

「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 袴塚高志 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。

まず、食薬区分の判断に関する検討として、我が国の「専ら医薬品として使用される成分本質（原材料）リスト」に例示される成分であるかどうか、依頼のあった植物由来 10 品目及び化学物質等 2 品目の本質について文献調査等を行った。その結果、12 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、その旨を調査結果と共に報告した。

グレーゾーンの植物体に関する研究として、ナス科ナス属のイヌホウズキの成分検討において、ナス科特有の成分であるステロイドアルカロイド solanine の単離には至らず、引き続き検討が必要と思われた。また、市販のシンキンソウ関連製品に Lycopodine をはじめとするアルカロイド類の含有を認めた。さらに、キョウチクトウ科のツルニチニチソウについて、医薬品成分や強い生理作用、毒性の知られている 10 化合物のインドールアルカロイドを対象とした LC/MS/MS による定量法を確立した。

諸外国における食薬区分制度に関する研究として、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した。その結果、原材料の特性を考慮すると、EU ではハーブ医薬品、カナダではナチュラルヘルス製品、オーストラリアでは補完医薬品に、医薬品に該当するものも多いと推測された。一方、医薬品に該当しない場合には食品に分類されるが、特に食品として利用された長い歴史（食経験）がなければ、いずれの国でも「新規食品」の規制対象となる可能性が高かった。ただし、中には医薬品と食品の両方に用いられているものもあり、そのようなグレーゾーンに入るものの扱いを正確に把握するのは難しく、その点は我が国の食薬区分の判断の難しさに似ていることが分かった。

食薬区分リストの整備に関する研究として、令和 3 年時点において非医リストに分類されているシンキンソウ、イボツヅラフジ、ノゲイトウ、ヒメツルニチニチソウについて、既報の薬理作用や毒性情報などを調査し、非医リストから専ら医リストへの移行の可能性について検討した。また、専医リストに掲載されているニチニチソウ及びヒメツルニチニチソウの近縁植物であるツルニチニチソウが食薬区分において判断されていないことを受けて、成分本質を判断するための基礎情報として、既報の含有成分や薬理作用、毒性情報などを調査した。

研究分担者

大塚 英昭 安田女子大学薬学部教授
伊藤 美千穂 京都大学薬学研究科准教授
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
辻本 恭 東京農工大学工学部特任助教

A. 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、「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」）に基づいて行われ、その判断例が、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」の別添に、「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）」として示されている。

無承認無許可医薬品の流通は、適正な医療機会の喪失等による様々な健康被害の発生が予想されるため、厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課（監麻課）と密接に連携し、専医リスト・非医リストに例示されていない成分本質（原材料）について、都道府県の薬務課を通じて事業者より厚生労働省へ照会された場合は、医薬品としての使用実態、麻薬様作用、薬理活性等を調査し、専ら医薬品に分類すべきであるか注意深く検討する必要がある。また、無承認無許可医薬品流通の監視を念頭に、グレーゾーンにある成分本質について予め調査・分析を進めることにより、迅速に監

視・指導できる体制を整える必要がある。さらに、近年、原材料を高濃度に濃縮して製造する健康食品が見受けられることから、また、機能性表示食品の流通等により既存の例示リストの示す範囲の明確化が求められていることに対応し、既存リストの見直しを行う必要がある。

このような状況において本研究は、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。

『食薬区分の判断に関する検討』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。

『グレーゾーンの植物体に関する研究』では、『イヌホウズキの化学成分に関する研究』の研究として、ナス科ナス属のイヌホウズキ（犬酸漿、犬鬼灯 *Solanum nigrum* L.）の成分の検討を行った。なお、イヌホウズキは、日本全国に雑草として自生し、名の通り、ホウズキやナスに似ているが役に立たないという意味の「いぬ（犬）」と形容されている。その果実は黒熟し、アメリカスノキの果実（ブルーベリー）を彷彿とさせ、ジャムなどに加工され誤用する例が認められるので健康被害が懸念されている。イヌホウズにはナス科特有の成分であるステロイドアルカロイドの配糖体、solanineの含有が知られている。しかし、外国の一部地域では地上部を茹でて、有毒成分を除いたうえ食品としての利用もある。

また、『市販シンキンソウ関連製品におけるアルカロイド類の定性分析』として、令和3年時点では、国内において、主にインターネット通販の手段を用いて容易に入手することが可能な状況となっていたシンキンソウ関連製品について調査するとともに、アルカロイド類の

分析を試みた。なお、ヒカゲノカズラ (*Lycopodium clavatum* L.) (ヒカゲノカズラ科) は、全草がシンキンソウ (伸筋草) もしくはセキショウ (石松) の名称で、利尿作用による水腫の治療、関節の疼痛改善、皮膚のしびれ改善を目的とし、民間薬として用いられている。また、ヒカゲノカズラの胞子はセキショウシ (石松子) の名称で、湿疹などの皮膚疾患に散布薬として用いられている。一方、シンキンソウの有機溶媒抽出物や、代表成分であるアルカロイドの Lycopodine には急性毒性があることが知られており、また、Lycopodine の他にも多種のアルカロイドの含有が知られている。これまでに、シンキンソウを摂取したことによる中毒症状などの健康被害事例は報告されていないが、アルカロイド類を含むことから危険性が示唆されている。

さらに、「インドールアルカロイド定量法に関する研究」として、キョウチクトウ科のツルニチニチソウ (*Vinca major*) について、医薬品成分や強い生理作用、毒性の知られている 10 種類のインドールアルカロイドを対象に、LC/MS/MS による定量分析法を検討した。なお、ツルニチニチソウは、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、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いため、食薬区分を判断するための基礎データとして、実試料を用いたアルカロイド定量が必要であると考えられた。

『諸外国における食薬区分制度に関する研究』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した。

『食薬区分リストの整備に関する研究』では、「成分本質 (原材料) の分類変更に関する調査 (1) シンキンソウ」として、現在非医リストに分類されているシンキンソウについて、既報

の薬理作用や毒性情報などを調査し、非医リストから専医リストへの移行の可能性について検討するための調査を行った。なお、シンキンソウについては、筋肉疲労やこむら返りの改善などを謳った健康食品が流通しているが、本植物は、多数のアルカロイドを含有していることが知られており、それら成分の薬理作用も報告されている。

また、「成分本質 (原材料) の分類変更に関する調査 (2) イボツヅラフジ」として、現在非医リストに分類されているイボツヅラフジについて、非医リストから専医リストへの移行の可能性について検討するための調査を行った。なお、イボツヅラフジについては、海外では、サプリメントとして流通しているが、本品の摂取による肝障害等の健康被害が報告されている。また、本植物は、higenamine など複数のアルカロイドを含有しており、それら成分の薬理作用も報告されている。

さらに、「成分本質 (原材料) の分類変更に関する調査 (3) ノゲイトウ」として、現在非医リストに分類されているノゲイトウについて、既報の薬理作用や毒性情報などを調査し、非医リストから専医リストへの移行の可能性について検討するための調査を行った。なお、ノゲイトウ (野鶏頭) については、別名セイショウ (青箱) とも呼ばれ、海外では、その種子は中国薬典や香港中薬材標準に青箱子 (セイショウシ) として収載されており、高血圧症や眼球疾患に用いられてる。また、本植物は、Celogentin C など複数の環状ペプチドを含有しており、それら成分の薬理作用も報告されている。

また、「成分本質 (原材料) の分類変更に関する調査 (4) ヒメツルニチニチソウ」として、現在非医リストに分類されているヒメツルニチニチソウについて、既報の薬理作用や毒性情報などを調査し、非医リストから専医リストへの移行の可能性について検討するための調査を行った。なお、ヒメツルニチニチソウについては、物忘れや記憶力の改善などを謳った健康

食品が流通し、本植物は、vincamine など複数のアルカロイドを含有しており、それら成分の薬理作用も報告されている。

さらに、「ツルニチニチソウ (Vinca major) のアルカロイド成分に関する調査研究」として、キョウチクトウ科の常緑蔓性植物であり、インドールアルカロイドを含む薬用植物として化学成分、生合成、生理活性等の研究が広く実施されているツルニチニチソウ (*Vinca major*) が食薬区分において判断されていないことを受けて、成分本質を判断するための基礎情報として、既報の含有成分や薬理作用、毒性情報などを調査した。なお、ツルニチニチソウの類縁種であるニチニチソウ (*Catharanthus roseus* L.) の全草が専ら医リストに収載され、ヒメツルニチニチソウ (*Vinca minor*) の全草は、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)「食薬区分リストの整備に関する研究」(平成 30～令和 2 年度)において、非医リストから専医リストへの移行が望ましい品目候補として挙げられている。

B. 研究方法

B-1. 食薬区分の判断に関する検討

「食薬区分の判断に関する検討」では、主に以下の①～⑩の調査項目について検討した。

- 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

なお、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た。

- 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, Willey
- 8：WHO Monographs on Selected Medicinal Plants
- 9：ブラジル産 薬用植物事典 (橋本梧郎)
- 10：和漢薬百科図鑑 (難波恒雄)
- 11：原色牧野和漢薬草大図鑑, 北隆館
- 12：(原色) 牧野植物大図鑑：北隆館
- 13：日本の野生植物, 平凡社
- 14：園芸植物大辞典, 小学館
- 15：世界の植物, 朝日新聞社
- 16：中国薬典 2015

B-2. グレーズーンの植物体に関する研究

「イヌホウズキの化学成分に関する研究」では、広島県広島市南区で採集したイヌホウズキ (*S. nigrum*) の地上部を MeOH で抽出し、濃縮残渣を水に懸濁して、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 画分を得た。その 1-BuOH 画分を順相、逆相 silica gel カラムクロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフ (HPLC) で精製して 6 種の化合物を得た。

また、「市販シンキンソウ関連製品におけるアルカロイド類の定性分析」では、市販のシンキンソウ含有健康食品及びシンキンソウ・セキショウシの計 6 種を検体として、GC-MS 及び

UHPLC-HRMS による定性分析を行った。

さらに、「インドールアルカロイド定量法に関する研究」では, ajimaline, ajimalicine, reserpine, serpentine, vinblastine sulfate, vincristine sulfate, vindesine sulfate, vindoline , vinpocetine , yohimbine hydrochloride を対照として, UPLC-MS/MS による定量分析法について検討した。

B-3 諸外国における食薬区分制度に関する研究

「諸外国における食薬区分制度に関する研究」では, EU, カナダ, オーストラリアを調査対象として選択し, 各国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, 我が国の専医リスト及び非医リストに記載された成分本質を踏まえ, それらが諸外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。

B-4 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) シンキンソウ, (2) イボツヅラフジ, (3) ノゲイトウ, (4) ヒメツルニチニチソウ」では, 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

また、「ツルニチニチソウ（*Vinca major*）のアルカロイド成分に関する調査研究」では, 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, さらに, 類縁種のアルカロイド生合成経路に着目して, 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. 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. 二次代謝生合成経路に関する情報

（倫理面への配慮）

ヒト由来サンプル及び実験動物を使用しておらず, 該当する事由はない。

C. 結果・考察

C-1. 食薬区分の判断に関する検討

「食薬区分の判断に関する検討」において, 今年度, 12 件の調査依頼があり, そのうち, 10 件が天然物（そのうち新規 4 件）, 2 件が化学物質等（そのうち新規 2 件）であった。新規に調査以来のあった天然物のうち, テンニンカの果実, サラシア・オブロンガの茎及びコイケマについては, 成分本質自体あるいは含有成分の毒性, 医薬品としての使用実態, 食経験等に関する調査結果より, 医薬品に該当しないと判断して差し支えないと考察した。なお, コイケマについては, 2015 年頃に韓国にてイヨウイケマ（耳叶牛皮消）の誤用問題が発覚し, コイケマ

製品の基原材料の真偽に不安がある状態であったが、現在は対策が施されてほぼ混入は回避される状況にあることが分かったため、コイケマ自体の医薬品該当性のみを論じることが可能となった。

また、センソウトウ、イボツツラフジ、シンキンソウ、ノゲイトウ、ヒメツルニチニチソウの5品目については、現状で非医リストに収載されているが、指定成分制度の構築に伴う指定成分選定の過程で、非医から専医への移行が妥当と判断された16品目の一部に相当する。調査検討の結果、センソウトウは国内外で健康食品・サプリメントの流通形態しか確認されておらず、含有成分であるアルカロイド Huperizine A は毒薬相当の極めて高い毒性を有するため、専医へ移行することが妥当と考察された。また、イボツツラフジは含有成分のアルカロイド Magnoflorine 及び Higenamine が劇薬相当の強い毒性を持ち、また、イボツツラフジ自体も毒性を有し、本植物に由来する製品の摂取により、死亡例を含む重篤な健康被害の発生が報告されているため、専医へ移行することが妥当と考察された。さらに、シンキンソウは国内外で健康食品・サプリメントの流通形態しか確認されておらず、含有成分であるアルカロイド Lycopodine は劇薬相当の極めて高い毒性を有するため、専医へ移行することが妥当と考察された。また、ノゲイトウの全草は劇薬相当の強い毒性を有するため、種子も含めたノゲイトウの全草が専医へ移行することが妥当と考察された。さらに、ツルニチニチソウの全草は、含有成分のアルカロイド Vincamine は劇薬相当、アルカロイド Reserpine は毒薬相当の極めて強い毒性を有し、さらに、Reserpine は医療用医薬品に配合されて使用されている化合物であるため、専医へ移行することが妥当と考察された。

また、前述の指定成分制度の構築に伴う指定成分選定の過程で、非医から専ら医への移行が妥当と判断されながら、手違いによりリストア

ップされなかったハクトウスギについて WG における議論が必要かどうか検討した。まず、ハクトウスギは、専医リストに他名等（ウンナンコウトウスギ）、部位等（樹皮・葉）として収載され、その心材は非医リストに収載されているが、近年の分類学においてハクトウスギは、イチイ科（*Taxaceae*） *Pseudotaxus* 属の *Pseudotaxus chenii* (W. C. Cheng) W. C. Cheng であるとされ、イチイ科イチイ属のウンナンコウトウスギ（*Taxus yunnanensis* W. C. Cheng & L. K. Fu）とは属の異なる全くの別の植物とされていることが分かり、ハクトウスギとウンナンコウトウスギは別品目として食薬区分リストに収載されるべきと考えられた。コウトウスギは paclitaxel をはじめとする多くのタキサン型ジテルペンの含有が知られ、国内外で食経験はなく、含有成分である paclitaxel は医療用医薬品として使用されている化合物であり、毒薬相当の極めて強い毒性を有するため、樹皮・葉・心材を専医とすることが妥当と考察された。また、コウトウスギ（*Taxus wallichiana*）とウンナンコウトウスギ（*Taxus yunnanensis*）はシノニムとすることが主流であること、コウトウスギは伝統医学あるいは現代の天然物医薬品として汎用されており、分類学上はコウトウスギの学名のほうがより受け入れられているため、コウトウスギとウンナンコウトウスギは同一品目として食薬区分リストに収載し、名称にコウトウスギ、他名等にウンナンコウトウスギと記載することが適切と考察された。

スイギョウカクについて、厚生労働省医薬生活衛生局監視指導・麻薬対策課からの依頼により、WG での議論に資する調査を行った。我が国で生薬製剤の原料として使用されてきたレイヨウカクが、ワシントン条約（CITES）の規制対象（付属書Ⅱ）となり、今後、輸入が困難となることが予想されることを受けて、医療の継続性の観点から、既承認のレイヨウカク含有一般用医薬品の処方よりレイヨウカクを削除する処方変更に関する通知、及び、中国においてレ

イヨウカクと同様の薬効にて使用され、レイヨウカクの代替品としての使用実績もあるスイギュウカクを、レイヨウカクと1:1で代替する処方変更を認める通知が発出されている。これに対応して、これまで食薬区分の判断を受けていないスイギュウカクの医薬品該当性について検討することとなった。スイギュウカクは成分本質及び含有成分に安全上の特段の問題は無く、これまで国内で医薬品としての使用実績は無いが、従来専ら医薬品として利用されてきたレイヨウカクと1:1で代替される同等品として使用されることとなるため、レイヨウカクと同様に、医薬品に該当するものと判断することが妥当と考察された。

次に、調査以来のあった化学物質等のうち、10-ethyl-3-methylpyrimido[4,5-b]quinoline-2,4(3H,10H)-dione については、安全上の特段の問題は無く、医薬品に該当しないと判断して差し支えないと考察した。一方、ヒドロキシカルボデナフィルについては、ED治療薬類似物質であり、その構造からシルデナフィル様の作用を期待して合成された物質と推測され、その構造から容易にPhosphodiesterase 5阻害活性を持つことが予測され、実際に、シルデナフィルと同様にPhosphodiesterase 5阻害活性を有することが報告されている。従って、本物質は、処方箋薬であるシルデナフィルに相当する成分であると考えられ、保健衛生上の観点から医薬品成分として規制を行う必要があるものと考察された。

これらの情報は、令和3年6月22日、同11月8日、令和4年2月22日に開催された食薬WGにおける基礎資料とされた。また別に、アロエ・サポナリア、インディアンサルサパリラ、ウツボクサ／カゴソウ、キョウニン種子、アメリカミズアブ等、担当部局からの問い合わせに、科学的見地から対応した。

C-2. グレーズーンの植物体に関する研究

「イヌホウズキの化学成分に関する研究」では、イヌホウズキより単離された化合物について、核磁気共鳴スペクトルを中心とする機器分析により、(6*S*,9*R*)roseoside, 1-*O*-palmitoyl 6-*O*- α -D-galactopyranosyl- β -D-galactopyranos-yl glycerol, tigogenin 3-*O*- β -D-glucopyranosyl(1 $\rightarrow$ 4)- β -D-galactopyranoside, 5 α -pregn-16-en-3 β -ol-20-one 3-*O*- β -D-glucopyranosyl(1 $\rightarrow$ 2)-*O*-[β -D-xylopyranosyl(1 $\rightarrow$ 3)]-*O*- β -D-glucopyranosyl(1 $\rightarrow$ 4)-*O*- β -D-galactopyranoside と同定された。今回の検討では、ソラニンの単離には至らなかったが、確実に含まれているという情報は存在するため、引き続き検討が必要と考察された。

「市販シンキンソウ関連製品におけるアルカロイド類の定性分析」において、シンキンソウ含有健康食品2検体及びシンキンソウ・セキショウシ4検体の計6検体のGC-MS及びUHPLC-HRMS分析によるアルカロイド類定性分析を行った。同じヒカゲノカズラを基原植物とするシンキンソウとセキショウシはどちらの検体からもアルカロイド類が検出されたが、使用部位の違いにより、アルカロイド類の含有パターンが異なると考えられた。一方、本分析法ではシンキンソウ含有健康食品のうち1検体からはアルカロイド類が検出されなかった。使用されている原料が表記と異なっている可能性も踏まえ、今後検討していく必要があると考察された。

「インドールアルカロイド定量法に関する研究」では、10種類のインドールアルカロイドのUPLC-MS/MS分析により得たMSクロマトグラムと検量線から判断して、分離、濃度相関ともに良好で、実試料を用いた定量に使用し得る定量分析法が確立された。

C-3 諸外国における食薬区分制度に関する研究

「諸外国における食薬区分制度に関する研究」では、医薬品と食品の境界領域に関する、

我が国の食薬区分制度に相当する諸外国の法的枠組みについて、EU、カナダ及びオーストラリアでの実情を調査した。

EU では、医薬品と食品の境界領域に関して、医薬品では「ハーブ医薬品 (herbal medicinal products)、食品では新規食品 (novel food)、フードサプリメント (food supplement)、ビタミン・ミネラル等の強化食品 (addition of vitamins and minerals) の制度がある。ハーブ医薬品は、2004 年 3 月 31 日、伝統的ハーブ医薬品に関する指令 (Directive 2004/24/EC) によって、ヒト用医薬品に関する Directive 2001/83/EC の Article 1 の 30 に規定され、有効成分 (active ingredients) として 1 つ以上のハーブ素材やハーブ調製品を含む、あるいはそれらの混合物を含む全ての医薬品と定義されている。ハーブ医薬品には、伝統的ハーブ医薬品 (Traditional herbal medicinal product) [30 年以上の使用歴があり、しかも EU 域内で 15 年以上使用されている。]、ハーブ素材 (Herbal substance) [植物の全体、植物の一部 (断片 fragmented, 切片 cut plants, 部位 plant parts)、藻類、菌類、地衣類。未加工で通常は乾燥品であるが、時には生鮮品のものもある。特別な処理をしていない浸出液も該当する。] 及び、ハーブ調製品 (Herbal preparation) [ハーブ素材を抽出、蒸留、分離、精製、濃縮、発酵などの処理を行うことにより得られるもの。これには、粉碎物、粉末、チンキ、抽出物、エッセンシャルオイル、搾汁、加工浸出物を含む。]がある。ハーブ医薬品は EMA と加盟国当局が所管しており、その特殊性から EMA にはハーブ医薬品委員会 (Committee for Herbal Medicinal Products) が設置され、医療目的の利用と安全性に関する評価やモノグラフの作成などを担当している。EMA が作成したモノグラフは Community herbal monograph として知られている。ハーブ医薬品の承認手続きは基本的には一般的な医薬品に準ずる。ただし、ハーブ医薬品ではその医薬品としての使用歴に応

じて手続きが簡素化される点が異なっている。

EU においても、ヒトが経口的に摂取する製品に、ある植物やその成分を用いる場合、それが医薬品 (特にハーブ医薬品) に該当しなければ食品として規制される可能性が高い。その際、これまでに EU 内外において食品としての使用歴 (食経験) がない、あっても長期的ではないといった場合には、一般食品ではなく「新規食品」として規制される。その他、通常の食事を補完する目的で栄養素や原料の濃縮物を単独又は組み合わせてカプセル等に製造した場合は「フードサプリメント」として、食品の機能性強化のために添加した場合には「強化食品」や「成分を豊富に含む食品」として規制される。EU では、1997 年 1 月 27 日に Regulation (EC) No 258/97 のもと「新規食品」の制度が規定された。この制度は、1997 年 5 月 15 日より前に EU 域内で相当量 (significant degree) の食経験がないものを新規の食品として扱い、フードサプリメントの原料に利用する場合も含めて EU 域内で食品として販売するには事前の認可取得を求めている。施行から数年が経ち、その間に技術の向上によって新しい食品の開発や利用が拡大したこと、また手続きの簡略化が必要になったことから、当該規則は改正され、現在は 2015 年 11 月 25 日に採択、2018 年 1 月 1 日に発効した Regulation (EU) No2015/2283 が有効規則として適用されている。

一方、EU では通常の食事を補完する食品として「フードサプリメント (Food supplement)」が Directive EC/46/2002 のもと、通常の食事を補完するもので、栄養素を、又は栄養学的・生理学的機能を有するその他の物質の濃縮物を、単独又は組み合わせて、以下の形状で一定量を食する食品であると定義されている。

フードサプリメントの形状：カプセル、トローチ、錠剤、丸剤及びその他の類似形状、小袋入り粉末、液体アンプル、液体滴下ボトル、並びに液体・粉末を少量単位で摂取できるようにしたもの

さらに、EUにおいて、食品の機能（栄養や生理学的影響）を強化するために添加されるビタミン、ミネラル、その他の物質を Regulation No 1925/2006, その改正版 Regulation No 108/2008 のもと規制している。それらは、一般的には、添加された成分を豊富に含む (enrich), 強化する (fortify) という言い方がされている。

カナダでは、我が国の食薬区分リストに関連が深いと考えられるものとして、医薬品の「ナチュラルヘルス製品 (natural health products)」の制度がある。また食品に分類される場合、もし食経験が少なければ EU と同じように「新規食品 (novel good)」に該当し、特別に規制される可能性がある。カナダにおいて、ビタミン及びミネラル類、ハーブレメディ、ホメオパシー薬、伝統中国薬のような伝統薬（伝統的医薬品）、プロバイオティクス及びアミノ酸や必須アミノ酸のような他の製品が「ナチュラルヘルス製品」として規制されている。また、カナダでは、食品とナチュラルヘルス製品のどちらに該当するのか明確でない製品のことを「食品-NHP 境界製品 (food-NHP interface product)」と呼び、1) 製品組成 (Product composition), 2) 製品表示 (Product representation), 3) 製品形態 (Product format), 4) 一般の認識と使用歴 (Public perception and history of use) を考慮してどちらであるか判断されている。

さらに、カナダにおいて、食品に分類される可能性が高く、それらに食品としての使用歴（食経験）がないものは、EU と同様に「新規食品」と見なされる。新規食品は Food and Drug Regulations の Division 28 のもと規定され、カナダ保健省が所管している。

オーストラリアでは、我が国の食薬区分リストに関連が深いと考えられるものとして、医薬品の「補完医薬品 (complementary medicines)」の制度がある。また食品に分類されるもののうち、食経験の少ないものについては、EU やカナダと同様に「新規食品 (novel good)」に該当し、

特別に規制される可能性がある。

オーストラリアでは、植物やハーブ素材などを成分として含み何らかの効用を望む製品は「補完医薬品」として規制されている。補完医薬品は、Therapeutic Goods Regulations 1990 の Schedule 14 (Designated active ingredients) に記載されている、それぞれが明確に確立された固有性 (identity) と伝統的な使用歴のある、1 つ又は複数の指定された有効成分で、完全に、あるいは主に構成されている医療用品、と定義されるものである。

オーストラリアでは、食品と医薬品との間に存在するある種の規制上の重複は「食品と医薬品の境界 (food-medicine interface)」と呼ばれ、食品と医薬品のどちらに該当するのか判断が必要となときに参考となるツールを TGA が公開している。ある植物やその成分をヒトが経口的に摂取する製品に使用しようとした場合に、それが医療用品（特に補完医薬品）に該当しない場合には食品として規制される可能性が高い。その際、オーストラリアにおいて長年の食品としての使用歴（食経験）がある場合は一般食品として扱われるが、そうでない場合は EU やカナダと同様に「新規食品」として規制される。ただし、オーストラリアでは、EU のような新規食品としての該当性を判断するための明確な時間的な規準はない。その代わりに、FSANZ に助言を行う新規食品に関する諮問委員会 (Advisory Committee on Novel Foods) が、新規食品の定義に基づき該当性を判断するのに用いるガイダンスツールを公開している。

オーストラリア TGA が作成した食品と医薬品の境界ガイダンスツールによると、Therapeutic Goods Act の規制対象（医療用品/医療用途）に該当するのかどうかで境界が判断されているため、補完医薬品の定義を踏まえると、我が国の専医リストと非医リストに掲載された原材料は、オーストラリアでは補完医薬品に該当する可能性が高いものと推測される。

C-4 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) シンキンソウ」では、シンキンソウの成分本質及び含有成分について調査を行った。シンキンソウ (伸筋草) は、別名：ヒカゲノカズラ (日陰蔓) とも呼ばれ、学名は、*Lycopodium clavatum* Linne 又は、*Lycopodium clavatum* L. var. *nipponicum* Nakai である。シンキンソウの含有成分として、多数のリコポジンアルカロイドが報告されており、このうち、主要なアルカロイドとして、lycopodine が挙げられ、その含量はシンキンソウ全草に対して 0.1%~0.4% と報告されている。シンキンソウは、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、利尿作用、鎮痙作用が報告されている。シンキンソウの含有成分については、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い。国内外でシンキンソウに食経験はないが、国内では、シンキンソウのエキスがサプリメントとして流通している。また、海外においても同様に、サプリメントやホメオパシー製品としての流通実態がある。シンキンソウ自体の急性毒性データの報告は無い。シンキンソウの含有成分について、その LD50 値から、lycopodine は劇薬相当と考えられ、また、投与後の挙動として、lycopodine は痙攣、lycoctonine は運動失調が観察されていることから、いずれも中枢神経作用を有するものと考えられた。

「成分本質 (原材料) の分類変更に関する調査 (2) イボツヅラフジ」では、イボツヅラフジの成分本質及び含有成分について調査を行った。イボツヅラフジは、ツヅラフジ科 (*Menispermaceae*) ティノスポラ属の植物で、学名は、*Tinospora crispa* (Linne) Hook. f. et Thoms. である。東南アジアでは、Borapet” (タイ)、“Patawali” など (マレーシア)、“Brotawali” など (インドネシア) と呼ばれている。イボツヅラフジの含有成分として、borapetol 類、tinocrispol A、tinotufolin 類

などのジテルペン類、Borapetoside 類などのジテルペン配糖体、apigenin などのフラボン類、さらに higenamine, magnoflorine, palmatine, columbamine, jatrorrhizine 等のアルカロイドなどが報告されている。イボツヅラフジは、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、イボツヅラフジの茎は解熱、利尿、強壮、解毒、消炎薬として用いられる。イボツヅラフジの含有成分である beriberine が国内においてベルベリン塩化物水和物、タンニン酸ベルベリン、ベルベリン塩化物水和物・ゲンノショウコエキスが止瀉剤として、ベルベリン硫酸塩水和物が整腸剤として医薬品承認されている。イボツヅラフジに食経験はないものの、国内では、イボツヅラフジ含有サプリメントが流通し、海外においても同様に、サプリメントとしての流通実態がある。また、海外では、同じツヅラフジ科の植物であるチノスポラ・コルディフォリア (*Tinospora cordifolia*) (全草：専医) との誤食を含め、イボツヅラフジの摂取による肝機能障害の健康被害が複数報告されている。イボツヅラフジの毒性としては、エタノールエキス (9.26 g/kg BW/day) の 6 か月慢性毒性試験において、ラットの肝毒性及び腎毒性の発現が報告され、また、エタノールエキス (100 mg 及び 200 mg/kg BW/day) を 8 週間経口投与した結果、ラットのチオアセトアミド誘発肝毒性の増強が報告されている。イボツヅラフジの含有成分について、その LD50 値から、higenamine, magnoflorine, palmatine は劇薬相当と考えられた。

「成分本質 (原材料) の分類変更に関する調査 (3) ノゲイトウ」では、ノゲイトウの成分本質及び含有成分について調査を行った。ノゲイトウ (野鶏頭) は、別名セイショウ (青箱) とも呼ばれ、ヒユ科 (*Amaranthaceae*) ケイトウ属の植物で、学名は、*Celosia argentea* L. である。ノゲイトウの含有成分として、Celogentin A~K, Celogenamide A, Moroidin 等のインドー

ルを有する環状ペプチド類や, Celosin A~L, Celosin I, Celosin II等の多くのトリテルペン配糖体などが報告されている。ノゲイトウは、海外において医薬品としての承認実態があり、海外では、その種子は中国薬典や香港中薬材標準に *Celosiae semen* (青葙子 (セイショウシ)) として収載されている。また、中国薬典では、*Celosiae semen* (青葙子 (セイショウシ)) を配合する処方として4処方 (石斛夜光丸, 琥珀还睛丸, 障眼明片, 障翳散) が収載されている。ノゲイトウの含有成分については、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い。国内において、ノゲイトウに食経験はないが、セイショウシとして、食品原料として販売されている。海外においては、インドやアフリカでは料理や食用油として使用されており、また米国では種子のエキスがサプリメントとして流通している。ノゲイトウの急性毒性を調査した結果、全草の LD50 は 26.1 mg/kg (i. p. mice) であり、劇薬相当であった。ノゲイトウの含有成分について、in vitro 試験ではあるが、環状ペプチドである Celogentin C は、抗がん剤であるビンブラスチンを上回るチューブリン重合阻害活性を有することが報告されている。

「成分本質 (原材料) の分類変更に関する調査 (4) ヒメツルニチニチソウ」では、ヒメツルニチニチソウの成分本質及び含有成分について調査を行った。ヒメツルニチニチソウは、キョウチクトウ科 (*Apocynaceae*) の植物で、学名は、*Vinca minor* L. である。別名、ペリーウィンクル (Periwinkle) とも呼ばれている。ヒメツルニチニチソウの含有成分として、vincamine, strictamine, eburnamonine, vincine, reserpine など医薬品成分を含む 50 種類以上のアルカロイドが報告されている。ヒメツルニチニチソウは、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、ヨーロッパの配合薬草茶 *Herba Vincae* の原料植物で、頭痛、記

憶障害等に用いられる。ヒメツルニチニチソウの含有成分のうち、reserpine は血圧降下薬とし国内で医薬品としての承認実態がある。ヒメツルニチニチソウに食経験はないが、国内では、物忘れや記憶力の改善などを謡ったヒメツルニチニチソウ (ビンカマイナー) エキス含有健康食品が流通しており、海外においても同様に、サプリメントとしての流通実態がある。ヒメツルニチニチソウの毒性としては、エキスの LD50 は、1400 mg/kg (mouse, i. p.) であった。ヒメツルニチニチソウの含有成分について、その LD50 値から、総アルカロイドとして劇薬相当、vincamine, eburnamonine (vinburnine, vincamone) は劇薬相当であり、reserpine は毒薬相当と考えられた。

「ツルニチニチソウ (*Vinca major*) のアルカロイド成分に関する調査研究」では、ツルニチニチソウ (英名 perwinkle, 学名 *Vinca major* L.) について、主に含有成分に関する調査を行った。ツルニチニチソウは Vincamine をはじめとする多くのアルカロイド成分の単離報告があった。ツルニチニチソウは、国内、国外いずれにおいても医薬品としての承認実態は確認されなかった。民間薬としては、欧州で降圧、催吐薬として使用されるとの情報があつた。ツルニチニチソウに含有される Vincamine は、我が国において、過去に医療用医薬品 (脳循環改善薬) として脳梗塞および脳出血の後遺症に伴う慢性脳循環障害によるめまい、頭重、頭痛の改善などの目的に用いられていたが、2001 年以降は流通していない。一方、欧州薬局方 (Ed. 10.0) には現在でも収載されている。ツルニチニチソウに関して、国内で食品としての流通は認められなかった。海外では、ツルニチニチソウを含むサプリメントの流通実態が確認された。ツルニチニチソウ由来アルカロイド画分の LD50 より、劇薬相当の強い毒性が確認されている。ツルニチニチソウの含有成分として、その LD50 より、Vincamine は劇薬相当と考えられた。ツルニチニチソウは、vincristine,

vinblastine を産生するニチニチソウ (*Catharanthus roseus*) や, reserpine, ajmaline を産生するインドジャボク (*Rauwolfia serpentina*) よりも, vincamine を産生するヒメツルニチニチソウ (*Vinca minor*) と類似のアルカロイド生合成経路を有すると推定された。

D. 結論

新規に「専ら医薬品」であるかどうか判断が求められた品目について、医薬食品局監視指導・麻薬対策課長が招集する「医薬品の成分本質に関するワーキンググループ」のための調査を遂行するとともに、既存の専ら医薬品リスト並びに、非医薬品リストの様々な項目について、同課の依頼に基づき検討を行った。

なお、本研究の成果は、厚生労働省において食薬区分の見直しを検討するための厚生労働行政上重要な基礎資料となるものであり、平成13年3月27日付医薬発第243号厚生労働省医薬局長通知で、「リストについては、科学的な検証に基づき定期的に見直しを行うこととし、概ね一年程度の期間毎に追加、訂正、削除等を行うこととする」とした、現行の「専ら医薬品として使用される成分本質（原材料）リスト」の見直し作業に貢献するものである。

イヌホウズキの成分検討において、ナス科特有の成分であるステロイドアルカロイド solanine の単離には至らず、引き続き検討が必要と思われた。

また、本研究で行った分析では、市販のシンキンソウ関連製品に Lycopodine をはじめとするアルカロイド類の含有が認められた。

さらに、10化合物のインドールアルカロイドを対象とした LC/MS/MS による定量法を確立した。

また、我が国の専医リストと非医リストに記載された成分本質（原材料）が、EU、カナダ、オーストラリア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、それら原材料の特性を考慮すると、EU ではハーブ医薬品、カナダではナチュラルヘルス製品、オーストラリアでは補完医薬品として「医薬品」に該当するものも多いと推測された。ただし、当然ながら一概に判断することはできず、医薬品として承認されているか否かを個別に確認する必要があるものと考えられた。一方、医薬品に該当しない場合には食品に分類されるが、特に食品として利用された長い歴史（食経験）がなければ、いずれの国でも「新規食品」の規制対象となる可能性が高かった。ただし、中には医薬品と食品の両方に用いられているものもあり、そのようなグレーゾーンに入るものの扱いを正確に把握するのは難しく、その点は我が国の食薬区分の判断の難しさに似ていた。

さらに、令和3年時点において非医リストに分類されているシンキンソウ、イボツツラフジ、ノゲイトウ、ヒメツルニチニチソウについて、既報の薬理作用や毒性情報などを調査し、現在の非医リストから専ら医リストへの移行の可能性について検討した。

また、専ら医リストに記載されているニチニチソウ及びヒメツルニチニチソウの近縁植物であるツルニチニチソウについて、含有成分や薬理作用、毒性情報などを調査した。植物二次代謝生合成経路から、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が、成分情報が不足しているため、今後、実試料を用いたアルカロイド分析が必要と考えられた。

E. 研究発表

論文発表等

- 1) Yokoo H, Yamamoto E, Masada S, Uchiyama N, Tsuji G, Hakamatsuka T, Demizu Y, Izutsu K, Goda Y: N-Nitrosodimethylamine (NDMA) Formation from Ranitidine Impurities: Possible

Root Causes for the Presence of NDMA in Ranitidine Hydrochloride. Chem. Pharm. Bull. 2021; 69(9): 872-876.

- 2) Tanaka S, Uchiyama N, Goda T, Iida T, Horie S, Masada S, Arai R, Yamamoto E, Hakamatsuka T, Okuda H, Goda Y: A simple and rapid method to simultaneously analyze ciclesonide and its impurities in a ciclesonide metered-dose inhaler using on-line supercritical fluid extraction/supercritical fluid chromatography/quadrupole time-of-flight mass spectrometry., J Pharm. Biomed. Anal. 2021; 204: 114253.

Discriminant analysis of senna and related species using UHPLC-MS metabolomics. 31st International Symposium on Pharmaceutical and Biomedical Analysis (2021.8.29-9.1, Web)

F. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし

学会発表等

- 1) Tsujimoto T, Maruyama T, Tokumoto H, Anjiki N, Hayashi S, Miyake K, Kawahara N, Ozeki Y, Hakamatsuka T, Uchiyama N: