日本薬局方における生薬の標準化

袴塚 高志

Standardization of Crude Drugs for the Japanese Pharmacopoeia

Takashi Hakamatsuka

National Institute of Health Sciences, Division of Pharmacognosy, Phytochemistry and Narcotics; 3-25-26 Tonomachi, Kawasaki-ku, Kawasaki 210-9501, Japan.

(Received November 29, 2019)

The latest edition of the Japanese Pharmacopoeia (JP) is the second supplement to the 17th edition containing 324 herbal medicines, of which 176 are crude drugs and 35 are Kampo extracts. Although 148 prescription Kampo extracts are covered by national health insurance, only 35 are listed in the latest JP. However, the sales volume of these 35 Kampo extracts accounts for more than 70% of the total sales volume of Kampo products, as Kampo formulas with higher sales volumes are preferentially listed in the JP. The JP officially defines the origin and description of the listed crude drugs and Kampo extracts and elaborates on their limited values and testing methods. As crude drugs and Kampo extracts are derived from natural products and have the characteristics of traditional medicines, some degree of variation has been experienced during their long-term use, which is one of the crucial differences from chemical drugs. The Japanese Pharmacopoeia Committee on Crude Drugs promotes standardization of the JP by reflecting the actual Japanese market situation. This review explains the characteristics of natural and traditional medicines in crude drug-related items, the JP drafting process and points to be noted, and the significance of listing in the JP.

Key words——crude drug; herbal medicine; Kampo medicine; Japanese Pharmacopoeia; traditional medicine

1. はじめに

生薬は天然物に由来し、わが国の伝統医学（漢方医学）に基づいて用いられる漢方製剤や漢方医学に基づかない天然物医薬品（生薬製剤）の原料であり、また、生薬単体（単味）でも医薬品として使用される。日本薬局方（以下、日局）の生薬総則に、「医薬品各条の生薬は、動植物の薬用とする部分、細胞内容物、分泌物、抽出物又は鉾物など」と規定され、医薬品各条における「生薬等」のセクションには、第17改正第二追補（令和元年6月28日公示・同日施行）の時点で、生薬、漢方製剤及び生薬製剤が324品目収載されている。^{1,2)} 本稿では、天然物の特徴を勘案した生薬等の日局による標準化の実際とその意義についてまとめる。

2. 天然物医薬品の特徴

天然物医薬品の大きな特徴は、多成分系であることと多様性を有するという点である。多様性はさらに、1) 天然物の本質としての多様性、2) 伝統的医薬品としての多様性と3) 国際的な多様性に分類することができる。

2-1. 多成分系としての生薬 医薬品各条に収載される化学医薬品の多くは単一の有効成分（原薬）から構成されるが、生薬は数百から数千の多成分で構成され、しかも、化学医薬品と比較して極めて低含量である。複数の生薬を配合して製造される漢方製剤であれば、さらに多くの成分から構成されることになる（Fig. 1）。生薬において有効性を示す活性本体はしばしば複数存在し、しかもどの成分が活性本体であるか明確にされているケースは多くない。天然物医薬品の分野では、多成分の集合体を総体として有効成分と見なすため、個々の含有成分が未解明の状態であることに大きな違和感はない。しかし、公定書において規格化するという作業においては、これらの天然物医薬品特有の性質を考慮し、

国立医薬品食品衛生研究所生薬部（〒210-9501 川崎市川崎区殿町 3-25-26）

e-mail: thakama@nihs.go.jp

本総説は、日本薬学会第139年会シンポジウム S22 で発表した内容を中心に記述したものである。

Fig. 1. Kampo Medicines as Multi-component Systems

化学医薬品と異なる考え方で取り組むことが必要となる。

例えば、確認試験や定量法において、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でよいが、多成分系である生薬の場合は化学医薬品におけるこれらの作法を適用することができない。そこで生薬の場合は、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、その化合物を用いて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。いずれにしても、生薬等を日局にて規格化するにあたり確認試験や定量法を作成する際は、多くの場合、化学医薬品の規格化では想定されていない「指標成分の設定」という作業が発生し、同時に、該当する指標成分を一般試験法の試薬・試液の項に収載する作業も必要となる。なお、定量法に用いる

指標成分は定量指標成分と呼ばれ、その設定の意義等についての解説が日局参考情報に記載されている。

一方、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により、指標成分を市販可能な試薬として整備することが困難な場合は、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 (thin-layer chromatography; TLC) 用試薬として規定され、それぞれ、生薬シャゼンシの確認試験、及び、牛車腎気丸エキスに配合される生薬ゴシツの確認試験において適用されている。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 R_f 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。

2-2. 天然物の本質としての生薬の多様性 天然物の一般的な特質として、上述の多成分系であることに加えて、多様性を持つことが挙げられる。特に含有成分の多様性については顕著であり、同一種

Fig. 2. Diversified Kampo Products during a Long-time Use in Japan

であっても成分の組成及び含量に多様性、つまりバラツキがある。多様性を生む要因は、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、加工条件等である。同じ天然物由来の果物で例えるならば、同じ品種のイチゴであっても、一盛りの中に全く同じ形のイチゴはなく、産地や天候や季節や生産年により形や味が異なり、あるいは生産者の世話の具合により出来不出来があることと同じである。このため、一般に日局における生薬の成分含量規格は、化学医薬品にみ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、プ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、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考慮されるべきことから、最終製品に近い中間製剤の漢方処方エキスにおいては、定量指標成分の含量規格が3-4倍の幅で規定されている。3-4倍の幅は化学医薬品の分野からみれば広いと感ずるものと思われるが、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然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. 伝統的医薬品としての漢方製剤の多様性

わ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。したがって、天然物医薬品に先発品・後発品という考え方を当てはめることは難しく、敢えて探すとすれば古典に収載された処方が先発品に該

当することになり、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。数百年あるいは千年を超える歴史の中で、わが国の伝統医学である漢方医学は国内に普遍化し、いくつかの流派に細分化され、さらには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、いずれかの流派の処方内容に基づいて漢方製剤の事業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かならずしも同一ではなく、ここに伝統的医薬品としての漢方製剤の多様性が表出している (Fig. 2)。例えば、大型のドラッグストアであれば、異なるメーカーの葛根湯が並んで陳列され、原料生薬の組み合わせ (カッコン、マオウ、タイソウ、ケイヒ、シャクヤク、カンゾウ、ショウキョウ) は同一であっても、配合割合の異なるものを見つけることができる。実際には、メーカー毎に原料生薬の仕入れ先が異なることも多いため、市場の最終製品は配合割合の違い以上の多様性を包含していることになる。

2-4. 天然物医薬品の国際的多様性 漢方医学の源は古代中国医学であるが、奈良時代に伝来して以来、日本国内で数百年の年月を掛けて独自に発展し、もはや中国医学とも韓国医学とも異なる医学体系として成立している。疾患に関する考え方や治療方針の立て方等について類似点も多いが、統一化・標準化することはもはや不可能と判断し得る程度に独自性を有している。同じ東アジア地域に位置するため、植生はよく似ており、生薬の原料となる基原動植物は共通のものも多いが、それぞれの国に特有

Fig. 3. Organization of the JP Draft Review Committee

の基原植物を使用することもあり、また、製剤における生薬の配合割合は概ね異なり、配合する生薬の種類が変化している場合もある。このような東アジア伝統医学の国際的な多様性が、日局の原案作成過程に直接的な影響を及ぼすことはほとんどないが、漢方製剤の原料となる生薬の8割が中国からの輸入に依存していることを勘案して、中国における流通状況や使用方法についての調査結果を生薬等委員会や研究班・ワーキンググループ(WG)における参考資料とし、現状に即した日局原案が作成されるよう十分に留意されている。

3. 天然物医薬品の日局における標準化の方法

3-1. 天然物医薬品を日局にて標準化する組織

現在の日局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(Fig. 3)。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、生薬製剤等の日局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(Japan Agency for Medical Research and Development; AMED)の医療研究開発推進事業費補助金補助事業の一環として、原案検討委員会の枠外にいくつかの研究班・WGが組織され、それぞれの専門性に基づき生薬等委員会に提案する素案の検討が行われている。この研究班・WGとして、漢方処方エキスの収載原案について検討する「漢方処方WG」、確認試験や純度試験におけるTLC試験について検討する「TLC試験法研究班」、純度試験における重金属試験について主に検討する「不純物試験法研究班」、定量NMRを用いた定量用試薬・試液の規格設定等について検討する「定量NMR研究班」等が設置されている。上述の生薬等委員会及び研究班・WG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て検討が進められている。^{3,4)}

3-2. 日局における天然物医薬品標準化のプロセス

一般に、化学医薬品等の日局新規収載は、先発品の再審査が終了し、有効性・安全性の評価が定

Fig. 4. General Process of Preparing the Drafts of New Monographs in the JP for Kampo Medicines

まった状況で開始され、ほとんどの場合、先発品メーカーを中心として収載原案が作成される。化学医薬品等における医薬品各条の作成過程は、先発医薬品に固有の規格を標準として、わが国の医薬品市場にその規格を普遍化させる過程と言える。一方、2-3. で述べたように、伝統的医薬品としての漢方製剤は、数百年の歴史の中で既に国内で普遍化し、また、諸派独自の発展により多様化している。国民の共有財産である漢方医学に基づくため、特定の処方が特定のメーカーに独占されるわけではなく、さらに、少しずつ配合割合の異なる処方、それぞれが長年の使用経験により安全性と有効性を担保され、それぞれが国により薬事承認されているため、どれか1つの配合割合に統一的に標準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、市場実態を可能な限り反映させるべく、包括的に標準化する作業が進められる (Fig. 4)。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る。結果として、例えば葛根湯であれば、Table 1 に示す4種類の処方が医薬品各条に規定されている。

なお、最終製剤としての漢方製剤は、各メーカーが用いる賦形剤等の多様性も考慮すると、さらに標準化が困難となることから、中間製剤である漢方処方エキスが日局に収載することとされた。漢方処方エキスの各条は、原則的に、1日量当たりの指標成分の定量値、製法、性状、構成生薬の確認試験、純

Table 1. Prescriptions of Kakkonto Extract Listed in the Japanese Pharmacopoeia

Component crude drugs	1)	2)	3)	4)
Pueraria Root	8 g	4 g	4 g	4 g
Ephedra Herb	4 g	4 g	3 g	3 g
Jujube	4 g	3 g	3 g	3 g
Cinnamon Bark	3 g	2 g	2 g	2 g
Peony Root	3 g	2 g	2 g	2 g
Glycyrrhiza	2 g	2 g	2 g	2 g
Ginger	1 g	1 g	1 g	2 g

度試験 (重金属, ヒ素), 乾燥減量, 灰分, 指標成分の定量法, 貯法で構成されることとされ, 定量法では1つの漢方処方エキス当たり3つの定量指標成分の設定が目標とされる。

4. 天然物医薬品を日局で標準化する意義

日局への収載は、正規な医薬品として公的に認定されたことを意味し、また、日局の作成方針に明記されているように、保健医療上重要な医薬品であると認識されたことにほかならない。また、生薬や漢方処方エキスが日局において標準化されることは、その生薬や漢方処方エキスの基原や性状が公的に定義され、また、その品質の規格及びそれを評価する試験法が公的に示されたことになる。

医薬品の有効性及び安全性を確保するためには品質保証が重要であり、一定の品質が維持されている場合にのみ有効性及び安全性を論じることができる。特に、多成分系で多様性を有する天然物医薬品

の品質確保には、品質が保証された原料生薬の安定供給、適切な製造工程の管理、及び原料及び製品の厳正な品質評価等による多面的・総合的な品質管理が求められ、この局面で日局が果たす役割は極めて大きい。^{5,6)}

5. まとめ

第15改正において6品目の漢方処方エキ스가収載されたことを皮切りに、現行では第17改正第二追補までに35品目が収載されている。生産動態上位の処方から優先的に収載しているため、医療用漢方製剤として承認されている148処方のうち35処方であっても、医療用漢方製剤の全体の売上額のうち7割以上を既にカバーしている状況である。日局において、生薬、漢方製剤、生薬製剤等の品質規格及び試験法等が公的に標準化されることは、わが国の天然物医薬品の品質確保における基盤であり、今後も引き続き最新の科学技術を取り入れつつ、適切

に改正が進められることを期待する。

利益相反 開示すべき利益相反はない。

REFERENCES

- 1) Hakamatsuka T., *Pharm Tech Japan*, **35**, 83–92 (2019).
- 2) Goda Y., *Pharmaceutical and Medical Device Regulatory Science*, **48**, 670–682 (2017).
- 3) Hakamatsuka T., *Pharm Tech Japan*, **31**, 87–94 (2015).
- 4) Hakamatsuka T., *Farumashia*, **47**, 413–418 (2011).
- 5) Hakamatsuka T., *Yakugaku Zasshi*, **137**, 163–165 (2017).
- 6) Arai I., Kawahara N., *Tradit. Kampo Med.*, **6**, 3–11 (2019).