

無承認無許可医薬品の調査・分析及び量的概念を含む 専ら医薬品の規制に関する研究

研究代表者 袴塚高志 国立医薬品食品衛生研究所 生薬部長

研究要旨

無承認無許可医薬品は、医薬品としての承認や許可が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、これらの流通により、適正な医療機会の喪失等、様々な健康被害が予想される為、医薬品医療機器等法により、その製造、販売、授与、広告が禁止されている。本研究は、これら製品の流通を防ぎ、国民の健康・安全を確保する目的で行われる。

まず、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、依頼のあった天然物8品目の本質について、文献調査等を行った。アドニス属、コイケマ、ムラサキムカシヨモギを除き、非医薬品成分であるものと考えられた。アドニス属については、強心配糖体の有無と種の定義が重要、コイケマについてはステロイドアルカロイドの有無、ムラサキムカシヨモギについてはピロリチジンアルカロイドの存在から、専ら医薬品と判断される可能性があり、医薬品の成分本質ワーキンググループでの議論が重要と考えられた。

また、平成29年1月、医薬品の卸売販売業者及び薬局を通じてC型肝炎治療薬「ハーボニー配合錠」の偽造品が流通する事案が発生した。これを受けて、これら偽造品の実態把握のため、GC-MS、高分解能LC-MS及びNMRによる分析を行い、さらに、検体の形状などから類推された市販製品と直接比較した結果、国内流通のサプリメントの可能性が高いものが検出された。別の製品からは、グリチルリチンやエフェドリンなどの生薬成分が検出され、類推された市販製品と直接比較した結果、国内流通の鼻炎、感冒などに使用する漢方製剤の可能性が高いものと推定された。

さらに、何首烏は日本薬局方収載生薬のひとつであり、古くから強壯、解毒、補血、緩下のために用いられている。一方、韓国では何首烏の代わりに白首烏が使用されてきたが、近年これと形態のよく似た異葉牛皮消との誤用が問題となっている。現在のところ、日本に医薬品として流通しているのは何首烏のみであり、白首烏及び異葉牛皮消の誤用は報告されていないが、今後日本でも白首烏配合製品が流通する可能性が高く何首烏と誤用される危険性も高まるため、中国市場において何首烏、白首烏、異葉牛皮消として流通する生薬の基原種について、成分と遺伝子の両面から調べ実態を調査した。その結果、中国市場で何首烏として流通するのは基原種に誤りはなく、一方で、白首烏と異葉牛皮消は基原種に混乱がみられた。

さらに、日本薬局方『何首烏』はタデ科 Polygonaceae ツルドクダミ *Polygonum multiflorum* Thunberg の塊根を用いる生薬であるが、国外の生薬市場ではガガイモ科 Asclepiadaceae のイケマ *Cynanchum* 属植物塊根由来の『白首烏』が同類生薬として流通している。こうした生薬による有害性評価および規制範囲の検討に資する知見を得る目的で *Cynanchum* 属および *Polygonum* 属植物由来と考えられた生薬の組織形態について検討した。その結果、検討した試料からは *C. auriculatum*, *C. wilfordii*, のほか *C. bungei* 由来品と考えられる基原植物が

見出された。各試料では乳管が確認された一方、種によりその多寡に差が認められた。木部内には外師包囲型の異常維管束が認められ、二次組織群の形状が直線状、くさび形、楕円形を呈していた。これらの形態は Polygonum 属由来品の形態とは全く異なっていた。このように Cynanchum 属由来生薬の鑑別では、根の横切面の観察は有用であった。

また、ハネセンナはキャンドルブッシュ等の別名で、便秘の解消などに効果があるとして健康食品として用いられている。一方、類似の植物として挙げられるセンナは、医薬品的効能効果を標榜しない限り、医薬品として判断しない成分本質（非医薬品）として扱うことのできるものが茎のみであるにもかかわらず、茎を用いた市販製品中に、「専ら医薬品」である小葉や葉軸、果実などが混入している例がある。ハネセンナに医薬品成分（センナの葉や葉軸、果実）が混入することも視野に入れ、両者の鑑別の基準を作成しておく必要があった。そこで鏡検によりハネセンナ及びセンナについて各部位の特徴を検討したところ、製品中にハネセンナ *Cassia alata* が使用されていることは、下面表皮の乳頭状突起を検出することで容易に鑑別できるが、同時にセンナが混入しているような場合、現段階で明らかにされている組織の特徴だけでは、ハネセンナとセンナを鑑別する明確な判断基準がないことが明らかとなった。

また、3次元蛍光スペクトルを用いた健康食品製品の品質評価法の基礎検討として、タイ産生薬である *Pueraria mirifica* (PM) の含有が表示されている健康食品に対して、同分析を行った。その結果、スペクトルデータを主成分分析することにより、正しく PM を含有する製品とそれ以外の偽品及び「専ら医薬品」に分類される同属植物、カクコンとを区別可能であった。

さらに、強壯用健康食品中に ED 治療薬類縁体が混入され、このものを原因とすると考えられる健康被害が発生していることや、近年では、インターネットを介して ED 治療薬を購入するケースもあることから、健康食品中からの単離が報告されている新規 ED 治療薬類縁体について文献調査を行った。2015 年以降、韓国、台湾、米国、シンガポールの 4 カ国から、計 10 化合物が報告されており、その内訳は、9 化合物が tadalafil 誘導体、残り 1 化合物は、sildenafil 誘導体であった。

また、強壯用健康食品への添加が危惧される ED 治療薬アナログ 2 種 (*N*-cyclopentyl nortadalafil 及び dipropylaminopretadalafil) への対応に備え、両化合物の標準品を購入し、各種機器分析データ及び LC-PDA-MS 分析法をまとめた。

バンレイシ科植物であるトゲバンレイシ (*Annona muricata*) の果実は美味で可食であり、その葉を一部カリブ海沿岸地方で茶として飲用する習慣を持っているが、時として Parkinson 病的症状を呈することが報告されているため、成分研究を行ったところ、新規カロラン型セスキテルペン 1 種を含む 15 種の化合物が単離され、化学構造が決定された。

食経験の延長線上で議論することが困難な濃度まで原材料を濃縮して製造される健康食品の出現に対応して、その食薬区分の判定に、成分本質そのものの判断に加えて、量的な概念に基づく判定基準を導入できるかどうか検討している。今年度は、ゲニポシド及びそれを含有するクチナシの毒性情報について調査研究を行った。その結果、ゲニポシド自身に強い毒性を示す情報は見出されず、また、ゲニポシドを含むクチナシ色素についても、強い毒性を示す情報は見出されなかった。以上より、現状ではゲニポシドについて量的規制を設定するための科学的根拠は乏しい状況と思われた。

昨年度に引き続き、専医リスト及び非医リストについて、見直しの必要性をチェックした。その結果、後者のリストの内、専医リストへ移行すべき品目として、コンフリーとセイヨウアカネの2品目が見出された。また、移行を検討すべき品目として11品目、基原が混乱しているもの3品目、範囲が不明瞭なもの6品目が認められた。

研究分担者

合田 幸広 国立医薬品食品衛生研究所
薬品部長
丸山 卓郎 国立医薬品食品衛生研究所
生薬部第一室長
大塚 英昭 安田女子大学薬学部教授
西川 秋佳 国立医薬品食品衛生研究所
安全性生物試験研究センター長
小川久美子 国立医薬品食品衛生研究所
病理部長

A. 目的

無承認無許可医薬品は、医薬品としての承認や許可が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、これらの流通により、適正な医療機会の喪失等、様々な健康被害の発生が懸念される。また、近年、原材料を高濃度に濃縮して製造する健康食品が見受けられることから、従来の成分本質そのものの判断に加え、量的な概念も含めた医薬品成分の規制の在り方について検討することが必要である。さらに、平成26年6月12日より一般用医薬品のインターネット販売が可能となったことから、それに乗じた質の悪い健康食品の流通量の増加も懸念されている。

このような状況において本研究では、通常ルートを通じて新規に申請のあった成分本質（原材料）については、基原植物、医薬品としての使用実態、含有成分、毒性データ、麻薬・向精神薬・覚せい剤様作用等を調査し、また、市場で流通するグレーゾーンの植物体及び化合物については、さらに含有成分の単離同定、薬理活性の予測等を行い、専ら医薬品に分類す

べきであるか検討し、無承認無許可医薬品の監視・取締りを念頭に、必要であれば分析法等を開発する。一方、食経験の延長線上で議論することが困難な濃度まで原材料を濃縮して製造される健康食品に関して、その食薬区分の判定に、成分本質そのものの判断に加えて、いかにして量的な概念に基づく判定基準を導入するか検討する。また、「専ら医薬品として使用される成分本質（原材料）リスト」及び「医薬品的効能効果を標ぼうしない限り医薬品と判断しない成分本質（原材料）リスト」について、原材料の基原や使用部位、名称、別名を中心として見直しを行う。

B. 研究方法

B-1. 食薬区分判定の申請を受けた成分本質に関する検討

無承認無許可医薬品の調査・分析・有害性予測と監視に関する研究「専ら医薬品」の調査に関する研究」として、主に以下の①～⑩の調査項目について検討した。

- 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、向精神薬及び覚せい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

また、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た。

- 1: 日本薬局方(16局及び16局第一, 第二追補)
- 2: 日本薬局方外生薬規格 2015
- 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(橋本梧郎)
- 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 2015

B-2. 食薬区分のグレーゾーンに位置する植物体及び化合物に関する検討

無承認無許可医薬品の調査・分析及び量的概念を含む専ら医薬品の規制に関する研究「C型肝炎治療薬ハーボニー配合錠の偽造品に関する成分分析」として、奈良県内の薬局で見つかったハーボニー配合錠の偽造品5製品・計7検体(全て錠剤)について分析を行った。各検体を粉碎した後、メタノールを加えて超音波処理し、フィルターろ過したものを試料原液とし、試料原液は適宜希釈し試料溶液とした。対照品として、ギリアド社より提供された正規品(ハーボニー®配合錠, ソバルディ錠®)及びその有

効成分であるソホスブビル(Sofosbuvir), レジパスビル(Ledipasvir)の標品を使用した。分析にはGC-MS、高分解能LC-MS及びNMRを用いた。

また、無承認無許可医薬品の調査・分析及び量的概念を含む専ら医薬品の規制に関する研究「日本国外で流通する何首烏及び関連生薬の基原種調査」として、国内生薬メーカーを通じて入手した何首烏, 白首烏および異葉牛皮消(耳葉牛皮消)について、高性能薄層クロマトグラフィー(HPTLC)による成分分析を行った。また、生薬試料よりDNAを抽出し、核rDNAのInternal transcribed spacer region(以下ITS領域)、葉緑体DNA *trnL-trnF* intergenic spacer(*trnL-trnF*領域)、葉緑体DNA *trnH-psbA* intergenic spacer region(*trnH-psbA*領域)をPCR増幅して塩基配列解析を行い、これら配列について、BLAST相同性検索により基原種を推定した。白首烏の基原植物を公に定義しているのは韓国のみである。中国の薬局方である中国薬典には白首烏, 異葉牛皮消ともに中国薬典への掲載はないが、中国で扱われる生薬を記載している中薬大辞典には両生薬に関する記述がある。これによると、白首烏[bai-shou-wu]の基原植物は*C. auriculatum* Royle ex Wightとされており、韓国で白首烏の基原植物とされる*C. wilfordii*の根は隔山消[ge-shan-xiao]と記されていた。さらに、白首烏の別名として隔山消が、隔山消の別名として白首烏が挙げられており、両生薬の区別が曖昧であることが推察されたうえ、どちらかといえば*C. auriculatum*の根が白首烏として認識されているように思われた。中国から報告された白首烏を題材とした科学論文でも、*C. auriculatum*と*C. wilfordii*の両方がbai-shou-wu(白首烏)の基原として記述されていた。本研究で用いた検体はすべて中国産であったため、白首烏として購入したほとんどの生薬でその基原種が異葉牛皮消のものと入れ替わるという現象が起こったと考えられる。今後、韓国産の白首烏や

異葉牛皮消の遺伝子についても検討するべきであろう。

また、無承認無許可医薬品の調査・分析に関する研究「*Cynanchum* 属および *Polygonum* 属植物に由来する『何首烏』の組織形態学的研究 (1)」として、中国と韓国市場で流通していた『白首烏』、及び白首烏と同様イケマ (*Cynanchum*) 属植物の塊根由来と考えられた『耳葉牛皮消(耳叶牛皮消)』の塊根相当部分について検討した。同時に『何首烏』試料についても検討した。組織形態の観察は、主として横切片を作成して行った。包埋した切片は光学顕微鏡下にて観察した。

さらに、無承認無許可医薬品の調査・分析に関する研究「*Cassia* 属植物ハネセンナ及びセンナの鑑別に関する研究」として、ハネセンナ (*Cassia alata*) 及びセンナ (*Cassia acutifolia* 及び *Cassia angustifolia*) について、国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所 薬用植物資源センター 種子島研究部より供与された栽培品の植物体の一部(花、植物体上部の主茎と葉、植物体中部の主茎と側枝および側枝の葉、植物体下部の主茎)を使用した。また、ハネセンナ *C. alata* を主原料とする旨表示のあるティーバッグ並びにタブレットの市販製品各 1 製品を入手し使用した。栽培品は、数か所の側枝から得た小葉を用い、その中央部の上面及び下面の表皮をピンセットで剥離して試料とし、鏡検した。一方、市販製品は表皮のみを剥離することが困難であったため、乳棒と乳鉢を用いて粉末を作成して鏡検した。

また、無承認無許可医薬品の調査・分析に関する研究「3次元蛍光スペクトルを用いた *Pueraria mirifica* 含有健康食品の品質評価について」では *Pueraria mirifica* 含有表示健康食品として従前の研究で遺伝子解析を行った製品、及び新たに購入した市場に流通する製品、及び参照試料として粉カッコン、カッコン、各種デンプンを入手して検討した。各試料粉末に

メタノールを加え、振とう抽出後、遠心して、上清をとり、これを試料溶液とし、3次元蛍光分光蛍光スペクトル(蛍光指紋)を測定した。さらに、得られた3次元蛍光スペクトルのデータの中から、励起波長未満の蛍光波長、励起波長と等しい蛍光波長、励起波長+2, 4, 6, 8 及び 10 nm の蛍光波長、そして励起波長 200, 210, 220 nm に対する蛍光波長を除いた部分を用いてデータマトリクスを作成し、多変量解析ソフトウェア SIMCA-14 (インフォコム) により、主成分分析を行った。また、試料粉末に、酢酸エチルとエチルパラベンを加えて超音抽出後、上清を回収し、LC-MS 分析に供した。得られたクロマトグラムから、PM に特徴的な成分である Kuwakhurin ($[M-H]^-$ $m/z=367$) のピーク面積値を、内部標準物質として加えたエチルパラベン ($[M-H]^-$ $m/z=165$) のピーク面積値で標準化した数値を求めて、主成分得点との相関を調べた。

さらに、無承認無許可医薬品の調査・分析に関する研究「健康食品中から見出された新規 ED 治療薬類縁体の文献調査について」として、Google Scholar を用い、"sildenafil" / "vardenafil" / "tadalafil" と "dietary supplement" でコンビネーション検索し、2015 年以降の報告を抽出した。また、国立医薬品食品衛生研究所安全情報部が発信する「食品安全情報」における Rapid Alert System for Food and Feed (RASFF) についても、2015 年以降のものを確認した。

また、無承認無許可医薬品の調査・分析に関する研究「*N*-Cyclopentyl nortadalafil 及び dipropylaminopretadalafil の LC-PDA-MS 分析について」として、標準品をメタノールに溶解し、LC-PDA-MS 分析に供した。

さらに、タイ王国で採集されていたカーラウエーク (*A. siamensis*) の葉を粉碎し、メタノールで抽出し、濃縮残渣を水に懸濁して、EtOAc で分配して EtOAc 可溶画分と水可溶画分を得た。

B-3 量的概念に基づく判定基準に関する検討

ゲニポシド及びクチナシ色素について、食品添加物公定書第8版、医薬部外品原料規格2006の他に、American Herbal Products Association's Botanical Safety Handbook、Natural sources of flavourings及びその他の文献情報を調査した。

B-4 専医リスト及び非医リストの植物基原等の見直し

無承認無許可医薬品の調査・分析に関する研究「専医リスト及び非医リストの植物基原等の見直しに関する研究」として、平成28年10月12日薬生発1012第1号、厚生労働省医薬・生活衛生局長通知「無承認無許可医薬品の指導取締りについて」の別添として例示されている「専ら医薬品リスト」と「非医薬品リスト」について、原材料の基原や使用部位、名称、別名等の項目を中心にチェックを行った。また、平成13年3月27日付の「専ら医薬品リスト」発出時の主要メンバーである佐竹元吉博士（元国立医薬品食品衛生研究所生薬部長）が監修した「学名でひく食薬区分リスト」及びそれに付随して情報提供されたコメント集を参考として検討した。

別名については、インターネット上の製品名及び Botanical Safety Handbook (BSH) 2nd Ed. に記載の英名、別名を参照した。

要検討品目の含有成分の簡易検索は、KNAPsAc (http://kanaya.naist.jp/knapsack_jsp/top.html) を用いて行った。

(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. 食薬区分判定の申請を受けた成分本質に関する検討

アドニス属花卉の色素抽出物での照会であったが、これは定義が難しく、従来どおり植物と部位での判断をするなら、強心配糖体を確実に含むため、明確に専ら医と考えられた。さらに、属で定義するのではなく、種まで、実際に使う植物を細かく定義することが重要であるものと考察した。

コイケマ（ガガイモ科）の根は、アイヌの神聖な植物イケマ（毒草）の同属植物である。イケマの根と同様に、本植物でも、様々なアルカロイド（ステロイダルアルカロイドや、ジアミノアセトフェノン等）が入っており、これらアルカロイドそのものの毒性実験のデータはないものの、同属（カモメツル属）の *Cynanchum otophyllum* Schneid. の extract（青洋参、大耳白薇）では、経口、ほ乳類でLD50が278mg/kgと劇薬基準のデータがRTECSで報告されている。また、*C. defoliascens* でも、マウス ip で、147mg/kgと劇薬基準にかなり近い値と報告されているため、この植物は、専ら医薬品の2の第一項に触れる可能性が存在するものと考えられた。

冬虫夏草は、食経験と、含有成分、毒性試験のデータから非医と考察された。従って、現行の部位等の記述をどう変更すべきかが重要と考えられる。

Sideritis scardica は、照会された学名が間違っており、学名は、*Sideritis scardica* でありであり、正しい学名で対応した。その結果、RTECS, BSH, ComEともに、情報がなく、RTECSの同族植物においても、問題となる活性は記載されていないことが判明した。さらにCAの検索の結果、含有成分は、モノテルペン類、トリテルペン類、フェノリクス等であり、食経験とシソ科ということも考慮して、非医と考察された。

ナガミノアマナズナは、RTECSに記載がなく、学名の *Camelina sativa* でCAを検索すると650件以上ヒット、alkaloidで絞ると、4件ヒット、*Phytochemistry* 67(18), 2050-2057

(2006) の「Brassicaceae contain nortropine alkaloids」では、ナス科だけでなく、アブラナ科でも、ノルトロパンアルカロイドが検出されることが報告され、*C. sativa* の開花期の葉から、calystegine 類が検出されることが判明した。さらに、calystegine そのものを RTECS で検索すると、calystegine B3 がラット、経口で TDLO が 16.8mg/kg (U30 : 栄養と総代謝, 生化学的変化) と出力され、本物質の存在で、何らかの毒性が出る可能性が考えられた。一方, seed では、アルカロイドが検出されるという論文はないことが明らかとなった。対象部位は、種子から搾油した種子油とすると、特に、alkaloid の存在は問題とならず、カナダ保健省も、毒性について考察しているものは、タンパク質とグルコシノレートだけで、これらの危険性は、非常に小さいと報告していること、さらに食経験と急性毒性試験結果を合わせて、非医と考察された。

ムラサキムカシヨモギ, *Vernonia cinerea* で RTECS を検索すると 5 件ヒット、全草、メタノールエキスで経口、ラットで、炎症作用 (Y Y55) に対して TDLO が 250mg/kg とかなり強い作用があることが判明した。成分的には、トリテルペン、フラボノイド、精油分ではモノテルペノイド、セスキテルペノイドと、キク科の典型的なパターンであるが、CA で本種のアルカロイドについても、5 件ヒットし、ピロリチジンアルカロイドの存在が確認 (Research Journal of Phytochemistry (2012), 6(3), 75-83) された。コンフリーでは、ピロリチジンアルカロイドの存在で、食品衛生法上で、喫食が禁止となっていることを考えると、食薬 WG での議論が重要であるものと考察した。

カジメは、RTECS で 3 件ヒット、特に気になる毒性の記載はなく、論文検索からも、NOAEL が 2g/KgBW/日であり、安全度が高いことが判明した。また、単離化合物も、ポリフェノール類であり、特に問題があるものは存在しなかった。従って、これらの情報に、味噌汁等に入れて食

べるという食経験と併せて、非医と考察した。プラズマローゲン (Plasmalogen) は、定義すると、1-0-alk-1'-enyl 2-acyl glycerol phospholipids and glycolipids, となるが、照会対象は、食鳥肉に含まれているプラズマローゲンを濃縮して (エタノール, 高温抽出) 得られたものであることから、名称は、少なくとも食鳥肉由来プラズマローゲンすべきと考えられた。他方、食薬区分としては、食鳥肉由来であること (食経験) と、過剰摂取をさせたヒトでの安全性試験の結果から、問題なく非医と考察した。

これらの情報は、平成 28 年 2 月 6 日に開催された食薬 WG における基礎資料となった。

C-2. 食薬区分のグレーゾーンに位置する植物体及び化合物に関する検討

「C 型肝炎治療薬ハーボニー配合錠の偽造品に関する成分分析」では、各検体の外観及び形状等から、ハーボニー配合錠あるいはソバルディ錠 400 mg と推測される検体 (橙色及び黄色の錠剤)、及びハーボニー配合錠あるいはソバルディ錠 400 mg とは異なる検体 (黄色及び紫色の錠剤) があつた。前者については、LC-PDA-MS 分析及び ¹H-、¹³C-NMR を測定し、ソバルディ錠とソホスブル標準品とのスペクトルの一致をもって化合物を同定した。後者のうち黄色の錠剤については、GC-MS 及び LC-PDA-MS 分析により、各種ビタミン成分が検出された。さらに、国内メーカー X 社のビタミンサプリメントについて、その形状、サイズ、色味などが酷似し、また、GC-MS 及び LC-MS 分析において、分析スペクトルもほぼ一致したことから、橙色錠剤はほぼこのビタミンサプリメントそのものであると推定した。一方、紫色の錠剤については、粉碎時に生薬あるいはハーブ特有のにおいを発したことから、植物粉末などが配合されている可能性が考えられた。そこで、GC-MS 分析及び LC-PDA-MS 分析を行った結果、エフェドリン、プソイドエフェドリン (マオウ成分) 等の生薬

成分が検出された。最終的には、国内 A 社の製造販売する小青竜湯エキス錠と外観、サイズ、粉末の性状及び成分組成が酷似することから、添加物、不純物プロファイル、製剤学的特性、等の同等性は検証していないものの、A 社製の小青竜湯エキス錠剤である可能性が極めて高いものと推定された。

「日本国外で流通する何首烏及び関連生薬の基原種調査」では、何首烏及び類似生薬計 19 検体について HPTLC 分析を行った結果、何首烏とラベルされている検体の分離パターンは白首烏や異葉牛皮消とされる検体の分離パターンと明らかに区別された。一方、白首烏または異葉牛皮消とされる検体では、2 種類の分離パターンが見られ、入手した生薬試料の中に、生薬のラベルと中身が異なるものが存在する可能性が示唆された。そこで、これら 19 検体について遺伝子配列から基原種の推定を試みた。ITS 領域、psbA-trnH 領域及び trnL 領域の塩基配列解析の結果、生薬購入時に何首烏とラベルされている検体はすべて、何首烏の基原植物である *P. multiflorum* と最も高い配列相同性を示した。一方、白首烏及び異葉牛皮消とされている検体の遺伝子配列解析では 2 つのグループに分かれ、このグループはそれぞれ HPTLC での 2 種類の分離パターンと完全に一致し、一方は *C. auriculatum* であると推定され、他方は *C. wilfordii* でも *C. auriculatum* でもない *Cynanchum* 属植物由来である可能性が考えられた。

「*Cynanchum* 属および *Polygonum* 属植物に由来する『何首烏』の組織形態学的研究(1)」では、各市場品における組織形態の比較検討を行い、*Cynanchum* 属植物の根の一般的形態、及び、*C. auriculatum*、*C. wilfordii*、及び *C. bungei* の根に由来する生薬の特徴を明らかにし、さらには、*Polygonum multiflorum* の根の一般的形態についても観察した。その結果、『白首烏』と『何首烏』類生薬の組織形態学的な検討した

結果、『白首烏』の基原はいずれもイケマ属植物の肥大根、『何首烏』の基原のほとんどはツルドクダミの塊根を、それぞれ用いていた。なお生薬の一部には周皮を剥いだものや、スライスにより片となったものも認められた。さらに、『白首烏』類生薬の横切片を観察したところ、ガガイモ科に特有な乳管が常見されるタイプと、ほとんど認められないタイプとに分かれた。『白首烏』類生薬は、中国では毒性生薬や香料生薬ではなく、一般的な生薬として市場に出回っている。本生薬は韓国の生薬市場では比較的一般性のある生薬であったものの、一部の問屋では *Cynanchum* 属植物由来の『何首烏』が販売されており、タデ科 (*Polygonaceae*) タデ (*Polygonum*) 属植物塊根由来の『何首烏』との混同が懸念された。

「*Cassia* 属植物ハネセンナ及びセンナの鑑別に関する研究」では、栽培品のハネセンナ *C. alata* の葉の形態について、センナ及び *C. corymbosa* など他の *Cassia* 属植物との鑑別の指標とされている乳頭状突起を鏡検したところ、ハネセンナの葉の下面表皮にのみ認められる特徴で、葉の上面の表皮には認められなかった。その一方で *C. alata* の上面表皮の組織中には、センナ (*C. acutifolia* 及び *C. angustifolia*) と形、大きさ共によく似た細胞が出現することが明らかとなった。次に、市販キャンドルブッシュ製品の組織片を観察したところ、ハネセンナの特徴である乳頭状突起及び先の尖った毛が見られた。

「3次元蛍光スペクトルを用いた *Pueraria mirifica* (PM) 含有健康食品の品質評価について」では、各検体よりメタノールエキスを調製し、3次元蛍光スペクトルを測定した。健康食品製品群のうち、PM を含有する検体については、共通する 3 つのピーク波長が観察された。参照試料として測定した粉カッコン (*Pueraria montana* var. *thomsonii*)、カッコン (*Pueraria montana* var. *lobata*)、デンプンについても、それぞれ特徴的なピーク波長が

観察された。カッコン 4 検体, デンプン 4 検体, PM 含有品 Pu-14, PM 非含有品 Pu-17 の 10 検体のデータを除外したデータマトリクスを新たに作成して, 主成分分析を行った。その結果, 第一主成分と第二主成分により全データの約 98%を表現することができた。PM 含有表示健康食品及び参照試料の 3 次元蛍光スペクトルデータを主成分分析した結果, 短波長域の蛍光が出力できたことにより, 健康食品群と「専ら医薬品」であるカッコンが明瞭に区別された。遺伝子解析の結果, PM の含有が確認された 6 検体のうち, 1 つは, 他の検体と異なる 3 次元蛍光スペクトルを示し, 主成分分析においても, 他の検体とは離れた位置にプロットされ, これは, PM 以外の鑑別種不明の成分の混入の影響によるものと推察された。また, 偽品の 7 検体のうち, 1 つは他の 6 検体とは異なる 3 次元蛍光スペクトルを示し, 主成分分析においても, 他の偽品検体とは離れた位置にプロットされた。これは先行研究により明らかとなっている基原種としてのクズイモの成分が示す蛍光が, 他に比べてその強度が大きいためであると推察された。デンプン 4 検体はほとんど蛍光を示さず, 主成分分析でも得点がほぼないため原点付近に分布して, 他の検体とは明瞭に区別された。この主成分分析では, カッコンの分離に大きく寄与している成分が全体に与える影響が大きいため, これらの検体のデータを除くことで, PM に特徴的な成分がより発見し易くなるのではないかと考え, 新たにデータマトリクスを作成した。その結果, 第一主成分のみで全データのほとんどを表現できることが明らかとなった。

「健康食品中から見出された新規 ED 治療薬類縁体の文献調査について」では, 2015 年以降に新規に報告された ED 治療薬類縁体は, 10 化合物であり, その内訳は, sildenafil タイプが, 1 種, 残りの 9 種は, tadalafil タイプであり, vardenafil タイプのものは, 認められなかった。国別では, 韓国が 5 化合物,

台湾が 3 化合物, 米国が 2 化合物, シンガポールが 1 化合物であった。一方, RASFF に報告があった化合物は, 9 化合物であり, このうち, 8 化合物は, sildenafil タイプ, 残りは, tadalafil であり, これらはいずれも既に論文報告されているものであった。

「*N*-Cyclopentyl nortadalafil 及び dipropylaminopretadalafil の LC-PDA-MS 分析について」では, 海外の健康食品市場に流通する製品から, 検出事例が報告された *N*-Cyclopentyl nortadalafil 及び dipropylaminopretadalafil について, その標準溶液を LC-PDA-MS 分析した結果, ウデナフィルの分析方法として厚生労働省通知された分析条件において, 担体に十分に保持され, 分析が可能であることが確認された。本分析法の有用性を確認するために, ED 治療薬及びその類縁体が含まれていることが既知の健康食品製品から調製した試料溶液に, 各化合物の標準溶液を一定量, 添加し, 同様に分析を行ったところ, いずれの成分も良好な分離を示し, それぞれの化合物の同定が可能であった。

「健康食品と称して販売される無承認無許可医薬品の調査・分析・有害性予測と監視に関する研究」では, 活性を指標にシリカ ゲル, ODS, HPLC などの各種カラムクロマトグラフィーにより分離精製を行い, 新規カロラン型セスキテルペン 1 種を含む 15 種の化合物を単離し, 化学構造の決定を行った。単離した化合物について A549 細胞毒性活性試験を行ったところ, フラボノイドのルテオリンの活性が最も強かった。

C-3 量的概念に基づく判定基準に関する検討

「量的概念を含む専ら医薬品の規制に関する研究」では, ゲニポシドに関する情報として, Botanical Safety Handbook では, Class I (適切な使用法であれば安全に利用可能)に区分され, また, Natural Sources of Flavours の補遺にも毒性学的な懸念は示されていなかった。また, 文献情報として, いくつかゲニポシ

ドの毒性試験結果を見出したが、いずれも強い毒性を示すものではなかった。さらに、ゲニポシドを含むクチナシに関する情報として、食品添加物公定書第8版にクチナシ黄色素が収載され、純度試験として、geniposideの含量が0.5%以下(色価100換算)に設定されていることが分かった。ただし、これは安全面での規定ではなく、被添加食品中のタンパクとgeniposideが反応して青系の色素を生成するため、黄色素としての品質面を考慮した数値と思われた。一方、医薬部外品原料規格2006には、クチナシエキス、クチナシ青液、クチナシ黄が収載されているが、ゲニポシド含量に関する規格は無かった。

クチナシ黄色素の情報については、単回投与試験、12週間の反復投与試験、95週間の発がん性試験においても、強い毒性を示すデータは認められなかった。

C-4 専医リスト及び非医リストの植物基原等の見直し

「専医リスト及び非医リストの植物基原等の見直しに関する研究」では、アントラキノンの一つであるemodinは、食薬区分WGにおいて、劇薬相当として扱われているが、これは腹腔投与による急性毒性試験のLD₅₀値に基づくものであり、同じ論文において、経口投与では、急性毒性が認められておらず、食薬区分の判断において、emodinを劇薬相当とすることの科学的合理性はないため、emodinの含有を理由に専ら医薬品と判断しているものについては、見直しを行うべきと思われた。ただし、ダイオウ、カシウなど、emodin含有植物の多くは、医薬品としての使用実態を有するものが多いことから、実際に非医リストに移されるものは、多くないと思われた。「非医薬品リスト」については、昨年度の報告の通り、1) 名称と他名等の不整合、2) 植物和名と生薬名や通称名で重複して記載、3) 使用部位の誤り、4) 誤記が多数存在するため、これらについて整理を行うとともに、

即時に「専ら医薬品リスト」へ移行すべき品目、移行を検討すべき品目等、要検討品目を抽出した。「専ら医薬品リスト」へ移行する品目として、コンフリー、セイヨウアカネの2品目、移行を検討すべき品目として、クジチョウ、キョウチクトウなど、11品目、基原の混乱や各項目が示す植物の範囲が不明瞭なものとして、ガウクルアやヤナギなど、9品目が抽出された。「専ら医薬品リスト」への移行を検討すべき品目について、KNApSAcにより、成分情報を簡易検索した結果、キョウチクトウ、クジチョウは、危険性が特に高いと思われた。BSHの記載は、クジチョウについて、同属植物(*Corydalis yanhusuo*)が、class 2b、イボツツラフジ、ヤナギ属、ヒメツルニチニチソウ、ワイルドカナダレタスについて、そのものあるいは同属植物が、class 1とされていた。基原の混乱が危惧される品目のうち、ガウクルアは、小松らにより整理がなされていることから、それに従い項目を整理すべきと考えられた。

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。

ハーボニーの偽薬に関して、今回の偽造品は、

7 検体中 6 検体がハーボニー配合錠の正規品と明らかに形状の異なる製品で偽造されていたため、患者でも容易に判別できるケースであった。しかし、本製品は極めて高額な医薬品であるため、既存の強壯用や痩身用偽造品と同様に、外観も似せた偽造品が新たに流通する可能性も危惧され、今後も引き続き注意が必要である。なお、本結果については、平成 29 年 2 月 1 日付の厚生労働省報道発表資料：C 型肝炎治療薬「ハーボニー®配合錠」の偽造品について（第 4 報）として報告されている。さらに、本事案を踏まえ、医療用医薬品の適正な流通を確保するため、卸売販売業者及び薬局に対する注意喚起を行うとともに、監視指導を強化することが、厚生労働省より平成 29 年 2 月 16 日付で通知された。

何首烏及び関連生薬の基原種に関して、何首烏として流通する生薬については、本研究で調査した限りでは正しい基原植物が用いられていた。何首烏の基原植物として定められているものは日中韓で一致していることもあり、何首烏として扱われているものの中に日本で医薬品としては認められていない白首烏や異葉牛皮消が混入する可能性は低いと思われた。一方、中国で流通している白首烏と異葉牛皮消の基原植物は、韓国で定められているものと異なることが明らかとなった。この一因として、中国と韓国とで白首烏の基原植物とされる種が一致していないことが挙げられる。そのため、輸入先が中国か韓国かによって基原植物が異なる可能性が高く、同じ「白首烏」を入手したつもりでもその品質が大きく異なる危険性が示唆された。日本での流通実績がほとんどなく定義の曖昧な原料を健康食品等で使用する場合、異物同名が存在しないかなどを見極める必要がある。

何首烏の組織形態学研究において、今回、分子生物学的に明らかにした基原種を根拠として、組織形態による試料検討時に各種毎のリファレンスとして取り扱った。その結果、分子生

物学的手法によって得られた同定結果と同様な種間差が認められた。このような基原種同定法は、比較植物が入手しにくい基原種の研究に一定の可能性を開くと考えられ、分子生物学的手法と並行した組織形態学的研究に一定の価値を見出しえたと言える。

タイ産生薬である *Pueraria mirifica* (PM) の含有が表示されている健康食品に対する、3 次元蛍光スペクトルを用いた品質評価法において、正しく PM を含有する製品とそれ以外の偽品及び「専ら医薬品」に分類される同属植物、カッコトを区別可能であった。

ハネセンナ及びセンナの鑑別に関して、鏡検によりハネセンナ及びセンナについて各部位の特徴を把握することにより、両者の鑑別のための基準の作成を試みた。その結果、製品中にハネセンナ *C. alata* が使用されていることは、下面表皮の乳頭状突起を検出することで容易に鑑別できるが、同時にセンナが混入しているような場合、現段階で明らかにされている組織の特徴だけでは、ハネセンナとセンナを鑑別する明確な判断基準がないことが明らかとなった。今後さらに詳細な検討を重ね、鑑別の指標となる特徴を見出す必要があるという結論を得た。

新規 ED 治療薬類縁体の調査において、検索エンジンを用い、2015 年以降に健康食品中からの単離が報告された ED 治療薬類縁体を調査したところ、4 カ国から、計 10 化合物が報告されており、その内、9 化合物は、tadalafil の類縁体であった。

強壯用健康食品への添加が危惧される ED 治療薬アナログの内、*N*-cyclopentylnortadalafil 及び dipropylaminopretadalafil への対応に備え、両化合物の標準品を購入し、各種機器分析データ及び分析法をまとめた。

バンレイシ科植物であるトゲバンレイシ (*Annona muricata*) の果実において、時として Parkinson 病的症状を呈することが報告されてい

るため、成分研究を行ったところ、新規カロラン型セスキテルペン 1 種を含む 15 種の化合物が単離された。

昨年度の検討において、具体的に名が挙げられた天然化合物のうち、ゲニポシドについて毒性情報等を調査したが、ゲニポシドの毒性については情報が十分ではなかった。さらに、食品添加物としてのクチナシ黄色素については、特に強い毒性を示す情報は報告されていなかった。現状では、ゲニポシドに量的規制を設定するための科学的根拠は乏しい状況と思われた。

食薬区分リストの見直しにおいては、主に非医リストについて、見直し対象品目の抽出を行った。また、それぞれの対象品目の処理について、今後の作業の方向づけを行うとともに、成分情報の取得を行った。

E. 研究発表

論文発表等

- 1) Tokumoto, H., Shimomura, H., Hakamatsuka, T., Ozeki, Y. and Goda, Y.: Detection of *Nicotiana tabacum* leaf contamination in pharmaceutical products. *Biol. Pharm. Bull.*, **39**, 1263-1272 (2016).
- 2) 合田幸広: 機能性表示食品制度の行方-関与成分検討会を振り返る, *I.Bヘルスケア* **40**(12), 8 (2016).

学会発表等

- 1) 合田幸広, 健康食品の新しい機能性表示と品質に関する課題, 健康機能表示食品開発検討会, 東京 (2016.5).
- 2) 合田幸広, 機能性表示食品の品質に関する課題, 農水省食品安全に係る科学セミナー, 東京 (2016.9).
- 3) 合田幸広, 機能性表示食品制度, 進化への課題, 緊迫討論機能性表示食品全員集合祭, 東京 (2016.9).
- 4) 合田幸広, 食薬区分と生薬, 東京農工大学工学部生命工学科講義, 東京 (2016.12).

- 5) 内山奈穂子, 鎌倉浩之, 政田さやか, 辻本恭, 細江潤子, 丸山卓郎, 合田幸広, 袴塚高志; C型肝炎治療薬ハーボニー配合錠の偽造品に関する成分分析, 日本法中毒学会第36年会 (2017年7月発表予定)
- 6) 佐藤(増本)直子, 内倉崇, 杉脇秀美, 好村守生, 政田さやか, 内山奈穂子, 丸山卓郎, 天倉吉章, 袴塚高志: 国外で流通する何首烏及び関連生薬の基原種について. 日本生薬学会第63回年会 (2016.9)
- 7) 吉田和範, 篠田量太, 赤坂優駿, 佐藤直子, 内山奈穂子, 丸山卓郎, 袴塚高志, 『白首烏』の生薬学的研究, 日本薬学会第137年会, 仙台(2017.3).
- 8) 赤坂優駿, 篠田量太, 吉田和範, 佐藤直子, 内山奈穂子, 丸山卓郎, 袴塚高志, 『白首烏』の生薬学的研究(2)~『何首烏』との比較について, 日本薬学会第137年会, 仙台(2017.3).
- 9) 後藤佑斗, 佐藤直子, 河村麻衣子, 花尻瑠理, 袴塚高志, 丸山卓郎, 3次元蛍光スペクトルデータの多変量解析による *P. mirifica* 含有健康食品の品質評価法の検討, 日本生薬学会第63回年会, 2016年9月, 富山.
- 10) 袴塚高志, 局方生薬に関する最近の話題と食薬区分について, 第32回 生薬に関する懇談会, 2016年12月, 東京.

新聞報道等

- 1) 袴塚高志, 生薬・漢方関連の最近の話題(2), 薬事日報, 11824, 4 (2016)

F. 知的財産権の出願・登録状況

なし

