

分担研究報告書

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

研究分担者 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 8 品目及び化学物質 4 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 6 品目について、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、構造からシルデナフィル様の作用を期待して合成された物質と推測され、容易に Phosphodiesterase 5 阻害活性を持つことが予測できる化合物であることから、専ら医薬品に指定すべき成分本質と判断されるべきと考察した。

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 31 年 3 月 22 日薬生発第 0322 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）の有効性およ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 31 年の通知では、専ら医薬品として使用される成分本質は、338 成分（植物由来 236, 動物由来 21, その他 81）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 2018
- 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，8件が天然物であった。以下に，WGでの議論が必要と考えられる品目について記す。

そのうち，コウキクサは，学名が不適切で，*Lemna minor* L.であるべきである。またこの学名は，The plant list でウキクサ（浮草，*Spirodela polyrhiza*）のシノニムとなっており，（The Plant List. *Lemna polyrrhiza* L. H *Lemna polyrrhiza* L. is a synonym of *Spirodela polyrrhiza* (L.) Schleid.）このものの抽出物 ip で mouse に対して LD50 が 150mg/kg, *Indian Journal of Experimental Biology* 12, 512 (1974)となっている。通常，LD50 値が出ているときは，Effect 欄は空欄であるべきだが，M10（尿量増加）となっており，その原因は不明である。もし，LD50 が 150mg/kg とすると，WGでの議論が重要と考えられる。また，この学名で，成分は，apigenin 8-C-(2'-O-feruoyl)- β -D-glucoside, orientin, vitexin, luteolin 7-O- β -D-glucoside, apigenin 7-O- β -D-glucoside (Shenyang Yaoke Daxue Xuebao (2010), 27(11), 871-875); stigmast-4,22-dien-3-one, stigmasterol, stigmasteryl stearate and palmitic acid (Zhongguo Zhongyao Zazhi (1999), 24(5), 289-290) 等であり，フラボノイドと，トリテルペンを含有する。また，同属の *Lemna paucicostata* Hegelm だと，さらに ip mouse で

LD50 が 100 mg/kg で劇薬基準となる。ただし、これにも Effect があり、H30 血管その他の変化、M10 となっている（文献は前述のものと同じ Indian Journal of Experimental Biology）。

インド月桂樹は、クスノキ科で、精油が豊富な植物で、抗糖尿病、抗高脂血症等に関する生理活性が報告されているが、これはケイヒでも同様である。精油からは、cinnamyl acetate、cinnamaldehyde、linalool、eugenol 等が主成分として同定され、これらのうち、eugenol の LD50 値は、iv mouse 112mg/kg、oral rat 810mg/kg とやや強いが、通常の用途で特に問題はないと考えられる。また、アルカロイドは同定されておらず、食経験とケイヒの類縁植物であることを考え合わせると、非医薬品であるものとするが、名称は、世界有用植物事典での記載のタマラニッケイを推奨する。

肝臓エキスは、その名称では、医療用医薬品原料であるが、カツオ肝臓の場合は、一般用医薬品（第二類）の原料（レバコール）で、医療用医薬品原料についての精査が重要と考える。

霊芝は、子実体とすれば、食経験より非医と考えられるが、菌糸体の場合、菌糸体による固形培地の分解物や菌糸体の自己消化成分なども含まれ、その主な物質として多糖類、蛋白質、核酸、微量元素、リグニン、リグニンの分解産物であるポリフェノール類などについても考慮する必要がある。従って、菌糸体については、培地も含めて製造方法を考慮して食薬区分を議論する必要があるかもしれない。

Polygonum tinctorium の構成成分は、おもにフラボノイド系のポリフェノール類の配糖体で、さらに一応の食経験と、ラットの急性経口毒性試験の結果を考え合わせると、非医と推定するが、タデであるため、生薬、青黛を製造す

る原料にもなり得ますので、その点について議論が必要と考える。

ソリザヤノキは、oral, mouse で LD50 が 487mg/kg の lapachol 含有について、どう考えるか、議論が必要。

化学物質では、4 物質の照会があり、そのうち ED 治療薬類似物質であるジメチルジチオノルカルボデナフィルについて、その構造からシルデナフィル様の作用を期待して合成された物質と推測され、その構造から容易に Phosphodiesterase 5 阻害活性を持つことが予測できる化合物である。従って、本物質は、処方箋薬であるシルデナフィルに相当する成分であると考えられ、保健衛生上の観点から医薬品成分として規制を行う必要があるものと考えた。

これらの情報は、令和元年7月9日、同9月13日、同12月9日、令和2年2月18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、スペイン産ベルモット等、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) Masada, S., Tuji, G., Arai, R., Uchiyama, N., Demizu, Y., Tsutsumi, T., Abe, Y., Akiyama, H., Hakamatsuka, T., Izutsu, K.-i., Goda, Y. & Okuda, H. Rapid and efficient high-performance liquid chromatography analysis of N-nitrosodimethylamine impurity in valsartan drug substance and its medicines. *Sci. Rep.*, **9**: 11852, doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-48344-5> (2019).

学会発表等

- 1) 合田幸広, 天然物由来, 錠剤, カプセル形状食品の品質保証, 名古屋市立大学薬友会関西支部講演会, 大阪 (2019. 7).
- 2) 合田幸広, 天然物由来, 医薬品, 医薬部外品, 機能性表示食品の品質保証, 岐阜薬科大学第 6 回香粧品健康学セミナー, 岐阜 (2019. 10) .
- 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 (2019. 11) .
- 4) 合田幸広, 天然物製品の品質とメタボロミ

クス, 大阪大学/島津分析イノベーション協働研究所開所記念式記念講演会, 大阪 (2019. 12).

- 5) 生活に即した薬学[レギュラトリーサイエンス]の実践 健康食品の品質とニセ薬の話を中心に, 大阪大学講義, 大阪 (2019. 12).