

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 大塚 英昭 安田女子大薬学部教授

研究分担者 袴塚 高志 日本薬科大学薬学部教授

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、両品目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

以下に述べる化学物質等 2 件の調査依頼があった。

・化学物質等：メラトニン（新規）、5-アミノレブリン酸リン酸塩（新規）

#### メラトニン

メラトニンは、別名「松果体ホルモン」とも称されるヒトのホルモンとして知られている化合物である。現在、既に専ら医薬品として分類されており、専ら医薬品リストにも掲載済みの化合物である。

化合物の経口投与による LD<sub>50</sub> は、マウス 1,250 mg/kg、ラット>3,200 mg/kg、イヌ >1,000 mg/kg、静脈内投与では、マウス 472 mg/kg、ラット 356 mg/kg、腹腔内投与では、マウス 1,168 mg/kg、ラット 1,131 mg/kg、皮下投与では、マウス>1,600 mg/kg、ラット>1,600 mg/kg であり、必ずしも毒性は高くない。

メラトニンの医薬品としての使用実績としては、日本国内でも小児期の神経発達症に伴う入眠困難の改善を目的とする医薬品として使用されている。また、海外では、欧州において、欧州薬局方に収載され、55 歳以上の患者の睡眠の質の低下を特徴とする原発性不眠症の短期治療や睡眠衛生対策が不十分な自閉症スペクトラム（ASD）および/またはスミスマゲニス症候群の 2~18 歳の小児および青年における不眠症の治療を目的とする医薬品として用いられているし、英国においては、成人の時差ぼけ短期治療を目的とする医薬品として用いられている。また、日本において承認されている医薬品の副作用として、傾眠、頭痛、肝機能検査値上昇等が報告されている。

当該成分本質は、トリプトファンからセロトニンを経て体内で合成され、主として松果体から分泌される生体内ホルモンであることが明らかであるが、同時に、本成分が高濃度含有され、実際の摂取総量が少なくないと推定される食材も多くあることが知られており、例として、ピスタチオ、マッシュルーム、コーヒー豆、黒コショウなどが挙げられる。従って、食経験としては、メラトニン単一化合物としての食経験は報告がないが、これを含有する食品としての摂取はあるということが出来る。

メラトニンを含む製品を、非医薬品であるサプリメントや健康食品で流通させている外国での状況は多様だが、フランスなどではメラトニン 2 mg 未満/day の、ラトビアでは 2 mg/回/day、スペイン、イタリア、ギリシャ、キプロス、クロアチア、ポーランドでは 1 mg/回/day までと、複数の国で量的規制を設けている。また、米国では大量摂取や長期連用した際の健康被害についてはデータが不十分なので注意が必要であることを繰り返し注意喚起している。

#### 5-アミノレブリン酸リン酸塩

当該成分本質は、5-アミノ-4-オキソペンタン酸リン酸塩とも称される化合物であるが、今回調査依頼があった成分は、これらの中でも、*Corynebacterium glutamicum* を用いて製造したもの、についてである。同じ化合物で由来が異なる、「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」については、既に非医薬品として例示リストに挙げられており、由来不明の当該化合物の毒性については、長期、短期投与共に大きな問題は報告されていない。

なお、*Corynebacterium glutamicum* を用いて製造した5-アミノレブリン酸リン酸塩の経口投与によるLD<sub>50</sub>は2000 mg/kg以上（ラット、単回投与）、復帰突然変異試験も陰性である。

日本国内、海外ともに医薬品としての使用実績はないが、塩が異なるアミノレブリン酸リン酸塩については光線力学診断用剤（処方箋医薬品）がある。しかし、これについては、平成24年度第1回のWGにおいて由来の異なる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、「その使用法は、がん細胞に集積しやすい性質からがん部位の診断薬として、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摘もものではない」とされている。

化合物として、非医薬品の判断はなされているものの、由来が異なることから、宿主に生産させた後の精製過程について、調査が必要と考えられる。生成過程で使用できる溶媒類が限られており、これから逸脱している場合や、安全性に問題のある試薬を使用している場合などについては、WGでの議論する必要がある。

#### D. 結論

メラトニンは、ホルモンであり、日本で処方せん医薬品として使用実態があること、海外では主にメラトニンを含む栄養補助食品に関連すると思われる健康被害も一部報告されていることから、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規制が必要であるとされ、今回新たな知見が生じたわけではないため、引き続き、専ら医成分に留め置くことが妥当と考察された。

5-アミノレブリン酸リン酸塩は、化合物そのものについての情報だけでなく、由来を十分考慮した判断が必要であるケースに相当すると考察された。

#### 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