

TCM 製薬の 品質管理	TCM Manufacture Process
	TCM Pharmacological Evaluations
	TCM Safety Evaluations
	TCM Manufacture Equipments
	TCM QC System Accreditation
	TCM QC System Accreditation Organizations
TCM 製薬の 中間製品	TCM Extracts
	TCM Intermediates
	Coding System for TCM Ingredients
TCM 製薬の 最終製品	TCM Packaging
	Storage of TCM Drug Substance
	Ingredients and Finished Dosage Forms
	TCM Products
	International TCM trade

図3. 中国が上海セミナーで表明した国際規格案

厚生労働科学研究費補助金(地域医療基盤開発推進研究事業)  
研究分担報告書

生薬、伝統医薬由来製品を含めた医薬品の適正使用に係る規制に関する研究

研究分担者 亀井美和子 (日本大学薬学部・教授)

研究要旨

英国の伝統医療の提供者側に対する規制およびその背景を調査した。英国では、近年、医療従事者の職能拡大の検討が積極的に行われており、各専門職種に求められる役割の明確化、能力の標準化を測るためのカリキュラム開発や認証制度の構築等が検討されている。鍼灸師、ハーブ療法師、中国伝統医療(TCM)に対する法定規制は、政府と職能団体の連携により、名称を使用できる者の認定制度とその要件が策定されている。法規制により、補完および伝統医療による治療の安全性向上が期待できる。

A.研究目的

生薬、伝統医薬由来製品の適正使用を目的とした製造販売、市場での流通および使用者に関する海外の規制を把握することを目的とした。本年度は、英国の伝統医療の提供者側に対する規制を対象とした。英国では、近年、医療従事者の職能拡大の検討が積極的に行われており、各専門職種に求められる役割の明確化、能力の標準化を測るためのカリキュラム開発や認証制度の構築等が検討されている。

鍼灸師、ハーブ療法師、中国伝統医療(TCM)をはじめとする民間医療や伝統医療の提供者については、長年、公的な資格制度が存在せず、医療専門職の資格を有さない、いわゆる無資格者による治療行為が行われていた。このような状況で、医療を受ける側(国民)のリスクを減少させるために、鍼灸、ハーブ療法および中国伝統医療についての法規制について10年以上検討されてきた。本研究では、その法規制の制定に至る背景および規制の概要を調査した。

B.研究方法

本年度は、以下の文献から情報収集した。

DoH, A Report from the Herbal Medicine Regulatory Working Group; Recommendations on the Regulation of Herbal Practitioners in the UK; INCLUDING RECOMMENDATIONS ON THE REFORM OF SECTION 12(1) OF THE MEDICINES ACT 1968, September 2003

MHRA, Consultation document MLX299: Proposals for the reform of the regulation of unlicensed herbal remedies in the United Kingdom made up to meet the needs of individual patients, 2004

MHRA, Proposals for the reform of the regulation of

unlicensed herbal remedies in the United Kingdom made up to meet the needs of individual patients, January 2005

DoH, A joint consultation on the Report to Ministers from the DH Steering Group on the Statutory Regulation of Practitioners of Acupuncture, Herbal Medicine, Traditional Chinese Medicine and Other Traditional Medicine Systems Practised in the UK, Jul 2009

DoH, Statutory Regulation of Practitioners of Acupuncture, Herbal Medicine, Traditional Chinese Medicine and Other Traditional Medicine Systems Practised in the UK; Analysis Report on the 2009 Consultation, Feb 2011

(倫理面への配慮)

本研究においては、倫理に配慮すべき情報を取り扱っていない。

C.研究結果

英国では、2000年に報告された補完および代替医療に関する委員会レポートにおいて、ハーブ療法や鍼灸に対して法定の規制が必要であることが提言された。無資格者による治療行為や、治療で使用される製品が食品として取り扱われており医薬品として承認されていないこと、治療を受けた者の健康被害が少なくないことなどがその理由としてあげられる。その後、法定規制の対象を、鍼灸、ハーブ療法、中国伝統医療(TCM)とし、2002年以降、健康被害の実態や法定規則の必要等についての調査を踏まえて、政府と各職能団体とが連携して法規制に向けたシステム作りを策定し、2011年2月に、法定規則が2012年4月から実施されることが公表された。

これによって、鍼灸、ハーブ療法、中国伝統医療の提供者は、名称を使用できる者が制限され、これらの療法を行う

ためには認定を受けなければならない。また、2011年5月から施行される未承認の生薬類を規制する法律においては、承認を受けた製品以外は治療に使用できなくなるが、提供者の認証をえた者は、医師や薬剤師が取り扱うのと同様の方法で未承認の生薬類の使用が可能とされている。

#### D. 考察

法規制によって補完および代替医療の提供者が認定されることで、提供する治療の質が担保され、利用者である国民のリスクが低減することが期待できる。

議論の過程で行われた調査において、英国国民の多くが補完・代替医療を利用している実態が明らかになり、英国の医療において補完・代替医療はもはや欠かせないものになっている。一方、これらの治療を「医療」と認識せずに利用されていることが、リスクを招いている可能性もある。法規制により、生薬類の適正な提供を確保するとともに、国民への治療を受けるうえでの注意を促す必要があると考えられた。

#### E. 結論

生薬類の製品および提供者を法規制により質を確保することは、英国内の補完・伝統医療の安全性確保に貢献することが期待できる。

#### F. 健康危険情報

該当しない

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況(予定も含む)

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

## 生薬などに関する裁判例の分析

研究分担者 津谷喜一郎 東京大学大学院薬学系研究科・医薬政策学 特任教授  
研究協力者 長澤道行 東京大学大学院薬学系研究科・医薬政策学 研究員

### 研究要旨

伝統医学の科学的評価と臨床利用の機運が高まる中、生薬などによる健康被害も危惧されている。そこで、生薬などに関する裁判上の争いについて調査を行った。争いの内容を踏まえると、5つのグループに分けることができる。商標権関連の争いが、最も多い。特許権関連の争いと不正競争関連の争いがほぼ同数で、その次に多く、身体的損害の賠償をめぐる争いが最も少ない。

### A. 研究目的

日本では 1990 年代後半より相補代替医療 (complementary and alternative medicine: CAM) の興隆と平行して「エビデンスに基づく医療」(evidence-based medicine: EBM)の動きが盛んとなった。この流れの中で、CAM のエビデンスの評価とその利用の実態調査の機運が高まった。ここで、生薬などの安全性、すなわち健康被害が危惧されるようになった。そこで、生薬などに関する裁判上の争いについて、日本ではどの程度の件数があり、それらはどのような内容なのかを分析する。なお、「生薬など」とは、ハーブ、生薬・生薬製剤、漢方薬・漢方製剤、サプリメントなどを指すものとする。

### B. 研究方法

最高裁判所が提供する判例検索システム ([http://www.courts.go.jp/search/jhsp0010?action\\_id=first&hanreiSrchKbn=01](http://www.courts.go.jp/search/jhsp0010?action_id=first&hanreiSrchKbn=01))を用いて、生薬などに関する裁判例を収集し、内容別に数量を分析した。

まず、最高裁判所判例集、高等裁判所判例集、下級裁判所判例集、行政事件裁判例集、労働事件裁判例集、知的財産裁判例集の統合検索画面において、テキストフィールドを指定し、4つのキーワード検索(「ハーブ」、「生薬」、「漢方薬」、「サプリメント」)を行い、計 121 件の裁判例を収集した。

1947 年以降の裁判例の一部が、検索範囲に含まれている。検索日は、2010 年 9 月 1 日

ある。

つぎに、それらの判決書を読み、法学を専門とする研究者による判断の下、関連性のない裁判例を除外し、残りを各紛争の内容の観点から分類した。

(倫理面への配慮)

公開済みデータに基づくため、特に倫理的に配慮すべき点はない。

### C. 研究結果

「ハーブ」検索で 28 件が該当し、その内 14 件を除外した。「生薬」検索で 28 件が該当し、12 件を除外した。「漢方薬」検索で 45 件が該当し、28 件を除外した。「漢方製剤」検索でも同様の結果であった。「サプリメント」検索で 20 件が該当し、9 件を除外した。合計すると、121 件が該当し、63 件を除外した後得られた裁判例は 58 件である。

また、58 件の裁判例は 5 つのグループに類型化できると判明した、「もの」としての 4 タイプと組み合わせ、5×4 の分割表を作成した。Table 1 に示す。

#### 第 1 グループ (商標権関連)

生薬などが含まれている商品の商標 (マーク) をめぐる裁判例である。

商品の種類としては、化粧品、せっけん、歯みがき、加工食品、ダイエット食品、栄養補助食品、清涼飲料、茶、薬剤などが含まれ

Table 1 生薬・漢方薬・サプリなどの裁判例の類型化

裁判例の件数 (内容×対象)	ハーブ	生薬	漢方薬	サプリメント	計
商標権関連	9	7	5	7	25
特許権関連	1	3	5	1	11
不正競争関連	4	2	3	2	12
身体的損害の賠償請求	0	2	1	0	3
その他 (憲法、薬事法等)	0	2	3	1	6
計	14	16	17	11	58

ている。生薬などの種類としては、シソ、ノニ、ウコン、もぐさ、ポリフェノールを含有する植物エキス、エレミ（カンラン科カンラン属植物の分泌物）、プエラリアミリフィカ根エキス、麝香、桂皮、甘草、樟脳などが含まれている。被告は、特許庁長官、あるいは原告会社と同業種の会社である。

商標（役務商標を除く）とは、文字、図形、記号もしくは立体的形状もしくはこれらの結合またはこれらの色彩との結合であって、業として商品を生産し、証明し、または譲渡する者がその商品について使用をするものである（商標法2条1項）。業務上の信用が化体したマークであり、仮にこの模倣が放任されると、事業者が築き上げてきた信用が害されるだけでなく、需要者にとっても意図していなかったものをつかまされる危険性がある。そこで商標法は、商標の登録制度を設け、登録されれば商標権が発生するとした（商標法18条1項）。

商標権者は、指定商品について登録商標を排他的独占的に使用する専用権を有する（商標法25条）。類似する商標を他人が使用することを禁ずる禁止権を有する（商標法36条、37条）。

登録を拒絶された出願人は、拒絶査定不服審判を請求できる（商標法44条）。ここでの審判とは、特許庁での審査に瑕疵があるような場合に、特許庁内の審判合議体によって再度審理判断する準司法手続きである。また、ここでの審判は、拒絶査定不服審判等のように、出願人が特許庁に一定の処分を求める査定系審判と、無効審判等のように、商標をめぐって対立する当事者同士が争う当事者系審判に分かれる。審判の結果、審決がなされる。

審決にも不服がある場合は、さらに審決取消訴訟を知的財産高等裁判所に提起することができる（商標法63条1項）。第1グループの多くが、この審決取消訴訟である。技術的専門性が高いので、審判での判断がいわば準一審として評価されて、高裁が専属管轄となっている。査定系審判の審決に対する訴えの場合、被告は特許庁長官である。当事者系審判の審決に対する訴えの場合、被告は審判の請求人または被請求人である。

もちろんこれらは、行政訴訟であるので、行政法学上の言葉で表すならば、拒絶査定不服審判の審決に対する訴えが、抗告訴訟における取消訴訟、無効審判の審決に対する訴えが、形式的当事者訴訟に当たる。取消訴訟とは、行政庁の処分等の取消しを求める訴訟であり（行政事件訴訟法3条2項）、形式的当事者訴訟とは、処分等を争う訴訟であるにもかかわらず法令の規定により特に当事者訴訟の形式をとるものである（行政事件訴訟法4条前段）。第1グループの裁判例の被告について、特許庁長官である場合と、原告会社と同業種の会社である場合がある理由が、ここからも理解できる。

ただし、行政訴訟といっても、技術的専門性が高いので、先の管轄の他にも例外的扱いがみられる。審判が前置しなければならない

(商標法 63 条 2 項) のは、審判の請求か取消訴訟の提起かを自由に選択できる行政争訟法上の原則(行政事件訴訟法 8 条 1 項本文)に対する例外である。また、事実認定については、通常の取消訴訟では自由心証主義が妥当するが(行政事件訴訟法 7 条)、審決取消訴訟では実質的証拠法則が採用され、新証拠(補強証拠を除く)の提出は制限されると解されている。

第 1 グループの裁判例には、民事訴訟も含まれている。商標権の侵害に対して、民事的な救済が当然認められるからである。商標権の侵害が、故意・過失によって行われれば、不法行為を構成するので、損害賠償請求権が発生する(民法 709 条)。なお、立証の困難性を救うため、侵害者には過失があったものと法律上推定される(商標法 39 条)。また、商標権は商標を排他的独占的に支配する権利であるから、物権に物権的請求権が認められているのと同様に、差止請求権が認められている(商標法 36 条)。

### 第 2 グループ (特許権関連)

生薬などを利用した発明をめぐる裁判例である。

発明の種類としては、果汁を利用した抗ストレス剤、イソフラボン類を用いた健康補助剤、生薬の調合方法、アガリスク等を利用した抗ダイオキシン健康食品、燕窩を用いた化粧品、薬用人参を用いた医薬組成物などである。被告は、特許庁長官、あるいは原告会社と同業種の会社である。

特許権は、商標権と同様に知的財産権の一つであるが、発明を保護するものである。発明とは、自然法則と利用した技術的思想の創作のうち高度のものを指す(特許法 2 条 1 項)。発明の保護と利用を図り、産業の発達に寄与するために、特許法は、発明の登録制度を設け、登録されれば特許権が発生するとした(特許法 66 条 1 項)。

このように商標法とは保護の対象や目的が異なるものの、制度の設計は以下のように共

通している。特許権者は、特許発明を独占的に実施することができる(特許法 68 条)。他人による実施を排除することができる(特許法 100 条、101 条)。登録を拒絶された出願人は、拒絶査定不服審判を請求できる(特許法 121 条)。審判に対する不服として、審決取消訴訟を知的財産高等裁判所に提起する(特許法 178 条 1 項)。第 2 グループの多くが、この審決取消訴訟である。審判が前置しなければならず(商標法 63 条 2 項)、審決取消訴訟では新証拠(補強証拠を除く)の提出は制限されると解されている。

第 2 グループの裁判例にも、民事訴訟が含まれている。特許権の侵害に対して、民事的な救済が当然認められるからである。特許権の侵害が、故意・過失によって行われれば、不法行為を構成するので、損害賠償請求権が発生する(民法 709 条)。なお、立証の困難性を救うため、侵害者には過失があったものと法律上推定される(特許法 103 条)。また、特許権は特許発明を排他的独占的に支配する権利であるから、物権に物権的請求権が認められているのと同様に、差止請求権が認められている(特許法 100 条)。

### 第 3 グループ (不正競争関連)

生薬などをめぐる不正な競争についての裁判例である。

販売製品の種類としては、ハーブを主原料とする粒状加工食品、センナエキスを有効成分とするダイエット食品、イチョウの葉を利用した脳の総合栄養食品、サンゴ砂を利用したミネラルサプリメントなどである。被告は、原告会社と同業種の会社である。

商標登録されていない表示であっても、信用の冒用や需要者の混同を防ぐ必要性は高い。そこで不正競争防止法 2 条 1 項 1 号は、他人の商品等表示として需要者の間に広く認識されているものと同じもしくは類似の商品等表示を使用すること等によって、他人の商品または営業と混同を生じさせる行為を規制している。商品等表示とは、人の業務にかかる氏

名、商号、商標、標章、商品の容器もしくは包装その他の商品または営業を表示するものをいう。登録されていなくともよい代わりに、条文にあるように、周知性を有する商品等表示であり、混同が生じる具体的なおそれがあることを要する。

第3グループの裁判例の多くで、この商品・営業主体混同惹起行為が争われている。他にも、営業秘密の不正取得・使用・開示行為（不正競争防止法2条1項4号～9号）、原産地・品質等誤認惹起表示（不正競争防止法2条1項13号）、営業誹謗行為（不正競争防止法2条1項14号）が争われている。

第3グループの裁判例は、すべて民事訴訟である。故意・過失によりこれらの不正競争行為を行って他人の営業上の利益を侵害した者は、損害賠償責任を負うが（不正競争防止法4条）、過失の推定規定はない。事業者間の公正な競争の確保を効果的にする観点から、不正競争によって営業上の利益を侵害され、または侵害されるおそれがある者は、その営業上の利益を侵害する者または侵害するおそれがある者に対し、その侵害の停止または予防を請求することもできる（不正競争防止法3条）。

#### 第4グループ（身体的損害の賠償請求）

生薬などによって生じた身体的損害の賠償を求めた裁判例である。

計3つの裁判例すべてにおいて、中国から輸入したある特定の漢方薬が問題になっている。当該漢方薬の服用により、間質性腎炎に伴う腎機能障害が生じたとして、輸入販売業者が損害賠償を負わされている。

法的構成としては、民法709条と製造物責任法3条の二種類が含まれている。

#### 第5グループ（その他（憲法、薬事法等））

第1～第4以外の生薬などをめぐる法的争いについての裁判例すべてである。

中国製漢方薬の輸入販売業者と共謀の上、輸入医薬品を無許可で業として販売した者に、

懲役刑が科された刑事事件がある（薬事法24条1項、84条5号）。

医薬品の郵便等販売を規制する厚生労働省令が憲法22条1項に違反するとして、インターネットサイトを通じて医薬品・サプリメント・日用品等を販売していた事業者が、改正規定の無効確認（行政事件訴訟法3条4項）、取消し（行政事件訴訟法3条2項）を求めた行政事件がある。

その他、生薬成分の薬理学的研究の成果たる論文の著作権をめぐる損害賠償請求事件がある。

#### D. 結論と考察

分析を通じて明らかになった点を列挙し、各々に考察を加える。

- (1) 商標権関連の争いが、最も多く、各キーワードにおいても共通して一番を占める。健康被害に関わる争いではなく、いわばビジネス上の争いが最も多いことになる。ビジネスの中でも、特に商標をめぐる争いが多い理由については、消費者に商品についてインパクトを与えて記憶に残してもらうために、生薬などと密接に結びついているマーク作りやその独占的使用に事業者の関心が向かっていることが考えられる。
- (2) 特許権関連の争いおよび不正競争関連の争いが、ほぼ同数であり、商標権関連の次に多い。特許権関連の争いには漢方薬が比較的多く、不正競争関連の争いにはハーブが比較的多いという傾向もみてとれる。その理由としては、東アジアの一国である日本においては、歴史的にみて漢方薬の方が高度な利用の対象になりやすいことが考えられる。
- (3) 健康被害を引き起こしたとされるのは、ある特定の医療用漢方薬のみである。健康被害グループの件数が最も少なく、問題となった生薬もこのように限定されているが、本調査はあくまで裁判上の争いのみを抽出していることに注意しなければならない（より正確には、裁判上の和解も対象外

である)。

E. 健康危険情報

なし。

F. 研究発表

なし。

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし。



厚生労働科学研究費補助金（地域医療基盤開発推進研究事業）  
研究分担報告書

化学成分からの生薬および基原植物の確認，公定書記載の化学的  
確認試験方法の比較と評価に関する研究

研究分担者 伊藤 喬（昭和大学薬学部・教授）

### 研究要旨

天然から得られるアルカロイド類の多くは、強い生理活性を有しており、その中には毒性を示すものも数多く存在する。多くは中枢神経系への薬理作用を持っているが、薬理活性の強さと含量とは必ずしも対応せず、微量でも極めて生理活性の強いものが存在する。生薬中に含まれる微量のアルカロイド類について毒性を評価し、更に生理活性試験に供するための標準品としての量の確保を目指して、各種の生薬中の微量活性成分の合成プロセスを開発することを目指して研究を開始した。各種のアルカロイドを合成するために、共通の光学活性中間体を確保し、それを基盤として各種のアルカロイド合成法を検討した。特に、フェネチルアミン、トリプタミンから誘導されるイソキノリン、カルボリン骨格を有する生理活性物質の不斉合成研究を行い、幾つかの微量生理活性物質の合成を行った。

#### A. 研究目的

天然物中には、生理活性を有する化合物が数多く含まれ、その中でもアルカロイドは極めて強い活性を持つことが知られている。これらの中には、量的には極めて少なくともその天然物が示す毒性の本体となっているものも多数存在する。天然物の毒性評価の観点から、これらの物質を標準品として獲得し、その生理活性を検討することは重要である。そこで、代表的な骨格構造のアルカロイドを系統的に合成できる方法論を開発することを目指して研究を開始した。

#### B. 研究方法

天然から得られるインドール、イソキノリン等の骨格を有するアルカロイドの多くは強い薬理作用を持っているが、これらの中には、微量であるために活性、毒性等が検証されていない化合物が多数存在する。また、これらのアルカロイドはほぼ全てが光学活性化合物であるが、光学活性体であることが生理活性に及ぼす影響に関しても十分に検証されていないものが殆どである。そこで筆者等のグループでは、微量アルカロイドの一般的合成法の開発とともに、これらが持つキラリティが生理作用・毒性に与える影響も明らかにしようと考えた。特にフェネチルアミン、トリプタミンから誘導されるイソキノリン、カルボリン骨格を有する生理活性物質の一般的不斉合成法の開発を目指して研究を開始した。既に当教室で開発した新規な触媒的不斉アリル化反応を用いて、強い生理活性を有することが知られているエメチン、及びその鏡像異性体である ent-エメチンの不斉合成を検討し、これまでに報告されたもののうち最も優れたエメチン、および ent-エメ

チンの合成法の開発に成功した。更に、インドールアルカロイドに関しても、有機触媒を用いて、天然型、及びその鏡像異性体について不斉合成を検討し、プロリンを触媒として用いた環状イミンに対するマンニツヒ反応によって、インドールアルカロイドを合成するためのキラルな基本骨格を合成することに成功した。得られたキラルインドール骨格から、幾つかのインドールアルカロイド不斉合成に成功した。また、生理活性を有するイソキノリンアルカロイドについても、数種の不斉全合成を達成した。更に、オキシインドールアルカロイド合成に必要なキラリティーの導入について、相間移動触媒を用いる新しい手法を開発した。

#### C. 研究結果

天然から得られる安価なアミノ酸であるプロリンを触媒とした環状イミンに対する不斉マンニツヒ反応を検討し、その反応を用いて、インドールアルカロイド類合成に必要なキラルな基本骨格の合成法の開発を検討した。その結果、 $\beta$ -カルボリンの1位に対して校立体選択的にケトン類を付加させることに成功した。得られたキラルインドール骨格から、中枢神経系に作用するジヒドロコリナンテンイン、イソリンコフィリンの全合成を行った。これらの光学活性体の全合成は初の報告例である。更に、レセルピン類縁化合物であるものの、天然からの抽出量がレセルピンに比べて遥かに少ないデセルピジンの全合成を検討し、現在合成の中盤まで進行している。また、イソキノリン骨格を有する生理活性化合物の合成に関しては、既に中枢に対して強い生理作用を有するエメチンの合成に成功しているが、今回キラル中心2個を含むイソキノリン骨格に、

キラル中心4個を含む炭素鎖28の脂肪酸構造の結合した schulzeine A の全合成を継続して検討した。その結果、当研究室で開発した不斉アリル化反応を用いてイソキノリン骨格の合成を達成した後、脂肪酸構造の合成にも成功し、不斉全合成をほぼ達成することができた。更に、schulzeine 以上の生理活性を有する penasulfate A の不斉全合成も達成することができた。その他、相間移動触媒を用いたオキシインドール3位への不斉水酸化反応を見出し、収率および不斉収率の向上に成功した。

#### D. 考察

本研究により、各種の微量アルカロイドを獲得する一般的合成法の確立を目指した。これまで研究されているアルカロイドの鏡像異性体間での薬理活性の比較では、数十倍から数万倍に至るまでの活性の差が報告されている例がある。従って、これらの化合物の活性、毒性を検討する際には、アルカロイドの鏡像異性体それぞれは異なる化合物である、という認識を持って研究する必要がある。天然のアミノ酸に由来する不斉触媒を用いる合成は近年盛んに研究が進められているが、アルカロイド誘導体の合成に対して用いられた例は少なく、本研究によってより簡便な光学活性体の獲得法がある程度確立できたと考えている。

#### E. 結論

天然物中の微量生理活性物質のインドールおよびイソキノリンアルカロイドの一般的合成法の開発を目指して種々の新規不斉反応の開発を行った。これまで報告されていない新規な合成法を開発し、実用的な光学純度で鏡像異性体を作り分ける方法を開発できた。ターゲット分子のみならず、中間体についても生理活性の検討に十分な光学純度で合成することができた。

我々が出発物質として用いているイミン誘導体に対する触媒的不斉合成の反応例は極めて少なく、今回3種の異なる触媒的不斉合成法を用いて各種のアルカロイド合成前駆体を合成する方法を開発した。天然物のみならず、非天然型の立体構造をもつ化合物の供給が可能となり、生理活性、毒性について系統的な検討ができる。

触媒反応を用いた研究では、触媒の活性(ターンオーバー)が極めて重要となる。用いる触媒の構造を変換し、より安価に合成でき、かつ活性の高い触媒を開発する必要があり、現在種々の検討を加えている。

我々の研究で得られた合成中間体を含めた数十種の化合物の活性を検討した結果、イソキノリン誘導体の中に、これまでの医薬品にはない興味深い活性を有するものが見いだされている。この化合物について医薬品開発を目指して検討を加えている。

今後の研究方針・期待される成果として、新規な不斉合成法の開発により、アルカロイド類を始め、かなりの光学活性含窒素化合物が合成可能となった。それぞれの化合物について、両鏡像異性体間で活性がどのように変化するのか、活性と立体化学的特性を明らかにしていく予定である。更に、これらの方法論を生薬中微量成分の活性・毒性検討に応用すべく、ターゲット化合物をこれらの中から選び、合成法の確立を目指す。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1 論文発表

1. L-*t*-Leucine Catalyzed Direct Asymmetric Aldol Reaction of Cyclic Ketones.  
Kanemitsu, T.; Umehara, A.; Miyazaki, M.; Nagata, K.; Itoh, T.  
*Eur. J. Org. Chem.* 2011, 993-997.
2. Catalytic Asymmetric Allylation of 3,4-Dihydroisoquinolines and Its Application to the Synthesis of Isoquinoline Alkaloids.  
Miyazaki, M.; Ando, N.; Sugai, K.; Seito, Y.; Fukuoka, H.; Kanemitsu, T.; Nagata, K.; Odanaka, Y.; Nakamura, T.K.; Itoh, T.  
*J. Org. Chem.* 2011, 76, 534-542.
3. Dissolution of Polystyrene Utensils in Oral Drug Suspension - Warning on Materials Used in Preparation of Oral Drug Suspension-.  
Asakura, H.; Misina, M.; Kurata, N.; Itoh, T.; Amemiya, M.  
*Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.* 2010, 36, 310-315.
4. Asymmetric Acl-Strecker Reaction Promoted by Nobel Thiourea Organocatalyst.  
Kanemitsu, T.; Toyoshima, E.; Miyazaki, M.; Nagata, K.; Itoh, T.  
*Heterocycles*, 2010, 81, 2781-2792.
5. Formal Synthesis of Dihydrocorynantheine and Isorhynchophylline via Proline Catalyzed Mannich-Micheal Reaction.  
Nagata, K.; Ishikawa, H.; Tanaka, A.; Miyazaki, M.; Kanemitsu, T.; Itoh, T.  
*Heterocycles* 2010, 81, 1791-1798.

##### 2 学会発表

1. アミノ酸触媒を用いた不斉アルドール反応によるキラル $\alpha$ -クロロカルボニル化合物の合成法開発 梅原厚志、金光卓也、宮崎倫子、永田和弘、伊藤喬 日本薬学会第131年会(静岡)
  2.  $\alpha$ 位置換 $\beta$ -プロリン触媒の合成とアンチ選択的不斉Mannich反応 木下豊崇、永田和弘、久我泰史、金光卓也、宮崎倫子、伊藤喬 日本薬学会第131年会(静岡)
  3. 相間移動触媒を用いたマロン酸ジエステルへの不斉アルキル化反応と $\alpha$ 位二置換アミノ酸の合成 金光卓也、古閑慎太郎、宮崎倫子、永田和弘、伊藤喬 日本薬学会第131年会(静岡)
  4. プレンステッド酸として機能するスルホンアミド有機分子触媒の開発 小久保香、浅島康史、金光卓也、宮崎倫子、永田和弘、伊藤喬 日本薬学会第131年会(静岡)
  5.  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害活性を有する天然物の不斉全合成及び生理活性検討 清藤友紀、宮崎倫子、永田和弘、金光卓也、伊藤喬 第36回反応と合成の進歩シンポジウム(名古屋)
  6. L-t-leucine触媒を用いた環状ケトンへの不斉アルドール反応 梅原厚志、金光卓也、永田和弘、宮崎倫子、伊藤喬 第36回反応と合成の進歩シンポジウム(名古屋)
  7. Cinerin Bの不斉全合成研究 松尾鎮、永田和弘、金光卓也、宮崎倫子、伊藤喬 第36回反応と合成の進歩シンポジウム(名古屋)
  8. 相間移動触媒を用いた不斉アルキル化反応による $\alpha$ 位二置換マロン酸ジエステル類の合成研究 古閑慎太郎、金光卓也、宮崎倫子、永田和弘、伊藤喬 第36回反応と合成の進歩シンポジウム(名古屋)
  9. スルホンアミド構造を有する新規不斉有機分子触媒の開発とその応用 浅島康史、金光卓也、宮崎倫子、永田和弘、伊藤喬 第36回反応と合成の進歩シンポジウム(名古屋)
  10. 相間移動触媒を用いた不斉アルキル化反応による $\alpha$ 位二置換マロン酸ジエステル類の合成研究 古閑慎太郎、金光卓也、永野大輔、宮崎倫子、永田和弘、伊藤喬 日本薬学会 第130年会(岡山)
  11. スルホンアミドを有する新規不斉有機分子触媒の開発と不斉反応への応用 浅島康史、金光卓也、宮崎倫子、永田和弘、伊藤喬 日本薬学会 第130年会(岡山)
  12. 非天然型アミノ酸L-t-leucineを用いた不斉アルドール反応 梅原厚志、金光卓也、永田和弘、宮崎倫子、伊藤喬 日本薬学会 第130年会(岡山)
  13. 相間移動触媒下におけるラジカル中間体を經由した不斉C-C結合形成反応の開発 青山修、永田和弘、佐野大祐、金光卓也、宮崎倫子、伊藤喬 日本薬学会 第130年会(岡山)
  14. Penasulfate Aの不斉全合成 清藤友紀、宮崎倫子、永田和弘、金光卓也、伊藤喬 日本薬学会 第130年会(岡山)
  15. Formaldehydeを用いた水中での不斉アルドール反応の開発 金光卓也、與川潤平、宮崎倫子、永田和弘、伊藤喬 日本薬学会 第130年会(岡山)
  16. Cinerin Bの不斉全合成 松尾鎮、永田和弘、金光卓也、宮崎倫子、伊藤喬 日本薬学会 第130年会(岡山)
  17. Hamigeran Aの全合成研究 高島草太、永田和弘、金光卓也、宮崎倫子、伊藤喬 日本薬学会 第130年会(岡山)
- H. 知的財産権の出願・登録状況(予定も含む)
1. 特許取得  
なし
  2. 実用新案登録  
なし
  3. その他  
特になし

厚生労働科学研究費補助金(地域医療基盤開発推進研究事業)  
研究分担報告書

生薬および関連製品の品質担保に資する研究  
データベースの整備と化学的評価法の検討

研究分担者 鳥居塚和生 (昭和大学薬学部 教授)

### 研究要旨

生薬類のデータベースの一環として基礎的なデータセットを作成した。利用した資料は次の通り:①生薬モノグラフ, ②漢方方剤モノグラフ, ③日本 OTC 医薬品協会が取りまとめた「汎用生薬便覧」を基にしたデータベース, ④各国薬局方収載生薬の比較データ。更に④を基に, 日本, 中国, 韓国において名称表記で混乱が生じる可能性のある生薬(シャジン, ウコンなど)を取り上げ含有成分および化学的識別法を検討した。その結果, シャジンからは新規芳香族配糖体6種, サゴニン2種を含む12種の化合物を単離し, 青酸配糖体関連の化合物であることを明らかにした。またウコン関連の市場品数十種について検討を行い, また原材料を識別するための, TLC法を用いた迅速・簡便な方法論を検討した。

### 研究協力者

- ・堀 由美子 昭和大学 薬学部
- ・福村 基徳 昭和大学 薬学部
- ・日本 OTC 医薬品協会

### A.研究目的

東アジア地区の伝統医学は古代の中国医学の影響を受け, その後各国の状況に応じ独自の発展をとげてきた。そのため用いられる生薬や処方についても基原・表記法・方剤の構成に差異を生じ, 同名異物や異名同物をはじめ混乱がみられる。その結果, スムーズな情報交換に齟齬や障害を生じる一因になっている。

上記の様な現状を明確にするために, 本分担研究では, 生薬および生薬関連製剤のデータセットを整備し, 国際的な会議において資する日本の基礎資料を準備することを目的として研究を行った。また併せて混乱の生じやすいと推定される生薬については, 化学的な分析手法を用いた基礎検討を実施した。

基礎資料としては, 次のような点に焦点を絞ることとし, 比較調査研究を行った。即ち, (1)公定書・準公定書の記載事項について, 処方名・基原植物名などの表記に関する情報を整理しデータベース化し公開する, (2)混乱が生じる可能性が高い生薬あるいは生薬製剤について, 可及的に化学的評価判別法を検討する。平成22年度は, (1)の項目については, 東アジア地区の公定書, 準公定書として, 中国, 韓国, ベトナム, 日本の薬局方を選定した。また現行の薬局方にとどまらずに旧来の薬局方についての調査も行うこととした。更には, 学術的文献に掲載されている化学的, 薬理学的あるいは臨床的研究報告をデータベース化することも企画した。

国際的に伝統医学の科学的評価と臨床利用の機運が

高まっており, この様な研究を通じて, 各国間での整合性が図られることによって, 伝統医薬の臨床応用や追試験が速やかに行うことが出来るばかりでなく, 生理活性が見いだされ報告された場合には, その再現性の確認や発展的研究に素早くとりかかることが出来, 新規医薬品開発に与える影響も大きい。

特に近年は, サプリメント市場の拡大や個人輸入の容易さから, 脱法ドラッグや自然毒を無防備に摂取する可能性が高まった。植物由来成分の中には有毒の未知物質を含むことも想定できる。またそこで本研究では, ①適切な情報交換を可能にするための表記法や用語の標準化作業を実施した。②また日本市場において一般に使用されることの多い生薬を取り上げ, 品質担保に資することを目的として検討した。これらは不適切な使用による健康被害を未然に防ぐ上で, 国民および国際的にも大きく貢献できると考えられる。

### B.研究方法

#### (1) 公定書・準公定書の記載事項に関する情報整理

本年度は日中間の公定書記載生薬類の名称, 発音, 表記法, 基原植物の比較研究を行った。

対象:日本薬局方(JP), 日本薬局方外生薬規格, 中華人民共和国薬典(国家薬典委員会編), 大韓薬典を対象とし, 記載事項についてデータ入力と解析を行い比較表を作成しデータベースの基の資料とした。

併せて, ①生薬モノグラフ, ②漢方方剤モノグラフ, ③「汎用生薬便覧」(日本 OTC 医薬品協会)をデジタル化し, データベースの基礎資料とした。

#### (2) 混乱が生じる可能性が高い生薬あるいは生薬製剤に関する化学的検討

(1)の結果より、いくつかのカテゴリーに分けた。即ち、「同一名称・同一基原」、「同一名称・異基原」、「異名称・同一基原」、「異名称・異基原であるにもかかわらず同一生薬として見做されるもの」、「複数の基原をもつもの」である。この他、「当該国のみの生薬」を加えて6種に分類した。

このうち、表記で混乱が生じる可能性のある生薬(シャジン沙参およびウコン鬱金)を取り上げ、化学的検討を行った。

・シャジンはキキョウ科 *Adenophora tetraphylla* またはその他近縁植物の根である。その成分や薬理作用については散見するのみで詳細は未解明である。生薬としての利用やサプリメントとしての利用が今後想定されるため、市場品の生薬について成分の解明を実施した。

・ウコン類は春ウコン、秋ウコン、紫ウコンなど各種名称で呼称され、数多くのサプリメント類が市場にある。しかしながら、これらの製品が明確な基原植物を用いているかについては担保されていない。生薬としての名称自体も、日本では“宇金、鬱金”とされるが中国では“姜黄”とされるなど名称にも混乱が生じている。(図1)そのため市場品数十種を集め、それらの含有成分の比較検討を行い、品質確保のための化学的識別法を検討した。

(倫理面への配慮)

基礎的研究であり特段の配慮を要しない

## C. 研究結果

### (1) 公定書・準公定書の記載事項に関する情報整理

粉末生薬やデンプン等を除外し、対象数は日本では約250品目、中国公定書では約540品目、韓国公定書では約200品目であった。これらの比較表を作成しデータベースの基の資料とした。

これらの比較を行った結果、表記から6種のカテゴリーに分けることが出来た。即ち、「同一名称・同一基原」、「同一名称・異基原」、「異名称・同一基原」、「異名称・異基原であるにもかかわらず同一生薬として見做されるもの」、「複数の基原をもつもの」である。この他、「当該国のみの生薬」を加え、6種に分類した。

### (2) 混乱が生じる可能性が高い生薬あるいは生薬製剤に関する化学的検討

・市場品の生薬シャジンの成分研究を実施した結果、新規芳香族配糖体6種、サポニン2種を含む12種の化合物を単離した。これらは青酸配糖体関連の化合物であり天然からの報告が少ない化合物群であった。またキキョウ成分と同じサポニン類が得られ、特色ある含有成分をもつという

特徴を有していた。(図2)

・ウコンの市場品数十種について検討を行い、市場品の原材料について推定した。またこれらを識別するための、TLC法を用いた迅速・簡便な方法論を確立した。(図3)

## D. 考察

(1)シャジンの特徴的な成分を単離した。またこれらは青酸配糖体関連の化合物群であった。キキョウ成分と同じサポニン類が得られという特徴を有していた。

(2)ウコン市場品数十種について検討を行い、市場品の原材料について推定した。これらを識別するための、TLC法を用いた迅速・簡便な方法論を確立した。

## E. 結論

本研究では、①適切な情報交換を可能にするための表記法や用語の標準化作業を実施した。②また日本市場において一般に使用されることの多い生薬を取り上げ、品質担保に資することを目的として検討し、シャジン、ウコンを取り上げ、化学的識別法の可能性を検討した。

## F. 健康危険情報

特に該当しない

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Koike Y, Fukumura M, Hirai Y, Hori Y, Usui S, Atsumi T, Toriizuka K.: Novel phenylacetone glycosides, adenophorosides A, B, C, D and E, from *Adenophora* roots, *J. Nat. Med.*, 64, 245-251, 2010
- 2) 堀 由美子, 宮下しずか, 福村基徳, 磯田 進, 平井康昭, 鳥居塚和生, 伊田喜光: ショウガ科 *Curcuma* 族植物の化学的識別法の検討, 日本市場品のウコン類生薬とこれを材料とする健康食品について, *昭和薬学雑誌*, 1(1), 73-83, 2010

### 学会発表

小池佑果, 福村基徳, 平井康昭, 渥美聡孝, 堀由美子, 鳥居塚和生: シャジン *Adenophorae Radix* の成分研究, 第56回日本生薬学会年会講演要旨集, vol 56, p75, 2009年9月, 京都

## H. 知的財産権の出願・登録状況(予定も含む)

### 1. 特許取得

特になし

### 2. 実用新案登録

特になし

### 3. その他

特になし

図1

学名	科名	薬用部位	日本	中国	韓国
<i>Curcuma kwangsiensis</i>	Zingiberaceae	根茎	-	莪朮	-
		塊根	-	郁金	-
<i>Curcuma longa</i>		根茎	鬱金	姜黄	-
		塊根	-	郁金	鬱金
<i>Curcuma phaeocaulis</i>		根茎	-	莪朮	-
		塊根	-	郁金	-
<i>Curcuma wenyujin</i>		根茎	-	莪朮	-
		塊根	-	片姜黄	-
<i>Curcuma zedoaria</i>	根茎	莪朮	-	莪朮	

図2

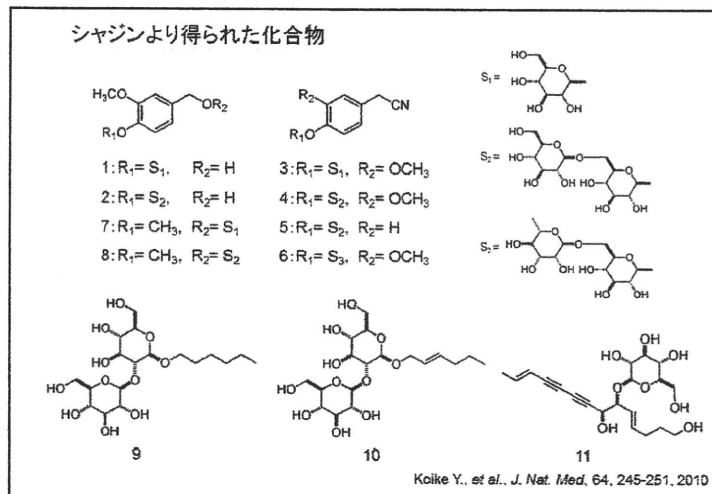
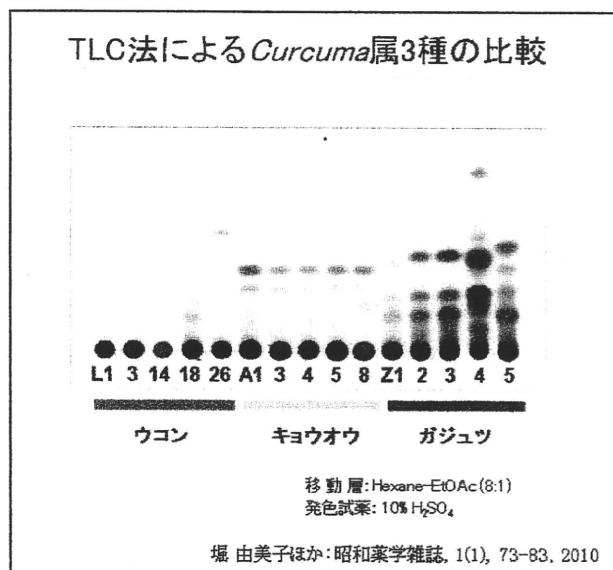


図3



# 資料 ①

汎用生薬便覧を基にしたデータベース(抜粋)

- ・目次
- ・トウキ(当帰)の項

生薬概要 (汎用生薬便覧を基にして)

アカメガシワ	(赤芽柏)
アキョウ	(阿膠)
アセンヤク	(阿仙薬)
アニス実	
アマニン	(匝麻仁)
アロエ	
インヨウカク	(淫羊藿)
ウイキョウ	(茴香)
ウイキョウユ	(茴香油)
ウコン	(鬱金)
ウシヨウ	(烏樟)
ウゾクコツ	(烏賊骨)
ウバイ	(烏梅)
ウヤク	(烏薬)
エイジツ	(营実)
エンゴサク	(延胡索)
エンメイソウ	(延命草)
オウギ	(黄耆)
オウゴン	(黄芩)
オウセイ	(黄精)
オウバク	(黄柏)
オウヒ	(桜皮)
オウレン	(黄连)
オンジ	(遠志)
カイケジン	(海狗腎)
カシュウ	(何首烏)
ガジュツ	(莪朮)
カスカラサグラダ・212	
カッコウ	(藿香)
カノコソウ	(鹿子草)
カミツレ	
ガラナ	
カラムス根	
カロニン	(括楼仁)
カンキョウ	(乾姜)
カンゾウ	(甘草)



キキョウ	(桔梗)
キコク	(枳殼)
キジツ	(枳実)
キョウニン	(杏仁)
クコシ	(枸杞子)
クジン	(苦参)
クレンピ	(苦楝皮)
ケイガイ	(荊芥)
ケイヒ	(桂皮)
ケイヒユ	(桂皮油)
ケツメイシ	(決明子)
ケンゴシ	(牽牛子)
ゲンチアナ	
ゲンノショウコ	
コウカ	(紅花)
ゴウカイ	(蛤蚧)
コウジン	(紅参)
コウブシ	(香附子)
コウボク	(厚朴)
ゴオウ	(牛黄)
ゴカビ	(五加皮)
ゴシュユ	(呉茱萸)
コショウ	(胡椒)
ゴバイシ	(五倍子)
ゴミシ	(五味子)
コロンボ	
コンズランゴ	
サイコ	(柴胡)
サイシン	(細辛)
サンキライ	(山帰来)
サンザシ	(山楂子)
サンシシ	(山梔子)
サンシュユ	(山茱萸)
サンショウ	(山椒)
サンナ	(山奈)
サンヤク	(山藥)
ジオウ	(地黄)
シオン	(紫苑)

シクンシ	(使君子)
ジコッピ	(地骨皮)
シコン	(紫根)
シソシ	(紫蘇子)
シベット	
シャクヤク	(芍薬)
ジャコウ	(麝香)
ジャシヨウシ	(蛇床子)
シャジン	(沙参)
シャゼンシ	(車前子)
シャゼンソウ	(車前草)
ジュウヤク	(十薬)
シュクシャ	(縮砂)
シヨウキョウ	(生姜)
シヨウキョウユ	(生姜油)
シヨウズク	(小豆蔻)
ジョウマ	(升麻)
ジョテイシ	(女貞子)
ジリュウ	(地竜)
シンイ	(辛夷)
ジンコウ	(沉香)
シンジュ	(真珠)
スイサイヨウ	(睡菜葉)
セイヒ	(青皮)
セイヨウサンザシ	(西洋山楂子)
セイヨウトチノキ	(西洋橡木)
セイヨウハッカ	(西洋薄荷)
セキサン	(石蒜)
セキショウコン	(石菖根)
セキナンヨウ	(石南葉)
セッケツメイ	(石決明)
セネガ	
センキュウ	(川芎)
ゼンコ	(前胡)
センソ	(蟾酥)
センタリウム草	
センナ	
センナジツ	(センナ実)

ソウジュツ	(蒼朮)
ソウハクヒ	(桑白皮)
ソヨウ	(蘇葉)
ダイウイキョウ	(大茴香)
ダイオウ	(大黄)
タイサン	(大蒜)
タイシウ	(大棗)
タクシャ	(沢瀉)
ダツラ	
チクセツニンジン	(竹節人參)
チョウジ	(丁子)
チョウジユ	(丁子油)
チョウトウコウ	(釣藤鈎)
チンピ	(陳皮)
トウガラシ	(唐辛子)
トウキ	(当歸)
トウチュウカソウ	(冬虫夏草)
トウニン	(桃仁)
トウヒ	(橙皮)
トウヒユ	(橙皮油)
トウヤク	(当藥)
トケイソウ	
トコン	(吐根)
トシシ	(菟糸子)
トチュウ	(杜仲)
ナンテンジツ	(南天実)
ニガキ	(苦木)
ニクジュヨウ	(肉蓯蓉)
ニクズク	(肉豆蔻)
ニンジン	(人參)
バイモ	(貝母)
バクモンドウ	(麦門冬)
ハッカ	(薄荷)
ハッカユ	(薄荷油)
ハマメリス	
ハンゲ	(半夏)
ハンピ	(反鼻)
ヒハツ	(筆撥)

ビヤクシ	(白芷)
ビヤクジュツ	(白朮)
ブクリョウ	(茯苓)
フラングラ皮	
ベラドンナ	
ボウフウ	(防風)
ボタンピ	(牡丹皮)
ホップ	
ホミカ	
ボレイ	(牡蠣)
マオウ	(麻黄)
マクリ	
マシニン	(麻子仁)
ムイラブアマ	
モクキンピ	(木槿皮)
モッコウ	(木香)
モツヤク	(没薬)
ヤクチ	(益智)
ヤクモソウ	(益母草)
ユーカリ	
ユウタン	(熊胆)
ヨウバイヒ	(楊梅皮)
ヨクイニン	(薏苡仁)
ラタニア	
リュウガンニク	(竜眼肉)
リュウタン	(竜胆)
リュウノウ	(竜腦)
リョウキョウ	(良姜)
レイヨウカク	(羚羊角)
レモン油	
レンギョウ	(連翹)
ロート	
ローヤルゼリー	
ロクジョウ	(鹿茸)

引用書籍

索引