

分担研究課題 食薬区分の判断に関する検討

研究分担者 国立医薬品食品衛生研究所副所長 合田幸広

研究分担者 安田女子大学薬学部教授 大塚英昭

研究代表者 国立医薬品食品衛生研究所生薬部長 袴塚高志

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品目及び化学物質3品目の本質について文献調査等を行った。その結果、パスタカ (*Geranium dielsianum*) については、男性ホルモン様作用が知られている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。他方、ED治療薬類似化合物については、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30年4月18日薬生発第0418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・検討を行うものである。

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30年の通知では、専ら医薬品として使用される成分本質は、337成分（植物由来236、動物由来21、その他80）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」(WG)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(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ト(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ト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情報収集した。

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、パスチャカ(*Geranium dielsianum*)が、天然物であった。

パスチャカは、ペルーの中央アンデス山系に自生するゼラニウム属ハーブであり、抗糖尿病作用を持つことが知られている。本品については、成分的な研究は、殆どないものの、生理活性についての論文において、成分構成の表があり、カテキンや、エピガロカテキン、クエルセチン等ポリフェノールを含むとの記載があるのみである。一方で、特許関係には、男性ホルモン様作用、testosterone 5- $\alpha$ -reductase 阻害作用(ノコギリヤシ油相当)、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害作用等の報告があるものの、RTECSには、評価に役に立つデータは存在しなかった。このうち、特開2007-230988では、本品エキスに男性ホルモン様作用があると報告しており、最低活性量として、一日量10mg/kgで効くとされている。従って、ヒト体重50kgとして、500mg投与すると男性ホルモン作用があるとすれば、医薬品としての活性レベルである物と考えることも可能と推定された。他方、専ら医薬品としてしての使用実態があるわけではないので、この点で、WGでの議論が重要と考えられた。

ただし、動物実験の結果を見ると（パウダー1%）、この量では安全性に問題無く、またヒト試験で 1.2 g /day（Glycactive Stress Research 22015: 2(4), 208-216）でも問題ないとのデータも報告されており、基本的に量の問題であるとも考えられる。

化学物質では、ED 治療薬類似物質である 3 物質、ノルタダラフィル、ノルカルボデナフィル、プロポキシフェニルノルアセチルデナフィルは、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、タダラ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 31 年 3 月 15 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、ホコウエイ、マツホド菌核、イリス、ニコチンアミドモノヌクレオチド、ウンカロアポ、スマック、ウシの血漿由来免疫グロブリン、エゾウコギ、ニコチンアミドリボシドクロライド、杭白菊、ワスレグサ、サナギタケ、セージ、HMB-Ca、ゴミシ、ゲンチアナ等、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.: 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)**: 510-523(2018).

##### 学会発表等

- 1) 合田幸広, 生活に即した薬学「レギュラトリサイエンス」の実践 健康食品の品質とニセ薬の話を中心に, 昭和薬科大学講義, 東京 (2018.9).
- 2) 合田幸広, アントシアニンを機能性関与成分とする上で考えるべきことは, 日本アントシアニン研究会第 7 回研究会, 東京 (2018.11) .
- 3) 合田幸広, 食薬区分と生薬, 東京農工大学

工学部講義，東京（2018.11）．

- 4) 合田幸広，天然物医薬品及び機能性表示食品の品質保証，第55回植物化学シンポジウム（2018.11）．