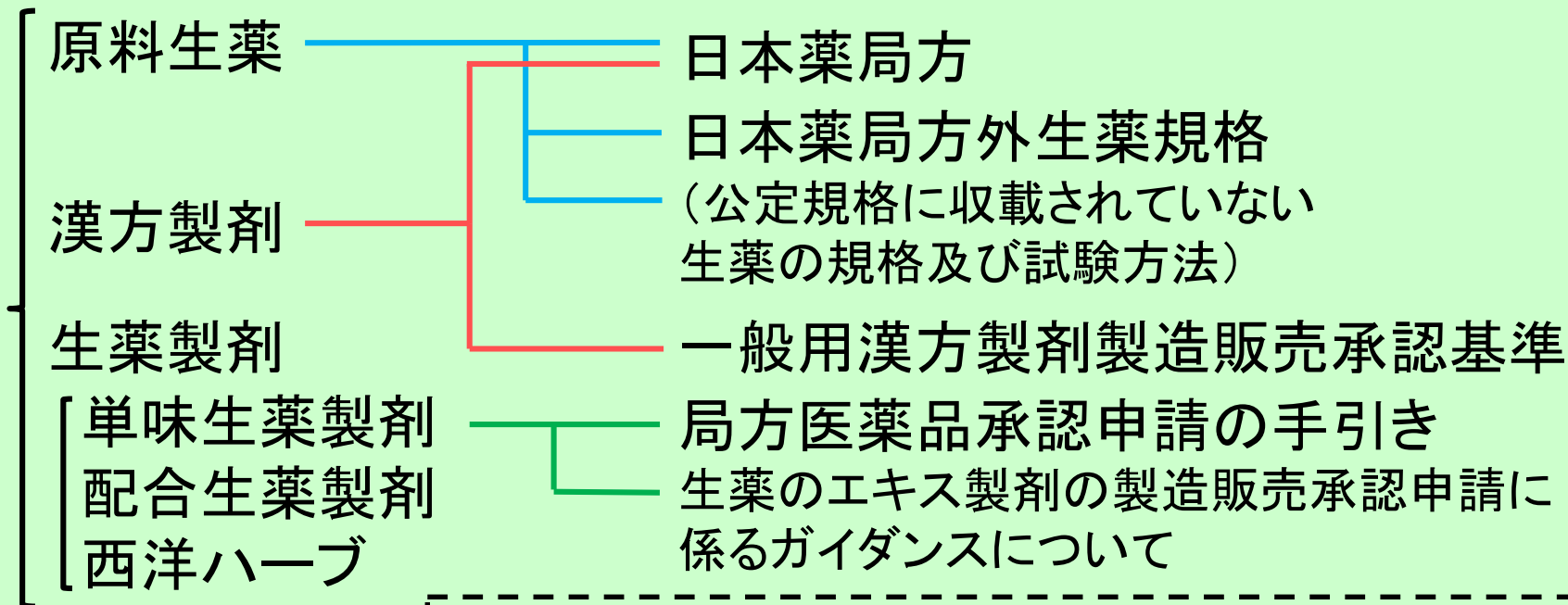
既承認の漢方製剤の品質確保と安定供給



天然物医薬品に関わる主な公定規格と承認基準

天然物医薬品

主な公定規格・承認基準



主な運用基準・ガイドライン

- 食薬区分、一般用医薬品リスク区分
- 医療用配合剤の取り扱いについて(薬審第804号)
- 医療用漢方エキス製剤の取扱いについて(薬審二第120号)
- 西洋ハーブ通知(薬審第0322001号)
- 医薬品製造販売指針、生薬及び漢方生薬製剤GMP

天然物医薬品に関わる主な公定規格と承認基準

天然物医薬品

主な公定規格・承認基準

原料生薬

日本薬局方

日本薬局方外生薬規格
(公定規格に記載されていない
生薬の規格及び試験方法)

漢方製剤

一般用漢方製剤製造販売承認基準

生薬製剤

単味生薬製剤

局方医薬品承認申請の手引き

配合生薬製剤

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

西洋ハーブ

主な運用基準・ガイドライン

食薬区分、一般用医薬品リスク区分

医療用配合剤の取り扱いについて(薬審第804号)

医療用漢方エキス製剤の取扱いについて(薬審二第120号)

西洋ハーブ通知(薬審第0322001号)

医薬品製造販売指針、生薬及び漢方生薬製剤GMP

講演の概要

－医薬品・医療機器分野における
品質・安全性評価法の最前線－
天然物医薬品の品質・安全性確保に資する評価法の開発

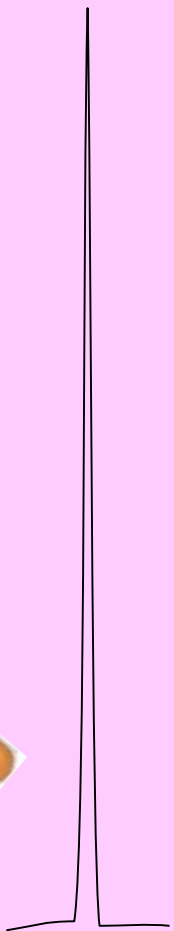
1. 医薬品開発における品質・安全性確保
2. 天然物医薬品に特異的な品質確保
3. 日本薬局方における天然物医薬品の品質規格
4. 新しい品質評価法を取り入れた日本薬局方生薬部門の改正
5. おわりに

天然物医薬品の特徴

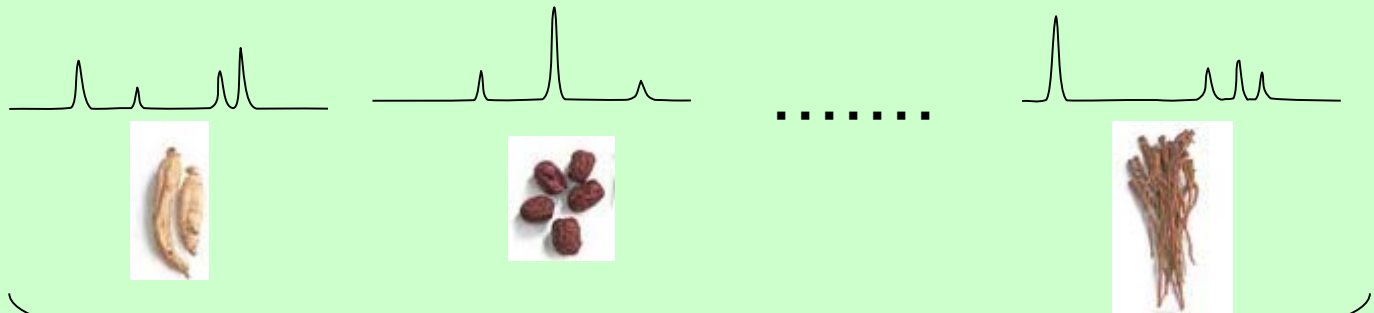
- 多成分系
- 多様性
 - 天然物の本質としての多様性
 - 伝統的医薬品としての多様性
 - 国際的多様性

多成分系としての天然物医薬品（例：漢方薬）

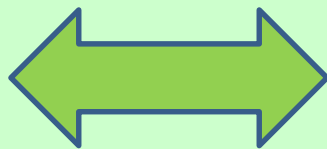
化学薬品
（単一の高含量成分）



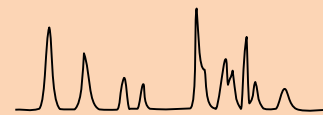
個々の生薬の成分パターン
（それぞれが数百種類の成分を含有）



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

天然物の本質としての多様性

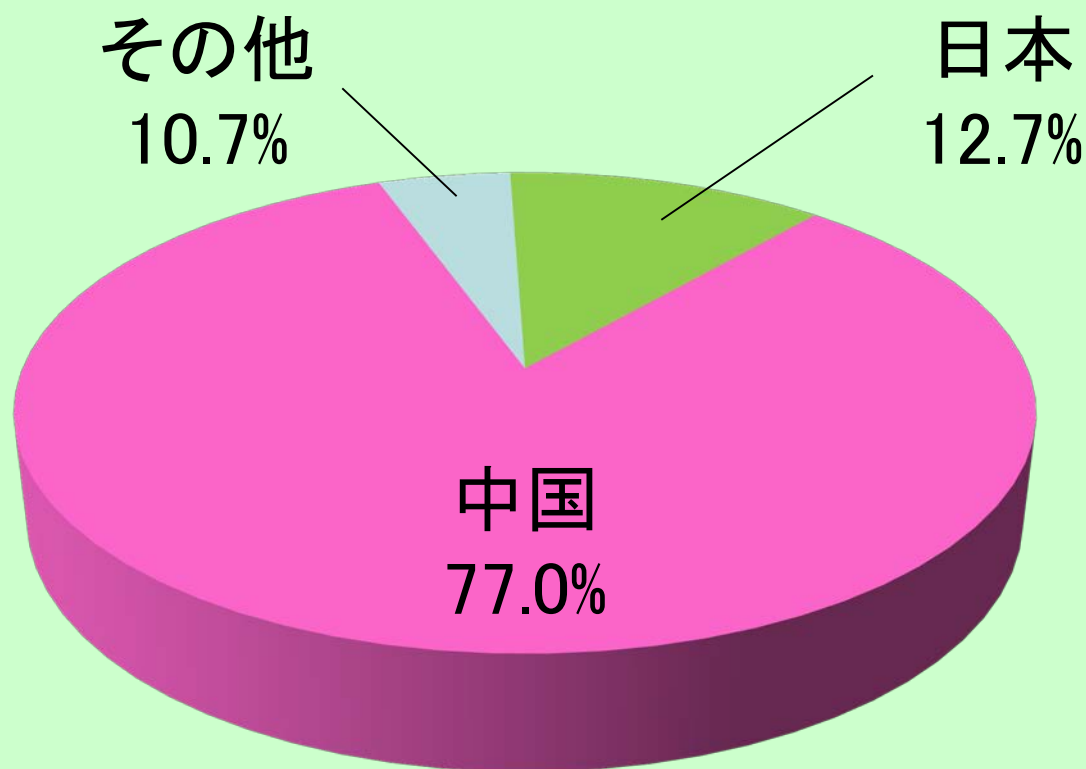
品種は異なるが、いずれもイチゴ
同じ品種の中ですら、同じ形のものはない
品種が同じでも、産地が異なれば出来(性状、成分組成)が違う
品種と産地が同じでも、昨年のもので今年のものでは出来が違う
品種と産地と生産年が同じでも、生産者の世話の具合により出来が違う



天然物の本質としての多様性

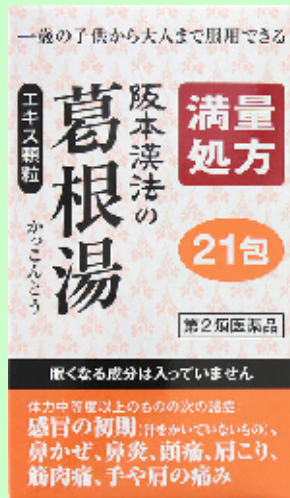
- 基原動植物の遺伝的要因
- 土壌・気象等の環境的要因
- 収穫時期等の季節的要因
- 栽培条件
- 加工条件

日本で使用される原料生薬の生産国（2016）

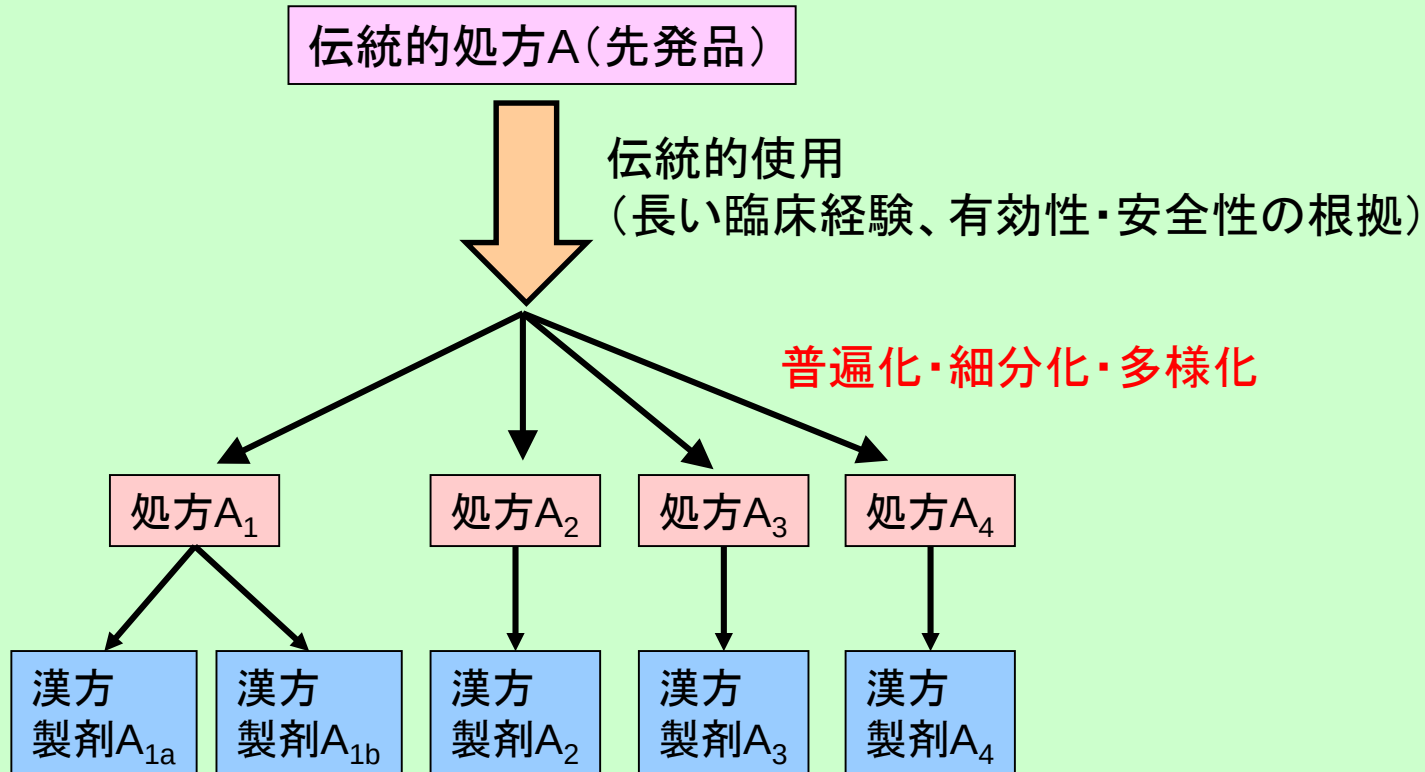


「日本における原料生薬の使用量に関する調査報告」
生薬学雑誌 73(1), 16-35 (2019).

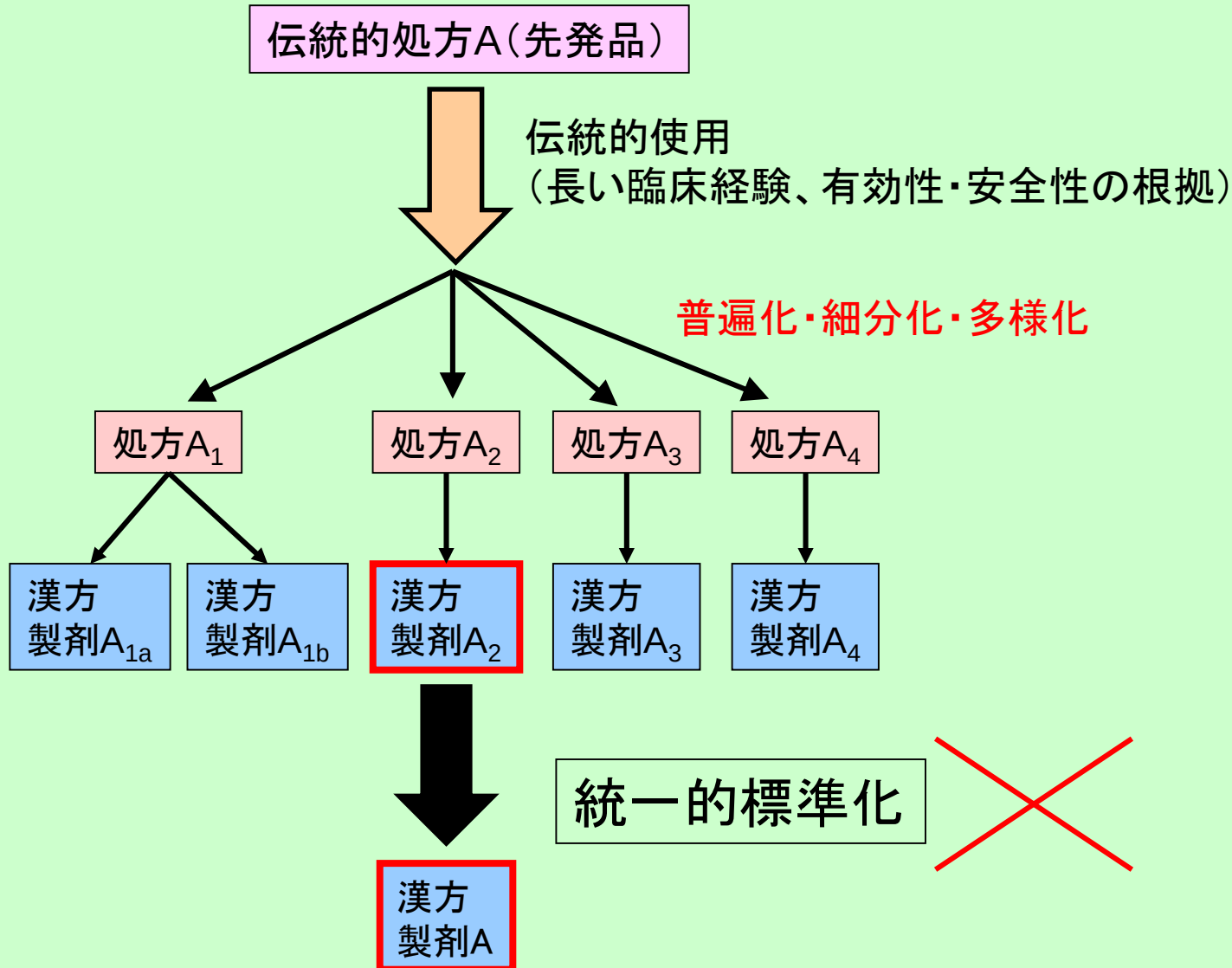
日本国内市場に流通する漢方製剤 (例) 葛根湯



伝統的医薬品としての天然物医薬品の多様性



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

伝統的処方A(先発品)

伝統的使用
(長い臨床経験、有効性・安全性の根拠)

普遍化・細分化・多様化

処方A₁

処方A₂

処方A₃

処方A₄

漢方
製剤A_{1a}

漢方
製剤A_{1b}

漢方
製剤A₂

漢方
製剤A₃

漢方
製剤A₄

局方収載

市場実態を反映した
包括的標準化

業界団体による局方収載原案作成

日本薬局方における漢方処方エキスの標準化

(市場における多様性を保持した標準化)

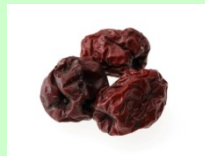
葛根湯



Pueraria
Root
(葛根)



Ephedra
Herb
(麻黄)



Jujube
(大棗)



Cinnamon
Bark
(桂皮)



Peony
Root
(芍薬)



Glycyrrhiza
(甘草)



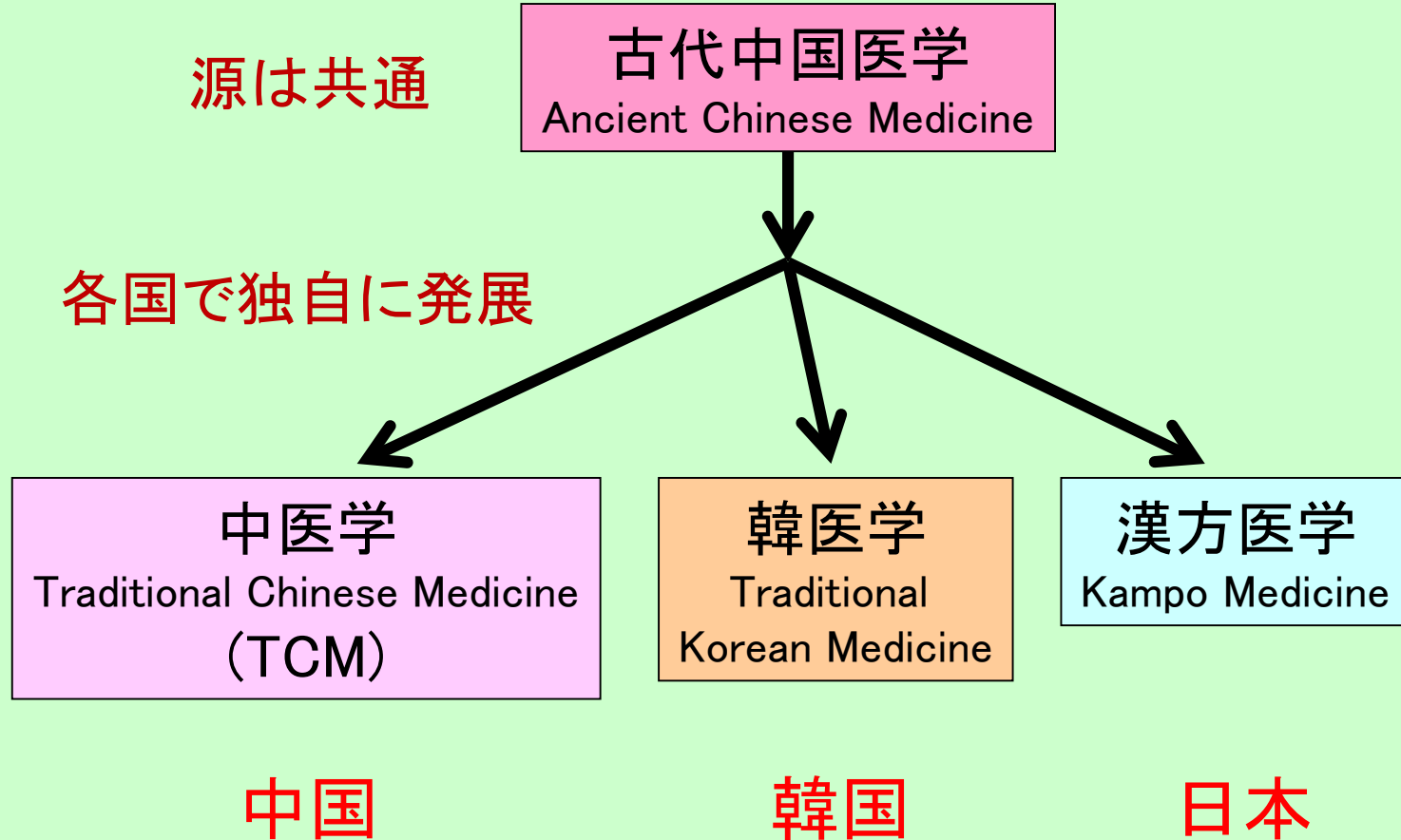
Ginger
(生姜)

葛根湯エキス(第17改正日本薬局方)

	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。

東アジアの天然物医薬品の国際的多様性



講演の概要

－医薬品・医療機器分野における
品質・安全性評価法の最前線－
天然物医薬品の品質・安全性確保に資する評価法の開発

1. 医薬品開発における品質・安全性確保
2. 天然物医薬品に特異的な品質確保
3. 日本薬局方における天然物医薬品の品質規格
4. 新しい品質評価法を取り入れた日本薬局方生薬部門の改正
5. おわりに

第十七改正日本薬局方第二追補

令和元年6月28日
厚生労働省告示第49号
(2,008品目)



第17改正
日本薬局方(官制版)

17局第二追補における生薬関連各条(324品目)

- 176 生薬
- 113 その他の生薬等(末、油、製剤など)
- 35 漢方処方エキス [漢方製剤全体の売り上げの約7割]

日本薬局方の構成

第17改正日本薬局方 (2,602p)

(平成28年3月7日厚生労働省告示第64号)

- 告示
- 目次
- まえがき
- 日本薬局方沿革略記
- 通則
- 生薬総則
- 製剤総則
- 一般試験法
- 医薬品各条 (化学薬品等(1,381p)、生薬等(209p))
- 参照スペクトル (紫外可視吸収、赤外吸収)
- 参考情報
- 附録 (原子量表)
- 索引

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

日局医薬品各条(例:オウゴン)全体

日本名

英名

ラテン名

日本名別名

構造式

分子式
及び分子量

化学名

基原

成分の含量規定

性状

確認試験

示性値(融点)

(3) ヒ素 (1.11) 本品の粉末0.40 gをとり、第4法により検液を調製し、試験を行う(5 ppm以下)。

(4) 総BHCの量及び総DDTの量 (5.01) 各々0.2 ppm以下。

乾燥減量 (5.01) 13.0%以下(6時間)。

灰分 (5.01) 5.0%以下。

酸不溶性灰分 (5.01) 1.0%以下。

貯法 容器 密閉容器。

オウゴン

Scutellaria Root

SCUTELLARIAE RADIX

黄芩

本品はコガネバナ *Scutellaria baicalensis* Georgi (*Labiatae*)の周皮を除いた根である。

本品は定量するとき、換算した生薬の乾燥物に対し、バイカリン($\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{O}_5$: 446.36) 10.0%以上を含む。

生薬の性状 本品は円錐状、円柱状、半管状又は平板状で、長さ5～20 cm、径0.5～3 cmである。外面は黄褐色を呈し、粗維で著明な縦じわを認め、ところどころに側根の跡及び褐色の周皮の破片を残す。上端には茎の跡又は茎の残基を付ける。ときに木部の中心部は腐朽し、また、しばしばうつろとなる。質は堅いが折しやすい。折面は繊維性で黄色である。

本品はほとんどにおいがなく、味は僅かに苦い。

本品の横切片を鏡検 (5.01) するとき、残存したコルク層は6～20層で、皮部は柔組織からなり、厚壁細胞が散在する。木部は柔組織からなり、道管及び少量の木部繊維が認められる。道管は通常、群をなし、接線方向若しくは放射方向に配列するか又は不定形を呈する。木部の中心部が腐朽するものでは、空洞化した部分の周囲にコルク層が認められる。皮部及び木部の柔組織中には、単粒及び複粒のでんぷん粒が含まれる。

確認試験

(1) 本品の粉末0.5 gにジエチルエーテル20 mLを加え、還流冷却器を付けて水浴上で5分間穏やかに煮沸し、冷後、ろ過する。ろ液を蒸発して得た残留物をエタノール(95) 10 mLに溶かし、その3 mLに希塩化鉄(III)試液1～2滴を加えるとき、液は灰緑色を呈し、後に紫褐色に変わる。

(2) 本品の粉末1 gにメタノール25 mLを加え、15分間振り混ぜた後、ろ過し、ろ液を試料溶液とする。別にバイカリン標準品又は薄層クロマトグラフィー用バイカリン1 mgをメタノール1 mLに溶かし、標準溶液とする。これらの液につき、薄層クロマトグラフィー (2.03) により試験を行う。試料溶液及び標準溶液5 μL ずつを薄層クロマトグラフィー用シリカゲルを用いて調製した薄層板にスポットする。次に1-ブタノール/水/酢酸(100)混液(4:2:1)を展開溶媒として約7 cm展開した後、薄層板を風乾する。これに塩化鉄(III)・メタノール試液を均等に噴霧するとき、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、標準溶液から得た暗緑色のスポットと色調及びR_f値が等しい。

純度試験

(1) 重金属 (1.07) 本品の粉末3.0 gをとり、第3法により操作し、試験を行う。比較液には鉛標準液3.0 mLを加える(10 ppm以下)。

(2) ヒ素 (1.11) 本品の粉末0.40 gをとり、第4法により検液を調製し、試験を行う(5 ppm以下)。

乾燥減量 (5.01) 12.0%以下(6時間)。

灰分 (5.01) 6.0%以下。

定量法 本品の粉末約0.5 gを精密に量り、薄めたメタノール(7→10) 30 mLを加え、還流冷却器を付けて水浴上で30分間加熱する。冷後、共栓遠心沈殿管に移し、遠心分離し、上澄液を分取する。還流抽出の容器は、薄めたメタノール(7→10) 30 mLで洗い、洗液は先の共栓遠心沈殿管に入れ、5分間振り混ぜ、遠心分離し、上澄液を分取する。残留物は更に薄めたメタノール(7→10) 30 mLを加え、5分間振り混ぜ、遠心分離し、上澄液を分取する。全抽出液を合わせ、薄めたメタノール(7→10)を加えて正確に100 mLとする。この液2 mLを正確に量り、薄めたメタノール(7→10)を加えて正確に20 mLとし、試料溶液とする。別にバイカリン標準品(別途10 mgにつき、電量滴定法により水分 (2.48) を測定しておく)約10 mgを精密に量り、メタノールに溶かし、正確に100 mLとする。この液5 mLを正確に量り、薄めたメタノール(7→10)を加えて正確に10 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液10 μL ずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィー (2.01) により試験を行い、それぞれの液のバイカリンのピーク面積A_T及びA_Sを測定する。

バイカリン($\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{O}_5$)の量(mg)= $M_S \times A_T / A_S \times 5$

M_S: 脱水物に換算したバイカリン標準品の秤取量(mg)

試験条件

検出器: 紫外吸光度計(測定波長: 277 nm)

カラム: 内径4.6 mm、長さ15 cmのステンレス管に5 μm の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充填する。

カラム温度: 50℃付近の一定温度

移動相: 薄めたリン酸(1→146)/アセトニトリル混液(18:7)

流量: バイカリンの保持時間が約6分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能: バイカリン標準品1 mg及び分離確認用パラオキシ安息香酸メチル2 mgをメタノールに溶かして100 mLとする。この液10 μL につき、上記の条件で操作するとき、バイカリン、パラオキシ安息香酸メチルの順に溶出し、その分離度は3以上である。

システムの再現性: 標準溶液10 μL につき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、バイカリンのピーク面積の相対標準偏差は1.5%以下である。

貯法 容器 密閉容器。

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

日局医薬品各条(例:オウゴン)全体

日本名

英名

ラテン名

日本名別名

構造式

分子式
及び分子量

化学名

基原

成分の含量規定

性状

確認試験

示性値(融点)

(3) ヒ素 (1.11) 本品の粉末0.40 gをとり、第4法により検液を調製し、試験を行う(5 ppm以下)。

(4) 総BHCの量及び総DDTの量 (5.01) 各々0.2 ppm以下。

乾燥減量 (5.01) 13.0%以下(6時間)。

灰分 (5.01) 5.0%以下。

酸不溶性灰分 (5.01) 1.0%以下。

貯法 容器 密閉容器。

オウゴン

Scutellaria Root

SCUTELLARIAE RADIX

黄芩

本品はコガネバナ *Scutellaria baicalensis* Georgi (*Labiatae*)の周皮を除いた根である。

本品は定量するとき、換算した生薬の乾燥物に対し、バイカリン($\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{O}_5$: 446.36) 10.0%以上を含む。

生薬の性状 本品は円錐状、円柱状、半管状又は平板状で、長さ5～20 cm、径0.5～3 cmである。外面は黄褐色を呈し、粗維で著明な縦じわを認め、ところどころに側根の跡及び褐色の周皮の破片を残す。上端には茎の跡又は茎の残基を付ける。ときに木部の中心部は腐朽し、また、しばしばうつろとなる。質は堅いが折しやすい。折面は繊維性で黄色である。

本品はほとんどにおいがなく、味は僅かに苦い。

本品の横切片を鏡検 (5.01) するとき、残存したコルク層は6～20層で、皮部は柔組織からなり、厚壁細胞が散在する。木部は柔組織からなり、道管及び少量の木部繊維が認められる。道管は通常、群をなし、接線方向若しくは放射方向に配列するか又は不定形を呈する。木部の中心部が腐朽するものでは、空洞化した部分の周囲にコルク層が認められる。皮部及び木部の柔組織中には、単粒及び複粒のでんぷん粒が含まれる。

確認試験

(1) 本品の粉末0.5 gにジエチルエーテル20 mLを加え、還流冷却器を付けて水浴上で5分間穏やかに煮沸し、冷後、ろ過する。ろ液を蒸発して得た残留物をエタノール(95) 10 mLに溶かし、その3 mLに希塩化鉄(III)試液1～2滴を加えるとき、液は灰緑色を呈し、後に紫褐色に変わる。

(2) 本品の粉末1 gにメタノール25 mLを加え、15分間振り混ぜた後、ろ過し、ろ液を試料溶液とする。別にバイカリン標準品又は薄層クロマトグラフィー用バイカリン1 mgをメタノール1 mLに溶かし、標準溶液とする。これらの液につき、薄層クロマトグラフィー (2.03) により試験を行う。試料溶液及び標準溶液5 μL ずつを薄層クロマトグラフィー用シリカゲルを用いて調製した薄層板にスポットする。次に1-ブタノール/水/酢酸(100)混液(4:2:1)を展開溶媒として約7 cm展開した後、薄層板を風乾する。これに塩化鉄(III)・メタノール試液を均等に噴霧するとき、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、標準溶液から得た暗緑色のスポットと色調及びR_f値が等しい。

純度試験

(1) 重金属 (1.07) 本品の粉末3.0 gをとり、第3法により操作し、試験を行う。比較液には鉛標準液3.0 mLを加える(10 ppm以下)。

(2) ヒ素 (1.11) 本品の粉末0.40 gをとり、第4法により検液を調製し、試験を行う(5 ppm以下)。

乾燥減量 (5.01) 12.0%以下(6時間)。

灰分 (5.01) 6.0%以下。

定量法 本品の粉末約0.5 gを精密に量り、薄めたメタノール(7→10) 30 mLを加え、還流冷却器を付けて水浴上で30分間加熱する。冷後、共栓遠心沈殿管に移し、遠心分離し、上澄液を分取する。還流抽出の容器は、薄めたメタノール(7→10) 30 mLで洗い、洗液は先の共栓遠心沈殿管に入れ、5分間振り混ぜ、遠心分離し、上澄液を分取する。残留物は更に薄めたメタノール(7→10) 30 mLを加え、5分間振り混ぜ、遠心分離し、上澄液を分取する。全抽出液を合わせ、薄めたメタノール(7→10)を加えて正確に100 mLとする。この液2 mLを正確に量り、薄めたメタノール(7→10)を加えて正確に20 mLとし、試料溶液とする。別にバイカリン標準品(別途10 mgにつき、電量滴定法により水分 (2.48) を測定しておく)約10 mgを精密に量り、メタノールに溶かし、正確に100 mLとする。この液5 mLを正確に量り、薄めたメタノール(7→10)を加えて正確に10 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液10 μL ずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィー (2.01) により試験を行い、それぞれの液のバイカリンのピーク面積A_T及びA_Sを測定する。

バイカリン($\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{O}_5$)の量(mg)=M_S×A_T/A_S×5

M_S: 脱水物に換算したバイカリン標準品の秤取量(mg)

試験条件

検出器: 紫外吸光度計(測定波長: 277 nm)

カラム: 内径4.6 mm、長さ15 cmのステンレス管に5 μm の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充填する。

カラム温度: 50℃付近の一定温度

移動相: 薄めたリン酸(1→146)/アセトニトリル混液(18:7)

流量: バイカリンの保持時間が約6分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能: バイカリン標準品1 mg及び分離確認用パラオキシ安息香酸メチル2 mgをメタノールに溶かして100 mLとする。この液10 μL につき、上記の条件で操作するとき、バイカリン、パラオキシ安息香酸メチルの順に溶出し、その分離度は3以上である。

システムの再現性: 標準溶液10 μL につき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、バイカリンのピーク面積の相対標準偏差は1.5%以下である。

貯法 容器 密閉容器。

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

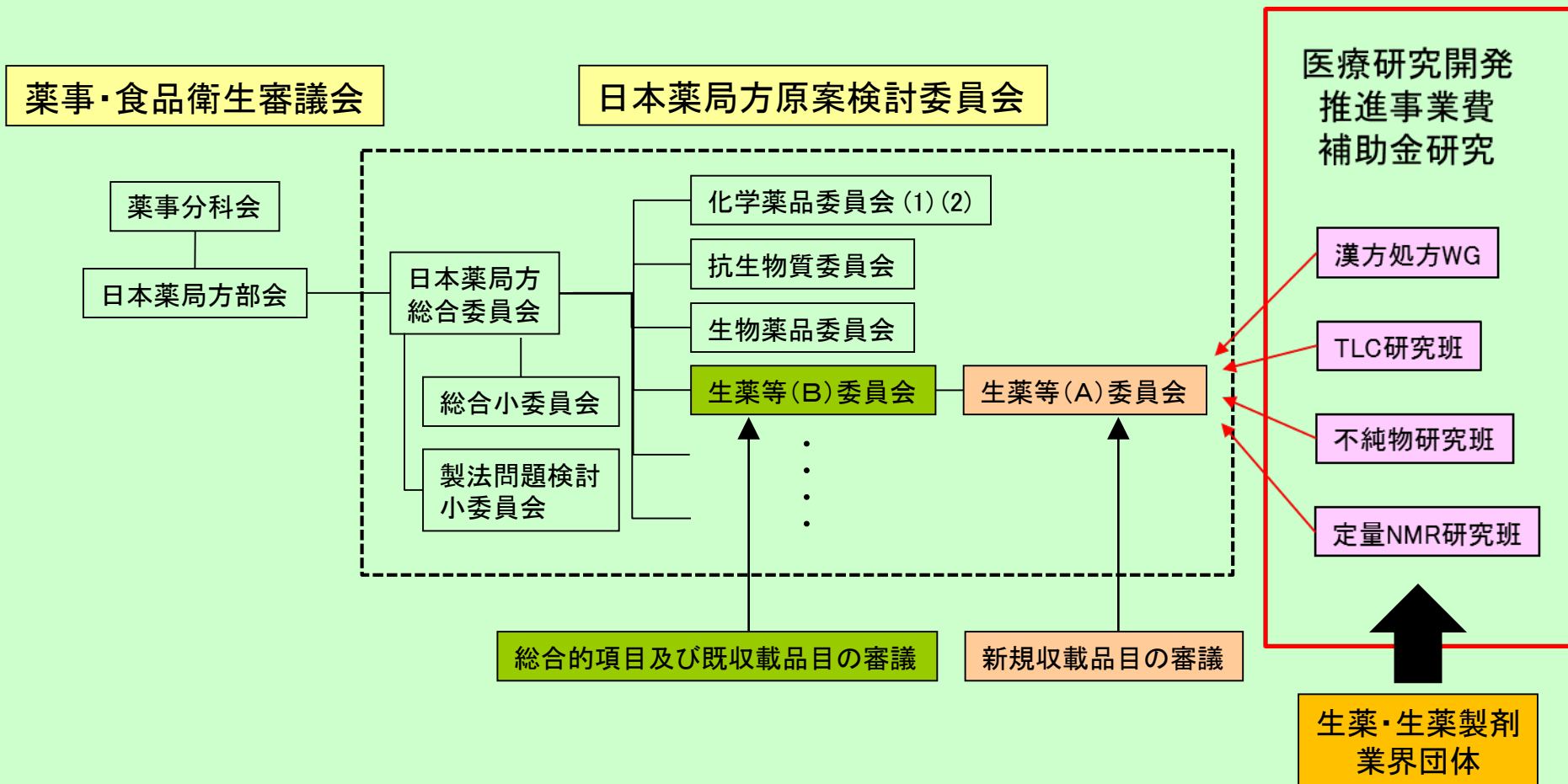
定量法又は
成分の含量

貯法

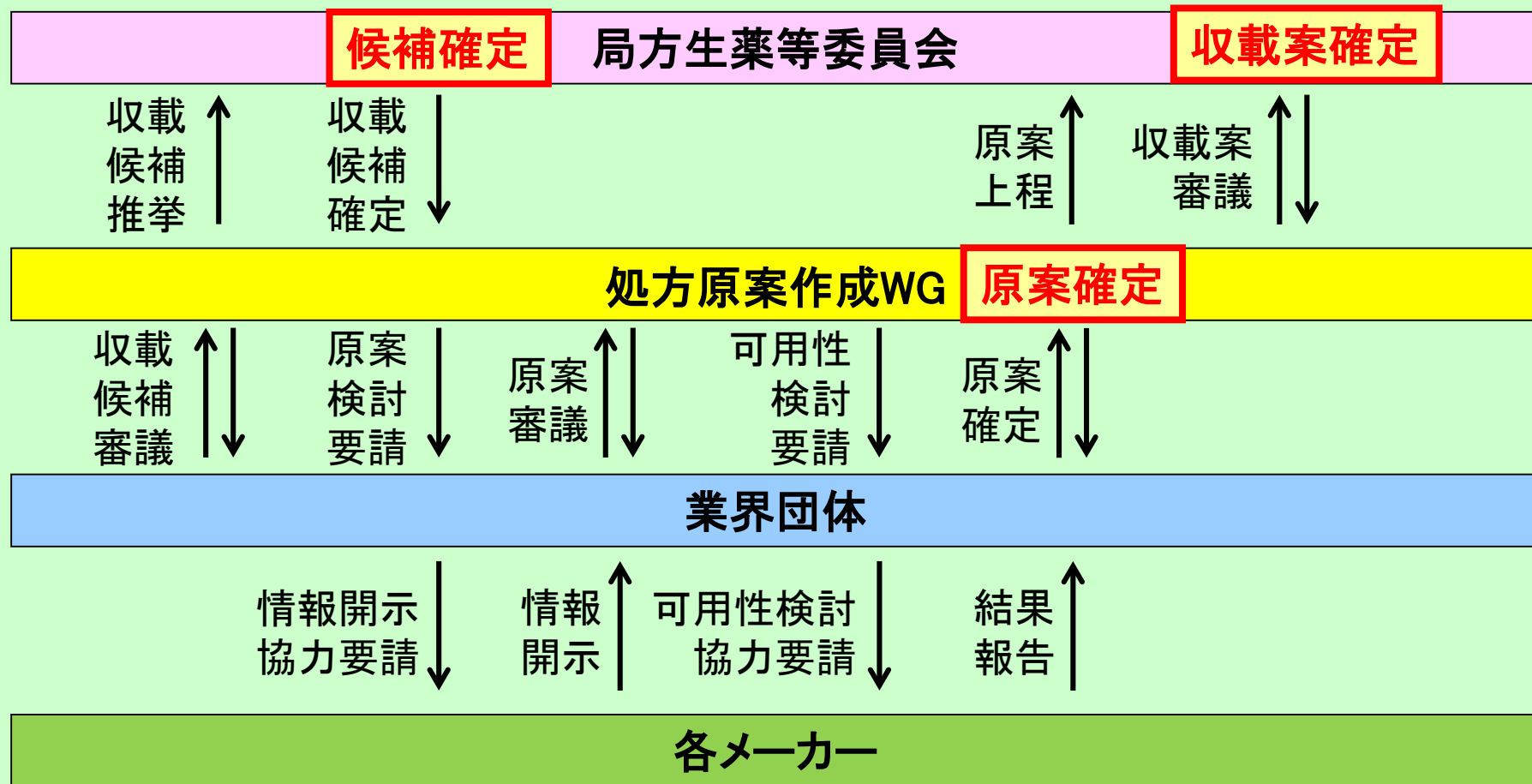
日本薬局方の審議体制と 生薬等の局方収載原案作成に係る組織

厚生労働省

医薬品医療機器総合機構



日本薬局方生薬等各条における 漢方処方収載原案作成の一般的プロセス



講演の概要

－医薬品・医療機器分野における
品質・安全性評価法の最前線－
天然物医薬品の品質・安全性確保に資する評価法の開発

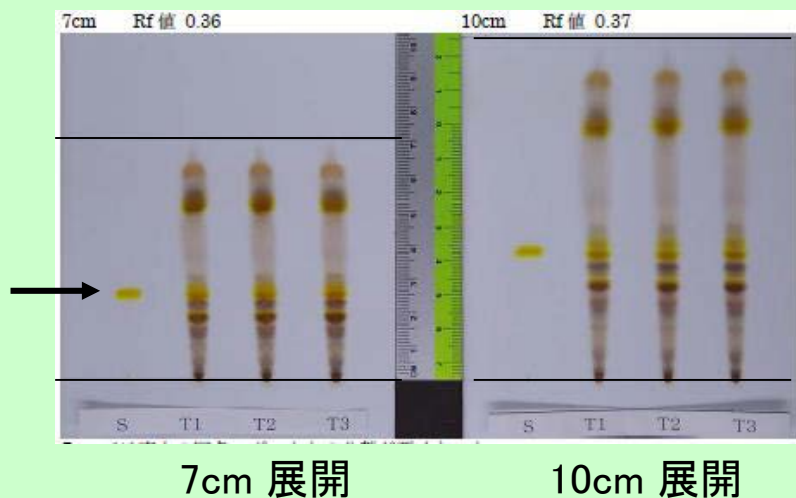
1. 医薬品開発における品質・安全性確保
2. 天然物医薬品に特異的な品質確保
3. 日本薬局方における天然物医薬品の品質規格
4. 新しい品質評価法を取り入れた日本薬局方生薬部門の改正
5. おわりに

17局の生薬等各条における改正事項 ～確認試験～

新たにTLC確認試験が設定された品目	アマチャ、インチンコウ、サンヤク、サンヤク末、シュクシャ、シュクシャ末、ショウマ、タクシャ、タクシャ末、チモ、ハッカ、モッコウ、レンギョウ
新たにTLC用試薬が設定された品目（指標成分名）	アマチャ（アマチャジヒドロイソクマリン）、サンヤク・サンヤク末（アラントイン）、シュクシャ・シュクシャ末（ボルネオール酢酸エステル）、ショウマ（ <i>(E)</i> -イソフェルラ酸- <i>(E)</i> -フェルラ酸混合試液）、タクシャ・タクシャ末（タクシャトリテルペン混合試液）、チモ（サルササポゲニン）
TLC確認試験の展開距離が10cmから7cmに改正された品目	ウキョウ、ウキョウ末、ウキョウ油、オウギ、カッコン、キョウカツ、クコシ、ケイヒ、ケイヒ末、ゴボウシ、シコン、シツリシ、シンイ、テンマ、トウニン、トウニン末、バイモ、ビャクゴウ、ビワヨウ、リュウタン末

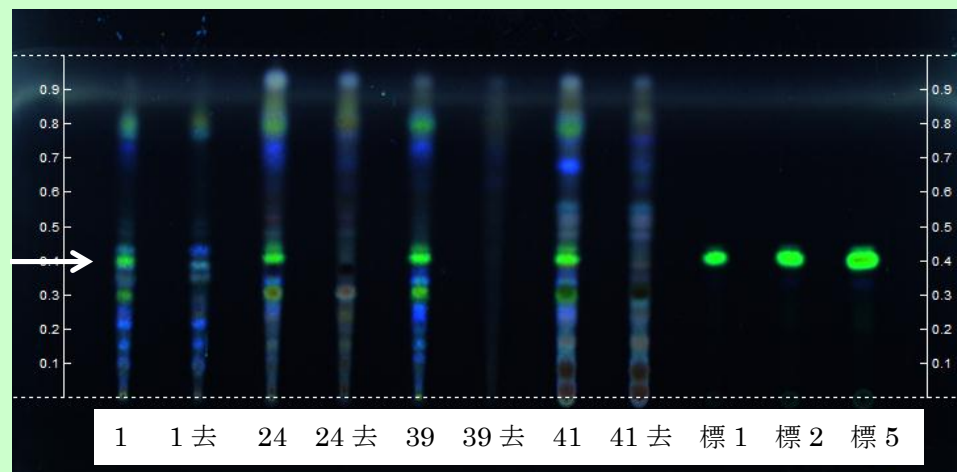
漢方処方エキスにおけるカンゾウ確認試験(TLC)の改正

従来法



加味逍遙散

改良法



1: 葛根湯, 24: 加味逍遙散,
39: 苓桂朮甘湯, 41: 補中益氣湯

リクイリチンを指標成分とするカンゾウ確認試験

従来法: 希硫酸噴霧→105℃/5分加熱

改良法: 希硫酸噴霧→105℃/5分加熱 → 紫外線(主波長365nm)照射

感度上昇、サンプル量減縮へ(5μL → 1μL)

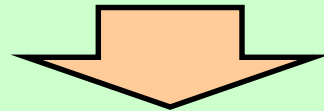
17局における純度試験改正(重金属)

公的なリスクマネジメント

厚生労働科学研究における、16局収載予定の漢方処方エキス(計22処方)に関する、水銀、ヒ素、鉛及びカドミウムの実態調査

比較的高い濃度が観察された処方(対象金属)及びその原因生薬

- 黄連解毒湯(鉛): オウレン、オウバク
- 柴胡桂枝湯(鉛): サイコ, ケイヒ
- 小青竜湯(カドミウム): ケイヒ, サイシン, ハンゲ



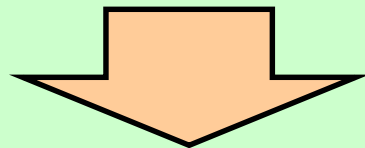
17局において個別重金属試験を追加

- 黄連解毒湯(鉛、5ppm以下)
- 柴胡桂枝湯(鉛、5ppm以下)
- 小青竜湯(カドミウム、1ppm以下)

17局における純度試験改正(重金属) ～黄連解毒湯～

16局 黄連解毒湯各条 純度試験

- (1) 重金属 重金属総量を定量(30ppm以下)
- (2) ヒ素 ヒ素を定量(3ppm以下)



17局 黄連解毒湯各条 純度試験

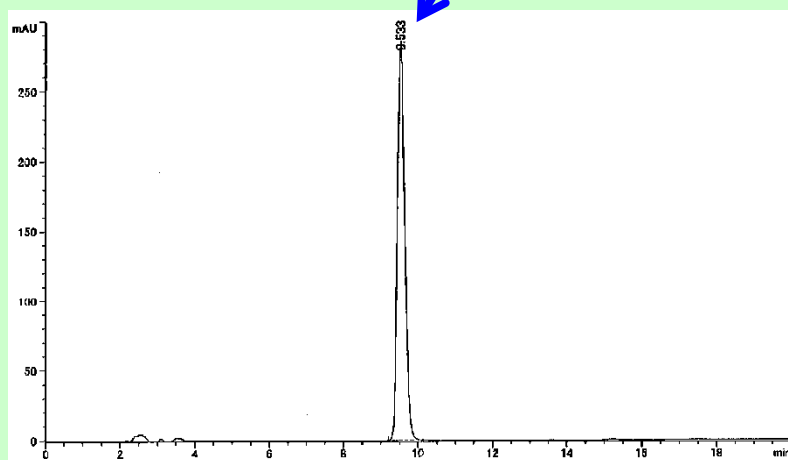
- (1) 重金属 重金属総量を定量(30ppm以下)
- (2) 鉛 鉛を個別定量(5ppm以下)
- (3) ヒ素 ヒ素を定量(3ppm以下)

日局カンゾウにおけるグリチルリチン酸定量法の改正

日局法(イオン抑制法)(16局)

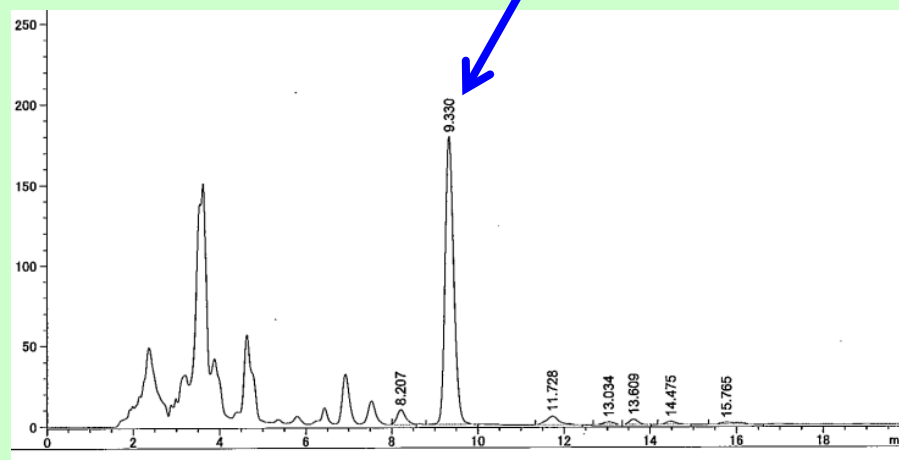
グリチルリチン酸

標準溶液



グリチルリチン酸

試料溶液



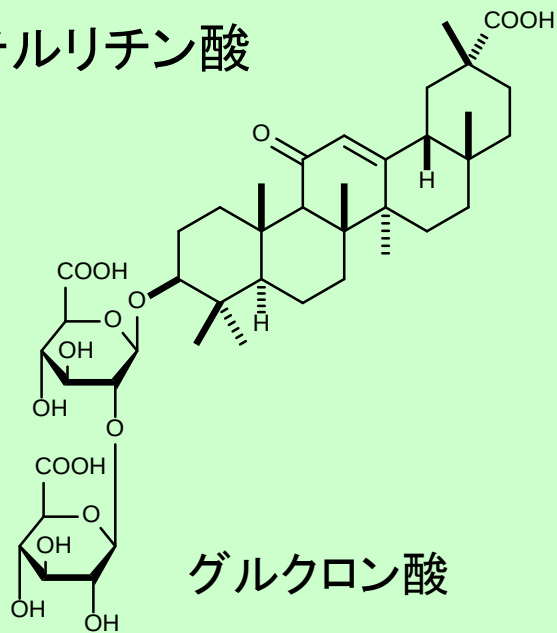
測定波長	: 254nm	カラム温度	: 20°C
流量	: 1.0mL/min	注入量	: 20 μ L
移動相	: 薄めた酢酸(31)(1→15)/アセトニトリル混液(3:2)		

クロマトグラム提供
日本漢方生薬製剤協会技術委員会試験法部会

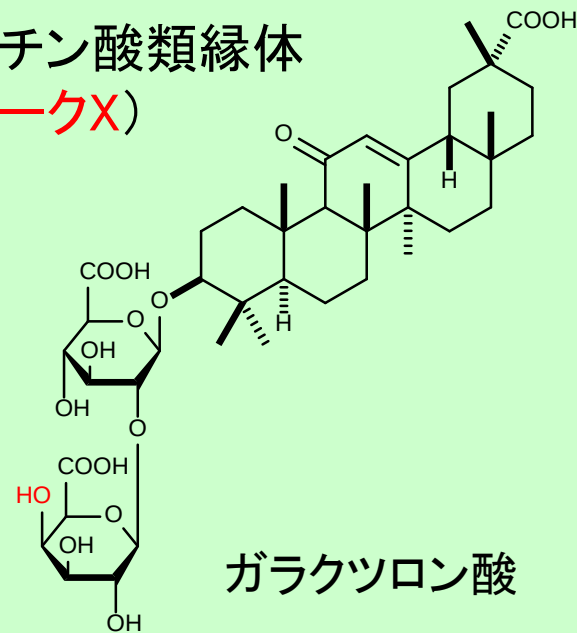
グリチルリチン酸標準品に含まれる 不純物(類縁体)

岡田敏史、北島文、谷本剛、佐竹元吉
「国立衛生試験所グリチルリチン酸標準品(Control941)」
衛生試験所報告第113号(1995)

グリチルリチン酸



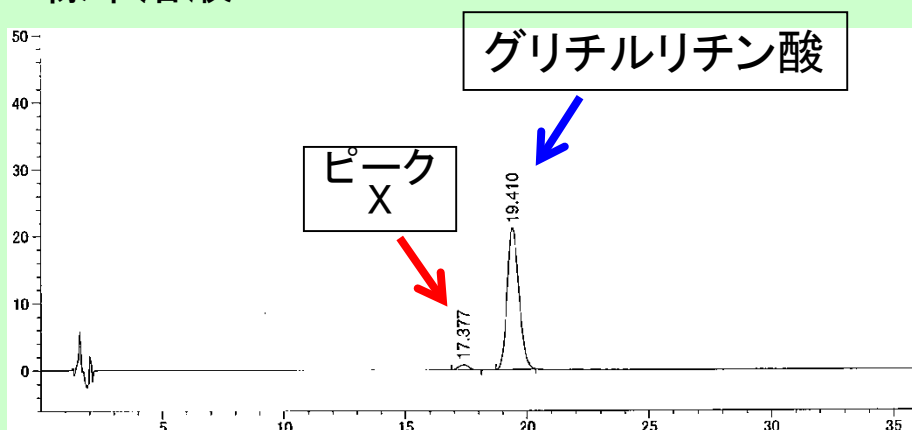
グリチルリチン酸類縁体
(ピークX)



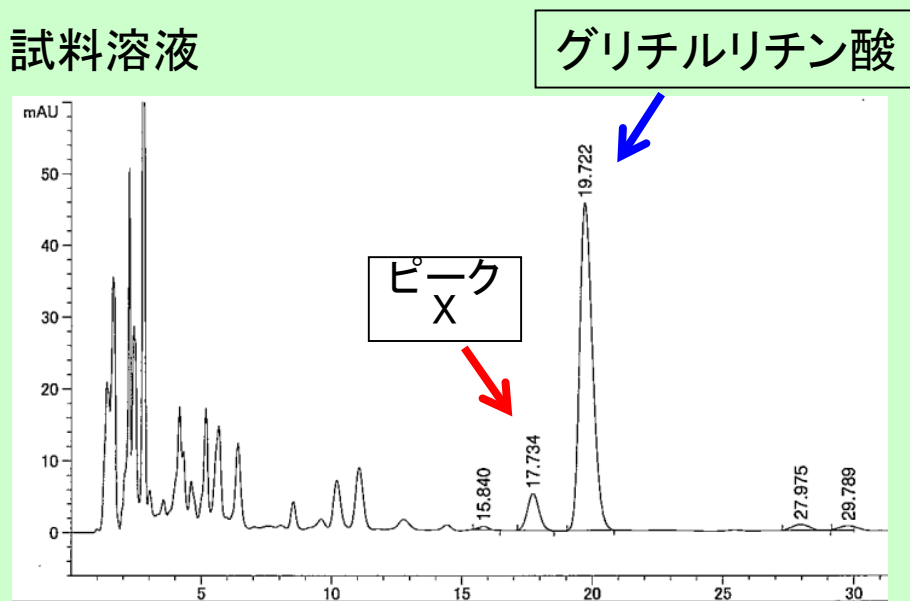
日局カンゾウにおけるグリチルリチン酸定量法の改正

ピークX分離法(緩衝液法)

標準溶液



試料溶液



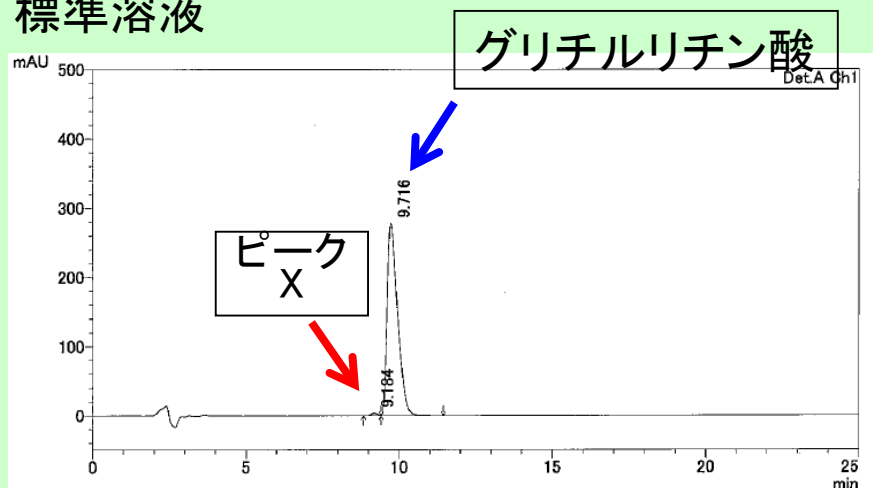
測定波長 : 254nm カラム温度 : 40°C
流量 : 1.0mL/min 注入量 : 10 μ L
移動相 : 酢酸アンモニウム3.85gに水720mLを加えて溶かし,
酢酸(100)5mLおよびアセトニトリル280mLを加えて混和する.

クロマトグラム提供
日本漢方生薬製剤協会技術委員会試験法部会

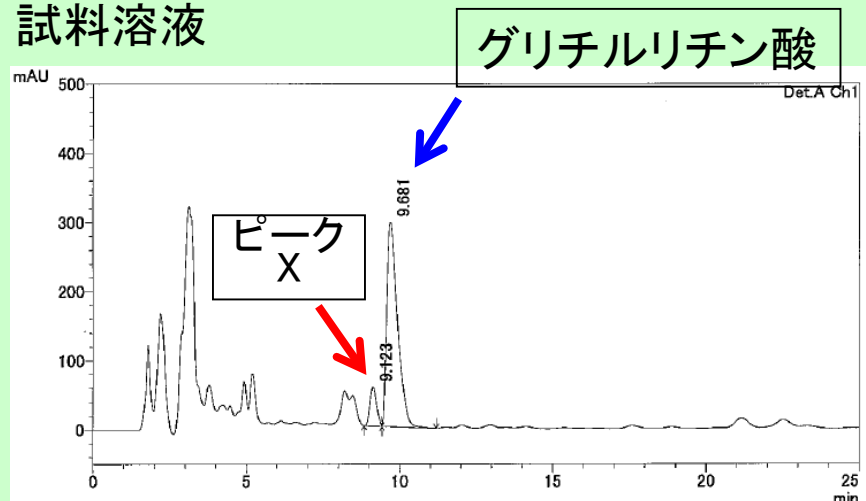
日局カンゾウにおけるグリチルリチン酸定量法の改正

日局法(イオン抑制法)(16局)

標準溶液



試料溶液

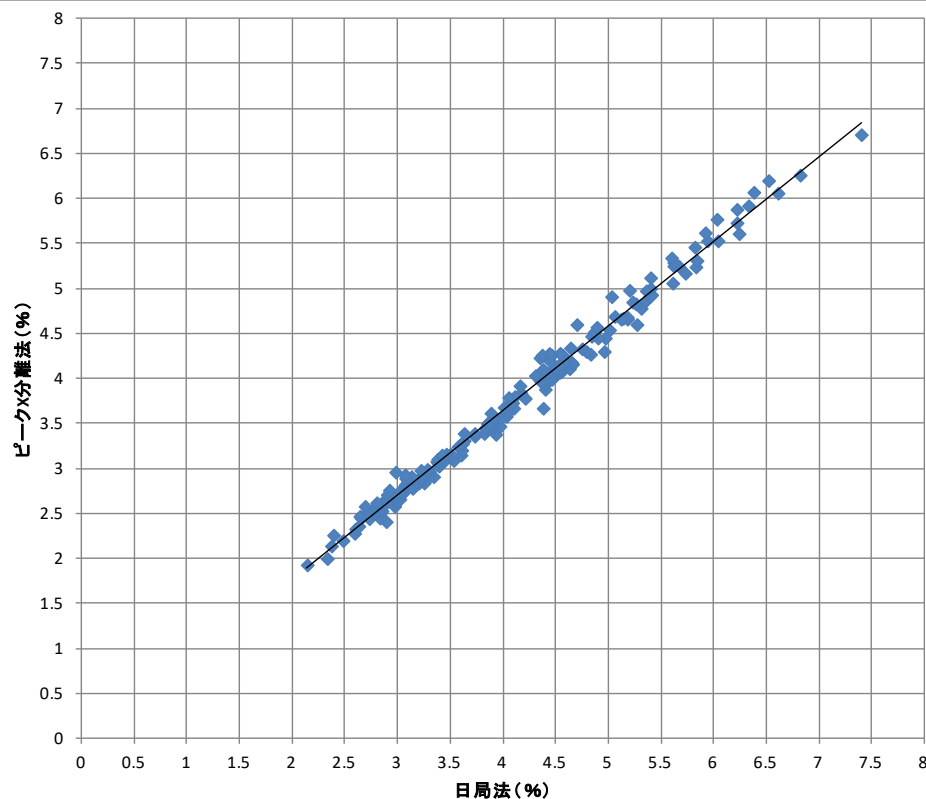


測定波長 : 254nm カラム温度 : 20℃
流量 : 1.0mL/min 注入量 : 20 μ L
移動相 : 薄めた酢酸(31)(1→15)/アセトニトリル混液(3:2)
使用カラム : TSKgel ODS-100S(ϕ 4.6 $\times$ 150mm、5 μ m)

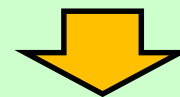
クロマトグラム提供
日本漢方生薬製剤協会技術委員会試験法部会

カンゾウにおけるグリチルリチン酸定量法の改正

現行日局法におけるピークXを含むグリチルリチン酸の含量と
ピークX分離法(緩衝液法)におけるグリチルリチン酸の含量の相関



現行日局法におけるピークXとグリチルリチン酸の合算と、ピークX分離法におけるグリチルリチン酸の含量比は平均91.03%。



現行日局法におけるピークXとグリチルリチン酸の合算のうち、平均約9%がピークXで占められている。

試料提供
日本漢方生薬製剤協会技術委員会試験法部会

日局カンゾウにおける乾燥物換算の再検討

「本品はグリチルリチン酸2～6%を含む」
(第12改正日局、医薬品各条、カンゾウの性状)



含量規格へ(適否の判定基準)
乾燥物換算へ

「本品は定量するとき、換算した生薬の乾燥物に対し、
グリチルリチン酸($C_{42}H_{62}O_{16}$: 822.93) 2.5 %以上を含む。」
(第13改正日局、医薬品各条、カンゾウの含量規格)

乾燥物換算の再検討

前提1: 第12改正当時と第13改正当時の5年間にカンゾウの品質に変化は無い。

前提2: 日局カンゾウの乾燥減量は12%以下。

$$2\% \div [(100-12)/100] = 2.27\%$$

日局カンゾウの規格改正(17局)

グリチルリチン酸定量法の変更(ピークX分離法、緩衝液法)

測定波長 : 254nm カラム温度 : 40℃
流量 : 1.0mL/min 注入量 : 10 μ L
移動相 : 酢酸アンモニウム3.85gに水720mLを加えて溶かし、酢酸(100)5mLおよびアセトニトリル280mLを加えて混和する。

- 現行日局法におけるピークXとグリチルリチン酸の合算のうち、グリチルリチン酸の含量比は平均91.03%であった。
- 乾燥物換算の再検討の結果、グリチルリチン酸含量規格は理論上2.27%が妥当であることが分った。

グリチルリチン酸含量規格の変更

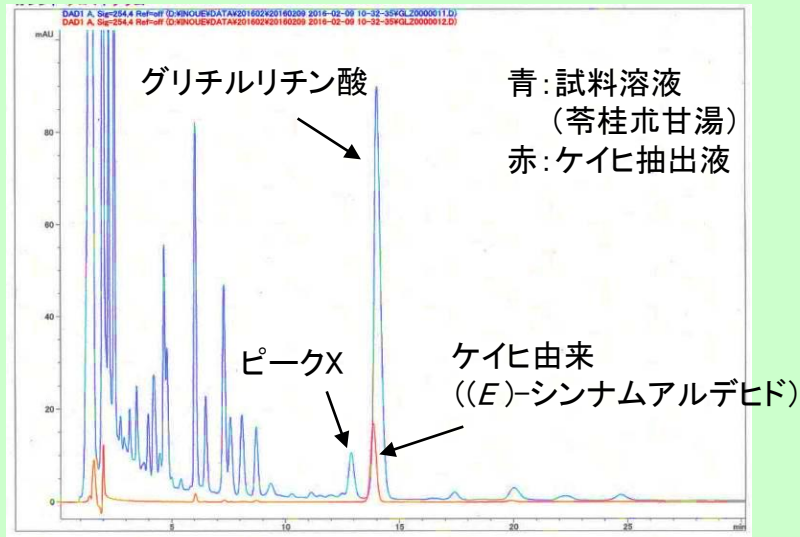
「本品は定量するとき、換算した生薬の乾燥物に対し、グリチルリチン酸($C_{42}H_{62}O_{16}$:822.93) **2.0 %**以上を含む。」

カンゾウ、カンゾウ末及びシャカンゾウのみ改正。
カンゾウエキス、カンゾウ粗エキス及び関連する漢方処方エキスの改正は次回以降。

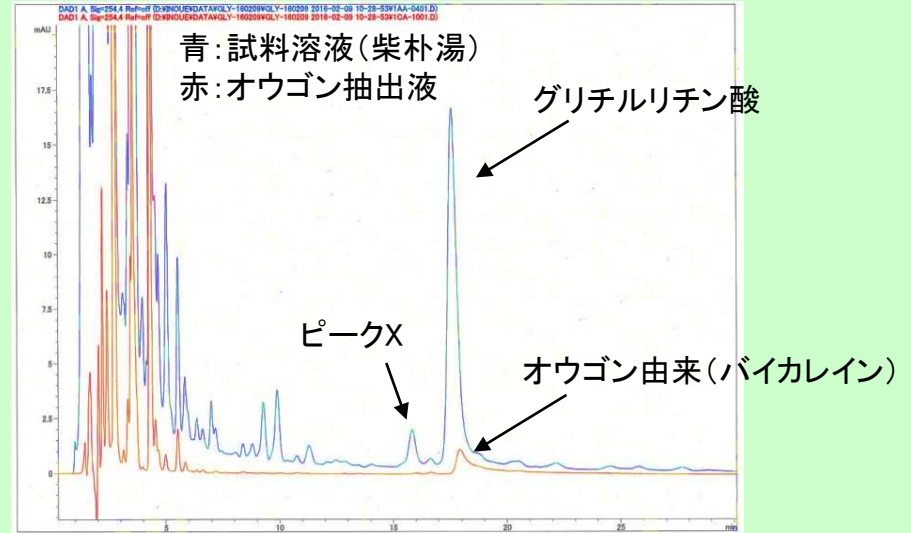
17局におけるグリチルリチン酸定量法及び規格の改正に伴うカンゾウ関連品目の対応

カンゾウ関連品目	品目数	対応時期
カンゾウ	1	JP17
カンゾウ末	1	JP17
シャカンゾウ	1	JP17
カンゾウエキス	1	JP17第一追補
カンゾウ粗エキス	1	JP17第一追補
カンゾウ配合処方エキス	24	JP17第一追補

カンゾウ配合漢方処方エキスにおける グリチルリチン酸定量法の改正



苓桂朮甘湯エキスの分析例
(YMC-Pack ODS-A)



柴朴湯エキスの分析例
(YMC-Pack ProC18)

2つのケースへの対応

- 試料を適切に前処理すれば、試料から夾雑ピークを除去することができる。
- 分析カラムを適切に選択すれば、前処理をしなくても夾雑ピークとGLを分離することができる。

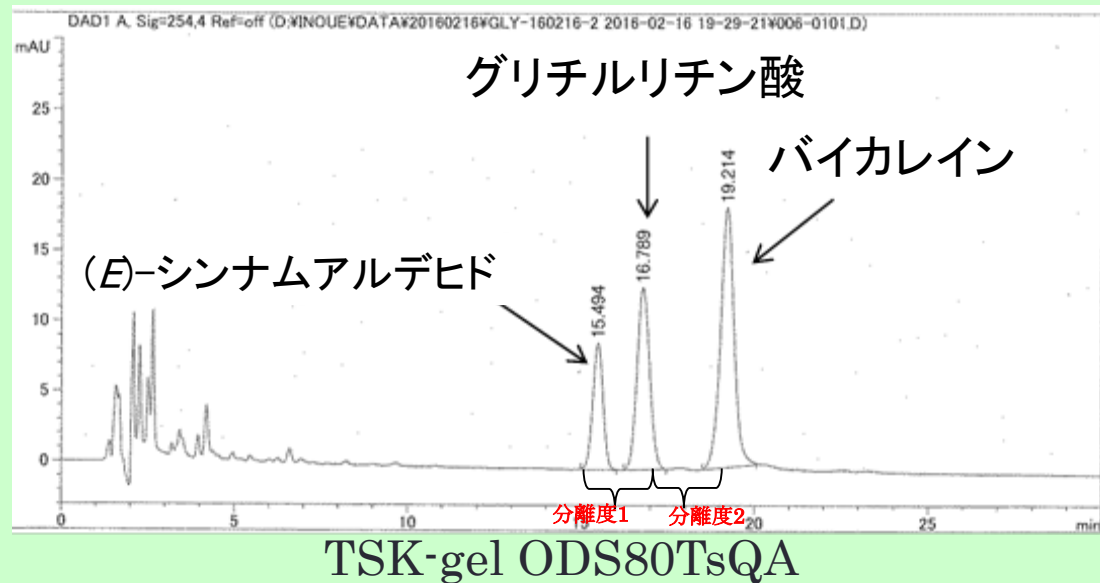
17局におけるグリチルリチン酸定量法及び規格の改正に伴うカンゾウ配合漢方処方エキスの対応

- グリチルリチン酸(GL)の規格値：一律に2割減(2.5→2.0%相当分)
- GLの定量法：

定量サンプルに前処理を施すことなく、改正GL定量法をそのまま適用可 [4処方]		芍薬甘草湯, 麦門冬湯, 六君子湯, 防己黄耆湯
従来より設定されていた定量サンプル前処理をそのまま施すことで、改正GL定量法を適用可 [9処方]		大黄甘草湯, 加味帰脾湯, 桃核承気湯, 防風通聖散, 乙字湯, 加味逍遙散, 釣藤散, 補中益気湯、抑肝散
改正GL定量法(<u>前処理あり</u>)と改正GL定量法(<u>前処理なし</u>)の併記		
	ケイヒのみ配合 [6処方]	葛根湯, 葛根湯加川芎辛夷, 小青竜湯, 麻黄湯, 苓桂朮甘湯, 十全大補湯
	オウゴンのみ配合 [3処方]	半夏瀉心湯, 柴朴湯, 小柴胡湯
	ケイヒ・オウゴンともに配合 [2処方]	柴苓湯, 柴胡桂枝湯

- システム性能試験：
 - GLとガラクトツロGLの分離度
 - GLと(E)-シンナムアルデヒド／バイカレインの分離度

カンゾウ配合漢方処方エキスにおける グリチルリチン酸定量法のシステム性能検討



測定波長 : 254nm カラム温度 : 40°C
流量 : 1.0mL/min 注入量 : 10 μ L
移動相 : 酢酸アンモニウム3.85gに水720mLを加えて溶かし,
酢酸(100)5mLおよびアセトニトリル280mLを加えて混和する.

クロマトグラム提供
日本漢方生薬製剤協会技術委員会試験法部会

17局第一追補におけるグリチルリチン酸定量法の システム性能試験(2)

改正GL定量法(前処理あり)と改正GL定量法(前処理なし)の併記

ケイヒのみ配合 [6処方] 葛根湯, 葛根湯加川芎辛夷, 小青 竜湯, 麻黄湯, 苓桂朮甘湯, 十全大 補湯	<u>前処理あり</u> GLとガラクトツロGLの分離度 <u>前処理なし</u> GLとガラクトツロGLの分離度 GLと(<i>E</i>)-シンナムアルデヒドの分離度
オウゴンのみ配合 [3処方] 半夏瀉心湯, 柴朴湯, 小柴胡湯	<u>前処理あり</u> GLとガラクトツロGLの分離度 <u>前処理なし</u> GLとガラクトツロGLの分離度 GLとバイカレインの分離度
ケイヒ・オウゴンともに配合 [2処方] 柴苓湯, 柴胡桂枝湯	<u>前処理あり</u> GLとガラクトツロGLの分離度 <u>前処理なし</u> GLとガラクトツロGLの分離度 GLと(<i>E</i>)-シンナムアルデヒドとバイカレ インの分離度

講演の概要

－医薬品・医療機器分野における
品質・安全性評価法の最前線－

天然物医薬品の品質・安全性確保に資する評価法の開発

1. 医薬品開発における品質・安全性確保
2. 天然物医薬品に特異的な品質確保
3. 日本薬局方における天然物医薬品の品質規格
4. 新しい品質評価法を取り入れた日本薬局方生薬部門の改正
5. **おわりに**

日本薬局方生薬等各条における漢方製剤の標準化

伝統的処方A(先発品)

伝統的使用
(長い臨床経験、有効性・安全性の根拠)

普遍化・細分化・多様化

処方A₁

処方A₂

処方A₃

処方A₄

漢方
製剤A_{1a}

漢方
製剤A_{1b}

漢方
製剤A₂

漢方
製剤A₃

漢方
製剤A₄

局方収載

市場実態を反映した
包括的標準化

業界団体による局方収載原案作成

日本薬局方生薬等各条における 漢方処方エキスの指標成分規格値の策定

業界各社へ規格値の開示依頼

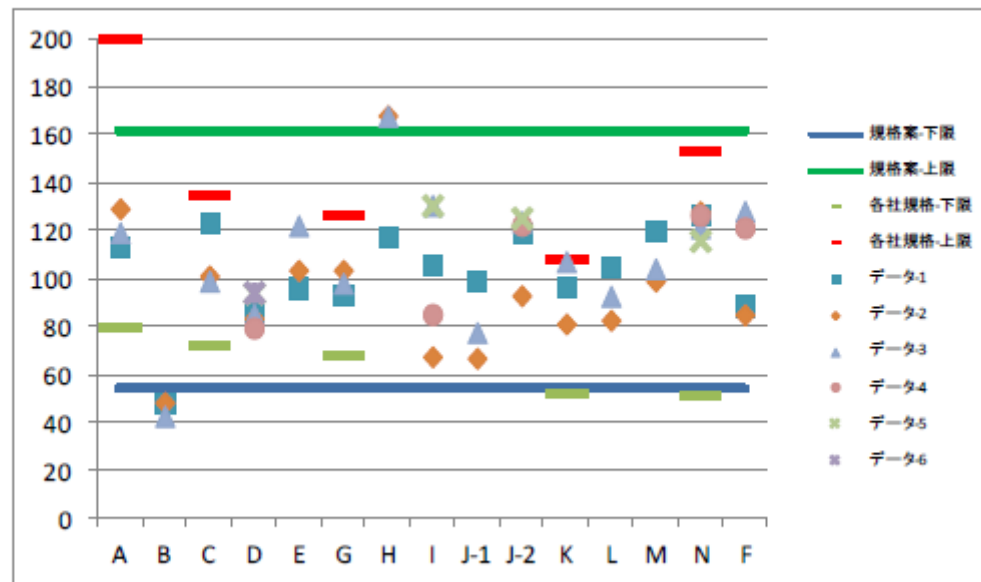


業界各社へ成分定量法案による実測依頼



日局生薬等委員会における規格幅決定

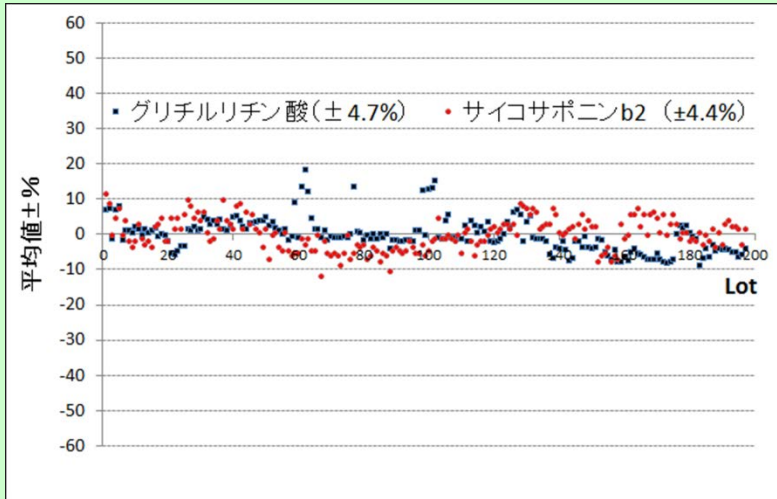
バイカリン（オウゴン：2 g） 規格案 54～162 mg（1 g あたり：27 mg）



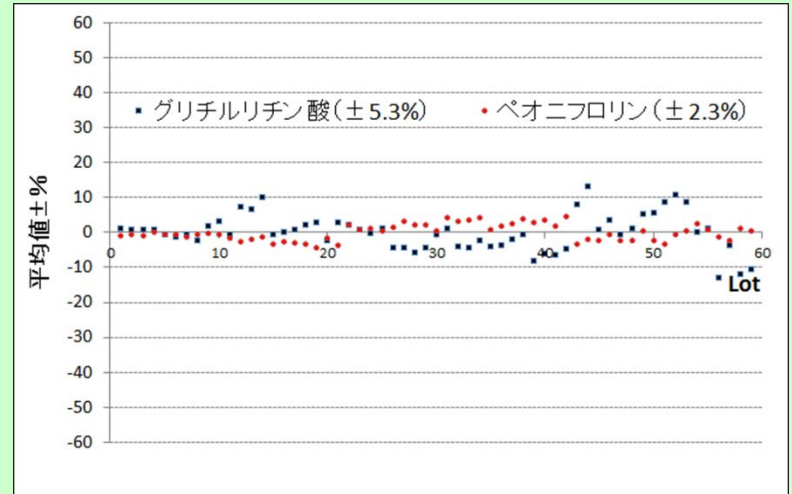
防風通聖散

品質管理された漢方処方製剤の持続的な安定生産

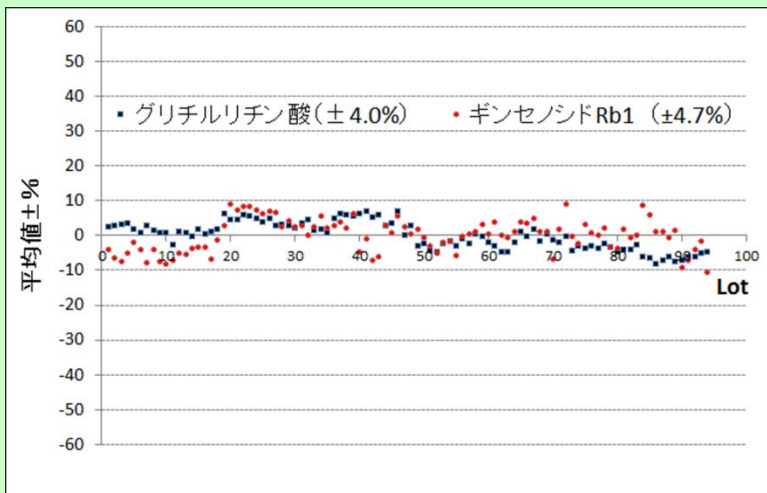
漢方処方A



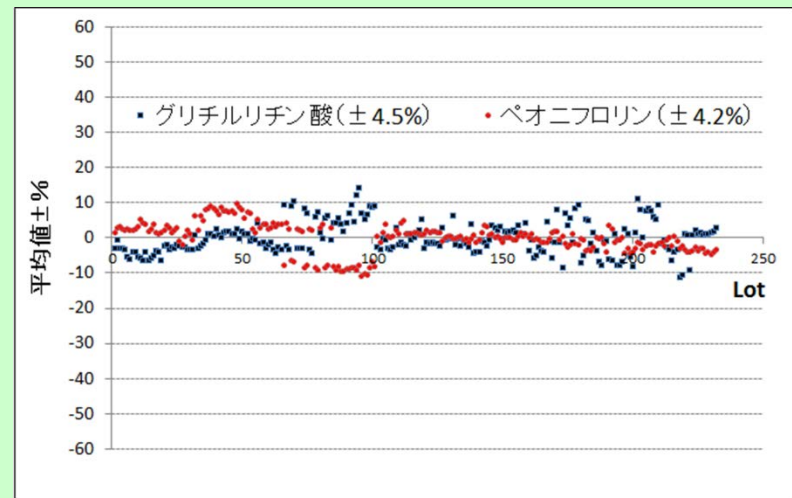
漢方処方B



漢方処方C



漢方処方D



品質確保された生薬・漢方製剤の持続的生産

多成分系で、多様性を有する天然物に由来する
生薬・漢方製剤の品質確保

- 基原が正しく、品質が確保された原料生薬の安定供給
- 一定の品質を有する最終製品の持続的生産



原料確保、製造工程、製品評価における総合的な品質管理

原料生薬

日本薬局方、局外生規
GACP (Good Agricultural Collection Practice)

製造工程

医薬品GMP (Good Manufacturing Practice)
漢方GMP

漢方製剤

日本薬局方 (最低限の品質を示す規格書)

製造販売承認書における規定

(実質的な品質規格書)

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

2019年度衛研シンポジウム

－ 医薬品・医療機器分野における品質・安全性評価法の最前線 －
天然物医薬品の品質・安全性確保に資する評価法の開発

国立医薬品食品衛生研究所共用会議室

令和元年7月30日