

Table 1 Evaluation for Taste of Kampo Formula by Human Gustatory Sensation Test

Kampo Formulas	Taste
Kakkonto	Sweet at first, later pungent and rather bitter
Shosaikoto	Astringent, later slightly sweet
Shoseiryuto	Rather acid at first, later pungent
Rikkunshito	Sweet and bitter
Ryokeijutsukanto	Sweet, later bitter

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 専ら医薬品の成分検索に関する研究  
— 営実について —

分担研究者 大塚英昭 広島大学大学院医歯薬学総合研究科薬学専攻創薬学講  
座生薬学教室 教授

A. 研究目的

エイジツ（営実）は日本薬局方に収載されており、本品はノイバラ *Rosa multiflora* Thunb. (= *Rosa polyantha* Sieb. et Zucc.)（写真 1.）の偽果又は果実と規定されている。神農本草経の上品には営實として収録され、その薬能は「瘍疽，悪瘡，結肉，跌筋，云々を主どる」とされている。

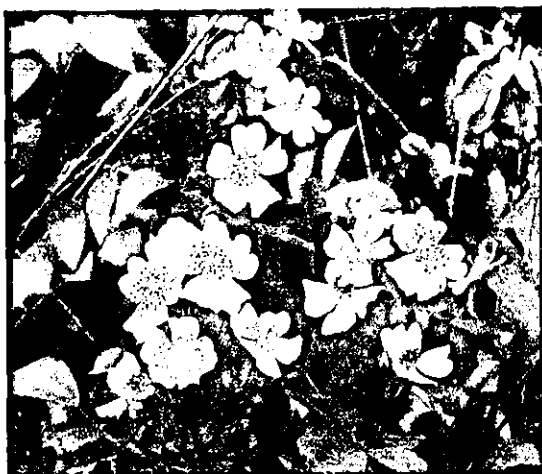


写真 1.

基原植物ノイバラ(バラ科)は日本全土および中国、朝鮮に分布しており、現在日本産と北朝鮮産が市場に出回っており、年間約20トンが輸入されている。薬効として強下剤として用いられ、利尿作用を有する

ため関節痛、筋肉痛、腎臓病また癱疽、悪瘡などに用いられている。ケンフェロール、クエルセチンをアグリコンとするフラボン類が薬効本体と考えられている。

類似生薬としてはヨーロッパでは *R. canina* Lの果実が腎結石の治療にまた利尿を目的として用いられている。

市販品の品質評価並びに検討班での評価 B（専ら医薬品）または E（薬食区分見直しの対象）との評価をうけ、いずれに区分されるかを検討することとなった。

B. 研究方法

1. 市販品の TLC, HPLC によるパターン分析

1. 北朝鮮産 営実（紀伊国屋漢薬局）

2. 日本産 営実（ウチダ和漢薬）

3. チェコで購入 営実（Natura）：外袋に Šípek plod řezaný, FRUCTUS CYNOSBATI CONC. と記載（Šípek はチェコ語で野バラの意）

4. チリ産 野バラの実（高味園）：ローズヒップティ（Rose Hips Tea）としてインターネットで通信販売されているものの4種

を用いた。(写真 2)。

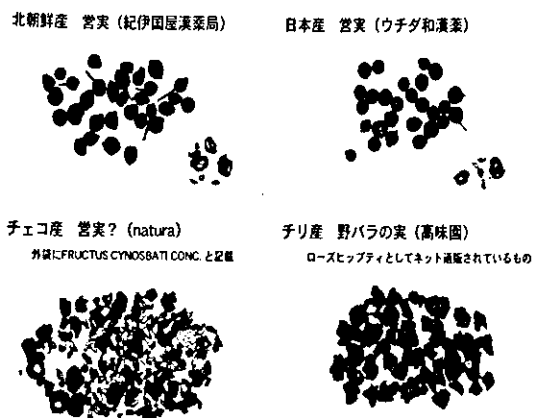
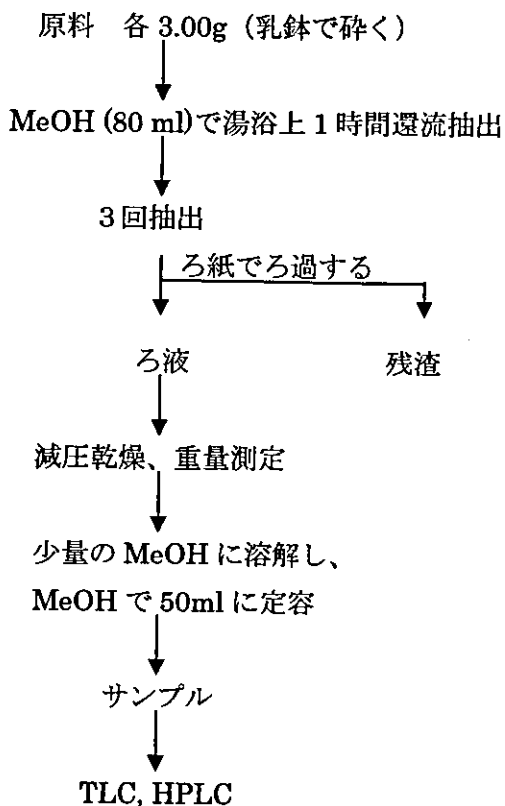


写真 2.

### サンプルの調整方法



### TLC (Silica gel)

展開溶媒は  $\text{CHCl}_3$ : MeOH:  $\text{H}_2\text{O}$  = 15: 6: 1 を用い、UV254 nm で検出後、10%硫酸を噴霧して過熱した。

### HPLC 分析

測定条件: カラムは YMC 社製 YMC-Pack R&D Polyamine II (250×4.6 mm I.D., S-5 $\mu\text{m}$ , 12 nm)、UV 検出器は東ソー社製 UV-8011 (254 nm で検出、チャートスピードは 2 mm/min)、送液ポンプは日本分光社製 PU-1580 (流速 0.5 mL/min) を使用した。移動層は 70% MeOH、65% MeOH、60% MeOH、55% MeOH、50% MeOH を用い、サンプル注入量は 10 $\mu\text{l}$  とした。

### 2. 北朝鮮産 営実の成分検索

北朝鮮産 営実 5.0 kg を粉碎後、MeOH で抽出した。MeOH エキスは Chart 1 に示すように溶媒分配を行い、n-BuOH 可溶画分 105.5 g を得た。本画分をダイヤイオン HP-20、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。シリカゲルのフラクション 4-10 の粗結晶を再結晶して化合物 1 を黄色結晶として 104.1 mg 単離した。化合物 1 のスペクトル解析を行った。

### C. 研究結果

#### 1. 市販品の TLC, HPLC によるパターン分析

##### TLC の結果

下から、北朝鮮産、日本産、チェコで購入した 営実、ローズヒップ。



##### HPLC 分析の結果

各サンプルの MeOH エキス乾燥重量は以下のとおりである。

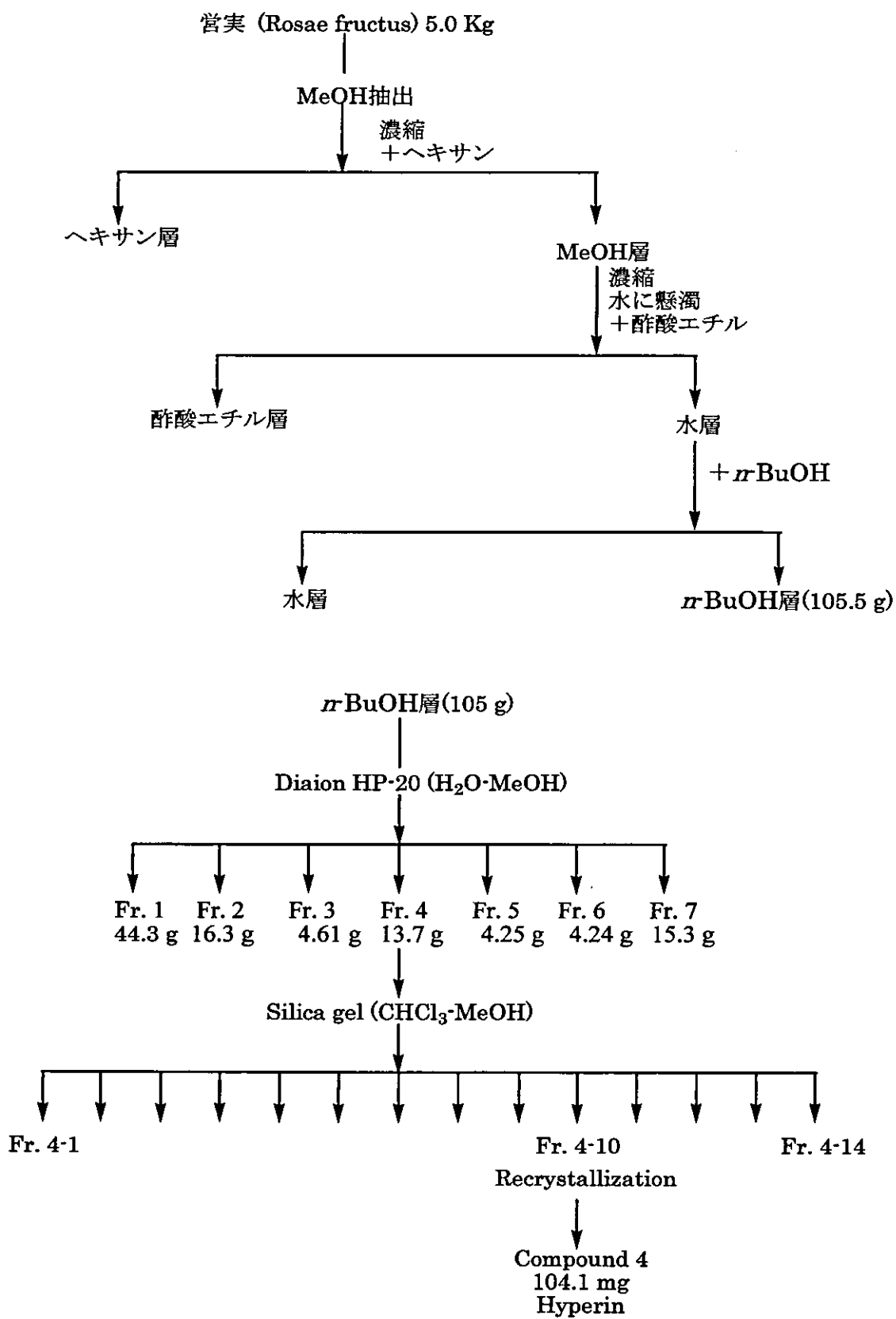


Chart 1

北朝鮮産	営実	1.080 g
日本産	営実	0.916 g
チェコ産	営実	0.546 g
チリ産	Rose Hips	1.197 g

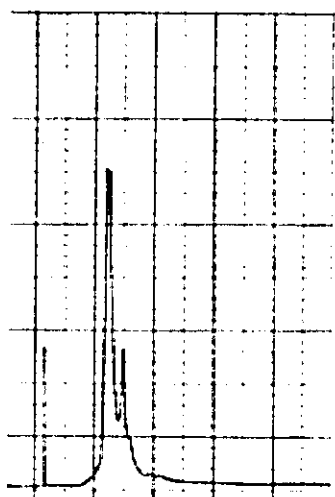
HPLC用の移動層は70% MeOH、65% MeOH、60% MeOH、55% MeOH、50% MeOHを用いたが、70% MeOHと50% MeOHの結果だけを示す。

北朝鮮産営実の50% MeOH溶出プロファイルで15分に溶出するピーク(Chart 2)矢印、化合物の同定はしてない)は日本産のそれと一致していると考えられるが(Chart 3)、その他はかなり異なる溶出パターンを示した。チェコで購入した営実(Chart 4)はインターネットを通じて購入したローズヒップ(Chart 5)とよく似たプロファイルを示したが、北朝鮮産営実、日本産営実とは異なる結果となった。

## 2. 北朝鮮産営実の成分検索

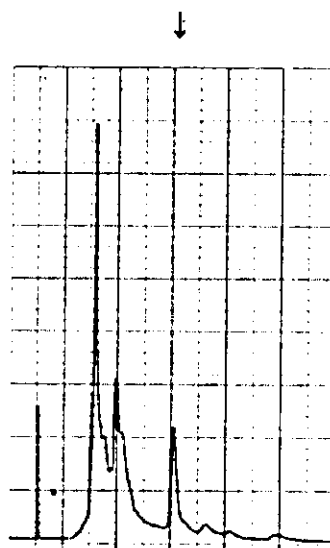
化合物1 Yellow needles, mp. 233-235

### 1. 北朝鮮産営実のHPLC (Chart 2)



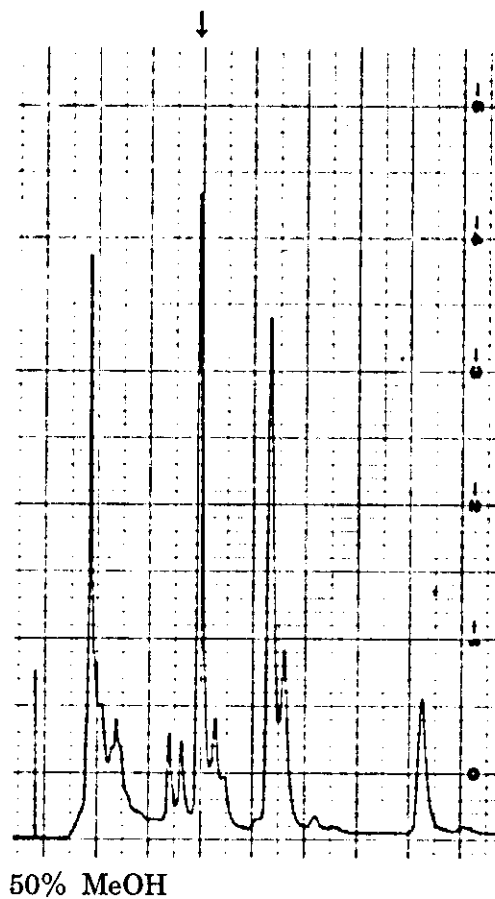
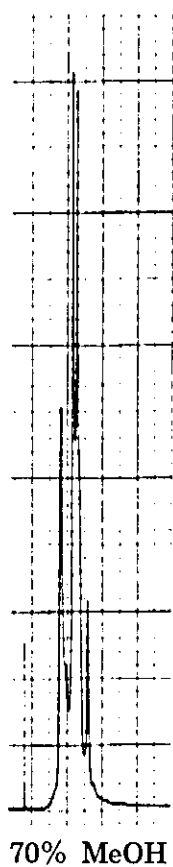
70% MeOH

$^{\circ}\text{C}$ ,  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  5.38 (1H, d,  $J=8$  Hz, H-1 $''$ ), 6.30 (1H, d,  $J=2$  Hz, H-7), 6.41 (1H, d,  $J=2$  Hz, H-6), 6.82 (1H, d,  $J=8$  Hz, H-5 $''$ ), 7.53 (1H, d,  $J=2$  Hz, H-6 $''$ ), 7.67 (1H, d,  $J=2, 8$  Hz, H-2 $''$ ), 12.64 (1H, s, 5-OH);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ , 100 MHz):  $\delta$  60.8, (C-6 $''$ ), 67.8 (C-4 $''$ ), 71.1 (C-2 $''$ ), 73.1(C-3 $''$ ), 75.7 (C-5 $''$ ), 93.4 (C-8), 98.6 (C-6), 101.7 (C-1 $''$ ), 103.8 (C-10), 115.1 (C-2 $''$ ), 115.8 (C-5 $''$ ), 121.0 (C-1 $''$ ), 121.9 (C-6 $''$ ), 133.3 (C-3), 144.7 (C-3 $''$ ), 148.4 (C-4 $''$ ), 156.1 (C-2), 156.2 (C-9), 161.1 (C-5), 164.1 (C-7), 177.4 (C-4); HR-FAB-MS (negative-ion mode):  $m/z$  463.0894 [M-H] $^-$  (Calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{O}_{12}$ : 463.0877).

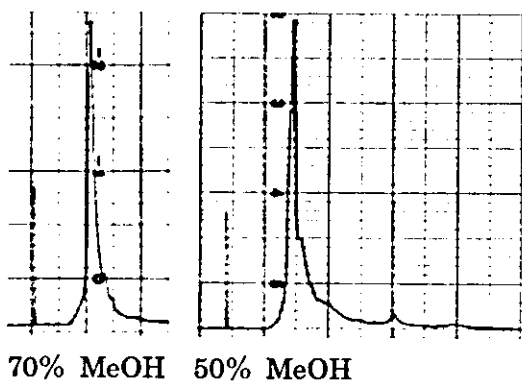


50% MeOH

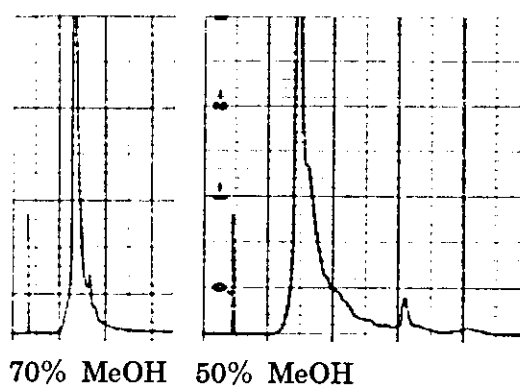
2. 日本産営実のHPLC (Chart 3)



3. チェコで購入した営実のHPLC (Chart 4)

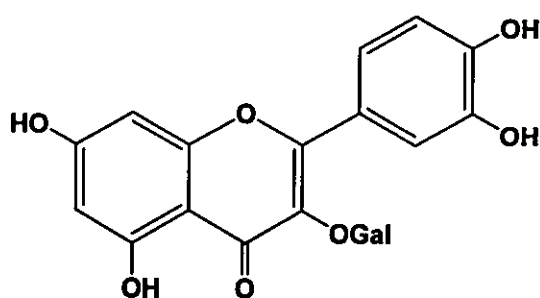


4. ローズヒップのHPLC (Chart 5)



### 1. 北朝鮮産営実の成分検索

化合物1は黄色の結晶であった。高分解マスペクトルより分子式は  $C_{21}H_{20}O_{12}$  と決定された。 $^1H$ -NMR スペクトルにおいてアノマー水素、メタカップリングした芳香族水素2個、ABX型にカップリングした芳香族水素さらに低磁場に水素結合したと思われる水素シグナルが観測された。 $^{13}C$ -NMR スペクトルにおいては21本のシグナルが観測され、6本の糖由来のシグナルを除くと15本となり、一個のカルボニル炭素 ( $\delta_c$  177.4) の他は全てが  $sp^2$  炭素であった。そのうち七個の炭素には化学シフトより酸素が結合していると予想された。以上の結果を総合すると化合物1はフラボノールの配糖体であると思われた。糖はグルコースではなく、ガラクトースであった。文献(1)検索の結果、既に、営実より得られている、hyperin と同定した。



Hyperin

(1) Seto T., Yasuda I., Akiyama K., *Chem. Pharm. Bull.*, **40**, 2080-2082 (1992)

### D. 考察

ヨーロッパ、チェコで購入した“営実”は明らかに形態的にも現在健康食品として売られているローズヒップ (Rose Hips tea) であると思われる。TLC分析またHPLC分析においても明らかに、本邦産営

実とは異なるパターンを示している。また、同様に外袋に記載されていた FRUCTUS CYNOSBATI は中国茶を販売しているインターネットサイトなど複数のページに Rose Hips (*Cynosbati fructus*) とある。*Cynosbati fructus* というのは *Rosa canina* L. のことであり、営実 (*Rosae fructus*) の *Rosa multiflora* Thunb. とは異なるということになる。そもそも見た目の形状も日本産及び北朝鮮産の営実とは大きく異なり、むしろローズヒップの方に類似している。そこで、ハーブティーとして市販されているチリ産のローズヒップを加えた4種の原料を用いて TLC 及び HPLC 分析を行った。結果、チェコ産の営実はチリ産のローズヒップと非常に似ており、日本産及び北朝鮮産の営実とは異なることを示している。

北朝鮮産営実の成分検索において、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 が単離されたことは、成分的にかなり日本産の営実とは異なるのではないかと予想される。

### E. 結論

本邦産の営実と北朝鮮産の営実は形態的には類似しているが、TLC, HPLC パターンの異なる可能性を示唆した。

チェコで営実として市販されているものは *R. multiflora* を基原とする営実ではなく、*R. canina* を基原とするローズヒップであると結論される。

成分分析は途上であるが、クエルセチンの 3-O-ガラクトシド、すなわち hyperin を単

離した。

なし

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。

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

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表



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－

分担研究者 市瀬 浩志 武蔵野大学薬学研究所・薬学部 教授

専ら医薬品として使用される成分本質(原材料)リストに掲載されている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。

A. 研究目的

アメリカマンサク (*Hamamelis virginiana* L., 英名 witch hazel) はマンサク科マンサク属の落葉小高木で、北米東部、カナダ、メキシコの湿度の高い森林中に分布し、高さ 5~10m に達するものもある。我が国ではマンサク (*H. japonica* Sieb. Et Zucc., 英名 Japanese witch hazel) が本州、四国、九州に広く分布し、その葉(満作葉)が民間薬として下痢止め、皮膚炎、扁桃腺炎、口内炎に用いられている。アメリカマンサクの葉は、ハマメリスタンニンが主要タンニンとして含まれ、そのポリフェノール類としての抗酸化作用、抗菌作用、抗紫外線吸収作用が注目され、「ハマメリスヨウ」として薬用茶、化粧水等に欧米を中心に利用されてきた西洋ハーブである。Botanical Safety Handbook (American Herbal 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

も特別な禁忌や副作用は記載されていない。

現在日本では、「ハマメリスヨウ」として「専ら医薬品として使用される成分本質(原材料)リストに掲載されており、本年度の調査研究では、評価基準 E (医薬品としての使用基準が乏しく、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)となっている。ハマメリスヨウを含有する市場品は、薬草茶、ローション、抽出液、各種剤形サプリメントなど多岐に渡っており、本研究では実際の市場品に指標成分がどの程度配合されているかを検討することを目的とした。

B. 研究方法

**試料及び試薬** ハマメリスヨウ関連市場品は、平成 15 年度本研究分担研究課題「諸外国における未承認医薬品等に関する研究－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－」において買い上げ調査された、

以下の品目（商品形態、購入国）を用いた：市場品#7（薬草茶、チェコ）；市場品#8（薬草茶、フランス）；市場品#9（丸剤 5CH、スイス）；市場品#10（坐剤、スイス）；市場品#11（薬草粉末のカプセル剤、フランス）；市場品#12（抽出液、フランス）；市場品#13（ローション、スイス）。指標成分となる没食子酸（和光純薬製）とハマメリタンニン（Hamamelitannin, EXTRASYNTHESESE 製）は市販品を用いた。

**分析試料の調製方法** 薬草の形態を留めるもの（#7, #8, #11）に関しては、アセトン及び含水メタノールにて抽出条件（試料 1g 当り 20mL）を種々検討した（後述）。タンニン成分を効率よく抽出できる 50%含水メタノール（薬草 500mg 当り 10mL）で超音波処理（30 分）して得た抽出液を、コスモスピフィルターH（ナカライテスク製、孔径 0.45  $\mu\text{m}$ ）にてろ過したものを HPLC 分析に供した。抽出液である#12 に関しては、10 倍希釈したものをそのまま HPLC 分析に供した。製剤化された#9、#10 並びにローション#13 に関しては固相抽出することとした。丸剤#9 は粉碎粉末 530mg（10 錠分）を 0.1% ギ酸 5mL 中で超音波処理抽出、坐剤#10 は 1 カプセル分（1.8g）の粉碎物を 0.1% ギ酸 15mL 中で超音波処理抽出した。均一溶液となった#9 はそのまま、抽出残渣を生じ白色懸濁液となった#10 は、2,500g（5 分間）にて遠心処理したものを固相抽出処理した。ローション#13 については、商品アルコールを含まない（without alcohol）という記載があったので 20mL を直接固相抽出処理に供した。固相担体は Sep-PaK Plus C18 カートリッジ（Waters 社製、平均充填量 360mg）を用い、0.1%ギ酸にて平衡化したカートリッジに各試料を供し、0.1%ギ酸 30mL にてカートリッジを洗浄した

後にアンモニア性メタノール（アンモニア濃度 0.5%）5mL にて溶出した。溶出液はエバポレーターで濃縮乾固し、メタノール 0.3mL にて溶解、不溶物はコスモスピフィルターH 処理にて除去し、HPLC サンプルとした。

**TLC 分析方法** TLC は薄層板 silica gel 60F<sub>254</sub>（merck 社製）を用い、展開は クロロホルム／エタノール／ギ酸= 5 / 4 / 1 で行った。検出は紫外線 254nm 及び 365nm にて行った後、塩化鉄(III)試薬（JP14 準拠）を噴霧した。

**HPLC 分析方法** HPLC システム：Waters 600E マルチソルベントシステム；解析ソフトウェア：Empower；検出器：Waters 2996 フォトダイオードアレイディテクター；カラム：COSMOSIL 5C<sub>18</sub>-PAQ（4.6 mmID x 150mm, 4.6mmx10mm ガードカラム付、ナカライテスク製）；移動相：A: 0.1%ギ酸, B: 0.1%ギ酸含有アセトニトリル；溶離グラディエント（B%）：0-8 分（5%），8-16 min（5→90%），16-19min（90%），19-22min（90→5%）。流速：1.0mL/min；カラム温度：40°C；データ収集時間：20 min；収集波長：240-500nm。

## C. 研究成果

**抽出条件の検討** 薬草茶サンプル（#7, #8）を用い、アセトン及び含水メタノールを用いてタンニンを初めとするポリフェノール成分（塩化鉄(III) 試薬試験陽性成分）の各種抽出条件を検討したところ、含水メタノールを用いた超音波抽出操作（図 1 72: #7 抽出液；82: #8 抽出液）がアセトン抽出操作（図 1 71: #7 抽出液；81: #8 抽出液）に比べて優れていることが示された。ハマメリタンニン単離の原報告(Mayer *et al.*, 1965)ではアセトン抽出法を用いているが、本研究では含水メタノールを抽出方法の基本

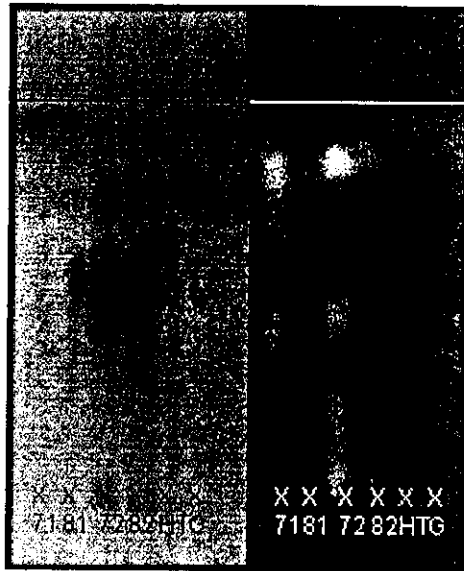


図1 ハマメリスヨウ薬草茶サンプル抽出液の TLC 分析 (左: UV254nm; 右: UV365nm) 71, 81: アセトン抽出液; 72, 82: 50%含水メタノール抽出液; HT: ハマメリタンニン標品; G: 没食子酸標品

とした。また、ハマメリタンニン及び没食子酸は水溶性も十分にあるため、製剤サンプル (#9, #10) については酸性条件下、水抽出を行い、文献記載 (Shultz *et al.*, 1988) の方法を参考にした逆相系固相抽出方法を利用した。

薬草茶サンプルの TLC 分析 薬草茶サンプルの含水メタノール抽出液には、TLC 分析で紫外線 254nm 照射下強い吸収スポットを与える成分が含まれ (図1左)、塩化鉄(III)試薬試験陽性であった。ハマメリタンニンは主要成分ではないものの構成有機酸である没食子酸と共に含まれることが示唆された。また、薬草粉末カプセル (#11) も同様の結果であった。

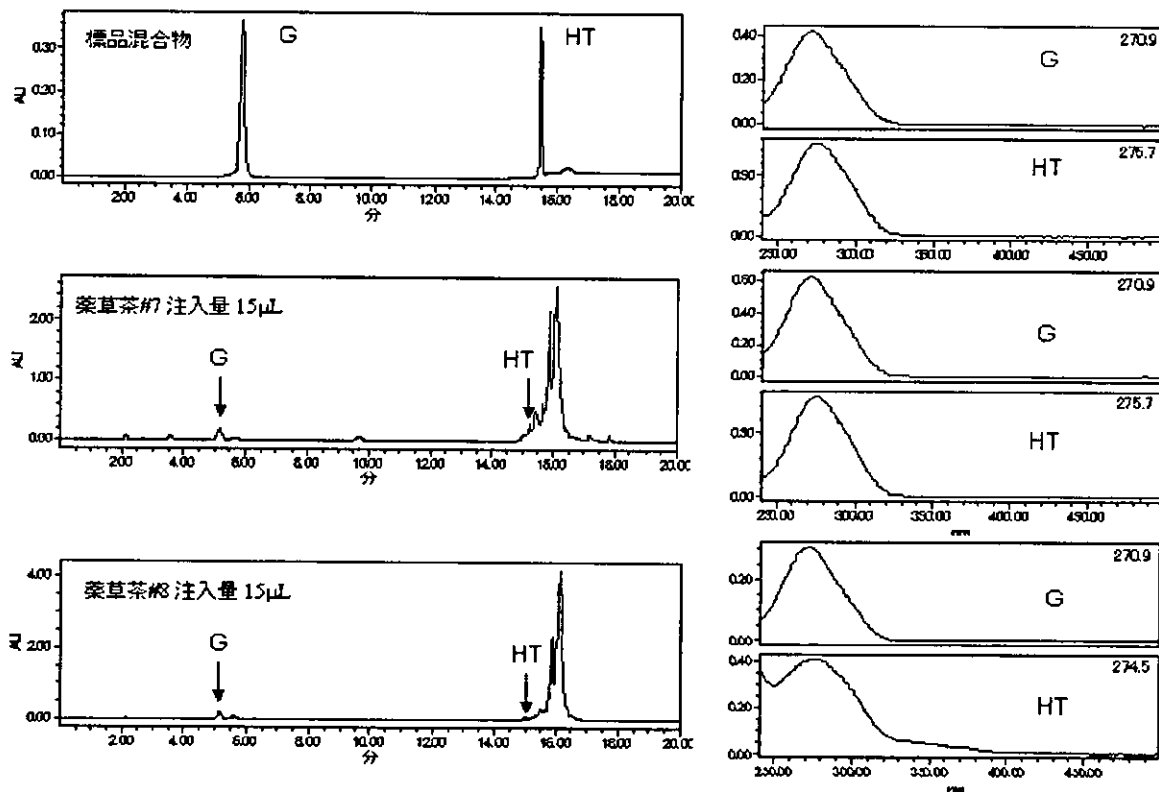
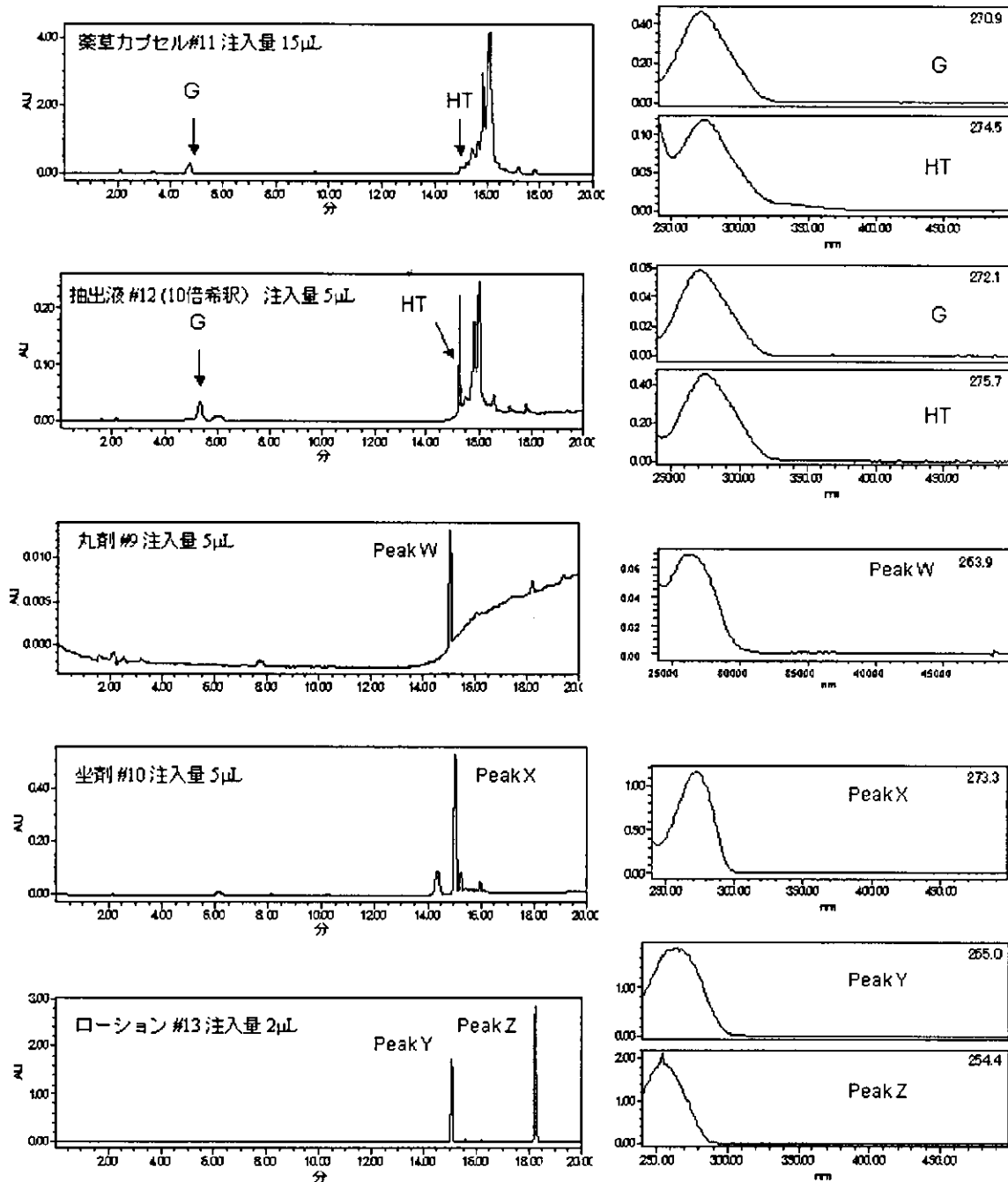


図2 ハマメリスヨウの HPLC 分析 (左: 各サンプルの 254nm クロマトグラム; 右: 指標物質及び主要成分のスペクトルと極大吸収波長; G: 没食子酸; HT: ハマメリタンニン) 次頁に続く



HPLC 分析 HPLC 条件は、文献 (Shultz *et al.*, 1988) の条件を修正したものを利用した。高極性の没食子酸とハマメリタンニンを同時に検出するよう溶離条件を設定した (図 2 標準混合物)。まず薬草茶サンプル(#7, #8)及び薬草粉末カプセル剤(#11)については、没食子酸(G)が保持時間 5.5min 付近に検出され、保持時間 15.2 分付近にはハマメリタンニン (HT) が検出された (図 2)。抽出液サンプル(#12)でも両

指標サンプルの存在が確認された。一方、丸剤サンプル(#9)、坐剤サンプル(#10)及びローションサンプル(#13)には、両指標サンプル共に検出することができなかった。これらの分析クロマトグラムには HT と保持時間が近い位置にピークが検出 (図 2 Peak W, X, Y, Z) されるものの、それらの吸収スペクトルは HT のそれと有意に異なっており、標品 HT との混合サンプルの分析結果からも HT とは異なることが

示唆された。

#### D. 考察

ハマメリスヨウの原材料またはその抽出液としての市場品からは今回の分析で主要タンニン指標成分である没食子酸及びハマメリタンニンを検出することができた。特に抽出液サンプル(#12)では両指標物質が主要成分である結果が得られており、少なくとも本市場品に関しては指標成分を十分に含む製品であることが明らかとなった。一方、薬草サンプルに関してはハマメリタンニンが単体として主要成分であるとは今回の TLC、HPLC の分析結果からは結論付けられない。抽出条件をさらに検討する必要もあるが、薬草市場品の製品加工過程や流通・保存過程での変質の可能性も考えられる。

また、その他の剤形サンプル (#9, #10) 及びローション(#13)に関しては、今回の分析結果からは指標成分の検出はできなかった。薬草抽出物で行ったのと同様の TLC 分析では塩化鉄(III)試薬陽性成分も検出されており(データ未出)、指標成分以外のポリフェノール成分の分析とともに、抽出条件の再検討と大量スケールでの分析を検討する必要がある。今回の検討した溶離条件(ギ酸を使用)は LC/MS 分析にも適したものであり、今後化合物の確実かつ高感度の同定のために同分析法の使用が望まれる。

#### E. 結論

専ら医薬品として使用される成分本質(原材料)リストに掲載される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。

#### F. 参考文献

Mayer, W., Kunz, W., Loebich, F., *Annalen*, 688, 232-238 (1965).

Vanhaelen, M., Vanhaelen-Fastre, R., *J. Chromatograph.*, 281, 263-271 (1983).

Shultz, H., Albroscheit, G., *J. Chromatograph.*, 442, 353-361 (1988).

#### G. 健康危険情報

特になし。

#### H. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

#### I. 知的所有権の取得状況

なし

厚生労働科学研究補助金（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）  
分担研究報告書

分担研究課題： 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： 花尻 瑠理 国立医薬品食品衛生研究所生薬部 室長

— 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 —

研究要旨 近年、若年層を中心に未承認医薬品（いわゆる脱法ドラッグを含む）の乱用が拡大している。脱法ドラッグには麻薬・覚せい剤と類似した作用を有するものもあり、この乱用を契機に麻薬・覚せい剤乱用につながる恐れもある。脱法ドラッグの麻薬指定のためには、依存性・精神毒性の有無・程度について科学的資料に基づいて評価する必要があるが、規制を免れるために次々に出現する脱法ドラッグには十分な科学的資料が存在しない場合が多く対応が困難である。そこで、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、今回、米国及び欧州連合本部の薬物規制関係機関を訪問し、各国の未承認医薬品の実態及び規制の現状について情報収集を行った。

#### A. 研究目的

近年、日本において、様々な麻薬様作用を有する化学物質や植物、未承認医薬品（いわゆる脱法ドラッグを含む）の乱用が問題となっている。流通しているこれらの製品のうち、麻薬様の作用があると予測されるものについては、厚生労働省により「専ら医薬品」として判断され、薬事法により摂取目的の製造・販売が禁止される。また、薬理作用及び流通実態から乱用の恐れがあるものについては、さらに麻薬の指定が行われる。ここ数年間にも、数種類の薬物が新たに麻薬及び麻薬起源植物として指定され、売買、所持、使用等が厳しく法律で規制されるようになった。平成 17 年 4 月にも、 $\alpha$ -Methyltryptamine (AMT) 及び *N,N*-Diisopropyl-5-methoxytryptamine (5-MeO-DIPT) の 2 薬物が麻薬として新たに指定される予定である。

米国では、乱用の恐れのある物質の規制は司法長官の権限であり、司法長官は、物質規制にあたって厚生労働省に科学的、医学的評価と勧告を求めると規定されている。法規制 (Scheduling) は米国物質規制法 (Controlled Substances Act, CAS) にお

いて行われ、乱用の可能性、医療上の有用性及び依存性の程度により付表 I から V (Schedule I から V) までに分類される。また、司法長官は、公衆の安全に対する差し迫った危険を避けるために必要と認める場合には、乱用の歴史及び現在の乱用状況、乱用の範囲・期間及び程度、公衆衛生上の危害を考慮し、暫定的に Schedule I の物質として規制することができる (Emergency Scheduling)。その際、暫定規制の期間は交付の日から 1 年間とし、当該物質を本規制する手続きが完了していないときは、6 ヶ月を越えない範囲で期間を延長することが可能である。米国司法局に所属する U. S. Drug Enforcement Administration (DEA) が実際の作業を行う。

一方、欧州においては、各国それぞれに独自の薬物規制法が存在しているが、EU としての脱法ドラッグ対策として、1997 年に国際条約の規制対象とならない合成薬物に関する「迅速な情報交換、有害性評価及び規制のための共同行動 (Joint Act)」が採択され、共同行動の一環として、①合成薬物の乱用状況を把握するための早期計画システム (EWS, Early Warning System) による迅速な情報交換を行う、②専門家によるリスクアセ

メントと規制の勧告等を行うことになった。また、EU では、次々に市場に登場する新規の類似構造化合物に対し、英国型の包括的物質指定 (generic approach、薬物を個別の化合物について法規制していくのではなく、ある共通の骨格を有する薬物類を包括的に法規制する) 及び米国型の緊急指定 (emergency list approach、乱用拡大の恐れがあり、薬理学的に健康被害の懸念がある薬物について、緊急に暫定的な法規制を行う) について、導入の是非を検討しているところである。

以上の状況を踏まえ、今回、欧米諸国における未承認医薬品 (脱法ドラッグを含む) に対する取り組み (法規制化) について調査することを目的とし、米国における調査では、DEA 及び Food and Drug Administration (FDA) を、欧州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。

## B. 研究方法

各国の調査対象機関及び担当者

### 1) 米国

#### ① DEA Head Quarters (Arlington, VA)

Drug & Chemical Evaluation Section:

Dr. Christine A. Sannerud (Section Chief)

Dr. Srihari Pella

Ms. Gretchen K. Feussner

Dr. James Tolliver (Unit Chief)

#### ② DEA Special Testing and Research

Laboratory (Dulles, VA) :

Mr. Jeffrey Comparin (Laboratory

Director) 他 2 名

#### ③ FDA

Center for Food Safety and Applied Nutrition

Division of Dietary Supplement Programs

Office of Nutritional Products, Labeling and

Dietary Supplements (College Park, MD) :

Dr. Robert J. Moore (Branch Chief)

Dr. Kenneth M. P. Taylor

### 2) EU

European Commission

Directorate-General Justice and Home  
Affairs (Brussels, Belgium):

Ms. Elsa Maia (Detached National Expert,  
Coordination of Anti-Drugs Policy)

Mr. Timo Jetsu (Administrator)

## C. 研究結果及び考察

### 1) 米国

#### ① DEA Head Quarters, Drug & Chemical Evaluation Section

あらかじめ用意しておいた質問事項 (別紙 1) を現地担当者に渡し、質問事項に沿ってディスカッションを行った。

#### I. The criteria and evaluation procedures for the scheduling of new drugs

1. What are the criteria and evaluation  
procedures for the scheduling of new drugs and  
the system of collecting scientific data  
necessary for the scheduling?

A-1 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である。

A-2 過去に報告された対象薬物に関する論文調査を行うと共に、National Institute of Drug Abuse (NIDA, National Institute on Health: NIH) の研究機関のひとつで、薬物乱用専門の研究所等に依頼して、その薬物の薬理や毒性等の必要なデータを評価してもらう。

A-3 基本的にはヒトでのデータを重視する。全米における乱用情報、各地の病院での薬物使用者 (乱用者) の治療記録はデータベース化されており、その内容を検討する。なお、このデータベースは他機関も自由に閲覧できるようになっている。(詳細については後日送付予定)

2. What kind of scientific data on new drugs for  
scheduling do you show?

A-1 外部機関に動物実験等を依頼することもあるが、

動物実験の結果で psychological dependence を評価するのは難しい。薬理活性を評価する際、最も重要な要素は drug discrimination である。psychological drug dependence に関しては評価が難しく、それほど重要視されない。

A-2 NIDA ではレセプターアッセイでその薬物の活性を調べることも行っている。基本的に構造やレセプターアッセイの結果から既存の麻薬と類似の薬理・毒性が類推されればスケジュール化を行う際の決定資料となりうる。

3. Do you have any drugs which you consider for scheduling at present?

A-1 デザイナードラッグに関しては、トリプタミン系化合物を順次スケジュール化していく予定である。NIDA が作成したリストにおいて、スケジュール化を行うべき薬物のトップにあるのが 5-MeO-DMT, 5-MeO-AMT である。両化合物については NIDA で現在各種データを検討しており、最もスケジュール化する可能性が高い。2C-T-2 に関しては、その活性からみてそれほど緊急にスケジュール化するとは思えない。

4. Would you please show us the current trends in designer drugs in the USA?

A-1 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である。

## II. Emergency Scheduling

1. What criteria must be considered in determining temporary scheduling?

A-1 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)。DEA の専門家が、「これは〇〇の構造類似化合物である」と各事例において法廷で証言することも多い。そのような薬物の中で、乱用が深刻になり、ヒトへの健康被害が懸念されるものについては、緊急に暫定的なスケジュール化を行う。

2. What additional criteria is required for the placement of temporary scheduled drugs into Schedule I?

A-1 緊急に暫定的なスケジュール化を行い(1年、6ヶ月の延長可)、その間に NIDA 等に必要なデータを揃えてもらうように依頼する。必要な情報及びデータが揃ったら、正式にスケジュール化を行う。なお、各薬物の標準品については DEA が合成するが、動物実験用に高い純度が求められる。また外部機関から要請があれば、それらの薬物を交付する。

## III. AMT, 5-MeO-DIPT, 2C-T-7, 2C-T-2, 2C-I

(注 : AMT, 5-MeO-DIPT, 2C-T-7 について、米国ではすでに Schedule I 指定済。)

1. What kind of scientific data do you review to evaluate the risks to health of these drugs (e.g. to assess toxicity, especially psychological dependence) and how do you collect this data?

(1) 5-MeO-DIPT

(2) AMT

(3) 2,5-Dimethoxy-4-(n)-propylthiophenethylamine (2C-T-7)

A-1 I-2 を参照

2. It would be appreciated if you could provide us with the scientific data on the above drugs and their assessment for scheduling.

A-1 個々のおおまかな判断基準は公表しており、インターネットで入手が可能である。判断基準となった詳細なデータについては、後日送付する予定。しかし、両薬物とも(特に 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している。

3. Would you please show us the current pattern of abuse and the trafficking of designer drugs such as

(1) 2,5-Dimethoxy-4-iodophenethylamine (2C-I)

(2) 4-Ethylthio-2,5-dimethoxyphenethylamine (2C-T-2)



(3) Any other new designer drug which the Controlled Substances Analogue Enforcement Act should refer to.

A-1 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。2C-T-2 に関しては、その活性から見てスケジュール化する可能性は低い。

4. It would be appreciated if you could provide us with any scientific data of the risk to public health of the above drugs.

A-1 III-2 を参照。2C-I の詳細については、EU の EMCDDA の Web に記載されているので参照するとよい。

## VI. Cooperation/harmonization with foreign countries

1. How do you cooperate/harmonize with foreign countries, especially the EU, in controlling designer drugs?

2. In the EU, the Joint Action on New Synthetic Drugs (established in June 1997) was updated and extended with the establishment of a mechanism for the rapid exchange of information on new narcotic drugs and new synthetic drugs that are being used illicitly, and the provision of a risk assessment of the drugs. The decision consists of the three consecutive but independent phases created by the Joint Action on New Synthetic Drugs:

a) an early warning system (EWS) to rapidly exchange all available information on substances notified to Europol and the EMCDDA;

b) a risk-assessment by a scientific committee in order to assess the social, health and other risks associated with a notified substance;

c) an EU-level procedure for bringing notified substances under control in the Member States.

Do you contribute to the above system of the

EU? If you do, how do you contribute?

A-1 特別な関与はしていない。時々 EU から各薬物の問い合わせがあり、レビュー、データを提供(共有)している。

## V. Psychoactive Botanical Products

1. Would you please show us the current regulatory status of psychoactive plants/mushrooms?

A-1 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となる。しかし、たとえばペヨーテやアヤワスカ等宗教上の理由で使用されているものについては規制しきれない。また、非常に多くの製品が出回っているので、分析を行った製品に薬物が検出されれば違法とするが、端から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のが現状である。

2. It would be appreciated if you could provide us with the list of the distributed psychoactive plants/mushrooms in the United States.

A-1 ペヨーテやモーニンググローリーは大変ポピュラーである。アヤワスカについても最近いろいろな製品が流通しており、錠剤のような形態で流通しているものもある。これらの製品は実に様々なので、各製品を押収して薬物がどのくらい入っているか分析することは難しい。

## ② DEA Special Testing and Research Laboratory

DEA Testing Laboratory は全米にいくつか支所があり、(サンディエゴ、サンフランシスコ、シカゴ、ダラス、ロス等)、定期的に各支部のリサーチ結果をディスカッションしている。今回訪問したバージニア州 Dulles にある Special Testing and Research Laboratory は建設されて 2 年と新しく、総勢 51 名、

36名のChemistsが勤務する。施設内には、30名程度の生徒を一度に受け入れることが可能なトレーニングラボ及びミーティングルームも完備し、要請に応じて検査機関のトレーニングを行っている。各薬物の分析試験研究を行う部屋のほかに、標準品を製造する専用の部屋も完備しており、動物・ヒト実験用に使用可能な高純度の標準品も製造している。今回の訪問では、まずDEA Special Testing and Research Laboratoryの業務内容の説明を聞くとともに、脱法ドラッグの流行状況、標準品の調整法及び分析法等についてディスカッションを行った。また、研究所内の見学を行った。以下にその内容を記す。

A-1 Special Testing Labでは、主にコカイン、ヘロイン、メタンフェタミンのプロファイリング分析に重点をおいている。コカインについては、アイソトープマスを使用してNの同位体比を指標にプロファイリングを行っている。プロファイリング分析の前に元素分析、キャピラリー電気泳動(CE)も行って混在物の存在を分析していた。また、コカ葉中のコカイン類縁物質50種類以上をGC・MSで同定し、実際のコカイン試料中のそれら類縁物質も分析している。ヘロインについては、CEで混在物を確認し、ロボットアームを使用して抽出から分析まですべて自動化によりGC(GC・MS)分析を行っている。メタンフェタミンについては、CEで混在物の分析、NMRによるプロファイリング、ICP・MS、元素分析、アイソトープMS、GC・MS分析を行い、プロファイリングデータを蓄積している。

A-2 年間分析試料数としては、コカイン(コロンビア、チリ等南米各地産等いろいろな地域のものがある)約3000試料、ヘロイン約2000試料、メタンフェタミン約500-600資料(フィリピン産が多い)及びその他の薬物である。

A-3 規制薬物の分析用及び動物実験用標準品を製造し、要望に応じて各機関に交付している。

A-4 日本において今春から規制される5-MeO-DIPT及びAMTに関し、DEAの標準分析法(生体試料中からの抽出法及びメソッドバリデーション結

果を含む)について情報を求めた結果、後日送付するとの回答があった。

A-5 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となっている。主な例として、モーニンググローリー、ハワイアンベビーウッドローズ、アマニタ、サルビア、アワヤスカ(タブレット、植物、粉状等)等があり、中にはスパイスとして使用するシナモンを乱用している例もある。これらは、摂取後相当の時間がたってから効果が現れるものもあり、判断が難しい。特にサルビアに関しては、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いる。また、植物を混合した製品も多い。基本的には違法ではないが注目している。

A-6 ケタミンについては動物様医薬品としての使用実態があるが、乱用もされている。そのため、スケジュールIIIに指定されている。また、デキストロメトルファンについても乱用が見られ注目している。

### ③ FDA/Center for Food Safety and Applied Nutrition

あらかじめ用意しておいた質問事項(別紙2)を現地担当者に渡し、質問事項に沿ってディスカッションを行った。

1. How do you evaluate the safety and effectiveness of dietary supplements (especially, botanical products)? What is the system for collecting the scientific data necessary for evaluating them?

A-1 本機関では、ひとつひとつのダイエタリーサプリメントについて安全性や有効性を評価することはない。健康危害が実際に報告されたり、他の機関からの勧告があった際に、総合的に委員会が検討して、エフェドリンやカバのようにサプリメントとしての販売を禁止することがある。

2. Would you please show us the current topics of adverse events of dietary supplements (especially, botanical products)?

A-1 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を集めていない。医薬品では、副作用情報のように、各医療機関からのデータを集め、データベース化しているが、ダイエタリーサプリメントではそのようなシステムはない。あくまでもダイエタリーサプリメントは食品の一部である。健康危害が懸念されるような情報があがってきたものについては、ウェブで毎週更新して公開している。現在は、エフェドラ、カバに加え、コンフリーやステロイド(アンドロステンジオン)がリストアップされている。現在懸案中の個々の事例に関しては公開できないが、公開できるようになった事例は随時ウェブを更新していく。

3. Do you have any information on adverse events of dietary supplements containing *Citrus aurantium* (synephrine) or *Pueraria mirifica* (Kwawkhrua, miroestrol)?

A-1 シネフリンに関してはエフェドリンと同様の危険性がある旨が指摘されているが、とくにそれに関する健康危害は報告されていない。プエラリアについても多数の製品が流通しているが、特に健康危害に関する情報はない。

4. Would you please show us the current topics of dietary supplements to which have been illegally added pharmaceuticals and/or active compounds in the United States? (Sildenafil etc.)

A-1 毎週更新しているウェブに各事例について報告している。いろいろな薬物が添加されている事例があるが、最近のトピックスとしては、シルденаフィルとタダラフィルである。

5. Would you please show us any information on botanical products containing psychotropic compounds?

A-1 Botanical products というより、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いる。これらについては、医薬品としての申請があり必要な条件がそろえば当然医薬品となるし、サプリメントとしての申請

があればサプリメントとして評価は可能であるが、特に何も申請なく流通していて問題になっている。カナダでは、このような伝統薬のカテゴリーを新しくもうけて、新たな規制を始めた。米国においては、これらは今後の検討事項である。

6. The ingredients listed described below(資料 3) are classified as medicine in Japan. Would you please show us any information on their botanical products? If you have, which do you classify these ingredients as food, supplement or medicine?

A-1 リストのものについては、医薬品としてもサプリメントとしても申請がない。これらについて、必要なデータをそろえて医薬品なりサプリメントなりの申請があれば評価は可能であるが、特にそのような申請はない。

7. プラセンタ製品について

ヒトプラセンタについては、一般食品としてもサプリメントとしても対象外であり、許可無くして流通することは禁止されている。国内販売のための輸入も禁止であり、また輸出についても禁止されている。ただし、日本から原材料を米国に輸入してそれを製品化して日本に逆に輸出する(輸出のための輸入)ことについては特に規制がない。日本において、もしそのような事例があり、何らかのクレームがあるようであれば、米国側で検討してそのようなことを禁止することは可能である。ただし、動物のプラセンタ(特に羊)についてはいかなるコンセンサスも得られておらず、現在問題となっている。

8. その他

植物そのものに対してはさほど危険性はなく、食品として昔より使用実態があるものでも、抽出したり濃縮したりすると健康危害がでる可能性もあるので注意が必要である。

2) EU European Commission

あらかじめ用意しておいた質問事項(別紙3)を

現地担当者に渡し、質問事項に沿ってディスカッションを行った。

1. What is the background of introducing the Joint action?

2. What is your appraisal of effectiveness of Joint Action and a work plan in the future?

A-1 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。

A-2 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。

A-3 EU から他国へ synthetic drugs が流出しており、EU 加盟国自体が生産国となっている。

A-4 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。(各国が独自の規制を行う前に EU として統一的な対応が必要との認識。)

A-5 次々に出現する new synthetic drugs に対して、国際条約で指定するには相当の時間がかかるため、EU では 1977 年に Joint Action を策定した。これは、新しい薬物の出現に対して早急な対応を図るものである。Joint Action は 3 つの手続からなる規制手続きとなる。

Phase1 Early Warning System

Phase2 Risk Assessment

Phase3 Control measures and criminal penalties

3. Do you have a plan to introduce 'generic definition', scheduling a series of similar substances legislated in UK and Ireland into Joint Action?

A-1 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、EU としての立場上、EU としての採用は困難である。

A-2 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。

A-3 包括的物質指定は、たとえばある国が違法としていても他の国では医療用に使用されているものがあるなど、一斉に規制を行うのは難しい。また、緊急指定についても、加盟各国の国情による(国によっては、自国の情報をもとに規制をするところもある。)ことから、EU としての導入は難しい。

A-4 EU は 2002 年に加盟各国に対して、包括的物質指定及び緊急指定に関するアンケート調査を実施した。EU 訪問時入手した当該アンケートの調査結果による各国の対応状況は次のとおりである。

包括的物質指定

導入国…ブルガリア、アイルランド、ラトビア、イギリス

緊急指定

導入国…ラトビア、オランダ

D. 関連資料

<米国関連資料>

1) US. Drug Enforcement Administration  
(<http://www.usdoj.gov/dea>)

- ・ Controlled Substances Act
- ・ Controlled substance analogue

2) National Institute on Drug Abuse (NIDA)  
(<http://www.nida.nih.gov>)

3) Food and Drug Administration (FDA)  
Center for Food Safety and Applied Nutrition  
(<http://www.cfsan.fda.gov/list.html>)

<EU 関連資料>

1) 31997F0396 (Official Journal L 167,  
25/06/1997, P.0001-0003)

Joint Action of 16 June 1977 adopted by the Council on the basis of Article K.3 of the Treaty on European Union, concerning the information exchange, risk assessment and the