

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 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生薬部 第二室長 内山奈穂子

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薬品部長 合田幸広

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 部長 小川久美子

平成 12 年より食薬区分の判断基準から錠剤，カプセル剤が事実上除かれたことを受けて，植物素材の濃縮エキス由来の錠剤，カプセル剤が，健康食品として流通することにより，過剰摂取に起因すると思われる健康被害事例が認められている．このため，食薬区分の判断に量的概念を加えた規制のあり方の検討として，ゲニポシド，ゲニピン，センノシドについて，毒性，既存の関連品目の規制値，副作用情報，有害事象報告を調査し，ゲニポシド，ゲニピンについて，薬用量を基準とした改定案をまとめた．

A. 研究目的

無承認無許可医薬品は，医薬品としての製造販売承認を持たずに，疾病の治療や予防など，本来，医薬品が担うべき目的性を，暗に有した製品である．これらの製品は，医師，薬剤師等，医療従事者の管理・監督外に流通することにより，意図せぬ副作用の発現，正当な医療機会の喪失等の健康被害に加え，標榜される効果に乏しい製品の服用による経済被害など，使用者に対して多くの不利益となる．また，正規の医薬品と異なり，その副作用による健康被害は，公的な副作用救済制度の対象外であることも，健康被害発生時の対応を，より困難なものにしている．このため，行政として，これらの製品の流通を，未然に防ぐ制度の設計が求められる．厚生労働省では，昭和 46 年 6 月 1 日付け薬発第 476 号厚生省薬務局長通知「無承認基準無許

可医薬品の指導取締りについて」を逐次，改正することにより，人が経口的に服用する物が医薬品に該当するかどうかの判断を行ってきているが，平成 12 年の改定（医薬発第 392 号）により，製品形状の規制から，錠剤及びカプセル剤が除かれたため，現在，植物成分の濃縮エキス由来の錠剤，カプセル剤が，健康食品として流通している．これらの製品は医薬品ではないため，消費者の服用コンプライアンス意識が低い場合があり，結果として，過剰摂取による健康被害の一因となっている．

このような背景から，食薬区分の判断基準に，含有成分の量的な概念を加えた規制の必要性が指摘されており，本研究班では，規制のあり方について検討を行ってきている．これまでの議論により，量的規制対象候補化合物として，ゲニポシド，センノシド，クマリン，アントラ

キノンが挙げられており、昨年度、ゲニポシドの毒性情報、規制の際に考慮すべき他の公定規格などの調査を行った。今年度は、ゲニポシドのアグリコン（非糖部）であるゲニピンと、もう一つの候補化合物であるセンノシドについて、上記項目及び医薬品としての副作用情報の調査を行った上で、ゲニポシド、ゲニピンについては、薬用量を基準とした規制案をまとめた。なお、考察の都合上、昨年度の報告書に記載のゲニポシドの情報も、共に記載した。

B. 研究方法

毒性情報調査は、RTECS (Registry of Toxic Effects of Chemical Substances) 及び Botanical Safety Handbook などによった。副作用情報は、医薬品医療機器総合機構が提供する医薬品副作用データベースを利用した。その他の情報は、以下の公定書、書籍を参照するとともに、必要に応じて、Google Scholar による関連文献情報の検索を行った。

- ・ 第17改正日本薬局方
- ・ 日本薬局方外医薬品規格 2002（局外規）
- ・ 日本薬局方外生薬規格 2015（局外生規）
- ・ 食品添加物公定書第8版
- ・ 医薬部外品原料規格 2006
- ・ 日本医薬品情報センター編，一般用医薬品集 2017
- ・ 日本医薬品情報センター編，医療用医薬品集 2017
- ・ 第24回生薬に関する懇談会『山梔子』講演要旨集
- ・ 局方医薬品承認申請の手引

C. 研究結果と考察

各化合物の構造を Figs. 1, 2 に示し、調査概要を Table 1 にまとめた。

C-1. ゲニポシド，ゲニピン

ゲニポシドは、クチナシの果実に含まれるイリドイド配糖体の一つである。局方収載生薬サンシシは、このクチナシの果実に由来する生薬であり、その利胆作用は、ゲニポシドが、腸管で加水分解されて生成したゲニピンが、肝臓中で、トランスポーターMrp2 の発現誘導、胆管膜上への移動を促進することにより、ビリルビンの排泄を促すことによるものと推測されている。このため、日局では、サンシシに対してゲニポシド 3.0%以上を含むと規定している。一方で、クチナシは、黄色色素クロシンを含むことから、食品添加物としても利用されており、食品添加物公定書には、クチナシ黄色素、クチナシ青色素、クチナシ赤色素が収載されている。この内、クチナシ黄色素には、純度試験としてゲニポシド 0.5%以下（色価 100 換算）が規定されているが、この規格は、ゲニポシドの毒性によるものではなく、被添加食品中のタンパク質とゲニピンが反応して青色色素を生成することにより、黄色色素としての品質の低下を招くことを阻止するためのものである。なお、クチナシ青色素は、この性質を利用して調製されている。他に、関連する公定書上の規格としては、医薬部外品原料規格 2006 に、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、ゲニピンの含量についての規格は、設定されていない。医薬部外品は食薬区分上、医薬品として扱われ、今回の量的規制の検討の妨げにはならないため、上記品目のゲニポシド、ゲニピン含量の調査は行わなかった。

ゲニポシド、ゲニピンの毒性情報を RTECS により検索した結果、ゲニポシドについては、in vivo での毒性情報は、認められなかった。一

方、ゲニピンの毒性については、千葉大の原田ら（後の国立衛生試験所生薬部長）による報告があり、マウスにおける LD₅₀ 値は、経口で、237 mg/kg、腹腔で、190 mg/kg、静注で、153 mg/kg であった。食薬区分の判断の際に参考とすべき、経口投与における毒性値は、劇薬相当である。ゲニポシドが、生体中でゲニピンに代謝されることを考え合わせると、ゲニポシドとゲニピンの和として、量的規制を考える必要がある。

医薬品としての副作用情報については、サンシシを単味で用いることはないことから、サンシシを配合する代表的な漢方処方に対して検索を行った。その結果、加味逍遙散、黄連解毒湯、辛夷清肺湯、茵陳蒿湯において、腸間膜静脈硬化症や肝障害の報告が見られ、特に、前3者での報告が多かった。日本漢方生薬製剤協会による生産動態調査（2014年）における、これらの処方の生産高順位は、記載順に 5, 34, 49, 79 位であり、症例数の多寡は、使用量を反映したものと思われる。上記4処方の添付文書には、副作用情報として腸間膜静脈硬化症と肝機能障害についての記載が共通して見られる。この内、腸間膜静脈硬化症については、病理所見として、患者の患部に青色色素の沈着が認められることから、直接的なエビデンスはないものの、サンシシ中のゲニポシド及びその代謝物であるゲニピンが、本症状に関与していると推測されている。

これらの漢方処方中のゲニポシド含量としては、加味逍遙散と黄連解毒湯について、日局の規定があり、25-135 mg である。

以上のことから、ゲニポシドの量的規制としては、最小の薬用量である 25 mg より十分に低い値として、2.5 mg を設定し、ゲニピンとの和として規制すべきと考える。

ゲニポシド類の含有植物としては、クチナシを含めて、アカネ科植物が多く、他に、シソ科、クマツヅラ科植物などからも報告がある。このため、ゲニポシド、ゲニピンを含む全ての植物素材に、この規制値を適用した場合、予期せぬ植物素材が規制対象となり、流通、生産阻害を引き起こす恐れがある。このことから、規制の範囲については、クチナシに限定するのが望ましいと思われる。

以上の結果を反映させた非医リスト改正案を Table 2 に示した。

C-2. センノシド

センノシドは、センナやダイオウに含まれるビスアンスロン誘導体である。センノシドは体内でβ-グルコシダーゼにより糖が外れてセニジンとなり、さらに代謝され、レインアンスロンとなり、大腸壁を刺激して蠕動運動を活発にして瀉下作用をもたらすとされている。

センナについては、日局では、センナ及びセンナ末に対して、総センノシド[センノシドA及びセンノシドB] 1.0%以上を含むと規定している。また、局外規では、センナエキスに対して、センノシドAとして 15.0~25.0%を含むと規定している。さらに、局外生規では、センナ実に対して、総センノシド[センノシドA及びセンノシドB] 1.0%以上を含むと規定している。

また、ダイオウ及びダイオウ末に対しては、センノシドA 0.25%以上を含むと規定している。さらに、局方収載の漢方処方中のセンノシド含量については、大黃甘草湯エキスは、センノシドA：3.5 mg 以上（ダイオウ 4 g 処方）、桃核承気湯エキスは、センノシドA：3 mg 以上（ダイオウ 3 g 処方）、乙字湯エキスは、センノシドA：0.5 mg 以上（ダイオウ 0.5 g の処方）、センノシドA：1 mg 以上（ダイオウ 1 g の処

方)と規定されている。

なお、食品添加物公定書第8版及び医薬部外品原料規格 2006 に、センナ及びダイオウについての収載はなかった。

センノシドの毒性情報を RTECS 及び Scifinder により検索した結果、Marvola らの報告によると、マウスにおける LD₅₀ 値は、センノシド A 及び B の総量として、経口では 5000 mg/kg 以上、静注では 4100 mg/kg であった [1]。また、20%センナエキスの LD₅₀ 値は、経口では 5000 mg/kg 以上、静注では 171 mg/kg であった [1]。また、Mengs の報告では、ラット及びマウスにおける LD₅₀ 値は、センノシドとして、経口では約 5000 mg/kg であった [2]。従って、食薬区分の判断の際に参考とすべき、経口投与における毒性値としては、センノシド A、B の総量についての毒性は低いと考えられた。一方、センナエキスとしての毒性は静注では劇薬基準 (<100 mg/kg) より低いものの注意すべき値であると考えられた。

医薬品としての副作用情報については、(センノシド内用薬)として、嘔吐、無力症、死亡、薬物性肝障害、胃腸炎、带状疱疹、血中ナトリウム減少、痙攣発作、多発性硬化症再発、好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応など、(センナ・センナ実内用薬)として、全身性皮疹、薬疹の報告があった。また、Botanical Safety Handbook では、センナの葉及び果実(さや): クラス 2d に分類されている。

また、センナ及びダイオウの成分として、同様に瀉下作用を有するレインなどのアントラキノン類の含量についても検討する必要があると考えられ、センノシドの規格値については

今後も継続して検討することとなった。

D. 結論

食薬区分の判断に量的概念を加えた規制のあり方の検討として、ゲニポシド、ゲニピン、センノシドについて、毒性、既存の関連品目の規制値、副作用情報、有害事象報告を調査し、ゲニポシド、ゲニピンについては、薬用量を基準とした改定案をまとめた。

E. 研究発表

1. 学会発表

該当無し

2. 誌上発表

該当無し

F. 知的財産権の出願・登録状況

該当無し

G. 参考文献

- [1] Marvola, M.; Koponen, A.; Hiltunen, R.; Hietala, P. The effect of raw material purity on the acute toxicity and laxative effect of sennosides. J Pharm Pharmacol (1981), 33(2), 108-109.
- [2] Mengs, U., Toxic effects of sennosides in laboratory animals and in vitro. Pharmacology (1988), 36(Suppl. 1), 180-187.

Table 1 ゲニポシド，ゲニピン，センノシドの調査結果

		ゲニポシド	ゲニピン	センノシド
毒性情報		RTECSにおいて, in vivoのデータ無し	mouse, LD ₅₀ : 237 mg/kg (po), 190 mg/kg (ip), 153 mg/kg (iv) (原田ら, 薬学雑誌, 94, 157-162 (1974)) po, rat, TDL ₀ >50 mg/kg, 胃腸障害 (Food and Chemical Toxicology, 47, 1127 (2009))	<LD ₅₀ > ●mice, sennoside A+B 4100 mg/kg (iv), >5000 mg/kg (po), 20% sennoside ext. :171 mg/kg (iv), >5000 mg/kg, (po) . (Marvola M. et al., J Pharm Pharmacol, 1981, 33, 108-109). ●rats and mice, about 5000 mg/kg (po) (Menges U., Pharmacology,1988, 36(Suppl. 1), 180-187).
公定規格	日本薬局方	(サンシシ) ゲニポシド 3.0%以上 (黄連解毒湯エキス) ゲニポシド 30-90 mg (サンシシ 2 g 処方) 45-135 mg (サンシシ 3 g 処方) (加味逍遙散エキス) ゲニポシド 25-75 mg		(センナ, センナ末) 総センノシド含量(センノシドA+B))1.0% 以上 (ダイオウ, ダイオウ末) センノシドA:0.25%以上 (大黃甘草湯エキス) センノシドA:3.5 mg以上 (ダイオウ 4 g 処方) (桃核承気湯エキス) センノシドA 3 mg以上(ダイオウ 3 g 処方) (乙字湯エキス) センノシドA 0.5 mg以上又はレイン1.5 mg以上 (ダイオウ0.5 gの処方), センノシドA 1 mg以上又はレイン3 mg以上(ダイオウ1 gの処方)
	日本薬局方外医薬品規格	該当品目無し		(センナエキス) 総ヒドロキシアントロン誘導体〔センノシドAとして〕15.0 ~ 25.0 % を含む. センナエキス1.0 g は, センナ(日局)約20 g に相当する.
	日本薬局方外生薬規格	該当品目無し		(センナ実) 総センノシド含量(センノシドA+B))1.0% 以上
	医薬部外品原料規格	(クチナシエキス, クチナシ黄, クチナシ青液) 含量規格無し		(センナ) 収載無し
	食品添加物公定書	(クチナシ黄色素) ゲニポシド 0.5%以下 (色価100換算)		該当品目無し
	局方医薬品承認申請の手引			(センナ)1日量3~6 g (センナ末)1日1回, 0.2~0.5 g
副作用情報		(サンシシ配合漢方処方) 茵陳蒿湯 腸間膜静脈硬化症 黄連解毒湯 腸間膜静脈硬化症, 間質性肺疾患, 肝障害など 加味逍遙散 腸間膜静脈硬化症, 肝障害など 辛夷清肺湯 肝障害, 腸間膜静脈硬化症, 間質性肺疾患など		(センノシド内用薬) 嘔吐, 無力症, 死亡, 薬物性肝障害, 胃腸炎, 帯状疱疹, 血中ナトリウム減少, 痙攣発作, 多発性硬化症再発, 好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応など (センナ・センナ実内用薬) 全身性皮疹, 薬疹 (PMDA 副作用データベース)

Table 2 ゲニポシド類の量的概念を加えた改定案

名称*	他名等*	部位	備考
サンシシ	クチナシ	果実・茎・葉	ゲニポシドとゲニピンの一日摂取量の和が2.5 mg を超えるものは「医」

*: 現在検討中の見直し案では, 標準和名であるクチナシが名称, 生薬名であるサンシシが他名とされている.

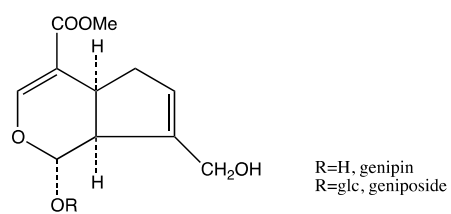


Fig. 1 Structures of genipin and geniposide

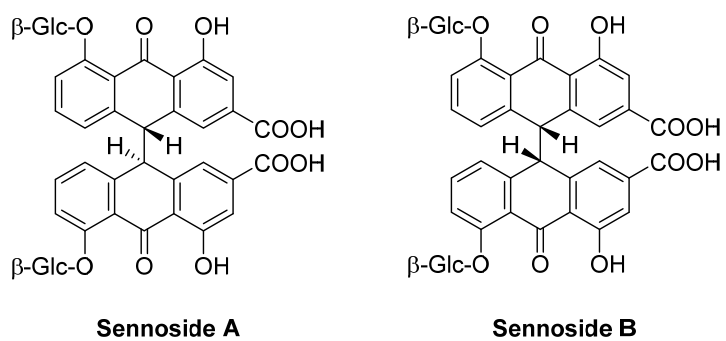


Fig. 2 Structures of sennosides A and B