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

分担研究報告書
食薬区分リストの整備に関する研究―区分判定に資する検討

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　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３品目及び化学物質２品目の本質について文献調査等を行った。その結果５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 6 月 30 日医薬監麻発 0630 第 10 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, 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 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）等で検索しそれら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 3 件及び化学物質等 2 件の調査依頼があった。

・天然物 : 緑藻、コウキクサ、ミジンコウキクサ

・化学物質等 : 6 -メチルニコチン、イソリキリチゲニン

緑藻

名称として「緑藻」は不適切。含まれるものが多すぎる。申請者からの情報詳細をみると、*Chlamydomonas reinhardtii* の特定の選別株を

意識しているようであるので、名称としては、別名のところに申請者が挙げている、「クラミドモナス」など、より具体的な名称にすべきと考えられる。

培養条件により含有物等は変化すると予想されるが、申請者がラットで急性毒性試験を実施した試料であれば、LD50≧2,500 mg/kg ということであり、提出された資料の範囲では、特に安全性に大きな問題があるとは判断されない。

このような培養物についての判断をする際の、その培養条件はどのように規定するのか、また、培養条件とセットで区分判断するのかは定まっていない。既に非医リストに他の培養物（例えばクロレラ、酵母、スピルリナ等）が挙がっていることを考えると培養条件を特定せよとは言えないので、常識的な範囲での培養と考えて判断するということになる。

かつて、化学物質「5-アミノレブリン酸リン酸塩」（非医）を規定する際に、「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」という条件を加えて、化学合成したものは含まれない、ということにしたことはあるが、微生物そのものについて、培養条件等で制限を加えたことはなかったようである。

今回の申請者が資料として示す動物試験を実施した試料と同じもの（同じ株を同じ条件で培養したもの）であれば、医薬品に該当するとは判断されない、と結論してよいのではないか。ただし、緑藻では範囲が広汎すぎて確定しないので、学名を用いてそのものを規定するほうがよいと考えられる。

<u>コウキクサ</u>

□2019 年のワーキングでは、混合物のデータしかなく、コウキクサ単体での判断ができないと結論され、申請者に戻された案件の再審議である。しかし、今回も提出されている安全性データ等は、すべてコウキクサを含む２種以上の水生植物の混合培養物についてのもので、コウキクサ単体のものではない。

□2019 年の時点でコウキクサと一緒に挙げられたミジンコウキクサについては、状況が少し異なっており、ミジンコウキクサのみで製品化されているものがあり、それを用いた評価がある。

□欧米での新開発食品素材の審査では、一般的な成分本質としての審査ではなく、医薬品のように、個々の製品について審査と承認が行われるため、Lemnature™ Complete Nutrition（旧名称 Lentein Complete）という *Lemna minor* L.（コウキクサ） と *Wolffia globosa* (Roxb.) Hartog & Plas（ミジンコウキクサ）の混合培養物について審査している。申請者はその審査のデータや結果等をもとに申請しており、この混合培養物については、マンガンの過剰摂取の懸念点があるとする文献もあるが、それ以外については重大な問題があるとは判断されないと考えられる。しかし、コウキクサ単体での LD50 や NOAEL の数字は出せていない。

□（緑藻と同様に）培養条件で成分組成等は大きく変わるかもしれないが、現時点では議論の対象にはなっていない。

□直接的に、コウキクサという成分本質単体については判断できる資料がないが、海外での食経験はそれなりに蓄積があることもあり、専ら医薬品とは判断されないと考えられる。

<u>ミジンコウキクサ</u>

□申請者による根拠資料は、ミジンコウキクサ（*Wolffia globosa*）だけでつくられた製品についてのものと、前述コウキクサのところでも出てきた、コウキクサとミジンコウキクサの混合培養物で作られた製品のもの、ミジンコウキクサ属（Wolffia 属２種）のもの、コウキクサ属やミジンコウキクサ属など“ダックウィード”と称される両属全般のものとが混在している。

□本成分本質だけで作られた新開発食品についての調査報告だけを使って判断すれば、ミジンコウキクサについての判断が可能と考えられる。

□その場合は、国内外で医薬品としての使用実態も認められないことから、総合的に判断して、非医薬品と考えられる。

□ミジンコウキクサ属の２種（*Wolffia arrhiza* と *Wolffia globosa*）について、外国地域で伝統的食品として使用経験があり（アジアで 25 年間以上）、さらに提出されたデータを併せて考えると、安全性に問題があるとは考えられない、と結論

している資料が提示されている。これは、食経験という観点からは、専ら医薬品とは判断しないということの支持意見と考えられる。
□他の資料では、新開発食品として評価した場合は安全性についての結論は出せない、と報告されている。(ヒトを使った試験の結果が報告されているが、安全性を確認するための設計になっていない、マンガンの過剰摂取の懸念がある等の理由から。)

6-メチルニコチン
□6-メチルニコチンは、電子タバコでニコチンの代わりに添加される合成化合物で、ニコチンよりもニコチン受容体への親和性が高く(約3倍)、電子タバコとして利用する際にはより少量でよいとされる。(そのため、ニトロソアミンの発生が少ないとか、副流煙での受動喫煙の危険性が低いとかいうメリットが謳われている。)
□ラットを用いた急性毒性試験では静脈内投与で 175 μg/kg であるので、毒薬・劇薬指定基準の「静脈内(腹腔内)投与の場合、毒薬が 10mg/kg、劇薬が 100mg/kg 以下の値」の毒薬相当である。従って、専ら医と判断される。
□現在の「専ら医リスト(化学物質等)」には“ニコチン”が挙がっている。同様に、6-メチルニコチンも、専ら医リスト(化学物質等)に列挙すべきと考える。
□ニコチンは、タバコの葉からの抽出物に含まれる天然物を混合物の状態のまま電子タバコに利用することが可能と考えられるが、6-メチルニコチンはタバコ葉には含まれず、化学合成で作られるものなので、電子タバコ等に添加する場合、天然抽出物の混合物としての利用はありえない。専ら医リストに6-メチルニコチンが入った場合、医薬品以外での本成分本質の利用ができなくなる。
□“タバコ”は、専ら医、非医いずれのリストにも挙がっていない。
□諸外国では、ニコチンに対する規制の抜け穴として、6-メチルニコチンを添加した電子タバコが既に販売されているようであるが、本化合物は比較的新しい化合物であり、規制が追い付いていないようである。

イソリキリチゲニン
□申請者が書いてきた名称は「イソリクイリチゲニン」だが、英語名称を字訳優先で変換すると、イソリキリチゲニンになる。したがって、名称をリストに加えることになった際に使う名称は、イソリキリチゲニンが適切と思われる。
□甘草からの抽出物に含まれるイソリキリチゲニンを、単一化合物として申請してきている。イソリキリチゲニンは、有用植物の中では甘草に多く含まれると予想されるが、甘草にだけ見出される化合物というわけではなく、含有量はいろいろに異なるがマメ科植物を中心に幅広く植物中に見いだされる化合物である。
□急性毒性について、マウス(経口)≧3,000 mg/kg、マウス(腹腔)≧1,000 mg/kg であり、安全性に問題があるわけではない。
□イソリキリチゲニンを含む生薬や食品は、従来から日本人の生活の中にあり、摂取されてきた歴史はあるが、単一化合物としての食経験があるとはいえない。しかし、積極的に専ら医薬品とする理由はない。

D. 結論
・6-メチルニコチン
専ら医薬品成分であるニコチンと類似する化学構造を持ち、毒劇薬指定成分に相当することから、「専ら医薬品として使用される成分本質(原材料)」とすることが妥当とされた。
・緑藻
国内外で医薬品としての使用実態がなく、国外で食経験があり、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。
なお、緑藻は指し示す範囲が広いことから、リストには「クラミドモナス ラインハルチー」と記載することが適切とされた。
・コウキクサ
一部の国では民間療法で医薬品として使用されている実態があるが、その一方で、国外で食経験があり、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。
・ミジンコウキクサ
国内外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。
・イソリキリチゲニン
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、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