

「専ら医薬品」たる成分本質の判断のための調査・分析及び その判断基準・範囲の整備に関する研究

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、専ら医薬品たる成分本質を適切に判断するための調査・分析を行い、また、量的概念を含む判断基準の社会実装を実現し、同時に、既存の例示リストの見直し・整備を行うことで、無承認無許可医薬品の流通を防止し、国民の健康と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品目及び化学物質3品目の本質について文献調査等を行った。その結果、パスタヤカ (*Geranium dielsianum*) については、男性ホルモン様作用が知られている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。他方、ED 治療薬類似化合物については、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された。

また、カツアバ製品の有害性評価のため、昨年度の遺伝子解析に引き続き、1製品のアルカリ画分について、ドラーゲンドルフ試液陽性を指標に、成分分画を行い、クマリン誘導体の1つである braylin を単離した。他にも、ドラーゲンドルフ試液陽性スポットが検出されていることから、引き続き、成分分画を継続すべきと考えられた。

さらに、コウトウスギ（紅豆杉）は、食薬区分上、心材の食品利用は可能だが、樹皮及び葉は専ら医薬品として使用される成分本質に該当するため、樹皮と材の明確な区別法の確立は、行政上、必要不可欠であり、商品の一部や断片等から使用部位の鑑別法を確立する目的で、同属植物の地上部の形態について検討した。組織形態学的手法はこうした商品に対して、使用部位の直接比較ができることからグレーゾーンの識別に活用でき、適法性の判断に活かしやすいことが分かった。

また、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*) について、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、成分検討を行ったところ、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、ハクシュウ及びイヨウイケマの市場品を用いて TLC 分析を行い、種々の分析条件で検討した結果、EtOAc/H₂O/MeOH/酢酸 (200:10:10:3) を展開溶媒とし、UV 照射 (254 nm) で検出することで比較的分離のよいデータが得られ、イヨウイケマにハクシュウと判別しうる明瞭なスポットが観察された。当該スポットについてイヨウイケマより単離構造決定したところ、スポットには2つの化合物が重複しており、それぞれ wilfoside C1N 及び wilfoside K1N と同定された。

また、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。その結果、2017 年以降、日本、韓国、台湾、シンガポールの 4 カ国から、計 9 化合物が報告されており、その内訳は、7 化合物が sildenafil 誘導体、残り 2 化合物は、tadalafil 誘導体であった。

さらに、従前の研究で確立した Sennoside A、B の LC-MS による検出条件をセンナ茎およびハネセンナ含有健康食品に適用し、定量分析を行った結果、センナ茎含有健康食品においては全てのサンプルから Sennoside が検出され、ハネセンナ含有健康食品においては 42 製品中 37 製品から Sennoside が検出された。また、ハネセンナ含有健康食品のうち 4 製品について 1 日あたりの Sennoside 摂取量が通常医薬品として用いられる用量 (12 mg/日) を超過するものが見られた。

また、食品衛生法改正に伴う指定成分制度の構築と連動して、現行の「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」の内容について、原材料の基原や使用部位、名称、別名等の項目と共に、含有成分の種類とその毒性、市場流通実態、健康被害情報、食経験等を調べ、「専ら医薬品として使用される成分本質 (原材料) リスト」への移行について検討するべき品目を見出した。

研究分担者

合田 幸広 国立医薬品食品衛生研究所
副所長
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
客員研究員
小川久美子 国立医薬品食品衛生研究所
病理部長

A. 目的

人が経口的に服用する物について、医薬品に該当するか否かの判断は、「医薬品の範囲に関する基準」(平成 31 年 3 月 22 日付厚生労働省医薬・生活衛生局長通知 (薬生発第 0322 第 2 号) の別紙) に基づいて行われ、その判断例が同通知の別添に、「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)」として示されている。

無承認無許可医薬品の流通は、適正な医療機会の喪失等による様々な健康被害の発生が予想されるため、厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 (監麻課) と密接に連携し、専医リスト・非医リストに例示されていない成分本質 (原材料) について、都道府県の薬務課を通じて事業者より厚生労働省へ照会された場合は、医薬品としての使用実態、麻薬様作用、薬理活性等を調査し、専ら医薬品に分類すべきであるか注意深く検討する必要がある。また、無承認無許可医薬品流通の監視を念頭に、グレーゾーンにある成分本質について予め調査・分析を進めることにより、迅速に監視・指導できる体制を整える必要がある。さらに、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、従前の研

究において提案した量的規制案の社会実装を推進すると共に、センノシド等を対象とした新たな量的規制案の策定が必要である。また、機能性表示食品の流通等により既存の例示リストの示す範囲の明確化が求められていることに対応し、既存リストの見直しを行う必要がある。

このような状況において本研究は、専ら医薬品たる成分本質を適切に判断するための調査・分析を行い、また、量的概念を含む判断基準の社会実装を実現し、同時に、既存の例示リストの見直し・整備を行うことで、無承認無許可医薬品の流通を防止し、国民の健康と安全を確保する目的で行われる。

「食薬区分の判断に関する検討」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」(WG) のための調査・検討を行った。

「グレーゾーンの植物体に関する研究」では、「カツアバ製品の含有成分について」の研究として、昨年度までに、国内及びアメリカの健康食品市場に流通するカツアバ含有食品の塩基配列解析を行い、原料植物の同定を行ったが、今年度は、カツアバ製品中に含まれるアルカロイドの探索を目的に、ドラーゲンドルフ試液陽性成分について単離、同定を行った。なお、カツアバはブラジルなどで使用される生薬であり、日本国内においては食薬区分上、非医薬品に分類され、強壯などを目的とする健康食品の原料として流通している。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る。*Erythroxylum* 属にはココノキ (*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。

また、「イチイ属植物由来植物製品の鑑別に
関する研究」として、市場に流通する『紅豆杉』の使用部位の鑑別法を確立するべく、『紅豆杉』の基原植物の1つである *T. wallichiana* s.l. 及び日本国内に流通するイチイ *T. cuspidata* の枝を用い、イチイ属植物の樹皮、皮部、材部の組織形態との比較検討を行った。なお、イチイ科 (*Taxaceae*) イチイ属 (*Taxus*) 植物は樹皮にジテルペンアルカロイド taxine や paclitaxel (taxol) を含むとされ、日本では『いちい』、『あららぎ』の名で民間的に枝、葉が用いられるほか、中国では『紫杉』の名で葉、小枝が通経、利尿の目的で糖尿病や腎疾患に、樹皮は古来糖尿病に用いるとされる。近年、これらの仲間である *T. wallichiana* や *T. media* の材が『紅豆杉茶』と称され、リウマチ痛の緩解や癌に良いなどとして茶剤として流通するものが市場で見いだされるようになった。コウトウスギ (紅豆杉) は、材の食品利用は可能なものの、ジテルペンアルカロイド類を含む樹皮は『専ら医薬品』として扱われる成分本質であるため、商品に混入されてはならない。

さらに、「リュウキュウガキの化学成分に関する研究」として、リュウキュウガキの成分の検索を行った。なお、リュウキュウガキ (*D. maritima*) は沖縄本島から先島諸島にわたって自生しており、芳醇な果実を結ぶことが知られ、一般に毒といわれているが、一見喫食が可能であると見間違えられる可能性がある。この実にはナフトキノンであるが含まれ毒性を示す物質であるとされている。

また、「ハクシュウの成分研究」として、ハクシュウについて成分精査を行い、イヨウイケマと判別可能な簡便法として紫外線 (UV) 照射による薄層クロマトグラフ (TLC) 法を検討した。なお、カシュウ (何首烏) はツルドクダミ (*Polygonum multiflorum* Thunberg) の塊根を基原とする第 17 改正日本薬局方収載の生薬であるが、韓国ではカシュウの代わりにハクシュ

ウ（白首烏；*Cynanchum wilfordii* Hemsley の根）も使用されてきた。近年、ハクシュウ配合の健康食品が主に更年期障害を改善する目的で、韓国国内で流通している。一方で、2015年に韓国市場に流通するハクシュウ配合製品を調査した結果、65%の製品でハクシュウと形態が類似しているイヨウイケマ（異葉牛皮消）が使用されていることが明らかとなり、それらの誤用が社会問題となっている。イヨウイケマは、*Cynanchum auriculatum* Royle ex Wight の根を基原とし、体重減少などの毒性を有することが報告され、アメリカ食品医薬局（FDA）のデータベースでは有毒植物とされている。また、我々の従前の研究において、日本国外でカシュウ、ハクシュウ、イヨウイケマ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実態を調査した。その結果、カシュウとして販売されていたもののなかに誤った基原種由来のものが存在した。また、国外でハクシュウとして流通するもののなかには、イヨウイケマの基原種やその他の種由来のものがみられた。日本においては、ハクシュウとイヨウイケマの誤用は報告されていないが、今後、日本でも流通する可能性も考えられる。

さらに、「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、国立衛研及び地方自治体における無承認無許可医薬品の分析業務への情報提供のため、学術誌上に新規流通が報告された ED 治療薬類縁体の文献検索を行った。なお、厚生労働省では、昭和 46 年の薬務局長通知、「無承認無許可医薬品の指導取り締まりについて」を順次、改定し、「医薬品の範囲に関する基準」を提示するとともに、監視業務を強化している。近年、国内の市場品から新規の ED 治療薬類縁体が報告されるケースは無くなっていたが、2018 年に再び、我が国からの報告がなされた。

「食薬区分の量的規制に関する研究」では、「センナ茎およびハネセンナ含有健康食品における Sennoside の定量分析」として、従前の

研究にて見出した UPLC-MS により Sennoside A および B を独立したピークとして得る条件について、市販のセンナ茎またはハネセンナ含有健康食品の分析に適用し、製品中に含まれる Sennoside の定量分析を行った。なお、ハネセンナ (*Cassia alata*) は「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」（非医薬品リスト）に掲載されており、キャンドルブッシュ、ゴールドエンキャンドル等の名称で、痩身、便秘の解消などの目的で、健康食品として広く流通している。ハネセンナには瀉下作用を有する Sennoside 類が含まれているため、市販のハネセンナ（キャンドルブッシュ）を含む製品に関する健康被害事例も報告されている。

「食薬区分リストの整備に関する研究」では、「非医リストの見直しに関する研究」として、食品衛生法改正に伴う指定成分制度の構築と連動して改めて非医薬品リストの精査を行い、専ら医薬品リストへの移行の候補として挙げられるものを見出した。

B. 研究方法

B-1. 食薬区分の判断に関する検討

「食薬区分の判断に関する検討」では、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

なお、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（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. グレーズーンの植物体に関する研究

「カツアバ製品の含有成分について」では、カツアバ製品中に含まれるアルカロイドの探索を目的に、ドラーゲンドルフ試液陽性成分について単離，同定を行った。成分分画は、カツアバ製品粉末に CHCl_3 と NH_4OH を加えて振とうし、 CHCl_3 層を回収したものについて、Flash chromatography に供して行った。構造解析には、高分解能 LC-MS OrbiTrap LTQ XL (Thermo Fisher) 及び NMR ECZ600 又は ECZ800 (Jeol) を用いた。

また、「イチイ属植物由来植物製品の鑑別に関する研究」では、試料として日本国内にて流通していた商品『紅豆杉』（ティーバッグ仕様）、及び比較植物の *Taxus wallichiana* Zucc. s. l.

（中国名：南方紅豆杉），イチイ *T. cuspidata* Siebold et Zucc.（中国名：北方紅豆杉）を用い、主として横切片を作成し、必要に応じて Sudan III 染色液やフロログルシン塩酸反応による呈色反応のほか、Eau de Javel を用いた漂白，透明化を施した後、光学顕微鏡（オリンパス BX51）下にて観察した。

さらに、「リュウキュウガキの化学成分に関する研究」では、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 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えた。水面分はさらに 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、得られた化合物は、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、「ハクシュウの成分研究」では、ハクシュウを 80% メタノール中でホモジナイズし、濾過後，濃縮し，n-ヘキサン，酢酸エチル (EtOAc)，n-ブタノール (BuOH) で順次分配し，n-ヘキサンエキス，EtOAc エキス，n-BuOH エキス， H_2O エキスを得た。EtOAc エキスを Chromatorex ODS カラムクロマトグラフィー等で分取し，cynandionene A 等を得た。また，n-BuOH エキスを Diaion HP-20 カラムクロマトグラフィー等を繰り返し，2-O- β -laminaribiosyl-4-hydroxyacetophenone 等を得た。

一方、イヨウイケマを 80% MeOH 中でホモジナイズし、濾過後，濃縮し，n-ヘキサン，EtOAc，n-BuOH で順次分配し，n-ヘキサンエキス，EtOAc エキス，n-BuOH エキス， H_2O エキスを得た。EtOAc エキスを MeOH に溶解し，分取 TLC [n-ヘキサン：アセトン (1:1)] で分取し wilfoside C1N 等を得た。

得られた化合物については、NMR スペクトル等の各種機器分析データを文献値または標品データとの直接比較により同定した。

TLCによる分析では、粉碎したハクシュウまたはイヨウイケマをそれぞれ MeOH で超音波処理（5 分間）により抽出し、抽出液を遠心分離後、その上澄みを試料溶液とした。試料溶液をそれぞれ 5 μ L スポットし、展開溶媒 [EtOAc:H₂O:MeOH:酢酸 (200:10:10:3)] で約 8 cm 展開後、UV (254 nm) 照射下で検出した。

さらに、「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、Google Scholar を用い、”sildenafil” / “vardenafil” / “tadalafil” と “dietary supplement” でコンビネーション検索し、2017 年以降の報告を抽出した。

B-3 食薬区分の量的規制に関する研究

「センナ茎およびハネセンナ含有健康食品における Sennoside の定量分析」では、市販の日局センナ、ハネセンナ葉、センナ茎含有健康食品およびハネセンナ含有健康食品を検体とし、ミキサーミル MM400 (Verder Scientific 社製) にて粉碎した後、得られた粉末試料を 70% MeOH にて抽出し、LC-MS 分析条件に附した。また、粉末試料を熱水に懸濁し、湯浴 (70 °C) 中マグネティックスターラーを用いて攪拌したものを 50% MeOH に溶かして試料溶液とし、同様に LC-MS 分析条件に附した。LC-MS 分析には UltiMate 3000 RS LC system および Q Exactive Quadrupole-Orbitrap ハイブリッド型質量分析計 (Thermo Fisher Scientific 社製) を用いた。

B-4 食薬区分リストの整備に関する研究

「非医リストの見直しに関する研究」では、平成 30 年 4 月 18 日薬生発第 0418 第 4 号、厚生労働省医薬・食品衛生局長通知「医薬品の範囲に関する基準の一部改正について」(研究開始当時) の別添として例示されている「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 (非医薬品リスト)」の植物由来のリストについて、原材料の

基原や使用部位、名称、別名等の項目と共に、含有成分の種類とその毒性、市場流通実態、健康被害情報、食経験等を調べ、「非医薬品リスト」に収載されることの妥当性について検討した。

(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. 食薬区分の判断に関する検討

「食薬区分の判断に関する検討」において、天然物であるパスタカは、ペルーの中央アンデス山系に自生するゼラニウム属ハーブであり、抗糖尿病作用を持つことが知られている。本品については、成分的な研究は、殆どないものの、生理活性についての論文において、成分構成の表があり、カテキンや、エピガロカテキン、クエルセチン等ポリフェノールを含むとの記載があるのみである。一方で、特許関係には、男性ホルモン様作用、testosterone 5- α -reductase 阻害作用 (ノコギリヤシ油相当)、 α -グルコシダーゼ阻害作用等の報告があるものの、RTECS には、評価に役に立つデータは存在しなかった。このうち、特開 2007-230988 では、本品エキスに男性ホルモン様作用があると報告しており、最低活性量として、一日量 10mg/kg で効くとされている。従って、ヒト体重 50 kg として、500mg 投与すると男性ホルモン作用があるとすれば、医薬品としての活性レベルである物と考えることも可能と推定された。他方、専ら医薬品としてしての使用実態があるわけではないので、この点で、WG での議論が重要と考えられた。ただし、動物実験の結果を見ると (パウダー1%)、この量では安全性に問題無く、またヒト試験で 1.2 g/day (Glycactive Stress Research 22015: 2(4), 208-216)でも問題ないとのデータも報告されており、基本的に量の問題であるとも考えられた。

化学物質である、ノルタダラフィル、ノルカ

ルボデナフィル、プロポキシフェニルノルアセチルデナフィルは ED 治療薬類似物質であり、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、タダラ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 31 年 3 月 15 日に開催された食薬 WG における基礎資料となった。また別に、ホコウエイ、マツホド菌核、イリス、ニコチンアミドモノヌクレオチド、ウンカロアポ、スマック、ウシの血漿由来免疫グロブリン、エゾウコギ、ニコチンアミドリボシドクロライド、杭白菊、ワスレグサ、サナギタケ、セージ、HMB-Ca、ゴミシ、ゲンチアナ等、担当部局からの問い合わせに、科学的見地から対応した。

C-2. グレーズーンの植物体に関する研究

「カツアバ製品の含有成分について」では、

全 15 検体について TLC 分析を行った結果、6 検体で UV 254 nm に吸収を持ち、365 nm 照射により青色の蛍光を発するスポットを認めた。これらのスポットは、いずれもドラージェンドルフ試液陽性であった。また、2 検体で、上記のスポットと Rf 値の異なるドラージェンドルフ試液陽性のスポットを検出したが、このものは、UV 照射による吸収/蛍光を認めなかった。ドラージェンドルフ試液陽性スポットが検出された検体のうちの前者のグループの 1 つについて、当該スポットの分離精製を行った。CHCl₃ 画分について、Flash chromatography 分取を行い、6 つの画分を得た。このうち、最も精製度が高いと思われた画分について、高分解能 LC-MS 分析を行った結果、このものはほぼ単一の成分で構成されており、構造解析を進めた結果、イソプレニル化されたクマリン化合物の braylin と同定された。今回、アルカロイドの単離を目的に、ドラージェンドルフ試液陽性スポットを指標に成分探索を行ったが、アルカロイ

ドの単離には至らなかった。今後、別のスポットも含めて、成分探索を継続すべきと考えられる。

「イチイ属植物由来植物製品の鑑別に関する研究」では、イチイ *Taxus* 属植物の *T. wallichiana* s.l. 及びイチイ *T. cuspidata* の枝における一般的形態を観察した後、商品『紅豆杉』の形態と比較検討したところ、『紅豆杉』商品は *T. wallichiana* s.l. の材の組織形態学的特徴とよく一致し、イチイ属植物の材が用いられていることが分かった。

『紅豆杉』商品は、中国国内の法規制を理由に、雲南省の栽培品を主に利用するとの情報がある。一方、イチイ属は大型材から茶器を製するとの情報もある。今回入手した『紅豆杉』商品からは、比較植物の髓に多く認められた石細胞がまったく認められなかったことから、『紅豆杉』の商品は、大型のイチイ属樹木の材の端材や切削くずなどを粉碎して用いた可能性も示唆される。

「リュウキュウガキの化学成分に関する研究」では、リュウキュウガキより単離された化合物について構造解析を進めた結果、カウラン型ジテルペンである diosmarioside E と diosmarioside H が同定された。

「「ハクシュウの成分研究」」では、80%メタノールで抽出したハクシュウの EtOAc エキス及び n-BuOH エキスより単離した成分から、それぞれ cynandionene A 及び 2-O-β-laminaribiosyl-4-hydroxyacetophenone 等が同定された。ハクシュウ 4 品、イヨウイケマ 9 品を用いて TLC 分析を行い、種々の分析条件で検討した結果、EtOAc/H₂O/MeOH/酢酸 (200:10:10:3) で展開したところ、UV 照射 (254 nm) 検出のみで比較的分離のよいデータが得られた。本条件で各試料溶液について検討したところ、イヨウイケマにハクシュウと判別しうる明瞭なスポットが観察された。当該スポットについてイヨウイケマより単離構造決定したところ、スポットには 2 つの化合物が重複してお

り、それぞれ wilfoside C1N 及び wilfoside K1N と同定された。

「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、Google Scholar による検索を行った結果、2017 年以降に新規に報告された ED 治療薬類縁体は、9 化合物であり、その内訳は、sildenafil タイプが、7 種、残りの 2 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、日本が 3 化合物、韓国と台湾が 2 化合物、シンガポールが 1 化合物であった。

C-3 食薬区分の量的規制に関する研究

「センナ茎およびハネセンナ含有健康食品における Sennoside の定量分析」では、まず、センナ茎含有健康食品とハネセンナ含有健康食品から 1 種ずつ選択し、それらの LC-MS 分析を行い Sennoside A、B が含まれている事を確認した。選択した健康食品は、センナ茎含有健康食品においては、原材料の先頭にセンナ茎が記載されているものを選択した。ハネセンナ含有健康食品においては、原材料がキャンドルブッシュとのみ記載されているもの (H-40) を選択した。次に、日局センナ (5 種)、ハネセンナ葉 (2 種)、センナ茎含有健康食品 (18 種) およびハネセンナ含有健康食品 (42 種) について分析を行った。センナ茎含有健康食品については、全ての検体から Sennoside A、B が検出され、製品記載の用法を参照し、1 日当たりの最大摂取量を算出したところ、Sennoside 摂取量が医療用医薬品の最低服用量で摂取される量 (12 mg/日) を上回るものが無かったものの、>10 mg/日と算出されたものが 2 検体存在した。次に、ハネセンナ含有健康食品においては、分析に供した 42 検体中 37 検体から Sennoside A、B が検出され、製品記載の用法を参照し、1 日当たりの最大摂取量を算出したところ、Sennoside 摂取量が医療用医薬品の最低服用量で摂取される量を上回るものが 4 検体

存在した。

一方、センナ茎およびハネセンナ含有健康食品について各 2 検体を選択し、日局センナ 1 検体とハネセンナ葉 1 検体を追加した計 6 検体について熱水抽出を行い、LC-MS 分析と定量分析を行った。その結果を 70% MeOH で抽出した場合と比較すると、全ての検体において Sennoside の抽出量は低下した。

C-4 食薬区分リストの整備に関する研究

「非医リストの見直しに関する研究」では、非医薬品リスト (植物由来) の精査を行い、専ら医薬品リストへの移行が望ましいと思われる品目として以下に示した 20 品目が候補に挙げられた。現行の非医薬品リストにおいて、ウンナンコウトウスギとハクトウスギは同じ植物の扱いであるが、ここでは別の植物として挙げた。

1. イボツツラフジ
2. ウンナンコウトウスギ
3. エンベリア
4. カイコウズ
5. カンレンボク
6. クジチョウ
7. ケイコツソウ
8. ゲットウ
9. コンフリー
10. シンキンソウ
11. セイヨウアカネ
12. センソウトウ
13. ノゲイトウ
14. ハクトウスギ
15. ハナビシソウ
16. ヒメツルニチニチソウ
17. ヒヨドリジョウゴ
18. ヒルガオ
19. ビンロウジ
20. ルリヒエンソウ

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。

カツアバ製品の有害性評価を目的に、昨年度の遺伝子解析に引き続き、1製品のアルカリ画分について、ドラージェンドルフ試液陽性を指標に、成分分画を行い、クマリン誘導体の1つであるbraylinを単離した。目的とするアルカロイド化合物を求めて、成分分画を継続する必要がある。

『紅豆杉』商品について、組織形態学的手法を用いて商品の使用部位を特定し得た。このような生薬の基原同定法は、分子生物学的手法では解明困難な、商品の利用部位を明らかにできることから、いわゆる『専ら医薬品』扱いとなる薬用植物や『無承認無認可医薬品』における、利用部位がグレーゾーンな商品の明確な鑑別に貢献しうるものと思われる。

沖縄で採集したリュウキュウガキの葉の成分検索を行い、10種のカウレン誘導体を単離したが、いまだ毒性成分と目されるナフトキノン誘導体の単離には至らず、引き続き成分検索を行う必要がある。

ハクシュウの80%MeOH抽出物について各種クロマトグラフィーを繰り返して成分精査した

結果、文献未記載の化合物 2-O- β -laminaribiosyl-4-hydroxyacetophenone の単離構造決定に成功した。さらに、ハクシュウとイヨウイケマを TLC により比較検討した結果、EtOAc/水/MeOH/酢酸 (200:10:10:3) を展開溶媒として分析したところ、イヨウイケマにのみ明瞭に観察されるスポットが認められ、wilfoside C1N と wilfoside K1N の2化合物が同定された。

検索エンジンを用い、2017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結果、4カ国から、計9化合物が報告されており、その内、7化合物は、sildenafil 誘導体、残りは tadalafil の類縁体であり、tadalafil 誘導体が主流だった2年前の調査結果とは反転していた。

これまでの検討で確立した Sennoside A、B の LC-MS による検出条件をセンナ茎およびハネセンナ含有健康食品に適用し、定量分析を行った結果、ハネセンナ含有健康食品のうち4検体から1日あたりの摂取量が医療用医薬品の最低服用量で摂取される量を上回る量の Sennoside が検出された。しかしながら、Sennoside の抽出量は抽出溶媒、抽出操作により大きく左右される可能性が考えられるため、試料調製操作について検討する必要があるものと考えられた。

非医薬品リスト（植物由来等）について見直しを行い、専ら医薬品リストへの移行が望ましいと思われる品目を見出した。今後、本提案をもとに食薬区分リストの見直しが行われることを期待する。

E. 研究発表

論文発表等

- 1) 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(4): 510-523 (2018).
- 2) Kawakami, S., Nishida, S., Nobe, A., Inagaki, M., Nishimura, M., Matsunami, K., Otsuka, H., Aramoto, M., Hyodo, T., Yamaguchi, K.: Eight *ent*-kaurane diterpenoid glycosides named diosmariosides A-H from the leaves of *Diospyros maritima* and their cytotoxic activity. *Chem. Pharm. Bull.*, 66, 1057-1064 (2018).
- 3) Uchikura, T., Tanaka, H., Sugiwaki, H., Yoshimura, M., Sato-Masumoto, N., Tsujimoto, T., Uchiyama, N., Hakamatsuka, T., Amakura, Y.: Preliminary quality evaluation and characterization of phenolic constituents in *Cynanchi Wilfordii* Radix. *Molecules*, 23, 656; doi:10.3390/molecules23030656 (2018).
- (2019. 3).
- 6) 川上 晋、野辺彩香、西村基弘、稲垣昌宣、大塚英昭、松浪勝義 リュウキュウガキ葉部の成分研究(5) 日本薬学会第138年会、金沢(2018.03.)
- 7) 野辺彩香、西田祥子、川上 晋、西村基弘、稲垣昌宣、松浪勝義、大塚英昭、兵頭直、山口健太郎 リュウキュウガキ葉部より得られた *ent*-カウランジテルペンと細胞毒性 日本生薬学会第65回年会、広島(2018.09.)
- 8) 内倉 崇、杉脇秀美、好村守生、増本直子、内山奈穂子、袴塚高志、天倉吉章、TLCによる白首烏と異葉牛皮消の比較検討、日本生薬学会第65回年会、広島(2018.9)
- F. 知的財産権の出願・登録状況
なし

学会発表等

- 1) 合田幸広, 生活に即した薬学「レギュラトリーサイエンス」の実践 健康食品の品質とニセ薬の話を中心に, 昭和薬科大学講義, 東京 (2018.9).
- 2) 合田幸広, アントシアニンを機能性関与成分とする上で考えるべきことは, 日本アントシアニン研究会第7回研究会, 東京 (2018.11) .
- 3) 合田幸広, 食薬区分と生薬, 東京農工大学工学部講義, 東京 (2018.11) .
- 4) 合田幸広, 天然物医薬品及び機能性表示食品の品質保証, 第55回植物化学シンポジウム(2018.11).
- 5) 山路誠一, 高橋直熙, 丸山卓郎, 徳本廣子, 袴塚高志, イチイ属植物由来生薬の鑑別に関する研究, 日本薬学会第139年会, 千葉

