

第1回日中薬局方シンポジウム

平成30年6月21日

日本における生薬・漢方製剤基準の策定

医薬品医療機器総合機構 規格基準部
桂 嘉宏

天然物医薬品の規範としての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

局方医薬品承認申請の手引き

〔単味生薬製剤

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

配合生薬製剤

〔西洋ハーブ

他に運用基準・ガイドラインに関する行政通知がある

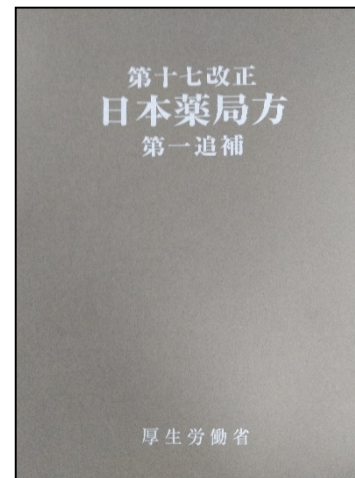
講演の概要

1. 日本薬局方における基準策定
2. 日本薬局方原案検討の具体的過程
 - 普遍化・多様化した生薬・漢方製剤の日本薬局方による標準化
3. 一般用漢方製剤製造販売承認基準の制定と運用

日本薬局方官制版



第17改正
日本薬局方
(2016年3月)



第17改正
日本薬局方
第一追補
(2017年12月)

日局17-1における生薬関連各条(323品目)

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

日本薬局方原案の審議・検討体制

厚生労働省

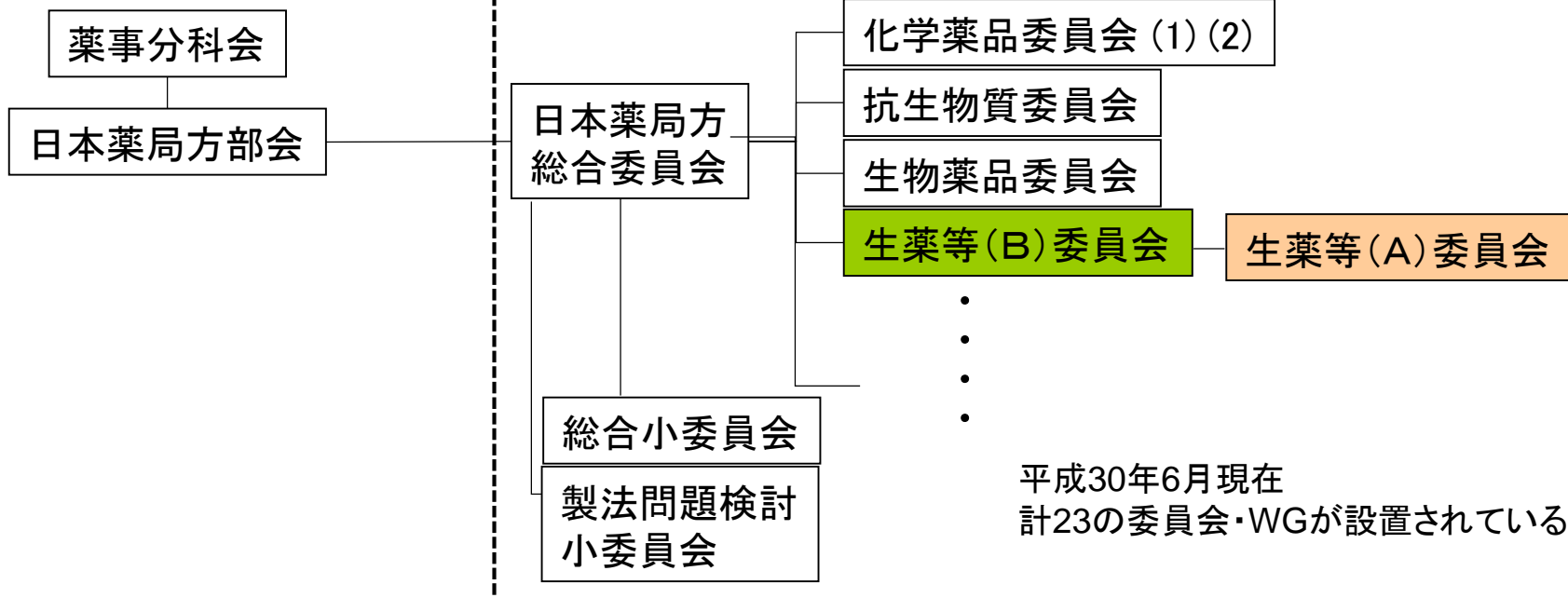
医薬・生活衛生局
医薬品審査管理課

医薬品医療機器総合機構

規格基準部

薬事・食品衛生審議会

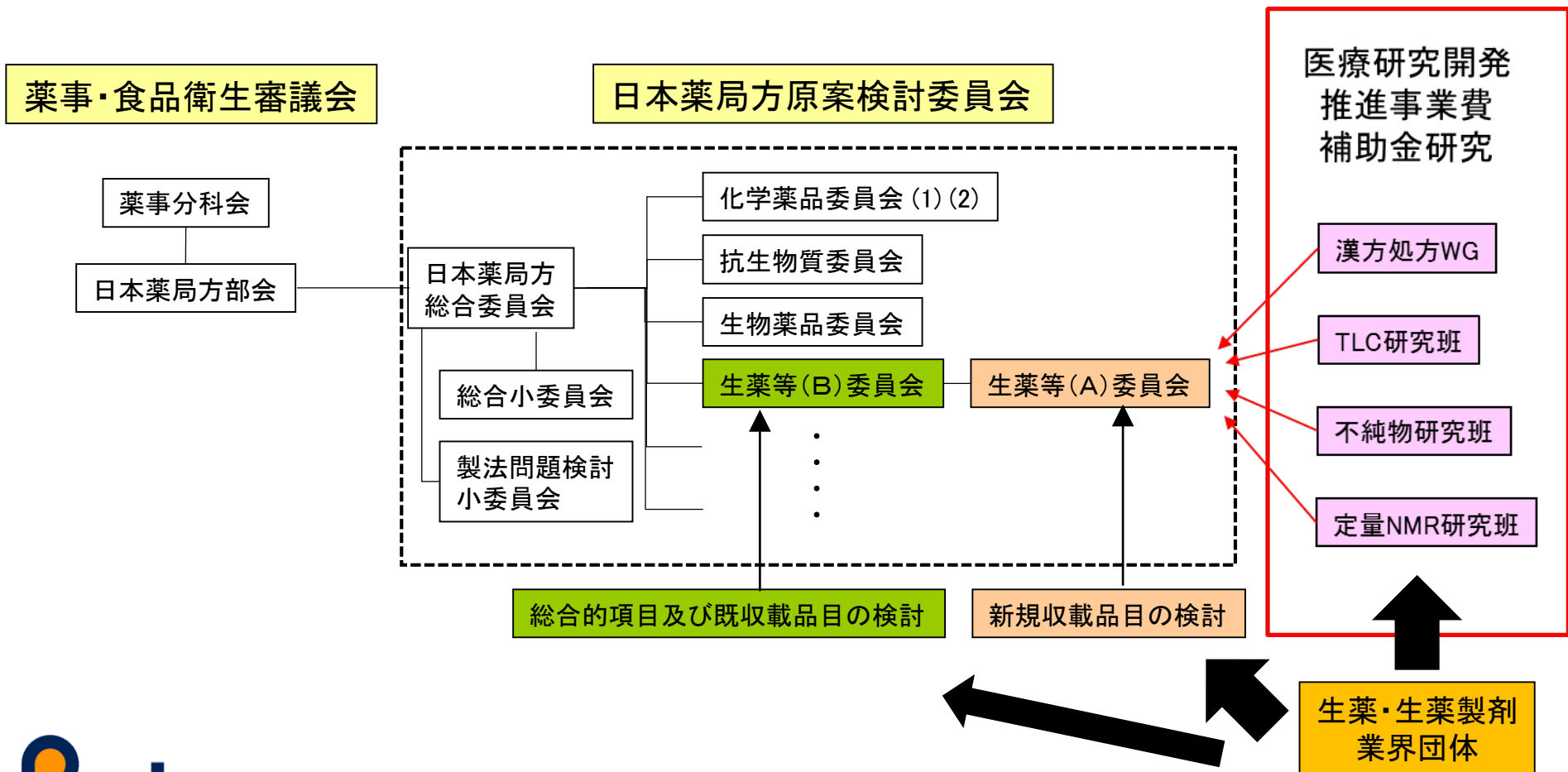
日本薬局方原案検討委員会



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



日本薬局方生薬等委員会の構成

生薬等A委員会

座長： 国立医薬品食品衛生研究所生薬部長 袴塚高志先生

事務局： 医薬品医療機器総合機構規格基準部

主な役割： 各条**新規収載**品目の検討(生薬、漢方処方)

委員構成： 国立研究機関、大学関係者(生薬学)、業界関係者

生薬等B委員会

座長： 国立医薬品食品衛生研究所生薬部長 袴塚高志先生

事務局： 医薬品医療機器総合機構規格基準部

主な役割： **総合的項目**の検討(生薬総則、一般試験法、参考情報)

各条**既収載**品目の改正

委員構成： 国立研究機関、大学関係者(生薬学、天然物化学)、業界関係者

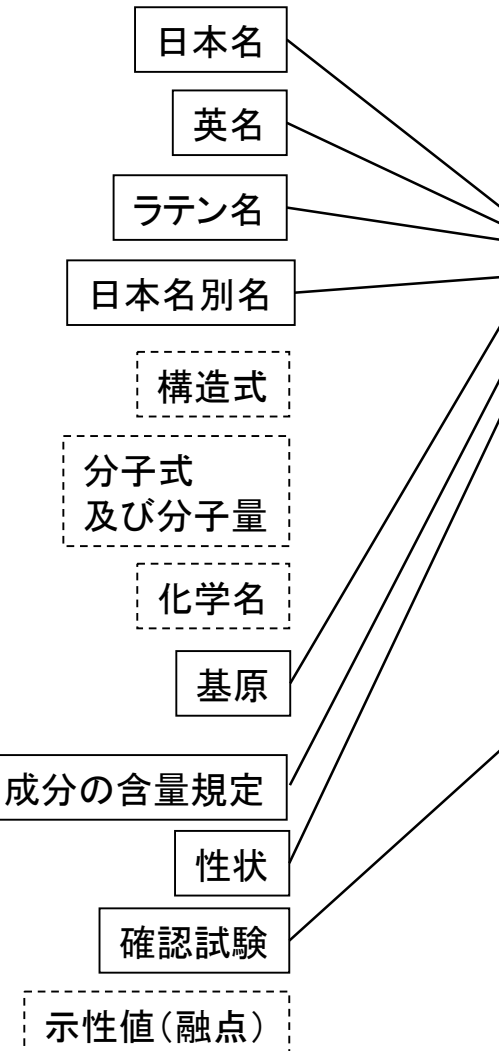
日本薬局方の医薬品各条の規格項目

(1)	日本名	(10)	成分の含量規定	(19)	乾燥減量、強熱減量 又は水分
(2)	英名	(11)	表示規定	(20)	強熱残分、灰分又は 酸不溶性灰分
(3)	ラテン名	(12)	製法	(21)	製剤試験
(4)	日本名別名	(13)	製造要件	(22)	その他の特殊試験
(5)	構造式	(14)	性状	(23)	定量法
(6)	分子式及び分子 重量	(15)	確認試験	(24)	貯法
(7)	化学名	(16)	示性値	(25)	有効期間
(8)	CAS登録番号	(17)	純度試験	(26)	その他
(9)	基原	(18)	意図的混入有害物質		

17-1において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

日局医薬品各条(例:オウゴン)全体



(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($\text{CaH}_{10}\text{O}_4$: 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、しばしばうっすらとなる。質は堅いが折れやすい。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、味は極かに苦い。

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(2.46)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A₁及びA₂を測定する。

バイカリン($\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_4$)の量(mg) = $M_s \times \frac{A_1}{A_2} \times \frac{V_2}{V_1}$
 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°C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

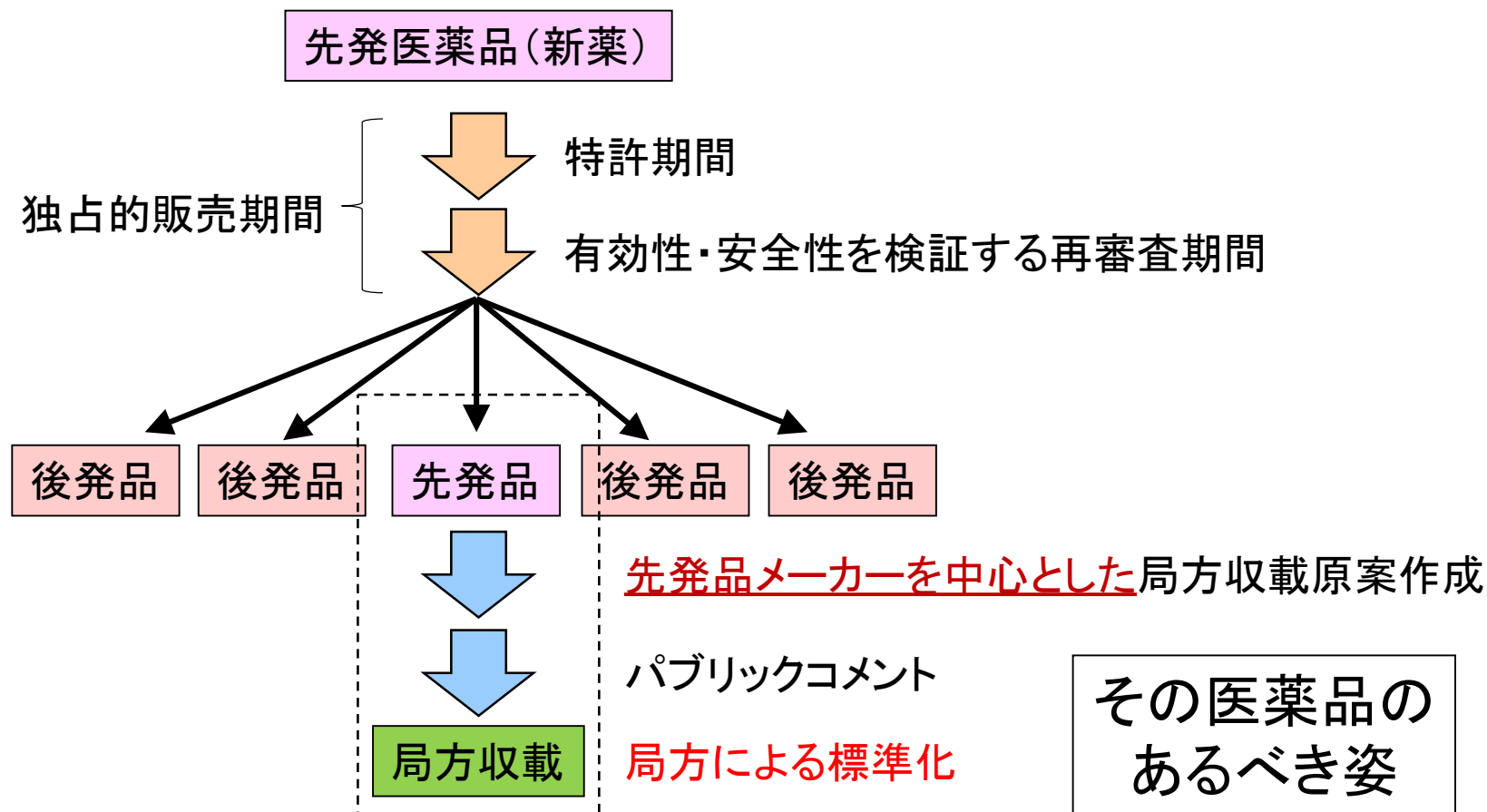
定量法又は
成分の含量

貯法

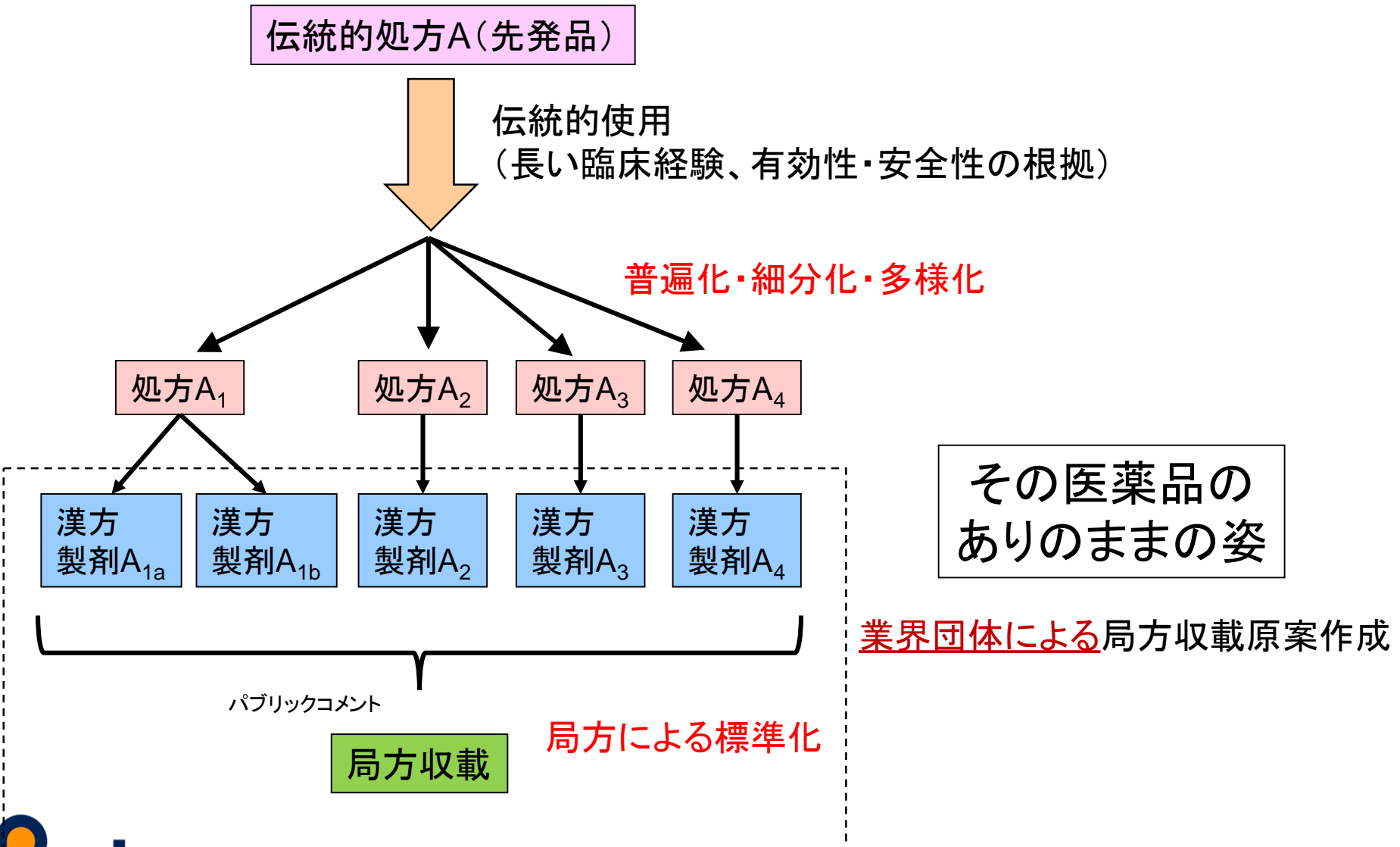
講演の概要

1. 日本薬局方における基準策定
2. 日本薬局方原案検討の具体的過程
 - 普遍化・多様化した生薬・漢方製剤の日本薬局方による標準化
3. 一般用漢方製剤製造販売承認基準の制定と運用

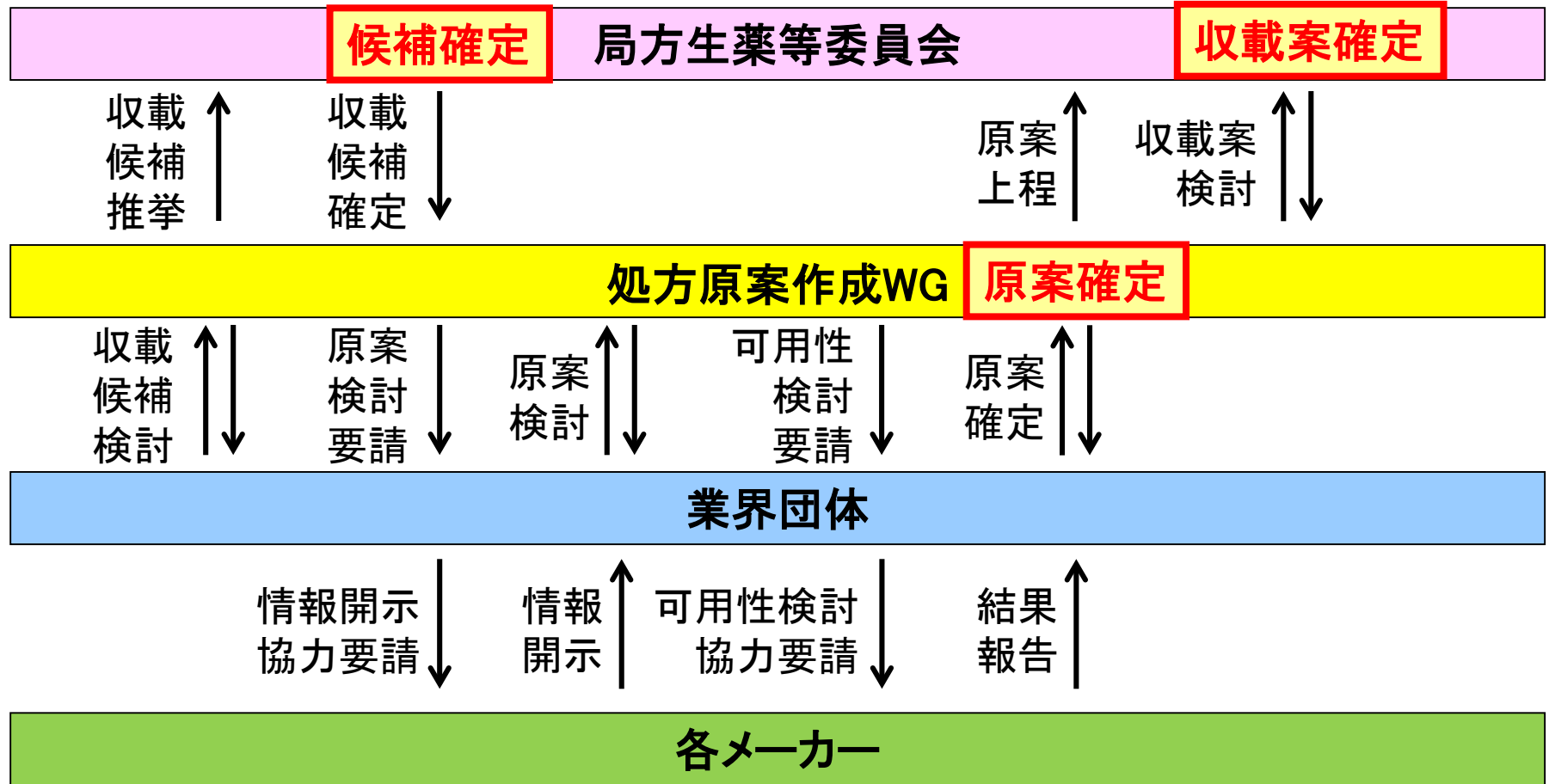
新規収載原案作成の一般的プロセス(日局化学薬品等各条)



新規収載原案作成の一般的プロセス(日局生薬等各条)



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



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。

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、大黄甘草湯、補中益気湯、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）： 牛車腎気丸、真武湯、八味地黄丸

第16改正（平成23年4月1日施行）： 黄連解毒湯、柴胡桂枝湯、柴朴湯、芍薬甘草湯、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）： 当帰芍薬散、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（平成31(2019)年春施行予定）： 呉茱萸湯
(平成30(2018)年6月現在、34処方)

講演の概要

1. 日本薬局方における基準策定
2. 日本薬局方原案検討の具体的過程
 - 普遍化・多様化した生薬・漢方製剤の日本薬局方による標準化
3. 一般用漢方製剤製造販売承認基準の制定と運用

- 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

[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

「一般用漢方製剤承認基準の制定について」

厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知
(薬食審査発第0930001号) 平成20年9月30日

昭和47-49年

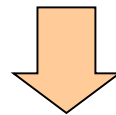
厚生省 一般用漢方処方承認審査内規(旧基準)

日本の成書にある処方の中から一般用漢方処方としてふさわしい210処方を選定
当該210処方の成分・分量、用法・用量、効能・効果の具体的な基準を公表

昭和50年

厚生省薬務局監修 「一般用漢方処方の手引き」

生活環境の変化や高齢化に伴う
疾病構造及び社会構造の変化等



34年ぶりの見直し

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」

「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」

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)

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

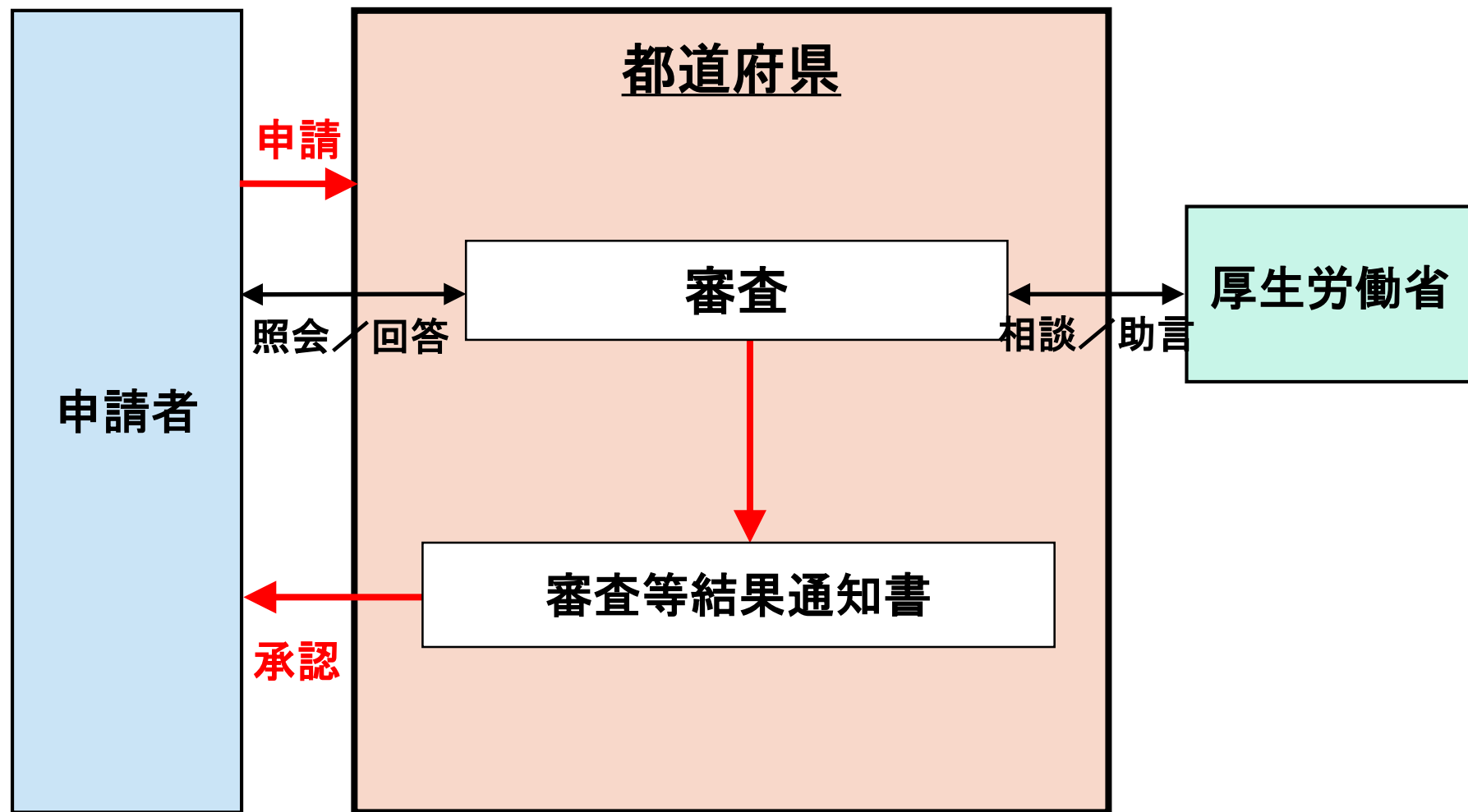
類似品が既に一般用医薬品として広く流通することにより、
安全性及び有効性が十分に確認されたもの

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

製造販売承認に関する権限が
都道府県知事に委任

都道府県における一般用医薬品の審査プロセスについて



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

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、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。
(承認基準に適合するものであっても、厚生労働大臣宛に申請するものもある。)

「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の一部を改正する件」
(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日施行)

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

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

「一般用漢方製剤承認基準」

(平成20年薬食審査発第0930001号厚生労働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号厚生労働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号厚生労働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号厚生労働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号厚生労働省医薬・生活衛生局長通知)

「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号厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課長通知)

「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」

(平成19年薬食審査発第0322001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)

承認基準型
申請区分(8)

個別承認型
申請区分(1)

講演のまとめ

- 日局の生薬・漢方製剤は、PMDAの原案検討委員会において検討され、厚生労働省の日本薬局方部会において審議され、厚生労働大臣の告示により日局に収載される。
- 日局生薬等各条は、業界団体の協力に基づき、多様な規格を標準化する方向で規格を設定している。
- セルフメディケーションの観点から、生薬等の活用が期待されており、承認申請の際に用いる承認基準が整備されている。(規格は日局規格を利用)