

厚生労働行政推進調査事業費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業）
分担研究報告書

分担研究課題 食薬区分リストの整備に関する研究

研究代表者 袴塚 高志 国立医薬品食品衛生研究所 生薬部長
研究分担者 丸山 卓郎 国立医薬品食品衛生研究所 生薬部第一室長
研究分担者 内山 奈穂子 国立医薬品食品衛生研究所 生薬部第二室長
研究分担者 辻本 恭 東京農工大学工学部特任助教

非医リストの見直しに関する研究

現行の「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」（非医薬品リスト）の内容について、原材料の基原や使用部位、名称、別名等の項目と共に、含有成分の種類とその毒性、市場流通実態、健康被害情報、食経験等を調べ、エンベリア、カイコウズ、カンレンボク、クジチョウ、ケイコツソウ、コオウレン、ハナビシソウ、ヒヨドリジョウゴ、ヒルガオ、ビンロウジ、ルリヒエンソウについて、「専ら医薬品として使用される成分本質（原材料）リスト」（専ら医薬品リスト）への移行を提案する根拠となり得る資料等について整備した。

研究協力者

合田 幸広 国立医薬品食品衛生研究所副所長
政田 さやか 国立医薬品食品衛生研究所
生薬部主任研究官

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・生活衛生局長通知「医薬品の範囲に関する基準の一部改正について」の別紙）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。

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「専ら医薬品として使用される成分本質（原材料）リスト」（「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・分析が行われ、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 段階の評価が付与された。これらの結果を基礎に、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) された。さらに引き続き、新規に申請のあった成分本質(原材料)や、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が行われている。

一方、従来「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」(「非医薬品リスト」)に収載された品目についての見直しは、「専ら医薬品リスト」と比較して十分ではなく、品目の重複や基原植物の混乱などが指摘されている。これに関して、従前の厚生労働科学研究費補助金(医薬品・医療器機等レギュラトリーサイエンス政策研究事業)「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」(平成 27～29 年度)において、「非医薬品リスト」の見直しが行われ、いくつかの品目について専ら医薬品リストへの移行が提案されている。

さらに、平成 30 年 6 月 13 日公布の「食品衛生法等の一部を改正する法律」(令和 2 年 6 月施行予定)により食品衛生法が改正され、その第八条に「特別の注意を必要とする成分等を含む食品による健康被害情報の届出」について規定されているが、「特別な注意を必要とするものとして厚生労働大臣が指定する成分等」の候補品目選定作業に携わる中で非医薬品リストの精査を行ったところ、指定成分としての指定ではなく、専ら医薬品リストへの移行が望ましいと思われる品目が見出された。そこで、該当する 20 品目のリストとその理由等について、平成 30 年度の本研究事業の研究報告書にまとめた。

今年度は、これらを含む 11 品目について、医薬品の成分本質に関するワーキンググループ(食薬区分 WG)にて、非医リストより専医リストへの移行について審議を受けることとなり、本研究事業においてその審議資料の整備を行ったので、その概要を報告する。

B. 研究方法

平成 30 年度本事業分担研究報告書にて挙げた 20 品目のうち、カイコウズ、カンレンボク、クジチョウ、ハナビシソウ、ヒヨドリジョウゴ、ヒルガオ、ビンロウジ、ルリヒエンソウ、エンベリア、ケイコツソウの 10 品目に、記載漏れしていたコオウレンを加えた 11 品目について、原材料の基原や使用部位、名称、別名等の項目と共に、含有成分の種類とその毒性、化学物質毒性データ総覧(Registry of Toxic Effects of Chemical Substances, RTECS)に収載の毒性データ、市場流通実態、健康被害情報、食経験等を調べ、専医リストへの移行を提案する根拠となる資料を集めた。

(倫理面への配慮)

ヒト由来サンプル及び実験動物を使用しておらず、該当する事由はない。

C. 研究結果及び考察

エンベリア、カイコウズ、カンレンボク、クジチョウ、ケイコツソウ、コオウレン、ハナビシソウ、ヒヨドリジョウゴ、ヒルガオ、ビンロウジ、ルリヒエンソウの 11 品目について、専医リストへの移行を提案する理由等とその根拠となる文献等を表 1 にまとめた。いずれも、エキス及び含有化合物に強い毒性が報告されており、専医への移行が妥当と判断した。

D. 結論

非医薬品リスト(植物由来等)について見直しを行い、専ら医薬品リストへの移行が望ましいと思われる品目について根拠資料等を整備した。今後、本提案をもとに食薬区分リストの見直しが適切に行われることを期待する。

E. 研究発表

1. 学会発表

- 1) Hakamatsuka T. “Adulteration of Health Food Products with Unapproved Drugs in Japan” Western Pacific Regional Forum for the Harmonization of Herbal Medicines (FHH) Sub-Committee 2 Meeting (2019.6.25)
- 2) 袴塚高志, 「医薬品と食品の境界について」, 日本薬学会第66回年会シンポジウム I 「健康食品と生薬に共通する植物素材—有効性と安全性を考える」 (2019.9.22)
- 3) 袴塚高志, 「天然物医薬品の品質管理方法に関する国際調和」, 第48回生薬分析シンポジウム (2019.11.26)
- 4) Hakamatsuka T. “Herbal Good Manufacturing Practice for Assurance of Quality and Safety of Raw Herbal Materials in Japan”, The 11th annual meeting of International Regulatory Cooperation for Herbal Medicines (IRCH) (2019.12.6)

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

表1 非医薬品リストより専ら医薬品リストへの移行が勧められる品目

名称	他名等	部位等	備考	専ら医薬品移行提案の理由等及びその根拠資料
エンベリア		果実		<p>【学名】 <i>Embelia ribes</i> Burm. f. (ヤブコウジ科: Myrsinaceae)</p> <p>【主な成分】 ベンゾキノン誘導体 (エンベリン, エンベリノール, エンベリオール, ビランギン, 2,5-ジヒドロキシ-3-ノニル-1,4-ベンゾキノン, 2,5-ジヒドロキシ-3-ウンデシル 1,4-ベンゾキノン) 等</p> <p>【RTECS データ】 学名での LD データなし 水製エキス由来タブレット: preg Woman po TDLO 80 mg/kg/10days, preg rat po TDLO 2 g/kg/1-5days embelin: po rat preg TDLO 50-250 mg/kg/1-5days</p> <p>【コメント等】 <i>Embelia</i> 属植物の地上部エキス LD50 = 93.7 mg/kg (mouse, i. p.)¹⁾は劇薬相当.</p> <p>【文献等】 1) <i>Indian Journal of Experimental Biology</i>, <u>15</u>, 208 (1977)</p>
カイコウズ		花		<p>【学名】 <i>Erythrina crista-galli</i> Linne (マメ科: Leguminosae)</p> <p>【主な成分】 フラボン (エリクリスタガリン, エリクリスチン, エリスタガリン A~C), アルカロイド (エリソツリン, エリスラチン, エリスラミン, エリスラチノン, エリビシン) 等</p> <p>【RTECS データ】 学名での LD データなし</p> <p>【コメント等】 エリスリナルカロイド類にクラーレ様筋弛緩作用あり. エリスリナルカロイドは花にも含有される²⁾.</p> <p>【文献等】 2) <i>J. Nat. Prod.</i>, <u>50</u>, 1146-1148 (1987)</p>

カンレン ボク	キジュ	果実	<p>【学名】 Camptotheca acuminata Decne. (ヌマミズキ科 : Nyssaceae)</p> <p>【主な成分】 アルカロイド (カンプトテシン, 10-ヒドロキシカンプト テシン, カンプタクマニン), タンニン (カンプトチン A, B, ペンタ-O-メチルフラベラギン酸, 2,8-ジ-O-メチ ルエラグ酸) 等</p> <p>【RTECS データ】 学名での LD データなし</p> <p>【コメント等】 多数のアルカロイドを含有し³⁾, 特に, camptothecin は 抗がん剤, イリノテカン開発の元となった化合物であ る.</p> <p>【文献等】 3) Chem Pharm Bull, <u>53</u>, 1355 (2005)</p>
クジチヨ ウ		全草	<p>【学名】 Corydalis bungeana Turcz. (ケシ科 : Papaveraceae)</p> <p>【主な成分】 フラボン (ケンフェロール-3-O-ビシノシド, ケルセチン 3-O-ビシノシル-7-O-β-D-グルコピラノシド), アルカ ロイド (プロトポン, コリノリン, イソコリノリン, ブ ンゲアニン) 等</p> <p>【RTECS データ】 学名での LD データなし</p> <p>corydinine = protopine: LD50 = 482 mg/kg (i.p., mouse), 237 mg/kg (oral, guinea pig)</p> <p>stylophine: LD50 = 368 mg/kg (i.p., mouse)</p> <p>近縁種エンゴサク (C. turtschaninovii) : LD50 = 100g/kg (mouse, p.o.)</p> <p>【コメント等】 食用の記録はなく, 多数の毒性の強いアルカロイドを含 有する.</p>
ケイコツ ソウ		全草 →全 木	<p>【学名】 Abrus fruticulosus Wall. (マメ科 : Leguminosae)</p> <p>【主な成分】 プロトカテキュ酸, アブリン A, B, コリン, ステロイ ド, フラボノイド等</p> <p>【RTECS データ】</p>

			<p>ケイコツソウエキス: LD50 = 1g/kg マウス i. p. ⁴⁾ (Ref : Indian Journal of Experimental Biology 22, 487, 1984) abrin : LD50 = 2.83 ug/kg (mouse i. p.), 0.5 ug/kg (mouse i. v.), 0.05 ug/kg (rabbit i. v.)</p> <p>【コメント等】 猛毒タンパク質 abrin 含有. ただし, abrin は加熱により 分解される.</p> <p>【文献等】 4) Indian Journal of Experimental Biology, <u>22</u>, 487 (1984)</p>
コオウレ ン	Picror hiza kurroo a/Picr orhiza scroph ularii flora	茎・ 根茎	<p>【学名】 Picrorhiza kurrooa Royle (ゴマノハグサ科 : Scrophulariaceae)</p> <p>【主な成分】 イリドイド (ピクロシド I ~ III, クチコシド), トリテ ルペン (ククルビタシン B, 2, 3, 16, 20, 25-ペンタヒドロ キシククルビタ-5-エン-22-オン), トリテルペンサポニ ン (2, 3, 16, 20, 25-ペンタヒドロキシククルビタ-5, 23-ジ エン-11, 22-ジオン 2-O-β-D-グルコピラノシド) 等</p> <p>【RTECS データ】 学名での LD データなし cucurbitacin A : LD50=1.2mg/kg mouse i. p. cucurbitacin B : LD50=14mg/kg mouse p. o. cucurbitacin D : LD50=5mg/kg mouse p. o. cucurbitacin E glycoside : 40mg/kg mouse p. o. cucurbitacin E : 340mg/kg mouse p. o. cucurbitacin I hydrate : (ICLo のみ)</p> <p>【コメント等】 強力な毒性を持つククルビタシン含有.</p>
ハナビシ ソウ		全草	<p>【学名】 Eschscholzia californica Cham. (ケシ科 : Papaveraceae)</p> <p>【主な成分】 アルカロイド (カリフォルニジン, カリアチン, マクラピ ン, クリルビン, セレリトリン, ケリスリン, ケリルチ ン, サンギナリン) 等</p> <p>【RTECS データ】 学名での LD データなし</p>

				<p>【コメント等】 強力な毒性を持つベンジルイソキノリンアルカロイド類を多数含有⁵⁾。中枢神経作用がありマリファナの代用にも使用される。</p> <p>【文献等】 5) Indo American Journal of Pharmaceutical Sciences, <u>4</u>, 257-263 (2017).</p>
ヒヨドリ ジョウゴ	ハクエイ/ ハクモウ トウ	全草		<p>【学名】 Solanum lyratum Thunb. (ナス科 : Solanaceae)</p> <p>【主な成分】 アルカロイド(ソラヌムアルカロイド SL-c, SL-d, ソラリラチン A, B), ステロイド(フロスト-5-エン-3, 22, 26-トリオール), セスキテルペン(リラトール A~D), カテキン誘導体(リラチン A~C) 等</p> <p>【RTECS データ】 学名での LD データなし</p> <p>【コメント等】 強力な毒性を持つアルカロイド類を含有。</p>
ヒルガオ		全草		<p>【学名】 Calystegia japonica Choisy (ヒルガオ科 : Convolvulaceae)</p> <p>【主な成分】 フラボン(トリホリン, ケンフェロール 3-0-α-L-ラムンピラノシド, ケンフェロール 3-0-β-D-グルコピラノシド, ケルセチン 3, 7-ジ-0-β-D-グルコピラノシド) 等</p> <p>【RTECS データ】 学名での LD データなし</p> <p>【コメント等】 強力な毒性を持つトロパンアルカロイド (calystegines) 含有。⁶⁾</p> <p>【文献等】 6) Phytochemistry, <u>57</u>, 721-726 (2001).</p>
ビンロウ ジ	ビンロウ	種子	果皮は「医」	<p>【学名】 Areca catechu Linne (ヤシ科 : Palmae)</p> <p>【主な成分】 アルカロイド(アレコリン, アレカイジン, グバシン, グバコリン), 脂肪酸(ラウリン酸, ミリスチン酸, オレイン酸, パルミチン酸, ステアリン酸, カプリン酸), ステ</p>

			<p>ロール類(ジオスゲニン, クリプトゲニン, β-シトステロール)等</p> <p>【RTECS データ】</p> <p>ビンロウジエキス: LD50=681mg/kg マウス i.p. ⁷⁾ arecoline の LD50=40 mg/kg (rat, i.p.)⁸⁾</p> <p>【コメント等】</p> <p>アレコリン及びその塩類は, 薬機法が定める毒薬に相当.</p> <p>【文献等】</p> <p>7) Indian journal of experimental biology, <u>18</u>, 594-606(1980). 8) Biochemical Journal, <u>113</u>, 123-30 (1969).</p>
ルリヒエ ンソウ	ラーク スパー	全草	<p>【学名】</p> <p>Consolida regalis Gray(キンポウゲ科: Ranunculaceae)</p> <p>【主な成分】</p> <p>アルカロイド(コレパニン, パニクリン, パニクラチン, レガリン), オクタデカン酸, ヘキサデカン酸等</p> <p>【RTECS データ】</p> <p>ビンロウジエキス: LD50=681mg/kg マウス i.p. ⁷⁾ arecoline の LD50=40 mg/kg (rat, i.p.)⁸⁾</p> <p>【コメント等】</p> <p>トリカブトに似た生理活性強いジテルペンアルカロイド含有^{9, 10)}.</p> <p>【文献等】</p> <p>9) Journal of the American Chemical Society, <u>69</u>, 2010-4 (1947). 10) Journal of the American Pharmaceutical Association, <u>13</u>, 696-702 (1924).</p>