

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」としての規制の範囲に関する研究

平成18年度 総括・分担研究報告書

(H18-医薬-一般-014)

主任研究者 海老塚 豊

平成19(2007)年3月

目 次

I . 総括研究報告書	
「専ら医薬品」としての規制の範囲に関する研究 海老塚 豊	1
II . 分担研究報告書	
1. 専ら医薬品の規制範囲と見直しに関する研究 海老塚 豊・合田 幸広	9
2. 専ら医薬品の規制範囲と見直しに関する研究 合田 幸広	
ヨーロッパ市場に流通するアルニカ製品の DNA 配列による原植物の検討 丸山 卓郎	15
「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	21
強壮用健康食品中から検出された新規シルデナフィル類似化合物ノルネオシル デナフィルについて 最所 和宏	35
「いわゆる健康食品」から分離された勃起不全 (ED) 治療薬類似化合物クロロ プレタグラフィルの構造研究 川原 信夫	41
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	47
ダミアナ (<i>Turnera diffusa</i> Willd) の成分研究 川原 信夫	51
ロウハクハ (<i>Bauhinia variegata</i>) の成分研究 川原 信夫	57
3. 専ら医薬品の成分と規制範囲に関する研究 大塚 英昭	67
4. 専ら医薬品の分析と規制範囲に関する研究 水上 元 牧野 利明	77
III . 研究成果の刊行に関する一覧表	89

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」としての規制の範囲に関する研究、

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る成分本質（原材料）リスト」（専ら医薬品リスト）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」）。申請者らは、平成15年度より、上記「専ら医薬品リスト」に収載された331品目について、「専ら医薬品として使用される成分本質（原材料）の有効性および安全性の評価に関する研究」として、これらの品目について、徹底的な調査・分析を行い、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段階の評価を行っている。同時に、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、国内外の医薬品としての使用実態、毒性、麻薬様作用、含有成分の構造等に基づき、食品又は医薬品のどちらに分類すべきものであるか調査を行い、さらに判断の根拠となる各種実験を行ってきた。本研究では、引き続き、新規に申請のあった成分本質（原材料）及び、同様の検討を行った。また、上記C、Dに判断された成分本質（原材料）のうち、ダミアナ、ロウハクハ、スキャルキャップについて、食薬区分の観点から成分検討等を行った。また、違法ドラッグ取り締まり等で新たに発見される化合物、特に強壯を標榜する健康食品に含まれる化合物について、食薬区分の判断を行うため、構造の決定、活性の推定等、各種検討を行った。さらに、「専ら医薬品」であるアルニカについてヨーロッパ・米国・日本で市場品を購入し、食薬区分で規定する個々の成分本質（原材料）の範囲を規定するための種の確定を行うとともに、諸外国の実態を調査した。

本研究は、厚生労働省の監視指導・麻薬対策課との密接な連携の下行われる研究であり、本研究の成果で、厚生労働省の健康機器管理に直結するものは、迅速に報道発表されるとともに、都道府県等に通知される。また、食薬区分の判断等、様々な形で施策に反映されるものである。

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

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」^{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る成分本質（原材料）リスト」（専ら医薬品リスト）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」）。申請者らは、平成15年度より、上記「専ら医薬品リスト」に収載された331品目について、「専ら医薬品として使用される成分本質（原材料）の有効性および安全性の評価に関する研究」として、これらの品目について、徹底的な調査・分析を行い、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段階の評価を行っている。同時に、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、国内外の医薬品としての使用実態、毒性、麻薬様作用、含有成分の構造等に基づき、食品又は医薬品のどちらに分類すべきものであるか調査を行い、さらに判断の根拠となる各種実験を行ってきた。本研究では、引き続き、新規に申請のあった成分本質（原材料）及び、同様の検討を行うものである。

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は、専ら医薬品リストにも、「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（原材料）リスト」（非医薬品リスト）にも収載されていない成分本質（原材料）を含む製品を輸入販売又は製造する事業者は、都道府県薬務担当課を通じて、厚生労働省医薬局監視指導・麻薬対策課に、その判断を求めることができると記載されている。本研究の第一の目的は、厚生労働省における本判断のための基礎資料を準備することにある。また、同通知では、「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」としているが、前述したC、Dに判断された成分本質（原材料）は、現段階では、見直しが不可能である。本研究を遂行することで、これらの成分本質について、科学的な知見に基づいた見直しが可能になる。また、違法ドラッグ取り締まり等で新たに発見される化合物は、構造や、生理活性が不明の成分がほとんどであるため、本研究のような実証的な研究を遂行することで、初めて食薬区分の判断が可能になり、国民の健康保護に貢献することが出来

る。また、天然由来の成分本質（原材料）について判断を行う際には、その範囲を規定するための基原を確定する必要がある。また、「専ら医薬品」と判断された成分本質（原材料）の場合、薬事法下での取り締まりが必要となるが、取り締まりを行うためには、同定するための分析法が必須である。従って、これらの検討を本研究で行うことで、初めて、保健衛生上実効ある食薬区分の判断が行えることになる。以上のように、本研究は、食薬区分に関連して、厚生労働行政に直接貢献することを目的とした研究である。なお、平成 15 年度からの一連の研究の成果に基づき、平成 18 年 11 月 10 日に、厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長の招集により医薬品の成分本質に関するワーキンググループが開催され、E 評価を受けたほとんどの成分・本質について、見直しが勧告されたが、一部の成分本質については、引き続き検討が適当との結論が出ている。

B. 研究方法

新規に申請のあった成分本質（原材料）について、国内外の医薬品としての使用実態、毒性、麻薬様作用、含有成分の構造等について文献調査を行い、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した。また、すでに「専ら医薬品リスト」に収載されているが、現段階で、見直しをすべきかどうか判断根拠がない成分本質（原材料）について、成分検討を行った。本年度は、試料が入手できたスカルキャップ、ロウハクカ、ダミアナについて検討した。また、これまでの研究で含窒素化合物が検出された北朝鮮産エイジツについて、引き続き成分検討を行った。さらに、違法ドラッグ取り締まり等で健康食品等から新たに発見された

物質においては、単離構造決定を行うとともに、その活性を予測し、食薬区分の判断を行った。また、取り締まりのための分析法について検討した。さらに、「専ら医薬品」であるアルニカについてヨーロッパ・米国・日本で市場品を購入し、食薬区分で規定する個々の成分本質（原材料）の範囲を規定するための遺伝子的に種の確定を行うとともに、諸外国の実態を調査した。

C. 結果と考察

C.1 植物成分について

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」に例示される成分であるかどうか、依頼のあった植物由来物等 16 品目、文献調査等を行った。そのうち、*Tinospora gulantha*の茎について、著名なアユルベータ薬であること、本植物を含め *Tinospora*属には、劇薬基準をみたす LD50, 135mg/kg (皮下、マウス) を持つ palmatine (局方収載薬) や他の多くのプロトベルベリタイプのアルカロイドを含有すること、ジテルペンラクトンや、アラビノガラクトサン類など様々な生理活性物質も含有し、免疫賦活活性等から、インドでエイズ治療薬としても用いられることから、専ら医薬品とすべき成分本質であるものと考察した。さらに、別に、従来すでにリストに掲載されている成分で、サイシンの地上部は、アリストロキア酸を含むため、専ら医とすべき等の報告を行った。

また、スカルキャップ (*Scutellaria lateriflora*) の、根と地上部 (市場品) について、オウゴン (コガネバナ, *Scutellaria baicalensis*) と成分比較を行った。その結果、オウゴンの指標成分とされている baicalin、wogonin-7-O-glucuronide、baicalein および

wogoninは、コガネバナの地上部に含まれていないにもかかわらず、スカルキャップでは根よりも葉、茎においてそれらの成分を多く含んでいることが判明した。従って、食薬区分の再考の必要性が考えられた。

ロウハクハは、生薬問屋を通じ入手することが出来、成分検討を行った。その結果、従来報告があった成分以外に、新規な化合物として、dibenzoxepin誘導体及びstilbene系配糖体を単離構造決定したが、まだ成分検討が終了しておらず、来年度も、引き続き成分検討を行う予定である。

海外からインターネットを通じて入手したダミアナ (*Turnera diffusa* Willd) について、メタノール抽出を行い、成分研究を行った。さらにドラージェンドルフ試薬による呈色反応を指標とし、分画を行った結果、一部の画分においてアルカロイドと推定される成分が検出された。引き続き、成分精製を行い、正確な化合物情報を得る予定である。

北朝鮮産のエイジツの成分検討の結果、特徴的な成分と考えられるマルチフロリン類が含まれておらず、これまで知られているエイジツとは、含有成分が明らかに異なることが判明した。エイジツの基原種であるノイバラ (*Rosa multiflora* Thunb.) の近縁種にテリハノイバラ (*Rosa wichuraiana* Crepin) があり、それには、マルチフロリン類が含有されていないという報告がある。また、本種は、日本では本州以南、中国東部、朝鮮半島に分布していることが知られている。従って、北朝鮮産として流通しているエイジツが本種である可能性が考えられ、種の確定もふくめて引き続き検討が必要であることが明らかとなった。

アルニカの場合、種子導入した試料の塩基配列解析結果から、ヨーロッパの薬草園においても *Arnica* 属植物の学名及び種の鑑別が混乱している様子がうかがえた。また、欧米のアルニカフラワー市場品、各 1 検体の分析結果からは、EP で規定する *A. montana* L. の他に、*A. chamissonis* などの同属植物や、Mexican *arnica* の原植物である *Heterotheca inuloides* と推定される試料が認められた。昨年度の分析結果と併せると、ヨーロッパ市場品 3 検体、アメリカ市場品 1 検体のいずれの製品も、アルニカフラワーの正品である *A. montana* のみを原料としている製品はなかった。従って、欧米の市場では、アルニカの取り扱いに混乱が生じていることは間違いないと考えられた。一方、国内の市場品 3 検体は、いずれも *A. montana* を原料としていることを示す結果が得られた。以上を考慮すると、食薬区分を行う際には、明確に基原種を定義付けするとともに、それを確認する分析法を確立しておくことが重要であると思われた。

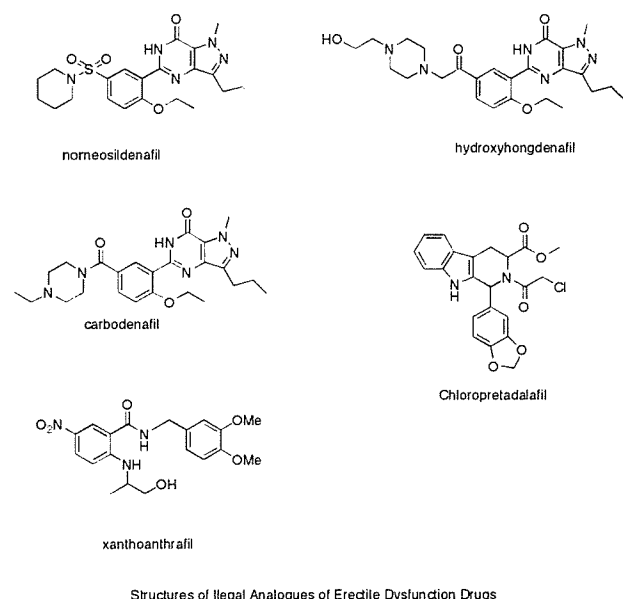
C. 2化学物質等について

新規に申請のあった化学物質について、特に問題となる品目は存在しなかった。

違法ドラッグ取り締まり等で健康食品等から新たに発見された物質においては、本研究班を中心に構造決定を行い、次図に示す構造であることを明らかにした。

これらの化合物のうち、キサントアントラフィルは、医薬品としての開発が中止された結果、PDE 5 阻害剤FR226807として論文報告されたもの、クロロプレタダラフィルは、タダラフィルの合成前駆体として論文報告された化合物であり、明らかなシルデナフィルのアナログである他の化合物も含めて、このよう

な化合物が、ED治療活性を持つものとして、無承認無許可薬物市場に出現し、その結果強壯を標榜する健康食品に意図的に添加されたものと推定された。



さらに、これらの化合物の活性は、標的酵素であるPDE5の三次元X線構造を元にした *in silico* コンフォメーションルサーチを行うことで得られた最安定構造を結合モデルとして推定した。その結果、これらの化合物は、指定医薬品かつ医師の処方箋の必要な医薬品であるクエン酸シルデナフィル様のPDE5阻害活性を持つことが予測され、「専ら医薬品」であるものと結論づけられた。

次いで、地方衛生研究所等の現場で、これらの化合物が迅速に検出できるよう分析法を検討した。本報告書では、特に、ヒドロキシホンデナフィルとカルボデナフィルについて、LC-PDA-MSによる分析法について取り扱い、10分以内に対象とした2化合物が良好に分離、検出できる系を確立した。

D. 結論

本研究では、新規に申請のあった品目につ

いて「専ら医薬品」であるかどうか判断するための調査を行うとともに、強壯を標榜する健康食品中のED治療薬類似成分の構造決定を行い、これらの成分のPDE5阻害活性を予測した。また、既に「専ら医薬品」リストに掲載されている品目で、現段階で見直しをすべきかどうか判断根拠がない成分本質（原材料）について、成分検討を行った。また、リスト収載品目について、基原の確認のための検討を行った。本研究は、厚生労働省の監視指導・麻薬対策課との密接な連携の下行われる研究であり、本研究の成果で、厚生労働省の健康機器管理に直結するのは、迅速に報道発表されるとともに、都道府県等に通知される。また、食薬区分の判断等、様々な形で施策に反映されるものである。

E. 健康危機情報

既に、行政判断が示された化合物もあるが、本研究で取り扱った、ED治療類似物質は以下のとおりである。

プソイドバルデナフィル、ヒドロキシホンデナフィル、クロロプレタダラフィル、キサントアントラフィル、ノルネオシルデナフィル、ゲンデナフィル、イミダゾサガトリアジノン、カルボデナフィルは、構造的にも、明らかにシルデナフィルやタダラフィル様のED治療薬としての作用を期待して合成された化合物と考えられる。さらに計算による活性予測から、シルデナフィル等と同様の作用があるものと推定される。従って、指定医薬品かつ医師の処方箋の必要な医薬品であるクエン酸シルデナフィルに相当する成分と考え、「専ら医薬品として使用される成分本質」として規制すべきである

また、*Tinospora gulantha* の茎も、著名なアユルベーダ薬であり、本植物を含め *Tinospora*

属には、劇薬基準をみたすLD50, 135mg/kg（皮下、マウス）を持つ palmatine（局方収載薬）や他の多くのプロトベルベリンタイプのアルカロイド並びに、ジテルペンラクトンや、アラビノガラクタン類など様々な生理活性物質を含有し、免疫賦活活性等から、インドでエイズ治療薬としても用いられる事などを考慮し、本植物の茎は、専ら医薬品とすべき成分本質であるものと考察している。

G. 研究発表

論文発表等

- 1) Kim, I. H., Kaneko, N., Uchiyama, N., Kawahara, N., Goda, Y., Two phenylpropanoid glycosides from *Neopicrorhiza scrophulariiflora*. Chem. Pharm. Bull., **54**, 275-277 (2006).
- 2) Kim, I. H., Uchiyama, N., Kawahara, N., Goda, Y., Iridoid glycosides and cucurbitacin glycoside from *Neopicrorhiza scrophulariiflora*. Phytochemistry, **67**, 2691-2696 (2006).
- 3) 合田幸広 健康食品の表示と実態、ファルマシア 42, 905-907 (2006).
- 4) Sakai, S., Otake, R., Toida, T., Goda, Y., Identificataion of the origin of chondroitin sulfate in "health foods". Chem. Pharm. Bull., **55**, 299-303 (2007).
- 5) Kim, I. H., Umezawa, M., Kawahara, N., Goda, Y., The constituents of the roots of *Ampelopsis japonica*. J. Nat. Med., **61**, in press (2007).
- 6) Sakai, S., Kawaguchi, K., Kamakura, H., Kawahara, N., Goda, Y., Characterization of Major Components in *Crataegus*

oxyacantha L. Leaves and Analyses of the Leaves and Commercial Hawthorn Leave Products. Japanese Journal of Food Chemistry, **14**, submitted (2007).

学会発表等

- 1) 合田幸広 「食薬区分と違法（脱法）ドラッグ」 北里大学大学院特別講義（東京） 2006.6
- 2) 丸山卓郎、杉本直樹、鎌倉浩之、花尻瑠理、柴田敏郎、合田幸広、欧州市場に流通するアルニカフラワーの基原種について、日本生薬学会第 53 回年会（埼玉）2006.9
- 3) 鎌倉浩之、丸山卓郎、花尻瑠理、柴田敏郎、合田幸広、欧州市場に流通するアルニカについて、日本生薬学会第 53 回年会（埼玉）2006.9
- 4) 川上晋、末吉恵津子、松浪勝義、大塚英昭、花尻（木倉）瑠璃、合田幸広、営実の品質評価に関する研究、第 53 回日本生薬学会年会（埼玉）2006.9
- 5) 熊坂謙一、松阪綾子、麻生順子、宮沢眞紀、土井佳代、小島尚、川原信夫、合田幸広、強壮強精用医薬類似品の検査状況について、第 43 回全国衛生化学技術協議会年会（米子）2006.11
- 6) 最所和宏、内田洋子、川原信夫、花尻（木倉）瑠理、合田幸広、平成 17 年度無承認無許可医薬品の買い上げ調査について -強壮用健康食品-、第 43 回全国衛生化学技術協議会年会（米子）2006.11
- 7) 合田幸広、健康食品や生薬の基原について 静岡県環境衛生科学研究所特別講演（静岡）2006,12
- 8) 合田幸広 食薬区分と違法（脱法）ドラッグ

グ「漢方薬・生薬認定薬剤師研修会」 （東京） 2006.12

- 9) 熊坂謙一、土井佳代、小島尚、川原信夫、合田幸広、いわゆる健康食品より検出されたキサントアントラフィルの分析事例、日本薬学会第 127 年会（富山） 2007.3
- 10) 最所和宏、川原信夫、花尻（木倉）瑠理、合田幸広、強壮用健康食品中の医薬品類似成分について、日本薬学会第 127 年会（富山） 2007.3
- 11) 鎌倉浩之、川原信夫、栗原正明、梶村計志、高取聡、岩上正蔵、合田幸広、「いわゆる健康食品」から検出された新規シルデナフィル類似化合物について、日本薬学会第 127 年会（富山） 2007.3
- 12) 長谷川貴志、西篠雅明、永田知子、川原信夫、合田幸広、いわゆる健康食品から検出された新規タダラフィル類縁物質について、日本薬学会第 127 年会（富山） 2007.3
- 13) 金益輝、川原信夫、合田幸広、ロウハクカの成分について、日本薬学会第 127 年会（富山） 2007.3

報道発表等

- 1) 医薬品成分（キサントアントラフィル）を含有するいわゆる健康食品（無承認無許可医薬品）の発見について（平成 18 年 5 月 22 日）
<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2006/05/h0522-3.html>

- 2) 医薬品成分（ヒドロキシホンデナフィル）を含有するいわゆる健康食品（無承認無許可医薬品）の発見について（平成 18 年 7 月 21 日）

<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2006/07/h0728-3.html>

- 3) 平成 17 年度無承認無許可医薬品等買上調査の結果について（平成 18 年 7 月 25 日）医薬品成分（ノルネオシルデナフィル）が検出されたいわゆる健康食品について

<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2006/07/h0725-2.html>

- 4) 医薬品成分を含有するいわゆる健康食品の発見について（10 月 13 日発表の追加分）

http://www.pref.chiba.jp/syozoku/c_yakumu/kenkoushokuhin/kenkoushokuhin3.html（クロロプレタダラフィル）

- 5) 医薬品成分（シルデナフィル及び類似成分）が検出されたいわゆる健康食品について（平成 19 年 1 月 21 日）

<http://www.mhlw.go.jp/kinkyu/diet/other/050623-1.html> ゲンデナフィル・イミダゾサガトリアジノンを平成 17 年 11 月 22 日の発表（プソイドバルデナフィル）に追加 医薬品成分（プソイドバルデナフィル）を含有するいわゆる健康食品（無承認無許可医薬品）の発見について（平成 17 年 11 月 22 日）

<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2005/11/h1122-2.html>

分担研究報告書

分担研究課題 専ら医薬品の規制範囲と見直しに関する研究

分担研究者 東京大学大学院薬学系研究科教授 海老塚 豊

国立医薬品食品衛生研究所 生薬部長 合田幸広

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」に例示される成分であるかどうか、依頼のあった植物由来物等 16 品目、化学物質等 10 品目の本質について、文献調査等を行った。植物由来成分のうち、*Tinospora gulan*、化学物質等のうち、ED 治療薬類似成分である 8 成分は、その活性や、ED 治療薬を期待して合成したという構造の類似性等から、専ら医薬品とすべき成分本質であるものと考察した。

研究協力者

大塚英昭 広島大学大学院医歯薬学総合研究
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」^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」（専ら医薬品リスト）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」）。分担研究者らは、平成 15 年度より、本研究班の前身である「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」において、上記「専ら医薬品リスト」に収載された 331 品目について、「専ら医薬品として使用される成分本質（原材料）の有効性および安全性の評価に関する研究」として、これらの品目について、徹底的な調査・分析を行い、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 段階の評価を行って来た。また、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、国内外の医薬品としての使用実態、毒性、麻薬様作用、含有成分の構造等に基づき、食品又は医薬品のどちらに分類すべきものであるか調査を行い、さらに判断の根拠となる各種実験を行ってきた。本研究では、新規に申請のあった成分本質

(原材料)や、近年、違法ドラッグ取り締まり等で新たに発見される化合物等について食薬区分の検討を行うため、本研究(「専ら医薬品」としての規制と範囲に関する研究)の他の分担研究と連携しながら、文献調査等を行い、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」のための基礎的検討を行った。また、現行「専ら医薬品リスト」の記載についても、同課の依頼に基づき引き続き、様々な検討を行った。

B. 研究方法

調査項目は、主に以下の①～⑩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その他注意すべき点
- ⑩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

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 (Com E)

6：Botanical Safety Handbook, 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、局方での生薬の正名は、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（Com 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、使用実態があるとはせず、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(CA)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は、①-⑧以外の情報で、インターネットを中心にして情報を収集した。

⑩は、日本医療用医薬品集（じほう）、JAPIC 一般用医薬品集（JAPIC）等を参考とした。

C. 研究結果と考察

植物成分16品目のうち、*Tinospora gulan*

は、著名なアユルベータ薬であり、本植物を含め *Tinospora* 属には、劇薬基準をみたす LD₅₀, 135mg/kg（皮下、マウス）を持つ *palmatine*（局方収載薬）や他の多くのプロトベルベリンタイプのアルカロイド並びに、ジテルペンラクトンや、アラビノガラクタン類など様々な生理活性物質を含有し、免疫賦活活性等から、インドでエイズ治療薬としても用いられる事などを考慮し、本植物の茎は、専ら医薬品とすべき成分本質であるものと考察した。なお、*Tinospora gulan* は、index Kewensis では、は種としては認められておらず、*Tinospora cordifolia* がベンガル地方で *gulan* と呼ばれているという記載があり、正式な学名をどう規定するかは、今後の検討課題と考えられる。

プソイドバルデナフィル、ヒドロキシホンデナフィル、クロロプレタダラフィル、キサントアントラフィル、ノルネオシルデナフィル、ゲンデナフィル、イミダゾサガトリアジノン、カルボデナフィルは、構造的にも、明らかに、シルデナフィルやタダラフィル様の ED 治療薬としての作用を期待して合成された化合物と考えられる。さらに、計算による活性予測から、シルデナフィル等と同様の作用があるものと推定されることから、指定医薬品かつ医師の処方箋の必要な医薬品であるクエン酸シルデナフィルに相当する成分と考え、「専ら医薬品として使用される成分本質」として規制すべきであると考察した。

別に、従来すでにリストに掲載されている成分で、サイシンの地上部は、アリストロキア酸を含むため、専ら医とすべき。トウセンダン (*Melia toosendon*) の葉の成分について CA で情報がない一方、トウセンダンの樹皮抽出物は、

劇薬相当の毒性を持っており、葉にも同様の成分が入っている可能性があり、非医への変更は難しい。トウツルキンバイの名称は、Com Eで *Potentilla anserina*、中薬大辞典では生薬名がケツマで、その基原植物がトウツルキンバイ、牧野での和名は、ポテンティラ・アンセリナとなっており、トウツルキンバイという名は、中薬大辞典での名称である可能性が高い。従って、名称をポテンティラ・アンセリナとし、別名等をトウツルキンバイ、ケツマとすることが望ましい。ヒメオウギズイセンは、園芸品種として交雑の結果作られたもので、園芸植物大辞典

(小学館)には、*Crocoshia* × *crocoshiiiflora* (V. Lemoine ex E. Morr.) N. E. Br. の異名として、*Montbretia crocoshiiiflora* V. Lemoine ex E. Morr. と *Tritonia crocosmaeflora* (v. Lemoine ex E. Morr.) Nichols が併記されており、名称として、これらを併記するのが良い等、専ら医薬品の規制範囲と見直しに関して、様々な調査を行い、その都度、監視指導・麻薬対策課に報告している。

D. 結論

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、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するとともに、既存の専ら医薬品リスト並びに、非医薬品リストの様々な項目について、同課の以来にも続き検討を行った。

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。

E. 健康危機情報

新規申請分で、注意を要するものは以下の通り。

Tinospora gulanha。理由は本文中に記載した。

F. 研究発表等

論文発表等

- 1) 合田幸広 健康食品の表示と実態、ファルマシア 42, 905-907 (2006)。

学会発表等

- 1) 合田幸広 北里大学大学院特別講義 「食薬区分と違法（脱法）ドラッグ」 平成 18 年 6 月 6 日 東京
- 2) 合田幸広 「漢方薬・生薬認定薬剤師研修会」 食薬区分と違法（脱法）ドラッグ 平成 18 年 12 月 17 日 東京

報道発表等

- 1) 医薬品成分（キサントアントラフィル）を含有するいわゆる健康食品（無承認無許可医薬品）の発見について（平成 18 年 5 月 22 日）
<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2006/05/h0522-3.html>
- 2) 医薬品成分（ヒドロキシホンデナフィル）を含有するいわゆる健康食品（無承認無許可医薬品）の発見について（平成 18 年 7 月

21 日)

<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2006/07/h0728-3.html>

- 3) 平成 17 年度無承認無許可医薬品等買上調査の結果について(平成 18 年 7 月 25 日)医薬品成分(ノルネオシルデナフィル)が検出されたいわゆる健康食品について

<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2006/07/h0725-2.html>

- 4) 医薬品成分を含有するいわゆる健康食品の発見について (10 月 13 日発表の追加分)

http://www.pref.chiba.jp/syozoku/c_yakumu/kenkoushokuhin/kenkoushokuhin3.html
1 (クロロプレタダラフィル)

- 5) 医薬品成分 (シルデナフィル及び類似成分) が検出されたいわゆる健康食品について
(平成 19 年 1 月 21 日)

<http://www.mhlw.go.jp/kinkyu/diet/other/050623-1.html> ゲンデナフィル・イミダゾ
サガトリアジノンを平成 17 年 11 月 22 日の
発表(プソイドバルデナフィル)に追加 医
薬品成分 (プソイドバルデナフィル) を含
有するいわゆる健康食品 (無承認無許可医
薬品) の発見について (平成 17 年 11 月 22
日)

<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2005/11/h1122-2.html>

分担研究報告書

分担研究課題 専ら医薬品の規制範囲と見直しに関する研究

分担研究者 合田幸広 国立医薬品食品衛生研究所生薬部 部長

研究協力者 丸山卓郎 国立医薬品食品衛生研究所 生薬部 研究員

ヨーロッパ市場に流通するアルニカ製品の DNA 配列による原植物の検討

研究要旨 昨年度に引き続き、ヨーロッパの薬草園より導入した *Arnica* 属植物種子及びヨーロッパ、アメリカ、日本に流通するアルニカフラワー市場品について、DNA 配列解析を行い、*Arnica* 属植物の塩基配列情報を整理するとともに、アルニカ製品の原料植物を鑑別した。その結果、欧米に流通するアルニカ製品 4 検体の中で、EP の規定する *A. montana* を使用して正しく製造された製品は皆無であった。また、ヨーロッパの薬草園で系統保存されている *Arnica* 属植物の中には、種の同定が疑わしいものが見つかった。

A. 研究目的

アルニカは、European Pharmacopoeia (EP) に *Arnica Flower* として収載されているハーブであり、主に外傷の消毒、消炎、鎮痛に外用で用いられる他、飲料としても用いられる場合がある。EP では、*arnica flower* は、*Arnica montana* L. の乾燥花部で、0.4% (m/m) 以上のセスキテルペンラクトン類 (dihydrohelenalin tiglate) を含むと規定されている¹⁾。一方、我が国では、アルニカの全草を「専ら医薬品として使用される成分本質」に指定している。

我々は、「専ら医薬品として使用される成分本質」であるアルニカの基原・本質を明確にする目的で、ヨーロッパで流通していたアルニカ製品（平成 15 年度ヨーロッパの薬局、薬店で購入した Ark-1、Ark-2）について、昨年度、成分分析及び DNA 配列解析を行い、基原植物の調査を行った。その結果、Ark-1 の基原は、本来の *A. montana* とは異なり *Arnica* 属植物どうしの交配種であること、Ark-2 は、いわ

ゆるメキシカンアルニカである *Heterotheca inuloides* であることを明らかにした。そこで、今年度新たにヨーロッパ市場品（Ark-10）と北米市場品（Aru-1）並びに、国内市場品 3 種（Arj-1~3）を入手し、アルニカフラワーについて、引き続きその基原植物種を調査するとともに、ヨーロッパの薬草園より種子導入した *Arnica* 属植物について DNA 配列解析を行い、塩基配列情報の整理を行った。

B. 研究方法

1. 実験材料

国内及び欧米のアルニカフラワー市場品を表 1 に示した。この内、Ark-10 は、単一製品中に種子の大きさが明らかに異なる二種類の花が認められた（図 1）ため、Ark-10-1、-2 として、区別して分析を行った。また、ヨーロッパの薬草園より種子導入した試料の内訳を表 2 に示した。

2. 実験方法

各試料を液体窒素下、MM-300 (Qiagen) を用いて凍結粉碎した後、DNeasy Plant Mini Kit (Qiagen) を用いて、genomic DNA を抽出、精製した。このものを鋳型とし、植物の rDNA に保存性の高い領域に設計した各プライマー対を用いて、PCR を行うことにより、核 rDNA の ITS 領域 (ITS1-5.8S rDNA-ITS2) を増幅した。PCR は、酵素に KOD DNA polymerase (Toyobo) を用い、以下の温度プログラムにより行った: 96°C 4 min; 98°C 15sec, 50°C 5 sec, 74°C 30 sec, 40 cycles; 74°C 4min。得られた PCR 産物を、Microcon-PCR (Millipore) により、精製した後、ダイレクトシーケンスへと供した。Cycle sequencing 反応には、BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit (Applied Biosystems) を用い、解析は、ABI Prism 3100-Avant Genetic Analyzer (Applied Biosystems) を用いて行った。得られた塩基配列の多重整列解析は、Clustal W プログラムを用いて行った。本研究に用いたプライマーの配列は、White らの報告²⁾にある ITS5 及び ITS4 によった。

C. 研究結果

ヨーロッパの薬草園より導入した種子試料の一部を図 2 に、塩基配列解析結果を基に作成した分子系統樹を図 3 に示した。Ar-10 ~ 12 は、同一の植物園から導入した種子であるが、Ar-10, 11 は、同一の塩基配列を示し、*Arnica angustifolia* として導入した Ar-21 と塩基配列が一致し、種子の形状も良く似ていた。Ar-12 は、*A. longifolia* として導入したが、国際塩基配列データベース上の *A. longifolia* の配列 (Acc. no.: AF229302) とは一致せず、*A. chamissonis* として導入した Ar-18, 19, 25 の配列と一致し、種子の形状も類似していた。また、Ar-14 も *A. sachalinensis* として導入したが、Ar-16, 17 の配列とは一致せず、Ar-18, 19, 25 の配列にほぼ一致し、種子の形状も同

様であった。このことから、Ar-10 ~ 12 及び Ar-14 は、導入元の植物園での同定に疑いが持たれた。これらについては、今後、種子より植物体を発芽させ、花部の形態から同定を行う予定である。Arnica flower の正品として EP に収載されている *A. montana* については、いずれの試料も良く似た配列を示し、単一個体で多形を示した 5 箇所の塩基を除き、完全に一致した。

アルニカフラワー市場品では、Ark-10-1 が *A. chamissonis* (Ar-18, 19, 25) の配列とほぼ一致し、Ark-10-2 は、*A. montana* (Ar-15 等) の配列と多形部位を除き一致した。このことから、Ark-10 は、*A. chamissonis* と *A. montana* の混合物であると考えられた。Aru-1 は、Arnica と同じキク科植物である *Heterotheca fulcrata* (U97615) の配列と 98.1% の相同性を示した。このことから、Aru-1 は、北米において Mexican arnica と呼ばれている *Heterotheca inuloides* であると推定された。同様の配列は、昨年度の調査において、Ark-2 でも見出されている。一方、日本国内の市場品である Arj-1 ~ 3 は、いずれも *A. montana* (Ar-15 等) の配列とほぼ一致した。

D. 考察

種子導入した試料の塩基配列解析結果から、ヨーロッパの薬草園においても *Arnica* 属植物の学名及び種の鑑別が混乱している様子がうかがえた。また、欧米のアルニカフラワー市場品、各 1 検体の分析結果からは、昨年度の結果と同様に、EP で規定する *A. montana* の他に、*A. chamissonis* などの同属植物や、Mexican arnica の原植物である *Heterotheca inuloides* と推定される試料が認められた。昨年度の分析結果と併せると、ヨーロッパ市場品 3 検体、アメリカ市場品 1 検体のいずれの製品も、アルニカフラワーの正品である *A. montana* のみを原料としている製品はなかった。以上のことから、欧米の市場では、

Arnica の取り扱いに混乱が生じていることは間違いないと思われる。一方、国内の市場品 3 検体は、いずれも *A. montana* を原料としていることを示す結果が得られ、特に問題となる製品は、見出されなかった。

E. 結論

昨年度に引き続き、ヨーロッパの薬草園より導入した *Arnica* 属植物種子及びヨーロッパ、アメリカ、日本に流通するアルニカフラワー市場品について、DNA 配列解析による基原種鑑別を行った。その結果、欧米に流通するアルニカフラワーでは、EP が規定する *A. montana* とは、異なる植物を用いて製造しているものが見出された。従って、食薬区分を行う際には、明確に基原種を定義付けするとともに、それを確認する分析法を確立しておくことが重要であると思われる。

F. 健康危機情報

特に無し

G. 研究発表

1. 論文

無し

2. 学会等

2-1. 丸山卓郎、杉本直樹、鎌倉浩之、花尻瑠理、柴

田敏郎、合田幸広、欧州市場に流通するアルニカフラワーの基原種について、日本生薬学会第 53 回年会、埼玉、2006 年 9 月

2-2. 鎌倉浩之、丸山卓郎、花尻瑠理、柴田敏郎、合田幸広、欧州市場に流通するアルニカについて、日本生薬学会第 53 回年会、埼玉、2006 年 9 月

2-3. 合田幸広、健康食品や生薬の基原について 静岡県環境衛生科学研究所特別講演 静岡 2006 年 12 月

H. 知的財産権の取得状況

無し

参考文献

1) European Pharmacopoeia 5th Ed., 15, Jun, 2004.

2) T. J. White, T. Bruns, S. Lee *et al.*, Amplification and direct sequencing of fungal ribosomal RNA genes for phylogenetics, in M. A. Innis *et al.* ed., PCR Protocols-A guide to methods and applications, Academic press, San Diego, USA (1990).

3) Willuhn G., Rottger P. M., *Heterotheca inuloides* Cass, the Mexican Arnica, *Dtsch. Apoth. Ztg.*, **120**, 1039-1042 (1980).

表 1 アルニカフラワー市場品

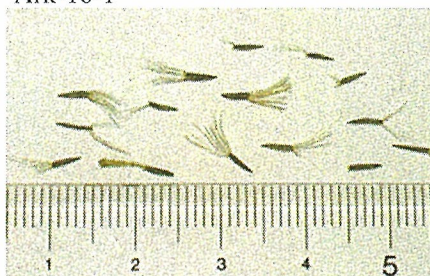
No.	品名	購入国	販売形態	備考
Ark-1	アルニカ	チェコ	乾燥花部	昨年度
Ark-2	アルニカ(<i>A. montana</i>)	フランス	乾燥花部	昨年度
Ark-10	Fleur D'ARNICA	スイス	乾燥花部	
Arj-1	アルニカ (製造専用)	日本	乾燥花部	飲食不可
Arj-2	アルニカフラワー ホール	日本	乾燥花部	飲食不可、原産国：ルーマニア
Arj-3	アルニカ(<i>A. montana</i>)	日本	種子	
Aru-1	Arnica flowers	USA	乾燥花部	

表 2 ヨーロッパの薬草園より種子導入したアルニカ属植物

No.	species	voucher #	collection date	origin
Ar-10	<i>A. amplexicaulis</i> Nutt.	15314	2006.3.14	Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
Ar-11	<i>A. chamissonis</i> Less.	15315	2006.3.14	Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
Ar-12	<i>A. longifolia</i> Eaton	15316	2006.3.14	Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
Ar-13	<i>A. foliosa</i>	15237	2006.2.20	Landesmuseum Kärnten, Kärntner Botanikzentrum
Ar-14	<i>A. sachalinensis</i>	15238	2006.2.20	Landesmuseum Kärnten, Kärntner Botanikzentrum
Ar-15	<i>A. montana</i> L.	15250	unknown	Technische Universität Dresden
Ar-16	<i>A. sachalinensis</i> (Regel) A. Gray	15255	unknown	Delectus Sporarum et Seminum Plantarumque Collectorum Quae
Ar-17	<i>A. sachalinensis</i> (Regel) A. Gray	15260	unknown	National Botanic Garden of Belgium
Ar-18	<i>A. chamissonis</i> Less.	15262	2006.3.6	Botanischer Garten der Christian-Albrechts-Universität
Ar-19	<i>A. chamissonis</i> Less.	15263	2006.3.6	Botanischer Garten der Christian-Albrechts-Universität
Ar-20	<i>A. montana</i> L.	15264	2006.3.6	Botanischer Garten der Christian-Albrechts-Universität
Ar-21	<i>A. angustifolia</i>	15285	2006.3.13	Botanische Garten der Universität Bohn
Ar-22	<i>A. montana</i>	15286	2006.3.13	Botanische Garten der Universität Bohn
Ar-23	<i>A. montana</i> L.	15318	2006.5.24	Service de L'aménagement urbain, section Botanique
Ar-24	<i>A. montana</i> L.	15325	2006.5.24	Botanischer Garten der Universität Tübingen
Ar-25	<i>A. chamissonis</i>	15326	2006.5.24	Hortus Plantarum Medicinarum, Universitas Studiorum Medicorum
Ar-26	<i>A. montana</i>	15327	2006.5.24	Hortus Plantarum Medicinarum, Universitas Studiorum Medicorum
Ar-27	<i>A. montana</i> L.	15351	2006.5.24	Johann Wolfgang Goethe-Universität Botanischer Garten

All specimens are deposited in Hokkaido division, Research center for medicinal plants resources, National institute of biomedical innovation.

Ark-10-1



Ark-10-2

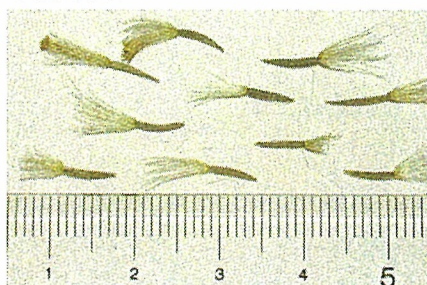


図 1 Ark-10 製品中に見出された 2 種類の種子

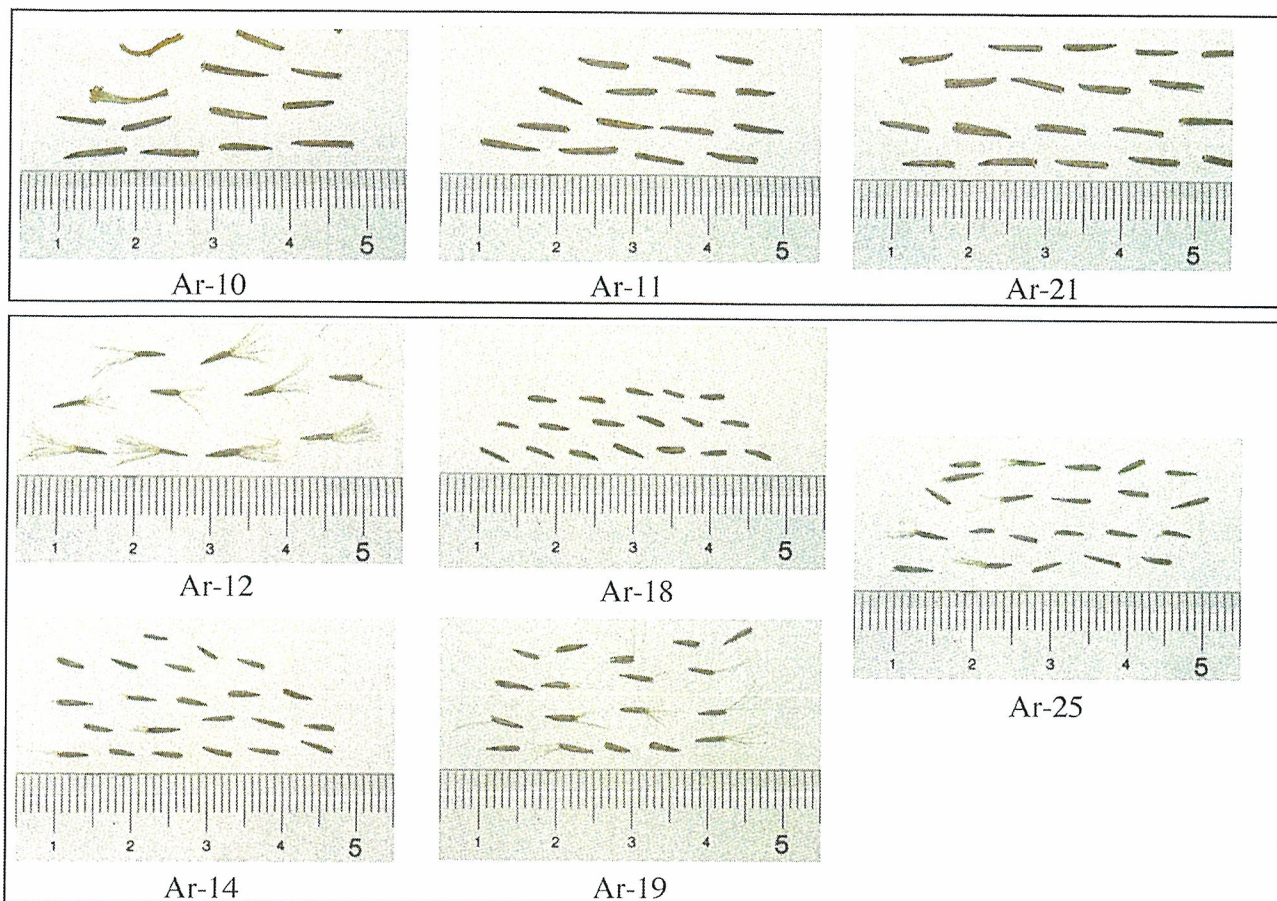


図2 ヨーロッパの薬草園より導入した *Arnica* 属植物種子

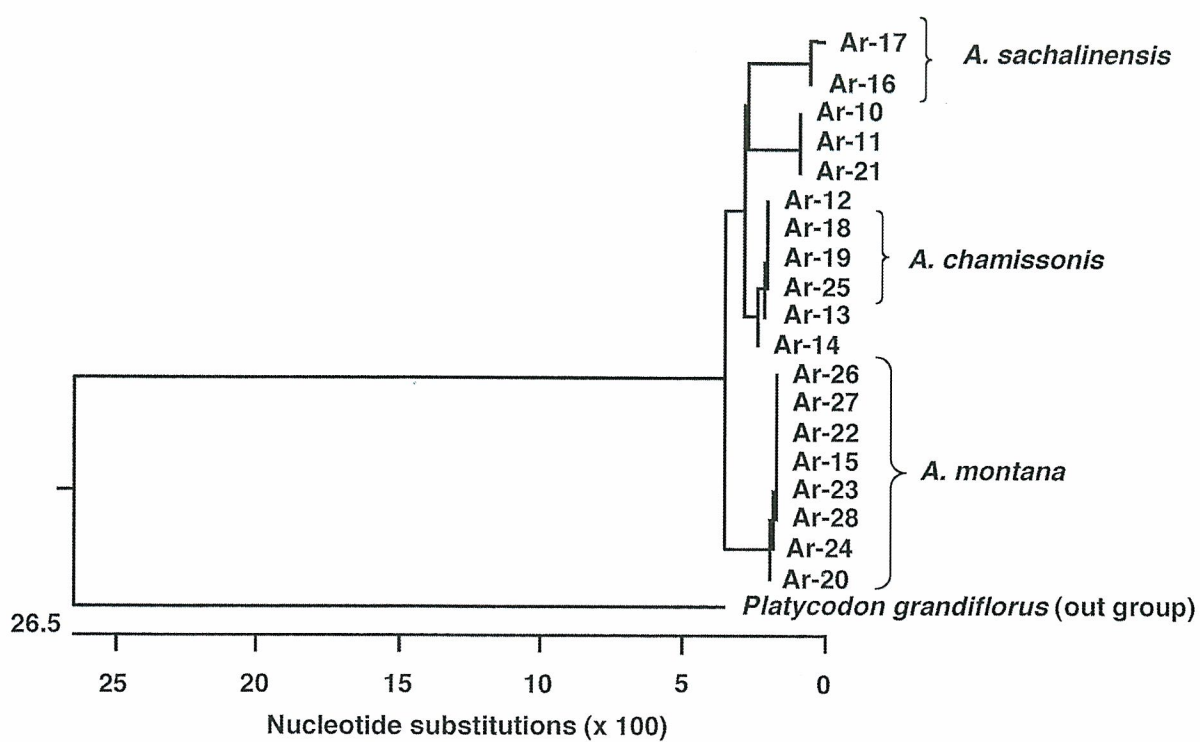


図3 *Arnica* 属植物の ITS 塩基配列に基づく分子系統樹

分担研究課題 専ら医薬品の規制範囲と見直しに関する研究

分担研究者 合田幸広 国立医薬品食品衛生研究所 生薬部 部長

研究協力者 鎌倉浩之 国立医薬品食品衛生研究所 生薬部主任研究官

「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

研究要旨 栃木県並びに大阪府より問い合わせを受けた強壯を標榜する「いわゆる健康食品」に含まれていた不純物の単離・同定を行った。試料より分取 TLC により単離した不純物につき、各種 NMR スペクトル測定、高分解能 MS 測定等を行った結果、それらは ED 治療薬であるシルデナフィル (3) に類似した構造を持つヒドロキシホンデナフィル (1) 及び新規物質 (2) であった。「いわゆる健康食品」から 1 が検出されたのは、今回が国内初の事例であった。また、2 については新規物質であり、本物質が検出されたのは、国内外で初めての事例であった。2 は、カルボデナフィル (carbodenafil) と命名した。次に、これらの 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 2 化合物が良好に分離、検出できる系を確立した。

A. 研究目的

強壯を標榜する健康食品に、シルデナフィル、バルデナフィルまたはタダラフィルといった ED 治療薬（医薬品成分）が混入されている事例が後を絶たない。近年では、摘発の目を逃れるために、これら ED 治療薬（医薬品成分）の一部改変した構造（図 1）をもつホモシルデナフィル (4)、ヒドロキシホモシルデナフィル (5)、ホンデナフィル (6) 等新規な物質を添加する事例が目立つようになってきた¹⁾。

平成 18 年度、栃木県及び大阪府立公衆衛生研究所より厚生労働省を通して、強壯を謳う健康食品に含まれる未知不純物の構造決定等の協力依頼があり、これらの単離、同定及び分析法の確立を目的に研究を行った。

B. 研究方法

試薬・試液：アセトニトリル、メタノールは LiChrosolv gradient grade LC 用 (Merck 社) を、クロロホルム-d₁ は uvasol (Merck 社) を、その他の試薬は特級品を用いた。

1. 未知不純物の単離

不純物 1：栃木県より送付されたカプセル中の試料粉末 0.3 g をねじ口試験管にとり、28 %アンモニア水 2 mL を加え、4 mL の酢酸エチルで 3 回振とう抽出を行い、有機層を合わせて溶媒留去し、残渣を得た。これを少量のメタノールに溶かし、分取 TLC に供した。不純物 1 に相当するスポットをかき取り、メタノールで抽出し、減圧乾固し、不純物 1 を得た。

不純物 2：大阪府より送付された液体試料 15 mL にメタノール 60 mL を加えて 5 分間