

富山オリジナルブランド医薬品第2弾「エッセン」の開発

富山大学 和漢医薬学総合研究所
和漢薬製剤開発研究分野
客員教授 紺野勝弘

富山オリジナルブランド医薬品の開発は、2001年（平成13年）『フォーラム富山「創薬」』分科会として「富山オリジナルブランド医薬品開発研究会」が設立されたことに端を発する。富山県配置薬業振興のため、産官学共同で新配置薬を開発することがその目的である。2004（平成16）年には、富山大学和漢医薬学総合研究所に、寄附講座として和漢薬製剤開発研究部門が開設され、県くすり政策課、薬事研究所、県内製薬企業と共同で、新医薬品の開発を開始した。その最初の成果として、2006（平成18）年新滋養強壯剤を「パナワン」を発売した。

1. 新胃腸薬処方の開発

「パナワン」に続く新たな富山オリジナルブランド医薬品第2弾として、高齢化社会に対応した新しいタイプの胃腸薬の開発を目指した。種々検討の結果、現在医療用漢方薬として最も繁用される大建中湯をベースにし、サンザシ（山楂子）とウバイ（烏梅）、さらにカンゾウ（甘草）を加えた新処方を考案した。いずれも、消化吸收を促す働きのある生薬で、消化機能の弱った高齢者の消化吸收を穏やかに助ける効果が期待される。また、下痢止めの「赤玉はら薬」や二日酔い・胃弱に効果のある「熊胆圓」など、既存の配置胃腸薬とは違った方向性なので、それらとの差別化を図ることもできる。その後、確認試験、安定性試験等を行い、2010年（平成22年）承認申請、2011年（平成23年）4月新胃腸薬「エッセン」として販売開始した。

2. サンザシ確認試験法の改良

サンザシの確認試験の検討中、現行の日本薬局方規定の方法は適用できず、結局ウバイとのダブルブランク法を用いて行った。そこで、サンザシ確認試験法の改良を試みることにした。そのため、サンザシエキスの詳細な成分解析を行い、新規フラバノクマリン誘導体2種を見出した。これらは、サンザシ特異的成分なので、確認試験の指標成分となり得る。

3. 動物実験による薬効評価

動物実験による薬効評価を、富山大和漢研消化管生理学部門の協力により行った。薬効評価には、服用が期待される消化機能の弱った高齢者を考え、腸管での興奮性神経伝達物質であるアセチルコリンの遊離を抑制する $\alpha 2$ アドレナリン受容体のアゴニストクロニジンをを用いた腸管運動機能不全モデルを構築して用いた。その結果、大建中湯は本病態モデルでは効果を発揮しなかったが、本薬剤は用量依存的に有意な薬理作用を示した。また、ウバイも単独では効果を発揮しなかったが、大建中湯との併用により弱ながらも効果を示した。従って、本薬剤はベースとなる大建中湯にウバイ等を加えることにより、薬理作用を発揮したものと考えられる。

「富山オリジナルブランド医薬品 第2段「エッセン」の開発」

株式会社 廣貫堂
製剤開発部 部長 川筋邦夫

富山県内の製薬企業や富山大学和漢医薬学総合研究所など産・学・官が集まり薬都富山らしいオリジナルな医薬品の製品化を目指し開発を進めてきた、その第2弾として今回「エッセン」を開発し、現在製造販売を行っている。その開発過程や問題点、及び現在発売している「エッセン」について顧客の声なども紹介する。

当初より富山大学、富山県くすり政策課、富山県薬業連合会の関係者が集まりそのコンセプトづくりと処方構想を何度も打ち合わせた。製品を構成する生薬を決めた後、実際の製剤化及び一般用医薬品の胃腸薬承認基準との照らし合わせ、製造販売承認申請時の添付資料など多くの課題に取り組むことになった。とりわけ味が体感できる剤形の要望から、製剤化を検討する中で食感をつねに意識して進める必要があった。

検討の結果、剤形をチュアブル錠に決め、胃腸薬基準と配合生薬や配合量を照らし合わせた。胃腸薬承認基準との確認から、ウバイを1500 mg/日を配合する事で、整腸の効能（軟便・便秘）が取得できることから、本製品を健胃・整腸の複合胃腸薬として開発を進めることとした。

開発コンセプトにあった大建中湯の構成要因を盛り込み初期の処方案を暫定的に決め試作を行った、まず配合量が最も少ないサンショウが味を大きく左右する事がわかった。とくに口腔内のしびれが不快な食感として出てしまい、サンショウの配合量を抑えることが必要だった。サンショウの配合量が決まった後も味や食感を中心に試作品を繰り返し、関係者と試食して改良を加えていった。

最終的な処方が固まりつつあった時期から、試験分析のワーキングを立ち上げ、規格及び試験方法や安定性に関する検討を開始した。

日本薬局方を参考にカンゾウ中のグリチルリチンやニンジン中のジンセノシドなど定量法を検討、確認試験ではTLC法を中心に作業を行った。

確認試験では、ウバイとサンザシの成分が非常に似ており、それぞれの特異性を見出すことが出来なかった、これについては富山大学和漢医薬学総合研究所の方で検討して頂いた結果、ウバイとサンザシは同時確認方法とし、その検討結果を根拠資料として承認申請時に提出した。

設定した品質規格について安定性試験を実施し、経時的にも安定なことを確認し、製造販売承認申請を行った。販売名等の照会事項があったが、申請から約1年後製造販売承認を取得し販売を開始するに至った。

胃腸機能亢進が期待できる漢方製剤をベースにウバイ・サンザシを配合し、チュアブル錠にすることで唾液分泌を促す効果も期待され、一般的な消化剤を使わず消化機能を助けるといった新しい発想が特色ある製剤への開発に繋がった。本製品は生活習慣病対策からダイエットが注目を集める現代において、改めて食生活が健康寿命を長らえる医食同源を基本として開発された製品であり、特に高齢者を中心として胃腸機能が衰えた方々に効果を体感して頂きご愛用願いたい。

略 歴

- 【氏名】 紺野勝弘（こんのかつひろ）
- 【生年月日】 1953（昭和28）年3月11日
- 【現職】 富山大学 和漢医薬学総合研究所 客員教授
- 【連絡先】 富山市杉谷 2630
Tel: 076-434-7605
Fax: 076-434-5055
E-mail: kkgon@inm.u-toyama.ac.jp
- 【学歴】 1975年3月 北海道大学理学部化学科卒業
1977年3月 同 理学研究科修士課程修了
1983年3月 同 博士課程退学
1986年3月 同 学位取得（理学博士）
- 【職歴】 1986年4月 コロンビア大学（米国）化学科博士研究員
1989年4月 帝京大学薬学部助手
1992年4月 同 講師
1998年7月 同 助教授
1998年10月 サンパウロ州立大学（ブラジル）生物学科客員研究員
2002年1月 ブタンタン研究所（ブラジル）研究員
2007年4月 スティーブンス工科大学（米国）化学科研究准教授
2008年4月 富山大学和漢医薬学総合研究所客員准教授
2012年4月 同 客員教授
- 【所属学会】 日本化学会，アメリカ化学会 American Chemical Society
日本薬学会，日本生薬学会，和漢医薬学会，日本農芸化学会，
有機合成化学協会，日本ペプチド学会，食品衛生学会
- 【専門】 天然物有機化学，医薬化学，毒素学

略歴

川筋 邦夫 (かわすじ くにお)

昭和 60 年 3 月 北陸大学 薬学部卒業

昭和 60 年 4 月 株式会社 廣貫堂 入社

平成 11 年 4 月 製剤開発部 部長 現在に至る。