

## 第2章 薬剤学

日本漢方生薬製剤協会 編集・発行  
MR漢方研修テキスト MR漢方教本 より

## II 漢方製剤の種類

現在の漢方製剤は、原典の処方に基づき、行政の指導により製造されているものである。従って古来からの剤形と製造上の制約及びその意味についても理解する必要がある。

## 1. 漢方煎剤、丸剤、散剤、軟膏

## 1) 煎剤 (せんざい)

日本では、一般に1日分の方剤を約600mLの水にあけ、30~60分かけて煎じ、300mLほどになるように調製する。煎出操作が終わったら、通常熱いうちに茶こしかガーゼで滓(かす)を濾し、1日3回分服とする。煎出容器は土瓶やアルマイト製鍋などとし、鉄製のものは生薬中のタンニンと反応するので用いない。

煎剤のことは、別名、湯剤(とうざい)、湯液(とうえき)、煎じ薬ともいう。葛根湯のように処方名に湯の字を入れて煎じ薬であることを表現していることが多い。また、八味(地黄)丸料のように、薬方の終わりに「料」をつけて丸散薬を煎じ薬としたことを表現することもある。

## 2) 丸剤

丸剤は、粉末状にした生薬に賦形剤と結合剤の役割をする蜂蜜や穀物の粉を混ぜて練り、球状に調製したものである。八味(地黄)丸のように処方名に丸の字が入っていることから元の剤形が丸剤であったことが分かる。

## 3) 散剤

散剤は、生薬粉末を混和しただけのものである。五苓散のように処方名に散の字が入っていることから元の剤形が散剤であることが判る。

## 4) 軟膏

軟膏は、刻み生薬を処方に基いて配合し豚脂で抽出し濾過・練合したものである。医療用では紫雲膏のみである。

## 2. 行政上からみた漢方製剤

漢方処方に基づく製剤は、その特徴に応じて次の4種類に分類される。

## 1) 医療用漢方製剤

メーカーが製造し、医師もしくは歯科医師が直接に、あるいは処方箋や指示を出して使う製剤である。大半はエキス剤あるいはエキス化して製剤としたものであるが、丸剤・散剤もある。エキスと生薬末とを混和した製剤は調剤で対応できるので認められていない。

## 2) 一般用漢方製剤

メーカーが製造し、薬局・薬店などで販売されている製剤。エキス剤の他に、丸・散剤、エキスと末の混合製剤が認められている。『一般用漢方製剤の手引き』収載の210処方については、成分及び分量、用法及び用量、効能又は効果があらかじめ定められている。

## 3) 薬局漢方製剤

薬局で調剤し(薬局製造業)、一般に販売できる製剤。212処方が指定され、一般用漢方製剤にある諸項目はあらかじめ決められている。

## 4) 配置用漢方製剤

配置販売業が取り扱う製剤。現在、37処方。

## 3. 医療用漢方製剤の種類

原則は、エキス化し製剤としたものなので、剤形の違いに基づく種類である。

顆粒剤、細粒剤、錠剤、カプセル剤があり、エキス剤でないものには散剤、丸剤、軟膏剤がある。

## 4. 漢方製剤の添加剤

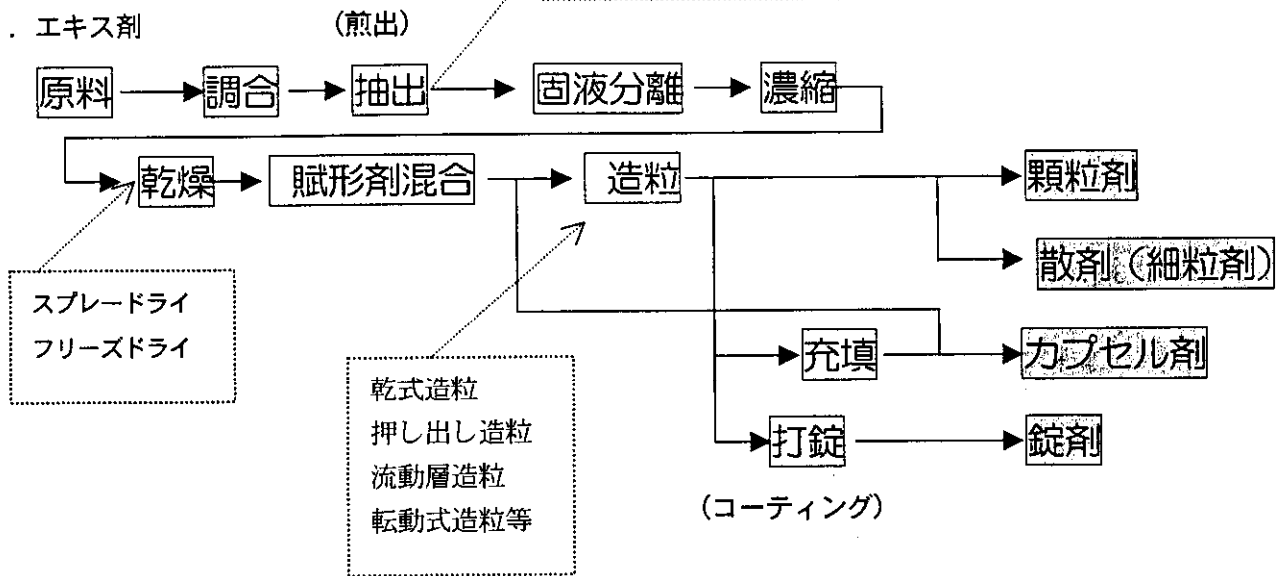
添加剤はメーカーごとに異なるが、主として使用されているのは次のものである。

【賦形剤】	乳糖、パレイショデンブン、トウモロコシデンブン、結晶セルロース等
【結合剤】	結合剤としてヒドロキシプロピルセルロース等
【滑沢剤】	打錠用滑沢剤としてステアリン酸マグネシウム等

●一般的な漢方製剤の製造工程

各成分の単味エキスの混合は認められない。  
抽出は通常水またはエタノール(30%以下)で行う。

1. エキス剤



2. 丸剤



3. 軟膏剤

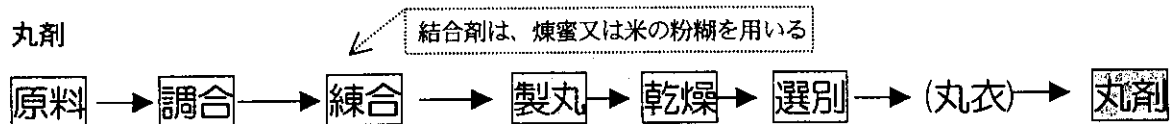


●伝統的な漢方薬の剤形

1. 煎剤



2. 丸剤



3. 散剤



### Ⅲ 生薬・漢方製剤の品質管理

#### 1. 医療用漢方製剤GMP(漢方GMP)

##### 1) 漢方GMPとは

医薬品一般の品質確保を図るために、昭和55年に「医薬品GMP」が施行された。医薬品GMPは様々な医薬品の製造段階における品質確保のために基本的事項を定めたものであり、各製造所において、医薬品の種類に応じ、また製造所の実状に即して合理的な運用を図ることが求められた。

一方、医療用漢方エキス製剤の生産においては、従来から医薬品GMPの基準に則り、各社で品質確保の努力をしてきたが、主原料である生薬が、その基原、産地、収穫時期などの違いにより成分がばらつきやすく、異物、夾雑物が混入しやすいなど、合成医薬品との比較において、品質確保にあたり特殊な配慮すべき項目が多くある。

そこで、日本漢方生薬製剤協会技術委員会において医療用漢方製剤の原料生薬の品質確保を始めとして、医療用漢方エキス製剤の製造管理、品質管理全般に関する事項について自主基準を定め、品質確保を図ることになった。

昭和62年7月31日付で「医療用漢方エキス製剤の製造管理及び品質管理に関する基準」(医療用漢方エキス製剤GMP)が日本漢方生薬製剤協会の自主基準として出来上がり、昭和62年8月5日に厚生省薬務局監視指導課長より各都道府県あてに通知され、翌年の昭和63年8月1日より実施となった。

また、「一般用漢方・生薬製剤の製造管理及び品質管理に関する基準」も日本漢方生薬製剤協会の自主基準として平成4年3月13日付で平成5年4月1日から実施となった。

##### 2) 薬監第72号通知

本通知は、昭和62年8月5日薬監第72号通知として各都道府県衛生主管部(局)長宛に、厚生省薬務局監視指導課長通知としてなされたもので、

医療用漢方エキス製剤の製造管理及び品質管理に関する基準を紹介すると共に、基準の内容は、医療用漢方エキス製剤の品質確保を図る上で適当と考えられるので、当該団体に加盟していない関係製造業者に対しても周知することを通知している。

医療用漢方エキス製剤GMPは、医療用漢方エキス製剤製造所及び同漢方エキス製造所を対象としており、内容の構成は次のとおりである。

- 第1章 総論(目的・定義)
- 第2章 原料生薬の品質確保
- 第3章 漢方エキス製造工程の製造管理及び品質確保
- 第4章 漢方エキス製造工程上の記録
- 第5章 漢方エキス製造業者と最終製剤製造業者との取り決め事項
- 第6章 製剤化工程の製造管理及び品質管理
- 第7章 最終製剤の試験項目
- 第8章 苦情処理
- 第9章 輸入品に関する事項

##### 3) 実施事項

特に主だった実施事項としては、生薬に関する専門知識及び生薬の品質管理能力を有する「生薬管理責任者」を設定し、原料用生薬取り扱い担当者の教育・訓練の実施に関する事項、原料用生薬の品質確保に関する事項を担わせている。

生薬・エキス製剤特有の項目として、指標成分及び自主設定定量成分の定量法及び含有量の基準を定め、また、切断生薬の粒度試験、鑑別試験、漢方原典の趣旨を十分理解した上で、その他関係通知や科学技術水準に照らして必要と思われる試験などを追加している。

生薬原料、品質管理と製造の記録、ロットごとのエキス参考品などは製造後3年間の保存が義務づけられている。

特に微生物汚染の防止に配慮している。

## 2. 漢方製剤の品質基準

### 1) マル漢の経緯

昭和60年当時、厚生省は従来の医療用漢方製剤の抱える品質上の問題点を解決するための最終段階の作業として、「厚生科学研究・漢方エキス製剤の規格準備作成に関する研究」を踏まえて、新たな基準を設定し、従来の医療用漢方製剤をこの基準に則り改良し、代替申請することを求めてきた。これが昭和60年5月31日付の薬審二第120号通知「医療用漢方エキス製剤の取扱いについて」である。

マル漢の名称は、この中で、医療用漢方エキス製剤の新規申請または、この通知に適合させるために従来の代替申請品の製造(輸入)申請をする際に、当該申請書の通達書の右肩に(漢)の表示を朱書きすることを求められたことから、一般に本通知による代替品の申請に関わる一連の作業を通称「マル漢」というようになったものである。

また、この申請の際に求められた資料の中に、「標準湯剤との比較試験に関する資料」がある。ここで言う標準湯剤とは、同通知にある「標準湯剤の処方」は古典に従い設定し、調製は各処方ごとに設定することを原則とし、概ね、全生薬量に対し20倍の水量の半量のろ液を得る方法によることが妥当と考えられる」という記述に基づいて作られたものをいう。

### 2) 品質上の問題点と解決方法

従来、医療用漢方エキス製剤は、有効成分とその本質について不明な点が多く、通常の有効成分を主体とした管理による品質確保は無理であるとされていた。そこで、漢方エキス製剤の有効性の確認は、最終的には臨床的証明によらざるを得ないが、直ちにデータを作成することは現実には無理である。従って、漢方エキス製剤については、漢方処方に関する成書(古典など)に記載されている内容に従い調製された湯剤を指標にして、それとの同等性の検討を行い、同等とみなし得ること

により品質確保を図っていくこととした。そのため、当時の薬学等の技術水準に則し、成分定量を中心とした科学的検討を行うこと、漢方製剤には定量し得ない未知の成分が多量にあるので、処方内容などからみて期待される薬理活性について生物学的検討も合わせて実施する、ということであった。

これに先立ち、昭和57年～59年にかけて、医療用漢方製剤の品質確保について、基本的な考え方と実施についての研究をするために「漢方エキス製剤の規格基準作成に関する研究」が行われ、その報告書に基づいて薬審二第120号通知が出された。

### 3) 薬審二第120号通知

本通知は、昭和60年5月31日、薬審二第120号、各都道府県衛生主管部(局)長あて、厚生省薬務局審査第一、第二課長通知として、「医療用漢方エキス製剤の取扱いについて」と標記され通知された。

#### 薬審二第120号通知要約

- ①この通知以降、医療用漢方製剤の申請に当たっては、標準湯剤との比較試験に関する資料の提出が必要である。
- ②現行品はこの通知に適合させるために、代替品の製造(輸入)申請(新規申請とする)を、本通知の日より1年以内に行わなければならない。
- ③この通り実施すれば、その他の資料は後日の検討で良しとされる優先審査が行われる。
- ④エキスの製造方法についての条件設定については、すでに定められたもの以外に、生薬混和の順序、抽出時の昇温順序、抽出時の昇温速度、抽出温度、抽出回数等についても明らかにする。

「標準湯剤との比較試験に関する資料」

別紙1の要約

(1) 本試験に用いる生薬に関する資料

- ア. 生薬について3ロット以上、1ロット3回以上の概観及び理化学試験を行う。
- イ. エキス又は最終製品と湯剤の同等性をみるため、生薬の指標成分の定量を行う。
- ウ. 1日量処方中に含まれる指標成分の下限値を設定する。

(2) 標準湯剤に関する資料

- ア. 標準湯剤に関し、少なくとも3ロット以上、1ロット3回以上の指標成分（2成分以上）定量をする。薬理作用を直接検定できる生物学的検討も合わせて行うことが望ましい。
- イ. 生薬から標準湯剤への指標成分の移行率を求める。標準湯剤における指標成分の下限値を設定する。
- ウ. 標準湯剤の設定は古典に従い、全生薬量の20倍の水を加え、30分以上加熱抽出し、ろ過したとき、加えた水量の半量のろ液を得る方法による。

(3) エキス又は最終製品に関する資料

エキス及び最終製品に関し、3ロット以上、1ロット3回以上の(2)アに関する試験をする。また、申請書に1日量分の生薬量から採れるエキス量を明記すること。  
エキス・最終製品・標準湯剤に用いる生薬は同一ロットのものを用いる。

(4) その他

- ア. 定量できる指標成分が一つ以上の場合、  
（単一の生薬からなる処方の一つ以上の指標成分の定量でよい）パターン分析や生物学的検定法による比較資料を作成する。
- イ. 指標成分について、1日量処方中の生薬・標準湯剤・エキス又は最終製品について定量し表にする。

漢方エキス製剤の審査方針(別紙2)

- (1) エキス及び最終製品の1日量分中の指標成分について、規格及び試験方法について含量規格を設定し、別紙1(2)のイの70%以上に設定することで差し支えないが、標準湯剤の指標成分の下限值以上とすることが望ましい。  
また、含量規格幅の認め得る範囲は原則としてその規格幅の中心値から±50%以内とするが、可能な限り±30%以内とすることが望ましい。
- (2) エキス及び最終製品の1日量分中の指標成分は標準湯剤1日量分中の指標成分定量値に比して原則として70%以上であれば認めるが、標準湯剤の指標成分定量値に近づけることが望ましい。なお、エキス及び最終製品に関し1日量分中のエキス量は申請書に記載の1日量分中の生薬量から採れる量とすること。

## 4) 新規変更内容

薬審二第120号通知の基準に則り、日漢協の医療用漢方エキス製剤を製造または輸入する各社は製造基準を整え、代替品の申請を行い、代替新規品(マル漢製剤)は、昭和61年10月30日に薬価収載された。これが現行の医療用漢方エキス製剤である。

以前に約700品目あった漢方製剤のうち約50品目は代替申請を見送っている。新規変更内容の主な点は次のようになっている。

## 主な新規変更内容

- ①一般に標準湯剤と同等な最終製品(これを満量製剤と言っている)を作るように努力した結果、エキス含有量が増えた
- ②それに伴い、賦形剤を含めた1日服用量も増加している。また、1日の服用回数も2~3回に分割となり、1日分は3分包が通常となった。
- ③薬価の変更は、1日薬価を新・旧同額にする原則が貫かれ、これに若干の加算がとられる形になった。

効能・効果の変更は行われていない。

また、代替新規承認品に関する臨床使用医薬品の提供に関しては、その特性に鑑み、認められないとの見解が医療用医薬品製造業公正取引協議会から示され、日漢協各社はこれに従った。

昭和61年10月30日以降、旧医療用漢方製剤(代替新規以前の製剤)は翌年の2月28日までは経過措置製剤とされた。

## コラム

## 漢方薬の煎じ方と品質

漢方薬は通常水で煎じるが、容器は素焼きの土瓶が良いと言われ、漢方薬局などでよく売っている。最近では、ガラスでできたコーヒー・メーカー様の煎出専用器もあり便利である。

アルミやアルマイト製でも構わないが、鉄や銅製のものは化学反応することもあるので用いてはいけない。

『傷寒論』では、煎じ方まで詳しく書かれている。例えば桂枝湯は、微火で煮て半分にし、滓(かす)を取ってから更に煮ている。麻黄湯では先に麻黄を煮てから上沫(じょうまつ)を去り、それから他の生薬を入れて更に煎じる。小柴胡湯では一旦煎じた滓を去り、更にもう一度煎じる(再煎)。現代では煎じ薬でもなかなかこのようには煎じることができないが、煎じ方により効果が異なるのか研究の必要があるだろう。(P2-16 標準湯剤参照)

また、漢方エキス剤の工場生産では、原料生薬を原則として、一括して混和し抽出することとなり、一部の生薬だけを先に煎じたり、また後から加えて煎じたりということができない。阿膠(あきょう)や膠飴(こうい)を後から溶かすなどはあるが、精油成分(芳香成分)を回収して後で添加することもできない。

このため、古典に記載の煎法とは差があり、大黄の下剤としての効果(熱に弱い)や精油成分(気剤に多い)の効果が問題とされる。また、加熱滅毒された加工ブシをまた煎じること考慮を要する。これらは、今後の漢方エキス製剤の課題となるだろう。

### 3. 生薬の品質管理

生薬・漢方製剤の品質は、原料生薬の品質及び粉末・刻み条件、製造方法・製造条件、設備機器、製造用水・溶媒、環境、品質を評価する試験法など種々の因子によって影響を受ける。そのため、品質に影響する重要な因子を把握し、変動因子の影響を最小限にする製造工程の検討が必要となる。

#### 1) ロットの管理と構成

原料生薬の産地、収穫時期、梱包形態、生薬の外観等の相違からロットを分離・管理し、成分分量のばらつきを確認する。

#### 2) サンプルングの基準と手順

原料生薬の品質試験を行う際、生薬ごとにその特質、例えば産地、流通、梱包形態等を考慮し、個々に必要なサンプルング手順を確立する。

#### 3) 異物の選別

生薬は、採取時薬用以外の部位や他の植物が混入したり、また土砂等の異物が付着していることがよくあるので十分に選別を行う必要がある。

#### 4) 保管管理

保管中にカビ、昆虫、鼠等による汚染及び品質劣化をきたさないように、適切な設備、方法及び条件を定め管理する。また、長期保管する場合はその特性に応じて、再試験基準を定める。

#### 5) 規格基準及び試験検査手順

指標成分及び自主設定定量成分を含有する生薬については、当該指標成分の定量法及び含有量を定める。また、試験条件は条件を明確にし、標準化する必要がある。

#### 6) 参考品の保管

原則として、ロットごとに試験検査に必要な2倍量以上を3年間、適切な保管条件のもとで保管する。

### 7) 切断生薬等の注意事項

刻み加工等を委託する場合は、委託の前後に試験を実施し、また、受け入れ基準も定めておく。切断生薬等を購入する場合は、購入先より全形生薬試験成績書を入手しておくことが重要である。

### 4. 漢方エキス製剤の品質管理

#### 1) 原料調達、秤量工程：原料生薬の切断粒度

#### 2) 抽出工程：抽出溶媒の品質及び抽出溶媒量、昇温時間・昇温速度、抽出温度と抽出時間

#### 3) 濃縮工程：濃縮温度及び濃縮時間、減圧で行う場合は圧力

#### 4) 滅菌工程：滅菌温度及び滅菌時間

#### 5) 乾燥工程：乾燥温度（吸気温度と排気温度）及び乾燥時間、エキスの濃度

#### 6) 混合工程：混合量、混合速度及び混合時間

#### 7) 充填・包装工程：充填時のゲージ、包装資材の品質

以上の工程で得られたデータは集積し、統計的解析を行い、回顧的バリデーシンのデータとすることが必要である。

#### バリデーション

製造所の構造設備並びに手順、工程その他の製造管理及び品質管理の方法が、期待される結果を与えることを検証し、これを文書とすることによって、目的とする品質に適合する医薬品を恒常的に製造できるようにすること。

厚生労働科学研究費補助金 医薬安全総合研究事業

「医薬品の最新の品質管理システムのあり方・手法に関する研究（主任研究者 檜山行雄）」より

## I. 原薬

### 1.) 品質の設計

医薬品原薬の製法開発及び規格設定は、技術開発部門の責任で実施する。本段階では、製造プロセスの根幹部分すなわち合成ルート及び精製方法とその諸条件を設計すると同時に、原薬の規格・試験方法が設定される。また、工業化に向けた基礎的なデータも取得する。具体的には、以下のような事項を検討し、情報収集する必要がある。

#### (a) 原材料、中間体、原薬に関する項目

- 不純物プロファイル、残留溶媒に関する情報（不純物の構造と生成経路）
- 原薬結晶性状に関する情報（結晶形、塩、粉体特性）
- 
- 安定性・性状に関する情報（原料、原薬(包装された原薬含む)、中間体、各処理液、晶析スラリー、湿体結晶）
- 原薬、中間体、原料の安全性に関する情報（MSDS）
- 原料の動物起源等に関する情報
- 包装材料及び保管方法に関する情報（包材材質、保管温度・湿度）
- 標準品、種晶に関する情報（調製方法、規格及び試験方法、保存方法）
- 

#### (b) 製造法に関する項目

- 製造方法に関する情報（合成ルート、精製方法）
- 操作条件に関する情報（管理パラメータ）
- 重要工程及びパラメータに関する情報（品質に影響を及ぼす工程とパラメータの特定）
- in-process control に関する情報
- 製造に関わる基礎データ（物性、発熱速度、反応速度、溶解度など）
- 環境・安全性に関するデータ（環境負荷、プロセス安全性）

#### (c) 設備・機器に関する項目

- 機器洗浄に関する情報（洗浄方法、洗浄溶媒、サンプリング方法）
- 設備に関する情報（材質、容量、装置形式の選定、特殊設備の必要性）

#### (d) 試験方法に関する項目

- 原薬、中間体、原材料の規格及び試験方法に関する情報（理化学、微生物、エンドトキシン、物理化学的性質等）
- 原薬、中間体試験方法のバリデーション