

「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

分担研究報告書

食薬区分の判断に関する検討

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

研究分担者 登田 美桜 国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部長

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1品目及び化学物質3品目の本質について文献調査等を行った。その結果4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・考察とともに報告する。

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る。無承認無許可医薬品か否かの判断は、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、本研究はとくに成分本質（原材料）により無条件に「専ら医薬品」と判断されるべきものについて調査・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」（以下、専ら医リスト）及び「医薬品的効果効能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」（以下、非医リスト）は、新たに発出された令和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「食薬区分における成分本質（原材料）の取扱いの例示」（以下、例示通知）の別添として付されることとなった。例示通知の最新改正は、令和7年3月28日医薬監麻発0328第2号、厚生労働省医薬局・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」（以下、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（類似化合物を含む）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 (第十八改正)
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, Jeffrey 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 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 及び 2 を優先した。次いで、和漢薬と考えられるものについては、医薬品の範囲に関する基準別添 1 で参考文献に指定されている、文献 3 及び 4 での記載を優先したうえで、文献 10~16 等の記載内容等も考慮し、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やハーブについては、同様に別添 1 で記載のある文献 5~8 における記載を優先的に考慮し、他文献もふまえて最も相応しいと考えられるものを選択した。さらに、南米原産の植物 (生薬及びハーブ) については、主に文献 9 の記載を参考にした。他方、英名については主に文献 5 及び 6 を参考とした。なお、日本薬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として取り扱われるため、原則より情報が多い漢字で記載することとした。

③は、文献 1、2、5、The United States

Pharmacopoeia (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) 及び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、日本で医薬品や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、「使用実態あり」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ありとはみなさなかった。

④は、②の基原植物の学名や英名を、化学物質毒性データベース Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (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及び⑦は、学名で Chemical Abstracts (CA) 検索した要旨及び原著論文を参考にするとともに、文献 7、10、Phytochemical Dictionary (Jeffrey B. Harborne FRS, Herbert Baxter, Gerard P. Moss) 等を参考にした。

⑨は、①~⑧以外の情報について、インターネットのもの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 1 件及び化学物質等 3 件の調査依頼があった。

・天然物：ホーリーバジル

・化学物質等：L-トレオン酸マグネシウム水和物、5-アミノレブリン酸リン酸塩、プトレシン

L-トレオン酸マグネシウム水和物

L-トレオン酸マグネシウムは、トレオン酸とマグネシウムの複合体 (キレート) で、生体への吸収率が高いマグネシウムの一形態と考えるこ

とができるようである。したがって、L-トレオン酸マグネシウムというひとつの化合物として考えるよりは、L-トレオン酸とマグネシウムの2つに分けて考えた方がよさそうである。

L-トレオン酸は、食品製造中におけるアスコルビン酸の分解産物であって、また、生体内の内因性化合物であるということなどからも、安全性は十分に高いと推定される。さらに、L-トレオン酸は、L-トレオン酸カルシウムとしても利用されており、欧州では2008年にL-トレオン酸カルシウム及びこれにアスコルビン酸が加わったものについての科学的意見書が出されているが、いずれについても安全性に問題があるとは書かれていない。またこれらの情報発信から10年以上が経過しているが、深刻な健康被害があったとの情報は見つかっていない。

急性慢性毒性データ集であるRTECSに毒性データは掲載されていないようである。また、L-トレオン酸マグネシウム水和物の製品ではあるが、それがGRASになっている。

いずれも、摂取した場合に生体に影響を及ぼす機能性成分としてはマグネシウムのほうであると考えられる。大過剰に摂取した場合には、マグネシウムによる下痢が発生すると考えられるが、GRAS Noticeによれば、50%の動物で下痢が起こるマグネシウム塩を含む化合物の摂取量について比較すると、L-トレオン酸マグネシウムは塩化マグネシウム等ほかのマグネシウム類と比べ、下痢が起きにくいというデータが示されている。これは、安全性を示すデータになるわけではないが、危険性が高いものではないという傍証にはなるデータかと思われる。

総合すると、L-トレオン酸マグネシウムは、生体内にも見出されるトレオン酸とマグネシウム(金属元素)が組み合わさったもので、特に危険性が高いとは判断されない。大過剰に摂取した場合の安全性については、マグネシウムによる下痢等が予想されるものの、そのような状況が発生することが頻繁に発生するとは考えにくく、通常の範囲では安全性に特に問題はないと推定される。

5-アミノレブリン酸リン酸塩

本化合物はすでに非医薬品としてリストに記載されている化合物である。ただし、部位等として「光合成細菌(ロドバクター・セファロイデス)の生成したもの」とされており、それ以外については未記載である。今般の成分本質は、その由来が異なるものであり、*Corynebacterium glutamicum*を用いて製造したものである。

5-アミノレブリン酸としては、動物性食品、植物性食品、発酵食品等さまざまな食品中に見いだされる化合物であること、国内でも、由来は異なるが、5-アミノレブリン酸リン酸塩を含むサプリメント類等が販売されていること、また、米国ではNew Dietary Ingredientsとして登録があり、サプリメント類が販売されていることなどから、食経験はあると判断できそうである。

また、製造に使われる*Corynebacterium glutamicum*は食品工業においてアミノ酸など有用物質の製造に長年使用されており、健康被害など問題となる事象は確認されていない。

なお、由来の異なる5-アミノレブリン酸リン酸塩を「非医」とする判断がなされた際(平成24年度第1回WG)、塩違いの5-アミノレブリン酸リン酸塩が医薬品としての使用実態があることについては、「その使用方法は、がん細胞に集積しやすい性質からがん部位の診断として、また、光増感剤として活性酸素によるがん細胞の攻撃を補助する目的のものであり、本品自体が直接的な薬効を持つものではない」とされている。

総合すると、由来(生産菌)の異なる5-アミノレブリン酸リン酸塩が既に「非医」リストに掲載されており、生産菌の違いによる懸念すべき点はないと考えられることから、同様に非医と判断してよいのではないかと。

プトレシン

プトレシンは、一般的に食品中にも存在する成分本質であり、単純な構造で、たんぱく質を含むものの中には微量存在している、という意味では、珍しい危険な成分ではない。天然条件下でこの分子ばかりが集積するような状況になることもない。従って、危険な状況にはなりにくい。しかし、人工的に製造すると、この分子ばかりを集めた状態ができてしまうので、経口摂取する

と尿毒症になりやすく、皮膚につくと浸食性のやけどになり、目に入ると強刺激となる。したがって危険物として取り扱う必要がある。

また、非常に薄い濃度で揮散させて、果実の害虫であるハエを誘引する、農薬として利用されているという側面がある。

しかし、国内外で医薬品としての使用実態がなく、毒性についても「判断基準」に照らし専ら医薬品に相当すると考えられる情報がないことから総合的に判断して、これを専ら医薬品と判断すべきとする状況ではないと考えられる。

ホーリーバジル

調査依頼資料として提出された論文で使われていた学名が2つある。調べてみると、World Flora Online によれば、当該成分本質は、*Ocimum tenuiflorum* L. に相当し、*O. sanctum* をはじめとする複数の種とその変種 (var.) はいずれも、*O. tenuiflorum* L. のシノニムとされている。従って、本成分本質の学名は *O. tenuiflorum* L. がよいと思われる。

また、*O. tenuiflorum* L. に対応する和名については、Y リストで調べると「カミメボウキ」が正式和名として適切である。ホーリーバジルは別名で、当該成分本質の名称はカミメボウキとすべきである。

当該成分本質は、使用部位である葉に精油を含む（花穂や茎にも精油は含まれる）。その精油成分にはオイゲノール等のフェニルプロパノイド系、またカリオフィレンなどのセスキテルペン系の化合物が含まれる。オイゲノール等の成分は、高濃度で皮膚等に触れたりすると危険な成分であり（精油成分は一般的に高濃度で細胞障害性があるので、特にオイゲノールだけが危険というわけでもないが、それでもオイゲノールは侵襲性が高い化合物である。またオイゲノールは歯科分野ではユージノールと呼ばれ、広く局所麻酔薬として使われている。）当該成分本質の安全性や使用形態等を議論する際には、この精油をどのように処理したものであるかによって、評価が異なる可能性が大きい。海外のホーリーバジルに関する文献でも、当該成分本質由来の画分のオイゲノール含量によって、取り扱

いに対する注意喚起の表現を変えている。

他方、水—アルコール系で繰り返し抽出したエキスについては、動物試験で問題になるような毒性は観察されていない。

精油成分だけ抽出したり、精油成分の濃度が高い画分を作ったりした場合に、精油に含まれる成分が原因で安全性に問題が生じる、という現象は、シソ科やキク科等のいわゆるハーブの類全般にあてはまることなので、当該成分本質に含まれるオイゲノールの侵襲性をもって、本品の安全性に問題があるとはいい難いと考えられる。さらに、日本でも流行しているガパオライスなど、すでに当該成分本質を食品として取り扱っている事実もある。

総合的に考えて、ホーリーバジル（カミメボウキ）は、非医薬品と分類してよいと考えられる。

D. 結論

L-トレオン酸マグネシウム水和物：国内外で医薬品としての使用実態がなく、海外では食品としての使用実態があり、生体内にも存在するL-トレオン酸とマグネシウムから構成され、毒性についても特段懸念すべき情報がないことから、「医薬品的効能効果を標ぼうしない限り専ら医薬品と判断しない成分本質」とすることが妥当とされた。

5-アミノレブリン酸リン酸塩：今回調査した *Corynebacterium glutamicum* 由来の5-アミノレブリン酸リン酸塩については、既に由来（生産菌）の異なる5-アミノレブリン酸リン酸塩が「医薬品的効能効果を標ぼうしない限り専ら医薬品と判断しない成分本質」と判断されており、由来の違いについても、懸念すべき点はないことから、本成分本質についても、「医薬品的効能効果を標ぼうしない限り専ら医薬品と判断しない成分本質」とすることが妥当とされた。

プトレシン：国内外で医薬品としての使用実態がなく、一般的に食品中にも存在する成分本質であり、毒性についても「判断基準」に照らし専ら医薬品に相当すると考えられる情報がないことから、「医薬品的効能効果を標榜しない限り専ら医薬品と判断しない成分本質」とすることが妥当とされた。

ホーリーバジル：国内で医薬品としての使用実態がなく、国内外で食経験があり、安全性にも問題があるとは考えられないことから、「医薬品的効能効果を標榜しない限り専ら医薬品と判断しない成分本質」とすることが妥当とされた。

E. 研究発表

1. 誌上発表

該当無し

2. 学会発表

該当無し

F. 知的財産権の出願・登録状況

該当無し

