

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

「専ら医薬品」たる成分本質の判断のための調査・分析及び
食薬区分リストの整備に関する研究
(21KC2001)

令和4年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 伊藤 美千穂

令和5(2023)年5月

目 次

I.	総括研究報告書	
	「専ら医薬品」たる成分本質の判断のための調査・分析及び食薬区分リストの整備に関する研究	
	伊藤 美千穂（国立医薬品食品衛生研究所生薬部）	1
II.	分担研究報告書	
A.	<u>食薬区分の判断に関する検討</u>	
1.	食薬区分の判断に関する検討	
	伊藤 美千穂（国立医薬品食品衛生研究所生薬部） /	3
	袴塚 高志（日本薬科大学薬学部） /	
	大塚 英昭（安田女子大学薬学部）	
B.	<u>グレーズーンの植物体に関する研究</u>	
2.	ツツジ科スノキ属ギイマの成分研究	
	大塚 英昭（安田女子大学薬学部）	9
3.	ツルニチニチソウ中のインドールアルカロイド含量に関する研究	
	政田 さやか（国立医薬品食品衛生研究所生薬部）	17
4.	キニーネ産生植物のアルカロイド成分に関する調査研究	
	政田 さやか（国立医薬品食品衛生研究所生薬部）	27
C.	<u>諸外国における食薬区分制度に関する研究</u>	
5.	諸外国における食薬区分制度に関する研究	
	登田 美桜（国立医薬品食品衛生研究所安全情報部）	43
D.	<u>食薬区分リストの整備に関する研究</u>	
6.	成分本質(原材料)の分類変更に関する調査(1)ハクトウスギ	
	内山 奈穂子（国立医薬品食品衛生研究所生薬部）	59
7.	成分本質(原材料)の分類変更に関する調査(2)コウトウスギ	
	内山 奈穂子（国立医薬品食品衛生研究所生薬部）	77
8.	成分本質(原材料)の分類変更に関する調査(3)ウンナンコウトウスギ	
	内山 奈穂子（国立医薬品食品衛生研究所生薬部）	111
III.	研究成果の刊行に関する一覧表	143

「専ら医薬品」たる成分本質の判断のための調査・分析及び
食薬区分リストの整備に関する研究

研究代表者 伊藤 美千穂 国立医薬品食品衛生研究所 生薬部長

研究要旨

無承認無許可医薬品は、医薬品としての承認や許可が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、これらの流通により、適正な医療機会の喪失等、様々な健康被害が予想される為、医薬品医療機器等法により、その製造、販売、授与、広告が禁止されている。本研究は、専ら医薬品たる成分本質を適切に判断するための調査・分析を行い、また、既存の例示リストの見直し・整備を行うことで、無承認無許可医薬品の流通を防止し、国民の健康と安全を確保する目的で行われる。

本年度は、専ら医薬品リストに例示される成分であるかどうか、依頼のあった天然物由来の4品目及び化学物質2品目について成分本質について文献調査等を行った。区分リストの整備としては、非医リストの全品目について、相当する学名についての検討を行った。グレーゾーンの植物体に関する研究では、ギイマ、キニーネ産生植物、ツルニチニチソウについて、それぞれ成分研究を行った。諸外国における食薬区分制度に関する研究では、米国の制度について調査した。

研究分担者

袴塚 高志 日本薬科大学薬学部教授
大塚 英昭 安田女子大学薬学部教授
内山 奈穂子 国立医薬品食品衛生研究所
生薬部第二室長
政田 さやか 国立医薬品食品衛生研究所
生薬部第一室長
登田 美桜 国立医薬品食品衛生研究所
安全情報部第三室長

A. 研究目的

人が経口的に服用する物について医薬品に該当するか否かの判断は、薬機法に照らして行われるが、その判断に資するよう、「無承認無許可医薬品の指導取締りについて（昭和46年6月1日薬発第476号）」（46通知）において「医薬品の範囲に関する基準」が示され、その例示が「専ら医薬品として使用される成分本質（原材料）リスト（専

医リスト）」及び「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（非医リスト）」に掲げられている。本研究の目的は、専ら医薬品たる成分本質を適切に判断するための調査・分析を行い、また、既存の例示リストの見直し・整備を行うことで、無承認無許可医薬品の流通を防止し、国民の健康と安全を確保することである。この目的に資する研究として、

医薬品・非医薬品の区分を考える際にその境界領域（グレーゾーン）に分類されると予想される成分本質について、成分研究と文献調査の両面からアプローチする検討を行う。また、いわゆる健康食品に類するものは、日本に限らず世界中で販売されており、医薬品・非医薬品の分類については、海外での規制方法等を参考にすることも、有用な検討方法のひとつと考えられるため、特に欧米諸国における食薬区分制度について調査する。

B. 研究方法

食薬区分では、その名称で規定される成分本質がどれであるのかを特定すること、またその成分本質についての安全性に関するデータや食経験についての情報等が重要な検討材料となる。各分担研究者は、それぞれの研究対象について、各種の文献、公定書やデータベースなどから情報を抽出してとりまとめ、検討材料とした。グレーゾーンの成分本質についての研究では、文献調査に加えて、必要に応じて LC-MS や NMR 等を用いた成分研究を実施した。

C. 研究結果

Quinine, Quinidine, Hydroquinidin, Quinoline, Cinchonidine に毒性情報があり、いずれも強い毒性を有していた (表 2~6)。

D. 考察

医薬品成分である quinine と quinidine を産生する植物は、アカキナノキ以外にも *Cinchona* 属 3 種と *Ciliosemina pedunculata* が報告されており、いずれも同様のアルカロイド成分を含有することから専ら医薬品リストの植物種を拡大することが望ましいと考えられた。今回、対象となるキニーネ産生植物種を特定し、それぞれのアルカロイド成分を調査することにより、先行研究である厚生労働科学研究費補助金（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）「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」（平成 16~18 年度）の提案を支持するデータが得られた。

E. 結論

専ら医薬品リストに例示される成分であるかどうか、依頼のあった成分本質について文献調査等を行った結果、天然物由来の 4 品目（うち 3 品目は再検討）及び化学物質 2 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）での議論が必要と考えられ、WG へ調査結果を提出した。区分リストの整備としては、非医リストの全品目について、相当する学名についての検討を開始し、リスト見直しの素案を作成した。グレーゾーンの植物体に関する研究では、沖縄地方に分布するツツジ科スノキ属ギイマ、アカネ科キンコナ属及びレミジア属植物 8 種、キョウチクトウ科ビンカ属ツルニチニチソウについてそれぞれ成分研究を行い、アルカロイド成分を含むアカキナノキ近縁種、またツルニチニチソウについては、現状では専ら医薬品リストに例示されていないものの、リスト中にあがっている植物と同様の成分種、成分含量であることが判明した。諸外国における食薬区分制度に関する研究では、米国の制度と日本の専ら医非医リストを比較検討したが、その成分本質が医療目的で効果効能を謳っていれば米国では植物薬として扱われている可能性が高く、それ以外は食品に分類され、特にダイエタリーサプリメントとして扱われる可能性が高いものの、使用許可があるものに相当するかどうかは、あらゆる方面から丁寧に調べなければ判別できないと結論された。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

分担研究報告書

食薬区分の判断に関する検討

研究分担者 伊藤 美千穂 国立医薬品食品衛生研究所生薬部長

研究分担者 袴塚 高志 日本薬科大学薬学部教授

研究分担者 大塚 英昭 安田女子大薬学部教授

研究要旨

「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、依頼のあった天然由来 4 品目（うち 3 品目は再検討）及び化学物質 2 品目の本質について文献調査等を行った。その結果、6 品目すべて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、その旨を調査結果・考察とともに報告した。

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:令和 2 年 3 月 31 日薬生発 0331 第 33 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」)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。なお、従来、本基準に別添として付されていた「専ら医薬品として使用される成分本質（原材料）リスト」（専医リスト）及び「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」（非医リスト）は、新たに発出された令和 2 年 3 月 31 日薬生監麻発 0331 第 9 号、厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課長通知「食薬区分における成分本質（原材料）の取扱いの例示」（例示通知）の別添として付されることとなり、その最新の改正は、令和 5 年 2 月 17 日薬生監麻発 0217 第 1 号、厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課長通知「食薬区分における成分本質（原材料）の取扱いの例示の一部改正について」となる。

本研究では、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（18 局）
- 2：日本薬局方外生薬規格 2022
- 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、Wiley
- 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 2020

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 15 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 に収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 等に収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。

なお、②の学名については、既にリストに例示されている成分本質の学名についての検討を別グループで行ったため、そちらでの検討課題とした。

C. 研究結果

以下に述べる天然物 4 件(うち、新規 1 件)、化学物質等 2 件の調査依頼があった。

- ・天然物:イチイ、インドハマユウ(新規)、コウトウスギ、スイギユウカク、
- ・化学物質等: Nフェニルプロポキシフェニルカルボデナフィル(新規)、ビンポセチン(新規)

インドハマユウ

ヒガンバナ科 *Crinum latifolium* Linn. の葉部が検討対象である。

当該成分本質には、多数のアルカロイド(Hippadine、Lycorine、Hippeastrine 等)の含有が知られているが、参考文献によれば、葉以外の部位にもこれらアルカロイド成分が含有されている。このうち Lycorine の LD50 は 230 mg/kg (マウス、経口)、145 mg/kg (マウス、皮下)であり、劇薬に相当する。また、同じヒガンバナ科のセキサン(ヒガンバナの鱗茎)、ユキノハナ属(オオユキノハナ、ユキノハナの鱗茎)が専ら医に分類されている。

日本国内では、医薬品としての使用実績、食経験ともに無い。海外では、ベトナムで、前立腺肥大症および随伴する諸症状の緩和、子宮筋腫治療薬として医薬品の承認がある。また多数の地域で民間薬的利用があり、インドなどのアジア地域等で主に葉と鱗茎部分が抗前立腺肥大、鎮痛、抗腫瘍、抗脱力感などに対して用いられている。アメリカやベトナムでは前立腺への医薬品的効果を標榜する健康食品が販売されている。

当該成分本質の乾燥粉末の LD50 は、49.7 g/kg (マウス、経口)であるが、ヒト臨床試験で 189 名の前立腺肥大症患者が、インドハマユウ 2 g/day を 60 日間経口服用したところ、蕁麻疹やかゆみを伴う発疹(2名)、胃腸不良(17名)、めまい(5名)などの有害事象が生じたという報告があった。

Nフェニルプロポキシフェニルカルボデナフィル

国内外で承認されている既存の勃起不全改善薬であるシルデナフィルと類似の化学構造を持つ。シルデナフィルより強い PDE5

阻害活性を有することが構造、阻害活性試験結果の資料から、明らかである。

ビンポセチン

ヒメツルニチニチソウ (*Vinca minor* L.) に含まれる Vincamine 等から有機合成の手法で変換して得られる化合物である。2022年時点、植物から検出されていない。慢性脳循環障害による諸症状の改善に対する医薬品として使用されていた (15mg/日) が、平成 13 年に承認整理された。平成 7 年度再評価時の副作用としては、発疹、蕁麻疹、掻痒、黄疸、肝機能検査値異常、頭痛、眠気、めまい、患側肢のしびれ感、脱力感増強、悪心・嘔吐、食欲不振、腹痛、下痢、顔面紅潮、のぼせ感、白血球減少、BUN 上昇、倦怠感等。また、動物実験 (ラット、ウサギ) で胎児死亡、流産等の胎児毒性が報告されているので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこととされている。また、平成 30 年、医師の処方せん又は指示によらない個人の自己使用によって健康被害や乱用につながるおそれが高いと考えられる成分として、ビンポセチンを含む、海外で販売されている製品については、海外からの入国者が国内滞在中の自己の治療のために携帯して輸入する場合を除いて、数量に関わらず、あらかじめ医薬品医療機器等法に基づく輸入確認をしない限り、一般の個人による輸入は認めないことにしている。海外では、欧州において、欧州薬局方に収載され、中枢神経系の循環障害に伴う精神・神経疾患の改善、脳循環障害に伴う認知機能障害の改善に対する医薬品として用いられている。メキシコにおいて、脳血管・認知機能障害に対する医薬品として用いられている。韓国では、ビン

ポセチンは商品に使用が禁止された医薬品成分である。

LD50 は、資料によって値が異なっている。

LD50: マウス (雄) (経口) 1,130 mg/kg、マウス (雄) (静脈内) 45 mg/kg[劇]、マウス (雄) (腹腔内) 131 mg/kg、マウス (雌) (経口) 1,100 mg/kg、マウス (雌) (静脈内) 62 mg/kg[劇]、マウス (雌) (腹腔内) 117 mg/kg、ラット (雄) (経口) 830 mg/kg、ラット (雄) (静脈内) 32 mg/kg[劇]、ラット (雄) (腹腔内) 119 mg/kg、ラット (雌) (経口) 960 mg/kg、ラット (雌) (静脈内) 40 mg/kg[劇]、ラット (雌) (腹腔内) 120 mg/kg。

LD50 : マウス (経口) 534 mg/kg、マウス (静脈内) 45-58.7 mg/kg [劇薬相当]、マウス (腹腔内) 117-240 mg/kg、ラット (経口) 503 mg/kg、ラット (静脈内) 32-42.6 mg/kg [劇薬相当]、ラット (腹腔内) 119-133.8 mg/kg。

日本での食経験の報告はなく、海外では、アメリカにおいて、脳機能改善、体重減少、活力増加、認知機能向上を目的としたサプリメントとして利用されている (1日あたり 1~30mg の製品が流通)。FDA は 2019 年に生殖毒性の懸念があるため妊婦又は妊娠の可能性のある女性に対してビンポセチンを摂取しないよう警告している。

健康被害情報としては、73 歳男性がビンポセチン製剤 (15 mg/日) 摂取開始 50 日後に発熱を呈し、無顆粒球症と診断された例がある。

スイギュウカク

前年度の検討で、専ら医薬品成分本質とすることが示唆されていたが、国内の使用実態を調査して検討を加える必要があるとし

て、追加調査の対象となった。調査の結果、スイギュウカクの医薬品としての使用実態はほとんどないことが明らかとなった。

コウトウスギ

パブリックコメントでコウトウスギに対して提出された意見等に基づき、当該成分本質の流通状況等をもって食経験はないという判断でよいか、調査・検討した。コウトウスギについての利用や販売は、健康食品としての限られたものであると考察された。

イチイ

令和4年9月現在の例示リストでは、イチイは部位によって異なる分類がなされており、「枝、心材、葉」は専ら医薬品成分本質、「果実」は非医薬品成分本質と分類されていた。しかし、イチイは裸子植物であり、子房を持たないことから真正果実は存在しないため、「果実」ではなく「仮種皮」又は「種子」とすることが適切であると考えられた。加えて、文献調査から、イチイの部位ごとの **paclitaxel** 含有量は、樹皮(246.9)、葉(225.1)、種子(211.4)、枝(92.8)、心材(13.4)、仮種皮(3.8) $\mu\text{g/g}$ であり、種子や仮種皮にも毒性の強い **paxlitaxel** が含まれていることが判明した。

D. 結論

インドハマユウは、含有成分のアルカロイドである **Lycorine** が劇薬に相当し、毒性が高い。また、ベトナムでは医薬品としての使用実績があるため、インドハマユウは「専ら医薬品成分」とすべきと考えられた。さらに、インドハマユウは葉だけではなく、他の部位にも **Lycorine** や **Hippadine** などの多様なアルカロイドを含有しているため、使用部位は申請のあった「葉」ではなく、

「全草」とすることが適切と考察された。

N-フェニルプロポキシフェニルカルボゲナフィルは国内外で承認されている勃起不全改善薬シルデナフィルと類似の化学構造を持ち、シルデナフィルより強い **PDE5** 阻害活性を有することから、「専ら医薬品成分」であると考察された。

ビンポセチンは、過去には国内外で医薬品として使用されていた。アメリカではサプリメントとして利用されているが、国内において食経験は乏しい。また、現在、医師の処方せん又は指示によらない個人の自己使用によって健康被害や乱用につながるおそれが高いと考えられる成分として、薬機法に基づく輸入確認を受けない限り一般の個人による輸入は認められていない。以上のことから、「専ら医薬品として使用される成分本質(原材料)」と判断することが妥当であると考察された。

スイギュウカクは、日本国内で食品としての流通もなく、医薬品としての使用実態もほとんどないため、専ら医薬品成分本質としても流通に及ぼす影響は小さいと考察された。

イチイの「果実」が非医薬品と判断されていたが、イチイは裸子植物であり、子房を持たないことから真正果実は存在しないため、「果実」ではなく「仮種皮」又は「種子」とすることが適切であると考えられた。さらに、イチイの種子および仮種皮は、**paclitaxel** を含有するため、専ら医薬品成分本質とすべきと考察された。仮種皮については、食経験はあるものの、食品としての流通は現時点でなく、専ら医と判断しても社会的影響が小さいと考えるられた。その結果、部位は「全草」とされることが適

切と考察された。

E. 研究発表

該当なし

F. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

分担研究報告書

グレーズーンの植物体に関する研究

ツツジ科スノキ属ギイマの成分研究

分担研究者 大塚 英昭 安田女子大薬学部 教授

研究要旨

ツツジは本邦で広く植栽されている園芸植物である。またブルーベリーの基原植物アメリカスノキはツツジ科スノキ属であり、その果実は生食またはジャム等加工されている。しかしながら本科の植物であるハナヒリノキの全草には神経毒となるグラヤノトキシン類(図1)、アセビにはアセボトキン(=グラヤノトキシンI)などの毒成分が含まれている。観賞用のシャクナゲにも同様の成分が含有されている。ギイマ(ギーマ)は奄美大島、沖縄本島台湾に分布するツツジ科植物である。葉は互生しギイマの実は秋に黒熟し、甘酸っぱくて美味しいとされ果実酒等に用いられる。ギイマ(*Vaccinium wrightii*)はスノキ属であるので一応安全とは思われるが、ツツジ科植物であるので、その成分を検討することとした。

研究協力者名

広島大学 教授 松浪勝義

安田女子大学 教授 稲垣昌宣、助教 川上 晋

A. 研究目的

ギイマ(*Vaccinium wrightii* A. Gray.)はツツジ科スノキ属の植物で奄美大島、沖縄および台湾の亜熱帯地方に分布する低木で、高さ約3mである(図1)[1]。葉は互生し、長さ約2~5cmで楕円形、革質で縁にかすかに鈍い鋸歯がある。総状花序に10個ほどの花をつけ、花冠は鐘状で紅白色を

帯び、長さは約5mmである。液果は紫褐色に熟し、径は約5mmである。液果は甘酸っぱく美味であり果実酒などに加工される。

しかしツツジ科の植物の多くに神経に毒性を示す多環性ジテルペン類の含有が報告されており、本年度の研究ではギイマの葉に同様の成分が含有されるかを精査をす

ることを目的とした。



写真1 ギイマの葉



写真2 ギイマの未熟実

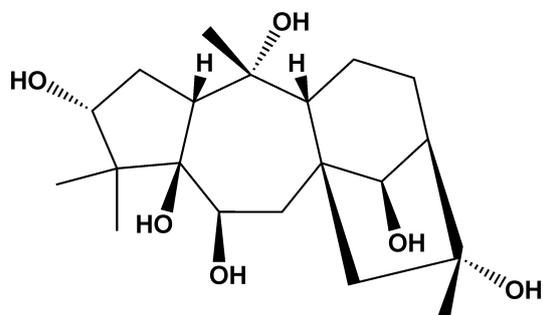


図1 Grayanotoxin I (=Asebotoxin)

B. 研究方法

沖縄県国頭郡で採集したギイマの葉 (9.69 kg) MeOH で抽出し、濃縮残渣を

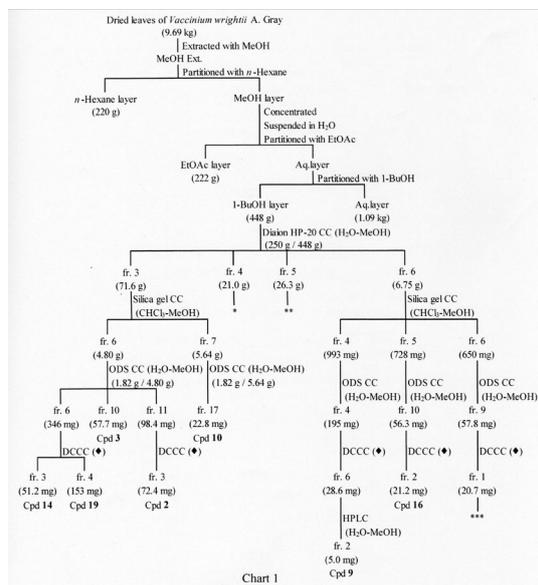


Chart 1

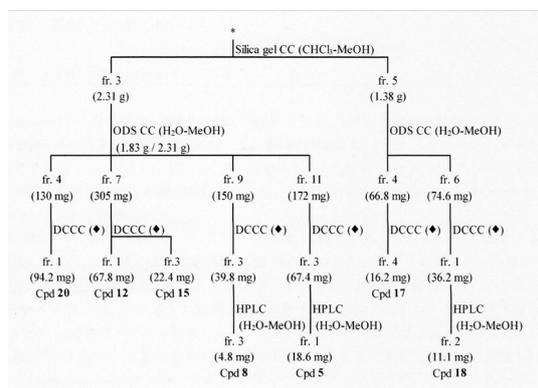
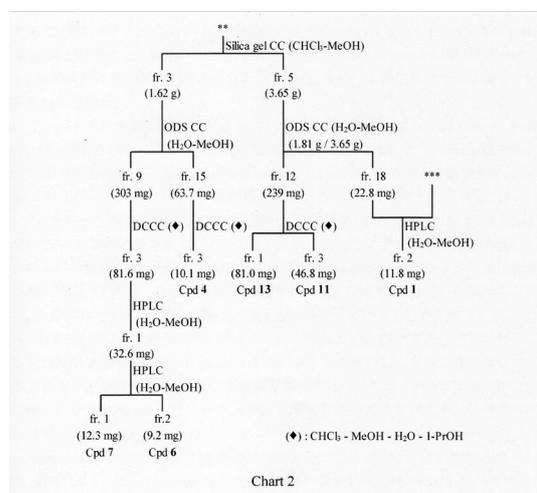


Chart 2



水に懸濁して、EtOAc で分配して EtOAc 可溶画分と水可溶画分を得た。水画分はさらに 1-BuOH と分配して 1-BuOH 画分を 448 g 得た。1-BuOH 画分を順相、逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィー、液滴向流クロマトグラフィー(DCCC)、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)で精製して 20 種の化合物を得た(Chart 2)。

C. 研究結果

化合物 1~9 は文献未記載の化合物であった。化合物 10~20 は既知化合物であり、核磁気共鳴スペクトルを中心とする、機器分析によって、quercetin 3-*O*-rutinoside (10)、quercetin 3-*O*- α -L-rhamonopyranoside (11)、taxifolin 3-*O*- β -D-xylopyranoside (12)、kaempferol 3-*O*-rutinoside (13)、(3*S*,5*R*,6*R*,7*E*,9*S*)-megastigman-7-ene-3,5,6,9-tetrol 3-*O*- β -D-glucopyranoside (14)、macangaside D (15)、nigaichigoside F1 (16)、(+)-lyoniresin-4'-yl β -glucopyranoside (17)、1-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-2-[4(3-hydroxypropyl)-2-hydroxyphenoxy]-1,3-propanediol (18)、chlorogenic acid (19)、neochlorogenic acid methyl ester (20)と構造を決定した。

化合物 1 は比旋光度 $[\alpha]_D -7.6$ を示す無色粉末として得られた。赤外線吸収スペクトルにおいて二重結合 (1650 cm^{-1}) に由来する吸収が認められ、高分解能質量分析の結果、その分子式は $C_{26}H_{50}O_{10}$ と決定された。NMR スペクトルにおいて4つのメチル基、8つのメチレン基、1つの酸素原子を有するメチレン基、1つの酸素原子を有する二級炭素と1つの酸素原子を有する三級炭素、エキソサイクリックな二重結合と

もに β -D-glucopyranoside に由来するシグナルが観測された。高分解能質量分析から不飽和度は2であり、グルコースとエキソメチレンを除く炭素は直鎖であることが示唆された。これらの官能基の結合性を ^1H - ^1H COSY と HMBC スペクトルで解析し、図2の構造を有すると結論した。

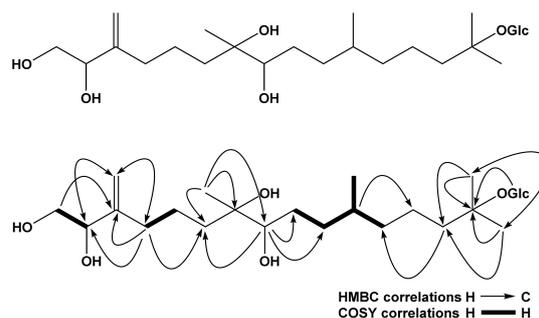


図2 化合物 2 の構造と 2次元解析の結果

三級水酸基その他の三か所の不斉炭素の絶対配置は決定に至っていない。

化合物 2 ($[\alpha]_D -13.6$) と 3 ($[\alpha]_D -1.72$) の分子式は高分解能質量分析ではいずれも $C_{24}H_{48}O_{10}$ であり、化合物 1 より二個減炭している。NMR スペクトルにおいて両化合物は同じ官能基を有し β -D-glucopyranoside に由来するシグナルが認められることとより、残りの炭素は直鎖状であることが示唆された。これらの官能基の結合性を ^1H - ^1H COSY と HMBC スペクトルで解析し、図3の構造を有するとの結論に達した。

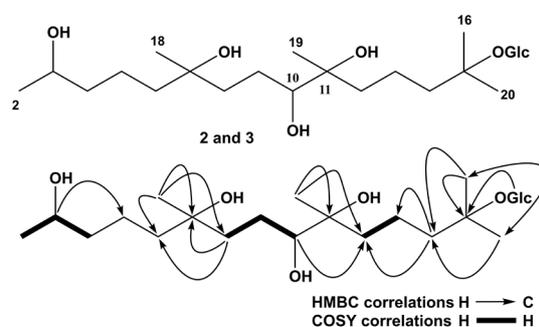


図3 化合物 2 と 3 の構造と、二次元相関図
化合物 2 と 3 の ^{13}C -NMR スペクトルを比

較すると極めて類似しており、ほぼ同一物質と見做してもよいほどである。しかし、キラル中心を有さない担体のカラムで分離されているので明らかに異なる化合物である。4つの不飽和炭素の絶対配置の異なるジアステレオマーであると思われるが、それらの絶対配置の決定には至っていない。

化合物 **4** ($[\alpha]_D -14.3$) は無色粉末としてえられ、その分子式は $C_{24}H_{44}O_9$ であった。赤外線吸収スペクトルにおいてケトン基に由来する強い吸収 (1709 cm^{-1}) が認められた。NMR スペクトルでは β -glucopyranoside に由来する6本のシグナル以外に5本のメチル基、8本のメチレン基、酸素官能基を有する二級炭素、2本の酸素官能基を有する三級炭素並びにケトン基に由来するシグナルが観測された。分子式の要求する不飽和度から1個の環状構造の存在が示唆された。二次元スペクトルの解析から図4の構造を有すると結論された。

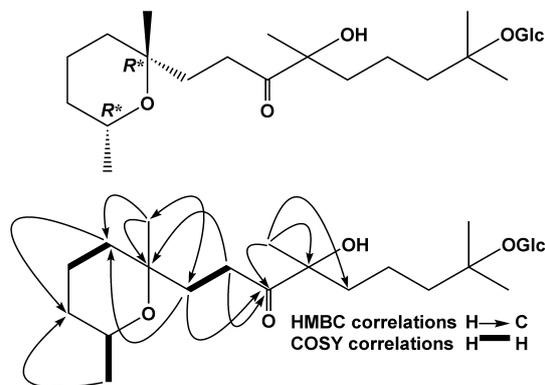


図4 化合物 **4** の構造と、二次元相関図

環構造部の相対配置は位相検波型 NOE スペクトルを解析して決定した(図5)。側鎖部はエカトリアル配置をしており、環上のメチル基もエカトリアル配置であった。よって側鎖結合部のメチルはアキシヤル位であった。絶対構造の決定には至らなかった。

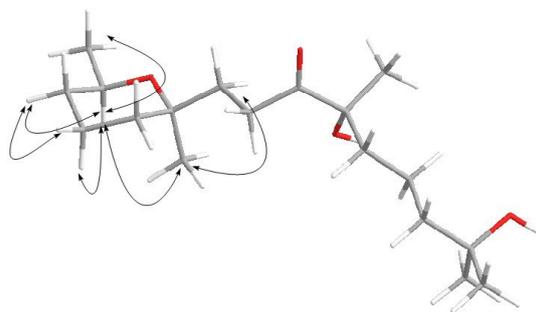


図5 化合物 **4** の NOESY 相関図

化合物 **5** ($[\alpha]_D -7.0$) , **6** ($[\alpha]_D -8.0$) の分子式は同じであり ($C_{24}H_{44}O_{10}$)、化合物 **4** より酸素原子を1つ多く有していた。NMR スペクトルを化合物 **4** と比較すると側鎖部は同一であり、環上に水酸基を有している推定された。そこで二次元スペクトルを検討、水酸基の位置を図6に示す様に決定した。両化合物の環状部の ^{13}C -NMR データには有意の差が認められ、三か所が存在する不斉炭素の立体配置が異なると思われる、このことを NOE スペクトルを用いて明らかにした。

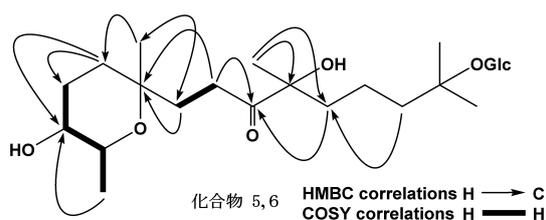
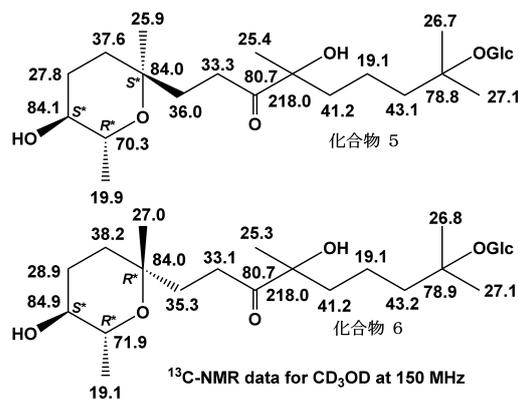


図6 化合物 **5** と **6** の構造と ^{13}C -NMR スペクトルデータおよび二次元相関図

化合物5では3位のアキシャル水素と7位の水素に相関が見られることより側鎖はアキシャル位に、化合物6では3位のアキシャル水素と18位のメチル基と相関が見られることより18位メチルはアキシャル位であることが明らかになった。3位の水素と4位の水素の結合定数はアキシャル同士としてはやや小さく、それぞれ6 Hz および7 Hz であることより6員環はやや椅子型から少々歪んだ構造を採っていると思われる(図7)。

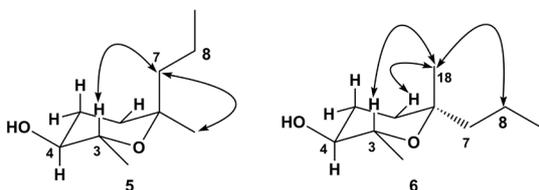


図7 化合物5と6のNOE相関図

化合物7 ($[\alpha]_D -13.6$) は無色粉末として得られ、高分解能質量分析の要求する分子式は前化合物と同様 $C_{24}H_{44}O_{10}$ で、その不飽和度は3であった。 ^{13}C -NMR スペクトルにおいて、8位から20位の炭素は化合物4~6と同様な値を示し、18位メチルを含む2位から7位の部分が6員環構造である6, 7と類似していたが3, 5, 6位に微妙な差異がみられた。位相検波型NOEスペクトルを測定し検討した結果、18位メチルと4位の水素の間に相関がみられたことより、2位から7位は5員環を形成しておると判断され、図7の構造であると結論された。同時に同相関により相対配置も図のような結論で間違いないと判断された。化合物1~7のグルコースに関しては酸加水分解後、旋光度検出器装備のHPLCで分析した結果、D-体であると決定した。化合物1~7まで水酸基の結合した3級不整炭素が存在し絶対構造の決定は不可能に近く

く、よってその他の不整炭素も全体構造の決定には至らなく、相対配置までの決定である。

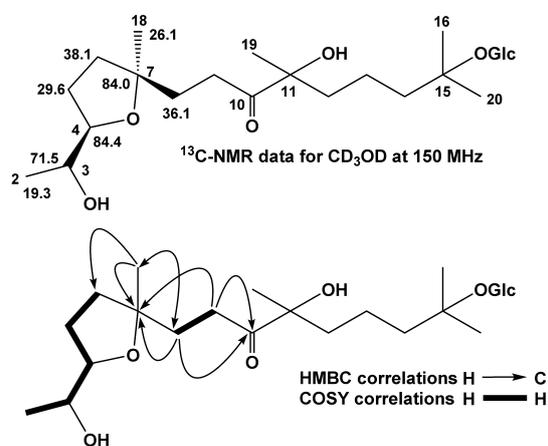


図7 化合物7の構造と二次元相関図

化合物8は ($[\alpha]_D -33.2$) 無色粉末として得られ、高分解能質量分析により分子式は $C_{25}H_{34}O_{11}$ と決定された。構成糖は ^{13}C -NMR スペクトル (δ_C 105.4, 74.9, 77.7, 71.2, 66.9) よりキシロースと予想された。酸加水分解後、旋光度検出器装備のHPLCで分析した結果、移動度からキシロース断定し、その絶対構造はD-体である判明した。

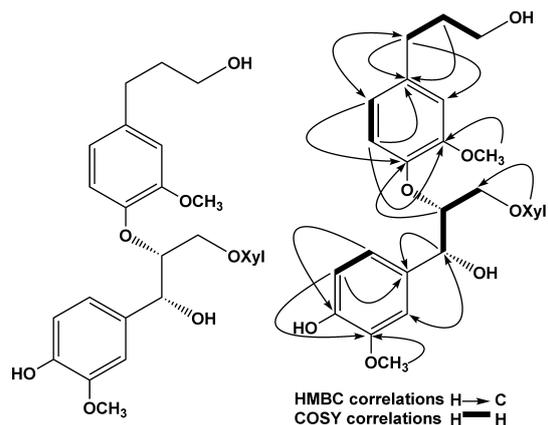


図8 化合物8の構造と二次元相関図

^{13}C -NMR スペクトルにおいて12本の芳香環に由来するシグナル、二つのメチレン基、二つの2級水酸基を有する炭素、二つの1級水酸基を有する炭素および2つのメ

トキシ基に由来するシグナルが観測された。¹H-NMR スペクトルでは2組の ABX 型に結合した芳香族水素シグナル、2つの水酸基を有するメチン基および2つの一級水酸基を有するメチレンシグナルが観測され、これらのことを勘案すると C₆-C₃ の二量体すなわちネオリグナンであると推定した。¹H-¹H COSY および HMBC スペクトルを解析すると図8の構造を有することが判明した。化合物8を加水分解して得られた8aの7位と8位の結合定数が8Hzであることから、7位、8位の相対配置をエリトロと決定した[2]。さらに円偏光二色性スペクトルより、236 nm に負のコットン効果がみられたことより、7位、8位の絶対配置を7*R*,8*R*と決定した[2]。

化合物9 ([α]_D -19.9) は無色粉末として得られ、高分解能質量分析により分子式はC₂₆H₃₆O₁₂と決定された。構成糖は¹³C-NMR スペクトルよりキシロースと判断された。さらに炭素六個分の対称芳香環のシグナルおよび芳香環に由来する芳香環シグナルが6本観測され、残りの炭素はメチレン基が3本、2級水酸基を有する炭素が1本、一級水酸基を有する炭素が2本観測された。対称置換芳香環にプロピル側鎖が結合していることは2次元スペクトルを解析することで明らかとなり非対称芳香環も1,3,4,5であることが明らかとなり3'メトキシ、4'、5'ジヒドオキシであるとおもわれる。¹³C-NMR スペクトルでは非対称芳香環に由来するシグナル6本の化学シフトそれぞれ異なる値をしめしているが、¹H-NMR スペクトル芳香環シグナルは2個分、一本しか観測されなかった。偶然に2'、6'のシグナルの化学シフトが同じである

と思われる。2つのユニットの結合位置は8位水酸基と-4'位と推察されたが、8位水酸基と-5'位の可能性も否定できなかった。これらいずれかあをを支持するスペクトル的結果は得られなかった。そこで化合物9をジアゾメタンでメチル化を行い化合物9aを得た。非対称の芳香環は対称となり、HMBC スペクトルもそれを支持したので、結合位置は8位水酸基と-4'位と結論された。8位の絶対配置は円偏光二色性スペクトルに於いて、8と同様な波長に負のコットン効果を示すことより8*R*であろうと推察している。

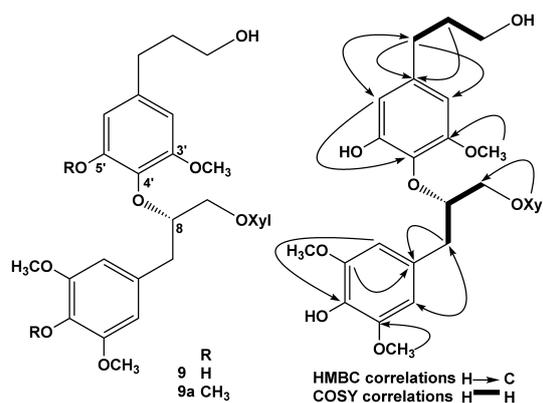


図9 化合物9、9aの構造と9の二次元相関図

ギイマ葉部より得られた化合物20種についてDPPHラジカル除去活性試験を行った。フェノール性水酸基を有する化合物8から12および19、20に概ね強い活性がみられた。このうち新規化合物8、9および9aについて詳細に検討した。Troloxをポジティブコントロールとして用いた。それぞれのIC₅₀はtorolox: 14.4 ± 0.3 μM, 化合物8: 80.2 ± 2.6 μM, 化合物9: 21.3 ± 0.7 μMであった。化合物9ではtroloxとほぼ同等の活性を示したが、ジアゾメタンでメチル化され遊離の芳香性水酸基の消失し

た化合物 **9a** は全く活性を示さなかった。

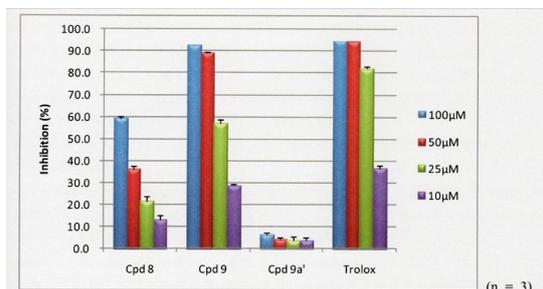


図1 0 化合物 **8**, **9**, **9a** および trolox の濃度依存的活性評価

D. 考察

本研究ではギイマ (*Vaccinium wrightii*) の葉部より直鎖状ジテルペンの配糖体 (**1**) 並びに bisnor 体でジテルペンより炭素2個が失われた化合物が6種 (**2**~**7**) 得られた。これらの化合物の神経に対する生物活性の精査はまだ行ってないが、ギイマの実可食からすると、劇的な活性はないものと思われる。またこれらがゲラニルゲラニルピロリン酸から生合成されていることは明らかである。毒性等生物活性を有するグラヤノトキシン類は図1に示すように多環性の化合物であり、サイクリゼーション酵素、酸化酵素の関与など数工程を経てゲラニルゲラニルピロリン酸より生合成されている。ギイマはゲラニルゲラニルピロリン酸を生合成する酵素は持ち合わせているが、その後の環化等に関与する酵素を有しないか、または何らかの理由で発現していないと考えられる。遺伝子解析を行いこれらの疑問を明らかにすることは、ジテルペンを産生する植物の相互比較の点においても興味深い。

E. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表等

なし

F. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

G. 参考文献

- [1] 初島住彦 琉球植物誌 (追加・訂正) 462頁 沖縄生物教育研究会 1975、那覇、沖縄
- [2] Huo, C.H., Liang, H., Zhao, Y., Wang, B., Zhang, Q.Y.: Neolignan glycosides from *Symplocos caudata*. *Phytochemistry*, **69**, 788-795 (2008).

グレーゾーンの植物体に関する研究

ツルニチニチソウ中のインドールアルカロイド含量に関する研究

研究分担者 政田 さやか 国立医薬品食品衛生研究所生薬部 室長

研究要旨

ツルニチニチソウ (*Vinca major*) は、全草が「専ら医薬品として使用される成分本質（原材料）リスト」に掲載されているニチニチソウ (*Catharanthus roseus* L.) 及びヒメツルニチニチソウ (*Vinca minor*) の近縁種であり、海外ではサプリメント原料として流通しているが、我が国の食薬区分上は未分類である。昨年度の調査結果から、ツルニチニチソウはヒメツルニチニチソウと類似の毒性の強いアルカロイド類を産生することが推定されたため、本研究では、昨年度確立したインドールアルカロイド類の LC/MS/MS 定量法を用い、ツルニチニチソウ 7 個体の根、茎、葉に含まれるアルカロイド含量を測定した。その結果、医薬品成分である yohimbine や vincamine と推定される成分が、ヨヒンベやヒメツルニチニチソウと同程度含まれることが明らかとなった。

研究協力者

後藤佑斗：国立医薬品食品衛生研究所 生薬部
派遣研究員

A. 研究目的

キョウチクトウ科のツルニチニチソウ (*Vinca major*) は、ニチニチソウ (*Catharanthus roseus* L.) やヒメツルニチニチソウ (*Vinca minor*) の近縁種であり、全草が「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」）に掲載されるこれらの品目と同様に、毒性の強いアルカロイドを含有すると推定される。しかしながら、既報では含有成分の情報が十分ではなく、ヒメツルニチニチソウから単離報告のある reserpine, strictamine, vincamone など毒劇物相当の毒性を有する化合物について、本当にツルニチニチソウに含有されないのか、含有しているが報告されていないのかの判断が難しかった。そこで、本研究では、食薬区分を判断するための基礎データとして、LC/MS/MS を用いて植物中のアルカロ

イド定量を行った。

B. 研究方法

1. 試薬・試液

標準試薬 (ajmaline, ajmalicine, reserpine, serpentine, vinblastine sulfate, vincristine sulfate, vindesine sulfate, vindoline, vinpocetine, yohimbine hydrochloride) 及び溶媒は国内試薬メーカーより購入した。

2. 標準溶液の調製

各標準試薬 1.0 mg を MeOH 1.0 mL に溶解し、標準原液とした。この原液全 11 種を混和して 100 µg/mL 溶液を調製した。これを MeOH で希釈し、0.001 - 1 µg/mL 溶液を調製した。

3. 試料の調製

ツルニチニチソウの植物体は、国内園芸店より購入した (Table 1)。

7 個体から根、茎、葉を採取し、自然乾燥し

た後、MM-400 (大阪ケミカル) で粉碎した。各検体について 10 mg 秤量し、MeOH 1 mL を加えて 30 分間振とう抽出した。抽出後、5000×g で 3 分間遠心分離した得られた上清を 1 mL にメスアップし、0.45 μm フィルター (日本ポール) でろ過後に LC/MS/MS 分析に供した。

3. UPLC-MS/MS 分析

昨年度の検討結果を基に、一部の条件を最適化して測定を行った。

【UPLC 条件】

装置, ACQUITY UPLC system (Waters); カラム, ACQUITY UPLC BEH T3 (2.1 mm x 50 mm, 1.8 μm, Waters 社); サンプル注入量, 2 μL; 移動相, A 液: 0.1%ギ酸水, B 液: 0.1%ギ酸-アセトニトリル; グラジエント (A 液/B 液), 15%B (0-1 min hold) -25%B (1-10 min) -45%B (10-16 min) -98%B (16-16.5 min), 98%B (16.5-18.5 min hold); 流速, 0.3 mL/min; カラム温度, 35°C。

【MS/MS 条件】

装置, Xevo TQD (Waters); イオン化法, ESI ポジティブモード; Source gas flow: Desolvation, 1000 L/Hr, Cone, 0 L/Hr; DL 温度, 500°C; ヒートブロック温度, 150°C; キャピラリー電圧, 4kV

MRM パラメータ

No.	Analyte	Formula	Precursor ion (m/z)	Product ion (m/z)	Cone (V)	Collision (V)
1	Ajmaline	C ₂₀ H ₂₆ N ₂ O ₂	327.2314 [M+H] ⁺	144	62	40
2	Yohimbine	C ₂₁ H ₂₆ N ₂ O ₃	355.2263 [M+H] ⁺	144	52	32
3	Vincamine	C ₂₁ H ₂₆ N ₂ O ₃	355.2263 [M+H] ⁺	144	50	36
4	Vindesine	C ₁₈ H ₂₅ N ₅ O ₇	754.4421 [M+H] ⁺	144	88	78
5	Ajmalicine	C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O ₃	353.2106 [M+H] ⁺	144	52	26
6	Serpentine	C ₂₁ H ₂₁ N ₂ O ₃ ⁺	349.1656 [M] ⁺	317	58	26
7	Vincristine	C ₁₆ H ₂₆ N ₄ O ₁₀	825.4954 [M+H] ⁺	225	96	66
8	Vindoline	C ₂₅ H ₃₂ N ₂ O ₆	457.2580 [M+H] ⁺	188	66	36
9	Vinblastine	C ₁₆ H ₁₈ N ₄ O ₉	811.5161 [M+H] ⁺	224	88	40
10	Vinpocetine	C ₂₂ H ₂₆ N ₂ O ₂	351.2313 [M+H] ⁺	280	52	32
11	Reserpine	C ₃₃ H ₄₀ N ₂ O ₉	609.3053 [M+H] ⁺	195	62	44

C. 研究結果・考察

標準溶液と各試料の MS クロマトグラムを Fig. 1 に示す。各化合物の略称と保持時間は以下の通り。Ajmaline (AJM, 3.7 min), Yohimbine (YHB, 4.3 min), Vincamine (VCM, 5.2 min), Vindesine (VDS, 5.6 min), Ajmalicine (AJC, 7.3 min), Serpentine (SER, 8.8 min), Vincristine (VCR,

9.9 min), Vindoline (VDL, 10.9 min), Vinblastine (VBL, 11.5 min), Vinpocetine (VPC, 12.9 min), Reserpine (RES, 14.6 min)。標準溶液に含まれるアルカロイド類のうち、VCR のピークは TIC では確認できず MRM クロマトグラムでのみ検出できた。MRM クロマトグラム下での相対検量線法により、11 化合物に対して良好な相関を有する検量線を作成できた。

植物試料の分析では、類似構造を有する成分が多く含まれるため、MRM クロマトグラムでも標準溶液とは保持時間の一致しないピークが複数検出された。そのため、検出されたピークと標準溶液から得られたピークの保持時間及び MS スペクトル, MSMS スペクトルを比較確認しながら、ピーク同定と定量を行った。その結果、全試料から医薬品成分である YHB と VCM と一致するピークが検出され、7 個体中 6 個体からは AJC と一致するピークが確認された。YHB の LD50 は 43 mg/kg (mouse, oral) であり強い毒性化合物である。一方、VCM の LD50 は 1,000 mg/kg (mouse, oral) であり、AJC の毒性情報は確認できなかった。3 化合物の含量の輪として算出した総アルカロイド量は、植物の部位に関わらず 12~40 μg/g だった (Table 2, Fig. 2)。この値は、専ら医薬品であるヒメツルニチニチソウやヨヒンベのアルカロイド量と同程度であった[1, 2]。

ツルニチニチソウからの YHB 及び AJC の単離報告はないため、化合物の同定は慎重に行う必要があるが、専ら医薬品中の YHB や VCM と同程度のアルカロイドが含まれることから、ツルニチニチソウは非医ではなく専ら医薬品として扱われることが妥当と考えられた。

D. 結論

ツルニチニチソウ 7 検体の植物体から、部位に関わらず、ヒメツルニチニチソウやヨヒンベと同程度の含量で yohimbine, vincamine と推定されるアルカロイドが検出された。

E. 研究発表

なし

F. 知的財産権の出願・登録状況

なし

G. 参考文献

- [1] B. Proksa and E. Grossmann “High performance liquid chromatographic determination of alkaloids from *Vinca minor* L.” *Phytochemical Analysis* 2 (1991): 74-76.
- [2] Joseph M Betz *et al.* “Gas chromatographic determination of yohimbine in commercial yohimbe products.” *Journal of AOAC* 78 (1995): 1189-1194

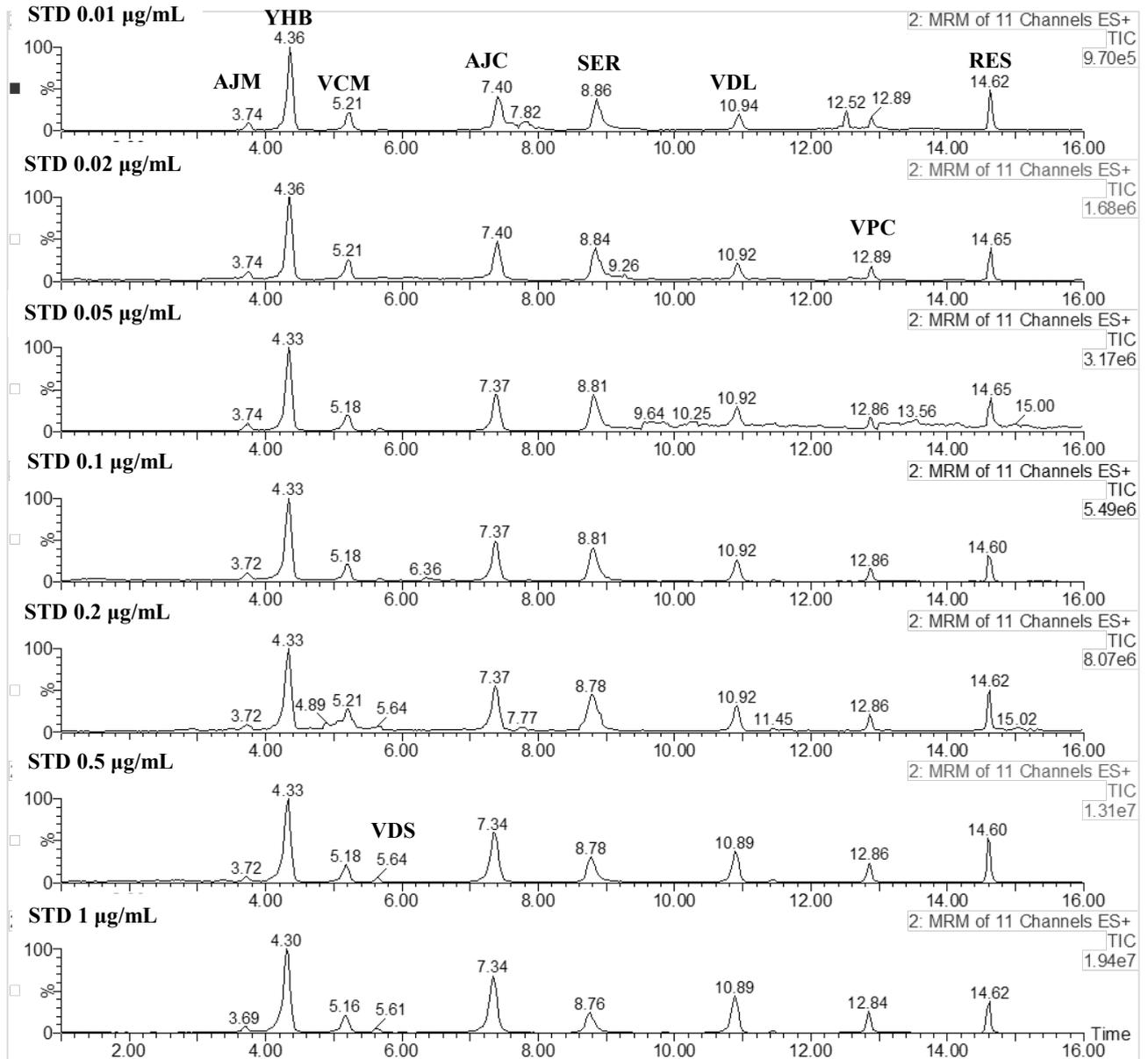
Table 1 ツルニチニチソウ試料

個体No.	Leaf (葉)	Stem (茎)	Root (根)	購入店
V1	○	○	○	A店
V2	○	○	○	A店
V3	○	○	-	A店
V4	○	○	-	B店
V5	○	○	-	C店
V6	○	○	-	D店
V7	○	○	-	E店

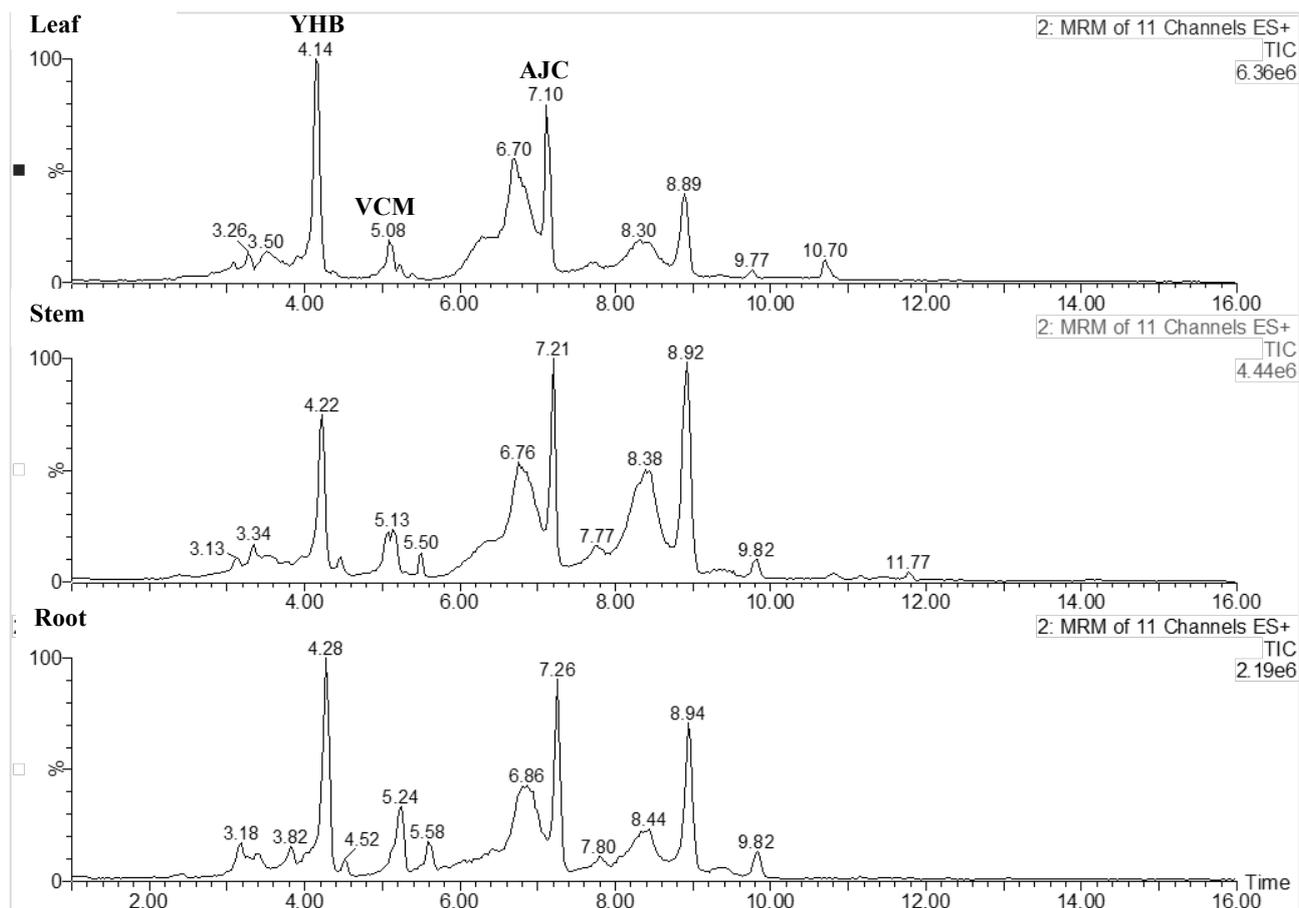
Table 2 ツルニチニチソウ中のアルカロイド含有量

	濃度 ($\mu\text{g/g}$)			
	YHB	VCM	AJC	Total
V1 Leaf	11.3	9.7	15.5	36.5
V1 Stem	5.9	12.8	13.3	32.0
V1 Root	3.9	7.2	5.9	17.0
V2 Leaf	11.6	9.1	17.6	38.3
V2 Stem	1.7	10.7	27.5	39.9
V2 Root	4.3	9.2	7.4	20.9
V3 Leaf	15.2	13.0	0.4	28.7
V3 Stem	6.7	17.1	ND	23.8
V4 Leaf	19.8	17.3	3.6	40.7
V4 Stem	11.6	26.7	0.9	39.2
V5 Leaf	15.3	9.4	1.1	25.8
V5 Stem	7.1	13.5	11.5	32.1
V6 Leaf	6.2	6.8	ND	12.9
V6 Stem	6.2	10.7	ND	16.9
V7 Leaf	13.2	13.8	9.6	36.6
V7 Stem	5.7	13.0	4.1	22.8

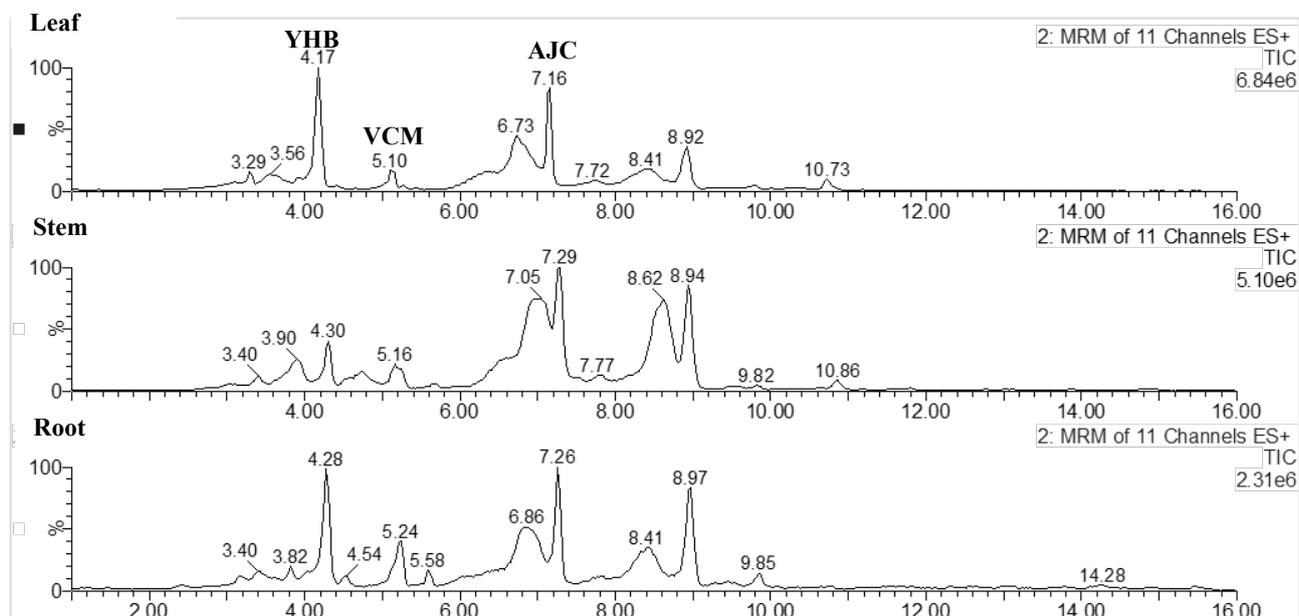
(a) 標準溶液



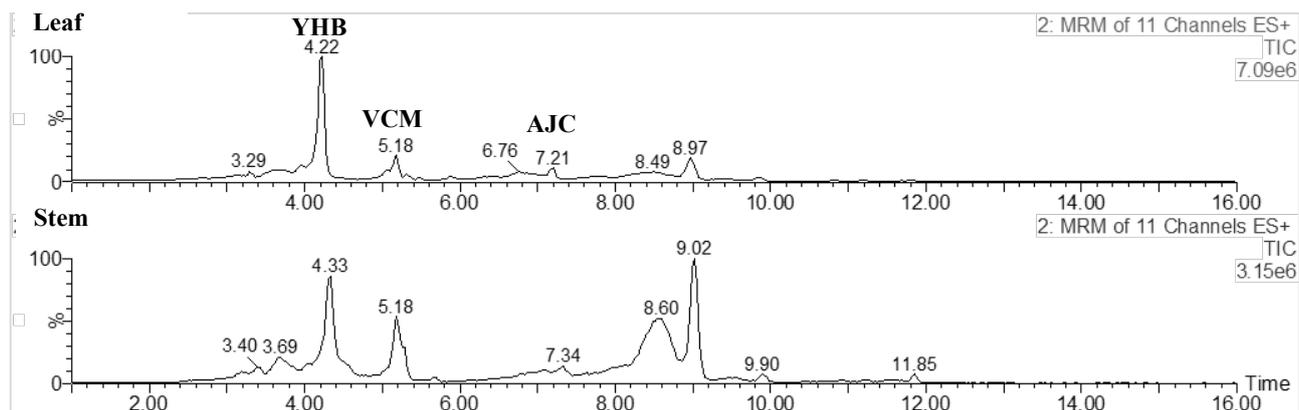
(b) V1



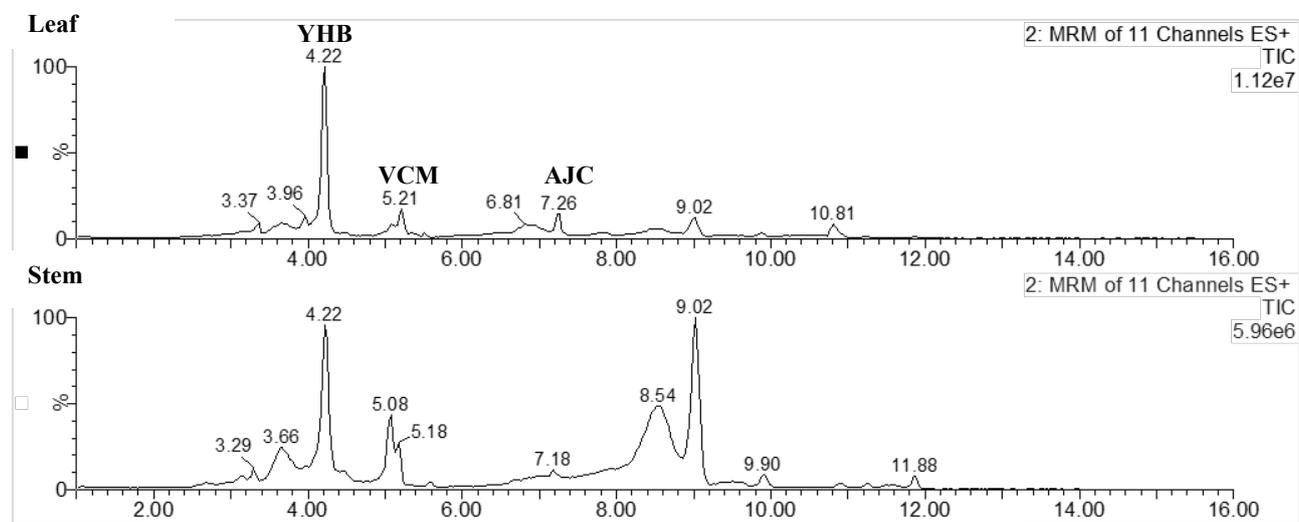
(c) V2



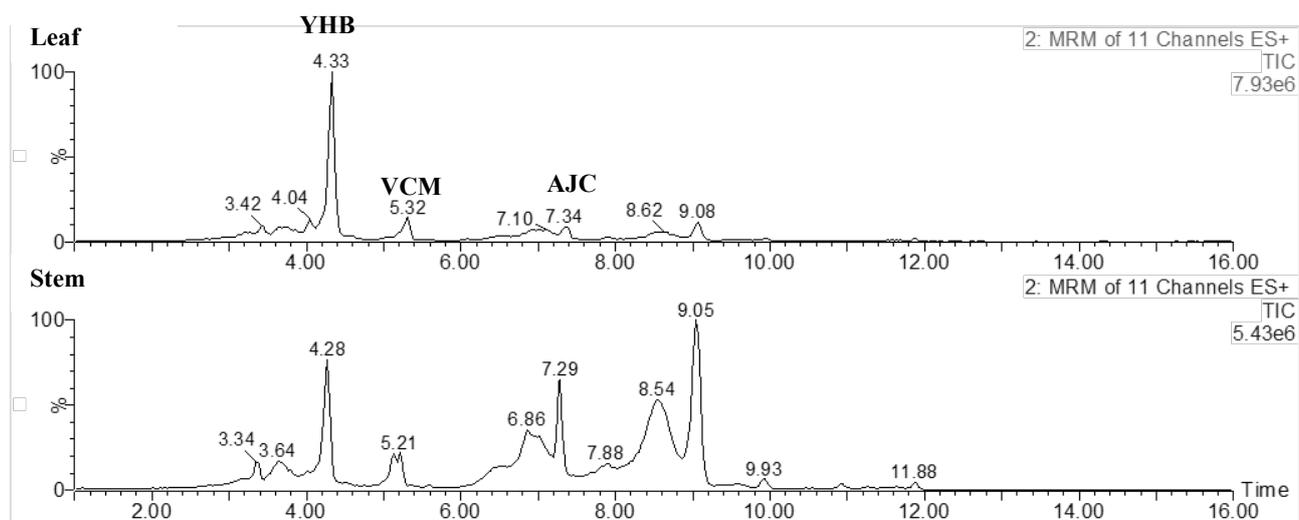
(d) V3



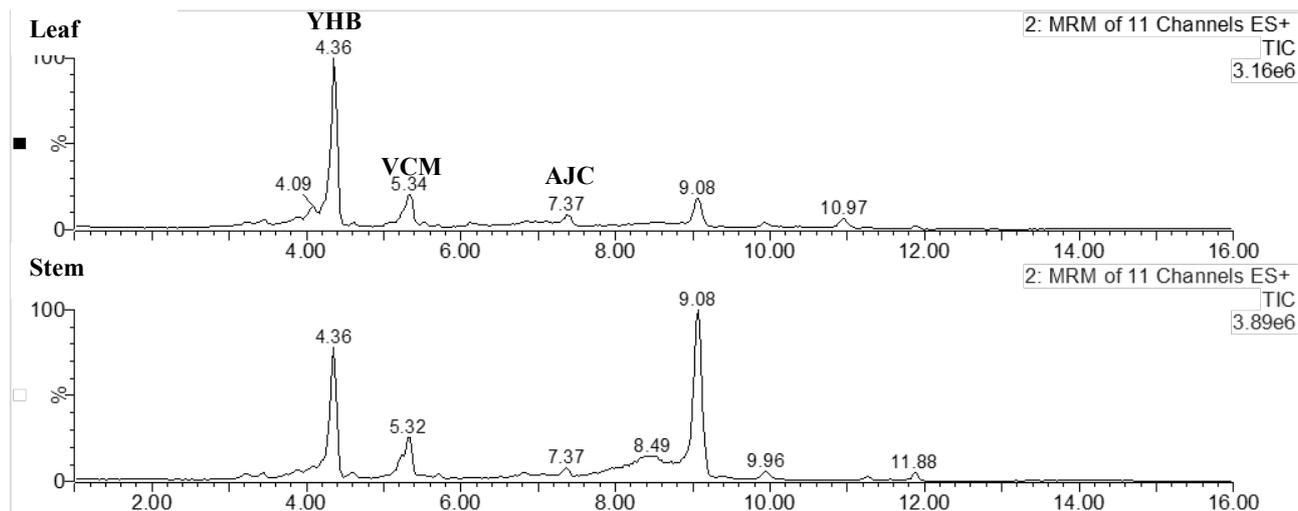
(e) V4



(f) V5



(g) V6



(h) V7

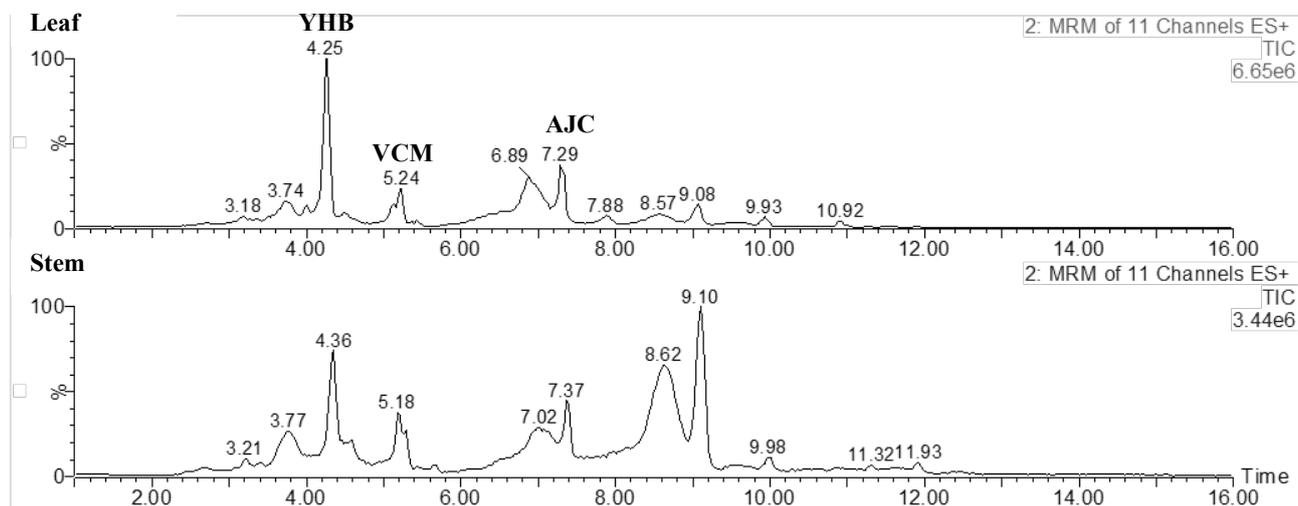


Fig. 1 標準溶液と各試料の TIC クロマトグラム

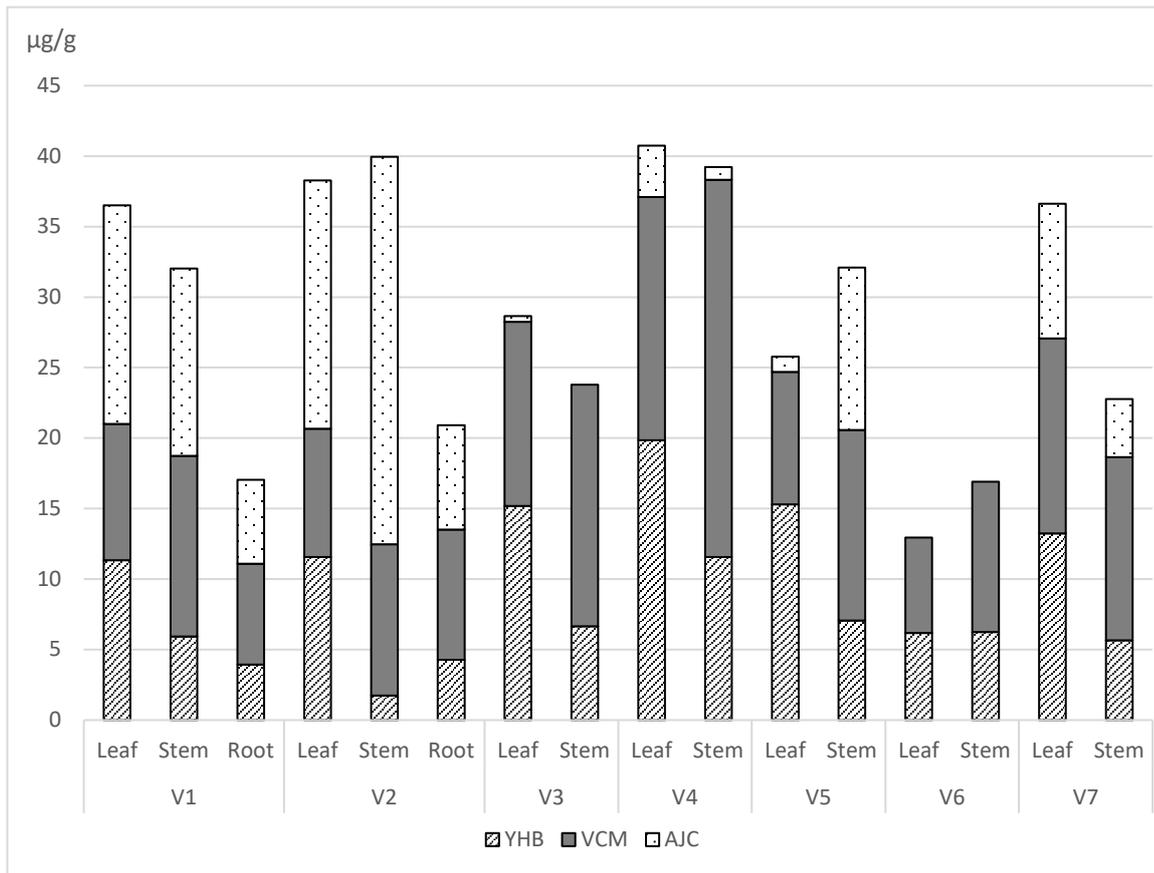


Fig. 2 ツルニチニチソウから検出されたアルカロイドの種類と含有量

グレーズーンの植物体に関する研究

キニーネ産生植物のアルカロイド成分に関する調査研究

研究分担者 政田 さやか 国立医薬品食品衛生研究所生薬部 室長

研究要旨

抗マラリア薬として広く知られるキニーネは、アカネ科アカキナノキ (*Cinchona pubescens*) 由来のアルカロイドであり、キナの樹皮・根皮が「専ら医薬品として使用される成分本質（原材料）リスト」に掲載されている。キニーネはアカキナノキ以外の *Cinchona* 属や *Remijia* 属植物も産生するが、これらの種は未区分であること、また、COVID-19 感染症のパンデミック初期にキニーネが治療薬候補として注目を集め、世界的需要が高まったことから、本研究では、キニーネを産生する *Cinchona* 属及び *Remijia* 属植物 8 種について、含有成分や薬理作用、毒性情報等を調査した。

調査の結果、最新の植物分類で 5 種に絞られ、アカキナノキと他の 4 種でアルカロイド成分の種類と含有量に大きな差は無いことが確認され、植物種を拡大して専ら医薬品として扱うことが望ましいと考えられた。

A. 研究目的

抗マラリア薬として広く知られるキニーネは、アカネ科アカキナノキ (*Cinchona pubescens*) の樹皮から単離された歴史ある天然物アルカロイドであり、現行の第 18 改正日本薬局方（日局）にはキニーネエチル炭酸エステル、キニーネ塩酸塩水和物、キニーネ硫酸塩水和物の 3 品目が記載されている。食薬区分では、アカキナノキの生薬名キナの樹皮・根皮が「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」）に掲載されているが、アカキナノキ以外のキナ属植物は未区分であり、従前の厚生労働科学研究費補助金（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）「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」（平成 16～18 年度）において、「名称をキナ属と広く指定すべきである」との提言がなされている。また、生薬キナは初版から第

9 改正まで日局に記載されており、その基原は初版から第 3 改正版まで「*C. succirubra* 及び同属植物」、第 4 改正版で「*Cinchona* 属諸種」、第 5～7 改正版で「*C. succirubra*」のみに限定し、第 8～9 改正版で「*C. succirubra* 又はその他同属植物」に広げられてきた経緯がある。さらに近年、キニーネが COVID-19 感染症の療薬候補として注目を集め、キニーネ産生植物の世界的需要が高まったことから、本研究において、キニーネを産生する *Cinchona* 属及び *Remijia* 属植物 8 種の含有成分や薬理作用、毒性情報等を調査し、成分本質を判断するための基礎情報を得た。

B. 研究方法

成分本質（原材料）の分類にかかる照会様式（植物・動物由来）の項目に沿って、文献、各種公定書やデータベースなどを対象に調査を行った。

1. 成分本質（原材料）の概要：植物・動物等由来
2. 含有成分等に関する情報
3. 成分本質の医薬品としての使用実態に関する情報
4. 含有成分等の医薬品としての使用実態に関する情報
5. 食経験に関する情報
6. 含有成分等の安全性に関する情報

C. 研究結果

1. 成分本質（原材料）の概要

キニーネの単離報告のある植物として、アカネ科アカキナノキ (*C. pubescens*) のほか、ポリビアキナノキ (*C. ledgariana* = *C. calisaya*), キナノキ (*C. officinalis*), *C. pelletieriana*, *C. robusta*, *C. rosulenta*, *C. succirubra*, *R. pedunculata*, *R. peruviana* の 8 種が確認された。最新の植物分類では、*C. succirubra*, *C. pelletieriana*, *C. rosulenta* の 3 種は *C. pubescens* と同種、*C. robusta* は unchecked name で、*R. pedunculata* と *R. peruviana* も同種で最新の学名は *Ciliosemina pedunculata* であった (表 1)。

2. 含有成分等に関する情報

アカキナノキ、ポリビアキナノキ、キナノキ、*Cinchona robusta*, *Ciliosemina pedunculata* の 5 種から単離報告のある化合物を表 2~6 に示す。アカキナノキと他の 4 種は同様のアルカロイド群を含み、いずれの植物種からも医薬品成分である quinine と quinidine が単離されていた。

3. 成分本質の医薬品としての使用実態に関する情報

Cinchona 属植物全般として、初版から第 4 改正版及び第 8, 第 9 改正版の日本薬局方に記載されていた。*Remijia* 属植物は、ブラジル薬用植物辞典への記載が確認された。

4. 含有成分の医薬品としての使用実態に関する情報

キニーネエチル炭酸エステル、キニーネ塩酸塩水和物、キニーネ硫酸塩水和物、キノジン塩酸塩

水和物の 4 品目が、現行の第 18 改正日本薬局方に記載されている。

5. 食経験に関する情報

国内インターネットサイトでは、キナノキ (*Cinchona officinalis*) 含有を謳う海外製サプリメントや、*Cinchona* と称する刻み生薬の流通実態が確認された。

6. 含有成分等の安全性に関する情報

Quinine, Quinidine, Hydroquinidin, Quinoline, Cinchonidine に毒性情報があり、いずれも強い毒性を有していた (表 2~6)。

D. 考察

医薬品成分である quinine と quinidine を産生する植物は、アカキナノキ以外にも *Cinchona* 属 3 種と *Ciliosemina pedunculata* が報告されており、いずれも同様のアルカロイド成分を含有することから専ら医薬品リストの植物種を拡大することが望ましいと考えられた。今回、対象となるキニーネ産生植物種を特定し、それぞれのアルカロイド成分を調査することにより、先行研究である厚生労働科学研究費補助金（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）「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」（平成 16~18 年度）の提案を支持するデータが得られた。

E. 結論

専ら医リストに記載されているキナ（アカキナノキ）は、植物種を拡大し、キナ属植物 (*Cinchona* sp.) とし、さらに、*Ciliosemina pedunculata* を専ら医リストに追加記載することが望ましいと考えられた。

F. 研究発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1 キニーネの単離報告のある植物種

Family	Species	Reference	Accepted Name	Japanese Name
Rubiaceae	<i>Cinchona pubescens</i>	Shibuya, <i>Chem. Pharm. Bull.</i> , 51, (2003), 71	<i>C. pubescens</i>	アカキナノキ
	<i>Cinchona pelletierana</i> Wedd.	Hesse, <i>Justus Liebigs Ann. Chem.</i> , 200, (1880), 304		
	<i>Cinchona rosulenta</i>	Hesse, <i>Justus Liebigs Ann. Chem.</i> , 200, (1880), 304		
	<i>Cinchona succirubra</i>	Ji, <i>et al.</i> , Pharmacological Action and Application of Available Composition of Traditional Chinese Medicine, Heilongjiang Science and technology Press, Heilongjiang, (1995). Sun, <i>et al.</i> , Brief Handbook of Natural Active Compounds, Medicinal Science and Technology Press of China, Beijing, (1998). Mahiou, <i>et al.</i> , <i>Phytochemistry</i> , 54, (2000), 709. Chang, <i>et al.</i> , Dictionary of Chemistry, Science Press, Beijing, (2008)		
	<i>Cinchona ledgariana</i>	Ji, <i>et al.</i> , Pharmacological Action and Application of Available Composition of Traditional Chinese Medicine, Heilongjiang Science and technology Press, Heilongjiang, (1995). Sun, <i>et al.</i> , Brief Handbook of Natural Active Compounds, Medicinal Science and Technology Press of China, Beijing, (1998). Mahiou, <i>et al.</i> , <i>Phytochemistry</i> , 54, (2000), 709. Chang, <i>et al.</i> , Dictionary of Chemistry, Science Press, Beijing, (2008) Potier, <i>Bull. Soc. Chim. Fr.</i> , 7, (1966), 2309 Zeches, <i>Phytochem.</i> , 19, (1980), 2451	<i>C. calisaya</i>	ボリビアキナノキ
	<i>Cinchona officinalis</i>	Harborne, <i>Phytochemical Dictionary Second Edition</i> , Taylor and Francis, (1999), Chapter 27	<i>C. officinalis</i>	キナノキ
	<i>Cinchona robusta</i>	E. Sarah <i>et al.</i> , <i>Nat. Prod. Rep.</i> , 23, (2006), 532-547	unchecked	
	<i>Remijia pedunculata</i>	Harborne, <i>Phytochemical Dictionary Second Edition</i> , Taylor and Francis, (1999), Chapter 27	<i>Ciliosemina pedunculata</i>	
<i>Remijia peruviana</i>	Natural Products Vol.1 ISBN978-3-642-22143-9			

表2 アカキナノキから単離報告のある化合物

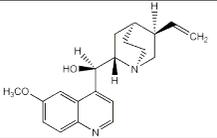
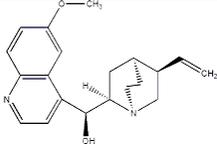
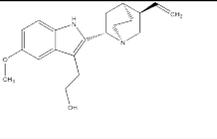
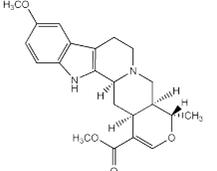
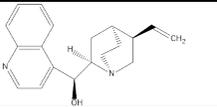
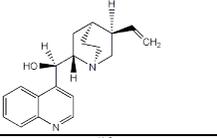
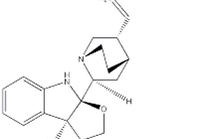
Metabolite	CAS No.	Formula	Structure	Reference	RTECS
Quinine	130-95-0	C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₂		表1 参照	LD50 (mouse) 115 mg/kg (i.p.), 68 mg/kg (i.v.) LD50 (pig) 1800 mg/kg (oral)
Quinidine	56-54-2	C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₂		Shibuya, <i>Chem. Pharm. Bull.</i> , 51, (2003), 71 Singh, B and Sharma, R. V., <i>Secondary Metabolites of Medicinal Plants</i> , Vol. 1, (2020), Wiley-VCH Verlag GmbH and Co. KGaA.	LD50 (mouse) 535 mg/kg (oral), 135 mg/kg (i.p.), 53.6 mg/kg (i.v.) LD50 (rat) 263 mg/kg (oral), 23 mg/kg (i.v.)
10-Methoxycinchonamine	83852-64-6	C ₂₀ H ₂₆ N ₂ O ₂		Singh, B and Sharma, R. V., <i>Secondary Metabolites of Medicinal Plants</i> , Vol. 1, (2020), Wiley-VCH Verlag GmbH and Co. KGaA. Keene, <i>J. Chromatogr.</i> , 260, (1983), 123	
Aricine	482-91-7	C ₂₂ H ₂₆ N ₂ O ₄		Harborne, <i>Phytochemical Dictionary Second Edition</i> , Taylor and Francis, (1999), Chapter 20	
Cinchonine	118-10-5	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O		Singh, B and Sharma, R. V., <i>Secondary Metabolites of Medicinal Plants</i> , Vol. 1, (2020), Wiley-VCH Verlag GmbH and Co. KGaA.	
Cinchonidine	485-71-2	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O		Harborne, <i>Phytochemical Dictionary Second Edition</i> , Taylor and Francis, (1999), Chapter 27	LD50 (rat) 206 mg/kg (i.p.)
Quinamine	464-85-7	C ₁₉ H ₂₄ N ₂ O ₂		Keene, <i>J. Chromatogr.</i> , 260, (1983), 123	

表 2 (続き)

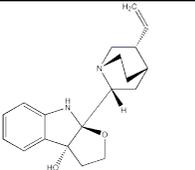
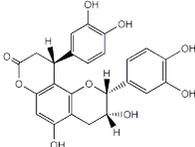
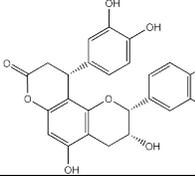
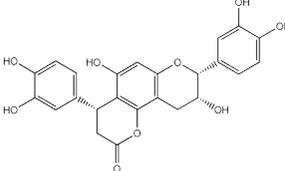
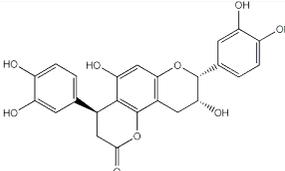
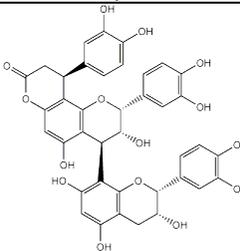
Metabolite	CAS No.	Formula	Structure	Reference	RTECS
Epiquinamine	464-86-8	C ₁₉ H ₂₄ N ₂ O ₂		Keene, J. <i>Chromatogr.</i> , 260, (1983), 123	
Cinchonain Ia	85081-24-9	C ₂₄ H ₂₀ O ₉		Harborne, <i>Phytochemical Dictionary</i> Second Edition, Taylor and Francis, (1999), Chapter 45	
Cinchonain Ib	85022-69-1	C ₂₄ H ₂₀ O ₉		Harborne, <i>The Handbook of Natural Flavonoids</i> , 2, (1999), 355, Flavans and proanthocyanidins Nonaka, <i>Chem. Pharm. Bull.</i> , 30, (1982), 4268 Chen, <i>Phytochem.</i> , 33, (1993), 183	
Cinchonain Ic	85081-22-7	C ₂₄ H ₂₀ O ₉		Harborne, <i>The Handbook of Natural Flavonoids</i> , 2, (1999), 355, Flavans and proanthocyanidins Nonaka, <i>Chem. Pharm. Bull.</i> , 30, (1982), 4268 Chen, <i>Phytochem.</i> , 33, (1993), 183	
Cinchonain Id	85022-67-9	C ₂₄ H ₂₀ O ₉		Harborne, <i>The Handbook of Natural Flavonoids</i> , 2, (1999), 355, Flavans and proanthocyanidins Nonaka, <i>Chem. Pharm. Bull.</i> , 30, (1982), 4268 Chen, <i>Phytochem.</i> , 33, (1993), 183	
Cinchonanin Ila	85081-23-8	C ₃₉ H ₃₂ O ₁₅		Harborne, <i>The Handbook of Natural Flavonoids</i> , 2, (1999), 355, Flavans and proanthocyanidins Nonaka, <i>Chem. Pharm. Bull.</i> , 30, (1982), 4277 Chen, <i>Phytochem.</i> , 33, (1993), 183	

表 2 (続き)

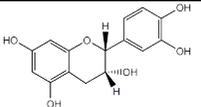
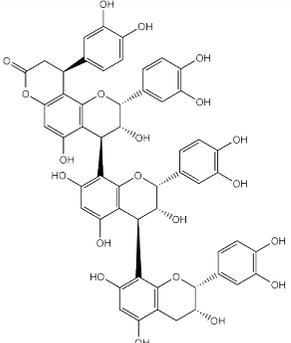
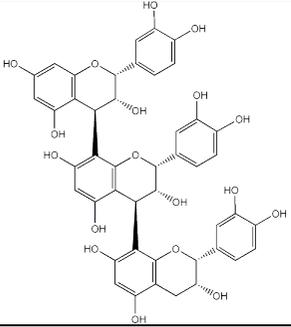
Metabolite	CAS No.	Formula	Structure	Reference	RTECS
(-)-Epicatechin	490-46-0	C ₁₅ H ₁₄ O ₆		Harborne, <i>The Handbook of Natural Flavonoids</i> , 2, (1999), 355, Flavans and proanthocyanidins Clark-Lewis, <i>J. Chem. Soc.</i> , (1960), 2433	
Kandelin B1	96182-33-1	C ₅₄ H ₄₄ O ₂₁		Harborne, <i>The Handbook of Natural Flavonoids</i> , 2, (1999), 355, Flavans and proanthocyanidins Hsu, <i>Chem. Pharm. Bull.</i> , 33, (1985), 3142 Chen, <i>Phytochem.</i> , 33, (1993), 183	
Procyanidin C1	65085-09-8	C ₄₅ H ₃₈ O ₁₈		Harborne, <i>The Handbook of Natural Flavonoids</i> , 2, (1999), 355, Flavans and proanthocyanidins Nonaka, <i>J. Chem. Soc. Chem. Commun.</i> , (1981), 781 Hemingway, <i>J. Chem. Soc. Perkin Trans.</i> , 1, (1982), 1209	

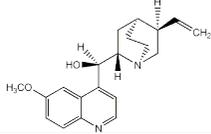
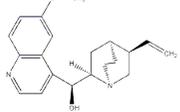
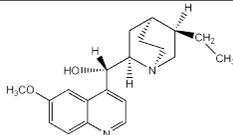
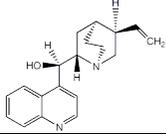
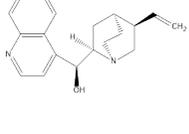
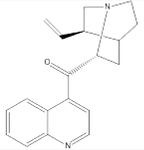
表 3 ポリビアキナノキから単離報告のある化合物					
Metabolite	CAS No.	Formula	Structure	Reference	RTECS
Quinine	130-95-0	C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₂		表 1 参照	LD50 (mouse) 115 mg/kg (i.p.), 68 mg/kg (i.v.) LD50 (pig) 1800 mg/kg (oral)
Quinidine	56-54-2	C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₂		Ji, <i>et al.</i> , Pharmacological Action and Application of Available Composition of Traditional Chinese Medicine, Heilongjiang Science and technology Press, Heilongjiang, (1995). SUBEHAN, <i>et al.</i> , Chem Pharm Bull, 53, (2005), 333. Usia, <i>et al.</i> , JNP, 68, (2005), 64 E.Sarah <i>et al.</i> , Nat.Prod.Rep.,23,(2006),532-547	LD50 (mouse) 535 mg/kg (oral), 135 mg/kg (i.p.), 53.6 mg/kg (i.v.) LD50 (rat) 263 mg/kg (oral), 23 mg/kg (i.v.)
Hydroquinidine	1435-55-8	C ₂₀ H ₂₆ N ₂ O ₂			LD50 (mouse) 56.5 mg/kg (i.v.)
Cinchonidine	485-71-2	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O		E.Sarah <i>et al.</i> , Nat.Prod.Rep.,23,(2006),532-547	LD50 (rat) 206 mg/kg (i.p.)
Cinchonine	118-10-5	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O		Chang, <i>et al.</i> , Dictionary of Chemistry, Science Press, Beijing, (2008). Sun, <i>et al.</i> , Brief Handbook of Natural Active Compounds, Medicinal Science and Technology Press of China, Beijing, (1998). Edited by Jiangsu New Medicinal College, Chinese Medicine Dictionary, Shanghai Science and technology Press, Shanghai, (1979).	
Cinchoninone		C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O		E.Sarah <i>et al.</i> , Nat.Prod.Rep.,23,(2006),532-547	

表3 (続き)

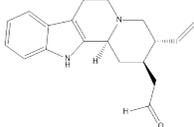
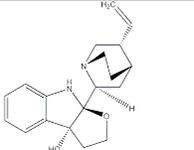
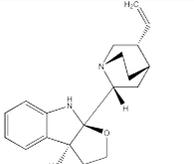
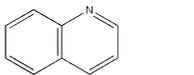
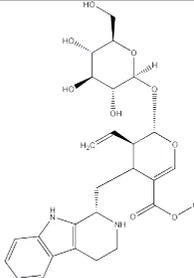
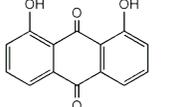
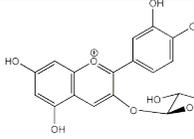
Metabolite	CAS No.	Formula	Structure	Reference	RTECS
Corynantheal		C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O		E.Sarah <i>et al.</i> , <i>Nat.Prod.Rep.</i> ,23,(2006),532-547	
Quinamine	464-85-7	C ₁₉ H ₂₄ N ₂ O ₂		Potier, <i>Bull.Soc.Chim.Fr.</i> ,7,(1966),2309 Zeches, <i>Phytochem.</i> ,19,(1980),2451	
Epiquinamine	464-86-8	C ₁₉ H ₂₄ N ₂ O ₂		Potier, <i>Bull.Soc.Chim.Fr.</i> ,7,(1966),2309 Zeches, <i>Phytochem.</i> ,19,(1980),2451	
Quinoline	91-22-5	C ₉ H ₇ N		Singh, B and Sharma, R. V., <i>Secondary Metabolites of Medicinal Plants, Vol. 1</i> , (2020), Wiley-VCH Verlag GmbH and Co. KGaA.	LD50 (rat) 331 mg/kg (oral)
Strictosidine	20824-29-7	C ₂₇ H ₃₄ N ₂ O ₉		E.Sarah <i>et al.</i> , <i>Nat.Prod.Rep.</i> ,23,(2006),532-547	
1,8-dihydroxyanthraquinone	117-10-2	C ₁₄ H ₈ O ₄		Harborne, <i>Phytochemical Dictionary Second Edition</i> ,Taylor and Francis,(1999),Chapter43	
Cyanidin 3-arabinoside	57186-11-5	C ₂₀ H ₁₉ O ₁₀		Harborne, <i>The Handbook of Natural Flavonoids</i> , 2, (1999), 1, Anthocyanins Forsyth, <i>Biochem.J.</i> ,65,(1957),177 Zapsalis, <i>J.Food Sci.</i> ,30,(1965),396	

表 3 (続き)

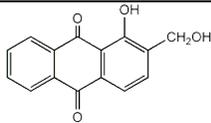
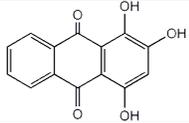
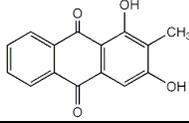
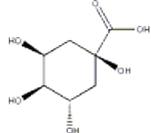
Metabolite	CAS No.	Formula	Structure	Reference	RTECS
Digiferrugineol	24094-45-9	C ₁₅ H ₁₀ O ₄		WU, <i>et al.</i> , Chem Pharm Bull, 51, (2003), 948. Sun, <i>et al.</i> , Brief Handbook of Natural Active Compounds, Medicinal Science and Technology Press of China, Beijing, (1998). Chinese Materia Medica Editing Committee of the National Chinese Medicine and Pharmacology Bureau, Chinese Materia Medica (ZHONG HUA BEN CAO), Vol.1-Vol.30, Shanghai Science and technology Press, Shanghai, (1999).	
Purpurin	81-54-9	C ₁₄ H ₈ O ₅		Singh, B and Sharma, R. V., Secondary Metabolites of Medicinal Plants, Vol. 1, (2020), Wiley-VCH Verlag GmbH and Co. KGaA.	
Rubiadin	117-02-2	C ₁₅ H ₁₀ O ₄		Singh, B and Sharma, R. V., Secondary Metabolites of Medicinal Plants, Vol. 1, (2020), Wiley-VCH Verlag GmbH and Co. KGaA.	
Quinic acid	36413-60-2	C ₇ H ₁₂ O ₆		Yin, <i>et al.</i> , Modern Study of Chinese Drugs and Clinical Applications (1), Xueyuan Press, Beijing, (1993). Edited by Jiangsu New Medicinal College, Chinese Medicine Dictionary, Shanghai Science and technology Press, Shanghai, (1979). Sun, <i>et al.</i> , Brief Handbook of Natural Active Compounds, Medicinal Science and Technology Press of China, Beijing, (1998). Chinese Materia Medica Editing Committee of the National Chinese Medicine and Pharmacology Bureau, Chinese Materia Medica (ZHONG HUA BEN CAO), Vol.1-Vol.30, Shanghai Science and technology Press, Shanghai, (1999).	

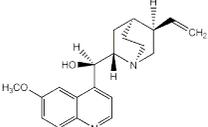
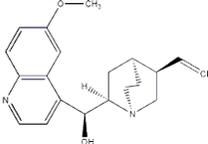
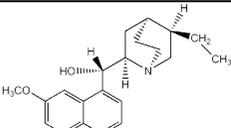
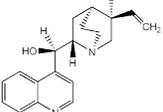
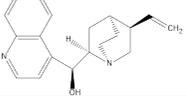
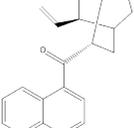
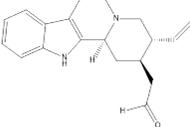
表 4 キナノキから単離報告のある化合物					
Metabolite	CAS No.	Formula	Structure	Reference	RTECS
Quinine	130-95-0	C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₂		表 1 参照	LD50 (mouse) 115 mg/kg (i.p.), 68 mg/kg (i.v.) LD50 (pig) 1800 mg/kg (oral)
Quinidine	56-54-2	C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₂		E.Sarah <i>et al.</i> , Nat.Prod.Rep.,23,(2006),532-547	LD50 (mouse) 535 mg/kg (oral), 135 mg/kg (i.p.), 53.6 mg/kg (i.v.) LD50 (rat) 263 mg/kg (oral), 23 mg/kg (i.v.)
Hydroquinidine	1435-55-8	C ₂₀ H ₂₆ N ₂ O ₂		Harborne, Phytochemical Dictionary Second Edition, Taylor and Francis, (1999), Chapter 27	
Cinchonidine	485-71-2	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O		Harborne, Phytochemical Dictionary Second Edition, Taylor and Francis, (1999), Chapter 27	LD50 (rat) 206 mg/kg (i.p.)
Cinchonine	118-10-5	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O		E.Sarah <i>et al.</i> , Nat.Prod.Rep.,23,(2006),532-547	
Cinchoninone		C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O		E.Sarah <i>et al.</i> , Nat.Prod.Rep.,23,(2006),532-547	
Corynantheal		C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O		E.Sarah <i>et al.</i> , Nat.Prod.Rep.,23,(2006),532-547	

表 4 (続き)

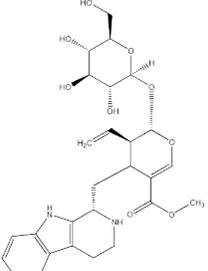
Metabolite	CAS No.	Formula	Structure	Reference	RTECS
Strictosidine	20824-29-7	C ₂₇ H ₃₄ N ₂ O ₉	 <p>The chemical structure of Strictosidine is a complex pentacyclic alkaloid. It features a tryptamine-derived indole ring system fused to a piperidine ring. This piperidine ring is further fused to a dihydropyridine ring, which is in turn fused to a pyridine ring. The pyridine ring is substituted with a methyl group and a methoxycarbonyl group. The dihydropyridine ring is linked via a methylene bridge to a quaternary carbon atom. This quaternary carbon is also bonded to a methyl group and a hydroxyl group, and is part of a six-membered ring containing two hydroxyl groups and a methoxy group.</p>	E.Sarah <i>et al.</i> , Nat. Prod. Rep., 23, (2006), 532-547	

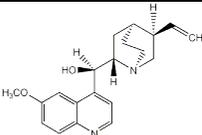
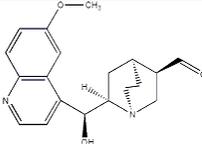
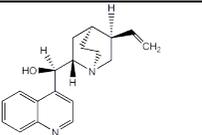
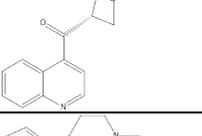
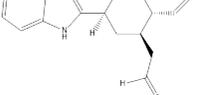
表 5 <i>C. robusta</i> から単離報告のある化合物					
Metabolite	CAS No.	Formula	Structure	Reference	RTECS
Quinine	130-95-0	C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₂		表 1 参照	LD50 (mouse) 115 mg/kg (i.p.), 68 mg/kg (i.v.) LD50 (pig) 1800 mg/kg (oral)
Quinidine	56-54-2	C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₂		E.Sarah <i>et al.</i> , Nat.Prod.Rep.,23,(2006),532-547	LD50 (mouse) 535 mg/kg (oral), 135 mg/kg (i.p.), 53.6 mg/kg (i.v.) LD50 (rat) 263 mg/kg (oral), 23 mg/kg (i.v.)
Cinchonidine	485-71-2	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O		E.Sarah <i>et al.</i> , Nat.Prod.Rep.,23,(2006),532-547	LD50 (rat) 206 mg/kg (i.p.)
Cinchonine	118-10-5	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O		E.Sarah <i>et al.</i> , Nat.Prod.Rep.,23,(2006),532-547	
Cinchoninone		C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O		E.Sarah <i>et al.</i> , Nat.Prod.Rep.,23,(2006),532-547	
Corynantheal		C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O		E.Sarah <i>et al.</i> , Nat.Prod.Rep.,23,(2006),532-547	

表 5 (続き)

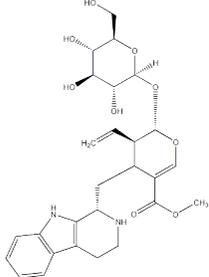
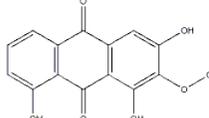
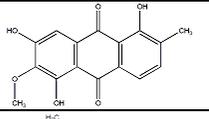
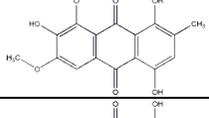
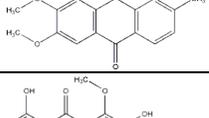
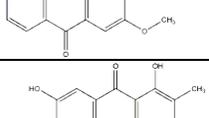
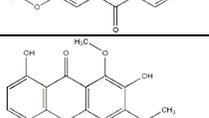
Metabolite	CAS No.	Formula	Structure	Reference	RTECS
Strictosidine	20824-29-7	C ₂₇ H ₃₄ N ₂ O ₉		E.Sarah <i>et al.</i> , Nat. Prod. Rep., 23, (2006), 532-547	
1,3,8-Trihydroxy-2-methoxyanthraquinone	108637-82-7	C ₁₅ H ₁₀ O ₆		Schripsema, <i>Phytochem.</i> , 51, (1999), 55	
Copareolatin 6-methyl ether	10384-03-9	C ₁₆ H ₁₂ O ₆		Schripsema, <i>Phytochem.</i> , 51, (1999), 55	
Robustaquinone A	231290-65-6	C ₁₇ H ₁₄ O ₇		Schripsema, <i>Phytochem.</i> , 51, (1999), 55	
Robustaquinone B	231290-66-7	C ₁₇ H ₁₄ O ₅		Schripsema, <i>Phytochem.</i> , 51, (1999), 55	
Robustaquinone C	231290-67-8	C ₁₆ H ₁₂ O ₆		Schripsema, <i>Phytochem.</i> , 51, (1999), 55	
Robustaquinone D	99520-76-0	C ₁₆ H ₁₂ O ₅		Schripsema, <i>Phytochem.</i> , 51, (1999), 55	
Robustaquinone E	231290-68-9	C ₁₆ H ₁₂ O ₇		Schripsema, <i>Phytochem.</i> , 51, (1999), 55	

表 5 (続き)

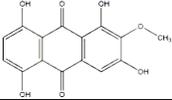
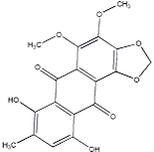
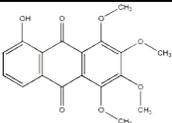
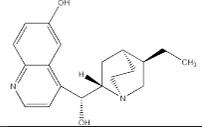
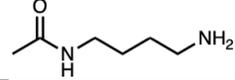
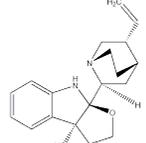
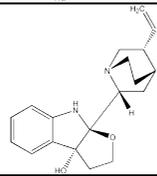
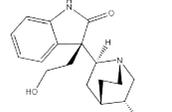
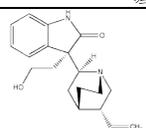
Metabolite	CAS No.	Formula	Structure	Reference	RTECS
Robustaquinone F	231290-69-0	C ₁₅ H ₁₀ O ₇		Schripsema, <i>Phytochem.</i> , 51, (1999), 55	
Robustaquinone G	231290-70-3	C ₁₈ H ₁₄ O ₈		Schripsema, <i>Phytochem.</i> , 51, (1999), 55	
Robustaquinone H	231290-71-4	C ₁₈ H ₁₆ O ₇		Schripsema, <i>Phytochem.</i> , 51, (1999), 55	

表 6 *Ciliosemina pedunculata* から単離報告のある化合物

Metabolite	CAS No.	Formula	Structure	Reference	RTECS
Quinine	130-95-0	C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₂		表 1 参照	LD50 (mouse) 115 mg/kg (i.p.), 68 mg/kg (i.v.) LD50 (pig) 1800 mg/kg (oral)
Quinidine	56-54-2	C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₂		Natural Products Vol.1 ISBN978-3-642-22143-9	LD50 (mouse) 535 mg/kg (oral), 135 mg/kg (i.p.), 53.6 mg/kg (i.v.) LD50 (rat) 263 mg/kg (oral), 23 mg/kg (i.v.)
Hydroquinidine	1435-55-8	C ₂₀ H ₂₆ N ₂ O ₂		Harborne, Phytochemical Dictionary Second Edition, Taylor and Francis, (1999), Chapter 27	
Cinchonamine	482-28-0	C ₁₉ H ₂₄ N ₂ O		Natural Products Vol.1 ISBN978-3-642-22143-9	
Cinchonine	118-10-5	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O		Natural Products Vol.1 ISBN978-3-642-22143-9	
Cupreine	524-63-0	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₂		Natural Products Vol.1 ISBN978-3-642-22143-9	
Acetylcupreine	850089-79-1	C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O ₃		Natural Products Vol.1 ISBN978-3-642-22143-9	

表 6 (続き)

Metabolite	CAS No.	Formula	Structure	Reference	RTECS
Dihydrocupreine	5962-19-6	C ₁₉ H ₂₄ N ₂ O ₂		Natural Products Vol.1 ISBN978-3-642-22143-9	
N-Acetylputrescine	5699-41-2	C ₆ H ₁₄ N ₂ O		Natural Products Vol.1 ISBN978-3-642-22143-9	
Quinamine	464-85-7	C ₁₉ H ₂₄ N ₂ O ₂		Natural Products Vol.1 ISBN978-3-642-22143-9	
Epiquinamine	464-86-8	C ₁₉ H ₂₄ N ₂ O ₂		Natural Products Vol.1 ISBN978-3-642-22143-9	
(-)-Remijinine	783325-58-6	C ₁₉ H ₂₄ N ₂ O ₂		Diaz, <i>J.Nat.Prod.</i> ,67,(2004),1667	
Epiremijinine	783325-59-7	C ₁₉ H ₂₄ N ₂ O ₂		Diaz, <i>J.Nat.Prod.</i> ,67,(2004),1667	

分担研究報告書

諸外国における食薬区分制度に関する研究

研究分担者 登田 美桜 国立医薬品食品衛生研究所安全情報部

研究要旨

我が国の食薬区分制度のあり方を改めて検討するための参考資料として、本分担研究では、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（専医リスト）」及び「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（非医リスト）」に記載された成分本質が、米国の制度下ではどのように扱われる可能性があるのかについて調査した。その結果、専医リスト及び非医リストの成分本質の特性を考慮すると、米国では植物薬（特に OTC 薬）として扱われる可能性があった。一方、医薬品に該当しない場合には食品に分類され、その中でもダイエタリーサプリメントとして扱われる可能性が高い。しかし現在流通しているダイエタリーサプリメント及びその成分を全て知ることはできず、ダイエタリーサプリメントに該当するのか否かを正確に判断するのは難しいことが示唆された。そのため、米国でどのように扱われるのかを知るには、医薬品、ダイエタリーサプリメント、ハーブや植物に関するさまざまな検索サイトを駆使して、あらゆる方面から丁寧に調べる必要があると考えられた。

研究協力者

畝山智香子 国立医薬品食品衛生研究所安全情報部

内山奈穂子 国立医薬品食品衛生研究所生薬部

河 恵子 国立医薬品食品衛生研究所安全情報部

井上 依子 国立医薬品食品衛生研究所安全情報部

A. 研究目的

ヒトが経口的に摂取するものとして「医薬品」と「食品」がある。我が国では医薬品は薬機法のもと、食品は食品衛生法のもと規制されているが、動植物を原材料とするものの中には医薬品と食品のどちらに該当するのか区別しにくい、

もしくは両方に使用されるものがある。

本分担研究では、我が国の食薬区分制度のあり方を改めて検討するための参考資料として、諸外国における食薬区分に関連した法的な枠組みについて調査することを目的とした。

B. 研究方法

令和4年度の分担研究では、米国を調査対象に選択した。

米国食品医薬品局 (FDA) などの公的機関の公表資料を参考に、医薬品と食品の定義、食薬区分に関連した法的な枠組み、ガイドライン等について調査し、概要をまとめた。その際、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 (専医リスト)」及び「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 (非医リスト)」に記載された成分本質を踏まえ、それらが米国の法規のもとではどのように扱われる可能性があるのかという視点で調査を行った。

参考にした資料及びウェブサイトは、最後にまとめて記すことにした。

C. 研究結果及び考察

食薬区分に着目して米国の制度の枠組みを図1に記した。我が国の専医リスト及び非医リストに関連するものとして、医薬品に分類されるものでは「植物薬/植物性医薬品 (botanical drugs)」、食品では「ダイエタリーサプリメント (dietary supplement)」及びその成分の「新規ダイエタリー成分 (New dietary ingredient)」、 「GRAS 物質 (Generally recognized as safe) の制度がある。さらに、医薬品と食品の両者に幅広く該当するものとして「補完代替医療 (Complementary and Alternative Medicine)」がある。

それらの定義と制度を調査し、次の通り概要をまとめた。定義については、できる

だけ原文の直訳を記している。

1. 医薬品 (Drug) と食品 (Food) の定義について

米国では、医薬品と食品ともに米国食品医薬品局 (FDA) が所管し、Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act)のもと、次の通り定義されている。

<定義>

21 U.S. Code § 321(g) -Definitions;
generally

医薬品 (Drug) は:

(A) 公定米国薬局方、公定米国ホメオパシー薬局方、又は公定国民医薬品集、あるいはそれらの追補に認められるもの;

(B) ヒト又は他の動物の疾病の診断、治療 (cure)、緩和、処置 (treatment)、あるいは予防に使用することを目的としたもの;

(C) ヒト又は他の動物の身体の構造又は機能に影響を与えることを意図したもの (食品を除く);

(D) 上記の(A)、(B)又は(C)に規定される品の構成要素として使用することを意図したもの。 sections 343(r)(1)(B) 及び 343(r)(3)、又は sections 343(r)(1)(B) 及び 343(r)(5)(D) の対象であり、 sections 343(r)の要件に従って主張 (claim) されている食品又はダイエタリーサプリメントは、ラベル又は表示にその主張が含まれているというだけの理由で医薬品ではない。 sections 343(r)(6)に従って真実かつ誤解を招かない記載 (statement) がされてい

る食品、ダイエタリー成分、又はダイエタリーサプリメントは、ラベル又は表示にその記載が含まれているというだけの理由で、上記の(C)に該当する医薬品ではない。

注) section 343 は、誤解を招く食品 (misbranded food) に関する法律で、section 343(r)には栄養素と健康強調表示について記されている。

新薬 (New drug) は：

(1) その組成が、医薬品の安全性と有効性を評価するための科学的な訓練と経験を積んだ適格な専門家のあいだで、そのラベル (添付文書) に指示、推奨、又は提案された条件での使用が安全かつ有効であると、一般的に認識されていないあらゆる医薬品のこと (新規の動物用医薬品、又は新規の動物用医薬品を含む動物飼料を除く)。ただし、1938年6月25日以前のいかなる時点であっても、1906年6月30日改正の食品医薬品法の適用を受け、当時の当該品のラベルに、使用条件について同じ表記がなされていたものについては、そのように認識されていない医薬品であっても「新薬」とはみなさないものとする。；又は、

(2) その組成が、添付文書に示された条件での使用の安全性と有効性を判断するための調査の結果では、そのように (安全かつ有効であると) 認識されたものの、他の調査では、その条件で重要とされる規模又は期間について使用されることがないあらゆる医薬品のこと (新規の動物用医薬品、又は新規の動物用医

薬品を含む動物用飼料を除く)。

食品 (Food) は：

- (1) ヒト又は他の動物の食品・飲料品のために使用される品；
- (2) チューインガム；
- (3) これらの品の構成要素に使用される品を意味する。

2. 医薬品に分類されるもの

植物薬／植物性医薬品 (Botanical drugs)

米国の医薬品には植物薬／植物性医薬品 (Botanical drugs) と呼ばれるものがある (注：日本語の訳を調べてみると、「植物薬」と「植物性医薬品」のいずれかが使われているようなので、ここでは併記した。ただし、以下の文中では植物薬と記す)。植物薬は、植物原料、藻類、巨視的菌類、及びそれらの組み合わせを含み、ヒトの疾患の診断、治療、緩和、処置又は予防を目的に使用される製品である。製品は、液体 (例：茶)、粉末、タブレット、カプセル、エリキシル、局所、注入剤などとして利用可能である。ただし、下記は含まれないとされている：

- ・ 動物又は動物の部位 (例：昆虫、環形動物)、及び/又は鉱物を含む製品。ただし、これらが伝統的な植物調製品 (例：伝統的中国薬、アーユルヴェーダ医学) の微量成分である場合は除く。
- ・ 単一の分子体を生産する意図で遺伝子組換えされた植物種に由来する材料 (例：組換え DNA 技術又はクローン技術による)。
- ・ 発酵工程の目的が単一分子 (例：抗

生物質、アミノ酸、ビタミン) の生産ならば、基質として使用される植物を含め、酵母、細菌、植物細胞、又は他の微生物による発酵で生産される製品。

- ・ 天然由来の物質(例:パクリタキセル)又は化学的に修飾された物質(例:ヤマモ抽出物から合成されたエストロゲン)であり、高度に精製された物質。

植物薬も一般的な医薬品と同じく、販売するには、申請者の提出資料をもとにしたFDAのCenter for Drug Evaluation and Research (CDER)による評価と、医薬品としての認可を受ける必要がある。植物薬は、OTC薬として販売されている場合が多いようである。処方薬ではシネカテキン: Veregen®、クロフェレメール: Mytesi™がある。

3. 食品に分類されるもの

食品の枠組みに含まれ、我が国の専医リストと非医リストと関係する可能性があるものとしては、一般食品のほか、ダイエタリーサプリメントや食品に添加されるもの(食品添加物、着色料、GRAS物質)がある。それらの概要を以下にまとめた。

3-1. ダイエタリーサプリメント (Dietary supplement)

米国では通常の食事を補完する食品として、FD&C Act 及び DSHEA (Dietary Supplement Health and Education Act of 1994) のもと「ダイエタリーサプリメント (Dietary supplement)」が次の通り

定義されている。

ダイエタリーサプリメントは:

食事の補完を目的とする製品で、次のダイエタリー成分 (dietary ingredient : DI)を1つ以上含有するもの:

(A) ビタミン;

(B) ミネラル;

(C) ハーブ又はその他の植物;

(D) アミノ酸、(E) 総摂取量を増加させることで食事を補完する目的でヒトが使用するダイエタリー物質; 及び

上記(A),(B),(C),(D),(E)の濃縮物、代謝物、構成成分、抽出物又はそれらの組合せ

ダイエタリーサプリメントには、食品に関する法規制に加えて、ダイエタリーサプリメントに特化した DSHEA の要件も適用される。ダイエタリーサプリメントの製造業者と販売業者は、一般的な食品と同様に、食用に適さないものが混入している (adulterated) 製品、そして誤表示や消費者を誤解させるような不正表示をした (misbranding) 製品を販売してはならないと定められている。従って事業者は、自らが販売しようとしている製品の安全性と表示/ラベルが関連法規の要件を満たすことを販売前に確認する必要がある。ダイエタリーサプリメントの販売にはFDAによる認可は必要ないが、販売後30日以内にFDAへの届出が求められている。さらに製品にはダイエタリーサプリメントである旨を明示しなければならない。

ダイエタリーサプリメントの安全性の確保は先に記した通り事業者の責任であ

り、FDA は医薬品のような安全性評価は行っていないが、代わりに規制上の取組として下記を実施している。

- 1) 食品の一般原則を適用する
- 2) ダイエタリーサプリメントの製造規範（通称：DS CGMP rule）に係わる規則を定めて製品の品質管理を要請する（21 CFR part 111；21 CFR part 117, subpart B）
- 3) 事業者にも重篤な有害事象の報告義務を課して実態の把握と迅速な対応を可能にする
- 4) 使用される成分/原材料を規制する

上記のうち 4) については、FDA はダイエタリーサプリメントに使用してよいものとして次をあげている。

- a) すでに食品に使われ米国の食品市場に存在している成分/原料を化学的変化なく使う
- b) 1994 年 10 月 15 日より前に DI としての使用歴があるものを使う
- c) 1994 年 10 月 15 日より前に DI としての使用歴がない新規ダイエタリー成分 (new dietary ingredient: NDI) を使う
- d) 一般的に安全と認められる (generally recognized as safe: GRAS) 物質を使う

3-2. 新規ダイエタリー成分 (New dietary ingredient)

FDA はダイエタリーサプリメントの安全性確保において、前項で述べたように最終製品よりも使用される原材料や成分を

重視している。それに関連するのが前項の b と c に該当する「新規ダイエタリー成分 (New dietary ingredient: NDI)」の制度である。NDI は、21 U.S.C. Sec. 350b において、「DSHEA が施行された 1994 年 10 月 15 日より前に米国内で DI として販売されていなかった成分/原材料」と定義され、DI を含む製品は販売の 75 日前までに FDA への通知が必要である。もし通知なく販売された場合には adulterated と見なされ違反となる。ただし、1994 年 10 月 15 日以前にダイエタリーサプリメントとして市販されていた DI の公式リストは存在しないため、NDI に該当するかどうかは製造・販売業者が自ら判断しなければならない。NDI でないことを証明するには、1994 年 10 月 15 日より前の DI としての使用・販売歴、さらに当時販売されていたものとの同一性を正確に示すことができる根拠を文書で提示しなければならない。しかしながら、米国市場では NDI の市販前通知をせずに製品が販売されているという実態があり、そのため FDA は安全性の確保を目的として 2022 年 5 月に、限定的ではあるが事業者が不履行の市販前通知を提出できるようにする執行裁量に関するガイダンス案を発表している。

3-3. GRAS 物質 (Generally recognized as safe)

ダイエタリーサプリメントに使用可能なものとして、前々項の e に該当する GRAS 「一般的に安全と認められる」物質がある。GRAS 物質 (21CFR 170-186) は、1958 年に食品添加物に関する法律の改定

とともに定義された。GRAS として分類されるには、意図した使用条件において、① 科学的手段によって安全であると認められる場合、② 1958 年 1 月 1 月以前に食品へ一般的に使用されてきた経験を通じて安全であると認められる場合、に該当しなければならない。ただし、安全であると認められるには、科学的な訓練と経験を十分に積んだ専門家による見解にのみに基づき、しかも食品添加物の認可要件と同等の科学的根拠が求められる。GRAS 物質には食品添加物に求められるような販売前の認可は必要ない。

GRAS の手続きは、1958 年から FDA が GRAS に該当するのかを評価して認証するという形式 (GRAS Affirmation) で行っていた。その後、1997 年 4 月 17 日に新制度として、事業者自らが GRAS であることを確認して FDA に通知し、FDA がそれを評価するという形式 (GRAS notification) が導入され、通知された内容に FDA が意義を申し立てなければ、GRAS 物質として GRAS Notice Inventory に記載されることとなった。

4. 補完代替医療 (Complementary and Alternative Medicine)

米国では、従来の医療とは異なる、さまざまな診療や治療、製品を含む補完代替医療 (Complementary and Alternative Medicine: CAM) の利用が進んでいる。従来の医療と併用するのが「補完医療」、従来の医療に代わるのが「代替医療」とされている。

CAM 療法には、下記のような多様なカ

テゴリーがある：

- ・ 生物学的方法：ビタミン、ミネラル、植物・動物由来の抽出物、特定の食品や食事
- ・ エネルギー療法：レイキ、タッチ療法
- ・ 操体法、体幹法：マッサージ、カイロプラクティック、リフレクソロジー
- ・ 身体医療：瞑想、バイオフィードバック、催眠、ヨガ、太極拳、イメージ、創造性 (芸術など)
- ・ 総医療システム (ある文化や地域の伝統的医療)：アーユルベータ、伝統的中国薬、ナチュロパシー薬

CAM 療法には、医薬品、化粧品、機器、あるいは食品に該当するものも多く、目的に応じて FD&C Act 又は公衆衛生事業法 (Public Health Service Act) が適用される。上記のうち「生物学的方法」と呼ばれるカテゴリーには、植物、動物由来の抽出物、ビタミン、ミネラル、脂肪酸、アミノ酸、タンパク質、プレバイオティクス、プロバイオティクス、全食事、機能性食品などが含まれており、医薬品、化粧品、食品又はダイエタリーサプリメントとしての法規制が適用される。

5. 成分及び製品の検索について

5-1. 医薬品

米国では、1938 年から現在までに認可された医薬品の製品を検索できるデータベース「Drugs@FDA」が公開されており、Apple と Android 用のアプリも無料で提供されている。このデータベースには、処方薬の先発薬、後発薬、多くの治療用生物製剤、並びに OTC 薬の先発薬と後発薬に

関する情報が収載されている。

その他、OTC 薬の有効成分のリストも公開されている。ただし古く、その後の更新情報は不明であることに注意が必要である。

また、国立医学図書館（National Library of Medicine）が提供している MedlinePlus でハーブ及びサプリメントに関するデータベースを公開しており、そこで OTC 薬として認可されているハーブについては、その旨が用途とともに記されていて参考になる。

- ▶ 認可した薬に関するデータベース一覧

<https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs/drug-approvals-and-databases>

- ▶ Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs
<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>

- ▶ OTC 薬の関連情報サイト
(ただし古い：Content current as of 03/06/2015)

<https://www.fda.gov/about-fda/center-drug-evaluation-and-research-cder/over-counter-otc-related-federal-register-ingredient-references-and-other-regulatory>

- ◆ Listing of OTC Active Ingredients (updated 4/9/2010)

- ・ Sorted Alphabetically by Ingredient (PDF)

<https://www.fda.gov/media/75750/download>

- ・ Sorted Alphabetically by Monograph/Category (PDF)

<https://www.fda.gov/media/75758/download>

- ・ OTC Active Ingredients (Excel)

<https://www.fda.gov/media/78328/download>

- ▶ National Library of Medicine, MedlinePlus

Herbs and Supplements

https://medlineplus.gov/druginfo/herb_All.html#S

(掲載されているハーブの中には、後述の CAM 療法の項に紹介した NIH の NCCIH が公開しているハーブや植物のファクトシリーズへリンクが貼られているものもある)

5-2. ダイエタリーサプリメント及び NDI

米国では、国立衛生研究所 (NIH) がダイエタリーサプリメントのラベルを検索できるデータベースや代表的な成分・用途に関するファクトシートを公開し、また FDA が 1995 年から現在までの NDI 通知を収載したリストを公開している。

米国で販売されているダイエタリーサプリメントとダイエタリー成分を網羅的に把握したり検索できるリストやウェブサイトはなく、下記で確認することが可能なものは一部にすぎないことに留意すべきである。従って、米国市場には、下記に公開されていない製品や成分の存在が想

定されることを承知しておく必要がある。

- ▶ Dietary Supplement Label Database (DSLDD)

<https://dsldd.od.nih.gov/>

米国 NIH が運営しているデータベース。米国で販売されているダイエタリーサプリメント製品の現・旧ラベル情報が掲載されている。2023 年 2 月 16 日時点で、156,957 のラベルを検索可能。「Products」「Brands」「Ingredients」それぞれに検索できる構造になっている。On Market と Off Market の記載もある。

- ▶ Dietary Supplement Fact Sheets

<https://ods.od.nih.gov/factsheets/list-all/>

NIH の ODS (Office of Dietary Supplements) が運営している。代表的なダイエタリーサプリメントの成分や用途に関するファクトシートを掲載している。ファクトシートは消費者向けと医療従事者向けがある。

- ▶ Dictionary of Dietary Supplement Terms

<https://ods.od.nih.gov/HealthInformation/dictionary.aspx>

ダイエタリーサプリメントの関連用語集。検索も可。

- ▶ NDI 市販前通知リスト

<https://www.fda.gov/Food/DietarySupplements/NewDietaryIngredientsNotificationProcess/ucm534510.htm>

1995 年から現在までの NDI 通知を閲覧でき、一覧表をエクセルファイルでダウ

ンロードすることもできる。2023 年 2 月 9 日時点で 1167 件。NDI 通知を行った事業者に向けた FDA の回答書も閲覧できる (一覧表の第 1 列に記載された NDI 通知番号#をクリックする)

5-3. GRAS 物質

GRAS 物質は下記の 3 つのリスト/データベースで確認することができる。ただし、一般的に安全であると認められる (GRAS) 全ての物質を列挙することは現実的ではないとして、塩、コショウ、酢、ベーキングパウダー、グルタミン酸ナトリウムのような一般的な食品成分については、その意図された用途での使用は GRAS であると判断されている。

- ▶ 21 CFR 182 - Substances GRAS in food

<https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-B/part-182>

本条項には、適正製造規範 (GMP) に従い、GRAS 通知で示された用途で使用された場合に一般的に安全であると認められた物質が記されている。例えば、スパイス類、合成香料、容器包装からの移行物質、酸や塩類、栄養素などが列挙されている。

- ▶ 21 CFR 184 - Substances Affirmed as GRAS in Food

<https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-B/part-184>

FDA により GRAS であることが確認された物質。物質ごとに使用条件や規格基準が決められている。

- ▶ GRAS Notice Inventory

<https://www.cfsanappsexternal.fda.gov/scripts/fdcc/?set=GRASNotices>

新制度となり、FDA が最初の GRAS 通知を受け取った 1998 年以降に提出された GRAS 通知の情報を提供している。一覧表をエクセルファイルでダウンロードすることも可能。2023 年 1 月 30 日時点で 1077 件が登録されている。FDA が未回答の通知も掲載されており、すでに回答したものについては回答書を閲覧できる。

5-4. その他

1) CAM 療法

- ▶ Herbs at a Glance

<https://www.nccih.nih.gov/health/herbsataglance>

NIH の国立補完統合衛生センター (National Center for complementary and Integrative Health: NCCIH) が運営している。特定のハーブや植物について、一般名、科学的根拠、潜在的な副作用や注意点、より詳しい情報源などの基本情報を提供する簡潔なファクトシートシリーズ。

2) 食品添加物

- ▶ 21CFR 172 Food Additives Permitted for Direct Addition to Food for Human

Consumption

<https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-B/part-172>

ヒトが摂取する食品に直接添加することが認められている食品添加物

- ▶ 21CFR 173 Secondary Direct Food

Additives Permitted in Food for Human Consumption

<https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-B/part-173>

食品の加工時などに添加することが認められている食品添加物 (例: 食品酵素)

- ▶ 21CFR 180 Food Additives permitted in food or in contact with food on an interim basis pending additional study

<https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-B/part-180>

安全性や機能性が決定的でないため食品添加物や食品接触物質としての使用が暫定的に認められており、追加の試験や新しい知見によって認可が見直される可能性があるもの。

3) 着色料

- ▶ 21CFR 74 Listing of Color Additives Subject to Certification

<https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-A/part-74>

認証の対象となる着色料リスト

- ▶ 21CFR 82 Listing of Certified Provisionally Listed Colors and Specifications

<https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-A/part-82>

認証され暫定的に登録された着色料と規格のリスト

4) 添加禁止物質

- ▶ 21CFR 189 Substances prohibited from

use in human food

<https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-B/part-189>

D. 結論

我が国の専医リスト及び非医リストに記載された成分本質を米国の制度の枠組みに当てはめようとする、用途に応じて医薬品又は食品に該当すると考えられる。疾病の治療や予防などの効能効果を謳い医療用目的であれば医薬品であり、主に OTC 薬（特に植物薬）として扱われている可能性が高い。それ以外については、おそらく食品に分類される。そして食品の中でもダイエタリーサプリメントとして扱われる可能性が高いと推測されるが、ダイエタリーサプリメントに該当するの否かを正確に判断するのは難しい。その理由は、ダイエタリーサプリメントは前述（3-1 項、3-2 項）の通り使用して良いものが規定されており、それらのうち GRAS 物質については 5-3 項で紹介した法令集や Inventory で確認することができるが、DI として使用されているの否かを正確に知ることができないからである。1995 年以降の NDI については 5-2 項で紹介した市販前通知リストで確認できるが、それ以前の DI としての使用歴を知るのが特に難しい。米国で流通しているダイエタリーサプリメントの製品ラベルデータベースがあり参考にできるが、全ての製品の収載を目標に掲げているものの、市場には膨大な種類の製品が存在しているため完全に収載されているとは考えにくい。それ以外に、一般食品として使用されているものにつ

いては、昨年度の研究分担報告書にも書いたように、他国と同様に把握は不可能であろう。そのため、米国でどのように扱われるのかを知るには、本報告書の 5 項にまとめた、医薬品、ダイエタリーサプリメント、ハーブや植物のさまざまな検索サイトを駆使して、あらゆる方面から丁寧に調べる必要があると考えられた。

E. 健康危機情報

特になし

F. 研究発表

特になし

G. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

<参考資料>

1. 医薬品 (Drug) と食品 (Food) の定義について

- ▶ Drugs (薬専用サイト)

<https://www.fda.gov/drugs>

様々なリンクが貼られており、薬の制度や関連情報を知りたい時の出発点となるサイト。

- ▶ Search Databases

<https://www.fda.gov/industry/fda-basics-industry/search-databases>

FDA の規制対象 (医薬品、食品など) に関する、さまざまな検索サイトへのリンク集

- ▶ 定義 (FD&C Act)

Title 21 - FOOD AND DRUGS

CHAPTER 9 - FEDERAL FOOD, DRUG, AND COSMETIC ACT

SUBCHAPTER II - DEFINITIONS

Sec. 321 - Definitions; generally

<https://www.govinfo.gov/app/details/USCODE-2021-title21/USCODE-2021-title21-chap9-subchapII-sec321/context>

2. 医薬品に分類されるもの

植物薬/植物性医薬品 (Botanical drugs)

- ▶ What is a Botanical Drug?

<https://www.fda.gov/about-fda/center-drug-evaluation-and-research-cder/what-botanical-drug>

- ▶ Botanical Drug Development Guidance for Industry (2016)

<https://www.fda.gov/media/93113/download>

3. 食品に分類されるもの

3-1. ダイエタリーサプリメント (Dietary supplement)

3-2. 新規ダイエタリー成分 (New dietary ingredient)

- ▶ Dietary Supplements

<https://www.fda.gov/food/dietary-supplements>

- ▶ Information for Industry on Dietary Supplements

<https://www.fda.gov/food/dietary-supplements/information-industry-dietary-supplements>

3-3. GRAS 物質 (Generally recognized as safe)

- ▶ Generally Recognized as Safe (GRAS)

<https://www.fda.gov/food/food-ingredients-packaging/generally-recognized-safe-gras>

4. 補完代替医療 (Complementary and Alternative Medicine)

- ▶ Draft Guidance for Industry on Complementary and Alternative Medicine Products and their Regulation by the Food and Drug Administration, FEBRUARY 2007

<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/complementary-and-alternative-medicine-products-and-their-regulation-food-and-drug-administration>

- ▶ NIH の国立補完統合衛生センター (National Center for complementary and Integrative Health: NCCIH)

<https://www.nccih.nih.gov/>

厳格な科学的調査を通じて、補完的・総合的な健康法の基礎科学、有効性、安全性、及び健康と医療の改善における役割を明らかにすることを使命とした部署。

5. 成分及び製品の検索について

5-1. 医薬品

- ▶ 認可した医薬品に関するデータベース一覧

<https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs/drug-approvals-and-databases>

- ▶ Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs

<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>

- ▶ Orange Book: Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations

<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm>

- ▶ OTC 薬の関連情報サイト

(ただし古い : Content current as of 03/06/2015)

<https://www.fda.gov/about-fda/center-drug-evaluation-and-research-cder/over-counter-otc-related-federal-register-notice-ingredient-references-and-other-regulatory>

- ◆ Listing of OTC Active Ingredients (updated 4/9/2010)

- ・ Sorted Alphabetically by Ingredient (PDF)

<https://www.fda.gov/media/75750/download>

- ・ Sorted Alphabetically by Monograph/Category (PDF)

<https://www.fda.gov/media/75758/download>

- ・ OTC Active Ingredients (Excel)

<https://www.fda.gov/media/78328/download>

- ▶ National Library of Medicine, MedlinePlus
Herbs and Supplements

https://medlineplus.gov/druginfo/herb_All.html#S

5-2. ダイエタリーサプリメント及び NDI

- ▶ Dietary Supplement Label Database (DSLDB)

<https://dslbd.od.nih.gov/>

米国 NIH が運営しているデータベース。米国で販売されているダイエタリーサプリメント製品の現・旧ラベル情報が収載されている。2023年2月16日時点で、156,957 のラベルを検索可能。「Products」「Brands」「Ingredients」それぞれに検索できる構造になっている。On Market と Off Market の記載もある。

- ▶ Dietary Supplement Fact Sheets

<https://ods.od.nih.gov/factsheets/list-all/>

- ▶ Dictionary of Dietary Supplement Terms

<https://ods.od.nih.gov/HealthInformation/dictionary.aspx>

▶ NDI 市販前通知リスト : Submitted 75-Day Premarket Notifications for New Dietary Ingredients
<https://www.fda.gov/Food/DietarySupplements/NewDietaryIngredientsNotificationProcess/ucm534510.htm>

1995 年から現在までの NDI 通知を閲覧できる。

5-3. GRAS 物質

▶ 21 CFR 182 - Substances GRAS in food

<https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-B/part-182>

▶ 21 CFR 184 - Substances Affirmed as GRAS in Food

<https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-B/part-184>

▶ GRAS Notice Inventory

<https://www.cfsanappsexternal.fda.gov/scripts/fdcc/?set=GRASNotices>

FDA が最初の GRAS 通知 (GRAS notification) を受け取った 1998 年以降に提出された GRAS 通知の情報を提供している。

5-4. その他

1) CAM 療法

▶ Herbs at a Glance

<https://www.nccih.nih.gov/health/herbsataglance>

NIH の NCCIH が運営している。特定のハーブや植物について、一般名、科学的根拠、潜在的な副作用や注意点、より詳しい情報源などの基本情報を提供する簡潔なファクトシートシリーズ。

2) 食品添加物

▶ 21CFR 172 Food Additives Permitted for Direct Addition to Food for Human Consumption

<https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-B/part-172>

ヒトが摂取する食品に直接添加することが認められている食品添加物

▶ 21CFR 173 Secondary Direct Food Additives Permitted in Food for Human Consumption

<https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-B/part-173>

食品の加工時などに添加することが認められている食品添加物 (例 : 食品酵素)

▶ 21CFR 180 Food Additives permitted in food or in contact with food on an interim basis pending additional study

<https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-B/part-180>

安全性や機能性が決定的でないため食品添加物や食品接触物質としての使用が暫定的に認められており、追加の試験や新しい知見によって認可が見直される可能性があるもの。

3) 着色料

▶ 21CFR 74 Listing of Color Additives Subject to Certification

<https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-A/part-74>

認証の対象となる着色料リスト

- ▶ 21CFR 82 Listing of Certified Provisionally Listed Colors and Specifications

<https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-A/part-82>

認証され暫定的に登録された着色料と規格のリスト

4) 添加禁止物質

- ▶ 21CFR 189 Substances prohibited from use in human food

<https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-B/part-189>

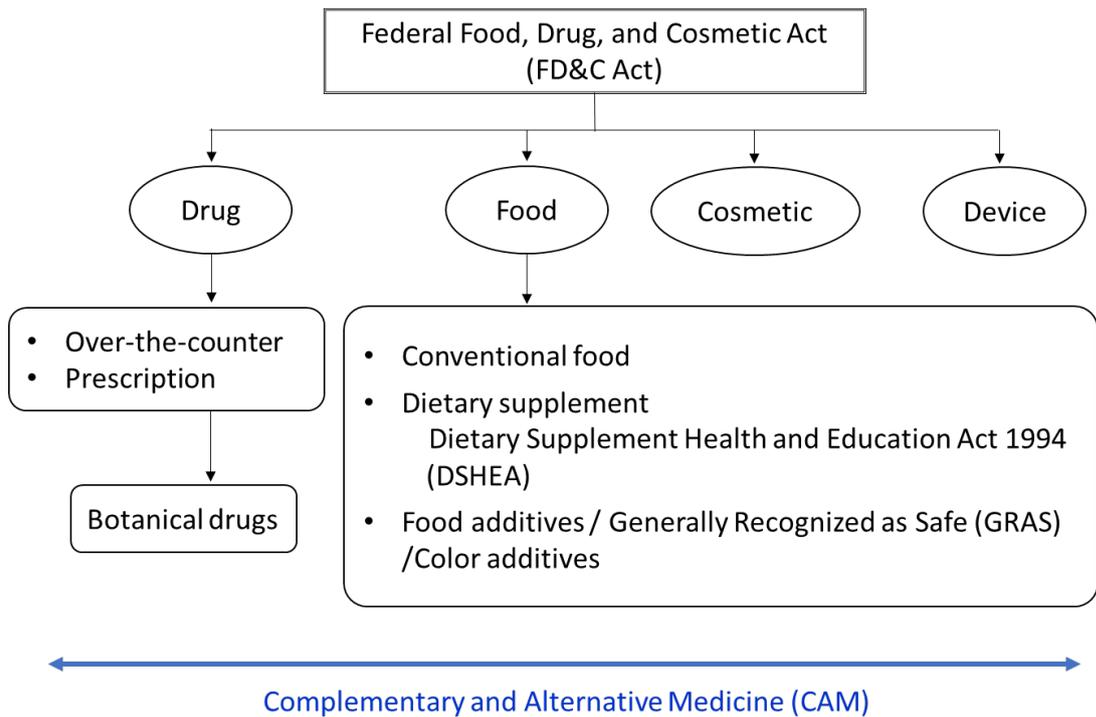


図 1. 米国における医薬品と食品の枠組み

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

食薬区分リストの整備に関する研究
成分本質(原材料)の分類変更に関する調査(1)
ハクトウスギ

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

ハクトウスギは、令和3年(2021年)時点において、その心材が「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」(非医リスト)に掲載されていた。一方で、樹皮・葉は「専ら医薬品として使用される成分本質(原材料)リスト」(専ら医リスト)として収載されている。さらに、両リストのハクトウスギの他名等にはウンナンコウトウスギが掲載されていた。しかし、既報によれば、近年の分類学において、ハクトウスギはイチイ科(*Taxaceae*) *Pseudotaxus* 属 *Pseudotaxus chienii* であるとされ、イチイ属のウンナンコウトウスギ(*Taxus yunnanensis*)とは属が異なる別の植物であることが明らかとなっている。そこで本研究では、ハクトウスギについて、上記の新たな学名 *Pseudotaxus chienii* における既報の含有成分、薬理作用や毒性情報などを調査し、部位を含めた現在の非医リスト及び専ら医リストにおける改正の可能性について検討した。

本調査の結果、ハクトウスギの新たな学名 *Pseudotaxus chienii* の含有成分として、抗悪性腫瘍薬成分である paclitaxel、さらにその類縁体である 10-deacetylpaclitaxel, 7-epipaclitaxel, 7-epi 10-desacetyl paclitaxel 等のタキサン型ジテルペンなどが報告されている。さらに、含有成分の急性毒性を調査した結果、paclitaxel は毒薬相当であった。また、paclitaxel は抗悪性腫瘍薬として国内及び米国で医薬品としての承認実態がある。従って、ハクトウスギ(*Pseudotaxus chienii*)は、「専ら医リスト」の考え方にある「毒劇薬指定成分に相当する成分を含む物」及び「処方せん医薬品に相当する成分を含む物」に該当すると考えられた。また、部位については、非医リストの部位である心材、専ら医リストの部位である樹皮・葉、それぞれの部位についての成分や毒性等の報告は無かった。本調査結果等を踏まえ、ハクトウスギは、医薬品の成分本質に関するワーキンググループ(食薬 WG)において審議され、部位毎の区分は現行のまま(樹皮・葉は「専ら医」、心材は「非医」)、ハクトウスギはウンナンコウトウスギと別品目として食薬区分リストに掲載され、また他名等に *Pseudotaxus chienii* が記載された(令和4年10月24日、薬生監麻発1024第2号)。

研究協力者

里 香世子:国立医薬品食品衛生研究所 非常勤職員

A. 研究目的

ハクトウスギは、令和3年(2021年)時点において、その心材が「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」(非医リスト)に掲載されていた。一方で、樹皮・葉は「専ら医薬品として使用される成分本質(原材料)リスト」(専ら医リスト)として収載されている。さらに、両リストのハクトウスギの他名等にはウンナンコウトウスギが掲載されていた。しかし、既報によれば、近年の分類学において、ハクトウスギはイ

チイ科 (*Taxaceae*) *Pseudotaxus* 属 *Pseudotaxus chienii* であるとされ、イチイ属のウンナンコウトウスギ (*Taxus yunnanensis*) とは属が異なる別の植物であることが明らかとなっている。この状況を鑑み、ハクトウスギについて、上記の新たな学名 *Pseudotaxus chienii* における既報の含有成分、薬理作用や毒性情報などを調査し、部位を含めた現在の非医リスト及び専ら医リストにおける改正の可能性について検討した。

B. 研究方法

成分本質 (原材料) の分類にかかる照会様式 (植物・動物等由来) に沿って、以下項目について、文献、各種公定書やデータベースなどを参考とし、調査を行った。

1. 成分本質 (原材料) の概要 : 植物・動物等由来
2. 含有成分等に関する情報
3. 成分本質の医薬品としての使用実態に関する情報
4. 含有成分等の医薬品としての使用実態に関する情報
5. 食経験に関する情報
6. 成分本質の安全性に関する情報
7. 含有成分等の安全性に関する情報
8. 諸外国における評価と規制に関する情報
9. 食品安全情報 (食品の安全性に関する国際機関や各国公的機関等の情報)

C. 研究結果

項目毎の調査結果については、別紙1に示した。

1. 成分本質 (原材料) の概要 : 植物・動物等由来
既報によれば、ハクトウスギ (白豆杉) は、かつて *Taxus* 属に分類されていたが、現在は *Pseudotaxus* 属に再分類され、学名は *Pseudotaxus chienii* とされている [資料 2]。令

和 3 年 (2021 年) 時点の食薬区分リストにおいて、ハクトウスギの他名等にはウンナンコウトウスギが掲載されていたが、イチイ属のウンナンコウトウスギ (*Taxus yunnanensis*) とは属が異なる別の植物であることが明らかとなっている [資料 2]。

2. 含有成分等に関する情報

ハクトウスギには、抗悪性腫瘍薬成分である paclitaxel、さらにその類縁体である 10-deacetylpaclitaxel、7-epipaclitaxel、7-epi 10-desacetyl paclitaxel 等の等のタキサン型ジテルペンなどが報告されている [資料 6-9, 14]。

3. 成分本質の医薬品としての使用実態に関する情報

ハクトウスギは、国内、海外いずれにおいても医薬品としての承認実態は無かった。

4. 含有成分等の医薬品としての使用実態に関する情報

ハクトウスギの含有成分については、paclitaxel が、抗悪性腫瘍薬 (毒薬、処方箋医薬品) として国内で医薬品として承認されている [資料 10]。また、米国においても同様に抗悪性腫瘍薬として医薬品承認されている [資料 10]。

5. 食経験に関する情報

ハクトウスギの食経験は見当たらなかった [資料 1]。また、健康食品としての販売も見当たらなかった。

6. 成分本質の安全性に関する情報

ハクトウスギの毒性データは見当たらなかった。

7. 含有成分等の安全性に関する情報

ハクトウスギの含有成分のうち、タキサン型ジテルペンであり抗悪性腫瘍薬成分である paclitaxel については、急性毒性データが報告されている [資料 12]。各 LD50 を以下に示す。

● Paclitaxel

32.53 mg/kg (rat, i.p.) → 劇薬相当

128 mg/kg (mouse, i.p.)

12 mg/kg (mouse, i.v.) → 毒薬相当

7.53 mg/kg (mouse, i.v.)→毒薬相当

これら LD50 値から, paclitaxel は毒薬相当であった。

8. 諸外国における評価と規制に関する情報

米国, ドイツ, 欧州等の諸外国における規制に関する情報は無かった。

9. 食品安全情報(食品の安全性に関する国際機関や各国公的機関等の情報)

内閣府・食品安全委員会, 国立衛研・食品安全情報等のデータを検索したが, 本成分本質(植物)に関する情報は無かった。

D. 考察

ハクトウスギ(*Pseudotaxus chienii*)は, 成分として, 抗悪性腫瘍薬成分であるタキサン型ジテルペン paclitaxel が含まれており, 急性毒性を調査した結果, paclitaxel は毒薬相当であった。また paclitaxel は抗悪性腫瘍薬として国内及び米国で医薬品としての承認実態がある。「専ら医薬品として使用される成分本質(原材料)リスト」の考え方として, 1) 毒性の強いアルカロイド、毒性タンパク等、その他毒劇薬指定成分に相当する成分を含む物(ただし、食品衛生法で規制される食品等に起因して中毒を起こす植物性自然毒、動物性自然毒等を除く)、さらに, 2) 処方せん医薬品に相当する成分を含む物であって, 保健衛生上の観点から医薬品として規制する必要がある物とある。前述の含有成分等の急性毒性データから, ハクトウスギは, 「専ら医リスト」の考え方にある「毒劇薬指定成分に相当する成分を含む物」及び「処方せん医薬品に相当する成分を含む物」に該当すると考えられた。また, ハクトウスギ(*Pseudotaxus chienii*)の部位については, 非医リストの部位である心材, 専ら医リストの部位である樹皮・葉, それぞれの部位についての成分や毒性等の報告は無かった。

E. 結論

令和 3 年時点において, その心材が非医に, 樹皮・葉が専ら医に分類されていたハクトウスギについて, 新たな学名 *Pseudotaxus chienii* における既報の含有成分, 薬理作用や毒性情報などを調査し, 部位を含めた現在の非医リスト及び専ら医リストにおける改正の可能性について検討した。*Pseudotaxus chienii* の含有成分として, 抗悪性腫瘍薬成分である paclitaxel, さらにその類縁体である 10-deacetylpaclitaxel 等のタキサン型ジテルペンが含まれており, 含有成分の急性毒性を調査した結果, paclitaxel は毒薬相当であった。また, paclitaxel は抗悪性腫瘍薬とし国内及び米国で医薬品としての承認実態がある。従って, ハクトウスギ(*Pseudotaxus chienii*)は, 「専ら医リスト」の考え方にある「毒劇薬指定成分に相当する成分を含む物」及び「処方せん医薬品に相当する成分を含む物」に該当すると考えられた。また, ハクトウスギ(*Pseudotaxus chienii*)の部位については, 非医リストの部位である心材, 専ら医リストの部位である樹皮・葉, それぞれの部位についての成分や毒性等の報告は無かった。本調査結果等を踏まえ, ハクトウスギは, 医薬品の成分本質に関するワーキンググループ(食薬 WG)において審議され, 部位毎の区分は現行のまま(樹皮・葉は「専ら医」, 心材は「非医」), ハクトウスギはウンナンコウトウスギと別品目として食薬区分リストに掲載され, また他名等に *Pseudotaxus chienii* が記載された(令和 4 年 10 月 24 日, 薬生監麻発 1024 第 2 号)。

F. 研究発表

1. 学会発表
該当無し
2. 誌上発表
該当無し

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当無し

H. 参考文献

別紙1の資料リスト参照

【別紙1】令和4年度指定成分報告書
ハクトウスギの成分・毒性情報等に関する調査

ハクトウスギ

1. 成分本質(原材料)の概要: 植物・動物等由来

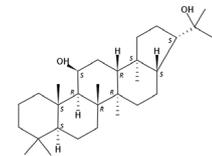
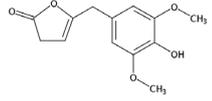
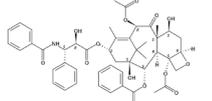
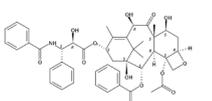
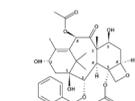
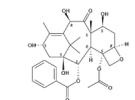
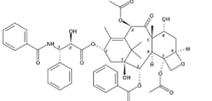
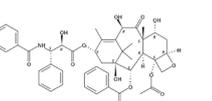
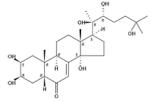
項目		資料番号												
一般的名称	ハクトウスギ (白豆杉)	資料1												
他名等														
英名・現地名	White berry yew	資料1												
学名(科・属)	<i>Pseudotaxus chienii</i> (W.C. Cheng) W.C. Cheng イチイ科 (<i>Taxaceae</i>) <i>Pseudotaxus</i> 属	資料1 資料2												
使用部位	樹皮・葉・心材													
現在の区分	ハクトウスギの他名等にウナンコウトウスギ記載 「専ら医薬品」リスト	資料3												
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>名称</th> <th>他名等</th> <th>部位等</th> <th>備考</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ハクトウスギ</td> <td>ウナンコウトウスギ</td> <td>樹皮・葉</td> <td>心材は「非医」</td> </tr> </tbody> </table>		名称	他名等	部位等	備考	ハクトウスギ	ウナンコウトウスギ	樹皮・葉	心材は「非医」				
	名称		他名等	部位等	備考									
ハクトウスギ	ウナンコウトウスギ	樹皮・葉	心材は「非医」											
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>名称</th> <th>他名等</th> <th>部位等</th> <th>備考</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>コウトウスギ</td> <td>ウナンコウトウスギ</td> <td>樹皮・葉・心材</td> <td></td> </tr> <tr> <td>ハクトウスギ</td> <td></td> <td>樹皮・葉</td> <td>心材は「非医」</td> </tr> </tbody> </table>	名称	他名等	部位等	備考	コウトウスギ	ウナンコウトウスギ	樹皮・葉・心材		ハクトウスギ		樹皮・葉	心材は「非医」		
名称	他名等	部位等	備考											
コウトウスギ	ウナンコウトウスギ	樹皮・葉・心材												
ハクトウスギ		樹皮・葉	心材は「非医」											
改正案の区分	「専ら医薬品」リスト	資料3												
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>名称</th> <th>他名等</th> <th>部位等</th> <th>備考</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>コウトウスギ</td> <td>ウナンコウトウスギ</td> <td>樹皮・葉・心材</td> <td></td> </tr> <tr> <td>ハクトウスギ</td> <td></td> <td>樹皮・葉</td> <td>心材は「非医」</td> </tr> </tbody> </table>		名称	他名等	部位等	備考	コウトウスギ	ウナンコウトウスギ	樹皮・葉・心材		ハクトウスギ		樹皮・葉	心材は「非医」
	名称		他名等	部位等	備考									
コウトウスギ	ウナンコウトウスギ	樹皮・葉・心材												
ハクトウスギ		樹皮・葉	心材は「非医」											
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>名称</th> <th>他名等</th> <th>部位等</th> <th>備考</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>コウトウスギ</td> <td>ウナンコウトウスギ</td> <td>樹皮・葉・心材</td> <td></td> </tr> <tr> <td>ハクトウスギ</td> <td></td> <td>樹皮・葉</td> <td>心材は「非医」</td> </tr> </tbody> </table>	名称	他名等	部位等	備考	コウトウスギ	ウナンコウトウスギ	樹皮・葉・心材		ハクトウスギ		樹皮・葉	心材は「非医」		
名称	他名等	部位等	備考											
コウトウスギ	ウナンコウトウスギ	樹皮・葉・心材												
ハクトウスギ		樹皮・葉	心材は「非医」											
同じ属又は科の既判断 成分本質の分類	品目及び部位: 判断: 流通実態:													

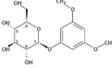
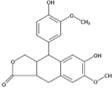
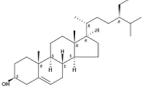
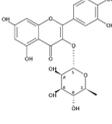
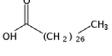
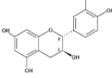
その他の情報*	資料番号
<p>※食薬区分リストにおいて、ハクトウスギの他名にウナンコウトウスギが掲載されているが、属レベルで異なる別植物であることから、ハクトウスギとコウトウスギを同一品目として収載するのは不適切である。また、紅豆杉と称する健康食品製品の基原植物は<i>Taxus wallichiana</i> var. <i>wallichiana</i> であると同定されている。</p> <p><遺伝子情報による「紅豆杉」製品の基原植物の同定について> 食薬区分リストにおいて、コウトウスギの正名とされているハクトウスギは、かつて<i>Taxus</i> 属に分類されていたが、現在は、<i>Pseudotaxus</i> 属に再分類され、<i>Pseudotaxus chienii</i> とされている。</p>	資料2

<p>健康食品市場に流通する紅豆杉製品の基原植物を同定するため、同製品及び<i>Taxus</i> 属植物資料について、葉緑体DNAの<i>trnS-trnQ</i>IGS領域の塩基配列解析を行い、同製品の基原植物を<i>Taxus wallichiana</i> var. <i>wallichiana</i> と同定した。</p> <p><「健康食品」の安全性・有効性情報></p> <p>ハクトウスギ(白豆杉)／ウナンコウトウスギ(雲南紅豆杉)は、イチイ科(<i>Taxaceae</i>)の針葉樹。日本では白豆杉／雲南紅豆杉を紅豆杉と称することがあるが、中国では中国イチイ(<i>Taxus chinensis</i>)を紅豆杉と称されており、さらに白豆杉は雲南紅豆杉とは別属の常緑灌木とされている。日本では、樹皮・葉が医薬品として使用される成分本質に該当するため、食品に使用することはできない。心材は食品に使用可能であり、心材を原料とした茶や、抽出物を含有した健康食品が国内で流通している。雲南紅豆杉は中国およびチベットで伝統薬として用いられたとされるが、有毒成分であるタキサン誘導体を樹皮や葉に多く含んでいる。</p>	資料4
<p><基原植物事典></p> <p>・[ハクトウスギ]中国(広東省, 広西省, 湖南省, 江西省, 浙江省)に自生.</p> <p>Pseudotaxus 属植物</p> <p>・<i>Pseudotaxus chienii</i> ハクトウスギ White-berry Yew</p> <p>Taxus属植物</p> <p>・<i>Taxus wallichiana</i> ※ コウトウスギ Himalayan yew</p> <p>・<i>Taxus baccata</i> ヨーロッパイチイ、セイヨウイチイ European Yew</p> <p>・<i>Taxus brevifolia</i> タイヘイヨウイチイ Pacific (or Western) Yew</p> <p>・<i>Taxus canadensis</i> カナダイチイ Canadian Yew</p> <p>・<i>Taxus chinensis</i> チュウゴクイチイ Chinese Yew</p> <p>・<i>Taxus cuspidata</i> イチイ Japanese Yew</p> <p>・<i>Taxus floridana</i> Florida Yew</p> <p>・<i>Taxus globosa</i> Mexican Yew</p> <p>・<i>Taxus sumatrana</i> Sumatran Yew</p>	資料1
<p>※The Plant List参照</p> <p><i>Taxus yunnanensis</i> ウナンコウトウスギ Yunnan yewは<i>Taxus wallichiana</i>のsynonymに収載されている。</p>	資料5

2. 含有成分等に関する情報

項目 (調べたものにチェックを入れ、データの有無に○をつけること)		資料番号
検索元	<input type="checkbox"/> SciFinder ⁿ (有・無) <input checked="" type="checkbox"/> 化合物大辞典(CCD) (有・無) <input checked="" type="checkbox"/> KNApSAcK (有・無) <input type="checkbox"/> Google Scholar (有・無) <input checked="" type="checkbox"/> PubMed (有・無) <input type="checkbox"/> その他()	資料 6,7,8,9 資料14

No.	化合物名	組成式	構造式	CAS	成分本質中の含有量	文献書誌情報	資料番号
1	5-Hydroxymaltol, 2-Methylrubiginol	C ₆ H ₆ O ₄		1073-96-7		CCD	資料6
2	11β,22-Dihydroxyhopane	C ₃₀ H ₅₂ O ₂		32507-64-5		CCD Zhiwu Xuebao (1982), 24(6), 554-7.	資料6 資料8
3	Pseudotaxlactone	C ₁₃ H ₁₄ O ₅		189294-87-9		CCD Zhiwu Xuebao (1996), 38(5), 399-405.	資料6 資料7
4	paclitaxel	C ₄₇ H ₅₁ NO ₁₄		33069-62-4		Yu et al. BMC Plant Biology (2021) 21:104	資料9
5	10-deacetylpaclitaxel	C ₄₅ H ₄₉ O ₁₃		78432-77-6		Yu et al. BMC Plant Biology (2021) 21:104	資料9
6	baccatin III	C ₃₁ H ₃₈ O ₁₁		27548-93-2		Yu et al. BMC Plant Biology (2021) 21:104	資料9
7	10-deacetylbaccatin III	C ₂₉ H ₃₆ O ₁₀		32981-86-5		Yu et al. BMC Plant Biology (2021) 21:104	資料9
8	7-epipaclitaxel	C ₄₇ H ₅₁ NO ₁₄		105454-04-4		Yu et al. BMC Plant Biology (2021) 21:104	資料9
9	7-epi 10-desacetyl paclitaxel	C ₄₅ H ₄₉ NO ₁₃		78454-17-8		Yu et al. BMC Plant Biology (2021) 21:104	資料9
10	Ecdysterone, Polypodine A	C ₂₇ H ₄₄ O ₇		5289-74-7		Zhiwu Xuebao (1996), 38(5), 399-405.	資料7

11	Taxicatin 3,5-Dimethoxyphenyl β-D-glucopyranoside	C ₁₄ H ₂₀ O ₈		90-71-1	Zhiwu Xuebao (1996), 38(5), 399-405.	資料7
12	Taxicatigenin, 3,5-Dimethoxyphenol	C ₈ H ₁₀ O ₃		500-99-2	Zhiwu Xuebao (1996), 38(5), 399-405.	資料7
13	Tsugalactone	C ₂₀ H ₂₀ O ₆		85699-62-3	Zhiwu Xuebao (1982), 24(6), 554-7.	資料8
14	Ferulic acid	C ₁₀ H ₁₀ O ₄		1135-24-6	Zhiwu Xuebao (1996), 38(5), 399-405.	資料7
15	β-Sitosterol	C ₂₉ H ₅₀ O		83-46-5	Zhiwu Xuebao (1996), 38(5), 399-405. Zhiwu Xuebao (1982), 24(6), 554-7.	資料7 資料8
16	Vanillic acid	C ₈ H ₈ O ₄		121-34-6	Zhiwu Xuebao (1996), 38(5), 399-405.	資料7
17	Quercetin-3-rhamnoside	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₁		522-12-3	Zhiwu Xuebao (1996), 38(5), 399-405.	資料7
18	Octacosanoic acid	C ₂₈ H ₅₆ O ₂		506-48-9	Zhiwu Xuebao (1996), 38(5), 399-405.	資料7
19	2-Guaiacylpropane-1,3-diol	C ₁₀ H ₁₄ O ₄		86548-91-6	Zhiwu Xuebao (1996), 38(5), 399-405.	資料7
20	(±)-Catechin (±)-Catechol	C ₁₅ H ₁₄ O ₆		7295-85-4	Zhiwu Xuebao (1996), 38(5), 399-405.	資料7
21	10-Nonacosanol	C ₂₉ H ₆₀ O		504-55-2	Zhiwu Xuebao (1996), 38(5), 399-405.	資料7
22	D-Glucose	C ₆ H ₁₄ O ₆		50-99-7	Zhiwu Xuebao (1996), 38(5), 399-405.	資料7

含有成分等についての知見	資料番号
<p><「健康食品」の安全性・有効性情報> <基原植物事典> ・ハクトウスギはフェノール誘導体 (5-ヒドロキシマルトール、プソイドタクスラクトン)、トリテルペン (11,22-ホバンジオール) 等を含む。</p>	資料1, 資料4

3. 成分本質の医薬品としての使用実態に関する情報

項目(調べたものにチェックを入れ、データの有無に○をつけること)		資料番号
検索元	<input checked="" type="checkbox"/> 「日本薬局方」(有・ 無) <input type="checkbox"/> 「欧州薬局方」(有・無) <input type="checkbox"/> 「米国薬局方」(有・無) <input type="checkbox"/> 「英国薬局方」(有・無) <input checked="" type="checkbox"/> 「中国薬典」(有・ 無) <input checked="" type="checkbox"/> 「香港中薬材標準」(有・ 無) <input type="checkbox"/> その他各国医薬品公定書(_____) (有・無) <input type="checkbox"/> 「中薬大辞典」(有・無) <input type="checkbox"/> 「和漢薬」(有・無) <input type="checkbox"/> 「The Complete German Commission E Monographs」(有・無) <input checked="" type="checkbox"/> 「WHO Monographs on Selected Medicinal Plants」(有・ 無) <input type="checkbox"/> KEGG MEDICUS 医薬品検索(有・無) <input type="checkbox"/> FDA承認薬データベース(有・無) <input type="checkbox"/> EU EMA (有・無) <input type="checkbox"/> PMDA 医薬品検索(有・無) <input type="checkbox"/> JAPIC 医薬品情報データベース(有・無) <input type="checkbox"/> 「保険薬辞典」(有・無) <input type="checkbox"/> その他(_____)	ヒットなし

項目			資料番号
国内での承認前例	<input type="checkbox"/> 有 (____品目)	<input checked="" type="checkbox"/> 無	
海外での承認実態	<input type="checkbox"/> 有 (____品目)	<input checked="" type="checkbox"/> 無	

民間薬的な使用の有無	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無
------------	--

4. 含有成分等の医薬品としての使用実態に関する情報

項目(調べたものにチェックを入れ、データの有無に○をつけること)		資料番号
検索元	<input checked="" type="checkbox"/> 「日本薬局方」(有・無) <input type="checkbox"/> 「欧州薬局方」(有・無) <input type="checkbox"/> 「米国薬局方」(有・無) <input type="checkbox"/> 「英国薬局方」(有・無) <input type="checkbox"/> 「中国薬典」(有・無) <input type="checkbox"/> その他各国医薬品公定書(_____) (有・無) <input checked="" type="checkbox"/> KEGG MEDICUS 医薬品検索(有 ・無) <input type="checkbox"/> FDA承認薬データベース(有・無) <input type="checkbox"/> EU EMA(有・無) <input type="checkbox"/> PMDA 医薬品検索(有・無) <input type="checkbox"/> JAPIC 医薬品情報データベース(有・無) <input type="checkbox"/> 「保険薬辞典」(有・無) <input type="checkbox"/> その他(_____)	

項目			資料番号
国内での承認前例	<input checked="" type="checkbox"/> 有 (<u>7</u> 品目)※paclitaxel	<input type="checkbox"/> 無	資料10
海外での承認実態	<input checked="" type="checkbox"/> 有 (<u>15</u> 品目)※paclitaxel	<input type="checkbox"/> 無	資料10
(有の場合)			

化合物No.	一般名	医薬品名	承認国	効能効果	用法用量	資料番号
4 paclitaxel	paclitaxel	アブラキサン タキソール パクリタキセル	日本	抗悪性腫瘍薬, 微小管脱重合 阻害薬		資料10
4 paclitaxel	paclitaxel	ABRAXANE PACLITAXEL	米国	抗悪性腫瘍薬, 微小管脱重合 阻害薬		資料10

民間薬的な使用の有無	<input type="checkbox"/> 有	<input checked="" type="checkbox"/> 無
------------	----------------------------	---------------------------------------

5. 食経験に関する情報

項目			資料番号
国内での食経験	<input type="checkbox"/> 有	<input checked="" type="checkbox"/> 無	資料1
海外での食経験	<input type="checkbox"/> 有	<input checked="" type="checkbox"/> 無	

食経験と有害事象についての知見	資料番号
<p>紅豆杉製品について</p> <p>日本において健康食品市場に流通する紅豆杉製品は、雲南紅豆杉を主原料としている。</p> <p>(雲南紅豆杉の中で、樹齢3000年という長寿に敬意を表し、人間の99歳の白寿にちなんで「白豆杉」という別名が生まれました。*)</p> <p>※「紅豆杉の国内唯一の輸入製造元である株式会社紅豆杉の公式サイト」参照</p> <p>実際はハクトウスギとしての健康食品の販売は見当たらない。</p> <p><基原植物事典> 食用の記録は見当たらない。</p>	資料11
	資料1

6. 成分本質の安全性に関する情報

項目 (調べたものにチェックを入れ、データの有無に○をつけること)		資料番号
検索元	<input checked="" type="checkbox"/> RTECS (Registry of Toxic Effects of Chemical Substances) (有・ <input checked="" type="radio"/> 無) <input type="checkbox"/> 「Dictionary of Plant Toxins」 (有・無) <input type="checkbox"/> ChemIDplus Advanced (有・無) <input type="checkbox"/> 「Poisonous Plants」 (有・無) <input type="checkbox"/> Google Scholar (有・無) <input type="checkbox"/> 「健康食品」の安全性・有効性情報 (有・無) <input type="checkbox"/> 「Botanical Safety Handbook (メディカルハーブ安全性ハンドブック)」 (有・無) <input type="checkbox"/> 「The Botany and Chemistry of Hallucinogens」 (有・無) <input type="checkbox"/> EFSA (European Food Safety Authority) (有・無) <input type="checkbox"/> ADMEデータベース (有・無) <input type="checkbox"/> PubMed (有・無) <input type="checkbox"/> その他()	ヒットなし

項目			資料番号
成分本質の急性毒性データ	<input type="checkbox"/> 有	<input checked="" type="checkbox"/> 無	
成分本質の急性以外の毒性データ	<input type="checkbox"/> 有 (亜急性・慢性・発がん性・遺伝毒性・感作性 等)	<input checked="" type="checkbox"/> 無	
麻薬・覚醒剤様作用	<input type="checkbox"/> 有	<input checked="" type="checkbox"/> 無	

7. 含有成分等の安全性に関する情報

項目(調べたものにチェックを入れること)		資料番号
検索元	<input checked="" type="checkbox"/> RTECS (Registry of Toxic Effects of Chemical Substances) (<input checked="" type="checkbox"/> 有・ <input type="checkbox"/> 無) <input type="checkbox"/> INCHEM (有・無) <input type="checkbox"/> ChemIDplus Advanced (有・無) <input type="checkbox"/> 「Poisonous Plants」(有・無) <input type="checkbox"/> Google Scholar (有・無) <input type="checkbox"/> 「健康食品」の安全性・有効性情報 (有・無) <input type="checkbox"/> 「Botanical Safety Handbook (メディカルハーブ安全性ハンドブック)」(有・無) <input type="checkbox"/> 「The Botany and Chemistry of Hallucinogens」(有・無) <input type="checkbox"/> EFSA (European Food Safety Authority) (有・無) <input type="checkbox"/> ADMEデータベース (有・無) <input type="checkbox"/> PubMed (有・無) <input checked="" type="checkbox"/> その他(CRAIS Checker)	資料12 資料13

項目			資料番号
7-1. 含有成分の急性毒性データ	<input checked="" type="checkbox"/> 有	<input type="checkbox"/> 無	資料12
7-2. 含有成分の急性以外の毒性データ	<input checked="" type="checkbox"/> 有 (亜急性・慢性・発がん性・遺伝毒性・感作性 等)	<input type="checkbox"/> 無	資料12
7-3. 麻薬・覚醒剤様作用	<input type="checkbox"/> 有	<input checked="" type="checkbox"/> 無 CRAIS Checker ヒットなし	

(上記で検索対象とした各含有成分のデータ)

7-1. 含有成分の急性毒性データ

化合物No. 化合物名	毒性試験の種類	OECD ガイド ライン 番号	対象動物	投与経路	毒性値(有(数値記入)・データ無)	文献書誌情報	資料番号

4 paclitaxel	急性毒性		Rat	intraperitoneal	LD50: 32530 ug/kg TOXIC EFFECTS: Behavioral - Somnolence (general depressed activity) Lung, Thorax, or Respiration - Dyspnea Nutritional and Gross Metabolic - Weight loss or decreased weight gain	National Technical Information Service. (Springfield, VA 22161) Formerly U.S. Clearinghouse for Scientific & Technical Information. (PB83- 170969)	資料12
4 paclitaxel	急性毒性		Mouse	intraperitoneal	LD50: 128 mg/kg TOXIC EFFECTS: Skin and Appendages - Hair Nutritional and Gross Metabolic - Weight loss or decreased weight gain	National Technical Information Service. (Springfield, VA 22161) Formerly U.S. Clearinghouse for Scientific & Technical Information. (PB83- 170969)	資料12
4 paclitaxel	急性毒性		Mouse	intravenous	LD50: 12 mg/kg TOXIC EFFECTS: Behavioral - Somnolence (general depressed activity) Behavioral - Ataxia Lung, Thorax, or Respiration - Respiratory depression	Pharmaceutical Research. (Thieme Inc., 381 Park Ave. S, New York, NY 10016) No.1- 1984- (4,162,1987)	資料12
4 paclitaxel	急性毒性		Mouse	intravenous	LD50: 7.53 mg/kg	United States Patent Document. (U.S. Patent Office, Box 9, Washington, DC 20231) (#6096331)	資料12
4 paclitaxel	急性毒性		Mouse	intravenous	LD99: 24 mg/kg	Pharmaceutical Research. (Thieme Inc., 381 Park Ave. S, New York, NY 10016) No.1- 1984- (17,175,2000)	資料12
4 paclitaxel	急性毒性		Man	intravenous	LDLo: 5.14 mg/kg TOXIC EFFECTS: Immunological Including Allergic - Anaphylaxis	British Journal of Cancer. (Macmillan Press Ltd., Houndmills, Basingstoke, Hants. RG21 2XS, UK) V.1- 1947- (90,304,2004)	資料12
4 paclitaxel	急性毒性		Man	intravenous	LDLo: 5.14 mg/kg TOXIC EFFECTS: Cardiac - Arrhythmias (including changes in conduction) Lung, Thorax, or Respiration - Respiratory obstruction Immunological Including Allergic - Anaphylaxis	British Journal of Cancer. (Macmillan Press Ltd., Houndmills, Basingstoke, Hants. RG21 2XS, UK) V.1- 1947- (90,304,2004)	資料12

4 paclitaxel	急性毒性		Woman	intravenous	LDLo: 4995 mg/kg - 3 Hours continuous TOXIC EFFECTS: Cardiac - Cardiomyopathy including infarction Blood - Leukopenia Blood - Thrombocytopenia	Lancet. (7 Adam St., London WC2N 6AD, UK) V.1- 1823- (343,727,1994)	資料12
4 paclitaxel	急性毒性		Rat	intravenous	LDLo: 85 mg/kg TOXIC EFFECTS: Lung, Thorax, or Respiration - Other changes Blood - Changes in bone marrow not included above	Journal of Toxicological Sciences. (Japanese Soc. of Toxicological Sciences, 4th Floor, Gakkai Center Bldg., 4- 16, Yayoi 2- chome, Bunkyo- ku, Tokyo 113, Japan) V.1- 1976- (19(Suppl 1),1,1994)	資料12
4 paclitaxel	急性毒性		Rat	intravenous	LDLo: 30 mg/kg TOXIC EFFECTS: Brain and Coverings - Other degenerative changes	United States Patent Document. (U.S. Patent Office, Box 9, Washington, DC 20231) (#6096331)	資料12
4 paclitaxel	急性毒性		Dog	intravenous	LDLo: 15 mg/kg TOXIC EFFECTS: Behavioral - Somnolence (general depressed activity) Behavioral - Ataxia Lung, Thorax, or Respiration - Respiratory stimulation	National Technical Information Service. (Springfield, VA 22161) Formerly U.S. Clearinghouse for Scientific & Technical Information. (PB83- 170969)	資料12
10 Ecdysterone	急性毒性		Mouse	intraperitoneal	LD50: 6400 mg/kg	Nippon Yakurigaku Zasshi. Japanese Journal of Pharmacology. (Nippon Yakuri Gakkai, c/o Kyoto Daigaku Igakubu Yakurigaku Kyoshitsu, Kono- cho, Yoshida, Sakyo-ku, Kyoto 606, Japan) V.40- 1944- (66,551,1970)	資料12
10 Ecdysterone	急性毒性		Mouse	oral	LD50: >9 g/kg	Nippon Yakurigaku Zasshi. Japanese Journal of Pharmacology. (Nippon Yakuri Gakkai, c/o Kyoto Daigaku Igakubu Yakurigaku Kyoshitsu, Kono- cho, Yoshida, Sakyo-ku, Kyoto 606, Japan) V.40- 1944- (66,551,1970)	資料12

14 Ferulic acid	急性毒性		Mouse	intravenous	LD50: 857 mg/kg	Chemical and Pharmaceutical Bulletin. (Japan Pub. Trading Co., USA, 1255 Howard St., San Francisco, CA 94103) V.6- 1958-(38,1620,1990)	資料12
14 Ferulic acid	急性毒性		Mouse	intraperitoneal	LD: >350 mg/kg	Indian Journal of Pharmaceutical Sciences. (Kalina, Santa Cruz (East), Bombay 400 029, India) V.40(2)- 1978-(49,77,1987)	資料12
15 β-Sitosterol	急性毒性		Mouse	oral	LD: >25 g/kg	Cancer Letters (Shannon, Ireland). (Elsevier Scientific Pub. Ireland Ltd., POB 85, Limerick, Ireland) V.1- 1975-(127,135,1998)	資料12
16 Vanillic acid	急性毒性		Rat	intraperitoneal	LD50: 5020 mg/kg	Comptes Rendus Hebdomadaires des Seances, Academie des Sciences. (Paris, France) V.1- 261, 1835-1965. For publisher information, see CRASEV. (243,609,1956)	資料12
16 Vanillic acid	急性毒性		Mouse	intraperitoneal	LD50 >2691 mg/kg	Yakugaku Zasshi. Journal of Pharmacy. (Nippon Yakugakkai, 2-12-15 Shibuya, Shibuya-ku, Tokyo 150, Japan) No.1- 1881-(104,793,1984)	資料12

7-2. 含有成分の急性以外の毒性データ

化合物No. / 毒性試験の種類 / 対象動物 / 投与経路 / 毒性値	資料番号
No.4 Paclitaxel 毒性情報多数※資料12 RTECS検索結果参照	資料12
No.5 <u>10-Deacetyltaxol</u> IC50 - Inhibitor Concentration 50% Human lung tumor IC50 - ROUTE: In Vitro; DOSE: >10 micromole/L - 96 Hours TOXIC EFFECTS: <i>In Vitro Toxicity Studies</i> - Cell viability (mitochondrial reductase assays): MTT, XTT, MTS, WSTs assays etc. IC50 - ROUTE: In Vitro; DOSE: 0.05 micromole/L - 96 Hours TOXIC EFFECTS: <i>In Vitro Toxicity Studies</i> - Cell viability (mitochondrial reductase assays): MTT, XTT, MTS, WSTs assays etc. IC50 - ROUTE: In Vitro; DOSE: 0.1 micromole/L - 96 Hours TOXIC EFFECTS: <i>In Vitro Toxicity Studies</i> - Cell viability (mitochondrial reductase assays): MTT, XTT, MTS, WSTs assays etc. IC50 - ROUTE: In Vitro; DOSE: 1.13 micromole/L - 96 Hours TOXIC EFFECTS: <i>In Vitro Toxicity Studies</i> - Cell viability (mitochondrial reductase assays): MTT, XTT, MTS, WSTs assays etc. IC50 - ROUTE: In Vitro; DOSE: 6.68 micromole/L - 96 Hours TOXIC EFFECTS: <i>In Vitro Toxicity Studies</i> - Cell viability (mitochondrial reductase assays): MTT, XTT, MTS, WSTs assays etc.	

No.6

Baccatin III

ACUTE TOXICITY

Mouse

TDLo - ROUTE: oral; **DOSE:** 30 mg/kg

TOXIC EFFECTS:

Behavioral – Analgesia

No.10

Ecdysterone

ACUTE TOXICITY

Rat

TDLo - ROUTE: intraperitoneal; **DOSE:** 1 mg/kg

TOXIC EFFECTS:

Endocrine - Other changes

TDLo - ROUTE: oral; **DOSE:** 1 mg/kg

TOXIC EFFECTS:

Effects on Fertility - Other measures of fertility

TDLo - ROUTE: oral; **DOSE:** 50 mg/kg

TOXIC EFFECTS:

Liver - Change in gall bladder structure or function

Mouse

TDLo - ROUTE: intraperitoneal; **DOSE:** 10 mg/kg

TOXIC EFFECTS:

Biochemical - Other proteins

Biochemical - Other

Endocrine - Other changes

TDLo - ROUTE: oral; **DOSE:** 5 mg/kg

TOXIC EFFECTS:

Immunological Including Allergic - Increase in cellular immune response

Immunological Including Allergic - Increase in humoral immune response

TDLo - ROUTE: oral; **DOSE:** 50 mg/kg

TOXIC EFFECTS:

Immunological Including Allergic - Decrease in humoral immune responses

TDLo - ROUTE: oral; **DOSE:** 20 mg/kg

TOXIC EFFECTS:

Immunological Including Allergic - Hypersensitivity delayed

Zebrafish

TCLo - ROUTE: Tank with water (dissolved in water); **DOSE:** 30 micromole/L

TOXIC EFFECTS:

Biochemical - Effect on inflammation or mediation of inflammation

Mouse

REPRODUCTIVE EFFECTS

Reproductive

Rat

TDLo - ROUTE: subcutaneous; **DOSE:** 350 ug/kg **DURATION:** male 7D prior to mating;

TOXIC EFFECTS:

Paternal Effects - Prostate, seminal vessicle, Cowper's gland, accessory glands

GENETIC EFFECTS

DNA Damage

Mouse

CELL TYPE: liver; **DOSE:** 100 nanomole/L

Mammal - Unspecified Species

CELL TYPE: liver; **DOSE:** 1 millimole/L

CELL TYPE: lymphocyte; **DOSE:** 100 nanomole/L

Cytogenetic Analysis

Insects - D Melanogaster

ROUTE: Parenteral; **DOSE:** 300 micromole/L

Insects - Silkworm

ROUTE: Parenteral; **DOSE:** 100 micromole/L

Other Insects

CELL TYPE: other cell types; **DOSE:** 10400 nanomole/L

Micronucleus Test

Rat

ROUTE: Unreported; **DOSE:** 0.1646 mg/kg - 2 Days intermittent

OTHER MULTIPLE DOSE TOXICITY DATA

Man

TDLo - ROUTE: oral; **DOSE:** 4.2 mg/kg - 30 Days intermittent

TOXIC EFFECTS:

Paternal Effects - Spermatogenesis (including genetic material, sperm morphology, motility, and count)

Effects on Fertility - Other measures of fertility

Rat

TDLo - ROUTE: oral; **DOSE:** 35 mg/kg - 7 Days intermittent

TOXIC EFFECTS:

Blood - Changes in erythrocyte (RBC) count

TDLo - ROUTE: oral; **DOSE:** 15 mg/kg - 3 Days intermittent

TOXIC EFFECTS:

Blood - Changes in serum composition (e.g., TP, bilirubin, cholesterol)

Biochemical - Lipids including transport

Biochemical - Other carbohydrates

TDLo - ROUTE: oral; **DOSE:** 35 mg/kg - 7 Days intermittent

TOXIC EFFECTS:

Liver - Change in gall bladder structure or function

TDLo - ROUTE: oral; **DOSE:** 50 mg/kg - 10 Days intermittent

TOXIC EFFECTS:

Nutritional and Gross Metabolic - Other changes

TDLo - ROUTE: oral; **DOSE:** 35 mg/kg - 7 Days intermittent

TOXIC EFFECTS:

Cardiac - Changes in heart weight

Liver - Changes in liver weight

Kidney, Ureter, and Bladder - Changes in kidney weight

TDLo - ROUTE: oral; **DOSE:** 5850 mg/kg - 30 Days intermittent

TOXIC EFFECTS:

Musculoskeletal - Joints

Musculoskeletal - Other changes

TDLo - ROUTE: unreported; **DOSE:** 50 mg/kg - 10 Days intermittent

TOXIC EFFECTS:

Paternal Effects - Other effects on male

Mouse

TDLo - ROUTE: intraperitoneal; **DOSE:** 50 mg/kg - 10 Days intermittent

TOXIC EFFECTS:

Biochemical - Other proteins

No.14 Ferulic acid、No.15 β-Sitosterol、No.16 Vanillic acidのLD50以外の毒性情報については資料12 RTECS検索結果参照

No.22 D-Glucoseの毒性情報(LD値含む)については資料12 RTECS検索結果参照

<CRAIS Checker >

33069-62-4 Paclitaxel 毒薬

資料13

8. 諸外国における評価と規制に関する情報

項目 (調べたものにチェックを入れること)			資料番号
米国ハーブ製品協会 (AHPA) による安全性クラス分類	<input type="checkbox"/> 有 部位: _____ クラス: _____	<input checked="" type="checkbox"/> 無	
ドイツ薬用植物評価委員会 (Commission E) による認定ハーブ	<input type="checkbox"/> 該当	<input checked="" type="checkbox"/> 非該当	
米国食品医薬品庁 (FDA) による分類	<input type="checkbox"/> 該当 <input type="checkbox"/> GRAS Substances (SCOGS) 21 CFR () <input type="checkbox"/> GRAS Notices (GRN No. _____) <input type="checkbox"/> その他 ()	<input checked="" type="checkbox"/> 非該当	
欧州 (EU) による分類 (欧州医薬品庁 (EMA)、欧州委員会 (EC)、 欧州食品安全機関 (EFSA) 等による分類)	<input type="checkbox"/> 該当 <input type="checkbox"/> Herbal medicinal products <input type="checkbox"/> 伝統食品 <input type="checkbox"/> 新規食品 (Union list of novel foods 対象食品) <input type="checkbox"/> その他 ()	<input checked="" type="checkbox"/> 非該当	
カナダによる分類 (カナダ保健省 (Health Canada) 等による分類)	<input type="checkbox"/> 該当 <input type="checkbox"/> Natural health products <input type="checkbox"/> 新規食品 (Novel Foods) <input type="checkbox"/> その他 ()	<input checked="" type="checkbox"/> 非該当	
オーストラリアによる分類 (オーストラリア保健省薬品・医薬品行政局 (TGA)、オーストラリア・ニュージーランド食品 基準機関 (FSANZ) 等による分類)	<input type="checkbox"/> 該当 <input type="checkbox"/> Listed medicines <input type="checkbox"/> Registered medicines <input type="checkbox"/> 新規食品 (Novel Foods) <input type="checkbox"/> その他 ()	<input checked="" type="checkbox"/> 非該当	
その他機関による評価	<input type="checkbox"/> 有 ()	<input checked="" type="checkbox"/> 無	

9. 食品安全情報 (食品の安全性に関する国際機関や各国公的機関等の情報)

項目 (調べたものにチェックを入れ、データの有無に○をつけること)		資料番号
検索元	<input type="checkbox"/> 消費者庁 食品安全に関する情報 (有・無) <input checked="" type="checkbox"/> 内閣府 食品安全委員会 (有 <input checked="" type="radio"/> 無 <input type="radio"/>) <input checked="" type="checkbox"/> 国立医薬品食品衛生研究所 食品安全情報 (有 <input checked="" type="radio"/> 無 <input type="radio"/>) <input type="checkbox"/> その他各国国際機関や公的機関情報 ()	

10. 資料リスト

資料1_佐竹元吉・黒柳正典・正山征洋・和仁皓明 (2016)『健康・機能性食品の基原植物事典』中央法規出版 pp.583

資料2_遺伝子情報による「紅豆杉」製品の基原植物の同定について_分担研究報告書 丸山卓郎, 厚生労働行政推進調査事業費補助金 医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス政策研究事業 「専ら医薬品」たる成分本質の判断のための調査・分析及びその判断基準・範囲の整備に関する研究. 平成30年度 総括・分担研究報告書, pp.17-23.

資料3_「紅豆杉」製品及びイチイ(*Taxus cuspidata*)の各部位におけるパクリタキセル(PTX)含量について_分担研究報告書 丸山卓郎, 厚生労働行政推進調査事業費補助金分担研究報告書 「専ら医薬品」たる成分本質の判断のための調査・分析及びその判断基準・範囲の整備に関する研究, 令和元年度 総括・分担研究報告書(H30-医薬-指定-005), pp.24-35.

資料4_「健康食品」の安全性・有効性情報_ハクトウスギ
<https://hfnet.nibiohn.go.jp/contents/detail4609.html> (閲覧日2023年03月04日)

資料5_The Plant List
<http://www.theplantlist.org/tpl1.1/record/kew-2434832> (閲覧日2023年03月04日)

資料6_化合物大辞典(Combined Chemical Dictionary)_*pseudotaxus chienii*

資料7_中国特有植物白豆杉的化学成分研究 Zhang, Junzeng et al. *Acta Botanica Sinica* (1996), 38(5), 399-405

資料8_Study of Major Chemical Components of *Pseudotaxus chienii*. Ma, Zhongwu et al. *Acta Botanica Sinica* (1982), 24(6), 554-7

資料9_Omic analysis of the endangered Taxaceae species *Pseudotaxus chienii* revealed the differences in taxol biosynthesis pathway between *Pseudotaxus* and *Taxus yunnanensis* trees. Yu, Chunna et al. *BMC Plant Biology* (2021), 21(1), 104

資料10_KEGG DRUG Database _パクリタキセル
https://www.kegg.jp/kegg/drug/drug_ja.html (閲覧日2023年03月04日)

資料11_紅豆杉茶_食経験_紅豆杉の国内唯一の輸入製造元である株式会社紅豆杉の公式サイト
<https://kotosugi.co.jp> (閲覧日2023年03月04日)

資料12_Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS)_含有成分
<https://www.rightanswerknowledge.com/> (閲覧日2023年03月04日)

資料13_CRAIS Checker

資料14_ハクトウスギ含有成分表

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

食薬区分リストの整備に関する研究
成分本質(原材料)の分類変更に関する調査(2)
コウトウスギ

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

既報(丸山ら,平成 30 年度及び令和元年度厚労科学研究報告書)及び令和 4 年度「成分本質(原材料)の分類変更に関する調査(1)ハクトウスギ」の結果から,食薬区分リストに掲載されているハクトウスギ(樹皮・葉:専ら医,及び心材:非医)はイチイ科(*Taxaceae*)*Pseudotaxus* 属 *Pseudotaxus chienii* であるとされ,他名として掲載されていたイチイ属のウナンコウトウスギ(*Taxus yunnanensis*)とは属が異なる別の植物であることが明らかとなっている.さらに,近年の分類学において,ウナンコウトウスギ(*Taxus yunnanensis*)は,コウトウスギ(*Taxus wallichiana*, accepted name(正名))の synonym とされている.そこで,食薬区分リストに未掲載のコウトウスギ(*Taxus wallichiana*)について,既報の含有成分,薬理作用や毒性情報などを調査し,本成分本質の食薬区分リストへの追加の可能性について検討した.

本調査の結果,コウトウスギ(*Taxus wallichiana*として)の含有成分として,抗悪性腫瘍薬成分である paclitaxel,さらに 10-deacetylpaclitaxel, 10-deacetylcephalomannine, taxol B(cephalomannine)等の多くのタキサン型ジテルペンが報告されている.さらに,含有成分の急性毒性を調査した結果,paclitaxel は毒薬相当であった.また, paclitaxel は抗悪性腫瘍薬とし国内及び米国で医薬品としての承認実態がある.従って,コウトウスギ(*Taxus wallichiana*)は,「専ら医リスト」の考え方にある「毒劇薬指定成分に相当する成分を含む物」及び「処方せん医薬品に相当する成分を含む物」に該当すると考えられた.また,丸山及び山路らの既報により,国内流通「紅豆杉」含有健康食品の使用部位が心材であり,イチイの心材(専ら医)に匹敵する paclitaxel が含まれていること,またその基原植物は *Taxus wallichiana* var. *wallichiana* であることが明らかとなっている.本調査結果等を踏まえ,コウトウスギは,医薬品の成分本質に関するワーキンググループ(食薬 WG)において審議され,コウトウスギは,専ら医リストに追加され,その他名等は,ウナンコウトウスギ/*Taxus wallichiana*/*Taxus yunnanensis* とされ,部位は,樹皮・葉,心材とされた(令和 4 年 10 月 24 日,薬生監麻発 1024 第 2 号).なお,ウナンコウトウスギ(*Taxus yunnanensis*)については,令和 4 年度「成分本質(原材料)の分類変更に関する調査(3)ウナンコウトウスギ」に記載した.

研究協力者

里 香世子:国立医薬品食品衛生研究所 非常
勤職員

既報(丸山ら,平成 30 年度及び令和元年度厚
労科学研究報告書)及び令和 4 年度「成分本質
(原材料)の分類変更に関する調査(1)ハクトウス
ギ」の結果から,食薬区分リストに掲載されている
ハクトウスギ(樹皮・葉:専ら医,及び心材:非医)

A. 研究目的

はイチイ科 (Taxaceae) *Pseudotaxus* 属 *Pseudotaxus chienii* であるとされ、他名として掲載されていたイチイ属のウンナンコウトウスギ (*Taxus yunnanensis*) とは属が異なる別の植物であることが明らかとなっている。さらに、近年の分類学において、ウンナンコウトウスギ (*Taxus yunnanensis*) は、コウトウスギ (*Taxus wallichiana*, accepted name (正名)) の synonym とされている。この状況を鑑み、食薬区分リストに未掲載のコウトウスギ (*Taxus wallichiana*) について、既報の含有成分、薬理作用や毒性情報などを調査し、本成分本質の食薬区分リストへの追加の可能性について検討した。

B. 研究方法

成分本質 (原材料) の分類にかかる照会様式 (植物・動物等由来) に沿って、以下項目について、文献、各種公定書やデータベースなどを参考とし、調査を行った。

1. 成分本質 (原材料) の概要: 植物・動物等由来
2. 含有成分等に関する情報
3. 成分本質の医薬品としての使用実態に関する情報
4. 含有成分等の医薬品としての使用実態に関する情報
5. 食経験に関する情報
6. 成分本質の安全性に関する情報
7. 含有成分等の安全性に関する情報
8. 諸外国における評価と規制に関する情報
9. 食品安全情報 (食品の安全性に関する国際機関や各国公的機関等の情報)

C. 研究結果

項目毎の調査結果については、別紙2に示した。

1. 成分本質 (原材料) の概要: 植物・動物等由来
The Plant List (2023/3/4時点) によると、コウ

トウスギの学名は、*Taxus wallichiana* が accepted name (正名) とされ、ウンナンコウトウスギ (*Taxus yunnanensis*) 及び *Taxus wallichiana* var. *wallichiana* は何れも synonym とされている [資料4]。

2. 含有成分等に関する情報

コウトウスギには、抗悪性腫瘍薬成分である paclitaxel, さらに 10-deacetylpaclitaxel, 10-deacetylcephalomannine, taxusin, baccatin III, taxol B (cephalomannine) 等の多くのタキサン型ジテルペンが報告されている。[資料 5-7, 15]。さらに、コウトウスギ (*Taxus wallichiana*) の心材よりタキサン型ジテルペンの単離報告がある [追加資料 4]。

3. 成分本質の医薬品としての使用実態に関する情報

コウトウスギは、国内、海外いずれにおいても医薬品としての承認実態は無かった。一方、民間薬的な使用としては、コウトウスギは風邪、咳、発熱、痛みの治療に用いられる [資料 8]。

4. 含有成分等の医薬品としての使用実態に関する情報

コウトウスギの含有成分については、paclitaxel が、抗悪性腫瘍薬 (毒薬, 処方箋医薬品) として国内で医薬品として承認されている [資料9]。また、米国においても同様に抗悪性腫瘍薬として医薬品承認されている [資料 9]。

5. 食経験に関する情報

コウトウスギの伝統的な食経験は見当たらなかったが、国内では、令和 3 年時点において、健康食品として流通していた [資料 2, 3, 10, 11]。丸山ら及び山路らにより、国内流通「紅豆杉」含有健康食品の使用部位が心材であり、分析の結果、心材の paclitaxel 含量は、イチイの心材 (専ら医) に匹敵することが報告されている。また、当該健康食品の基原植物は *Taxus wallichiana* var. *wallichiana* であることが明らかとなっている [資料 2, 3, 11]。さらに、*Taxus wallichiana* の心材より

複数のタキサン型ジテルペンの単離報告がある [追加資料 4].

6. 成分本質の安全性に関する情報

コウトウスギの急性毒性としては、葉のメタノールエキスの TDL0 (最小毒性量) が、それぞれ 50 mg/kg (rat, i.p.), 50 mg/kg (mouse, i.p.), 50 mg/kg (mouse, s.c.) であった [資料 12].

7. 含有成分等の安全性に関する情報

コウトウスギの含有成分のうち、タキサン型ジテルペンであり抗悪性腫瘍薬成分である paclitaxel については、急性毒性データが報告されている [資料 13]. 各 LD50 を以下に示す.

● Paclitaxel

32.53 mg/kg (rat, i.p.) → 劇薬相当

128 mg/kg (mouse, i.p.)

12 mg/kg (mouse, i.v.) → 毒薬相当

7.53 mg/kg (mouse, i.v.) → 毒薬相当

これら LD50 値から、paclitaxel は毒薬相当であった.

8. 諸外国における評価と規制に関する情報

米国, ドイツ, 欧州等の諸外国における規制に関する情報は無かった.

9. 食品安全情報 (食品の安全性に関する国際機関や各国公的機関等の情報)

内閣府・食品安全委員会, 国立衛研・食品安全情報等のデータを検索したが, 本成分本質 (植物) に関する情報は無かった.

D. 考察

コウトウスギ (*Taxus wallichiana*) は, 成分として, 抗悪性腫瘍薬成分であるタキサン型ジテルペン paclitaxel が含まれており, 急性毒性を調査した結果, paclitaxel は毒薬相当であった. また paclitaxel は抗悪性腫瘍薬として国内及び米国で医薬品としての承認実態がある. 「専ら医薬品として使用される成分本質 (原材料) リスト」の考え方として, 1) 毒性の強いアルカロイド、毒性タンパク等、その他毒劇薬指定成分に相当する成分を含む物

(ただし、食品衛生法で規制される食品等に起因して中毒を起こす植物性自然毒、動物性自然毒等を除く), さらに, 2) 処方せん医薬品に相当する成分を含む物であって, 保健衛生上の観点から医薬品として規制する必要がある物とある. 前述の含有成分等の急性毒性データから, コウトウスギは, 「専ら医リスト」の考え方にある「毒劇薬指定成分に相当する成分を含む物」及び「処方せん医薬品に相当する成分を含む物」に該当すると考えられた.

E. 結論

令和 3 年時点, 食薬区分リストにおいてハクトウスギ (樹皮・葉: 専ら医, 及び心材: 非医) の他名として掲載されていたウンナンコウトウスギについて, 近年の分類学において, ウンナンコウトウスギ (*Taxus yunnanensis*) は, コウトウスギ (*Taxus wallichiana*, accepted name (正名)) の synonym とされている. この状況を鑑み, 食薬区分リストに未掲載のコウトウスギ (*Taxus wallichiana*) について, 既報の含有成分, 薬理作用や毒性情報などを調査し, 本成分本質の食薬区分リストへの追加の可能性について検討した.

コウトウスギ (*Taxus wallichiana*) の含有成分として, 抗悪性腫瘍薬成分である paclitaxel, さらにその類縁体のタキサン型ジテルペンが含まれており, 含有成分の急性毒性を調査した結果, paclitaxel は毒薬相当であった. また, paclitaxel は抗悪性腫瘍薬とし国内及び米国で医薬品としての承認実態がある. 従って, コウトウスギ (*Taxus wallichiana*) は, 「専ら医リスト」の考え方にある「毒劇薬指定成分に相当する成分を含む物」及び「処方せん医薬品に相当する成分を含む物」に該当すると考えられた. また, 既報により, 国内流通「紅豆杉」含有健康食品の使用部位が心材であり, イチイの心材 (専ら医) に匹敵する paclitaxel が含まれていること, またその基原植物は *Taxus wallichiana* var. *wallichiana* であることが明らかと

なっている。本調査結果等を踏まえ、コウトウスギは、医薬品の成分本質に関するワーキンググループ(食薬 WG)において審議され、コウトウスギは、専ら医リストに追加され、その他名等は、ウンナンコウトウスギ / *Taxus wallichiana* / *Taxus yunnanensis* とされ、部位は、樹皮・葉、心材とされた(令和4年10月24日、薬生監麻発1024第2号)。なお、ウンナンコウトウスギ (*Taxus yunnanensis*) については、令和4年度「成分本質(原材料)の分類変更に関する調査(3)ウンナンコウトウスギ」に記載した。

F. 研究発表

1. 学会発表

該当無し

2. 誌上発表

該当無し

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当無し

H. 参考文献

別紙1の資料リスト参照

【別紙2】令和4年度指定成分報告書
コウトウスギの成分・毒性情報等に関する調査

コウトウスギ

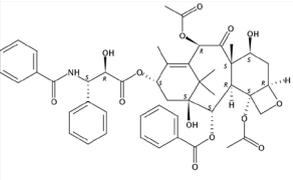
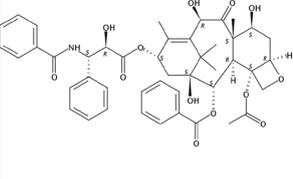
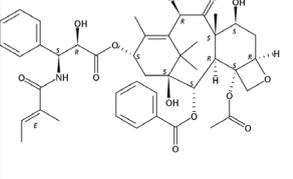
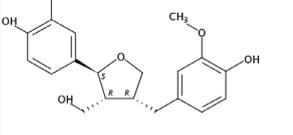
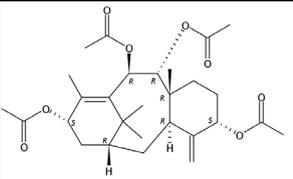
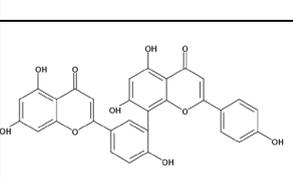
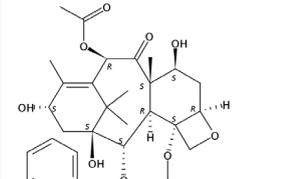
1. 成分本質(原材料)の概要: 植物・動物等由来

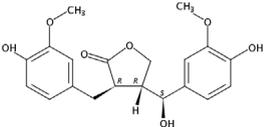
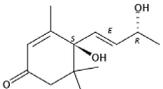
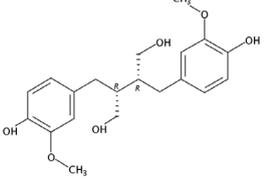
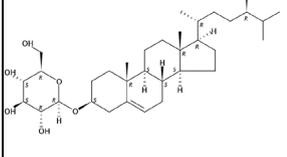
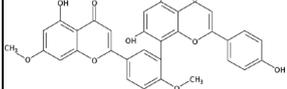
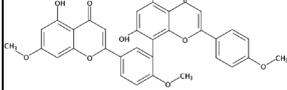
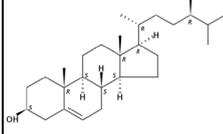
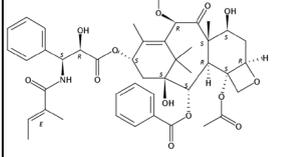
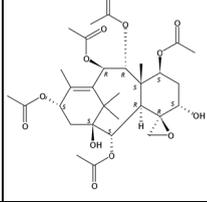
項目		資料番号												
一般的名称	コウトウスギ 紅豆杉													
他名等	ウンナンコウトウスギ													
英名・現地名	Himalayan yew、Yunnan yew													
学名(科・属)	<i>Taxus wallichiana</i> var. <i>wallichiana</i> (須弥紅豆杉) <i>Taxus wallichiana</i> var. <i>mairei</i> (南方紅豆杉) <i>Taxus wallichiana</i> var. <i>chinensis</i> (紅豆杉) <i>Taxus yunnanensis</i> W.C.Cheng et L.K.Fu(雲南紅豆杉) イチイ科: <i>Taxaceae</i> イチイ属: <i>Taxus</i>	資料1, 資料2												
使用部位	樹皮・葉・心材													
現在の区分	ハクトウスギの他名等にウンナンコウトウスギ記載 「専ら医薬品」リスト <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>名称</th> <th>他名等</th> <th>部位等</th> <th>備考</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ハクトウスギ</td> <td>ウンナンコウトウスギ</td> <td>樹皮・葉</td> <td>心材は「非医」</td> </tr> </tbody> </table>	名称	他名等	部位等	備考	ハクトウスギ	ウンナンコウトウスギ	樹皮・葉	心材は「非医」	資料3				
名称	他名等	部位等	備考											
ハクトウスギ	ウンナンコウトウスギ	樹皮・葉	心材は「非医」											
改正案の区分	「専ら医薬品」リスト <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>名称</th> <th>他名等</th> <th>部位等</th> <th>備考</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>コウトウスギ</td> <td>ウンナンコウトウスギ</td> <td>樹皮・葉・心材</td> <td></td> </tr> <tr> <td>ハクトウスギ</td> <td></td> <td>樹皮・葉</td> <td>心材は「非医」</td> </tr> </tbody> </table>	名称	他名等	部位等	備考	コウトウスギ	ウンナンコウトウスギ	樹皮・葉・心材		ハクトウスギ		樹皮・葉	心材は「非医」	資料3 パブコメ済
名称	他名等	部位等	備考											
コウトウスギ	ウンナンコウトウスギ	樹皮・葉・心材												
ハクトウスギ		樹皮・葉	心材は「非医」											
同じ属又は科の既判断成分本質の分類	「専ら医薬品」リスト <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>名称</th> <th>他名等</th> <th>部位等</th> <th>備考</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>イチイ</td> <td>アララギ</td> <td>枝・心材・葉</td> <td>果実は「非医」</td> </tr> </tbody> </table>	名称	他名等	部位等	備考	イチイ	アララギ	枝・心材・葉	果実は「非医」					
名称	他名等	部位等	備考											
イチイ	アララギ	枝・心材・葉	果実は「非医」											

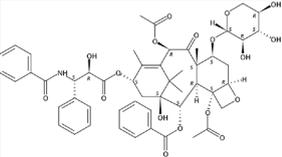
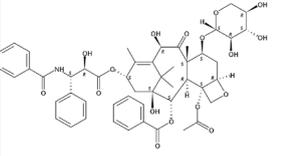
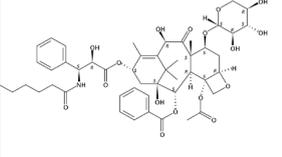
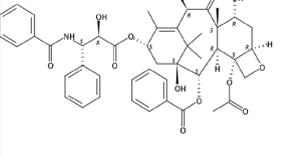
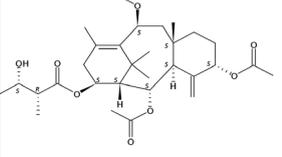
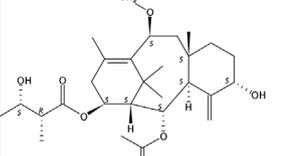
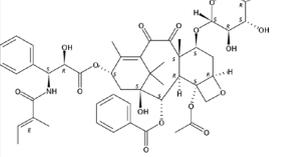
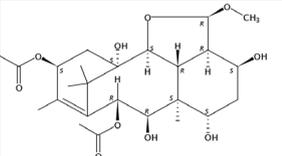
その他の情報*	資料番号
<p><遺伝子情報による「紅豆杉」製品の基原植物の同定について> 食薬区分リストにおいて、コウトウスギの正名とされているハクトウスギは、かつて<i>Taxus</i> 属に分類されていたが、現在は、<i>Pseudotaxus</i> 属に再分類され、<i>Pseudotaxus chienii</i>とされている。元来、ハクトウスギとコウトウスギは別植物であるが、現在では、属レベルで異なる植物である。</p>	資料2
<p><「紅豆杉」製品及びイチイ (<i>Taxus cuspidata</i>)の各部位におけるパクリタキセル(PTX)含量について> 近年、我が国において「紅豆杉」と称される健康食品が市場に流通し、リウマチや癌への効果を謳った茶剤が見出されるようになった。コウトウスギは、<i>Taxus</i> 属に分類される植物であり、食薬区分リストには、ハクトウスギ(別名ウナンコウトウスギ)の名で記載され、樹皮、葉が専ら医薬品、心材が非医薬品とされている。</p>	資料3
<p><「健康食品」の安全性・有効性情報> 日本では白豆杉／雲南紅豆杉を紅豆杉と称することがあるが、中国では中国イチイ (<i>Taxus chinensis</i>) を紅豆杉と称されており、さらに白豆杉は雲南紅豆杉とは別属の常緑灌木とされている。日本では、樹皮・葉が医薬品として使用される成分本質に該当するため、食品に使用することはできない。心材は食品に使用可能であり、心材を原料とした茶や、抽出物を含有した健康食品が国内で流通している。雲南紅豆杉は中国およびチベットで伝統薬として用いられたとされるが、有毒成分であるタキサン誘導体を樹皮や葉に多く含んでいる。</p>	資料1
<p>Taxus属植物</p> <ul style="list-style-type: none"> ・<i>Taxus wallichiana</i> ※ コウトウスギ Himalayan yew ・<i>Taxus baccata</i> ヨーロッパイチイ、セイヨウイチイ European Yew ・<i>Taxus brevifolia</i> タイヘイヨウイチイ Pacific (or Western) Yew ・<i>Taxus canadensis</i> カナダイチイ Canadian Yew ・<i>Taxus chinensis</i> チュウゴクイチイ Chinese Yew ・<i>Taxus cuspidata</i> イチイ Japanese Yew ・<i>Taxus floridana</i> Florida Yew ・<i>Taxus globosa</i> Mexican Yew ・<i>Taxus sumatrana</i> Sumatran Yew <p>Pseudotaxus 属植物</p> <ul style="list-style-type: none"> ・<i>Pseudotaxus chienii</i> ハクトウスギ White-berry Yew <p>※The Plant List参照 <i>Taxus yunnanensis</i> ウナンコウトウスギ Yunnan yewは<i>Taxus wallichiana</i>のsynonymに収録されている。</p>	資料4

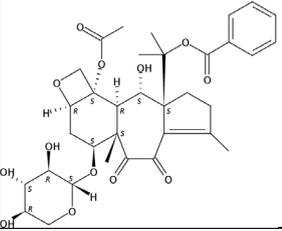
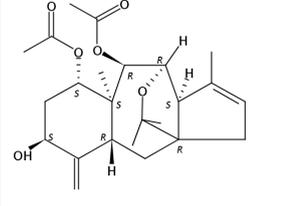
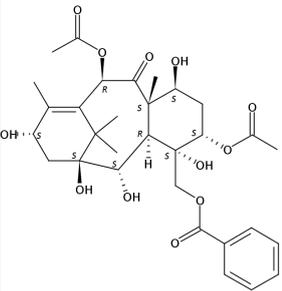
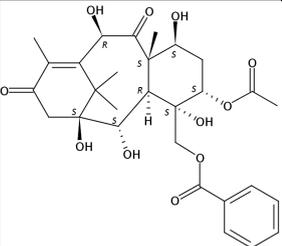
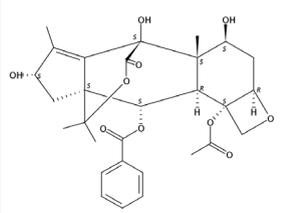
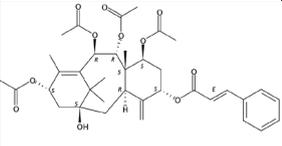
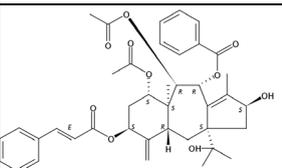
2. 含有成分等に関する情報

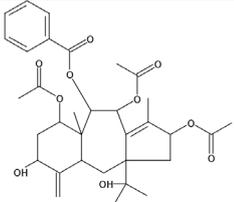
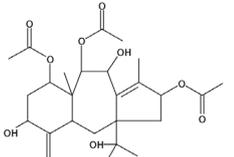
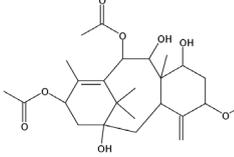
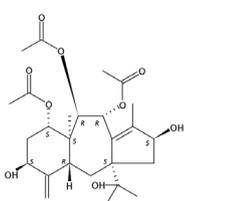
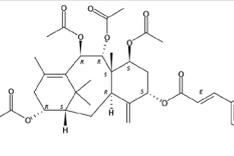
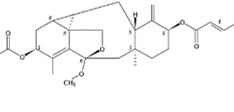
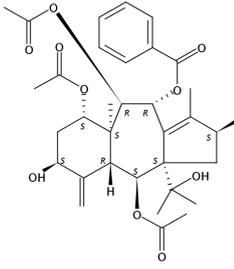
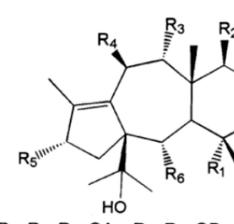
項目 (調べたものにチェックを入れ、データの有無に○をつけること)		資料番号
検索元	<input type="checkbox"/> SciFinder ⁿ (有・無) <input checked="" type="checkbox"/> 化合物大辞典(CCD) (有・無) <input checked="" type="checkbox"/> KNApSACk (有・無) <input type="checkbox"/> Google Scholar (有・無) <input checked="" type="checkbox"/> PubMed (有・無) <input type="checkbox"/> その他()	資料5 資料6 資料7 資料15

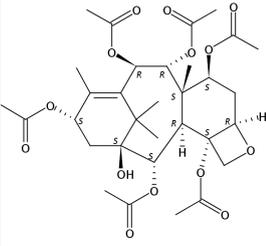
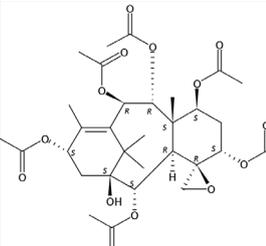
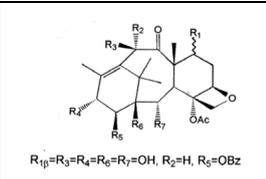
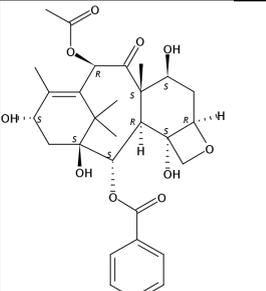
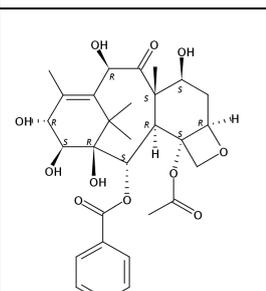
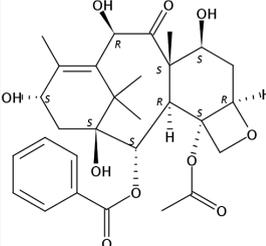
No.	化合物名	組成式	構造式	CAS	成分本質中の含有量	文献書誌情報	資料番号
1	Paclitaxel, Taxol, Taxol A, Anzatax, Yewtaxan	C ₄₇ H ₅₁ NO ₁₄		33069-62-4		CCD KNApSACk Virinder S. Parmar et al/Phytochemistry 50(1999)1267-1304	資料 5, 資料 6, 資料 7
2	10-Deacetyltaxol 10-Deacetyltaxol A	C ₄₅ H ₄₉ NO ₁₃		78432-77-6		CCD KNApSACk Virinder S. Parmar et al/Phytochemistry 50(1999)1267-1304	資料 5, 資料 6, 資料 7
3	10-Deacetylcephalomannine	C ₄₃ H ₅₁ NO ₁₃		76429-85-1		CCD KNApSACk Virinder S. Parmar et al/Phytochemistry 50(1999)1267-1304	資料 5, 資料 6, 資料 7
4	Taxiresinol	C ₁₉ H ₂₂ O ₆		40951-69-7		CCD KNApSACk Virinder S. Parmar et al/Phytochemistry 50(1999)1267-1304	資料 5, 資料 6, 資料 7
5	(+)-Taxusin	C ₂₈ H ₄₀ O ₈		19605-80-2		KNApSACk Virinder S. Parmar et al/Phytochemistry 50(1999)1267-1304	資料 6, 資料 7
6	Amentoflavone	C ₃₀ H ₁₈ O ₁₀		1617-53-4		KNApSACk Virinder S. Parmar et al/Phytochemistry 50(1999)1267-1304	資料 6, 資料 7
7	Baccatin III	C ₃₁ H ₃₈ O ₁₁		27548-93-2		KNApSACk Virinder S. Parmar et al/Phytochemistry 50(1999)1267-1304	資料 6, 資料 7

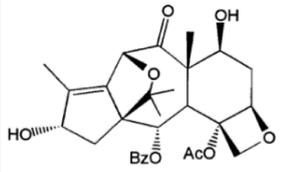
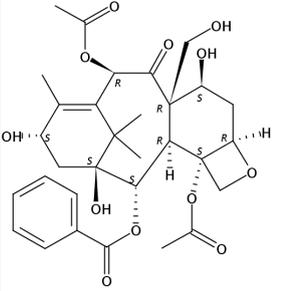
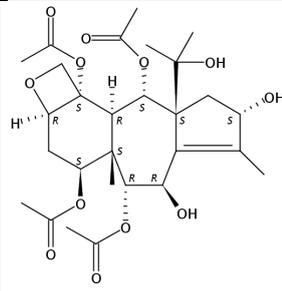
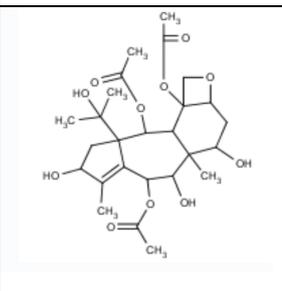
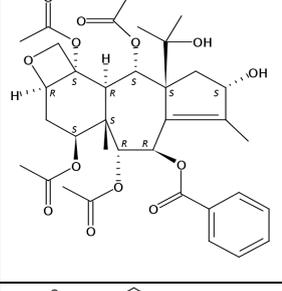
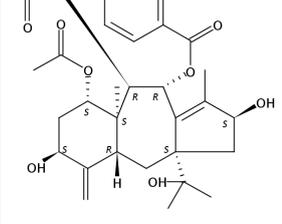
8	Hydroxymatairesinol	C ₂₀ H ₂₂ O ₇		20268-71-7	KNApSack Virinder S. Parmar et al/Phytochemistr y 50(1999)1267- 1304	資料 6, 資料 7
9	(+)-Blumenol A Vomifoliol	C ₁₃ H ₂₀ O ₃		23526-45-6	KNApSack Virinder S. Parmar et al/Phytochemistr y 50(1999)1267- 1304	資料 6, 資料 7
10	(-)-Secoisolariciresinol	C ₂₀ H ₂₆ O ₆		29388-59-8	KNApSack Virinder S. Parmar et al/Phytochemistr y 50(1999)1267- 1304	資料 6, 資料 7
11	beta-sitosterol-3-beta- O-D-glucopyranoside, Daucosterol, Eleutheroside A, Sitogluside	C ₃₅ H ₆₀ O ₆		474-58-8	KNApSack Virinder S. Parmar et al/Phytochemistr y 50(1999)1267- 1304	資料 6, 資料 7
12	Ginkgetin	C ₃₂ H ₂₂ O ₁₀		481-46-9	KNApSack Virinder S. Parmar et al/Phytochemistr y 50(1999)1267- 1304	資料 6, 資料 7
13	Sciadopitysin	C ₃₃ H ₂₄ O ₁₀		521-34-6	KNApSack Virinder S. Parmar et al/Phytochemistr y 50(1999)1267- 1304	資料 6, 資料 7
14	β-Sitosterol	C ₂₉ H ₅₀ O		83-46-5	KNApSack Virinder S. Parmar et al/Phytochemistr y 50(1999)1267- 1304	資料 6, 資料 7
15	Taxol B, Cephalomannine	C ₄₅ H ₅₃ NO ₁₄		71610-00-9	CCDKNAPSack Virinder S. Parmar et al/Phytochemistr y 50(1999)1267- 1304	資料 5, 資料 6, 資料 7
16	Taxuspine V	C ₃₀ H ₄₂ O ₁₃		154032-82-3	KNApSack Virinder S. Parmar et al/Phytochemistr y 50(1999)1267- 1304	資料 6, 資料 7

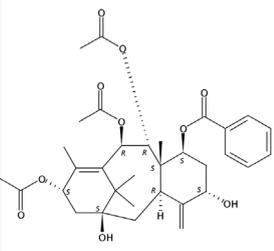
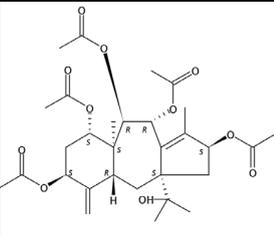
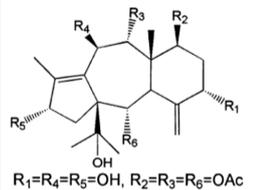
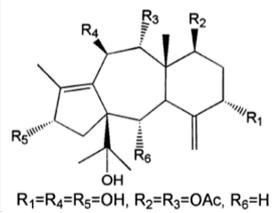
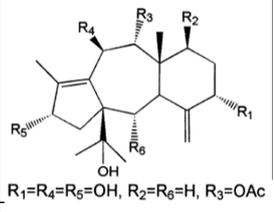
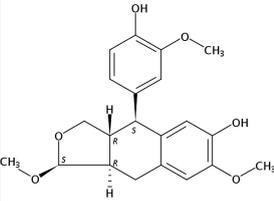
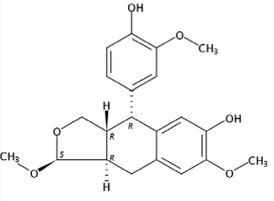
17	7-Xylosyltaxol	C ₅₂ H ₅₉ NO ₁₈		90332-66-4		KNAPSAcK Virinder S. Parmar et al/Phytochemistr y 50(1999)1267- 1304	資料 6, 資料 7
18	10-Deacetyltaxol-7-xyloside	C ₅₀ H ₅₇ NO ₁₇		90332-63-1		KNAPSAcK Virinder S. Parmar et al/Phytochemistr y 50(1999)1267- 1304	資料 6, 資料 7
19	7-Xylosyl-10-deacetyltaxol C	C ₄₉ H ₆₃ NO ₁₇		90332-65-3		Virinder S. Parmar et al/Phytochemistr y 50(1999)1267- 1304	資料 7
20	10-Deacetyl-7-epi-taxol	C ₄₅ H ₄₉ NO ₁₃		78454-17-8		KNAPSAcK Virinder S. Parmar et al/Phytochemistr y 50(1999)1267- 1304	資料 6, 資料 7
21	Wallitaxane A	C ₃₀ H ₄₆ O ₈		2092916-14-6		CCD	資料 5
22	Wallitaxane B	C ₂₈ H ₄₄ O ₇		2093321-53-8		CCD	資料 5
23	Wallitaxane C	C ₄₈ H ₅₇ NO ₁₇		2093321-54-9		CCD	資料 5
24	Wallitaxane D	C ₂₅ H ₃₈ O ₁₀		2093321-55-0		CCD	資料 5

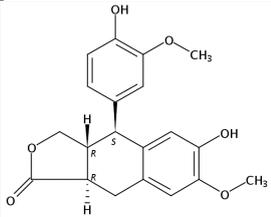
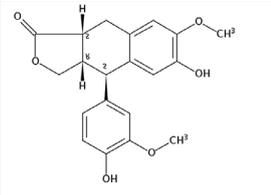
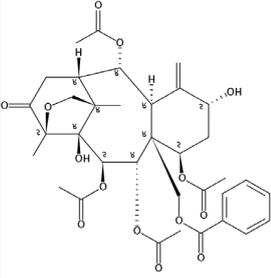
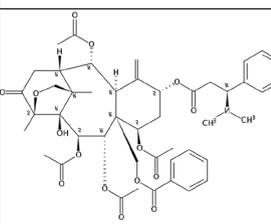
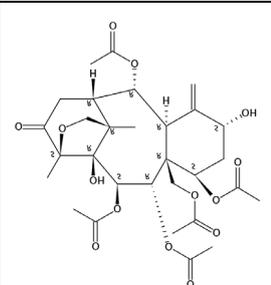
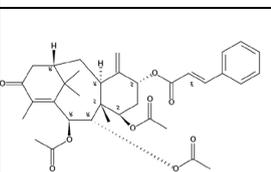
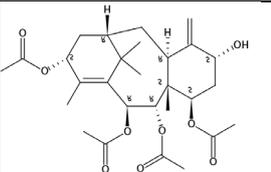
25	Wallitaxane E	$C_{34}H_{42}O_{13}$		2093321-56-1		CCD	資料5
26	Wallitaxane F	$C_{24}H_{34}O_6$		2093321-57-2		CCD	資料5
27	Wallitaxane G	$C_{31}H_{40}O_{12}$		2138867-41-9		CCD	資料5
28	Wallitaxane H	$C_{29}H_{36}O_{11}$		2138867-42-0		CCD	資料5
29	Wallifoliol	$C_{29}H_{34}O_{10}$		157232-60-5		CCD KNApSAcK	資料 5, 資料6
30	Taxawallin A, 1-Hydroxy-2-deacetoxytaxinine J	$C_{37}H_{46}O_{11}$		170660-27-2		CCD KNApSAcK	資料 5, 資料6
31	Taxchinin H, Taxawallin C	$C_{40}H_{46}O_{10}$		162558-76-1		CCD KNApSAcK Virinder S. Parmar et al/Phytochemistr y 50(1999)1267- 1304	資料 5, 資料 6, 資料 7

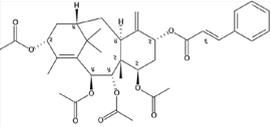
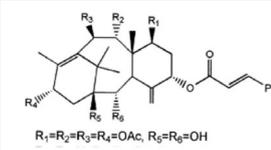
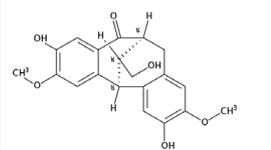
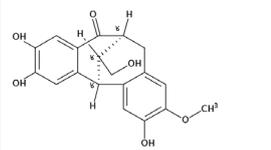
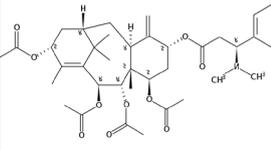
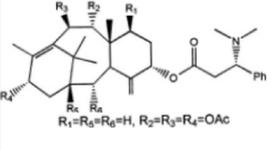
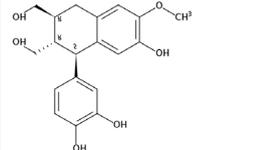
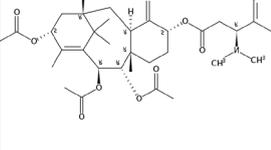
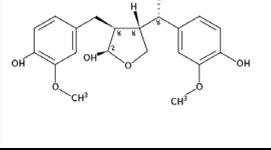
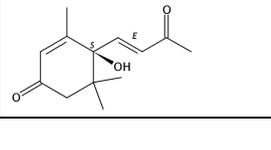
32	Taxawallin D	C ₃₃ H ₄₂ O ₁₀		172430-75-0		CCD KNApSAcK	資料 5, 資料6
33	Taxawallin F	C ₂₆ H ₃₈ O ₉		172430-76-1		CCD KNApSAcK	資料 5, 資料6
34	Taxawallin G	C ₂₆ H ₃₈ O ₉		172430-74-9		CCD KNApSAcK	資料 5, 資料6
35	Taxawallin H	C ₂₆ H ₃₈ O ₉		172430-77-2		CCD KNApSAcK	資料 5, 資料6
36	Taxawallin I	C ₃₇ H ₄₆ O ₁₀		1345675-47-9		CCD	資料5
37	Taxiwallinine	C ₃₂ H ₄₀ O ₆		2097441-88-6		CCD	資料5
38	Taxchinin A	C ₃₃ H ₄₂ O ₁₁		146621-74-1		KNApSAcK Virinder S. Parmar et al/Phytochemistry 50(1999)1267- 1304	資料 6, 資料7
39	10-Debenzoyltaxchinin C		 R ₁ =R ₂ =R ₅ =OAc, R ₃ =R ₆ =OBz, R ₄ =OH			Virinder S. Parmar et al/Phytochemistry 50(1999)1267- 1304	資料7

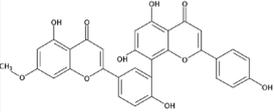
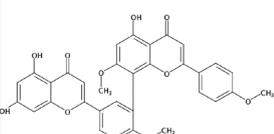
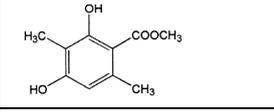
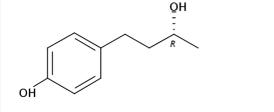
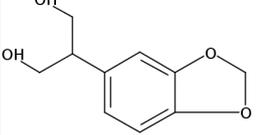
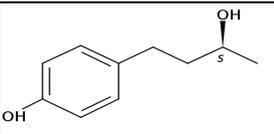
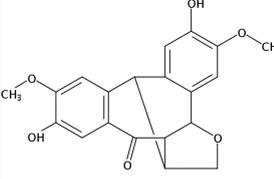
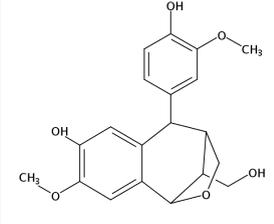
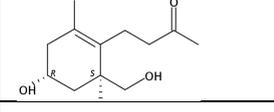
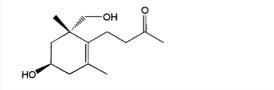
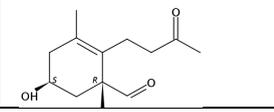
40	Baccatin IV	C ₃₂ H ₄₄ O ₁₄		57672-77-2		KNAPSAcK Virinder S. Parmar et al/Phytochemistry 50(1999)1267- 1304	資料 6, 資料 7
41	1-Hydroxybaccatin I	C ₃₂ H ₄₄ O ₁₄		30244-37-2		CCD KNAPSAcK Virinder S. Parmar et al/Phytochemistry 50(1999)1267- 1304	資料 5, 資料 6, 資料 7
42	2-Debenzoyl-14β-benzoyloxy-10-deacetylbaccatin III		 R ₁ p=R ₃ =R ₄ =R ₆ =R ₇ =OH, R ₂ =H, R ₅ =OBz			Virinder S. Parmar et al/Phytochemistry 50(1999)1267- 1304	資料 7
43	4-Deacetylbaccatin III	C ₂₉ H ₃₆ O ₁₀		189006-03-9		CCD	資料 5
44	14β-Hydroxy-10-deacetylbaccatin III	C ₂₉ H ₃₆ O ₁₁		145533-34-2		CCD KNAPSAcK Virinder S. Parmar et al/Phytochemistry 50(1999)1267- 1304	資料 5, 資料 6, 資料 7
45	10-Deacetylbaccatin III	C ₂₉ H ₃₆ O ₁₀		119347-14-9		Virinder S. Parmar et al/Phytochemistry 50(1999)1267- 1304	資料 7

46	10,15-Epoxy-11(15→1)-abeo-10-deacetylbaecatin III					Virinder S. Parmar et al/Phytochemistry 50(1999)1267-1304	資料7
47	19-Hydroxybaecatin III	C ₃₁ H ₃₈ O ₁₂		78432-78-7		CCD KNApSack Virinder S. Parmar et al/Phytochemistry 50(1999)1267-1304	資料 5, 資料 6, 資料7
48	10,13-Deacetylabeobaecatin IV, Taxacustin	C ₂₈ H ₄₀ O ₁₂		155969-76-9		CCD KNApSack Virinder S. Parmar et al/Phytochemistry 50(1999)1267-1304	資料 5, 資料 6, 資料7
49	7,9,13-Deacetylabeobaecatin IV	C ₂₆ H ₃₈ O ₁₁				CCD Virinder S. Parmar et al/Phytochemistry 50(1999)1267-1304	資料 5, 資料7
50	Taxayunnansin A, Taxayuntin, 13-Deacetylbaecatin VI (incorr.)	C ₃₅ H ₄₄ O ₁₃		153229-31-3		CCD KNApSack Virinder S. Parmar et al/Phytochemistry 50(1999)1267-1304	資料 5, 資料 6, 資料7
51	Brevifoliol	C ₃₁ H ₄₀ O ₉		134955-83-2		KNApSack Virinder S. Parmar et al/Phytochemistry 50(1999)1267-1304	資料 6, 資料7

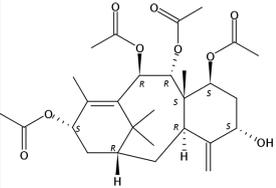
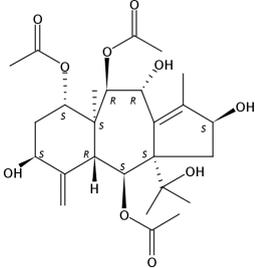
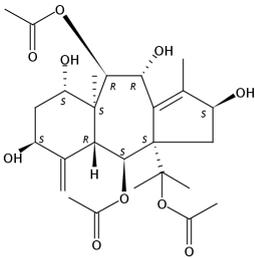
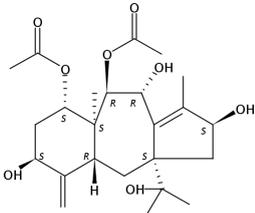
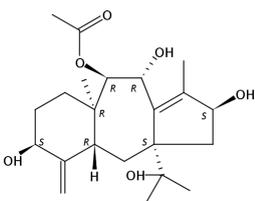
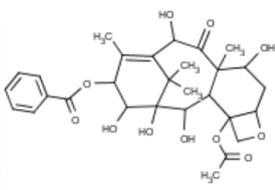
52	13-Acetylbrevifoliol	$C_{33}H_{42}O_{10}$		148877-82-1		CCD KNAPSAcK Virinder S. Parmar et al/Phytochemistry 50(1999)1267- 1304	資料 5, 資料 6, 資料 7
53	5,10,13-Triacetyl-10-debenzoylbrevifoliol	$C_{30}H_{42}O_{11}$		153229-34-6		CCD	資料5
54	10-Debenzoyl-2 α -acetoxybrevifoliol		 $R_1=R_4=R_5=OH, R_2=R_3=R_6=OAc$			Virinder S. Parmar et al/Phytochemistry 50(1999)1267- 1304	資料 7
55	10-Debenzoylbrevifoliol		 $R_1=R_4=R_5=OH, R_2=R_3=OAc, R_6=H$			Virinder S. Parmar et al/Phytochemistry 50(1999)1267- 1304	資料 7
56	7-Deacetoxy-10-debenzoylbrevifoliol		 $R_1=R_4=R_5=OH, R_2=R_6=H, R_3=OAc$			Virinder S. Parmar et al/Phytochemistry 50(1999)1267- 1304	資料 7
57	Tsugacetal	$C_{21}H_{24}O_6$		101312-79-2		CCD	資料5
58	7'-Epitsugacetal	$C_{21}H_{24}O_6$		2105814-21- 7		CCD	資料5

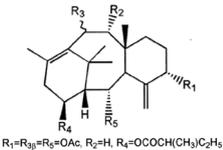
59	α -Conidendrin, Conidendrin, Sulfite liquors lactone, Tsugalactone, Tsugaresinol	$C_{20}H_{20}O_6$		85699-62-3 518-55-8		CCD KNApSack Virinder S. Parmar et al/Phytochemistry 50(1999)1267- 1304	資料 5, 資料 6, 資料 7
60	β -Conidendrin	$C_{20}H_{20}O_6$		5474-93-1		KNApSack Virinder S. Parmar et al/Phytochemistry 50(1999)1267- 1304	資料 6, 資料 7
61	Taxinine M	$C_{35}H_{42}O_{14}$		135730-55-1		KNApSack	資料 6
62	5-(3-Dimethylamino-3-phenylpropanoyl)taxinine M	$C_{46}H_{55}NO_{15}$		358331-50-7		CCD	資料 5
63	19-Debenzoyl-19-acetyltaxinine M	$C_{30}H_{40}O_{14}$		157664-01-2		CCD Virinder S. Parmar et al/Phytochemistry 50(1999)1267- 1304	資料 5, 資料 7
64	2-Deacetyltaxinine B	$C_{35}H_{42}O_9$		191547-12-3		CCD KNApSack Virinder S. Parmar et al/Phytochemistry 50(1999)1267- 1304	資料 5, 資料 6, 資料 7
65	2-Deacetyldecinnamoyltaxinine J	$C_{28}H_{40}O_9$		87193-98-4		CCD KNApSack Virinder S. Parmar et al/Phytochemistry 50(1999)1267- 1304	資料 5, 資料 6, 資料 7

66	2 α -Deacetoxytaxinine J	C ₃₇ H ₄₆ O ₁₀		119347-14-7	Virinder S. Parmar et al/Phytochemistry 50(1999)1267-1304	資料7
67	1-Hydroxy-2-deacetyltaxinine J		 R ₁ =R ₂ =R ₃ =R ₄ =OAc, R ₅ =R ₆ =OH		Virinder S. Parmar et al/Phytochemistry 50(1999)1267-1304	資料7
68	Lanceolatanin C	C ₂₀ H ₂₀ O ₆		1194545-62-4	CCD	資料5
69	Lanceolatanin D	C ₁₉ H ₁₈ O ₆		1194545-64-6	CCD	資料5
70	2'-Deacetoxyaustrospicine	C ₃₉ H ₅₃ NO ₁₀		119777-80-9	CCD KNApSack Virinder S. Parmar et al/Phytochemistry 50(1999)1267-1304	資料 5, 資料 6, 資料7
71	7,2'-Deasacetoxyaustrospicatin		 R ₁ =R ₅ =R ₆ =H, R ₂ =R ₃ =R ₄ =OAc		Virinder S. Parmar et al/Phytochemistry 50(1999)1267-1304	資料7
72	Isotaxiresinol	C ₁₉ H ₂₂ O ₆		26194-57-0	KNApSack Virinder S. Parmar et al/Phytochemistry 50(1999)1267-1304	資料 6, 資料7
73	2',7-Bisdeacetoxyaustrospicinate, 2',7-Dideacetoxyaustrospicine	C ₃₇ H ₅₁ NO ₈		159384-73-3	CCD KNApSack	資料 5, 資料6
74	Isoliovil	C ₂₀ H ₂₄ O ₇		82039-13-2	CCD Virinder S. Parmar et al/Phytochemistry 50(1999)1267-1304	資料 5, 資料7
75	(+)-Dehydrovomifoliol	C ₁₃ H ₁₈ O ₃		39763-33-2	KNApSack Virinder S. Parmar et al/Phytochemistry 50(1999)1267-1304	資料 6, 資料7

76	Sequoiافلانون	C ₃₁ H ₂₀ O ₁₀		119347-14-8	Virinder S. Parmar et al/Phytochemistry 50(1999)1267-1304	資料7
77	Kayaافلانون	C ₃₃ H ₂₄ O ₁₀		119347-14-11	Virinder S. Parmar et al/Phytochemistry 50(1999)1267-1304	資料7
78	β-Orcinolcarboxylate				Virinder S. Parmar et al/Phytochemistry 50(1999)1267-1304	資料7
79	(-)-Rhododendrol	C ₁₀ H ₁₄ O ₂		501-96-2	KNAPSAck Virinder S. Parmar et al/Phytochemistry 50(1999)1267-1304	資料6, 資料7
80	Junipediol B	C ₁₀ H ₁₂ O ₄		144881-19-6	CCD	資料5
81	4-(4-Hydroxyphenyl)-2-butanol; (S)-form	C ₁₀ H ₁₄ O ₂		59092-94-3	CCD	資料5
82	9,9'-Epoxy lanceolatanin C, 9',7-Oxidolanceolatanin C	C ₂₀ H ₁₈ O ₆		2106917-96-6	CCD	資料5
83	7,9'-Epoxy-4,4',9-trihydroxy-3',5-dimethoxy-2,7'-cycloignan	C ₂₀ H ₂₂ O ₆		131653-18-4	CCD	資料5
84	Deglucosylariside B ₄	C ₁₃ H ₂₂ O ₃		112232-56-1	CCD	資料5
85	Deglycosylariside B ₄				Virinder S. Parmar et al/Phytochemistry 50(1999)1267-1304	資料7
86	Dehydrodeglucosylariside B ₄	C ₁₃ H ₂₀ O ₃		155500-55-3	CCD	資料5

87	11(15→1)-Abeo-5,20-epoxy-11-taxene-2,4,7,9,10,13,15-heptol; (2 α ,4 α ,5 β ,7 β ,9 α ,10 β ,13 α)-form, 10-Benzoyl, 2,4,7-tri-Ac	C ₃₃ H ₄₂ O ₁₂		177857-24-8	CCD	資料5
88	4(20),11-Taxadiene-5,7,9,10,13-pentol; (5 α ,7 β ,9 α ,10 β ,13 α)-form, 7,9,10-Tri-Ac, 5-O- β -D-glucopyranoside	C ₃₂ H ₄₈ O ₁₃		1661882-07-0	CCD	資料5
89	11(15→1)-Abeo-5,20-epoxy-11-taxene-2,4,7,9,10,13,15,19-octol; (2 α ,4 α ,5 β ,7 β ,9 α ,10 β ,13 α)-form, 2-Benzoyl, 4,19-di-Ac	C ₃₁ H ₄₀ O ₁₂		220935-39-7	CCD	資料5
90	11(15→1)-Abeo-5,20:10,5-diepoxy-2,4,7,13-tetrahydroxy-11-taxen-9-one; (2 α ,4 α ,5 β ,7 β ,10 β ,13 α)-form, 2-Benzoyl, 4-Ac	C ₂₉ H ₃₄ O ₉		150621-50-4	CCD	資料5
91	4(20),11-Taxadiene-1,5,7,9,10,13-hexol; (1 β ,5 α ,7 β ,9 α ,10 β ,13 α)-form, 7,9,10,13-Tetra-Ac	C ₂₈ H ₄₀ O ₁₀		148877-83-2	CCD	資料5
92	11(15→1)-Abeo-4(20),11-taxadiene-5,9,10,13,15-pentol; (5 α ,9 α ,10 β ,13 α)-form, 5,9,10,13-Tetra-Ac	C ₂₈ H ₄₀ O ₉		497879-22-8	CCD	資料5

93	2-Deacetyl-5-decinnamoyltaxinine J	C ₂₈ H ₄₀ O ₉		87193-98-4		Virinder S. Parmar et al/Phytochemistry 50(1999)1267-1304	資料7
94	11(15→1)-Abeo-4(20),11-taxadiene-2,5,7,9,10,13,15-heptol; (2α,5α,7β,9α,10β,13α)-form, 2,7,9-Tri-Ac	C ₂₆ H ₃₈ O ₁₀		166900-36-3		CCD	資料5
95	11(15→1)-Abeo-4(20),11-taxadiene-2,5,7,9,10,13,15-heptol; (2α,5α,7β,9α,10β,13α)-form, 2,9,15-Tri-Ac	C ₂₆ H ₃₈ O ₁₀		497879-21-7		CCD	資料5
96	11(15→1)-Abeo-4(20),11-taxadiene-5,7,9,10,13,15-hexol; (5α,7β,9α,10β,13α)-form, 7,9-Di-Ac	C ₂₄ H ₃₆ O ₈		153229-32-4		CCD	資料5
97	11(15→1)-Abeo-4(20),11-taxadiene-5,9,10,13,15-pentol; (5α,9α,10β,13α)-form, 9-Ac	C ₂₂ H ₃₄ O ₆		153229-37-9		CCD	資料5
98	5,20-Epoxy-1,2,4,7,10,13,14-heptahydroxy-11-taxen-9-one; (1β,2α,5β,7β,10β,13α,14β)-form, 14-Benzoyl, 4-Ac	C ₂₉ H ₃₆ O ₁₁				CCD	資料5

99	2 α ,5 α ,10 β -Triacetoxy-14 β -(2'-methyl)-butanoyloxy-4(20),11-taxadiene		Virinder S. Parmar et al/Phytochemistry 50(1999)1267-1304	資料7
----	---	---	---	-----

含有成分等についての知見	資料番号
<p>(特に、部位や抽出溶媒の違いによる含有量の差など)</p> <p><Content of paclitaxel and its related compounds in different parts of Taxus yunnanensis.> 部位: Heratwood (心材)における含量 Paclitaxel 0.0034±0.00042 % 10-deacetylpaclitaxel 0.025±0.00026 % Cephalomannine (Taxol B) 0.0082±0.00093 Baccatin III 0.016±0.0011 %</p> <p><Chemical constituents in heartwood of Taxus yunnanensis (云南红豆杉心木の化学成分研究)> > 2α, 5α,7β,9α,10β,13α-hexaacetoxy-4(20),11-taxadiene (I), taxusin (II), taxa-4(20),11-diene-2α,5α,10β-triacetoxy-14β,2-methybutyrate (III), 10β-hydroxy-2α,5α,14β-triacetoxy-4(20),11-taxadiene (IV), 1-dehydroxybaccatin IV (V), baccatin IV (VI), baccatin VI (VII), 7,9-deacetylbaccatin VI (VIII), 10-deacetyltaxuyannine (IX), 1β-acetoxy-5-deacetyl-baccatin I (X), baccatin I (XI), taxuchin A (XII), secoisolariciresinol (XIII), α-conidendrin (XIV), isotaxiresinol (XV), lariciresinol (XVI), sequoyitol (XVII) and β-sitosterol (XVIII) 云南红豆杉的心木10 kg, 粉碎后用75%乙醇提取, 浓缩所得浸膏用石油酯和氯仿依次萃取, 其氯仿部位再通过硅胶柱色谱、凝胶柱色谱、重结晶等方法共分得18个化合物: I (15 mg), II (30 mg), III (20 mg), IV (20 mg), V (20 mg), VI (15 mg), VII (20mg), VIII (150 mg), IX (60 mg), X (20 mg), XI (20mg), XII (20 mg), XIII (1 g), X IV (0. 2 g), XV (0. 5g), XVI (50 mg), XVII (0. 1 g), XVIII (10 m g).</p> <p><The Taxoid Constituents of the Heartwood of Taxus wallichiana> we have isolated and characterized four taxoids, taxusin (1), the C- 14 oxygenated taxoid 2, a dibenzoylated taxoid 3, and 7-xylosyl- 10-deacetyltaxol C (4) from the heartwood of T. wallichiana.</p> <p>ウンナンコウトウスギとコウトウスギのいずれからもタキサン系化合物の単離報告あり。最終的にウンナンコウトウスギはコウトウスギのシノニムと判断された。</p>	資料番号 コウトウスギ追加資料1 コウトウスギ追加資料2 コウトウスギ追加資料3 コウトウスギ追加資料4

3. 成分本質の医薬品としての使用実態に関する情報

項目 (調べたものにチェックを入れ、データの有無に○をつけること)		資料番号
検索元	<input checked="" type="checkbox"/> 「日本薬局方」(有 <input checked="" type="radio"/> 無) <input type="checkbox"/> 「欧州薬局方」(有・無) <input checked="" type="checkbox"/> 「米国薬局方」(有 <input checked="" type="radio"/> 無) <input type="checkbox"/> 「英国薬局方」(有・無) <input checked="" type="checkbox"/> 「中国药典」(有 <input checked="" type="radio"/> 無) <input checked="" type="checkbox"/> 「香港中薬材標準」(有 <input checked="" type="radio"/> 無) <input type="checkbox"/> その他各国医薬品公定書() (有・無) <input type="checkbox"/> 「中薬大辞典」(有・無) <input type="checkbox"/> 「和漢薬」(有・無) <input type="checkbox"/> 「The Complete German Commission E Monographs」(有・無)	ヒットなし

	<input checked="" type="checkbox"/> 「WHO Monographs on Selected Medicinal Plants」(有・ 無) <input type="checkbox"/> KEGG MEDICUS 医薬品検索(有・無) <input type="checkbox"/> FDA承認薬データベース(有・無) <input type="checkbox"/> EU EMA (有・無) <input type="checkbox"/> PMDA 医薬品検索(有・無) <input type="checkbox"/> JAPIC 医薬品情報データベース(有・無) <input type="checkbox"/> 「保険薬辞典」(有・無) <input type="checkbox"/> その他()	
--	--	--

項目			資料番号
国内での承認前例	<input type="checkbox"/> 有 (_____ 品目)	<input checked="" type="checkbox"/> 無	
海外での承認実態	<input type="checkbox"/> 有 (_____ 品目)	<input checked="" type="checkbox"/> 無	

民間薬的な使用の有無	<input checked="" type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	
(有の場合)		資料番号
使用される国・地域や使用部位、用法等の知見	<Ethnomedical Properties of Taxus Wallichiana Zucc. (Himalayan Yew)> ABSTRACT It has been used by the native populations for treating common cold, cough, fever, and pain. Its uses are described in Ayurveda and Unani medicine.	資料8

4. 含有成分等の医薬品としての使用実態に関する情報

項目 (調べたものにチェックを入れ、データの有無に○をつけること)		資料番号
検索元	<input type="checkbox"/> 「日本薬局方」(有・無) <input type="checkbox"/> 「欧州薬局方」(有・無) <input type="checkbox"/> 「米国薬局方」(有・無) <input type="checkbox"/> 「英国薬局方」(有・無) <input type="checkbox"/> 「中国薬典」(有・無) <input type="checkbox"/> その他各国医薬品公定書(_____)(有・無) <input checked="" type="checkbox"/> KEGG MEDICUS 医薬品検索(有 ・無) <input type="checkbox"/> FDA承認薬データベース(有・無) <input type="checkbox"/> EU EMA(有・無) <input type="checkbox"/> PMDA 医薬品検索(有・無) <input type="checkbox"/> JAPIC 医薬品情報データベース(有・無) <input type="checkbox"/> 「保険薬辞典」(有・無) <input type="checkbox"/> その他(_____)	

項目						資料番号
国内での承認前例	<input checked="" type="checkbox"/> 有 (<u>7</u> 品目)※paclitaxelとして	<input type="checkbox"/> 無				資料9
海外での承認実態	<input checked="" type="checkbox"/> 有 (<u>15</u> 品目)※paclitaxelとして	<input type="checkbox"/> 無				資料9
(有の場合)						
化合物No.	一般名	医薬品名	承認国	効能効果	用法用量	資料番号
1 paclitaxel	paclitaxel	アブラキサン タキソール	日本	抗悪性腫瘍薬, 微小管脱重合		資料9

		パクリタキセル		阻害薬	
1 paclitaxel	paclitaxel	ABRAXANE PACLITAXEL	米国	抗悪性腫瘍薬, 微小管脱重合 阻害薬	資料9

民間薬的な使用の有無	<input type="checkbox"/> 有	<input checked="" type="checkbox"/> 無
------------	----------------------------	---------------------------------------

5. 食経験に関する情報

項目				資料番号
国内での食経験	<input checked="" type="checkbox"/> 有	<input type="checkbox"/> 無		資料10
(有の場合)				
流通形態(該当にチェックを入れること)	喫食部位	喫食実績	喫食量	
<input type="checkbox"/> 生食 <input type="checkbox"/> 料理 <input checked="" type="checkbox"/> その他(お茶)	心材	不明	不明	資料10
海外での食経験	<input type="checkbox"/> 有	<input checked="" type="checkbox"/> 無		

食経験と有害事象についての知見	資料番号
<p><イチイ属植物由来植物製品の鑑別に関する研究> 茶用飲料として用いられる『紅豆杉』商品について利用部位を検証する目的で、イチイ属植物の <i>T.wallichiana</i> S.l. 及び中国や本邦に自生するイチイ <i>T.cuspidata</i> の枝を比較材料として用い、『紅豆杉』商品がイチイ属植物の材をもちいていることを明らかにした。</p>	資料11
<p><遺伝子情報による「紅豆杉」製品の基原植物の同定について> 「紅豆杉」と称する健康食品の内部形態観察により、当該製品は <i>Taxus</i> 属植物の心材からなり、「専ら医薬品」相当である樹皮や葉の混入は含まれていないことを確認した。 今回、解析に用いた紅豆杉製品の基原植物は、<i>T.wallichiana</i> var. <i>wallichiana</i> であると同定された。</p>	資料2
<p><「紅豆杉」製品及びイチイ (<i>Taxus cuspidata</i>) の各部位におけるパクリタキセル(PTX)含量について> 「紅豆杉」製品は茶用飲料として用いられることから、茶剤のPTX含量も調査した結果、微量ながらPTXが含まれていることが分かった。</p>	資料3

6. 成分本質の安全性に関する情報

項目(調べたものにチェックを入れ、データの有無に○をつけること)		資料番号
検索元	<input checked="" type="checkbox"/> RTECS (Registry of Toxic Effects of Chemical Substances) (有・無) (有) <input type="checkbox"/> 「Dictionary of Plant Toxins」(有・無) <input type="checkbox"/> ChemIDplus Advanced (有・無) <input type="checkbox"/> 「Poisonous Plants」(有・無) <input type="checkbox"/> Google Scholar (有・無) <input type="checkbox"/> 「健康食品」の安全性・有効性情報 (有・無) <input checked="" type="checkbox"/> 「Botanical Safety Handbook (メディカルハーブ安全性ハンドブック)」(有・無) (有) <input type="checkbox"/> 「The Botany and Chemistry of Hallucinogens」(有・無)	ヒットなし

<input type="checkbox"/> EFSA (European Food Safety Authority) (有・無) <input type="checkbox"/> ADMEデータベース (有・無) <input type="checkbox"/> PubMed (有・無) <input type="checkbox"/> その他()
--

項目							資料番号
成分本質の急性毒性データ	<input checked="" type="checkbox"/> 有	<input type="checkbox"/> 無					資料12
成分本質の急性以外の毒性データ	<input checked="" type="checkbox"/> 有 (亜急性・慢性・発がん性・遺伝毒性・感作性 等)	<input type="checkbox"/> 無					資料12
麻薬・覚醒剤様作用	<input type="checkbox"/> 有	<input checked="" type="checkbox"/> 無					
(有の場合)							
毒性試験の種類	ガイドライン番号 (OECD等)	成分本質の投与形態 (エキス, 粉末等*)	対象動物	投与経路	毒性値	文献書誌情報	資料番号
ACUTE TOXICITY		2種の学名が併記 Taxus baccata Linn., extract Taxus wallichiana Zucc., extract	Mouse	intraperitoneal	LD50: 5 g/kg	Indian Journal of Physiology and Pharmacology. (All India Institute of Medical Sciences, Dept. of Physiology, Ansari Nagar, New Delhi 110 029, India) V.1- 1957- (15.P36,1971)	資料 12_p.1
ACUTE TOXICITY		2種の学名が併記 Taxus baccata Linn., extract Taxus wallichiana Zucc., extract	Rat	intraperitoneal	LDLo: 700 mg/kg TOXIC EFFECTS: <i>Behavioral</i> - Altered sleep time (including change in righting reflex)	Therapie. (Doin, Editeurs, 8, Place de l'Odeon, F-75006 Paris, France) V.1- 1946- (19,1021,1964)	資料 12_p.1
ACUTE TOXICITY		2種の学名が併記 Taxus baccata Linn., extract Taxus wallichiana Zucc., extract	Rabbit	unreported	LDLo: 750 mg/kg TOXIC EFFECTS: <i>Behavioral</i> - Muscle contraction or spasticity <i>Cardiac</i> - Pulse rate increased without fall in BP <i>Lung, Thorax, or Respiration</i> - Respiratory stimulation	Zeitschrift fuer die Gesamte Experimentelle Medizin. (Berlin, Fed. Rep. Ger.) V.1-139, 1913-65. For publisher information, see REXMAS. (29,310,1922)	資料 12_p.1
Reproductive		2種の学名が併記 Taxus baccata Linn., extract Taxus wallichiana Zucc., extract	Rat	oral	TDLo: 250 mg/kg DURATION: female 1-5D of pregnancy TOXIC EFFECTS: <i>Effects on Fertility</i> - Pre-implantation mortality (e.g., reduction in number of implants per female; total number of implants per corpora lutea)	Indian Journal of Medical Research. (Indian Council of Medical Research, Ansari Nagar, New Delhi 110 029, India) V.1- 1913- (60,159,1972)	資料 12_p.1
Reproductive		2種の学名が併記 Taxus baccata Linn., extract Taxus wallichiana Zucc., extract	Rabbit	oral	TDLo: 200 mg/kg DURATION: female 1D prior to mating TOXIC EFFECTS: <i>Effects on Fertility</i> - Other measures of fertility	Journal of Reproduction and Fertility. (Biochemical Soc. Book Depot, POB 32, Commerce Way, Colchester, Essex CO2 8HP, UK) V.1- 1960- (22,151,1970)	資料 12_p.1
ACUTE TOXICITY		Taxus wallichiana Zucc., leaf, methanol extract	Rat	intraperitoneal	TDLo: 50 mg/kg TOXIC EFFECTS: <i>Behavioral</i> - Analgesia <i>Nutritional and Gross Metabolic</i> - Body temperature decrease	Journal of Ethnopharmacology. (Elsevier Scientific Pub. Ireland Ltd., POB 85, Limerick, Ireland) V.1- 1979- (116,490,2008)	資料 12_p.3
ACUTE TOXICITY		Taxus wallichiana Zucc., leaf, methanol extract	Mouse	intraperitoneal	TDLo: 50 mg/kg TOXIC EFFECTS: <i>Behavioral</i> - Anticonvulsant <i>Behavioral</i> - Analgesia	Journal of Ethnopharmacology. (Elsevier Scientific Pub. Ireland Ltd., POB 85, Limerick, Ireland) V.1- 1979- (116,490,2008)	資料 12_p.3

ACUTE TOXICITY		Taxus wallichiana Zucc., leaf, methanol extract	Mouse	subcutane ous	TDLo: 50 mg/kg TOXIC EFFECTS: <i>Behavioral - Anticonvulsant</i>	Journal of Ethnopharmacology. (Elsevier Scientific Pub. Ireland Ltd., POB 85, Limerick, Ireland) V.1- 1979- (116,490,2008)	資料 12_p.3
-------------------	--	---	-------	------------------	--	---	--------------

7. 含有成分等の安全性に関する情報

項目(調べたものにチェックを入れ、データの有無に○をつけること)		資料番号
検索元	<input checked="" type="checkbox"/> RTECS (Registry of Toxic Effects of Chemical Substances) (有・無) <input type="checkbox"/> INCHEM (有・無) <input type="checkbox"/> ChemIDplus Advanced (有・無) <input type="checkbox"/> 「Poisonous Plants」(有・無) <input type="checkbox"/> Google Scholar (有・無) <input type="checkbox"/> 「健康食品」の安全性・有効性情報 (有・無) <input type="checkbox"/> 「Botanical Safety Handbook (メディカルハーブ安全性ハンドブック)」(有・無) <input type="checkbox"/> 「The Botany and Chemistry of Hallucinogens」(有・無) <input type="checkbox"/> EFSA (European Food Safety Authority) (有・無) <input type="checkbox"/> ADMEデータベース (有・無) <input type="checkbox"/> PubMed (有・無) <input checked="" type="checkbox"/> その他(CRAIS Checher)	資料13, 資料14 資料15

項目			資料番号
7-1. 含有成分の急性毒性データ	<input checked="" type="checkbox"/> 有	<input type="checkbox"/> 無	資料13
7-2. 含有成分の急性以外の毒性データ	<input checked="" type="checkbox"/> 有 (亜急性・慢性・発がん性・遺伝毒性・感作性 等)	<input type="checkbox"/> 無	資料13
7-3. 麻薬・覚醒剤様作用	<input type="checkbox"/> 有	<input checked="" type="checkbox"/> 無	

(上記で検索対象とした各含有成分のデータ)

7-1. 含有成分の急性毒性データ

化合物 No.	毒性試験の種類	ガイドライン番号 (OECD等)	対象動物	投与経路	毒性値(有(数値記入)・データ無)	文献書誌情報	資料番号
1 paclitaxel	急性毒性		Rat	intraperitoneal	LD50: 32530 ug/kg TOXIC EFFECTS: Behavioral - Somnolence (general depressed activity) Lung, Thorax, or Respiration - Dyspnea Nutritional and Gross Metabolic - Weight loss or decreased weight gain	National Technical Information Service. (Springfield, VA 22161) Formerly U.S. Clearinghouse for Scientific & Technical Information. (PB83-170969)	資料13
1 paclitaxel	急性毒性		Mouse	intraperitoneal	LD50: 128 mg/kg TOXIC EFFECTS: Skin and Appendages - Hair Nutritional and Gross Metabolic - Weight loss or decreased weight gain	National Technical Information Service. (Springfield, VA 22161) Formerly U.S. Clearinghouse for Scientific & Technical Information. (PB83-170969)	資料13
1 paclitaxel	急性毒性		Mouse	intravenous	LD50: 12 mg/kg TOXIC EFFECTS:	Pharmaceutical Research. (Thieme Inc., 381 Park Ave. S, New York, NY 10016) No.1- 1984- (4,162,1987)	資料13

					Behavioral - Somnolence (general depressed activity) Behavioral - Ataxia Lung, Thorax, or Respiration - Respiratory depression		
1 paclitaxel	急性毒性		Mouse	intravenous	LD50: 7.53 mg/kg	United States Patent Document. (U.S. Patent Office, Box 9, Washington, DC 20231) (#6096331)	資料13
1 paclitaxel	急性毒性		Mouse	intravenous	LD99: 24 mg/kg	Pharmaceutical Research. (Thieme Inc., 381 Park Ave. S, New York, NY 10016) No.1- 1984- (17,175,2000)	資料13
11 Daucosterol	急性毒性		Mouse	intraperitoneal	LD50: 62 mg/kg	Indian Journal of Pharmacy. (Bombay, India) V.1-40(1), 1939-78. For publisher information, see IJSIDW. (29,91,1967)	資料13
14 beta-Sitosterol	急性毒性		Mouse	oral	LD: >25 gm/kg	Cancer Letters (Shannon, Ireland). (Elsevier Scientific Pub. Ireland Ltd., POB 85, Limerick, Ireland) V.1-1975- (127,135,1998)	資料13

7-2. 含有成分の急性以外の毒性データ

化合物 No.	毒性試験の種類	ガイドライン番号 (OEC D等)	対象動物	投与経路	毒性値(有(数値記入)・データ無)	文献書誌情報	資料番号
---------	---------	-------------------	------	------	-------------------	--------	------

下表参照

資料13

<RTECS>各含有成分RTECS記載の毒性値

資料13

1_Paclitaxel

ACUTE TOXICITY
REPRODUCTIVE EFFECTS
GENETIC EFFECTS
OTHER MULTIPLE DOSE TOXICITY DATA
等、多数あり。RTECS参照

2_10-Deacetyltaxol

Human lung tumor

IC50 - ROUTE: In Vitro; DOSE: >10 micromole/L - 96 Hours

TOXIC EFFECTS:

In Vitro Toxicity Studies - Cell viability (mitochondrial reductase assays): MTT, XTT, MTS, WSTs assays etc.

IC50 - ROUTE: In Vitro; DOSE: 0.05 micromole/L - 96 Hours

TOXIC EFFECTS:

In Vitro Toxicity Studies - Cell viability (mitochondrial reductase assays): MTT, XTT, MTS, WSTs assays etc.

IC50 - ROUTE: In Vitro; DOSE: 0.1 micromole/L - 96 Hours

TOXIC EFFECTS:

In Vitro Toxicity Studies - Cell viability (mitochondrial reductase assays): MTT, XTT, MTS, WSTs assays etc.

IC50 - ROUTE: In Vitro; DOSE: 1.13 micromole/L - 96 Hours

TOXIC EFFECTS:

In Vitro Toxicity Studies - Cell viability (mitochondrial reductase assays): MTT, XTT, MTS, WSTs assays etc.

IC50 - ROUTE: In Vitro; DOSE: 6.68 micromole/L - 96 Hours

TOXIC EFFECTS:

In Vitro Toxicity Studies - Cell viability (mitochondrial reductase assays): MTT, XTT, MTS, WSTs assays etc.

3_10-Deacetylcephalomannine

Human lung tumor

IC50 - ROUTE: In Vitro; DOSE: >10 micromole/L - 96 Hours

TOXIC EFFECTS:

In Vitro Toxicity Studies - Cell viability (mitochondrial reductase assays): MTT, XTT, MTS, WSTs assays etc.

IC50 - ROUTE: In Vitro; DOSE: 0.03 micromole/L - 96 Hours

TOXIC EFFECTS:

In Vitro Toxicity Studies - Cell viability (mitochondrial reductase assays): MTT, XTT, MTS, WSTs assays etc.
IC50 - ROUTE: In Vitro; **DOSE:** 0.06 micromole/L - 96 Hours
TOXIC EFFECTS:
In Vitro Toxicity Studies - Cell viability (mitochondrial reductase assays): MTT, XTT, MTS, WSTs assays etc.
IC50 - ROUTE: In Vitro; **DOSE:** 2.48 micromole/L - 96 Hours
TOXIC EFFECTS:
In Vitro Toxicity Studies - Cell viability (mitochondrial reductase assays): MTT, XTT, MTS, WSTs assays etc.
IC50 - ROUTE: In Vitro; **DOSE:** 4.19 micromole/L - 96 Hours
TOXIC EFFECTS:
In Vitro Toxicity Studies - Cell viability (mitochondrial reductase assays): MTT, XTT, MTS, WSTs assays etc.

4_Taxiresinol

Mouse

TDLo - ROUTE: oral; **DOSE:** 100 mg/kg

TOXIC EFFECTS:

Behavioral - Analgesia

Biochemical - Effect on inflammation or mediation of inflammation

OTHER MULTIPLE DOSE TOXICITY DATA

Rat

TDLo - ROUTE: intraperitoneal; **DOSE:** 500 mg/kg - 3 Days intermittent

TOXIC EFFECTS:

Endocrine - Hypoglycemia

5_Taxusin

Mouse

TDLo - ROUTE: oral; **DOSE:** 30 mg/kg

TOXIC EFFECTS:

Behavioral - Analgesia

Gastrointestinal - Ulceration or bleeding from stomach

6_Amentoflavone

Rat

TDLo - ROUTE: oral; **DOSE:** 25 mg/kg

TOXIC EFFECTS:

Biochemical - Effect on inflammation or mediation of inflammation

Mouse

TDLo - ROUTE: oral; **DOSE:** 10 mg/kg

TOXIC EFFECTS:

Kidney, Ureter, and Bladder - Urine volume increased

Nutritional and Gross Metabolic - Na

Nutritional and Gross Metabolic - K

TDLo - ROUTE: oral; **DOSE:** 6.25 mg/kg

TOXIC EFFECTS:

Behavioral - Analgesia

Human glioma

IC50 - ROUTE: In Vitro; **DOSE:** >74 micromole/L

TOXIC EFFECTS:

In Vitro Toxicity Studies - Cell metabolic activity: Alamar Blue assay etc.

IC50 - ROUTE: In Vitro; **DOSE:** >74 micromole/L

TOXIC EFFECTS:

In Vitro Toxicity Studies - Cell metabolic activity: Alamar Blue assay etc.

IC50 - ROUTE: In Vitro; **DOSE:** 27.92 micromole/L

TOXIC EFFECTS:

In Vitro Toxicity Studies - Cell metabolic activity: Alamar Blue assay etc.

IC50 - ROUTE: In Vitro; **DOSE:** 48.63 micromole/L

TOXIC EFFECTS:

In Vitro Toxicity Studies - Cell metabolic activity: Alamar Blue assay etc.

IC50 - ROUTE: In Vitro; **DOSE:** 68.86 micromole/L

TOXIC EFFECTS:

In Vitro Toxicity Studies - Cell metabolic activity: Alamar Blue assay etc.

IC50 - ROUTE: In Vitro; **DOSE:** 103.64 micromole/L - 24 Hours

TOXIC EFFECTS:

In Vitro Toxicity Studies - Cell viability (mitochondrial reductase assays): MTT, XTT, MTS, WSTs assays etc.

IC50 - ROUTE: In Vitro; **DOSE:** 153.13 micromole/L - 48 Hours

TOXIC EFFECTS:

In Vitro Toxicity Studies - Cell viability (mitochondrial reductase assays): MTT, XTT, MTS, WSTs assays etc.

IC50 - ROUTE: In Vitro; **DOSE:** 232.48 micromole/L - 24 Hours

TOXIC EFFECTS:

In Vitro Toxicity Studies - Cell viability (mitochondrial reductase assays): MTT, XTT, MTS, WSTs assays etc.

IC50 - ROUTE: In Vitro; **DOSE:** 281.16 micromole/L - 24 Hours

TOXIC EFFECTS:

In Vitro Toxicity Studies - Cell viability (mitochondrial reductase assays): MTT, XTT, MTS, WSTs assays etc.

IC50 - ROUTE: In Vitro; **DOSE:** 308.19 micromole/L - 48 Hours

TOXIC EFFECTS:

In Vitro Toxicity Studies - Cell viability (mitochondrial reductase assays): MTT, XTT, MTS, WSTs assays etc.

IC50 - ROUTE: In Vitro; **DOSE:** 69.73 micromole/L - 48 Hours

TOXIC EFFECTS:

In Vitro Toxicity Studies - Cell viability (mitochondrial reductase assays): MTT, XTT, MTS, WSTs assays etc.

Mouse liver

IC50 - ROUTE: In Vitro; **DOSE:** >74 micromole/L

TOXIC EFFECTS:

In Vitro Toxicity Studies - Cell metabolic activity: Alamar Blue assay etc.

ICLo - Inhibitor Concentration Low

Human leukemia cells

ICLo - ROUTE: In Vitro; **DOSE:** 100 mg/L - 5 Hours

TOXIC EFFECTS:

Biochemical - Effect on inflammation or mediation of inflammation

Mouse macrophage

ICLo - ROUTE: In Vitro; **DOSE:** 100 micromole/L - 24 Hours

TOXIC EFFECTS:

Biochemical - Effect on inflammation or mediation of inflammation

Rat glioma

ICLo - ROUTE: In Vitro; **DOSE:** 0.1 mg/L - 24 Hours

TOXIC EFFECTS:

Biochemical - Effect on inflammation or mediation of inflammation

7_Baccatin III

Mouse

TDLo - ROUTE: oral; **DOSE:** 30 mg/kg

TOXIC EFFECTS:

Behavioral - Analgesia

8_Hydroxymatairesinol

Rat endothelium

ICLo - ROUTE: In Vitro; **DOSE:** 25 micromole/L - 4 Hours

TOXIC EFFECTS:

Biochemical - Effect on inflammation or mediation of inflammation

9_Blumenol A

Human liver tumor

IC50 - ROUTE: In Vitro; **DOSE:** >100 ug/mL - 48 Hours

TOXIC EFFECTS:

In Vitro Toxicity Studies - Cell viability (mitochondrial reductase assays): MTT, XTT, MTS, WSTs assays etc.

IC50 - ROUTE: In Vitro; **DOSE:** 18.23 ug/mL - 48 Hours

TOXIC EFFECTS:

In Vitro Toxicity Studies - Cell viability (mitochondrial reductase assays): MTT, XTT, MTS, WSTs assays etc.

10_Secoisolariciresinol

Human liver tumor

ICLo - ROUTE: In Vitro; **DOSE:** 30 micromole/L - 6 Days

TOXIC EFFECTS:

Biochemical - Lipids including transport

OTHER MULTIPLE DOSE TOXICITY DATA

Rat

TDLo - ROUTE: intraperitoneal; **DOSE:** 500 mg/kg - 3 Days intermittent

TOXIC EFFECTS:

Endocrine - Hypoglycemia

11_Daucosterol

Rat

TDLo - ROUTE: intraperitoneal; **DOSE:** 10 mg/kg

TOXIC EFFECTS:

Biochemical - Effect on inflammation or mediation of inflammation

TDLo - ROUTE: oral; **DOSE:** 25 mg/kg

TOXIC EFFECTS:

Biochemical - Effect on inflammation or mediation of inflammation

Mouse

TDLo - ROUTE: oral; **DOSE:** 40 mg/kg

TOXIC EFFECTS:

Behavioral - Alteration if operant conditioning

TDLo - ROUTE: administration on to the skin; **DOSE:** 220 gm/kg

TOXIC EFFECTS:

Biochemical - Effect on inflammation or mediation of inflammation

Human HeLa cell

IC50 - ROUTE: In Vitro; **DOSE:** >10 mg/L

TOXIC EFFECTS:

In Vitro Toxicity Studies - Cell viability (mitochondrial reductase assays): MTT, XTT, MTS, WSTs assays etc.

IC50 - ROUTE: In Vitro; **DOSE:** >100 micromole/L - 48 Hours

TOXIC EFFECTS:

In Vitro Toxicity Studies - Cell viability (mitochondrial reductase assays): MTT, XTT, MTS, WSTs assays etc.

IC50 - ROUTE: In Vitro; **DOSE:** 167.81 micromole/L - 24 Hours

TOXIC EFFECTS:

In Vitro Toxicity Studies - Cell viability (mitochondrial reductase assays): MTT, XTT, MTS, WSTs assays etc.

IC50 - ROUTE: In Vitro; **DOSE:** 180.42 micromole/L - 24 Hours

TOXIC EFFECTS:

In Vitro Toxicity Studies - Cell viability (mitochondrial reductase assays): MTT, XTT, MTS, WSTs assays etc.

IC50 - ROUTE: In Vitro; **DOSE:** 35.58 micromole/L - 24 Hours

TOXIC EFFECTS:

In Vitro Toxicity Studies - Cell viability (mitochondrial reductase assays): MTT, XTT, MTS, WSTs assays etc.

Mouse macrophage

IC50 - ROUTE: In Vitro; **DOSE:** >100 micromole/L - 48 Hours

TOXIC EFFECTS:

Biochemical - Effect on inflammation or mediation of inflammation

IC50 - ROUTE: In Vitro; **DOSE:** >100 micromole/L - 48 Hours

TOXIC EFFECTS:

In Vitro Toxicity Studies - Cell viability (mitochondrial reductase assays): MTT, XTT, MTS, WSTs assays etc.

Rat other normal tissue

IC50 - ROUTE: In Vitro; **DOSE:** 1.178 ug/mL - 10 Months

TOXIC EFFECTS:

Vascular - Relaxation (isolated tissues)

Human colon tumor

ICLo - ROUTE: In Vitro; **DOSE:** 40 micromole/L - 30 Months

TOXIC EFFECTS:

In Vitro Toxicity Studies - Other assays

ICLo - ROUTE: In Vitro; **DOSE:** 40 micromole/L - 30 Months

TOXIC EFFECTS:

In Vitro Toxicity Studies - Other assays

Mouse fibroblast

ICLo - ROUTE: In Vitro; **DOSE:** 100 micromole/L - 48 Hours

TOXIC EFFECTS:

In Vitro Toxicity Studies - Cell viability (mitochondrial reductase assays): MTT, XTT, MTS, WSTs assays etc.

Rat leukemia cells

ICLo - ROUTE: In Vitro; **DOSE:** 40 micromole/L - 1 Hours

TOXIC EFFECTS:

Biochemical - Effect on inflammation or mediation of inflammation

ICLo - ROUTE: In Vitro; **DOSE:** 100 mg/mL - 10 Hours

TOXIC EFFECTS:

In Vitro Toxicity Studies - Other assays

ICLo - ROUTE: In Vitro; **DOSE:** 100 mg/mL - 24 Hours

TOXIC EFFECTS:

In Vitro Toxicity Studies - Other assays

OTHER MULTIPLE DOSE TOXICITY DATA

Rat

TDLo - ROUTE: oral; **DOSE:** 175 mg/kg - 7 Days intermittent

TOXIC EFFECTS:

Biochemical - Effect on inflammation or mediation of inflammation

12_Ginkgetin

Human liver tumor

IC50 - ROUTE: In Vitro; **DOSE:** >1000 micromole/L - 3 Days

TOXIC EFFECTS:

In Vitro Toxicity Studies - Cell viability (mitochondrial reductase assays): MTT, XTT, MTS, WSTs assays etc.

OTHER MULTIPLE DOSE TOXICITY DATA

Mouse

TDLo - ROUTE: administration on to the skin; **DOSE:** 5600 mg/kg - 7 Days intermittent

TOXIC EFFECTS:

Biochemical - Effect on inflammation or mediation of inflammation

13_Sciadopitysin

Mouse bone

ICLo - ROUTE: In Vitro; **DOSE:** 0.01 mg/L - 48 Hours

TOXIC EFFECTS:

In Vitro Toxicity Studies - Cell viability (mitochondrial reductase assays): MTT, XTT, MTS, WSTs assays etc.

ICLo - ROUTE: In Vitro; **DOSE:** 0.01 mg/L - 48 Hours

TOXIC EFFECTS:

In Vitro Toxicity Studies - Other assays

14_beta-Sitosterol

Rat

TDLo - ROUTE: oral; **DOSE:** 25 mg/kg

TOXIC EFFECTS:

Biochemical - Effect on inflammation or mediation of inflammation

Mouse

TDLo - ROUTE: oral; **DOSE:** 25 mg/kg

TOXIC EFFECTS:

Biochemical - Effect on inflammation or mediation of inflammation

TDLo - ROUTE: administration on to the skin; **DOSE:** 220 gm/kg

TOXIC EFFECTS:

Biochemical - Effect on inflammation or mediation of inflammation

Human leukemia cells

IC50 - ROUTE: In Vitro; **DOSE:** 441.3 mg/L - 24 Hours

TOXIC EFFECTS:

In Vitro Toxicity Studies - Cell viability (dye exclusion): trypan blue assay etc.

IC50 - ROUTE: In Vitro; **DOSE:** >100 mg/L - 3 Days

TOXIC EFFECTS:

In Vitro Toxicity Studies - Cell viability (lysosomal damage): neutral red assay etc.

IC50 - ROUTE: In Vitro; **DOSE:** >50 micromole/L - 48 Hours

TOXIC EFFECTS:

In Vitro Toxicity Studies - Cell viability (mitochondrial reductase assays): MTT, XTT, MTS, WSTs assays etc.

IC50 - ROUTE: In Vitro; **DOSE:** >50 micromole/L - 48 Hours

TOXIC EFFECTS:

In Vitro Toxicity Studies - Cell viability (mitochondrial reductase assays): MTT, XTT, MTS, WSTs assays etc.

IC50 - ROUTE: In Vitro; **DOSE:** 0.77 mg/L - 24 Hours

TOXIC EFFECTS:

In Vitro Toxicity Studies - Cell viability (mitochondrial reductase assays): MTT, XTT, MTS, WSTs assays etc.

IC50 - ROUTE: In Vitro; **DOSE:** 1.66 mg/L - 48 Hours

TOXIC EFFECTS:

In Vitro Toxicity Studies - Cell viability (mitochondrial reductase assays): MTT, XTT, MTS, WSTs assays etc.

IC50 - ROUTE: In Vitro; **DOSE:** 4.49 mg/L - 72 Hours

TOXIC EFFECTS:

In Vitro Toxicity Studies - Cell viability (mitochondrial reductase assays): MTT, XTT, MTS, WSTs assays etc.

Monkey kidney

IC50 - ROUTE: In Vitro; **DOSE:** >100 mg/L - 3 Days

TOXIC EFFECTS:

In Vitro Toxicity Studies - Cell viability (lysosomal damage): neutral red assay etc.

Rat muscular

IC50 - ROUTE: In Vitro; **DOSE:** 6.2 micromole/L - 96 Hours

TOXIC EFFECTS:

In Vitro Toxicity Studies - Cell viability (mitochondrial reductase assays): MTT, XTT, MTS, WSTs assays etc.

Human breast tumor

ICLo - ROUTE: In Vitro; **DOSE:** 0.5 gm/L - 48 Hours

TOXIC EFFECTS:

In Vitro Toxicity Studies - Cell proliferation: DNA incorporation, mitotic index etc.

ICLo - ROUTE: In Vitro; **DOSE:** 0.5 gm/L - 48 Hours

TOXIC EFFECTS:

In Vitro Toxicity Studies - Cell proliferation: DNA incorporation, mitotic index etc.

ICLo - ROUTE: In Vitro; **DOSE:** 1 mg/L - 33 Hours

TOXIC EFFECTS:

In Vitro Toxicity Studies - Cell viability (mitochondrial reductase assays): MTT, XTT, MTS, WSTs assays etc.

Mouse macrophage

ICLo - ROUTE: In Vitro; **DOSE:** 0.2 micromole/L - 24 Hours

TOXIC EFFECTS:

Biochemical - Effect on inflammation or mediation of inflammation

ICLo - ROUTE: In Vitro; **DOSE:** >25 micromole/L - 24 Hours

TOXIC EFFECTS:

In Vitro Toxicity Studies - Cell viability (mitochondrial reductase assays): MTT, XTT, MTS, WSTs assays etc.

ICLo - ROUTE: In Vitro; **DOSE:** 5 micromole/L - 5 Days

TOXIC EFFECTS:

In Vitro Toxicity Studies - Other assays

Rat blood (whole or unspecified cells)

ICLo - ROUTE: In Vitro; **DOSE:** 100 mg/mL - 24 Hours

TOXIC EFFECTS:

In Vitro Toxicity Studies - Cell viability (mitochondrial reductase assays): MTT, XTT, MTS, WSTs assays etc.

ICLo - ROUTE: In Vitro; **DOSE:** 100 mg/mL - 10 Hours

TOXIC EFFECTS:

In Vitro Toxicity Studies - Other assays

REPRODUCTIVE EFFECTS

Reproductive

Mouse

TDLo - ROUTE: oral; **DOSE:** 30 mg/kg **DURATION:** female 1D of pregnancy;

TOXIC EFFECTS:

Effects on Fertility - Post-implantation mortality (e.g., dead and/or resorbed implants per total number of implants)

OTHER MULTIPLE DOSE TOXICITY DATA

Rat

TDLo - ROUTE: oral; **DOSE:** 175 mg/kg - 7 Days intermittent

TOXIC EFFECTS:

Biochemical - Effect on inflammation or mediation of inflammation

TDLo - ROUTE: parenteral; **DOSE:** 2800 ug/kg - 7 Days intermittent

TOXIC EFFECTS:

Blood - Other changes

Nutritional and Gross Metabolic - P

Domestic Animals - Goat, Sheep

TDLo - ROUTE: subcutaneous; **DOSE:** 116.2 ug/kg - 2 Weeks intermittent

TOXIC EFFECTS:

Others - Changes in ovarian weight

TDLo - ROUTE: subcutaneous; **DOSE:** 232.4 ug/kg - 4 Weeks intermittent

TOXIC EFFECTS:

<p>Others - Changes in uterine weight</p> <p>TDLo - ROUTE: subcutaneous; DOSE: 4980 ug/kg - 30 Days intermittent</p> <p>TOXIC EFFECTS: <i>Maternal Effects</i> - Ovaries, fallopian tubes Non-Mammalian Species TDLo - ROUTE: intraperitoneal; DOSE: 40 mg/kg - 2 Days intermittent</p> <p>TOXIC EFFECTS: <i>Endocrine</i> - Change in gonadotropins <i>Endocrine</i> - Other changes <i>Endocrine</i> - Androgenic</p> <p>TDLo - ROUTE: intraperitoneal; DOSE: 20 mg/kg - 2 Days intermittent</p> <p>TOXIC EFFECTS: <i>Endocrine</i> - Androgenic <i>Endocrine</i> - Estrogenic <i>Blood</i> - Other changes</p>	
<p><CRAIS Checker > 33069-62-4 Paclitaxel 毒薬</p>	資料14

8. 諸外国における評価と規制に関する情報

項目 (調べたものにチェックを入れること)			資料番号
米国ハーブ製品協会 (AHPA) による安全性クラス分類	<input type="checkbox"/> 有 部位: _____ クラス: _____	<input checked="" type="checkbox"/> 無	
ドイツ薬用植物評価委員会 (Commission E) による認定ハーブ	<input type="checkbox"/> 該当	<input checked="" type="checkbox"/> 非該当	
米国食品医薬品庁 (FDA) による分類	<input type="checkbox"/> 該当 <input type="checkbox"/> GRAS Substances (SCOGS) 21 CFR () <input type="checkbox"/> GRAS Notices (GRN No. _____) <input type="checkbox"/> その他 ()	<input checked="" type="checkbox"/> 非該当	
欧州 (EU) による分類 (欧州医薬品庁 (EMA)、欧州委員会 (EC)、 欧州食品安全機関 (EFSA) 等による分類)	<input type="checkbox"/> 該当 <input type="checkbox"/> Herbal medicinal products <input type="checkbox"/> 伝統食品 <input type="checkbox"/> 新規食品 (Union list of novel foods対象食品) <input type="checkbox"/> その他 ()	<input checked="" type="checkbox"/> 非該当	
カナダによる分類 (カナダ保健省 (Health Canada) 等による分類)	<input type="checkbox"/> 該当 <input type="checkbox"/> Natural health products <input type="checkbox"/> 新規食品 (Novel Foods) <input type="checkbox"/> その他 ()	<input checked="" type="checkbox"/> 非該当	
オーストラリアによる分類 (オーストラリア保健省薬品・医薬品行政局 (TGA)、オーストラリア・ニュージーランド食品 基準機関 (FSANZ) 等による分類)	<input type="checkbox"/> 該当 <input type="checkbox"/> Listed medicines <input type="checkbox"/> Registered medicines <input type="checkbox"/> 新規食品 (Novel Foods) <input type="checkbox"/> その他 ()	<input checked="" type="checkbox"/> 非該当	
その他機関による評価	<input type="checkbox"/> 有 ()	<input checked="" type="checkbox"/> 無	

9. 食品安全情報(食品の安全性に関する国際機関や各国公的機関等の情報)

項目(調べたものにチェックを入れ、データの有無に○をつけること)		資料番号
検索元	<input type="checkbox"/> 消費者庁 食品安全に関する情報 (有・無) <input checked="" type="checkbox"/> 内閣府 食品安全委員会 (有 <input checked="" type="radio"/>) <input checked="" type="checkbox"/> 国立医薬品食品衛生研究所 食品安全情報 (有 <input checked="" type="radio"/>) <input type="checkbox"/> その他各国国際機関や公的機関情報()	

10. 資料リスト

資料1_「健康食品」の安全性・有効性情報_ハクトウスギ

<https://hfnet.nibiohn.go.jp/contents/detail4609.html> (閲覧日2023年03月04日)

資料2_ 遺伝子情報による「紅豆杉」製品の基原植物の同定について_分担研究報告書 丸山卓郎, 厚生労働行政推進調査事業費補助金 医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス政策研究事業 「専ら医薬品」たる成分本質の判断のための調査・分析及びその判断基準・範囲の整備に関する研究. 平成30年度 総括・分担研究報告書, pp.17-23.

資料3_「紅豆杉」製品及びイチイ(*Taxus cuspidata*)の各部位におけるパクリタキセル(PTX)含量について_分担研究報告書 丸山卓郎, 厚生労働行政推進調査事業費補助金分担研究報告書 「専ら医薬品」たる成分本質の判断のための調査・分析及びその判断基準・範囲の整備に関する研究, 令和元年度 総括・分担研究報告書(H30-医薬-指定-005), pp.24-35.

資料4_ The Plant List_ *Taxus wallichiana* Zucc.

<http://www.theplantlist.org/tpl1.1/record/kew-2434832> (閲覧日2023年03月04日)

資料5_ 化合物大辞典(Combined Chemical Dictionary)_ *Taxus wallichiana*

資料6_ KNApSACk Metabolite Information_ *Taxus wallichiana*

http://www.knapsackfamily.com/knapsack_core/top.php (閲覧日2023年03月04日)

資料7_ Constituents of the yew trees. Virinder S. Parmar et al., *Phytochemistry* (1999), 50(8), 1267-1304

資料8_ Ethnomedical Properties of *Taxus Wallichiana* Zucc. (Himalayan Yew). Juyal D. et al., *Journal of traditional and complementary medicine* (2014), 4(3), 159-61

資料9_ KEGG DRUG Database_ Paclitaxel

https://www.kegg.jp/kegg/drug/drug_ja.html (閲覧日2023年03月04日)

資料10_ 紅豆杉茶_食経験_紅豆杉の国内唯一の輸入製造元である株式会社紅豆杉の公式サイト

<https://kotosugi.co.jp/> (閲覧日2023年03月04日)

資料11_ イチイ属植物由来植物製品の鑑別に関する研究_分担研究報告書 山路誠一, 高橋直照, 丸山卓郎, 厚生労働行政推進調査事業費補助金 「専ら医薬品」たる成分本質の判断のための調査・分析及びその判断基準・範囲の整備に関する研究, イチイ属植物由来植物製品の鑑別に関する研究 2019, pp.25-30.

資料12_ Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS)_ *Taxus wallichiana*

<https://www.rightanswerknowledge.com/> (閲覧日2023年03月04日)

資料13_ Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS)_含有成分

<https://www.rightanswerknowledge.com/> (閲覧日2023年03月04日)

資料14_ CRAIS Checker

資料15_ コウトウスギ含有成分表

コウトウスギ追加資料1_SciFinder_heartwood_Taxus wallichiana_Taxus yunnanensis.

コウトウスギ追加資料2_Content of paclitaxel and its related compounds in different parts of Taxus yunnanensis Liu G-M., Fitoterapia, LXVII (67), 2, 149-151 (1996).

コウトウスギ追加資料3_Chemical constituents in heartwood of Taxus yunnanensis. Zhongcaoyao (38) 7, 979-982(2007)

コウトウスギ追加資料4_The Taxoid Constituents of the Heartwood of Taxus Wallichiana. Planta Medica (62) 5, 482(1996)

分担研究報告書

食薬区分リストの整備に関する研究

成分本質(原材料)の分類変更に関する調査(3)

ウンナンコウトウスギ

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

令和3年時点、食薬区分リストにおいてハクトウスギ(樹皮・葉:専ら医, 及び心材:非医)の他名として掲載されていたウンナンコウトウスギについて、近年の分類学において、ウンナンコウトウスギ(*Taxus yunnanensis*)は、コウトウスギ(*Taxus wallichiana*, accepted name(正名))の synonym とされている。コウトウスギ(*Taxus wallichiana*)については、令和4年度「成分本質(原材料)の分類変更に関する調査(2)コウトウスギ」に報告したが、本研究では、ウンナンコウトウスギ(*Taxus yunnanensis*)について、既報の含有成分、薬理作用や毒性情報などを調査し、部位を含めた現在の非医リスト及び専ら医リストにおける改正の可能性について検討した。

本調査の結果、ウンナンコウトウスギ(*Taxus yunnanensis*)の含有成分として、抗悪性腫瘍薬成分である paclitaxel, さらに taxusin, baccatin III, 10-deacetyltaxol A, 10-deacetylcephalomannine 等の多くのタキサン型ジテルペンが報告されている。さらに、含有成分の急性毒性を調査した結果、paclitaxel は毒薬相当であった。また、paclitaxel は抗悪性腫瘍薬とし国内及び米国で医薬品としての承認実態がある。従って、ウンナンコウトウスギ(*Taxus yunnanensis*)は、「専ら医リスト」の考え方にある「毒劇薬指定成分に相当する成分を含む物」及び「処方せん医薬品に相当する成分を含む物」に該当すると考えられた。また、ウンナンコウトウスギ(*Taxus yunnanensis*)の樹皮、小枝、葉、根及び心材に paclitaxel 等のタキサン型ジテルペンを含有することが報告されている。

本調査結果等を踏まえ、ウンナンコウトウスギはコウトウスギとともに、医薬品の成分本質に関するワーキンググループ(食薬 WG)において審議され、コウトウスギが専ら医リストに追加され、ウンナンコウトウスギ(*Taxus yunnanensis*)は、その他名等に、ウンナンコウトウスギ/*Taxus wallichiana*/*Taxus yunnanensis* として掲載され、部位は、樹皮・葉、心材とされた(令和4年10月24日、薬生監麻発1024第2号)。なお、コウトウスギ(*Taxus wallichiana*)については、令和4年度「成分本質(原材料)の分類変更に関する調査(2)コウトウスギ」に記載した。

研究協力者

里 香世子:国立医薬品食品衛生研究所 非常勤職員

A. 研究目的

令和3年時点、食薬区分リストにおいてハクトウ

スギ(樹皮・葉:専ら医, 及び心材:非医)の他名として掲載されていたウンナンコウトウスギについて、近年の分類学において、ウンナンコウトウスギ(*Taxus yunnanensis*)は、コウトウスギ(*Taxus wallichiana*, accepted name(正名))の synonym とされている。コウトウスギ(*Taxus wallichiana*)につ

いては、令和 4 年度「成分本質(原材料)の分類変更に関する調査(2)コウトウスギ」に報告したが、本研究では、ウンナンコウトウスギ(*Taxus yunnanensis*)について、既報の含有成分、薬理作用や毒性情報などを調査し、部位を含めた現在の非医リスト及び専ら医リストにおける改正の可能性について検討した。

B. 研究方法

成分本質(原材料)の分類にかかる照会様式(植物・動物等由来)に沿って、以下項目について、文献、各種公定書やデータベースなどを参考とし、調査を行った。

1. 成分本質(原材料)の概要:植物・動物等由来
2. 含有成分等に関する情報
3. 成分本質の医薬品としての使用実態に関する情報
4. 含有成分等の医薬品としての使用実態に関する情報
5. 食経験に関する情報
6. 成分本質の安全性に関する情報
7. 含有成分等の安全性に関する情報
8. 諸外国における評価と規制に関する情報
9. 食品安全情報(食品の安全性に関する国際機関や各国公的機関等の情報)

C. 研究結果

項目毎の調査結果については、別紙 3 に示した。

1. 成分本質(原材料)の概要:植物・動物等由来

The Plant List(2023/3/4時点)によると、コウトウスギ(*Taxus wallichiana*)がaccepted name(正名)とされ、ウンナンコウトウスギ(*Taxus yunnanensis*)はsynonymとされている [資料7]。

2. 含有成分等に関する情報

ウンナンコウトウスギには、抗悪性腫瘍薬成分

である paclitaxel, さらに taxusin, baccatin III, 10-deacetyltaxol A, 10-deacetylcephalomannine 等の多くのタキサン型ジテルペンが報告されている [資料 8-10, 16]。

3. 成分本質の医薬品としての使用実態に関する情報

ウンナンコウトウスギは、国内、海外いずれにおいても医薬品としての承認実態は無かった。一方、民間薬的な使用としては、ウンナンコウトウスギは中国及びチベットで伝統薬として用いられていた [資料 2]。

4. 含有成分等の医薬品としての使用実態に関する情報

ウンナンコウトウスギの含有成分については、paclitaxel が、抗悪性腫瘍薬(毒薬、処方箋医薬品)として国内で医薬品として承認されている [資料 11]。また、米国においても同様に抗悪性腫瘍薬として医薬品承認されている [資料 11]。

5. 食経験に関する情報

ウンナンコウトウスギの伝統的な食経験は見当たらなかったが、国内では、令和 3 年時点において、健康食品として流通していた [資料 6]。丸山ら及び山路らの報告では、国内市場に流通している紅豆杉茶の主原料はウンナンコウトウスギとされていたが [資料 6]、本紅豆杉製品について遺伝子解析および内部形態観察を行った結果、基原植物は、*T. wallichiana* var. *wallichiana*(コウトウスギ)であり、使用部位は心材と同定された。また、心材の paclitaxel 含量は、イチイの心材(専ら医)に匹敵することが報告されている [資料 3-5]。さらに、ウンナンコウトウスギ(*Taxus yunnanensis*)の樹皮、小枝、葉、根及び心材に、paclitaxel を含む複数のタキサン型ジテルペンを含有することが報告されている [追加資料 1-3]

6. 成分本質の安全性に関する情報

ウンナンコウトウスギの急性毒性としては、木部の水エキスの 3 日間断続的投与における TD₀₁ (最小毒性量)が、500 mg/kg(rat, i.p.)であった

[資料 13].

7. 含有成分等の安全性に関する情報

ウンナンコウトウスギの含有成分のうち、タキサン型ジテルペンであり抗悪性腫瘍薬成分である paclitaxel については、急性毒性データが報告されている [資料 14]. 各 LD50 を以下に示す.

● Paclitaxel

32.53 mg/kg (rat, i.p.) →劇薬相当

128 mg/kg (mouse, i.p.)

12 mg/kg (mouse, i.v.)→毒薬相当

7.53 mg/kg (mouse, i.v.)→毒薬相当

これら LD50 値から、paclitaxel は毒薬相当であった.

8. 諸外国における評価と規制に関する情報

米国, ドイツ, 欧州等の諸外国における規制に関する情報は無かった.

9. 食品安全情報(食品の安全性に関する国際機関や各国公的機関等の情報)

内閣府・食品安全委員会, 国立衛研・食品安全情報等のデータを検索したが, 本成分本質(植物)に関する情報は無かった.

D. 考察

ウンナンコウトウスギ(*Taxus yunnanensis*)は, 成分として, 抗悪性腫瘍薬成分であるタキサン型ジテルペン paclitaxel が含まれており, 急性毒性を調査した結果, paclitaxel は毒薬相当であった. また paclitaxel は抗悪性腫瘍薬として国内及び米国で医薬品(毒薬, 処方箋医薬品)としての承認実態がある. 「専ら医薬品として使用される成分本質(原材料)リスト」の考え方として, 1) 毒性の強いアルカロイド、毒性タンパク等、その他毒劇薬指定成分に相当する成分を含む物(ただし、食品衛生法で規制される食品等に起因して中毒を起こす植物性自然毒、動物性自然毒等を除く)、さらに、2) 処方せん医薬品に相当する成分を含む物であって、保健衛生上の観点から医薬品として規制する必要がある物とある. 前述の含有成分等の急

性毒性データから, ウンナンコウトウスギは, 「専ら医リスト」の考え方にある「毒劇薬指定成分に相当する成分を含む物」及び「処方せん医薬品に相当する成分を含む物」に該当すると考えられた.

E. 結論

令和 3 年時点, 食薬区分リストにおいてハクトウスギの他名として掲載されていたウンナンコウトウスギについて, 近年の分類学において, ウンナンコウトウスギ(*Taxus yunnanensis*)は, コウトウスギ(*Taxus wallichiana*, accepted name(正名))の synonym とされている. 本研究では, ウンナンコウトウスギ(*Taxus yunnanensis*)について, 既報の含有成分, 薬理作用や毒性情報などを調査し, 部位を含めた現在の非医リスト及び専ら医リストにおける改正の可能性について検討した. ウンナンコウトウスギ(*Taxus yunnanensis*)の含有成分として, 抗悪性腫瘍薬成分である paclitaxel, さらにその類縁体のタキサン型ジテルペンが含まれており, 含有成分の急性毒性を調査した結果, paclitaxel は毒薬相当であった. また, paclitaxel は抗悪性腫瘍薬とし国内及び米国で医薬品としての承認実態がある. 従って, ウンナンコウトウスギ(*Taxus yunnanensis*)は, 「専ら医リスト」の考え方にある「毒劇薬指定成分に相当する成分を含む物」及び「処方せん医薬品に相当する成分を含む物」に該当すると考えられた. さらに, ウンナンコウトウスギ(*Taxus yunnanensis*)の樹皮, 小枝, 葉, 根及び心材に paclitaxel 等のタキサン型ジテルペンを含有することが報告されていた. 本調査結果等を踏まえ, ウンナンコウトウスギは, コウトウスギとともに医薬品の成分本質に関するワーキンググループ(食薬 WG)において審議され, コウトウスギが専ら医リストに追加され, ウンナンコウトウスギ(*Taxus yunnanensis*)は, その他名等に, ウンナンコウトウスギ/*Taxus wallichiana*/*Taxus yunnanensis* として掲載され, 部位は, 樹皮・葉, 心材とされた(令和 4 年 10 月 24 日, 薬生監麻発 1024 第 2 号).

なお、コウトウスギ(*Taxus wallichiana*)については、令和4年度「成分本質(原材料)の分類変更に関する調査(2)コウトウスギ」に記載した。

F. 研究発表

1. 学会発表

該当無し

2. 誌上発表

該当無し

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当無し

H. 参考文献

別紙1の資料リスト参照

【別紙3】令和4年度指定成分報告書
ウナンコウトウスギの成分・毒性情報等に関する調査

ウナンコウトウスギ

1. 成分本質(原材料)の概要: 植物・動物等由来

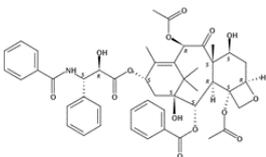
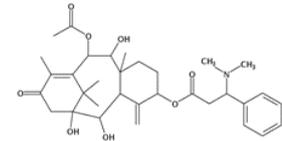
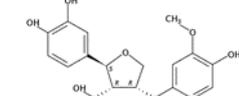
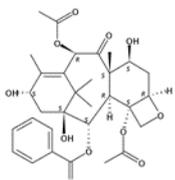
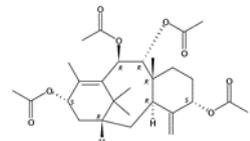
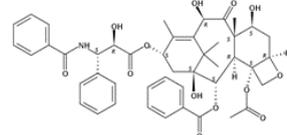
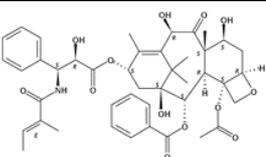
項目		資料番号			
一般的名称	ウナンコウトウスギ (雲南紅豆杉)	資料1,2			
他名等					
英名・現地名	Yunnan yew	資料2			
学名(科・属)	<i>Taxus yunnanensis</i> <i>Taxus yunnanensis</i> W.C.Cheng et L.K.Fu (イチイ科:Taxaceae イチイ属:Taxus)	資料1			
使用部位	樹皮・葉・心材				
現在の区分	「専ら医薬品」リスト			資料3	
	名称	他名等	部位等		備考
改正案の区分	「専ら医薬品」リスト			資料3	
	名称	他名等	部位等		備考
	コウトウスギ	ウナンコウトウスギ	樹皮・葉・心材		
同じ属又は科の既判断成分本質の分類	「専ら医薬品」リスト				
	名称	他名等	部位等		備考
	イチイ	アララギ	枝・心材・葉	果実は「非医」	

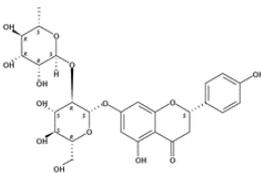
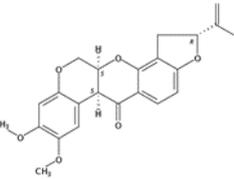
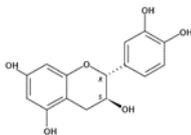
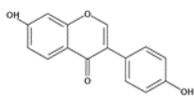
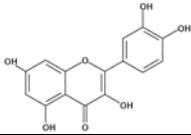
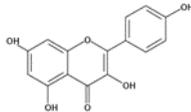
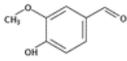
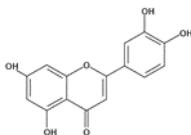
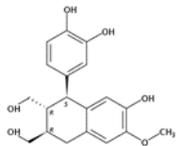
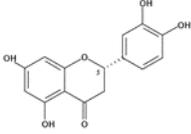
その他の情報*	資料番号
<p><「健康食品」の安全性・有効性情報> ハクトウスギ(白豆杉)／ウナンコウトウスギ(雲南紅豆杉)は、イチイ科(Taxaceae)の針葉樹。日本では白豆杉／雲南紅豆杉を紅豆杉と称することがあるが、中国では中国イチイ(Taxus chinensis)を紅豆杉と称されており、さらに白豆杉は雲南紅豆杉とは別属の常緑灌木とされている。日本では、樹皮・葉が医薬品として使用される成分本質に該当するため、食品に使用することはできない。心材は食品に使用可能であり、心材を原料とした茶や、抽出物を含有した健康食品が国内で流通している。雲南紅豆杉は中国およびチベットで伝統薬として用いられたとされるが、有毒成分であるタキサン誘導体を樹皮や葉に多く含んでいる。</p>	資料2

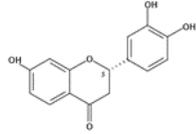
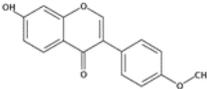
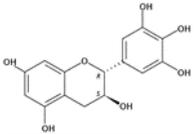
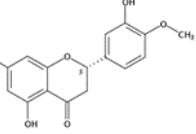
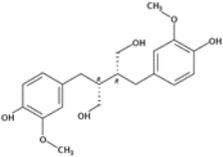
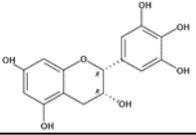
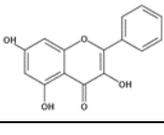
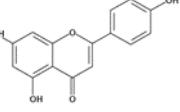
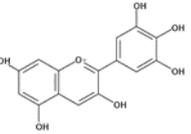
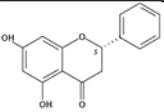
<p><遺伝子情報による「紅豆杉」製品の基原植物の同定について>(資料4) 「紅豆杉」と称する健康食品の内部形態観察により、当該製品は<i>Taxus</i>属植物の心材からなり、「専ら医薬品」相当である樹皮や葉の混入は含まれていないことを確認した。 今回、解析に用いた紅豆杉製品の基原植物は、<i>T.wallichiana</i> var. <i>wallichiana</i>であると同定された。</p>	資料4
<p><イチイ属植物由来植物製品の鑑別に関する研究>(資料5) 茶用飲料として用いられる『紅豆杉』商品について利用部位を検証する目的で、イチイ属植物の <i>T.wallichiana</i> S.l. 及び中国や本邦に自生するイチイ <i>T.cuspidata</i> の枝を比較材料として用い、『紅豆杉』商品がイチイ属植物の材をもちいていることを明らかにした。</p>	資料5
<p>※市場に流通している紅豆杉茶の主原料はウンナンコウトウスギとされているが(資料6)、紅豆杉製品を遺伝子解析および内部形態観察を行った結果、基原植物は、<i>T.wallichiana</i> var. <i>wallichiana</i> (コウトウスギ)であり、使用部位は心材と同定された。(資料4,5)</p>	資料6
<p>Taxus属植物</p> <ul style="list-style-type: none"> ・<i>Taxus wallichiana</i> ※ コウトウスギ Himalayan yew ・<i>Taxus baccata</i> ヨーロッパイチイ、セイヨウイチイ European Yew ・<i>Taxus brevifolia</i> タイヘイヨウイチイ Pacific (or Western) Yew ・<i>Taxus canadensis</i> カナダイチイ Canadian Yew ・<i>Taxus chinensis</i> チュウゴクイチイ Chinese Yew ・<i>Taxus cuspidata</i> イチイ Japanese Yew ・<i>Taxus floridana</i> Florida Yew ・<i>Taxus globosa</i> Mexican Yew ・<i>Taxus sumatrana</i> Sumatran Yew <p>Pseudotaxus 属植物</p> <ul style="list-style-type: none"> ・<i>Pseudotaxus chienii</i> ハクトウスギ White-berry Yew <p>※The Plant List参照 <i>Taxus yunnanensis</i> ウンナンコウトウスギ Yunnan yewは<i>Taxus wallichiana</i>のsynonymに収録されている。</p>	資料7

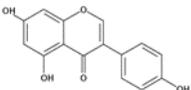
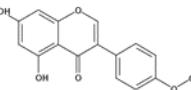
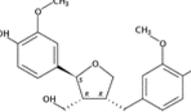
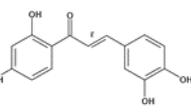
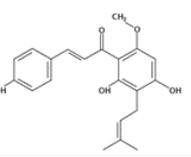
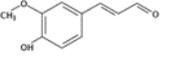
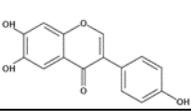
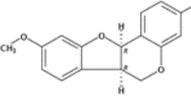
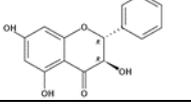
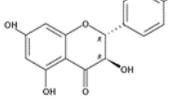
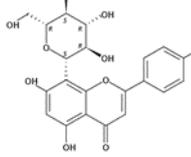
2. 含有成分等に関する情報

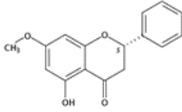
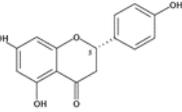
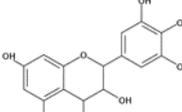
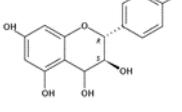
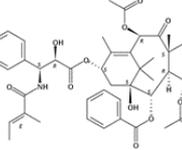
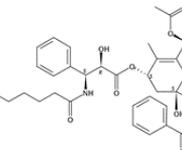
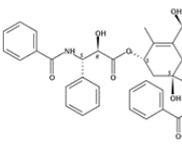
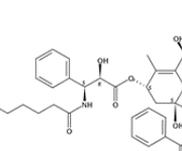
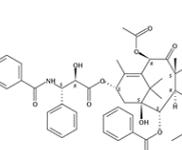
項目 (調べたものにチェックを入れ、データの有無に○をつけること)		資料番号
検索元	<input type="checkbox"/> SciFinder ⁿ (有・無) <input checked="" type="checkbox"/> 化合物大辞典(CCD) (有・無) <input checked="" type="checkbox"/> KNApSACk (有・無) <input type="checkbox"/> Google Scholar (有・無) <input checked="" type="checkbox"/> PubMed (有・無) <input type="checkbox"/> その他()	資料8, 資料9, 資料10 資料16

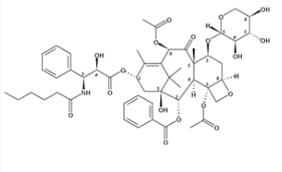
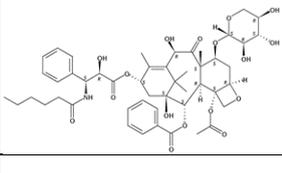
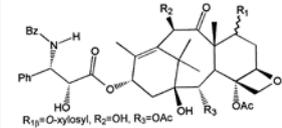
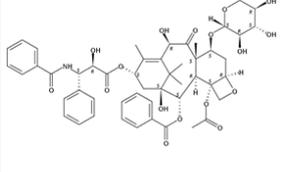
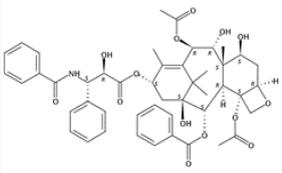
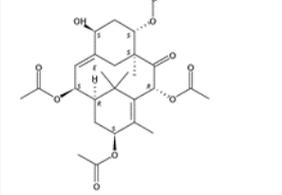
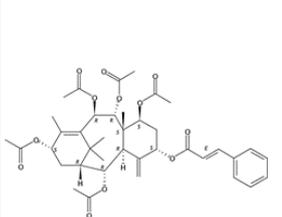
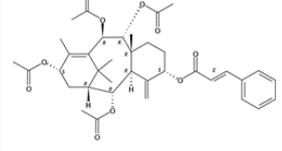
No.	化合物名	組成式	構造式	CAS	成分本質中の含有量	文献書誌情報	資料番号
1	Paclitaxel, Taxol, Taxol A, Anzatax, Yewtaxan,	C ₄₇ H ₅₁ NO ₁₄		33069-62-4		Virinder S. Parmar et al./ Phytochemistry 50(1999) 1267-1304 CCD KNApSACk	資料8 資料9 資料10
2	Taxine B	C ₃₃ H ₄₅ NO ₈		1361-51-9		KNApSACk	資料10
3	Taxiresinol	C ₁₉ H ₂₂ O ₆		40951-69-7		CCD	資料9
4	Baccatin III	C ₃₁ H ₃₈ O ₁₁		27548-93-2		Virinder S. Parmar et al./ Phytochemistry 50(1999) 1267-1304 KNApSACk	資料8 資料10
5	(+)-Taxusin	C ₂₈ H ₄₀ O ₈		19605-80-2		Virinder S. Parmar et al./ Phytochemistry 50(1999) 1267-1304 KNApSACk	資料8 資料10
6	10-Deacetyltaxol A	C ₄₅ H ₄₉ NO ₁₃		78432-77-6		Virinder S. Parmar et al./ Phytochemistry 50(1999) 1267-1304 KNApSACk	資料8 資料10
7	10-Deacetylcephalomannine	C ₄₃ H ₅₁ NO ₁₃		76429-85-1		Virinder S. Parmar et al./ Phytochemistry 50(1999) 1267-1304 KNApSACk	資料8 資料10

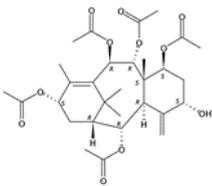
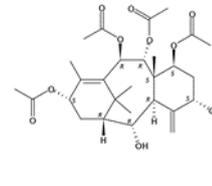
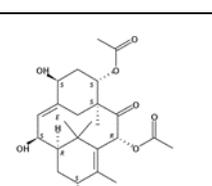
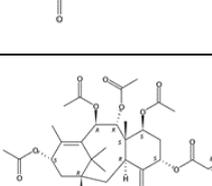
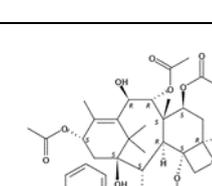
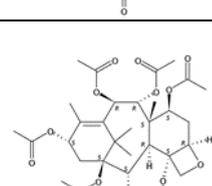
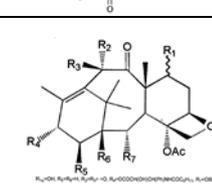
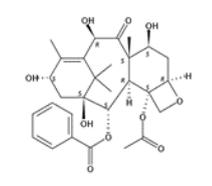
8	Naringin	C ₂₇ H ₃₂ O ₁₄		10236-47-2		KNApSack	資料10
9	Rotenone	C ₂₃ H ₂₂ O ₆		83-79-4		KNApSack	資料10
10	Catechin	C ₁₅ H ₁₄ O ₆		154-23-4		KNApSack	資料10
11	Daidzein	C ₁₅ H ₁₀ O ₄		486-66-8		KNApSack	資料10
12	Quercetin	C ₁₅ H ₁₀ O ₇		117-39-5		KNApSack	資料10
13	Kaempferol	C ₁₅ H ₁₀ O ₆		520-18-3		KNApSack	資料10
14	Vanillin	C ₈ H ₈ O ₃		121-33-5		KNApSack	資料10
15	Luteolin	C ₁₅ H ₁₀ O ₆		491-70-3		KNApSack	資料10
16	Isotaxiresinol	C ₁₉ H ₂₂ O ₆		26194-57-0		KNApSack	資料10
17	Eriodictyol	C ₁₅ H ₁₂ O ₆		552-58-9		KNApSack	資料10

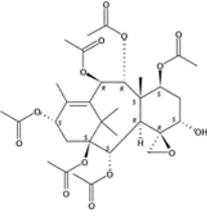
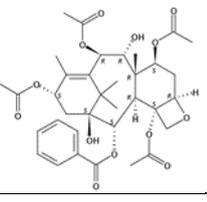
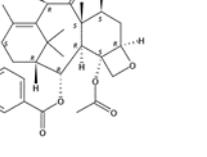
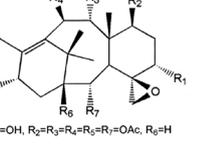
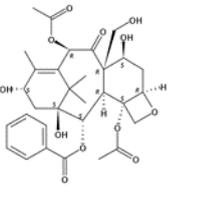
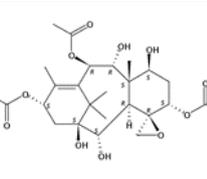
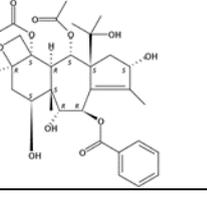
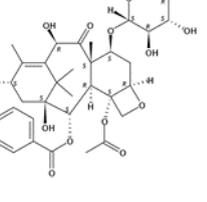
18	Butin	C ₁₅ H ₁₂ O ₅		492-14-8		KNApSack	資料10
19	Formononetin	C ₁₆ H ₁₂ O ₄		485-72-3		KNApSack	資料10
20	Gallocatechin	C ₁₅ H ₁₄ O ₇		970-73-0		KNApSack	資料10
21	Hesperetin	C ₁₆ H ₁₄ O ₆		520-33-2		KNApSack	資料10
22	(-)-Secoisolariciresinol	C ₂₀ H ₂₆ O ₆		29388-59-8		KNApSack	資料10
23	(-)-Epigallocatechin	C ₁₅ H ₁₄ O ₇		970-74-1		KNApSack	資料10
24	Galangin	C ₁₅ H ₁₀ O ₅		548-83-4		KNApSack	資料10
25	Apigenin	C ₁₅ H ₁₀ O ₅		520-36-5		KNApSack	資料10
26	Delphinidin	C ₁₅ H ₁₁ O ₇		13270-61-6		KNApSack	資料10
27	Dihydrochrysin	C ₁₅ H ₁₂ O ₄		480-39-7		KNApSack	資料10

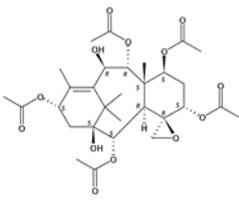
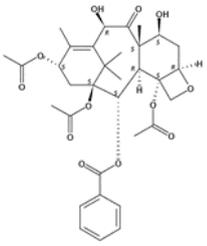
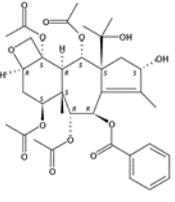
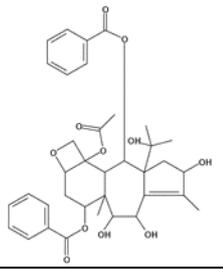
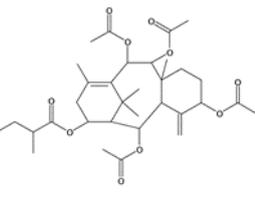
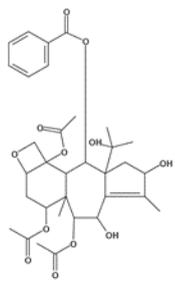
28	Genistein	C ₁₅ H ₁₀ O ₅		446-72-0		KNApSack	資料10
29	Biochanin A	C ₁₆ H ₁₂ O ₅		491-80-5		KNApSack	資料10
30	(+)-Lariciresinol	C ₂₀ H ₂₄ O ₆		27003-73-2		CCD	資料9
31	Butein	C ₁₅ H ₁₂ O ₅		487-52-5		KNApSack	資料10
32	Xanthohumol	C ₂₁ H ₂₂ O ₅		569-83-5 6754-58-1 (RTECS)		KNApSack	資料10
33	Coniferaldehyde	C ₁₀ H ₁₀ O ₃		458-36-6		KNApSack	資料10
34	4',6,7-Trihydroxyisoflavone	C ₁₅ H ₁₀ O ₅		17817-31-1		KNApSack	資料10
35	Medicarpin	C ₁₆ H ₁₄ O ₄		32383-76-9		KNApSack	資料10
36	Pinobanksin	C ₁₅ H ₁₂ O ₅		548-82-3		KNApSack	資料10
37	dihydrokaempferol, Aromadendrin	C ₁₅ H ₁₂ O ₆		480-20-6		KNApSack	資料10
38	Vitexin	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₀		3681-93-4		KNApSack	資料10

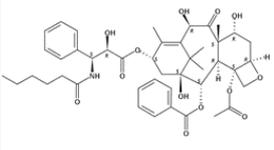
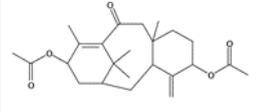
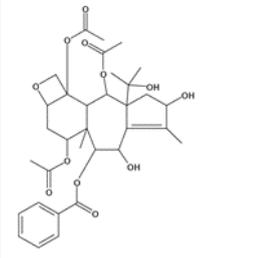
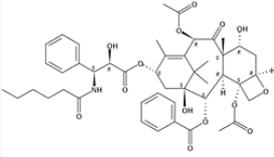
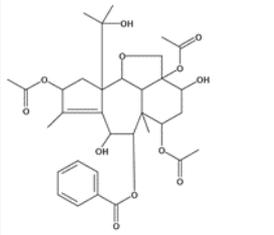
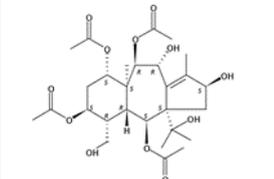
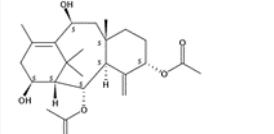
39	(2S)-Pinocembrin, Pinostrobin	C ₁₆ H ₁₄ O ₄		480-37-5		KNAPsAcK	資料10
40	Naringenin	C ₁₅ H ₁₂ O ₅		480-41-1		KNAPsAcK	資料10
41	Leucodelphinidin	C ₁₅ H ₁₄ O ₈		491-52-1		KNAPsAcK	資料10
42	Leucocyanidin	C ₁₅ H ₁₄ O ₇		480-17-1		KNAPsAcK	資料10
43	Taxol B, Cephalomannine,	C ₄₅ H ₅₃ NO ₁₄		71610-00-9		Virinder S. Parmar et al./ Phytochemistr y 50(1999) 1267-1304 CCD KNAPsAcK	資料8 資料9 資料10
44	Taxol C, Taxuyunnanine A	C ₄₆ H ₅₇ NO ₁₄		153415-45-3		Virinder S. Parmar et al./ Phytochemistr y 50(1999) 1267-1304 CCD KNAPsAcK	資料8 資料9 資料10
45	10-Deacetyl-7-epitaxol, Ormosin VI	C ₄₅ H ₄₉ NO ₁₃		78454-17-8		Virinder S. Parmar et al./ Phytochemistr y 50(1999) 1267-1304 CCD KNAPsAcK	資料8 資料9 資料10
46	10-Deacetyltaxol C, 10- Deacetyltaxuyunnanine A	C ₄₄ H ₅₅ NO ₁₃		154677-95-9		Virinder S. Parmar et al./ Phytochemistr y 50(1999) 1267-1304 CCD	資料8 資料9
47	7-Xylosyltaxol	C ₅₂ H ₅₉ NO ₁₈		90332-66-4		Virinder S. Parmar et al./ Phytochemistr y 50(1999) 1267-1304 KNAPsAcK	資料8 資料10

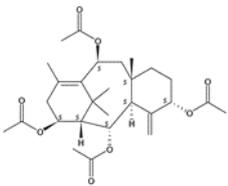
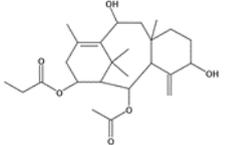
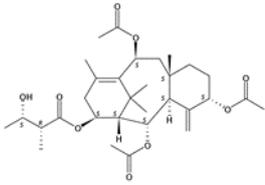
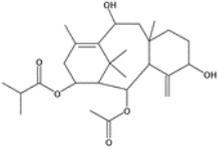
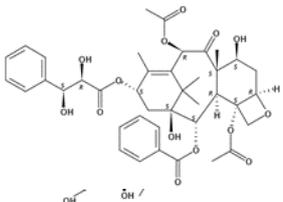
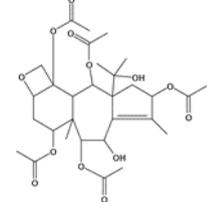
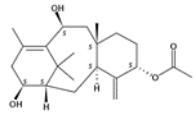
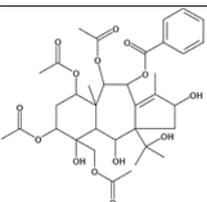
48	7-Xylosyltaxol C	C ₅₁ H ₆₅ NO ₁₈		90332-67-5		Virinder S. Parmar et al./ Phytochemistry 50(1999) 1267-1304 KNApSACK	資料8 資料10
49	7-Xylosyl-10-deacetyltaxol C	C ₄₉ H ₆₃ NO ₁₇		90332-65-3		Virinder S. Parmar et al./ Phytochemistry 50(1999) 1267-1304	資料8
50	7-Xylosyl-10-deacetyltaxol A		 R ₁ =O-xylosyl, R ₂ =OH, R ₃ =OAc			Virinder S. Parmar et al./ Phytochemistry 50(1999) 1267-1304	資料8
51	10-Deacetyl-7-xylosyltaxol	C ₅₀ H ₅₇ NO ₁₇		90332-63-1		Virinder S. Parmar et al./ Phytochemistry 50(1999) 1267-1304 CCD KNApSACK	資料8 資料9 資料10
52	Yunnanxamine, 9-Deoxo-9α-hydroxytaxol, Dihydrotaxol	C ₄₇ H ₅₃ NO ₁₄		148584-53-6		Virinder S. Parmar et al./ Phytochemistry 50(1999) 1267-1304 CCD	資料8 資料9
53	Taxin B	C ₂₈ H ₃₈ O ₁₀		168109-52-2		Virinder S. Parmar et al./ Phytochemistry 50(1999) 1267-1304 CCD KNApSACK	資料8 資料9 資料10
54	Taxinine J	C ₃₉ H ₄₈ O ₁₂		18457-46-0		Virinder S. Parmar et al./ Phytochemistry 50(1999) 1267-1304	資料8
55	Taxinine E	C ₃₇ H ₄₆ O ₁₀		18457-45-9		Virinder S. Parmar et al./ Phytochemistry 50(1999) 1267-1304 KNApSACK	資料8 資料10

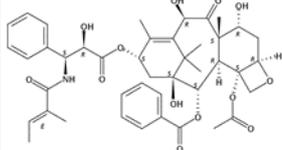
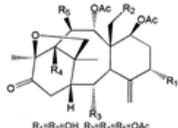
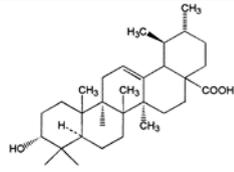
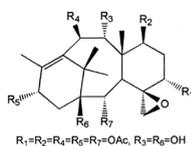
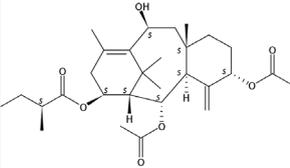
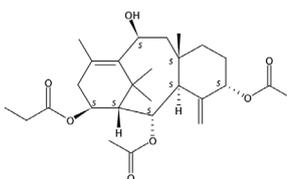
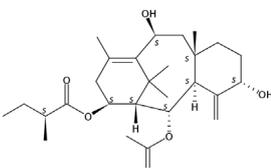
56	5-Decinnamoyltaxinine J	C ₃₀ H ₄₂ O ₁₁		84652-33-5	Virinder S. Parmar et al./ Phytochemistry 50(1999) 1267-1304	資料8
57	2-Deacetyl-5-decinnamoyltaxinin J	C ₂₈ H ₄₀ O ₁₀		119777-84-3	Virinder S. Parmar et al./ Phytochemistry 50(1999) 1267-1304 CCD	資料8 資料9
58	2-Deacetyltaxin B	C ₂₆ H ₃₆ O ₉		167963-32-8	Virinder S. Parmar et al./ Phytochemistry 50(1999) 1267-1304 CCD	資料8 資料9
59	2α-Deacetoxytaxinine J	C ₃₇ H ₄₆ O ₁₀		119347-14-7	Virinder S. Parmar et al./ Phytochemistry 50(1999) 1267-1304	資料8 資料9
60	10-Deacetylbaccatin VI	C ₃₅ H ₄₄ O ₁₃		188789-50-6	Virinder S. Parmar et al./ Phytochemistry 50(1999) 1267-1304 CCD KNAPSAck	資料8 資料9 資料10
61	1-Acetylbaccatin IV	C ₃₄ H ₄₆ O ₁₅		132278-43-4	Virinder S. Parmar et al./ Phytochemistry 50(1999) 1267-1304 CCD	資料8 資料9
62	10-Deacetyl-10-oxo-7-epi-taxuyannanine A				Virinder S. Parmar et al./ Phytochemistry 50(1999) 1267-1304	資料8
63	10-Deacetylbaccatin III	C ₂₉ H ₃₆ O ₁₀		32981-86-5	Virinder S. Parmar et al./ Phytochemistry 50(1999) 1267-1304 KNAPSAck	資料8 資料10

64	1-Acetoxy-5-deacetylbaaccatin I	C ₃₂ H ₄₄ O ₁₄		119120-27-3	Virinder S. Parmar et al./ Phytochemistr y 50(1999) 1267-1304	資料8
65	9-Deacetylbaaccatin VI	C ₃₅ H ₄₄ O ₁₃		188789-51-7	Virinder S. Parmar et al./ Phytochemistr y 50(1999) 1267-1304 CCD KNAPsACK	資料8 資料9 資料10
66	1-Dehydroxybaaccatin III	C ₃₁ H ₃₈ O ₁₀		132302-29-5	Virinder S. Parmar et al./ Phytochemistr y 50(1999) 1267-1304 CCD	資料8 資料9
67	1-Hydroxy-7-deacetylbaaccatin I, 5-Deacetylbaaccatin I	C ₃₀ H ₄₂ O ₁₃	 R ₁ =OH, R ₂ =R ₃ =R ₄ =R ₅ =R ₆ =R ₇ =OAc, R ₈ =H		Virinder S. Parmar et al./ Phytochemistr y 50(1999) 1267-1304 CCD	資料8 資料9
68	19-Hydroxybaaccatin III	C ₃₁ H ₃₈ O ₁₂		78432-78-7	Virinder S. Parmar et al./ Phytochemistr y 50(1999) 1267-1304 KNAPsACK	資料8 資料10
69	1-Hydroxy-2,7,9-trideacetylbaaccatin I	C ₂₆ H ₃₈ O ₁₁		157664-02-3	Virinder S. Parmar et al./ Phytochemistr y 50(1999) 1267-1304 KNAPsACK	資料8 資料10
70	7,9-Dideacetyltaaxayuntin	C ₃₁ H ₄₀ O ₁₁		173559-70-1	Virinder S. Parmar et al./ Phytochemistr y 50(1999) 1267-1304 CCD	資料8 資料9
71	7-Xylosyl-10-deacetoxybaaccatin III	C ₃₄ H ₄₄ O ₁₄		157664-03-4	Virinder S. Parmar et al./ Phytochemistr y 50(1999) 1267-1304 CCD	資料8 資料9

72	Taxumairol D, 1-Hydroxy-10- deacetylbaccatin I	C ₃₀ H ₄₂ O ₁₃		188789-49-3	Virinder S. Parmar et al./ Phytochemistr y 50(1999) 1267-1304 CCD	資料8 資料9
73	1,13-Diacetyl-10- deacetylbaccatin III	C ₃₃ H ₄₀ O ₁₂		187240-02-4	Virinder S. Parmar et al./ Phytochemistr y 50(1999) 1267-1304 CCD	資料8 資料9
74	Taxayunnansin A, Taxayuntin, 13-Deacetylbaccatin VI (incorr.)	C ₃₅ H ₄₄ O ₁₃		153229-31-3	Virinder S. Parmar et al./ Phytochemistr y 50(1999) 1267-1304 CCD KNApSACK	資料8 資料9 資料10
75	Taxayuntin A	C ₃₆ H ₄₂ O ₁₁		154992-14-0	Virinder S. Parmar et al./ Phytochemistr y 50(1999) 1267-1304 CCD KNApSACK	資料8 資料9 資料10
76	Taxuyunnanine B	C ₃₃ H ₄₈ O ₁₀		156127-33-2	Virinder S. Parmar et al./ Phytochemistr y 50(1999) 1267-1304 CCD	資料8 資料9
77	Taxayuntin E	C ₃₃ H ₄₂ O ₁₂		166197-41-7	Virinder S. Parmar et al./ Phytochemistr y 50(1999) 1267-1304 CCD KNApSACK	資料8 資料9 資料10

78	7-Epi-10-deacetyltaxuyunnanine A, Taxuspinnanane E	C ₄₄ H ₅₅ NO ₁₃		156130-26-6		Virinder S. Parmar et al./ Phytochemistry 50(1999) 1267-1304 CCD	資料8 資料9
79	Taxuyunnanine D	C ₂₄ H ₃₄ O ₅		156127-35-4		Virinder S. Parmar et al./ Phytochemistry 50(1999) 1267-1304 CCD	資料8 資料9
80	Taxayuntin F, Taxchinin L	C ₃₃ H ₄₂ O ₁₂		166197-42-8		Virinder S. Parmar et al./ Phytochemistry 50(1999) 1267-1304 CCD KNAPSAck	資料8 資料9 資料10
81	7-Epitaxuyunnanine A	C ₄₆ H ₅₇ NO ₁₄		156130-25-5		Virinder S. Parmar et al./ Phytochemistry 50(1999) 1267-1304 CCD	資料8 資料9
82	Taxuyunnanine E	C ₃₃ H ₄₂ O ₁₂		167425-73-2		Virinder S. Parmar et al./ Phytochemistry 50(1999) 1267-1304 CCD	資料8 資料9
83	Taxayuntin G	C ₂₈ H ₄₂ O ₁₂		162558-97-6		Virinder S. Parmar et al./ Phytochemistry 50(1999) 1267-1304 CCD KNAPSAck	資料8 資料9 資料10
84	Taxuyunnanine G	C ₂₄ H ₃₆ O ₆		167355-42-2		Virinder S. Parmar et al./ Phytochemistry 50(1999) 1267-1304 CCD	資料8 資料9

85	Taxuyunnanine C, Sinenxan A	C ₂₈ H ₄₀ O ₈		156127-34-3	Virinder S. Parmar et al./ Phytochemistry 50(1999) 1267-1304 CCD KNAPSAck	資料8 資料9 資料10
86	Taxuyunnanine H	C ₂₅ H ₃₈ O ₆		167228-04-8	Virinder S. Parmar et al./ Phytochemistry 50(1999) 1267-1304 CCD	資料8 資料9
87	Yunnanxane	C ₃₁ H ₄₆ O ₉		139713-81-8	Virinder S. Parmar et al./ Phytochemistry 50(1999) 1267-1304 CCD KNAPSAck	資料8 資料9 資料10
88	Taxuyunnanine I	C ₂₆ H ₄₀ O ₆		167228-05-9	Virinder S. Parmar et al./ Phytochemistry 50(1999) 1267-1304 CCD	資料8 資料9
89	Yunnanxol	C ₄₀ H ₄₆ O ₁₄		155416-23-2	Virinder S. Parmar et al./ Phytochemistry 50(1999) 1267-1304 CCD KNAPSAck	資料8 資料9 資料10
90	Taxuyunnanine F	C ₃₀ H ₄₂ O ₁₃		167425-74-3	Virinder S. Parmar et al./ Phytochemistry 50(1999) 1267-1304 CCD	資料8 資料9
91	Taxuyunnanine J	C ₂₂ H ₃₄ O ₄		167172-97-6	Virinder S. Parmar et al./ Phytochemistry 50(1999) 1267-1304 CCD	資料8 資料9
92	Yunantaxusin A	C ₃₅ H ₄₆ O ₁₄		160928-37-0	Virinder S. Parmar et al./ Phytochemistry 50(1999) 1267-1304 CCD	資料8 資料9

93	7- <i>epi</i> -10-Deacetylcephalomannine	C ₄₃ H ₅₁ NO ₁₃		78479-12-6	Virinder S. Parmar et al./ Phytochemistry 50(1999) 1267-1304 KNAPSAcK	資料8 資料10
94	5-Decinamoyl-11-acetyl-19-hydroxy-taxifine				Virinder S. Parmar et al./ Phytochemistry 50(1999) 1267-1304	資料8
95	3- <i>epi</i> -Ursolicacid	C ₃₀ H ₄₈ O ₃			Virinder S. Parmar et al./ Phytochemistry 50(1999) 1267-1304	資料8
96	1β,9α-Dihydroxy-4β,20-epoxy-2α,5α,7β,10β,13α-pentacetoxy-tax-11-ene				Virinder S. Parmar et al./ Phytochemistry 50(1999) 1267-1304	資料8
97	Hongdoushan A	C ₂₉ H ₄₄ O ₇		474975-28-5	CCD KNAPSAcK	資料9 資料10
98	Hongdoushan B	C ₂₇ H ₄₀ O ₇		474975-29-6	CCD KNAPSAcK	資料9 資料10
99	Hongdoushan C	C ₂₇ H ₄₂ O ₆		474975-30-9	CCD KNAPSAcK	資料9 資料10

含有成分等についての知見	資料番号
(特に、部位や抽出溶媒の違いによる含有量の差など)	
<p><基原植物事典><「健康食品」の安全性・有効性情報></p> <p>・ウンナンコウトウスギはジテルペン (タキソール、ジヒドロタキソール、タキサウンチンA~J、タクスユナニンA~Y、ホングドウシャンA~C) 等を含む。</p>	資料1,2

<p><Content of paclitaxel and its related compounds in different parts of Taxus yunnanensis.> 部位: Heratwood(心材)における含量 Paclitaxel 0.0034±0.00042 % 10-deacetylpaclitaxel 0.025±0.00026 % Cephalomannine (Taxol B) 0.0082±0.00093 BaccatinⅢ 0.016±0.0011 %</p>	ウンナンコウ トウスギ追 加資料1, 追加資料2
<p><Chemical constituents in heartwood of Taxus yunnanensis(云南红豆杉心木の化学成分研究)> 2α, 5α,7β,9α,10β,13α-hexaacetoxy-4(20),11-taxadiene (I), taxusin (II), taxa-4(20),11-diene- 2α,5α,10β-triacetoxy-14β,2-methybutyrate (III), 10β-hydroxy-2α,5α,14β-triacetoxy-4(20),11- taxadiene (IV), 1-dehydroxybaccatin IV (V), baccatin IV (VI), baccatin VI (VII), 7,9- deacetyl baccatin VI (VIII), 10-deacetyltaxuyannine (IX), 1β-acetoxy-5-deacetyl-baccatin I (X), baccatin I (XI), taxuchin A (XII), secoisolariciresinol (XIII), α-conidendrin (XIV), isotaxiresinol (XV), lariciresinol (XVI), sequoyitol (XVII) and β-sitosterol (XVIII)</p>	ウンナンコウ トウスギ追 加資料3
<p>云南红豆杉的心木10 kg, 粉碎后用75%乙醇提取, 浓缩所得浸膏用石油醚和氯仿依次萃取, 其氯仿部位再通过硅胶柱色谱、凝胶柱色谱、重结晶等方法共分离得18个化合物: I (15 mg), II (30 mg), III (20 mg), IV (20 mg), V (20 mg), VI (15 mg), VII (20mg), VIII (150 mg), IX (60 mg), X (20 mg), XI (20mg), XII (20 mg), XIII (1 g), X IV (0. 2 g), XV (0. 5g), XVI (50 mg), XVII (0. 1 g), XVIII (10 mg).</p>	ウンナンコウ トウスギ追 加資料4
<p><The Taxoid Constituents of the Heartwood of Taxus wallichiana> we have isolated and characterized four taxoids, taxusin (1), the C- 14 oxygenated taxoid 2, a dibenzoylated taxoid 3, and 7-xylosyl- 10-deacetyltaxol C (4) from the heartwood of T. wallichiana.</p>	ウンナンコウ トウスギ追 加資料4
<p>ウンナンコウトウスギとコウトウスギのいずれからもタキサン系化合物の単離報告あり。最終的にウンナンコウトウスギはコウトウスギのシノニムと判断された。</p>	

3. 成分本質の医薬品としての使用実態に関する情報

項目(調べたものにチェックを入れ、データの有無に○をつけること)		資料番号
検索元	<input type="checkbox"/> 「日本薬局方」(有・無) <input type="checkbox"/> 「欧州薬局方」(有・無) <input type="checkbox"/> 「米国薬局方」(有・無) <input type="checkbox"/> 「英国薬局方」(有・無) <input checked="" type="checkbox"/> 「中国薬典」(有・無) <input checked="" type="checkbox"/> 「香港中薬材標準」(有・無) <input type="checkbox"/> その他各国医薬品公定書(_____) (有・無) <input type="checkbox"/> 「中薬大辞典」(有・無) <input type="checkbox"/> 「和漢薬」(有・無) <input type="checkbox"/> 「The Complete German Commission E Monographs」(有・無) <input checked="" type="checkbox"/> 「WHO Monographs on Selected Medicinal Plants」(有・無) <input type="checkbox"/> KEGG MEDICUS 医薬品検索(有・無) <input type="checkbox"/> FDA承認薬データベース(有・無) <input type="checkbox"/> EU EMA (有・無) <input checked="" type="checkbox"/> PMDA 医薬品検索(有・無) <input type="checkbox"/> JAPIC 医薬品情報データベース(有・無) <input type="checkbox"/> 「保険薬辞典」(有・無) <input type="checkbox"/> その他()	ヒットなし

項目		資料番号
国内での承認前例	<input type="checkbox"/> 有 (____品目)	<input checked="" type="checkbox"/> 無
海外での承認実態	<input type="checkbox"/> 有 (____品目)	<input checked="" type="checkbox"/> 無

民間薬的な使用の有無	<input checked="" type="checkbox"/> 有	<input type="checkbox"/> 無
(有の場合)		資料番号
使用される国・地域や使用部位、用法等の知見	<p><「健康食品」の安全性・有効性情報> 雲南紅豆杉は中国およびチベットで伝統薬として用いられたとされるが、有毒成分であるタキサン誘導体を樹皮や葉に多く含んでいる。</p> <p><基原植物事典> 少数民族は熱水抽出物を飲用。イチイ科はジテルペン類を含有。中国では古くから、少数民族および宮廷で、コウトウスギの材を糖尿病、ガン等の治療薬として使用。材の抽出物は血糖降下、肝保護、腫瘍細胞増殖抑制とアポトーシス誘導作用を有する。</p>	資料2 資料1

4. 含有成分等の医薬品としての使用実態に関する情報

項目 (調べたものにチェックを入れ、データの有無に○をつけること)		資料番号
検索元	<input type="checkbox"/> 「日本薬局方」(有・無) <input type="checkbox"/> 「欧州薬局方」(有・無) <input type="checkbox"/> 「米国薬局方」(有・無) <input type="checkbox"/> 「英国薬局方」(有・無) <input type="checkbox"/> 「中国薬典」(有・無) <input type="checkbox"/> その他各国医薬品公定書() (有・無) <input checked="" type="checkbox"/> KEGG MEDICUS 医薬品検索(有・無) <input type="checkbox"/> FDA承認薬データベース(有・無) <input type="checkbox"/> EU EMA(有・無) <input type="checkbox"/> PMDA 医薬品検索(有・無) <input type="checkbox"/> JAPIC 医薬品情報データベース(有・無) <input type="checkbox"/> 「保険薬辞典」(有・無) <input type="checkbox"/> その他()	

項目						資料番号
国内での承認前例	<input checked="" type="checkbox"/> 有 (7 品目)※paclitaxel	<input type="checkbox"/> 無				資料11
海外での承認実態	<input checked="" type="checkbox"/> 有 (15 品目)※paclitaxel	<input type="checkbox"/> 無				資料11
(有の場合)						
化合物No.	一般名	医薬品名	承認国	効能効果	用法用量	資料番号
1 paclitaxel	paclitaxel	アブラキサン タキソール パクリタキセル	日本	抗悪性腫瘍薬, 微小管脱重合 阻害薬		資料11
1 paclitaxel	paclitaxel	ABRAXANE PACLITAXEL	米国	抗悪性腫瘍薬, 微小管脱重合 阻害薬		資料11

民間薬的な使用の有無	<input type="checkbox"/> 有	<input checked="" type="checkbox"/> 無
------------	----------------------------	---------------------------------------

5. 食経験に関する情報

項目				資料番号
国内での食経験	<input checked="" type="checkbox"/> 有	<input type="checkbox"/> 無		資料6
(有の場合)				
流通形態(該当にチェックを入れること)	喫食部位	喫食実績	喫食量	
<input type="checkbox"/> 生食 <input type="checkbox"/> 料理 <input checked="" type="checkbox"/> その他(お茶)	材部	不明	不明	資料6
<input type="checkbox"/> 生食 <input type="checkbox"/> 料理 <input checked="" type="checkbox"/> その他(エキス粒)	不明	不明	不明	資料6
海外での食経験	<input type="checkbox"/> 有	<input checked="" type="checkbox"/> 無		

食経験と有害事象についての知見	資料番号
<p><イチイ <i>Taxus cuspidata</i>の部位別パクリタキセル含量と健康食品として販売されるコウトウスギ製品中の含量比較について></p> <p>「紅豆杉」製品は茶用飲料として用いられることから、茶剤のPTX含量も調査した結果、微量ながらPTXが含まれていることが分かった。</p>	資料3
<p><遺伝子情報による「紅豆杉」製品の基原植物の同定について></p> <p>「紅豆杉」と称する健康食品の内部形態観察により、当該製品は<i>Taxus</i>属植物の心材からなり、「専ら医薬品」相当である樹皮や葉の混入は含まれていないことを確認した。</p> <p>今回、解析に用いた紅豆杉製品の基原植物は、<i>T.wallichiana</i> var. <i>wallichiana</i>であると同定された。</p>	資料4

6. 成分本質の安全性に関する情報

項目(調べたものにチェックを入れ、データの有無に○をつけること)		資料番号
検索元	<input checked="" type="checkbox"/> RTECS (Registry of Toxic Effects of Chemical Substances) (有・無) (有) <input type="checkbox"/> 「Dictionary of Plant Toxins」(有・無) <input type="checkbox"/> ChemIDplus Advanced (有・無) <input type="checkbox"/> 「Poisonous Plants」(有・無) <input type="checkbox"/> Google Scholar (有・無) <input checked="" type="checkbox"/> 「健康食品」の安全性・有効性情報 (有・無) (有) <input checked="" type="checkbox"/> 「Botanical Safety Handbook (メディカルハーブ安全性ハンドブック)」(有・無) (無) <input type="checkbox"/> 「The Botany and Chemistry of Hallucinogens」(有・無) <input checked="" type="checkbox"/> EFSA (European Food Safety Authority) (有・無) (無) <input type="checkbox"/> ADMEデータベース (有・無) <input type="checkbox"/> PubMed (有・無) <input type="checkbox"/> その他()	

項目			資料番号
成分本質の急性毒性デー	<input checked="" type="checkbox"/> 有	<input type="checkbox"/> 無	資料12

タ			
成分本質の急性以外の毒性データ	<input checked="" type="checkbox"/> 有 (亜急性・慢性・発がん性・遺伝毒性・感作性 等)	<input type="checkbox"/> 無	資料13
麻薬・覚醒剤様作用	<input type="checkbox"/> 有	<input type="checkbox"/> 無	

(有の場合)

毒性試験の種類	ガイドライン番号 (OECD等)	成分本質の 投与形態 (エキス、 粉末等*)	対象動物	投与経路	毒性値	文献書誌情報	資料番号
急性毒性	401	紅豆杉茶(1袋2g) (検体1袋を沸騰させた水1000mlで抽出)	Mouse	oral	LD50>20 ml/kg (20ml:製品40mg分の抽出液に相当)		資料12
3 Days intermittent		wood, aqueous extract	Rat	intraperitoneal	TDLo: 500 mg/kg - 3 Days intermittent TOXIC EFFECTS: Endocrine Hypoglycemia -	Phytomedicine. (Gustav Fischer Verlag, Postfach 720143, D-70577 Stuttgart, Germany) V.1-1994-(13,109,2006)	資料13

体内動態や薬理作用についての知見	資料番号
<「健康食品」の安全性・有効性情報> ・in vitro試験(ヒト酵素)において、ウンナンコウトウスギ(木部)水抽出物はCYP3A4、CYP2D6活性を阻害した。	資料2

7. 含有成分等の安全性に関する情報

項目(調べたものにチェックを入れ、データの有無に○をつけること)		資料番号
検索元	<input checked="" type="checkbox"/> RTECS (Registry of Toxic Effects of Chemical Substances) (有・無) <input type="checkbox"/> INCHEM (有・無) <input type="checkbox"/> ChemIDplus Advanced (有・無) <input type="checkbox"/> 「Poisonous Plants」(有・無) <input type="checkbox"/> Google Scholar (有・無) <input type="checkbox"/> 「健康食品」の安全性・有効性情報 (有・無) <input checked="" type="checkbox"/> 「Botanical Safety Handbook (メディカルハーブ安全性ハンドブック)」(有・無) <input type="checkbox"/> 「The Botany and Chemistry of Hallucinogens」(有・無) <input type="checkbox"/> EFSA (European Food Safety Authority) (有・無) <input type="checkbox"/> ADMEデータベース (有・無) <input type="checkbox"/> PubMed (有・無) <input checked="" type="checkbox"/> その他(CRAIS Checher)	資料14, 資料15, 資料16

項目			資料番号
7-1. 含有成分の急性毒性データ	<input checked="" type="checkbox"/> 有	<input type="checkbox"/> 無	資料14
7-2. 含有成分の急性以外の毒性データ	<input checked="" type="checkbox"/> 有 (亜急性・慢性・発がん性・遺伝毒性・感作性 等)	<input type="checkbox"/> 無	資料14

7-3. 麻薬・覚醒剤様作用		<input type="checkbox"/> 有			<input checked="" type="checkbox"/> 無		
(上記で検索対象とした各含有成分のデータ)							
7-1. 含有成分の急性毒性データ							
化合物 No.	毒性試験の種類	ガイドライン番号 (OECD等)	対象動物	投与経路	毒性値(有(数値記入)・データ無)	文献書誌情報	資料番号
1 Paclitaxel			Rat	intraperitoneal	LD50: 32530 ug/kg TOXIC EFFECTS: <i>Behavioral</i> - Somnolence (general depressed activity) <i>Lung, Thorax, or Respiration</i> - Dyspnea <i>Nutritional and Gross Metabolic</i> - Weight loss or decreased weight gain	National Technical Information Service. (Springfield, VA 22161) Formerly U.S. Clearinghouse for Scientific & Technical Information. (PB83-170969)	資料14
1 Paclitaxel			Mouse	intraperitoneal	LD50: 128 mg/kg TOXIC EFFECTS: <i>Skin and Appendages</i> - Hair <i>Nutritional and Gross Metabolic</i> - Weight loss or decreased weight gain	National Technical Information Service. (Springfield, VA 22161) Formerly U.S. Clearinghouse for Scientific & Technical Information. (PB83-170969)	資料14
1 Paclitaxel			Mouse	intravenous	LD50: 12 mg/kg TOXIC EFFECTS: <i>Behavioral</i> - Somnolence (general depressed activity) <i>Behavioral</i> - Ataxia <i>Lung, Thorax, or Respiration</i> - Respiratory depression	Pharmaceutical Research. (Thieme Inc., 381 Park Ave. S, New York, NY 10016) No.1- 1984- (4,162,1987)	資料14
1 Paclitaxel			Mouse	intravenous	LD50: 7.53 mg/kg	United States Patent Document. (U.S. Patent Office, Box 9, Washington, DC 20231) (#6096331)	資料14
1 Paclitaxel			Mouse	intravenous	LD99: 24 mg/kg	Pharmaceutical Research. (Thieme Inc., 381 Park Ave. S, New York, NY 10016) No.1- 1984- (17,175,2000)	資料14
2 Taxine B			Rat	intravenous	LD50: 4500 ug/kg	Arzneimittel-Forschung. Drug Research. (Editio Cantor Verlag, Postfach 1255, W-7960 Aulendorf, Fed. Rep. Ger.) V.1- 1951- (9,77,1959)	資料14
8 Naringin			Rat	intraperitoneal	LD50 : 2 gm/kg	Ekspierimentalna Meditsina i Morfologiya. (Hemus, Blvd. Russki 6, Sofia, Bulgaria) V.1- 1962- (19,207,1980)	資料14
8 Naringin			Guinea Pig	intraperitoneal	LD50 : 2 gm/kg	Ekspierimentalna Meditsina i Morfologiya. (Hemus, Blvd. Russki 6, Sofia, Bulgaria) V.1- 1962- (19,207,1980)	資料14
9 Rotenone			Human	oral	LD50: 300 mg/kg	Encyclopedia of Toxicology: Reference Book, Elsevier, 2005 (,744,2005)	資料14

9 Rotenone			Rat	inhalation	LC50: 20 mg/m3	Handbook of pesticide toxicology. Robert Krieger ed, Academic press, 2001 (2,1183,2001)	資料14
9 Rotenone			Rat	intraperitoneal	LD50 : 1600 ug/kg TOXIC EFFECTS: <i>Behavioral</i> - Convulsions or effect on seizure threshold <i>Behavioral</i> - Coma <i>Cardiac</i> - Pulse rate increased without fall in BP	Farmaco, Edizione Scientifica. (Casella Postale 227, 27100 Pavia, Italy) V.8-43 1953-88 For publisher information, see FRMCE8 (20,270,1965)	資料14
9 Rotenone			Rat	intravenous	LD50 : 200 ug/kg TOXIC EFFECTS: <i>Behavioral</i> - Convulsions or effect on seizure threshold <i>Behavioral</i> - Coma <i>Cardiac</i> - Pulse rate increased without fall in BP	Farmaco, Edizione Scientifica. (Casella Postale 227, 27100 Pavia, Italy) V.8-43 1953-88 For publisher information, see FRMCE8 (20,270,1965)	資料14
9 Rotenone			Rat	oral	LD50 : 25 mg/kg	Handbook of pesticide toxicology. Robert Krieger ed, Academic press, 2001 (1,125,2001)	資料14
9 Rotenone			Rat	administration on to the skin	LD50 : >940 mg/kg	World Review of Pest Control. (London, UK) V.1-10, 1962-71. Discontinued. (9,119,1970)	資料14
9 Rotenone			Rat	unreported	LD50 : 132 mg/kg	Journal of Environmental Science and Health, Part B: Pesticides, Food Contaminants, and Agricultural Wastes. (Marcel Dekker, 270 Madison Ave., New York, NY 10016) V.B11- 1976- (15,929,1980)	資料14
9 Rotenone			Mouse	intraperitoneal	LD50 : 1.6 mg/kg	Handbook of pesticide toxicology. Robert Krieger ed, Academic press, 2001 (2,1182,2001)	資料14
9 Rotenone			Mouse	oral	LD50 : 2800 ug/kg	EHP, Environmental Health Perspectives. (U.S. Government Printing Office, Supt of Documents, Washington, DC 20402) No.1- 1972- (14,109,1976)	資料14
9 Rotenone			Rabbit	administration on to the skin	LD50 : >1 gm/kg	Special Publication of the Entomological Society of America. (4603 Calvert Rd., College Park, MD 20740) (78-1,5,1978)	資料14
9 Rotenone			Guinea Pig	oral	LD50 : 12 mg/kg	Handbook of pesticide toxicology. Robert Krieger ed, Academic press, 2001 (1,125,2001)	資料14
9 Rotenone			Chicken	oral	LD50 : 996 mg/kg	Handbook of pesticide toxicology. Robert Krieger ed, Academic press, 2001 (1,125,2001)	資料14

9 Rotenone			Duck	oral	LD50 : >2 gm/kg	Down to Earth. (Dow Chemical USA, Agricultural Products Dept., Midland, MI 48640) V.1- 1945-(35,25,1979)	資料14
9 Rotenone			Pigeon	oral	LD50 : 100 mg/kg	Handbook of pesticide toxicology. Robert Krieger ed, Academic press, 2001 (1,125,2001)	資料14
9 Rotenone			Bird - Domestic of Laboratory, Unident	oral	LD50 : 850 mg/kg	Handbook of pesticide toxicology. Robert Krieger ed, Academic press, 2001 (1,125,2001)	資料14
9 Rotenone			Bird - Wild Bird Species	oral	LD50 : 195 mg/kg	Handbook of pesticide toxicology. Robert Krieger ed, Academic press, 2001 (1,125,2001)	資料14
9 Rotenone			Frog	unreported	LC50 : 2 ppm	Handbook of pesticide toxicology. Robert Krieger ed, Academic press, 2001 (1,125,2001)	資料14
9 Rotenone			Other Invertebrates	Tank with water (dissolved in water)	LC50 : 1.90 mg/L - 48 Hours	Fitoterapia. (Inverni della Beffa SpA, via Ripamonti, 99, 20141 Milan, Italy) V.18-1947- (83,732 ,2012)	資料14
9 Rotenone			Rat	oral	LD70 : 600 mg/kg	Handbook of pesticide toxicology. Robert Krieger ed, Academic press, 2001 (1,125,2001)	資料14
9 Rotenone			Rabbit	oral	LD70 : 3000 mg/kg	Handbook of pesticide toxicology. Robert Krieger ed, Academic press, 2001 (1,125,2001)	資料14
9 Rotenone			Guinea Pig	oral	LD70 : 60 mg/kg	Handbook of pesticide toxicology. Robert Krieger ed, Academic press, 2001 (1,125,2001)	資料14
10 Catechin			Rat	intraperitoneal	LD50 : 1084 mg/kg TOXIC EFFECTS: <i>Lung, Thorax, or Respiration - Dyspnea</i>	Oyo Yakuri. Pharmacometrics. (Oyo Yakuri Kenkyukai, CPO Box 180, Sendai 980-91, Japan) V.1- 1967-(24,361,1982)	資料14
10 Catechin			Rat	intravenous	LD50 : >100 mg/kg	Drugs in Japan (Ethical Drugs). (Yakugyo Jiho Co., Ltd., Tokyo, Japan) (-,430,1990)	資料14
10 Catechin			Rat	oral	LD50 : >10 gm/kg	Drugs in Japan (Ethical Drugs). (Yakugyo Jiho Co., Ltd., Tokyo, Japan) (-,430,1990)	資料14
10 Catechin			Rat	subcutaneous	LD50 : >5 gm/kg	Drugs in Japan (Ethical Drugs). (Yakugyo Jiho Co., Ltd., Tokyo, Japan) (-,430,1990)	資料14
10 Catechin			Mouse	intraperitoneal	LD50 : 68 mg/kg	Toxicology. (Elsevier Scientific Pub. Ireland, Ltd., POB 85, Limerick, Ireland) V.1- 1973-(62,203,1990)	資料14
10 Catechin			Mouse	intravenous	LD50 : >100 mg/kg	Drugs in Japan (Ethical Drugs). (Yakugyo Jiho Co., Ltd., Tokyo, Japan) (-,430,1990)	資料14

10 Catechin			Mouse	oral	LD50 : >10 gm/kg	Drugs in Japan (Ethical Drugs). (Yakugyo Jiho Co., Ltd., Tokyo, Japan) (-,430,1990)	資料14
10 Catechin			Mouse	subcutaneous	LD50 : >5 gm/kg	12. Drugs in Japan (Ethical Drugs). (Yakugyo Jiho Co., Ltd., Tokyo, Japan) (-,430,1990)	資料14
11 Daidzein			Mouse	intraperitoneal	LD50 : >2 gm/kg	Pharmaceutical Chemistry Journal (English Translation). Translation of KHFZAN. (Plenum Pub. Corp., 233 Spring St., New York, NY 10013) No.1- 1967- (13,51,1979)	資料14
12 Quercetin			Rat	oral	LD50 : 161 mg/kg	Reviews of Environmental Contamination and Toxicology. (Springer-Verlag New York, Inc., Service Center, 44 Hartz Way, Secaucus, NJ 07094) V.98- 1987- (113,47,1990)	資料14
12 Quercetin			Mouse	intraperitoneal	LD50 : 3 gm/kg TOXIC EFFECTS: <i>Behavioral</i> - Altered sleep time (including change in righting reflex) <i>Behavioral</i> - Somnolence (general depressed activity) <i>Lung, Thorax, or Respiration</i> - Dyspnea	Nippon Yakurigaku Zasshi. Japanese Journal of Pharmacology. (Nippon Yakuri Gakkai, c/o Kyoto Daigaku Igakubu Yakurigaku Kyoshitsu, Konoe-cho, Yoshida, Sakyo-ku, Kyoto 606, Japan) V.40- 1944- (64,186,1968)	資料14
12 Quercetin			Mouse	intravenous	LD50 : 18 mg/kg	U.S. Army Armament Research & Development Command, Chemical Systems Laboratory, NIOSH Exchange Chemicals. (Aberdeen Proving Ground, MD 21010) (NX#02589)	資料14
12 Quercetin			Mouse	oral	LD50 : 159 mg/kg TOXIC EFFECTS: <i>Behavioral</i> - Somnolence (general depressed activity) <i>Behavioral</i> - Muscle weakness <i>Lung, Thorax, or Respiration</i> - Respiratory depression	Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. (Academic Press, Inc., 1 E. First St., Duluth, MN 55802) V.1- 1903/04- (77,269,1951)	資料14
12 Quercetin			Mouse	subcutaneous	LD50 : 97 mg/kg TOXIC EFFECTS: <i>Behavioral</i> - Somnolence (general depressed activity) <i>Behavioral</i> - Muscle weakness <i>Lung, Thorax, or Respiration</i> - Respiratory depression	Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. (Academic Press, Inc., 1 E. First St., Duluth, MN 55802) V.1- 1903/04- (77,269,1951)	資料14
12 Quercetin			Rabbit	intravenous	LD50 : 100 mg/kg	FAO Nutrition Meetings Report Series. (Rome, Italy) No.?-57, 1948-77. Discontinued. (46A,18,1969)	資料14

12 Quercetin			Shrimp	Tank with water (dissolved in water)	LC50 : >100 micromole/L - 24 Hours	Journal of Ethnopharmacology. (Elsevier Scientific Pub. Ireland Ltd., POB 85, Limerick, Ireland) V.1- 1979- (175,256,2015)	資料14
13 Kaempferol			Mouse	oral	LD50 : 192.84 mg/kg	Journal of Ethnopharmacology. (Elsevier Scientific Pub. Ireland Ltd., POB 85, Limerick, Ireland) V.1- 1979- (194,421,2016)	資料14
14 Vanillin			Rat	intraperitoneal	LD50 : 1160 mg/kg	Encyclopedia of Toxicology: Reference Book, Elsevier, 2005 (-,418,2005)	資料14
14 Vanillin			Rat	oral	LD50 : 1580 mg/kg	Encyclopedia of Toxicology: Reference Book, Elsevier, 2005 (-,418,2005)	資料14
14 Vanillin			Rat	oral	LD50 : 1580 mg/kg TOXIC EFFECTS: <i>Behavioral</i> - Coma	U.S. Environmental Protection Agency; High Production Volume (HPV) Challenge; Benzyl Derivatives.pdf http://www.epa.gov/HPV/pubs/summaries/benzylde/c13450tc.htm (-,2001)	資料14
14 Vanillin			Rat	subcutaneous	LD50 : 1500 mg/kg TOXIC EFFECTS: <i>Sense Organs and Special Senses (Nose, Eye, Ear, and Taste)</i> - Miosis (pupillary constriction) <i>Behavioral</i> - Muscle weakness <i>Lung, Thorax, or Respiration</i> - Respiratory stimulation	Revue Medicale de la Suisse Romande. (Societe Medicale de La Suisse Romande, 2 rue Bellefontaine, 1003 Lausanne, Switzerland) V.1- 1881- (16,449,1896)	資料14
14 Vanillin			Rat	subcutaneous	LD50 : 1500 mg/kg	Encyclopedia of Toxicology: Reference Book, Elsevier, 2005 (-,418,2005)	資料14
14 Vanillin			Mouse	intraperitoneal	LD50: 475 mg/kg	Encyclopedia of Toxicology: Reference Book, Elsevier, 2005 (-,418,2005)	資料14
14 Vanillin			Mouse	oral	LD50: 3925 mg/kg TOXIC EFFECTS: <i>Behavioral</i> - Somnolence (general depressed activity) <i>Behavioral</i> - Coma	National Technical Information Service. (Springfield, VA 22161) Formerly U.S. Clearinghouse for Scientific & Technical Information. (OTS0536271)	資料14
14 Vanillin			Mouse	oral	LD50 : 1000 mg/kg	U.S. Environmental Protection Agency; High Production Volume (HPV) Challenge; Benzyl Derivatives.pdf http://www.epa.gov/HPV/pubs/summaries/benzylde/c13450tc.htm (-,2001)	資料14
14 Vanillin			Rabbit	administration on to the skin	LD50 : >5010 mg/kg TOXIC EFFECTS: <i>Behavioral</i> - Somnolence (general depressed activity) <i>Behavioral</i> - Food intake (animal) <i>Gastrointestinal</i> - Peritonitis	National Technical Information Service. (Springfield, VA 22161) Formerly U.S. Clearinghouse for Scientific & Technical Information. (OTS0533712)	資料14

14 Vanillin			Guinea Pig	intraperitoneal	LD50: 1190 mg/kg	Encyclopedia of Toxicology: Reference Book, Elsevier, 2005 (-,418,2005)	資料14
14 Vanillin			Guinea Pig	oral	LD50: 1400 mg/kg	Encyclopedia of Toxicology: Reference Book, Elsevier, 2005 (-,418,2005)	資料14
14 Vanillin			Guinea Pig	oral	LD50: 1400 mg/kg TOXIC EFFECTS: <i>Behavioral</i> - Somnolence (general depressed activity)	U.S. Environmental Protection Agency; High Production Volume (HPV) Challenge; Benzyl Derivatives.pdf http://www.epa.gov/HPV/pubs/summaries/benzylde/c13450tc.htm (-,2001)	資料14
15 Luteolin			Mouse	intraperitoneal	LD50: DOSE: 180 mg/kg	Yaoxue Tongbao. Bulletin of Pharmacology. (China International Book Trading Corp., POB 2820, Beijing, Peop. Rep. China) V.13-23, 1978-88. For publisher information, see ZYZAEU. (16(2),11,1981)	資料14
19 Formononetin			Other Invertebrates	Tank with water (dissolved in water)	LC50 : 15.10 mg/L - 48 Hours	Fitoterapia. (Inverni della Beffa SpA, via Ripamonti, 99, 20141 Milan, Italy) V.18-1947- (83,732 ,2012)	資料14
25 Apigenin			Other Invertebrates	Tank with water (dissolved in water)	LC50: DOSE: 22.18 mg/L - 48 Hours	Fitoterapia. (Inverni della Beffa SpA, via Ripamonti, 99, 20141 Milan, Italy) V.18-1947- (83,732 ,2012)	資料14
38 Vitexin			Mouse	intraperitoneal	LD25 : 1 mg/kg	Planta Medica. (Georg Thieme Verlag, Postfach 732, D-7000 Stuttgart 1, Fed. Rep. Ger.) V.1- 1953- (43,396,1981)	資料14

7-2. 含有成分の急性以外の毒性データ

化合物 No.	毒性試験の種類	ガイドライン番号 (OECD等)	対象動物	投与経路	毒性値(有(数値記入)・データ無)	文献書誌情報	資料番号
資料14 RTECS参照 化合物No.1~42 RTECS検索結果あり							資料14

体内動態や薬理作用についての知見	資料番号
<CRAIS Checker > 83-79-4 Rotenone 劇物 33069-62-4 Paclitaxel 毒薬	資料15

8. 諸外国における評価と規制に関する情報

項目 (調べたものにチェックを入れること)			資料番号
米国ハーブ製品協会 (AHPA) による安全性クラス分類	<input type="checkbox"/> 有 部位: _____ クラス: _____	<input checked="" type="checkbox"/> 無	
ドイツ薬用植物評価委員会 (Commission E) による認定ハーブ	<input type="checkbox"/> 該当	<input checked="" type="checkbox"/> 非該当	
米国食品医薬品庁 (FDA) による分類	<input type="checkbox"/> 該当 <input type="checkbox"/> GRAS Substances (SCOGS) 21 CFR () <input type="checkbox"/> GRAS Notices (GRN No. _____) <input type="checkbox"/> その他 ()	<input checked="" type="checkbox"/> 非該当	
欧州 (EU) による分類 (欧州医薬品庁 (EMA)、欧州委員会 (EC)、 欧州食品安全機関 (EFSA) 等による分類)	<input type="checkbox"/> 該当 <input type="checkbox"/> Herbal medicinal products <input type="checkbox"/> 伝統食品 <input type="checkbox"/> 新規食品 (Union list of novel foods 対象食品) <input type="checkbox"/> その他 ()	<input checked="" type="checkbox"/> 非該当	
カナダによる分類 (カナダ保健省 (Health Canada) 等による分 類)	<input type="checkbox"/> 該当 <input type="checkbox"/> Natural health products <input type="checkbox"/> 新規食品 (Novel Foods) <input type="checkbox"/> その他 ()	<input checked="" type="checkbox"/> 非該当	
オーストラリアによる分類 (オーストラリア保健省薬品・医薬品行政局 (TGA)、オーストラリア・ニュージーランド食品 基準機関 (FSANZ) 等による分類)	<input type="checkbox"/> 該当 <input type="checkbox"/> Listed medicines <input type="checkbox"/> Registered medicines <input type="checkbox"/> 新規食品 (Novel Foods) <input type="checkbox"/> その他 ()	<input checked="" type="checkbox"/> 非該当	
その他機関による評価	<input type="checkbox"/> 有 ()	<input checked="" type="checkbox"/> 無	

9. 食品安全情報 (食品の安全性に関する国際機関や各国公的機関等の情報)

項目 (調べたものにチェックを入れ、データの有無に○をつけること)		資料番号
検索元	<input type="checkbox"/> 消費者庁 食品安全に関する情報 (有・無) <input checked="" type="checkbox"/> 内閣府 食品安全委員会 (有 <input checked="" type="radio"/> 無 <input type="radio"/>) <input checked="" type="checkbox"/> 国立医薬品食品衛生研究所 食品安全情報 (有 <input checked="" type="radio"/> 無 <input type="radio"/>) <input type="checkbox"/> その他各国国際機関や公的機関情報 ()	

10. 資料リスト

資料1_佐竹元吉・黒柳正典・正山征洋・和仁皓明 (2016)『健康・機能性食品の基原植物事典』中央法規出版 pp.583

資料2_「健康食品」の安全性・有効性情報_ハクトウスギ

<https://hfnet.nibiohn.go.jp/contents/detail4609.html> (閲覧日2023年03月04日)

資料3_「紅豆杉」製品及びイチイ(*Taxus cuspidata*)の各部位におけるパクリタキセル(PTX)含量について_分担研究報告書 丸山卓郎, 厚生労働行政推進調査事業費補助金分担研究報告書「専ら医薬品」たる成分本質の判断のための調査・分析及びその判断基準・範囲の整備に関する研究, 令和元年度 総括・分担研究報告書(H30-医薬-指定-005), pp.24-35.

資料4_遺伝子情報による「紅豆杉」製品の基原植物の同定について_分担研究報告書 丸山卓郎, 厚生労働行政推進調査事業費補助金 医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス政策研究事業「専ら医薬品」たる成分本質の判断のための調査・分析及びその判断基準・範囲の整備に関する研究, 平成30年度 総括・分担研究報告書, pp.17-23.

資料5_イチイ属植物由来植物製品の鑑別に関する研究_分担研究報告書 山路誠一, 高橋直照, 丸山卓郎, 厚生労働行政推進調査事業費補助金「専ら医薬品」たる成分本質の判断のための調査・分析及びその判断基準・範囲の整備に関する研究, イチイ属植物由来植物製品の鑑別に関する研究 2019, pp. 25-30.

資料6_紅豆杉茶_食経験_紅豆杉の国内唯一の輸入製造元である株式会社紅豆杉の公式サイト <https://kotosugi.co.jp/> (閲覧日2023年03月04日)

資料7_ The Plant List _*Taxus wallichiana* Zucc.

<http://www.theplantlist.org/tpl1.1/record/kew-2434832> (閲覧日2023年03月04日)

資料8_ Constituents of the yew trees. Virinder S. Parmar et al., *Phytochemistry* (1999), 50(8), 1267-1304

資料9_化合物大辞典(Combined Chemical Dictionary)_*Taxus yunnanensis*

資料10_KNApSAcK Metabolite Information _*Taxus yunnanensis*

http://www.knapsackfamily.com/knapsack_core/top.php (閲覧日2023年03月04日)

資料11_ KEGG DRUG Database _ Paclitaxel

https://www.kegg.jp/kegg/drug/drug_ja.html (閲覧日2023年03月04日)

資料12_紅豆杉茶急性毒性試験_紅豆杉の安全性 | 紅豆杉の国内唯一の輸入製造元である株式会社紅豆杉の公式サイト <https://kotosugi.co.jp/HP/anzen.html> (閲覧日2023年03月04日)

資料13_ Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS)_*Taxus yunnanensis*

<https://www.rightanswerknowledge.com/> (閲覧日2023年03月04日)

資料14_ Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS)_含有成分

<https://www.rightanswerknowledge.com/> (閲覧日2023年03月04日)

資料15_CRAIS Checker

資料16_ウンナンコウトウスギ含有成分表

ウンナンコウトウスギ追加資料1_SciFinder_heartwood_*Taxus wallichiana*_ *Taxus yunnanensis*.

ウンナンコウトウスギ追加資料2_Content of paclitaxel and its related compounds in different parts of *Taxus yunnanensis* Liu G-M., *Fitoterapia*, LXVII (67), 2, 149-151 (1996).

ウンナンコウトウスギ追加資料3_Chemical constituents in heartwood of *Taxus yunnanensis*. *Zhongcaoyao* (38) 7, 979-982(2007)

ウンナンコウトウスギ追加資料4_The Taxoid Constituents of the Heartwood of *Taxus Wallichiana*. *Planta Medica* (62) 5, 482(1996)

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
田中誠司, 辻本恭, 小関良宏, 袴塚高志, 内山奈穂子	トウゲシバ (<i>Huperzia serrata</i>) 関連製品の流通実態調査	日本食品化学 学会誌	29 (3)	184-188	2022

厚生労働大臣 殿

機関名 国立医薬品食品衛生研究所

所属研究機関長 職 名 所長

氏 名 合田 幸広

次の職員の令和4年度厚生労働行政推進調査事業費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 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

2. 研究課題名 「専ら医薬品」たる成分本質の判断のための調査・分析及び食薬区分リストの整備に関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 生薬部・部長

(氏名・フリガナ) 伊藤 美千穂・イトウ ミチホ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2022年2月17日

厚生労働大臣 殿

機関名 学校法人 都築学園 日本薬科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 丁 宗鉄



次の職員の（令和）4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 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
- 研究課題名 「専ら医薬品」たる成分本質の判断のための調査・分析及び食薬区分リストの整備に関する研究
- 研究者名 （所属部署・職名） 薬学部 教授
（氏名・フリガナ） 袴塚 高志（ハカマツカ タカシ）

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称： ）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査の場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： ）
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関： ）
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： ）
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （有の場合はその内容： ）

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

機関名 安田女子大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 瀬山敏雄

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 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
2. 研究課題名 「専ら医薬品」たる成分本質の判断のための調査・分析及び食薬区分リストの整備に関する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 薬学部・教授
(氏名・フリガナ) 大塚 英昭 (オオツカ ヒデアキ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: 国立医薬品食品衛生研究所)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

機関名 国立医薬品食品衛生研究所

所属研究機関長 職 名 所長

氏 名 合田 幸広

次の職員の令和4年度厚生労働行政推進調査事業費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 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

2. 研究課題名 「専ら医薬品」たる成分本質の判断のための調査・分析及び食薬区分リストの整備に関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 生薬部・室長

(氏名・フリガナ) 内山 奈穂子・ウチヤマ ナホコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和5年3月30日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立医薬品食品衛生研究所

所属研究機関長 職 名 所長

氏 名 合田 幸広

次の職員の令和4年度厚生労働行政推進調査事業費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 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

2. 研究課題名 「専ら医薬品」たる成分本質の判断のための調査・分析及び食薬区分リストの整備に関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 生薬部・室長

(氏名・フリガナ) 政田 さやか・マサダ サヤカ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和5年3月30日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立医薬品食品衛生研究所

所属研究機関長 職 名 所長

氏 名 合田 幸広

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 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

2. 研究課題名 「専ら医薬品」たる成分本質の判断のための調査・分析及び食薬区分リストの整備に関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 安全情報部・第三室長

(氏名・フリガナ) 登田 美桜・トダ ミオウ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。