

201034077A

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス

総合研究事業

一般用医薬品生薬製剤のリスク分類見直しに関する研究

平成22年度 総括・分担研究報告書

(H22-医薬-指定-031)

研究代表者 合田 幸広

平成23(2011)年3月

目 次

I. 総括研究報告書

一般用医薬品生薬製剤のリスク分類見直しに関する研究 合田 幸広	1
------------------------------------	---

II. 分担研究報告書

1. 一般用医薬品生薬製剤のリスク分類見直しに関する研究 合田 幸広・市瀬 浩志・袴塚 高志	9
2. 一般用医薬品生薬製剤のリスク分類見直しに関する研究 袴塚 高志	245
3. 一般用医薬品生薬製剤のリスク分類見直しに関する研究 大塚 英昭	255

一般用医薬品生薬製剤のリスク分類見直しに関する研究

研究代表者 国立医薬品食品衛生研究所生薬部長 合田幸広

研究要旨 一般用医薬品生薬製剤のリスク分類見直しを目的として、班会議を開催し、本年度は、生薬に関する成分情報に基づき、生薬学、天然物化学的に、これまでリスク分類されていた品目（生薬及び動植物成分）について、改めて、安全性に注意を要する成分が含まれていないか検討した。また、個々の品目についてリスク分類を行うだけでなく、各品目について、化合物の安全性情報や医薬品としての副作用情報や使用経験等を考慮して、量的な区分も行った。また、規制の範囲が明確でないものについては、以後、行政上の判断が容易に行えるように、基原等について検討した。その結果、第2類から第3類に変更が可能と考えられる生薬及び動植物成分 72 品目、配合量に制限を設け、第2類から第3類に変更が可能と考えられる生薬及び動植物成分 32 品目、製剤として第2類成分の配合量が少ない等の理由により、第2類から第3類に変更する生薬及び動植物成分 19 品目、第2類から指定第2類に変更すべき生薬及び動植物成分 12 品目、第3類から指定第2類に変更すべき生薬及び動植物成分 1 品目、配合量に制限を設け、第3類から第2類に変更すべき生薬及び動植物成分 4 品目を、一般用医薬品のリスク区分の検証に関するワーキンググループ会議に、リスク区分を変更すべき品目として、提示した。

研究分担者

大塚英昭 広島大学大学院医歯薬学総合研究
科教授
市瀬浩志 武蔵野大学薬学部・薬学研究所教授
袴塚高志 国立医薬品食品衛生研究所生薬部
室長

研究協力者

海老塚豊 東京大学名誉教授、国立医薬品食品
衛生研究所客員研究員
伊藤美千穂 京都大学大学院薬学研究科准教
授
鄭美和 国立医薬品食品衛生研究所生薬部研
究員
中村高敏 医薬品医療機器審査機構一般薬等
審査部審査役
鈴木麻衣子 医薬品医療機器審査機構安全第
一部安全性情報課主査

A. 研究目的

現在、生薬製剤一般用配合剤のリスク区分については、「成分単位」で行われており、現在のところ、生薬及び動植物成分として 245 品目が第2類医薬品として、9 成分が指定第2類医薬品として分類される。また、漢方製剤につい

ては、一律に第2類医薬品区分となっており、複数成分を含むこれら生薬・漢方製剤のリスク区分は、各配合成分の量や副作用発現状況にかかわらず、最も高いリスク区分の成分により決定されることとなっており、実際の「製剤単位」でのリスクが評価されていない。このため、複数成分を含む配合剤において、1成分のみ2類成分がある場合でも、その配合量にかかわらず2類医薬品に指定されることになる。また、各生薬及び動植物成分について、日本薬局方等公定書でその指定の範囲が規定されているものであれば、容易に指定範囲について判断が可能であるが、一部のものでは、一般的な名称のみが記載されており、規制の範囲について明確でない場合もある。

上記のような状況を鑑み、本研究では、配合剤に用いられる生薬の成分情報等を調査するとともに、配合剤に使用される生薬量を考慮し、さらに、これまでに生薬・漢方製剤について蓄積されている副作用報告を精査し、適正使用の状況まで調査することで、製剤毎に、科学的な観点からリスク分類が行えるように検討する。また、規制の範囲が明確でないものについては、以後、行政上の判断が容易に行えるように、基原、本質等規定することを検討する。

本研究は、厚生労働省医薬食品局安全対策課の指定研究として行われるものであり、本研究の成果に基づいた生薬製剤のリスク分類は、医薬品医療機器総合機構で行われる生薬製剤メーカーに対する調査結果と合わせて、同課に報告され、調査会での審議を経て新規なリスク分類として厚生労働省から告示されることになる。従って、本研究は直接的に厚生労働省の医薬品の安全対策行政に貢献するものである。さらに、科学的な考えに基づき、より適切に一般用の生薬・漢方製剤のリスク分類を行うことで、一般用医薬品の積極的な利用を促進し、セルフメディケーションによる国民の健康・福祉に貢献することになる。また、各生薬の指定の範囲を明確にすることで、以後、迅速に行政判断が行えることになり、行政の効率化に貢献することになる。

B.研究方法

本研究は、指定研究として平成22年11月よりスタートし、個々の研究者が担当の作業を行い、会議時作業結果を持ち寄って、個々の品目について議論し、それぞれのリスク区分について判断を行った。会議(全日)は全部で4回(11月8日、12月27日、1月24日、2月25日)開催した。

研究班の最初の会議において、全体的な見直し方針が議論され、まず、研究班の最初の作業として、生薬に関する成分情報に基づき、生薬学、天然物化学的に、これまでリスク分類されていた品目(生薬及び動植物成分)について、改めて、安全性に注意を要する成分が含まれていないか検討することとされた。また、今回のリスク分類見直しでは、個々の品目についてリスク分類を行うだけでなく、各品目について、化合物の安全性情報や医薬品としての副作用情報や使用経験等を考慮して、量的な区分も行うことを班員間で確認した。さらに短時間での作業であるため、班員間で担当を決め(1品目毎に複数の担当者を指定)、まず、これまで行われてきた厚生労働科学研究の研究班の報告書¹⁾を基礎とし、さらに、以下の文献等を参考として、班員間で議論があるときは、基原植物の学名等よりCAS(Chemical Abstracts Service)を検索して化合物レベルの情報入手するとともに、基原植物及びそのエキス等の安全性についてRTECS(Registry of Toxic Effects of Chemical Substances)で検索を行うこととされた。

- 1: Botanical Safety Handbook, American Herbal Products Association
- 2: (新訂)和漢薬, 医歯薬出版(赤松金芳)
- 3: The Complete German Commission E Monographs Therapeutic Guide to Herbal Medicines, The American Botanical Council
- 4: 中薬大辞典, 小学館
- 5: 和漢薬百科図鑑(難波恒雄)
- 6: Dictionary of Plant Toxins, Jeffery B. Harborne FRS, Herbert Baxter, Willey
- 7: WHO Monographs on Selected Medicinal Plants

さらに、品目名そのものが正確には何を対象としているか判らないときには、医薬品の承認書に戻って(医薬品医療機器審査機構担当)、その品目が示す内容について検討することになった。また、厚生労働省としてのこれまでの判断と矛盾がないかどうかについても通知²⁾を元に検討することとされた。

班員間において、各品目についてのおおまかな検討が終了した後、第2回目以降の会議を開催し、以後、個別品目について、具体的なリスク分類作業を実施した。

なお、一部の生薬については、生薬からのエキス収率が、安全性に関する計算上必要であることから、幅広く生薬を収集し、エキスを調製して、その収率を実測した。

<倫理面への配慮>

本研究では、ヒト由来試料を用いた実験は行わず、倫理面で大きな支障となる問題はないと考えられる。

C.結果・考察

班会議では、まず、現行3類とされている品目を対象とし、なんらかの形で区分を見直すべき生薬について検討を行った。その結果、最も汎用とされている生薬であり、同品目が原因である副作用(偽アルドステロン症)が明確であるカンゾウ、類似した有効成分を持つ他の緩下生薬が2類であるにもかかわらず3類に分類されているアロエ、類似した成分を持つキョウニンが2類であるにもかかわらず3類に分類されているトウニン、強い活性を持つ強心配糖体を含有することが報告され、類似の基原植物を持つセイヨウヤドリギが2類に分類されているソウキセイ、PMDAに重篤な副作用が報告されているガジュツ等がリ

スト化され、これらの生薬をどう判断するかは、先に現行2類の生薬について見直しを実施した後に検討することとされた。

次に、現行2類に分類されている品目について、上記の作業結果に基づき個々の品目についてAランク(安全性に注意を要する強い生理活性成分が含まれており、使用量を考慮することなく、引き続き2類とすべき品目)、Cランク(安全性に注意を要する成分が知られておらず、食経験等を鑑みても、使用に際し特に問題のない品目であり、3類として取り扱うことが妥当と考えられる品目)候補、それ以外の生薬をBランク候補とした。さらに、Cランク候補とされた品目を含む一般用医薬品を洗い出し、医薬品としての使用経験を調査するとともに、個々の医薬品について機構に報告されている副作用情報をあたり、重篤な副作用がないこと、及び副作用情報とその品目との関連性が推定出来るかどうか等を検討し、問題がないと考えられる品目についてCランクと判断した。以下に、個々の品目に対する判断例を示す。

現行2類医薬品であるインヨウカクの場合、脳血液関門を通り、従来から知られていたED治療薬様の活性以外にも様々な薬理活性が注目されているプレニルフラボンである icariin 類を含み、さらに生理活性の強いアルカロイド成分 magnoflorin を含有すること、また、Botanical Safety Handbook でも、長期使用の禁止や副作用に関する記述があること等よりAランクと決定した。

さらに、カシウの場合では、緩下剤としてアントラキノン類の emodin 配糖体が主有効成分と考えられ、文献によれば、emodin 含量は0.1%程度であるが、配糖体を含むと0.4%以上は存在すると考えられる。さらに emodin のLD50 値は、腹腔内投与、マウスで35 mg/kg と劇薬基準を満たすこと、Botanical Safety Handbook でも、下痢、胃腸障害等の副作用の記述があること等から、Aランクと判断された。

一方、ゴオウ(Bezoar)の場合には、これまで知られている含有成分で安全性に特に問題のある成分が知られていないこと、RTECS で検索した結果、マウス、経口投与でTDL0 が54 g/kg、と非常に大きく、また主要な含有成分である cholic acid のLD50 値は、マウス、経口投与で4950 mg/kg であり、cholic acid の含量は文献値で5-11%であること、医薬品としての使用量は1日1g以下であること等を判断し、本品をCランク候補とした。さらに、ゴオウが含有成分として使用されている一般用

生薬製剤³⁾に関する副作用情報を調べた結果、特に問題がないことを確認して、Cランクと決定した。

なお、ヤツメウナギについては、当初、通常に食用とされるものであること、安全性に注意を要する強い生理活性成分の含有が知られていない等を理由としてCランク候補となったが、ヤツメウナギ由来の主薬効成分と考えられるビタミンAは摂取量によっては、安全性に注意を要する成分との指摘があり、ヤツメウナギのビタミンA含量について文献調査を行った。その結果、使用部位、採取季節等でビタミンA含量に大きなばらつきがあることが報告されており、リスク評価を行うためのビタミンA含量を決定できないことから、高濃度のビタミンAが含まれる可能性を考慮して、最終的にAランクに戻した。

次に、現行2類であるが、Aランク、CランクにならないBランク候補の区分について検討を行った。Bランク候補の品目は、多くの場合、生薬としてこれまで広く使用されてきた品目であり、天然物化学的に生薬の生理活性が比較的良く知られていること特徴である。また、基本的にこれらの生薬は、漢方処方の構成生薬であり、これまでの医薬品としての使用経験、医薬品としての生産高等を考えると、漢方製剤原料として使用されている場合が多いものと考えられた。従って、漢方処方での使用量がひとつの目安になるものと判断され、生薬製剤³⁾として使われる場合には、主な漢方処方製剤として使われる量の多くとも半量以下を目安とし、指標となる生理活性成分が判っている場合には、個々の生理活性成分毎に、安全性について検討することにした。

例えば、インチンコウは、古来より中国、日本で伝統的に使用されてきた生薬であり、成分研究も幅広く行われ、これまでに含有成分として脂肪酸類、芳香族化合物、モノテルペン類、フェニルポリイン類、クマリン類、フラボン類等が知られている。また、Ca²⁺アンタゴニスト活性等、様々な生理活性が報告されているが、成分的に特に強い生理活性を有する成分は知られていない。従って、本品はBランク候補生薬として、次の様な検討を行った。まず、本品を構成生薬とする漢方処方は、茵陳蒿湯、茵陳五苓散等が知られており、処方上1日量3gから14gと幅広く使われている。また最も使用量が多いと考えられる茵陳蒿湯、茵陳五苓散では、1日量は4~6gの場合が多い。これらの処方では、特異的な副作用情報として、茵陳蒿湯

で発疹，発赤，かゆみ等が，茵陳五苓散における消化器系の副作用が現れることが知られているが，これらは，それぞれの処方他の構成生薬である桂皮，大黃由来であると考えられており，インチンコウ由来と特定される副作用情報はないと考えられた。さらに，本品が使用されている一般用生薬製剤³⁾はPMDAから提出されたデータでは7品目（それぞれの製剤は，構成生薬3-15品目からなる）あり，これらの生薬製剤³⁾より合計4件の副作用報告が存在していることが判明した。この副作用は，発赤，かゆみ，嘔吐，下痢等の比較的軽微なものであり，服用中止あるいは，服用減量にて，副作用が消失したと報告されている上，構成生薬を見ると，漢方処方の場合と同様にインチンコウ以外の生薬が原因である可能性が推定された。以上の判断より，本品目は，生薬としての生理活性は十分にあるものの，比較的安全な生薬（B1ランク生薬）と判断し，漢方処方での使用量の半量（3g）を目安として，条件付きで3類として取り扱ってよいものと判断した。

また，古来より伝統薬に多く使用されている生薬であるオウバクの場合，主有効成分は，berberine等のイソキノリンアルカロイドである。これらの成分は4級塩であり，腸内殺菌作用は強いものの吸収されにくく，アルカロイドとしては比較的安全な成分と考えられる。また，RTECSによればオウバク水エキスのTDLOは，経口，マウスで3360 mg/kgと報告されている。我々の実測値では，オウバク水エキスの収率は，原生薬の12.14%（5社の生薬からの平均値）であるので，原生薬に換算するとTDLOは，28 g/kgとなる。従って，安全係数100として，体重50 kgのヒトに換算すると⁴⁾，投与量14 g以下であればある程度の安全性が確保されることが考えられ，本生薬をBランク候補とし，さらに以下の検討を行った。まず，漢方処方では，オウバクは，広く使われているものの，最も処方上の構成生薬量が多い独活湯での5 gを除けば多くは，1日量が1.5-2 g程度である。他方，生薬製剤³⁾では，オウバクは10g（単味製剤）から使用されており，最も使用量の多い製剤で1日量が3 gとなっている。オウバクの場合，オウバクの使用量の多い単味製剤も含めてオウバクが主薬と考えられる配合量0.75 g以上の全ての製剤で，副作用報告がない。従って，オウバクの場合，アルカロイドを含むものの，比較的安全性が確保されたB1ランク生薬と判断し，使用量の最も多い生薬製剤³⁾での3 gを目安として条件付きで3類として取り扱って

よいものと判断した。なお，berberineのTDLO値は，RTECSによればラット，経口投与で3939-19695 mg/kgと報告されており，安全係数100でヒト50 kgに換算すると⁴⁾，最小値で投与量2000 mg程度となる。一方，オウバクの場合，日本薬局方ではberberine含量を1.2%以上と規格化しており，香港生薬標準では，実測値に基づいて通常2.5%程度含有すると報告している。従って，オウバク3 gを摂取すると1日のberberine摂取量は75 mgとなり，上記の換算値2000 mgと比較して十分に小さい値となる。

さらに，オウバクと同様berberineを代表的な有効成分とするオウレンの場合には，オウバクと同様の理由でB1ランク生薬と判断し，生薬中のberberine含量がオウバクの1/3程度とされていることを目安として制限値を1 gとした。

一方，古来より補血，強壯の要薬とされているジオウの場合，成分的には，イリドイド配糖体，メガステイグマン配糖体等が知られており，本品目でも，安全性を十分に考慮すべき強い活性を持つ化合物の存在は知られていない。ただし本品は，Botanical Safety Handbookでは，下痢，食欲不振等の副作用が示されており，また，生薬学的にも胃腸障害等の副作用が知られている。本生薬は，漢方処方の構成生薬としては広く使用されており，ジオウ含有の最汎用処方である牛車腎気丸，八味地黄丸ともに1日使用量は5~8 gとなっている一方，本生薬は，生薬学的に要薬であるため，多くの一般用生薬製剤³⁾において，主薬ではなく補助薬的に使用されている。従って，注意を要する生薬ではあるが，量的な制限を加えれば安全な生薬としてBランク候補とした。ジオウの場合，前述した理由により使用されている生薬製剤³⁾は非常に多数ありPMDAより提供された資料中2類に分類されている製剤だけで126品目あり，また，ジオウを使用する全ての製剤で10から30品目程度の生薬が使用されているため，全品目について副作用情報と生薬の因果関係を確認するのは困難と考えられた。そこで，このような生薬の場合には安全性を考えて汎用漢方処方の一般的使用量の1/10量である0.8 gを目安として，この値以下を3類とした場合に，3類となる製剤に絞って副作用情報の確認を行った。その結果，報告されている副作用は，腹部（及び胃部）不快感，食欲不振，掻痒症等であり，重篤なものは見出せなかった。従って，本品は少量使用される場合には比較的安全な生薬（B2

ランク生薬)と判断し、汎用漢方処方での使用量の1/10程度(0.8g)を目安として、条件付きで3類として取り扱ってよいものと判断した。

個々の品目につき、以上のような判断を個別に行い、最終的に現行の2類245品目より3類に変更すべきもの72品目、量的条件をつけて3類に変更するもの51品目となった。

次に、当初検討した3類から2類へ変更が必要ではないかとの提案がなされた生薬について、量的な検討も含めて議論を行った。その結果、まず、ソウキセイについて、その成分として強心配糖体が知られており、量規制を行わず無条件で2類にすべきとの意見がだされ、さらに強心配糖体のリスクを考えれば、指定2類が適切との結論が得られた。また、基原が寄生植物であり、寄生先の植物の生理活性成分を持ち込むことがある、中国では使用による死亡例が報告(香港生薬標準における会議での報告)されているとの情報もある。

一方、最も汎用されている生薬であるカンゾウについては、食品としての1日最大摂取量の調査(海外での許容一日摂取量10mgあるいは、0.2mg/kg体重)、glycyrrhizic acidの配合量の規制(1日40mgを超える場合には副作用について使用上の注意を記載する、カンゾウでの平均含量4%とすると1日1gカンゾウ)等の調査を行った結果、最終的に、同品目が原因である副作用(偽アルドステロン症)が明確であり、厚生労働省の通知で1日配合量が原生薬として1g以上ある場合、添付文書に注意喚起情報が記載されることを考慮して、1g以上の使用は2類とすべきとの結論がだされた。

さらに、アロエについては、医薬品として使用されていることを考慮すると、通常日本薬局方に規定されたアロエと考えられるため、薬局方で規定された使用部位である葉の液汁(乾燥物)について、安全性を検討したRTECSを検索したところ、葉の液汁乾燥物のデータが存在しなかった。そこで薬局方で定量値が4.0%以上と規定されている主活性成分であるbarbaloinのデータについて調査した。その結果、経口のLDL0値が0.5g/kg(ネコ)であることが判明した。局方アロエにおける同物質の平均含量を5.0%として安全係数1000、ヒト体重50kgとすると⁴⁾、1日量0.5g程度が一応の目安と考えられた。そこで、この数字を目安として、これまでの生薬製剤³⁾としての使用量と副作用情報を調べた結果、アロエ単独製剤において1日量0.75gまででは、特に副作用が報告されていない(含有生

薬製剤³⁾では、軽微なもの3件)ことが判明し、この値を超える使用は2類とすべきと結論した。

トウニンの場合、安全性について議論すべき化合物はamygdalinであると考えられるため、まず本化合物についての毒性情報をRTECSの検索で入手した。その結果、本化合物の経口投与、サルに対するLDL0は、167mg/kgであることが判明した。一方、トウニン中のamygdalin含量は、2%程度(局方規格値1.2%以上)と考えられるので、安全係数1000、ヒト体重50kgとすると⁴⁾、1日量として0.4~0.5g程度が一応の目安と考えられた。本生薬は、ジオウ同様、非常に汎用されている生薬である一方、トウニン単独の製剤は存在せず、生薬製剤³⁾の場合、10品目以上の生薬の混合製剤であるため、トウニン単独としての副作用情報は生薬製剤³⁾のデータからは判断しにくいものと考えられた。そこで、ジオウと同様、トウニンが実際に最も使用されていると考えられる汎用漢方製剤のトウニンの1日使用量を調べた。その結果、桃核承気湯、桂枝茯苓丸で4~5gであることが判明した。よって、トウニンについては、amygdalin含量に基づいた考察に加え、ジオウと同様に汎用漢方処方での使用量の1/10(0.5g)を補助薬的に使用する制限値として、B2ランク生薬と判断し、この値を超える使用は2類とすべきと結論した。

ガジュツについては、様々な生理活性が知られており、セスキテルペン類については注意を要する成分と考えるべきである。RTECSによれば、ガジュツ抽出物の経口、マウスでの毒性がLD50値で5148mg/kgと、抽出物としては注意を要する値であること等が言及される一方、食品としても、安全性に言及することなく広く出回っている生薬であり、どのように対処すべきか議論があった。これらの議論を踏まえ、最終的にガジュツに真昆布末を僅かに加えただけの製剤において、重篤な副作用が39例も報告されている事実を重く見て、B1ランクの生薬と判断し、重篤な副作用報告のない5g以下のもののみ3類として取り扱い、この値を超える使用は2類とすべきと結論した。

以上のような議論に基づき、3類より量的制限をつけた3類に変更するもの4品目、3類より指定2類に変更するもの1品目となった。

さらにこれまでの議論の中から、Aランク(安全性に注意を要する強い生理活性成分が含まれており、使用量を考慮することなく2類とす

べき品目)と判断されている品目のうち、明確な毒物を含む品目は、特に注意を要する品目と考え指定2類とすべきではとの意見が出され、議論の結果、生薬学、天然物化学的に、毒性の高い化合物を含んでいる品目をAランクの品目より抽出し、新たに指定2類とすることとされた。指定2類と判断された品目と理由となる毒性の高い化合物(括弧内)は以下のとおり12品目である。

加工ブシ(ブシアルカロイド類)、ブシ(ブシアルカロイド類)、ホウブシ(ブシアルカロイド類)カロコン(トリコサンチン、カラスリン等のタンパク)、クジシ(マトリン等のアルカロイド類)、セイヨウトチノキ種子(サポニン成分等)、セイヨウヤドリギ(強心配糖体、ペプチド類及びレクチン類)、セキサシ(ヒガンバナアルカロイド類)、センソ(強心ステロイド、アルカロイド等)、ダツラ(トロパンアルカロイド類)、ベラドンナ(トロパンアルカロイド類)、ホミカ(ストリキニーネ等のアルカロイド類)。

なお、現リスク区分にある品目名が、それぞれ何を表しているのか基原について一部曖昧であるが⁵⁾、これを正確に調べるには、個々の医薬品の承認書を全てに当たっていく必要があり、現段階では、この問題はペンディングとなっていることを付記する。

D. 結論

以下の生薬及び動植物について、現行の分類を変えることが適切と考え、一般用医薬品のリスク区分の検証に関するワーキンググループ会議(第1回:平成23年2月4日、第2回:3月25日)に提示した。

第2類から第3類に変更が可能と考えられる生薬及び動植物成分(Cランク品目、*があるものは、外用剤を除く=外用剤が既に3類であることを示す)72品目

アンソッコウ*、イヌザンショウ*、イヌザンショウ果実*、エゾノレンリソウ、エンメイソウ*、ガイシ*、カイバ*、ガイヨウ*、カゴソウ*、キバン*、キョウオウ*、キンギンカ*、クニン、コウエン、ゴウカイ*、ゴオウ、コズイシ*、コトウイ*、コトウニン*、ゴバイシ*、コロハ*、サヨウ*、サンキライ*、サンシシ*、サンソウニン*、サンリョウ*、シクンシ*、シャジン*、シャゼンソウ*、シュロヨウ*、シンキク*、ズシ、センタウリム草*、ソウヒョウショウ*、ゾクダン*、ダイウイキョウ*、タイカ*、ダイフウシ、

タラ根皮*、タラ根*、チクジョ*、チュ*、ツユクサ*、テイレキシ、テンジクオウ*、トウシンソウ*、冬虫夏草*、トショウジツ*、ナンバンゲ*、ハクシニン*、バツカツ、ヒカイ*、ヒハツ*、ビヤクゴウ、ビヤクレン*、ビワヨウ、プラタゴ・オバタ種子*、プラタゴ・オバタ種皮*、ボウコン*、ホオウ*、ボチヨウコウ、ホホバ*、マシニン*、マツフジ、モッカ*、モッコウ*、モツヤク(外用剤に限り3類)、ヨウバイヒ、ラタニア、リョウキョウ*、レンセンソウ*、ロクキン*

配合量に制限を設け、第2類から第3類に変更が可能と考えられる生薬及び動植物成分(B1ランク品目、*があるものは外用剤を除く)32品目

インチン* (配合量条件 3g)、インチンコウ* (配合量条件 3g)、ウヤク* (配合量条件 1g)、オウゴン* (配合量条件 2g、本品目は、WG、調査会の審議を経て配合量条件が1gに変更となった)、オウバク* (配合量条件 3g)、オウレン* (配合量条件 1g)、カッコウ* (配合量条件 3g)、カクコン* (配合量条件 4g)、カッセキ* (配合量条件 1.5g)、カラセンキョウ* (配合量条件 2.5g)、ケイガイ(配合量条件 1g)、ケイガイホ(配合量条件 1g)、ゲンジン* (配合量条件 0.5g)、ゴシツ* (配合量条件 1.5g)、ゴボウシ* (配合量条件 1.5g)、ジャショウシ* (配合量条件 0.6g)、ジリュウ* (配合量条件 1.5g)、ジンコウ* (配合量条件 1g)、センキョウ* (配合量条件 2.5g)、ゼンコ* (配合量条件 1.25g)、ソウジュツ* (配合量条件 2.25g)、ソボク* (配合量条件 1g)、タクシャ* (配合量条件 3g)、チョレイ* (配合量条件 2.25g)、テンマ* (配合量条件 1g)、テンモンドウ* (配合量条件 1.25g)、ドクカツ* (配合量条件 1.5g)、ビヤクシ* (配合量条件 1.6g)、ビヤクジュツ* (配合量条件 2.25g)、ブクリョウ* (配合量条件 4g)、マンケイシ* (配合量条件 0.5g)、リュウタン* (配合量条件 0.75g)

製剤として第2類成分の配合量が少ない等の理由により、第2類から第3類に変更する生薬及び動植物成分(B2ランク品目、*があるものは外用剤を除く)19品目

イレイセン(配合量条件 0.15g)、キョウカツ* (配合量条件 0.15g)、キョウニン* (配合量条件 0.2g)、コウボク* (配合量条件 0.3g)、ゴシユ* (配合量条件 0.4g)、サイコ* (配合量条件 0.7g)、サイシン* (配合量条件 0.3g)、

ジオウ* (配合量条件 0.8g), ジコッピ (配合量条件 0.2g), ショウマ* (配合量条件 0.15g), シンイ* (配合量条件 0.3g), セッコウ* (配合量条件 1.5g), チョウトウコウ* (配合量条件 0.3g), ハンゲ (配合量条件 0.6g), ボウイ* (配合量条件 0.5g), ボウフウ* (配合量条件 0.3g), ボタンピ* (配合量条件 0.4g), モクツウ (配合量条件 0.3g), レンギョウ (配合量条件 0.3g)

第2類から指定第2類に変更すべき生薬及び動植物成分 12 品目 (*があるものは外用剤を除く)

加工ブシ, ブシ, ホウブシ, カロコン*, クジン*, セイヨウトチノキ種子*, セイヨウヤドリギ*, セキサシ*, センソ*, ダツラ*, ベラドンナ*, ホミカ*

第3類から指定第2類に変更すべき生薬及び動植物成分 1 品目

ソウキセイ

配合量に制限を設け, 第3類から第2類に変更すべき生薬及び動植物成分 (B1 ランク生薬) 4 品目

アロエ (配合量条件 0.75g), ガジュツ (配合量条件 5g), カンゾウ (配合量条件 1g 未満), トウニン (配合量条件 0.5g)

E. 健康危機情報

特になし

F. 研究発表等

特になし

References and Notes

- 1) 厚生労働科学研究費補助金医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業「専ら医薬品として使用される成分本質 (原材料) の有効性及び安全性等の評価に関する研究」平成 17 年度総括・分担研究報告書 第2分冊
- 2) 無承認無許可医薬品の指導取締りについて (昭和 46 年 6 月 1 日薬発第 476 号厚生省薬務局長通知) 最終改正平成 21 年 2 月 20 日薬食発第 0220001 号, 「専ら医薬品として使用される成分本質 (原材料) リスト」, 「医薬品的効能効果を標ぼうしない限

り医薬品として判断しない成分本質 (原材料) リスト」

- 3) ここで言う「生薬製剤」とは, 漢方処方製剤を含まない狭義の生薬製剤であり, 本文ではこれ以降, 生薬製剤をこの狭義の意味で使用している。
- 4) 現段階で存在している毒性学的な数値より安全性に関するおおまかな目安を得るために, 経口のデータが有る場合に, TDLO (Toxic Dose Low, 最小毒性量) では安全係数 100 を, LDLO (Lethal Dose Low, 最小致死量) では安全係数 1000 を使用して, 換算した。
- 5) 例えば, 新たに指定2類と判断した, 加工ブシ, ブシ, ホウブシの3品目は, 日本薬局方上では, 一括してブシ (正名ブシ, 別名は加工ブシ, なんらかの処理で減毒されたもののみ扱っている) として規制を行っており, 日本薬局方を基準とすれば, これらの品目は同一のものと判断される。一方, リストで示している品目名称の示すものが具体的に何であるかを確認するには, 個々の生薬製剤の承認書に記載された生薬名称と基原本質との照合作業を行う必要がある。

分担研究報告書

分担研究課題名 一般用医薬品生薬製剤のリスク分類見直しに関する研究

研究代表者 合田幸広 国立医薬品食品衛生研究所生薬部長

研究分担者 市瀬浩志 武蔵野大学薬学部・薬学研究所教授

研究分担者 袴塚高志 国立医薬品食品衛生研究所生薬部室長

研究要旨 一般用医薬品に含まれる生薬及び動植物成分について、成分情報の精査に加えて副作用情報等まで含めた安全性に対するリスク分類をする目的で、第2類医薬品に含まれる245品目を中心に、生薬学・天然物化学等の学術的観点から文献ならびにデータベースに基づく調査を行い、リスク分類の再区分と品目の本質について検討を行った。また、品目が生薬である場合、量的な目安を検討するため、その生薬が使用されている漢方処方について使用量を中心とした調査を行った。次いで区分が低位に変更される可能性のある品目について、個別に同品目を含む一般用医薬品を洗い出し、医薬品としての使用経験を調査するとともに、個々の医薬品について機構に報告されている副作用情報を調査し、重篤な副作用がないこと、及び副作用情報とその品目との関連性が推定出来るかどうか等を検討した。

研究協力者

海老塚豊 東京大学名誉教授

大塚英昭 広島大学大学院医歯薬学総合研究科教授

伊藤美千穂 京都大学大学院薬学研究科准教授

鄭美和 国立医薬品食品衛生研究所生薬部研究員

中村高敏 医薬品医療機器審査機構一般薬等審査部審査役

鈴木麻衣子 医薬品医療機器審査機構安全第一部安全性情報課主査

れる副作用情報等まで含めた安全性に対するリスク分類(第2類または第3類)を検討した例はなく、リスク分類の対象となる生薬の規制範囲についても、包括的に検討されていない。本研究は、OTC配合剤に用いられる生薬の成分情報等を幅広く文献調査するとともに、配合剤に使用される生薬量を考慮し、さらに、生薬・漢方製剤毎に、科学的な観点からリスク分類が行えるようにすることで、レギュラトリーサイエンス研究として厚生労働行政に資することを総括目的としている。

A. 研究目的

一般用医薬品(OTC)として販売される生薬及び生薬製剤に関して、成分情報の精査に加えて医薬品医療機器総合機構に集約さ

B. 研究方法

本分担研究では、まず、第2類(指定第2類を含む)、第3類の各リスク分類されている生薬及び動植物に関して、生薬学・天然物

化学等の学術的観点から文献ならびにデータベースに基づく調査を行い、本質情報も含め、リスク区分見直しの判断材料を収集整理した。また、品目が生薬である場合、量的な目安を検討するため、その生薬が使用されている漢方処方について使用量を中心とした調査を行った。次いで区分が低位に変更される可能性のある品目について、個別に同品目を含む一般用医薬品を洗い出し、医薬品としての使用経験を調査するとともに、個々の医薬品について機構に報告されている副作用情報を調査し、重篤な副作用がないこと、及び副作用情報とその品目との関連性が推定出来るかどうか等を検討した。

1) 調査対象生薬の種類と品目数の確認

厚生労働省安全対策課（以下、安全対策課）より配布された医薬品リストから品目数を確認した。

- ・第2類医薬品 245品目
- ・指定第2類医薬品 9品目
- ・第3類医薬品 408品目

2) 調査の材料となる基本資料の確認

以下の刊行物を基本資料とした。

・専ら医薬品として使用される成分本質（原材料）リスト、及び医薬品的効能効果を標ぼうしない限り医薬品として判断しない成分本質（原材料）リスト（無承認無許可医薬品流通防止のための医薬品の範囲基準ガイドブック、第5版、じほう刊）

・厚生労働科研補助金医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合事業「専ら医薬品として使用される成分本質（原材料）の有効性及び安全性等の評価に関する研究」の平成17年度総括・分担研究報告書第2分冊

・Botanical Safety Hand Book, American Herbal Products Association (BSH)

さらに、安全対策課、(独) 医薬品医療機器総合機構（以下、機構）より配布された以下の資料も参考にした。

リスク区分に関するこれまでの経緯（別紙1）、新範囲医薬部外品移行について（別紙2）、一般用医薬品に配合される生薬成分に係る添付文書上の取り扱い（平成14年8月29日付け医薬案発第0829001号・医薬審発第0829001号より抜粋）、第2類医薬品リスト（漢方製剤を除く）に掲載される医薬品に関して機構で集約した副作用報告。

調査対象生薬の決定

第2類品目については、班員間で担当を決定（1品目毎に複数の担当者を指定）、基本資料の確認と合わせて、まず生薬学、天然物化学的な成分調査を実施した。第3類医薬品408品目については、これまでの副作用情報と生薬学、天然物化学的な知見を元に、重点的に調査を行う品目を会議で決定し、調査を実施した。

生薬学、天然物化学的な調査には、基本資料に加えて、以下の文献を主に利用した。

1: Botanical Safety Handbook, American Herbal Products Association

2: (新訂) 和漢薬, 医歯薬出版(赤松金芳)

3: The Complete German Commission E Monographs Therapeutic Guide to Herbal Medicines, The American Botanical Council

4: 中薬大辞典, 小学館

5: 和漢薬百科図鑑(難波恒雄)

6: Dictionary of Plant Toxins, Jeffery B. Harborne FRS, Herbert Baxter, Willey

7: WHO Monographs on Selected Medicinal Plants

また、個別に、品目の基原植物の学名等よりCAS (Chemical Abstracts Service) を検索して化合物レベルの情報を入手するとともに、基原植物及びそのエキス等の安全性についてRTECS (Registry of Toxic Effects of Chemical Substances)により情報を入手

した。さらに、対象品目がどのような生薬製剤に含有されているかは、インターネット、JAPIC 刊行一般用医薬品集等で調査し、含有医薬品が判明した場合には、機構の担当者が承認書に戻って、その基原、本質について調査を行った。

さらに、医薬品としての販売状況は、別に機構の担当者が調査を行うとともに、漢方製剤については、平成 20 年薬事工業生産動態統計年報の生産動態調査を利用した。また、漢方処方製剤の中の構成生薬の含有量については、JAPIC 刊行医療用及び一般用医薬品集等で調査した。

C. 結果と考察

第二類医薬品について基本情報と一次調査の際のコメントについてまとめたものを、添付のリスク区分検討シートに示す。

基本情報の段階で、基原・本質が明確でないものについては、以下の様に検討を行った。

まず、カタカナ書きされた告示名が漢字の何に由来するのかが判らない場合には、漢字を想像して、判断を行った。例えば、ポチョウコウの場合「母丁香」とまず推定した。この場合、植物名としてのチョウジ (*Syzygium aromaticum*) の果実ということになるが、リスク区分では別にチョウジは 3 類に分類されている。従って、このチョウジは、植物名ではなく、生薬名のチョウジだと考え、部位は局方でつぼみ(蕾)と規定した。一方、「食薬区分通知」で非医薬品成分として示された名称チョウジは、花蕾・葉の精油と定義されており、他名としてクローブ・チョウコウ・チョウジ油が示されている。これらを考え合わせ、*Syzygium aromaticum* の果実は 2 類で、蕾は 3 類と規定していると解釈した。ついで、母丁香はどのような医薬品の原材料なのか調査を行ったところ、商品名「海馬補腎丸」の構成生薬であることが判明した。そこで、医薬品機構

に問い合わせ、本品の本質について確認した後、リスク分類について議論を行った。また、告示名マツフジの場合には、生薬「松藤」(ショウトウと読む)と判断した。このものは、赤松「和漢薬」では、マツブサ科マツブサ *Schizandra nigra* の木部と規定されているが、最終的に、マツフジが、どの医薬品の原材料であるか、たどり着くことはできなかった。

また、ブシ類の場合には、日本薬局方では加工ブシ、ブシ、ホウブシの 3 品目は、一括してブシ(正名ブシ、別名は加工ブシ、なんらかの処理で減毒されたもののみ扱っている)として規制を行っており、日本薬局方を基準とすれば、これらの品目は同一のものと判断される。この場合においても、リストで示している品目名称の示すものが具体的に何であるかを確認するには、個々の生薬製剤の承認書に記載された生薬名称と基原本質との照合作業を行う必要があるため、これ以上の確認作業を行っていない。

研究班では、最終的に告示名は、医薬品の承認書に書かれた名前であると判断し、訂正した場合の影響を考えて、学術的にビヤッキョウザン(正しくはビヤッキョウサン)のように明らかに間違いではないかと判断される場合でも、ワーキンググループへの報告は、告示名をそのまま用いた。また、個々の品目について学術的に定義することは、ある程度可能と考えられたが、行政的な影響を考えて、現段階ではペンディングとした。

次に、量的な考慮をすべきと判断されたものは、漢方処方製剤の処方量を調べ、このものと、狭義の生薬製剤における使用量について比較を行った。第一次調査の段階で、量的な考慮をすべきと判断された品目について、漢方処方製剤の使用量を中心にまとめたものを表として別に示す。なお、オオバクは、本表にデータを示していないが、漢方処方では、最も構成生薬量が多い処方は、独活湯で、

最大処方量は 5 g であり、それ以外の処方では、1 日量が 1.5-2 g である。

さらに、総括報告書に記載された手続きをとり、含有成分や、生薬毎のエキス収率等を考慮して、個々の品目についてリスク区分を議論した。例えば、オオバクの場合は、以下の様な調査と議論を行った。

オオバクの主有効成分は、berberine 等のイソキノリンアルカロイドである。これらの成分は 4 級塩であり、腸内殺菌作用は強いものの吸収されにくく、アルカロイドとしては比較的安全な成分と考えられる。また、RTECS によればオオバク水エキスの TDLO は、経口、マウスで 3360 mg/kg と報告されている。我々の実測値では、オオバク水エキスの収率は、原生薬の 12.14% (5 社の生薬からの平均値) であるので、原生薬に換算すると TDLO は、28 g/kg となる。従って、安全係数 100 として、体重 50 kg のヒトに換算すると、投与量 14 g 以下であればある程度の安全性が確保されると考えられるものと判断した。次いで、漢方処方での使用量は、1 日量が 1.5-2 g 程度、生薬製剤では、オオバクは 10g (単味製剤) から使用されており、最も使用量の多い製剤で 1 日量が 3 g となっていることを確認し、この量を目安とした。また、berberine の TDLO 値は、RTECS によればラット、経口投与で 3939-19695 mg/kg と報告されており、安全係数 100 でヒト 50 kg に換算すると、最小値で投与量 2000 mg 程度。一方、オオバクの場合、日本薬局方では berberine 含量を 1.2% 以上と規格化しており、香港生薬標準では、実測値に基づいて通常 2.5% 程度含有すると報告している。従って、オオバク 3 g を摂取すると 1 日の berberine 摂取量は 75 mg となり、上記の換算値 2000 mg と比較して十分に小さい値と判断した。

次に、区分が低位に変更される可能性のあ

る品目について、個別に同品目を含む一般用医薬品を洗い出し、医薬品としての使用経験を調査するとともに、個々の医薬品について機構に報告されている副作用情報を調査し、重篤な副作用がないこと、及び副作用情報とその品目との関連性が推定出来るかどうか等を検討した。

例えば、オオバクの場合、オオバクの使用量の多い単味製剤も含めてオオバクが主薬と考えられる配合量 0.75 g 以上の全ての製剤で、副作用報告がないことを確認した。

また、ジオウでは、ジオウを使用する生薬製剤が非常に多数あり、それらの全ての製剤で 10 から 30 品目程度の生薬が使用されているため、全品目について副作用情報と生薬の因果関係を確認するのは困難と考えた。そこで、このような生薬では、汎用漢方処方の一般的使用量の 1/10 量である 0.8 g を目安とし、この値以下を 3 類とした場合に、3 類となる製剤に絞って副作用情報の確認を行った。その結果、報告されている副作用は、腹部 (及び胃部) 不快感、食欲不振、掻痒症等であり、重篤なものは見出せなかった。

一方、区分を上位に変更する品目については、以下の様な作業を行った。

まず、現行 3 類とされている品目を対象とし、なんらかの形で区分を見直すべき生薬について検討を行った。その結果、最も汎用とされている生薬であり、同品目が原因である副作用 (偽アルドステロン症) が明確であるカンゾウ、類似した有効成分を持つ他の緩下生薬が 2 類であるにもかかわらず 3 類に分類されているアロエ、類似した成分を持つキョウニンが 2 類であるにもかかわらず 3 類に分類されているトウニン、強い活性の持つ強心配糖体を含有することが報告され、類似の基原植物を持つセイヨウヤドリギが 2 類に分類されているソウキセイ、機構に重篤な副作用が報告されているガジュツ等がリス

ト化された。

次に、量的な検討も含めて議論を行った。その結果、まず、ソウキセイについて、その成分として強心配糖体が知られており、量規制を行わず無条件で 2 類にすべきとの意見がだされ、さらに強心配糖体のリスクを考えれば、指定 2 類が適切との結論が得られた。また、基原が寄生植物であり、寄生先の植物の生理活性成分を持ち込むことがある、中国では使用による死亡例が報告（香港生薬標準における会議での報告）されているとの情報もあることも参考とされた。

一方、最も汎用されている生薬であるカンゾウについては、食品としての 1 日最大摂取量の調査（海外での許容一日摂取量 10mg あるいは、0.2mg/kg 体重）、glycyrrhizic acid の配合量の規制（1 日 40mg を超える場合には副作用について使用上の注意を記載する、カンゾウでの平均含量 4% とすると 1 日 1g カンゾウ）等の調査を行った結果、最終的に、同品目が原因である副作用（偽アルドステロン症）が明確であり、厚生労働省の通知で 1 日配合量が原生薬として 1g 以上ある場合、添付文書に注意喚起情報が記載されることを考慮して、1g 以上の使用は 2 類とすべきとの結論がだされた。

さらに、アロエについては、医薬品として使用されていることを考慮すると、通常日本薬局方に規定されたアロエと考えられるため、薬局方で規定された使用部位である葉の液汁（乾燥物）について、安全性を検討した RTECS を検索したところ、葉の液汁乾燥物のデータが存在しなかった。そこで薬局方で定量値が 4.0% 以上と規定されている主活性成分である barbaloin のデータについて調査した。その結果、経口の LD₅₀ 値が 0.5 g/kg（ネコ）であることが判明した。局方アロエにおける同物質の平均含量を 5.0% として安全係数 1000、ヒト

体重 50kg とすると、1 日量 0.5g 程度が一応の目安と考えられた。そこで、この数字を目安として、これまでの生薬製剤としての使用量と副作用情報を調べた結果、アロエ単独製剤において 1 日量 0.75g まででは、特に副作用が報告されていない（含有生薬製剤では、軽微なもの 3 件）ことが判明し、この値を超える使用は 2 類とすべきと結論した。

トウニンの場合、安全性について議論すべき化合物は amygdalin であると考えられるため、まず本化合物についての毒性情報を RTECS の検索で入手した。その結果、本化合物の経口投与、サルに対する LD₅₀ は、167 mg/kg であることが判明した。一方、トウニン中の amygdalin 含量は、2% 程度（局方規格値 1.2% 以上）と考えられるので、安全係数 1000、ヒト体重 50 kg とすると、1 日量として 0.4~0.5g 程度が一応の目安と考えられた。本生薬は、ジオウ同様、非常に汎用されている生薬である一方、トウニン単独の製剤は存在せず、生薬製剤の場合、10 品目以上の生薬の混合製剤であるため、トウニン単独としての副作用情報は生薬製剤のデータからは判断しにくいものと考えられた。そこで、ジオウと同様、トウニンが実際に最も使用されていると考えられる汎用漢方製剤のトウニンの 1 日使用量を調べた。その結果、桃核承気湯、桂枝茯苓丸で 4~5g であることが判明した。よって、トウニンについては、amygdalin 含量に基づいた考察に加え、ジオウと同様に汎用漢方処方での使用量の 1/10（0.5g）を補助薬的に使用する制限値として、B2 ランク生薬と判断し、この値を超える使用は 2 類とすべきと結論した。

ガジュツについては、様々な生理活性が知られており、セスキテルペン類については注意を要する成分と考えるべきである。

RTECS によれば、ガジュツ抽出物の経口、マウスでの毒性がLD50 値で5148mg/kgと、抽出物としては注意を要する値であること等が言及される一方、食品としても、安全性に言及することなく広く出回っている生薬であり、どのように対処すべきか議論があった。これらの議論を踏まえ、最終的にガジュツに真昆布末を僅かに加えただけの製剤において、重篤な副作用が39例も報告されている事実を重く見て、重篤な副作用報告のない5g以下のもののみ3類として取り扱い、この値を超える使用は2類とすべきと結論した。

さらにこれまでの議論の中から、安全性に注意を要する強い生理活性成分が含まれており、使用量を考慮することなく2類とすべき品目と判断されている品目のうち、明確な毒物を含む品目は、特に注意を要する品目と考え指定2類とすべきではとの意見が出され、議論の結果、生薬学、天然物化学的に、毒性の高い化合物を含んでいる品目をAランクの品目より抽出し、新たに指定2類とすることとされた。指定2類と判断された品目と理由となる毒性の高い化合物(括弧内)は以下のとおり12品目である。

加工ブシ(ブシアルカロイド類)、ブシ(ブシアルカロイド類)、ホウブシ(ブシアルカロイド類)カロコン(トリコサンチン、カラスリン等のタンパク)、クジン(マトリン等のアルカロイド類)、セイヨウトチノキ種子(サポニン成分等)、セイヨウヤドリギ(強心配糖体、ペプチド類及びレクチン類)、セキサン(ヒガンバナアルカロイド類)、センソ(強心ステロイド、アルカロイド等)、ダツラ(トロパンアルカロイド類)、ベラドンナ(トロパンアルカロイド類)、ホミカ(ストリキニーネ等のアルカロイド類)。

このような、作業を個々の品目について行い、最終的に、総括報告書に示したように、

第2類から第3類に変更が可能と考えられる生薬及び動植物成分72品目、配合量に制限を設け、第2類から第3類に変更が可能と考えられる生薬及び動植物成分32品目、製剤として第2類成分の配合量が少ない等の理由により、第2類から第3類に変更する生薬及び動植物成分19品目、第2類から指定第2類に変更すべき生薬及び動植物成分12品目、第3類から指定第2類に変更すべき生薬及び動植物成分1品目、配合量に制限を設け、第3類から第2類に変更すべき生薬及び動植物成分4品目について、区分変更候補品目とした。一般用医薬品のリスク区分の検証に関するワーキンググループ会議及び安全対策調査会で使用されたこれらの品目表等を別に添付する。

なお、副作用情報では、重篤な症例事例の中に、他の医薬品等との併用や、服用者自身の健康状態に起因すると考えられる事例も多くみられたことを付記する。また、重篤な事例には、エキスを使用した場合より、生薬末を使用した場合の方がやや多いように見受けられたが、この点について、明確な調査をおこなっておらず、今後の検討課題のひとつと思われる。

D. 結論

ワーキンググループ会議で使用された品目表で示す生薬及び動植物について、現行第2類の72品目を第3類へ、51成分を条件付き3類へ、12成分を指定2類へ、現行3類の4品目を第2類へ、1品目を指定2類へ、区分変更することが適切との結論に至った。

E. 研究発表

なし

F. 知的財産権の出願・登録情報

なし

「第二類医薬品」リスク区分検討シート

告示品目名	別名等	食薬区分 ^{a)}	食薬区分(部位/備考) ^{a)}	食薬区分(直近の変更) ^{b)}	新範囲部外品目的種別 ^{c)} (生薬1日最大分量g)	一次調査コメント	専医 研究班 評価 ^{d)}	BSH ^{e)}
1 赤カシユウ。ただし、外用剤を除く。						EmodinのLD50は、i.p. mouseで、35mg/kg、RTECS, 3-O-Me体で 10mg/kg、エモジン量による。薬の最大含量は0.1%程度、HKCMMSでは2,3,5,4'-OH, 2-glu, stilbene 2.2%以上、HKCMMS薬 emodinは0.078%が最低条件だが、freeのemodinは、total の1/5で、配製体を入れたと誤認は、0.4%程度以上はある、山崎先生の実測でemodin最大含量0.093%、広東産 赤カシユウは、スチルベン、エモジン量も不明確なので、カシユウと同じように扱うべき		
2 亜麻仁。ただし、外用剤を除く。		非医	種子・種子油/ただし、登録はアマ・アマニン・アマニン・アマニ油					
3 アルニカ。ただし、外用剤を除く。		専医	全草			製油、劇薬、米・カナダで使用制限あり	A	2d
4 アンズオール。ただし、外用剤を除く。						不明 松田医薬品株式会社の「ヒフカA」		
5 アンソッコウ。ただし、外用剤を除く。		非医	樹皮/ただし、登録はアンソッコウノキ			食品として使用されている。香料		
6 イチイ。ただし、外用剤を除く。	アララギ	専医・一部非医	枝・心材・葉/果実は「非医」			タキサン系化合物配合	A	無記載
7 イヌザンショウ。ただし、外用剤を除く。		非医	果実・根/ただし、登録はイヌザンショウ					
8 イヌザンショウ果実。ただし、外用剤を除く。		非医	果実・根/ただし、登録はイヌザンショウ					
9 イレイセン	シバボタンゾル	専医・一部非医	根・根茎/葉は「非医」			プロトアネモリン含、劇薬	A	1
10 インチン。ただし、外用剤を除く。			花穂・帯花全草			局方品、食経験なし、量で制限2g以下(一般的処方での使用量の半量)		
11 インチンコウ。ただし、外用剤を除く。	カララヨモギ	専医	花穂・帯花全草			局方品、食経験なし、量で制限2g以下(一般的処方での使用量の半量)	B	2b
12 インヨウカク。ただし、外用剤を除く。	イカリソウ	専医	全草			アルカロイド、EUで副作用報告あり	A	2d
13 ウヤク。ただし、外用剤を除く。	テンダイウヤク	専医・一部非医	根/葉・実は「非医」			劇薬、レキユリン、局方品 部外品ルール	A	無記載
14 ウウウルン。ただし、外用剤を除く。	クマコケモノ	専医	葉			EUでは説明が必要	B	2b (not to be used during pregnancy) 2d (other specific use restrictions as noted)
15 エイジツ。ただし、外用剤を除く。	ノイバラ	専医	果実・偽果			局方品、薬学化合物、LD50 127g/kg 基原植物の問題があるので逆の意味で2類の方が良いかもしれない、流通、利用は多くはない。外国産はほとんど窩下活性ない。活性不明のピログルタミン誘導体を含む。	B	無記載 Com E 無記載
16 エノレンリンソウ			塊茎			アルカロイド無し、成分確認(3類の可能性大)		
17 エンゴサク。ただし、外用剤を除く。	エンゴサク	専医	全草/他名はクロバナヒキオコシ・ヒキオコシ			アルカロイド含 食経験あり	A	2b
18 エンメイソウ。ただし、外用剤を除く。		非医						

告示品目名	別名等	食薬区分 ^{a)}	食薬区分(部位/備考) ^{a)}	食薬区分(値近の変異) ^{b)}	新範囲部外品目的種別 ^{c)} (生薬1日最大分量g)	一次調査コメント	専医 研究班 評価 ^{d)}	BSH ^{e)}
19 オウゴン。ただし、外用剤を除く。	コガネバナ/ゴゴネヤナギ	専医・一部 非医	根/茎・葉は「非医」			漢方では、要注生薬。成分的には特に問題となるものが知られていない。副作用情報を元に量規制	B	1
20 オウバク。ただし、外用剤を除く。	キハダ	専医・一部 非医	樹皮/葉・実は「非医」		[オウバク軟エキス・オウバク軟エキスとして]	ベルベリン、LD50 3.3g/kg、4級塩	A	2b
21 オウレン。ただし、外用剤を除く。	キクハオウレン	専医・一部 非医	根茎・ひげ根/葉は「非医」			ベルベリン、LD50 886mg/kg。高価であるためまがい物多し	A	2b
22 カイクジン。ただし、外用剤を除く。	カイクベン(海狗鞭) オットセイ/ゴマアザラシ	専医・一部 非医	陰莖・睾丸/骨格筋抽出物は「非医」			アルドステロン含有。2類にすべき	A	
23 ガイジ。ただし、外用剤を除く。		非医	全体/他名はタツノオトシゴ					
24 ガイ。ただし、外用剤を除く。	カイマ(海馬)	非医	枝先・葉			食品 よもぎの葉		
25 ガイヨウ。ただし、外用剤を除く。		非医			カ・胃・瀉・消・生・腸・ビ・胃消腸			
26 加工ブシ			ブシは「専医」					
27 カゴソウ。ただし、外用剤を除く。	ウツボグサ	専医	全草			局方品。医薬品として使用実績あり、子宮収縮、食経酸なし 利尿、消炎。クラスI。RTECSにおいてLD50は、エキスに して、ratに腹腔内投与で500 mg/kgである。近年、Prunella vulgarisのanti-cancer及びSanti-HIV活性が注目を集めてい ることは確かである。有効成分は不明。	B	1
28 カン。ただし、外用剤を除く。	ミロバラン	専医	果実			キノン含有、LD50 175g/kg。急性下痢、キョウセイハイテ キサンで1g)エトニーニ医学で使用 染料、 senosideが入っているという論文は、1968年の論文Indian Journal of Pharmacy (1968), 30(10), 233-4で明確ではない	B	2d
29 カンジュウ。ただし、外用剤を除く。	ツルドクダミ	専医・一部 非医	塊根/茎・葉は「非医」			量で規制。エモジン量について検討 赤カンジュウ参照	A	2d
30 カスカラサグラダ。ただし、外用剤を除く。		専医	樹皮			アンズロン誘合体、下剤	A	2b; 2c; 2d
31 カッコウ。ただし、外用剤を除く。	パチヨリ	専医	地上部		カ・胃(3)・瀉(3)・消 (3)・生・腸(3)・ビ・ 胃消腸(3)	パチヨリ、局方品、アルカロイド含、BSHでクラスI。医薬部外 品の規制値3g	B	1
32 カッコン。ただし、外用剤を除く。	クズ	専医・一部 非医	根/葉・種子・花・クズ澱粉は「非医」			イソフラボン、漢方処方方の主要生薬	B	1
33 カツセキ。ただし、外用剤を除く。		専医	コウボクは樹皮			漢方処方方を参照	A	無記載
34 カラコウボク。ただし、外用剤を除く。		専医・一部 非医	センキュウは根茎/センキュウの 葉は「非医」			コウボクと同じ扱い センキュウと同じ扱い。	B	無記載 無記載 (同属のオカゼ)C. monnier(1)
35 カラセンキュウ。ただし、外用剤を除く。		専医・一部 非医	根/果実・種子は「非医」			カラスクリ、トリコサンチン、随胎薬、毒性タンパクカラスリン、 LD50 5.9mg/kg	B	無記載 無記載 (同属のオカゼ)C. monnier(1)
36 カロコ。ただし、外用剤を除く。	オオカラスウリ/キカラス ウリ/シナカラスウリ	専医・一部 非医					B	
37 カワヤナギ。ただし、外用剤を除く。						ネコヤナギ、サリシン		

「第二類医薬品」リスク区分検討シート

告示品目名	別名等	食薬区分 ^{a)}	食薬区分(部位/備考) ^{a)}	食薬区分(直近の変更) ^{b)}	新薬用部外品目的種別 ^{c)} (生薬1日最大分量, g)	一次調査コメント	専医 研究班 評価 ^{d)}	BSH ^{e)}
38 カンショウコウ		専医	根			ハレリアナ、製油、毒性、LD50 93mg/kg	A	2b
39 カンボウイ。ただし、外用剤を除く。		専医	根				A	
40 キササガ。ただし、外用剤を除く。	シヅク/トウキウササガ	専医	果実			利尿剤、カタルボールの含量の幅による。腎障害 草の甲羅、タンバク、コレステロール、甲羅のカルシウム とコラーゲンなら3類でも可か。亀板(ウサガメ) = 亀甲として 神農本草経の上品、また亀板膠としてスッポンの甲羅から とったコラーゲンも売られている。亀板は補腎、止咳、止血 薬として用いられている。亀板膠は亀板とほぼ同じであるが、 滋補真陰、補血、止血の効力が亀板より優れているとしてい る。	B	無記載
41 キパン。ただし、外用剤を除く。								
42 キョウオウ。ただし、外用剤を除く。						ウコン、ガジュツは3類。健食の副作用 定義は何か? CPの養分とすると、ウコンのこと。Crucuma aromaticaだとすると、食品として流通している春ウコン。		
43 キョウカツ。ただし、外用剤を除く。		専医	根・根茎			プレングレニン0.02%含、LD50 283mg/g	A	1
44 キョウニン。ただし、外用剤を除く。	アンス/クキョウニン/ホ ンアン	専医・一部 非医	種子/カンキョウニン	「非医」	口腔	アミグダリン、量的規制、トウニンが現行3類で奇異	A	3
45 キンギンカ。ただし、外用剤を除く。	ニンドウ	非医	全草			非医とされているが、駆虫活性あり		
46 クロコウ。ただし、外用剤を除く。		非医	葉/登録はクコ・クコシ・クコヨウ (果実・葉)(根皮は専医)			ナス科、降圧ペプチド		
47 クジン。ただし、外用剤を除く。	クララ	専医	根			アルカロイド含有	A	1
48 クニン		非医	果実/登録はビヤクズク(果実)			イスクラが開気丸(生薬製剤)で使用している薬にビヤクズク (白豆蔻)のこと		
49 クバク						カワラナデジのこと。現在は指定2類		
50 クレンピ。ただし、外用剤を除く。		専医	樹皮/登録はセンダン・クレンシ・ クレンピ・トキワセンダン・Melia azedarach(果実・樹皮)/葉は「非 医」。トウセンダン(Melia toosendan)の果実・樹皮は「専医」			どうせんだんの木の皮(軸の木)、駆虫薬 トウセンダンとセンダンは違う。クレンピはセンダンの樹皮で は?	A	3
51 ケイガイ		専医	全草			シソ科、専ら医薬品、実際は全草で流通しているの、今 後、まとめる事を考えるべきでは	B	無記載
52 ケイガイホ	ケイガイスイ	専医	ケイガイは全草			ケイガイと同じ。こちらが本来のケイガイ。実際は全草で流通 しているの、今後、まとめる事を考えるべきでは	B	無記載
53 ケンゴン。ただし、外用剤を除く。	アサガオ	専医・一部 非医	種子/葉・花は「非医」				A	無記載
54 ケンゴン脂。ただし、外用剤を除く。								
55 ケンジン。ただし、外用剤を除く。	ゴマノハグサ	専医	根			加味温胆湯のみに使用、2g含量	B	無記載
56 コウエン		非医	果実・花/登録名はブシユカン・コ ウエン・シトロン			みかん科の植物、果実、		
57 コウカイ。ただし、外用剤を除く。		非医	内臓を除いた全身/現登録はオ オヤモリ・ゴウカイ・Gekko gecko	専→非		ヤモリ。毒性が多いとは限らない、ワオス・タイで食べる。良 質のタンパク質		
58 蟻丸抽出物。ただし、外用剤を除く。			アルドステロン含					

「第二類医薬品」リスク区分検討シート

告示品目名	別名等	食薬区分 ^{a)}	食薬区分(部位/備考) ^{a)}	食薬区分(直近の変更) ^{b)}	新範囲部外品目的種別 ^{c)} (生薬1日最大分量g)	一次調査コメント	専医 研究班 評価 ^{e)}	BSH ^{o)}
59 コウクジン。ただし、外用剤を除く。	コウクベン(広狗鞭)	専医	陰莖・睾丸/登録名はコウクベン・イヌクイインファン・ボククインキョウ・ボククインケイ			アルドステロン含	A	記載なし
60 コウブシ。ただし、外用剤を除く。	サソウ/ハマスゲ	専医	根茎			劇薬相当	A	I
61 コウボク。ただし、外用剤を除く。	ホウノキ	専医	樹皮			アルカロイド、劇薬相当成分を含む	A	無記載
62 ゴボウ。ただし、外用剤を除く。	ウシ	専医	胆嚢中の結石			局方品、強心薬、専ら医薬品	B	記載なし
63 コクロジン。ただし、外用剤を除く。						黒鱗腎、ナンバオの成分。		
64 コケモモヨウ。ただし、外用剤を除く。	コケモモ	専医・一部 非医	葉/果実は「非医」			ウワウルシの代替、美白成分、妊娠中禁忌。	D	無記載
65 ゴシツ。ただし、外用剤を除く。	イノコヅチ/ヒナタイノコ ツチ	専医	根			アルカロイド、食品として毒性が強いわけではない、牛車腎気丸などの処方半量	B	無記載
66 ゴジュユ。ただし、外用剤を除く。	ホンゴシユユ	専医	果実			専ら医薬品、シネプリン(幻覚などの副作用注意)、子宮収縮作用、HT拮抗作用	A	2d
67 コジョウゴン	イタドリ	専医・一部 非医	根茎/若芽は「非医」			イタドリ、エモジン量が重要、Polygonum cuspidatum root、C2010 では、eodin含量0.6%以上としている。	A	無記載
68 コズイシ。ただし、外用剤を除く。		非医	果実/他名はコエントロ・コリアン ター			セリ科、パクチンの種、スパイス(コリアンダー)		
69 コトワイ。ただし、外用剤を除く。						胡桃衣。クルミの殻の中の薄い隔壁(子房室の中隔)が胡桃衣。分心木ともいう。薬用部位:胡桃真核的干燥木屑層。中国では薬用。頻尿、滯下。葉はアルカロイドを含む。RTCSにおいてLD50は、stem bark エキスに關して、mouse に腹腔内投与で75 mg/kgである。クルミの実について毒性の報告はない。		
70 コトウニ。ただし、外用剤を除く。						胡桃仁。クルミの殻の中の子房、種仁が胡桃仁。核桃仁、胡桃肉ともいう。中国では薬用。滋養強精、陰養、鎮咳。		
71 ゴバイン。ただし、外用剤を除く。		非医	囊状虫糞/現登録はヌルデ・ゴバ イン・Rhus javanica	専→非		非医		
72 ゴボウシ。ただし、外用剤を除く。	ゴボウ	専医・一部 非医	果実/根・葉は「非医」			局方品、量による	B	I
73 ゴレイシ。ただし、外用剤を除く。		専医	モモンガ亜科動物の糞			オオコウモリの糞という記述もある(栃本天海堂)、糞便なので食餌の成分に影響される	A	記載なし
74 コロハ。ただし、外用剤を除く。		非医	種子			胡蘆巴 (Trigonella Foeniculum L.の種子)フエングリーには香辛料、糖分吸収抑制作用があるとしてダイエイト素材に		
75 コロンボ。ただし、外用剤を除く。		専医	根			アルカロイド	A	無記載
76 コンズランゴ。ただし、外用剤を除く。		専医	樹皮			抗腫瘍活性成分含有	A	無記載
77 サイコ。ただし、外用剤を除く。	ミンマサイコ	専医・一部 非医	根/葉は「非医」			抽出物に劇薬相当の毒性	A	I
78 サインシ。ただし、外用剤を除く。	ウスバサイシン/ケリ ンサイシン	専医	全草	非→専		アリストロキア酸含有	A	無記載
79 サヨウ。ただし、外用剤を除く。		非医	全草/現登録はオズヤグシタケ・ オチヤグシタケ・Cynomorium coccineum	専→非		毒性低い、類似生薬ニクジュウも非医		

「第二類医薬品」リスク区分検討シート

告示品目名	別名等	食薬区分 ⁹⁾	食薬区分(部位/備考) ¹⁰⁾	食薬区分(直近の変更) ¹¹⁾	新薬用部外品目的種別 ¹²⁾ (生薬1日最大分量g)	一次調査コメント	専医研究班評価 ⁹⁾	BSH ⁹⁾
80) サンキライ。ただし、外用剤を除く。	ケナサルトリノイバラ/サルサ/Smlaxglabra	専医・一部 非医	根・茎・葉/他名は「非医」、サンキライ以外のシオズキ属の葉・根は「非医」			医薬品としての使用実績により専ら医薬品としての利用実績多い	B	なし
81) サンシシ。ただし、外用剤を除く。		非医	根・茎・葉/他名はクチナン			食品としての利用実績多い		
82) サンショウコン。ただし、外用剤を除く。		専医	根/登録名はホオズキ属・サンショウコン・Physalis属(根)/食用ホオズキの果実は「非医」			アルカロイド含有、随胎薬としての過去の利用あり	A	なし
83) サンソウニン。ただし、外用剤を除く。		非医	根/他名はサネブトナツメ					
84) サンリョウ。ただし、外用剤を除く。						医薬品としての利用実績あり(家庭薬に配合)日本と中国で基原が異なる		
85) ジョウオウ。ただし、外用剤を除く。	アカヤジジョウ/カイケイジョウ	専医	茎・根			胃腸障害の副作用報告あり	B	2d
86) シオン。ただし、外用剤を除く。		専医	根・根茎			抗腫瘍活性成分含有	A	なし
87) シクンシ。ただし、外用剤を除く。		専医	果実			非医とされているが、駆虫活性あり、降圧作用・ペブオナド含有	A	2b
88) ジョコピ。ただし、外用剤を除く。	クコ	専医・一部 非医	根皮/果実・葉は「非医」					
89) ジセキ。ただし、外用剤を除く。		専医				鉍物生薬 瓦石?		
90) シツリシ。ただし、外用剤を除く。	ハマビシ	専医	果実			アルカロイド含有、劇薬相当の毒性データあり	A	無記載
91) シバット。ただし、外用剤を除く。	シバートル	専医	香囊腺から得た分泌液/他名はジャコウネコ/レイビョウコウ			専医リスト見直し案では、データがなく判断がむずかしいとの記載	D	なし
92) シヤクナグヨウ		専医	葉/登録名はセキナンヨウ・オオカナメモチ・シヤクナグ			1976年の論文にグラマトキニンという有毒成分含有の報告あり	A	無記載
93) ジヤコウ。ただし、外用剤を除く。	ジャコウジカ	専医	雄の麝香腺から得た分泌物/ワシントン条約で輸入が禁止されている			中枢神経、心臓興奮作用あり	A	
94) ジヤシヨウシ。ただし、外用剤を除く。	オカゼリ	専医	果実/茎・葉(シヤシヨウ)も専医			アルカロイド等はない。抗菌活性あり、医薬品としての使用実績により専ら医薬品を考慮しては	B	無記載
95) シヤジン(沙参)。ただし、外用剤を除く。		非医	根			食用経験豊富		
96) シヤゼンソウ。ただし、外用剤を除く。		非医	全草/登録名はオオバコ・シヤゼンソウ・シヤゼンソウ・シヤゼンソウ			コスモポリタン植物だが食中毒例などさいたことがない		
97) 絨毛組織加水分解物。ただし、外用剤を除く。						告示209号(H15)「生物由来製品及び特定生物由来製品に関する告示」基原の動物種が問題		
98) シェロロヨウ。ただし、外用剤を除く。						シェロの葉は非医「しゅろ」であらわされる基原がたくさんある。中には果実が強毒性のものあり、基原種が重要		
99) シェロロヨウ。ただし、外用剤を除く。		非医	葉			シェロジツ参照		
100) ショウブコン。ただし、外用剤を除く。	カラムズ根/ショウブ	専医	根茎			アサロン含有	A	1
101) ショウマ。ただし、外用剤を除く。		専医	根/アカンショウマの根は「非医」			アルカロイド並びに中枢抑制作用物質 cimifugin を含有、クラス2d。はしか及び呼吸困難な患者には禁忌。	A	2d