

第5章 単味生薬製剤承認基準

1 ウワウルシ

【用法及び用量】

大人（15歳以上）は1日量15gを、水約600mLをもって煮て約400mLに煮つめ、かすをこして取り去り、食前または食間3回に分服する。

【効能又は効果】

残尿感（尿がでしぶる）、排尿時の不快感のあるもの

【備考】

1日量の下限は10g

2 オウバク末

【用法及び用量】

大人（15歳以上）1回1g、1日3回、食前または食間に服用する。外用は水で練って貼る。

【効能又は効果】

（内用）胃弱、食欲不振、胃部・腹部膨満感（おなかが張った感じ）、消化不良、食べ過ぎ、飲み過ぎ、胃のむかつき、下痢

（外用）うちみ、ねんざ、歯周疾患の緩和

【備考】

内用の1日量の下限は0.3g

3 オウレン

【用法及び用量】

大人（15歳以上）は1日量3gを、水約300mLで約半量になるまで煮つめ、かすをこして取り去り、食前又は食間3回に分服する。

【効能又は効果】

胃弱、食欲不振、胃部・腹部膨満感（おなかが張った感じ）、消化不良、食べ過ぎ、飲み過ぎ、胃のむかつき、下痢

【備考】

1日量の下限は1g

4 オウレン末

【用法及び用量】

大人（15歳以上）は1回0.5g、1日3回、食前又は食間に服用する。

【効能又は効果】

胃弱、食欲不振、胃部・腹部膨満感(おなかが張った感じ)、消化不良、食べ過ぎ、飲み過ぎ、胃のむかつき、下痢

【備考】

1日量の下限は0.2g

5 オンジ

【用法及び用量】

大人(15歳以上)は1日量5gを、水約600mLをもって煮て約400mLに煮詰め、かすをこして取り去り、食前又は食間3回に分服する。

【効能又は効果】

高齢者の記憶力の改善

6 カゴソウ

【用法及び用量】

大人(15歳以上)は1日量10gを、水約600mLをもって煮て400mLに煮詰め、かすをこして取り去り、食前又は食間3回に分服する。

【効能又は効果】

残尿感(尿がでしぶる)、排尿時の不快感のあるもの

【備考】

1日量の下限は5g

7 カンゾウ

【用法及び用量】

大人(15歳以上)は1日量5gを、水約600mLをもって煮て約400mLに煮詰め、かすをこして取り去り、食前又は食間3回に分服する。

【効能又は効果】

激しいせき、咽喉痛(のどの痛み)の緩和

【備考】

1日量の下限は2.5g

8 カンゾウ末

【用法及び用量】

大人(15歳以上)は1回量0.5g、1日2回、食前又は食間に服用する。

【効能又は効果】

激しいせき、咽喉痛（のどの痛み）の緩和

9 キキョウ末

【用法及び用量】

大人（15歳以上）は1回量0.5g、1日3回、食前又は食間に服用する。

【効能又は効果】

たん、たんを伴うせき

10 キササゲ

【用法及び用量】

大人（15歳以上）は1日量10gを、水約600mLをもって煮て約400mLに煮詰め、かすをこして取り去り、食前又は食間3回に分服する。

【効能又は効果】

尿量減少^{注)}の改善

注) 尿量減少とは、下肢のポンプ機能低下などが原因で水分の排泄が滞ることにより、下肢のむくみや夜間頻尿等の症状を伴って尿の量が減少している状態である。

11 ケイヒ末

【用法及び用量】

大人（15歳以上）は1回0.3g、1日3回、食前又は食間に服用する。

【効能又は効果】

胃弱、食欲不振、胃部・腹部膨満感（おなかが張った感じ）、消化不良、胃のむかつき、健康診断等により指摘された境界領域の血糖値の改善^{注)}、糖尿病の予防

注) ただし、食事や運動などの日常生活習慣の改善に努めた上でも血糖値が境界領域から改善されない場合に限る。（境界領域 110～125 mg/dL）

【備考】

1回量の下限は0.1g

12 ケツメイシ

【用法及び用量】

大人（15歳以上）は1日量10gを、水約600mLをもって煮て約400mLに煮詰め、かすをこして取り去り、食前又は食間3回に分服する。

【効能又は効果】

整腸（便通を整える）、腹部膨満感（おなかが張った感じ）、便秘

13 ゲンチアナ末

【用法及び用量】

大人（15歳以上）は1回0.1～0.2g、1日0.3～0.5gを1日3回、食前又は食間に服用する。

【効能又は効果】

胃弱、食欲不振、胃部・腹部膨満感（おなかが張った感じ）、消化不良、食べ過ぎ、飲み過ぎ、胃のむかつき

14 ゲンノショウコ

【用法及び用量】

大人（15歳以上）は1日量10gを、水約600mLをもって煮て約400mLに煮詰め、かすをこして取り去り、食前又は食間3回に分服する。

【効能又は効果】

整腸（便通を整える）、腹部膨満感（おなかが張った感じ）、軟便、便秘

15 ゲンノショウコ末

【用法及び用量】

大人（15歳以上）は1回量1g、1日3回、食前又は食間に服用する。

【効能又は効果】

整腸（便通を整える）、腹部膨満感（おなかが張った感じ）、軟便、便秘

16 コウカ

【用法及び用量】

大人（15歳以上）は1日量3gを、水約600mLをもって煮て約400mLに煮詰め、かすをこして取り去り、食前又は食間3回に分服する。

【効能又は効果】

冷え症、血色不良（皮膚の色つやの悪いもの）

【備考】

1回量の下限は1g

17 コウジン

【用法及び用量】

大人（15歳以上）は1日量10gを、水約600mLをもって煮て約400mLに煮詰め、かすをこして取り去り、食前又は食間3回に分服する。

【効能又は効果】

次の場合の滋養強壯

虚弱体質、肉体疲労、病中病後、胃腸虚弱、食欲不振、血色不良(皮膚の色つやの悪いもの)、冷え性

【備考】

1回量の下限は3g

18 コンズランゴ流エキス

【用法及び用量】

大人(15歳以上)は1回2mL、1日3回、食前又は食間に服用する。

【効能又は効果】

食欲不振、胃部・腹部膨満感(おなかが張った感じ)、消化不良、胃弱、食べ過ぎ、飲み過ぎ、はきけ(胃のむかつき)

【備考】

胃腸薬製造(輸入)承認基準に適合する場合は可とする。

19 サフラン

【用法及び用量】

大人(15歳以上)は1回量0.3gに熱湯100~150mLを加え、5~10分後にそのまま服用する。1日3回、食前又は食間に服用する。

【効能又は効果】

冷え症、血色不良(皮膚の色つやの悪いもの)、気分がふさいだ症状の緩和・改善、月経前症候群の緩和・改善、過剰な食欲の緩和

20 サンキライ

【用法及び用量】

大人(15歳以上)は1日量20gを、水約600mLをもって煮て約400mLに煮詰め、かすをこして取り去り、食前又は食間3回に分服する。

【効能又は効果】

尿量減少^{注)}の改善

注)尿量減少とは、下肢のポンプ機能低下などが原因で水分の排泄が滞ることにより、下肢のむくみや夜間頻尿等の症状を伴って尿の量が減少している状態である。

【備考】

1回量の下限は10g

2.1 サンシシ末

【用法及び用量】

若干のコムギ粉と混ぜ、水で練って外用する。

【効能又は効果】

うちみ、ねんざ

2.2 シャゼンソウ

【用法及び用量】

大人（15歳以上）は1日量10gを、水約600mLをもって煮て約400mLに煮詰め、かすをこして取り去り、食前又は食間3回に分服する。

【効能又は効果】

せき

【備考】

1日量の下限は5g

2.3 ジュウヤク

【用法及び用量】

大人（15歳以上）は1日量15gを、水約600mLをもって煮て約400mLに煮詰め、かすをこして取り去り、食前又は食間3回に分服する。

【効能又は効果】

便秘、尿量減少^{注)}の改善、便秘に伴うふきでもの（にきび）

注) 尿量減少とは、下肢のポンプ機能低下などが原因で水分の排泄が滞ることにより、下肢のむくみや夜間頻尿等の症状を伴って尿の量が減少している状態である。

【備考】

1日量の下限は10g

注) 尿量減少については小児用法は不可

2.4 センナ

【用法及び用量】

大人（15歳以上）は1日量3～6gを熱湯150mLに加え、15分間煮た後にかすをこして取り去り、なるべく就寝前1回に服用する。

【効能又は効果】

便秘、便秘に伴う次の症状の緩和：ふきでもの（にきび）、のぼせ、痔

25 センナ末

【用法及び用量】

大人（15歳以上）は1日1回、0.2～0.5gをなるべく就寝前に服用する。

【効能又は効果】

便秘、便秘に伴う次の症状の緩和：ふきでもの（にきび）、のぼせ、痔

26 センブリ

【用法及び用量】

大人（15歳以上）は1日量1.5gを、水約300mLで約半量になるまで煮詰め、かすを取り去り、食前又は食間3回に分服、あるいは熱湯中に浸して振出し、その振出液を服用する。

【効能又は効果】

胃弱、食欲不振、胃部・腹部膨満感（おなかが張った感じ）、消化不良、食べ過ぎ、飲み過ぎ、胃のむかつき

【備考】

1回量の下限は0.3g

27 センブリ末

【用法及び用量】

（健胃の目的で用いる場合）大人（15歳以上）は1回0.01～0.02g、1日0.05gを、1日3回、食前又は食間に服用する。

（止瀉の目的で用いる場合）大人（15歳以上）は1回0.3g、1日3回を限度とし服用する。服用間隔は4時間以上おくこと。

【効能又は効果】

（健胃の目的で用いる場合）胃弱、食欲不振、胃部・腹部膨満感（おなかが張った感じ）、消化不良、食べ過ぎ、飲み過ぎ、胃のむかつき

（止瀉の目的で用いる場合）下痢、消化不良による下痢、くだり腹、軟便

28 ソウハクヒ

【用法及び用量】

大人（15歳以上）は1日量5gを水約600mLをもって煮て約400mLに煮詰め、かすをこして取り去り、食前又は食間3回に分服する。

【効能又は効果】

尿量減少^{注)}の改善

注) 尿量減少とは、下肢のポンプ機能低下などが原因で水分の排泄が滞ることにより、下肢のむくみや夜間頻尿等の症状を伴って尿の量が減少している状態である。

2.9 ダイオウ末

【用法及び用量】

大人（15歳以上）は1日1回、0.5～1gをなるべく就寝前に服用する。

【効能又は効果】

便秘、便秘に伴う次の症状の緩和：ふきでもの（にきび）、のぼせ、痔

3.0 ニンジン

【用法及び用量】

大人（15歳以上）は1日量10gを、水約600mLをもって煮て約400mLに煮詰め、かすをこして取り去り、食前又は食間3回に分服する。

【効能又は効果】

次の場合の滋養強壯

虚弱体質、肉体疲労、病中病後、胃腸虚弱、食欲不振、血色不良（皮膚の色つやの悪いもの）、冷え性

【備考】

1回量の下限は3g

3.1 ベラドンナエキス

【用法及び用量】

大人（15歳以上）は1回20mg、1日3回を限度とする。服用間隔は4時間以上おくこと。

【効能又は効果】

胸やけ、胃酸過多、胃痛、腹痛、さしこみ（胸やおなかの急激な痛み、疝痛、癩）
（止瀉の目的で用いる場合）下痢、消化不良による下痢、くだり腹、軟便

【備考】

胃腸薬製造（輸入）承認基準に適合する場合は可とする。

3.2 ボウイ

【用法及び用量】

大人（15歳以上）は1日量10gを、水約600mLをもって煮て約400mLに煮詰め、かすをこして取り去り、食前又は食間3回に分服する。

【効能又は効果】

次の症状の緩和：筋肉痛、神経痛、関節痛、関節のはれや痛み、関節のこわばり

3.3 マクリ

【用法及び用量】

大人（15歳以上）は1日量10gを、水約100mLをもって煮て約60mLに煮詰め、かすをこして取り去り、早朝または就寝前の空腹時に服用する。

【効能又は効果】

回虫の駆除

【備考】

1回量の下限は5g

3.4 モクツウ

【用法及び用量】

大人（15歳以上）は1日量10gを、水約600mLをもって煮て約400mLに煮詰め、かすをこして取り去り、食前又は食間3回に分服する。

【効能又は効果】

尿量減少^{注)}の改善

注) 尿量減少とは、下肢のポンプ機能低下などが原因で水分の排泄が滞ることにより、下肢のむくみや夜間頻尿等の症状を伴って尿の量が減少している状態である。

【備考】

1回量の下限は5g

3.5 ユウタン

【用法及び用量】

大人（15歳以上）は1回0.1～0.2g、1日0.5g、1日3回、食前又は食間に服用する。

【効能又は効果】

胃弱、食欲不振、胃部・腹部膨満感(おなかが張った感じ)、消化不良、食べ過ぎ、飲み過ぎ、胃のむかつき

3.6 ヨクイニン

【用法及び用量】

大人（15歳以上）は1日量30gを、水約600mLをもって煮て約400mLに

煮詰め、かすをこして取り去り、食前又は食間3回に分服する。

【効能又は効果】

いぼ、皮膚（肌）のあれ

【備考】

1回量の下限は10g

37 ヨクイニン末

【用法及び用量】

大人（15歳以上）は1日量2g、1日3回、食前又は食間に服用する。

【効能又は効果】

いぼ、皮膚（肌）のあれ

38 リュウタン末

【用法及び用量】

大人（15歳以上）は1回0.1～0.2g、1日0.5g、1日3回、食前又は食間に服用する。

【効能又は効果】

胃弱、食欲不振、胃部・腹部膨満感（おなかが張った感じ）、消化不良、食べ過ぎ、飲み過ぎ、胃のむかつき

分担研究課題

単味生薬製剤及び西洋ハーブの品質・安全性確保に資する評価手法に関する研究

研究分担者 袴塚高志 国立医薬品食品衛生研究所 生薬部長

マンケイシの指標成分探索

要旨 LC/MS 分析データに基づくチェストツリーとマンケイシの成分比較により、マンケイシに特異的な成分を見出し、単離と構造決定を行った。その結果、マンケイシの指標成分として 3-*O*-*trans*-feruloyl tormentic acid を同定した。本化合物は、*Vitex* 属からは初の単離報告例となる。

研究協力者

政田さやか 国立医薬品食品衛生研究所生薬部

主任研究官

矢作忠弘 国際医療福祉大学薬学部薬用資源分

野 助教

大嶋直浩 国立医薬品食品衛生研究所生薬部 流

動研究員

丸山卓郎 国立医薬品食品衛生研究所生薬部 第

一室長

A.目的

高齢化と生活様式の西洋化により疾病構造が変化し、自らの健康に積極的な関心を持つ国民が増え、国民の疾病・健康に対する意識や知識が深まりつつある。このような状況の中で、セルフメディケーションの手段としての一般用医薬品の役割が変化し、従来の「軽度な疾病に伴う症状の改善、健康の維持・増進、及び保健衛生」に加え、「生活習慣病等の疾病に伴う病状発現の予防、生活の質の改善・向上、及び健康状態の自己点検」の役割を担う必要が出てきて

いる。また、国民の健康ニーズに対応した安全で有効な一般用医薬品の開発・改良が求められており、「国外で医薬品等として使用されてきたいわゆる西洋ハーブ」の活用も重要項目の一つに位置づけられている。

チェストツリーは、ヨーロッパおよび西アジアを原産とするクマツヅラ科植物の *Vitex agnus-castus* L. (セイヨウニンジンボク、イタリアニンジンボク) の乾燥果実を使用する西洋ハーブである。欧州薬局方には *Agni casti fructus* の名で収載され、月経前症候群や更年期障害の改善などの目的で使用されている。我が国においてもチェストツリーは、いわゆる健康食品として流通してきたが、近年、一般用医薬品として承認された商品が販売され、その使用が広まりつつある。一方、チェストツリーと同じ *Vitex* 属のハマゴウ (*Vitex rotundifolia* L.) およびミツバハマゴウ (*Vitex trifolia* L.) の果実は蔓荊子 (マンケイシ) として東洋医学で用いられているため、これらの誤用あるいは混入に注意が必要と考えられる。

このような状況において、本研究では、LC/MS分析結果を利用して、チェストツリーとマンケイシの判別の指標となる成分の探索を行ってきた。本年度は、マンケイシに特徴的な成分の単離・同定を行った結果を報告する。

B. 研究方法

実験材料

試料の一覧を表1に示す。チェストツリー原生薬2種類(CT-a, b)は、一般用医薬品として欧州の薬局で販売されているものを入手した。日本国内で健康食品として流通するチェストツリー製品(CT-1, 2)はインターネット経由で購入した。日本薬局方外生薬規格マンケイシは、国内の主要な生薬メーカーより2008年と2012年に計4製品を購入した(MK-1~4)。

多変量解析

チェストツリー原生薬とマンケイシについては、乾燥果実をミキサーミル MM300 (QIAGEN) で30Hz, 2分間振動させて得た粉末試料400 mgを10mLの75%メタノールに懸濁し、水浴上で3時間超音波処理した後、遠心分離(2,000rpm, 5 min)して上清を得た。抽出液の最終濃度が1 mg/mLになるように75%メタノールで4倍希釈し、孔径0.45 μm のメンブランフィルターでろ過してLC/MS分析に供した。チェストツリー健康食品については、カプセルの中身を、乳鉢乳棒により均質な粉末とし、ラベル表示を基に、チェストツリーに由来する成分量が1mg/mLになるように同様の手順でサンプルを調製した。LC/MS測定及び多変量解析は以下の機器と条件を用いて行った。

LC: Acquity UPLC I-Class FL (Waters)

- カラム Acquity UPLC HSS C18, 2.1 x 100 mm, 1.8 μm (40°C)

- 移動相 A = 0.1% ギ酸水溶液, B = 0.1% ギ酸アセトニトリル溶液

- グラジエント

B = 50% (0 - 2 min) - 80% (3 min) - 98% (7 - 8 min)

- 流速 0.4 mL/min

- 注入量 5 μL

MS: Synapt G2-Si (Waters)

- MSモード ESI negative, Resolution mode

- キャピラリー電圧 0.5 kV

- コーン電圧 20V

- ソース温度 120°C

- 脱溶媒ガス 800 L/hr (350°C)

- コーンガス 50 L/hr

- スキャン m/z 範囲 100~1,200

- スキャン時間 0.2 sec

- MS^e Ramp Collision Energy 15 - 40 V

多変量解析: MarkerLynx XS (Waters)

- 実験タイプ Peak Detection

- 抽出時間範囲 0 - 8 min

- 抽出 m/z 範囲 200~1,200

- ピーク強度閾値 1,000

- 時間幅 0.4 min

- フレーム m/z 幅 10 ppm

指標成分候補化合物の探索

指標成分(m/z 663[M-H])の探索にあたり、マンケイシ(MK-2) 150 gを高速振動試料粉碎機 TI-200 (Heiko) で粉末化し、7.5 Lの CHCl_3 で抽出後、溶媒を留去して得たエキスを各種クロマトグラフィーに供した。成分分離に用いた担体及び機器は以下の通りである。

- カラムクロマトグラフィー

Silica gel 60 (関東化学)

YMS-GEL ODS-A S-150 (YMC)

MCI GEL CHP-20P (三菱化学)

・薄層クロマトグラフィー

Silica gel F₂₅₄ (Merck)

RP-18 F₂₅₄ (Merck)

・分取用高速液体クロマトグラフィー
(preparative HPLC)

検出器: 日本分光 MD-2010 Plus

ポンプ: 日本分光 PU-2089 Plus

カラムオープン: 日本分光 CO-2060 Plus

カラム:

COSMOSIL 5C₁₈-MS-II (20 mm i. d. ×250 mm)

COSMOSIL πNAP (10 mm i. d. ×250 mm)

Shodex GF310HQ (4.6 mm i. d. ×250 mm)

指標成分 (*m/z* 663[M-H]⁻) の探索にあたり、目的化合物の確認は、LC/MS 分析によって行なった。分析条件は以下の通りである。

使用機器: LCMS-2010EV (島津製作所)

・ HPLC

カラム: 5C₁₈-MS-II (2.0 mm i. d. ×150 mm)

移動相: A: 0.1% 酢酸/水 B: アセトニトリル
グラジエント: B=50→100% (0-20min),
100% (20-25min)

カラムオープン: 40°C

流速: 0.2 mL/min

サンプル濃度: 1 mg/mL

注入量: 10 μL

・ MS

イオン化モード: ESI negative

ネブライズガス: 1.5 L/min

検出器電圧: 1.5kV

ヒートブロック温度: 200°C

構造決定

NMR は、JEOL ECA-800 (Jeol, Japan) を使用し、ケミカルシフトは、TMS からの δ(ppm) 値で表した。

<倫理面への配慮>

ヒト由来サンプル及び実験動物を使用しておらず、該当する事由はない。

C.結果・考察

C.1. マンケイシ特異的成分探索

まず、全8サンプルについて、前述の条件に従って LC/MS 測定とピーク抽出を行い、6,508 のピークを得た。次に、チェストツリーとマンケイシの判別分析 (OPLS/O2PLS-DA) を行った結果、両者は、それぞれのグループに明瞭に区別可能であった (Fig. 1-a)。S-プロット上で、マンケイシのグループ形成に寄与の大きな ($R^2X[1] > 0.1$, $p(\text{corr})[1] > 0.8$) 成分として 29 のピークを見出し (Fig. 1-b, c)、二群間におけるピーク強度を比較した (Table 2)。その結果、チェストツリーには全く含まれず、マンケイシにのみ含まれるピーク 7 つのうち、天然物として不自然ではない組成式を有する、保持時間 4.59 min, *m/z* 663.3920 の化合物をマンケイシの指標成分候補として見出した (Table 3)。

なお、この化合物は、昨年度の HPLC-IT-Orbitrap MS を用いた分析でもマンケイシに特異的な成分として見出されており、その信頼性は高いと考えられた。

C.2. 成分分離

マンケイシ 150 g を CHCl₃ で抽出後、溶媒を留去しエキス (27.28 g) を得た。このエキスについて、Silica gel 60 カラムクロマトグラフィーに付し、Hexane: EtOAc (100:0→0:100) で溶出し、Fr. 1~13 に分画した。これらの分画について、LCMS 分析を行なったところ、Fr. 8~10 に指標成分 *m/z* 663 [M-H]⁻ のピークが観測された。そのため Fr. 8~10 (1508.4 mg) について

ODS を担体に用いたカラムクロマトグラフィーに付し, CH₃OH: H₂O (50:50→100:0) で溶出し, Fr. 8~10-1~12 に分画した. これらの分画について LC/MS 分析を行なったところ, Fr. 8~10-8 に指標成分 m/z 663 [M-H]⁻ のピークが観測された. そのため, Fr. 8~10-8 (308.9 mg) について CHP-20 を担体に用いたカラムクロマトグラフィーに付し, CH₃OH: H₂O (50:50→100:0) で溶出し, Fr. 8~10-8-1~4 に分画した. これらの分画について LCMS 分析を行なったところ, Fr. 8~10-8-3 に指標成分 m/z 663 [M-H]⁻ のピークが観測された. そこで, Fr. 8~10-8-3 (173.0 mg) について HPLC で繰り返し分離精製を行ない, 化合物 1 を単離した.

C.3. 指標成分の構造決定

化合物 1 は無色非晶形物質で得られ, TOF-MS では m/z 663.3920 [M-H]⁻ (Calcd. 663.3891) に擬似分子イオンピークが認められたことから分子式 C₄₀H₅₆O₈ が推定された. ¹H-NMR では ABX タイプに分裂するプロトンシグナル [δ_{H} 6.81 (1H, d, $J=8.0$), 7.07 (1H, dd, $J=1.6, 8.0$) 及び 7.20 (1H, d, $J=1.6$)] が観測され, 1, 3, 4-置換ベンゼン環の存在が推測された. また, *trans*-オレフィンプロトンシグナル [δ_{H} 6.43 (1H, $J=16.0$), 7.62 (1H, $J=16.0$)], シングルオレフィンシグナル [δ_{H} 5.29 (1H, t, $J=3.0$)], メトキシ基 (3H, δ_{H} 3.89, s) 及び 7 個のメチル基 [δ_{H} 0.81 (3H, s), 0.89 (3H, s), 0.93 (3H, d, $J=6.4$), 0.95 (3H, s), 1.05 (3H, s), 1.19 (3H, s), 1.35 (3H, s)] が観測された (Table 4).

¹³C-NMR 及び DEPT スペクトルより 7 個のメチル (δ_{C} 16.8, 17.3, 17.7, 18.5, 25.0, 27.2, 29.4), 8 個のメチレン (δ_{C} 19.8, 24.9, 26.8, 27.5, 29.8, 34.2, 39.3, 48.2), 12 個のメチン (δ_{C} 43.3, 48.8, 67.8, 55.3, 56.6, 85.8, 111.8, 116.3, 116.7,

124.3, 129.2, 146.7), 10 個の 4 級炭素 (δ_{C} 39.4, 40.8, 41.3, 42.9, 49.3, 73.8, 128.1, 140.5, 149.6, 150.7), 2 個のカルボニル炭素 (δ_{C} 169.8, 182.9), メトキシ基 (δ_{C} 56.7) が観測された (Table 5). これらのスペクトルデータより, 文献値と比較することにより, 化合物 1 は既知化合物である *tormentic acid* の誘導体である可能性が示唆された^{1,2)}.

更に HMQC スペクトルの解析を行ない, 水素が結合する炭素シグナルの帰属を行なった. HMBC スペクトルでは, δ_{H} 6.43 (H-2') から δ_{C} 128.1 (C-1''), δ_{H} 7.62 (H-3') から δ_{C} 111.8 (C-2''), 124.3 (C-6'') 及び 169.8 (C-1'), δ_{H} 7.07 (H-6'') 及び 7.20 (H-2'') から δ_{C} 150.7 (C-4''), δ_{H} 6.81 から δ_{C} 149.6 (C-3'') にロングレンジ相関が認められた. また, δ_{H} 3.89 (OCH₃) から δ_{C} 149.6 (C-3'') にロングレンジ相関が認められたことから, 化合物 1 の部分構造として *trans*-ferulyl 基の存在が示唆された. *trans*-ferulyl 基の結合位置を決定するために, さらに HMBC スペクトルを解析した結果, δ_{H} 4.64 (H-3) から δ_{C} 169.8 (C-1') にロングレンジ相関が観測されたことから, *trans*-ferulyl 基はトリテルペン部の 3 位に結合していることが明らかとなった.

以上の結果より, 化合物 1 は 3-*O*-*trans*-feruloyl *tormentic acid* と同定した (Fig 2)³⁾. なお本化合物は *Vitex* 属から初めて単離された化合物である.

D. 結論

LC/MS 分析データに基づくチェストツリーとマンケイシの成分比較により, マンケイシに特異的な成分を見出し, 単離と構造決定を行い, 3-*O*-*trans*-feruloyl *tormentic acid* と同定した. 本化合物の *Vitex* 属からの単離報告は初めてである.

E.健康危機情報

なし

F.研究発表等

論文発表等

なし

学会発表等

なし

報道発表等

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

参考文献

- 1) J. J. Cheng, L. J. Zhang, H. L. Cheng, C. T. Chiou, I-J. Lee, Y. H. Kuo, *J. Nat. Prod*, **73**, 1655-1658 (2010)
- 2) S. Taniguchi, Y. Imayoshi, E. Kobayashi, Y. Takamatsu, H. Ito, T. Hatano, H. Sakagami, H. Tokuda, H. Nishino, D. Sugita, S. Shimura, T. Yoshida, *Phytochemistry*, **59**, 315-323 (2002)
- 3) Q. C. Zhao, C. B. Cui, B. Cai, X. S. Yao, H. Osada, *Molbank*, M328 (2003)

Table 1. CT and MK samples used in this study

Sample ID	Category	Acquisition year	Contents
CT-a	European OTC drug	2008	dried fruits
CT-b	European OTC drug	2013	dried fruits
CT-1	Health food	2012	dry extracts 225 mg
CT-2	Health food	2012	dry extracts 200 mg + powdered fruits 300 mg
MK-1	Crude drug	2008	dried fruits
MK-2	Crude drug	2008	dried fruits
MK-3	Crude drug	2012	dried fruits
MK-4	Crude drug	2012	dried fruits

Table 2. Candidate marker compounds for MK obtained from the OPLS analysis

Peak ID	RT (min)	<i>m/z</i>	Integrated intensity							
			CT-a	CT-b	CT-1	CT-2	MK-1	MK-2	MK-3	MK-4
5278	3.9	607.2149	0	0.1400	0.1347	0.3141	0.3191	0.7059	0.5821	0.7306
2837	4.03	492.0464	0	0.3429	0	0	0.4022	0.9178	0.4743	1.0628
3173	4.03	506.028	0	0	0	0.2550	0.5857	1.0325	0.5462	1.0941
5816	4.59	633.3807	0	0	0	0	3.9512	5.6765	1.9408	5.5732
6436	4.59	663.392	0	0	0	0	0.3240	0.5428	0.3649	1.0953
4420	5.66	565.1344	0.4442	0.5603	0.4155	0.6348	0.8360	1.6086	1.4113	1.8388
3680	5.87	316.9475	0	0.3063	0.1628	0.3176	1.3435	3.9927	6.4388	7.6802
2928	5.89	494.9106	0	0.2151	0.0960	0.5390	0.5195	0.9074	0.9294	0.7462
6136	5.89	394.9007	0	0.0999	0	0.1592	0.4839	0.8969	0.7433	1.6345
1326	6.17	721.123	0	0.0724	0.2203	0	0.8456	0.4238	0.6088	0.5619
2969	6.20	297.0446	0	0	0	0	2.1651	1.8568	1.6378	3.1421
545	6.22	685.0326	0	0	0	0	0.6145	0.4114	0.2575	0.7045
5772	6.22	631.1136	0	0	0	0	0.4384	0.4637	0.3529	0.7226
5228	6.33	367.1852	0.6610	0	1.3876	0	3.9587	6.0011	4.2759	5.1390
3662	6.6	849.0623	0	0	0.1209	0	0.7523	0.3165	1.0457	0.4688
2131	6.66	759.0525	0	0	0.1118	0	1.2691	0.4907	0.3863	1.0320
2279	6.66	769.0828	0	0	0	0	0.5690	0.1865	0.3702	0.4662
942	6.69	705.1356	0.6158	0.3812	0.4238	0.3494	1.1375	0.8066	0.8856	1.1818
4603	6.94	347.1838	0	0	0.1742	0	0.2569	0.3442	0.4340	0.4292
6472	6.94	403.2064	0	1.2744	0.4521	0	1.3074	2.0829	1.6857	2.3610
5415	6.96	371.2187	0.4188	1.4736	0.3369	0.4315	1.5409	2.2379	1.4449	2.0542
3796	7.4	535.5208	0.0018	0	0.4643	0.1762	0.4949	0.7434	0.7986	0.6846
4567	7.41	571.494	0.0039	0.0931	1.3415	2.6449	4.5896	7.8582	8.1290	7.6180
5051	7.41	598.5143	0.0058	0	0.4247	0	0.3876	0.7640	0.7602	0.6348
4752	7.42	581.5289	0	0	8.8645	4.1373	9.0988	14.5391	15.1990	13.1246
6301	7.66	1036.167	0	0.1877	0.3299	0.3886	0.4361	0.6814	0.8220	0.5462
502	7.72	1093.212	0	0	0.1303	0	0.9934	0.3997	0.7498	0.2534
4201	7.87	885.5516	0	0	0	0	0.4068	0.2354	0.4548	0.5518

Table 3. Candidate marker compounds for MK

Peak ID	RT (min)	<i>m/z</i>	Predictive formula *
5816, 6436	4.59	633.3807 [M-OCH ₃] ⁻ , 663.392 [M-H] ⁻	C ₄₀ H ₅₆ O ₈
2969	6.20	297.0446	C ₉ H ₁₄ O ₁₁
545	6.22	685.0326	undetermined
5772	6.22	631.1136	undetermined
2279	6.66	769.0828	C ₂₃ H ₃₀ O ₂₉
4201	7.87	885.5516	C ₄₇ H ₈₂ O ₁₅

* Formula were predicted with Mass tolerance < 10 ppm and RDB equiv. < 10

Table 4 Partial Comparison of the $^1\text{H-NMR}$ Spectral data (800 MHz, $\text{MeOH-}d_4$)

position	1		Ref.	
	δ_{H}		δ_{H}	
2	3.84	(1H, ddd, $J=4.0, 10.4, 11.2$)	3.85	(1H, ddd, $J=4.4, 9.9, 11.0$)
3	4.64	(1H, d, $J=10.4$)	4.64	(1H, d, $J=9.9$)
12	5.29	(1H, t, $J=3.0$)	5.30	(1H, br s)
18	2.51	(1H, s)	2.51	(1H, br s)
23	0.90	(3H, s)	0.90	(3H, s)
24	0.95	(3H, s)	0.96	(3H, s)
25	1.05	(3H, s)	1.062	(3H, s)
26	0.82	(3H, s)	0.81	(3H, s)
27	1.36	(3H, s)	1.97*	(3H, s)
29	1.20	(3H, s)	1.20	(3H, s)
30	0.93	(3H, d, $J=6.4$)	0.93	(3H, d, $J=6.6$)
2'	6.43	(1H, d, $J=16.0$)	6.43	(1H, d, $J=16$)
3'	7.62	(1H, d, $J=16.0$)	7.63	(1H, d, $J=16$)
2''	7.20	(1H, d, $J=1.6$)	7.21	(1H, br s)
5''	6.81	(1H, d, $J=8.0$)	6.81	(1H, d, $J=7.7$)
6''	7.07	(1H, dd, $J=1.6, 8.0$)	7.08	(1H, br d, $J=7.7$)
OCH ₃	3.89	(3H, s)	3.90	(3H, s)

Chemical shifts are given in ppm.

Coupling constants J (in parentheses) are given in Hz.

*: maybe mistyped

Table 5.

position	1		Ref.	position	1		Ref.
	δ_{C}	DEPT			δ_{C}	DEPT	
1	48.2	CH2	48.55	21	27.5	CH2	27.30
2	67.8	CH	67.65	22	39.3	CH2	39.22
3	85.8	CH	85.64	23	29.4	CH3	29.25
4	40.8	C	40.65	24	18.5	CH3	18.32
5	56.6	CH	56.46	25	17.3* ²	CH3	16.60
6	19.8	CH2	19.58	26	17.7* ²	CH3	17.07
7	34.2	CH2	34.03	27	25.0	CH3	24.83
8	42.9	C	42.68	28	182.9	C	182.29
9	48.8	CH	8.71* ¹	29	27.2	CH3	27.05
10	39.4	C	39.00	30	16.8* ²	CH3	17.50
11	24.9	CH2	24.75	1'	169.8	C	169.61
12	129.2	CH	129.14	2'	116.3	CH	116.16
13	140.5	C	140.16	3'	146.7	CH	146.50
14	41.3	C	41.14	1''	128.1	C	127.90
15	29.8	CH2	29.59	2''	111.8	CH	111.58
16	26.8	CH2	26.60	3''	149.6	C	149.40
17	49.3	C	48.72	4''	150.7	C	150.53
18	55.3	CH	55.09	5''	116.7	CH	116.49
19	73.8	C	73.57	6''	124.3	CH	124.04
20	43.3	CH	43.09	OCH3	56.7	CH3	56.51

Chemical shifts are given in ppm.

*1: maybe mistyped

*2: assigned from HMBC correlations

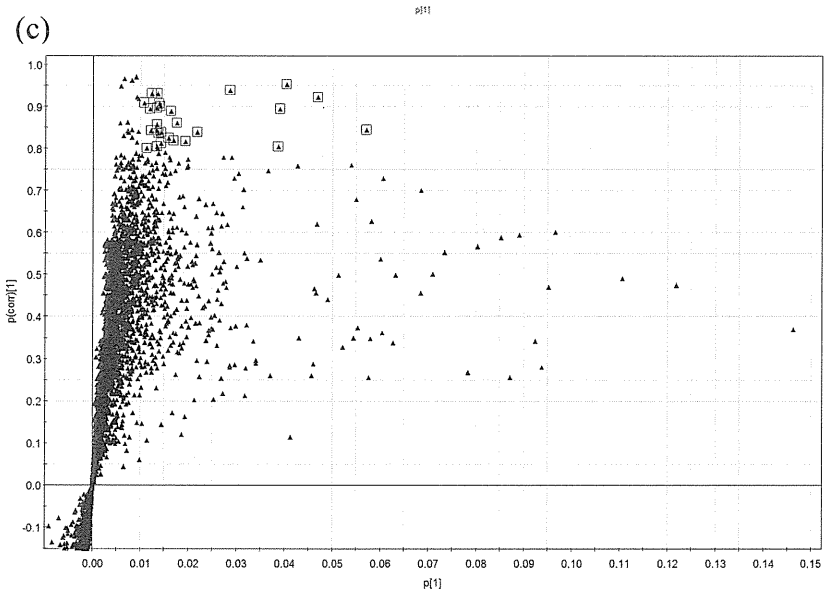
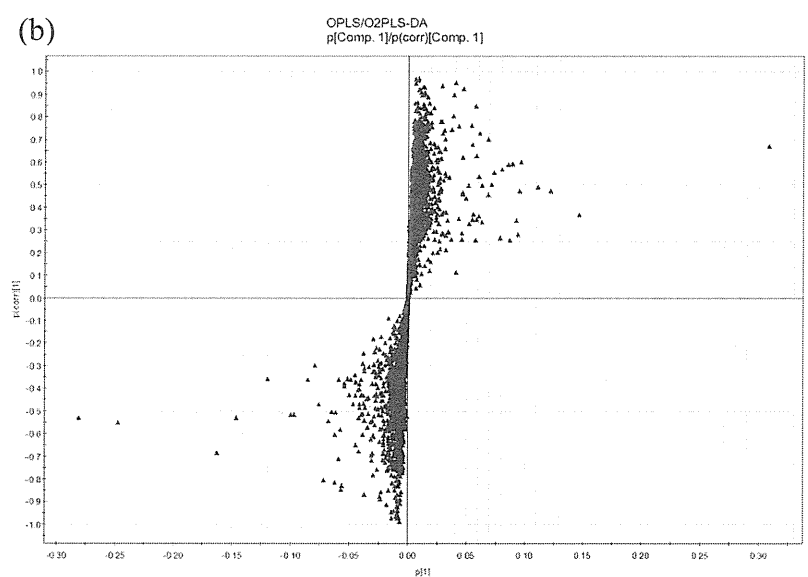
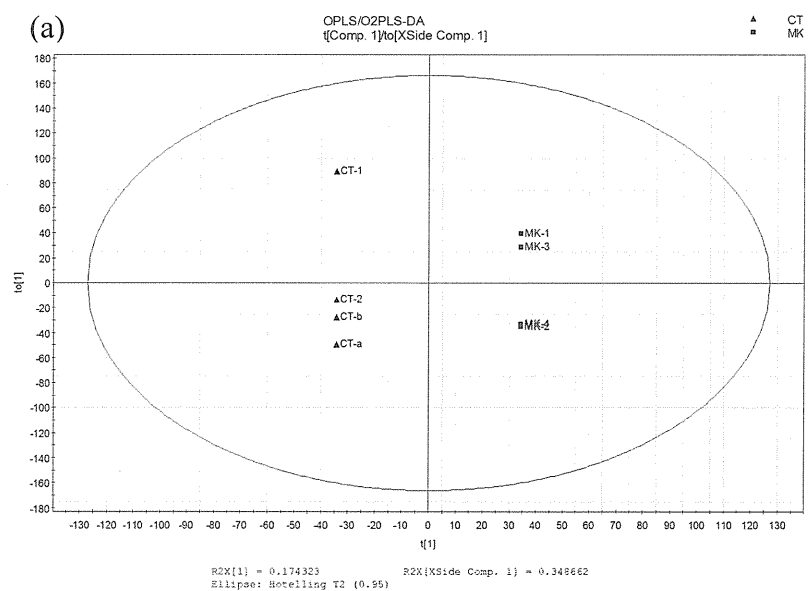


Fig. 1 OPLS-DA/O2PLS score plot (a) and S-plot (b, c) from LC/MS analysis for the CT and the MK samples

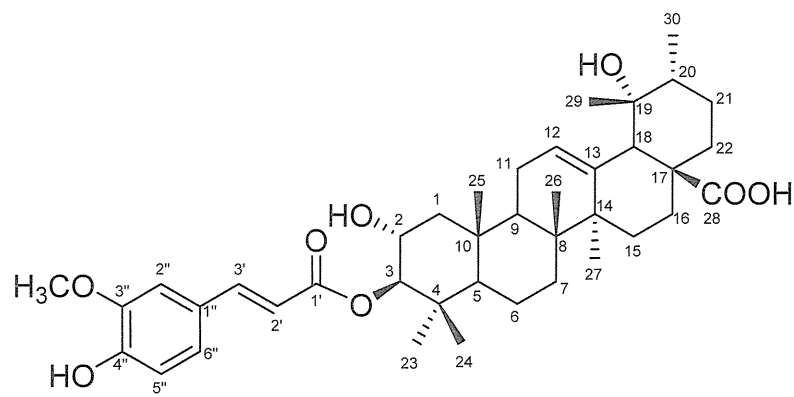


Fig. 2

厚生労働科学研究委託費（創薬基盤推進研究事業）
分担研究報告書

分担研究課題

単味生薬製剤及び西洋ハーブの品質・安全性確保に資する評価手法に関する研究

研究分担者 袴塚高志 国立医薬品食品衛生研究所 生薬部長

赤ブドウ葉エキス含有製品の成分比較

要旨 赤ブドウ葉エキスを原料とする医薬品 1 製品 2 ロットおよび健康食品 2 製品 3 ロットを対象として、LC/MS 分析とメタボローム解析を行った。主成分分析の結果、スコアプロット上で製品およびロットごとに明確なグループが形成され、それぞれに特徴的に配合された添加剤を正しく見出すことができた。さらに、健康食品のロット間ではピーク強度が 20 倍以上異なる成分が見いだされ、医薬品に比べてロットによる品質のばらつきが大きいことが示唆された。これらの結果より、LC/MS 分析データを用いたメタボローム解析は、西洋ハーブ由来の医薬品および健康食品の品質評価法として有用であることが示唆された。

研究協力者

政田さやか 国立医薬品食品衛生研究所生薬部
主任研究官
高橋 豊 エムエス・ソリューションズ(株) 代
表取締役

A. 目的

我が国では、近年、高齢化と生活様式の西洋化により疾病構造が変化し、自らの健康に積極的な関心を持つ国民が増え、国民の疾病・健康に対する意識や知識が深まりつつある。そのため、セルフメディケーションの手段として的一般用医薬品の役割が変化し、従来の「軽度な疾病に伴う症状の改善、健康の維持・増進、及び保健衛生」に加え、「生活習慣病等の疾病に伴う病状発現の予防、生活の質の改善・向上、及び健康状態の自己点検」の役割を担う必要が出

てきている。さらに、国民の健康ニーズに対応した安全で有効な一般用医薬品の開発・改良が求められており、「国外で医薬品等として使用されてきたいわゆる西洋ハーブ」の活用も重要項目の一つに位置づけられている。このような状況にあつて、いわゆる健康食品として取り扱われていた西洋ハーブ製品の一部が、一般用医薬品としての承認を受け、適切な規格のもとダイレクト OTC として市場に流通し始めている。一方、従来通り食品として販売されている製品の中には、医薬品とよく似た外装を有するものもあり、消費者の混乱を招きかねない状況が生じている。このような状況において、本研究では、赤ブドウ葉エキスを原料とする医薬品および健康食品を対象として、LC/MS 分析とメタボローム解析を行い、西洋ハーブ由来の医薬品および健康食品の品質評価法としての有用