

2003/228 (1/2)

厚生労働科学研究費補助金

医薬品等医療技術リスク評価研究事業

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15年度 総括・分担研究報告書

（H15-リスク-031）

主任研究者 海老塚 豊

平成16年3月

# 目 次

I . 総括研究報告書	
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 海老塚 豊	..... 1
II . 分担研究報告書	
1. 「専ら医薬品」の有効性、安全性等の評価に関する調査及び実証的研究 並びに医薬品として用いられる生薬の指標成分の検討 合田 幸広	
「専ら医薬品」の有効性、安全性等の評価に関する調査 合田 幸広	..... 7
セイヨウサンザシ ( <i>Crataegus oxyacantha</i> L.) 葉の成分研究 酒井 信夫	..... 10
クスノハガシワ樹皮の成分に関する研究 北中 進	..... 18
「専ら医薬品」カロライナジャスミンの成分について 相見 則郎	..... 22
医薬品として用いられる生薬の指標成分に関する研究 水上 元	..... 29
名称不明中国製漢方製剤の成分分析に関する研究 荻原 幸夫	..... 38
2. 諸外国におけるハーブ類の規制に関する研究 関田 節子 瀧野 裕之	..... 42
3. 諸外国における未承認医薬品等に関する研究 花尻 瑠理	
欧州におけるボーダーライン製品の取扱い状況に関する調査研究 花尻 瑠理	..... 46
LC/MS による強壯用健康食品中に添加された強壯薬の分析法 最所 和宏	..... 60
「いわゆる健康食品」から検出されたヒドロキシホモシルデナフィル について 鎌倉浩之	..... 64
III . 研究成果の刊行に関する一覧表	..... 80

厚生労働科学研究補助金（医薬品等医療技術リスク評価研究事業）  
総括研究報告書

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

主任研究者 海老塚 豊 東京大学大学院薬学系研究科教授

人が経口的に服用する物が薬事法に規定する医薬品に該当するか否かについては、昭和46年6月1日付薬発第476号厚生省薬務局長通知「無承認無許可医薬品の指導取締りについて」<sup>甲</sup>（以下、食薬区分）により判断し、医薬品と判断された成分本質（原材料）については、「専ら医薬品として使用される成分本質（原材料）リスト」に例示として掲げられている。近年、ヨーロッパにおいては、一部の国において我が国と同様な食薬区分の作成等が行われているが、EU内の整合性が図られていないため貿易障壁問題が発生するなど、EU加盟国間の整合性を図るための検討が進められつつある。また、我が国においても、市場開放問題苦情処理（OTO）推進会議による「市場開放問題苦情処理推進会議総点検報告書」（平成15年3月13日付）において、「通常海外で食品として流通・販売されているものが日本では制度上薬品としてしか流通できないことは大きな輸入障壁であり、国際的整合性に欠けているといえる。」との指摘がなされている。しかしながら、我が国において医薬品として判断している成分本質等のうち、各国の規制状況、食習慣等の違いから海外において食品として流通している物の中には、例えば、カバ（Kava Kava）、エフェドラ（Ephedra）などのように、死亡事例を含む重篤な健康被害の発生を引き起こし、問題化している各国の事例も見受けられる。したがって、国際的な整合性の観点に加えて、国民の健康保護の観点から食薬区分の検討を行うことが重要である。以上のような背景のもと、本研究では、我が国において食薬区分上「専ら医薬品として使用される成分本質（原材料）リスト」に例示されている成分本質等について、各分野の専門家を集め、対象となる成分本質等について徹底的な文献調査を行った後、その品目が我が国において「専ら医薬品」に分類すべきものであるかどうか検討を行う。さらに、食薬区分の国際的な現状を調査するとともに、各成分本質の安全性等について科学的な検証等を行うことによって、我が国の食薬区分の見直しに資するデータを収集するものである。

分担研究者

用植物栽培試験場長

合田幸広 国立医薬品食品衛生研究所生薬部長

花尻瑠璃 国立医薬品食品衛生研究所生薬部室長

関田節子 国立医薬品食品衛生研究所筑波薬

## A. 研究目的

人が経口的に服用する物が薬事法に規定する医薬品に該当するか否かについては、昭和46年6月1日付薬発第476号厚生省薬務局長通知「無承認無許可医薬品の指導取締りについて」<sup>注)</sup>（以下、食薬区分）により判断し、医薬品と判断された成分本質（原材料）については、「専ら医薬品として使用される成分本質（原材料）リスト」に例示として掲げられている。（注：大改正 平成13年3月27日付薬発第243号厚生労働省薬務局長通知「医薬品の範囲に関する基準の改正について」、一部改正 平成14年11月15日付薬発第1115003号厚生労働省薬務局長通知「医薬品の範囲に関する基準の一部改正について」）近年、ヨーロッパにおいては、一部の国において我が国と同様な食薬区分の作成等が行われているが、EU内の整合性が図られていないため貿易障壁問題が発生するなど、EU加盟国間の整合性を図るための検討が進められつつある。また、我が国においても、市場開放問題苦情処理（OTO）推進会議による「市場開放問題苦情処理推進会議総点検報告書」（平成15年3月13日付）において、「通常海外で食品として流通・販売されているものが日本では制度上薬品としてしか流通できないことは大きな輸入障壁であり、国際的整合性に欠けているといえる。」との指摘がなされている。しかしながら、我が国において医薬品として判断している成分本質等のうち、各国の規制状況、食習慣等の違いから海外において食品として流通している物の中には、例えば、カバ（Kava Kava）、エフェドラ（Ephedra）などのように、死亡事例を含む重篤な健康被害の発生を引き起こし、問題化している各国

の事例も見受けられる。したがって、国際的な整合性の観点に加えて、国民の健康保護の観点から食薬区分の検討を行うことが重要である。

以上のような国内外の状況を鑑み本研究は、食薬区分の国際的な現状を調査、検討し、我が国の食薬区分の見直しに資するデータを収集するものである。つまり、本研究の目的は、専ら医薬品と判断されている成分本質（原材料）について、徹底的に調査及び実証的研究を行い、各成分本質（原材料）について、安全性、機能及び含有物等に関する情報等を整理し、食薬区分の見直しに資することを念頭に、科学的な知見を蓄積することにある。また、同時に、既に食薬区分上リスト化されている成分本質（原材料）だけでなく、現在食薬区分上分類がなされていない新規成分本質（原材料）についても、海外における食品又は医薬品としての取扱い状況を踏まえつつ、医薬品としての使用実態、毒性、麻薬様作用等に基づき、食品又は医薬品のどちらに分類すべきものであるか検討する。また、保健衛生上の危害を生ずる恐れのある植物由来物等の成分本質等については、そのデータを収集し、国民の健康保護を考慮しながら、医薬品としての規制の必要性を考察する。さらに、検討の結果、医薬品として用いられることが妥当な生薬（herbal materials）について、医薬品としての規制の観点から、その分析指標成分等についても検討を行う。また、医薬品である漢方方剤について、処方に従って抽出した場合と、単味で抽出して混合した場合について、その品質を二次代謝成分の定性的、定量的違いとして比較し、規制上有用と考えられる指標を明らか

にする。

## B. 研究方法

「専ら医薬品」の有効性、安全性等の評価に関する調査研究：現行の我が国の「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・本質について、調査品目を定め、各分野の専門家により対象品目について徹底的な文献調査を行った後、研究班会議を開催し、その品目が「専ら医薬品」に分類すべきものであるかどうか検討を行った。調査項目としては、学名、其原植物和名、医薬品としての使用実態（各国局方、局外生規、Commission E で収載の有無等）、毒性データ、アルカロイドや毒性タンパク、毒薬劇薬指定成分の含有の有無、麻薬、向精神薬及び覚醒剤作用があるもの（疑似化合物を含む）及びその原料植物であるかどうか、主要な二次代謝産物、主要な生理活性、食薬区分の判断に関して重要と考えられる文献情報、Botanical Safety Handbook (BSH) での記載事項等とし、事前に複数の担当者がこれらの項目を調べたのち、班会議で議論を行い、最終的に「A 安全性に十分な配慮が必要であり、専ら医薬品と考えられる、B 国内外を含め医薬品として使用実態があり、専ら医薬品と考えられる、C さらに調査を続ける必要がある、D 現在のところ判断データがない、E 医薬品としての使用実績が乏しく、含有成分等からも食薬区分の見直し対象となり得ると考えられる」の5段階の評価を行った。また、評価に関してより実証的な検討が必要な成分・本質については、原植物や諸外国で取り扱われているハーブ類など対象物の入手をはかり、本研究班の中で別途、成分検討等の対

象とした。

「専ら医薬品」の有効性、安全性等の評価に関する実証的研究：「専ら医薬品」のうち、E の判断の可能性のある、セイヨウサンザシ葉、クスノハガシワ樹皮について成分研究をスタートとした。また、安全性に十分な配慮が必要な「専ら医薬品」のカロライナジャスミンの近縁種で、生薬「治葛」の原料植物ゲルセミウム・エレガンス(*Gelsemium elegans* Benth.)の成分研究を行った。

医薬品として用いられる生薬の指標成分に関する研究：医薬品規制の観点から、漢方方剤が正しく承認書どおりに抽出製造されているかどうか確認するための手法を検討する目的で、本年度は葛根湯を対象にして、同時に煎じた場合の HPLC プロファイルと個々に構成生薬熱水抽出エキスを調製して混合した再構成葛根湯の HPLC プロファイルを定量的に比較した。さらに、名称不明（五号秘方という名前で購入したという情報あり）中国製漢方製剤について、健康障害の原因が医薬品である特定の漢方処方であるかどうか確認する目的で HPLC, TLC 等を用い分析を行った。

諸外国におけるハーブ類の規制に関する研究：チェコ、イタリア、ベルギーの規制に関して調査を行った。また、専ら医薬品である生薬トウシンソウの原植物であるイグサについて、文献調査及び成分検索を行った。

諸外国における未承認医薬品等に関する研究：専ら医薬品として使用される成分本質（原材料）について、欧米諸国における取扱い状況を調査することを目的とし、今年度は、欧州諸国の中で食薬区分規制状況に関する情報が少ないフランス、WHOの所在地でもあり EU 非加盟国であるスイス、並びに政府機関内に

独自の Borderline products の部署を有し、さらに 2004 年 5 月から EU に加盟することが決定しているチェコ共和国を訪問し、各国の食薬区分状況を調査した。また、専ら医薬品として使用される成分本質（原材料リスト）のうち、本研究班で今年度調査を行い、「さらに調査を続ける必要がある」「現在のところ判断データがない」と評価された品目を中心に、日本における食薬区分対象製品について、各国市場における流通状況を調査するとともに、各製品の買い上げ調査を試みた。さらに、未承認医薬品の分析法として、強壯用健康食品中に添加された 3 種の医薬品成分シルデナフィル、バルデナフィル、タダラフィルの LC/MS による一斉分析法の検討を行うとともに新規未承認医薬品成分の同定を行った。

### C. 結果と考察

「専ら医薬品」の有効性、安全性等の評価に関する調査研究：本年度は 7 人の分担、協力研究者からなる検討会を複数回開催し、専ら医薬品として使用される成分本質（原材料）リスト中の植物成分 261 のうちこれまでに 75 品目（アオダモ～コケモモヨウ）について、徹底的な文献調査等を遂行し、A～E の 5 段階に分類を行った。検討結果の詳細は、第二分冊に示した。75 品目のうち、A 判断が 43 品目（57%）、B 判断が 23 品目（31%）で全体の 88% を占めた。C、D はそれぞれ 2 品目 E は 6 品目（1 品目重複判断した）であった。また、同様に新規に専ら医薬品であるかどうか判断が求められた 89 品目について、医薬品局監視指導・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」のための調査を遂行した。89 品目中 5 品目に

ついて専ら医薬品の可能性が高いものと考えた。今後、残った 186 品目及び、新たに判断が求められる品目についても、同様の調査を遂行する予定である。

「専ら医薬品」の有効性、安全性等の評価に関する実証的研究：セイヨウサンザシ葉にはアルカロイドが含まれる可能性が低いことを明らかにするとともに、3-O-caffeoyl-quinic acid 他フェニルプロパノイド配糖体を単離構造決定し、セイヨウサンザシ葉中に医薬品として取り扱うべき成分が含まれている可能性は低いことを示した。同様に、クスノハガシワ樹皮について、分析を行った結果、ポリフェノール類が主成分であり、アルカロイド類は含まれている可能性は低いことを示した。また、安全性に十分な配慮が必要な「専ら医薬品」のカロライナジャスミンの近縁種で、生薬「冷葛」の原料植物ゲルセミウム・エレガンスには、アルカロイド 15 種（内新規物質 5 種）が含まれていることを示した。さらに既知アルカロイド化合物である gelsemoxonine についてこれまで提出されていた構造の誤りを見出し、新しい構造を推定し、その推定構造が正しいことを X 線結晶構造解析で確認した。

医薬品として用いられる生薬の指標成分に関する研究：葛根湯を対象にして、同時に煎じた場合の HPLC プロファイルと個々に構成生薬熱水抽出エキスを調製して混合した再構成葛根湯の HPLC プロファイルを定量的に比較したところ、再構成した葛根湯では含量の低下するピークをいくつか認めた。これらの含量が原料である生薬のロット差を超えるものであれば、新たな指標成分となりうる。また、名称不明の中国製漢方製剤はオウゴン、

カンゾウを含まない製剤であり、小柴胡湯、大柴胡湯等の柴胡剤とは異なる処方であることが明らかとなった。一方、シャクヤク、トウキ、ジオウは含有されている可能性が高いことが明らかとなった。

諸外国におけるハーブ類の規制に関する研究：チェコでは、2001年に国が定めた「フードサプリメントとして認められないハーブ」の negative list リスト（*Alkananna spp.*, *Andira spp.*, *Aristolochia spp.* 等）があり、その他のハーブでも認められないものについては Website（[www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)）に公開されている。これらのハーブや高用量のビタミン・ミネラルを含有した製品は医薬品に分類される。イタリアでは、薬局でのみ販売されるハーブとそれ以外のハーブ専門店で販売され薬品外とみなされているハーブとがあったが、現在サプリメントとして 229 種のハーブが Positive List に掲載されている。ベルギーでは、3 カテゴリー（Dangerous herbs, Authorized mushrooms, Safe herbs）のリストが作成されている。現在 Safe herbs は 420 種である。Piper methysticum については削除された。

諸外国における未承認医薬品等に関する研究：OTO から例示のあった 6 品目については、チェコでは、セイヨウサンザシ（*Crataegus oxyacantha* L. em. Jacq.）葉以外はすべてフードサプリメントに区分され、セイヨウサンザシ葉は、医薬品とサプリメントの両方があり得るとの回答を得た。チェコである製品がフードサプリメントとしての承認を得るためには、まず National Institute of Public Health が評価レポートを Ministry of Health に提出し、最終的には Ministry of Health がフード

サプリメントとしての承認を出す。もし製品の区分に少しでも疑問があれば、State Institute for Drug Control の判断が求められる。State Institute for Drug Control がその製品は医薬品として区分されるべきであると判断した場合、Ministry of Health はフードサプリメントとしての承認を行わない。申請者はその製品を医薬品として申請する必要がある。という手続きに従って、食薬区分が判断される。また、食薬区分の内容は EU 内で一致しているものではなく、総括的な食薬区分は EU 規定に適合した定義により行われるが（特に医薬品や医療用具等）、国内では各国の食薬区分の判断方法により行われる。そのため、EU 内でも食薬区分は各国により異なるものとなることもあり得るとの情報を得た。スイスでは、薬用植物（薬理活性を有する成分を含有する）として知られる植物を含有する製品は医薬品として見なされる。この場合、herbal medicinal products として扱われる。輸入を行う場合は、輸入する前に医薬品として認可を受ける必要がある。医薬品として認可された後は、それらは薬局でのみ販売される。疾病の治療を標榜しているすべての製品は医薬品として見なされる。効能効果や活性成分によって OTC か医療用医薬品に区分される。フランスでは、疾病の治療を標榜する、あるいは特別な薬理活性を有する Herbal medicinal products は医薬品として見なされる。Herbal medicinal products のほとんどが薬局を通じて販売されているが、一部のハーブについては一般販売が認められている。この場合、疾病の治療や予防の効能は謳えない。ホメオパシー剤は、販売又は流通を始める前に、医薬品庁から承認を得る必要がある。

人の疾患と関係した予防もしくは効能効果を標榜するすべてのビタミン、ミネラルは医薬品の定義に適合するため、販売する前に販売承認を得る必要があり、薬局でのみ販売可能である等の情報を得た。また、「専ら医薬品」の有効性、安全性等の評価に関する調査研究でC「さらに調査を続ける必要がある」、D「現在のところ判断データがない」と評価された品目を中心に26製品を買い上げることができた。さらに、前述した3種医薬品成分のLC/MSによる一斉分析法を確立した。確立した分析法について市販強壯用健康食品に適用した結果、数種の製品に強壯薬が添加されていることが明らかになった。それら製品中の強壯薬の定量値のバラツキは低く、LC/MSによる一斉分析法は十分な定量精度であることが分かった。また、シルデナフィル類縁体で未承認医薬品成分であるホモシルデナフィルも同時に検出できることが示唆された。さらに、強壯用健康食品より、新規未承認医薬品成分として、ヒドロキシホモシルデナフィルの同定を行った。

#### D. 結論

我が国の「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・本質について、文献調査等を行った後、研究班会議を開催し、その品目が「専ら医薬品」に分類すべきものであるかどうか検討を行った。本年度は、75品について検討を行い、その結果を第二分冊に示した。今後、残りの品目について、同様の検討を行う予定とともに、

新規に申請のあった品目についても同様の検討を行う。さらに、保健衛生上の危害を生ずる恐れのある植物由来物質等のデータ収集を行う。また、ヨーロッパ諸国で入手した、専ら医薬品リスト中にある対象物についての分析を行うと共に、入手できた原料植物等の成分検討を行う。

医薬品として用いられる生薬の指標成分に関する研究では、3次元HPLCによる分析により、単味抽出エキスを混合することにより調製した再構成処方と元処方では、パターンが一部違うことを見いだした。さらに、味が明らかに異なる事を確認しており、現在、味覚センサーを用いた分析法について検討を開始している。

諸外国におけるハーブ、未承認医薬品等に関する検討では、本年度、ヨーロッパ諸国を中心に検討を行った。来年度は、政府担当者と最終的にコンタクトが取れなかったフランス及び北米、東南アジア地区に分担研究者を派遣し、「専ら医薬品」の食薬区分について調査するとともに、各国での無承認無許可医薬品についての情報収集、対象商品の購入を行うことを検討中である。

#### E. 健康危機情報

各分担報告書並びに、第二分冊を参考のこと。

#### G. 研究発表

各分担報告書を参考のこと。



## 厚生労働科学研究費補助金（医薬品等医療技術リスク評価研究事業）

分担研究課題 「専ら医薬品」の有効性、安全性等の評価に関する調査及び実証的研究  
並びに医薬品として用いられる生薬の指標成分の検討

分担研究者 国立医薬品食品衛生研究所 生薬部長 合田幸広

### 「専ら医薬品」の有効性、安全性等の評価に関する調査

我が国の「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・本質について、文献調査等を行った後、研究班会議を開催し、その品目が「専ら医薬品」に分類すべきものであるかどうか検討を行った。本年度は、75品について検討を行い、最終的に「A 安全性に十分な配慮が必要であり、専ら医薬品と考えられる、B 国内外を含め医薬品として使用実態があり、専ら医薬品と考えられる、C さらに調査を続ける必要がある、D 現在のところ判断データがない、E 医薬品としての使用実績が乏しく、含有成分等からも食薬区分の見直し対象となり得ると考えられる」の5段階の評価を行った。また、新規に判断を必要とする品目についても、同様に調査を行った。

#### 協力研究者

相見則郎 千葉大学大学院薬学研究院教授  
海老塚豊 東京大学大学院薬学系研究科教授  
大塚英昭 広島大学大学院医歯薬学総合研究科教授  
川原信夫 国立医薬品食品衛生研究所生薬部室長  
秋山卓美 国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部  
主任研究官  
花尻瑠璃 国立医薬品食品衛生研究所生薬部室長  
江崎勝司 国立医薬品食品衛生研究所生薬部主任研  
究官

#### A. 研究目的

人が経口的に服用する物が薬事法に規定する医薬品に該当するか否かについては、昭和46年6月1日付薬発第476号厚生省薬務局長通知「無承認無許可医薬品の指導取締りについて」<sup>注1)</sup>（以下、食薬区分）により判断し、医薬品と判断された成分本質

（原材料）については、「専ら医薬品として使用される成分本質（原材料）リスト」に例示として掲げられている。（注：大改正 平成13年3月27日付医薬発第243号厚生労働省医薬局長通知「医薬品の範囲に関する基準の改正について」、一部改正 平成14年11月15日付医薬発第1115003号厚生労働省医薬局長通知「医薬品の範囲に関する基準の一部改正について」）近年、ヨーロッパにおいては、一部の国において我が国と同様な食薬区分の作成等が行われているが、EU内の整合性が図られていないため貿易障壁問題が発生するなど、EU加盟国間の整合性を図るための検討が進められつつある。また、我が国においても、市場開放問題苦情処理（OTO）推進会議による「市場開放問題苦情処理推進会議総点検報告書」（平成15年3月13日付）において、「通常海外で食品として流通・販売されているものが日本では制度上薬品としてしか流

通できないことは大きな輸入障壁であり、国際的整合性に欠けているといえる。」との指摘がなされている。しかしながら、我が国において医薬品として判断している成分本質等のうち、各国の規制状況、食習慣等の違いから海外において食品として流通している物の中には、例えば、カバ（Kava Kava）、エフェドラ（Ephedra）などのように、死亡事例を含む重篤な健康被害の発生を引き起こし、問題化している各国の事例も見受けられる。したがって、国際的な整合性の観点に加えて、国民の健康保護の観点から食薬区分の検討を行うことが重要である。

以上のような国内外の状況を鑑み本研究は、食薬区分の国際的な現状を調査し、我が国の食薬区分の見直しに資するデータを収集するものである。つまり、本研究の目的は、専ら医薬品と判断されている成分本質（原材料）について、徹底的に調査及び実証的研究を行い、各成分本質（原材料）について、安全性、機能及び含有物等に関する情報等を整理し、食薬区分の見直しに資することを念頭に、科学的な知見を蓄積することにある。また、同時に、既に食薬区分上リスト化されている成分本質（原材料）だけでなく、新規に食薬区分の判断が必要なものについても、同様の検討を行うものである。

## B. 研究方法

現行の我が国の「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・本質について、調査品目を定め、各分野の専門家により対象品目について徹底的な文献調査を行った後、研究会議を開催し、その品目が「専ら医薬品」に分類すべきものであるかどうか検討を行った。調査項目としては、学名、其原植物和名、医薬品としての使用実態（各国局方、局外生規、Commission E で収載の有無等）、毒性データ、アルカロイドや

毒性タンパク、毒薬劇薬指定成分の含有の有無、麻薬、向精神薬及び覚醒剤作用があるもの（疑似化合物を含む）及びその原料植物であるかどうか、主要な二次代謝産物、主要な生理活性、食薬区分の判断に関して重要と考えられる文献情報、Botanical Safety Handbook (BSH) での記載事項等とし、事前に複数の担当者がこれらの項目を調べたのち、班会議で議論を行い、最終的に「A 安全性に十分な配慮が必要であり、専ら医薬品と考えられる、B 国内外を含め医薬品として使用実態があり、専ら医薬品と考えられる、C さらに調査を続ける必要がある、D 現在のところ判断データがない、E 医薬品としての使用実績が乏しく、含有成分等からも食薬区分の見直し対象となり得ると考えられる」の 5 段階の評価を行った。また、評価に関してより実証的な検討が必要な成分・本質については、原植物や諸外国で取り扱われているハーブ類など対象物の入手をはかり、本研究班の中で別途、成分検討等の対象とした。

## C. 研究結果と考察

本年度は 7 人の分担、協力研究者からなる検討会を複数回開催し、専ら医薬品として使用される成分本質（原材料）リスト中の植物成分 261 のうちこれまでに 75 品目（アオダモ～コケモモヨウ）について、徹底的な文献調査等を遂行し、A~E の 5 段階に分類を行った。検討結果の詳細は、第二分冊に示す。また、同様に新規に、専ら医薬品であるかどうか判断が求められた 89 品目について、医薬食品局監視指導・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」のための調査を遂行した。今後、残った 186 品目及び、新たに判断が求められる品目についても、同様の調査を遂行する予定である。本研究の成果は、厚生労働省において食薬区分の見直しを検討するための

厚生労働行政上重要な基礎資料となるものであり、平成13年3月27日付医薬発第243号厚生労働省医薬局長通知で、「リストについては、科学的な検証に基づき定期的に見直しを行うこととし、概ね一年程度の期間毎に追加、訂正、削除等を行うこととする」とした、現行の「専ら医薬品として使用される成分本質（原材料）リスト」の見直し作業にも貢献することになる。また、同時に、保健衛生上の危害を生ずる恐れのある植物由来物質等のデータについて収集することで、国民の健康保護にも貢献することになる。

#### D. 結論

我が国の「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・本質について、文献調査等を行った後、研究会議を開催し、その品目が「専ら医薬品」に分類すべきものであるかどうか検討を行った。本年度は、75品について検討を行い、その結果を第二分冊に示した。

#### E. 健康危機情報

従来からの専ら医薬品は、第二分冊を参考のこと。新規申請分で、注意を要するものは以下の通り。セイロンテツボクの種子油：有毒；ルリジシャ：ピロリジンアルカロイドを含んでおり、有毒成分もあることから、取り扱いには慎重にすべき。少なくとも、ピロリジンアルカロイドの含量規制が必要；ヤエヤマアオキ（ノニ）：変異原性のあるアントラキノン含有している。2CI:麻薬、向精神薬用の作用が予想される。インドセンダン（ニーム）：積極的に食品として用いられたという報告なし；ワイルドタロイモ：強い女性ホルモン作用をもつミロステロールの含量を調べるべき。セイロンテツボク：着床障害性があり注意が必要。グレーターセランディン：アルカロイド含有。モリンガ：生殖毒性あり。ニガウ

リ：種子中に含まれているレクチン（glycoprotein）は毒薬基準

#### F. 研究発表

- 1) 合田幸広 千葉県高機能性食品開発事業化研究会第一回セミナー「食薬区分の考え方」 2003年9月 千葉.
- 2) 合田幸広 大阪生薬協会研修会「生薬に関する最近の話題」 2003年9月.
- 3) 合田幸広 奈良県製薬薬剤師会研修会「生薬に関する最近の話題」 2003年9月.
- 4) 合田幸広 平成15年度富山医科薬科大学和漢薬研究所特別セミナー「食薬区分と和漢薬及び日本薬局方の方向性」 2003年10月.

厚生労働科学研究費補助金（医薬品等医療技術リスク評価研究事業）  
分担研究報告書

「専ら医薬品」の有効性、安全性等の評価に関する調査及び実証的研究並びに  
医薬品として用いられる生薬の指標成分の検討

分担研究者： 合田幸広 国立医薬品食品衛生研究所 生薬部長

「専ら医薬品」の有効性、安全性等の評価に関する実証的研究  
セイヨウサンザシ (*Crataegus oxyacantha* L.) 葉の成分研究

セイヨウサンザシ葉に「専ら医薬品」として取り扱うべき成分が含まれているかどうか検討することを目的とし、高極性画分に含有される 3 種タンニン類の化学構造を明らかにした。また、同植物葉部にはアルカロイドが含まれる可能性が低いこと、数種アミノ酸が含まれることを明らかにした。

協力研究者

酒井信夫 国立医薬品食品衛生研究所 生薬部  
研究員（現千葉大学大学院薬学研究院 助手）

川原信夫 国立医薬品食品衛生研究所 生薬部  
室長

#### A. 研究目的

セイヨウサンザシ(*Crataegus oxyacantha* L., *C. laevigata* DC., *C. monogyna* Jacq., 英名: Hawthorn) は、バラ科サンザシ属の落葉低木で、欧州、地中海沿岸、中近東に広く分布し、その葉部及び偽果は、心臓環状動脈の機能調節、血行改善等に用いられてきた西洋ハーブである。Botanical Safety Handbook (American Herbal Products Association)では Class 1 に分類され、適切に使用すれば安全なハーブに分類され、また Commission E でも、用法上 6 週以上効果がないことが続く場合、もしくは下肢に腫脹がある場合に医師は相談すべきであり、特に心臓、腕、上腹部、首周りの痛み及び呼吸困難があるときに医師による診断は絶対に必要と記載されている以外は、特別な禁忌や副作用は記載

されていない。

現在日本では、葉は強心剤や滋養強壯保健薬の主成分として使用され「専ら医薬品として使用される成分本質(原材料)リスト」に記載されている。他方、その果実は「医薬品的効能効果を標榜しない限り医薬品と判断しない成分本質リスト」に記載されている。本研究では、セイヨウサンザシ葉中の成分について分析を行い、セイヨウサンザシ葉中に専ら医薬品として取り扱うべき成分が含まれているかどうか検討を行うことを目的とした。

#### B. 研究方法

**試料及び試薬** セイヨウサンザシ葉は、北里大学薬用植物園より入手した。アセトニトリルは MERCK 製の HPLC 用を、水は RO 水を更に Milli-Q(日本ミリポア製)により精製して得られた超純水を用いた。オープンカラムの担体は、日本錬水製 DIAION HP-20(HP-20)、及び Pharmacia Fine Chemicals 製 Sephadex LH-20(LH-20)を用いた。NMR 溶媒はメタノール- $d_4$  100% (Isotech 社製)を用いた。その他の試薬は、全て試薬特級品を用い

た。本研究において、動物由来試料を用いた実験は行わず、倫理面で大きな支障となる問題は無いと考えられる。

装置及び測定条件 HPLC は島津製作所製 Shimadzu LC-10AT system(ポンプ: LC-10ATVP x 2, 紫外可視検出器: SPD10AVVP, カラムオープン: CTO-10ACVP) に、インテグレーターとして Shimadzu C-R7A plus を接続したものを用い、下記条件で分析及び分取した。

分析条件 カラム: Hypersil ODS-5(4 x 250 mm, ケムコ社製), 移動相: A: 2.5% 酢酸, B: 2.5% 酢酸 / アセトニトリル (20 : 80), 溶離グラジエント: B 7 ~20%: 0→50 分, B 20~40%: 50→60 分, B 100%: 60→70 分, 流速: 1 mL/min, カラム温度 40 °C。

分取条件 カラム: Inertsil ODS-3(20 x 250 mm, GLサイエンス社製), 移動相: A: 2.5% 酢酸, B: 2.5% 酢酸 / アセトニトリル (20 : 80), 溶離グラジエント: B 5~10%: 0→30 分, B 10~20%: 30→50 分, B 20~20%: 50→70 分, B 20~40%: 70→90 分, 流速: 9 mL/min, カラム温度 40 °C。

NMR は, JEOL ECA-500 を用いた。<sup>1</sup>H-NMR 及び <sup>13</sup>C-NMR の化学シフト値はテトラメチルシランに対する δ 値 (ppm) で示した。Chemical Shift Correlation Spectroscopy (COSY), Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy (NOESY), Heteronuclear Multiple Quantum Coherence (HMQC), Heteronuclear Multiple Bond Correlation (HMBC) スペクトルの測定には, 磁場勾配システムを用いた。

MS は JEOL AccuTOF を用いた。測定は試料を直接導入し, エレクトロスプレー(electrospray ionization: ESI)法によりイオン化を行い, positive ion mode で測定した。なお, 測定条件としてオリフィス電圧 60 V, リングレンズ電圧 10 V, 質量範囲 10~1000 *m/z*, スキャン時間 0.5 sec/spectrum とした。また, 精密試料は質量校正試料として

YOKUDELNA(日本電子社製)を用いミリマス値を得た。

抽出と分画 セイヨウサンザシ葉(642.8 g, wet)をメタノールで抽出し, ジクロロメタン, 酢酸エチル, *n*-ブタノール, 水を用いて順次分配し, ジクロロメタン, 酢酸エチル, *n*-ブタノール, 水画分をそれぞれ 20.7, 5.2, 28.6, 35.0 g 得た(Chart 1)。得られた *n*-BuOH 画分を HP-20 カラム(60 mm φ x 400 mm)に負荷し, 50%メタノールで洗浄後, 100%メタノール溶出画分を, 高極性化合物含有画分として分画した。更に, 同画分を LH-20 カラム(60 mm φ x 400 mm)に負荷し, 50~100%メタノールを移動相に用いて Fr. 1~5 まで分画した。更に Fr. 1 及び 2 に含まれる化合物 1(13.9 mg), 2(6.8 mg)及び 3(1.9 mg)について HPLC を用いて精製・単離した(Chart 2)。

また, 別にセイヨウサンザシ葉メタノール抽出物について塩基性 70%メタノール(pH 10)とで分配し, 得られた水層について, 更に酢酸エチル, *n*-ブタノールで順次分配し, 非塩基性画分, 塩基性酢酸エチル及び塩基性 *n*-ブタノール画分を得た(Chart 3)。

アルカロイドの TLC 分析 TLC は以下に示す方法で行った。薄層板: silica gel 60 F<sub>254</sub> (merck 社製), 展開液: *n*-ブタノール / 酢酸 / 水 = 2 / 1 / 1, 検出液: ドラーゲンドルフ液(次硝酸ビスマス酢酸水溶液 : ヨウ化カリウム水溶液 = 1 / 1)。

アミノ酸の TLC 分析 TLC は以下に示す方法で行った。薄層板: silica gel 60 F<sub>254</sub> (merck 社製), 展開液: エタノール / 水 = 7 / 3, 2-プロパノール / 水 = 7 / 3, *n*-ブタノール / 酢酸 / 水 = 4 / 1 / 1, 検出液: ニンヒドリン溶液。

## C. 研究結果

**化合物の同定** 単離された**化合物 1** は、精密質量分析の結果、 $[M + H]^+$  に対応する  $m/z$  355.1177 を与え、推定組成式  $C_{16}H_{18}O_9$  を導いた。更に、各種 2D-NMR スペクトルの詳細な検討を行い、その化学構造は 1, 3, 4, 5-tetrahydroxycyclohexane carboxylic acid 3-(3, 4-dihydroxycinnamate) であり、3-*O*-caffeoylquinic acid(chlorogenic acid)と同定した(Fig. 1)。**化合物 2** は、精密質量分析の結果、 $[M + Na]^+$  に対応する  $m/z$  381.1247 を与え、推定組成式  $C_{16}H_{22}O_9$  を導いた。更に、各種 2D-NMR スペクトルの詳細な検討を行い、その化学構造を 9-*O*- $\beta$ -D-glucopyranosyl-4, 9-dihydroxy-3-methoxypropio-phenone と同定した(Fig. 1)。**化合物 3** は、精密質量分析の結果、 $[M + Na]^+$  に対応する  $m/z$  349.0991 を与え、推定組成式  $C_{15}H_{18}O_8$  を導いた。更に、各種 2D-NMR スペクトルの詳細な検討を行い、その構造構造を 4-*O*- $\beta$ -D-glucopyranosyl-*p*-coumaric acid と同定した(Fig. 1)。

**化合物 1:** HR-TOFMS (ESI, positive mode),  $m/z$ : 355.1177  $[M + H]^+$ , 163.0930 [caffeoyl] $^+$ .  $^1H$  NMR [measured at 500 MHz,  $CD_3OD$ ]:  $\delta$  2.06, 2.19 (each 1H, *m*, H2-2), 2.06, 2.19 (each 1H, *m*, H-6), 3.72 (1H, *dd*,  $J = 8.6, 2.9$  Hz, H-4), 4.16 (1H, *brs*, H-5), 5.33 (1H, *m*, H-3), 6.26 (1H, *d*,  $J = 16.0$  Hz, H-7), 6.77 (1H, *d*,  $J = 8.3$  Hz, H-5), 6.95 (1H, *dd*,  $J = 8.3, 1.7$  Hz, H-6), 7.04 (1H, *d*,  $J = 2.0$  Hz, H-2), 7.55 (1H, *d*,  $J = 16.1$  Hz, H-8).  $^{13}C$  NMR [measured at 125 MHz,  $CD_3OD$ ]:  $\delta$  175.9 (COOH), 167.4 (C-9), 148.3 (C-3), 145.7 (C-4), 145.5 (C-8), 126.5 (C-1), 121.7 (C-6), 115.2 (C-5), 114.0 (C-2), 113.9 (C-7), 74.9 (C-1), 72.3 (C-4), 70.7 (C-3), 70.1 (C-5), 37.6 (C-2), 36.9 (C-6).

**化合物 2:** HR-TOFMS (ESI, positive mode),  $m/z$ : 381.1247  $[M + Na]^+$ , 197.0865 [aglycon + H] $^+$ .  $^1H$  NMR [measured at 500 MHz,  $CD_3OD$ ]:  $\delta$  3.14 (1H, *t*,

$J = 8.0$  Hz, H-2), 3.26 (1H, *m*, H-5), 3.27 (1H, H-4), 3.29 (2H, H2-8), 3.34 (1H, H-3), 3.90 (3H, *s*, H3-OMe), 3.65, 3.83 (each 1H, *m*, H-6), 3.99, 4.25 (each 1H, *ddd*,  $J = 22.9, 10.0, 2.6$  Hz, H2-9), 4.31 (1H, *d*,  $J = 7.8$  Hz, H-1), 6.86 (1H, *d*,  $J = 8.6$  Hz, H-5), 7.54 (1H, *d*,  $J = 2.1$  Hz, H-2), 7.60 (1H, *dd*,  $J = 8.3, 2.0$  Hz, H-6).  $^{13}C$  NMR [measured at 125 MHz,  $CD_3OD$ ]:  $\delta$  198.0 (C-7), 152.1 (C-3), 147.7 (C-4), 129.1 (C-1), 123.5 (C-6), 114.5 (C-5), 110.6 (C-2), 103.3 (C-1), 76.7 (C-3), 76.5 (C-5), 73.7 (C-2), 70.3 (C-4), 65.2 (C-9), 61.4 (C-6), 55.1 (C-OMe), 38.0 (C-8).

**化合物 3:** HR-TOFMS (ESI, positive mode),  $m/z$ : 349.0991  $[M + Na]^+$ , 147.1035  $[M - glc + H]^+$ .  $^1H$  NMR [measured at 500 MHz,  $CD_3OD$ ]:  $\delta$  3.40 (1H, H-3), 3.45 (1H, H-2), 3.46 (1H, H-4), 3.46 (1H, *m*, H-5), 3.69 (1H, *dd*,  $J = 5.8, 12.0$  Hz, H-6), 3.89 (1H, *dd*,  $J = 2.3, 12.1$  Hz, H-6), 4.94 (1H, *d*,  $J = 7.7$  Hz, H-1), 5.86 (1H, *d*,  $J = 12.9$  Hz, H-8), 6.83 (1H, *d*,  $J = 12.9$  Hz, H-7), 7.05 (2H, *d*,  $J = 8.6$  Hz, H-3, H-5), 7.64 (2H, *d*,  $J = 8.6$  Hz, H-2, H-6).  $^{13}C$  NMR [measured at 125 MHz,  $CD_3OD$ ]:  $\delta$  169.2 (C-9), 158.2 (C-4), 141.0 (C-7), 131.4 (C-2, C-6), 129.3 (C-1), 118.4 (C-8), 115.7 (C-3, C-5), 100.6 (C-1), 76.9 (C-3), 76.6 (C-5), 73.6 (C-2), 70.0 (C-4), 61.2 (C-6).

**アルカロイドの存在確認** 非塩基性画分、塩基性酢酸エチル画分及び塩基性 *n*-ブタノール画分について、ドラージェンドルフ試薬を用いた TLC 分析を行ったところ、非塩基性画分、塩基性酢酸エチル画分にはクロロフィル等の色素由来のスポットが認められ、非塩基性画分には窒素含有化合物由来と考えられるスポットが確認された(Fig. 2)。そこで本画分について、ニンヒドリン試薬を用いたアミノ酸の TLC 分析を行ったところ、本画分には、複数のアミノ酸(Ala, Asp, Glu, Met, Thr, Gln, Asn)が含まれることが示唆された(Table 1)。

#### D. 考察

セイヨウサンザシ葉 MeOH 抽出物の高極性画分より単離された化合物を 3-*O*-caffeoylquinic acid, 9-*O*- $\beta$ -D-glucopyranosyl-4, 9-dihydroxy-3-methoxy-propiophenone 及び, 4-*O*- $\beta$ -D-glucopyranosyl -*p*-coumaric acid と同定した. これまでにセイヨウサンザシ葉部より縮合型タンニンの重合体の存在が報告されている. 本研究において精製した化合物は *n*-ブタノール分配画分であり, 酢酸エチル分配画分にそれらの化合物が含まれる可能性が考えられる. また, セイヨウサンザシ葉中に含まれるアルカロイドを確認する目的で, 70%MeOH(pH 10) 抽出エキスの TLC 分析を試みたところ, 塩基性酢酸エチル画分, 塩基性 *n*-ブタノール画分には窒素含有化合物由来の明確なスポットは観察されず, 非塩基性画分にのみスポットが観察された. 更に同画分を TLC で詳細に分析したところ, 複数のアミノ酸(Ala, Asp, Glu, Met, Asn, Gln, Thr)が含まれることが明らかとなった. これらの結果より, セイヨウサンザシ葉中に医薬品として取り扱うべき成分が含まれている可能性は低いと考えられ, 現行の「専ら医薬品として使用される成分本質(原材料)リスト」の見直しを行うことも重要であると考えられる.

#### E. 結論

セイヨウサンザシ葉抽出物由来の主二次代謝物は, ポリフェノール類であると数多く報告されている. 本研究の結果, 高極性画分より3種のタンニン類の存在を確認した. また, セイヨウサンザシ葉には, アルカロイドが含まれる可能性は低く, 複数のアミノ酸が含まれることが明らかとなった.

#### F. 健康危機情報

特になし.

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

- 1) 「セイヨウサンザシ(*Crataegus oxyacantha* L.)葉の成分研究」, 酒井信夫, 川原信夫, 合田幸広, 川口基一郎, 日本食品衛生学会第 86 回学術講演会, (2003. 10. 盛岡).

#### H. 知的所有権の取得状況

なし

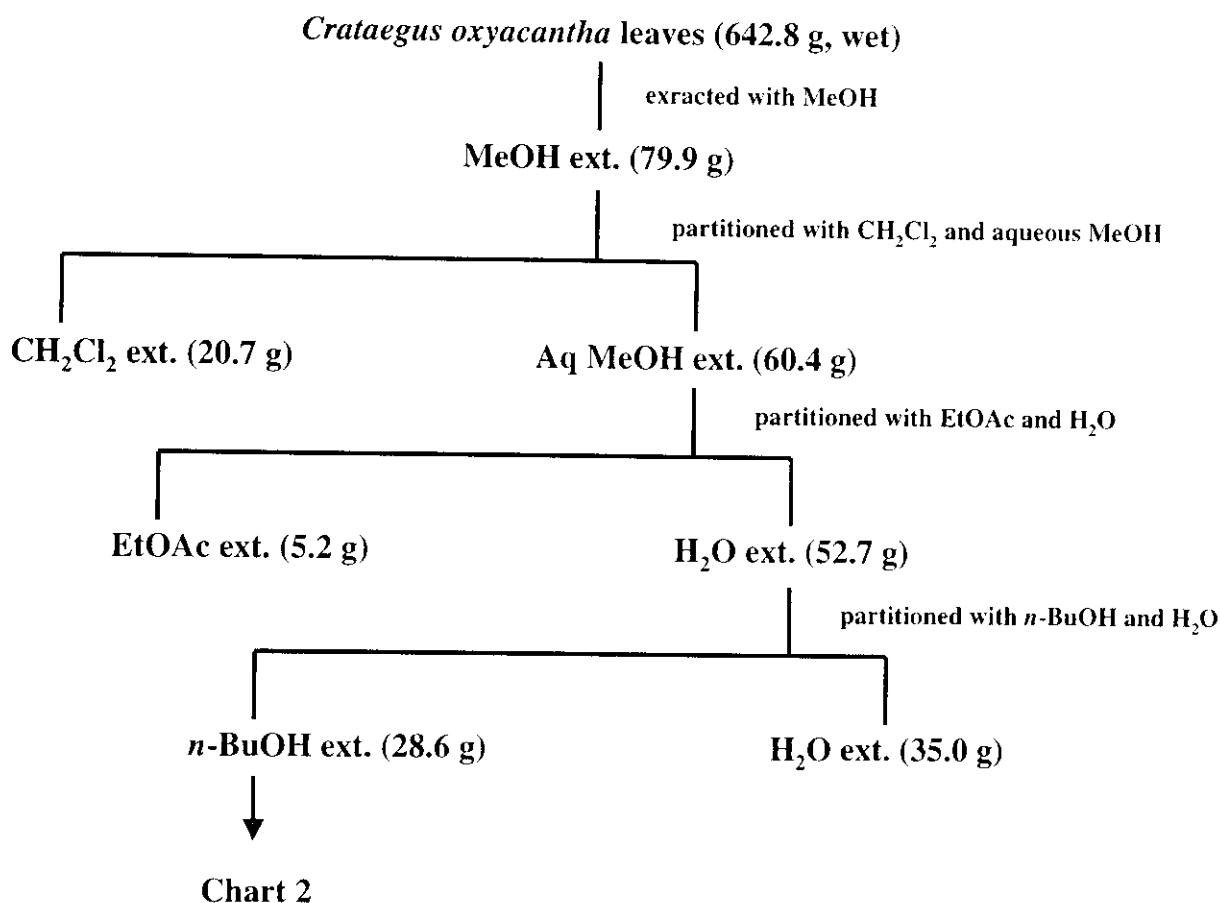


Chart 1. Preparation of *n*-BuOH extract from *C. oxyacantha* leaves

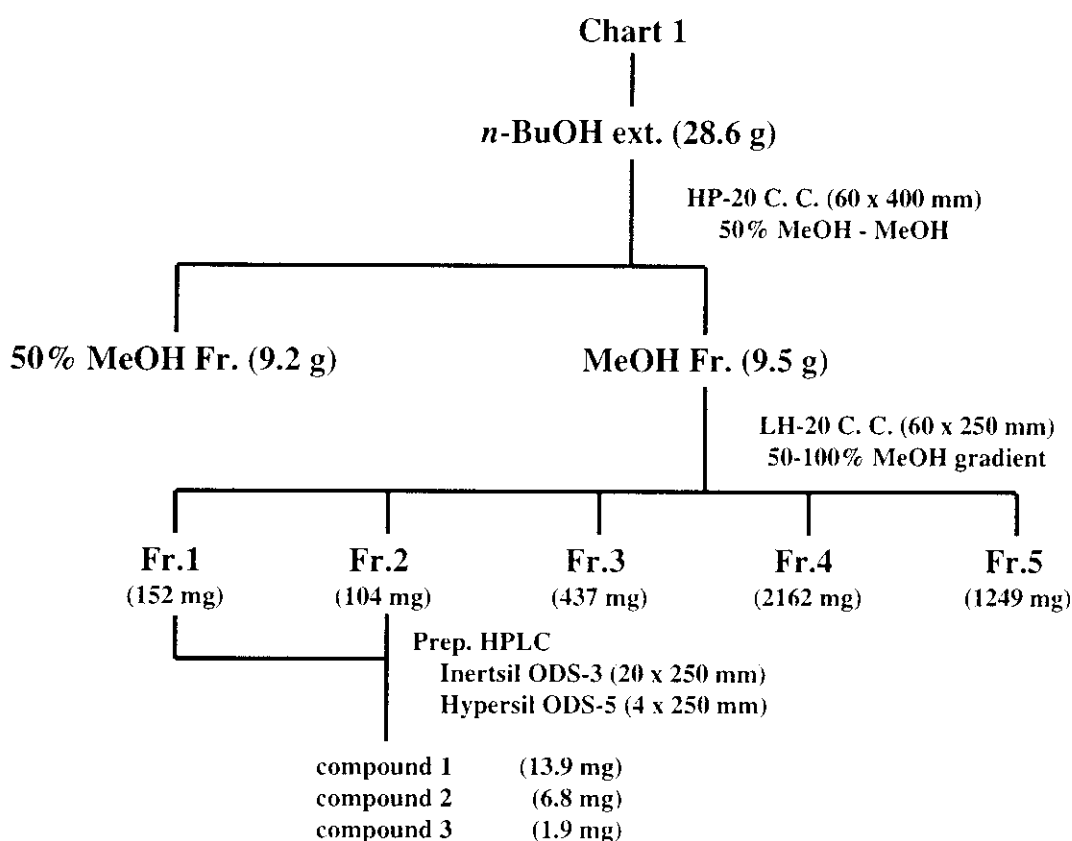
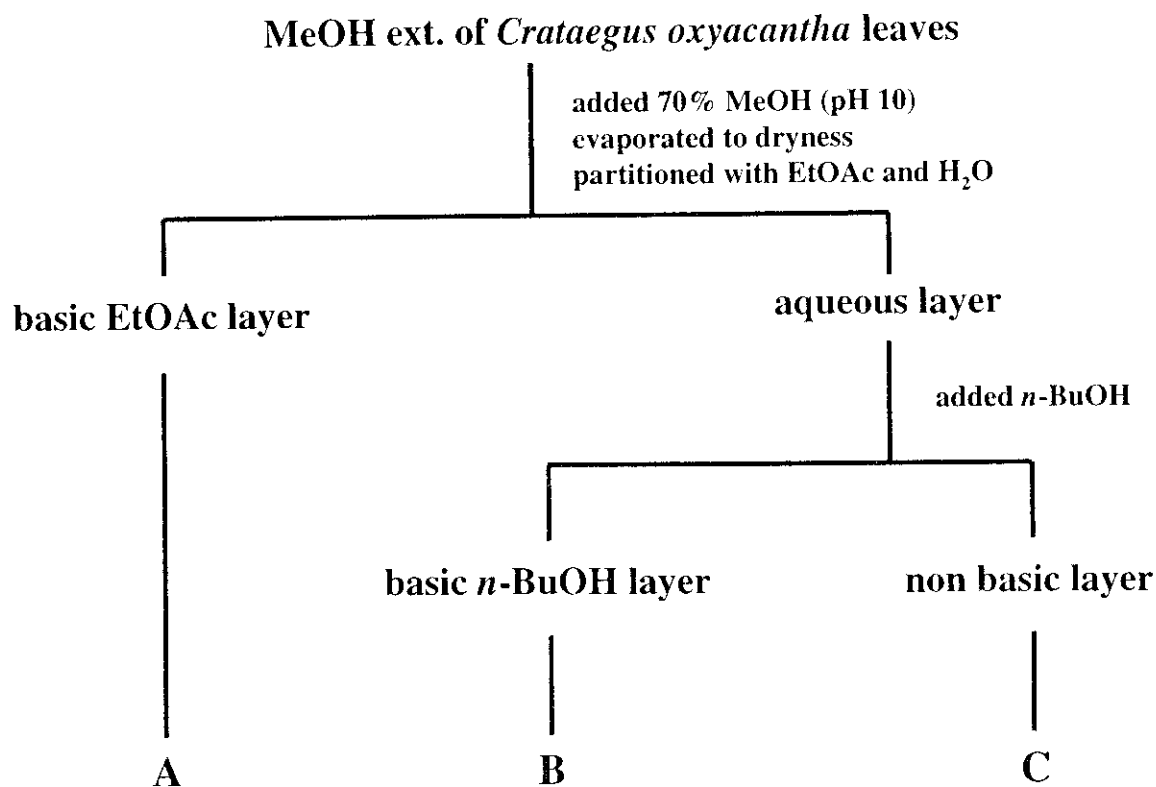


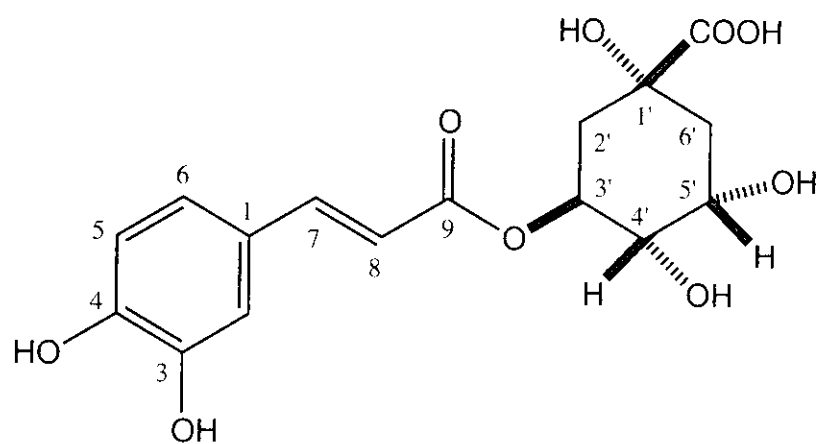
Chart 2. Chromatographic separation of *n*-BuOH extract from *C. oxyacantha* leaves



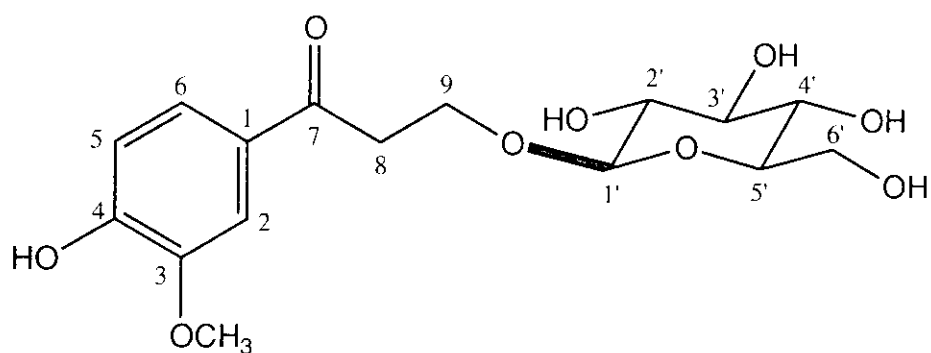


**Thin-layer chromatographic analysis**

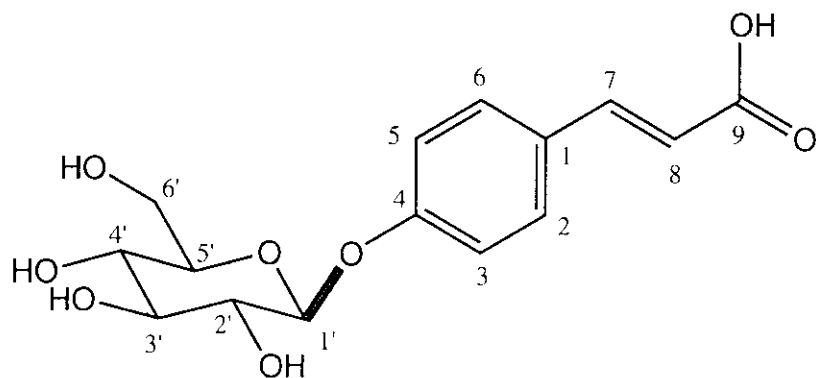
**Chart 3. Preparation of basic EtOAc, basic *n*-BuOH and non basic layer from MeOH extract of *C. oxyacantha* leaves**



Compound 1

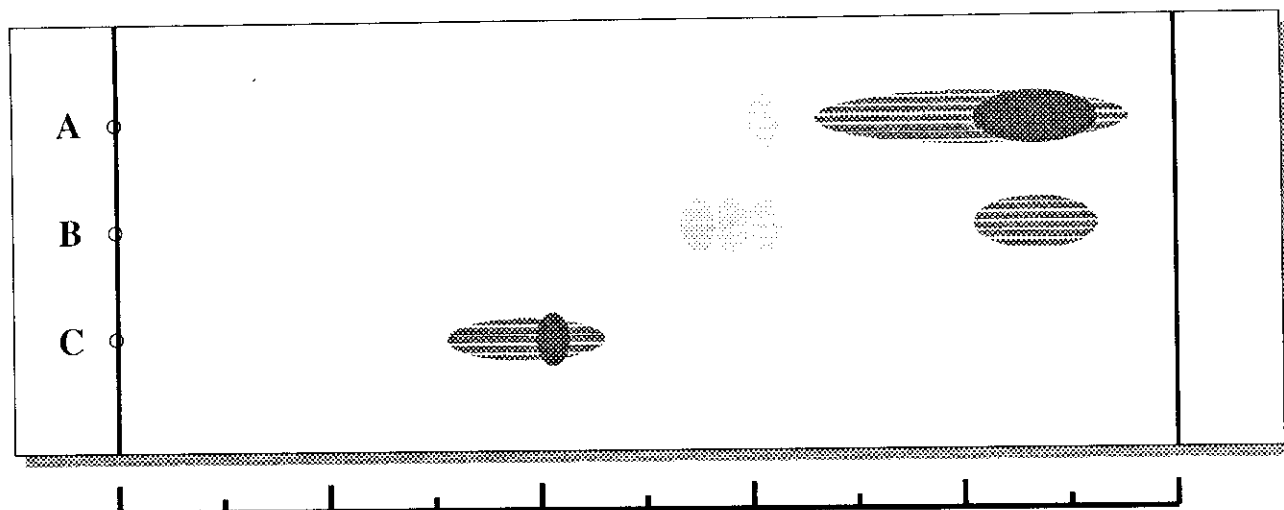


Compound 2



Compound 3

Fig. 1 Chemical structure of compounds 1-3



**Fig. 2 Thin-layer chromatographic analysis for alkaloids**  
**A, basic EtOAc layer; B, basic *n*-BuOH layer; C, non basic layer.**

**TLC conditions**

adsorbent: silica gel 60 F<sub>254</sub> (merck)  
 developing solvent: *n*-BuOH/HOAc/H<sub>2</sub>O = 2/1/1  
 detection: Dragendorff's spray reagent

**Table 1 *R<sub>f</sub>* values of non basic layer and amino acid standards**

	developing solvent		
	EtOH/H <sub>2</sub> O=7/3	2-PrOH/H <sub>2</sub> O=7/3	<i>n</i> -BuOH/HOAc/H <sub>2</sub> O=4/1/1
C, non basic layer	0.56, 0.61, 0.65, 0.71	0.42, 0.47, 0.65	0.15, 0.25, 0.43
Alanine	0.59	0.47	0.25
Arginine	0.02	-	-
Aspartic acid	0.65	0.47	0.15
Cysteine	0.38	-	-
Glutamic acid	0.65	0.48	0.25
Glycine	0.46	-	-
Isoleucine	0.75	0.66	0.50
Leucine	0.76	0.69	0.53
Lysine	0.02	-	-
Methionine	0.73	0.65	0.45
Asparagine	0.71	0.47	0.14
Glutamine	0.61	0.41	0.16
Serine	0.45	-	-
Threonine	0.57	0.47	0.25
Valine	0.50	-	-
Cystine	0.23	-	-
Phenylalanine	0.79	-	-
Tyrosine	0.79	-	-
Histidine	0.13	-	-
Proline	0.52	-	-
Hydroxyproline	0.60	0.46	0.19
Tryptophan	0.81	-	-

adsorbent: silica gel 60 F<sub>254</sub> (merck), detection: ninhydrin spray reagent.

厚生労働科学研究補助金（医薬品等医療技術リスク評価研究事業）  
分担研究報告書

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

分担研究課題 専ら医薬品の有効性、安全性等の評価に関する調査及び  
実証的研究並びに医薬品として用いられている生薬の指標成分の検討  
—クスノハガシワ樹皮の成分に関する研究—

分担研究者 合田 幸広 国立医薬品食品衛生研究所生薬部部长  
協力研究者 北中 進 日本大学薬学部教授

クスノハガシワ樹皮に「専ら医薬品」として取り扱うべき成分が含まれているかどうか検討することを目的とし、種子島産クスノハガシワ樹皮の各種抽出分画について TLC を用いた成分分析を行った。この結果、同植物樹皮にはアルカロイドが含まれる可能性が低いこと、ポリフェノール類が含まれることを明らかにした。

#### A. 研究目的

クスノハガシワ (*Mallotus philippinensis* Muell. Arg.) は、トウダイグサ科アカメガシワ属の常緑高木で、中国中南部の各省およびインド、東インド諸島、フィリピン、オーストラリアに分布し、その果実表皮の腺毛および束毛はカマラ (Kamala) と称し、主として糸虫駆除薬として用いられている。また、クスノハガシワは Botanical Safety Handbook (American Herbal Products Association) 並びに Commission E には記載されておらず、主としてアジア地域でのみ使用されていることが推測された。

現在日本ではクスノハガシワの樹皮は「専ら医薬品として使用される成分本質(原材料)リスト」に記載されている。他方、同属植物であるアカメガシワの樹皮は「医薬品的効能効果を標榜しない限り医薬品と判断しない成分本質リスト」に記載されている。

そこで本研究では、アカメガシワ樹皮との成分比較を目的としてクスノハガシワ樹皮の成分について文献調査を行うと同時に、TLC を用いた分析を行い、クスノハガシワ樹皮に専ら医薬品として取り扱うべき成分が含まれているかどうか検討を行うこ

ととした。

#### B. 研究方法

種子島産クスノハガシワ樹皮 (100.31 g) を含水アセトンで抽出し、アセトンエキス (5.04 g) を得た。このエキスを水に懸濁し、ヘキサン、酢酸エチル、ブタノールで順次、分配抽出し、ヘキサン溶出画分 (334.9 mg)、酢酸エチル溶出画分 (959.8 mg)、ブタノール溶出画分 (2.751 g)、水溶出画分 (549.6 mg) を得た。

アルカロイドの TLC 分析 TLC は以下に示す方法で行った。薄層板: silica gel 60 F<sub>254</sub> (merck 社製), 展開溶媒: クロロホルム / メタノール / 水 = 60 / 35 / 5, 検出試液: ドラーゲンドルフ試液

ポリフェノール類の TLC 分析 TLC は以下に示す方法で行った。薄層板: silica gel 60 F<sub>254</sub> (merck 社製), 展開溶媒: トルエン / ギ酸エチル / ギ酸 = 1 / 7 / 1, 検出試液: 塩化鉄(III)試液

#### C. 研究結果

種子島産クスノハガシワ樹皮のアセトン抽出エキ