

指定研究「一般用医薬品生薬製剤のリスク分類見直しに関する研究」の概略

研究代表者 国立医薬品食品衛生研究所生薬部長 合田幸広

本研究は、指定研究として平成 22 年 11 月よりスタートし、個々の研究者が担当の作業を行い、会議時作業結果を持ち寄って、個々の品目について議論し、それぞれのリスク区分について判断を行った。会議（全日）は全部で 4 回（11 月 8 日、12 月 27 日、1 月 24 日、2 月 25 日）開催した。

研究班の最初の会議において、全体的な見直し方針が議論され、まず、研究班の最初の作業として、生薬に関する成分情報に基づき、生薬学、天然物化学的に、これまでリスク分類されていた生薬及び動植物成分（以下「生薬等」という。）について、改めて、安全性に注意を要する成分が含まれていないか検討することとされた。また、今回のリスク分類見直しでは、個々の生薬等についてリスク分類を行うだけでなく、各生薬等について、化合物の安全性情報や医薬品としての副作用情報や使用経験等を考慮して、量的な区分も行うことを班員間で確認した。さらに短時間での作業であるため、班員間で担当を決め（1 生薬等毎に複数の担当者を指定）、まず、これまで行われてきた厚生労働科学研究の研究班の報告書¹⁾を基礎とし、さらに、以下の文献等を参考として、班員間で議論があるときは、基原植物の学名等より CAS (Chemical Abstracts Service) を検索して化合物レベルの情報を入手するとともに、基原植物及びそのエキス等の安全性について RTECS (Registry of Toxic Effects of Chemical Substances) で検索を行うこととされた。

1 : Botanical Safety Handbook, American Herbal Products Association

2 : (新訂) 和漢薬, 医歯薬出版 (赤松金芳)

3 : The Complete German Commission E Monographs Therapeutic Guide to Herbal Medicines, The American Botanical Council

4 : 中薬大辞典, 小学館

5 : 和漢薬百科図鑑 (難波恒雄)

6 : Dictionary of Plant Toxins, Jeffery B. Harborne FRS, Herbert Baxter, Willey

7 : WHO Monographs on Selected Medicinal Plants

さらに、生薬等の名称そのものが正確には何を対象としているか判らないときには、医薬品の承認書に戻って（医薬品医療機器審査機構担

当）、その生薬等が示す内容について検討することになった。また、厚生労働省としてのこれまでの判断と矛盾がないかどうかについても通知²⁾を元に検討することとされた。

班員間において、各生薬等についてのおおまかな検討が終了した後、第 2 回目以降の会議を開催し、以後、個別生薬等について、具体的なリスク分類作業を実施した。

班会議では、まず、現行 3 類とされている生薬等を対象とし、なんらかの形で区分を見直すべき生薬について検討を行った。その結果、最も汎用されている生薬であり、本品が原因である副作用（偽アルドステロン症）が明確であるカンゾウ、類似した有効成分を持つ他の緩下生薬が 2 類であるにもかかわらず 3 類に分類されているアロエ、類似した成分を持つキョウニンが 2 類であるにもかかわらず 3 類に分類されているトウニン、強い活性を持つ強心配糖体を含有することが報告され、類似の基原植物を持つセイヨウヤドリギが 2 類に分類されているソウキセイ、PMDA に重篤な副作用が報告されているガジュツ等がリスト化され、これらの生薬をどう判断するかは、先に現行 2 類の生薬について見直しを実施した後に検討することとされた。

次に、現行 2 類に分類されている個々の生薬等について、上記の作業結果に基づき A ランク（安全性に注意を要する生理活性成分が含まれており、使用量を考慮することなく、引き続き 2 類とすべき生薬等）、C ランク（安全性に注意を要する成分が知られておらず、食経験等を鑑みても、使用に際し特に問題のない生薬等であり、3 類として取り扱うことが妥当と考えられる生薬等）候補、それ以外の生薬を B ランク候補とした。さらに、C ランク候補とされた生薬等を含む一般用医薬品を洗い出し、医薬品としての使用経験を調査するとともに、個々の医薬品について機構に報告されている副作用情報をあたり、重篤な副作用がないこと、及び副作用情報とその生薬等との関連性が推定出来るかどうか等を検討し、問題がないと考えられる生薬等について C ランクと判断した。以下に、個々の生薬等に対する判断例を示す。

現行 2 類医薬品であるインヨウカクの場合、脳血液関門を通り、従来から知られていた ED

治療薬様の活性以外にも様々な薬理活性が注目されているプレニルフラボンである icariin 類を含み、さらに生理活性の強いアルカロイド成分 magnoflorin を含有すること、また、Botanical Safety Handbook でも、長期使用の禁止や副作用に関する記述があること等より A ランクと決定した。

さらに、カシウの場合では、緩下剤としてアントラキノン類の emodin 配糖体が主有効成分と考えられ、文献によれば、emodin 含量は 0.1% 程度であるが、配糖体を含むと 0.4% 以上は存在すると考えられる。さらに emodin の LD50 値は、マウス、腹腔内投与で 35 mg/kg であり、Botanical Safety Handbook でも、下痢、胃腸障害等の副作用の記述があること等から、A ランクと判断された。

一方、ゴオウ (Bezoar) の場合には、これまで知られている含有成分で安全性に特に問題のある成分が知られていないこと、RTECS で検索した結果、マウス、経口投与で TDLO が 54 g/kg、と非常に大きく、また主要な含有成分である cholic acid の LD50 値は、マウス、経口投与で 4950 mg/kg であり、cholic acid の含量は文献値で 5-11% であること、医薬品としての使用量は 1 日 1g 以下であること等を判断し、本品を C ランク候補とした。さらに、ゴオウが含有成分として使用されている一般用生薬製剤³⁾に関する副作用情報を調べた結果、特に問題がないことを確認して、C ランクと決定した。

なお、ヤツメウナギについては、当初、通常に食用とされるものであること、安全性に注意を要する強い生理活性成分の含有が知られていない等を理由として C ランク候補となったが、ヤツメウナギ由来の主薬効成分と考えられるビタミン A は摂取量によっては、安全性に注意を要する成分との指摘があり、ヤツメウナギのビタミン A 含量について文献調査を行った。その結果、使用部位、採取季節等でビタミン A 含量に大きなばらつきがあることが報告されており、リスク評価を行うためのビタミン A 含量を決定できないことから、高濃度のビタミン A が含まれる可能性を考慮して、最終的に A ランクに戻した。

次に、現行 2 類であるが、A ランク、C ランクにならない B ランク候補の区分について検討を行った。B ランク候補の生薬等は、多くの場合、生薬としてこれまで広く使用されてきたものであり、天然物化学的に生薬の生理活性が比較的良く知られていることが特徴である。また、基本的にこれらの生薬は、漢方処方構成生薬

であり、これまでの医薬品としての使用経験、医薬品としての生産高等を考えると、漢方製剤原料として使用されている場合が多いものと考えられた。従って、漢方処方での使用量がひとつの目安になるものと判断され、生薬製剤³⁾として使われる場合には、主な漢方処方製剤として使われる量の多くとも半量以下を目安とし、指標となる生理活性成分が判っている場合には、個々の生理活性成分毎に、安全性について検討することにした。

例えば、インチンコウは、古来より中国、日本で伝統的に使用されてきた生薬であり、成分研究も幅広く行われ、これまでに含有成分として脂肪酸類、芳香族化合物、モノテルペン類、フェニルポリイン類、クマリン類、フラボン類等が知られている。また、Ca²⁺アンタゴニスト活性等、様々な生理活性が報告されているが、成分的に特に強い生理活性を有する成分は知られていない。従って、本品は B ランク候補生薬として、次の様な検討を行った。まず、本品を構成生薬とする漢方処方は、茵陳蒿湯、茵陳五苓散等が知られており、処方上 1 日量は 3g から 14g と幅広く使われている。また最も使用量が多いと考えられる茵陳蒿湯、茵陳五苓散では、1 日量は 4~6g の場合が多い。これらの処方では、特異的な副作用情報として、茵陳蒿湯で発疹、発赤、かゆみ等が、茵陳五苓散における消化器系の副作用が現れることが知られているが、これらは、それぞれの処方の他の構成生薬である桂皮、大黄由来であると考えられており、インチンコウ由来と特定される副作用情報はないと考えられた。さらに、本品が使用されている一般用生薬製剤³⁾は PMDA から提出されたデータでは 7 製品 (それぞれの製剤は、構成生薬等 3~15 からなる) あり、これらの生薬製剤³⁾より合計 4 件の副作用報告が存在していることが判明した。この副作用は、発赤、かゆみ、嘔吐、下痢等の比較的軽微なものであり、服用中止あるいは、服用減量にて、副作用が消失したと報告されている上、構成生薬を見ると、漢方処方の場合と同様にインチンコウ以外の生薬が原因である可能性が推定された。以上の判断より、本生薬は、生薬としての生理活性は十分にあるものの、比較的安全な生薬 (B1 ランク生薬) と判断し、漢方処方での使用量の半量 (3g) を目安として、条件付きで 3 類として取り扱ってよいものと判断した。

また、古来より伝統薬に多く使用されている生薬であるオウバクの場合、主有効成分は、berberine 等のイソキノリンアルカロイドであ

る。これらの成分は 4 級塩であり、腸内殺菌作用は強いものの吸収されにくく、アルカロイドとしては比較的安全的成分と考えられる。また、RTECS によればオウバク水エキスの TDLO は、経口、マウスで 3360 mg/kg と報告されている。我々の実測値では、オウバク水エキスの収率は、原生薬の 12.14% (5 社の生薬からの平均値) であるので、原生薬に換算すると TDLO は、28 g/kg となる。従って、安全係数 100 として、体重 50 kg のヒトに換算すると⁴⁾、投与量 14 g 以下であればある程度の安全性が確保されると考えられ、本生薬を B ランク候補とし、さらに以下の検討を行った。まず、漢方処方では、オウバクは、広く使われているものの、最も処方上の構成生薬量が多い独活湯での 5 g を除けば多くは、1 日量が 1.5-2 g 程度である。他方、生薬製剤³⁾では、オウバクは 10g (単味製剤) から使用されており、最も使用量の多い製剤で 1 日量が 3 g となっている。オウバクの場合、オウバクの使用量の多い単味製剤も含めてオウバクが主薬と考えられる配合量 0.75 g 以上の全ての製剤で、副作用報告がない。従って、オウバクの場合、アルカロイドを含むものの、比較的安全性が確保された B1 ランク生薬と判断し、使用量の最も多い生薬製剤³⁾での 3 g を目安として条件付きで 3 類として取り扱ってよいものと判断した。なお、berberine の TDLO 値は、RTECS によればラット、経口投与で 3939-19695 mg/kg と報告されており、安全係数 100 でヒト 50 kg に換算すると⁴⁾、最小値で投与量 2000 mg 程度となる。一方、オウバクの場合、日本薬局方では berberine 含量を 1.2% 以上と規格化しており、香港生薬標準では、実測値に基づいて通常 2.5% 程度含有すると報告している。従って、オウバク 3 g を摂取すると 1 日の berberine 摂取量は 75 mg となり、上記の換算値 2000 mg と比較して十分に小さい値となる。

さらに、オウバクと同様 berberine を代表的な有効成分とするオウレンの場合には、オウバクと同様の理由で B1 ランク生薬と判断し、生薬中の berberine 含量がオウバクの 1/3 程度とされていることを目安として制限値を 1 g とした。

一方、古来より補血、強壯の要薬とされているジオウの場合、成分的には、イリドイド配糖体、メガスティグマン配糖体等が知られており、本生薬でも、安全性を十分に考慮すべき強い活性を持つ化合物の存在は知られていない。ただし、本品は、Botanical Safety Handbook では、下痢、食欲不振等の副作用が示されており、ま

た、生薬学的にも胃腸障害等の副作用が知られている。本生薬は、漢方処方の構成生薬としては広く使用されており、ジオウ含有の最汎用処方である牛車腎気丸、八味地黄丸ともに 1 日使用量は 5~8 g となっている一方、本生薬は、生薬学的に要薬であるため、多くの一般生薬製剤³⁾において、主薬ではなく補助薬的に使用されている。従って、注意を要する生薬ではあるが、量的な制限を加えれば安全な生薬として B ランク候補とした。ジオウの場合、前述した理由により使用されている生薬製剤³⁾は非常に多数あり PMDA より提供された資料中 2 類に分類されている製剤だけで 126 品目あり、また、ジオウを使用する全ての製剤で 10 から 30 品目程度の生薬が使用されているため、全品目について副作用情報と生薬の因果関係を確認するのは困難と考えられた。そこで、このような生薬の場合には安全性を考えて汎用漢方処方の一般的使用量の 1/10 量である 0.8 g を目安として、この値以下を 3 類とした場合に、3 類となる製剤に絞って副作用情報の確認を行った。その結果、報告されている副作用は、腹部 (及び胃部) 不快感、食欲不振、掻痒症等であり、重篤なものは見出せなかった。従って、本品は少量使用される場合には比較的安全的な生薬 (B2 ランク生薬) と判断し、汎用漢方処方での使用量の 1/10 程度 (0.8 g) を目安として、条件付きで 3 類として取り扱ってよいものと判断した。

個々の品目につき、以上のような判断を個別に行い、最終的に現行の 2 類 245 品目より 3 類に変更すべきもの 72 品目、量的条件をつけて 3 類に変更するもの 51 品目となった。

次に、当初検討した 3 類から 2 類へ変更が必要ではないかとの提案がなされた生薬について、量的な検討も含めて議論を行った。その結果、まず、ソウキセイについて、その成分として強心配糖体が知られており、量規制を行わず無条件で 2 類にすべきとの意見がだされ、さらに強心配糖体のリスクを考えれば、指定 2 類が適切との結論が得られた。また、基原が寄生植物であり、寄生先の植物の生理活性成分を持ち込むことがある、中国では使用による死亡例が報告 (香港生薬標準における会議での報告) されているとの情報もある。

一方、最も汎用されている生薬であるカンゾウについては、食品としての 1 日最大摂取量の調査 (海外での許容一日摂取量 10mg あるいは、0.2mg/kg 体重)、glycyrrhizic acid の配合量の規制 (1 日 40mg を超える場合には副作用について使用上の注意を記載する、カン

ゾウでの平均含量4%とすると1日1gカンゾウ)等の調査を行った結果、最終的に、同品目が原因である副作用(偽アルドステロン症)が明確であり、厚生労働省の通知で1日配合量が原生薬として1g以上ある場合添付文書に注意喚起情報が記載されることを考慮して、1g以上の使用は2類とすべきとの結論がだされた。

さらに、アロエについては、医薬品として使用されていることを考慮すると、通常日本薬局方に規定されたアロエと考えられるため、薬局方で規定された使用部位である葉の液汁(乾燥物)について、安全性を検討したRTECSを検索したところ、葉の液汁乾燥物のデータが存在しなかった。そこで薬局方で定量値が4.0%以上と規定されている主活性成分であるbarbaloinのデータについて調査した。その結果、経口のLDL0値が0.5g/kg(ネコ)であることが判明した。局方アロエにおける同物質の平均含量を5.0%として安全係数1000、ヒト体重50kgとすると⁴⁾、1日量0.5g程度が一応の目安と考えられた。そこで、この数字を目安として、これまでの生薬製剤³⁾としての使用量と副作用情報を調べた結果、アロエ単独製剤において1日量0.75gまででは、特に副作用が報告されていない(含有生薬製剤³⁾では、軽微なもの3件)ことが判明し、この値を超える使用は2類とすべきと結論した。

トウニンの場合、安全性について議論すべき化合物はamygdalinであると考えられるため、まず本化合物についての毒性情報をRTECSの検索で入手した。その結果、本化合物の経口投与、サルに対するLDL0は、167mg/kgであることが判明した。一方、トウニン中のアミグダリン含量は、2%程度(局方規格値1.2%以上)と考えられるので、安全係数1000、ヒト体重50kgとすると⁴⁾、1日量として0.4~0.5g程度が一応の目安と考えられた。本生薬は、ジオウ同様、非常に汎用されている生薬である一方、トウニン単独の製剤は存在せず、生薬製剤³⁾の場合、10品目以上の生薬の混合製剤であるため、トウニン単独としての副作用情報は生薬製剤³⁾のデータからは判断しにくいものと考えられた。そこで、ジオウと同様、トウニンが実際に最も使用されていると考えられる汎用漢方製剤のトウニンの1日使用量を調べた。その結果、桃核承気湯、桂枝茯苓丸で4~5gであることが判明した。よって、トウニンについては、amygdalin含量に基づいた考察に加え、ジオウと同様に汎用漢

方処方での使用量の1/10(0.5g)を補助薬的に使用する制限値として、B2ランク生薬と判断し、この値を超える使用は2類とすべきと結論した。

ガジュツについては、様々な生理活性が知られており、セスキテルペン類については注意を要する成分と考えるべきである。RTECSによれば、ガジュツ抽出物の経口、マウスでの毒性がLD50値で5148mg/kgと、抽出物としては注意を要する値であること等が言及される一方、食品としても、安全性に言及することなく広く出回っている生薬であり、どのように対処すべきか議論があった。これらの議論を踏まえ、最終的にガジュツに真昆布末を僅かに加えただけの製剤において、重篤な副作用が39例も報告されている事実を重く見て、Bランクの生薬と判断し、重篤な副作用報告のない5g以下のもののみ3類として取り扱い、この値を超える使用は2類とすべきと結論した。

以上のような議論に基づき、3類より量的制限をつけた3類に変更するもの4生薬等、3類より指定2類に変更するもの1生薬等となった。

さらにこれまでの議論の中から、Aランク(安全性に注意を要する生理活性成分が含まれており、使用量を考慮することなく2類とすべき生薬等)と判断されている生薬等のうち、明確な毒物を含む生薬等は、特に注意を要する品目と考え指定2類とすべきではとの意見が出され、議論の結果、生薬学、天然物化学的に、毒性の高い化合物を含んでいる品目をAランクの品目より抽出し、新たに指定2類とすることとされた。指定2類と判断された品目と理由となる毒性の高い化合物(括弧内)は以下のとおり12品目である。

加工ブシ(ブシアルカロイド類)、ブシ(ブシアルカロイド類)、ホウブシ(ブシアルカロイド類)カロコン(トリコサンチン、カラスリン等のタンパク)、クジン(マトリン等のアルカロイド類)、セイヨウトチノキ種子(サポニン成分等)、セイヨウヤドリギ(強心配糖体、ペプチド類及びレクチン類)、セキサン(ヒガンバナアルカロイド類)、センソ(強心ステロイド、アルカロイド等)、ダツラ(トロパンアルカロイド類)、ベラドンナ(トロパンアルカロイド類)、ホミカ(ストリキニーネ等のアルカロイド類)。

なお、現リスク区分にある品目名が、それぞれ何を表しているのか基原について一部曖昧であるが⁵⁾、これを正確に調べるには、個々の医薬品の承認書を全てに当たっていく必要が

あり、現段階では、この問題はペンディングとなっていることを付記する。

- 1) 厚生労働科学研究費補助金医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業「専ら医薬品として使用される成分本質（原材料）の有効性及び安全性等の評価に関する研究」平成 17 年度総括・分担研究報告書 第 2 分冊
- 2) 無承認無許可医薬品の指導取締りについて（昭和 46 年 6 月 1 日薬発第 476 号厚生省薬務局長通知）最終改正平成 21 年 2 月 20 日薬食発第 0220001 号、「専ら医薬品として使用される成分本質（原材料）リスト」、「医薬品的効能効果を標ぼうしない限り医薬品として判断しない成分本質（原材料）リスト」
- 3) 本稿で言う「生薬製剤」とは、漢方処方製剤を含まない狭義の生薬製剤である。
- 4) 現段階で存在している毒性学的な数値より安全性に関するおおまかな目安を得るために、経口のデータが有る場合に、TDL0（Toxic Dose Low, 最小毒性量）では安全係数 100 を、LDL0（Lethal Dose Low, 最小致死量）では安全係数 1000 を使用して、換算した。
- 5) 例えば、新たに指定 2 類と判断した、加工ブシ、ブシ、ホウブシの 3 品目は、日本薬局方上では、一括してブシ（正名ブシ、別名は加工ブシ、なんらかの処理で減毒されたもののみ扱っている）として規制を行っており、日本薬局方を基準とすれば、これらの品目は同一のものと判断される。一方、リストで示している品目名称の示すものが具体的に何であるかを確認するには、個々の生薬製剤の承認書に記載された生薬名称と基原本質との照合作業を行う必要がある。