

平成 14 年 5 月 27 日

日本漢方生薬製剤協会

欧州における生薬医療の現状

講師 独 BfArM 生薬部長 Dr. Konstantin Keller

(司会 慶應義塾大学 東洋医学講座助教授 渡辺賢治 先生)

渡辺先生、このような大変素晴らしいご紹介をいただきありがとうございます。ここ京都で皆さんと一緒に、欧州連合の生薬に関する規制分野における我々の経験の一部を皆さんと共有できることを嬉しく思います。また、渡辺先生のお話から、欧州連合では、皆さんとは常に違う立場であることがわかりました。欧州連合には幾つかの国内任務および国内機能があります。例えば、私についてですが、私は米国の FDA に似たボンの Federal Institute for Drugs and Medical Devices に勤務しておりますので、私も非常にドライな規制当局の人間です。また、同時に、欧州レベルではロンドンにある欧州医薬品審査庁 (European Medicines Agency) の European Herbal Medicinal Products Working Party の議長として働いています。したがって、両方の機能があります... 2 つの機能のうち、一方は欧州レベル、一方は国内レベルです。両方の経験を合わせてご紹介します。

ところで、欧州市場における生薬製品の状況は閣僚理事会指令 2001/83 によって、第 1 条によって規制され、この条項は疾患を治療または予防するために提供されるあらゆる物質または生理機能を修復、修正または調節する目的で投与されるあらゆる物質が医薬品であるとみなされると述べています。したがって、状況は栄養補助食品等がある米国などの状況と相当異なります。欧州では、物質の効能が示されるか、または物質が何らかの薬理作用を及ぼす目的または意図で投与されるならば直ちに、その製品は薬剤に分類されるでしょう。

同じ例をご紹介しますと、特定の生薬製品が効能に応じて食品にも薬剤にもなりうる一例があります。したがって、私は一例としてペパーミントを挙げました。茶では、効能が“清涼飲料”

とされているにすぎないならば、医薬品効能でないため、これは食品となるでしょう。しかし、胃のむかつきの治療または予防などを効能として表示したならば、その製品は効能が示されているため、直ちに医薬品に分類されるでしょう。

しかし、センナ茶などでは状況が相当異なります。この場合、刺激性下剤として作用する成分のセンノシドがあります。したがって、これは非常に明確な薬理作用を及ぼします。この場合、効能と無関係に、製品は常に医薬品に分類されるでしょう。したがって、効能が“消化を助けるために夕食時に茶として飲用する”とされる場合にも、薬理作用のため、薬剤に分類されるでしょう。

このように、生薬には多くの特色があり、私は皆さんがこれらのすべてを十分ご存じであると確信しています。また、これらの特色は規則などを適応させなければならない当局、省庁にとって問題となります。

また、生薬がこのような特別である理由のひとつは、生薬が我々の文化遺産の一部であるということです。それで、私はドイツ南部の教会からの 1 枚の絵を持参しました。これはバイエルン州のバンベルクという町にある聖ミハエル教会で、そこでは 1614 年に数人の芸術家が聖ミハエル教会の天井にほぼ 400 の薬草を描きました。

また、これにより、生薬にこのような確固たる伝統がある理由を説明することができます。また、このことは欧州連合における生薬の市場シェアに反映され、次のスライドでドイツが欧州市場の 39%という最も大きな市場シェアを占め、フランス、イタリアおよびポーランドおよび英国がこれに次ぐことをご理解いただけます。したがって、ドイツ、フランス、イタリアおよびポーランドのほか、たぶん英国を取り上げると、ほぼ全欧州市場となります。

また、ドイツ市場およびフランス市場が非常に重要であるひとつの理由は、生薬が両国において代替的または補完的医薬品ではなく、主流の医薬品であるとみなされているということです。したがって、生薬は内科医によって処方されるうえ、州の支援を受けた医療保険会社によって償還されます。したがって、この場合、例えばフランスでは、生薬市場の約 70%–73%が内科医によって処方されています。英国では 43%、ドイツでは 38%です。これらの諸国ではこのように市場の大きなシェアが内科医によって処方されています。したがって、従来の治療は補完的または代替的ではなく、それは主流の医薬品です。

また、さらに例を挙げると、緑色の文字で読むことができますと思いますが、少し読みにくいですが、ドイツでは、処方箋薬に関する報告が毎年出版されますが、大部分が処方され、州の医療保険会社によって償還された製品であった 2,000 の製品がこの一覧にあります。また、処方箋がほ

ば 300 万枚、売上げが 4,000 万ドイツマルクであるひとつの生薬配合製品を既に 2000 位中 13 位に見ることができ、これに静注 prospan および 51 位の下痢治療用酵母製品の dissacharosmucis が続きます。また、下痢の治療に使用されるこの製品 dissacharosmucis はこの順位であり、144 位に見える赤色のものは生薬ではなく、化学物質、一種の内部標準であるため、それは相当興味深いと思います。したがって、ここではロペラミドとして immodium があり、ロペラミドは次いで 145 位です。したがって、生薬製品は同じ適応症において内科医によってロペラミドよりも高頻度に処方されます。

Iberogast は胃のむかつきにおいて使用される生薬製品に使われていますが、これをオメプラゾールと比較するならば、それはオメプラゾールにきわめて近い順位です。それはラニチジンのザンタックより多く処方されています。したがって、ラニチジンの処方はこちらすべての緑色の生薬製品をはるかに下回ります。

また、ドイツ市場において価格で最も重要な生薬はイチョウ製剤、オトギリソウ、ツタ葉、ヤドリギ製剤、Saccharomyces (saccharomucis)、これは下痢治療用の製品であり、サンザシ ... セイヨウトチノキ (horse chest) およびイラクサ根および milk thistle です。また、製品についてはこれらは広く処方されており、その主な理由は十分な臨床データがあり、これらの生薬に関する多くの無作為割り付け対照臨床試験があるためとわかります。

しかし、我々は生薬を医薬品に分類する理由がもうひとつあると考えており、これは生薬と関連があると思われる。生薬と関連があるリスクは軽度であり、18 世紀に述べられたこれらのリスクほど劇的でないと思います。それらのほとんどは Amica のような Astereacea に対してアレルギー性であり、ヒペリクムの場合と同じく光過敏性があります。また、それらの例はそれらが添付文書に表示できるリスクであり、この製品の販売を中止する理由がないことを示しています。それはまさに例えば、患者が Astereacea に対してアレルギー性であり、例えば Amica 葉を避けるべきであることを消費者および内科医にどのように知らせるかという問題でしかありません。

現在、より大きな問題は肝毒性の症例があるカワカワであり、ウマノスズクサ属を含有する製剤は癌および腎毒性を引き起こしうるため、これはまさに問題です。すべての許可があり、ウマノスズクサ属を含有した全製品の販売を中止しなければならなかったため、それらは欧州連合ではもはや市販されていません。

最近数年で、生薬と従来の医薬品との相互作用の懸念が高まりました。重要な例のひとつはヒペリクムであり、これはきわめて広範囲の相互作用を及ぼし、例えばシクロスポリンおよびインジナビルとの相互作用は特に重要です。したがって、これは表示しなければならず、ヒペリクム

エキスの使用を希望する消費者または患者がシクロスポリンまたはプロテアーゼ阻害薬の使用を希望する場合、ヒペリクムを中止するべきであることを知らせなければなりません。さらに幾つかの相互作用があります。例えば大蒜です。大蒜はアスピリンと相互作用し、出血のリスクが増大することがあります。あるいは、サキナビルはもうひとつのプロテアーゼ阻害薬です。大蒜は曲線下面積に影響を及ぼすため、サキナビルの有効量を減少させると思われます。イチョウエキスはアスピリンに影響を及ぼし、*Isphagulla husk* は例えばリチウムと相互作用することがあり、カワカワエキスも相互作用することがあります。したがって、相互作用は我々にとって重要な問題であり、これらの問題は添付文書に表示されます。また、この場合、植物のヒペリクムが聖ミハエル教会の天井から引用されても、相互作用の場合、聖ミハエル教会でヒペリクムが描かれた時点でこれらすべての薬剤が存在したわけではなかったため、より多くの研究が必要であり、新たな研究が必要です。

したがって、相互作用の範囲における長期経験はなく、この範囲における新たなデータが必要です。

また、生薬についてさらに幾つかの問題があります。ご存じのように、それらは複雑な混合物です。一貫した品質を持つことはきわめて困難であり、工程バリデーションが必要です。社会一般の文献において述べられた長期経験はありますが、臨床試験はきわめて少数にすぎません。また、臨床試験がきわめて少ない理由のひとつは、あらたなデータおよび知的財産の保護がないということです。また、投資が保護されず、データがあるならば、だれでも同じ生薬についてそれを使用することができるため、業界は実際には新たな研究に投資する関心を持っていません。また、もうひとつの理由は、多くの生薬の適応症が軽症疾患の OTC 治療であるということです。このことが臨床試験の実施を特に困難にしています。したがって、試験における臨床エンドポイントがあるため、心不全またはきわめて重症の疾患において臨床試験を行う方がはるかに容易です。軽症疾患の OTC 治療は臨床試験において検討するのがきわめて複雑です。

どのようにしてこの問題を克服するか。WHO はこの範囲において幾つかの勧告を示しました。また、1996 年の時点で、バーレーンにおける第 8 回国際薬事行政機関会議 (ICDRA) は異なる政府および地域が生薬に関するガイドラインを作成し、自国および自らの地域において生薬に関する専門家のグループを設置することを勧告しました。したがって、当時の WHO の勧告は専門家委員会が各国および各地域に設置されるべきであるということでした。また、この勧告は 1999 年に補強されました。また、WHO による勧告は、生薬に特有となりうる法律が未だ利用できない場合、登録および許可に関する国内法が更新または作成されるべきであるということでした。

欧州では、我々は欧州議会から強力な支援を受けました。また、議会は 1906 年 (???) に生薬およびホメオパシー医薬品の欧州販売を容易にし、このような医薬品が地域中で一般に市販されることを可能にするために許可手続きを調整するよう勧告しました。また、欧州議会からの要求は伝統薬審査庁を設置することでした。このように、この要件はわずかに強すぎたため、議会は特別な伝統薬の機関を持つことを達成することができませんでした。しかし、議会はロンドンの欧州医薬品審査庁 (EMA) に特別な生薬作業部会を持つことは達成しました。また、この生薬作業部会は欧州連合の全加盟国によって任命された代表および専門家から成り、現在 50 カ国の欧州連合加盟国があり、欧州議会、欧州委員会および欧州薬局方のオブザーバーがいます。

また、東欧諸国からさらに数名のオブザーバーがいます。それらは今後 3 年以内に欧州連合に加盟する諸国です。それらの諸国は既にオブザーバーをこの生薬部会に派遣しました。

この作業部会は EMA に対する顧問としての機能を持っているため、作業部会の決定は直接的法的つながりを持っていません。また、作業部会は生薬製品の品質、安全性および有効性の評価に関する指針を作成中であり、作業部会は生薬に関する上市後の医薬品安全性監視または副作用調査 (???) 措置について勧告する予定です。また、インターネット上の EMA のホームページでこれらのガイドラインのすべてを見ることができます。

また、EMA の作業は欧州薬局方の作業によって補完され、欧州薬局方においてご覧になれます。したがって、それは水準が異なっています。ロンドンに欧州の機関があり、これは主に販売組織に責任がある規制当局の役割を果たしています。また、異なる施設があり、Rupian Pharmacopeia はフランスのストラスブールにおいて作業しています。また、この欧州薬局方は 13a および 13b “Phytochemistry” という 2 つの専門家グループを持っています。これら 2 つのグループは生薬に関する基準を作成中であり、生薬に関するモノグラフは欧州薬局方に 200 以上あります。

したがって、生薬は公式の薬局方に完全に組み入れられ、何らかの個別の処方集の中にはありません。欧州の生薬は副処方集または何かこのようなものではなく公式の薬局方に完全に組み入れられています。

それで、どのようにして欧州で発売されるか。原則的に、欧州で発売される可能性は 3 つあります。第 1 の可能性は、国内... 欧州連合加盟国、例えばドイツにおける販売許可についてひとつの申請を行うことです。これはドイツにおいてのみ製品を販売することを可能にします。

第 2 の可能性は、いわゆる中央審査方式による販売許可を求めることです。中央審査方式による販売許可に対するこの請求はロンドンの EMA に提出されます。残念ながら、中央審査方式による販売許可はバイテク製品または真の新治療薬開発に限られているため、生薬製品にとってさ

ほど重要ではありません。したがって、何か完全に新規のものがあるならば、ロンドンの EMEA から中央販売許可を取得することができます。これは生薬にも適用されると思われませんが、通常生薬はこのような大きな新治療薬開発ではありません。

また、欧州販売許可に至る最も重要なポイントはいわゆる相互認識方式です。また、この相互認識方式の着想または理論は、1 カ国の欧州連合加盟国、例えば英国またはドイツまたはどこでもひとつの販売許可を申請および取得したのち、他の加盟国にファイル申請を行うということです。その他の加盟国は最初の加盟国の肯定的な決定を認められると思われれます。最初の加盟国は参照加盟国の役割を果たし、その他の加盟国は“関係加盟国”と呼ばれます。したがって、理論的には、一定の欧州の法律があるため、1 カ国の加盟国が添付書類を評価した場合、他の全加盟国が最初の欧州連合加盟国によってなされた作業を認めなければなりません。

残念ながら、実際には欧州に一定の法律がありますが、法律は一定でも解釈に差があるため、これは理論であるにすぎません。また、さらに悪いことに、一定の法律の解釈方法に関する指針は依然として欠如しています。したがって、これは生薬製品作業部会の作業の主な焦点です。我々の主な焦点は、生薬の範囲における相互認識を容易にすることです。

したがって、我々は加盟国間の生薬製品の領域における経験の変化の確固たる(???)です。我々は薬事当局、欧州連合における他機関および申請者に向けた指針を作成しています。新たな指針があり、皆さんに申しあげましたように、指針を持つことのみでなく、現存するガイドラインの共通の理解を確立するようになることが特に重要です。15 の異なる加盟国があるならば、15 の異なる文化に直面するためです。また、同じガイドラインがあっても、ドイツはフランス、ベルギー、オランダと異なる方法でそれを読むと思われ、これが問題を引き起こします。したがって、このような委員会を持ち、このようなガイドラインの共通の理解を確立することが必要です。

また、私は我々の指針の例をほんの幾つかご紹介したいと思います。それらをすべて扱うことはできません。したがって、私にとって特に重要であると思われた幾つかの側面を取り出しました。

きわめて重要なひとつのポイントは、生薬の品質保証が一次製造の現場から始まるということです。したがって、我々は最近、2 週間前、インターネット上で生薬起源の出発原料の農業的採集に関する基準について“考慮すべきポイント”の文書を発表しました。我々は、生薬の全製造手順を文書化および管理するべきであることが特に重要であると考えています。また、このことを述べたのち、このガイドラインはこの業界においてきわめて大きな議論の余地があります。

業界が好むのは... どこでもより安価な入手源において生薬製品を購入する方を好むため、欧州

の業界はまったく好みませんでした。また、ここでは、業界は生薬の入手場所を前もって明らかにする必要があります。それは栽培されたのでしょうか、採集されたのでしょうか？ また、これは品質試験に関する要件に影響を及ぼすでしょう。我々は最終製品のレベルで生薬の品質を試験することはできないと考えています。工程も管理しなければなりません。次に、最終製品において(???)を試験し、建物への領域から工程を管理しなければなりません。

また、生薬製品の製造および一次加工は原薬の品質に直接影響を及ぼすでしょう。化学的および生物学的分析によってのみ生薬を特徴付ける可能性は限られています。しかし、これらのガイドラインは GMP に直接支配されないため、我々は市外の領域において GMP 査察を行うために査察官を派遣しないでください。それは一般的ガイドラインです。

さらに 2 つのきわめて重要なガイドラインがあります。一方のガイドラインは品質と関係があり、もう一方のガイドラインは規格と関係があります。

品質ガイドラインからは、私は用語集から幾つかの用語のみを取り出します。生薬製品の定義です。我々は、生薬製品は有効成分として生薬または生薬製剤のみを含有する医薬品であると定義しています。これは、生薬エキスがビタミンまたはミネラルまたは何かこのようなものと配合されている場合、このような製品は生薬製品であるとはみなされないことを意味しています。また、生薬は植物、植物の一部であり、ときに誤解されるため、真菌類も含まれると思われ、生薬という用語は少し難しいため、樹木なども生薬に含まれるでしょう。それは生薬のみでなく、樹木の一部でもあると思われ。したがって、我々は生薬と言い、たぶん植物全体または断片部分とも言いました。

我々にとって重要な用語集におけるもうひとつの定義は生薬製剤であり、生薬に抽出などの処理を行うことによって得られます。化学的に定義された単離成分またはそれらの混合物は生薬製剤とはみなされないと述べることはきわめて重要です。したがって、タキソールまたはメントールなどの単離成分または化学的に純粋な物質のカンフル (campher) がある場合、これは生薬製剤であるとはみなされず、純然たる化学物質または単離された化学物質であるとみなされます。

欧州について重要な用語はさらに 2 つあります。一方の用語は治療活性がない成分です。また、それらは生薬の治療活性に相当寄与すると一般に認められている物質または物質のグループであると定義されています。したがって、我々がこのような物質を持つ実例があります。一例として、センナにおけるセンノシド、例えばベラドンナエキスにおけるアルカロイド、カワにおけるカワラクトン、milk thistle エキスにおける silymarin およびセイヨウトチノキにおけるエスシンが考えられます。

この場合の例はさほど多くありません。また、治療活性を有することが知られているこれらの成分は、マーカー物質と異なります。いわゆるマーカー物質は生薬の化学的に定義される成分であり、管理の目的でのみ関心が持たれます。それらが治療活性を有するかどうかを問わずです。したがって、それらは生薬を管理し、カプセルまたは錠剤における最終剤形における用量を管理するために使用されるにすぎません。それらは特定の薬理活性と関係があると思われる。しかし、それは必ずしもそうではありません。

したがって、申請者はあらゆる適切なマーカーを選択することができますが、選択は申請者によって正当化されなければなりません。したがって、私は吉草根を使用する、すなわち吉草酸 (valeranic acid) または他の吉草酸 (valeranic acid) 誘導体のひとつを使用することができる例を幾つかご紹介します。あるいは、ヒペリクムでは、フラボノイド、hypericin または hyperforin を使用することができるでしょう。通常、フラボノイドを使用する申請者はヒペリクムのポイントに関するマーカー物質として使用しています。

しかし、これは例えばヒペリクムの hypericin 含有量を特定する必要がないことを意味していません。また、これは規格という用語に入ります。後程、規格という用語についてご説明します。しかし、そうする前に、標準化とは何であるかを少し明らかにしたいと思います。米国に行くと、すべての製品が何かに標準化されていることがわかります。しかし、欧州については、この用語は少し異なる方法で用いられています。標準化は成分または治療活性が知られている物質のグループの定義された含有量に生薬製剤を調整することを意味しています。

したがって、標準化されたエキスがある例はきわめてわずかです。このような例のひとつとして、センナエキスが考えられます。この場合、センナ、センナ葉からのエタノールエキス、125mg のセンノシド B に標準化された乾燥エキスがあるでしょう。これが標準化製剤の例であると思われます。

しかし、この場合、すなわち吉草根では、治療活性が知られている成分はありません。治療活性が知られている成分はないため、吉草根エキスの標準化はないでしょう。

規格に戻ります。申請者は生薬、すべての中間製品、例えばエキスのほか、その最終製品に関する規格を作成するよう求められるため、これは欧州連合にとってきわめて重要なポイントです。

また、規格は試験の一覧、分析および生物学的手順の参考文献のほか、製品が意図された用途について許容可能であることを確認する適切な許容基準として定義されています。しかし、例えばヒペリクムを固定しなければならないことは、hypericin に関する標準化ではないと私は申し上げましたが、hypericin は特定しなければならないことがわかります。調製している製品が意図さ

れた用途について許容可能である方法で特定しなければなりません。実際に、いずれの製品が臨床試験において使用されてきたか、いずれの製品が経験的に使用されてきたかをチェックしなければなりません。例えば何があったのか、この例はこの製品の hypericin 含有量であり、hypericin 含有量の範囲はどのくらいであったのか？ また、エキスでは、規格を遵守するために、一定の範囲、すなわち 0.1~0.2% hypericin で特定しなければなりません。これは製品に特有であり、販売許可と関係があります。また、例えば、生薬の起源ですが、生薬の起源を特定しなければなりません。日本からそれを入手するのか、それとも中国またはインドから入手するのかです。それを特定しなければならず、これは試験に影響を及ぼすでしょう。例えば農薬では、生薬が日本に由来する場合または生薬が中国に由来する場合は、製品について試験しなければならない農薬の範囲が異なると思われるためです。それらが異なる農薬を使用しているためです。我々は異なる方法で試験しなければなりません。

したがって、私は品質の部分では、それは容易な部分であると思います。はるかに困難なのは、... 安全性および有効性に関する要件です。また、欧州連合では、販売許可を取得するには 3 つのレベルの記録があります。したがって、それは例えば米国の状況と相当異なり、私は日本の状況を熟知していませんが、米国では安全性および有効性に関する完全な一連の記録が常に必要です。新たな臨床試験、前臨床試験などです。したがって、欧州では、それはわずかに異なっています。新たな前臨床試験および臨床試験の完全な記録を提出することができ、欧州連合において一度も販売されたことがないあらゆる生薬についてそうしなければなりません。したがって、それが完全に新しい製品である場合、完全な添付書類を提出しなければなりません。あるいは、新治療薬開発がある場合、これは完全に適応症があるか、または新製品に関する完全に新しい治療範囲があることを意味しています。この場合、新たな臨床データを提出しなければならないでしょう。また、他の可能性には伝統薬製品登録があります。しかし、このレベルは欧州議会において依然として審議中です。

完全な記録はさほど興味深くなく、それは相当明らかであると思います。はるかに興味深いのは、いわゆる参考文献による申請に関する規則です。

また、この参考文献による申請の背景はこの閣僚理事会指令の第 10 条であり、医薬品の成分について使用が十分確立し、有効性が認識され、安全性が許容可能な水準であることを発表された学術文献への詳細な言及によって示すことができる場合、申請者は薬理および毒性試験または臨床試験の結果を提出するよう求められないと述べています。

そうですね、この条件が適用される場合、... 新たな臨床データを提出する必要はありません。

しかし、これは十分確立し、認識され、許容可能であるという法律的には相当開放的な用語であることがわかります。したがって、何が“十分確立”しているか、誰が何を認識するのか、何が“許容可能な水準”であるのか。したがって、これらは開放的な用語であり、これらが欧州連合における論争の理由です。したがって、1999年、欧州委員会は参考文献による申請の場合、安全性および有効性の妥当な証明の役割を果たすことができるのは臨床試験のみではないことを明らかにしました。しかし、市販後試験、疫学試験、類似の製品について行われる試験など、他の証拠の入手源です。それらは参考文献の規則のもとで用いることができます。

しかし、考慮しなければならない異なる要素があります。また、これらの要素のすべてが特定の製品に適用されます。したがって、いずれによって製品が使用されてきたかを最初に考慮しなければなりません。また、委員会は欧州連合において医薬品として最初に系統的に使用されてからの年数は最低10年でなければならないと述べています。したがって、参考文献による方法を利用して販売許可を取得したいと考える場合、ひとつの要件は製品が少なくとも10年間欧州で販売されていなければならないということです。

しかし、これは十分ではありません。その物質の使用の量的側面があります。“そうですね、その薬草は既に聖ミハエル教会の天井に描かれていましたが、誰もそれ以来使用しませんでした”と言うことが十分でないことはきわめて明らかです。それは十分ではありません。その薬草が大いに使用されたことを示さなければならないため、その物質の使用の量的側面はきわめて重要です。科学的関心の程度です。これはさほど重要でないと思います。参考文献による申請を希望する場合、参考文献が必要です。したがって、出版物がない場合、参考文献による方法を利用することはできません。

また、最後に、科学的評価の核となる目的が重要です。したがって、この薬草について共通の見解がなければなりません。この生薬製剤の文献における評価に完全に議論の余地がある場合、このような文献、すなわちきわめて議論の余地がある文献を申請において用いることはきわめて困難であると思います。

EMEAにおける我々のグループは、例えば非臨床試験について勧告しています。また、非臨床試験は臨床的に検出するのが困難または不可能な作用に制限されるべきであると考えています。したがって、その大部分が遺伝子毒性です。したがって、そうしたいと思う場合、参考文献による申請でも、このようなリスクは長期使用に基づいて評価することができないため、変異原性、遺伝子毒性に関するデータを提出するよう求められると思われます。遺伝子毒性を検討することはできません。生殖毒性および発癌性、これは遺伝子毒性試験から得られつつある作用と関係が

あるでしょう。

しかし、ヒトにおける十分な経験がある場合、通常単回投与毒性、反復投与毒性、局所刺激性試験などは必要ないでしょう。しかし、専門家の報告はこれらすべての側面を扱い、ヒトにおける使用からの文書化された経験がこのような正式の試験を断念するのに十分である理由の論拠を示さなければなりません。したがって、例えば、生薬が茶として 100 年間使用され、誰もそれによって中毒にならなかったとすることができる場合です。したがって、この生薬による中毒の症例報告がないため、単回投与毒性試験を再び行うことは意味がありません。専門家の報告は論拠を示さなければなりません、文献から十分な証拠がある場合、試験を実行する必要はありません。

また、市販後経験はそれらの古い製品の評価においてきわめて重要であり、それらは参考文献方式を利用しています。また、一例として、我々は実際に当施設において... カワカワの肝毒性の症例に直面しています。したがって、それは我々にとっての始まりでした。それは 2-3 年前にスイスにおいて生じました。カワカワに対する肝毒性反応について何らかの報告がありました。その後、我々は自らの副作用、薬物 (???) データベースをチェックし、幾つかの症例も見出しました。我々は警告を発表し、これは内科医からより多くの反応を引き起こしました。事実、40 例以上の肝毒性が当施設に報告されています。曝露は 1 週間~2 年であり、エキスなどによって異なります。肝炎および酵素濃度上昇がみられます。黄疸または肝壊死がみられます。カワカワ摂取後の肝移植が 6 例あります。したがって、それは実際に重篤な副作用です。また、2 例の死亡例は関係が... 肝不全のためカワカワの摂取と関連があります。

したがって、それは問題です。一方、カワカワはポリネシアおよび一部... オーストラリア、すなわち世界の一部において広く使用されています。この伝統的使用からの肝毒性に関するきわめて明らかな報告はありませんが、欧州の環境下では、それが製剤として欧州で発売される場合、突然... このような症例報告がみられたとすることができます。

我々はそれがアジアにおいて欧州と異なる特定のチトクロームサブセットと関係があるかどうかは確信していません。肝毒性の機序はわかりませんが、それでもこれらの深刻な状況では、相当速やかに対応しなければならないでしょう。

安全性および有効性の水準では、我々はガイドラインを作成しており、軽症疾患では、特に長期使用の程度および特定の生薬製品による経験が明らかになりつつある場合、より低い水準の証拠で十分であると考えています。また、特定の効能の容認に関する決定では、実証的医学の基準が適用されると考えています。したがって、証拠の水準および勧告のグレード分類は治療される

疾患の性質と一致しなければならないと考えています。また、利用可能な代替治療、治療の遅延または不十分な治療のリスク、生薬製剤のリスクを考慮しなければなりません。したがって、実証的医学の勧告および水準を申し上げておきます。グレード A または証拠 1 があり、これは少なくともひとつの無作為割り付け対照臨床試験を必要とし、グレード B または証拠 2-3 があります。これには臨床試験が考えられますが、無作為割り付け臨床試験は考えられません。それは疫学試験、観察試験およびコホート試験のほか、このような種類の情報も含むでしょう。また、グレード C の証拠としては専門家委員会報告または関係当局の臨床経験が考えられます。したがって、この水準、この最も低い水準の証拠はリスクを示さない小さな効能および重篤な副作用がない生薬にとって許容可能であるにすぎないでしょう。我々はこのような多くの(???) 証拠を受け入れると思いますが、効能がより高度であるか、または生薬が重大なリスクを認めるならば直ちに、より高い水準の証拠を示さなければならないでしょう。

例えば、WHO によって発表されたモノグラフは欧州連合でレベル C の証拠としてこれらのモノグラフに含まれた参考文献とともに利用できるでしょう。したがって、WHO によるモノグラフは専門家の意見または妥当な当局の意見として許容可能でしょう。WHO は関係当局とみなされると思われるため、それをレベル C の証拠に分類するでしょう。

しかし、生薬製品の状況で考慮しなければならないのは... 常に、ひとつの生薬製品に関する発表済みの文献を評価に利用することができる場合、製品をチェックしなければなりません。機関に示さなければなりません。製品は決して等しくないためです。したがって、我々は規格が同じであり、製造工程に重要な差がない場合、それらは十分等しいと言うでしょう。

しかし、ほとんどの場合規格は発表されていません。したがって、我々は薬局方に記載されたハーブティー、チンキ剤およびエキスのような古典的な生薬製剤では、出発データおよび一次抽出溶媒が同一である場合、参考文献データとの十分な類似性を認めると考えています。一方、異なる薬理学的特性を予測する理由がある場合、さらなるデータが求められることがあります

したがって、生薬は使用しているエキスに応じて異なることを常に考慮しなければなりません。欧州連合における我々の努力の結果は、いわゆる生薬と関係があるデータです。それらから適応症、禁忌が得られ、一部ではそれはモノグラフ委員会のように思われます。E モノグラフまたはこのようなモノグラフ、WHO モノグラフです。また、我々の意見が一致した一例をご紹介します。例えば、*Isphagula husk* です。我々は 3 つの適応症について意見が一致しました。ひとつの適応症は習慣性便秘の治療でした。ここでは、レベル A の証拠があります。第 2 の適応症はより議論の余地があり、種々の原因による下痢の症例における補助対症療法があります。レベル C の証拠の

みがあります。また、第 3 の適応症は繊維食品摂取量の増量を必要とする疾患、例えば過敏性大腸症候群です。しかし、幾つかの臨床試験がある場合、この適応症、すなわち IBS（過敏性大腸症候群）では、臨床試験を実行することは常にきわめて困難です。しかし、繊維質補充は適切な管理に関するハンドブック、多くのハンドブックにおいて推奨されているため、それはレベル B-C の証拠です。

システムが機能しています。それはもうひとつの例において機能し、例えばキンセンカ花はレベル C の証拠です。局所用製剤は軽度の皮膚および口腔粘膜の炎症に使用されます。しかし、このシステムが機能しなかった一例をご紹介します。その例はホップ球果です。ビールを飲むことが好まれているため、ホップはドイツにおいてきわめてポピュラーです。このように、ホップはビールの主な成分です。それでも、欧州連合のレベルでは、植物性医薬品に関する欧州学術団体に提出された文献に基づく適応症について意見の一致を見ることはできないでしょう。したがって、この投票に反対した欧州連合加盟国が 2 カ国ありました。したがって、それは多数決による決定でした。また、ベルギーおよびドイツはきわめて多量のビールを消費しており、ビールを好むため、それはこの両国であったと申し上げることができます。しかし、十分なデータ、十分な科学的証拠はありませんでした。

それでは、この状況では何をすべきか。どのようにして臨床または参考文献データが不十分な製品を規制するのか。それで、2 つの方法があります。それは医薬品であると思われ、我々は食品規則のもとでそれらを食品とすることができるでしょう。欧州のそれらの製品を規制する方法は、それらを医薬品としておくことです。

進行中の話し合いがあります... 欧州では、伝統的生薬に関する特別な指令について。最新版は今年の 1 月に発表されました。また、それは伝統薬としての科学的証拠が不十分な場合にこのような生薬製品を分類するでしょう。特定の適応症、特定の表示がなければなりません。例えば、適応症は医療専門家または内科開業医の介入が必要でないようなものでなければなりません。それは経口用、外用または吸入用の製品についてのみです。それは少なくとも 30 年でなければならず、それら 30 年から 15 年は欧州連合においてでなければなりません。したがって、例えば製品が日本においてきわめて長い期間使用されており、日本における伝統的使用を文書化することができる場合でも、製品が欧州において 15 年以上販売されたという証拠を提出しなければならないでしょう。したがって、30 年のうち 15 年を日本の伝統によって補うことができると思われますが、... この期間の 1/2、15 年は欧州の伝統もなければなりません。

また、このような製品が有害であってはならず、使用（???) が長期使用に基づいて妥当でなけ

ればならないことは明らかです。この規則の利点は、医薬品として使用されている伝統的製品は医薬品に分類されるということでしょう。これは市場が管理されていることを意味するでしょう。我々は、例えば食品の範囲では可能でない表示の要件を適用することができるでしょう。GMP が適用され、明確な品質基準の欧州薬局方が適用されるでしょう。また、安全性が管理され、薬物(???)が適用されるでしょう。

我々のシステムに戻ります。それはこれと似ています。実証的医学に戻ると、ここには A、B、C という異なる水準の証拠をがあることがわかります。ここでは、十分確立した使用、参考文献の範囲があるでしょう。それらが新製品または重症疾患である場合、十分な証拠、臨床試験が必要でしょう。大きな効能の場合は中程度の証拠、小さな効能の場合は低い水準の証拠です。しかし、依然として、これは完全な効能でしょう。

それより下では、科学的証拠がない場合、伝統的範囲にあると思われませんが、依然としてこれは完全な効能でしょう。伝統的に使用されているという特別な表示が考えられ、そこには科学的証拠はありません。しかし、欧州の市場では認められない不正または誤解を与える効能に対する明確な輪郭が依然としてあるでしょう。

お話を終わらせていただくにあたって申し上げます。欧州の状況では、生薬は薬剤として使用されているため、薬剤に分類されるべきであると考えています。それらは薬剤として提供されています。それらは他のあらゆる薬剤と同じく有効です。それらはモニタリングする必要が考えられるリスクを認めることがあります。それらは他のあらゆる医薬品の場合と同じく評価および表示することができ、厳格な品質管理および医薬品の製造管理及び品質管理に関する基準による管理を必要とします。

しかし、生薬製剤の長期経験および特色を考慮する必要があり、これは特別な専門知識を持っている特別な専門家による偏見のないアプローチがなければならぬことを意味しています。また、長期経験を理解および認識し、現存の要件の十分な解釈、例えば(???)および軽度の適応症の適切な水準の証拠がなければなりません。

また、最後に、科学的証拠が全くないか、または十分でないかを問いませんが、例えば伝統的生薬の販売許可手続きを適応させなければなりません。

また、聖ミハエル教会および聖ミハエル教会の天井に戻ります。読み取ることができると思いますが、一番上に“lavbo hortum meum”というラテン語の一文があります。また、このラテン語の一文を翻訳すると、3つの異なる意味があります。ひとつの意味として“私は庭に水をやる”が考えられます。したがって、薬草が成長し、生薬市場が成長するということです。しかし、

“私は庭に水をかけて流す”という意味も考えられます。したがって、それに水をかけて流し去ります。我々はそのようなことにならなければよいがと思います。しかし、最後に、“私は庭をきれいにする”という意味が考えられます。したがって、悪いものを取り出し、よいものを維持するという事です。また、これは諸機関が望んでいることです。

ご清聴ありがとうございます。

どうもありがとうございます。

Dr. Keller、素晴らしいお話をいただき、どうもありがとうございます。

では、ディスカッションを始めます。ご質問またはご感想はありますか？

ディスカッション

Q:

EUにおける生薬製品について素晴らしいご講演をありがとうございます。複合生薬についてひとつお尋ねします。現在使用されている生薬製品は、ひとつの生薬から成っています。一方、日本の伝統的な漢方薬は蓄積薬です。EUにおけるこのような蓄積薬の認識の可能性についてどのようにお考えですか？

A:

はい、そうですね... 配合については、それはより難しいと思います。また、それには2つの理由があります。ひとつの理由は、品質に関するすべての要件がより複雑であるということです。したがって、評価するのはひとつの生薬のみではありません。評価する生薬が4つまたは5つあります。また、各生薬、各中間製品を文書化し、最終製品の全成分を試験しなければなりません。分析データを提出する必要があり、それは... 各生薬は最終製品の錠剤またはカプセルに存在しています。また、安定性試験を実行しなければなりません。各生薬が最終製品において安定であることを試験しなければなりません。これは製剤学的部分において相当複雑です。

医学的部分では、配合を正当化しなければならないため、それはさらに複雑です。また、正当化では各成分の作用様式を扱うべきです。“この固定した配合における各成分の機能は何であるか”を述べなければなりません。それはなぜ配合されているのでしょうか？ また、この正当化においてはひとつの生薬および薬量の活性を検討しなければなりません。したがって、それは例えば咳嗽に対して有効であると述べることは十分ではありません。しかし、配合する際に選択し

た用量において、それが依然として有効であることを証明しなければなりません。というのは、通常、我々が配合製品においてみてきたデータは茶としての単独の使用と関係があるためです。茶では、茶を調製するのに通常 2-5g を使用すると思われ、5mg がカプセルに配合されている場合、それら 5mg が依然として錠剤において咳嗽に対して有効であると予測する理由の論拠を示さなければなりません。そのため、薬量を検討する場合、これは重要です。

したがって、このことは事態をより複雑にしています。しかし、繰り返しますが、必要でないことは例えば全成分に関する平行臨床試験を行うことであると思います。十分な論拠を示さなければなりません。それは、各成分が... 全体的活性を高めることを示す薬理試験であると思われまます。そのため、配合製品について十分な臨床データがあり、十分な薬理的データがある場合、薬理的データに基づいて配合は妥当となります。

しかし、それは成分のリスクに左右されます。例えば、リスクが高い成分がひとつある場合...、例えば毒性がきわめて高いアルカロイドです。これを必要とする十分な論拠を示さなければならぬでしょう。5 つの異なる生薬が依然として製剤に含まれているとしてもです。しかし、製品にこのような毒性作用がない場合、これらの論拠は弱くなりうると思います。しかし、それは... に左右されます。

ですから、有効性への寄与およびリスクへの寄与を考慮しなければなりません。結局のところ、これが評価することなのです。何が有効性に寄与すると考えられるか、何がリスクに寄与すると考えられるかです。諸機関はリスクにきわめて敏感です。我々が有効性の論拠に関する一般的データを受け入れる準備ができていると思われても、それはリスクではないかという印象を持つと直ちに、申請者は現実を知るでしょう。

したがって、一般的な質問をすることは、各製品によって左右されるため、きわめて困難です。しかし、欧州の市場のために製品を準備したいと思う場合、私が常にお勧めすることは、同じ製品におけるあらゆる問題を併存させないことであると思います。したがって、欧州連合における最大の問題を知りたいと思う場合に、きわめて重大な効能において毒性がきわめて高い生薬を有するきわめて複雑な配合を考えてみてください。すると、それはきわめて困難なので、決して成功しないでしょう。また、私はひとつまたはふたつの成分がある漢方薬の例を幾つかみてきました。最初にシンプルなものを持つシステムを試みるべきであると思います。欧州でも使用されている漢方薬の製品もあるため、それは欧州の製品に相当似ています。この場合、十分確立した使用規則も利用します。それから、欧州における手続きについて知識を深めてもいいし、要件および手続きに精通しているならば、より高度な、より複雑な製品に関する許可の取得を試みること

もできるでしょう。しかし、直ちに複雑な製品および複雑な手続きのほか、たぶん欧州における異なる規制文化から始める場合、おそらく同時にきわめて多くの困難があると思います。したがって、欧州においてこのような手続きを始める場合、それをシンプルにしておくよう試みてください。

ありがとうございます。

前の質問について。このように、我々は配合に関する単位として長期間、4000年以上漢方薬を使用しており、それは長期間であると思います。しかし、... あの... 漢方薬に特有の性質は... 例えば、漢方薬のひとつ、葛根湯は7つの生薬をその中に含み、我々はこれがひとつの単位であると認めてきました。

また、それは7つの生薬の配合であると考えられますが、伝統的にそれはひとつの単位であると信じて、考えています。また、ただそれに関する正当化を示すことはきわめて困難です。しかし、試験のひとつは生薬、漢方薬のひとつについて行われ、伝統的配合が最善であることが示されました。したがって、それはひとつ... ですが、それを示すには多大な努力が必要でした。また、米国では、例えば、漢方薬のひとつの小柴胡湯はUC Davisにおいて試験がありましたが、彼らはその漢方薬をひとつの単位として扱いました。また、その漢方薬の品質をその主な成分として規制するでしょう。したがって、配合をひとつの単位として考える場合、それはひとつの生薬とさほど差がないと思いますが、これは私見です。

はい、しかし、我々はどういう理由であるかを知りたいと考えています。この生薬を入れた理由です。つまり、どういう背景であるか、そして... 何らかのデータです。そこで、読み難いと思いますが、例として少しばかりこのスライドに戻りたいと思います。というのは、ドイツにおいて大部分が処方され、医療保険会社によって償還される製品、この最初のもの、この13位のsenopratonは5つの成分の配合なのです。それから、その次のiberogastも4つまたは5つの成分です。したがって、このような配合製品に対する許可を受けることができとわかります。しかし、この場合、配合の臨床有効性のほか、何が全体的有効性に対する異なる成分の影響であるかを示している少なくとも(???)経験に関するデータを提出しなければなりません。したがって、例えば、それらは一方の物質が喀痰に影響を及ぼし、もう一方の物質が免疫促進剤などであり、全体的配合が感冒において使用されたことを示すことができるでしょう。

したがって、このようなデータがある場合、論拠を示すことができるでしょう。また、配合に関する十分な臨床データがある場合、それは許容可能であると思われます。しかし、ひとつの成

分の毒性がきわめて高い場合、なぜ他のすべてのほかにこれを必要とするかについて実際に十分な証拠を示さなければなりません。また、毒性成分の役割について論拠を示してきました。ときに他の成分がこの主な物質の毒性に影響を及ぼしうるため、それはきわめて重要であると思います。したがって、何がこの影響の機序であるかを確認しなければなりません。また、これは再び医薬品添付書類の一部となるでしょう...

ありがとうございます。

すみません、ほかにご質問は？

Q:

ひとつお尋ねします。ドイツのミュンヘン大学のライセンウェーバーです。

伝統的使用は15年の販売が少なくとも必要であることを述べていらっしゃいました。それでは、どのようにしてこれら15年は達成されるべきでしょうか。つまり、それが登録されない場合、どのようになさいますか？ それを販売することはできないですよね。これはどのように理解することができますか？

A:

原則的に、ドイツの状況では、それは事実です。ドイツでは、きわめて厳格であるためです。我々はすべてを規制しています。したがって、それがドイツで販売されている場合、それは既に1978年に薬剤に分類され、登録されました。したがって、ドイツの状況では、それが適用されることはほとんど想像することができないと思います。しかし、他の一部の欧州連合加盟国、例えば英国、オランダでは、市場は管理されていません。この15年というのは、それが薬剤として、許可薬として販売されたことを求めています。それは許可の有無を問わず、15年間欧州において販売されていなければなりません。また、それが15年間欧州の市場において、少なくとも15年間世界の他の一部の地域において使用されたというこのような証拠を提出することができる場合、それは十分であると思われます。

Q:

私からひとつお尋ねします。生薬の一般的見解、特にドイツにおける規制についてお話がありました。私は少し混乱しました。それで、おっしゃったのは内科医によって処方される生薬についてですか、それとも現在のOTCについてですか？ それを合わせたものですか？

A:

はい、そう考えられます。それらは内科医によって処方されますが、処方箋薬としてのみではあ

りません。人々がそれを自ら購入することができるか、または内科医がそれを処方することができる場合です。したがって、それらは処方箋薬ではありません。しかし、これは例えばラニチジンのゼンタックまたは Immodium のような製品に相当似ています。ゼンタックおよび Immodium、ロペラミド、それら 2 つの薬剤は内科医によって処方されますが、それらは各薬局において自由に販売されています。それは自ら購入することができます。したがって、両方の可能性が存在します。それらは処方されますが、処方箋薬ではありません。

同一の製品ですか？

はい。

それは日本と相当異なっています。漢方薬は OTC および薬局の両方にありますが、実際には成分の量は完全に異なっているためです。したがって、処方箋薬は量がより多く、有効成分が中に入っています。したがって、医師はモニタリングすることができます。それは相当差があります。

はい、このように生薬ではそれらは等しいです。ラニチジンおよび immodium では、高用量は処方箋薬、低用量はセルフメディケーションです。しかし、化学物質についてのみです。生薬では、それらはすべて各薬局において購入することができます。このため、こういった生薬を処方しないよう内科医に圧力を加えることが政府および医療保険会社にとってきわめて魅力的になっています。患者はそれらの製品を自ら購入することができるからです。最初の senoprate では、4,200 万、ほぼ 4,300 万ドイツマルクが医療保険会社によって償還されていることがわかります。したがって、生薬の処方をやめるよう内科医に圧力を加えることは医療保険会社にとって関心事です。しかし、一方、最近の研究におけるドイツの人口の 70%、ドイツの人口の 70%が生薬を使用しています。また、それらの人々にとって、彼らが内科医の処方を受けることはきわめて重要です。したがって、消費者および患者が内科医によって処方された生薬を入手することはきわめて行政に関連しています。

Q:

もうひとつお尋ねします。イチョウも日本では非常にポピュラーだと私は耳にしたのですが。それで、二重盲検 RTC が Schwabe による製品を用いて行われましたが、Ingelheim など他社もそのデータを使用しています。しかし、実際には、そのデータは Schwabe からのものです。それで、

それをどのように思われますか？

A：

はい。そうですね、この場合、きわめて特別なエキスがあります。規格が同じであれば、我々はこのような発表済みデータの使用を容認するでしょう。つまり、エキスがほぼ同一であるかどうかということです。また、Schwabe の製品の場合、我々は同社が自らの製品について特許を持っているうえ、特許を共有していることを知っています。

同社は種々の他社にエキスを販売しています。したがって、ある会社は Schwabe 社でエキスを購入し、自社のカプセルを製造するかもしれません。それはひとつの可能性です。しかし、それらが異なる規格を持つ完全に異なるエキスである場合、何がイチョウエキスの有効成分であるかわからないため、データを使用することはできないと思います。gingkolides および bilobalides について知っている場合でも、これらの成分のうちアルツハイマー病における有効性と直接関係があるものはひとつもありません。また、何がイチョウにおける有効成分であるか正確にはわかりません。そのため、それはきわめて困難であると思います。

また、もうひとつの側面は、イチョウ葉は ginkgolic acid と呼ばれるアレルギー性の高い物質を含有していますが、Schwabe エキスでは、同社が ginkgolic acid を低減する特許を持っているため、量はきわめて少なくなっています。したがって、ginkgolic acid の量が多い異なるエキスがある場合、ginkgolic acid はドクツタアレルゲンとほぼ同じ構造を持っているため、より高度のアレルギー反応のおそれがあります。日本では、銀杏を拾い集めている人々もアレルギー反応を認めうることを知っているべきであると思われる。これが ginkgolic acids です。また、それらは葉にも存在し、Schwabe エキスでは、それらの ginkgolic acids は約 1ppm というきわめて低い濃度で選択的に抽出されています。このため、アレルギー反応に関する問題はさほど多くありません。したがって、ある会社が異なるエキスを欲しいと考えている場合、いずれの物質が実際に有効であるかわからないため、少なくとも免疫毒性のほか、有効性を試験するべきです。

他社からのデータを使用することはできますか？

はい、同一のエキスがある場合にのみ。ない場合はデータを使用することはできません。

わかりました。ありがとうございます。

Q:

参考文献についてです。ND または NDA を得るために中国の古典または古代の文献を使用することについて、どのようにお考えですか？

A:

通常、データがさほど理解しやすくないため、それはきわめて困難であると思います。したがって、それはケース・バイ・ケースの決定であると思います。それは効能およびデータの質に左右されます。我々はデータを見てみる用意があると思われませんが、私が見てきたデータは... 現在まで通常、決定を下すのに十分な情報を提供していません。そのため、それらが翻訳されても、一部の情報が欠如しているため、我々にとって理解がきわめて困難です。

したがって、原則的には、このデータを使用することができますが、現在まで私が見てきた例は十分ではありませんでした。

ほかにご質問は？

Q:

>>>録音不鮮明<<<

A:

はい、そうです。事実、これは欧州連合において議論の余地がきわめて多い問題です。一方では、15 カ国の加盟国があります。すなわち、15 の機関があり、それらの機関は分散型審査方式を持つことを強く支持しています。もう一方では、この欧州委員会のほか、ロンドンに欧州の機関があります。それらは中央審査方式の方が有力となることを望んでいます。したがって、法律の各観点(???)において、それらは中央審査方式の要素を法律に導入しようと試みています。事実、我々は薬事法の再検討について話し合っています。また、欧州委員会は中央審査方式の方がわずかに多く取り入れられた立法を行おうと試みています。このため、国内機関および中央政府はそれに反対しています。

実際のところ、中央審査方式は特に小規模の会社にとって多くの問題を抱えていると思います。なぜなら、... 中央審査方式による販売許可を受けるためにロンドンのこの委員会に行かなければならない場合、それはきわめて大きな問題であると思います。常にロンドンに駐在員がいなければなりません。それにはきわめて多くの費用がかかります。それから、その後、15 の全欧州加盟国において直ちに製品を販売しなければなりません。

はい。これは全加盟国において流通チャンネルを持たなければならないことを意味しています。

すなわち、直ちに欧州連合の 15 カ国語で表示した添付文書を提供しなければならないということです。

それは小規模の会社にとって不可能であるか、きわめて困難です。

中小企業では、相互認識方式において少数の市場から始める方がはるかに魅力的です。ドイツ、英国、フランス、ベルギー、どこであろうと進出を望んでいるならば、選択が必要です。それは皆さんの選択です。それから、4 カ国において販売したのち、販売許可をさらに 2 カ国に拡大することを決定することができます。つまり、それはより段階的なアプローチです。相互認識方式を行う方が小規模の会社にとって容易です。なぜなら... 中央審査方式によって進出するならば、直ちにきわめて大きなシステムの中に入ります。また、これを管理するには多くの資源が必要です。また、多くの小規模の会社はこのような資源を利用することができません。したがって、分散型審査方式にはこの範囲において幾つかの利点があります。

Q:

1 年にいくつの生薬製品があなた方の (???) システムによって承認されるのでしょうか？ 製品は多いのでしょうか？

A:

いいえ、そこでご説明しました。法律の異なる解釈についてきわめて大きな議論の余地があります。また、我々は主な... を見てきました。ガイドラインが 2000 年および 2001 年に発表されています。このため、業界は申請を提出することを非常に躊躇していました。それで、現在までに、9 件の申請がありました。相互認識に関する 9 件の申請が成功しました。また、この相互認識方式における業界のリスクは、常に国内許可から始めなければならないということであるため、業界からこれ以上の申請はありませんでした。それから、さらに別の加盟国において少なくとももうひとつの許可を取得したいとします。つまり、第 2 の加盟国のものです。第 2 または第 3 の加盟国が第 1 の参照加盟国の決定について同意しない場合、会社は第 1 の加盟国における販売許可までも失うおそれがあります。

その他の加盟国は参照加盟国および参照加盟国の評価に異議を唱えるでしょう。また、参照加盟国がこの異議を抑えることができなければ、会社は第 1 の加盟国においても許可を失うでしょう。

したがって、このような理由により、多くの会社は販売許可を失わない方が安全であると感じるため、国内申請を行い、ドイツ、フランスに進出し、国内販売許可を受ける方が快適です。相互認識方式には常にリスクがあります。

しかし、これは生薬に特有ではありません。それは化学物質にも起こりますが、ただ... 一例を示します。現在まで、アスピリンはさほど議論の余地がなく、長い伝統があり、種々の加盟国において異なる方法で使用されてきたため、欧州連合においてアスピリンに関する相互認識はありません。各加盟国はアスピリンについてきわめて大きな注目を集める意見を持っています。したがって、それを調和させることはきわめて困難です。オメプラゾール、ラニチジンのようなものの方がはるかに容易であり、きわめてスムーズに進展します。

しかし、製品が実際に古い製品および古い OTC 製品であり、長い伝統があれば直ちに、伝統に調和させなければならないと思います。また、この領域には強い感情があります。また、これは生薬では成功し、あらゆるものが配合されています。OTC 適応症があり、長い伝統があり、その使用についての深い文化的ルーツがあります。各加盟国の強い立場があります。したがって、起こりうるすべての問題が生薬の領域に存在しているため、これは生薬の領域を特に困難にしています。

Q:

Dr. Keller、きわめて興味深い要約が消化不良の治療に対する漢方薬の使用に関する国際会議において発表されています。また、そのスライドでは、ドイツ政府は進んで 2 億 6,000 万ドイツマルクを消化不良に関する 1 種類の機関に費やしていることがわかります。欧州連合の政府は、低コスト、低毒性、消化不良など、高頻度の疾患に対する有効な治療にどの程度関心を持っていますか？

A:

はい。私が思うに... 政治的意見がこの領域において常に少し主導的です。一方では、我々が有効性の高い新しいものを望んでいると言えます。また、ここでこのスライドで興味深いこと、また... iberogast 製品は... anthra とほぼ同じ適応症を持っていることがわかります。また、処方箋数は 140 万枚あり、ここでそれは 1.1 であることがわかりますが、この生薬製剤の価格、コストは anthra の約 10% であることがわかります。したがって、はるかに安価であり、適応症の効能はほぼ同じです。しかし、私が思うにロビー活動および政治的...、したがって、化学物質の方がはるかに有効であると主張している人々です。彼らはよりよい研究があり、新たな臨床試験があり、機序は正確にわかっていると述べています...。したがって、ありました... 5 年前、ドイツの医療機関においていわゆる合理的治療を行う動きがありました。しかし、最近 2 年で、現代的、合理的であることを望むすべての内科医が生薬製品の代わりに anthra などを使用したため、処方箋、処方箋数が減少しても、コストは急増したことがわかりました。

このため、医療保険会社のコストはますます上昇し続けました。したがって、現在、医療保険会社は症例を再考中であり、有効性は古いものと新しいものとの間でさほど差がないため、より安価な生薬製品、古い製品、古いものを使用することが胃のむかつき、消化不良のようなこれらの高頻度の愁訴にとって適切であると述べています。また、それらははるかに安価であり、人々にはるかによく受け入れられています。したがって、現在、医療保険会社は再考しています。しかし、これは5年ごとに変遷する話し合いであることがわかります。それは行っては戻り、戻っては行くといった具合です。この分野の行政に確固とした立場はありません。

あの、もうひとつ、ふたつご質問は。

素晴らしいご講演と質疑応答をいただき、ありがとうございます。これで、多くのことを学ばせていただきました。また、今回は日本とドイツおよび欧州のほか、たぶん米国との間における情報交換の始まりにすぎません。生薬の有効性と毒性と安全性について交流を続けたいと思います。

どうもありがとうございます。

どうもありがとうございます。

(平成14年5月27日、国際委員会にて講演)

Herbal Medicinal Products in the EU Regulation - The Essentials

Dr. Konstantin Keller

Chair of the Herbal Medicinal Products Working Party

European Medicines Evaluation Agency, London



European Council Directive 2001/83/EC

of 28 November 2001

Article 1

Medicinal product:

Any substance ... *presented for treating or preventing disease ...*

Any substance ... which may be *administered ... with a view to ... restoring, correcting or modifying physiological functions ...* is likewise considered a medicinal product.

Classification of Medicines and Dietary Supplements / Foods Herbal Ingredients

Peppermint tea

Claim: refreshing beverage

⇒ **food**

Claim: treatment/prevention of stomach upset

⇒ **medicine**

(claim, presentation, consumers' expectance)

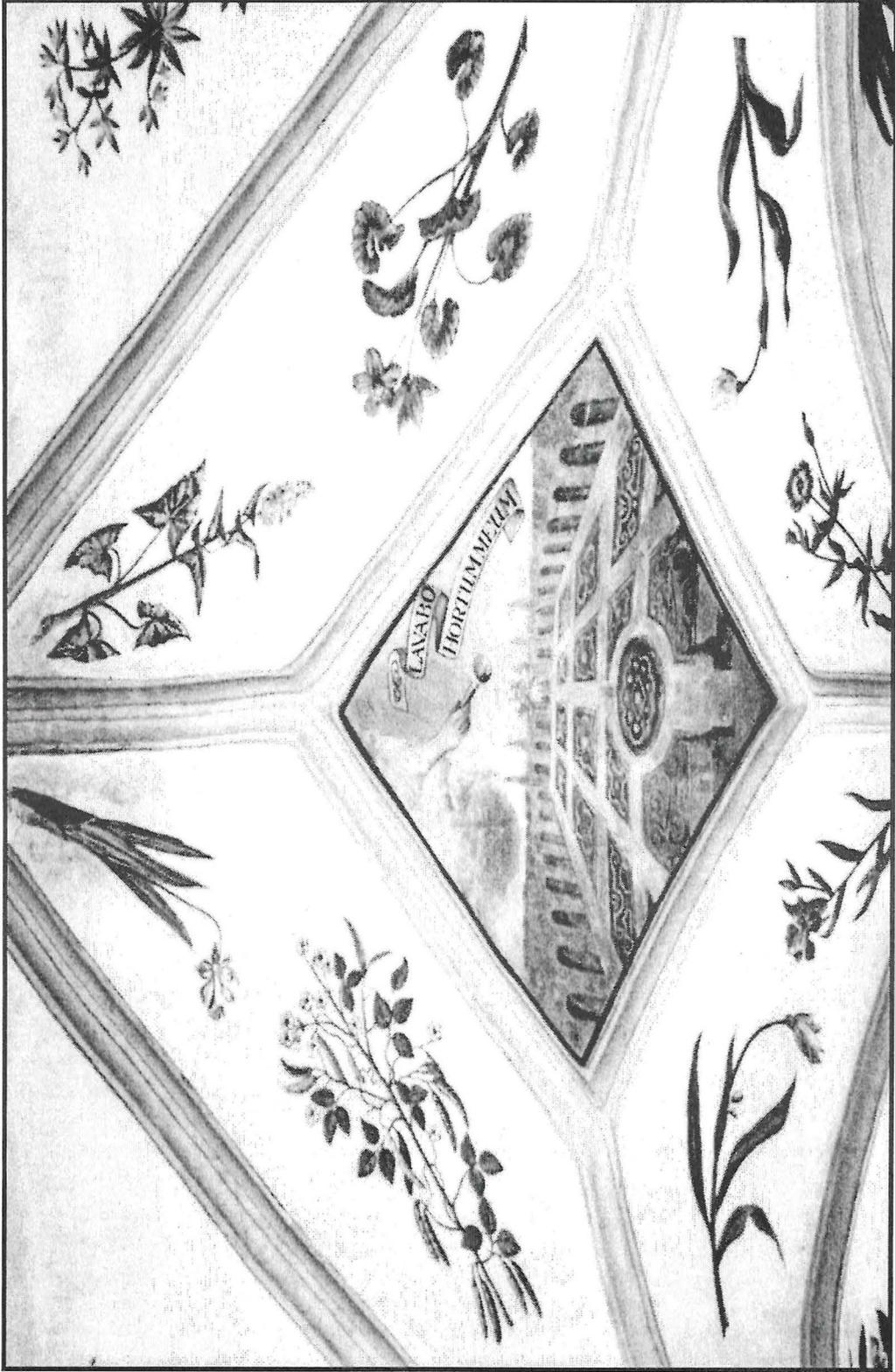
Senna tea

Claim: healthy supper-time tea to help digestion

⇒ **medicine**

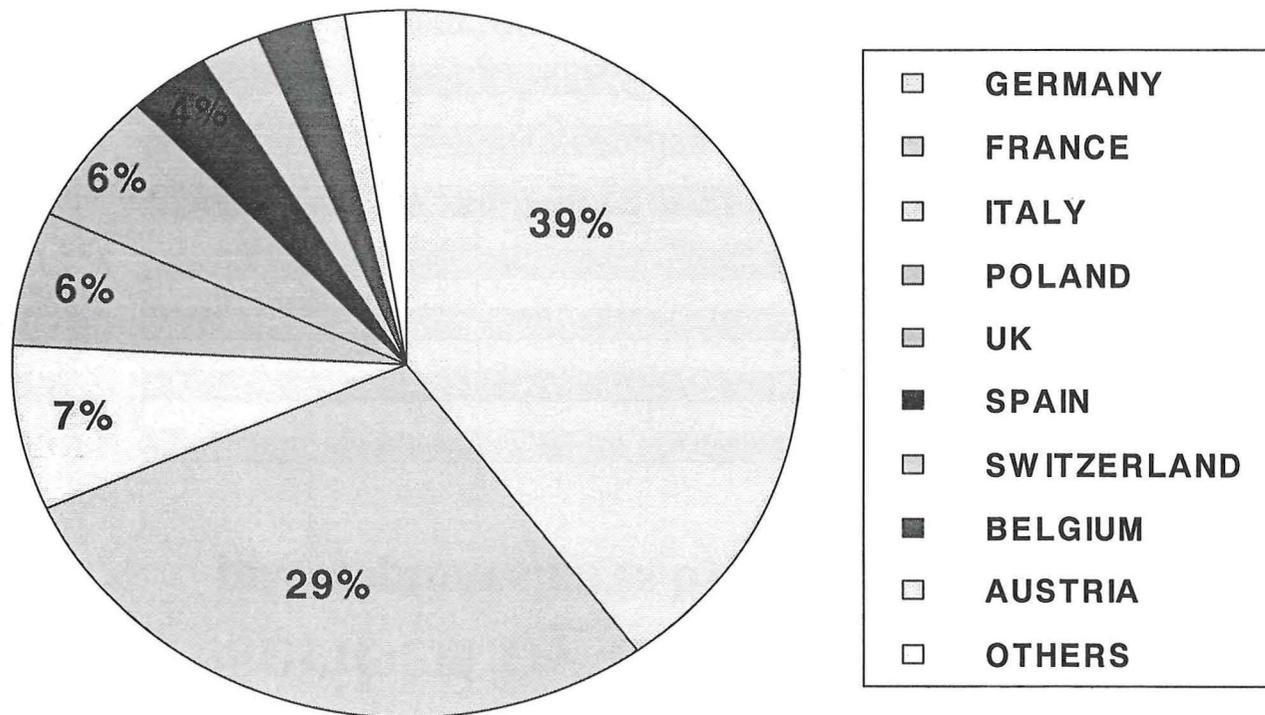
(objective pharmacological action, consumers' expectance)

Herbal medicines are part of our cultural heritage



St. Michael, Bamberg, 1614 a.d.

Germany & France dominate European herbals market

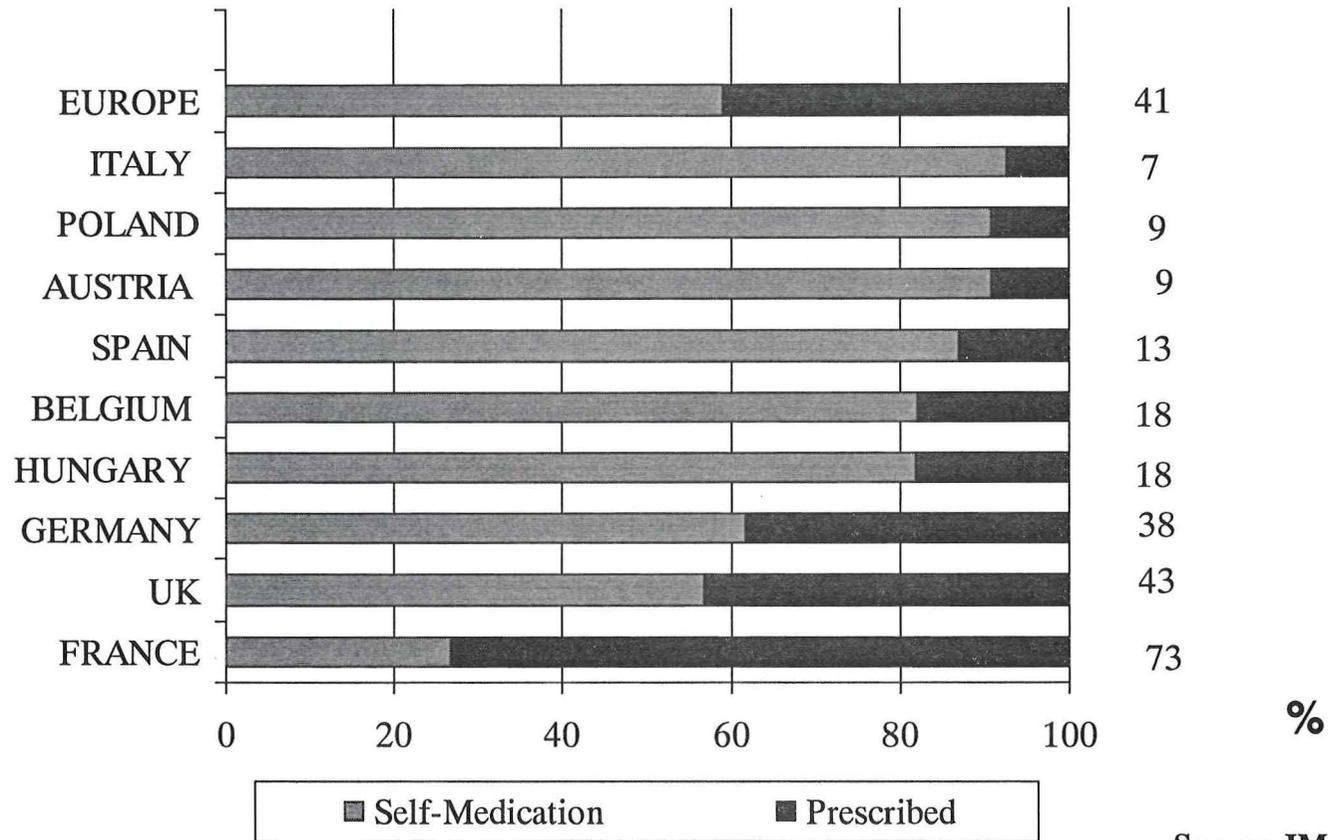


Market share % based on value sales

Source: IMS 2002

Herbal medicinal products prescribed by medical doctors

prescription shares by country in %



Source: IMS 2002

Risks associated with Herbal Medicinal Products



SINGULAR EFFECTS OF THE UNIVERSAL VEGETABLE PILLS ON A GREEN GROCER! 1834

Singular effects of the universal vegetable pills in a green grocer, 1834/1835

Examples:

Asteraceae, e.g. Arnica

strong allergic reactions

Hypericum

phototoxicity

Kava-Kava

Hepatotoxicity

Aristolochia

Cancer, Nephrotoxicity

Interactions of herbal medicinal products with other medication

Hypericum extract

Phenprocoumon ↓

Digoxin ↓

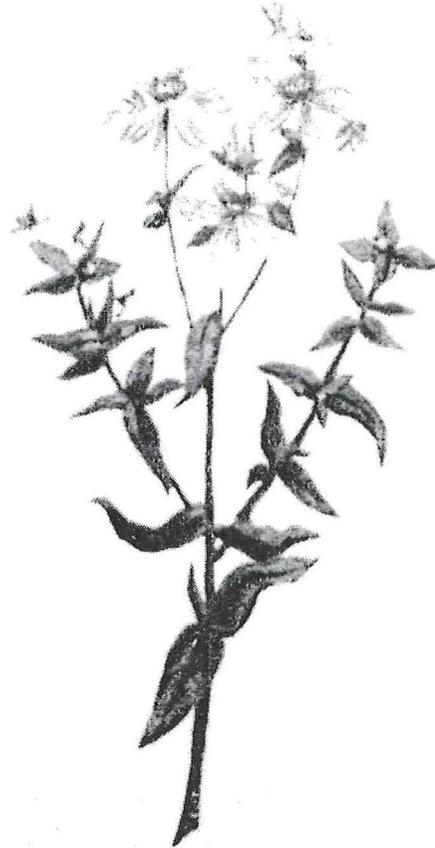
Ciclosporine ↓

Indinavir ↓

Theophylline ↓

OC ↓

Anti-epileptics ↓



Garlic

Aspirine / risk of bleeding ↑

Saquinavir AUC ↓

Ginkgo extract

Aspirine / risk of bleeding ↑

Isphagula husk

Lithium / absorption ↓

Kava-Kava extract

Alprazolame / ADR ↑

St. Michael, Bamberg, 1614 a.d.



EMEA Working Party Herbal Medicinal Products

Delegates and Experts appointed by

Austria
Belgium
Denmark
Finland
France
Germany

Greece
Iceland
Ireland
Italy
Luxembourg
Netherlands

Norway
Portugal
Spain
Sweden
United Kingdom

Europ. Parliament

Europ. Comm.

Europ. Pharmacopoeia

Hungary

Latvia

Poland



EMEA Working Party Herbal Medicinal Products

Guidance on the assessment of

- Quality
- Safety
- Efficacy
- Advice on decisions on pharmacovigilance actions

www.emea.eu.int

Herbal Medicinal Products in the EU

Requirements related to Safety and Efficacy

Three levels of documentation

1. Full documentation with new tests and trials

mandatory for:

any herbal medicinal product never marketed in the EU
therapeutic innovations
new indication / therapeutic area for “old” products

2. Full bibliographic documentation

3. Traditional medicinal product - registration (draft)

European Council Directive 2001/83/EC

of 28 November 2001

Article 10 No. 1 a) ii

The applicant shall not be required to provide the results of ... pharmacological and toxicological tests or clinical trials if he can demonstrate:

(ii) ... *by detailed reference to published scientific literature* ... that the constituent or constituents of the proprietary medicinal product have a *well established medicinal use*, with *recognised efficacy* and an *acceptable level of safety*.

Herbal Medicinal Products in the EU

COMMISSION DIRECTIVE 1999/83/EC of 8 September 1999

... (6) Whereas it is in particular necessary to clarify that ‘bibliographic reference’ to *other sources of evidence* (postmarketing studies, epidemiological studies, studies conducted with similar products, etc.) *and not just tests and trials* may serve as a valid proof of safety and efficacy of a product if an applicant explains and justifies the use of these sources of information satisfactorily ...

Herbal Medicinal Products in the EU

COMMISSION DIRECTIVE 2001/83/EC, Annex 1 of 28 November 2001

(a) Factors which have to be taken into account

- the *time* over which a substance has been used
- *quantitative aspects* of the use of the substance
- the *degree of scientific interest* in the use of the substance (reflected in the published scientific literature)
- the *coherence of scientific assessments*

different periods of time may be necessary for establishing "well established use" of different substances *minimum of one decade* from the first systematic and documented use of that substance as a medicinal product in the EU.

**NON-CLINICAL TESTING OF
HERBAL DRUG PREPARATIONS
WITH LONG-TERM MARKETING EXPERIENCE**

*Guidance to facilitate mutual recognition
and use of bibliographic data*

September 1998

Effects that are difficult, even impossible to detect clinically

- **Toxicity to Reproduction**
- **Genotoxicity**
- **Carcinogenicity**

Expert-Report points out the necessity or not of new studies



EMEA Herbal Medicinal Products Working Party

Guidance on the assessment of safety and efficacy

“Points to consider on the evidence of safety and efficacy required for well-established herbal medicinal products”

Points to consider on the evidence of safety and efficacy required for well-established herbal medicinal products in bibliographic applications

4. Recognised efficacy

The requirements for ... the documentation required to support the indicated claims should depend on the nature and the level of the indication(s).

For treatment of *minor disorders* a *lower level of evidence* may be adequate, especially when the extent of long-term use, the experience with that particular herbal medicinal product and supportive pharmacological data are taken into account. The *level of evidence and the grading of recommendations* must correspond to the nature of the disease that is to be treated. The therapeutic alternatives available, the risks of a delayed or insufficient treatment and the risks of the herbal drug preparation have to be taken into account.

Grading of Recommendations

Grade A: Evidence Ia, Ib

Requires at least one randomised controlled trial as part of the body of literature of overall good and consistency addressing the specific recommendation.

Grade B: Evidence IIa, IIb, III

Requires availability of well-conducted clinical studies but no randomised clinical trials on the topic of recommendation

Grade C: Evidence IV

Requires evidence from expert committee reports or opinions and/or clinical experience of respected authorities. Indicates absence of directly applicable studies of good quality

core-data for
Isphagula Husk

4.1. *THERAPEUTIC INDICATIONS*

Herbal medicinal product for

- a) the treatment of habitual constipation; conditions in which easy defecation with soft stools is desirable, e.g. in cases of painful defecation after rectal or anal surgery; (A)
- b) adjuvant symptomatic therapy in cases of diarrhoea from various causes; (C)
- c) conditions which need an increased fibre intake, e.g. irritable bowel syndrome. (B)

Bibliographic Evidence of Efficacy



How to regulate products with insufficient clinical or bibliographic data on efficacy?

Medicine?

Food?

The Life of a British Sailor saved by Morrison's Pill Box 1834/1835

European Commission Proposal for a Directive on Traditional Herbal Medicinal Products

17 January 2002

Criteria for eligibility:

- Indications, labeling
(without intervention of medical practitioner)
- Specified strength
- Oral, external, inhalation
- Period of traditional use
- Not harmful, efficacy plausible on the basis of
long-term use and experience

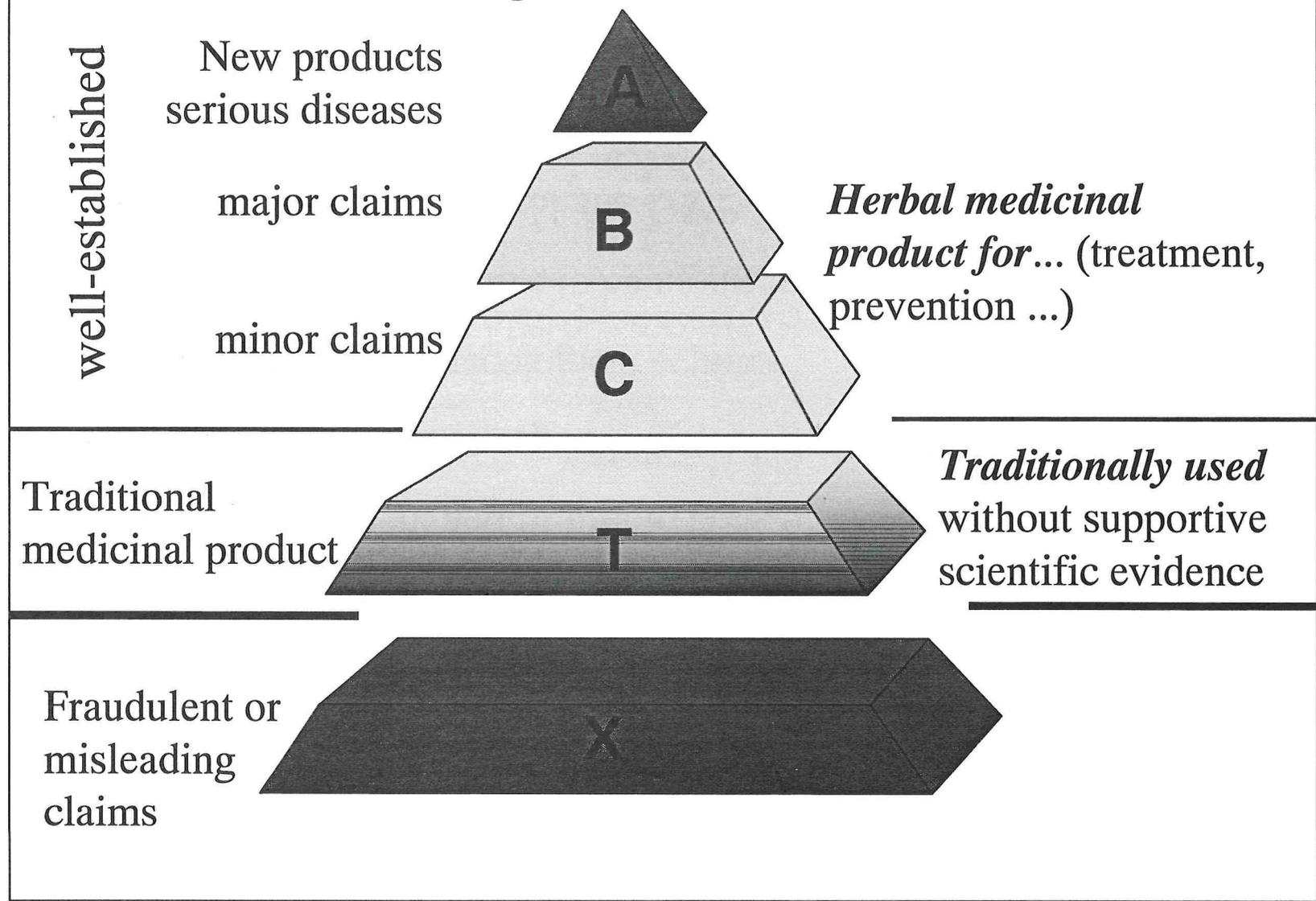
European Commission Proposal for a Directive on Traditional Herbal Medicinal Products

17 January 2002

Benefits:

- products with medicinal use classified as medicines
- control of the market
- enforcement of labeling requirements
- GMP applies; clear quality standards, e.g. European Pharmacopoeia
- control of safety
- pharmacovigilance applies

Grading of Recommendations



Summary

Herbal medicinal products should be classified as drugs :

- ⇒ used for treatment and/or prophylaxis of diseases / disorders
- ⇒ are presented with therapeutic / prophylactic claims
- ⇒ have defined pharmacological actions
- ⇒ may have risks that have to be monitored, assessed, labelled
- ⇒ need strict quality control and GMP

However

Summary

The long-term experience and the particularities of herbal drug preparations have to be taken into due account

- ⇒ open minded approach by experts that have the specific expertise and experience (WHO recommendation)
- ⇒ experience generated by long-term use should be recognised
- ⇒ adequate interpretation of existing requirements, e.g. appropriate level of evidence of efficacy in minor indications
- ⇒ adaptation of procedures for marketing authorization



— Summary —

欧州連合における生薬製品

Konstantin Keller

生薬製品が疾患を治療または予防するために提供される場合、または生理機能を回復、改善または変化させる目的で投与されうる場合、欧州の薬事法はそれらを“通常の”医薬品に分類する¹。欧州司法裁判所の幾つかの判決がこの状況を確認している。例えば、ペパーミントティーなどの生薬製剤はその製品が提供される効能に応じて食品にも医薬品にもなると思われる。別のケース、例えばセンナエキスでは、明確な薬理作用、この場合は刺激性下剤の作用があるため、表示された効能と無関係に製品が医薬品であることを明記しなければならない。

生薬製品は、規制当局による評価を困難にし、保健省庁にとって問題となりうる特性があることを特徴とし、数世紀にわたって生薬製品は我々の文化遺産の一部であった。例えばバイエルン州バンベルクの聖ミハエル（大聖堂）の天井には、ほぼ 400 の薬草が西暦 1614 年に無名の芸術家によって描かれた。この確固たる伝統から、生薬製品がドイツにおいて広く使用され続けている理由を説明することができる。最近の研究では、ドイツの人口の 70%以上が自然薬を使用していると述べ、そのほとんどで生薬製品が軽症疾患または障害の治療における第一選択肢となる²。ドイツ市場は全欧州市場の 39%と価格で最大のシェアを占め、フランス（29%）、イタリア（7%）、ポーランド（6%）および英国（6%）がこれに次ぐ。ドイツおよび欧州連合の他の数カ国では、生薬は自動的に“代替”または“補完”療法となるのではなく、特に一般開業医によって従来の治療に完全に組み入れられることを強調するのが重要である。処方箋生薬市場におけるシェアはフランスで 73%、英国で 43%、ドイツで 38%である。生薬製品は、最も多く処方され、国の支援を受けた医療保険によって 2000 年に償還された 2000 の薬剤の上位 200 位以内に入っている³。例えば、*saccharomyces* 属の酵母から成り、下痢の対症療法に使用される製品は処方箋数 150 万枚で 51 位であるが、ロペラミドの最もポピュラーなブランドは処方箋数 851,000 枚で 145 位である。価格では、最も重要な薬草はイチヨウ葉、ヒペリクム、ツタ（*Hedera helix*）、ヤドリギ、サンザシ、ノコギリパルメットおよびセイヨウトチノキである。

これらのデータから、生薬は医薬品として使用されるため、医薬品に分類されて当然であることが示される。もうひとつの理由は、これらの製品との関連が考えられるリスクである。幾つかの生薬は適切に使用された場合にもリスクを示しうる。このようなリスクはほとんどが軽度であり、

過敏症の患者におけるアレルギー反応など、適切な表示によって回避することができる。しかし、癌および腎毒性を引き起こすウマノスズクサ製剤など、一部のケースで重大なリスクが確認されたため、市場からの製品の回収が必要であった。

ますます問題となっているのは生薬製品と従来の薬剤との相互作用の可能性であり、ここで最も顕著な例はヒペリクムである。このようなリスクは慎重に評価し、考えられる利点と比較し、公衆衛生を守るために消費者および医療専門家に対して明確に表示しなければならない。このようなアプローチは、生薬が薬事法に従わなければならない場合にのみ用いることができる。

生薬製品をきわめて特別なグループに仕立て上げるもうひとつの側面は、品質要件に特有の性質である。生薬製品は、ひとつの薬草のみを含有する場合にもきわめて複雑な生物学的混合物であり、ほとんどの場合において当該製品の有効性を担う特定の化学成分を確認することはできない。再現性がある有効性を達成するには、一貫した製造パラメータおよび工程バリデーションがますます重要となる。それらの複雑さのため、厳格な品質管理は安全性の前提条件である。品質管理が不十分であったため、例えば重金属などの汚染物質または有毒植物による品質劣化によって中毒作用を引き起こした例は多数ある。

多くの生薬製品がきわめて長い伝統に依存しているため、きわめてわずかな新しい臨床試験を利用できるにすぎない。結果に関する特許を取得することができず、知的財産の保護が実質的に存在しないため、業界にはこのような研究を行う意欲がない。生薬製品を用いた臨床試験は特に困難である。精油では、強い香りおよび味のため盲検試験を行うことができない。うつ病においてヒペリクムを用いた最近の研究から、ヒペリクムについてセルトラリンを実薬比較対照に用いた研究において、比較対照薬が副作用の結果非盲検となったことが示されている⁴。こういったことが結果の解釈をきわめて困難にしている。最後に、臨床試験のデザインに関与した人はだれでも、生薬にとって特に重要な治療範囲、すなわち OTC 環境下の軽症疾患の対症療法における試験を計画および実施するのが最も困難であることを認めるであろう。

WHO は、1996 年にバーレーンにおいて開催された第 8 回国際薬事行政機関会議 (ICDRA) でこれらの特別な問題を認めた。WHO 加盟国は自国および自らの地域において生薬に関する専門家のグループを設置し、生薬製品の登録を可能にするために国内法を最新のものにするよう促された。

このことは、1999年にベルリンにおいて開催された第9回ICDRAで再確認された。欧州議会は1996年に生薬製品の販売を容易にするよう求め、1997年に特別なHerbal Medicinal Products Working Partyがロンドンの欧州医薬品審査庁(EMEA)に創設された。2001年12月以降、同グループにはEMEAにおけるEuropean Committee of Proprietary Medicinal Productの常設作業部会の地位が与えられている。同グループは全欧州連合加盟国の代表、将来の新加盟国、欧州委員会、欧州議会および欧州薬局方の専門家ならびにオブザーバーから成る。同グループの主な目的は、生薬の品質、安全性および有効性の文書化ならびに評価に関する指針を作成することにより、欧州連合域内の販売許可の相互認識を容易にすることである。これらの作業に加え、同グループは上市後の医薬品安全性監視または副作用調査の措置および将来の立法について勧告することができる。同グループによって作成された全文書をEMEAホームページ(www.emea.eu.int)から入手することができる。同グループの作業は、生薬に関する一般のおよび特別なモノグラフを作成するために2つの作業部会を設置した欧州薬局方によって補完される。これらのモノグラフは公式の欧州薬局方に完全に組み入れられる。

本会議の主題は内科であるため、薬学的側面には少し言及するにとどめる。ひとつの側面は、生薬製品の品質保証および管理はきわめて早い段階、すなわち薬草の採集または栽培の一から開始しなければならないということである。この側面を扱っている特別なガイドラインは最近発表された。品質検査方法および適切な規格の設定方法の基準を定義したさらに2つの文書も入手することができる。両ガイドラインのうち一方の重要な部分は、“生薬製品”という用語のEUにおける定義を説明している用語集である。ジゴキシン、タキソール、メントールなどの分離された成分は生薬製剤に分類されないことを理解する必要がある。

生薬に関するディスカッションにおいて最も議論の余地がある話題は、安全性および有効性の評価である。欧州連合は異なる種類の販売許可の申請を認めることにより、十分確立した伝統的な生薬製品の登録を容易にしている。

生薬は新たな前臨床試験および新たな臨床試験に基づいて許可されることがある。この種の完全な添付書類による申請は、新規生薬製品を含むあらゆる新製品にとって必須である。完全に新規の適応症が以前に異なる用途で発売された製品に求められる場合、同じ種類の添付書類が必要である。

しかし、製品について“有効性および許容可能な水準の安全性を認め、医薬品としての使用が十分確立”している場合、申請者は新たな実験および試験を行う代わりに参考文献のデータに言及することができる。この概念は、ヒトへの長期投与による経験は充分であり、動物実験によってこれまでに得られた経験よりさらに高い信頼性を示すと思われるという見解に基づいている。考慮しなければならない因子は、使用期間および程度、参考文献情報の量および質のほか、その情報の一貫性である。EU 域内における医薬品としての最低使用期間は 10 年であることが求められている。European Herbal Medicinal Products 作業部会は、参考文献による生薬製品の申請に求められる前臨床データの程度を明らかにしており、新たな試験では臨床的に見出すのが困難であるか、または不可能な場合もある作用に集中しなければならない。これには変異原性／遺伝子毒性、生殖毒性および発癌性に関するデータが含まれると思われる。ヒトにおける十分な経験を文献から引用することができる場合、単回投与毒性、反復投与毒性、免疫毒性および局所刺激性などの試験は必要でない。生薬製品の組成は複雑であるため、安全性の懸念の理由がない限り薬物動態試験は必要でない。

特別なガイドラインが有効性の評価を扱っている。戦略は、実証的医療の概念に従い、例えば症状の治療、疾患の治癒、疾患の予防など効能の種類および疾患の重症度と関係する証拠を求めることである。軽症疾患における症状の治療では、特定の生薬製品による経験が充分記録され、薬理学的データに基づいて妥当であるならば、より低い水準の証拠でも許容可能であると思われる。しかし、このようなアプローチは製品が消費者／患者にリスクを示さない場合にのみ許容することができる。疾患がより重症である場合または製品が何らかの直接的リスクを示しうる場合、より高い水準の証拠を提供し、代替治療を慎重に検討しなければならない。この概念は、2001 年に発表された WHO ガイドライン⁵およびオーストラリアなどの他国における類似のアプローチと一致する。この概念に基づき、多くの生薬について意見の一致が見出され、いわゆるコアデータが発表された。これらのコアデータは、適応症、禁忌、副作用、警告などを含む生薬製品特性概要を提供する。一例として、異なる水準の証拠が 3 つの異なる適応症の根拠となった *isphagula husks* が考えられる。

これら 2 種類の販売許可はきわめて多くの生薬製品、特に WHO⁶ または植物療法に関する欧州科学連合 (ESCOP)⁷ によって発表されたモノグラフによって扱われている製品では適切であるという事実にもかかわらず、十分な参考文献の証拠を利用できない伝統的生薬製品が存在しうること

は明らかである。例えば、植物のホップは数世紀にわたって弱い鎮静薬として使用されてきたが、実験または臨床データはほとんど存在しない。このような製品は食品に分類されるべきであるか、それとも第 3 の水準が薬事法のもとで導入されるべきであるかという疑問が生じた。欧州連合は伝統薬の新たなカテゴリーを薬事法に導入することを決定しており、指令案が欧州議会によって審議される予定である⁸。この規則の利点は、伝統薬が医薬品として分類、表示および管理されることであろう。これには、厳格な品質管理、医薬品の製造管理及び品質管理に関する基準の遵守、安全性の管理、上市後の医薬品安全性監視または副作用調査への全規則および規制の適用が含まれる。30 年以上使用され、欧州連合では最低 15 年間使用されてきた生薬製品は、伝統的医薬品としての登録に適格であると思われる。品質と関係があるデータについては、このような登録は完全な販売許可と同一であると思われる。申請者は製品が安全であるという参考文献の証拠を提出しなければならない。有効性の文書化のため、申請者は科学的証拠が入手できなくても有効性の主張を妥当にする伝統的使用に関する専門家の証拠を示さなければならない。新しい委員会が設置され、欧州の伝統的生薬一覧および伝統的かつ十分確立した生薬製品に関するモノグラフを発表する。新たな証拠が提出されない限り、これらの一覧およびモノグラフは EU 域内におけるあらゆる販売許可の基礎としての役割を果たす。

新製品および重症疾患における選択治療には高水準の証拠、重要度の低い効能にはより低水準の証拠、実際に伝統的な生薬製品には“伝統的に使用”のラベルが必要であるというこの概念は、不正かつ危険な生薬から消費者を保護することを保証する一方で、十分な根拠がある安全な選択治療の利用を可能にする。

要約すると、欧州の経験は、生薬は他の医薬品と同じ方法で使用され、他のあらゆる医薬品の場合と同じく確認、評価および表示しなければならないリスクが考えられ、明らかな薬理学的効果があり、おそらく化学的に定義される多くの純然たる薬物以上に厳格な品質管理および GMP の遵守が必要であるため、当然医薬品に分類されるということである。

これを行うには、長期的経験を公平に評価する場合と同じく特別な経験および専門知識が必要であり、販売許可手続きをこの特別なグループの医薬品に適合させなければならない。

- ¹ Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community Code relating to Medicinal Products for Human Use (Official Journal No. L 311 of 28 November 2001) ; <http://pharmacos.eudra.org> にて入手可能
- ² Institut für Demoskopie Allensbach: Naturheilmittel 2002; www.ifd-allensbach.de
- ³ Schwabe U, Paffrath D: Arzneiverordnungsreport 2001, Springer-Verlag, Berlin 2001
- ⁴ Hypericum Depression Trial Study Group (2002) JAMA 287:1807-1814
- ⁵ WHO (2001) Guidelines on Methodology
- ⁶ WHO (1999) Monographs
- ⁷ <http://www.phytotherapy.org>
- ⁸ Commission of the European Communities (January 17, 2002) : 伝統的生薬製品に関する指令 2001/83/EC を修正した欧州議会および閣僚理事会の指令案 ; <http://pharmacos.eudra.org> にて入手可能