

「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について検討し、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 8 品目及び化学物質 4 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 6 品目について、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、構造からシルデナフィル様の作用を期待して合成された物質と推測され、容易に Phosphodiesterase 5 阻害活性を持つことが予測できる化合物であることから、専ら医薬品に指定すべき成分本質と判断されるべきと考察された。

また、健康食品市場に流通する紅豆杉製品の基原植物を同定するため、同製品及び *Taxus* 属植物試料について、葉緑体 DNA の *trnS-trnQ* IGS 領域の塩基配列解析を行い、同製品の基原植物を *Taxus wallichiana* var. *wallichiana* と同定した。

さらに、従前の研究にてその使用部位が材部であることを確認した「紅豆杉」製品について、paclitaxel (PTX) 含量を UPLC-UV 分析にて定量を行い、比較としてイチイ *T. cuspidata* の各部位においても、その含量を調査したところ、*T. cuspidata* における各部位の PTX 含量は、樹皮 > 葉 > 種子 > 枝 > 心材 > 仮種皮の順であり、「紅豆杉」製品とイチイの心材の定量値は、ほぼ同程度であることが分かった。これらの結果から、イチイの種子及びコウトウスギの心材を、「非医薬品」から「専ら医薬品」に移行する改正案を作成した。

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、4 種のトリテルペン配糖体と 2 種のメガスティグマンを単離した。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 治療薬類縁化合物 dithiopropylcarbodenafil 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。

また、従前の研究で確立した Sennoside A, B の LC-MS による検出条件を日局センナおよびハネセンナ葉の分析に適用し、両者の識別に適した化学成分の探索を目的として LC-MS データによる多変量解析を行った。判別分析の結果、センナの指標成分として Sennoside A, B, C および D,

Tinnevellin glucoside, Isorhamnetin 3-*O*-gentiobioside, Vicenin-II の 7 化合物, ハネセンナの指標成分として Kaempferol, Kaempferol diglucoside の 2 化合物を見出した。

さらに、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」（非医薬品リスト）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、エンベリア、カイコウズ、カンレンボク、クジチョウ、ケイコツソウ、コオウレン、ハナビシソウ、ヒヨドリジョウゴ、ヒルガオ、ビンロウジ、ルリヒエンソウについて、「専ら医薬品として使用される成分本質（原材料）リスト」（専ら医薬品リスト）への移行を提案する根拠となり得る資料等について整備した。

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
辻本 恭 東京農工大学工学部特任助教

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る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について検討する必要がある。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。

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

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について検討し、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」（食薬区分 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、「遺伝子情報による「紅豆杉」製品の基原植物の同定について」の研究として、昨年度までに、「紅豆杉」と称する健康食品製品の内部形態観察により、当該製品は、*Taxus* 属植物の心材からなり、「専ら医薬品」相当である樹皮や葉の混入は含まれていないことを確認したが、同製品の安全性評価のため、今年度は、同製品に使用されている *Taxus* 属植物の遺伝子鑑別を行なった。なお、コウトウスギは、中国に分布するイチイ科イチイ属植物、*Taxus wallichiana* であり、原変種である var. *wallichiana* の他、var. *mairei* 及び var. *chinensis* の3変種が存在し、それぞれ、須弥紅豆杉、南方紅豆杉、紅豆杉と呼称される。コウトウスギも含めて、*Taxus* 属植物の多くには、抗腫瘍活性物質である paclitaxel (PTX) をはじめタキサン型ジテルペンアルカロイドが含まれている。PTX は、細胞分裂における微小管の脱重合を阻害することにより細胞死を誘導するため、正常細胞に比べて細胞分裂が活発な腫瘍細胞を優先して細胞死させることにより、腫瘍に対する治療効果を発揮する。その作用メカニズムから予想される通り、毒性も強いことから、薬機法で毒薬に定められている。コウトウスギの食薬区分上の扱いは、「ハクトウスギ」の項に、「ウンナンコウトウスギ」の別名で掲載されており、PTX 含量が高い葉及び樹皮が「専ら医薬品として使用される成分本質（原材料）」に、心材が「医薬品的効能効果を標榜しない限り医薬品とは判断しない成分本質（原材料）」に区分されている。

引き続き、「「紅豆杉」製品及びイチイ (*Taxus cuspidata*) の各部位におけるパクリタキセル (PTX) 含量について」として、昨年度までに、形態観察により「紅豆杉」製品に用いられた部位が材部であることを特定したが、同属植物であ

るイチイ (*Taxus cuspidata*) は、樹皮、葉、心材が専ら医薬品に区分され、果実が非医薬品に分類されているため、今回の調査で材のみからなると確認された「紅豆杉」製品についても、安全性確保の観点から、PTX の含量を UPLC-UV 分析により定量した。さらに、心材部の含量比較のため *T. cuspidata* を用いて、部位別（樹皮、葉、心材など）に定量分析を行い、イチイ属植物の食薬区分上の判断のためのデータを取得した。

また、「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 (*Diospyros 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が含まれ、毒性を示す物質であるとされている。

さらに、「Dithiopropylcarbodenafil の LC-PDA-MS 分析について」として、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、dithiopropylcarbodenafil の標準品を購入し、各種機器分析データと LC-PDA-MS 分析法をまとめた。なお、2017 年から 2018 年までに、海外における ED 治療薬の新規類縁化合物は、11 種類報告されており、いずれも強壮用健康食品中から発見された。過去に、海外での報告から数年後、日本国内の市場品から検出される例も認められており、今後も監視業務を継続する必要があると考えられる。

「食薬区分の量的規制に関する研究」では、「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 (2)」として、昨年度までに、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分析条件を用いて、市販のセンナ茎またはハネセンナ含有健康食品に含まれる Sennoside の定量分析を行ったが、今年度は、

日局センナとハネセンナをサンプルとして、その両者を化学的に識別する成分の探索を LC-MS データの多変量解析によって行った。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、ゴールデンキャンドル等の名称で、瘦身、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 Senoside 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、昨年度までに、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の 20 品目とその理由等について報告したが、今年度は、これらを含む 11 品目について、食薬区分 WG にて、非医リストより専医リストへの移行について審議を受けることとなり、本研究事業においてその審議資料の整備を行った。

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. グレーゾーンの植物体に関する研究

「遺伝子情報による「紅豆杉」製品の基原植物の同定について」では、中国上海の植物園より譲渡された植物標本 (*Taxus wallichiana* var. *mairei* 及び *T. media*) 及び北海道帯広で採集したイチイ (*T. cuspidate*) 並びに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) を用い、ゲノム DNA を抽出、精製し、葉緑体 DNA の *trnS-trnQ* の遺伝子間領域を、PCR により増幅した。PCR 産物を精製した後、ダイレクトシーケンシングにより塩基配列を決定し、塩基配列の整列は、ClustalW により行い、系統樹は、Kimura の 2 パラメーターモデルにより作成し

た距離行列に基づき、NJ法により構築した。

また、「「紅豆杉」製品及びイチイ(Taxus cuspidata)の各部位におけるパクリタキセル(PTX)含量について」では、試料として前述の国内流通品『紅豆杉』及び北海道帯広で採集したイチイ(*T. cuspidate*)を用いた。イチイを樹皮、葉、枝、心材、仮種皮、種子の6つの部位に分離し、それぞれを乾燥後に粉砕し、各部位ごとにメタノールで抽出し、固相抽出カラムにて前処理し、溶媒を留去後の残渣にメタノールを加え、メスフラスコに移して定容し、0.45 μmのメンブレンフィルターでろ過したものを分析試料とした。「紅豆杉」製品の茶剤エキスは、水にて煮沸抽出し、同様に前処理、定容、ろ過を施して調製した。分析はUPLC-PDA-MSにて行った。

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、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。トリテルペンサポニン及びその加水分解物についてはA549細胞におよび*Leishmania major*に対する生物活性を検討した。

また、「DithiopropylcarbodenafilのLC-PDA-MS分析について」では、ED治療薬及びその類縁化合物を含有する健康食品2製品、並びにDithiopropylcarbodenafilの標準品について、LC-PDA-MSを用いて分析条件の検討を行った。

B-3 食薬区分の量的規制に関する研究

「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(2)」では、市販の日局センナ及び栽培品のハネセンナ葉を検

体とし、ミキサーミルにて粉砕した後、得られた粉末試料を70% MeOHにて抽出し、LC-MS分析条件に付した。測定データをメタボローム解析ソフトウェア Progenesis QI ver. 2.0 (Waters)で処理し、ピークの検出、アライメントを行い、EzInfo (Waters)でデータマトリクスを作成し、SIMCA Ver. 14 (Umetrics)を用いて判別分析を行った。

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年度本事業分担研究報告書にて挙げた20品目のうち10品目に、記載漏れしていたコオウレンを加えた11品目について、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、化学物質毒性データ総覧(Registry of Toxic Effects of Chemical Substances, RTECS)に収載の毒性データ、市場流通実態、健康被害情報、食経験等を調べ、専医リストへの移行を提案する根拠となる資料を集めた。

(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、新規に調査依頼があったもののうち8件が天然物であった。コウキクサは、学名が不適切で、*Lemna minor* L.であるべきである。また、この学名は、The plant listでウキクサ(浮草、*Spirodela polyrhiza*)のシノニムとなっているが、*S. polyrhiza*の抽出物については、ipでmouseに対してLD50が150mg/kgとなっている。ただし、通常、LD50値が出ているときは、Effect欄は空欄であるべきだが、M10(尿量増加)となっており、その原因は不明である。もし、LD50が150mg/kgとすると、WGでの議論が

重要と考えられる。また、コウキクサの同属の *Lemna paucicostata* Hegelm だと、さらに ip mouse で LD50 が 100 mg/kg で劇薬基準となる。ただし、これにも Effect があり、H30 血管その他の変化、M10 となっているおり注意深い議論が必要である。

インド月桂樹は、クスノキ科で、精油が豊富な植物で、抗糖尿病、抗高脂血症等に関する生理活性が報告されているが、これはケイヒでも同様である。精油からは、cinnamyl acetate cinnamaldehyde, linalool, eugenol 等が主成分として同定され、これらのうち、eugenol の LD50 値は、iv mouse 112mg/kg, oral rat 810mg/kg とやや強いが、通常の用途で特に問題はないと考えられる。また、アルカロイドは同定されておらず、食経験とケイヒの類縁植物であることを考え合わせると、非医薬品であるものとする。ただし、名称は、世界有用植物事典での記載のタマラニッケイを推奨する。

肝臓エキスは、その名称では、医療用医薬品原料であるが、カツオ肝臓の場合は、一般用医薬品（第二類）の原料（レバコール）で、医療用医薬品原料についての精査が重要と考える。

霊芝は、子実体とすれば、食経験より非医とされるが、菌糸体の場合、菌糸体による固形培地の分解物や菌糸体の自己消化成分なども含まれ、その主な物質として多糖類、蛋白質、核酸、微量元素、リグニン、リグニンの分解産物であるポリフェノール類などについても考慮する必要がある。従って、菌糸体については、培地も含めて製造方法を考慮して食薬区分を議論する必要があるかもしれない。

Polygonum tinctorium の構成成分は、おもにフラボノイド系のポリフェノール類の配糖体で、さらに一応の食経験と、ラットの急性経口毒性試験の結果を考え合わせると、非医と推定するが、タデであるため、生薬、青黛を製造する原料にもなり得るので、その点について議論が必要と考える。

ソリザヤノキは、oral, mouse で LD50 が

487mg/kg の lapachol を含有することについて、議論が必要と思われる。

化学物質では、4物質の照会があり、そのうち ED 治療薬類似物質であるジメチルジチオノルカルボデナフィルについて、その構造からシルデナフィル様の作用を期待して合成された物質と推測され、その構造から容易に Phosphodiesterase 5 阻害活性を持つことが予測できる化合物であり、処方箋薬であるシルデナフィルに相当する成分であると考えられ、保健衛生上の観点から医薬品成分として規制を行う必要があるものと考察した。

これらの情報は、令和元年7月9日、同9月13日、同12月9日、令和2年2月18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、スペイン産ベルモット等、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

「遺伝子情報による「紅豆杉」製品の基原植物の同定について」において、中国の植物園より譲り受けた2つの標本（試料1, 2）は、どちらも同一の配列を示し、全長1684 bpであった。一方、イチイ *T. cuspidata*（試料3）は、全長1682 bp、紅豆杉製品は、1687 bpであった。特に、スパーサー領域の後半部に、塩基の挿入／欠失が多く認められた。それぞれの配列に対して blast search program による相同性検索を行った結果、試料1, 2の配列は、Haoらが *T. wallichiana* var. *mairei* の配列として登録しているものと一致したほか、その他の *T. wallichiana* var. *mairei* のものとして登録されている7つの配列と99.7%以上の相同性を示した。一方、試料3の配列は、Haoら、Wuらが *T. cuspidata* の配列として登録しているものと完全に一致し、さらに、その他の *T. cuspidata* の配列5種と99.76%以上の相同性を示した。紅豆杉製品の配列は、Haoらが *T. wallichiana* の配列として登録しているものと完全に一致し、その他の *T. wallichiana* (var.

wallichiana) の配列 5 種と 99.82%以上の相同性を示した。

ここで明らかにした *Taxus* 属植物の *trnS-trnQ* IGS 配列に、Hao らが、国際塩基配列データベース (DDBJ/EMBL/GenBank; INSD) に登録している *Taxus* 属植物の配列を加えて作成した系統樹では、試料 1, 2 の配列は、それぞれ、データベース上の *T. wallichiana* var. *mairei* からなるクラスターに配置された。同様に、紅豆杉製品の配列も、*T. wallichiana* var. *wallichiana* の配列からなるクラスターに配置された。

以上のことから、試料 2 は、*T. media* として譲渡されたが、試料 1 と同じ、*T. wallichiana* var. *mairei* (南方紅豆杉) であった。また、今回、解析に用いた紅豆杉製品の基原植物は、相同性検索の結果からも予想された通り、*T. wallichiana* var. *wallichiana* であると同定された。

「「紅豆杉」製品及びイチイ (*Taxus cuspidata*) の各部位におけるパクリタキセル (PTX) 含量について」では、まず、PTX の LC 条件の検討を行った。PTX は 3 つの芳香環を含む 6/8/6 員環からなるタキサン型ジテルペンであり、非常に疎水性の高い化合物であることから、最初の移動相 B 比率を 43%に設定し、溶出時間の短縮を図るとともに、UPLC 用カラムを使用し、Sep-Pak による前処理により調製した試料溶液について、PTX と各試料中の夾雑成分との分離を試みたところ、PTX と夾雑成分は、ベースライン分離した。続いて、PTX 抽出条件の検討を行った。抽出は、イチイ全体の粉碎試料 100 mg に対し、メタノール 1 mL を加え 30 分間、振とう抽出することにより行った。遠心分離後、上澄み液を 2 mL メスフラスコに回収し、メタノールで定容したものを分析試料とした。残渣を同様の方法で抽出後、再度分析し、残存率を算出し、最終的に、抽出回数は 4 回と決定した。さらに、分析法のバリデーションを行い、標準品と試料の両面から評価し、検量線の直線性、

併行精度、分離度、特異性、回収率いずれも良好な結果が確認された。その上で、*T. cuspidata* の各部位における定量値を求めたところ、その含量は樹皮>葉>種子>枝>心材>仮種皮の順に高いことが明らかになった。タキサン骨格を有するアルカロイドはイチイ属植物の各部位から報告されているが、種子を覆う仮種皮部分には含まれていないとされていたが、今回の測定では微量含まれていることが分かった。ただし、イチイの仮種皮部は古くから食経験があることから、食薬区分上の扱いは、現行通り、非医薬品で良いと考える。一方、種子における含量は、樹皮や葉と同程度含まれていることが確認されたことから、専ら医薬品へ移行するのが適切と考えられた。また、現在の食薬区分リストでは、種子及び仮種皮に相当する部分を「果実」と表記していると思われるが、イチイは裸子植物であり、子房を持たないことから、真正果実は存在しない。このため、現在の「果実」の表現は、「仮種皮」と「種子」に改める必要がある。以上のことから、イチイの食薬区分上の扱いは、種子を専ら医薬品に移行し、仮種皮を非医薬品に留めるべきと考える。

次に、「紅豆杉」製品とイチイの各部位における PTX の定量値を比較した。その結果、イチイの心材部分と「紅豆杉」製品は、ほぼ同程度の定量値を示し、両者に大きな差は確認されなかった。今回、我々は一連の分析において、「紅豆杉」製品の使用部位を材部と特定し、遺伝子鑑別から、基原種を *T. wallichiana* var. *wallichiana* と同定した。従って、イチイの材部と「紅豆杉」製品の定量値が同程度なのは妥当な結果と考えられた。

「紅豆杉」製品との定量値の比較では、心材とほぼ同じ定量値を示した。また、「紅豆杉」製品は茶用飲料として用いられることから、茶剤の PTX 含量も調査した。その結果、PTX は極微量ながら含まれていることが確認された。

今回分析した「紅豆杉」製品は茶用飲料として用いられることから、茶剤中の PTX 含量も調

査したところ、PTX は極微量ながら含まれていることが確認された。PTX の毒性は、LD50 が 12 mg/kg (mouse, 静脈投与) であることなどを考慮すると、本製品の摂取により、直ちに健康被害が発生する可能性は低いと考えられるが、PTX は毒薬であり、濃縮エキス製品の販売の可能性や多量摂取の危険性、イチイの食薬区分上の扱いとの整合性を考えると、材部も専ら医薬品に移行すべきものとする。ただし、茶剤については、トウシンソウの例に倣い、除外処置を検討する余地はあるものと思われる。

なお、現行の食薬区分リストでは、「ハクトウスギ」の別名が「ウンナンコウトウスギ」とされているが、ハクトウスギは、*Pseudotaxus chienii* を指し、コウトウスギとは、属レベルで異なる植物であることから、両者は、別品目として記載されるべきである。以上のことから、コウトウスギ、ハクトウスギの食薬区分上の扱いは、以下の通り改正することを提案する。専ら医薬品リストは、ハクトウスギとコウトウスギに分けた上で、コウトウスギの別名に、ウンナンコウトウスギを記載し、部位に心材を含める。一方、非医薬品リストは、ハクトウスギの別名からウンナンコウトウスギを削除し、さらに備考欄にコウトウスギの樹皮、葉、心材は、医薬品相当であることを記載し、ハクトウスギとコウトウスギが別の区分であることを明確にする。

「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、ebenamrioides A-D と命名した新規トリテルペンサポニン 4 種と、2 種のメガスティグマンが同定された。得られたトリテルペンの配糖体、及びそれらの部分加水分解物の A549 細胞に対する毒性を検討したところ、一部化合物に弱い活性が見られた。

「Dithiopropylcarbodenafil の LC-PDA-MS 分析について」では、Dithiopropylcarbodenafil の標準溶液につい

て厚生労働省の通知の条件により分析を行った結果、当該化合物は十分に担体へ保持され、他の成分との分離も良好であることが分かった。また、in-source collision-induced dissociation (IS-CID) 法によるイオン化を利用した MS による構造情報の確認を検討した結果、ED 治療薬とその類縁化合物の構造情報が得られることを確認した。フラグメントを起こすイオンを選択できないデメリットはあるものの、比較的安価なシングル型四重極質量分析計でもフラグメントイオンを検出できるため、構造推定などに有効であると考えられた。

C-3 食薬区分の量的規制に関する研究

「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 (2)」では、従前の研究にて見出した LC-MS により Sennoside 類を良好に分離し得る分析条件を用いて、市販の日局センナ 5 種と種子島産及び東京産のハネセンナを対象として、ポジティブモード (LC-ESI (+) -MS クロマトグラム) 及びネガティブモード (LC-ESI (-) -MS クロマトグラム) の分析を行い、取得した LC-MS データを多変量解析に供した。

得られた LCMS データについてセンナ及びハネセンナのグループで判別分析を行ったところ、LC-ESI (+) -MS のスコアプロット上でセンナ、ハネセンナの 2 つのグループに分かれ、さらに、ハネセンナのグループにおいては、種子島産のサンプルと東京産のグループが分離されていた。また、LC-ESI (+) -MS の S-Plot より、センナの指標成分として Sennoside C, Isorhamnetin 3-O-gentiobioside, Tinnevellin glucoside および Vicenin- II が見出され、ハネセンナの指標成分としては、Kaempferol が見出された。

一方、LC-ESI (-) -MS の OPLS-DA スコアプロット上でもセンナ、ハネセンナの 2 つのグループに分かれる事が確認され、ここでも、ハネセンナのグループにおいては、種子島産のサンプルと東京産のグループが分離されていた。LC-ESI (-) -MS の S-Plot からは、さらにセンナの判別に

Sennoside A, B, C, Isorhamnetin 3-O-gentiobioside, Tinnevellin glucoside および Vicenin-II が寄与しているものと考えられ、ハネセンナの判別には、Kaempferol diglucoside が寄与しているものと考えられた。

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、エンベリア、カイコウズ、カンレンボク、クジチョウ、ケイコツソウ、コオウレン、ハナビシソウ、ヒヨドリジョウゴ、ヒルガオ、ビンロウジ、ルリヒエンソウの 11 品目について、専医リストへの移行を提案する理由等とその根拠となる文献等が見出され、いずれも、エキス及び含有化合物に強い毒性が報告されており、専医への移行が妥当と判断された。

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。

健康食品市場に流通する紅豆杉製品の基原植物を同定するため、同製品及び *Taxus* 属植物試料について、葉緑体 DNA の *trnS-trnQ* IGS 領域の塩基配列解析を行い、同製品の基原植物を *Taxus wallichiana* var. *wallichiana* と同定

した。

イチイ *T. cuspidata* の各部位について、PTX の定量を行ったところ、含量は樹皮>葉>種子>枝>心材>仮種皮の順であることが明らかとなった。また、「紅豆杉」製品とイチイの心材の定量値は、ほぼ同程度であった。これらの結果から、イチイの種子及びコウトウスギの心材を、「非医薬品」から「専ら医薬品」に移行するとともに、植物分類学及び植物形態学上の誤りを修正する以下の改正案を作成した。すなわち、専ら医薬品リストは、ハクトウスギとコウトウスギに分けた上で、コウトウスギの別名に、ウンナンコウトウスギを記載し、部位に心材を含め、一方、非医薬品リストは、ハクトウスギの別名からウンナンコウトウスギを削除し、さらに備考欄にコウトウスギの樹皮、葉、心材は、医薬品相当であることを記載する。

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についてさらに検索を行い、4 種のトリテルペン配糖体と 2 のメガステイグマンを単離した。リュウキュウガキに魚毒活性があることが知られており、両親媒性であるサポニンが得られたことは、言い伝えと符合するものであった。ただし、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。

強壯用製品への添加が危惧される ED 治療薬類縁化合物の内、dithiopropylcarbodenafil 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その分析法をまとめた。更に IS-CID 法は、ED 治療薬とその類縁化合物における構造推定やスクリーニングにも有効であると考えられた。

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、寄与成分として 9 種の化合物を同定した。センナについて 7 種、ハネセンナについて 2 種の化合物が寄与成分として見出されたが、その中でも Vicenin-II がセンナ・ハネセンナ間においてセンナ特有の指標成分となる可能性が考えら

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について根拠資料等を整備した。今後、本提案をもとに食薬区分リストの見直しが適切に行われることを期待する。

E. 研究発表

論文発表等

- 1) Masada, S., Tuji, G., Arai, R., Uchiyama, N., Demizu, Y., Tsutsumi, T., Abe, Y., Akiyama, H., Hakamatsuka, T., Izutsu, K.-i., Goda, Y. & Okuda, H.: Rapid and efficient high-performance liquid chromatography analysis of N-nitrosodimethylamine impurity in valsartan drug substance and its medicines. *Sci. Rep.*, 9, 11852, doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-48344-5> 1 (2019).
- 2) Kawakami, S., Miura, E., Nobe, A., Inagaki, M., Nishimura, M., Matsunami, K., Otsuka, H., Aramoto, M.: Ebenamariosides A-D: Triterpene glucosides and megastigmanes from the leaves of *Diospyros maritime*. *Chem. Pharm. Bull.*, 67, 1337-1346 (2019).

学会発表等

- 1) 合田幸広, 天然物由来, 錠剤, カプセル形状食品の品質保証, 名古屋市立大学薬友会関西支部講演会, 大阪 (2019. 7).
- 2) 合田幸広, 天然物由来, 医薬品, 医薬部外品, 機能性表示食品の品質保証, 岐阜薬科大学第 6 回香粧品健康学セミナー, 岐阜 (2019. 10) .
- 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 (2019. 11) .
- 4) 合田幸広, 天然物製品の品質とメタボロミクス, 大阪大学/島津分析イノベーション

協働研究所開所記念式記念講演会, 大阪 (2019. 12).

- 5) 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, 大阪大学講義, 大阪 (2019. 12).
- 6) 吉富太一, 山路誠一, 徳本廣子, 袴塚高志, 丸山卓郎, 健康食品として販売されるコウトウスギ製品の基原植物, 使用部位, paclitaxel 含量について, 第 5 回 次世代を担う若手のためのレギュラトリーサイエンスフォーラム, 東京 (2019. 9).
- 7) 吉富太一, 山路誠一, 徳本廣子, 袴塚高志, 丸山卓郎, イチイ *Taxus cuspidata* の部位別パクリタキセル含量と健康食品として販売されるコウトウスギ製品中の含量比較について, 日本薬学会第 140 年会, 京都 (2020. 3).
- 8) 川上晋, 稲垣昌宣, 西村基弘, 松浪勝義, 大塚英昭, リュウキュウガキ薬部より得られた新規メガスティグマン 2 種およびトリテルペン配糖体の酵素加水分解誘導体, 日本生薬学会第 66 回年会, 東京 (2019. 9).
- 9) 辻本 恭, 内山奈穂子, 丸山卓郎, 徳本廣子, 安食菜穂子, 林 茂樹, 三宅克典, 川原信夫, 袴塚高志, 高分解能 LC-MS を用いた *Cassia* 属ハネセンナ及びセンナの分析に関する研究, 日本生薬学会 第 65 回年会, 広島 (2018. 9 月)
- 10) 辻本 恭, 徳本廣子, 細江潤子, 丸山卓郎, 川原信夫, 林 茂樹, 安食菜穂子, 小関良宏, 袴塚高志, 内山奈穂子, センナ及びハネセンナ含有健康食品に関する Sennoside の定量分析, 日本薬学会 第 140 年会, 京都 (2020. 3)
- 11) Hakamatsuka T., Adulteration of Health Food Products with Unapproved Drugs in Japan, Western Pacific Regional Forum for the Harmonization of Herbal Medicines (FHH) Sub-Committee 2 Meeting,

Korea (2019.6)

- 12) 袴塚高志, 医薬品と食品の境界について, 日本生薬学会第66回年会シンポジウム I 「健康食品と生薬に共通する植物素材—有効性と安全性を考える」, 東京 (2019.9)
- 13) 袴塚高志, 天然物医薬品の品質管理方法に関する国際調和, 第48回生薬分析シンポジウム, 京都 (2019.11)
- 14) Hakamatsuka T., Herbal Good Manufacturing Practice for Assurance of Quality and Safety of Raw Herbal Materials in Japan, The 11th annual meeting of International Regulatory Cooperation for Herbal Medicines (IRCH), Hungary (2019.12)

F. 知的財産権の出願・登録状況
なし