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