

Table 1 ^1H - and ^{13}C -NMR spectra for compounds **1** - **6** in methanol- d_4 .

^1H	1		2		3		4		5		6	
	δ_c	δ_h	δ_c	δ_h	δ_c	δ_h	δ_c	δ_h	δ_c	δ_h	δ_c	δ_h
2	75.4	3.65 d (6.6)	75.3	3.65 d (6.5)	75.3	3.61 d (6.6)	75.6	3.69 d (6.9)	83.0	4.64 bd (9.1)	66.3	3.81 m
3	86.1	3.96 dd (4.8, 6.6)	85.6	3.92 dd (4.6, 6.5)	85.5	3.92 dd (4.8, 6.4)	86.1	3.93 dd (4.6, 6.9)	77.5	4.70 dd (5.2, 9.1)	84.9	3.92 dd (6.9, 8.0)
4	79.6	4.01 t (4.8)	79.9	4.00 t (4.6)	79.9	3.99 t (4.8)	80.4	4.11 t (4.6)	76.3	4.29 dd (5.2, 6.3)	79.4	3.85 dd (6.3, 6.9)
5	71.1	3.10 td (4.2, 4.8)	71.0	3.09 td (4.0, 4.5)	71.0	3.04 td (4.3, 4.8)	69.6	3.21 m	81.7	3.68 td (2.8, 6.3)	66.3	3.18 td (4.0, 6.3)
6	56.4	3.82 dd (4.2, 11.7)	60.8	3.80 dd (4.6, 11.5)	60.8	3.80 dd (4.3, 11.6)	69.1	3.73 dd (4.0, 10.6)	59.3	4.08 dd (5.7, 13.5)	63.8	3.62 dd (6.3, 11.0)
		3.86 dd (4.2, 11.7)		3.84 dd (4.0, 11.5)		3.84 dd (4.3, 11.6)		4.30 dd (4.0, 10.6)		4.17 bd (13.5)		3.70 dd (4.0, 11.0)
1'	133.5	-	133.5	-	132.2	-	133.3	-	121.1	-	135.6	-
2'	116.2	6.87 d (2.0)	130.6	7.27 d (8.5)	130.7	7.17 d (8.5)	130.6	7.28 d (8.6)	134.4	7.56 d (8.6)	115.2	6.91 d (2.0)
3'	147.7	-	114.8	6.89 d (8.5)	115.1	6.75 d (8.5)	114.8	6.90 d (8.6)	115.8	7.08 d (8.6)	147.7	-
4'	148.8	-	160.7	-	158.1	-	160.8	-	163.3	-	148.6	-
5'	112.5	6.90 d (8.3)	114.8	6.89 d (8.5)	116.1	6.75 d (8.5)	114.8	6.90 d (8.6)	115.8	7.08 d (8.6)	112.7	6.88 d (8.0)
6'	121.3	6.81 dd (2.0, 8.3)	130.6	7.27 d (8.5)	130.7	7.17 d (8.5)	130.6	7.28 d (8.6)	134.4	7.56 d (8.6)	119.7	6.85 dd (2.0, 8.0)
N-CH ₂	35.1	2.22 s	35.0	2.16 s	35.0	2.16 s	35.0	2.16 s	49.0	3.10 s		
									52.1	2.79 s		
O-CH ₂	60.6	3.85 s	55.7	3.77 s			55.7	3.78 s	56.0	3.84 s	56.4	3.83 s
1''							105.1	4.28 d (8.0)				
2''							75.3	3.24 dd (8.0, 9.1)				
3''							77.9	3.37 t (9.1)				
4''							71.7	3.29 m				
5''							78.1	3.29 m				
6''							62.8	3.67 dd (4.0, 11.7)				
								3.88 bd (11.7)				

分担研究課題 無承認無許可医薬品の調査と分析に関する研究
研究分担者 広島大学大学院医歯薬学総合研究科教授 大塚英昭
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」の調査に関する研究

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 5 品目、化学物質 1 品目の本質について、文献調査等を行った。このうち ED 治療薬類似成分等である化学物質は、ED 治療薬を期待して合成したという構造の類似性、計算による活性予測等から、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

海老塚豊 国立医薬品食品衛生研究所客員研究員

A. 研究目的

無承認無許可医薬品とは、医薬品としての承認や許可を受けていないにもかかわらず、医薬品としての目的性を持たせた製品であり、その判断は、医薬品の範囲に関する基準（直近の改正：平成 21 年 2 月 20 日付医薬発第 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」）に基づき行われる。本基準は、主に成分本質（原材料）、効能効果、形状、用法用量の 4 要素に分けられるが、本研究では、特に成分本質（原材料）により無条件に「専ら医薬品」と判断されるべき成分本質について調査を行うものである。

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、平成 13 年 3 月 27 日付の「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大改正（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。さらに引き続き「専ら医薬品」としての規制の範囲に関する研究において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い、前述した最新の通知では、専ら医薬品として使用される成分本質は、320成分（植物由来233、動物由来21、その他66）となった。本研究では、無承認無許可医薬品の調査と分析、有害性評価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」のための調査・検討を行ったので報告する。

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フォーラム掲載の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ベースについても、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

新規に調査依頼があった植物由来物質5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は存在しなかった。

ノニ果皮の場合、最も警戒すべき事は、lucidin 類縁化合物による変異原性・発ガン性であるが、葉と種子には、同活性を持つアントラキノンの存在は確認されず、また、葉については、変異原性試験がネガティブであり、他の安全性試験の結果と合わせて、専ら医薬品ではないもの(非医)と考えられた。また、バオバブの場合、一般名で広く同属植物を指す場合があるため、範囲を明確に規定するため、別名にアフリカバオバブを入れ、学名 *Adansonia digitata* を明記する必要性が考えられた。

なお、従来より種子が専ら医薬品とされているモクベッシについては、分類学上、種皮も種子に含まれることを確認した。また、モクベッシ内果皮はソイ・ガックとして通常調理して使用されるものであること、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性が高いこと、従って、種衣(内果皮)を非医と判断する場合にも、安全性確保の観点から、種衣(加熱物)とする必要があることを、改めて報告した。

化学物質1品目は、ヒドロキシチオホモシルデナフィルであり、本化合物は、その構造から、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された。

なお、昨年度 Spice と称するハーブ製品より検出同定された、カンナビシクロヘキサノール CP-47497, JWH-018 の合成カンナビノイド類3品目は、専ら医薬品の判断を行うことなく、直接指定薬物として薬事法の規制下に置かれることになった。

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

ヒドロキシチオホモシルデナフィルは、本文中に記した理由により、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

F. 研究発表等

論文発表等

- 1) Maruyama, T., Khan, A. A., Choudhary, M. I., Tsuda, Y., Goda, Y., Farille, M., Reduron, J.-P., "Botanical origin of Indian celery seed (Fruit)." *Journal of Natural Medicines* **63**, 248-253 (2009).

学会発表等

- 1) 合田幸広, 健康食品の基原と品質, 医療経済研究・社会保険福祉協会第18回健康食品フォーラム (2009.10, 東京) .
- 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) (2009.9, 東京) .
- 3) Goda, Y., Survey analyses of illegal compounds in dietary supplements intended for sexual enhancements or diet and herbal products implying psychotropic effects by NIHS in Japan, FHH Standing Committee Meeting (2009, 11, 香港).

報道発表等

- 1) 平成20年度無承認無許可医薬品等買上調査の結果について (2009年8月20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/za/0820/d13/d13.html>

2) 新規医薬品成分を含有していた「いわゆる健康食品」についてヒドロキシチオホモシル

デナフィル (2010年1月14日) 神奈川県

<http://www.pref.kanagawa.jp/osirase/yakumu/yakuan/kensyoku/220114press.html>

分担研究課題 無承認無許可医薬品の調査と分析に関する研究

研究分担者 広島大学大学院医歯薬学総合研究科教授 大塚英昭

研究要旨 イランイランノキの花より得られる精油は芳香があり、鎮静や、性欲亢進などを目的としてアロマテラピーに用いられているので、精油成分の研究は精力的に行われている。しかしその他の成分についての化学的検討はあまりされていない。起原植物は主として *Cananga odorata* とされており、植物分類のサイト (IPNI: <http://www.ipni.org/ipni/plantnamesearchpage.do>) にも *C. odorata* だけが記載されている。しかし、明らかに形態の異なる種が存在し、一般に *shrubby cananga* と *fragrant cananga* と呼ばれている。本研究ではタイから入手した *fragrant cananga* の精油以外の成分について検討を加えた。

研究協力者名

広島大学 准教授 松浪勝義

広島大学 助教 杉本幸子

[es/Sorting/Cananga.html](http://www.ipni.org/ipni/plantnamesearchpage.do/Sorting/Cananga.html)。このような観点から、*fragrant cananga* 成分研究を行い化学的分類に資することを目的とした。

A. 研究目的

Ylang-ylang オイルの基原植物はバンレイシ科のイランイランノキとされている (写真 1)。イランイランノキはフィリピンのタガログ語では「花の中の花」という意味で、その精油が性的興奮を惹起するため、密かな人気となっている。よってイランイランノキの花から得られる精油の成分はこれまでに広く検討されているが、その他の成分に関する研究は余りされていない。イランイランノキの学名は *Cananga odorata* とされており、The International Plant Names Index (<http://www.ipni.org/ipni/plantnamesearchpage.do>) にも本種だけが記載されている (写真 1)。しかし、明らかに形態の異なる種が存在し、比較的丈の低い種は *shrubby cananga* (*C. odorata* var. *fruticosa*)、高木となる種は *fragrant cananga* (*C. odorata* var. *odorata*) とよばれている。ある研究者はこれらを変種として分類している <http://gmr.landfood.unimelb.edu.au/Plantnam>



写真 1

B. 研究方法

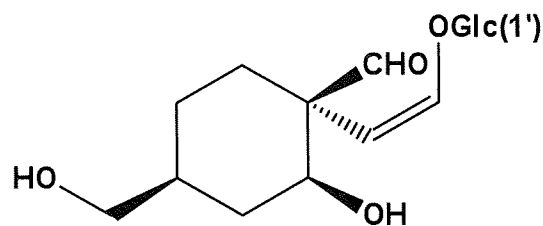
タイ王国チェンマイ大学薬用植物園にて栽培されている *C. odorata* var. *odorata* の葉部を採集、粉碎し (1.17 kg) をメタノールで抽出し、抽出液をヘキサンで洗浄し濃縮乾固して残渣を水に懸濁して、EtOAc で分配して EtOAc 可溶画分を得

た (14.0 g)。さらに BuOH で分配し BuOH 可溶画分 (27.4 g) を得た。本 BuOH 可溶画分を Diaion HP-20, 順相シリカゲル、逆相シリカゲル、液滴向流クロマトグラフィー、逆相 HPLC で分画、精製を行った。得られた新規化合物は各種スペクトル分析を行い構造を決定し、既知化合物はそれらを文献値と比較することにより同定した。

C. 研究結果

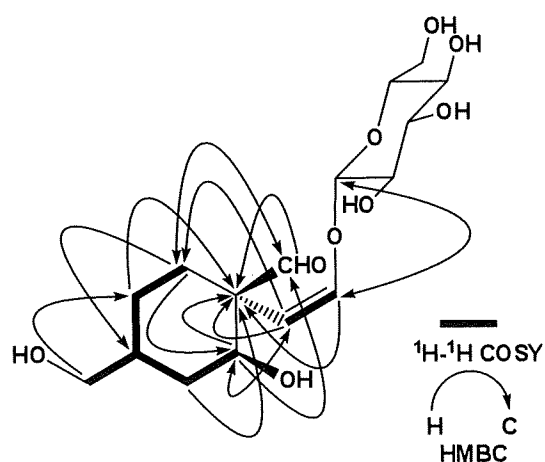
化合物 4, 5 は既知化合物であり、それぞれ citroside A (4)、breyniaionoside A (5) と同定した。

化合物 1 は一次元、二次元核磁気共鳴スペクトルを検討の結果、これまでにあまり単離の例がない変形モノテルペンの配糖体であると結論した。すでに、近縁植物から canagone が単離されており、本属植物に特徴的化合物といえる。



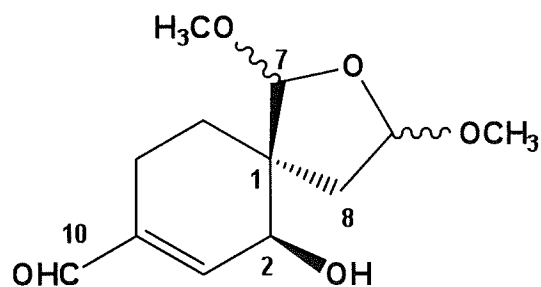
化合物 1

この構造は以下に示す HMBC スペクトルの結果でも支持された。



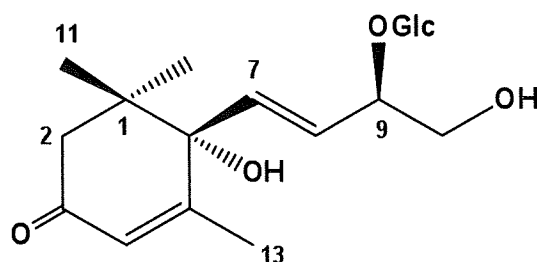
化合物 1 の COSY, HMBC 相関

化合物 2 も 1 と同様に変形モノテルペンであったが糖は有していなかった。

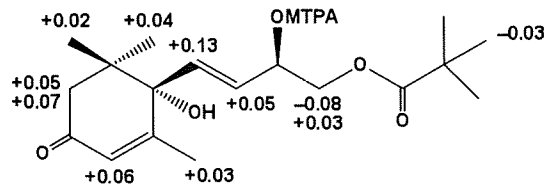


化合物 2

化合物 3 はメガスティグマン配糖体であり、10位のメチル基がアルコールに酸化されていた。絶対構造の決定について、6位はCDスペクトルの解析からSであると結論した。9位の立体構造の決定はモッシャー変法を用いたが、まずグルコースを酵素で加水分解して除去し、更に一級の水酸基は pivaloyl 基で保護してから、MTPAエステルを合成した。その結果9位の絶対配置はSと決定された。

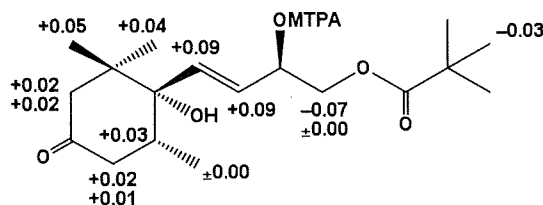


化合物 3



モッシャー法の結果

既知化合物として以前 *Breynia officinalis* 単離されていた breyniaionside A (4) の側鎖の絶対構造は未決定のままであったので、化合物 3 と同様な手法で決定した。



Breyniaionside A(4) のモッシャー法の結果

D. 考察

化合物 1 は通常の一モノテルペンと異なり、ジメチルアリルピロリン酸が head to head で結合したか、若しくは、通常の一 tail to head の生合成が行われモノテルペンが形成されから、メチル転移が起こったか、いずれにしてもイソプレニルルールに従わない構造を有しており、更にシスエノールが配糖体化で安定している大変珍しい構造を有していた。化合物 2 は 1 と同様な変形モノテルペンではあるが、構造より推察して、アーティファクトと思われる。近年多くの植物からメガスティグマンまたはメガスティグマン配糖体が単離されているが、例にもれず、本植物からも得られた。構造は植物によって異なるが、ほぼ普遍的に含まれているようである。変形モノテルペンについて shrubby cananga との比較において興味ある知見を得た。

E. 結論

他の同属植物からも単離の報告がある変形モノテルペンが単離された。多くの植物から近年単離報告のあるメガスティグマン配糖体を得てその構造を全体構造も含めて決定した。

F. 研究発表

1. 論文発表

Matsunami, K., Nagashima, J., Otsuka, H., Takeda, Y., Lhieochaiphant, D., Lhieochaiphant, S., Megastigmane glucosides

and unusual monoterpene from the leaves of *Cananga odorata* var. *odorata*, and absolute structures of related megastigmane glucosides isolated from *C. odorata* var. *odorata* and *Breynia officinalis*. J. Nat. Med., in preparation

2. 学会発表等

永島次郎、杉本幸子、松浪勝義、大塚英昭、Duangporn Lhieochaiphant、Sorasak Lhieochaiphant イランイランノキ (*Cananga odorata* Hooker f. var. *odorata*) の新規配糖体成分、日本生薬学会第 56 回年会 (2009. 10. 京都)

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

研究成果の刊行に関する一覧表

原著論文

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻、号	ページ	出版年
Maruyama, T. 他	Botanical origin of Indian celery seed (Fruit)	Journal of Natural Medicines	63(3)	248-253	2009
Harinantenaina, L. 他	Chemical constituents of <i>Pteris cretica</i> Linn. (Pteridaceae)	Biological Systematics and Ecology	37(2)	133-137	2009
Wakana, D. 他	Three new triterpenyl esters, codonopilates A-C, isolated from <i>Codonopsis pilosula</i>	Journal of Natural Medicines	64	accepted	2010

