

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、依頼のあった植物由来 1 品目、動物由来 2 品目及び化学的等 2 品目の本質について文献調査等を行った。その結果、天然物ではゴミシを除き非医薬品成分であるものと考えられた。ゴミシは、含有成分として、gomisin A (0.2-0.3%)及び schizandrin(0.4-0.6%)を天然物としては高含量で含んでおり、これらの成分は、中枢神経作用も予想される強い薬理活性を持つことから、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。デスカルボンシルデナフィルは、PDE5の活性発現部に結合し、また実際に阻害活性を持つことから、専ら医薬品に指定すべき成分本質と判断されるべきと考察した。

研究協力者

大塚英昭 安田女子大学薬学部教授

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 28 年 10 月 12 日薬生発第 1012 第 1 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」に収載された 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28年の通知では、専ら医薬品として使用される成分本質は、336成分（植物由来236、動物由来21、その他79）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（橋本梧郎）
- 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(ComE)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のうち、次の3品目が天然物であった。

フコシルラクトースは、人類の初乳に含まれている成分で、EFSAからも新規食品成分として認められており、経口でのLD50値も5000mg/kg以上であり、また医薬品成分としての使用も現在のところ特になく考えられるので、非医薬品成分と考えられた。なお、名称は、正確に2'-0-フコシルラクトースとすべきものと考察した。

ヒドロキシアパタイトは魚骨等に含まれる成分で、今回はホタテ貝殻由来のものと考えられた。本物質は、経口での安全性が高いことが示されており、非医薬品成分と考えら得た。ただし、基原の差でX線回折のデータが微妙に異なり、また熱処理の有無によっても、化学組成が変化することから、基原の定義が重要であるものと考察した。

ゴミシは、チョウセンゴミシの果実で、日本薬局方に記載されており、医療用5処方、一般

用 17 処方中使用される重要生薬であり、日本では伝統的に医薬品と考えられ、専ら医薬品に指定されている。また文献 6 (BSH) において医薬品との相互作用（特に肝臓代謝）が多数報告されており、また肝炎治療薬 Biphenyldimethyl-dicarboxylate (BDD) の発見の経緯となった生薬でもある。一方で、韓国では食経験が豊富とされている。

含有成分的には、リグナンの gomisin A と schzandrin が著名で、それぞれが 0.2-0.3% 及び 0.4-0.6% と、天然物としては高含量で含まれていると報告がある。 RTECS で gomisin A を検索すると、経口、マウスで、それぞれ LD50 値 777mg/kg, 1448mg/kg となっており、特に前者は劇薬基準(300mg/kg)の 2.5 倍の値を示し、かなり危険な化合物と考えられる。また、これらの成分について、多くの一般薬理試験が実施された結果、効果として、睡眠、全身活動の低下、体温低下がみられている（薬学雑誌 1981 年、101 巻、1030）。また、中枢試験で、ヘキソバルビタールナトリウム催眠延長作用が LD50 値の 1/40 で発現し、持続性の運動抑制作用から、中枢抑制作用、あるいはトランキライザー様作用があると報告されている。これらの結果を考えると、日本で専ら医薬品としての使用実態だけでなく、薬理活性的にも、処方箋薬相当の成分を含むと判断出来る可能性があるものと考えられる。また、機能性として示されている論文は、動物実験ではあるが、肝保護作用、抗高血圧作用、血糖降下作用、心臓保護作用など、処方箋薬相当の効果を目指したものである。従って、本品については、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。

なお、韓国の MFDS (食品医薬品安全処) の記載

([http://www.korea.kr/expertWeb/resources/files/data/document_file/2014/2014%EB%85%84_2%EB%B6%84EA%B8%B0_%EC%9E%90%EC%A3%BC%ED%95%98%EB%8A%94_%EC%A7%88%EB%AC%B8%EC%A7%91\(%EC%8B%9D%ED%92%88%EB%B6%84%EC%95%BC\).pdf](http://www.korea.kr/expertWeb/resources/files/data/document_file/2014/2014%EB%85%84_2%EB%B6%84EA%B8%B0_%EC%9E%90%EC%A3%BC%ED%95%98%EB%8A%94_%EC%A7%88%EB%AC%B8%EC%A7%91(%EC%8B%9D%ED%92%88%EB%B6%84%EC%95%BC).pdf)) を機械翻訳すると、

「五味子を食品原料で使うことができるの?」

「五味子(Schisandra chinensis Baillon)の種は食用根拠を探しにくくて、現在としては食品としての安全性を確認することができなく食品の原料で使うことができません」と出てきており、さらに、韓国は食品に使える原料をポジティブリストにしている、基本的に韓方薬は食品としては使えないことが知られている。従って、何らかの使用基準があるものと考えられるので、この点は調査が必要であろう。

化学物質では、β-アラニンについて調査依頼があったが、本品は、魚肉や鳥胸肉といった筋肉に豊富に含まれ、食経験が十分にあり、特に問題となる毒性も見られず、EFSA でも安全性への懸念はもたらさないと結論づけられており、また医薬品としての使用実態がないことから、非医であるものと考察した。

一方で、ED 治療薬であるシルデナフィル類縁物質であるデスカルボンシルデナフィルは、PDE5 の活性発現部に結合し、また実際に阻害活性を持つこと、さらに処方箋薬であるシルデナフィル様の作用を意図して合成されたものと考えられることから、専ら医薬品に指定すべき成分本質と判断されると考察した。

これらの情報は、平成 30 年 2 月 19 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、ムラサキムカシヨモギ、ミロエステロール、トシシ、フォルスコリン等、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) 合田幸広：機能性表示食品（届出企業）に求められる品質保証の考え方，薬理と治療，45(11)，1751-1753 (2017).
- 2) 合田幸広：薬用植物の規制と食薬区分機能性，アグリバイオ 28(2)，28-32 (2018).
- 3) Tokumoto, H., Shimomura, H., Hakamatsuka, T., Ozeki, Y. and Goda, Y.: Fluorescence coupled with macro and microscopic examinations of morphological phenotype

give key characteristics for identification of crude drugs derived from scorpions. Biol. Pharm. Bull., 41(4): in press (2018).

学会発表等

- 1) 合田幸広，機能性表示食品の品質保証について，IFIA（国際食品素材/添加物会議）Japan 2017 会議棟セミナー，東京（2017.5）.
- 2) 合田幸広，機能性表示食品（届出企業）に求められる品質保証の考え方，メディカルライター協会セミナー，東京（2017.7）.
- 3) 合田幸広，機能性関与成分の定義を考える，日本アントシアニン研究会第6回研究会，東京（2017.7）.
- 4) 合田幸広，機能性表示食品の品質保証について1，JADMA セミナー（2017.7）.
- 5) 合田幸広，機能性表示食品の品質保証について2，JADMA セミナー（2017.8）.
- 6) 合田幸広，機能性表示食品の表示と機能性表示食品，日本食品化学学会第33回食品化学シンポジウム（2017.10）

