

平成15年6月24日
はあといん乃木坂
213会議室
午後2時から

一般用医薬品としての生薬製剤（西洋ハーブを含む）
の審査のあり方に関する検討会（第一回）

議 事 次 第

1. 開 会

2. 委員紹介

3. 議 題

- 1) 一般用医薬品としての生薬製剤（西洋ハーブを含む）の
審査のあり方について
- 2) その他

4. 閉 会

配布資料

- 資料1 一般用医薬品承認審査合理化等検討会の中間報告書より
(生薬関連箇所の抜粋)
- 資料2 米国における生薬製剤(西洋ハーブ)を巡る規制の動向
について
- 資料3 欧州における生薬製剤(西洋ハーブ)を巡る規制の動向
について
- 資料4 セント・ジョーンズ・ワート(セイヨウオトギリソウ)
に関する安全性情報
- 資料5 アリストロキア酸を含有する生薬・漢方薬に関する
安全性情報
- 資料6 生薬製剤(漢方薬を含む)による薬剤性肝障害
- 資料7 一般用医薬品としての生薬製剤(西洋ハーブを含む)の
審査のあり方について(骨子案)
- 参考資料1 一般用医薬品の承認申請に際し添付すべき資料の範囲につ
いて(現行)
- 参考資料2 一般用医薬品の承認申請に際し添付すべき資料の範囲につ
いて(改定案)

中間報告書（抜粋）

「セルフメディケーションにおける
一般用医薬品のあり方について」

～ 求められ、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 ～

平成 14 年 11 月 8 日

一般用医薬品承認審査合理化等検討会

< 目 次 >

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

1. 一般用医薬品の役割の変化
2. 一般用医薬品が具備すべき特性

IV. 一般用医薬品の適正使用と関係者の役割

1. 使用者である国民に求められること
2. 製薬企業・業界の役割
3. 薬剤師等の役割
4. 行政の役割

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

(3) 漢方薬・生薬の活用

2) 生薬製剤の評価(承認審査)について [別添 1]

① 国内で長期間医薬品として使用されてきた生薬

これら生薬は我が国では漢方処方に配合されたり、民間薬として用いられたりするなど、有力な医薬品素材として古くから伝承され今日に至っており、各時代を通じて少なからぬ役割を果たしてきた。現在のところ、「刻み」または「末」として承認されている約30種を除いては単味の医薬品としてほとんど承認されていないが、一般用医薬品の範囲拡大のためにも具備すべき特性を考慮した基準等を策定するなど、今後とも引き続き積極的に維持存続を図るよう検討が必要である。

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

いわゆる西洋ハーブのうち、その作用等からみて医薬品成分として取り扱うことが妥当なものがあると考えられる場合には、その取扱いについて、海外での取扱い事例も参照しつつ検討する必要がある。

生薬製剤の評価（審査）について（案）

考え方

I. 医薬品等として行政的にコントロールすべき

- ・生薬（主に西洋ハーブ）が医薬品等としての承認がないままいわゆる健康食品等として流通しており、国民が使用している
- ・我が国の生薬は、「刻み」又は「末」として承認されている約30種以外には単味剤としてほとんど存在していない

II. 医薬品等としての審査、承認制度の策定

- ・我が国で長期間医薬品として配合されてきた生薬（既承認単味生薬の見直しを含む）「生薬製剤承認審査基準」（仮称）を策定し対応
- ・外国で医薬品として長期間使用されてきたいわゆる西洋ハーブのうち、その作用から見て医薬品成分として取り扱うことが妥当なものがあることが判明した場合には、その取扱いについては、海外での取扱い事例も参照しつつ検討

III. 期待される効果

- ・適正な効能・効果、用法・用量、使用上の注意等の表示
→ 国民に適正な情報提供
- ・市販後安全対策としての管理が徹底 → 適正使用の推進
- ・製造時のGMP適用による品質の確保

我が国における生薬・ハーブを取り巻く環境

ハーブ・生薬素材

医薬品	新指定医薬部外品	食品		
		特定保健用食品	栄養機能食品	一般食品 (含む健康食品)
漢方・生薬製剤 ・滋養強壯剤 ・胃腸薬 ・その他	生薬配合製剤 ・ビタミン含有保健剤 ・健胃清涼剤 ・のど清涼剤	個別審査型 (ハーブ・天然物他)	規格基準型 (ビタミン12種、 ミネラル2種のみ) 生薬・ハーブは 基準未設定	効能表示不可 (ハーブ他)

保健機能食品の省令改正(2001.3.27)

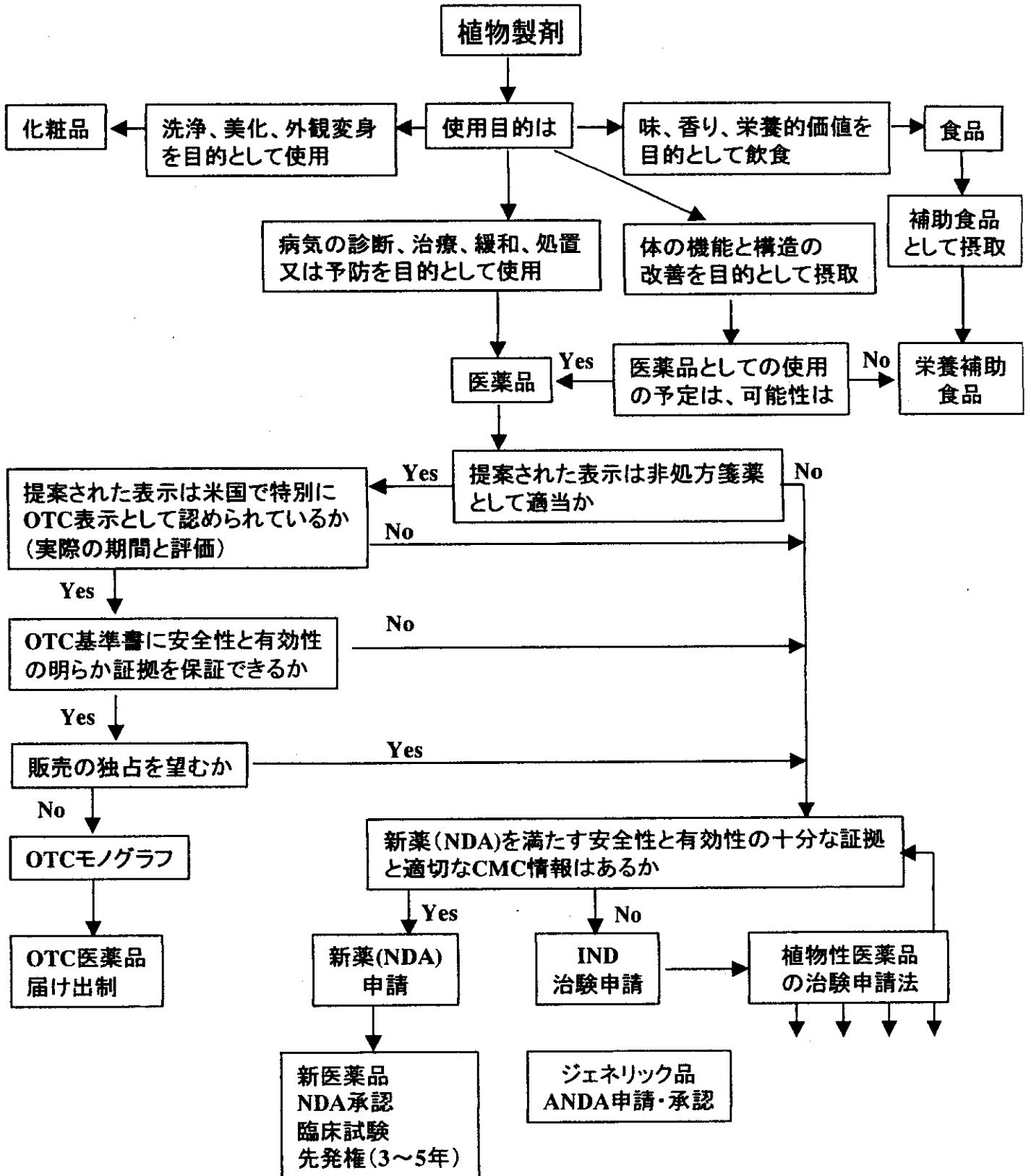
医薬品の範囲に関する基準(食薬区分の見直し:2001.3.27)

米国における生薬製剤（西洋ハーブ）を巡る規制の動向について

- OTC 薬としては、数種の生薬製品が存在している程度であり、多くの生薬製品は、ダイエタリーサプリメント（DS）として市場に流通している。DS には人体の機能・構造の維持と増進効果及び健康維持といった表示は可能であるが、疾病の診断、緩和、治療、処置、予防に関する効能を標榜するためには、医薬品としての承認を受けなければならない。
- 生薬製品として承認を取得するためには化学薬品と同じ承認審査プロセスが必要とされていたが、FDA（米国医薬品食品庁）は、植物製品を医薬品として承認するための開発プロトコルとして 2000 年 8 月に、「Guidance for Industry Botanical Drug Products (Draft)」(以下、ガイダンス案という。)を公表した。ガイダンス案として、生薬の特殊性を加味し、化学薬品とは異なった開発プロトコルが提示されている。これによると生薬製品を上市する場合には、OTC モノグラフに登録するか、新薬申請（NDA）又は簡約新薬申請（ANDA）による承認を受けるかを選択することとなる。
- OTC モノグラフ登録による上市
OTC モノグラフに登録できるものは、米国で特定の OTC 薬としての効能又は効果の範囲で長期間上市されており、安全性及び有効性の明確な根拠がある生薬製品とされている。
- NDA 承認による上市
上述以外の生薬製品については、NDA としての申請となる。いかなる国においても上市されていない又は安全性に問題のある生薬製品は、新たな臨床試験等信頼できる追加データ・資料が原則必要となる。しかし、米国で上市されており、有害事象の報告がなされていないもの及び海外における使用実績のあるものについては、治験薬申請において、文献レベルの安全性、有効性情報等のレビュー又はこれらに人での安全使用実績調査や販売実績等のデータを追加することにより、初期臨床試験（Phase I, II）に着手することができるとされている。ただし、Phase III の着手に際しては、より詳細な化学的性質、製造工程管理及び安全性情報並びに系統的な毒性試験データ（一般毒性、催奇形性、変異原性、癌原性）の評価に関する資料が必要とされている。
- ガイダンス案は現時点ではまだドラフトの段階である。

以上

植物製品に対する規制の手引き (植物製品から新薬承認・取得までの手順)



欧州における生薬製剤（西洋ハーブ）を巡る規制の動向について

- 欧州委員会はE C域内で販売される生薬製剤の科学的、法的規制を審議するための委員会を2002年1月に設置した。この委員会は、生薬製剤の「販売許可申請を審査する際の適切な指標」として生薬製剤モノグラフを作成することとなっている。
- このモノグラフは、定義、成分、臨床データ、薬理学的特性、生物学的データ等からなる。この規則案が成立すると、長期間使用されてきた生薬製剤の販売許可を得るために、「長期間の使用と経験が有効性の証明である」ことから臨床試験データの提出は不要となる。ただし、安全性評価のためのデータは要求される。「長期間使用」とは、E C域内で30年以上使用されてきたことをいい、15年間の場合は域外の国でのデータが必要である。ただし、「本製品の有効性は臨床試験により証明されたものでないこと、使用して症状が軽減しない場合には、医師等に相談する」といた表示をすることとされている。

以 上

セント・ジョーンズ・ワート（セイヨウオトギリソウ）に関する安全性情報

セント・ジョーンズ・ワート（セイヨウオトギリソウ）含有食品と医薬品との相互作用

1. はじめに

セント・ジョーンズ・ワート（学名：Hypericum perforatum, 和名：セイヨウオトギリソウ, 以下「SJW」という。）は、主にヨーロッパから中央アジアにかけて分布している多年生植物である。これを含有する製品は米国や欧州で広く流通しているが、これらを摂取することにより薬物代謝酵素であるチトクローム P450, 特にサブタイプである CYP3A4 及び CYP1A2 が誘導されることが知られている。

最近になって、SJW と医薬品との相互作用についていくつかの報告があり、また、わが国においても、いわゆる健康食品として SJW 含有製品が流通してきていることから、SJW 含有食品と医薬品との相互作用について注意を喚起したので紹介する。

2. セント・ジョーンズ・ワートと医薬品の相互作用に関する文献報告

(1) インジナビル（抗 HIV 薬）との相互作用について¹⁾

インジナビルは主に CYP3A4 で代謝を受ける薬物であり、SJW 含有食品との併用により血中濃度が低下することが、米国国立衛生研究所（NIH）の研究によって報告されている。本報告によると、18 歳以上の健常者 8 人にインジナビルを投与し、投与開始 3 日目から、SJW 含有食品（抽出物 300mg 含有）を 1 日 3 回摂取した結果、SJW 含有食品摂取開始 2 週間後のインジナビルの血中濃度が、非併用時に比べて AUC (0~8) は平均 43% 低下し、C_{max} は平均 28% 低下していた。

また、本報告で、HIV 感染者においては血中濃度の低下により耐性が生じる危険性があることから、インジナビルの投与を受けている場合には SJW 含有食品を摂取すべきではなく、CYP3A4 で代謝される他の HIV プロテアーゼ阻害薬、非核酸系逆転写酵素阻害薬投与時においても SJW 含有食品の摂取を避けることが適当であると言及されている。

(2) ジゴキシシン（強心薬）との相互作用について²⁾

ジゴキシシンは主に CYP3A4 で代謝を受ける薬物であり、SJW 含有食品との併用により血中濃度が低下することが、ドイツの研究によって報告されている。本報告によると、健常者 25 人をプラセボ群（12 人）と SJW 含有食品摂取群（13 人）に分け、ジゴキシシンを 5 日間投与してジゴキシシンの血中濃度が定常状態となったところで、プラセボ又は市販の SJW 含有食品（抽出物 300mg 含有）を 1 日 3 回摂取した結果、SJW 含有食品摂取開始 10 日後のジゴキシシンの血中濃度が、プラセボ群に比べ SJW 含有食品摂取群では AUC (0~24) は平均 25% 低下し、C_{max} は平均 26% 低下していた。

(3) シクロスポリン（免疫抑制薬）との相互作用について³⁾

シクロスポリンは CYP3A4 で代謝を受ける薬物であり、SJW 含有食品との併用により血中濃度が低下した臨床例がスイスで 2 例報告されている。1 例は末期虚血性心疾患のため 11 ヶ月前に心移植した 61 歳男性で、もう 1 例は末期虚血性心疾患のため 20 ヶ月前に心移植した 63 歳男性である。いずれの症例においても、移植後、シクロスポリン、アザチオプリン等の免疫抑制薬の投与でコントロールされ、シ

クロスポリン濃度は安定していたが、市販の SJW 含有食品（抽出物 300mg 含有）を 1 日 3 回摂取したところ、摂取開始 3 週間後にシクロスポリンの血中濃度の低下がみられ、生検の結果、急性拒絶反応が観察された。両症例とも拒絶反応を疑わせる他の要因は見あたらず、SJW 含有食品の摂取を中止したところ、シクロスポリンの血中濃度は回復した。

（４）その他の医薬品との相互作用について⁴⁾

いずれも海外における研究であるが、主に CYP3A4 及び CYP1A2 で代謝されるワルファリン、主に CYP3A4 で代謝される経口避妊薬、主に CYP1A2 で代謝されるテオフィリンについて、SJW 含有食品との併用により血中濃度の低下又は作用の減弱がみられた症例が報告されている。

3. 安全対策

わが国においては、これまでのところ 2. で紹介したような相互作用の例は報告されていないが、SJW 含有食品との併用により効果が減弱するおそれの高い医薬品（表 3 参照）について、「使用上の注意」に SJW 含有食品との併用に関する注意を記載した。

これらの医薬品と SJW 含有食品は併用すべきではないが、医薬品を服用中で SJW 含有食品を摂取している場合は、SJW 含有食品の急な摂取中止により好ましくない症状があらわれるおそれがあるので、十分な注意を払いつつ、SJW 含有食品の摂取を中止する必要がある。例えば、英国医薬品庁（MCA）は表 4 のとおり提案している。

また、表 3 以外の医薬品についても、SJW 含有食品の CYP3A4 及び CYP1A2 誘導により影響を受ける可能性があることから、医薬品を服用する際には SJW 含有食品を摂取しないことが望ましい。

なお、SJW 含有食品に対しては、消費者が当該食品に SJW が含まれていることがわかるように、表示や説明書において「セント・ジョーンズ・ワートを含む」旨を明示するとともに、医薬品を服用する場合には本品の摂取を控える等の注意を表示するよう、厚生省から各都道府県、関係団体等を通じ、関係営業所等に周知、指導している。

今後、SJW 含有食品の影響により血中濃度の減少や効果の減弱がみられた症例を経験した場合には報告をお願いしたい。

〈参考文献〉

- 1) Piscitelli SC., Burstein AH., Chaitt D., Alfaro RM., Falloon J. : Indinavir concentrations and St John's wort. *Lancet*, 355 : 547-548 (2000)
- 2) Johne A., Brockmoller J., Bauer S., Maurer A., Matthias L., Roots I. : Pharmacokinetic interaction of digoxin with a herbal extract from St John's wort (*Hypericum perforatum*). *Clin. Pharmacol. Ther.*, 66 (4) : 338-345 (1999)
- 3) Ruschitzka F., Meler PJ., Turina M., Luscher TF., Noll G. : Acute heart transplant rejection due to Saint John's wort. *Lancet*, 355 : 548-549 (2000)
- 4) E Ernst. : Second thoughts about safety of St John's wort. *Lancet*, 354 : 2014-2015 (1999)

表3 SJW含有食品との併用に関する注意を記載した医薬品

	成分名	商品名
抗HIV薬	硫酸インジナビルエタノール付加物	クリキシバンカプセル (萬有製薬)
	メシル酸サキナビル	インビラーゼカプセル (日本ロシュ)
	メシル酸ネルフィナビル	ビラセプト錠 (日本たばこ産業)
	リトナビル	ノービア・カプセル100mg (ダイナボット) 他
	アンプレナビル	プローゼカプセル (キッセイ薬品工業)
	エファビレンツ	ストックリンカプセル200 (萬有製薬)
	ネビラピン	ビラミューン錠200 (日本ベーリンガーインゲルハイム)
	メシル酸デラビルジン	レスクリプタ200mg錠 (ワーナー・ランバート)
血液凝固防止薬	ワルファリンカリウム	ワルファリン錠1mg (エーザイ) 他
免疫抑制薬	シクロスポリン	サンディミュンカプセル25mg (日本チバガイギー) サンディミュン注射液 (日本チバガイギー) 他
	タクロリムス水和物	プログラフカプセル0.5mg (藤沢薬品工業) プログラフ注射液5mg (藤沢薬品工業) 他
経口避妊薬	エチニルエストラジオール・ノルエチステロン	エリオット21 (明治製菓) シンフェーズT28 (日本モンサント) ノリニールT28 (科研製薬) オーソM-21 (ヤンセン協和) オーソ777-28 (ヤンセン協和) 他
	エチニルエストラジオール・レボノルゲストレル	トリキュラー21 (日本シエーリング) リビアン28 (山之内製薬) トライディオール21 (日本ワイスレダリー) アンジュ28 (帝国臓器製薬) 他
	エチニルエストラジオール・デソゲストレル	マーベロン28 (日本オルガノン) 他
強心薬	ジゴキシン	ジゴシン錠 (中外製薬) 他
	ジギトキシン	ジギトキシン錠「シオノギ」0.1mg (塩野義製薬) 他
	メチルジゴキシン	ラニラピッド錠 (日本ロシュ) 他
気管支拡張薬	テオフィリン	テオドール錠50 (三菱東京製薬) 他
	アミノフィリン	ネオフィリン錠 (サンノーバ) 他 ネオフィリン注 (エーザイ) 他
	コリンテオフィリン	テオコリン錠 (サンノーバ) 他
抗てんかん薬	フェニトイン, フェニトインナトリウム及びフェニトイン配合剤	アレビアチン細粒 (大日本製薬) 他
	カルバマゼピン	テグレートール細粒 (日本チバガイギー) 他

	フェノバルビタール及びフェノバルビタールナトリウム	フェノバル 10 倍散 (藤永製薬) ルピアール坐剤 50 (エスエス製薬) 他
抗不整脈薬	ジソピラミド及びリン酸ジソピラミド	リスモダン (アベンティスファーマ) 他
	リドカイン	静注用キシロカイン 2% (藤沢薬品工業) 他
	塩酸アミオダロン	アンカロン錠 100 (大正製薬)
	硫酸キニジン	硫酸キニジン錠 (日研化学) 他
	塩酸プロパフェノン	プロノン錠 100mg (山之内製薬) 他

表 4 英国医薬品庁 (MCA) による提案

薬剤名	S J W 摂取による影響	S J W 摂取者に対する処置例
HIV プロテアーゼインヒビター (インジナビル, ネルフィナビル, サキナビル)	血中濃度が低下し, 作用 (HIV の抑制) が減弱するおそれがある。	HIV-RNA 量を測定し, SJW の摂取を中止する。
非核酸性 HIV 逆転写酵素阻害薬	血中濃度が低下し, 作用 (HIV の抑制) が減弱するおそれがある。	HIV-RNA 量を測定し, SJW の摂取を中止する。
ワルファリン	凝血作用が減弱するおそれがあるため, ワルファリン投与量を増量させる必要がある。	INR (注) を調べ, SJW の摂取を中止する。INR を頻繁に調べる (SJW の摂取中止により INR が上昇する可能性がある)。ワルファリンの投与量を増減する必要がある。
シクロスポリン	血中濃度が低下し, 拒否反応が発生するおそれがある。	シクロスポリンの血中濃度を調べ, SJW の摂取を中止する。SJW の摂取中止により, シクロスポリンの濃度が上昇する可能性がある。シクロスポリンの投与量を増減する必要がある。
経口避妊薬	血中濃度が低下し, 意図せぬ妊娠及び不正出血が起こるおそれがある。	SJW の摂取を中止する。
抗てんかん剤 (カルバマゼピン, フェノバルビタール, フェニトイン)	血中濃度が低下し, 発作が起こるおそれがある。	抗てんかん剤の濃度を調べ, SJW の摂取を中止する。SJW の摂取中止により, 抗てんかん剤の濃度が上昇する可能性がある。抗てんかん剤の投与量を増減する必要がある。
ジゴキシン	血中濃度が低下し, 心調律のコントロールができなくなる又は心不全が発生するおそれがある。	ジゴキシンの濃度を調べ, SJW の摂取を中止する。SJW の摂取中止により, ジゴキシンの濃度が上昇する可能性がある。ジゴキシンの投与量を増減する必要がある。
テオフィリン	血中濃度が低下し, 喘息	テオフィリンの濃度を調べ, SJW の摂取を中止する。SJW

	のコントロールができなくなる又は慢性的な気道障害が発生するおそれがある。	の摂取中止により、テオフィリンの濃度が上昇する可能性がある。テオフィリンの投与量を増減する必要がある。
--	--------------------------------------	---

(注) I N R : international normalized ratio
プロトロンビン時間測定値の表現方法のひとつ。