

分担研究報告書

分担研究課題 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生薬部長 袴塚高志

研究分担者 国立医薬品食品衛生研究所生薬部第一室長 丸山卓郎

研究分担者 国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター長 西川秋佳

研究分担者 国立医薬品食品衛生研究所病理部長 小川 久美子

研究協力者 国立医薬品食品衛生研究所 生薬部第二室長 内山 奈穂子

近年、原材料を高濃度に濃縮して製造する健康食品が見受けられることから、我々は、食経験の延長線上で議論することが困難な濃度まで原材料を濃縮して製造される健康食品に関して、その食薬区分の判定に、成分本質そのものの判断に加えて、量的な概念に基づく判定基準を導入できるかどうか検討している。今年度は、ゲニポシド及びそれを含有するクチナシの毒性情報について調査研究を行った。その結果、ゲニポシド自身に強い毒性を示す情報は見出されなかった。また、ゲニポシドを含むクチナシ色素は食品添加物公定書及び医薬部外品原料規格に記載され、食品添加物公定書には純度試験としてゲニポシド含量が規定されているが、これは毒性学的な目的によるものではなく、各種文献においても強い毒性を示す情報は見出されなかった。以上より、現状ではゲニポシドについて量的規制を設定するための科学的根拠は乏しい状況と思われた。

A. 研究目的

無承認無許可医薬品は、医薬品としての承認や許可が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、これらの流通により、適正な医療機会の喪失等、様々な健康被害の発生が懸念される。また、近年、原材料を高濃度に濃縮して製造する健康食品が見受けられることから、従来の成分本質そのものの判断に加え、量的な概念も含めた医薬品成分の規制の在り方について検討することが必要である。さらに、平成26年6月12日より一般用医薬品のインターネット販売が可能となったこ

とから、それに乗じた質の悪い健康食品の流通量の増加も懸念されている。

人が経口的に服用する物について、医薬品に該当するか否かの判断は、「医薬品の範囲に関する基準」（直近の改正：平成27年4月1日薬食発第0401第2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」）に基づいて行われる。また、同通知の別添として、「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判断しない成分本質（原材料）リスト」に例示が掲げられ

ている。どちらのリストにも掲載されていない成分本質（原材料）について、都道府県の薬務課を通じて厚生労働省へ照会された場合は、医薬品としての使用実態、麻薬用作用、薬理活性等を調査し、専ら医薬品に分類するべきであるかどうか検討する必要がある。また、近年、原材料を高濃度に濃縮して製造する健康食品が見受けられることから、従来の成分本質そのものの判断に加え、量的な概念も含めた医薬品成分の規制の在り方について検討する必要があるが生じている。

このような状況において本研究では、食経験の延長線上で議論することが困難な濃度まで原材料を濃縮して製造される健康食品に関して、その食薬区分の判定に、成分本質そのものの判断に加えて、いかにして量的な概念に基づく判定基準を導入するか検討する。

昨年度は、成分本質自体に量的概念を導入することはやや困難であり、含有される特定の天然化合物（群）を対象とした基準作りが適当であろうとの結論に達した。そこで、今年度は、昨年度具体的に名が挙がっていた天然化合物（アントラキノン、センノシド、ゲニポシド、クマリン）のうち、ゲニポシドについて毒性情報等を調査した。

B. 研究方法

ゲニポシド及びクチナシ色素について、以下の書籍、公定書等にて調査し、その他に文献情報を調査した。

- American Herbal Products Association's Botanical Safety Handbook, Second Edition 2nd Edition, Edited by Zoë Gardner and Michael McGuffin, CRC Press (March 15, 2013)

- Natural sources of flavourings - Report No. 1, Council of Europe (2000)
- 食品添加物公定書第8版
- 医薬部外品原料規格 2006

C. 研究結果と考察

ゲニポシドに関する情報

Botanical Safety Handbook では、ゲニポシドが Class I（適切な使用法であれば安全に利用可能）に区分されていた。また、Natural Sources of Flavourings の補遺には、1899年に WHO より食品添加物としての仮の ADI 値が 0-0.9 mg/kg と示されたが、1993 年には取り下げられ、現在は、飲料の含量制限が quinine の濃度として 75mg/L と規定され、毒性学的に懸念は示されていない。

また、文献情報として、Nat. Prod. Res., 27, 929-933 (2013) において、ゲニポシドの毒性試験が行われており、LD50（経口、ラット）が、1431.1 mg/kg、急性毒性が、574 mg/kg、亜慢性毒性は、24.3 mg/kg と示され、72.9 mg/kg を 90 日間投与で、肝毒性を認めなかった。さらに、Chen J. K., and T.T. Chen, Chinese medical herbology and pharmacology (2004) において、LD50（経口、マウス）が、107.4 g/kg と示され、Zhu Y.-P., Chinese materia medica: Chemistry, pharmacology and applications (1998) において、LD50（腹腔、マウス）が、31.79 g/kg と示されていた。

クチナシに関する情報

食品添加物公定書第8版にはクチナシ黄色素が収載され、純度試験として、geniposide の含量が、0.5% 以下に設定されている（色価 100 換算）。ただし、これは安全面での規定ではな

く、被添加食品中のタンパクと geniposide が反応して青系の色素を生成するため、黄色素としての品質面を考慮した数値と思われた。一方、医薬部外品原料規格 2006 には、クチナシエキス、クチナシ青液、クチナシ黄が収載されているが、ゲニポシド含量に関する規格は無かった。

クチナシ黄色素の毒性情報については、単回投与試験において、急性経口 LD50 はラットで 5,000mg/kg 超と報告されている¹⁾。また、C57BL マウスを用いた飲水(0.05, 0.1, 0.2, 0.4, 0.8, 1.6%)投与による 12 週間の反復投与試験において、検体投与に起因する毒性学的影響は認められず、無毒性量は、1.6g/kg/day と考えられる²⁾。さらに、C57BL マウスを用いた飲水(0.2, 0.8%)投与による 95 週間の発がん性試験においても、検体投与に起因する毒性学的影響及び発がん性は認められず、無毒性量は 0.8g/kg/day と考えられる²⁾。

D. 結論

昨年度の検討において、具体的に名が挙げられた天然化合物のうち、ゲニポシドについて毒性情報等を調査したが、ゲニポシドの毒性については情報が十分ではなかった。さらに、食品添加物としてのクチナシ黄色素については、特に強い毒性を示す情報は報告されていなかった。

本研究で問題としているのは、食経験の延長線上での議論が困難な濃度に原材料が濃縮された場合の対応であり、クチナシ黄色素の高い安全性だけでは対応を断念する理由にならないが、一方で、現状では量的規制を設定するための科学的根拠に乏しい状況であることも確かと思われた。

E. 健康危機情報

特になし。

F. 研究発表等
論文発表等
なし

学会発表等
なし

参考文献

- 1) 清水ら：化学的合成品以外の食品添加物のマウスおよびラットにおける急性経口毒性について、生活衛生、37、215-220、1993
- 2) Nariaki Fujimoto et.al: Chronic toxicity Study of Gardenia Yellow color in C57BL mice, J. Toxicol. Pathol. 7, 455-460, 1994

