

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

(H16-医薬-060)

主任研究者 海老塚 豊

平成18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 9
- コオウレン (*Picrorhiza scrophulariiflora*) の成分研究
川原 信夫 14
- カガミグサ (*Ampelopsis japonica* Makino) の成分研究
川原 信夫 25
- アルニカ関連製品の分析
鎌倉 浩之 ・ 酒井 信夫 34
- ヨーロッパ市場に流通するアルニカ製品の DNA 配列による基原植物の検討
丸山 卓郎 48
- 違法ドラッグ（脱法ドラッグ）市場に流通する植物の基原種について
丸山 卓郎 54
- 幻覚性サルビア (*Salvia divinorum*) に含有される成分に関する研究
代田 修 59
- 「いわゆる健康食品」から検出された勃起不全 (ED) 治療薬類似化合物について
鎌倉 浩之 63
- 無承認無許可医薬品の規制のためのインシリコ評価法に関する研究
栗原 正明 71
- 漢方処方品質指標としての味に関する研究
川原 信夫 75
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 83
3. 「専ら医薬品」の分析に関する研究
— コケモモヨウの成分分析 —
市瀬 浩志 91

—ハマメリスヨウのタンニン関連成分の分析— 市瀬 浩志 96
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 花尻 瑠理	
ガウクルア (<i>Pueraria mirifica</i>) の活性成分の分析法について 花尻 瑠理103
健康危害が報告されたいわゆる健康食品中の基原植物の同定について 花尻 瑠理 ・ 丸山 卓郎113
5. いわゆる中国製漢方処方成分に関する研究 代田 修118
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124
III . 研究成果の刊行に関する一覧表128

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」^注（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。また、本検討で、安全性や機能及び含有物質等について、より科学的な知見が必要と考えられたものについては、研究班で対象品目の入手を植物レベル及び商品レベルで検討し、得られた試料について成分分析を実施した。また、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集めた。本年度は、以上の結果をすべて考慮し、専ら医薬品と判断されていた329品目について、「専ら医薬品」の有効性、安全性等の評価に関する調査報告を完成させた。また、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、違法ドラッグ（脱法ドラッグ）市場に流通する植物についての基原種の調査検討、無承認無許可医薬品と考えられるED治療薬類似物質に関する活性と分析法の検討、健康被害が報告されたハー

ブの分析法の検討を行った。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の検討、韓薬及び中成薬との処方内容の比較調査等を行うとともに、煎じ方の違いによる指標成分の抽出効率の差について検討した。

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」³⁾（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。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

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、同時に違法ドラッグ（脱法ドラッグ）市場に流通する様々な植物や植物製品について基原植物等の調査検討、健康食品中に含まれるED治療薬類似物質に関する活性と分析法の検討等を行い、「専ら医薬品」であるかどうか判断の根拠の提示と監視・指導を念頭とした範囲と分析法の検討を行った。さらに、健康被害が報告されたハーブの分析法の検討を行うとともに、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の検討、韓薬及び中成薬との処方内容の比較調査、煎じ方の違いによる指標成分の抽出効率の差について検討した。

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。調査項目は、以下の①～⑪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重要文献
- ⑩その他注意すべき点
- ⑪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

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段階の評価を行い、その理由とともに、⑫判定とその理由に記述した。

なお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。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。さらに、本年度は、すべての品目について、あらためて、

名称、他名等で規定されている植物等の基原について、優先ルールを定め、根拠を明確にして、見直しを行った。

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、カガミグサ、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アルニカ、コケモモヨウ、ハマメリスヨウ関連製品を選び、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、基原種の調査並びに成分分析を行った。

さらに、違法ドラッグ（脱法ドラッグ）市場に流通する植物であるダツラ、モーニンググローリー、ハワイアン（ベビー）ウッドローズについて、基原植物標品の DNA 配列情報を整備すると共に、その情報に基づき、市場品の実態調査を行い基原種鑑別を行った。また、同様に違法ドラッグとして市場に流通する幻覚性サルビア（*Salvia divinorum*）について、今後の監視指導行政に役立てるため、活性本体と考えられる salvinorin A の簡易精製法を検討した。

次に、いわゆる健康食品中に含まれる勃起不全（ED）治療薬類似物質が「専ら医薬品」であるかどうか検討するため、これらの物質のホスホジエステラーゼ 5（PDE5）阻害活性について、インシリコ並びにインビボで検討を行った。さらに、同物質について、分析法の確立を行った。

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

本研究では、健康被害が報告されたタイ産ハ

ーブであるガウクルアの特徴的な成分 deoxymiroestrol, miroestrol, isomiroestrol, kwakhurin 及び代表的なイソフラボン類に着目して、HPLC によるプロファイル分析法を検討した。また、LC-MS による deoxymiroestrol, miroestrol 及び kwakhurin の定量分析法を検討した。さらに、本法を実際の製品分析に応用した。また、健康被害が報告された製品について、DNA 分析を行うとともに、上記のプロファイル分析、定量分析を実施した。

B-4 いわゆる中国製漢方処方に関する研究

平成 15 年、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、日本の漢方処方と近隣諸国の処方との差を明確にする必要性が考えられた。そこで、日本に持ち込まれる可能性のある、韓国の韓薬および中国の中成薬について、我が国において医薬品として用いられている漢方処方と処方名等が類似しているものを選び、処方内容（構成生薬）の比較検討を行った。

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検討を行っている。本年度は、麻黄湯について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煎液への移行率について比較を行った。また、漢方処方の味認識に関する研究として、味覚認識装置を用いた漢方処方の規格化の検討を行っている。本年度は、最も繁用されている漢方処方の一つである葛根湯について、どのような生薬が、漢方処方の味に、強く影響を与えているか検討を行った。

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6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の残り36（No. 226 マクリ-No. 261 ロベリアソウ）、動物由来等（No. 262 カイクジン-No. 283 ロクベン）、その他（化学物質等）（No. 284 アスピリン-No. 331 ルンブルキナーゼ）の合計106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。

本年度の104品目のうち、専ら医薬品の見直しの対象と考えられるE評価は、植物由来物等で7品目（ミツモウカ、メナモミ、ヤブタバコ、ヨウバイヒ、ラタニア、リュウノウ、ロクテイソウ）、動物由来物でゴウカイの1品目、化学物質等で1-デオキシノジリマイシン（糖類似水溶性アルカロイド）の1品目の計9品目であった。

次に、本年度は、平成15-16年度に検討を行った品目も含めすべての品目について、あらためて、名称、他名等で規定されている植物等の基原について、優先ルールを定め、根拠を明確にして、見直しを行い、専ら医薬品と判断されていた329品目について、「専ら医薬品」の有効性、安全性等の評価に関する調査報告を完成させた。

また別に、新規に専ら医薬品であるかどうか判断が求められた17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。

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：昨年素に引き続き、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、新規化合物として3種のイリド配糖体、1種のククルビタシン配糖体、2種のフェノール性化合物を含む16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、本生薬を専ら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。

カガミグサの成分研究：日本において入手したブドウ科のカガミグサ（*Ampelopsis japonica* Makino）の成分研究を行い、リグナン配糖体、スチルベン系化合物、カテキン類などの化合物を単離し、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。

「専ら医薬品」エイジツ（営実）の成分検索に関する研究：本年度は、日本市場に流通している北朝鮮産営実について成分研究を行った。その結果、フラボノイド配糖体、フェノール配糖体、メガスティグマン配糖体等に加え、新規な含窒素化合物が単離された。他方、日本産の指標成分と考えられているmultiflorin類は検出されなかった。含窒素化合物の生理活性は不明であり、引き続き、生理活性について検討することが重要であると考えられた。

アルニカ関連製品の分析：ヨーロッパの市場より入手したアルニカ関連製品について、*Arnica*属全草試料との比較分析並びに、ヨーロッパ薬局方（EP）に対応した分析を行った。そ

の結果、フランスの薬局で購入した 1 製品が、Arnica ではなく、EP の純度試験法で混入を制限している *Heterotheca inuloides* 由来のものである可能性が非常に高いことが明らかとなった。また、LC/MS の結果から、チェコで購入した別な 1 製品は、EP で規定している *Arnica montana* ではなく、*A. chamissonis* Less., ssp. *foliosa* である可能性が示唆された。

アルニカ製品の DNA 配列による基原植物の検討：ヨーロッパの薬局、薬店で購入したアルニカ製品の DNA 配列解析を行い、原料植物を調査した。その結果、EP において規定されている *A. montana* とは異なる基原の植物が使用されている検体が見出された。このものは、その DNA 配列及び文献情報から、別のキク科植物である *Heterotheca inuloides* であると推定され、アルニカ関連製品の分析結果を裏付けるものであった。従って、食薬区分では、明確に基原種を規定することが非常に重要であり、食薬区分を正しく行うためには、個々の成分・本質において、基原種を確認する方法の確立が重要であることが明らかとなった。

コケモモヨウの成分分析：コケモモヨウの使用を標榜する欧州市場品について、アルブチンを指標成分として HPLC による定量分析を行ったところ、アルブチン含量は 4.6% となり、類似植物を基原とする生薬ウワウルシの日本薬局方規定含有量 (7.0% 以上) には満たないことが明らかとなった。

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 HPLC、LC/MS による分析を行い、薬草茶および抽出液市場品に両指標成分を確認した。

違法ドラッグ（脱法ドラッグ）市場に流通する植物の基原種について：幻覚性植物（ダツラ、ハワイアンウッドローズ、モーニンググローリー）の DNA 情報を整備することにより、DNA 配列解析による違法ドラッグの基原種鑑別が可能であることを明らかにした。違法ドラッグ市場品に、本方法を適用した結果、概ね、商品名から予想される植物であった。

いわゆる健康食品から検出された勃起不全 (ED) 治療薬類似化合物について：当該化合物を迅速に「専ら医薬品」として規制出来るか検討する目的で、コンピュータシミュレーションにより、当該化合物とヒト PDE5 との結合モデルを構築した。その結果、これらの化合物がある程度の PDE5 阻害活性を有することが予測された。また、別に、当該化合物を単離し、ヒト血小板由来 PDE5 を用い阻害活性を検討したところ、1 錠で、充分バルデナフィル等の ED 治療薬と同程度の活性を示しうることが明らかとなった。次に、これら 4 化合物の LC-PDA-MS による分析法の検討を行い、10 分以内に対象とした 4 化合物が良好に分離、検出できる系を確立した。

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

ガウクルア含有を標榜する製品について分析を行った結果、17 製品中 9 製品については、特徴的な 4 成分は検出されず、基原植物の信憑性が疑われた。なお、これらの結果は、昨年度報告した DNA 分析の結果を支持していた。さらに、LC-MS により定量分析を行った結果、製品によってエストロゲン様活性成分含量に大きなばらつきがあることが明らかとなった。また、健康危害が報告されたガウクルア含有を標榜する製品について、DNA 分析を行った結果、原

料植物を *Pueraria candollei* var. *mirifica* (Basionym: *P. mirifica*, Leguminosae) と同定した。さらに成分分析を行った結果、活性成分は、他製品と比較して特に高いものではないことが判明し、また専ら医薬品成分は検出されなかった。

C-4 いわゆる中国製漢方処方の成分に関する研究

韓国において保険収載されている韓薬 (56 品目) と、2000 年版中国薬典に掲載されている中成薬 458 品目を、日本において用いられる漢方薬 291 品目と比較した。その結果、韓薬と漢方薬との間で処方名が類似した組合せは 32 組あり、中成薬と漢方薬を比較した場合の 30 組よりも多いことが判明した。これら韓薬と漢方薬、中成薬と漢方薬との間の類似名処方の内、処方内容に明らかな違いが見られたのは、「白朮湯」(韓薬) と「白朮散」(漢方薬)、「五虎散」(中成薬) と「五虎湯」(漢方薬) であった。また、また、韓薬の「柴胡清肝湯」と漢方薬の「柴胡清肝湯」、「清暑益氣湯」と「清暑益氣湯」、「杏蘇湯 (散)」と「杏蘇散」の組においても配合される生薬にはかなり違いがあり、別な処方と考えられた。このように、処方内容が異なるのは、韓薬、中成薬、漢方薬が、それぞれ独自の文化や自然を背景に処方内容が確立したためと考えられた。

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

麻黄湯について、古典に則り麻黄を先に煎じる常法と配合生薬を同時に煎じる場合とでは、麻黄に含まれるエフェドリン類アルカロイドの煎液への移行に顕著な差は認められず、他成分に関しても Max プロットで差が認められなかった。麻黄を主薬とする処方では、麻黄を先に

煎じ、アクを除いた後で他の生薬を加えて更に煎じることが多いが、麻黄湯のエフェドリン類アルカロイドに関しては、抽出量は煎じ方による影響はないことが示された。

漢方処方の味認識に関する研究において、昨年度は、味認識装置を用いた測定によって漢方処方ごとの味の特徴の数値化が可能であることを報告した。今年度は、最も繁用されている漢方処方の一つである葛根湯を用い、葛根湯の味に寄与している生薬について検討した。その結果、葛根湯独自の味に大きく寄与しているのはマオウであり、さらにカッコンの旨味とカンゾウの渋味が加わって、処方である葛根湯の味を構成していることが明らかとなった。従って、医薬品としての漢方処方を味認識装置により規格化する場合、生薬により味への影響差があること認識して規格化することが重要であると考えられた。

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、文献調査並びに実証的研究を行い、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、残った 104 品目について判断を示した他、あらためて、名称、他名等で規定されている植物等の基原について優先ルールを定めたのち、全ての品目について再検討を行い、「専ら医薬品」リストに収載されている全品目について、「専ら医薬品」の有効性、安全性等の評価に関する調査報告を完成させた。また、別に新規に「専ら医薬品」であるかどうか判断が求められた 17 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。

さらに、ヨーロッパの薬局で購入した対象物が、食薬区分の判断基準である学名で規定される原植物であるのか、各種機器分析並びに遺伝子配列を確認する手法で、検討を行った。その結果、特にアルニカにおいて、いくつかの製品が、EP で規定した *A. montana* 由来でないことが明らかとなった。従って、食薬区分では、明確に基原種を規定することが非常に重要であり、食薬区分を正しく行うためには、個々の成分・本質において、基原種を確認する方法の確立が重要であることが明らかとなった。

また、医薬品の監視指導行政に協力し、いわゆる健康食品から検出された勃起不全 (ED) 治療薬類似化合物について、専ら医薬品と判断するための根拠を示すとともに、健康被害の報告されたガウクルア製品について、専ら医薬品成分は含まれておらず、そうでない製品でも、大

量摂取は、安全性の面で注意が必要であることを示した。

いわゆる中国製漢方処方の成分に関する研究では、韓薬、中成薬、漢方薬における類似名処方でも、成分構成に大きな差があることを示した。

医薬品として用いられる生薬の指標成分に関する研究では、麻黄湯について、調製法の違いが麻黄アルカロイド含量に大きく影響を与えないこと示した。他方、味覚認識装置を用いた研究では、処方の味に大きく影響を与える生薬があることを示し、規格化には、この点を認識することが重要であると考えられた。

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。

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、104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。さらに、本年度は、すべての品目について、あらためて、名称、他名等で規定されている植物等の基原について、優先ルールを定め、根拠を明確にして、見直しを行った。

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

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

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」^{注1}（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

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。調査項目は、以下の①～⑫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重要文献

⑩その他注意すべき点

⑪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

⑫判定とその理由

このうち①は、現行のリストに記載されているものをそのまま記載した。

②は、①の情報を基に、⑫で判定を下す①の範囲を正確に規定するための情報を記載した。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（14局、14局第一追補、14局第二追補、JPフォーラム収載の15局原案）

2：日本薬局方外生薬規格

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

6：Botanical Safety Hand Book, American Herbal Products Association

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

8：WHO Monographs on Selected Medicinal Plants

9：ブラジル産 薬用植物事典（橋本梧郎）

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 2005

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、局方で生薬の正名は、カタカナであるが、本項の生薬名は、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、一般用漢方処方の手引き(じほう、通称 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(210 処方の構成生薬である場合を含む)、文献 5 (コミッション E) や USP に収載されている場合には、使用実態があるとし、文献 3, 4, 9, 10, 16 等に収載されているだけでは、使用実態があるとせず、その情報を別に記載した。

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トで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トで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には、主に③、④、⑩以外で⑫の判断に直接影響をあたえる論文、情報を特に重複記載した。

⑩は、①-⑨に記載されていないが、参考となる情報をここに記載した。また、文献 5 の詳細情報(収載の有無は③で記載)及び文献 6 の情報は、ここで記載した。また、①の記載で、検討事項がある場合にもここに記載した。

⑪は、情報がある場合のみ化合物情報とともに記載した。

⑫が、最終判断であり、以下の判定と、その理由を簡潔に記載した。

- 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態が乏しく、含有成分等からも食薬区分の見直し対象となり得る

なお、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6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の残り36（No. 226 マクリ-No. 261 ロベリアソウ）、動物由来等（No. 262 カイクジン-No. 283 ロクベン）、その他（化学物質等）（No. 284 アスピリン-No. 331 ルンブルキナーゼ）の合計106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。

本年度の104品目のうち、E評価は、植物由来物等で7品目（ミツモウカ、メナモミ、ヤブタバコ、ヨウバイヒ、ラタニア、リュウノウ、ロクテイソウ）、動物由来物でゴウカイの1品目、化学物質等で1-デオキシノジリマイシン（糖類似水溶性アルカロイド）の1品目の計9品目である。

また、すでに麻薬指定となった化学物質（No. 291 AMT, No. 302 GHB, No. 315 BZP）や、ワシントン条約に抵触する虎骨については削除が適切と考え、評価の対象外とした。また、国内外を含め医薬品として広く用いられているが、経口での安全性は特に問題とは考えられないNo. 308 タウリン、ILOの定義するアスベストの一種であり、労働安全法において使用禁止の対象となっているNo. 326の陽起石は、本研究班では評価不能として、評価を行わなかった。さらに、最近になって専ら医薬品リストに追加された脱N-ジメチルシブトラミン及びホモシルデナフィルについては、今回の報告書（第二分冊）では判断を記述しなかったが、これらは医薬品であるシブトラミンやシルデナフィルの類縁体として合成されたものであり、明らかに「専ら医薬品」である。

次に、本年度は、平成15-16年度に検討を行った

品目も含めすべての品目について、あらためて、名称、他名等で規定されている植物等の基原について、優先ルールを定め、根拠を明確にして、見直しを行った。また、基原を明確にすること等、見直しの作業を遂行することで一部の判定が変わり、全体では、A判定193、B判定68、C判定14、D判定11、E判定38、判定対象外4、判定不能3（うち重複2）となった。検討結果の詳細は、第二分冊に示す。

本研究では、また別に、新規に専ら医薬品であるかどうか判断が求められた17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。そのうち、次の2品目については、以下の理由で注意を要する必要がある。ロベイラは、50mg/kgのLD50値があること及び、ステロイドアルカロイドの含有が報告されている。また、スエヒロタケの場合、食経験があり、また成分的にも、特に危険なものを産生するとの情報は得られなかったが、簡単に子実体を作り、稀ではあるが人間の肺にも生えることが知られ、頑固なせきを伴った風邪のような症状がずっと続くということが、論文報告（Sigler, Lynne; De La Maza, Luis M.; Tan, Grace; Egger, Keith N.; Sherburne, Richard K.: Diagnostic difficulties caused by a nonclamped *Schizophyllum commune* isolate in a case of fungus ball of the lung, *Journal of Clinical Microbiology* (1995), 33(8), 1979-83) されており、生体の免疫機構が弱くなっている衰弱者が、抽出物でなく、菌その物を大量に食するのは、食薬区分とは別な意味から危険であると考えられる。

なお、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」の見直し作業に貢献するものである。

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、104品について検討を行い、その結果を第二分冊に示した。また、別に新規に「専ら医薬品」であるかどうか判断が求められた17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。

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。

ロベイラ及びスエヒロタケ。理由は本文中に記載した。

F. 研究発表等

- 1) 合田幸広 第22回和漢医薬学会大会シンポジウム「食薬区分と和漢薬」2005年8月 東京.
- 2) 合田幸広 明治薬科大学大学院特別講義「食薬区分と無承認無許可医薬品」2005年9月 東京.
- 3) 合田幸広 漢方薬・生薬薬剤師認定講座「食薬区分と脱法ドラッグ」2005年1月 東京.

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長

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藏胡黄連 (*Neopicrorhiza scrophulariiflora*) の成分研究を行い、新規化合物として3種のイリドイト配糖体、1種のククルビタシン配糖体、2種のフェノール性化合物を含む16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、本生薬を専ら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

川原 信夫 国立医薬品食品衛生研究所 生薬部室長

金 益輝 国立医薬品食品衛生研究所 生薬部

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、分担研究者らは平成15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。

コオウレンは、ゴマノハグサ科 (Scrophulariaceae) 植物由来の生薬で、中薬大辞典によればその基原種が、インド産の *Picrorhiza kurrooa* Royle ex Benth. 及びチベット産の *P. scrophulariiflora* Pennell [basionym. *Neopicrorhiza scrophulariiflora* (Pennell)] の両者ある。このうち、前者については、RTECS による LD50 値がマウスに対し 1288mg/kg と報告され、また、フェノール性成分、イリドイド、ククルビタン系トリテルペン等といった、多くの成分研究結果を考え合わせると、食薬区分の見直し対象となる可能性が示唆された。他方、後者は、別に西藏胡黄連と

呼ばれ、4400 m 以上のヒマラヤ山系に分布しており、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、洗浄して日干しにして使用されるとされており、正倉院御物に「黒黄連」として保存されていることが報告されているが、成分研究例が少なく、特に日本で入手した生薬に関する成分研究は、富山医科薬科大の門田らによるもの (Phytochemistry, 48, 537-542) しか見あたらない。

そこで、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含有成分の面から評価する目的で、日本で入手出来る同試料について含有成分の検討を行ったので報告する。

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 ^{13}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)、Heteronuclear Multiple Quantum

Coherence (HMQC)、Heteronuclear Multiple Bond Correlation (HMBC) 及び Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy (NOESY) 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 (*A. 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 (6.3 g)、酢酸エチル移行分画 (8.9 g)、1-ブタノール移行分画 (24.8 g) 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、新規化合物として3種のイリドイト配糖体 [化合物 1 (11.2 mg)、2 (1.0 mg)、3 (1.2 mg)]、1種のククルビタシン配糖体 [化合物 4 (0.9 mg)]、2種のフェノール性配糖体 [化合物 14 (17.6 mg)、15 (1.6 mg)] を単離した、そのうち新規化合物 14 及び 15 については前回に報告した。また、既知化合物として picrosides I (5, 287.5 mg)、II (6, 56.6 mg)、ククルビタン骨格を有する化合物 7 (140.6 mg)、8 (2.4 mg)、9 (18.1 mg)、cinnamic acid (10, 10.3 mg)、4-hydroxyacetophenone (11, 7.8 mg)、vanillic acid (12, 202.4 mg)、6-*O*-cinnamoylglucose (13, 911.9 mg)、hemiphroside A (16, 7.9 mg) を単離同定した (Chart 2, Figure 1)。

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 $C_{24}H_{31}O_{12}$ の分子式が得られた。 1H -NMR スペクトルでは 1 組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、6.49)、5 つの二重結合上のプロトン [δ 7.52 (x 2)、7.31 (x 3)] 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 99.1、78.0、75.6、74.6、71.6、64.8) 及び *E*-cinnamoyl 基 [δ 168.5、146.4、135.7、131.6、130.0 (x 2)、129.3 (x 2)、118.6] 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 ^{13}C -NMR スペクトルデータを既に報告されている picroside I (**5**) の値と比較すると、C-3 位と C-4 位の二重結合上のプロトンのシグナルを除き、**5** のものと類似していることから、化合物 **1** は **5** と同様なイリドイド配糖体と推測した (Figure 2)。HMBC スペクトルにおいて結合糖のアノマープロトンと 1 位の炭素間に相関が観測されたことから、糖は 1 位の酸素原子に結合していることと糖の 6' 位のメチレンプロトンと *E*-cinnamoyl 基のカルボニル炭素との間に相関が観測されたことから、*E*-cinnamoyl 基は糖の 6' にエステル結合していると考えられた。また、3 位、7 位、9 位のプロトンと 10 位の炭素との間に相関が観測され、3 位と 8 位の間でメチレンオキシ架橋構造を形成していると考えられた。さらに、NOESY スペクトルにおいて 1 位と 10 位のプロトンの相関から 3 位、8 位間のメチレンオキシ架橋は α 配置であることがわかった (Figure 3)。以上のスペクトルデータと 1H - 1H COSY、HMQC、HMBC 及び NOESY 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 1)。

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 $C_{32}H_{37}O_{15}$ の分子式が得られた。 1H -NMR スペクトルでは 1 組のトランスカップリングした二重結合上のプロトン (δ 7.72、6.59)、8 つの二重結合上のプロトン [δ 7.63、7.62 (x 2)、7.59、7.39 (x 2)、7.38、6.85] 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 99.0、78.0、75.5、74.7、71.6、64.7)、*E*-cinnamoyl 基 [δ 168.5、146.6、135.7、131.5、130.0 (x 2)、129.3 (x 2)、118.6] 及び vanilloyl 基 (δ 168.1、153.4、148.9、125.3、122.1、116.0、113.7、56.4) と推測されるシグナルを含む合計 32 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化合物 **1** の値と比較すると、vanilloyl 基に由来するシグナルを除き、**1** のものときわめて類似していることから、化合物 **2** は **1** と同様なイリドイド配糖体と推測した (Figure 2)。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 vanilloyl 基のカルボニル炭素との間に相関が観測されたことから、vanilloyl 基は糖の 6' にエステル結合していると考えられた (Figure 4)。以上のスペクトルデータと 1H - 1H COSY、HMQC、HMBC 及び NOESY 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 1)。

化合物 **3** 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 $C_{33}H_{37}O_{13}$ の分子式が得られた。 1H -NMR スペクトルでは 2 組のトランスカップリングした二重結合上のプロトンを含む合計 14 個の二重結合上のプロトン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 98.9, 77.9, 75.5, 74.6, 71.4, 64.6) 及び 2 つの *E*-cinnamoyl 基と推測されるシグナルを含む合計 37 本のシグナルが観測された (Table 1)。化合物 **3** の ^1H - 及び ^{13}C -NMR スペクトルデータを化合物 **1** の値と比較すると、*E*-cinnamoyl 基に由来するシグナルが 1 組分多かったことが示唆され化合物 **3** は **1** と同様なイリドイド配糖体と推測した (Figure 2)。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*-cinnamoyl 基のカルボニル炭素との間に相関が観測されたことと 7 位のプロトンともう 1 つの *E*-cinnamoyl 基のカルボニル炭素との間に相関が観測されたことから、2 つの *E*-cinnamoyl 基は糖の 6' 位と 7 位にそれぞれエステル結合していると考えられた (Figure 4)。以上のスペクトルデータと ^1H - ^1H COSY、HMQC、HMBC 及び NOESY スペクトル等の 2 次元 NMR 解析により本化合物の構造を **3** 式と決定した (Figure 1)。

化合物 **4** 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 $\text{C}_{38}\text{H}_{62}\text{O}_{11}$ の分子式が得られた。 ^1H -NMR スペクトルにおいて δ 5.58 に二重結合上のプロトン、 δ 1.94、1.43、1.18、1.12、1.11、1.08、1.03、0.95、0.94 に 9 本のシングレットメチル基のシグナルが観測された。さらに ^{13}C -NMR スペクトルにおいて δ 217.6 及び 172.5 にカルボニル及びエステルカルボニルカーボン、 δ 141.7、121.5 に 1 組の二重結合上のカーボン、また δ 102.0 にアノマーカーボンと推測されるシグナルを含む合計 38 本のシグナルが観測された。さらに ^1H -NMR スペクトルにおける δ 1.94 のメチル基及び ^{13}C -NMR にスペクトルにおけるエステルカルボニルカーボンのシグナルより、**4** はその分子中にアセチル基を有することが示唆された。化合物 **4** の ^1H - 及び

^{13}C -NMR スペクトルデータをククルビタシン類の既知化合物 **7**、**8**、**9** の値と比較すると、17 位の側鎖以外のシグナルがよく類似していた。また、 ^1H - ^1H COSY、HMQC 及び HMBC スペクトル等の 2 次元 NMR 解析により化合物 **4** は cucurbitan 骨格を有するトリテルペンノイド配糖体と推測された (Figure 6)。結合糖については、 ^{13}C -NMR スペクトルの化学シフト値より glucose と推定し、HMBC スペクトルにおいて結合糖のアノマープロトンと 2 位の炭素間に相関が観測されたことから、糖は 2 位の酸素原子に結合していることがわかった。これらのスペクトルデータより、本化合物の構造を **4** 式と決定した (Figure 1)。

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、ククルビタシン配糖体等、多様性に富んだ二次代謝産物を生成するが、この経口は、インドコオウレンである同属の *P. kurrooa* と類似した成分構成であった。また、本植物の苦味はイリドイド配糖体及びククルビ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**、**2** 及び **3** はイリドイド骨格に 3 位と 8 位の間でメチレンオキシ架橋構造を形成している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成分面で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 (*Picrothiza scrophulariiflora*) の成分研究を行い、新規化