

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器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16年度 総括・分担研究報告書

(H16-医薬-060)

主任研究者 海老塚 豊

平成17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	10
コオウレン(<i>Picrorhiza scrophulariiflora</i>) の成分研究 川原 信夫	13
セイヨウサンザシ葉関連製品の成分分析 酒井 信夫	20
クスノハガシワの含有成分に関する文献調査 川原 信夫	24
ミツガジワ (<i>Menyanthes trifoliata</i>) 含有商品のアルカロイド成分に関する研究 代田 修	32
DNA 配列の比較によるヨーロッパ市場生薬についての原植物の検討 佐々木陽平	36
タイ産植物 <i>Pueraria mirifica</i> を基原とする健康食品の DNA 分析 丸山 卓郎	48
漢方処方味の認識に関する研究 川原 信夫	54
2. 「専ら医薬品」の成分検索に関する研究 — 営実について — 大塚 英昭	59
3. 「専ら医薬品」の分析に関する研究 — ハマメリスヨウのタンニン関連成分の分析 — 市瀬 浩志	66
4. 諸外国における未承認医薬品及びハーブ等に関する研究 欧米における未承認医薬品（いわゆる脱法ドラッグを含む）の法規制化に 関する調査研究 花尻 瑠理	71

専ら医薬品として区別されるべき麻薬性（幻覚性）植物に関する調査研究 花尻 瑠理	83
フェネチルアミン系及びトリプタミン系脱法ドラッグの国内における実態 調査研究 花尻 瑠理	93
ビターオレンジ含有製品中のシネフリン及びその他アドレナリン作用性ア ミンの分析法について 最所 和宏	108
5. いわゆる中国製漢方処方成分の本質（原材料）に関する研究 代田 修	112
6. 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	138
III . 研究成果の刊行に関する一覧表	143

厚生労働科学研究補助金（医薬品・医療器械等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）
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」（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った。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した。さらに、新規に、専ら医薬品であるかどうか判断が求められた品目についての調査、向精神作用を有する成分を含有する植物についての調査、脱法ドラッグの分析法等についての検討を行った。また、医薬品の監視指導の観点から、漢方処方について、味覚認識装置を用いた規格化、中国製処方（中成薬）との比較調査等を行った。

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

大塚英昭 広島大学大学院医歯薬学総合研究科教授

市瀬浩志 武蔵野大学薬学研究所・薬学部教授

花尻瑠璃 国立医薬品食品衛生研究所生薬部室長

代田修 徳島文理大学香川薬学部助教授

水上元 名古屋市立大学大学院薬学系研究科教授

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」（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、本研究は、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。つまり、本研究の目的は、海外で食品として取り扱われていることが判明した成分本質（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。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、麻薬類似成分等を含む可能性があり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及び、医薬品として用いられることが妥当な生薬（herbal materials）及び、医薬品である漢方方剤について医薬品監視の立場からの分析指標成分及び分析法について検討することで、国民の健康保護にも貢献することになる。

B. 研究方法

B-1 「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で記載の有無等）、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、研究会議で議論を行い、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。

B-2 「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」の成分検索に関する研究、「専ら医薬品」の分析に関する研究

「専ら医薬品」のうち、最終的に食薬区分の見直し対象の可能性のある、コオウレン、セイヨウサンザシ葉、クスノハガシワ、エイジツについて成分研究を行った。また、昨年度、分担研究者の一人がヨーロッパ市場で買い上げを行った対象製品の中からセイヨウサンザシ葉、エイジツ、スイサイ、ハマメリス葉関連製品を選び、ヨーロッパで用いられているこれらの製品の実態を把握するため、成分分析を行った。また、同分担研究者がヨーロッパ市場で入手した食薬区分上問題を生じる可能性のある4属（*Aloe* 属、*Arctostaphylos* 属、*Polygala* 属、*Polygonum* 属及び *Gentiana* 属）の生薬8試料について、食薬区分の判断基準である学名で規定される原植物（局方生薬の場合は基本的に日本薬局方で規定される）と基原植物が同じであるか否かを調べる目的で、遺伝子配列をもとに基原植物の検討を行った。さらに、国内で流通するガウクルアについて、食薬区分上正しい植物

(*Pueraria mirifica*)であるか確認する目的で、市販の商品 13 品目を購入し遺伝子解析を行った。なお、*P. mirifica* の標品は、千葉大学大学院薬学研究院の石川勉先生及び兵庫県和田山町特産物市場組合より御恵与いただいたものを用いた。

B-3 諸外国における未承認医薬品及びハーブ等に関する研究

分担研究者の一人が、米国及び EU の関連諸機関を訪問し、欧米諸国における未承認医薬品（脱法ドラッグを含む）の取り組み（法規制化）を調査することを目的とし、予め用意した質問事項に従い議論を行い、情報収集を行った。また、専ら医薬品として区分されるべき麻薬性（幻覚性）植物に関する調査研究では、いわゆる脱法ドラッグ市場において「植物由来」を標榜して販売されている製品について、それら製品に含有されている植物が「専ら医薬品として使用される成分本質（原材料）」に該当するかの判断材料となる科学的データを収集することを目的とし、麻薬（様）成分を含有している植物の基原及びその薬理作用について文献調査を行った。さらに、これら脱法ドラッグ製品の日本国内における流通状況を調査することを目的として、近年乱用が問題となっている 21 種類のインドールアミン系及びフェニチルアミン系脱法ドラッグ成分について、TLC、GC/MS LC/MS による各種一斉分析法を検討した。対象とした成分は、代表的な 21 種類の幻覚性インドールアミン系及びフェネチルアミン系化合物である。さらにこれらの化合物について、実際にインターネットで盛んに売買されているいわゆる脱法ドラッグ（植物由来製品を含む）製品に含有/添加されている薬物の分析を行っ

た。また、米国で 2004 年 4 月 12 より販売が禁止されたエフェドラ含有製品の代替品として流通しているビターオレンジ (*Citrus aurantium*) 含有製品中のシネフリン及びその他アドレナリン作用性アミンについての実態把握のため、HPLC/MS による一斉分析法を検討した。

B-4 いわゆる中国製漢方処方に関する研究

昨年度、名称不明の中国製生薬製剤（中成薬）が日本に持ち込まれ、健康被害が発生し、日本の漢方処方と中国の中成薬との差を明確にする必要性が考えられた。そこで、2000 年版中華人民共和国薬典を基にして中成薬の処方内容のリストを作成すると共に、日本の漢方薬と処方名が似た中成薬を選び出し、その内容を比較した。

B-5 医薬品として用いられる生薬の指標成分に関する研究

医薬品監視指導の観点から、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、麻黄剤の煎出方法の違いによるエフェドリンなど麻黄アルカロイド成分の含量変動を調べるとともに、プシ由来のアコニチン系アルカロイドについて NMR を用いた非分離分析法の検討を行った。

漢方処方の味認識に関する研究：前年度の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、葛根湯と、単味抽出エキスを混合して調製した再構成葛根湯の味が違うことが示されたことから、漢方処方の味を規格化し、味の違いを客観的に評価できるか、味覚認識装置を用い検討を行った。漢方処方、日本漢方生薬製剤協会より入手した 5 種類の

漢方方剤エキスを用いた。処方及び検体数はそれぞれ、葛根湯 9 社分、小柴胡湯 9 社分、小青竜湯 9 社分、六君子湯 8 社分、苓桂朮甘湯 8 社分である。

C.結果と考察

C-1「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 4 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 150 品目 (No.76 ゴシツ～No.225 マオウの 150 品目、昨年度と合わせて 225 品目) 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。150 品目のうち、A 判断が 78 品目 (52%)、B 判断が 35 品目 (23%) で全体の 75% を占めた。C は 9 品目 (6%)、D は 4 品目 (3%)、E は 25 品目 (17%) (1 品目、B と E に重複判断) 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 34 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。34 品目中 10 品目について、注意を払うべき品目と考えた。今後、残った品目及び、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。

C-2「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」の成分検索に関する研究、「専ら医薬品」の分析に関する研究

コオウレンの成分研究：日本において入手した西蔵胡黄連 (*Picrorhiza*

scrophulariiflora) の成分研究を行い、2 種の新規フェノール性化合物を含む 11 種の化合物を単離し、それらの構造を決定した。今回の研究では、本植物を医薬品に区分すべきであると判断するような、強い生理活性を予想させる化合物は得られなかった。

セイヨウサンザシ葉関連製品の成分分析：日本で栽培されているセイヨウサンザシ葉との HPLC のプロファイル比較を行った。その結果、主ピークが一致したことも含め、ほぼ同様のプロファイルを示すことが明らかとなった。さらに主ピークについて LC/MS 分析を行い、構造を推定した。

クスノハガシワの含有成分に関する調査：昨年度の実証的研究に引き続き、成分調査を行い、フラボノイド、芳香族化合物及びその配糖体類、トリテルペノイド類、脂肪酸誘導体等これまでに 61 成分の単離が報告されていることを示した。これらのうち、アルカロイドである 1 成分は文献の年代がかなり古く、その後の文献にも本化合物に関する単離報告が確認できないため、アーティファクトあるいは他の構造であることが考えられた。

ミツガシワ (*Menyanthes trifoliata*) 含有商品のアルカロイド成分に関する研究：ヨーロッパ市場で購入したスイサイ (植物名ミツガシワ: *Menyanthes trifoliata*) 含有商品について、薄層クロマトによりゲンチアナアルカロイドが検出されるか検討を行ったところ、同アルカロイドは検出されなかった。文献では、同アルカロイドの抽出・分離過程で、アンモニア水が使用されており、報告されたアルカロイドは、イリドイド類から非生合成的に生じたアーティファクトである可能性がある。

専ら医薬品エイジツの成分検索に関する研

究：ヨーロッパで購入した“當実”は明らかに形態的に現在健康食品として売られているローズヒップ (*Rosa canina* L.) であると考えられた。TLC分析またHPLC分析においても明らかに、本邦産當実 (*Rosa multiflora* Thunb.) とは異なるパターンを示した。また、北朝鮮産當実の成分検索では、一番多量に含まれると考えられる multiflorin 類でなく類似化合物ではあるが hyperin を単離し、成分的にかなり日本産の當実とは異なるのではないかと予想された。

ハマメリスヨウのタンニン関連成分の分析：ハマメリスヨウの使用を標榜する欧州市場品についてハマメリタンニン及びその分解物である没食子酸を指標成分として TLC 及び HPLC による分析を行い、薬草茶及び抽出液市場品に両指標成分を確認した。一方、各種剤形サンプル及びローションサンプルには今回の分析条件では両指標成分は検出されなかった。

DNA 配列の比較によるヨーロッパ市場生薬についての原植物の検討：生薬 5 種 8 検体について核 rDNA、ITS 領域及び葉緑体 DNA、*trnL* (UAA) intron 領域の DNA 配列を解析した。次いで、これらの生薬は *Aloe* 属、*Arctostaphylos* 属、*Polygala* 属、*Polygonum* 属及び *Gentiana* 属に由来すると推定されたため、同属植物について同領域の配列を解析した。生薬の基原植物の同定には解析した配列及び、国際塩基配列データベースの登録データと比較検討した。その結果、8 検体中 5 種について同定でき、日本薬局方に収載されるウワウルシ、セネガ、ゲンチアナと同じ基原植物であった。従って、ヨーロッパ市場で入手できた上記 3 植物については、日本で規

定しているものと同じ基原であり、食薬区分で混乱は生じないものと考えられた。また *Polygonum* 属及び *Gentiana* 属に由来する生薬 1 種ずつについては一致する配列を見出すことができなかったが、それぞれ、同属の植物であるものと推定した。*Aloe* 属に由来するもの 1 種からは DNA を抽出することができなかった。

タイ産植物 *Pueraria mirifica* を基原とする健康食品の DNA 分析：ガウクルア商品のうち *Pueraria mirifica* の配列が検出されたのは、13 検体中 6 検体であり、これらの検体では全て、解析した 2 つの遺伝子領域とも認められた。その他の検体では、*Pueraria* 属とは異なる植物の遺伝子配列が見出された。それらは、相同性検索の結果から、*Medicago sativa* (ムラサキウマゴヤシ)、*Glycyrrhiza glabra* (スペインカンゾウ)、*Nelumbo nucifera* (ハス)、*Ipomoea batatas* (サツマイモ)、*Pachyrhizus erosus* (クズイモ) などと推定された。*P. mirifica* 以外に存在が確認された植物のうち、サツマイモやクズイモは、*P. mirifica* と同じつる性植物であり、肥大した塊根を持つことから原植物の誤同定が原因とも考えられるが、その他のものについては、その可能性は皆無と言えるものである。なお、検出された植物には、「専ら医薬品」に該当するものは無く、食薬区分の観点から緊急に対応を迫られる問題は無いと考えられた。

C-3 諸外国における未承認医薬品及びハーブ等に関する研究

欧米における未承認医薬品 (いわゆる脱法ドラッグを含む) の法規制化に関する調査研究：米国における調査では、DEA 及び Food and Drug Administration (FDA) を、欧州に

における調査では欧州連合本部 (European Commission) を訪問して情報収集を行った。以下に、重要情報を列記する。

米国：スケジュール化 (スケジュール I) にはいくつか要素 (薬理、物性、毒性 (public health)、依存性、既存の規制薬物の原料となりうるか) が必要であるが、医療用に使用されないことが重要。指定には、基本的にはヒトでのデーターを重視する。米国では、あくまでもマリファナ、コカイン、ヘロインが乱用薬物の主流であり、デザイナードラッグに関してはマイナー。デザイナードラッグのように既存の規制薬物の構造類似化合物は、Controlled Substance Analogue Act でヒトの摂取目的の販売が禁止されており、罰則は規制薬物と同等に課せられる (医療目的で使用されているものを除く)。5-MeO-DIPT に関しては、報告されている Scientific data が少なく、類似の構造を有する既存の規制薬物の薬理及び毒性等を参考にして判断。2C-I、2C-T-2 よりもトリプタミン系薬物の方がスケジュール化するリストの順位が高い。規制薬物が含まれているものはすべて規制薬物と同じ扱いである。植物に関しては、植物として生育しているものについては規制外であるが、一度それを刈り取った形で流通すれば、それは麻薬として規制対象。しかし、様々な製品を押収して規制していくことは非常に難しく、その健康危害の程度を考慮して対応している。米国においても、精神賦活活性を有する植物の流通は問題。サルビアに関しては、基本的には違法ではないが、メキシコ産のものについて、いろいろな成長過程のものが写真付で販売されており注目している。ダイエタリーサプリメントは副作用という形ではデーター

を集めていない。最近では、伝統薬 (中国薬) が、「医薬品」とも「食品」とも区分されないまま多量に流通して問題。

EU: EU (加盟国 25 か国) における最大の乱用薬物は大麻であるが、次に「synthetic drugs」の乱用が多い。EU はボーダーレス化が進んでいるため乱用薬物の流通等を EU として把握する必要性が生じている。EU から他国へ synthetic drugs が流出しており、既存の国際条約の枠組みによる対応のみでは実効性があがらなくなっている。次々と市場に登場する new synthetic drugs への対応として、包括的物質指定 (generic approach) 及び緊急指定 (emergency list approach) の 2 つの方法による対応について研究中であるが、いずれの方法も、採用は困難と考えられる。EU で主に統合が進んでいるのは経済分野であり、司法内務分野は、国の主権に大きく関わることであるため、統合への足並みが揃いにくい。

専ら医薬品として区分されるべき麻薬性 (幻覚性) 植物に関する調査研究: *N,N*-Dimethyltryptamine 含有植物及び β -Carboline 系化合物含有植物、Mescaline 含有植物、Salvinorin A 含有植物、Lysergic acid amide (LSA) 含有植物、Ibotenic acid/muscimol 含有植物等について調査した。これら植物は、実際に麻薬成分または麻薬様の成分を含有することが報告されており、また、これら植物の含有を標榜する製品が実際に脱法ドラッグ市場で売買されていることが明らかとなった。これらの植物の作用と使用実態を勘案すると、これらの植物は、専ら医薬品として使用される成分本質 (原材料) リストに掲載することが妥当ではないかと思われる。

フェネチルアミン系及びトリプタミン系脱

法ドラッグの国内における実態調査研究：LC/MS 及び GC/MS を用いた 21 種類の脱法ドラッグ成分（11 種類のインドールアミン系薬物及び 10 種類のフェネチルアミン系薬物）の一斉分析方法を開発した。今回開発した分析方法を、向精神薬効果を標榜する 99 種類（123 製品）の製品中の薬物分析に応用した結果、8 種類の製品から 5-MeO-DIPT が、2 種類から AMT が検出された。乾燥植物製品からは主に Harmine、Harmaline、DMT が検出されたが、天然由来を標榜する製品中からも化学合成薬物が検出された。今回開発した一斉分析法は、脱法ドラッグとして市場に流通している幻覚性インドールアミン系及びフェネチルアミン系薬物の実態調査に有用であると思われる。

ビターオレンジ含有製品中のシネフリン及びその他アドレナリン作用性アミンの分析法について：*Citrus aurantium* 含有製品中に含有される 3 種のアドレナリン作用性アミン（シネフリン、チラミン、オクトパミン）の LC/MS による一斉分析法を確立した。本法について市販製品に適用した結果、アドレナリン作用性アミンの定量値のバラツキは低く、HPLC 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。

C-4 いわゆる中国製漢方処方に関する研究

2000 年版中国薬典に掲載されている中成薬 458 品目（単味製剤を含む）の処方内容をリスト化し、日本において用いられる漢方処方 291 品目と比較した。その結果、中成薬わずか 30 品目が漢方処方とその成方名・処方名が類似していることが判明した。これは、中成薬と漢方薬とではその成り立ちが異なるため

と考えられる。これらの処方では、処方内容も類似していたが、用いられている生薬の修治の違いや基原植物の違いなどがあると考えられ、今後の検討課題である。

C-5 医薬品として用いられる生薬の指標成分に関する研究

葛根湯及び麻黄湯について、麻黄を先に煎じる常法と生薬を一度に煎じる場合でエフェドリンアルカロイド含量を HPLC 法で比較したところ、常法により調製する方がエフェドリン系アルカロイド含量に優れることが明らかとなった。また、アコニチン系アルカロイドの分析では、定量限界などの検討など、まだまだ問題点は残るものの、ジエステルアコニチン類とモノエステルアコニチン類の区別が可能であることが判明した。

漢方処方の味認識に関する研究：5 種類の処方に関し、味認識装置を用いた測定によって各味について得られた「味の違いを表す数値」には多数の各処方間で有意差が認められ処方毎に、数値に基づき味を客観的に表現することが可能であることが示された。また、ヒトの官能試験と比較した場合、ヒトでの表現には強い味に他の味がマスクされる傾向がある一方、味認識装置では 5 種の味について確実に規格化することが可能であるものと考えられた。特に、ヒトによる味覚試験では、同一処方であっても各社毎に味の差があり、味を平均化して表現することが難しい場合がある。他方、味認識装置で測定すると味がデジタル化されて表現されるため、容易に平均化することが出来、各処方について統一化された味を客観的に表現できる点で優れているものと考えられる。

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、150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、引き続きヨーロッパ諸国で入手した試料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等を行う。

諸外国における未承認医薬品及びハーブ等に関する研究では、これまで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予定である。また、向精神作用を有する成分を含有している植物製品及び、いわゆる脱法ドラッグ等に関して、実際に買い上げ、含有成分を明らかにすると共に、分析法を確立しそれら製品の実態調査を行う。特に、特に植物製品に

ついては、遺伝子情報に基づいた基原の確認試験法を確立することを目的に検討を行う。

いわゆる中国製漢方処方成分に関する研究では、引き続き、用いられている生薬の修治の違いや基原植物の違い等について検討する。

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、麻黄含有漢方製剤について、調製法の違いと麻黄アルカロイド含量の関係について詳細に検討する。特に、構成生薬がどのように煎液中のエフェドリン含量に影響するかを解析するとともに、その機構についても解明を進める。また、味覚認識装置を用い、構成生薬を個別に煎じて調製した場合と、同時に混合して（または常法に従って）煎じた場合での味の違いが客観的に評価出来るか検討を行う予定である。

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。

厚生労働科学研究補助金（医薬品・医療器機等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）
分担研究報告書

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、150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

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
市瀬浩志 武蔵野大学薬学研究所・薬学部 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

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

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」^註（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

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。

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 4 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 150 品目 (No.76 ゴシツ～No.225 マオウ) 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 34 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、150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。
フェリヌス・リピス：オルガノハロゲンを生成する菌(Chloromethane-synthesizing fungi)なので注意が必要；カクコウ：強い中枢神経抑制作用(オヒオイド様)を示すアルカロイドの存在が示唆される；チャンカヒエドラ：トウダイグサ科でアルカロイドが明確に入っており、非常に危険性のある植物；ルリジシャ：コンフリーと同様ヒロリディンアルカロイドを含有し慎重な対応が必要；ボタンボウフウ：同属の*P. dhana*の根の抽出エキスは、LD50が48mg/kg ip mouse とかなり強い毒性があるので、根に対しては注意が必要；フクボンシ類縁植物(*Rubus coreanus*)：フクボンシは従来から専ら

医で、今回の研究班でもA判定；ムルサルスキー：含有成分 Carvacrol (フェノール成分、精油成分の15%)は、oral cat, rabbit でLD0が100mg/kg、ウサギの皮膚に対して、500mg 24h で severe な影響を与えるとの報告有り；火棘：急性毒性の検討で、体重減が見られており亜急性毒性試験が必要；ヒメヒオウギズイセン：サポニンを含有し、マウス ip での LD50 が 1.75mg・kg (毒薬相当)；ナガハデイコ：安全とは考えにくいイソキノリンアルカロイドが、皮、種子、花から単離が報告されている。

F. 研究発表等

- 1) 合田幸広 平成16年度東京薬科大学特別講演会「食薬区分とその周辺」2004年7月 東京.
- 2) 合田幸広 第2回フードサイエンスセミナー「食薬区分とその周辺」2004年10月 焼津.
- 3) 合田幸広 アカシア会卓話「食薬区分と脱法ドラッグ」2004年10月 広島.
- 4) 合田幸広 第16回食品化学シンポジウム「食薬区分と無承認無許可医薬品」2004年11月 大阪.

厚生労働科学研究補助金（医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス総合研究事業）
分担研究報告書

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 合田 幸広 国立医薬品食品衛生研究所生薬部部长

—コオウレン (*Picrorhiza scrophulariiflora*) の成分研究—

専ら医薬品として区分されるコオウレンの安全性を評価する目的で、日本において入手した西蔵胡黄連 (*Picrorhiza scrophulariiflora*) の成分研究を行い、2 種の新規フェノール性化合物を含む 11 種の化合物を単離し、それらの構造を決定した。今回の研究では、本植物を医薬品に区分すべきであると判断するような、強い生理活性を予想させる化合物は得られなかった。

協力研究者

金 益輝 国立医薬品食品衛生研究所 生薬部
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

人が経口的に服用する物質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」により判断し、医薬品として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」に例示して掲げられている。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のうち、各国の規制状況・食習慣などの違いから、海外では食品として流通している物の中には、例えば、カバ (Kava Kava) やエフェドラ (Ephedra) 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、問題化としている各国の事例も見受けられる。したがって、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。

このような背景のもと、分担研究者らは昨年度、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 75 品目について文献調査を行い、そのデータに基づいて 5 段階に分類した。

これらの中でコオウレン（胡黄連）は日本における使用実態がないと考えられ、食薬区分の見直し対象となるため、毒性成分等が含有されていないか、さらなる成分検索が必要との判定がなされた。

ゴマノハグサ科 (Scrophulariaceae) 植物の一種である西蔵胡黄連 (*Picrorhiza scrophulariiflora* PENNELL) は、インドのカシミールからシッキムに至る標高 3000~5000 m のヒマラヤ山系に分布している。地上部分が枯れて萎えたときに採取し、地上部分を取り除き、洗浄して日干しにする。中国・インドではその乾燥した根茎を水浸剤としたり、粉末を丸剤としたりするなどの方法で使用し、解熱・解毒・鎮静・健胃・殺虫薬として、小児の驚癇・泄痢・痔疾・眼の炎症などに用いる。日本にも古く伝わり、正倉院御物に「黒黄連」として保存されており、食薬区分上では「専ら医薬品」として扱われる。これまでにコオウレンに含有されている成分として、フェノール性成分、イリドイド、ククルピタン系トリテルペン等の報告がある。本研究では専ら医薬品として区分されるコオウレンの安全性を評価する目的で、日本で入手出来る試料について含有成分の検討を行った。

B. 研究方法

試料及び試薬 コオウレンは(株)内田和漢薬より入手した。オープンカラムの担体は、Kieselgel 60 (Merck 製)を用いた。NMR 溶媒は Methanol-*d*₄ 99.8% (Isotec 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 分取 HPLC は島津製作所製 Shimadzu LC-8A system (ポンプ: LC-8A, 紫外可視検出器: SPD6AV, カラムオープン: TOSO RE8000) に、インテグレーターとして Shimadzu CR-5A を接続したものを用いた。

NMR スペクトルは JEOL ECA-500 及び ECA-800 を用いた。¹H-NMR 及び ¹³C-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)、Heteronuclear Multiple Quantum Coherence (HMQC) 及び 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。

また、単離した化合物の質量分析 (TOF-MS) は、JMS-T100LC (JEOL) に直接導入して測定した。

化合物の分画

西藏胡黄蓮 (*P. scrophulariiflora*) 300 g を粉碎した。これをメタノールで温浸した後、溶媒を留去し、メタノール抽出物を得た。このエキスに水を加えてジクロロメタン、酢酸エチル及び 1-ブタノールで順次分配することにより、ジクロロメタン移行分画、酢酸エチル移行分画、1-ブタノール移行分画を得た (Chart 1)。

酢酸エチル分画をシリカゲルカラムクロマトに付し、クロロホルム/メタノール (1:0, 50:1, 10:1, 5:1, 1:1, 0:1) の順に溶出した後、更に充填剤に ODS を用いた MPLC、HPLC で分離、精製した。その結果、微量成分として 2 種の新規化合物 **1** (17.6 mg)、**2** (1.6 mg) を単離した。また、既知化合物として cinnamic

acid (**3**, 10.3 mg)、4-hydroxyacetophenone (**4**, 7.8 mg)、vanillic acid (**5**, 202.4 mg)、 α,β -cinnamate (**6**, 911.9 mg)、hemiphroside A (**7**, 7.9 mg)、picroside I (**8**, 287.5 mg)、ククルビタン (cucurbitan) 骨格を有する化合物 **9** (140.6 mg)、**10** (2.4 mg)、**11** (18.1 mg) を単離同定した (Chart 2, 3)。

C. 研究結果

化合物 **1** は無色無定形物質として得られ、高分解能 ESI-マススペクトル (HRESIMS) より C₂₄H₂₆O₁₀ の分子式が得られた。¹H-NMR スペクトルでは 2 つのトランスカップリングした二重結合上のプロトン (δ 7.58, 6.32)、7 つの二重結合上のプロトン (δ 7.51, 7.44 (x2), 7.41, 7.12, 6.81 (x2))、カルボメチル基 (δ 2.29) 及びメトキシ基 (δ 3.87) のシグナルが観測された (Table 1)。更に ¹³C-NMR スペクトルよりヘキソース (δ 100.3, 76.5, 74.3, 73.4, 70.6, 63.3) 及び *para*-coumaroyl 基 (δ 167.4, 160.1, 145.4, 130.0 (x2), 125.8, 115.7 (x2), 113.8) と推測されるシグナルを含む合計 24 本のシグナルが観測された (Table 1)。化合物 **1** の ¹H- 及び ¹³C-NMR スペクトルデータを既に報告されている androsin (**12**) の値と比較すると、*para*-coumaroyl 基に由来するシグナルを除き、**12** のものときわめて類似していることから、化合物 **1** は **12** と同様なフェノール性配糖体と推測した (Figure 1)。また、HMBC スペクトルにおいて結合糖の 6' 位のメチレンプロトンと *para*-coumaroyl 基のカルボニルの炭素との間に相関が観測されたことから、*para*-coumaroyl 基は糖の 6' にエステル結合していると考えられた。さらに ¹H-¹H COSY、HMQC 及び HMBC スペクトル等の 2 次元 NMR 解析により本化合物の構造を **1** 式と決定した (Figure 2)。

化合物 **2** は無色無定形物質として得られ、高分解能 ESI-マススペクトル (HRESIMS) より C₂₄H₂₆O₁₀ の分子式が得られた。¹H-NMR スペクトルでは 2 つのトランスカップリングした二重結合上のプロトン (δ 7.61, 6.39)、7 つの二重結合上のプロトン (δ 7.86

(x2), 7.19, 7.12 (x2), 7.07, 6.82)、カルボメチル基 (δ 2.33) 及びメトキシル基 (δ 3.89) のシグナルが観測された (Table 1)。更に ^{13}C -NMR スペクトルよりヘキソース (δ 100.0, 76.6, 74.3, 73.4, 70.6, 63.2) 及び *E*-feruloyl 基 (δ 149.6, 148.2, 126.3, 122.9, 115.3, 110.3, 55.1) と推測されるシグナルを含む合計 24 本のシグナルが観測された (Table 1)。化合物 2 の ^1H -及び ^{13}C -NMR スペクトルデータを既に報告されている picroside (13) の値と比較すると、*E*-feruloyl 基に由来するシグナルを除き、13 のものときわめて類似していることから、化合物 2 は 13 と同様なフェノール性配糖体と推測した (Figure 1)。また、HMBC スペクトルにおいて 結合糖の 6' 位のメチレンプロトンと *E*-feruloyl 基のカルボニルの炭素との間に相関が観測されたことから、*E*-feruloyl 基は糖の 6' にエステル結合していると考えられた。さらに ^1H - ^1H COSY, HMQC 及び HMBC スペクトル等の 2 次元 NMR 解析により本化合物の構造を 2 式と決定した (Figure 2)。

D. 考察

今回の成分研究において単離、構造決定した化合物群は、フェノール性化合物の他、フェニルプロパノイド配糖体、イリドイド配糖体、ククルピタシン配糖体等、骨格的に多岐に渡っており、本植物は多様性に富んだ二次代謝産物を生成することが明らかとなった。また、本植物の苦味はイリドイド配糖体及びククルピタシン配糖体に起因するものと考えられた。今回、新規化合物として得られた 1 及び 2 はフェニルプロパノイド配糖体にアセトフェノン誘導体が結合した比較的特異な構造を有しており、これらの生物活性等に興味を持たれる。

E. 結論

専ら医薬品として区分されるコオウレンの安全性を評価する目的で、日本において入手した西藏胡黄連 (*Picrorhiza scrophulariiflora*) の成分研究を行い、2 種の新規フェノール性化合物を含む 11 種の化合

物を単離し、それらの構造を決定した。今回の研究では、本植物を医薬品に区分すべきであると判断するような、強い生理活性を予想させる化合物は得られなかった。しかしながら、今回、成分検索を行うことのできなかった他の分画においても、数多くの化合物を含有していることが TLC 及び HPLC 分析によって確認されており、今後さらなる成分検索が必要と考えられる。

F. 健康危険情報

本研究において健康に危険を及ぼすような情報はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 金益輝、金子訓子、内山奈穂子、川原信夫、合田幸広：コオウレンの成分について。第 11 回日本食品化学学会総会・学術大会 (2005 年 4 月 27-28 日、東京)

H. 知的所有権の取得状況

1. 取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

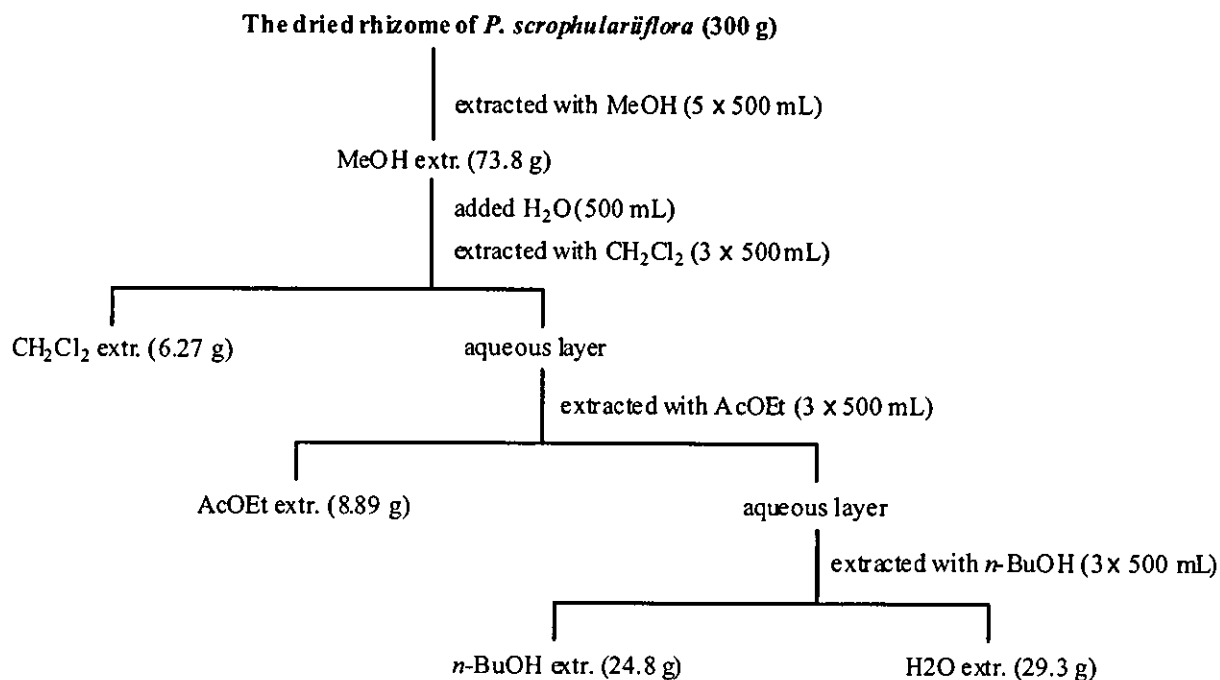


Chart 1. Procedures for extraction of the rhizome of *P. scrophulariiflora*

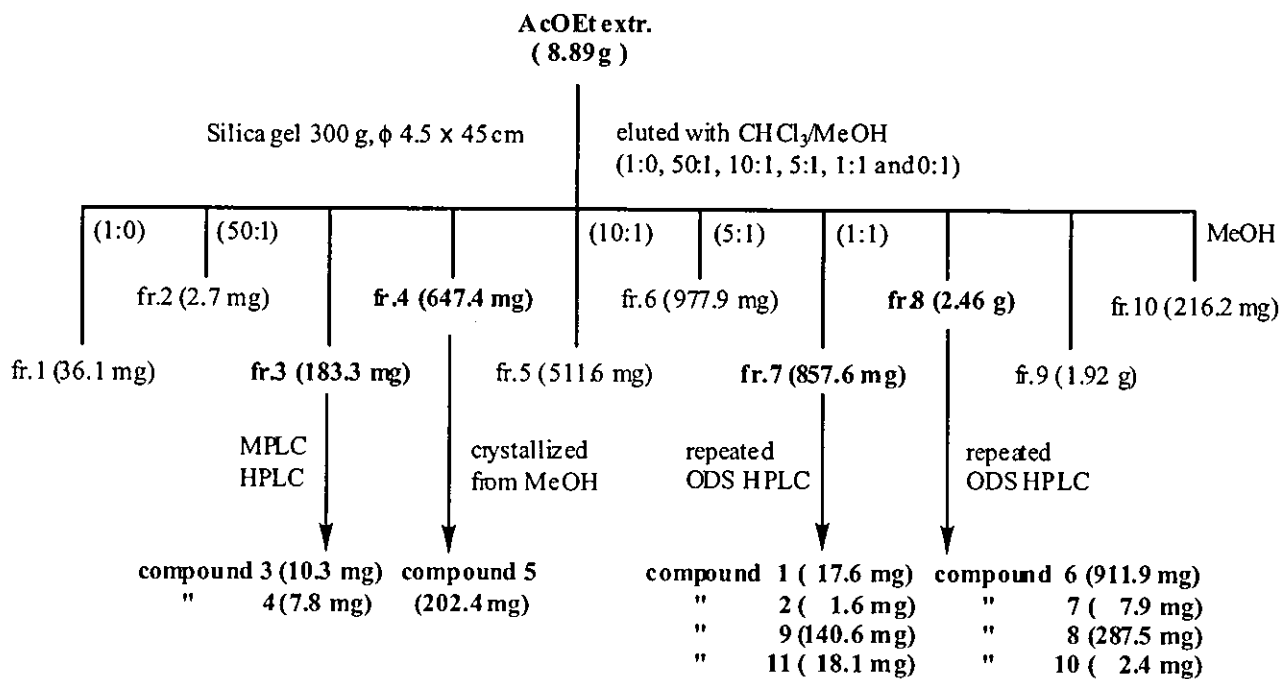


Chart 2. Procedures for separation of AcOEt extr.

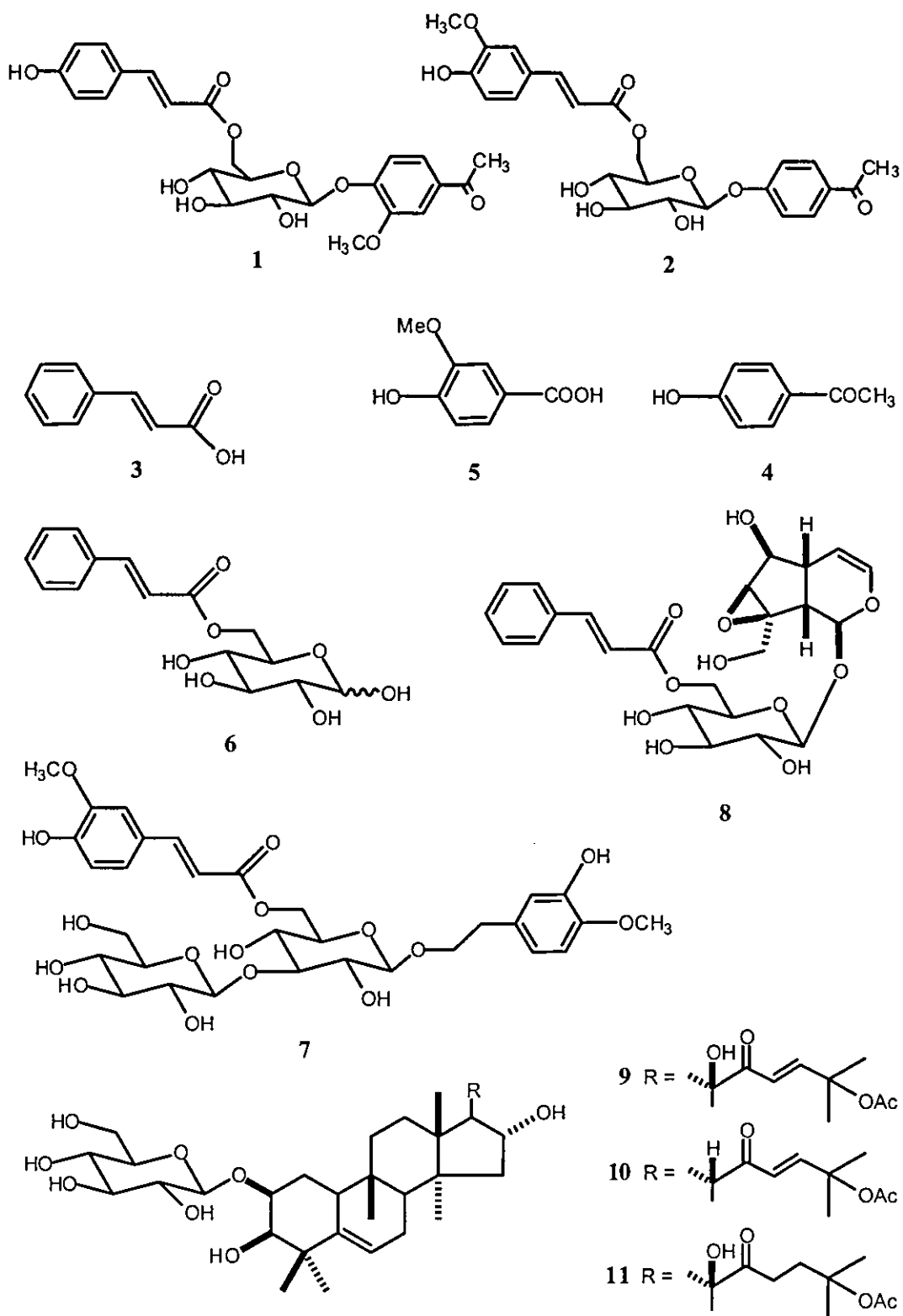


Chart 3.