

200735025A

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 19 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 20 (2008) 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	
健康食品として流通する Passion Flower (<i>Passiflora incarnata</i>) 製品の DNA 配列解析による原料植物の検討 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	25
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	41
ダミアナ (<i>Turnera diffusa</i> Willd) の成分研究 川原 信夫	45
「いわゆる健康食品」から分離された未知化合物の構造研究 川原 信夫	53
3. 専ら医薬品の規制範囲と成分に関する研究 大塚 英昭	57
4. 専ら医薬品の分析と規制範囲に関する研究 水上 元	
フタバアオイのアリストロキア酸、アサロン含有とトウジンのアルカロイド含有の 有無に関する研究 牧野 利明	67
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	77

厚生労働科学研究費補助金（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）
総括研究報告書

「専ら医薬品」としての規制と範囲に関する研究、

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（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」、直近の一部改正 平成19年4月17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」に記載された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、ホウビソウ（イノモトソウ）、フタバアオイ、トウジン等について、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、活性の推定等を行うとともに、分析法についても検討を行った。さらに、中枢作用を標榜して健康食品市場に流通しているパッションフラワーについて市場品を購入し、食薬区分で規定する個々の成分本質（原材料）について規制の範囲を規定するため遺伝子解析による基原種鑑別を行った。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、健康危機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」)。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)の有効性及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。その結果を基礎に、平成19年4月に医薬品の範囲に関する基準が改正(平成19年4月17日 薬発第1115003号)され、専ら医薬品として使用される成分本質(原材料)が321成分(植物由来242、動物由来21、その他58)となった。

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20年3月13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ることになっており、本研究の成果は同ワーキンググループでの議論に反映される予定である。

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」に記載されているが、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、試料が入手できたダミアナ、ホウビソウ（イノモトソウ）、フタバアオイ、トウジン等について検討を行った。また、これまでの研究で含窒素化合物が検出されたエイジツ

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、中枢作用を標榜して健康食品市場に流通しているパッションフラワーについて市場品を購入し、食薬区分で規定する個々の成分本質（原材料）について規制の範囲を規定するため遺伝子解析による基原種鑑別を行った。

C. 結果と考察

C.1 植物成分等について

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、依頼のあった新規な植物由来物質16品目、動物由来物1品目の本質について文献調査等を行った。特に植物由来成分のうち bergapten 等のフロクマリン類を含むもの2品目、食欲抑制効果を期待して使用される植物で appetite suppressant 化合物として P57AS3 [3-*O*-[β -D-thevetopyranosyl-(1 \rightarrow 4)- β -D-cymaropyranosyl-(1 \rightarrow 4)- β -D-cymaropyranosyl]-12 β -*O*-tigloyloxy-14-hydroxy-14 α -pregn-5-en-20-one が同定されているフーディア・ゴードニー (*Hoodia gordonii*)、duradolin (タンパク同化ステロイド剤、デカン酸ナンドロロン、処方箋薬、指定医薬品)様の作用があることが報告されているシッサス・クアドラングラリス (*Cissus quadrangularis*、和名はヒスイカク)は、専ら医薬品とすべき成分本質であるものと考察した。

ダミアナ (*Turnera diffusa*) は、昨年から引

引き続き成分検討を行っているが、今年度、新たに4種のフラボノイド誘導体及びアルカロイド系脂肪酸関連化合物と推定される物質を単離した。引き続き、ドラージェンドルフ陽性画分について構成成分の検討を行う予定である。

ホウビソウ（鳳尾草）は、発がん性のあるptaquilosideを含むワラビと同じ科（イノモトソウ科）の植物で、ptaquilosideの分解物を含むことが知られている。今回の成分検討の結果、ptaquilosideの含有は確認されなかった。しかし、細胞毒性作用を持つプレロシン類を多数含むことが確認され、食薬区分について慎重な検討が必要なものと結論された。

フタバアオイは、ウマノスズクサ科フタバアオイ属の植物で、同属の植物には腎毒性をもつ化合物、アリストロキア酸 (aristolochic acid) が含まれていることが知られている。今回の検討の結果、4検体中1検体の地上部からaristolochic acid Iを検出し、含量はウスバサイシン地上部よりも高いことが判明した。しかしながら本検体は、カンアオイである可能性も残されたので、引き続き基原の検討を行うこととされた。

トウジンは、毒性が不明の β -carboline アルカロイドの含有が報告されている。今回、国内で流通するトウジンについてドラージェンドルフ試薬を用いて成分の確認を行ったところ、アルカロイドを含有する可能性が強く示唆され、引き続き成分検討を行うこととなった。

北朝鮮産のエイジツの場合、主成分とさ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ノイド配糖体、ムルチフロリン類が全く単離されなかった。他方、近

縁種であるテリハノバラ (*Rosa wichuraiana* Crepin) にはムルチフロリン類が含有されていないという報告がある。従って、北朝鮮産のものは、本種である可能性が考えられた。

トケイソウの場合、現在の食薬区分では他名等としてパッションフラワー、部位は果実・茎・葉・花と規定されているが、正確な学名が定義されていないため、その規制の範囲が不明確である。トケイソウといった場合、狭義にはクダモノトケイソウ (*P. edulis*) のみを指す場合がある一方、トケイソウ属全体を表しているとも考えることも可能である。また、パッションフラワーといった場合、ヨーロッパ薬局方の定義に従えば、チャボトケイソウ (*P. incarnata*) を指すことになるが、遺伝子情報に基づいた今回の基原種鑑別の結果、*P. edulis* 由来の製品が10検体中3検体含まれていることが判った。食薬区分の判断には、正確な基原種の確認とそのものに含まれる化合物群との関係が明確である必要がある。今後、基原種が確定したものについて、成分分析を行う予定であり、両者の関係が明らかになった段階で、範囲を含めて、改めて食薬区分としてどのような規制を行うのが適切か考察する予定である。

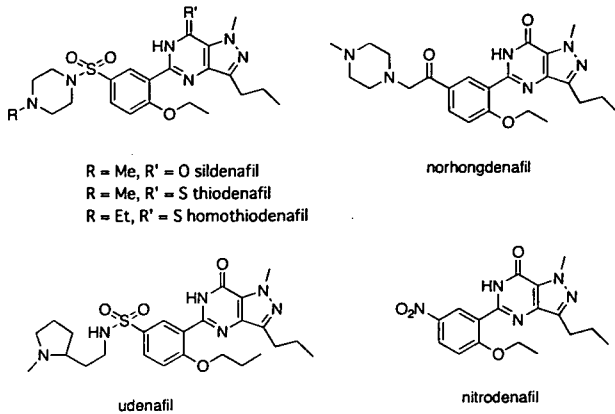
千葉県において強壯を謳った「いわゆる健康食品」から検出された未知化合物について、各種NMR測定による構造解析を行い、その構造を決定した。本化合物は当該製品に含有されているコショウ科植物、キンマの主要成分であるdemethyleugenol と決定された。

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。

強壯を標榜する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。



Structures of sildenafil and its illegal analogues newly identified

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ナ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дена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。

また、同様に痩身を標榜する健康食品から検出された脱N-メチルシブトラミンは、所謂痩身用の処方箋薬であるシブトラミン様の作用を期待して合成された化合物であり、シブトラミンと同様の作用を示すものと推定されることから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された。

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、チオデナフィル、ホモチオデナフィル、ノルホン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」リストに記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）等について、成分検討を行った。また、パッションフラワーについて市場品を購入し、食薬区分で規定する個々の成分本質（原材料）について規制の範囲を規定するため遺伝子解析による基原種鑑別を行った。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。

E. 健康危機情報

本研究で取り扱ったED治療薬類似成分は以下のとおりである。

チオデナフィル、ホモチオデナフィル、ノルホンデナフィル、ウデナフィル、ニトロデナフィル。これらの化合物のうち、ホモチオデナフィル以外は、既に「専ら医薬品として使用される成分本質」として通知及び報道発表が行われている。

F. 研究発表等

論文発表等

- 1) Kim, I. H., Umezawa, M., Kawahara, N., Goda, Y., The constituents of the roots

- of *Ampelopsis japonica*. J. Nat. Med., **61**, 224-225 (2007).
- 2) 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**, 56-62 (2007).
 - 3) Kumasaka, K., Kawahara, N., Doi, K., Kojima, T., Goda, Y., Determination of (R)-xanthoantrafil, a phosphodiesterase-5 inhibitor, in a dietary supplement promoted for sexual enhancement. Chem. Pharm. Bull., **56**, 227-230 (2008).
 - 4) Makino, T., Hishida, A., Goda, Y., Mizukami, H., Comparison of major flavonoid contents in *Scutellaria baicalensis*, *S. lateriflora* and their commercial products. Journal of Natural Medicines, **62**, in press (2008).
 - 5) Goda, Y., The safety of health foods and importance of their origin, Yakugakuzasshi, submitted.
- 学会発表等
- 1) 牧野利明、水上元、菱田敦之、合田幸広、生薬「オウゴン」とその同属植物「スカルキヤップ」に関する食薬区分—化学成分レベルでの検討, 食品化学学会第13回総会・学術大会 (2007. 5、東京)
 - 2) 合田幸広, 健康食品の基原と品質, 天然薬物研究方法論アカデミー (2007.7 埼玉)
 - 3) 合田幸広, 最近の食薬区分について, お茶の水女子大学化学・生物総合管理の再教育講座 (2007.8, 東京)
 - 4) 合田幸広, 天然物の基原と品質, 共立薬科大学特色 GP フォーラム (2007.10, 東京)
 - 5) 合田幸広, 健康食品や生薬の基原と品質, 第9回富山県薬学会年会 (2007.10, 富山)
 - 6) 合田幸広, 最近の食薬区分, 日本生薬学会関西支部講演会平成19年度秋期講演会 (2007.11, 大阪)
 - 7) 合田幸広, 無承認無許可医薬品に関する最近の話題, 第44回全国衛生化学技術協議会年会 (2007.11, 津)
 - 8) 梶村計志、田上貴臣、高取聡、山本丈雄、岩上正蔵、鎌倉浩之、川原信夫、栗原正明、合田幸広, 新規シルデナフィル類似化合物であるカルボデナフィルが検出された清涼飲料水について, 第44回全国衛生化学技術協議会年会 (2007.11, 津)
 - 9) 石原島栄二、角野文代、世取山守、鎌倉浩之、合田幸広, 強壮・強精などの男性機能回復を暗示する健康食品からの無承認無許可医薬品成分の検出事例について, 第44回全国衛生化学技術協議会年会 (2007.11, 津)
 - 10) 合田幸広 食薬区分と違法(脱法)ドラッグ「漢方薬・生薬認定薬剤師研修会」 (2007.12, 東京)
 - 11) 鎌倉浩之、杉山直子、中野昌枝、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ノルホンデナフィルについて, 日本薬学会第128年会 (2008.3、横浜)
 - 12) 鎌倉浩之、平間祐司、林隆章、兼俊明夫、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チオ

デナフィル及びホモチオデナフィルについて、日本薬学会第128年会(2008.3, 横浜)

- 13) Harinantenaina Liva, Katsuyoshi Matsunami, Hideaki Otsuka Chemical constituents of *Pteris multifida* and their biological activity, 日本薬学会第128年会(2008.3, 横浜)

報道発表等

- 1) 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
<http://www.mhlw.go.jp/kinkyu/diet/othe>

[r/050623-1.html](http://www.city.shizuoka.jp/deps/seikatueisei/seikatueisei_hot_news.html) (平成19年8月10日:ウデナフィル、ニトロデナフィル)

- 2) 医薬品成分を含有する健康食品(無承認無許可医薬品)の発見について
http://www.city.shizuoka.jp/deps/seikatueisei/seikatueisei_hot_news.html (平成20年2月26日:ノルホンデナフィル)
- 3) 医薬品成分を含有する健康食品の発見
<http://www.metro.tokyo.jp/INET/OSHIRASE/2008/02/20i2r400.html> (平成20年2月26日)

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、依頼のあった新規な植物由来物質 16 品目、化学物質 7、動物由来物 1 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 bergapten 等のフロクマリン類を含むもの等 4 品目、化学物質等のうち ED 治療薬類似成分等である 5 品目は、含有化合物の活性や、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」）。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。その結果を基礎に、平成 19 年 4 月に医薬品の範囲に関する基準が改正（平成 19 年 4 月 17 日 薬発第 1115003 号）され、専ら医薬品として使用される成分本質（原材料）が 321 成

分(植物由来242、動物由来21、その他58)となった。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)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(15局、15局第一追補、JPフォーラム収載の15局第二追補案)
- 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(橋本悟郎)

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、通知での生薬名は、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 に記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 等に記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(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

植物由来物質 16 品目のうち、特に専ら医薬品と考えられるもの及び、安全性についてさらに考慮すべきと考えられる品目について以下に記す。

トウキの葉には、bergapten 等光毒性、発ガン性を持つフラノ（フロ）クマリン（furocoumarins, furanocoumarin: D07020803EU 欧州医薬品庁 EMEA によるリスク評価）が含まれており、人に対して健康被害をもたらす可能性があり、根と同様、専ら医薬品と判断すべきと考えられる。また、同様にボタンボウフウ（*Peucedanum japonicum*）の根、根茎にも、同様のフラノ（フロ）クマリンを含むため、同様に専ら医薬品と判断すべきと考えられる。

フーディア・ゴードニー (*Hoodia gordonii*) は、食欲抑制効果を期待して使用される植物で、appetite suppressant 化合物として P57AS3 [3-*O*-[β -D-thevetopyranosyl-(1 \rightarrow 4)]- β -D-cymaropyranosyl-(1 \rightarrow 4)- β -D-cymaropyranosyl]-12 β -*O*-tigloyloxy-14-hydroxy-14 α -pregn-5-en-20-one が同定されている。このような化合物は、指定医薬品あるいは処方箋医薬品成分として判断されるものと考えられ、同植物は専ら医薬品と判断すべきものと考えられる。

大花紅景天（ダイカコウケイテン, *Rhodiola crenulata*）には、近縁植物に含まれているシアン化配糖体 lotaustralin (LDL0=500mg/kg oral rat, reproductive effect: TDL0=120 mg/kg, oral hamster) を同様に含む可能性がある。本化合物が含まれているマメ科の植物でも

非医ではあるが、少なくとも、加水分解されるとシアンを発生するので、その点注意が必要と考えられる。輸入豆類の場合、シアン化合物含有量が50mg/100g以下でないと、生あんの原料として使用できない。又、最終製品からシアンが検出されてはならないとされているので、もし食品として販売されるなら、同様の規制を行う必要があるものとする。

ムラサキゴジアオイの場合、ムラサキゴジアオイという和名が適切ではない。学名 (*Cistus incanus*) を日本語読みさせるべきである。また、同属は、ハイブリットが多いことが知られているので、学名を正確に定義することが重要。部位も慎重に定義する必要がある。範囲が地上部というのは、広すぎる。また、*Cistus* 属植物は、樹脂 (ラブダン型ジテルペンを含み香料の原料となる) を分泌するので、樹脂を含まないことの確認が必要。多くの成分研究は、樹脂について行われているが、食用とするという報告はほとんどない。従って、安全性試験をしっかりと行うべきと考える。

イエライシヤンの場合一応 edible plant であるが、スープに浮かべて食べる等、これまでの経験的な摂取量は多くないものと考えられる。あまり成分研究はおこなわれていないが、文献上 (130:279244 CA) に、イエライシヤンの花には、レクチンがふくまれていることがかかれており、安全性を担保するには、熱変成させることが重要と考えられる。

シッサス・クアドラングラリス (*Cissus quadrangularis*、和名はヒスイカク) の場合、LD50 は、マウス経口で4g/kg (RTECS)、添付の資料でもラットで5g/kg以上とされている。しかしながら、これは急性毒性であり、同植物は作用として、duradolin (タンパク同化ステ

ロイド剤、デカン酸ナンドロロン、処方箋薬、指定医薬品) 様の作用があることが報告されている (Journal of Research in Indian Medicine (1970), 4(2), 132-42 他)。また、ラットの骨粗鬆症に、duradolin と同様に効果があると記載されている。また販売形態を調べると、タンパク同化ステロイド (筋肉増強剤) と同様の効果を期待できるような表示で売られている。これらの点を考えると、このものは処方箋薬に相当する成分を含むとして、専ら医薬品にすべきではないかと考える。

化学物質7品目のうちウデナフィル、ニトロデナフィル、チオデナフィル、ノルホンデナフィルの4品目は、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する。また、脱N-メチルシブトラミンは、所謂痩身用の処方箋薬であるシブトラミン様の作用を期待して合成された化合物であり、シブトラミンと同様の作用を示すものと推定されることから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する。

なお、新規に判断を求められた成分本質以外についても、インドセンダン、DHA エチルエステル等、引き続き「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検討を行うなど、専ら医薬品の規制範囲と見直しに関して、様々な調査を行っており、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、同課の依頼に基づき検討を行った。

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、特に注意を要するものは以下の通り。トウキの葉、ボウフウ (*Peucedanum japonicum*) の根、根茎、フーディア・ゴードニー (*Hoodia gordonii*)、*Rhodiola crenulata*、ヒスイカク (*Cissus quadrangularis*)。理由は本文中に記載した。

F. 研究発表等

論文発表等

- 1) Kumasaka, K., Kawahara, N., Doi, K., Kojima, T., Goda, Y., Determination of (R)-xanthoanthrafil, a

phosphodiesterase-5 inhibitor, in a dietary supplement promoted for sexual enhancement. *Chem. Pharm. Bull.*, **56**, 227-230 (2008).

- 2) Goda, Y., The safety of health foods and importance of their origin, *Yakugakuzasshi*, submitted.

学会発表等

- 1) 合田幸広, 無承認無許可医薬品に関する最近の話題, 第44回全国衛生化学技術協議会年会 (2007.11, 津)
- 2) 梶村計志、田上貴臣、高取聡、山本文雄、岩上正蔵、鎌倉浩之、川原信夫、栗原正明、合田幸広, 新規シルデナフィル類似化合物であるカルボデナフィルが検出された清涼飲料水について, 第44回全国衛生化学技術協議会年会 (2007.11, 津)
- 3) 石原島栄二、角野文代、世取山守、鎌倉浩之、合田幸広, 強壮・強精などの男性機能回復を暗示する健康食品からの無承認無許可医薬品成分の検出事例について, 第44回全国衛生化学技術協議会年会 (2007.11, 津)
- 4) 鎌倉浩之、杉山直子、中野昌枝、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ノルホンデナフィルについて, 日本薬学会第128年会 (2008.3, 横浜)
- 5) 鎌倉浩之、平間祐司、林隆章、兼俊明夫、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チオデナフィル及びホモチオデナフィルについて, 日本薬学会第128年会 (2008.3, 横浜)

報道発表等

- 1) 医薬品成分（シルдена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
<http://www.mhlw.go.jp/kinkyu/diet/other/050623-1.html>（平成19年8月10日：ウデナフィル、ニトロデナフィル）
- 2) 医薬品成分を含有する健康食品（無承認無許可医薬品）の発見について
http://www.city.shizuoka.jp/deps/seikatueisei/seikatueisei_hot_news.html（平成20年2月26日：ノルホンデナフィル）
- 3) 医薬品成分を含有する健康食品の発見
<http://www.metro.tokyo.jp/INET/OSHIRASE/2008/02/20i2r400.htm>（平成20年2月26日）なお、本サイト（東京都）では、新規医薬品成分の発見と誤解される記述がなされている。しかし、平成20年6月上旬に北海

道衛生研究所より「撃天誅」と称する製品中の未知化合物について、国立医薬品食品衛生研究所に構造決定の依頼があり、平成19年8月13日の段階で厚生労働省への報告等全ての手続きが終了しており、9月の段階で東京都から照会があった際には、その旨が伝えてあるにもかかわらず、このような発表になったものである。また、本化合物は、韓国のグループが2007年6月24日に J. Pharmaceutical and Biomedical Analysis, に投稿しており、2008年1月5日には、同誌に受理されている。また、2007年11月13日付けのオランダの National Institute for Public Health and the Environment のレポート中に thiosildenafil として報告されている。

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 主任研究官

健康食品として流通する Passion Flower (*Passiflora incarnata*) 製品の DNA
配列解析による原料植物の検討

研究要旨 薬用植物由来の健康食品の実態調査を目的に、健康食品市場に流通する passion flower 製品について、核 rDNA ITS 領域及び葉緑体 DNA *trnL-F* 領域の塩基配列解析による基原種鑑別を行った。その結果、10 検体中 3 検体が、本来の基原植物である *P. incarnata* ではなく、*P. edulis* などの同属植物を使用していることが明らかになった。この内、カプセル剤は、分析に供した 2 検体、どちらも誤った原料植物を用いており、製品の加工度が高くなるに従って、原料が曖昧になる傾向が見られた。

A. 研究目的

Passion flower は、European Pharmacopoeia (EP)¹⁾ において、*Passiflora incarnata* (和名：チャボトケイソウ) の地上部を乾燥させ、細断したものであり、1.5% 以上のフラボノイド (vitexin 換算) を含むと規定している。日本国内において、passion flower は、食薬区分上、「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」に分類されており²⁾、日本の健康食品市場では、主に鎮静及び睡眠誘導効果を期待し、単味あるいは、*Valeriana officinalis* (セイヨウカノコソウ) などの混合剤として流通している。しかし、現在においても *Passiflora* 属植物は、分類が混乱しており、正しく *P. incarnata* が使用されているかは疑問である。また、*P. incarnata* には、

monoamine oxidase (MAO) 阻害作用を持つ、*b*-carboline 系のアルカロイドを含有するという報告もある³⁾ ことから、その安全性についても注意を要する。そこで本研究では、健康食品として流通する passion flower 製品の品質調査を目的に、DNA 配列解析による基原種鑑別及び機器分析による含有成分調査を行うこととした。今年度は、DNA 配列解析を行い、当該製品の原料植物について知見を得たので報告する。

B. 研究方法

1. 実験材料

Passiflora 属の標準植物試料は、(独) 医薬基盤研究所薬用植物資源研究センター種子島研究部及び日本新薬株式会社山科植物試料

館より分譲を受けた 28 検体を用いた (表 1). 市場流通品については, インターネット上の販売店より購入した passion flower 関連製品 14 検体を用いた (表 2). その内訳は, カプセル剤 3, エキス剤 1, チンキ剤 2, 茶葉等 8 である. この内, エキス剤, チンキ剤は, DNA 配列解析の適用が, 難しいと思われたが, 次年度以降, 成分分析を行うための試料として購入した.

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 及び葉緑体 DNA, *trnL* 3' -exon 及び *trnF* 領域に保存性の高い配列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) 及び葉緑体 DNA の *trnL*-F inter genic spacer (IGS) 領域 (*trnL* (UAA) 3' exon-IGS-*trnF* (GAA)) を増幅した. PCR は, GoTaq Green Master Mix (Promega) を用い, 以下の温度プログラムにより行った: 95°C 2 min; 95°C 30 sec, 50°C 30 sec, 72°C 45 sec, 40 cycles; 72°C 5 min. 得られた PCR 産物を, Montage-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い, 分子系統樹は, neighbor-joining (NJ) 法により作成し

た. 遺伝距離の算出は, Kimura's two parameter distance により行った. ただし, *P. incarnata* の ITS 配列は, ITS1 領域の末尾に adenine の homopolymer が存在し, 以降の配列解析が, ダイレクトシーケンスでは困難であったことから, 分子系統樹の作成も含め, 以降の解析には ITS1 領域のみを用いた. なお, プライマーは, White ら⁴⁾, Taberlet ら⁵⁾ の報告にあるもの及び独自に設計したものを用いた (表 3).

C. 研究結果

Passiflora 属植物標品の塩基配列解析結果を基に作成した分子系統樹を図 1, 2 に示した. どちらの領域においても, それぞれの種に特徴的な配列を示し, 塩基配列解析による基原種鑑別が可能であると思われた. この内, Pa-2 は, *P. caerulea* として導入したが, *trnL*-F IGS の塩基配列からは, *P. edulis* であることが示唆された. *P. edulis* として導入した 12 検体及び Pa-2 は, *trnL*-F IGS 領域において, 同一の塩基配列を示したが, ITS 領域においては, 3 つの遺伝子型 (type 1-type 3) に分類された. その内部配列及び各検体の分布を表 4 にまとめた. Type 1 の配列を示したのは, Pa-3 ~ Pa-8, Pa-22, 23 だった. Type 2 の配列を持つものは, Pa-35 だった. Type 3 は, 丁度, type 1 と type 2 の配列の混合物の配列を示し, この配列を持つものは, Pa-2, Pa-19 ~ Pa-21 だった. なお, 同一系統の複数個体を解析した Pa-4 ~ Pa-8 (*P. edulis*), Pa-9 ~ Pa-13 (*P. quadrangularis*), Pa-14 ~ Pa-18 (*P. incarnata*) は, *trnL*-F IGS, ITS1 配列のどちらも, 個体間の違いは認められなかった.

市場に流通する passion flower 製品の塩

塩基配列解析結果から、推定された基原種を表 5 にまとめた。液体試料である Pak-3 と Pak-6 を除く、12 検体を解析した結果、エキス由来の記載があった Pa-1, 4 からは、PCR 産物が得られなかった。塩基配列解析が可能だった残りの 10 検体の内、Pak-2, 5, 9 の 3 検体は、商品記載の *P. incarnata* ではなく、*P. edulis* を原料としていることが示された。これらの検体の ITS 塩基配列は、Pak-2, 9 が、type 1, Pak-5 が、type 2 だった (表 4)。その他の 7 検体は、商品記載の通り、*P. incarnata* を原料としていることを示す結果が得られた。

D. 考察

標準植物として導入した試料のうち、*P. caerulea* として導入した Pa-2 は、塩基配列解析の結果、*P. edulis* の type 3 に分類される配列を示した。Pa-2 は、同じく *P. caerulea* として導入した Pa-1 と、葉の形状が大きく異なっており、Pa-1 が、*P. caerulea* の特徴である⁶⁾ 5 深裂の葉を持つのに対し、Pa-2 は、*P. edulis* や *P. racemosa* の特徴である⁷⁾ 3 深裂した葉を有していた。従って、塩基配列解析の結果も考え合わせると、Pa-2 は、*P. edulis* の誤同定ではないかと推察される。この点については、今後、Pa-2 の開花を待ち、確認する必要がある。

また、*P. edulis* として導入した試料は、ITS 塩基配列において、3 つの遺伝子型に分類された。Type 1 と type 2 の混合物の配列である type 3 の遺伝子型を示した 4 試料のうち、Pa-21 は、種子島において、F1 品種と呼ばれ、果実採集用に品種改良された種であり、*P. edulis* と *P. laurifolia* (キミノトケイソウ) の雑種であると言われている。今回、F1 品

種が雑種と推定される塩基配列を示したことは、この事実を裏付ける結果である。このことから、type 1 及び type 2 の配列は、*P. edulis* 及び *P. laurifolia* のものであると思われるが、どちらの種が、どちらの遺伝子型に帰属されるかは、今後、慎重に検討する必要がある。

健康食品市場に流通する passion flower 製品の塩基配列解析結果からは、10 検体中 3 検体が、商品記載の *P. incarnata* ではなく、*P. edulis* 類を原料としていることが示された。この内、2 検体は、カプセル剤であり、この数は、塩基配列解析が可能だったカプセル剤の 10 割に相当する。分析検体数が少数であるが、この事実は、より加工度の大きい製品ほど、原料植物に曖昧なものを用いているという推察も出来る。

今回の研究結果から、passion flower の正品である *P. incarnata* と、その他の同属植物の ITS1 塩基配列の間には、*P. incarnata* に特異的な変異部位が、12 箇所存在した (図 3)。この内、87, 92, 98 番目に位置する変異及び 152, 155 番目に位置する変異は、互いに隣接していることから、この領域に 5' - 及び 3' -primer を設計することにより、amplification refractory mutation system (ARMS) 法による簡易鑑別法が作成出来るものと思われる。また、制限酵素部位検索の結果、12 箇所の変異部位の多くが制限酵素認識部位に位置し、この内の 6 箇所 (75, 92, 98, 123, 140, 202 番目) には、認識部位が変異部位のみである制限酵素が存在することから、PCR-restriction fragment length polymorphism (RFLP) 法により、明瞭なバンドパターンを示す簡易鑑別法も作成可能であると思われる。

本植物は、主に鎮静及び睡眠誘導効果等、中枢作用を期待して、単味あるいは、*Valeriana officinalis* (セイヨウカノコソウ) などとの混合剤として主に、錠剤、カプセル状食品として流通している。従って、その安全性を確保するためには、最低限基原植物が確定している必要がある⁸⁾。他方、現在の食薬区分では、名称はトケイソウ、他名等としてパッションフラワー、部位は果実・茎・葉・花と規定されているが、正確な学名が定義されていないため、その規制の範囲が不明確である。トケイソウといった場合、狭義にはクダモノトケイソウ (*P. edulis*) のみを指す場合がある一方、トケイソウ属全体を表しているとも考えられる。また、パッションフラワーといった場合、EP の定義に従えば、チャボトケイソウ (*P. incarnata*) を指すことになるが、今回の実態調査では、*P. edulis* 由来の製品が 10 検体中 3 検体含まれていることが判った。食薬区分の判断には、正確な基原種の確認とそのものに含まれる化合物群との関係が明確である必要がある。今後、基原種が確定したものについて、成分分析を行う予定であり、両者の関係が明らかになった段階で、範囲を含めて、改めて食薬区分としてどのような規制を行うのが適切か考察する必要がある。

E. 結論

健康食品市場に流通する passion flower 製品には、本来の基原植物である *P. incarnata* ではなく、*P. edulis* などの同属植物を使用しているものが、3 割程度存在することが明らかになった。また、カプセル剤等、加工度の高い製品ほど、原料が曖昧な傾向が見られた。さらに、核 rDNA ITS 塩基配列の違いを利用した *P.*

incarnata の簡易鑑別法が開発可能であると推定された。

参考文献

- 1) European Pharmacopoeia 5th Ed., 15, Jun., 2004.
- 2) 薬食発第 0417001 号、医薬品の範囲に関する基準等の一部改正について、平成 19 年 4 月 17 日。
- 3) J. R. F. Allen, B. R. Holmstedt, The simple β -carboline alkaloids, *Phytochemistry*, **19**, 1573-1582 (1980).
- 4) 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).
- 5) P. Taberlet, L. Gielly, G. Pautou, J. Bouvet, Universal primers for amplification of three non-coding regions of chloroplast DNA, *Plant Mol. Biol.*, **17**, 1105-1109 (1991).
- 6) 塚本洋太郎監修、園芸植物大事典、第 3 巻、p381-386、小学館、東京 (1989).
- 7) 塚本洋太郎監修、園芸植物大事典、第 3 巻、p581-582、小学館、東京 (1989).
- 8) 第 1 回健康食品の安全性確保に関する検討会議事録 (平成 19 年 7 月 10 日)。本資料は、厚生労働省ホームページよりダウンロード出来る。

F. 研究発表

1. 学会発表

無し

無し

2. 誌上発表

無し

H. 健康危機情報

無し

G. 知的財産権の出願、登録状況