エフェドリンアルカロイド除去麻黄エキスの創薬に向けた取り組み
～天然物医薬品の開発におけるブレイクスルーを目指して～

合 田 幸 広

**Our Approaches to the New Drug Application of Ephedrine Alkaloids-free Ephedra
Herb Extract (EFE): Toward Breakthrough in Natural Medicines in Japan**

Yukihiro Goda

National Institute of Health Sciences; 1-18-1 Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan.

麻黄は、最も有名な生薬の1つであり、有効性が高く、多くの漢方処方の構成生薬となっているが、動悸や血圧上昇等の副作用から使用には注意を要する。初代の薬学会会頭である長井長義先生の研究以来、麻黄の主作用は、エフェドリンアルカロイド (ephedrine alkaloids; EA) に由来すると考えられてきたが、最近 EA 除去麻黄エキス (ephedrine alkaloids-free Ephedra Herb extract; EFE) に、鎮痛等で麻黄と同等の薬理活性を持つことが確認された。そこで、EFE を安全性の高いエキス製剤として医薬品化する取り組みを開始した。

日本では、早くから漢方処方エキス製剤が医薬品として承認され、その品質の高さは世界で認められている。麻黄含有製剤も、一般用で 32 処方について承認基準があり、医療用でも 16 処方が製剤化されている。基礎研究についても精力的に進められており、evidence based medicine (EBM) に資する新しい知見が次々と見い出され、日本東洋医学会のデータベースで容易に検索可能である。しかし、現在の医薬品承認制度は化学医薬品の承認を想定したものであり、多成分系である天然物医薬品の特性を十分に勘案した承認申請ガイドライン (GL) は整備されていない。

医薬品開発には多大な費用がかかることから、医薬品メーカーは、どのような取り組みをすれば最終製品として上梓できるか、研究開発の前期の段階で、経済的な試算ができないと、最終製品に向けた

医薬品開発を中止することになる。このため、日本の優れた製造技術や天然物化学から臨床医学までの幅広い研究基盤を背景とした、植物エキスを医薬品有効成分 (active pharmaceutical ingredient; API) とする新規な天然物医薬品開発への具体的な取り組みが、筆者の知る限りこの 20 年行われることがなかった。

オーガナイザーの一人である日向らは、漢方医学で長い使用経験のある麻黄含有処方が、様々な疼痛に対して有効であることに着目し、その有効メカニズムを解明する過程で、その活性が EA にはないことを発見した。また、臨床の現場では、麻黄含有処方では、EA 含有のため、その副作用から疼痛を持つ高齢者等には、使用し難いことがよく知られていた。そこで、筆者らは、EA を除いた麻黄エキスをを使用することで、副作用の出難い製剤を医療の現場に届けることを最終目標として、国立医薬品食品衛生研究所、北里大学東洋医学研究所、北里大学薬学部、松山大学薬学部、国際医療福祉大学薬学部、株式会社常磐植物化学研究所、株式会社ウチダ和漢薬をメンバーとして幅広い共同研究を継続している。

麻黄は、既に漢方医学で長く使用された生薬であり、医薬品としての品質は、日本薬局方規格で一定レベル確保されていると言える。一方で、EFE は、麻黄エキスから EA を除去したもので、天然物化学的に見ると、品質は麻黄と同レベルで確保されているように考えられるが、医薬品としてはかつて使用されたことはない。これは、1960 年代に附子を減毒するため、高圧蒸気処理により、医薬品として加工ブシを開発した際と同じ状況であるとも言えるが、医薬品の品質に関する考え方が進歩した現

国立医薬品食品衛生研究所 (〒158-8501 東京都世田谷区上野 1-18-1)

e-mail: goda@nihs.go.jp

日本薬学会第 136 年会シンポジウム S47 序文

在, どこまで品質を確保し, 臨床試験を行うのか, 議論すべき課題は多い.

筆者らは, EFE の医薬品化は, 天然物のエキスを API として使用する医薬品を承認申請するモデルケースにも十分なり得ると考えている. 本シンポジウムでは, EFE の国内での医薬品化の可能性

と, 日本の天然物医薬品の承認申請 GL の整備について議論を深め, 承認申請 GL 策定の契機としたい. そして, 将来の薬学の発展における 1 つの方向性として, 新規医薬品開発の推進力を学会主導で創出するための道筋を示したいと考えている.