

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、依頼のあった植物由来1品目、動物由来2品目及び化学的等2品目の本質について文献調査等を行った。その結果、天然物ではゴミシを除き非医薬品成分であるものと考えられた。ゴミシは、含有成分として、gomisin A 及び schizandrin を天然物としては高含量で含んでおり、これらの成分は、中枢神経作用も予想される強い薬理活性を持つことから、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。デスカルボンシルデナフィルは、PDE5の活性発現部に結合し、また実際に阻害活性を持つことから、専ら医薬品に指定すべき成分本質と判断されるべきと考察した。

また、国内及びアメリカの市場で流通するカツアバ含有食品に含まれる基原種の推定を目的に、核 rDNA の ITS 領域の塩基配列解析を行ったところ、多くの検体で複数の遺伝子配列が確認され、判別が困難であった。*Erythroxylum* 属または *Trichilia* 属に特異的な配列をもとに設計したプライマーを用いて、同領域の塩基配列解析を行った結果、アメリカ市場品 7 検体中 6 検体で両方の属と推定される塩基配列が見出され、両者はともにカツアバとして、区別なく用いられている可能性があげられた。一方、国内市場品 6 検体については、これらの属と推定される塩基配列は認められなかった。

さらに、韓国で何首鳥の代わりに使用されてきた白首鳥について、これと形態のよく似た異葉牛皮消の誤用が近年問題となっていることから、韓国市場で流通する白首鳥等を収集し、その基原種を成分と遺伝子の両面から調べ実態を調査し、昨年度実施した中国市場流通の製品と比較検討した。生薬購入時に何首鳥とラベルされていた検体のうち、中国市場品はすべて生薬名から予想される基原種と遺伝子から推定される基原種が一致したが、韓国市場では *C. auriculatum*（異葉牛皮消の基原種）由来のものが何首鳥として取引されていた。また、ひとつのロットに *C. wilfordii*（白首鳥の基原種）と *C. auriculatum* 由来のものが混在している事例、上記2種いずれでもない *Cynanchum* 属由来のものが含まれている事例が確認された。

さらに、沖縄に産するカキノキ科植物であるリュウキュウガキ (*Diospyros maritima*) は沖縄本島から先島諸島にわたって自生しており、その果実は毒とされているが、時として、「柿」という名称から、誤食の可能性もあるため、危害を及ぼすであろう成分の検討を行った。その結果、3種のカウレン誘導体といくつかのフラボンの配糖体を単離した。ただし、危害要因成分と予測していたナフトキノン誘導体の単離には至らなかった。

さらに、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、*N*-Phenylpropenyltadalafil への対応に備え、同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。

平成 12 年より食薬区分の判断基準から錠剤、カプセル剤が事実上除かれたことを受けて、植物素材の濃縮エキス由来の錠剤、カプセル剤が、健康食品として流通することにより、過剰摂取に起因すると思われる健康被害事例が認められている。このような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、本研究事業では、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、食薬区分の判断に量的概念を加えた規制のあり方の検討として、ゲニポシド、ゲニピン、センノシドについて、毒性、既存の関連品目の規制値、副作用情報、有害事象報告を調査し、ゲニポシド、ゲニピンについて、薬用量を基準とした改定案をまとめた。

さらに、センノシドにおける量的概念を加えた規制に関する検討の一環として、センナ茎およびハネセンナ（キャンドルブッシュ、ゴールデンキャンドル）を含む製品中のセンノシドの検出・定量を目的とし UPLC-MS を用いた分析法の検討を行った。日局センナと国産ハネセンナ葉を試料として既報の条件を参考に分析を行ったところ、センノシド B のピークに近い保持時間を持つピークが重なっており、分離が不十分であったため、移動相及びグラジエント条件の検討を行い、センノシド B を単独のピークとして検出する条件を見出した。また、得られた LC-MS データを用いてセンナおよびハネセンナの判別分析を行ったところ、Vicenin-II がセンナ特有の指標成分と成り得る可能性が示された。

昨年度に引き続き、非医リスト中の全品目について、基原植物の和名、学名の調査を行い、その結果に基づき、名称変更、同一植物に由来する複数品目の統合、同一項目に包含されている複数植物の分離作業を行い、暫定の改定リスト案をまとめた。名称変更品目は、148 品目、統合品目は、31 品目、分離品目は、6 品目であった。

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
内山 奈穂子 国立医薬品食品衛生研究所
生薬部第二室長
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、通常の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（専医リスト）」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（非医リスト）」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。

「「専ら医薬品」の調査に関する研究」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、医薬生活衛生局監視指導・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。

「「カツアバの基原植物に関する研究」は、カツアバの基原植物は *Erythroxylum catuaba* とされているが、*Trichilia catigua* を基原植物とする場合もあり、これらが混同されている可能性もあり、また、*Erythroxylum* 属にはコカノキ (*E. coca*) をはじめとして、アルカロイドを含有する種が存在しており、これらがカツアバとして製品中に入っていた場合、摂取した人が健康被害を起こす恐れがあることから、国内及びアメリカの市場で流通するカツアバ含有食品の塩基配列解析を行い、基原植物の同定

を行うことにより、カツアバ製品の有害性予測を行うこととしたものである。

「「日本国外で流通する何首烏及び関連生薬の基原種調査」は、近年、白首烏配合の健康食品が主に更年期障害を改善する目的で、韓国国内で多く流通し、2015年4月、食品医薬品安全処 (KFDA) が韓国市場に流通する白首烏配合製品を調査した結果、65%の製品に白首烏と形態のよく似た異葉牛皮消が違法に使用されていることが明らかとなったことを受け、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の健康食品が流通する可能性は高く、それに伴い白首烏の流通が盛んになれば何首烏と誤用される危険性も高まるため、日本国外で何首烏、白首烏、異葉牛皮消として流通する生薬の基原植物種について、成分と遺伝子の両面から実態を調査したものである。昨年度までの研究で、中国で何首烏、白首烏、異葉牛皮消として流通する生薬の基原種調査を行い、中国で流通している白首烏と異葉牛皮消の基原種が韓国で定められているものと異なることを明らかにしたが、本年度は、韓国市場で流通する白首烏等を収集し、その基原種を成分と遺伝子の両面から調べ実態を調査した。

「「沖縄に産するカキノキ科植物であるリュウキュウガキ (*Diospyros maritima*) の成分研究」は、沖縄に産するリュウキュウガキの果実は毒とされているが、時として、「柿」という名称から、誤食の可能性もあるため、毒性を示す成分の検討を行ったものである。

「「N-Phenylpropenyltadalafil の LC-PDA-MS 分析について」は、近年では、国内の市場品から新規の ED 治療薬類縁体の同定は報告されていないが、海外では、依然、様々な新規化合物が報告されており、また、最近では、健康食品に混入されるだけでなく、正規品を装った偽造品による健康被害も発生していることから、海外において新規に流通事例が報告された化

合物群を含有する健康食品が流通した場合に備え、それらの内、*N*-Phenylpropenyltdalafil の標準品を入手し、各種機器分析データ及び LC-PDA-MS 分析法をまとめたものである。

「量的概念を含む専ら医薬品の規制に関する研究」では、平成 12 年より食薬区分の判断基準から錠剤、カプセル剤が事実上除かれたことを受けて、植物素材の濃縮エキス由来の錠剤、カプセル剤が、健康食品として流通することにより、過剰摂取に起因すると思われる健康被害事例が認められていることを受けて、食薬区分の判断基準に、含有成分の量的な概念を加えた規制の必要性が指摘されており、毒性情報、規制の際に考慮すべき他の公定規格など、及び医薬品としての副作用情報の調査を行った上で、ゲニポシド、ゲニピンについては、薬用量を基準とした規制案をまとめた。

「LC-MS を用いた Cassia 属ハネセンナおよびセンナの分析に関する研究」では、センノシドにおける量的概念を加えた規制に関する検討の一環として、センノシドを含むハネセンナ（キャンドルブッシュ）及びセンナを対象として、LC-MS を用いたセンノシドおよびその類縁化合物の定量分析を目的とした条件検討を行った。

「非医リストの植物基原等の見直しに関する研究」は、専医リストについては、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」（平成 15 年～平成 17 年度）において見直しが行われているが、非医リストについては、長く見直しがなされていないことを受けて、非医リスト見直しの一環として、基原植物の学名、和名を調査し、同一植物素材に由来するにも関わらず、生薬名と植物名などで、別項目として扱われている品目や別植物でありながら、同一項目にまとめられている品目について、整理を行ったものである。

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

「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（17 局）
- 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 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

「カツアバの基原植物に関する研究」として、国内及びアメリカの市場で流通するカツアバ含有食品について分析を行った。塩基配列解析においては、粉末及びカプセルのものはそのまま使用し、葉を刻んだ状態のものは、ミキサーにより粉碎してから使用した。これらの粉末より、自動核酸抽出装置あるいは DNeasy Plant Mini Kit を用いて、genomic DNA を抽出、精製した。このものを鋳型とし、植物の核 rDNA 領域に保存性の高い配列に設計されたプライマーを用いて PCR を行うことにより、目的とする核 rDNA ITS 領域を含む DNA 断片を増幅した。得られた PCR 産物を Min Elute PCR Purification Kit により精製した後、ダイレクトシーケンスにより塩基配列を決定した。得られた塩基配列の多重配列解析は、GENETYX の Multiple Alignment により行った。

また、「日本国外で流通する何首鳥及び関連生薬の基原種調査」として、韓国市場で流通する白首鳥等を収集し、その基原種を成分と遺伝子の両面から調べ実態を調査し、中国市場流通の製品と比較検討した。本研究に使用した何首鳥、白首鳥および異葉牛皮消（耳葉牛皮消）は、韓国ソウル市京東市場（薬令市場）内の生薬店にて購入した。また、本研究のために、*C. wilfordii* Hemsley 及び *C. auriculatum* Royle ex Wight の植物標本の一部を、高知県立牧野植物園及び国立科学博物館筑波実験植物園から提供いただいた。*C. wilfordii* Hemsley を九州の2箇所から採集した。また、*P. multiflorum* Thunberg は武田薬品工業株式会社京都薬用植物園及び日本新薬株式会社山科植物資料館から DNA 解析用試料として提供をうけた。

高性能薄層クロマトグラフィー（HPTLC）による成分分析では、HPTLC Silica gel 60 F254 Glass plate (20×10 cm) を用い、検出は、紫外線 (UV) 照射 (254, 366 nm)、希硫酸試液（局方に準拠して調製）により行った。

塩基配列解析では、粉末にした生薬試料より DNeasy Plant Mini Kit 及び QIAcube を用いて DNA を抽出した。核 rDNA の Internal transcribed spacer region (以下 ITS 領域)、葉緑体 DNA *trnL-trnF* intergenic spacer (以下 *trnL-trnF* 領域)、同じく葉緑体 DNA *trnH-psbA* intergenic spacer region (以下 *trnH-psbA* 領域) に特異的なプライマーを用い、PCR 反応を行った。PCR 反応により得られた増幅産物は、MiniElute PCR Purification Kit を用いて精製し、ダイレクトシーケンスにより塩基配列を決定した。これら配列について、BLAST 相同性検索及び種の同定された植物標本や植物体由来の遺伝子配列との比較により、基原種を推定した。

さらに、「沖縄に産するカキノキ科植物であるリュウキュウガキ (*Diospyros maritima*) の成分研究」として、先島諸島八重山郡竹富町で採集したリュウキュウガキ (*D. maritima*) の葉を材料に成分分析を行った。採集試料を MeOH 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。水画分はさらに 1-BuOH と分配して 1-BuOH 画分を得た。1-BuOH 画分を Diaion HP-20, silica gel カラムクロマトグラフィーで精製して化合物を単離し、核磁気共鳴スペクトルを中心とする、機器分析によってその構造を明らかとした。

また、「*N*-Phenylpropenyltadalafil の LC-PDA-MS 分析について」では、*N*-Phenylpropenyltadalafil の標準品は、TLC Pharmachem 社より購入し、ED 治療薬及びその類縁体を含有する健康食品は、当研究部の試験業務により、当該化合物を含有することが既に確認されていた 3 製品を用いた。ED 治療薬及びその類縁体を含有する健康食品は、1%ギ酸

溶液/アセトニトリル (1/4) を加え, 10 分間振とう抽出を行い, 遠心分離した上清を用いた. 各製品由来の抽出液に, 標準溶液 A を 30 μ L スパイクしたものを分析用試料とした. これらを対象として, LC-PDA-MS 分析の条件について検討した.

B-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」として, ゲニポシド, ゲニピン, センノシドについて, 毒性, 既存の関連品目の規制値, 副作用情報, 有害事象報告を調査した. 毒性情報調査は, RTECS (Registry of Toxic Effects of Chemical Substances) 及び Botanical Safety Handbook などによった. 副作用情報は, 医薬品医療機器総合機構が提供する医薬品副作用データベースを利用した. その他の情報は, 以下の公定書, 書籍を参照するとともに, 必要に応じて, Google Scholar による関連文献情報の検索を行った.

- ・ 第 17 改正日本薬局方
- ・ 日本薬局方外医薬品規格 2002 (局外規)
- ・ 日本薬局方外生薬規格 2015 (局外生規)
- ・ 食品添加物公定書第 8 版
- ・ 医薬部外品原料規格 2006
- ・ 日本医薬品情報センター編, 一般用医薬品集 2017
- ・ 日本医薬品情報センター編, 医療用医薬品集 2017
- ・ 第 24 回生薬に関する懇談会『山梔子』講演要旨集
- ・ 局方医薬品承認申請の手引

また, 「LC-MS を用いた *Cassia* 属ハネセンナおよびセンナの分析に関する研究」では, 実験材料として, 栽培品のハネセンナ *Cassia alata* は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研究センター種子島研究部より供与された植物体の一部 (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. 市販の日局センナ (5 種), 栽培品のハネセンナ葉 (2 種), について, ミキサーにて粉碎し, 得られた粉末試料を 70% MeOH に懸濁し, 超音波処理 (10 min) の後遠心分離し, 上清を分離して試料溶液とした. LC-MS 分析には Q Exactive Quadrupole-Orbitrap ハイブリッド型質量分析計を使用し, 測定データをメタボローム解析ソフトウェア Progenesis QI ver. 1.0 で処理し, ピークの検出 (ピーク強度, 保持時間 (RT), 質量数 (m/z)), アライメントを行い, EzInfo でデータマトリクスを作成を行った. このデータマトリクスを SIMCA Ver. 14 を用いて判別分析を行った.

B-4 専医リスト及び非医リストの植物基原等の見直し

「非医リストの植物基原等の見直しに関する研究」では, 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について」の別添として例示されている「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 (非医リスト)」について, 原材料の基原種の和名及び学名を調査した. 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) らが編集した「健康・機能的食品の基原植物事典」に記載の基原種を基に, 学名については,

- 1) The Plant List (<http://www.theplantlist.org/>),
- 2) International Plant Name Index (<http://www.ipni.org/ipni/plantnamesearch.page.do>),
- 3) YList (<http://ylist.info/index.html>) を用いて現在通用している学名を調べた. 和名については, 同書籍の記載及び上記調査で明らかになった学名を基に, YList を用いて調査した.

改定リストの作成に当たっては、現在のリストでは、名称が、生薬名のものと植物名のものが混在していることから、植物和名を名称とすることで統一を図った。ただし、複数の基原植物を持つ生薬を、別項目として扱うのは、利便性の点で難があるため、そのような品目は、生薬名を名称とし、他名に、全ての基原植物を列記した。

(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. 食薬区分判定の申請を受けた成分本質に関する検討

「専ら医薬品」の調査に関する研究」において、フコシルラクトースは、人類の初乳に含まれている成分で、EFSAからも新規食品成分として認められており、経口でのLD50値も5000mg/kg以上であり、また医薬品成分としての使用も現在のところ特になく考えられるので、非医薬品成分と考えられた。なお、名称は、正確に2'-O-フコシルラクトースとすべきものと考察した。

ヒドロキシアパタイトは魚骨等に含まれる成分で、今回はホタテ貝殻由来のものと考えられた。本物質は、経口での安全性が高いことが示されており、非医薬品成分と考えら得た。ただし、基原の差でX線回折のデータが微妙に異なり、また熱処理の有無によっても、化学組成が変化することから、基原の定義が重要であるものと考察した。

ゴミシは、チョウセンゴミシの果実で、日本薬局方に収載されており、医療用5処方、一般用17処方に使用される重要生薬であり、日本では伝統的に医薬品と考えられ、専ら医薬品に指定されている。またBSHにおいて医薬品との相互作用（特に肝臓代謝）が多数報告されており、また肝炎治療薬Biphenyldimetyl-

dicarboxylate(BDD)の発見の経緯となった生薬でもある。一方で、韓国では食経験が豊富とされている。含有成分的には、リグナンのgomisin A と schzandrin が著名で、それぞれが0.2-0.3%及び0.4-0.6%と、天然物としては高含量で含まれていると報告がある。RTECSでgomisin Aを検索すると、経口、マウスで、それぞれLD50値777mg/kg, 1448mg/kgとなっており、特に前者は劇薬基準(300mg/kg)の2.5倍の値を示し、かなり危険な化合物と考えられる。また、これらの成分について、多くの一般薬理試験が実施された結果、効果として、睡眠、全身活動の低下、体温低下がみられている。また、中枢試験で、ヘキサバルビタールナトリウム催眠延長作用がLD50値の1/40で発現し、持続性の運動抑制作用から、中枢抑制作用、あるいはトランキライザー様作用があると報告されている。これらの結果を考えると、日本で専ら医薬品としての使用実態だけでなく、薬理活性的にも、処方箋薬相当の成分を含むと判断出来る可能性があるものと考えられる。また、機能性として示されている論文は、動物実験ではあるが、肝保護作用、抗高血圧作用、血糖降下作用、心臓保護作用など、処方箋薬相当の効果を目指したものである。従って、本品については、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。

化学物質では、β-アラニンについて調査依頼があったが、本品は、魚肉や鳥胸肉といった筋肉に豊富に含まれ、食経験が十分にあり、特に問題となる毒性も見られず、EFSAでも安全性への懸念はもたらさないと結論づけられており、また医薬品としての使用実態がないことから、非医であるものと考察した。

一方で、ED治療薬であるシルデナフィル類縁物質であるデスカルボンシルデナフィルは、PDE5の活性発現部に結合し、また実際に阻害活性を持つこと、さらに処方箋薬であるシルデナフィル様の作用を意図して合成されたものと考えられることから、専ら医薬品に指定すべき

成分本質と判断されると考察した。

これらの情報は、平成 30 年 2 月 19 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

「カツアバの基原植物に関する研究」では、13 検体について植物の核 rDNA 領域に保存性の高い配列に設計された共通プライマーを用いた PCR 増幅を行ったところ、3 検体は、国際塩基配列データベースに登録されている *Trichilia* 属が最も近い配列候補として挙げられた。その他の検体については、カツアバの基原種とされるものとは異なる種の登録配列が候補として挙げられた。解析したシーケンス配列について、解析が出来たサンプルの 10 検体中 4 検体で、複数種の増幅による複数配列が見られた。共通プライマーを用いた増幅において、複数の検体で複数配列が見られた原因として、製品中の複数の植物種の DNA を増幅している可能性が考えられた。この結果から、他の検体でも実際には複数の植物種が存在しており、その中から増幅しやすい種の配列が増幅した結果が示されているだけなのではないかと考え、特異的プライマーを設計し、これらを用いた増幅を行った。

Erythroxyllum 属特異的プライマーを用いた増幅では、6 検体で、予想される塩基長の DNA の明瞭な増幅が見られた。得られた PCR 産物について塩基配列解析を行った結果、データベース上の *Erythroxyllum* 属植物と相同性の高い配列が確認された。一方、国内市場の 7 検体に関しては、予想される塩基長の増幅は見られなかった。

Trichilia 属特異的プライマーを用いた増幅では、6 検体で、予想される塩基長を持つ DNA の明瞭な増幅バンドが見られた。得られた PCR 産物について塩基配列解析を行った結果、データベース上の *Trichilia* 属植物と相同性の高い配列が確認された。一方、国内市場の 7 検体

に関しては、予想される塩基長の増幅バンドは見られなかった。

特異的プライマーを用いた増幅の結果、アメリカ市場品 6 検体から *Erythroxyllum* 属、*Trichilia* 属両方の属の登録配列が候補に挙げられたことから、製品中にはこれら両方の属の植物が入っていることが示唆された。この結果から、材料あるいは加工の段階において、これら 2 つの種は区別なく扱われており、一緒に製品中に加えられている可能性が考えられた。また、*Erythroxyllum* 属の植物の存在が示唆されたことから、製品中にアルカロイドが含まれている可能性があり、これに関しては LC などを用いた成分分析を行う必要があると思われる。

「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、韓国市場で入手した何首烏及び白首烏とラベルされた計 7 ロットについて、高性能薄層クロマトグラフィー (HPTLC) による成分分析、及び遺伝子配列解析に供し、昨年度分析した中国市場品の分析結果と比較検討した。

生薬購入時に何首烏とラベルされていた検体のうち、中国市場品はすべて生薬名から予想される基原種と遺伝子から推定される基原種が一致した。一方韓国市場では *C. auriculatum* 由来のものが何首烏として取引されていた。日本薬局方「カシュウ」の確認試験項目で規定されている確認成分はスチルベン配糖体であり、主波長 366 nm の紫外線照射をした際に R_f 値 0.3 付近にみられる青白色のスポットだが、本研究の HPTLC 分析では *C. wilfordii* や *C. auriculatum* 由来と推定される生薬には本スポットは認められなかった。このことから、日本において、基原種の異なる種が局方医薬品として流通する何首烏と誤用される可能性は低いと考えられた。

異葉牛皮消の基原種である *C. auriculatum* 由来のものが白首烏として扱われていることが、本研究でも確認された。本研究で調べた白

首烏とラベルされた生薬のほとんどが *C. auriculatum* 由来のものであった。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り、中国の薬局方である中国薬典には白首烏、異葉牛皮消ともに収載されていない。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が、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、どちらかといえは *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。このような背景が、白首烏とラベルされた中国市場品のほとんどが *C. auriculatum* 由来のものである一因と考えられた。

一方、白首烏の公的規格が整備されている韓国の市場品でも、*C. auriculatum* が白首烏として扱われている事例がみられた。また、ひとつのロットに *C. wilfordii* と *C. auriculatum* 由来のものが混在しているという事例も確認された。両者の外観は酷似しているため、白首烏を扱い慣れていない者には誤った基原種の混入を見極めることは困難であると思われた。また、今回初めて、白首烏として流通するものなかに、*C. wilfordii* でも *C. auriculatum* でもない種の不明な *Cynanchum* 属由来のものが含まれていることが判明した。

「沖繩に産するカキノキ科植物であるリュウキュウガキ (*Diospyros maritima*) の成分研究」では、リュウキュウガキの葉 MeOH 抽出液より単離した化合物は、比旋光度-31.6 を示す無色針状結晶として得られ、赤外線吸収スペクトル、高分解能質量分析、¹H-NMR、¹³C-NMR、二

次元 NMR スペクトルによる解析の結果、カルボニル基、二個の一級水酸基および酸素官能基を有する三級炭素からなるカウラン型ジテルペンであろうと予想された。

「*N*-Phenylpropenyltadalafil 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*-Phenylpropenyltadalafil の標準品を購入し、各種機器分析データ及び LC-PDA-MS による分析法をまとめた。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。*N*-Phenylpropenyltadalafil と同じ質量数 504 を持つ化合物として、hydroxyhomosildenafil、homothiodenafil が存在することから、これらは、質量分析計による分離が不可能であり、*N*-Phenylpropenyltadalafil の分析法を考える上では、両化合物とカラム分離することが要求されるが、それぞれの化合物を含有することが既知の健康食品製品を用いて確認を行ったところ、いずれの成分も良好な分離を示した。

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」において、ゲニポシド、ゲニピン、センノシドについて、毒性、既存の関連品目の規制値、副作用情報、有害事象報告を調査した。

ゲニポシドは、クチナシの果実に含まれるイリドイド配糖体の一つである。局方収載生薬サンシシは、このクチナシの果実由来する生薬であり、その利胆作用は、ゲニポシドが、腸管で加水分解されて生成したゲニピンが、肝臓中で、トランスポーター Mrp2 の発現誘導、胆管膜上への移動を促進することにより、ビリルビンの排泄を促すことによるものと推測されている。このため、日局では、サンシシに対してゲニポシド 3.0%以上を含むと規定している。一方で、クチナシは、黄色色素クロシンを含むこと

から、食品添加物としても利用されており、食品添加物公定書には、クチナシ黄色素、クチナシ青色素、クチナシ赤色素が収載されている。この内、クチナシ黄色素には、純度試験としてゲニポシド0.5%以下（色価100換算）が規定されているが、この規格は、ゲニポシドの毒性によるものではなく、被添加食品中のタンパク質とゲニピンが反応して青色色素を生成することにより、黄色色素としての品質の低下を招くことを阻止するためのものである。なお、クチナシ青色素は、この性質を利用して調製されている。他に、関連する公定書上の規格としては、医薬部外品原料規格2006に、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、ゲニピンの含量についての規格は、設定されていない。医薬部外品は食薬区分上、医薬品として扱われ、今回の量的規制の検討の妨げにはならないため、上記品目のゲニポシド、ゲニピン含量の調査は行わなかった。

ゲニポシド、ゲニピンの毒性情報を RTECS により検索した結果、ゲニポシドについては、in vivo での毒性情報は、認められなかった。一方、ゲニピンの毒性については、千葉大の原田ら（後の国立衛生試験所生薬部長）による報告があり、マウスにおける LD50 値は、経口で、237 mg/kg、腹腔で、190 mg/kg、静注で、153 mg/kg であった。食薬区分の判断の際に参考とすべき、経口投与における毒性値は、劇薬相当である。ゲニポシドが、生体中でゲニピンに代謝されることを考え合わせると、ゲニポシドとゲニピンの和として、量的規制を考える必要がある。

医薬品としての副作用情報については、サンシシを単味で用いることはないことから、サンシシを配合する代表的な漢方処方に対して検索を行った。その結果、加味逍遥散、黄連解毒湯、辛夷清肺湯、茵陳蒿湯において、腸間膜静脈硬化症や肝障害の報告が見られ、特に、前3者での報告が多かった。日本漢方生薬製剤協会による生産動態調査（2014年）における、これらの処方の生産高順位は、記載順に5, 34, 49,

79位であり、症例数の多寡は、使用量を反映したものと思われる。上記4処方の添付文書には、副作用情報として腸間膜静脈硬化症と肝機能障害についての記載が共通して見られる。この内、腸間膜静脈硬化症については、病理所見として、患者の患部に青色色素の沈着が認められることから、直接的なエビデンスはないものの、サンシシ中のゲニポシド及びその代謝物であるゲニピンが、本症状に関与していると推測されている。

これらの漢方処方中のゲニポシド含量としては、加味逍遥散と黄連解毒湯について、日局の規定があり、25-135 mg である。

以上のことから、ゲニポシドの量的規制としては、最小の薬用量である25 mgより十分に低い値として、2.5 mgを設定し、ゲニピンとの和として規制すべきと考える。

ゲニポシド類の含有植物としては、クチナシを含めて、アカネ科植物が多く、他に、シソ科、クマツヅラ科植物などからも報告がある。このため、ゲニポシド、ゲニピンを含む全ての植物素材に、この規制値を適用した場合、予期せぬ植物素材が規制対象となり、流通、生産阻害を引き起こす恐れがある。このことから、規制の範囲については、クチナシに限定するのが望ましいと思われる。

以上の結果を反映させた非医リスト改正案として、「名称：サンシシ、他名等：クチナシ、部位：果実・茎・葉、備考：ゲニポシドとゲニピンの一日摂取量の和が2.5mgを超えるものは「医」」、が提案された。

一方、センノシドは、センナやダイオウに含まれるビスアンスロン誘導体である。センノシドは体内でβ-グルコシダーゼにより糖が外れてセニジンとなり、さらに代謝され、レインアンスロンとなり、大腸壁を刺激して蠕動運動を活発にして瀉下作用をもたらすとされている。

センナについては、日局では、センナ及びセンナ末に対して、総センノシド[センノシドA

及びセンノシドB] 1.0%以上を含むと規定している。また、局外規では、センナエキスに対して、センノシドAとして15.0~25.0%を含むと規定している。さらに、局外生規では、センナ実に対して、総センノシド[センノシドA及びセンノシドB] 1.0%以上を含むと規定している。

また、ダイオウ及びダイオウ末に対しては、センノシドA 0.25%以上を含むと規定している。さらに、局方収載の漢方処方中のセンノシド含量については、大黄甘草湯エキスは、センノシドA : 3.5 mg 以上 (ダイオウ 4 g 処方)、桃核承気湯エキスは、センノシドA : 3 mg 以上 (ダイオウ 3 g 処方)、乙字湯エキスは、センノシドA : 0.5 mg 以上 (ダイオウ 0.5 g の処方)、センノシドA : 1 mg 以上 (ダイオウ 1 g の処方) と規定されている。

なお、食品添加物公定書第8版及び医薬部外品原料規格 2006 に、センナ及びダイオウについての収載はなかった。

センノシドの毒性情報を RTECS 及び Scifinder により検索した結果、Marvola らの報告によると、マウスにおける LD50 値は、センノシドA及びBの総量として、経口では 5000 mg/kg 以上、静注では 4100 mg/kg であった。また、20%センナエキスの LD50 値は、経口では 5000 mg/kg 以上、静注では 171 mg/kg であった。また、Mengs の報告では、ラット及びマウスにおける LD50 値は、センノシドとして、経口では約 5000 mg/kg であった。従って、食薬区分の判断の際に参考とすべき、経口投与における毒性値としては、センノシドA、Bの総量についての毒性は低いと考えられた。一方、センナエキスとしての毒性は静注では劇薬基準 (<100 mg/kg) より低いものの注意すべき値であると考えられた。

医薬品としての副作用情報については、(センノシド内用薬)として、嘔吐、無力症、死亡、薬物性肝障害、胃腸炎、帯状疱疹、血中ナトリウム減少、痙攣発作、多発性硬化症再発、好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応など、(セン

ナ・センナ実内用薬)として、全身性皮疹、薬疹の報告があった。また、Botanical Safety Handbook では、センナの葉及び果実(さや) : クラス 2d に分類されている。

また、センナ及びダイオウの成分として、同様に瀉下作用を有するレインなどのアントラキノン類の含量についても検討する必要があると考えられ、センノシドの規格値については今後も継続して検討することとなった。

また、「LC-MS を用いた *Cassia* 属ハネセンナおよびセンナの分析に関する研究」では、市販の日局センナ抽出物を用いて既報の条件を参考に、ギ酸水溶液—ギ酸アセトニトリル系、ギ酸水溶液—アセトニトリル系の溶媒にて LC-MS の分析条件を検討したが、いずれの条件においても Sennoside B と Sennoside 類縁体と予測されるピークを分離できなかった。最終的に、ギ酸水溶液—ギ酸メタノール系にて Sennoside B に重なっていたと考えられるピークを分離することができた。そこで、本条件にて市販のセンナ5種および種子島産ハネセンナ2種を分析し、これらのサンプルより得られた LCMS データについてセンナ・ハネセンナのグループで判別分析 (Scalling: palato) を行った。その結果、LC-ESI-(+)-MS, LC-ESI-(-)-MS それぞれのスコアプロット上でいずれもセンナ、ハネセンナの2つのグループに分かれる事が確認できた。さらに、LC-ESI-(+)-MS (Fig. 7) の S-Plot より、センナの指標成分として Tinnevellin glucoside 及び Vicenin- II を見出した。また、LC-ESI-(-)-MS の S-Plot からは、センナの判別の寄与成分として、Sennoside A 及び Sennoside B を同定した。

C-4 専医リスト及び非医リストの植物基原等の見直し

「非医リストの植物基原等の見直しに関する研究」では、研究方法に記載のルールに従い、非医リストの整理を行い、暫定の改定リスト案をまとめた。見直しの結果、名称変更品目が、

148 品目、複数項目を統一した品目が、31 品目（インドカラタチ、ウスベニアオイ、オウギ、オオムギ、キバナシユスラン、ギムネマ、クズ、クスノキ、クロスグリ、ケイヒ、コゴメグサ、コパイバ、サクリュウカ、スマレ、セイタカミロバラン、セイヨウシナノキ、セイヨウヒメスノキ、センリョウ、タンポポ、チョウジ、トウガラシ、トケイソウ、パウダルコ、プエラリアミリフィカ、ブッソウゲ、マツヨイグサ、ムラサキフトモモ、ユウガオ、ルイボス、ローズヒップ）、一つの項目を複数品目に分離したものが、6 品目（ガウクルア、イチヤクソウ、ウメガサソウ、ガマ、サイカチ、ブラッククミン）であった。この内、分離品目については、それぞれ、他名に記載のアカガウクルア、ロクテイソウ、オオウメガサソウ、ヒメガマ、トウサイカチ、ニゲラを別品目とした。また、元品目のガウクルアとブラッククミンは、それぞれ、プエラリアミリフィカ、クロタネソウに名称変更を行った。

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。

アメリカ市場のカツアバ含有食品では、

Erythroxylum 属及び *Trichilia* 属の両方の植物が使用されているものが多く、一方で、国内のそれらでは、どちらの植物も使用されていないものが多い可能性が示唆された。今回の国内の結果に関しては、検体によっては遺伝子損傷などにより標的としていた配列の増幅が出来なかった可能性もあり、今後は、成分分析を行ってアルカロイドの含有などについて確認する必要がある。

白首烏配合製品について、中国や韓国では流通実績があるものの、両国において白首烏の基原植物とされる種が一致していないことや、公的規格が整備されている韓国でも白首烏とされるもののなかに誤った種由来のものが混入されていたという実態が明らかとなり、そのため、「白首烏」を入手したつもりでも、ラベルの確認だけでは入手するたびに品質が大きく異なるという危険性がある。日本では白首烏の流通実績はほとんどないが、今後、健康食品などとして日本で流通する可能性は高く、上述のように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、安全性を十分に確保する必要がある。

沖縄県八重山郡竹富町で採集したリュウキュウガキの葉の成分検索を行い、3 種のカウレン誘導体といくつかのフラボンの配糖体を単離したが、ナフトキノン誘導体の単離には至らず、引き続き検討が必要である。

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-Phenylpropenyltadalafil への対応に備え、同化合物の各種機器分析データ及び分析法をまとめることができた。

食薬区分の判断に量的概念を加えた規制のあり方の検討として、ゲニポシド、ゲニピン、センノシドについて、毒性、既存の関連品目の規制値、副作用情報、有害事象報告を調査し、ゲニポシド、ゲニピンについては、薬用量を基準とした改定案をまとめることができた。

センノシド A, B 及びセンノシド B に近接し

たピークを分離する LC 分析条件を見出すことができた。その条件下で日局センナとハネセンナ葉を試料として LCMS データを用いた判別分析を行い、センナの寄与成分として Tinnevellin glucoside, Vicenin-II, Sennoside A 及び Sennoside B の 4 種の化合物を同定した。中でも、Vicenin-II もその化学的安定性から有効な指標成分と成り得る可能性が示された。

非医リスト見直しの一環として、基原植物の学名、和名を調査し、同一植物素材に由来するにも関わらず、生薬名と植物名などで、別項目として扱われている品目や別植物でありながら、同一項目にまとめられている品目の整理を行い、抽出された見直し対象品目について、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) N. Sato-Masumoto, T. Uchikura, H. Sugiwaki, M. Yoshimura, S. Masada, T. Atsumi, M. Watanabe, N. Tanaka, N. Uchiyama, Y. Amakura, T. Hakamatsuka. Survey on the original plant species of crude drugs distributed as *Cynanchi Wilfordii* Radix and its related crude drugs in the Korean and Chinese markets. *Biol. Pharm. Bull.*, **40**, 1693-1699 (2017).
- 2) 合田幸広：機能性表示食品（届出企業）に求められる品質保証の考え方，薬理と治療，**45**(11)，1751-1753 (2017)。
- 3) 合田幸広：薬用植物の規制と食薬区分機能性，アグリバイオ **28**(2)，28-32 (2018)。
- 4) Tokumoto, H., Shimomura, H., Hakamatsuka, T., Ozeki, Y. and Goda, Y.: Fluorescence coupled with macro and microscopic examinations of morphological phenotype give key characteristics for

identification of crude drugs derived from scorpions. *Biol. Pharm. Bull.*, **41**, 510-523 (2018).

学会発表等

- 1) 合田幸広，機能性表示食品の品質保証について，IFIA（国際食品素材/添加物会議）Japan 2017 会議棟セミナー，東京（2017.5）。
- 2) 合田幸広，機能性表示食品（届出企業）に求められる品質保証の考え方，メディカルライター協会セミナー，東京（2017.7）。
- 3) 合田幸広，機能性関与成分の定義を考える，日本アントシアニン研究会第 6 回研究会，東京（2017.7）。
- 4) 合田幸広，機能性表示食品の品質保証について 1，JADMA セミナー（2017.7）。
- 5) 合田幸広，機能性表示食品の品質保証について 2，JADMA セミナー（2017.8）。
- 6) 合田幸広，機能性表示食品の表示と機能性表示食品，日本食品化学学会第 33 回食品化学シンポジウム（2017.10）
- 7) 後藤佑斗ら，国内及びアメリカ市場で流通するカツアバ製品の基原種について，日本薬学会第 138 年会，2018 年，3 月，金沢（2018.3.）

F. 知的財産権の出願・登録状況

なし

