

分担研究課題 無承認無許可医薬品の調査・分析及び量的概念を含む専ら医薬品の規制に
関する研究

研究分担者 国立医薬品食品衛生研究所薬品部長 合田幸広

「専ら医薬品」の調査に関する研究

国立医薬品食品衛生研究所薬品部長 合田幸広

我が国の「専ら医薬品として使用される成分本質（原材料）リスト」に例示される成分であるかどうか、依頼のあった天然物 8 品目の本質について、文献調査等を行った。アドニス属、コイケマ、ムラサキムカシヨモギを除き、非医薬品成分であるものと考えられた。アドニス属については、強心配糖体の有無と種の定義が重要、コイケマについてはステロイダルアルカロイドの有無、ムラサキムカシヨモギについてはピロリチジンアルカロイドの存在から、専ら医薬品と判断される可能性があり、医薬品の成分本質ワーキンググループでの議論が重要と考えられた。

研究協力者

大塚英昭 広島大学大学院医歯薬学総合研究

科 名誉教授（安田女子大学薬学部教授）

海老塚豊 国立医薬品食品衛生研究所客員研
究員

条件に「専ら医薬品」と判断されるべき成分本
質について調査を行うものである。

分担研究者らは、平成 15 年度より、本研究
班の前身である「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」において、平成 13 年 3 月 27
日付の「専ら医薬品リスト」に記載された 331
品目について、「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の評
価に関する研究」として、これらの品目につい
て、徹底的な調査・分析を行い、最終的に「A
安全性に十分な配慮が必要であり、専ら医薬品
と考えられる、B 国内外を含め医薬品として使
用実態があり、専ら医薬品と考えられる、C さ
らに調査を続ける必要がある、D 現在のところ
判断データがない、E 医薬品としての使用実
績が乏しく、含有成分等からも食薬区分の見直

A. 研究目的

無承認無許可医薬品とは、医薬品としての承
認や許可を受けていないにもかかわらず、医薬
品としての目的性を持たせた製品であり、その
判断は、医薬品の範囲に関する基準（直近の改
正：平成 27 年 12 月 28 日薬生発第 1228 第 4 号、
厚生労働省医薬局長通知「医薬品の範囲に関す
る基準の一部改正について」）に基づき行われ
る。本基準は、主に成分本質（原材料）、効能
効果、形状、用法用量の 4 要素に分けられるが、
本研究では、特に成分本質（原材料）により無

し対象となり得ると考えられる」の5段階の評価を行って来た。また、現在食薬区分上分類がなされていない新規成分本質（原材料）について、国内外の医薬品としての使用実態、毒性、麻薬様作用、含有成分の構造等に基づき、食品又は医薬品のどちらに分類すべきものであるか調査を行い、さらに判断の根拠となる各種実験を行ってきた。その結果を基礎に、平成19年4月に医薬品の範囲に関する基準が大改正（平成19年4月17日 医薬発第1115003号）され、専ら医薬品として使用される成分本質（原材料）が321成分（植物由来242、動物由来21、その他58）となった。さらに引き続き「専ら医薬品」としての規制の範囲に関する研究」において新規に申請のあった成分本質（原材料）や、近年、違法ドラッグ取り締まり等で新たに発見される化合物等について食薬区分の検討を行い、前述した平成27年の通知では、専ら医薬品として使用される成分本質は、329成分（植物由来236、動物由来21、その他72）となった。

本研究では、無承認無許可医薬品の調査と分析、有害性評価に関する研究の他の分担研究と連携しながら、文献調査等を行い、医薬生活衛生局監視指導・麻薬対策課長が招集する「医薬品の成分本質に関するワーキンググループ」のための調査・検討を行ったので報告する。

B. 研究方法

調査項目は、主に以下の①～⑩である。

- ①名称、他名等、部位等、備考
- ②学名、基原植物和名等、生薬名、英名等
- ③医薬品としての使用実態があるか
- ④毒性データ
- ⑤アルカロイド、毒性タンパク、毒薬劇薬指

定成分等を含むか

- ⑥麻薬、向精神薬及び覚醒剤様作用があるもの（類似化合物も含む）及びその原料植物であるか
- ⑦主要な二次代謝産物等
- ⑧主要な生理活性
- ⑨その他注意すべき点
- ⑩指定医薬品または要指示医薬品に相当する成分を含むか

本調査では、原著論文以外に、主に以下の参考文献を使用している。

- 1：日本薬局方（17局）
- 2：日本薬局方外生薬規格2015
- 3：（新訂）和漢薬，医歯薬出版（赤松金芳）
- 4：中薬大辞典，小学館
- 5：The Complete German Commission E Monographs Therapeutic Guide to Herbal Medicines, The American Botanical Council (Com E)
- 6：Botanical Safety Handbook, American Herbal Products Association
- 7：Dictionary of Plant Toxins, Jeffery B. Harborne FRS, Herbert Baxter, Willey
- 8：WHO Monographs on Selected Medicinal Plants
- 9：ブラジル産 薬用植物事典（橋本悟郎）
- 10：和漢薬百科図鑑（難波恒雄）
- 11：原色牧野和漢薬草大図鑑，北隆館
- 12：（原色）牧野植物大図鑑：北隆館
- 13：日本の野生植物，平凡社
- 14：園芸植物大辞典，小学館
- 15：世界の植物，朝日新聞社
- 16：中国薬典2015

これらの参考文献のうち、①名称で規定する基原植物を確定するために、まず、日本の

公定書である文献 1, 2 を優先した。次いで、和漢薬と考えられるものでは、医薬品の範囲に関する基準、別添 1 で参考文献に指定されている、文献 3, 4 での記載を優先し、次いで、10~16 等の記載内容等を考慮し、最も相応しいと考えられるものを選択した。また、欧米で用いられている生薬、ハーブについては、同様に別添 1 で記載のある 5, 6, 7, 8 の記載について優先的に考慮し、他文献も踏まえて最も相応しいと考えられるものを選択した。また、南米原産の植物（生薬、ハーブ）については 9 の記載を、主に参考とした。さらに、英名については、主に文献 5, 6 を参考とした。なお、局方での生薬の正名は、カタカナであるが、通知での生薬名は、参考情報であるので、基本的に、より情報が多い漢字で記載した。

③は、文献 1-2, 5, USP, 新一般用漢方処方の手引き（じほう、通称新 210 処方）、JAPIC の日本医薬品集（医療用、一般用）並びに、インターネット等の情報を参考にした。医薬品としての使用実態は、日本で医薬品並びにその成分として承認されている場合（新 210 処方の構成生薬である場合を含む）、文献 5 (Com E) や USP に記載されている場合には、使用実態があるとしたが、文献 3, 4, 9, 10, 16 等に記載されているだけでは、使用実態があるとはしなかった。

④は、②の基原植物の学名や英名を、植物毒性データベースである RTECS で検索するとともに、Merck Index 等の情報も参考とした。また、学名に対応するデータがない場合には、同属植物のデータも学名とともに記載した。さらに、基原植物が含有する化合物の毒性データについても、ここに記載した。

⑤, ⑥, ⑦は、学名でケミカルアブストラクツ(CA)検索した要旨並びに原著論文を参考にするとともに、文献 7, 10 並びに Phytochemical Dictionary (Jeffery B. Harborne FRS, Herbert Baxter, Gerard P. Moss)等を参考にした。

⑧は、学名でケミカルアブストラクツ検索した要旨並びに原著論文、Phytochemical Dictionary 並びに、文献 4, 10, 11 等を参考にした。

⑨は、①-⑧以外の情報で、インターネットを中心にして情報を収集した。

⑩は、日本医療用医薬品集（じほう）、JAPIC 一般用医薬品集（JAPIC）等を参考とした。

C. 研究結果と考察

今年度、新規に調査依頼があったものは、全て天然物であった。

アドニス属花卉の色素抽出物での照会であったが、これは定義が難しく、従来どおり植物と部位での判断をするなら、強心配糖体を確実に含むため、明確に専ら医と考えられた。従って、もし非医の判断をするとするなら、「強心配糖体が含まれないこと」等の制限が必要となるが、このような非医の定義は、これまででない「医薬品の成分本質に関する WG」（食薬 WG）での議論が重要であるもと考えられた。さらに、属で定義するのではなく、種まで、実際に使う植物を細かく定義することが重要であるものと考察した。

コイケマ（ガガイモ科）の根は、アイヌの神聖な植物イケマ（毒草）の同属植物である。イケマの根と同様に、本植物でも、様々なアルカロイド（ステロイダルアルカロイドや、ジアミノアセトフェノン等）が入っており、これらア

ルカロイドそのものの毒性実験のデータはないものの、同属（カモメツル属）の *Cynanchum otophyllum* Schneid, の extract（青洋参、大耳白薇）では、経口、ほ乳類でLD50が278mg/kgと劇薬基準のデータがRTECSで報告されている。また、*C. defoliascens* でも、マウス ip で、147mg/kgと劇薬基準にかなり近い値と報告されています。従って、この植物は、専ら医薬品の2の第一項に触れる可能性が存在するものと考えられた。なお、元来コイケマは、韓国で数年前にアンチエイジング健康食品でブームになり、中国産の別種が大量に入ってきて、韓国内で大問題になった曰くつき植物で、コイケマについて、論文を検索すると、韓国のものが多く、日本の薬学会の論文誌でも、Comparative Study of the Effects of Various Culture Conditions on Cell Growth and Gagaminine Synthesis in Suspension Culture of *Cynanchum wilfordii* (MAXIM.) HEMSLEY のタイトルで、韓国の Dae-Won LEE らが報告しており、前文の部分で、幅広い生理活性に触れています。なお、Gagaminine はステロイダルアルカロイドです。冬虫夏草は、食経験と、含有成分、毒性試験のデータから非医と考察された。従って、現行の部位等の記述をどう変更すべきかが重要と考えられる。

Sideritis scardica は、照会された学名が間違っており、学名は、*Sideritis scardica* でありであり、正しい学名で対応した。その結果、RTECS, BSH, ComE とともに、情報がなく、RTECS の同族植物においても、問題となる活性は記載されていないことが判明した。さらに CA の検索の結果、含有成分は、モノテルペン類、トリテルペン類、フェノリクス等であり、食経験とシソ科ということも考慮して、非医と考察され

た。

ナガミノアマナズナは、RTECS に記載がなく、学名の *Camelina sativa* で CA を検索すると650件以上ヒット、alkaloid で絞ると、4件ヒット、*Phytochemistry* 67(18), 2050-2057 (2006) の「Brassicaceae contain nortropane alkaloids」では、ナス科だけでなく、アブラナ科でも、ノルトロパンアルカロイドが検出されることが報告され、*C. sativa* の開花期の葉から、calystegine 類が検出されることが判明した。さらに、calystegine そのものを RTECS で検索すると、calystegine B3 がラット、経口でTDLOが16.8mg/kg (U30: 栄養と総代謝、生化学的変化) と出力され、本物質の存在で、何らかの毒性が出る可能性が考えられた。一方、seed では、アルカロイドが検出されるという論文はないことが明らかとなった。対象部位は、種子から搾油した種子油とすると、特に、alkaloid の存在は問題とならず、カナダ保健省も、毒性について考察しているものは、タンパク質とグルコシノレートだけで、これらの危険性は、非常に小さいと報告していること、さらに食経験と急性毒性試験結果を合わせて、非医と考察された。

ムラサキムカシヨモギ、*Vernonia cinerea* で RTECS を検索すると5件ヒット、全草、メタノールエキスで経口、ラットで、炎症作用 (Y Y55) に対してTDLOが250mg/kg とかなり強い作用があることが判明した。成分的には、トリテルペン、フラボノイド、精油分ではモノテルペノイド、セスキテルペノイドと、キク科の典型的なパターンであるが、CA で本種のアルカロイドについても、5件ヒットし、ピロリチジンアルカロイドの存在が確認 (*Research Journal of Phytochemistry* (2012), 6(3), 75-83) さ

れた。コンフリーでは、ピロリチジンアルカロイドの存在で、食品衛生法上で、喫食が禁止となっていることを考えると、食薬 WG での議論が重要であるものと考察した。

カジメは、RTECS で 3 件ヒット、特に気になる毒性の記載はなく、論文検索からも、NOAEL が 2g/KgBW/日であり、安全度が高いことが判明した。また、単離化合物も、ポリフェノール類であり、特に問題があるものは存在しなかった。従って、これらの情報に、味噌汁等に入れて食べるという食経験と併せて、非医と考察した。

プラズマローゲン (Plasmalogen) は、定義すると、1-0-alk-1'-enyl 2-acyl glycerol phospholipids and glycolipids, となるが、照会対象は、食鳥肉に含まれているプラズマローゲンを濃縮して (エタノール, 高温抽出) 得られたものであることから、名称は、少なくとも食鳥肉由来プラズマローゲンすべきと考えられた。他方、食薬区分としては、食鳥肉由来であること (食経験) と、過剰摂取をさせたヒトでの安全性試験の結果から、問題なく非医と考察した。

これらの情報は、平成 28 年 2 月 6 日に開催された食薬 WG における基礎資料となった。また別に、クサギ、イノシシの胆嚢、5-HTP, PG 誘導体等、担当部局からの問い合わせに、科学的見地から対応した。

D. 結論

新規に「専ら医薬品」であるかどうか判断が求められた品目について、医薬食品局監視指導・麻薬対策課長が招集する「医薬品の成分本質に関するワーキンググループ」のための調査を遂行するとともに、既存の専ら医薬品リスト並びに、非医薬品リストの様々な項目について、

同課の依頼に基づき検討を行った。

なお、本研究の成果は、厚生労働省において食薬区分の見直しを検討するための厚生労働行政上重要な基礎資料となるものであり、平成 13 年 3 月 27 日付医薬発第 243 号厚生労働省医薬局長通知で、「リストについては、科学的な検証に基づき定期的に見直しを行うこととし、概ね一年程度の期間毎に追加、訂正、削除等を行うこととする」とした、現行の「専ら医薬品として使用される成分本質 (原材料) リスト」の見直し作業に貢献するものである。

E. 健康危機情報

特になし。

F. 研究発表等

論文発表等

- 1) Tokumoto, H., Shimomura, H., Hakamatsuka, T., Ozeki, Y. and Goda, Y.: Detection of Nicotiana tabacum leaf contamination in pharmaceutical products. Biol. Pharm. Bull., **39**, 1263-1272 (2016).
- 2) 合田幸広: 機能性表示食品制度の行方-関与成分検討会を振り返る, I.Bヘルスケア **40**(12), 8 (2016).

学会発表等

- 1) 合田幸広, 健康食品の新しい機能性表示と品質に関する課題, 健康機能表示食品開発検討会, 東京 (2016.5).
- 2) 合田幸広, 機能性表示食品の品質に関する課題, 農水省食品安全に係る科学セミナー, 東京 (2016.9).
- 3) 合田幸広, 機能性表示食品制度, 進化への

課題，緊迫討論機能性表示食品全員集合祭，
東京（2016.9）。

- 4) 合田幸広，食薬区分と生薬，東京農工大学
工学部生命工学科講義，東京（2016.12）。

F. 知的財産権の出願・登録状況

なし