

200838010A

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20年度 総括・分担研究報告書

(H18-医薬-一般-014)

研究代表者 海老塚 豊

平成21(2009)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	
トウジン (<i>Codonopsis pilosula</i> 及び <i>C. tangshen</i>) の成分研究 合田 幸広	15
健康食品として流通する Passion Flower (<i>Passiflora incarnata</i>) 製品の成分分析による原料植物の検討 鎌倉 浩之	23
セロリ種子の成分と原植物について 丸山 卓郎	43
強壯用健康食品中から新規に検出された PDF5 阻害化合物 チオキナピペリフィルについて 最所 和宏	51
「いわゆる健康食品」から分離された抗勃起不全 (ED) 化合物 キサントアントラフィルの分析及び構造研究 川原 信夫・熊坂 謙一	61
「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 シクロペンチナフィル及び <i>N</i> -オクチルノルタダラフィルの構造研究 川原 信夫・長谷川 貴志	65
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	79
3. 専ら医薬品の成分と規制範囲に関する研究 大塚 英昭	83
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 ～アリストロキア酸含有「フタバアオイ」の遺伝子鑑別試料～ 牧野 利明	87

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

..... 98

厚生労働科学研究費補助金（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」⁽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日付薬発第243号厚生労働省薬務局長通知「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20年2月20日付薬食発第0220001号厚生労働省薬務局長通知「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）について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、フタバアオイ、トウジン、ホウビソウについて、引き続き食薬区分の観点から近縁種を含め成分検討、基原種解析等を行った。また、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、化合物の単離、構造の決定、活性の推定等を行った。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市場品と標準植物試料について含有成分のプロファイル分析を行い、昨年度行った遺伝子解析による基原種解析と矛盾しないことを確認した。また、日本で流通する商品の輸入元である可能性が高いパキスタン市場で混乱がおきているセロリ種子について、形態と遺伝子鑑別による種の同定を行い、危険なフラノ（フロ）クマリン類を含む偽セロリ種子が流通していることを確認した。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、健康危機管理に直結するものは迅速に報道発表され、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」⁽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」）。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 医薬発第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、本研究の昨年度までの成果に基づき、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、本ワーキンググループでの議論の後、平成21年2月20日厚生労働省医薬食品局長通知（薬食0220001号）「医薬品の範囲に関する基準の一部改正について」が出された。本通知では、新たに、チノスポラ・コルディフォリア、ウデナフィル、S-アデノシル-L-メチオニン、カルボデナフィル、脱N-メチルシブトラミン、チオデナフィル、ニトロデナフィル、ノルホンデナフィル、ホモチオデナフィルが専ら医薬品として追加された。

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、昨年度に引き続き、フタバアオイ、トウジンについて、成分検討及び、遺伝子的な基原の検討を行った。また、ハウビスウ（イノモトソウ）については、近縁種であるオオバノイノモトソウについて、成分検索を行った。また、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、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。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。さらに、パキスタン市場で混乱のある「セロリ」種子について、形態比較及び遺伝子解析により、基原種鑑別を行い、成分分析の結果と比較した。

<倫理面への配慮>

本研究では、ヒト由来試料を用いた実験は行なわず、倫理面で大きな支障となる問題はないと考えられる。

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10品目、動物由来物質1品目の本質について文献調査等を行った。その結果、植物由来成分のうち有毒アルカロイド等を含む3品目（モクベ

ッシの種衣、ウイザネアの葉、シャタバリの根)、動物由来の1品目(エゾジカの幼角)は、含有化合物の活性や従来の区分の範囲等から、専ら医薬品とすべき成分本質であるものと考察した。

オオバノイノモトソウは、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)の植物である。今回の成分検討の結果、発ガン性のある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。昨年度の検討の結果、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、本年度、遺伝子的に基原の鑑別を行った。その結果、フタバアオイでなくカンアオイである可能性が非常に高いことが明らかとなった。

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。昨年度、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た。そこで、改めて成分研究を行ったところ、ピロリジンアルカロイドであるcodonopyrrolidium Bを単離し、明らかにアルカロイドが含まれていることを確認した。また、新規のトリテルペン類も単離構造決定し

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昨年度の基原種鑑別の結果、市販の製品には*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。本年度は、さらに、LC-PDA-MSを用い、遺伝子解析を行うことの出来ないエキス状、チンキ状の製品も含め14製品について、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山科植物資料館より入手した*Passiflora*属の標準植物試料42検体と合わせてプロファイル分析を行った。その結果、14検体中5検体が本来の基原植物*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となった。また、この結果は、昨年度の遺伝子解析による鑑別結果を支持するものであった。また、*P. edulis*には、少なくとも3種のケモタイプがあること、ケモタイプは、*P. edulis*、亜種(*P. edulis* f. *flavicarpa*)及び*P. edulisto*と同亜種との雑種という遺伝子解析による鑑別結果と完全に一致することが明らかとなった。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。今回の結果は、基原種と成分プロファイルの関係を明確に示

した物であり、パッションフラワー基原と称する製品がいわゆる違法薬物市場でも流通している点を含め、今後、規制の範囲を考える上で、重要な情報となるものである。

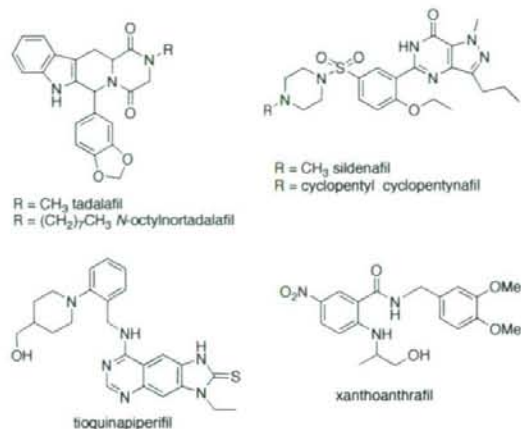
また、日本で流通する商品の輸入元である可能性が高いパキスタン市場で混乱がおきているセロリ種子について、外部形態比較及び核 rDNA, ITS 塩基配列解析による基原種鑑別を行った。その結果、3-n-butylphthalide を主二次代謝成分とする種子は、真正のセロリ (*Apium graveolens*) を基原とし、coumarin 類を主二次代謝成分としフラノ (フロ) クマリン類を含む種子は、同じセリ科の *Seseli diffusum* を基原としていることを示唆する結果が得られた。国内に流通するセロリ種子には、インド周辺から輸入されているものもある。また、フラノ (フロ) クマリン類は、光過敏症誘発や発がん性が示唆されている。従って、偽セロリ種子の輸入について、注意が必要であること、もし実態調査でこのことが明らかとなった場合には、本植物について、専ら医薬品としての注意喚起が必要であるものと思われた。

C.2化学物質等について

新規に申請のあった化学物質であるクレアチン・エチルエステルは、筋力や筋持久力の補強を図る目的で使われる以外、利用目的がない。従って、目的性から考えると、薬事法の「人又は動物の身体の構造又は機能に影響を及ぼすことが目的とされている物」以外には対応しない可能性が高い。また、食べた量のうち約30%のエタノールが消化器官で生成され生体内に入り、このアルコール量はスピリッツや焼酎と同じレベルであり、この点でも注意が必要であるものと考えられた。

強壯を標榜する健康食品等から新たに発見

された4物質、シクロペンチナフィル、N-オクチルノルタダラフィル、キサントアントラフィル、チオキナピペリフィルは、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, tadalafil and newly identified compounds in a dietary supplement promoted sexual enhancement

このうち、キサントアントラフィルとチオキナピペリフィルは、企業において ED 治療を念頭に Phosphodiesterase (PDE) 5 阻害活性物質として合成、論文報告された物質である。さらに、今回これらの化合物が検出された製品では、強壯を暗示する表示を行っている。これらの点を考慮すると、両化合物は、明らかに ED 治療のための処方箋薬と同等の効能・効果を期待して使用される成分と判断された。また PDE は、生体内に広く分布する酵素であり、それぞれの部位の酵素に選択的に阻害が行われることで医薬品としての有効性が期待されるが、非選択的、あるいは目的外の部位の酵素について阻害活性があると、重篤な副作用が予想される。医薬品としての開発がすでに中止されているこれらの物質では、特に後者の副作用についての懸念が大きい。以上の点を考え合わせると、本物質は、専ら医薬品として使用される成分本質として判断すべきものと考えられた。

また、シクロペンチナフィル、N-オクチルノルタダラフィル及び、既に諸外国で報告のあったチオアイルデナフィル、昨年度単離を報告したホモチオデナフィルのPDE5阻害活性について、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い、得られた最安定構造を結合モデルとすることで推定した。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。

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、PDE5 阻害活性が未知の化合物について、*in silico*で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、遺伝子による基原種鑑別を行った。また、パッションフラワーについて、標準植物試料と、購入した市場品について、成分分析を行い、昨年度行った遺伝子解析の結果と比較した。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、厚生労働省の健康危機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

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。チオアイルデナフィル、シクロペンチナフィル、N-オクチルノルタダラフィル、ホモチオデナフィル、チオキナビペリフィル。これらの化合物は、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

論文発表(原著論文)

- 1) Uchiyama, N., Saisho, K., Kikura-Hanajiri, R., Haishima, Y., Goda, Y., Determination of a new type of phosphodiesterase-5 inhibitor, thioquinapiperifil, in a dietary supplement promoted for sexual enhancement. *Chem. Pharm. Bull.*, **56**, 1331-1334 (2008).
- 2) Tokumoto, H., Shimomura, Y., Katsuki, S., Goda, Y., Morphological discrimination of *Curcuma longa* L. and *Curcuma aromatica* Salisb. *Shoyakugaku Zasshi*, **62**, 54-65 (2008).
- 3) Makino, T., Hishida, A., Goda, Y., Mizukami, H., Comparison of major flavonoid contents in *S. baicalensis*, *S. lateriflora* and their commercial products. *J. Nat. Med.* **62**, 294-299 (2008).
- 4) Harinantenaina, L., Matsunami, K. Otsuka, H., Chemical and biologically active constituents of *Pteris multifida*, *J. Nat. Med.*, **62**, 452-455 (2008).

- 5) Kawakami, S., Matsunami, K., Otuka, H., Kawahata, Masatoshi, Yamaguchi, K., Chemical constituents of imported *Rosae fructus*, *J. Nat. Med.*, **63**, 46-51 (2009).
- 6) Hasegawa, T., Takahashi, K., Saijo, M., Ishi, T., Nagata, T., Haijima, Y., Goda, Y., Kawahara, N., Isolation and structural elucidation of cyclopentynafil and N-octylnortadalafil found in a dietary supplement. *Chem Pharm. Bull.*, **57**, 185-189 (2009).
- 7) Maruyama T., Khan A. A., Choudhary M. I., Tsuda Y., Goda Y., Farille M., Reduro J.-P., Botanical origin of Indian celery seed (fruit), *J. Nat. Med.*, in press (2009).
- 8) Harinantenaina, L., Matsunami, K. Otsuka, H., Chemical constituents of *Pteris cretica* Linn. (Pteridaceae). *Biological Systematics and Ecology*, in press (2009).
- 2) 最所和宏, 内山奈穂子, 花尻 (木倉) 瑠理, 合田幸広, 強壯を標榜した健康食品より検出されたイミダゾキノゾリン誘導體 (チオキノビペリフィル) について, 日本食品化学学会第14回総会・学術大会 (2008年5月, 西宮)
- 3) 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 (東京)」 (2008年8月, 東京)
- 4) Liva Harinantenaina, 松浪勝義, 大塚英昭, Chemical and Biologically Active Constituents from *Pteris cretica*, 日本生薬学会第55回年会 (2008年9月, 長崎)
- 5) 長谷川貴志, 高橋市長, 西篠雅明, 石井俊靖, 永田知子, 配島由二, 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シルデナフィル類縁化合物及び新規タダラフィル類縁化合物について, 第96食品衛生学会学術講演会 (2008年9月, 神戸)
- 6) 長谷川貴志, 高橋市長, 西篠雅明, 石井俊靖, 永田知子, 配島由二, 川原信夫, 合田幸広, いわゆる健康食品から検出された強壯成分について, 第45全国衛生化学技術協議会年会 (2008年11月, 佐賀)
- 7) 合田幸広, ED治療薬関連物質の検出事例と無承認無許可医薬品対策, 第45回全国衛生化学技術協議会年会 (2008年11月, 佐賀)
- 8) 丸山卓郎, A. A. Khan, M. I. Choudhary, 津田喜典, 合田幸広, M. Farille, J.-P. Reduro, パキスタン市場に流通するセロリ類似種子の基原植物, 成分, 生物活性, 第23回日本香辛料研究会, (2008, 11, 金沢)

論文発表 (総説)

- 1) Goda, Y., The safety of health foods and importance of their origin. *Yakugaku Zasshi*, **128**, 837-838 (2008).
- 2) Goda, Y., Kamakura, H., Erectile dysfunction drug ingredients and related compounds found in health foods and their adverse effects. *Functional Food*, **2**, 198-202 (2008).

学会発表等

- 1) 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 (2007年3月, 富山)
- 9) 若菜大悟, 川原信夫, 合田幸広, トウジン (党参) の成分研究, 日本薬学会第129年会 (2009年3月26-28日, 京都)

報道発表等

- 1) 医薬品成分（シクロペンチナフィル及びN-オクチルノルタダラフィル）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（2008年6月11日）厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課
<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2008/06/h0611-1.html>
- 2) 平成19年度無承認無許可医薬品等買上調査の結果について（2008年8月26日）厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課
<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2008/08/h0826-1.html>（チオキナビペリフィル，ホモチオデナフィル）
- 3) 医薬品成分（チオアイルデナフィル）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（2008年12月5日）厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課
<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2008/12/h1205-2.html>

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 10 品目、動物由来物質 1 品目、化学物質 6 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有毒アルカロイド等を含む 3 品目、動物由来の 1 品目、ED 治療薬類似成分等である化学物質 5 品目は、含有化合物の活性や従来の区分の範囲、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」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」）。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 医薬発第 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 11 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。

モクベッシの種衣は、生であった場合、食経験はないものと考えられる。種子中の毒性タンパクの活性は強いので、種衣といっても生であると、加工過程でタンパクが混入する可能性があり危険。また、ここで種衣と呼んでいるものは、植物学的には、内果皮にあたる。食薬区分の通知では、これらの点を十分に注意する必要がある。

ヒュウガトウキは、*Angelica* 属で、根にフラノクマリンの bergapten 等が含まれていることが報告されており、毒性、発ガン性 (furocoumarins, furanocoumarin: D07020803EU 欧州医薬品庁 EMEA によるリスク評価) を持つことが予想され、人に対して健康被害をもたらす可能性があり、専ら医薬品と判断すべきと考えられる。

ウイザネア (*Withania somnifera*) の葉は、非常に有名なアユルベーダ薬で、毒性物質、アルカロイドとも含まれており、根にも、劇薬基準を満たす毒性物質 withaferin A (トリテルペン) LD50=54mg/kg (マウス, 腹腔) が含まれているほか、アルカロイドである anaferrine も含まれており、専ら医薬品と判断すべきものと考えられる。

シャタバリ (*Asparagus racemosus*, ユリ科) の根は、asparagine という、ポリサイクリックピロリジジン (polycyclic pyrrolizidine) アルカロイドを含み、同物質は、オキシトシン

に対して強い拮抗作用がある。また、ピロリジンアルカロイドには、発ガン性を持つものが知られており、構造から同物質もその可能性が疑われる。さらに、含まれているステロイダルサポニン(steroidal saponin)にはエストロゲン様作用があり、英国薬局方、インド薬局方にも収載され、またインドのアユルヴェーダ薬としては、最も重要な医薬品の一つであるとの文献情報もある。従って、専ら医薬品としての使用実態がある点、毒性の強いアルカロイドを含んでいる点で、本品は専ら医薬品として判断すべきものと考えられる。

動物由来 1 品目のうち、エゾジカの幼角は、エゾジカが、ニホンジカの亜種(*Cerevus nippon yesoensis*)であることから、食薬区分のロクジョウに含まれ、専ら医薬品と判断される。また、雄の幼角ではない大きな角は、非医のシカ等の成熟した角に該当し、専ら医薬品ではないと判断される。

化学物質 6 品目のうち、チオアイルデナフィル、シクロペンチナフィル、N-オクチルノルタダフィル、ホモチオデナフィルの 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。

チオキナピペリフィルは、企業において ED 治療を念頭に Phosphodiesterase (PDE) 5 阻害活性物質として合成、論文報告された物質であり、その阻害活性は 0.1 nM 程度で、処方箋医

薬品成分のシルデナフィルの活性を上回る。さらに、今回チオキナピペリフィルが検出された製品では、強壯を暗示する表示を行っている。これらの点を考慮すると、チオキナピペリフィルは、明らかに処方箋薬と同等の効能・効果を期待して使用される成分と判断される。また、PDE は、生体内に広く分布する酵素であり、それぞれの部位の酵素に選択的に阻害が行われることで、医薬品としての有効性が期待されるが、非選択的、あるいは目的外の部位の酵素について阻害活性があると、重篤な副作用が予想される。医薬品としての開発がすでに中止されている本物質では、特に後者の副作用についての懸念が大きい。以上の点を考え合わせると、本物質は、専ら医薬品として使用される成分本質として判断すべきものと考えられる。

クレアチン・エチルエステルは、筋力や筋持久力の補強を図る目的で使われる以外、利用目的がない。従って、目的性から考えると、薬事法の「人又は動物の身体の構造又は機能に影響を及ぼすことが目的とされている物」以外には、対応しない可能性が高い。また、食べた量のうち約 30%のエタノールが消化器官で生成され生体内に入る。このアルコール量は、スピリッツや焼酎と同じレベルであり、この点でも注意が必要である。

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。モクベシの種衣、ウイザネアの葉、シャタバリの根、チオアイルデナフィル、シクロペンチナフィル、N-オクチルノルタダラフィル、ホモチオデナフィル、チオキナピペリフィル。理由は本文中に記載した。

F. 研究発表等

論文発表等

- 1) Tokumoto, H., Shimomura, Y., Katsuki, S., Goda, Y., Morphological discrimination of *Curcuma longa* L. and *Curcuma aromatica* Salisb. *Shoyakugaku Zasshi*, **62**, 54-65 (2008).
- 2) Goda, Y., Kamakura, H., Erectile dysfunction drug ingredients and related compounds found in health foods and their adverse effects. *Functional Food*, **2**, 198-202 (2008).

学会発表等

- 1) 合田幸広, ED治療薬関連物質の検出事例と無承認無許可医薬品対策, 第45回全国衛生化学技術協議会年会 (2008.11, 佐賀).
- 2) 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」(東京) (2008.8, 東京).

報道発表等

- 1) 医薬品成分(シクロペンチナフィル及びN-オクチルノルタダラフィル)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(2008年6月11日)厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課 <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2008/06/h0611-1.html>
- 2) 平成19年度無承認無許可医薬品等買上調査の結果について(2008年8月26日)厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課 <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2008/08/h0826-1.html> (チオキナピペリフィル, ホモチオデナフィル)
- 3) 医薬品成分(チオアイルデナフィル)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(2008年12月5日)厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課 <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2008/12/h1205-2.html>

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

研究分担者 合田幸広 国立医薬品食品衛生研究所生薬部部长

— トウジン (*Codonopsis pilosula* 及び *C. tangshen*) の成分研究 —

専ら医薬品として区分されるトウジンについて、食薬区分の判断を行うための基礎的検討として、日本において入手したトウジン (*Codonopsis pilosula* 及び *C. tangshen*) の成分研究を行い、新規化合物としてトリテルペンエステル 1-3 と共に既知化合物として stigmasta-7-en-3-one, stigmasta-7-en-3-ol, stigmasta-7,23-dien-3-ol, friedelan-3-one, 24-methylenecycloartan-3-ol, 24-methylenecycloartanyl linolate, 1-friedelene-3-one, 14-taraxerene-3-ol, atractylenolide I, 5-hydroxymethyl furfural, lobetyolin, lobetyolinin を単離しそれらの構造を決定した。さらに既知ピロリジンアルカロイドとして codonopyrrolidium B を単離した。

研究協力者

川原信夫 国立医薬品食品衛生研究所 生薬部
室長

若菜大悟 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」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」、平成 16 年 3 月 31 日付薬食発第 0331009 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」)。国立医薬品食品衛生研究所を中心とする研究班では、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、まず文献調査を行い、最終的に 5 段階の評価を行った。さらに、その結果を基礎にして平成 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 医薬発第 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。(直近の改正、平成 20 年 2 月 20 日付

薬食発第 0220001 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」では、さらに、植物由来等 2 品目、化学物質等 7 品目追加) 本研究では、5 段階の評価のうち、C (さらに調査を続ける必要がある) と判断された成分本質 (原材料) であるトウジンについて、食薬区分の判断を行うための基礎的検討として、日本で入手できる試料について、含有成分を明らかにする目的で実験を行った。

トウジン [党参, *Codonopsis pilosula* (Franch.) Nannf. 及び *C. tangshen* Oliv.] は、キキョウ科 (Campanulaceae) 植物由来の生薬で、使用部位は根である。去痰、強壮に用いられるが、日本では一般用医薬品としての使用が多い。毒性データとして、抽出エキスはマウスに対し LD₅₀ 値が 1.7 g/kg、トウジン由来のポリサッカライドは LD₅₀ 値が 20.89 g/kg (部位不明)、LDL₀ 値が 90 g/kg (部位不明) と報告されている。また、これまでにトウジンに含有されている成分として、*N*-butoxycarbonylurea, hexyl glucoside, erigeside B, *cis*-3-hexenyl glucoside, atractylenolide III, 5-hydroxy-2-pyridinemethanol, codopiloic acid, 5-propyltridecane, tangshenoside I 等の多くの成分研究結果が報告されている。さらに日本で流通しているトウジンのメタノール抽出エキスにはアルカロイドの存在を示唆するドラージェンドルフ陽性物質が確認されている。

B. 研究方法

試料及び試薬

トウジンは (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) もしくは Sephadex LH-20 (GE ヘルスケアバイオサイエンス社製) を用いた。NMR 溶媒は

Methanol-*d*₄ 99.8%、Chloroform-*d*₁ 99.5% (Merck 製) を用いた。HPLC には HPLC 用溶媒を、その他の試薬は、全て試薬一級品を用いた。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) にインテグレーターとして Shimadzu CR-7A plus を接続したものを用いた。

NMR スペクトルは JEOL ECA-500 もしくは JEOL ECA-800 を用いた。¹H-NMR 及び ¹³C-NMR の化学シフト値はテトラメチルシランに対する δ 値 (ppm) で示した。Chemical Shift Correlation Spectroscopy (COSY)、Heteronuclear Single-Quantum Coherence (HSQC)、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。

化合物の分画

トウジン 500 g をメタノールで冷浸した後、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、クロロホルムで分配しクロロホルム抽出エキス (17.7 g) を得た。次に水層を 4 M 塩酸を用い pH 2 に調節した後 1-ブタノールを加え分配を行い酸性分画 (18.0 g) を得た。さらにアンモニア水で pH 11 にし 1-ブタノールで分配し塩基性分画 (12.0 g) を得た (Chart 1)。

クロロホルム抽出エキスについて LH-20 を担体としたカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサノール/クロロホルム (4 : 1)、クロロホルム/アセトン

(3 : 2, 1 : 4)、アセトン、メタノールの順に溶出し、10分画を得た。更にシリカゲルカラムクロマトグラフィーを繰り返し行い、その結果、分画2からは新規化合物として3種のトリテルペンエステル**1** (6 mg)、**2** (4 mg)、及び**3** (5 mg)、既知化合物として24-methylenecycloartanyl linolate (8 mg)を単離、同定した (Chart 2, Figure 1, 2)。同様に分画3からは α -tocopherol (20 mg)、friedelan-3-one (10 mg)、1-friedelen-3-on (2 mg)、atractylenolide I (2 mg)、stigmasta-7-en-3-one (8 mg)、24-methylenecycloartan-3-ol (25 mg)、14-taxeren-3-ol (6 mg)が、分画4からはsqualene (50 mg)、stigmasta-7-en-3-ol (13 mg)、stigmasta-7,23-dien-3-ol (6 mg)、分画10からはlobetyolin (10 mg)が得られた。塩基性ブタノール分画はLH-20を単体としたカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム/メタノール (4 : 1)で溶出して7分画を得た。さらにODSを用いたカラムクロマトグラフィーで繰り返し精製し、分画2からlobetyolinin (25 mg)、及びcodonopyrrolidium B (15 mg)が得られた (Chart 3)。

C. 研究結果

化合物**1**は無色非晶系物質として得られ、DART-TOF-MSから分子式 $C_{49}H_{82}O_3$ と決定した。 1H -NMRスペクトルでは末端二重結合1組を含む6H分の二重結合上プロトン (δ 4.65, 4.70, 5.42, 5.65, 5.96, 6.47)、2つの酸素原子に隣接したメチン基 (δ 4.14, 4.56)、高磁場に存在する1組のメチレン基 (δ 0.33, 0.57)、及び、8つのメチル基 [δ 0.83, 0.88 (12H), 0.96, 1.02, 1.03]のシグナルが観測された (Table 1)。更に ^{13}C -NMRスペクトルにおいて、エステル基由来の炭素1つ (δ 173.8)、末端二重結合を含む6個の二重結合上炭素 (δ 157.0-106.0)、メチル炭素8つ (δ 14.1, 15.3, 18.1,

18.4, 19.4, 21.9, 22.0, 25.5)、メチレン炭素22個、酸素に隣接しているもの2つを含む7つのメチン炭素 (δ 36.2, 33.9, 47.3, 47.9, 52.3, 73.0, 80.5)、及び、4級炭素5つ (δ 20.2, 26.0, 39.6, 45.4, 48.9)の合計49本のシグナルが観測された (Table 1)。メチル基のパターン及び、特徴的な高磁場に観測されたメチレン水素 (δ 0.33, 0.57)から、24-メチレンシクロアルタンに脂肪酸が結合した構造と推定した。HMBCスペクトルからは3位、2'位、3'位の水素からエステル基に相関が観測されたため、脂肪酸部分は母核の3位の水酸基とエステル結合をしていると決定した。以上のスペクトルデータと 1H - 1H COSY、HSQC及びHMBCスペクトル等の2次元NMR解析により本化合物の構造を**1**式と決定した (Fig 3)

二重結合の配置に関しては、 1H -NMRの結合定数から9'位-10'位間は*cis*、11'位-12'位は*trans*と決定し、相対配置はNOESYスペクトルより決定した (Fig 5)。

化合物**2**は無色非晶系物質として得られ、分子式は**1**と同じく $C_{49}H_{82}O_3$ と決定した。 1H -及び ^{13}C -NMRスペクトルを**1**と詳細に比較した結果、脂肪酸部分においてわずかなずれが見られた以外はほぼ同じ値を示した (Table 1)。 1H - 1H COSY、HSQC及びHMBCスペクトル等の2次元NMR解析により本化合物は**1**と同じ平面構造を持つと決定した (Fig 1)。さらに 1H -NMRの結合定数から9'位-10'位間の二重結合は*cis*、11'位-12'位間の二重結合は*trans*であり、NOESYスペクトルからテルペノイド部分の相対配置も同一と決定した (Fig 5)ことから、本化合物は**1**と13'位の立体が異なると考えている。

化合物**3**は無色非晶形物質として得られ、分子式 $C_{49}H_{80}O_3$ と決定した。 1H -及び ^{13}C -NMRスペ

クトルの解析結果は、末端二重結合1組を含む8H分の二重結合上のプロトン (δ 4.65, 4.70, 5.35, 5.42, 5.56, 5.68, 5.96, 6.50) が観測された以外は1とほぼ同じ値を示した (Table 1)。そのため、**1**に新たに二重結合が1つ生じた構造と推定し、 ^1H - ^1H COSY スペクトルから 15', 16'位間に二重結合が存在すると決定した。以上のスペクトルデータと ^1H - ^1H COSY、HSQC 及び HMBC スペクトルの解析結果から本化合物の構造を**3**式と決定した (Fig 4)。

二重結合の配置に関しては、 ^1H -NMR の結合定数から 9'位-10'位間は *cis*、11'位-12'は *trans*、15'位-16'位間は *cis* と決定し、NOESY スペクトルからテルペノイド部分の相対配置は **1**、**2** と同一であると決定した。

D. 考察

今回の成分研究において、化合物 **1-3**, stigmasta-7-en-3-one, friedelan-3-one, 14-taraxerene-3-ol, atractylenolide I, 5-hydroxymethyl furfural, lobetyolin, codonopyrrolidium B 等が単離、構造決定された。それらのうち、triterpene 誘導体である **1-3** は天然から初めて単離された新規化合物であった。

E. 結論

トウジン [*Codonopsis pilosula* (Franch.) Nannf. 及び *C. tangshen* Oliv.] の含有成分を明らかにすること目的で研究を行った結果、既知化合物として stigmasta-7-en-3-one, stigmasta-7-en-3-ol, stigmasta-7,23-dien-3-ol, friedelan-3-one, 1-friedelene-3-one, 14-taraxerene-3-ol, atractylenolide I, 5-hydroxymethylfurfural, lobetyolin, lobetyolinin, codonopyrrolidium B を単離した。さらに新規化合物としてトリテルペンエステル **1-3** を単離し、そ

れらの構造を決定した。また、ピロリジンアルカロイドである codonopyrrolidium B が単離された。今回用いたエキス中には本化合物以外のドラッグエンドルフ試薬陽性の物質が含まれているため、さらなる成分研究の必要性が考えられる。

F. 健康危険情報

本研究において健康に危険を及ぼすような情報は無い。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 若菜大悟、川原信夫、合田幸広：トウジン (党参) の成分研究、日本薬学会第 129 年会 (2009 年 3 月 26-28 日、京都)

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