

（総合）分担研究報告書

食薬区分リストの整備に関する研究，グレーゾーンの植物体に関する研究

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

食薬区分リストの整備に関する研究については、従前の我々の研究において、食品衛生法改正に係る指定成分制度設立時に実施された指定成分候補の選定作業において、「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）より「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）への移行が適当と結論された品目が複数挙げられた。このうち、①シンキンソウ（ヒカゲノカズラ）、②イボツヅラフジ、③ノゲイトウ（セイショウ）、④ヒメツルニチニチソウ、⑤ハクトウスギ、⑥コウトウスギ、⑦ウンナンコウトウスギについて、成分情報、安全性情報の収集を進め、食薬区分上の扱いの変更の必要性について検討した。まとめた結果については、医薬品の成分本質に関するワーキンググループ（食薬WG）で議論を行う際の参考資料とされた。また、グレーゾーンの植物体に関する研究として、シンキンソウについて市販品の流通実態調査及び成分分析を行った。

①シンキンソウの含有成分として報告のあった 49 化合物中 32 化合物がアルカロイド（含窒素化合物）であった。さらに、含有成分の急性毒性を調査した結果、lycopodine は劇薬相当（LD50: 27.6 mg/kg (mouse, i.v.)) であった。また、lycopodine 及び lycocotnine は、痙攣や運動失調などの中枢神経作用が観察されていた。また、市販のシンキンソウ関連 6 製品について調査するとともに、アルカロイド類の GC-MS 及び UHPLC-HRMS 分析の結果から、シンキンソウ及びセキショウシ 4 検体では全ての検体で Lycopodine 等と推定されるアルカロイド類が検出された。また、シンキンソウ含有健康食品 2 検体のうち 1 検体で同様に Lycopodine 等と推定されるアルカロイド類が検出された。従って、シンキンソウは、「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」に該当すると考えられた。以上の調査結果から、シンキンソウは、「非医リスト」から「専ら医リスト」に移行することが妥当であると考えられた。

②イボツヅラフジの含有成分として、tinocrispol A, tinotufolin F 等のジテルペン類や, higenamine, magnoflorine, palmatine, columbamine, jatrorrhizine 等のアルカロイド（含窒素化合物）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、higenamine, magnoflorine, palmatine は劇薬相当であった。従って、イボツヅラフジは、「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」に該当すると考えられた。また、海外での本品摂取による健康被害の報告も考慮し、イボツヅラフジは、「非医リスト」から「専ら医リスト」に移行することが妥当であると考えられた。

③ノゲイトウの含有成分として、Celogentin C 等の環状ペプチド類や、Celosin A～L 等の多くのトリ

テルペン配糖体などが報告されている。さらに、本植物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。従って、ノゲイトウは、植物自体が、「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」に該当すると考えられた。以上の調査結果から、ノゲイトウは、「非医リスト」から「専ら医リスト」に移行することが妥当であると考えられた。

④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多くのアルカロイド(含窒素化合物)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、総アルカロイドとして劇薬相当、vincamine, eburnamonine (vinburnine, vincamone)は劇薬相当、reserpine は毒薬相当であった。また、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。従って、ヒメツルニチニチソウは、「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。以上の調査結果から、ヒメツルニチニチソウは、「非医リスト」から「専ら医リスト」に移行することが妥当であると考えられた。

本調査結果等を踏まえ、食薬 WG において審議され、①シンキンソウ (ヒカゲノカズラ)、②イボツツラフジ、③ノゲイトウ (セイショウ)、④ヒメツルニチニチソウは、令和 4 年 2 月 25 日、「専ら医リスト」へと移行された(薬生監麻発 0225 第 1 号)。

⑤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、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)。

⑥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、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).

⑦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、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)。

A. 研究目的

従前の我々の研究において、食品衛生法改正に係る指定成分制度設立時に実施された指定成分候補の選定作業において、「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)より「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)への移行が適当と結論された品目として、センソウトウ、イボツヅラフジ、シンキンソウ(ヒカゲノカズラ)、ノゲイトウ(セイショウ)、ヒメツルニチニチソウ、ハクトウスギ、コウトウスギ、ウンナンコウトウスギが挙げられた。この状況を鑑み、現在非医リストに分類されているこれらの品目について、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するため、本調査を行った。また、シンキンソウ(ヒカゲノカズラ)については、市販品について流通実態調査及び成分分析を行った。

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

C. 研究結果

調査結果については、前述の要旨及び令和3年度及び令和4年度の報告書に記載の通りである。

【令和3年度報告書】

- ・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

- ・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
- ・成分本質（原材料）の分類変更に関する調査
(3) ノゲイトウ
- ・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
- ・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

【令和4年度報告書】

- ・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
- ・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
- ・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

D. 考察

①シンキンソウには多くのアルカロイドが含まれており、成分の急性毒性を調査した結果、*lycopodine* は劇薬相当であった。また、*lycopodine* は痙攣、*lycoctonine* は運動失調など中枢神経作用が観察されていた。

「専ら医薬品として使用される成分本質（原材料）リスト」の考え方として、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）とある。前述の含有成分（*lycopodine*）の急性毒性データから、シンキンソウは、「毒劇薬指定成分に相当する成分を含む物」に該当すると考えられた。従って、シンキンソウは、専ら医薬品に移行することが妥当であると考えられた。

②イボツヅラフジには複数のアルカロイドが含まれており、成分の急性毒性を調査した結果、*higenamine*, *magnoflorine*, *palmatine* の3成分は劇薬相当であった。「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、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）とある。前述の含有成分（*higenamine*, *magnoflorine*, *palmatine*）の急性毒性データから、イボツヅラフジは、「毒劇薬指定成分に相当する成分を含む物」に該当すると考えられた。また、海外での本品摂取による健康被害も複数報告されていることから、イボツヅラフジは、「非医リスト」から「専ら医リスト」に移行することが妥当であると考えられた。

③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。「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、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）とある。前述の急性毒性データから、ノゲイトウは、その植物自体が「毒劇薬指定成分に相当する成分を含む物」に該当すると考えられた。従って、ノゲイトウは、「非医リスト」から「専ら医リスト」に移行することが妥当であると考えられた。

④ヒメツルニチニチソウには複数のアルカロイドが含まれており、急性毒性を調査した結果、総アルカロイドとして劇薬相当、*vincamine*, *eburnamonine* (*vinburnine*, *vincamone*) は劇薬相当、*reserpine* は毒薬相当であった。また、*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。「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

規制する必要性がある物とある。前述の含有成分等の急性毒性データから、ヒメツルニチニチソウは、「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。従って、ヒメツルニチニチソウは、「非医リスト」から「専ら医リスト」に移行することが妥当であると考えられた。

⑤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性がある物とある。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。

⑥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性がある物とある。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。

⑦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性がある物とある。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

①シンキンソウには多くのアルカロイドが含まれており、成分の急性毒性を調査した結果、**lycopodine** は劇薬相当であった。また、**lycopodine** は痙攣、**lycoctonine** は運動失調など中枢神経作用が観察されていた。従って、シンキ

ンソウは、「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」に該当すると考えられた。以上の調査結果から、シンキンソウは、「非医リスト」から「専ら医リスト」に移行することが妥当であると考えられた。②イボツヅラフジには複数のアルカロイドが含まれており、成分の急性毒性を調査した結果、higenamine, magnoflorine, palmatine の 3 成分は劇薬相当であった。また、海外でのイボツヅラフジ摂取による健康被害も複数報告されている。以上の調査結果から、イボツヅラフジは、「非医リスト」から「専ら医リスト」に移行することが妥当であると考えられた。③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。以上の調査結果から、ノゲイトウは、「非医リスト」から「専ら医リスト」に移行することが妥当であると考えられた。④ヒメツルニチニチソウには vincamine, strictamine, eburnamonine, vincine, reserpine など医薬品成分を含む多くのアルカロイド(含窒素化合物)が含まれており、急性毒性を調査した結果、総アルカロイドとして劇薬相当、vincamine, eburnamonine (vinburnine, vincamone) は劇薬相当、reserpine は毒薬相当であった。また、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。従って、ヒメツルニチニチソウは、「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。

本調査結果等を踏まえ、①シンキンソウ（ヒカゲノカズラ）、②イボツヅラフジ、③ノゲイトウ（セイショウ）、④ヒメツルニチニチソウは、令和 4 年 2 月 25 日、「専ら医リスト」へと移行された(薬生監麻発 0225 第1号)。

⑤*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)。

⑥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)。

⑦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)。

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

