

厚生労働行政推進調査事業費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス

政策研究事業

「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

平成 30 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 袴塚 高志

平成 31 (2019) 年 3 月

## 目 次

I.	総括研究報告書		
	「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		
	国立医薬品食品衛生研究所 袴塚高志	.....	1
II.	分担研究報告書		
A.	<u>食薬区分の判断に関する検討</u>		
1.	食薬区分の判断に関する検討		
	国立医薬品食品衛生研究所 合田幸広・袴塚高志	.....	11
	／ 安田女子大学薬学部 大塚英昭		
B.	<u>グレーゾーンの植物体に関する研究</u>		
2.	カツアバ製品の含有成分について		
	国立医薬品食品衛生研究所 丸山卓郎	.....	17
3.	イチイ属植物由来植物製品の鑑別に関する研究		
	国立医薬品食品衛生研究所 丸山卓郎	.....	25
4.	リュウキュウガキの化学成分に関する研究		
	安田女子大学薬学部 大塚英昭	.....	31
5.	ハクシュウの成分研究		
	国立医薬品食品衛生研究所 内山奈穂子	.....	37
6.	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		
	国立医薬品食品衛生研究所 丸山卓郎	.....	47
C.	<u>食薬区分の量的規制に関する研究</u>		
7.	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		
	国立医薬品食品衛生研究所 内山奈穂子・袴塚高 志・合田幸広・西川秋佳・小川久美子	.....	61
D.	<u>食薬区分リストの整備に関する研究</u>		
8.	非医リストの見直しに関する研究		
	国立医薬品食品衛生研究所 袴塚高志・丸山卓郎・ 内山奈穂子	.....	75
III.	研究成果の刊行に関する一覧表	.....	81

## 「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/H<sub>2</sub>O/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

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

#### 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

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、ゴールデ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. グレーゾ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、ドラージェ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  $\text{CHCl}_3$  と  $\text{NH}_4\text{OH}$  を加えて振とうし、 $\text{CHCl}_3$  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、 $\text{H}_2\text{O}$  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*- $\beta$ -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、 $\text{H}_2\text{O}$  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  $\mu$ L スポットし、展開溶媒 [EtOAc:H<sub>2</sub>O: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- $\alpha$ -reductase 阻害作用 (ノコギリヤシ油相当)、 $\alpha$ -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。CHCl<sub>3</sub> 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/H<sub>2</sub>O/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- $\beta$ -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



分担研究課題 食薬区分の判断に関する検討

研究分担者 国立医薬品食品衛生研究所副所長 合田幸広

研究分担者 安田女子大学薬学部教授 大塚英昭

研究代表者 国立医薬品食品衛生研究所生薬部長 袴塚高志

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した。

研究協力者

大塚英昭 安田女子大学薬学部教授

A. 研究目的

無承認無許可医薬品とは、医薬品としての承認や許可を受けてい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、その判断は、医薬品の範囲に関する基準（直近の改正：平成30年4月18日薬生発第0418第4号、厚生労働省医薬局長通知「医薬品の範囲に関する基準の一部改正について」）に基づき行われる。本基準は、主に成分本質（原材料）、効能効果、形状、用法用量の4要素に分けられるが、本研究では、特に成分本質（原材料）により無条件に「専ら医薬品」と判断されるべき成分本質について調査・検討を行うものである。

分担研究者らは、平成15年度より、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」において、平成13年3月27日付の「専ら医薬品リスト」に収載された331品目について、「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の評価に関する研究」として、これらの品目について、徹底的な調査・分析を行い、最終的に「A安全性に十分な配慮が必要であり、専ら医薬品と考えられる、B国内外を含め医薬品として使用実態があり、専ら医薬品と考えられる、Cさらに調査を続ける必要がある、D現在のところ判断データがない、E医薬品としての使用実績が乏しく、含有成分等からも食薬区分の見直し対象となり得ると考えられる」の5段階の評価を行って来た。また、現在食薬区分上分類がなされていない新規成分本質（原材料）について、国内外の医薬品としての使用実態、毒性、麻薬様作用、含有成分の構造等に基づき、食品又は医薬品

のどちらに分類すべきものであるか調査を行い、さらに判断の根拠となる各種実験を行ってきた。その結果を基礎に、平成19年4月に医薬品の範囲に関する基準が大改正（平成19年4月17日 医薬発第1115003号）され、専ら医薬品として使用される成分本質（原材料）が321成分（植物由来242、動物由来21、その他58）となった。さらに引き続き「専ら医薬品」としての規制の範囲に関する研究において新規に申請のあった成分本質（原材料）や、近年、違法ドラッグ取り締まり等で新たに発見される化合物等について食薬区分の検討を行い、前述した平成30年の通知では、専ら医薬品として使用される成分本質は、337成分（植物由来236、動物由来21、その他80）となった。

本研究では、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」(WG)のための調査・検討を行ったので報告する。

## B. 研究方法

調査項目は、主に以下の①～⑩である。

- 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

これらの参考文献のうち、①名称で規定する基原植物を確定するために、まず、日本の公定書である文献1,2を優先した。次いで、和漢薬と考えられるものでは、医薬品の範囲に関する基準、別添1で参考文献に指定されている、文献3,4での記載を優先し、次いで、

10～16等の記載内容等を考慮し、最も相応しいと考えられるものを選択した。また、欧米で用いられている生薬、ハーブについては、同様に別添1で記載のある5, 6, 7, 8の記載について優先的に考慮し、他文献も踏まえて最も相応しいと考えられるものを選択した。また、南米原産の植物(生薬、ハーブ)については9の記載を、主に参考とした。さらに、英名については、主に文献5, 6を参考とした。なお、局方での生薬の正名は、カタカナであるが、通知での生薬名は、参考情報であるので、基本的に、より情報が多い漢字で記載した。

③は、文献1-2, 5, USP, 新一般用漢方処方の手引き(じほう, 通称新210処方), JAPICの日本医薬品集(医療用, 一般用)並びに、インターネット等の情報を参考にした。医薬品としての使用実態は、日本で医薬品並びにその成分として承認されている場合(新210処方の構成生薬である場合を含む), 文献5(Com E)やUSPに記載されている場合には、使用実態があるとしたが、文献3, 4, 9, 10, 16等に記載されているだけでは、使用実態があるとはしなかった。

④は、②の基原植物の学名や英名を、植物毒性データベースであるRTECSで検索するとともに、Merck Index等の情報も参考とした。また、学名に対応するデータがない場合には、同属植物のデータも学名とともに記載した。さらに、基原植物が含有する化合物の毒性データについても、ここに記載した。

⑤, ⑥, ⑦は、学名でケミカルアブストラクト(CA)検索した要旨並びに原著論文を参考にするとともに、文献7, 10並びにPhytochemical Dictionary (Jeffery B. Harborne FRS, Herbert Baxter, Gerard P.

Moss)等を参考にした。

⑧は、学名でケミカルアブストラクト検索した要旨並びに原著論文, Phytochemical Dictionary並びに、文献4, 10, 11等を参考にした。

⑨は、①-⑧以外の情報で、インターネットを中心に情報を収集した。

⑩は、日本医療用医薬品集(じほう), JAPIC一般用医薬品集(JAPIC)等を参考とした。

### C. 研究結果と考察

今年度、新規に調査依頼があったもののうち、パスチャカ(*Geranium dielsianum*)が、天然物であった。

パスチャカは、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、teststerone 5- $\alpha$ -reductase 阻害作用(ノコギリヤシ油相当)、 $\alpha$ -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50kg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る。

化学物質では、ED 治療薬類似物質である 3 物質、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、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。

#### 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。

#### E. 健康危機情報

特になし。

#### F. 研究発表等

##### 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).

##### 学会発表等

- 1) 合田幸広, 生活に即した薬学「レギュラトリサイエンス」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）．

分担研究報告書

分担研究課題 「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

研究分担者 国立医薬品食品衛生研究所生薬部 室長 丸山卓郎

カツアバ製品の含有成分について

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る。

協力研究者

後藤佑斗 国立医薬品食品衛生研究所生薬部

流動研究員

A. 研究目的

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。実際、カツアバ製品を分析して、*T. catigua* と *Erythroxylum* 属植物が混在することを確認した報告がなされており<sup>1)</sup>、我が国の市場品においても基原植物に関する情報が混乱している可能性がある。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。そこで我々は昨年度、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 (Tables 1, 2)。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。

B. 研究方法

1. 実験材料

本研究に使用されたカツアバ製品の詳細を Table 1 にまとめた。また、昨年度に報告した遺伝子鑑別研究の結果を Table 2 に示した。

2. 実験方法

2-1. 一般操作

2-1-1. 薄層クロマトグラフィー (TLC) 分析

各検体の粉末 100 mg (A14 に関しては 100  $\mu$ L) に、AcOEt 1 mL と NH<sub>4</sub>OH 0.5 mL を加えて 1 hr 振とうした後、上層 (AcOEt 層) を回収して、以下の条件で分析を行った；TLC plate, TLC Silica gel 60 F<sub>254</sub> glass plate (Merck)；展開溶媒, toluene / acetone / MeOH / NH<sub>4</sub>OH 混液 (45 : 45 : 7 : 3)；塗布量, 各 20  $\mu$ L；検出, UV 照射 (254, 365 nm), ドラーゲンドルフ試薬噴霧後、風乾し、亜硝酸ナトリウム試液噴霧；画像撮影, Doc-ItLS Acquisition ver. 8 (UVP)。

2-1-2. Flash chromatography

装置, Isolera Dalton ACI (BIOTAGE)；カラム, SNAP Ultra 25 g；移動相, Hexane (A) と AcOEt (B) でグラジエント, 15% B (0-10 CV) → 50% B (10-20 CV) → 50% B (20-25 CV)；

流速, 75 mL/min; 検出波長, UV (254 nm, 365 nm).

### 2-1-3. 高分解能 LC-MS 分析

装置, OrbiTrap LTQ XL (Thermo Fisher) ; カラム, Inertsil ODS-3 (2.1 x 150 mm I.D., 5  $\mu$ m, GL Sciences) ; 注入量, 1  $\mu$ L ; 移動相, 0.1%ギ酸 (A) と 0.1%ギ酸含有アセトニトリル (B) でグラジエント, 10%B (0 min)  $\rightarrow$  25%B (0-15 min)  $\rightarrow$  55%B (15-75 min)  $\rightarrow$  55%B (75-80 min), 10%B (80-85 min) ; 流速, 0.25mL/min ; キャピラリー電圧, 10.00 V ; Sheath Gas Flow, 50.00 ; Aux Gas Flow, 25.0 ; Sweep Gas Flow, 3.00, データ取得, スキャンモード, ESI<sup>+</sup> ;  $m/z$ =100 ~1000 ; PDA 検出範囲, 190-600 nm.

### 2-1-4. NMR

ECZ600 又は ECZ800 (Jeol) を用いて測定し, 化学シフトは, DSS- $d_6$  からの $\delta$ 値 (ppm) で表した.

### 2-2. 成分分画

検体 A10 の粉末 100 g に, CHCl<sub>3</sub> 500 mL と NH<sub>4</sub>OH 300 mL を加えて振とうした. CHCl<sub>3</sub>層を回収した後, 再び CHCl<sub>3</sub> 500 mL を加えて, 同様の操作を計 3 回繰り返した. 3 回分の回収液を合わせ, ろ過した後, 溶媒を留去した. これに CHCl<sub>3</sub> 2 mL を加えて再溶解し, 1 mL をサンプルレットにチャージして真空乾燥したもの (約 150 mg) を, Flash chromatography により, 6 つの画分に分画した (Fr. 0, 15.3 mg; Fr. 1, 4.5 mg; Fr. 2, 2.2 mg; Fr. 3, 3.1 mg (化合物 A); Fr. 4, 1.5 mg; Fr. 5, 29.9 mg).

**化合物 A (braylin):** colorless amorphous; HR-MS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  259.0967 [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>O<sub>4</sub>; calcd. for 259.0965), <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>; 600 MHz):  $\delta$ 7.56 (1H, d,  $J$ =9.6Hz), 6.89 (1H, d,  $J$

=15Hz), 6.74 (1H, s), 6.24 (1H, d,  $J$ =9.6Hz), 5.73 (1H, d,  $J$ =14.4Hz), 3.90 (3H, s), 1.51 (6H, s); <sup>13</sup>C-NMR: see Tables 3, 4.

### C. 研究結果

全 15 検体について TLC 分析を行った結果, A6, A9, A10, A11, A12, J2 の 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, いずれもドラーゲンドルフ試液陽性であった (Fig. 1). また, A13, A14 の 2 検体で, 上記のスポットと R<sub>f</sub> 値の異なるドラーゲンドルフ試液陽性のスポットを検出した. このものは, UV 照射による吸収/蛍光を認めなかった. J4, J8 の 2 検体では, クロロフィルと思われる赤色の蛍光スポットを認めた. ドラーゲンドルフ試液陽性スポットが検出された検体のうち, 検体 A10 について当該スポットの分離精製を行った.

成分分画の過程を Fig. 2 に示した. 検体 A10 100 g について CHCl<sub>3</sub> と NH<sub>4</sub>OH で抽出を行い, 回収した CHCl<sub>3</sub> 層について TLC 分析を行ったところ, ドラーゲンドルフ試液陽性のスポットを検出した (Fig. 3). また, 多数の蛍光スポットを認めた. 続けて, CHCl<sub>3</sub> 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 Fr. 1~4 について TLC 分析を行った結果, Fr. 2, 3, 4 にドラーゲンドルフ試液陽性のスポットを検出した (Fig. 4). このうち, 最も精製度が高いと思われた Fr. 3 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いた (Fig. 5; 以降, 化合物 A と表記). 化合物 A は, 擬似分子イオンピーク [M+H]<sup>+</sup> 値 259.0966 を与え, 組成推定の結果, C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>O<sub>4</sub> (理論値 259.0967;  $\delta$ =0.1 mmu) であった. 従って, 化合物 A の分子式を C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub> と決定した.

化合物 A は, <sup>13</sup>C-NMR において, 1 個のカルボニル炭素と 10 個の  $sp^2$  炭素のシグナルを認めた. 分子式から不飽和度が 9 であり, 二重

結合が 6 つであることから、3 環性の化合物と推定された。さらに、 $^1\text{H}$ -、 $^{13}\text{C}$ -NMR 及び 2 次元 NMR から、クマリン骨格の $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和ラクトンに特徴的なシグナル ( $\delta$  6.24, 7.55, 143.7, 113.2, 161) の相関が認められたこと、ジメチル基を有し、ヘテロ原子に結合したシグナル ( $\delta$  78.0) があること、メトキシ基の存在 ( $\delta$  3.90, 56.5) が認められたことから、化合物 A の構造は、クマリンにイソプレニル基が閉環した Fig. 6 に示す構造が推定された。

そこで、これらの候補化合物の文献値を、化合物 A のものと比較したところ、7 番の構造のものとはよく一致した (Tables 3, 4, Fig. 7)。HMBC の相関も、本構造と矛盾しなかったことから、化合物 A を braylin と同定した。

#### D. 考察

ドラーゲンドルフ試液陽性スポットを指標に、カツアバ製品の 1 つ (A10) の成分分画を行い、ドラーゲンドルフ試液陽性成分として、braylin を単離した。Combined Chemical Dictionary 及び KNApSAcK により、本化合物の天然物中の分布を検索した結果、本化合物は、いずれもミカン科の *Cedrelopsis longibractata*, *Flindersia brayleyana*, *Pitavia punctata* より単離されている (Table 5)。一般に、braylin のようなイソプレニル化されたクマリン化合物は、フロクマリンも含めてミカン科及びセリ科植物に多く分布しており、他の候補化合物も、ミカン科植物への含有が確認された (Table 5)。一方で、昨年度に行った遺伝子解析による基原植物調査では、ミカン科植物の配列は検出されていない。遺伝子解析により検出されなかったミカン科植物が原材料として使用されていたのか、あるいは、遺伝子解析により検出された植物種の中に、クマリン化合物が含まれていたかは不明である。

今回、アルカロイドの単離を目的に、ドラーゲ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、A13, 14 で認められている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。

#### E. 結論

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。引き続き、成分分画を継続する。

#### F. 研究発表

1. 論文発表  
なし

2. 学会発表  
なし

Table 1 Details of commercial *Catuaba* products used in this study.

No.	形状	表示された原材料	原産国	内容量	一日摂取量
A5	樹皮粉末	カツアバ ( <i>Juniperus brasiliensis</i> )	-	454 g	-
A6	カプセル (樹皮粉末)	カツアバ ( <i>Erythroxylum catuaba</i> )	-	750 mg x 100粒	1~2粒
A9	樹皮粉末	カツアバ ( <i>Trichilia catigua</i> )	ブラジル	28 g	-
A10	樹皮粉末	カツアバ ( <i>Erythroxylum catuaba</i> )	ブラジル	-	-
A11	カプセル (樹皮粉末)	カツアバ ( <i>Erythroxylum catuaba</i> )	-	100 mg x 200粒	2~3粒
A12	樹皮粉末	カツアバ ( <i>Erythroxylum catuaba</i> )	-	25 g	-
A13	カプセル (樹皮粉末)	カツアバ ( <i>Trichilia catigua</i> )	ブラジル	465 mg x 60粒	-
A14	チンキ剤	カツアバ ( <i>Erythroxylum catuaba</i> )	-	400 mL	-
J1	樹皮粉末	カツアバ	ブラジル北部	50 g	0.5 g~1 g x 1~2回
J2	カプセル (樹皮粉末)	カツアバ ( <i>Erythroxylum catuaba</i> )	-	465 mg x 100粒	2粒
J3	カプセル (樹皮粉末)	カツアバ	-	320 mg x 180粒	3~5粒
J4	ティーバッグ	有機カツアバ カツアバ ( <i>Erythroxylum catuaba</i> ), ムイラプアマ ( <i>Ptychopetalum olacoides</i> ), マカ ( <i>Lepidium spp.</i> ), ハマビシ ( <i>Tribulus terrestris</i> ), チョウセンニンジン ( <i>Panax ginseng</i> ), イカリソウ ( <i>Epimedium spp.</i> ) など	パラグアイ	2 g x 20包	-
J6	カプセル (樹皮粉末)	カツアバ	-	650 mg x 60粒	2粒
J8	リーフ	有機カツアバ	パラグアイ	60 g	-
A: アメリカ市場品, J: 国内市場品			-: 記載なし		

Table 2 Botanical origin of *Catuaba* products identified by genetic analysis.

Sample No.	universal primer		amplification by specific primer	
	Sequence candidate	Accession	<i>Erythroxylum</i>	<i>Trichilia</i>
A5	<i>Trichilia cipo</i>	FJ037837.1	○	○
A6	<i>Coriandrum sativum</i>	KM051454.1	○	○
A9	Not Test		○	○
A10	<i>Trichilia emarginata</i>	LN833662.1	○	○
A11	<i>Coriandrum sativum</i>	KM051454.1	○	○
A12	<i>Matayba elaeagnoides</i>	KF420986.1	○	○
A13	No Amplicon		—	—
J1	<i>Trichilia lepidota</i>	LN833623.1	—	—
J2	<i>Senna alexandrina</i>	KF815491.1	—	—
J3	No Amplicon		—	—
J4	<i>Psidium cattleianum</i>	KM064972.1	—	—
J6	<i>Lepidium meyenii</i>	JX908826.1	—	—
J8	<i>Psidium cattleianum</i>	KM064972.1	—	—

Table 3 <sup>13</sup>C-NMR data of compound A and candidate compounds (CDCl<sub>3</sub>).

No.	$\delta_c$ (ppm)												
	compound A	1 <sup>a</sup>	2	3	4	5	6	7	8 <sup>c</sup>	9	10	11 <sup>c</sup>	12
2	161.3	160.72							161.1			161.2	
3	113.2								110.2			111.0	
4	143.7								138.9			138.4	
4a	110.3								103.5			102.4	
5	108.5								156.4			150.0	
6	145.7								95.2			106.3	
7	146.0								157.3			158.1	
8	111.4		No report	No report	No report	No report	No report	No report	102.4	No report	No report	91.3	No report
8a	144.9							(See Table 4)	150.9			155.7	
-OMe	56.5	61.51							55.8			55.8	
1'	115.2								114.8			115.9	
2'	130.9	131.33							127.4			127.4	
3'	78.0	77.88							77.8			77.8	
3'-Me	27.9	28.30							28.0			27.7	
	27.9	29.79							28.0			27.7	

a) K. Minato *et al.*, *J. Wood Sci.*, **56** (1), 41-46 (2010).b) I. Mester *et al.*, *Planta Med.*, **32**, 81-85 (1977).c) E. Melliou *et al.*, *J. Nat. Prod.*, **68**, 78-82 (2005).

Table 4 <sup>13</sup>C-NMR data of compounds A and 7 (braylin)(CD<sub>3</sub>OD).

No.	$\delta_C$ (ppm)	
	compound A	7 <sup>a</sup>
2	163.4	163.4
3	113.4	113.4
4	146.0	146.3
4a	113.2	113.2
5	110.6	110.5
6	146.3	146.6
7	147.4	147.3
8	111.1	111.1
8a	147.3	146.7
-OMe	57.0	56.9
1'	115.7	115.7
2'	132.5	132.5
3'	79.1	79.1
3'-Me	28.1	28.1
	28.1	28.1

a) A. Kubba *et al.*, *Biochem. Syst. Ecol.*, **33**, 305-307 (2005).

Table 5 Search results of biological sources of candidate compounds

No.	Chemical Name	Database	Biological Source
7	Braylin	CCD	<i>Cedrelopsis longibractata</i> (ミカン科, マダガスカル) <i>Flindersia brayleyana</i> (ミカン科, オーストラリア) <i>Pitavia punctata</i> (ミカン科, チリ)
		KNAPSAcK	<i>Cedrelopsis longibractata</i> <i>Pitavia punctata</i>
1	Luvangetin	CCD	<i>Luvunga scandens</i> (ミカン科, インド) <i>Ruta pinnata</i> (ミカン科, カナリア諸島)
		KNAPSAcK	<i>Brosimum rubescens</i> (クワ科, ブラジル・ペルー・仏領ギアナ) <i>Boeninghausenia albiflora</i> (ミカン科, インド・ネパール・台湾) <i>Chloroxylon swietenia</i> (ミカン科, インド) <i>Hesperethusa crenulata</i> (ミカン科, インド・東南アジア) <i>Luvunga scandens</i> <i>Phebalium clavatum</i> (ミカン科, オーストラリア)
2	Xanthoxyletin	CCD	<i>Zanthoxylum americanum</i> (prickly ash) (ミカン科, アメリカ) <i>Melicope ternata</i> (ミカン科, ニューージーランド・オーストラリア) <i>Halfordia scleroxyla</i> (ミカン科, オーストラリア) <i>Afraegle paniculata</i> (ミカン科, セネガル・ナイジェリア) <i>Eriostemon trachyphyllus</i> (ミカン科, オーストラリア) <i>Chloroxylon swietenia</i> (ミカン科, インド・スリランカ)
		KNAPSAcK	<i>Plumbago zeylanica</i> (イソマツ科, インド・スリランカ・東南アジア) <i>Citrus junos</i> (ミカン科, 日本・韓国・中国) <i>Clausena excavata</i> (ミカン科, インド・バングラデシュ・中国・東南アジア) <i>Zanthoxylum americanum</i> <i>Zanthoxylum dipetalum</i> (ミカン科, アメリカ(ハワイ))
8	5-Methoxyseselin	CCD	<i>Citrus grandis</i> (pummelo) (ミカン科, インド・東南アジア)
		KNAPSAcK	<i>Plumbago zeylanica</i> <i>Citrus grandis</i> <i>Citrus tamurana</i> (ミカン科, 日本)
11	Alloxanthoxyletin	CCD	<i>Chloroxylon swietenia</i> <i>Zanthoxylum americanum</i>
		KNAPSAcK	no hit

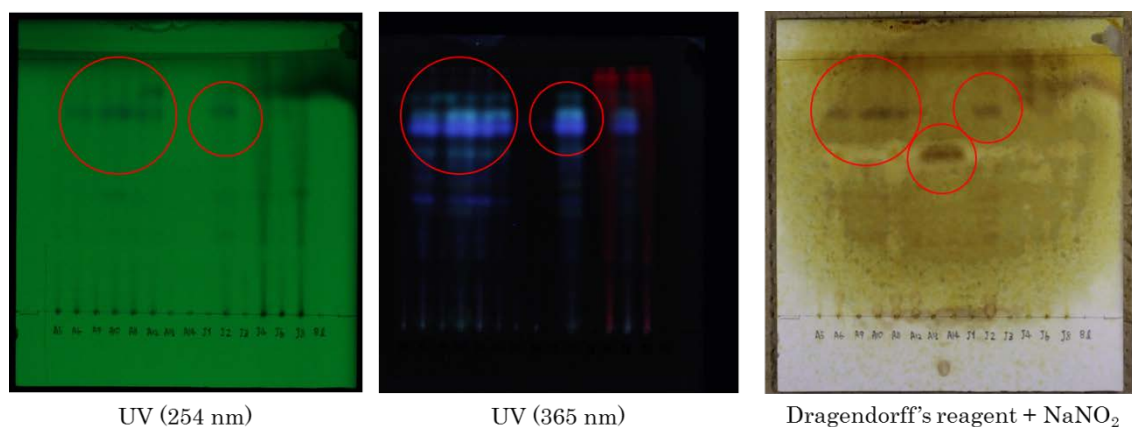


Fig. 1 TLC chromatograms of sample A5 ~ J8

Catuaba A10 powder

100 g

extracted with CHCl<sub>3</sub> – NH<sub>4</sub>OH

CHCl<sub>3</sub> ext.  
209.1 mg

Ca. 150 mg

flash chromatography with Isolera  
Hexane-AcOEt (15% AcOEt to 50% AcOEt)

Fr. 0  
15.3 mg

Fr. 1  
4.5 mg

Fr. 2  
2.2 mg

Fr. 3  
3.1 mg

Fr. 4  
1.5 mg

Fr. 5  
29.9 mg

(compound A)

Fig. 2 Fractionation scheme of Catuaba extract

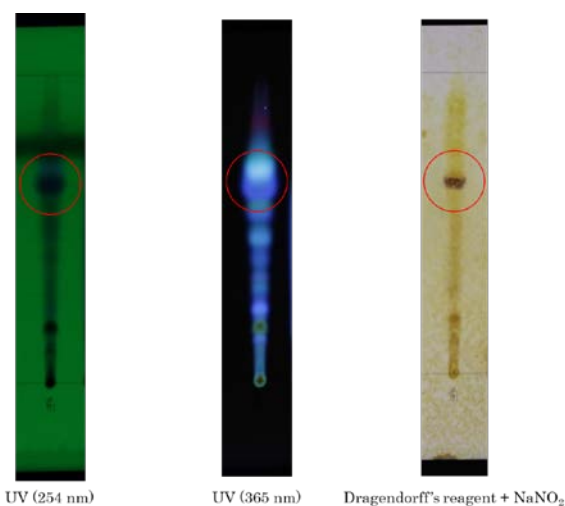


Fig. 3 TLC chromatograms of CHCl<sub>3</sub> extracts



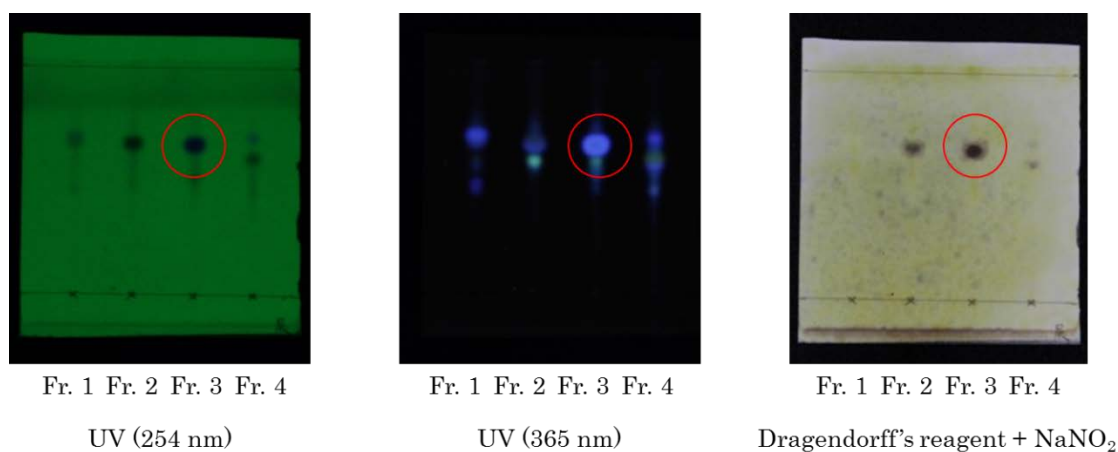


Fig. 4 TLC chromatograms of Fr. 1 – Fr. 4

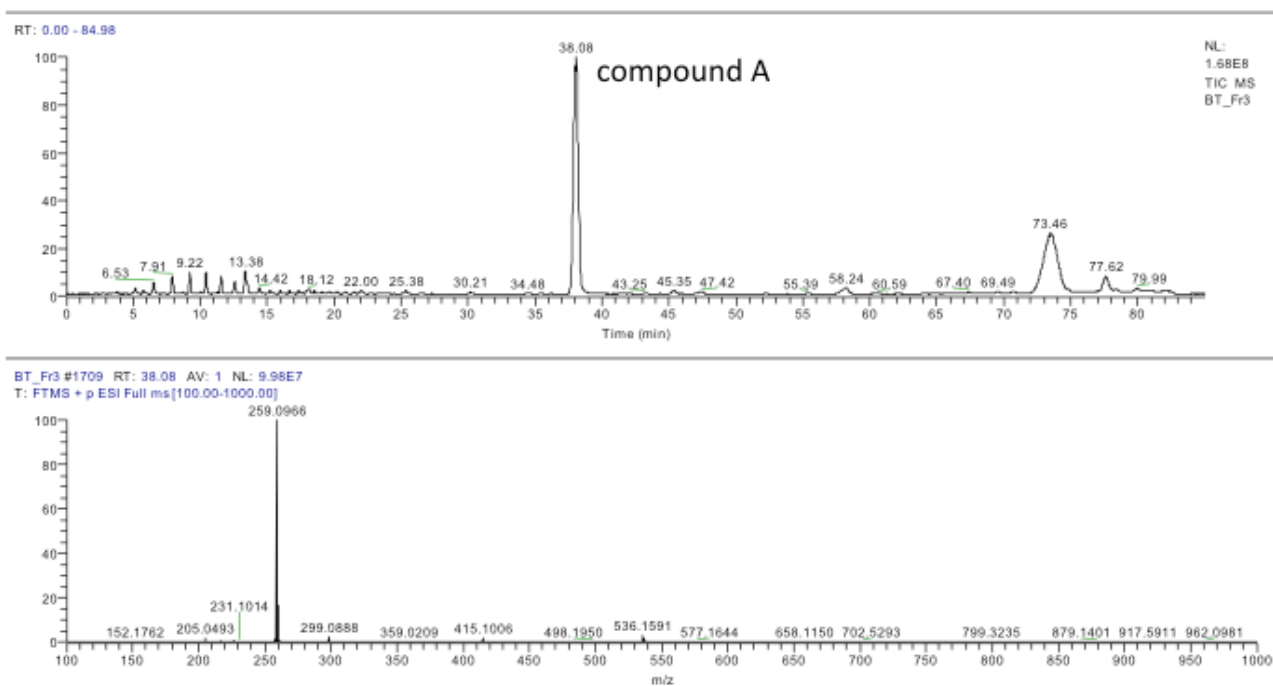
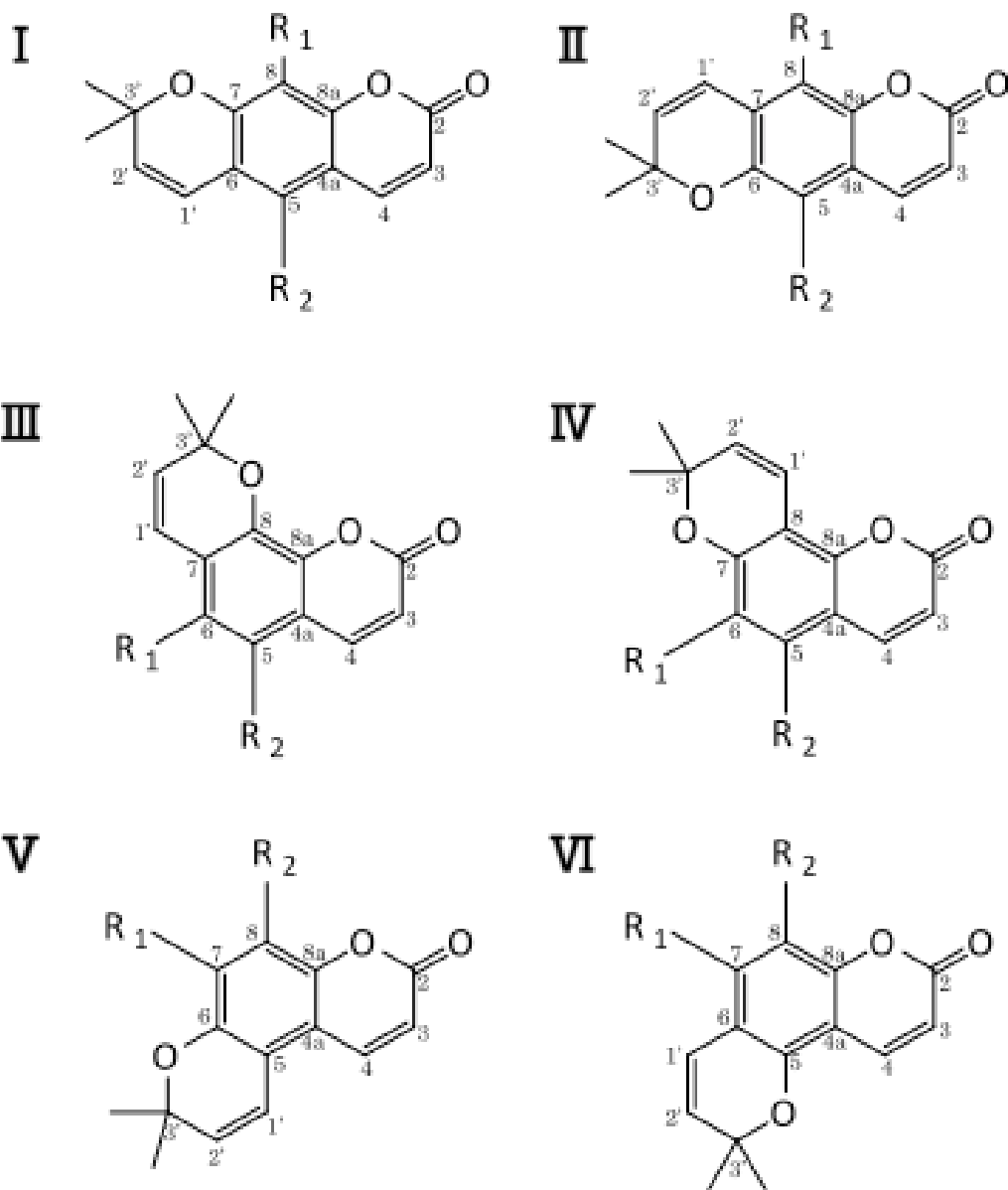


Fig. 5 Mass chromatogram of Fr. 3 and its mass spectrum on LC/HRMS analysis



	I		II		III		IV		V		VI	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
R1	-OMe	-H	-OMe	-H	-OMe	-H	-OMe	-H	-OMe	-H	-OMe	-H
R2	-H	-OMe	-H	-OMe	-H	-OMe	-H	-OMe	-H	-OMe	-H	-OMe

Fig. 6 Chemical structures of candidate compounds

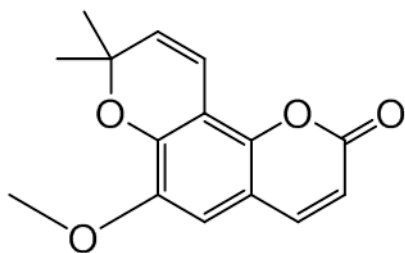


Fig. 7 Chemical structure of braylin

分担研究報告書

分担研究課題 「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

分担研究者 国立医薬品食品衛生研究所 生薬部室長 丸山 卓郎

イチイ属植物由来植物製品の鑑別に関する研究

協力研究者 日本薬科大学 漢方薬学分野 山路 誠一, 高橋直熙

研究要旨 イチイ科(*Taxaceae*)イチイ(*Taxus*)属植物は, 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』や『あららぎ』, 中国では『紅豆杉』の名で民間的に枝, 葉や樹皮が用いられる. このうち, 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, 必要不可欠である. 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. そこで今回, 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.

協力研究者

徳本廣子 国立医薬品食品衛生研究所 生薬部  
非常勤職員

A. 研究目的

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とされる<sup>1)</sup>. 一方, paclitaxel は, 細胞分裂における微小管の脱重合阻害作用を有することから, 癌に対する有力な化学療法剤として使用されている. しかし, 毒性も強いことか

ら, paclitaxel は, 薬機法において毒薬に指定されている.

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. しかし, こうした商品は加工の過程で適切に使用部位の分別ができているとは限らない. 一方, 遺伝子解析だけでは樹皮の混入を明らかにすることは困難である. そこで市場に流通する『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。

## B. 研究方法

### 1. 実験材料

試料は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; 標本番号 NIHS-DPP-11001; 採取地及び採取年月：中国上海市, 2017.6.; 基原植物の詳細は遺伝子解析中)、イチイ *T. cuspidata* Siebold et Zucc. (中国名：北方紅豆杉; 標本番号 NIHS-DPP-11003-2; 採取地及び採取年月：北海道帯広市, 2018.9.).

### 2. 実験方法

#### 2-1. 組織形態の観察

主として横切片を作成した。商品試料は3~4×1~2(mm)の小片であったことから、横切面を水平に切り出せる方向に木片上に静置しつつ、ポリエチレングリコールによる包埋を施した。植物試料は枝から必要部分を5mm程度切り出し、水への浸漬後、定法により氷により包埋した。いずれの試料も滑走式マイクロトームを用いて製片した後は、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 Javell を用いた漂白、透明化を施し、中和水洗の後、ただちにグリセリンにて簡易包埋した。製片した切片は光学顕微鏡(オリンパス BX51) 下にて観察した。

## C. 研究結果

1. イチイ *Taxus* 属植物の枝における一般的形態 (Fig. 1)

比較植物材料は、成長し3~4年程度経過したものをを用いた。このものの最外層は表皮が維持されており厚いくちクラで覆われていたが、表皮下及び内しょう部分からはコルク細胞の新生が始まっていたことから、このような形状から、樹齢が進むと皮層から外側は壊死し脱落すると考えられる。皮層には内部寄りに石細胞が認められ、まとまって帯状になることがある (Fig. 1-A<sub>3</sub>, B<sub>3</sub>)。二次師部は層状になり層の部分では二次師部繊維群が認められる (Fig. 1-A<sub>4</sub>, B<sub>4</sub>)。木部は大多数が繊維状仮道管からなり放射組織は木部柔細胞からなる (Fig. 1-A<sub>5</sub>, B<sub>5</sub>)。このような木部は早材と晩材の成長が明瞭に認められ、いわゆる年輪を形成している。最内部は一次木部と柔細胞からなる髓が認められ、一次木部には繊維仮道管のほか、らせん紋仮道管が認められる。髓中には柔細胞のほか石細胞が多数認められる (Fig. 1-A<sub>6</sub>, B<sub>6</sub>)。これらの組織を構成する細胞のうち皮層の石細胞、二次師部繊維、繊維状仮道管、木部柔細胞、石細胞はいずれもフロログルシン塩酸反応にて赤紫色に呈色した (Fig. 1-A, B (染色済画像))。

### 2. イチイ属植物各種の枝の形態

1) *T. wallichiana* s.l. の枝における組織形態 (Fig. 1A)

皮層中の石細胞径は長径40~80µmで、強く二次肥厚はしない。内しょう中に生じたコルク層のうち外層近くではコルク石細胞化する傾向が認められ、皮層中のコルク石細胞群に連なっていた (Fig. 1-A<sub>3</sub>)。木部では繊維状仮道管は径がやや大きく、最大30-35µmであった (Fig. 1-A<sub>5</sub>)。

2) イチイ *T. cuspidata* の枝における組織形態 (Fig. 1B)

皮層中の石細胞径は長径40~100µmで、強く

二次肥厚するものが多い。内しょう中に生じたコルク層にコルク石細胞化の傾向は認められない(Fig. 1-B<sub>3</sub>)。木部では繊維状仮道管は径が *T. wallichiana* よりもやや小さく、最大 20-25 μm であった(Fig. 1-B<sub>5</sub>)。

### 3. 商品『紅豆杉』の形態(Fig. 2)

商品は 3~4 mm×1~2 mm の断片からなる。各断片は明るい赤褐色のものが最も多く、暗い赤褐色~えんじ色のものは少量、わずかに黄白色~灰白色のものが含まれていた。明るい赤褐色の断片は早材、暗く濃い色の断片は、晩材由来のようにかがえた(Fig. 2-A)。

これらの中から5片を選び、横切片を作成したところ、以下のような組織形態であった。

#### 1) イチイ属植物由来商品の断片の形態・1 (Fig. 2-B<sub>1</sub>)

イチイ属植物の木部由来と思われる断片では、形成層部分を含め、師部の存在や混在は認められなかった。商品の断片の多くは、組織形態学的には木部の晩材部分をはさんだ早材の部分からなり、構成要素は繊維状仮道管及び木部柔細胞のみから成り、最大仮道管径は 35~50 μm であった。

#### 2) イチイ属植物由来商品の断片の形態・2 (Fig. 2-B<sub>2</sub>)

同様の別の断片も、イチイ属植物の木部に由来していたようだが、このものはフロログルシン塩酸反応による呈色した写真を示す。イチイ属植物由来商品は、木化の強い組織であることが判明したが、1)と同様、形成層部分を含め師部の存在や混在は認められなかった。なお、写真以外に3個の断片を同様に観察したが、いずれもフロログルシン塩酸反応で赤紫色に呈色した。構成要素は繊維状仮道管及び木部柔細胞からなり、最大仮道管径は 35~48 μm であった。

以上、明るい赤褐色の断片及び暗く濃い色の断片からは、柔細胞や石細胞は認められなかった。

#### 3) イチイ属植物以外の材に由来する断片の組織形態 (Fig. 2C)

Fig. 2Cの断片5は、横切前に黄色~灰白色を呈し、フロログルシン塩酸反応でも赤紫色に呈色した。しかし本断片の構成組織は繊維状仮道管ではなく、孔紋道管と木部柔細胞及び分化の明瞭な放射組織であった。最大道管径は 55~80 μm でイチイ属植物に比べて明らかに大きい。このことから本商品にはイチイ属植物以外の材が混入していたといえる。なお混入量は1包で2片程度であった。

以上の観察結果から『紅豆杉』商品は、イチイ属植物の材が用いられており、*T. wallichiana* s.l.の材の組織形態学的特徴とよく一致した。

### D. 小結

1. 今回、茶用飲料として用いられる『紅豆杉』商品について利用部位を検証する目的で、イチイ属植物の *T. wallichiana* s.l. 及び中国や本邦に自生するイチイ *T. cuspidata* の枝を比較材料として用い、『紅豆杉』商品がイチイ属植物の材を用いていることを明らかにした。またこの商品の組織形態は *T. wallichiana* s.l. (中国名：南方紅豆杉)の形態学的特徴とよく一致した。このように組織形態学的手法は、薬用植物由来の商品の基原植物種の決定だけでなく使用部位の検証に有用であった。

2. 今回、入手した『紅豆杉』商品について断片の一部にシュルツェ氏分離法を適用し、組織の構成要素を観察することで、イチイ属植物の材が主に繊維状仮道管からなることを確認した。しかし見いだされた組織群の中に、比較植物で認められたような髓部由来と思われる

組織群，特に同試液で溶解しにくい石細胞が，まったく認められなかった。

#### E. 考察

『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<sup>2)</sup>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砕して用いた可能性も示唆される．

#### F. 結論

今回，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．このような組織形態学的研究は、分子生物学的研究と並行することにより，食薬区分の判定に貢献しうるといえる．

#### G. 研究発表

##### 1. 学会発表

1) 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 (2019.3).

##### 2. 論文発表

無し

#### G. 知的財産権の出願，登録状況

無し

#### H. 健康危機情報

無し

#### 参考文献・情報

1) 葉橘泉分担，中国医学科学院江蘇分院編『本草推陳』，江蘇人民衛生出版社，南京，1960，pp.153-154.

2) 雲南紅豆杉湯飲み販売サイト

<https://search.rakuten.co.jp/search/mall/紅豆杉/?sid=199822>

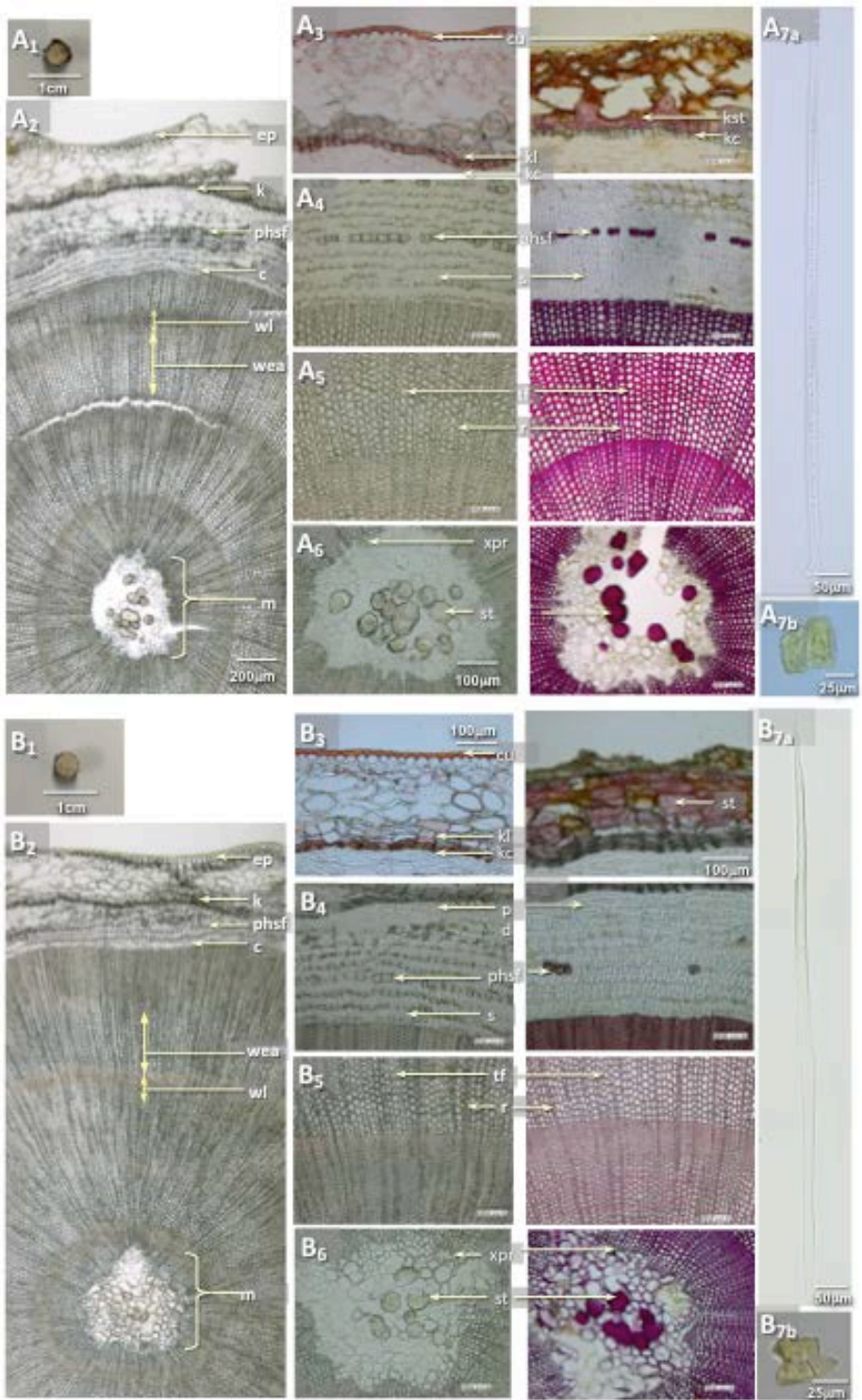


Fig. 1 Transverse sections of the twig of *Taxus* spp.

A: *T. wallichiana* s.l., B: *T. cuspidata*

1. Cut Sample, 2. Overview from outmost part to innermost part, 3. Cortical Part(sudan III stained), 4. Secondary phloem through secondary xylem via cambial part, 5. Early wood and late wood parts, 6. Pith part, 7. a, fiber tracheid; b. stone cells. Right figures on A3-A6 and B3-B6 are stained samples by phloroglucinol-HCl reagent

List of abbreviation **c**: vascular cambium, **cu**: cuticle, **ep**: epidermis, **k**: cork, **kc**: cork cambium, **kl**: cork layer, **kst**: cork stone cell, **m**: pith, **pd**: phelloderm(cork cortex), **phsf**: secondary phloem fiber, **r**: ray, **s**: sieve tube, **st**: stone cell, **tr**: fiber tracheid, **wea**: early wood, **wl**: late wood, **xpr**: primary xylem

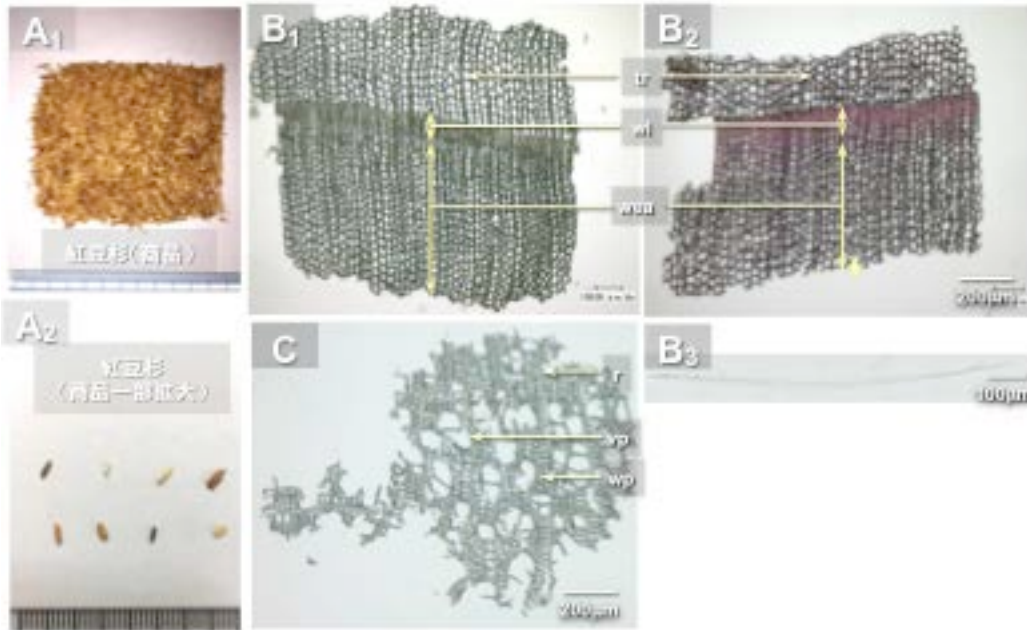


Fig. 2 “Koutousugi” sample

A: Sample (1. Content in a tea bag, 2. Each broken piece in sample)

B: Transverse sections of each piece

(1. Bleached, 2. applying phloro-glucinol-HCl reagent, 3 fiber tracheid)

C: Transverse section of alien material.

List of abbreviation **r**: ray, **tr**: fiber tracheid, **vp**: pitted vessel, **wea**: early wood, **wl**: late wood, **wp**: wood parenchyma.



研究課題名 グレーゾーンの植物体に関する研究

分担研究者 大塚 英昭 安田女子大薬学部 教授

分担課題名 リュウキュウガキの化学成分に関する研究

#### 研究要旨

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。時として、「柿」という名称から、誤食の可能性もあり、実際危険を及ぼすであろう成分の検討をおこなっている。さらに本植物は魚毒作用を持つことが知られており、本活性を示す成分の検索も行う予定である。

#### 研究協力者名

広島大学 教授 松浪勝義

安田女子大学 准教授 稲垣昌宣、西村基弘、助教 川上 晋

#### A. 研究目的

多くの地域にカキノキ科植物は自生、また栽培され、その果実を生食する。渋柿であっても渋をぬいて食用に供している。沖縄にはカキノキ科植物は本邦にも産するカキを初めとして、数種類が知られている。リュウキュウコクタン (*Diospyros egyptica*) の果実は貧弱で、食用としてもちいられることはなく、その材の多くは琉球楽器である三線（さんしん）の棹として用いられている。近縁植物のリュウキュウガキ (*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 **plumbagin** (図2)



図1 リュウキュウガキ

が含まれ毒性を示す物質であるとされている。この点に鑑み、リュウキュウガキの成分の検索を行った。

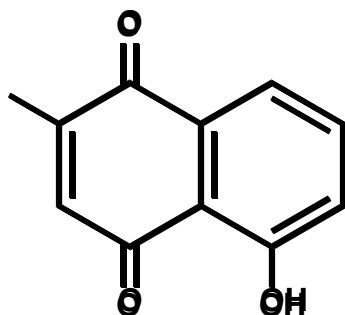


図 2

ちなみに近年の報告では、ナフトキノンの配糖体が近縁種 (*D. mollis*) [1]から報告されている。

## B. 研究方法

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 (7.80 kg) 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。水画分はさらに 1-BuOH と分配して 1-BuOH 画分を 215 g 得た (Chart 1)。

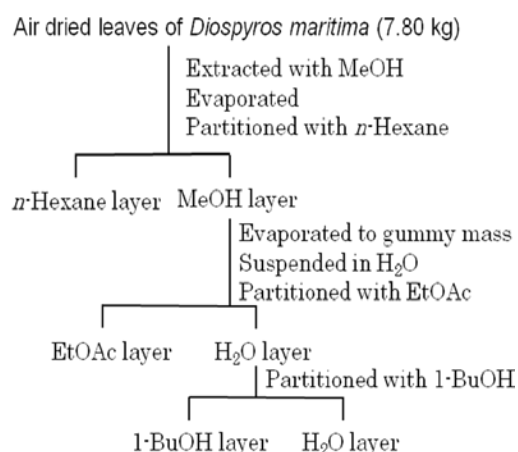


Chart 1

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

diosmariosides A-H (1-8) と命名した新規化合物および既知化合物 9、10 を得た (図 3)。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。

## C. 研究結果

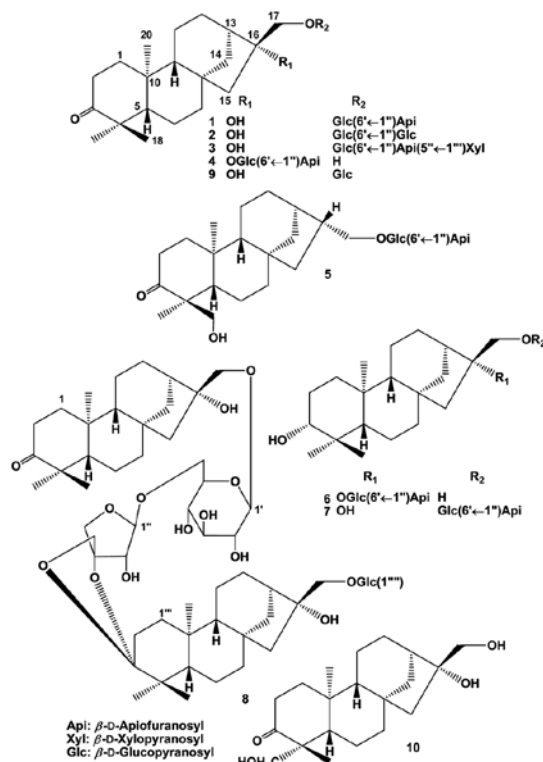


図 3 単離した化合物

Diosmariosides D (4) および化合物 9、10 に関しては前回の報告書で詳述したので、今回はそのほかの化合物について報告するが、特に diosmarioside E (5) と diosmarioside H (8) についてその詳細を述べることにする。

Diosmarioside E (5) は比旋光度  $[\alpha]_D -96.0$  を示す無色針状結晶として得られ、その融点は 129-131 °C であった。赤外線吸収スペクトルにおいて水酸基 (3257  $\text{cm}^{-1}$ ) 及びカルボニル基 (1703  $\text{cm}^{-1}$ ) に由来する吸収が認められ、高分解能質量分析の結

果、その分子式は  $C_{31}H_{50}O_{12}$  と決定された。 $^1H$ -NMR において 2 本のシングレットメチル基と 2 組の一級水酸基に由来するシグナルが観測された。 $^{13}C$ -NMR においては高分解能質量分析の結果どおり、31 本のシグナルが観測され、そのうち 11 本はグルコースとアピオースに由来するものであった。残りの 20 本は、2 本のメチル基、10 本のメチレン基が存在し、そのうち 2 本には水酸基が結合していた。さらに、4 本のメチン基、3 本の四級炭素およびカルボニル炭素のシグナルが観測された。

以上のことを勘案すると、diosmarioside E (5) はカルボニル基および二個の一級水酸基からなるカウラン型ジテルペンであろうと予想された。

これを確証するために、COSY、HSQC、HMBC スペクトル等の二次元スペクトルを測定し、解析を行った結果、図 2 に示す構造が妥当であるとの結論に達した。本構造は diosmariosides D (4) の 16 位の水酸基が失われたものである。円偏光二色性スペクトルの 294 nm の負の Cotton 効果 ( $\Delta\epsilon: -0.71$ ) より、同様に母核はエナンチオ型であることが明らかとなったが、16 位の立体については再考の余地が残された。そこで位相検波 NOESY スペクトルを用いて検討を行った (図 5)。その結果 H-17b ( $\delta_H$  3.47) と H-14b ( $\delta_H$  1.06) の間、H-16 ( $\delta_H$  2.18) と H-11a ( $\delta_H$  1.53) および H-12b ( $\delta_H$  1.32) の間に相関が見られたことより、17 位の一級水酸基は  $\alpha$  側に有ることになり、16 位の絶対配置は *R* と決定された (図 4)。しかしながら、このことは 17 位の炭素が他に得られている化合物とは逆の配位となり、このことの確証を得るために、X-

線結晶構造解析を行った。Diosmarioside E (5) を加水分化して、アグリコンを得て結晶

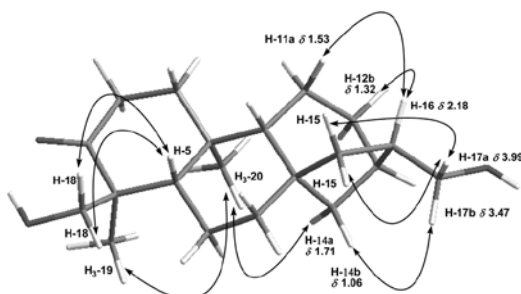


図 4 Diosmarioside E (5) の NOESY 相関化を行い解析した結果を図 5 に示すが、NOESY から得られた結果を支持していた。

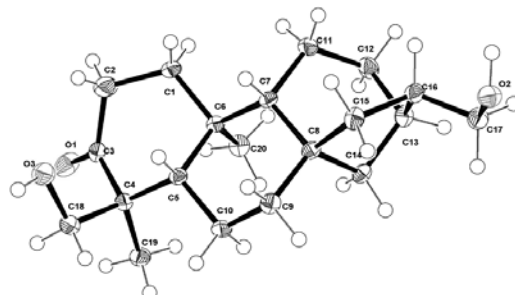


図 5 X 線結晶解析の結果

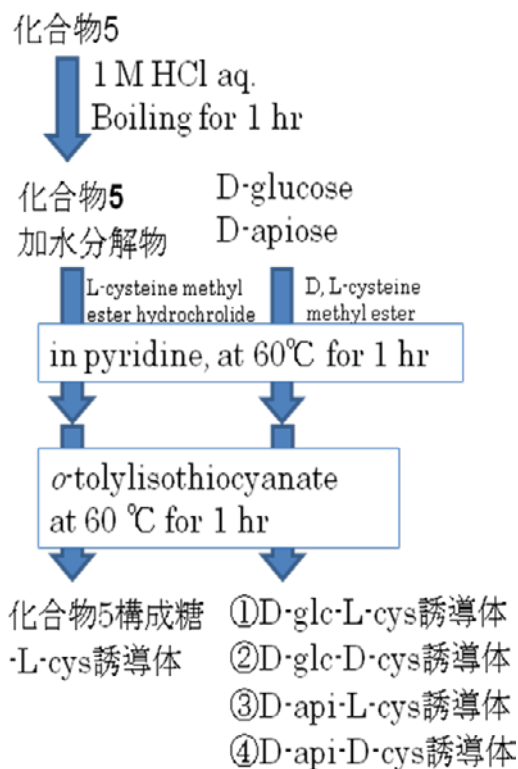


図 6 糖分析

## HPLC 条件

Column: Cosmosil 5C<sub>18</sub>-AR II 4.6 mm × 250 mm

Detector: Photo Diode Array

Flow rate 0.8ml/min

糖の絶対配置の決定は D-, L-システインを用いて誘導体とし、以下の方法を用いて行った。Diosmarioside E (5)の加水分解物からは 19.2 min および 32.2 min のピークが検出され、①③と同様の保持時間を示した。よって 5 の構成糖は D-glucose と D-apiose であると結論された (図 6)。

さらに糖の結合位置は HMBC の結果から、グルコースは 17 位の水酸基に、アピオースはグルコースの 6 位に結合していることが明らかとなった。

Diosmarioside H (8)は比旋光度 ( $[\alpha]$ )  $-49.4$  を示す無色非結形粉末として得られ、分子式は C<sub>57</sub>H<sub>90</sub>O<sub>19</sub> と決定された。赤外線吸収スペクトルにおいて水酸基に由来する吸収とともにカルボニル基に由来する吸収が 1703 cm<sup>-1</sup> に認められた。<sup>13</sup>C-NMR においては高分解能質量分析の結果どおり、57 本のシグナルが観測され、糖由来のシグナルと思われる 17 本のシグナルを除くと、残りは 20 本となった。糖分析では D-glucose と D-apiose が確認されたが、NMR のアノマーシグナルの解析からグルコースが 2 分子存在することが明らかになった。二次元 NMR スペクトル、特に HMBC スペクトル (図 7) を詳細に検討した結果、ジテルペン部分の 3 位にケトン基がアピオースの 3 位と 5 位の水酸基との間でケタール構造を有していることが明となり、図 2 の 8 に示すような 2 量体構造を有することが結論づけられた。

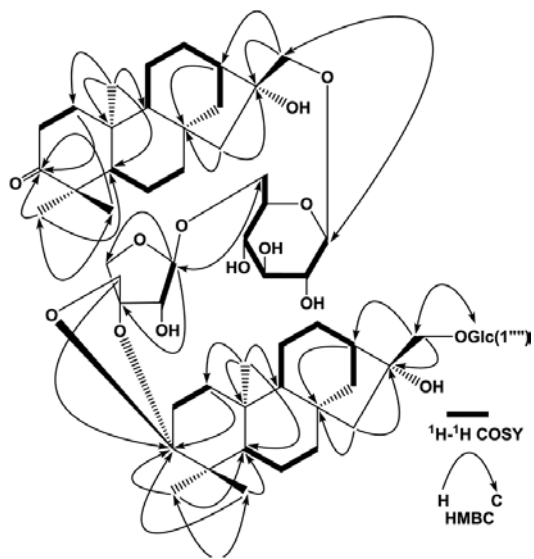


図 7 Diosmarioside H (8)の HMBC 相関円偏光二色性スペクトルの Cotton 効果からケトン基有するジテルペン部はエント型であることがあきらかとなった。一方のジテルペン部の絶対配置は同様にエンチオ型と推測されたが NOESY スペクトルによって、ケタール部分を構成する 3'''位が R 配置と考えられるため、推測が確認された (図 8)。

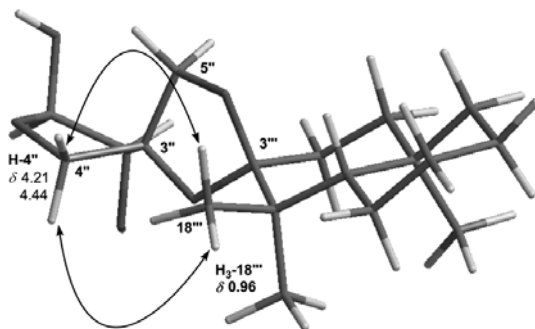


図 8 Diosmarioside H (8)の NOESY 相関得られたジテルペン類の細胞毒性をヒト肺胞基底上皮腺癌細胞である A549 を用いてアッセイした。その結果、dismaruosides E (5)と sugeroside (9)にポジティブコントロールの etoposide より強い活性がみとめられた (Table 1)。現時点において活性構造

相関については言及できる情報は持ちあわせていない。

Table 1. Cytotoxicity toward A549 Cells (IC<sub>50</sub>: μM)

1	>100
2	>100
3	>100
4	5.11±0.23
5	>100
6	100
7	>100
8	>100
9	2.39±0.27
10	>100
Etoposide	36.5±7.84

Etoposide: Positive control. Each value represents the mean ± standard deviation (S.D.) with triplicate experiments.

#### D. 結論

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った。今回の探索研究では 10 種のカウレン誘導体を単離したが、いまだナフトキノン誘導体の単離には至らなかった。今後、ナフトキノン誘導体の単離にも鋭意努力する。

#### E. 研究発表

##### 1. 論文発表

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).

##### 2. 学会発表等

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.)

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.)

#### F. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他なし

#### G. 参考文献

[1] Suwama, T., Watanabe, K., Monthakantirat, O., Luecha, P., Noguchi, H., Watanabe, K., Umehara, K.: Naphthalene glycosides in the Thai medicinal plant *Diospyros mollis*. *J. Nat. Med.*, **72**, 220–229 (2018).

分担研究報告書

分担研究課題 グレーゾーンの植物体に関する研究

研究分担者 内山 奈穂子 国立医薬品食品衛生研究所 生薬部室長

ハクシュウの成分研究

研究協力者 天倉 吉章 松山大学薬学部 教授

日本薬局方収載生薬であるカシュウは、韓国で頻用されるハクシュウやこれらと形態のよく似たイヨウイケマとの誤用が近年他国で問題となっている。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について、韓国・中国市場の流通品を収集し、その基原を遺伝子解析により推定することで実態調査を行ってきた。その結果、ハクシュウとラベルされているにも関わらず、イヨウイケマの基原種である市場品も確認された。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。本研究では、形態鑑別では困難な両者（ハクシュウ及びイヨウイケマ）を簡便に判別するために、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。ハクシュウの80%メタノール抽出物について成分精査した結果、文献未記載の化合物1種を単離し、2-O-β-laminaribiosyl-4-hydroxyacetophenoneと構造決定した。一方で、ハクシュウとイオウイケマを判別する簡便法としてUV照射によるTLC法について検討する目的で、種が同定されたハクシュウのUV検出成分について検討した結果、10種の化合物[cynandionene A, uridine, guanosine, adenosine, tryptophan, bungeiside-C, bungeiside-D, *p*-hydroxyacetophenone, 2',5'-dihydroxy acetophenone, 2',4'-dihydroxyacetophenone]を同定した。そのうち、主要成分の一つであるビフェニル構造を有するcynandione Aについて、ビフェニル部分のC-1とC-1'間のつながりについてINADEQUATE解析により炭素間解析を行った結果、すべての炭素間の相関が認められ、ビフェニル部分のC-1とC-1'間のつながりを明らかにした。一方で、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、酢酸エチル/水/メタノール/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た。このスポットについて精査した結果、wilfoside C1Nとwilfoside K1Nの2化合物が同定され、これらをTLCで比較することでハクシュウとイヨウイケマを予備的に判別できる可能性が示唆された。

研究協力者

好村 守生 松山大学薬学部・准教授

内倉 崇 松山大学大学院医療薬学研究科

増本 直子 国立医薬品食品衛生研究所・食品

添加物部研究員（前・生薬部非常勤職員）

袴塚 高志 国立医薬品食品衛生研究所・生薬

部長

## A. 研究目的

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（17局）収載の生薬であるが<sup>1)</sup>、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<sup>2)</sup>。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<sup>3)</sup>。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<sup>4)</sup>。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、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<sup>5)</sup>。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。両者を区別する確実な方法は、現段階では遺伝子解析による判別が有力だが、判別までに時間を要するため、より簡便な方法の提案が望まれる。

このような背景から本研究では、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、ハクシュウとイヨウイケマの形態は酷似しており、その鑑別は熟練者でも困難であるため、

本研究では遺伝子解析により種が推定されたハクシュウ及びイヨウイケマ<sup>5)</sup>を用いて検討をすすめた。

## B. 研究方法

### 装置等

NMR スペクトルは Bruker AVANCE500（Bruker BioSpin, Billerica, MA, U.S.A., <sup>1</sup>H-NMR: 500 MHz, <sup>13</sup>C-NMR: 126 MHz）または JEOL ECA800（JEOL, Tokyo, Japan, <sup>1</sup>H-NMR: 800 MHz, <sup>13</sup>C-NMR: 200 MHz）を用いた。HPTLC は試料溶液注入に Linomat V applicator（CAMAG, Muttenz, Switzerland）、画像撮影に visualizer documentation system（CAMAG）を用いた。担体には HPTLC Silica gel 60 F<sub>254</sub>（Merck, Darmstadt, Germany）（20×10 cm）を用いた。

### 試料

成分精査のための抽出、分画に使用したハクシュウは韓国市場品を用いた。分析に使用したその他の試料については、韓国または中国市場品で、いずれも DNA 解析により種の同定が行われているものを使用した<sup>5)</sup>。各試料については表1に示す。

### 抽出・分画

ハクシュウ（Sample D）（300 g）を 80% メタノール（MeOH）（3 L）中でホモジナイズし、濾過後、約 0.3 L まで濃縮し、*n*-ヘキサン（3 L）、酢酸エチル（EtOAc）（3 L）、*n*-ブタノール（BuOH）（3 L）で順次分配し、*n*-ヘキサンエキス（492.9 mg）、EtOAc エキス（7.0 g）、*n*-BuOH エキス（13.2 g）、H<sub>2</sub>O エキス（43.2 g）を得た。

EtOAc エキス（1.0 g）を Chromatorex ODS カラムクロマトグラフィー等で分取し、cynandionene A (**2**)（9.6 mg）、*p*-hydroxyacetophenone (**3**)（13.8 mg）、2',5'-dihydroxyacetophenone (**4**)（1.0 mg）、2',4'-dihydroxyaceto-

phenone (5) (3.8 mg) を得た.

*n*-BuOH エキス (12.5 g) を Diaion HP-20 カラムクロマトグラフィー等を繰り返し, uridine (6) (6.3 mg), adenosine (7) (2.3 mg), guanosine (8) (21.8 mg), tryptophan (9) (20.6 mg), 2-*O*-β-laminaribiosyl-4-hydroxyacetophenone (2.4 mg) (1), bungeiside-C (10) (13.7 mg), bungeiside-D (11) (7.0 mg) を得た.

イヨウイケマ (Sample i) (103 g) を 80% MeOH (1 L) 中でホモジナイズし, 濾過後, 約 0.1 L まで濃縮し, *n*-ヘキサン (300 mL), EtOAc (300 mL), *n*-BuOH (300 mL) で順次分配し, *n*-ヘキサンエキス (53.4 mg), EtOAc エキス (1.4 g), *n*-BuOH エキス (0.9 g), H<sub>2</sub>O エキス (14.9 g) を得た. EtOAc エキス (100 mg) 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 (12) (8.0 mg), wilfoside K1N (13) (10.5 mg) 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. 各化合物の構造を図 1 に示す. 以下に 2-*O*-β-laminaribiosyl-4-hydroxyacetophenone (1) と cynandione A (2) の NMR データを示す.

2-*O*-β-Laminaribiosyl-4-hydroxyacetophenone (1): <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>) δ: 7.68 (1H, d, *J*=8.5 Hz, H-6), 6.69 (1H, d, *J*=2.0 Hz, H-3), 6.50 (1H, dd, *J*=2.0, 8.5 Hz, H-5), 5.05 (1H, d, *J*=7.5 Hz, H-1'), 4.58 (1H, d, *J*=7.5 Hz, H-1''), 3.93 (1H, dd, *J*=1.5, 12.0 Hz, H-6'), 3.89 (1H, dd, *J*=2.0, 11.5 Hz, H-6''), 3.75, 3.63 (each 1H, m, H-6', H-6''), 3.74, 3.30 (each 1H, m, H-2', H-2'') 3.67 (1H, t, *J*=8.0 Hz, H-3'), 3.54 (1H, t, *J*=8.0 Hz, H-4'), 3.52, 3.35, 3.30 (each 1H, m, H-5', H-5'', H-4''), 3.39 (1H, t, *J*=9.5 Hz, H-3''), 2.62 (3H, s, H-8). <sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>): δ 200.3 (C-8), 164.9 (C-4), 160.9 (C-2), 133.3 (C-6), 121.3 (C-1), 110.8 (C-5), 105.3 (C-1''), 103.7 (C-3), 102.1 (C-1'), 88.2 (C-3'), 78.2, 78.0,

77.9 (C-5'', C-5', C-3''), 75.5 (C-2''), 74.1 (C-2'), 71.6 (C-4''), 69.7 (C-4'), 62.6, 62.4 (C-6'', C-6'), 32.1 (C-8).

Cynandione A (2): <sup>1</sup>H-NMR (800 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 12.86 (1H, s, 2'-OH), 10.31 (1H, s, 6'-OH), 9.31 (1H, s, 2-OH), 8.49 (1H, s, 5-OH), 7.68 (1H, d, *J* = 2 Hz, H-4'), 6.72 (1H, d, *J* = 8 Hz, H-3), 6.67 (1H, d, *J* = 8 Hz, H-4), 6.43 (1H, d, *J* = 8 Hz, H-5'), 2.50 (3H, s, 8-CH<sub>3</sub>), 2.19 (3H, s, 8'-CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 203.7 (C-7), 203.6 (C-7), 163.0 (C-2'), 162.8 (C-6'), 148.5 (C-2), 147.5 (C-5), 132.7 (C-4'), 130.7 (C-6), 118.7 (C-1), 117.9 (C-3), 116.3 (C-4), 112.8 (C-3'), 112.0 (C-1'), 108.0 (C-5'), 31.2 (C-8), 26.7 (C-8').

#### TLC による分析

粉碎したハクシュウ (Sample Nos. A-D) またはイヨウイケマ (Sample Nos. a-i) (各 1 g) をそれぞれ MeOH (1 mL) 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 μL スポットし, 展開溶媒 [EtOAc:H<sub>2</sub>O: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.

#### C. 研究結果

##### 2-*O*-β-Laminaribiosyl-4-hydroxyacetophenone (1) の構造解析

本化合物は高分解能 (HR) マススペクトルのデータ (*m/z*: 457.1473 [M-H]<sup>-</sup> calcd for C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>O<sub>13</sub>-H, 475.1457) から分子式が C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>O<sub>13</sub> であることが示された. <sup>1</sup>H-NMR スペクトル (図 2) において芳香族領域に 3 置換ベンゼンに由来するシグナルが観察され, また脂肪族領域に糖 2 つ分のシグナル及びメチル基に由来する 3H-singlet が 1 本観察された. <sup>13</sup>C-NMR スペクトル (図 3) においては, 200 ppm 付近にカルボニルカーボンに由来するシグナル, メトキシ基由来のシグナルがそれぞれ 1 本, またベ



ンゼン環由来のシグナルが6本観察された他、六単糖2つ分のシグナルが観察され、本化合物は、2',4'-dihydroxyacetophenoneの配糖体であると推察された。これらの相関を確認するため、heteronuclear multiple bond connectivity (HMBC)を測定した結果、六単糖の1'位の水素からdihydroxyacetophenoneの2位の炭素及び六単糖の1''位の水素からもう一方の六単糖の3'位の炭素への相関が観察された(図4)。次に、既法<sup>6)</sup>に従い構成糖の確認を行った結果、本化合物の構成糖はD-glucoseであることが確認され、本化合物を2-O-β-laminaribiosyl-4-hydroxyacetophenoneと構造決定した。

#### Cynandione A (2)の構造解析

Cynandione Aについては、ビフェニル部分のC-C結合を確認した報告は見あたらない。そこで、<sup>1</sup>H-及び<sup>13</sup>C-NMRを測定し、HMBC(図5)及びtwo-dimensional (2D) incredible natural abundance double quantum transfer experiment (INADEQUATE)解析(図6)により、ビフェニル構造の炭素間解析を行った。その結果、すべての炭素間の相関が認められ、ビフェニル部分のC-1とC-1'間は間違いなく直結していることが確認された。

#### TLCによる分析

表1に示されるハクシュウ4品(A~D)、イヨウイケマ9品(a~i)を用いて、それぞれ試料溶液を調製してTLC分析を行った。種々の分析条件で検討した結果、EtOAc/H<sub>2</sub>O/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。そこで、スポットに相当する化合物を検討することとした。

イヨウイケマを80%MeOH中でホモジナイ

ズし、濾過、濃縮後、*n*-ヘキサン、EtOAc、*n*-BuOHで順次分配を行い、各エキスを得た。スポットを検出したEtOAcエキスについて分取TLCを行った結果、スポットには2つの化合物が重複していることが示唆された。各種スペクトルデータに基づき構造解析した結果、それぞれwilfoside C1N (12)、wilfoside K1N (13)と同一した(図7)。

#### D. 考察

遺伝子解析により種が同定されたハクシュウ4品及びイヨウイケマ9品について、本条件でTLC分析を行った結果、イヨウイケマにのみ共通して検出される明瞭なスポットが明瞭に観察された。さらに試料数が増やす必要性はあるが、このスポットを比較することでハクシュウとイヨウイケマを予備的に判別できる可能性が示唆された。

#### E. 結論

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1種を単離し、2-O-β-laminaribiosyl-4-hydroxyacetophenoneと構造決定した。その他、ハクシュウから10種の化合物〔cynandione A, uridine, guanosine, adenosine, tryptophan, bungeiside-C, bungeiside-D, *p*-hydroxyacetophenone, 2',5'-dihydroxyacetophenone, 2',4'-dihydroxyacetophenone〕を同定した。そのうち、主要成分の一つであるビフェニル構造を有するcynandione Aについて、ビフェニル部分のC-1とC-1'間のつながりについてINADEQUATE解析により炭素間解析を行った結果、ビフェニル部分のC-1とC-1'間のつながりをはじめて明らかにした。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。

#### F. 研究発表

##### 1. 学会発表

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)

##### 2. 誌上発表

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).

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

該当無し

#### 参考文献

- 1) 厚生労働省, 第 17 改正日本薬局方(2016).
- 2) The Korean Herbal Pharmacopoeia. Korea Food and Drug Administration, p. 98 (2002).
- 3) Division of Safety Information on Drug and Food, National Institute of Health Sciences. “Food Safety Information (Chemical substances) No. 9/2015. p. 22 (2015).
- 4) U.S. Food and Drug Administration (FDA). FDA Poisonous Plant Database. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/Planttox/Detail.CFM?ID=11513>.
- 5) N. Sato-Masumoto, T. Uchikura, H.

Sugiwaki, M. Yoshimura, S. Masada, T. Atsumi, M. Watanabe, N. Tanaka, N. Uchiyama, Y. Amakura, T. Hakamatsuka (2017) 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.

- 6) Tanaka T, Nakashima T, Ueda T, Tomii K, Kouno I (2007) Facile Discrimination of Aldose Enantiomers by Reversed-Phase HPLC. *Chem. Pharm. Bull.*, **55**: 899-901.

表 1. 本研究で用いたハクシュウ及びイヨウイケマ試料

試料名	Sample No.	市場	DNA 解析により推定された基原種 <sup>5)</sup>
ハクシュウ	A	韓国	<i>Cynanchum wilfordii</i> Hemsley
	B	韓国	
	C	韓国	
	D	韓国	
イヨウイケマ	a	中国	<i>Cynanchum auriculatum</i> Royle ex Wight
	b	中国	
	c	中国	
	d	中国	
	e	中国	
	f	中国	
	g	中国	
	h	韓国	
	i	韓国	

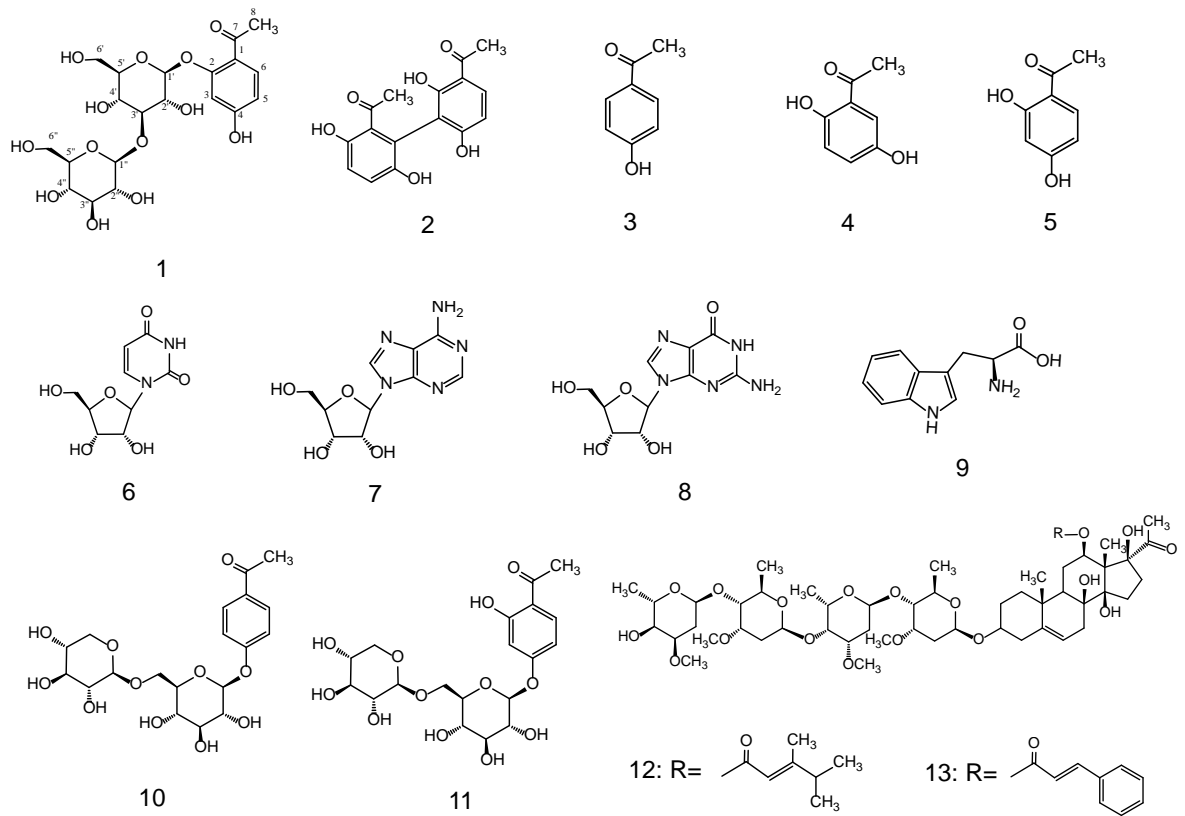


図 1. 化合物の構造

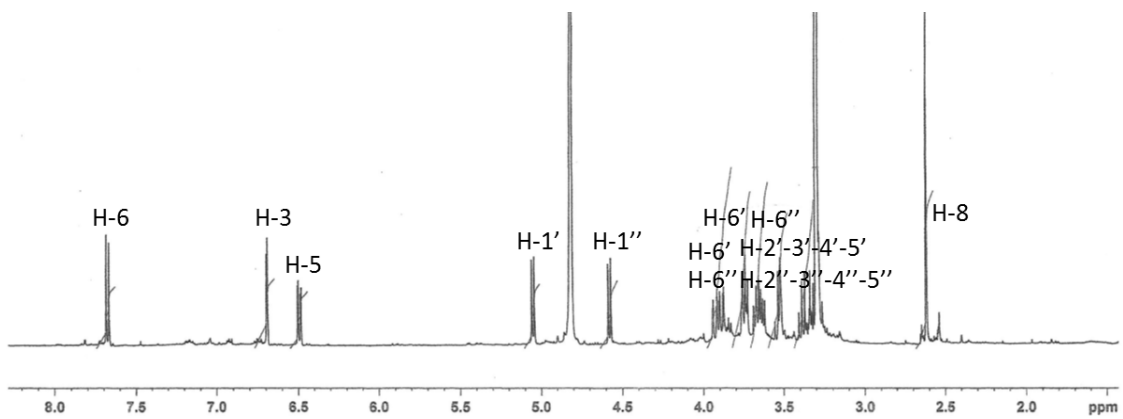


図 2. 2-O-β-Laminaribosyl-4-hydroxyacetophenone (1) の <sup>1</sup>H-NMR スペクトル (500 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>)

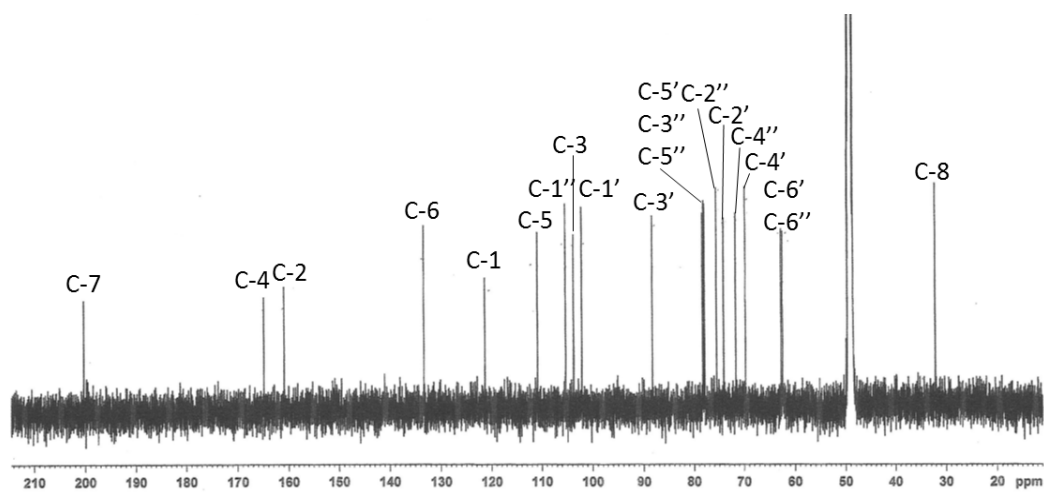


図 3. 2-*O*-β-Laminaribiosyl-4-hydroxyacetophenone (**1**) の <sup>13</sup>C-NMR スペクトル (126 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>)

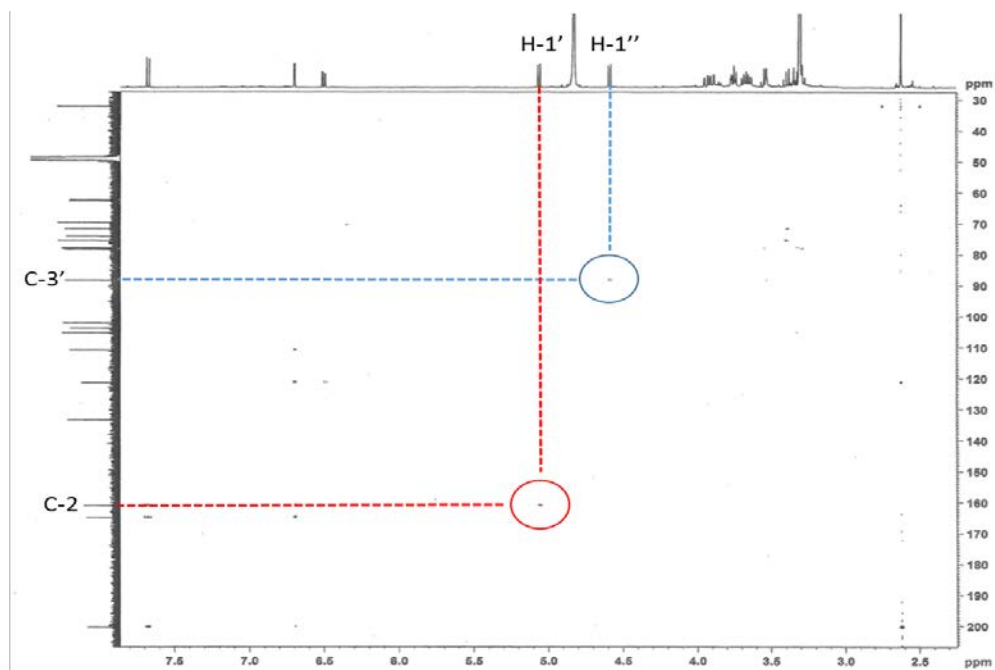


図 4. 2-*O*-β-Laminaribiosyl-4-hydroxyacetophenone (**1**) の HMBC スペクトル (500 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>)

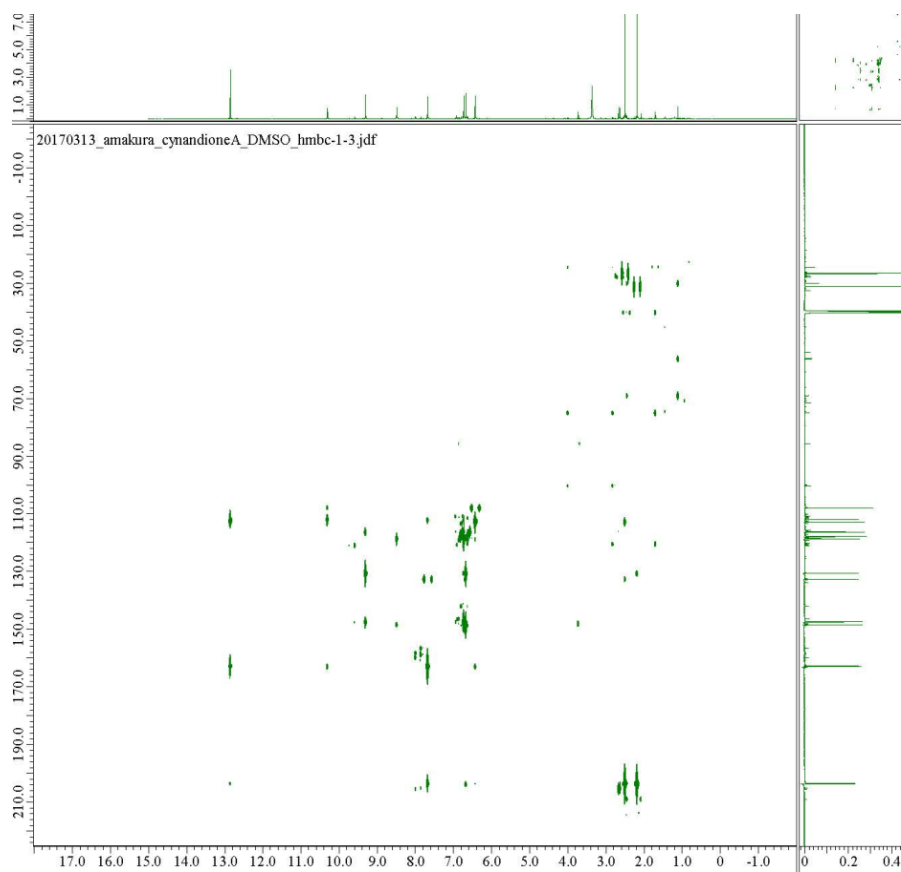


図 5. Cynandione A (2)の HMBC スペクトル (800 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)

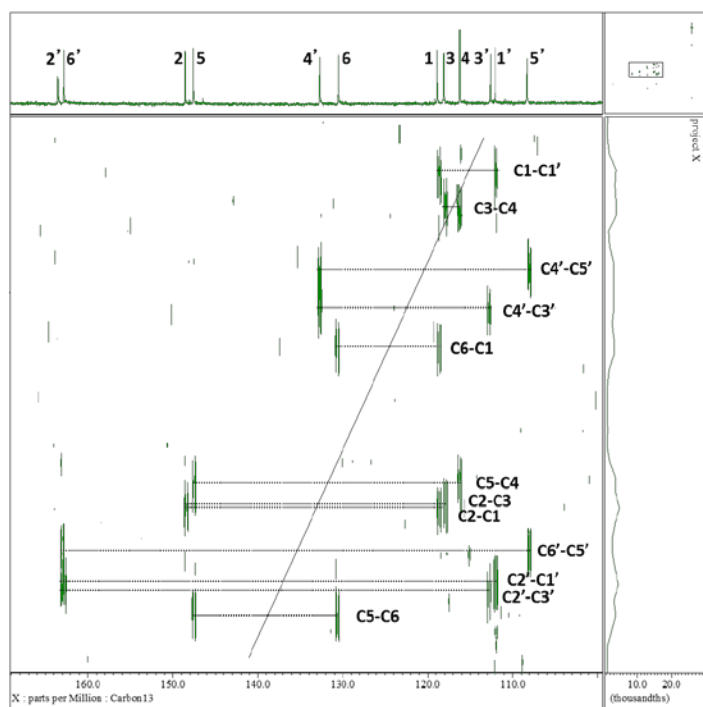


図 6. Cynandione A (2)の 2D-INADEQUATE スペクトル(200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)

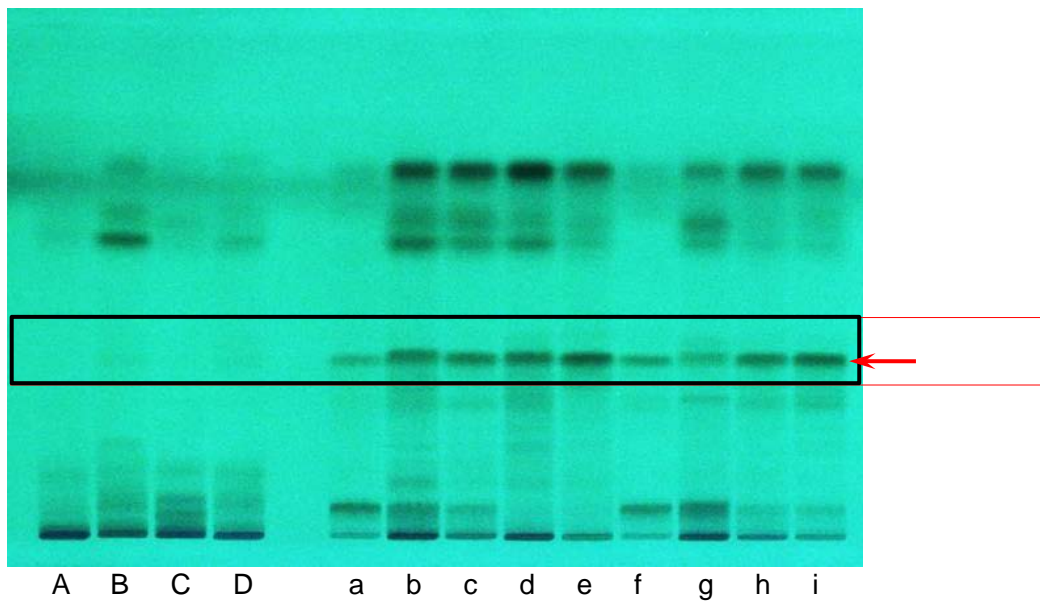


図7. ハクシュウ及びビヨウイケマの HPTLC データ  
 (矢印：化合物 12 及び 13. 各試料については表 1 に示す)

分担研究報告書

分担研究課題 グレーゾーンの植物体に関する研究

研究分担者 国立医薬品食品衛生研究所生薬部 室長 丸山卓郎

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

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。各化合物の構造式、 $^1\text{H}$ 、 $^{13}\text{C}$ -NMR データを図表にまとめた。

協力研究者

吉富太一 国立医薬品食品衛生研究所生薬部  
流動研究員

A. 研究目的

近年、健康食品に無承認無許可医薬品が含まれ、このものが原因と思われる健康被害が、多数発生している。痩身用を標榜した健康食品への食欲抑制剤や下剤及びその作用を有する生薬の混入や、強壯用を謳った健康食品への ED (erectile dysfunction) 治療薬及びその類似化合物の混入などがその代表例であり、このような製品を摂取し、頭痛、嘔吐、動悸などの症状を訴える事例や重篤な場合には、死に至ったケースもある。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。その結果、痩身用製品への医薬品成分の混入は激減し、強壯用製品についても、店頭販売のものから検出されるケースは、少なくなっている。その一方で、インターネットを介して販売される強壯用製品からは、依然として ED 治療薬及びそれらの類縁体が検出されている。また、近年では健康食品ではなく、

ED 治療薬そのものをインターネットにより購入する場合も多くあり、これらの製品の品質についても注意する必要がある。

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。本研究では、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。

B. 研究方法

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。

C. 研究結果と考察

Google Scholar による検索結果を Table 1 にまとめた。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。また、過去に報告された tadalafil タイプの化合物の立体配置



の修正が 2 化合物あった。

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。新規に報告された ED 治療薬類縁体、9 化合物の構造式、精密質量値、<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C-NMR データを Fig. 1-9 及び Table 2-10 にまとめた。また、修正された構造を Fig. 10-11 及び Table 11-12 にまとめた。

#### D. 結論

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。その結果、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。

#### E. 研究発表

##### 1. 論文発表

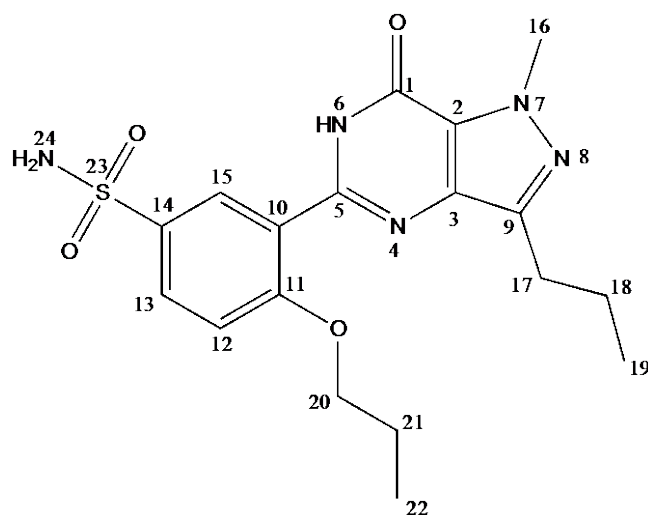
なし

##### 2. 学会発表

なし

Table 1 2017 年以降に報告された新規 ED 治療薬類縁体

No.	Compound name	Compound type	Exact mass	Country	Reference
1	aminosildenafil (YJ-07)	sildenafil	405.1471	Taiwan	Food Additives & Contaminants: Part A, 34 (3), 330-334 (2017). Online available
2	3,5-dimethylpiperazinyl dithio-desmethylcarbodenafil	sildenafil	498.2236	Singapore	J. Pharm. Biomed. Anal., 137, 132-138 (2017).
3	dimethyldithiodenafil	sildenafil	484.2079	Japan	J. Pharm. Biomed. Anal., 148, 136-141 (2018).
4	dimethylthiocarbodenafil	sildenafil	468.2307	Japan	J. Pharm. Biomed. Anal., 161, 61-65 (2018).
5	propoxyphenyl noracetildenafil	sildenafil	466.2692	Japan	Science & Justice, 58, 447-454 (2018).
6	desmethylpiperazinyl propoxysildenafil	sildenafil	406.1311	Korea	J. Chromatogr. B., 1072, 273-281.
7	dithiopropylcarbodenafil	sildenafil	498.2236	Korea	Food Additives & Contaminants: Part A, 35 (7), 1233-1237 (2018). Online available
8	YJ-05	tadalafil	459.2158	Taiwan	Food Additives & Contaminants: Part A, 34 (2), 162-169 (2017). Online available
9	isopropylnortadalafil	tadalafil	417.1689	Korea	Chem. Pharm. Bull., 65, 498-503 (2017). Online available
x	Bisprehomotadalafil(Trans→Cis)	tadalafil	825.3010	Korea	
y	Bisprecyclopentyltadalafil(Trans→Cis)	tadalafil	865.3323	Korea	



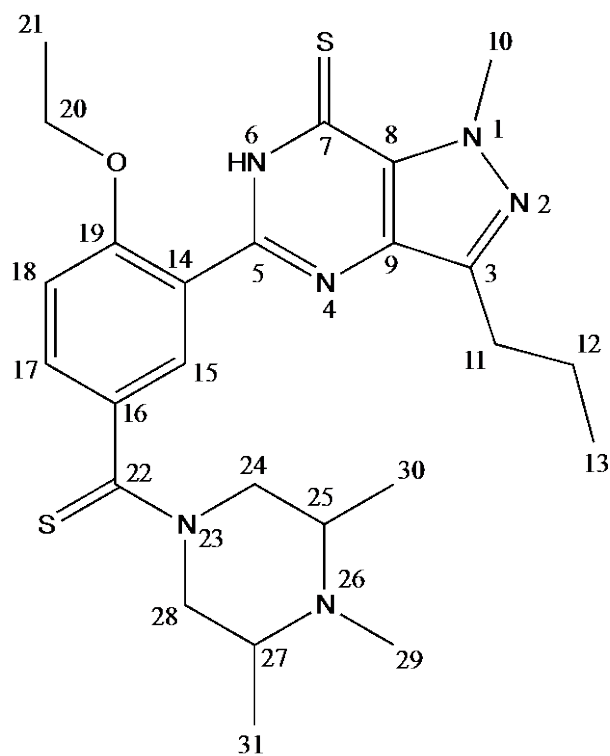
## aminosildenafil

Exact Mass: 405.1471

Fig. 1 Chemical structure of aminosildenafil

Table 2 NMR data of aminosildenafil  
(DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz for <sup>1</sup>H, 125 MHz for <sup>13</sup>C)

No.	$\delta_{\text{H}}$	$\delta_{\text{C}}$
1	-	153.6
2	-	124.3
3	-	137.8
5	-	148.6
9	-	144.9
10	-	135.9
11	-	158.8
12	7.30 (1H, d, $J = 8.9$ Hz)	112.8
13	7.89 (1H, dd, $J = 8.8, 2.5$ Hz)	129.4
14	-	123.0
15	8.00 (1H, d, $J = 2.5$ Hz)	128.1
16	4.15 (3H, s)	37.8
17	2.76 (2H, t, $J = 7.4$ Hz)	27.0
18, 21	1.72 (4H, m)	21.7, 21.8
19, 22	0.95 (6H, m)	10.3, 13.8
20	4.08 (2H, t, $J = 6.4$ Hz)	70.2
6-NH	12.10 (1H, br s)	-
24-NH <sub>2</sub>	7.34 (2H, br s)	-



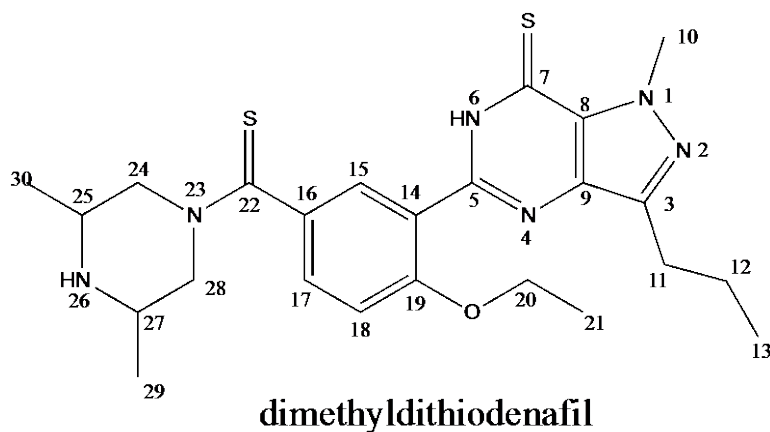
### 3, 5-dimethylpiperazinyl dithio-desmethylcarbodenafil

Exact Mass: 498.2236

Fig. 2 Chemical structure of 3, 5-dimethylpiperazinyl dithio-desmethylcarbodenafil

Table 3 NMR data of 3, 5-dimethylpiperrazinyll dithio-desmethylcarbodenafil  
(DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz for <sup>1</sup>H, 125 MHz for <sup>13</sup>C)

No.	δ <sub>H</sub>	δ <sub>C</sub>
1	-	-
2	-	-
3	-	144.7
4	-	-
5	-	148.2
6	13.30 (1H, s)	-
7	-	171.6
8	-	131.8
9	-	133.6
10	4.43 (3H, s)	39.5
11	2.82 (2H, t, <i>J</i> = 7.0 Hz)	26.9
12	1.75 (2H, sextet, <i>J</i> = 7.5 Hz)	22.0
13	0.93 (3H, t, <i>J</i> = 7.5 Hz)	13.8
14	-	134.6
15	7.70 (1H, d, <i>J</i> = 2.5 Hz)	128.2
16	-	120.6
17	7.48 (1H, dd, <i>J</i> = 8.0, 2.5 Hz)	130.6
18	7.19 (1H, d, <i>J</i> = 8.5 Hz)	112.6
19	-	157.0
20	4.21 (2H, q, <i>J</i> = 7.0 Hz)	64.7
21	1.38 (3H, t, <i>J</i> = 7.0 Hz)	14.4
22	-	196.6
23	-	-
24	2.97 (1H, t, <i>J</i> = 12.0 Hz), 5.20 (1H, d, <i>J</i> = 13.0 Hz)	55.1
25	2.31 (1H, m)	56.8
26	-	-
27	2.21 (1H, m)	57.9
28	3.15 (1H, t, <i>J</i> = 11.5 Hz), 3.78 (1H, d, <i>J</i> = 15.0 Hz)	57.5
29	2.20 (3H, s)	37.0
30	1.12 (3H, d, <i>J</i> = 6.0 Hz)	17.7
31	0.92 (3H, d, <i>J</i> = 6.0 Hz)	17.3

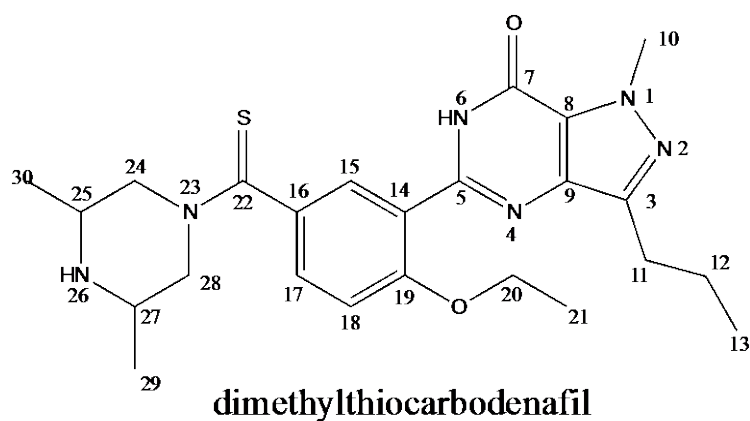


Exact Mass: 484.2079

Fig. 3 Chemical structure of dimethyldithiodenafil

Table 4 NMR data of dimethyldithiodenafil  
(Chloroform-*d*, 600 MHz for  $^1\text{H}$ , 150 MHz for  $^{13}\text{C}$ )

No.	$\delta_{\text{H}}$	$\delta_{\text{C}}$
1	-	-
2	-	-
3	-	146.2
4	-	-
5	-	147.1
6	12.54 (1H, br-s)	-
7	-	171.8
8	-	132.3
9	-	134.2
10	4.51 (3H, s)	39.3
11	2.91 (2H, t, $J = 7.4$ Hz)	27.5
12	1.82 (2H, sextet, $J = 7.4$ Hz)	22.3
13	0.99 (3H, t, $J = 7.4$ Hz)	14.0
14	-	118.6
15	8.37 (1H, br-s)	128.2
16	-	136.5
17	7.50 (1H, dd, $J = 8.6, 2.3$ Hz)	131.5
18	7.04 (1H, d, $J = 8.6$ Hz)	112.9
19	-	156.8
20	4.33 (2H, q, $J = 7.0$ Hz)	65.9
21	1.68 (3H, t, $J = 7.0$ Hz)	14.8
22	-	198.7
23	-	-
24	3.92 (1H, br d like) 2.86-2.75 (1H, m)	58.6
25	3.03-2.86 (1H, m)	51.6
26	-	-
27	3.15-3.04 (1H, m)	50.5
28	5.58 (1H, br d like) 2.73 (1H, br t like)	55.9
29	1.22 (3H, d, $J = 6.2$ Hz)	19.4
30	1.03-0.97 (3H, m)	19.0

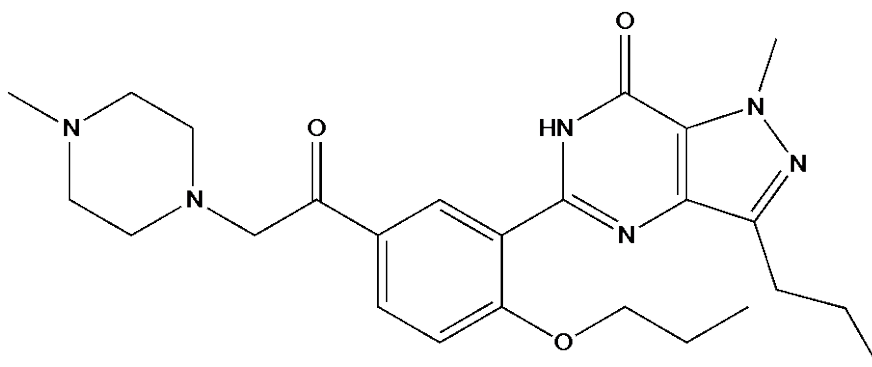


Exact Mass: 468.2307

Fig. 4 Chemical structure of dimethylthiocarbodenafil

Table 5 NMR data of dimethylthiocarbodenafil  
(Chloroform-*d*, 600 MHz for  $^1\text{H}$ , 150 MHz for  $^{13}\text{C}$ )

No.	$\delta_{\text{H}}$	$\delta_{\text{C}}$
1	-	-
2	-	-
3	-	146.7
4	-	-
5	-	147.5
6	10.96 (1H, br-s)	-
7	-	153.8
8	-	124.5
9	-	138.5
10	4.25 (3H, s)	38.2
11	2.89 (2H, t, $J = 7.5$ Hz)	27.7
12	1.83 (2H, sextet, $J = 7.5$ Hz)	22.4
13	1.00 (3H, t, $J = 7.5$ Hz)	14.1
14	-	119.8
15	8.35 (1H, br-s)	128.6
16	-	136.4
17	7.48 (1H, dd, $J = 8.6, 2.1$ Hz)	131.2
18	7.02 (1H, d, $J = 8.6$ Hz)	113.0
19	-	156.7
20	4.30 (2H, q, $J = 7.2$ Hz)	65.7
21	1.60 (3H, t, $J = 7.2$ Hz)	14.7
22	-	198.8
23	-	-
24	3.95 (1H, br d like) 2.84-2.75 (1H, m)	58.8
25	3.03-2.84 (1H, m)	51.6
26	-	-
27	3.13-3.04 (1H, m)	50.5
28	2.71 (1H, br t like)	56.1
29	1.20 (3H, d, $J = 6.0$ Hz)	19.5
30	1.03-0.97 (3H, m)	19.1



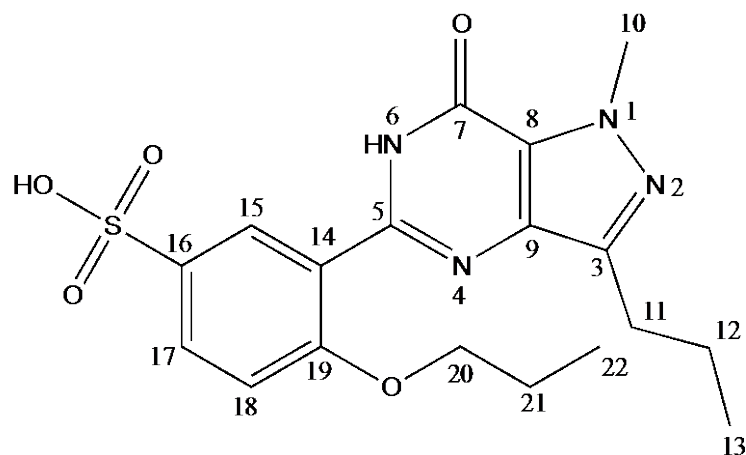
**propoxyphenyl noracetildenafil**

Exact Mass: 466.2692

Fig. 5 Chemical structure of propoxyphenyl noracetildenafil

Table 6 NMR data of propoxyphenyl noracetildenafil  
(Chloroform-*d*, 400 MHz for  $^1\text{H}$ , 100 MHz for  $^{13}\text{C}$ )

No.	$\delta_{\text{H}}$	$\delta_{\text{C}}$
1	-	-
2	-	-
3	-	146.8
4	-	-
5	-	147.4
6	10.90 (1H, br-s)	-
7	-	153.7
8	-	124.5
9	-	138.5
10	4.23-4.30 (3H, m)	38.2
11	2.95 (2H, t, $J = 7.5$ Hz)	27.8
12	1.89 (2H, sextet, $J = 7.5$ Hz)	22.4
13	1.05 (3H, t, $J = 7.5$ Hz)	14.1
14	-	129.8
15	9.14 (1H, d, $J = 2.5$ Hz)	132.3
16	-	120.1
17	8.14 (1H, dd, $J = 9.0, 2.5$ Hz)	132.5
18	7.11 (1H, d, $J = 9.0$ Hz)	112.7
19	-	160.0
20	4.23-4.30 (2H, m, overlapped)	71.6
21	2.01 (2H, sextet-like)	22.4
22	1.18 (3H, t, $J = 7.5$ Hz)	10.6
23	-	194.9
24	3.84 (2H, s)	64.5
25	-	-
26/30	2.72 (4H, m)	53.1
27/29	2.60 (4H, m)	54.8
28	-	-
31	2.35 (3H, s)	45.8



## desmethylpiperazinyl propoxysildenafil

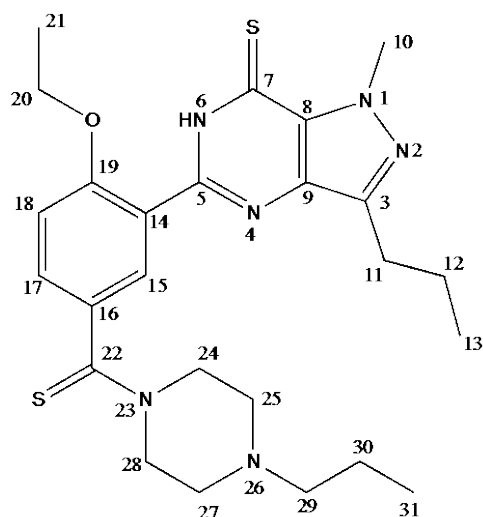
Exact Mass: 406.1311

Fig. 6 Chemical structure of desmethylpiperazinyl propoxysildenafil

Table 7 NMR data of desmethylpiperazinyl propoxysildenafil  
(DMSO-*d*<sub>6</sub>, 600 MHz for <sup>1</sup>H, 150 MHz for <sup>13</sup>C)

No.	$\delta_{\text{H}}$	$\delta_{\text{C}}$
1	-	-
2	-	-
3	-	147.5
4	-	-
5	-	150.7
6	-	-
7	-	155.7
8	-	125.8
9	-	139.7
10	4.22 (3H, s)	38.4
11	2.87 (2H, t, $J = 7.4$ Hz)	28.4
12	1.83-1.76 (2H, m)	23.5
13	0.99 (3H, t, $J = 7.4$ Hz)	14.2
14	-	122.9
15	8.34 (1H, d, $J = 2.3$ Hz)	129.7
16	-	139.2
17	7.94 (1H, dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz)	131.2
18	7.21 (1H, d, $J = 8.8$ Hz)	113.4
19	-	159.5
20	4.15 (2H, t, $J = 6.4$ Hz)	72.0
21	1.89-1.83 (2H, m)	23.4
22	1.05 (3H, t, $J = 7.4$ Hz)	10.9





**dithiopropylcarbodenafil**

Exact Mass: 498.2236

Fig. 7 Chemical structure of dithiopropylcarbodenafil

Table 8 NMR data of dithiopropylcarbodenafil  
(Chloroform-*d*, 500 MHz for  $^1\text{H}$ , 125 MHz for  $^{13}\text{C}$ )

No.	$\delta_{\text{H}}$	$\delta_{\text{C}}$
1	-	-
2	-	-
3	-	146.2
4	-	-
5	-	147.0
6	12.61 (1H, br-s)	-
7	-	171.7
8	-	132.3
9	-	134.1
10	4.53 (3H, s)	39.4
11	2.93 (2H, t, $J = 7.5$ Hz)	27.6
12	1.86 (2H, sextet, $J = 7.5$ Hz)	22.3
13	1.01 (3H, t, $J = 7.4$ Hz)	14.1
14	-	136.3
15	8.42 (1H, d, $J = 2.3$ Hz)	128.1
16	-	118.4
17	7.57 (1H, dd, $J = 8.6, 2.3$ Hz)	131.7
18	7.07 (1H, d, $J = 8.6$ Hz)	113.0
19	-	156.9
20	4.35 (2H, q, $J = 7.0$ Hz)	66.0
21	1.70 (3H, t, $J = 7.0$ Hz)	14.8
22	-	198.8
23	-	-
24	3.71 (2H, br s)	52.3
25	2.52 (2H, t, $J = 4.7$ Hz)	53.5
26	-	-
27	2.69 (2H, br s)	52.6
28	4.49 (2H, br s)	49.8
29	2.38 (2H, t, $J = 7.5$ Hz)	60.1
30	1.54 (2H, sextet, $J = 7.5$ Hz)	20.0
31	0.93 (3H, t, $J = 7.4$ Hz)	11.8

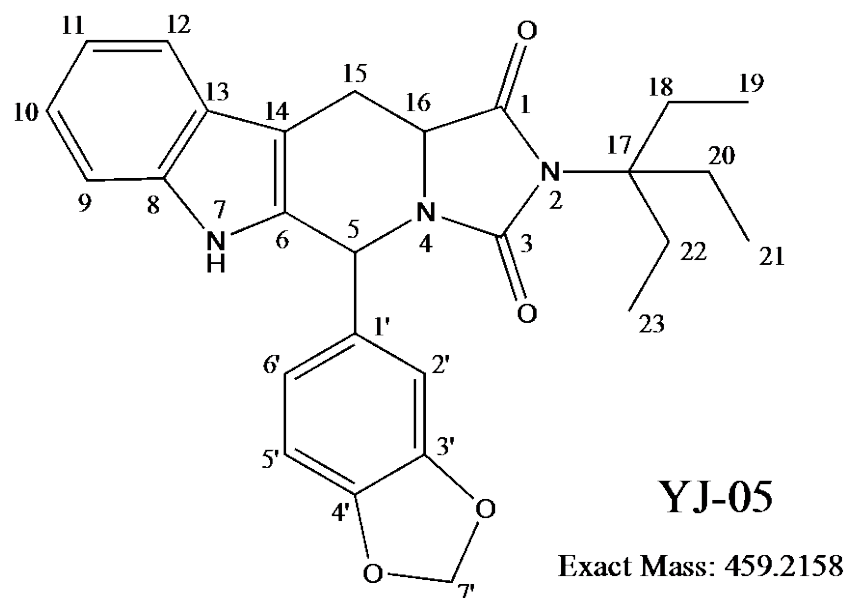


Fig. 8 Chemical structure of YJ-05

Table 9 NMR data of YJ-05  
(DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz for <sup>1</sup>H, 125 MHz for <sup>13</sup>C)

No.	$\delta_{\text{H}}$	$\delta_{\text{C}}$
1	-	179.4
2	-	-
3	-	168.6
4	-	-
5	5.58 (1H, s)	54.8
6	-	136.4
7	-	-
8	-	136.6
9	7.20 (1H, d, $J = 7.9$ Hz)	111.1
10	6.98 (1H, t, $J = 7.6$ Hz)	120.8
11	6.93 (1H, t, $J = 7.6$ Hz)	118.5
12	7.45 (1H, d, $J = 7.9$ Hz)	117.9
13	-	126.2
14	-	106.0
15	2.58 (1H, dd, $J = 13.5, 12.0$ Hz) 3.16 (1H, dd, $J = 13.5, 3.8$ Hz)	23.2
16	3.73 (1H, m)	59.5
17	-	94.1
18/20/22	3.74 (6H, m)	52.0
19/21/23	1.11 (9H, t, $J = 7.1$ Hz)	7.8
1'	-	138.3
2'	6.71 (1H, s)	106.7
3'	-	146.8
4'	-	145.6
5'	6.74 (1H, d, $J = 8.0$ Hz)	107.7
6'	6.77 (1H, d, $J = 8.0$ Hz)	119.4
7'	5.87, 5.93 (1H, each, s)	100.6
7 N-H	10.58 (1H, s)	-

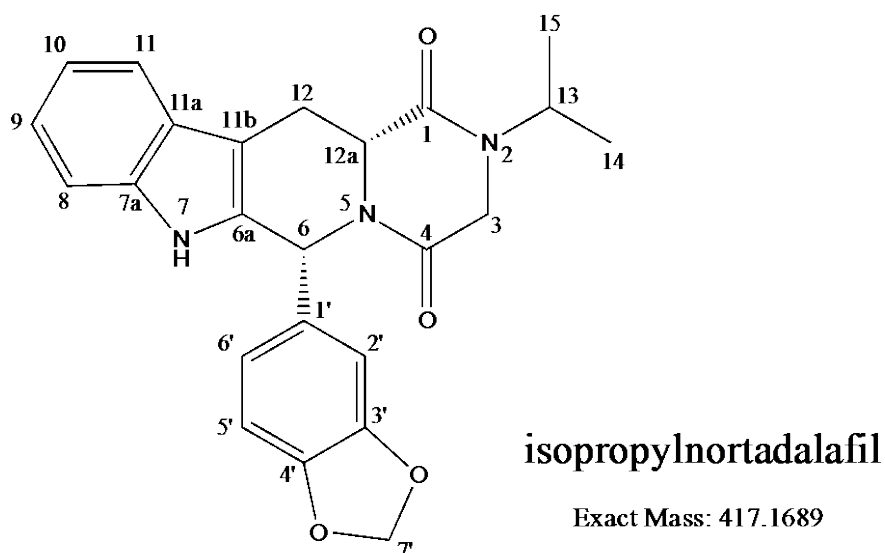


Fig. 9 Chemical structure of isopropyl nortadalafil

Table 10 NMR data of YJ-05  
(DMSO-*d*<sub>6</sub>, 600 MHz for <sup>1</sup>H, 150 MHz for <sup>13</sup>C)

No.	$\delta_{\text{H}}$	$\delta_{\text{C}}$
1	4.02 (1H, d, $J = 16.8$ Hz)	167.5
2	-	-
3	3.90 (1H, d, $J = 16.9$ Hz)	44.1
4	-	166.4
5	-	-
6	6.28 (1H, s)	56.0
6a	-	134.0
7	10.19 (1H, s)	-
7a	-	136.8
8	7.31 (1H, d, $J = 7.9$ Hz)	111.2
9	7.11-7.00 (1H, m)	121.5
10	7.11-1.00 (1H, m)	119.1
11	7.58 (1H, d, $J = 7.5$ Hz)	118.1
11a	-	126.4
11b	-	105.7
12	3.59 (1H, dd, $J = 15.9, 4.9$ Hz)	22.9
	3.11 (1H, dd, $J = 15.9, 11.6$ Hz)	
12a	4.40 (1H, dd, $J = 11.2, 4.5$ Hz)	56.0
13	4.79 (1H, m)	44.0
14	1.18 (1H, d, $J = 6.9$ Hz)	18.6
15	1.16 (1H, d, $J = 6.8$ Hz)	18.4
1'	-	137.0
2'	6.82 (1H, s)	107.2
3'	-	147.6
4'	-	146.7
5'	6.68 (1H, d, $J = 7.9$ Hz)	107.8
6'	6.81 (1H, d, $J = 1.7$ Hz)	119.9
7'	5.89 (2H, d, $J = 8.3$ Hz)	101.1

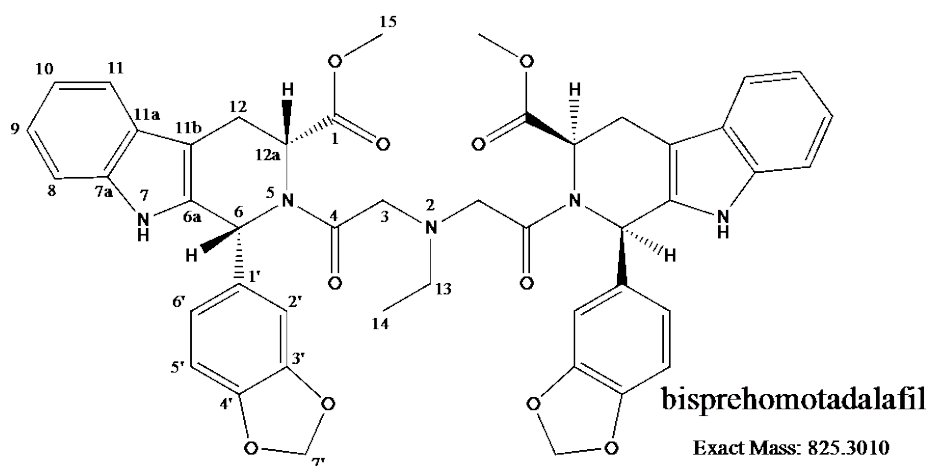
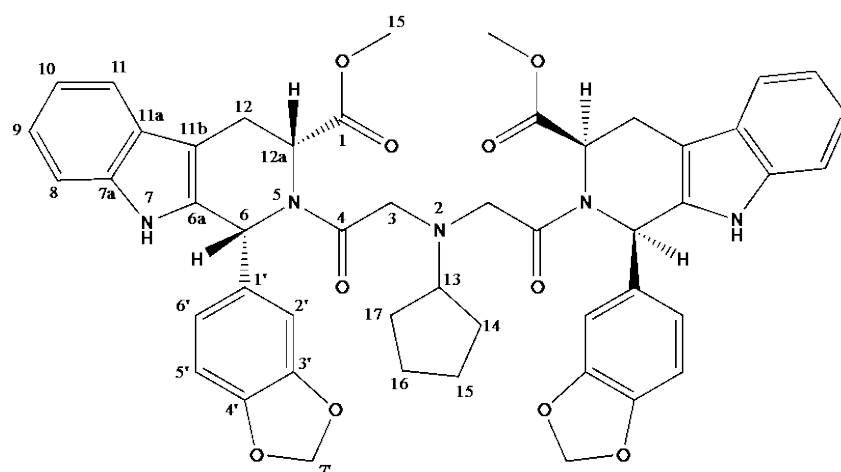


Fig. 10 Revised chemical structure of bisprehomotadalafil

Table 11 NMR data of bisprehomotadalafil  
(DMSO-*d*<sub>6</sub>, 600 MHz for <sup>1</sup>H, 150 MHz for <sup>13</sup>C)

No.	$\delta_{\text{H}}$	$\delta_{\text{C}}$
1	-	171.0
2	-	-
3	3.35 (2H, d, $J=14.1$ Hz) 3.80 (2H, d, $J=14.5$ Hz)	57.5
4	-	170.5
5	-	-
6	6.82 (2H, s)	51.4
6a	-	130.1
7	7.73 (2H, s)	-
7a	-	136.6
8	7.25 (2H, d, $J=7.8$ Hz)	110.0
9	7.18 (2H, t, $J=7.3$ Hz)	122.4
10	7.13 (2H, t, $J=7.4$ Hz)	119.7
11	7.54 (2H, d, $J=7.9$ Hz)	118.6
11a	-	126.4
11b	-	107.8
12	3.08 (2H, dd, $J=15.4, 6.7$ Hz) 3.64 (2H, d, $J=15.7$ Hz)	21.5
12a	5.62 (2H, s)	52.1
13	2.69-2.63 (1H, m) 2.79 (1H, br-s)	49.3
14	1.07 (3H, s)	11.9
15	3.17 (6H, s)	52.0
1'	-	133.5
2'	6.88 (2H, s)	110.1
3'	-	147.5
4'	-	147.1
5'	6.60 (2H, d, $J=7.9$ Hz)	107.5
6'	6.55 (2H, d, $J=7.5$ Hz)	122.9
7'	5.86 (4H, s)	101.0



**bisprecyclopentyltadalafil**

Exact Mass: 865.3323

Fig. 11 Revised chemical structure of bisprecyclopentyltadalafil

Table 12 NMR data of bisprehomotadalafil  
(DMSO-*d*<sub>6</sub>, 600 MHz for <sup>1</sup>H, 150 MHz for <sup>13</sup>C)

No.	$\delta_{\text{H}}$	$\delta_{\text{C}}$
1	-	172.3
2	-	-
3	3.52 (2H, d, $J=14.7$ Hz) 3.97 (2H, d, $J=14.7$ Hz)	57.1
4	-	171.6
5	-	-
6	6.90 (2H, s)	51.8
6a	-	131.5
7	9.89 (2H, s)	-
7a	-	137.8
8	7.34 (2H, d, $J=8.0$ Hz)	112.0
9	7.12 (2H, t, $J=7.4$ Hz)	122.6
10	7.06 (2H, t, $J=7.4$ Hz)	119.8
11	7.56 (2H, d, $J=7.7$ Hz)	119.0
11a	-	127.6
11b	-	108.3
12	3.61 (2H, d, $J=15.8$ Hz)	22.1
12a	6.16 (2H, s)	52.6
13	3.41-3.30 (1H, m)	64.8
14		30.5
15	1.64-1.36 (6H, m), H-14a, 17a, 15ab, 16ab overlapped	24.5
16	H14b, 17b overlapped (2H, s)	24.3
17		27.4
1'	-	135.5
2'	6.85 (2H, s)	110.6
3'	-	148.2
4'	-	147.8
5'	6.68 (2H, d, $J=8.0$ Hz)	108.1
6'	6.53 (2H, d, $J=7.9$ Hz)	123.6
7'	5.94 (4H, d, $J=4.2$ Hz)	101.9

分担研究報告書

分担研究課題 食薬区分の量的規制に関する研究

研究分担者 内山 奈穂子 国立医薬品食品衛生研究所 生薬部第二室長

研究協力者 辻本 恭 国立医薬品食品衛生研究所 派遣研究員

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

研究分担者 合田 幸広 国立医薬品食品衛生研究所 副所長

研究分担者 西川 秋佳 国立医薬品食品衛生研究所 客員研究員

研究分担者 小川 久美子 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 病理部長

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

ハネセンナは「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、痩身、便秘の解消などの目的で健康食品として広く使用されている。一方、類似の植物として挙げられるセンナは、小葉が日本薬局方(日局)に記載されている医薬品であり、葉軸、葉柄、果実を含め「専ら医薬品として使用される成分本質(原材料)リスト」(医薬品リスト)に掲載されている。センナにおいては、茎のみが非医薬品リストに掲載されている。しかしながら、原材料にセンナ茎と表示された市販製品の中には医薬品の常用量に近い含量の Sennoside が検出され、製品中には「専ら医薬品」であるセンナの小葉や葉軸、果実などが混入していた例が報告されている。我々はこれまでに、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 Sennoside の検出・定量を目的とし UPLC-MS を用いた分析法の検討を行い、Sennoside A、B を単独のピークとして検出することを可能にした。今回、その条件を用いて市販のセンナ茎およびハネセンナ(キャンドルブッシュ、ゴールデンブッシュ)含有健康食品の分析を行い、Sennoside (Sennoside A および B の合計)の定量分析を行った。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。

研究協力者

丸山卓郎:国立医薬品食品衛生研究所 生薬部  
第一室長

徳本廣子:国立医薬品食品衛生研究所 非常勤  
職員

細江潤子:国立医薬品食品衛生研究所 非常勤

職員

川原信夫: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長

林 茂樹: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 主任研究員

安食菜穂子: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 研究員

## A. 研究目的

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、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。

類似の植物として挙げられるセンナ (*Cassia angustifolia* Vahl および *Cassia acutifolia* Delile) は、小葉が日本薬局方(日局)に記載されている医薬品であり、葉軸、葉柄、果実を含め「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)に掲載されている。一方、茎は非医薬品リストに掲載されており、非医薬品として扱うことができる。しかしながら、センナ茎には Sennoside A、B などの瀉下作用を有する Sennoside 類が含有されている。原材料にセンナ茎の表示がある市販製品の中には医薬品の常用量に近い含量の Sennoside が検出され、製品中には「専ら医薬品」であるセンナの小葉や葉軸、果実などが混入していた例が報告されている [1]。

ハネセンナにおいても 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 [2]。これまで、UPLC-MS による Sennoside 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い、Sennoside A および B を独立したピークとして得る条件を見出している [3]。本研究では、その条件を市販のセンナ茎またはハネセンナ含有健康食品に適用し、製品中に含まれる Sennoside の定量分析を行った。

## B. 研究方法

### 【実験材料】

試薬:Sennoside A、B は和光純薬工業より購入した。

栽培品:ハネセンナ *Cassia alata* は 2015 年 11 月および 2016 年 12 月に国立研究開発法人 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 (Table 1)。

市販製品:日局センナは、国内メーカーを通じて入手したものを使用した (Table 1)。

センナ茎含有健康食品 (18 種、Table 2) およびハネセンナ含有健康食品 (42 種、Table 3):インターネットで市販されているものを入手し使用した。

### 【試料および調製法】

#### 70% MeOH 溶液の調製

市販の日局センナ (5 種、Table 1)、ハネセンナ葉 (2 種、Table 1)、センナ茎含有健康食品 (18 種、Table 2) およびハネセンナ含有健康食品 (42 種、Table 3) を検体として分析を行った。各検体をミキサーミル MM400 (Verder Scientific 社製) にて粉砕した (20 Hz, 30 sec)。得られた粉末試料 100 mg を秤量し、70% MeOH (内部標準として Nonyl 4-hydroxybenzoate 0.1 mg/mL 含有) 2.5 mL に懸濁し、超音波処理 (10 min) の後遠心分離した (1500×g, 10 min)。上清を分離し、残渣を再度 70% MeOH (内部標準として Nonyl 4-hydroxybenzoate 0.1 mg/mL 含有) 2.5 mL に懸濁し、超音波処理 (10 min) の後遠心分離した (1500×g, 10 min)。分離し併せた上清を 5 mL にメスアップし、20 mg/mL (内部標準として Nonyl 4-hydroxybenzoate 0.1 mg/mL 含有) 溶液として試料原液とした。この原液を 70% MeOH (内部標準として Nonyl 4-hydroxybenzoate 0.1 mg/mL 含有) で希釈 (1→10) し、2 mg/mL (内部標準として Nonyl 4-hydroxybenzoate 0.1 mg/mL 含有) 試料溶液として LC-MS 分析条件に附した。

#### 熱水抽出による 50% MeOH 溶液の調製

粉末試料 100 mg を秤量し、熱水 5.0 mL 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。攪拌子を除去した後遠心分離し (1500×g、10 min)、上清を分離した。上清に水を加え 5 mL にメスアップし、MeOH (内部標準として Nonyl 4-hydroxybenzoate 0.2 mg/mL 含有) で希釈 (1→2) し、10 mg/mL 試料原液とした。この原液を 50% MeOH (内部標準として Nonyl 4-hydroxybenzoate 0.1 mg/mL 含有) で希釈 (1→5) し、2 mg/mL (内部標準として Nonyl 4-hydroxybenzoate 0.1 mg/mL 含有) 試料溶液として LC-MS 分析条件に附した。

#### 【分析条件】

[高分解能 LC-MS] 装置: 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)、カラム: ACQUITY UPLC HSS T3 column (100×2.1 mm、particle size 1.8 μm、Waters 社製)

質量分析条件 イオン化: エレクトロスプレーイオン化 (ESI) 法、Positive and negative mode、Capillary temperature: 320 °C、Vaporizer temperature: 300 °C、Desolvation gas: helium、Splay voltage: 4.0 KV、Cone voltage: 35.0 V、Normalized collision energy: 30.0 V、mass spectral range:  $m/z$  150-2000。キャリブレーション: LTQ Velos ESI Positive Ion Calibration Solution および ESI Negative Ion Calibration Solution (何れも Pierce 社製) を使用した。

#### HPLC 条件

移動相: A:0.1% ギ酸水溶液、B:0.1% ギ酸-メタノール

グラジエント条件: 5%B to 35%B (0-10 min), to 65%B (10-40 min), to 95%B (40-40.1 min, 5 min hold), 0.1 mL/min, カラム温度 40 °C

### C. 研究結果

#### 検量線

標準原液を 70% MeOH (内部標準として Nonyl 4-hydroxybenzoate 0.1 mg/mL 含有) で希釈し、0.25 ~ 5 μg/mL の検量線用標準試料溶液を調製した。この溶液について LC-MS 測定を行い、(-)-ESI-MS クロマトグラムについて Sennoside A、B については、 $m/z = 861$  のクロマトグラムを用いてピーク面積を測定し、内部標準物質については、 $m/z = 263$  のクロマトグラムを用いてピーク面積を測定した。相対検量線法により Sennoside A、B の検量線を作成した (Fig. 1)。

#### 健康食品を検体とした 70% MeOH 抽出液の定量分析

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 (S-9) 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。その結果、両製品ともに  $m/z = 861$  の LC-MS クロマトグラムにおいて Sennoside A、B のピークが検出され、健康食品中に Sennoside が含まれている事を確認できた (Fig. 2)。

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。まず、センナ茎含有健康食品について、その定量値を図表に示した (Table 4、Fig. 3A)。全ての検体から Sennoside A、B が検出され、さらに、製品記載の用法を参照し、Sennoside の量を Sennoside A の量と Sennoside B の量の和として 1 日当たりの最大摂取量を算出した (Table 4、Fig. 3B)。センナ茎含有健康食品においては、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(S-9、16)。次に、ハネセンナ含有健康食品についての定量値を図表に示した( Table 5、6、 Fig. 4A)。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 が検出された。さらに、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( Table 5、6、 Fig. 4B)、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(H-22、34、39 および 40)。

#### 健康食品を検体とした熱水抽出液の定量分析

これまでの分析結果の中から、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った。得られた熱水抽出液について 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。

#### D. 考察

本研究で用いたセンナ茎含有健康食品からは、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、全ての検体から Sennoside A、B が検出された。一方、ハネセンナ含有健康食品においては、Sennoside A、B が検出されなかった検体もみられたが、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。一日あたりの Sennoside 摂取量が多量になる検体について、熱水抽出を行ったところ、Sennoside 抽出量が 70% MeOH 抽出時との比較で 38~80% と低下していた。この原因については、①溶媒の差異による Sennoside の溶解度の低下、②多成分系による Sennoside の溶解度の低下、③ Sennoside の熱分解、が考えられた。①については、Sennoside A、B ともにジカルボン酸であり、非極性官能基であるビスアントラキノン骨格に 2 つのグルコースが結合しているとい

ったその構造上の特徴から低い溶解性が予想される。日本薬局方においては弱塩基性の炭酸水素ナトリウム水溶液に溶解させることから、中性の水に対する溶解性が低いことが示唆される。②については、凝析・塩析により Sennoside の溶解度が低下することが考えられたが、その場合キャンドルブッシュ 100% と原材料に記載されている検体(H-40)の抽出量が大幅に低下している現象(70% MeOH に対して 39%)と矛盾している。③については、Sennoside が Rhein-8-glucoside に分解してしまう、といった報告もあり [4]、高温下での抽出条件において分解反応が起きてしまっていることが考えられる。また、実験操作上、70% MeOH での抽出は超音波処理によって行っているのに対し、熱水での抽出は湯浴中マグネティックスターラーによる攪拌操作となった。この差異が抽出量の変化に現れていることも考えられる。また、センナ葉においては切度、粉末度、抽出法によってセンノシドの抽出量が大きく変化することが報告されており [5]、含有健康食品の抽出操作についても検討が必要であると考えられる。

#### E. 結論

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。その結果、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る。

#### F. 研究発表

1. 学会発表  
該当無し
2. 誌上発表

該当無し

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当無し

H. 参考文献

- [1] 国民生活センター; ダイエットなどをうたった「健康食品」ーセンナ茎を使った茶類を中心にー、2005年9月7日、[http://www.kokusen.go.jp/news/data/n-20050907\\_1.html](http://www.kokusen.go.jp/news/data/n-20050907_1.html) (accessed: March 2018).
- [2] 国民生活センター; キャンドルブッシュを含む健康茶ー下剤成分(Sennoside)を含むため過剰摂取に注意ー、2014年1月23日、[http://www.kokusen.go.jp/news/data/n-20140123\\_1.html](http://www.kokusen.go.jp/news/data/n-20140123_1.html) (accessed: March 2018).
- [3] 内山奈穂子ら. 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. 厚生労働行政推進調査事業費補助金 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業 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 平成29年度 総括・分担研究報告書(H27-医薬-指定-010) 研究代表者 袴塚 高志、2018年3月、pp. 69-78
- [4] センノシド標準溶液の安定性の検討及び分解物の解析：高橋 美津子、桜井 克巳、斉藤 貢一、分析化学、61(4)、341-346(2012)
- [5] 痩身を標榜する健康茶から検出された医薬品成分について：浜野 朋子、瀬戸 隆子、塩田 寛子、上村 尚、上田 有理、早乙女 芳明、小団扇 浩、金丸 正孝、東京都立衛生研究所 研究年報、52、43-47(2001)

Table 1. 使用サンプル

No.	試料	形態	産地	入手時期
S-1	日局センナ	刻み	インド	2015年7月
S-2	日局センナ	刻み	インド	2016年
S-3	日局センナ	粉末	インド	2015年8月
S-4	日局センナ	刻み	インド	2016年
S-5	日局センナ	刻み	インド	不明
HS-1	ハネセンナ葉	全形	日本	2016年12月
HS-2	ハネセンナ葉	全形	日本	2015年12月

Table 2. センナ茎含有健康食品

		植物一般名	製品形態	原材料
Senna	S-1	センナ茎	ティーバッグ 264g(9g×33袋)	プーアル茶、センナ茎(食品用)、烏龍茶、黒大豆(大豆・遺伝子組換えでない)、ライ麦(黒麦)、杜仲葉、桑の葉、グアバ葉、ショウガ、ラフマ葉、ハマナスの花、コウライニンジン
Senna	S-2	センナ茎	カプセル17.94g(1粒重量299mg、1粒中の内容量250mg×60カプセル)	乳糖、センナ茎エキス末、ゼラチン、有胞子性乳酸菌末、グリセリン脂肪酸エステル、乾燥生菌粉末
Senna	S-3	センナ太茎	ティーバッグ 355.2g(7.4g×48ティーバッグ)	はぶ茶、センナ太茎(食用部位)、カッシーア・アラタ、玄米、みかんの果皮、ゴーヤ
Senna	S-4	センナ茎	80.0g(100mg×800粒)	キダチアロエ葉末、ギンギシ末、ハトムギ末、エビス草種子末、キダチアロエ葉エキス、ギンギシエキス、ドクダミ末、でん粉、センナ茎末、クマザサ末、乳糖、センナ茎エキス末、有胞子性乳酸菌末、カンゾウ末、セルロース、グリセリン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステル、香料
Senna	S-5	センナ茎顆粒	ティーバッグ 180g(3g×60包)	プーアル茶、センナ茎顆粒、烏龍茶、杜仲茶、ハトムギ、ハブ茶、サラシアオプロング
Senna	S-6	センナ茎エキス	ティーバッグ 9g×16袋	はぶ茶、センナ茎エキス(センナ茎エキス、デキストリン)派茶、どくだみ、キダチアロエ
Senna	S-7	センナ茎エキス	ティーバッグ45g(1.5g×30袋)	ローズヒップ、センナ茎エキス(センナ茎エキス、デキストリン)ハイビスカス、ローズハッツ、レモングラス
Senna	S-8	センナ茎	36g(300mg×120粒)	難消化性デキストリン、デキストリン含有センナ茎エキス末、有胞子性乳酸菌粉末(乳糖、有胞子性乳酸菌)、結晶セルロース、微粒酸化ケイ素、ステアリン酸カルシウム、シェラック、カルナウハロウ
Senna	S-9	センナ	ティーバッグ84g(3.5g×24ティーバッグ)	センナ茎、半発酵茶、ルイボステイ、ダンディライオン、キクラゲ、後発酵茶、サラシア、グアバ
Senna	S-10	パンシヤクキ(食用センナの茎)	粒タイプ31g(115粒相当)	パンシヤクキ(食用センナの茎)、麦芽糖、ぶどう糖、セルロース、マテ、なたね油粉末、アオイの葉、カキの葉、ビワの葉、ハスの葉、オレンジの皮、パパイヤの皮
Senna	S-11	食用センナ茎	20g(2g×10包)	サイリウムハスク末、難消化性デキストリン(小麦を含む)、センナ茎エキス末、イソマルトオリゴ糖、ハトムギエキス末、有胞子性乳酸菌末、澱粉、ビフィズス菌末、パントテン酸Ca、甘味料(アスパルテームL-フェニルアラニン化合物)、リン酸Ca。(原材料の一部に乳成分を含む)
Senna	S-12	センナ茎	41g(約150粒相当)	セルロース(食物繊維)、センナの茎、クロレラ、抹茶、大麦若葉、乳酸菌、緑茶(日本)、コラーゲン、香料
Senna	S-13	食用センナ茎	33g(125粒相当/約25日分)	パンシヤクキ(食用センナの茎)、麦芽糖、ぶどう糖、セルロース、シナモン、なたね油粉末、ビール酵母、マテ、アオイの葉、ビワの葉、ハスの葉、カキの葉、パパイヤの皮、オレンジの皮(オレンジ)、ハブ茶、ウーロン茶、キダチアロエ、桃の花、桑の葉、緑茶(中国)、ドクダミ、サイリウム(増粘剤)、クエン酸、キトサン(カ)、ビタミンB1、ビタミンB2、ビタミンB6、ビタミンB12、ビタミンC、オリゴ糖
Senna	S-14	センナ茎	ティーバッグ70g(5.0g×14ティーバッグ)	はぶ茶、センナ太茎(食用部位)、カッシーア・アラタ、玄米、みかんの果皮、サラシア、ゴーヤ、乳酸菌
Senna	S-15	センナ茎	ティーバッグ177.6g(7.4g×24包)	はぶ茶、センナ茎(食用部位)、玄米、ギムネマ、杜仲葉、オレンジピール
Senna	S-16	センナ太茎	ティーバッグ(7g×24ティーバッグ)	はぶ茶、センナ太茎(食用部位)、チコリー、ダンディライオン、ヘリアンthus・ツバロス
Senna	S-17	センナ茎	ティーバッグ60g(2g×30パック)	センナ茎、エビスグサ、ハトムギ、ドクダミ、ギムネマ、蓮ノ葉
Senna	S-18	センナ茎	ティーバッグ144g(6.0g×24袋入)	センナ太茎、玄米、はぶ茶、大麦、ローズヒップ、ルイボステイ、松葉

Table 3. ハネセンナ含有健康食品

	植物一般名	製品形態	原材料
H-1	キャンダルブッシュ	ティーバッグ 90g(3g×30包)	キャンダルブッシュ、紅茶、難消化性デキストリン、ローズヒップ、エビスグサ、桑葉、タマネギ皮、タンポポ根、南蛮毛、ドクダミ、ハトムギ、マテ茶、酵母醱酵米、乳酸菌(殺菌)、香料(ブルーベリー)
H-2	キャンダルブッシュ	ティーバッグ 4g×30包	キャンダルブッシュ、大麦麦芽、難消化性デキストリン、ルイボス、ハトムギ、オオバコ種子、どくだみ、キダチアロエ、高麗人参、夕顔果実末
H-3	キャンダルブッシュ	ティーバッグ 40g(2g×20包)	コレウスフォルスコリ、ルイボス、ショウガ末、ハブ茶、甜茶、キャンダルブッシュ
H-4	キャンダルブッシュ	ティーバッグ 90g(3g×30包)	キャンダルブッシュ、ハブ茶、ハトムギ、クコ葉、クマザ、エンメイ草
H-5	キャンダルブッシュ	ティーバッグ 120g(4g×30袋)	キャンダルブッシュ、紅茶、難消化性デキストリン、ローズヒップ、ルイボス、夕顔果実末、香料(ラズベリー)
H-6	キャンダルブッシュ	ティーバッグ 60g(3g×20包)	キャンダルブッシュ、はと麦、黒豆、ハブ草、コーン、コーンシルク、ドクダミ、サンペンズ、アマチャヅル、枇杷葉、クコ葉
H-7	キャンダルブッシュ	ティーバッグ 3g×30袋	レモングラス、キャンダルブッシュ、ババイヤ葉
H-8	キャンダルブッシュ	ティーバッグ 15g(1.5g×10パック)	キャンダルブッシュ、ハイビスカス、ローズレッド、ペパーミント、赤シソ、ローズオイル
H-9	キャンダルブッシュ	24.75g(1粒の重量250mg×99粒)	マルトース、トマトパウダー、サケ白子抽出物、キャンダルブッシュ、でん粉、ギャバ含有乳酸菌発酵エキス、オルニチン、アカメガシワ抽出エキス、グリシン、結晶セルロース、微粒酸化ケイ素、ステアリン酸Ca、L-リジン塩酸塩、L-アルギニン、L-テアニン
H-10	キャンダルブッシュ	22.5g(250mg×90粒)	キャンダルブッシュ末、イソマルトオリゴ糖、有胞子性乳酸菌、桑の葉末、サラシアレチキュラータエキス末(サラシアレチキュラータ・デキストリン)、ガルシニアカンボジアエキス末、ジンジャーエキス末(ジンジャーエキス・デキストリン)、白インゲン豆エキス末(白インゲン豆エキス・デキストリン)、微粒二酸化ケイ素、ステアリン酸Ca、キトサン、(原材料の一部に乳・エビ・カニを含む)
H-11	キャンダルブッシュ	22.5g(250mg×90粒)	キャンダルブッシュ末、イソマルトオリゴ糖、有胞子性乳酸菌、桑の葉末、サラシアレチキュラータエキス末(サラシアレチキュラータ・デキストリン)、ガルシニアカンボジアエキス末、キトサン、ジンジャーエキス末(ジンジャーエキス・デキストリン)、白インゲン豆エキス末(白インゲン豆エキス・デキストリン)、微粒二酸化ケイ素、ステアリン酸Ca、(原材料の一部に乳・エビ・カニを含む)
H-12	キャンダルブッシュ	120g(4g×30袋)	キャンダルブッシュ、紅茶、難消化性デキストリン、ローズヒップ、ルイボス、夕顔果実末、香料(ラズベリー)
H-13	キャンダルブッシュ	2.5g×30包(75g)	キャンダルブッシュ、ハトムギ、サラシア根(サラシノール)、大麦若葉、ハブ茶、玄米、サンペンズ、ギムネマ、ルイボス、ローズヒップ
H-14	キャンダルブッシュ	120g(4g×30包)	キャンダルブッシュ、プーアル、杜仲茶、ジャスミン茶、ばらの花、みかんの皮、ローズヒップ、フェネル、クミスクチン、生姜、メリロート、紅花、田七人參
H-15	キャンダルブッシュ	ティーバッグ 60g(4g×15包)	キャンダルブッシュ、セイロン紅茶、難消化性デキストリン、ローズヒップ、ルイボス、夕顔果実末、香料
H-16	キャンダルブッシュ	120g(4g×30包)	キャンダルブッシュ、玄米、エビスグサ、カワラケツメイ、プーアル、サラシア、ギムネマ、右蓮花、キダチアロエ、タマネギの皮、コレウスフォルスコリ、ガルシニア、どくだみ、ゴボウ根、タンポポ根、ツルナ、クコの葉、ウーロン、ハスの葉、麻の葉、ショウガ、クマザサ、黒大豆、杜仲葉、ハトムギ、桑の葉、バナナ、オオバコ、紅花、ゆず皮、シソ葉、リンデン、麦芽
H-17	ゴールデンキャンダル	ティーバッグ 14g(2g×7パック)	ごぼう、ゴールデンキャンダル、緑茶(紅茶)、緑茶(プーアル茶)
H-18	ゴールデンキャンダル	ティーバッグ 14g(2g×7パック)	緑茶(ほうじ茶)、ゴールデンキャンダル、緑茶(プーアル茶)、しょうが、杜仲茶
H-19	ゴールデンキャンダル	ティーバッグ 14g(2g×7パック)	黒豆、ゴールデンキャンダル、緑茶(プーアル茶)、杜仲茶
H-20	キャンダルブッシュ	ティーバッグ 60g(4g×15袋)	ハブ茶、キャンダルブッシュ、プーアル茶、烏龍茶、レモングラス、ギムネマ、ルイボステイ
H-21	キャンダルブッシュ	ティーバッグ 80g(4g×20袋)	はぶ草、キャンダルブッシュ、プーアル茶、烏龍茶、レモングラス、ギムネマ、ルイボス
H-22	キャンダルブッシュ	ティーバッグ 4g×30袋	キャンダルブッシュ、エビスグサ、ハトムギ、ほうじ茶、カワラケツメイ、杜仲葉、明日葉、クミスクチン、ツルナ
H-23	キャンダルブッシュ	48g(320mg×150粒)	植物発酵エキス末(デキストリン、植物発酵エキス)、乾燥酵母、還元麦芽糖水飴、キャンダルブッシュエキス末、野草発酵エキス末(デキストリン、野草発酵エキス)、センナ茎エキス末(センナ茎エキス、デキストリン)、L-カルニチンフマル酸塩、酵母ベプチド、植物発酵食品、フルーツ・野菜エキス末、乾燥野菜粉末、穀物麹、穀物発酵エキス末、コエンザイムQ10、サラシアレチキュラータエキス末、フルボ酸エキス末、セルロース、ステアリン酸Ca、微粒酸化ケイ素、(原材料の一部に小麦、オレンジ、キウイフルーツ、バナナ、りんご、大豆、やまいも、ゴマ、カシューナッツを含む)
H-24	キャンダルブッシュ	ティーバッグ 90g(3g×30包)	ハトムギ、ハブ茶、ウーロン茶、プーアル茶、キャンダルブッシュ、杜仲茶、ギムネマシルベスタ、ルイボス
H-25	キャンダルブッシュ	ティーバッグ 90g(3g×30包)	ルイボス、プーアル、キャンダルブッシュ、杜仲茶、モリシガ
H-26	ゴールデンキャンダル	ティーバッグ 12.6g(1.8g×7パック)	ゴールデンキャンダル、ハイビスカス、ローズヒップ、コーン、緑茶(プーアル茶)、ジンジャー、ウコン、南蛮毛、オリブ、香料
H-27	キャンダルブッシュ	ティーバッグ 12.6g(1.8g×7パック)	ゴールデンキャンダル、ハイビスカス、ローズヒップ、コーン、緑茶(プーアル茶)、ジンジャー、ウコン、南蛮毛、オリブ、香料
H-28	キャンダルブッシュ	25.2g(280mg×3粒×30袋)	アフリカマンゴノキエキス末、ニームリーフエキス末、L-カルニチンフマル酸塩、キャンダルブッシュエキス末、マンゴージンジャーエキス末、パントテンサンカルシウム、ショ糖エステル、ステアリン酸カルシウム、結晶セルロース、微粒酸化ケイ素、ビタミンックス(V.C、V.E、ナイアシナミド、V.B1、V.B2、V.B6、V.A、葉酸、V.D、V.B12)、安定剤(キサンタンガム)
H-29	キャンダルブッシュ	20g(250mg×80粒)	キャンダルブッシュ、でん粉、ギャバ含有乳酸菌発酵エキス、L-オルニチン塩酸塩、アカメガシワエキスパウダー、サケ白子抽出物(DNA含有)、乾燥トマト、麦芽糖、結晶セルロース、グリシン、L-リジン塩酸塩、L-アルギニン、ショ糖エステル、L-テアニン、増粘剤(ベクチン)
H-30	ハネセンナ	3g×20包	コーンスターチ、ハネセンナエキス末、マルチオール、難消化性デキストリン、フラクトオリゴ糖、レモンパウダー、クエン酸、酸化マグネシウム、香料、増粘剤(ドロキシプロピルメチルセルロース)、微粒酸化ケイ素
H-31	キャンダルブッシュ	90g(250mg×360粒)	マルトース、デキストリン、キャンダルブッシュ末、L-カルニチン酒石酸塩、L-オルニチン塩酸塩、サラシアレチキュラータエキス末、白いんげん豆抽出物、コレウスフォルスコリエキス末、ジンジャーエキス末、アカメガシワエキス末、セルロース、クエン酸、香料、ショ糖脂肪酸エステル、微粒二酸化ケイ素、甘味料(アスパルテーム・L-フェニルアラニン化合物)、キトサン、酸化マグネシウム、香料、(原材料の一部に乳を含む)
H-32	ゴールデンキャンダル	ティーバッグ 12.6g(1.8g×7パック)	ゴールデンキャンダル、ハイビスカス、ローズヒップ、コーン、緑茶(プーアル茶)、ジンジャー、ウコン、南蛮毛、オリブ、香料
H-33	キャンダルブッシュ	300g(15g×20袋)	ハブ茶、ウーロン茶、キャンダルブッシュ、茶葉、玄米、大麦、甘草、大豆、キダチアロエ、どくだみ、ゴボウ、ルイボス、ハトムギ、カキ葉
H-34	キャンダルブッシュ	90g(9g×10パック)	コーヒン、キャンダルブッシュ、キャンダルブッシュエキス
H-35	キャンダルブッシュ	15g(250mg×60粒)	モリシガサ、乳糖、麦芽糖、黒しょうが末、イソマルトオリゴ糖、青パパイヤ果皮エキス末、キャンダルブッシュ末
H-36	キャンダルブッシュ	22.77g(1粒の重量230mg×99粒)	還元麦芽糖水飴、キトサン(カニ、エビ由来)、白インゲン豆エキス、キャンダルブッシュ末、ミルクカルシウム、サラシアレチキュラータエキス、ギムネマエキス、L-カルニチンフマル酸塩、黒コショウ抽出物、結晶セルロース、植物油脂、ビタミンB1
H-37	キャンダルブッシュ	ティーバッグ 48g(2g×24パック)	キャンダルブッシュ(インド)、赤烏龍茶(中国)
H-38	キャンダルブッシュ	錠剤 約60g(250mg×240粒)	キャンダルブッシュ末
H-39	キャンダルブッシュ	錠剤 40g(200mg×200粒)	キャンダルブッシュ末
H-40	キャンダルブッシュ	茶葉 100g	キャンダルブッシュ100%
H-41	キャンダルブッシュ	粉末 150g	キャンダルブッシュの葉
H-42	キャンダルブッシュ	ティーバッグ 75g(2.5g×30包)	キャンダルブッシュ、ウーロン茶、杜仲茶、ハトムギ、エビスグサ、ドクダミ、クマザサ、オオバコアカメガシワ、甘草黒米、黒大豆、黒ごま、黒松の実、黒加倫

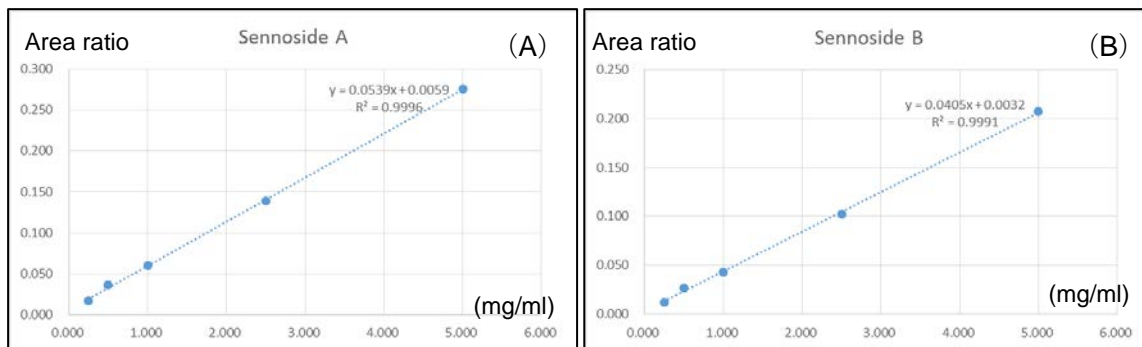


Fig. 1. (A) Sennoside A, (B) Sennoside B の検量線

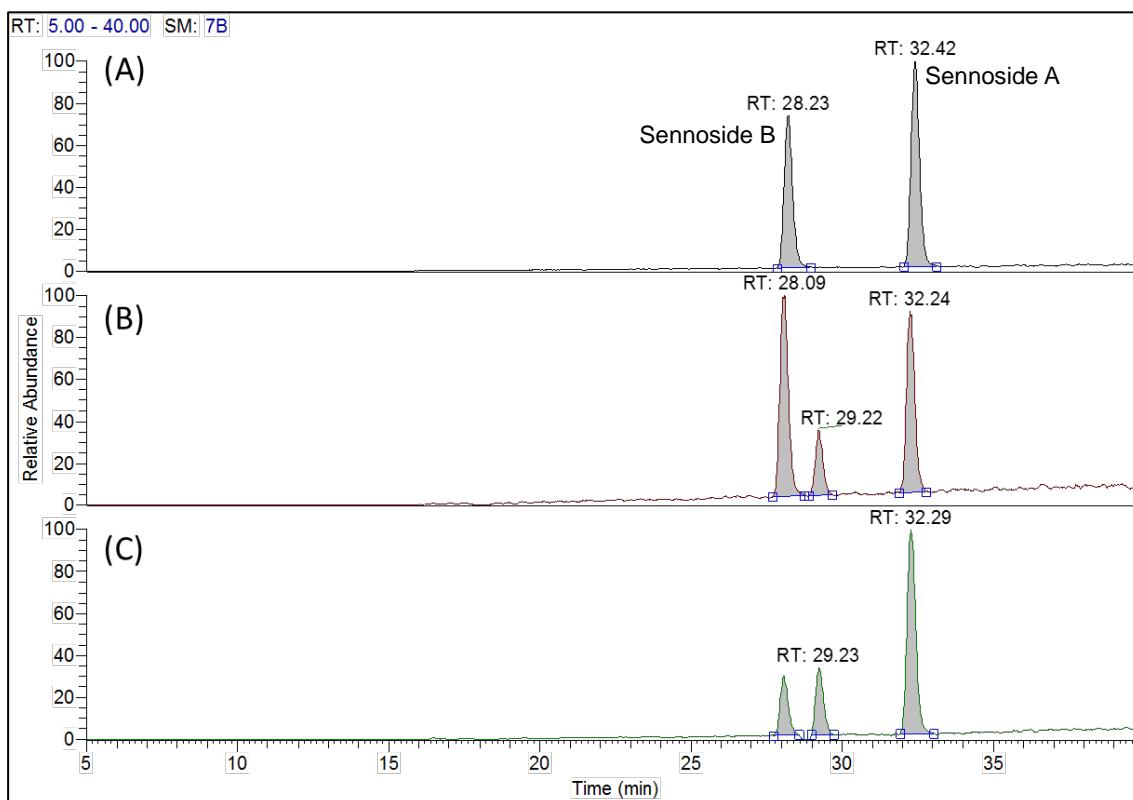
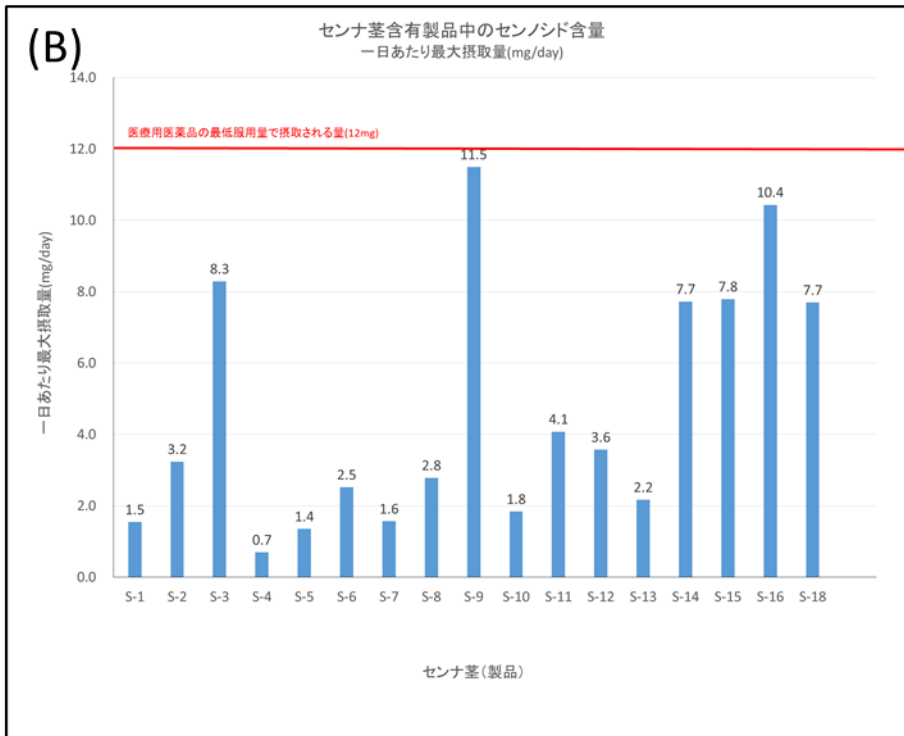
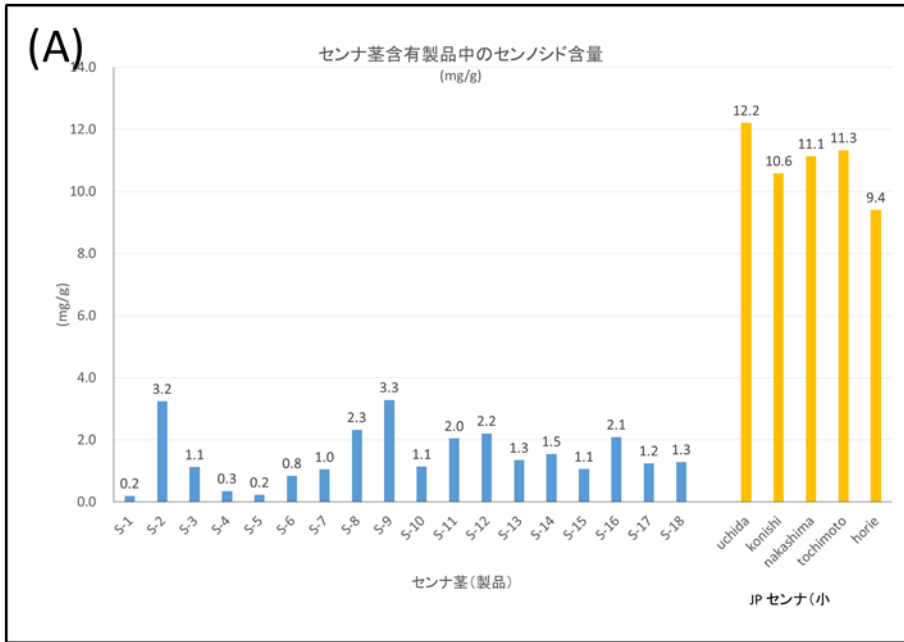


Fig. 2. LC-MS ( $m/z = 861$ ) クロマトグラム : (A) Sennoside A, B 標準溶液; (B) センナ茎含有健康食品 (S-9) 抽出液; (C) ハネセンナ含有健康食品 (H-40) 抽出液

Table 4. センナ茎含有健康食品における Sennoside の定量分析

センナ茎・センナ茎エキス					製品表示推奨摂取量		定量値			
		植物一般名	製品形態	原材料	用法	1日量(g)	1日量上限(g)	sennoside 含量 (mg/g)	sennoside (mg/day)	sennoside (mg/day) max
Senna	S-1	センナ茎	ティーバッグ 264g(8g×33袋)	プーアル茶、センナ茎(食品用)、烏龍茶、黒大豆(大豆・遺伝子組換えでない)、ライ麦(黒麦)、杜仲葉、桑の葉、グァバ葉、ショウガ、ラフマ葉、ハマナスの花、コウライニンジン	1包/日	8.00	8.00	0.19	1.54	1.54
Senna	S-2	センナ茎	カプセル17.94g(1粒重量299mg、1粒中の内容量250mg*60カプセル)	乳糖、センナ茎エキス末、ゼラチン、有胞子性乳酸菌末、グリセリン脂肪酸エステル、乾燥生菌粉末	2~4粒/日	0.50	1.00	3.24	1.62	3.24
Senna	S-3	センナ太茎	ティーバッグ 355.2g(7.4g*48ティーバッグ)	はぶ茶、センナ太茎(食用部位)、カッシーア・アラタ、玄米、みかんの果皮、ゴーヤ	1包/日	7.40	7.40	1.12	8.29	8.29
Senna	S-4	センナ茎	80.0g(100mg×800粒)	キダチアロエ葉末、キシキシ末、ハトムギ末、エビス草種子末、キダチアロエ葉エキス、キシキシエキス、ドクダミ末、でん粉、センナ茎末、クマザサ末、乳糖、センナ茎エキス末、有胞子性乳酸菌末、カンゾウ末、セルロース、グリセリン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステル、香料	2粒/日	2.00	2.00	0.35	0.70	0.70
Senna	S-5	センナ茎顆粒	ティーバッグ 180g(3g×60包)	プーアル茶、センナ茎顆粒、烏龍茶、杜仲葉、ハトムギ、ハブ茶、サラシアアオブロンガ	1~2包/日	3.00	6.00	0.23	0.68	1.35
Senna	S-6	センナ茎エキス	ティーバッグ 3g×16袋	はぶ茶、センナ茎エキス(センナ茎エキス、デキストリン)派茶、どくだみ、キダチアロエ	1包/日	3.00	3.00	0.84	2.52	2.52
Senna	S-7	センナ茎エキス	ティーバッグ45g(1.5g×30袋)	ローズヒップ、センナ茎エキス(センナ茎エキス、デキストリン)ハイビスカス、ローズハット、レモングラス	1包/日	1.50	1.50	1.04	1.56	1.56
Senna	S-8	センナ茎	36g(300mg×120粒)	難消化性デキストリン、デキストリン含有センナ茎エキス末、有胞子性乳酸菌粉末(乳糖、有胞子性乳酸菌)、結晶セルロース、微粒酸化ケイ素、ステアリン酸カルシウム、シェラック、カルナウバロウ	4粒/日	1.20	1.20	2.32	2.78	2.78
Senna	S-9	センナ	ティーバッグ84g(3.5g×24ティーバッグ)	センナ茎、半発酵茶、ルイボスティ、ダンディライオン、キクラゲ、後発酵茶、サラシア、グァバ	1包/日	3.50	3.50	3.28	11.49	11.49
Senna	S-10	バンシャクキ(食用センナの茎)	粒タイプ31g(115粒相当)	バンシャクキ(食用センナの茎)、麦芽糖、ぶどう糖、セルロース、マテ、なたね油粉末、アオイの葉、カキの葉、ビワの葉、ハスの葉、オレンジの皮、パパイヤの皮	5~6粒/日	1.35	1.62	1.13	1.53	1.84
Senna	S-11	食用センナ茎	20g(2g×10包)	サイリウムハスク末、難消化性デキストリン(小麦を含む)、センナ茎エキス末、イソマルトオリゴ糖、ハトムギエキス末、有胞子性乳酸菌末、澱粉、ビフィズス菌末、バントテン酸Ca、甘味料(アスパルテームL-フェニルアラニン化合物)、リン酸Ca、(原材料の一部に乳成分を含む)	1包/日	2.00	2.00	2.04	4.08	4.08
Senna	S-12	センナ茎	41g(約150粒相当)	セルロース(食物繊維)、センナの茎、クロレラ、抹茶、大麦若葉、乳酸菌、緑茶(日本)、コラーゲン、香料	5~6粒/日	1.35	1.62	2.21	2.98	3.57
Senna	S-13	食用センナ茎	33g(125粒相当/約25日分)	バンシャクキ(食用センナの茎)、麦芽糖、ぶどう糖、セルロース、シナモン、なたね油粉末、ビール酵母、マテ、アオイの葉、ビワの葉、ハスの葉、カキの葉、パパイヤの皮、オレンジの皮(オレンジ)、ハブ茶、ウーロン茶、キダチアロエ、桃の花、桑の葉、緑茶(中国)、ドクダミ、サイリウム(増粘剤)、クエン酸、キトサン(カ)、ビタミンB1、ビタミンB2、ビタミンB6、ビタミンB12、ビタミンC、オリゴ糖	5~6粒/日	1.35	1.62	1.34	1.81	2.17
Senna	S-14	センナ茎	ティーバッグ70g(5.0g×14ティーバッグ)	はぶ茶、センナ太茎(食用部位)、カッシーア・アラタ、玄米、みかんの果皮、サラシア、ゴーヤ、乳酸菌	1包/日	5.00	5.00	1.54	7.72	7.72
Senna	S-15	センナ茎	ティーバッグ177.6g(7.4g×24包)	はぶ茶、センナ茎(食用部位)、玄米、ギムネマ、杜仲葉、オレンジピール	1包/日	7.40	7.40	1.05	7.79	7.79
Senna	S-16	センナ太茎	ティーバッグ(7g×24ティーバッグ)	はぶ茶、センナ太茎(食用部位)、チコリー、ダンディライオン、ヘリアンthus・ツベロス	1包/日	5.00	5.00	2.09	10.44	10.44
Senna	S-17	センナ茎	ティーバッグ60g(2g*30パック)	センナ茎、エビスグサ、ハトムギ、ドクダミ、ギムネマ、蓮葉	1~2包/日	2.00	4.00	1.24	2.48	4.97
Senna	S-18	センナ茎	ティーバッグ144g(6.0g×24袋入)	センナ太茎、玄米、はぶ茶、大麦、ローズヒップ、ルイボスティ、松葉	1包/日	6.00	6.00	1.28	7.69	7.69
Senna	SCD-1	JPセンナ	刻 500g			1.50	3.00	12.20	18.31	36.61
Senna	SCD-2	JPセンナ	刻 500g			1.50	3.00	10.58	15.87	31.74
Senna	SCD-3	JPセンナ	粉末 500g			3.00	6.00	11.13	33.39	66.78
Senna	SCD-4	JPセンナ	刻 500g			3.00	6.00	11.32	33.97	67.94
Senna	SCD-5	JPセンナ	刻 500g			3.00	6.00	9.40	28.20	56.40



**Fig. 3.** (A) センナ茎含有健康食品および局方センナ（小葉）における Sennoside の含有量. (B) センナ茎含有健康食品における Sennoside の一日あたり最大摂取量

Table 5. ハネセンナ含有健康食品における Sennoside の定量分析(1)

キャンドルブッシュ・ゴールデンキャンドル・ハネセンナ					製品表示推奨摂取量		定量値			
		植物一般名	製品形態	原材料	用法	1日量(g)	1日量上限(g)	sennoside 含量 (mg/g)	sennoside (mg/day)	sennoside (mg/day) max
Hanesenna	H-1	キャンドルブッシュ	ティーパック 90g(3g×30包)	キャンドルブッシュ、紅茶、難消化性デキストリン、ローズヒップ、エビスグサ、桑葉、タマネギ皮、タンポポ根、南蛮毛、ドクダミ、ハトムギ、マテ茶、酵母醗酵米、乳酸菌(殺菌)、香料(ブルーベリー)	1包/日	3.00	3.00	1.68	5.05	5.05
Hanesenna	H-2	キャンドルブッシュ	ティーバッグ 4g×30包	キャンドルブッシュ、大麦若葉、難消化性デキストリン、ルイボス、ハトムギ、オオハコ種子、どくだみ、キダチアロエ、高麗人参、夕顔果実茶	1包/日	4.00	4.00	1.42	5.68	5.68
Hanesenna	H-3	キャンドルブッシュ	ティーバッグ 40g(2g×20包)	コレウスフォルスコリ、ルイボス、ショウガ末、ハブ茶、甜茶、キャンドルブッシュ	1包/日	2.00	2.00	ND	0.00	0.00
Hanesenna	H-4	キャンドルブッシュ	ティーパック 90g(3g×30包)	キャンドルブッシュ、ハブ茶、ハトムギ、クコ葉、クマゲ、エンメイ草	1包/日	3.00	3.00	3.25	9.74	9.74
Hanesenna	H-5	キャンドルブッシュ	ティーパック 120g(4g×30袋)	キャンドルブッシュ、紅茶、難消化性デキストリン、ローズヒップ、ルイボス、夕顔果実茶、香料(ラズベリー)	1包/日	4.00	4.00	2.10	8.39	8.39
Hanesenna	H-6	キャンドルブッシュ	ティーバッグ 60g(3g×20包)	キャンドルブッシュ、はと麦、黒豆、ハブ草、コーン、コーンシルク、ドクダミ、サンベンズ、アマチャヅル、枇杷葉、クコ葉	1包/日	3.00	3.00	1.86	5.58	5.58
Hanesenna	H-7	キャンドルブッシュ	ティーバッグ3g×30袋	レモングラス、キャンドルブッシュ、ハババヤ葉	1包/日	3.00	3.00	1.16	3.49	3.49
Hanesenna	H-8	キャンドルブッシュ	ティーバッグ15g(1.5g×10/パック)	キャンドルブッシュ、ハイビスカス、ローズレッド、ペパーミント、赤シソ、ローズオイル	1包/日	1.50	1.50	1.93	2.89	2.89
Hanesenna	H-9	キャンドルブッシュ	24.75g(1粒の重量250mg×99粒)	マルトース、トマトパウダー、サケ白子抽出物、キャンドルブッシュ、でん粉、ギャバ含有乳酸菌発酵エキス、オルニチン、アカメガシワ抽出エキス、グリシン、結晶セルロース、微粒酸化ケイ素、ステアリン酸Ca、L-リジン塩酸塩、L-アルギニン、L-テアニン	3~6粒/日	0.75	1.50	0.02	0.02	0.03
Hanesenna	H-10	キャンドルブッシュ	22.5g(250mg×90粒)	キャンドルブッシュ末、イソマルトオリゴ糖、有胞子性乳酸菌、桑の葉末、サラシアレチキュラータエキス末(サラシアレチキュラータ・デキストリン)、ガルシニアカンボジアエキス末、ジンジャーエキス末(ジンジャー・エキス・デキストリン)、白インゲン豆エキス末(白インゲン豆エキス・デキストリン)、微粒酸化ケイ素、ステアリン酸Ca、キトサン、(原材料の一部に乳・エビ・カニを含む)	3粒/日	0.75	0.75	4.16	3.12	3.12
Hanesenna	H-11	キャンドルブッシュ	22.5g(250mg×90粒)	キャンドルブッシュ末、イソマルトオリゴ糖、有胞子性乳酸菌、桑の葉末、サラシアレチキュラータエキス末(サラシアレチキュラータ・デキストリン)、ガルシニアカンボジアエキス末、キトサン、ジンジャーエキス末(ジンジャー・エキス・デキストリン)、白インゲン豆エキス末(白インゲン豆エキス・デキストリン)、微粒酸化ケイ素、ステアリン酸Ca、(原材料の一部に乳・エビ・カニを含む)	3粒/日	0.75	0.75	4.44	3.33	3.33
Hanesenna	H-12	キャンドルブッシュ	120g(4g×30袋)	キャンドルブッシュ、紅茶、難消化性デキストリン、ローズヒップ、ルイボス、夕顔果実茶、香料(ラズベリー)	1包/日	2.00	2.00	1.55	3.10	3.10
Hanesenna	H-13	キャンドルブッシュ	2.5g×30包(75g)	キャンドルブッシュ、ハトムギ、サラシア根(サラシノール)、大麦若葉、ハブ茶、玄米、サンベンズ、ギムネマ、ルイボス、ローズヒップ	1包/日	2.50	2.50	0.69	1.72	1.72
Hanesenna	H-14	キャンドルブッシュ	120g(4g×30包)	キャンドルブッシュ、プーアル、杜仲茶、ジャスミン茶、ぼらの花、みかんの皮、ローズヒップ、フコチン、クミスクチン、生姜、メリロート、紅花、田七人參	1包/日	4.00	4.00	1.53	6.10	6.10
Hanesenna	H-15	キャンドルブッシュ	ティーパック60g(4g×15包)	キャンドルブッシュ、セイロン紅茶、難消化性デキストリン、ローズヒップ、ルイボス、夕顔果実茶、香料	1包/日	4.00	4.00	1.87	7.47	7.47
Hanesenna	H-16	キャンドルブッシュ	120g(4g×30包)	キャンドルブッシュ、玄米、エビスグサ、カワラケツメイ、プーアル、サラシア、ギムネマ、石蓮花、キダチアロエ、タマネギの皮、コレウスフォルスコリ、ガルシニア、どくだみ、ゴボウ根、タンポポ根、ツルナ、クコの葉、ウーロン、ハスの葉、麻の葉、ショウガ、クマザサ、黒大豆、杜仲葉、ハトムギ、桑の葉、バナハ、オオハコ、紅花、ゆず皮、シソ葉、リンデン、麦芽	1包/日	4.00	4.00	2.52	10.09	10.09
Hanesenna	H-17	ゴールデンキャンドル	ティーパック14g(2g×7/パック)	ごぼう、ゴールデンキャンドル、緑茶(紅茶)、緑茶(プーアル茶)	1包/日	2.00	2.00	0.70	1.41	1.41
Hanesenna	H-18	ゴールデンキャンドル	ティーパック14g(2g×7/パック)	緑茶(ほうじ茶)、ゴールデンキャンドル、緑茶(プーアル茶)、しょうが、杜仲茶	1包/日	2.00	2.00	0.68	1.37	1.37
Hanesenna	H-19	ゴールデンキャンドル	ティーパック14g(2g×7/パック)	黒豆、ゴールデンキャンドル、緑茶(プーアル茶)、杜仲茶	1包/日	1.80	1.80	1.22	2.20	2.20
Hanesenna	H-20	キャンドルブッシュ	ティーパック60g(4g×15袋)	ハブ茶、キャンドルブッシュ、プーアル茶、烏龍茶、レモングラス、ギムネマ、ルイボスチ	1包/日	4.00	4.00	2.32	9.29	9.29
Hanesenna	H-21	キャンドルブッシュ	ティーパック80g(4g×20袋)	はぶ草、キャンドルブッシュ、プーアル茶、烏龍茶、レモングラス、ギムネマ、ルイボス	1包/日	4.00	4.00	2.12	8.49	8.49
Hanesenna	H-22	キャンドルブッシュ	ティーパック4g×30袋	キャンドルブッシュ、エビスグサ、ハトムギ、ほうじ茶、カワラケツメイ、杜仲葉、明日葉、クミスクチン、ツルナ	1包/日	4.00	4.00	4.26	17.05	17.05



Table 6. ハネセンナ含有健康食品における Sennoiside の定量分析(2)

キャンドルブッシュ・ゴールデンキャンドル・ハネセンナ					製品表示推奨摂取量		定量値			
		植物一般名	製品形態	原材料	用法	1日量(g)	1日量上限(g)	sennoiside 含量 (mg/g)	sennoiside (mg/day)	sennoiside (mg/day) max
Hanesenna	H-23	キャンドルブッシュ	48g(320mg×150粒)	植物発酵エキス末(デキストリン、植物発酵エキス)、乾燥酵母、還元麦芽糖水飴、キャンドルブッシュエキス末、野草発酵エキス末(デキストリン、野草発酵エキス)、センナ茎エキス末(センナ茎エキス、デキストリン)、L-カルニチン fumarate、酵母ベータD、植物発酵食品、フルーツ・野菜エキス末、乾燥野菜粉末、穀物糖、植物発酵エキス末、コエンザイムQ10、サラシアレチキュラータエキス末、フルボ酸エキス末、セルロース、ステアリン酸Ca、微粒酸化ケイ素(原材料の一部に小麦、オレシジ、キウイフルーツ、バナナ、りんご、大豆、やまいも、ゴマ、カシューナッツを含む)	5粒/日	1.60	1.60	0.61	0.98	0.98
Hanesenna	H-24	キャンドルブッシュ	ティーバッグ90g(3g×30包)	ハトムギ、ハブ茶、ウーロン茶、プーアル茶、キャンドルブッシュ、杜仲茶、ギムネマシルベスタ、ルイボス	1包/日	3.00	3.00	0.31	0.93	0.93
Hanesenna	H-25	キャンドルブッシュ	ティーバッグ90g(3g×30包)	ルイボス、プーアル、キャンドルブッシュ、杜仲茶、モリンガ	1包/日	3.00	3.00	1.25	3.76	3.76
Hanesenna	H-26	ゴールデンキャンドル	ティーパック12.6g(1.8g×7パック)	ゴールデンキャンドル、ハビスカス、ローズヒップ、コーン、緑茶(プーアル茶)、ジンジャー、ウコン、南蛮毛、オリーブ、香料	1包/日	1.80	1.80	0.89	1.59	1.59
Hanesenna	H-27	キャンドルブッシュ	ティーパック12.6g(1.8g×7パック)	ゴールデンキャンドル、ハビスカス、ローズヒップ、コーン、緑茶(プーアル茶)、ジンジャー、ウコン、南蛮毛、オリーブ、香料	1包/日	1.80	1.80	1.57	2.82	2.82
Hanesenna	H-28	キャンドルブッシュ	25.2g(280mg×3粒×30袋)	アフリカマンゴノキエキス末、ニームリーフエキス末、L-カルニチン fumarate、キャンドルブッシュエキス末、マンゴーステアリン酸エステル末、パントテン酸カルシウム、ショ糖エステル、ステアリン酸カルシウム、結晶セルロース、微粒酸化ケイ素、ビタミンミックス(V.G、V.E、ナイアシンアミド、V.B1、V.B2、V.B6、V.A、葉酸、V.D、V.B12)、安定剤(キサンタンガム)	3粒/日	0.84	0.84	ND	ND	ND
Hanesenna	H-29	キャンドルブッシュ	20g(250mg×80粒)	キャンドルブッシュ、でん粉、ギャバ含有乳酸菌発酵エキス、L-オロニチン塩酸塩、アカメガシワエキス末(パウダー、サケ白子抽出物(DNA含有)、乾燥マト、麦芽糖、結晶セルロース、グリシン、L-リジン塩酸塩、L-アルギニン、ショ糖エステル、L-チロニン、増粘剤(ペクチン)	4粒/日	1.00	1.00	0.31	0.31	0.31
Hanesenna	H-30	ハネセンナ	3g×20包	コーンスターチ、ハネセンナエキス末、マルチオール、難消化性デキストリン、フラクトオリゴ糖、レモンパウダー、クエン酸、酸化マグネシウム、香料、増粘剤(ヒドロキシプロピルセルロース)、微粒酸化ケイ素	1~2包/日	3.00	6.00	ND	ND	ND
Hanesenna	H-31	キャンドルブッシュ	90g(250mg×360粒)	マルトース、デキストリン、キャンドルブッシュ末、L-カルニチン酒石酸塩、L-オロニチン塩酸塩、サラシアレチキュラータエキス末、白ひんげん豆抽出物、コレウスフォルスコリエキス末、ジンジャーエキス末、アカメガシワエキス末、セルロース、クエン酸、香料、ショ糖脂肪酸エステル、微粒酸化ケイ素、甘味料(アスルテム・Lフェニルアラニン化合物)、キトサン、酸化マグネシウム、香辛料、(原材料の一部に牛乳を含む)	6粒/日	1.50	1.50	ND	ND	ND
Hanesenna	H-32	ゴールデンキャンドル	ティーパック12.6g(1.8g×7パック)	ゴールデンキャンドル、ハビスカス、ローズヒップ、コーン、緑茶(プーアル茶)、ジンジャー、ウコン、南蛮毛、オリーブ、香料	1包/日	1.80	1.80	2.49	4.49	4.49
Hanesenna	H-33	キャンドルブッシュ	300g(15g×20袋)	ハブ茶、ウーロン茶、キャンドルブッシュ、茶葉、玄米、大麦、甘草、大豆、キダチアロエ、どくだみ、ゴボウ、ルイボス、ハトムギ、カキ葉	1包/日	15.00	15.00	0.32	4.79	4.79
Hanesenna	H-34	キャンドルブッシュ	90g(9g×10パック)	コーヒー、キャンドルブッシュ、キャンドルブッシュエキス	1包/日	9.00	9.00	2.00	17.98	17.98
Hanesenna	H-35	キャンドルブッシュ	15g(250mg×60粒)	モリンガ末、乳糖、麦芽糖、黒しょうが末、イソマルトオリゴ糖、青パパイヤ果皮エキス末、キャンドルブッシュ末	2~4粒/日	0.50	1.00	0.04	0.02	0.04
Hanesenna	H-36	キャンドルブッシュ	22.77g(1粒の重量230mg×99粒)	還元麦芽糖水飴、キトサン(ウニ、エビ由来)、白インゲン豆エキス、キャンドルブッシュ末、ミルクカルシウム、サラシアレチキュラータエキス末、ギムネマエキス末、L-カルニチン fumarate、黒コショウ抽出物、結晶セルロース、植物油、ビタミンB1	3~6粒/日	0.69	1.38	0.09	0.06	0.13
Hanesenna	H-37	キャンドルブッシュ	ティーバッグ48g(2g×24パック)	キャンドルブッシュ(インド)、赤烏龍茶(中国)	1包/日	2.00	2.00	1.52	3.05	3.05
Hanesenna	H-38	キャンドルブッシュ	錠剤 約60g(250mg×240粒)	キャンドルブッシュ末	8粒/日	2.00	2.00	3.74	7.48	7.48
Hanesenna	H-39	キャンドルブッシュ	錠剤 40g(200mg×200粒)	キャンドルブッシュ末	4~20粒/日	0.80	4.00	4.88	3.91	19.53
Hanesenna	H-40	キャンドルブッシュ	茶葉 100g	キャンドルブッシュ100%	茶葉3~6g/日	3.00	6.00	7.83	23.50	47.01
Hanesenna	H-41	キャンドルブッシュ	粉末 150g	キャンドルブッシュの葉	1g/日	1.00	1.00	2.71	2.71	2.71
Hanesenna	H-42	キャンドルブッシュ	ティーパック75g(2.5g×30包)	キャンドルブッシュ、ウーロン茶、杜仲茶、ハトムギ、エビスグサ、ドクダミ、クマザサ、オオバコアカメガシワ、甘草黒米、黒大豆、黒ごま、黒松の実、黒加齢	1包/日	2.50	2.50	2.80	6.99	6.99
Hanesenna	ハネセンナ葉・種子島産1	ハネセンナ		ハネセンナ葉				3.78		
Hanesenna	ハネセンナ葉・種子島産2	ハネセンナ		ハネセンナ葉				3.25		

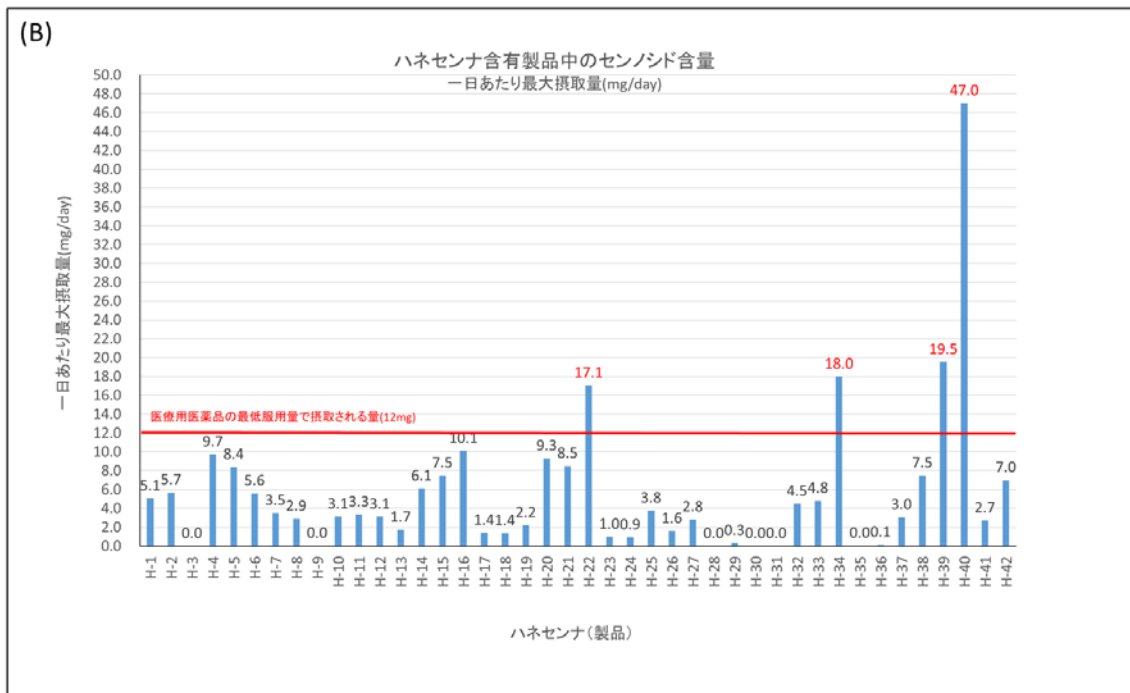
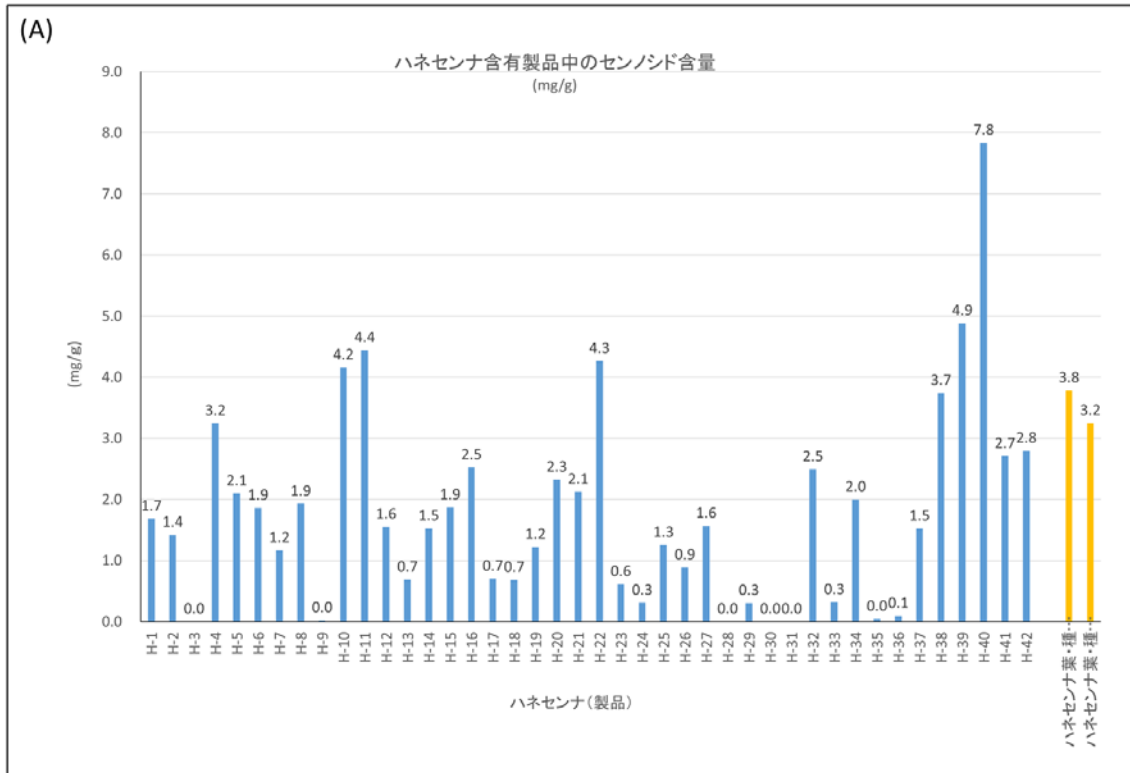


Fig. 4. (A) ハネセンナ含有健康食品およびハネセンナ葉（栽培品）における Sennoside の含有量. (B) ハネセンナ含有健康食品における Sennoside の一日あたり最大摂取量

Table 6. 抽出溶媒の違いによる定量分析結果の比較

抽出条件比較(熱湯抽出と70%MeOH室温・超音波)							
サンプル	植物	製品形態	表示成分	用量	抽出法	試料中のセンノシド量 (mg/g)	抽出効率(熱水での抽出量÷ 70%MeOHでの抽出量)
						total sennoside	
S09	センナ	ティーバッグ84g(3.5g ×24ティーバッグ)	センナ茎、半発酵茶、ルイボスティー、 ダンディライオン、キクラゲ、後発酵 茶、サラシア、グアバ	1包/日	熱湯抽出	1.55	47.1%
					70%MeOH	3.28	
S16	センナ太茎	ティーバック(7g×24 ティーバッグ)	はぶ茶、センナ太茎(食用部位)、チコ リー、ダンディライオン、ヘリアンツス・ ツペロス	1包/日	熱湯抽出	1.63	78.1%
					70%MeOH	2.09	
H22	キャンドルブッシュ	ティーバック4g×30 袋	キャンドルブッシュ、エビスグサ、ハト ムギ、ほうじ茶、カワラケツメイ、杜仲 葉、明日葉、クミスクチン、ツルナ	1包/日	熱湯抽出	1.16	46.1%
					70%MeOH	2.52	
H40	キャンドルブッシュ	茶葉 100g	キャンドルブッシュ100%	茶葉3~ 6g/日	熱湯抽出	3.04	38.7%
					70%MeOH	7.83	
senna_cd4	センナ	刻 500g	センナ葉		熱湯抽出	8.11	71.6%
					70%MeOH	11.32	
hanesennna_2016	ハネセンナ		ハネセンナ葉		熱湯抽出	3.14	81.1%
					70%MeOH	3.87	

厚生労働行政推進調査事業費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業）  
分担研究報告書

分担研究課題 食薬区分リスト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  
研究分担者 丸山 卓郎 国立医薬品食品衛生研究所 生薬部第一室長  
研究分担者 内山 奈穂子 国立医薬品食品衛生研究所 生薬部第二室長

非医リストの見直しに関する研究

現行の「医薬品の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、「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）への移行について検討すべき品目を見出した。

研究協力者

合田 幸広 国立医薬品食品衛生研究所副所長  
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

A. 研究目的

無承認無許可医薬品とは、医薬品としての承認や許可を受けてい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、その判断は、医薬品の範囲に関する基準（直近の改正：平成 31 年 3 月 22 日薬生発第 0322 第 2 号、厚生労働省医薬・生活衛生局長通知「医薬品の範囲に関する基準の一部改正について」の別紙）に基づき行われる。本基準は、主に成分本質（原材料）、効能効果、形状、用法用量の 4 要素に分けられる。

平成 15 年度より、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」

において、平成 13 年 3 月 27 日付の「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」）に収載された 331 品目について、「専ら医薬品として使用される成分本質（原材料）の有効性および安全性の評価に関する研究」として、これらの品目について、徹底的な調査・分析が行われ、最終的に「A 安全性に十分な配慮が必要であり、専ら医薬品と考えられる、B 国内外を含め医薬品として使用実態があり、専ら医薬品と考えられる、C さらに調査を続ける必要がある、D 現在のところ判断データがない、E 医薬品としての使用実績が乏しく、含有成分等からも食薬区分の見直し対象となり得ると考えられる」の 5 段階の評価が付与された。これらの結果を基礎に、平成 19 年 4 月に医薬品の範囲に関する基準が大改正（平成 19 年 4 月 17 日 医薬発第 1115003 号）された。さらに引き続き、新規に申請のあった成分本質（原材料）や、違法ドラッグ取り締まり等で新たに発見される化合物等について食

薬区分の検討が行われている。

一方、従来「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」)に収載された品目についての見直しは、「専ら医薬品リスト」と比較して十分ではなく、品目の重複や基原植物の混乱などが指摘されている。これに関して、従前の厚生労働科学研究費補助金(医薬品・医療器械等レギュラトリーサイエンス政策研究事業)「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」(平成27～29年度)において、「非医薬品リスト」の見直しが行われ、いくつかの品目について専ら医薬品リストへの移行が提案されている。今般、食品衛生法改正に伴う指定成分制度の構築に携わる中で、改めて非医薬品リストの精査を行うこととなり、専ら医薬品リストへの移行が望ましいと思われる品目が挙げられたため、本研究事業の中で報告することとした。

## B. 研究方法

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. 研究結果及び考察

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品目が候補に挙げた。それぞれの理由あるいは参考情報について表1にまとめた。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. イボツヅラフジ
2. ウンナンコウトウスギ
3. エンペリア
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

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

1. 学会発表

該当無し

2. 誌上発表

該当無し

F. 知的財産権の出願・登録状況

該当無し

表1 非医薬品リストより専ら医薬品リストへの移行が勧められる品目

名称	他名等	部位等	備考	専ら医薬品移行提案の理由等
イボツツラフジ	Tinospora crispa	全草		アポルフィンアルカロイド (magnoflorine 等) 含有 肝障害事例あり
ウンナンコウトウスギ		心材	樹皮・葉は「医」	抗がん剤タキソール (パクリタキセル) 類含有
エンペリア		果実		Embelia 属植物の地上部エキス LD50 = 93.7 mg/kg (mouse, i. p.) は劇薬相当.
カイコウズ		花		エリスリナルカロイド類含有 (クラーレ様筋弛緩作用) エリスリナルカロイド 花にも含有: J. Nat. Prod., 1987, 50 (6), pp 1146-1148
カンレンボク	キジュ	果実		アルカロイド (camptothecin 等) 含有 抗がん剤, イリノテカン開発の元となった植物である. カンプトテシン等, 多数のアルカロイド: Chem Pharm Bull, 53, (2005), 1355
クジチョウ		全草		アルカロイド類 (protopine, stylophine, juziphine 等) 含有 クジチョウにおける protopine 含有量高い (major alkaloid) protopine の LD50 = 102 mg/kg (i. p., mouse), 237 mg/kg (oral, guinea pig)
ケイコツソウ		全草 →全木		猛毒タンパク質 abrin 含有 abrin の LD50 = 7 microg/kg (human, oral) ただし, abrin は加熱により分解されると思われる
ゲットウ	月桃	葉		品目自体, 特に精油には強い向精神用作用がある (5HTP アゴニスト; 抗不安作用) との報告があるが, 活性化合物は未定
コンフリー	ヒレハリソウ	根・葉		アルカロイド含有 ピロリチジンアルカロイド (7-O-アセチルリンドリン, シムランジン, シンフィチン, ビリジフロリン, シンビリジン), トリテルペンサポニン (シンフィトキシド A, B) 等 既に食品としての販売が禁止されている (肝障害)

シンキン ソウ	ヒカゲ ノカズ ラ	全草		lycopodine などの多種のキノリチジンアルカロイド (lycopodium アルカロイド) を含有する。 lycopodium アルカロイド Lycopodine, Flabelliformine, Fawcettiine, Fawcettimine, Lycodine, Lycodoline, Lycoclavine, dihydrolycopodine Lycopodine iv mouse LD50 = 27.58 mg/kg
セイヨウ アカネ		根		食品添加物としての販売が禁止されている (発がん性)
センソウ トウ		全草		多種の lycopodium アルカロイドを含有する。 キノリチジンアルカロイド (lycopodium アルカロイド) lycopodine, lycoposerramine, serratinidine 等 lycopodine iv mouse LD50 = 27.58 mg/kg
ノゲイト ウ	セイシ ヨウ	種子		チューブリン重合阻害作用のある環状ペプチド類 (celogenins) 含有 種子に含まれる環状ペプチド celogentin はピンクリスチ ンと同程度のチューブリン重合阻害作用
ハクトウ スギ		心材	樹皮・ 葉は 「医」	抗がん剤パクリタキセル類含有 Taxus yunnanensis はタキソール (パクリタキセル) 類を 含む
ハナビシ ソウ		全草		ベンジルイソキノリンアルカロイド類 (californidine 等) 含有 例 : sanguinarine, macarpine, californidine, caryachine, protopine 等 中枢神経作用がありマリファナの代用にも使用される カリフォルニアポピー
ヒメツル ニチニチ ソウ	ビンカ マイナ ー	全草		毒性の強いインドールアルカロイド類が多数含まれてお り、専ら医リストへの速やかな移行が望ましい LD50 : 500mg/kg マウス p. o. LD50 : 76mg/kg マウス i. p. LD50 : 24mg/kg マウス i. v. LD50 : 1400mg/kg マウス i. p.
ヒヨドリ ジョウゴ	ハクエ イ/ハ クモウ トウ	全草		アルカロイド類 (leptinidine, solanogantamine 等) 含 有
ヒルガオ		全草		トロパンアルカロイド類 (calystegines) 含有。



ビンロウ ジ	ビンロ ウ	種子	果皮は 「医」	arecoline の LD50 = 40 mg/kg (rat, i. p.)であり, 劇薬 基準相当. アレコリン及びその塩類は, 薬機法が定める毒薬. 製剤 は劇薬. 発がん性が指摘されている. LD50 : 681mg/kg マウス i. p.
ルリヒエ ンソウ	ラーク スパー	全草		生理活性強く, 専ら医への移行が望ましい トリカブトに似たジテルペンアルカロイド含有. ルリヒエンソウ花エキスは化粧品として流通.

## 研究成果の刊行に関する一覧表

## 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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.	<i>Biol. Pharm. Bull.</i>	<b>41(4)</b>	510-523	2018
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 <i>Diospyros maritima</i> and their cytotoxic activity.	<i>Chem. Pharm. Bull.</i>	<b>66</b>	1057-1064	2018
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 <i>Cynanchi Wilfordii Radix</i> .	<i>Molecules</i>	<b>23</b>	656	2018

平成31年3月28日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立医薬品食品衛

所属研究機関長 職名 所長

氏名 奥田 晴宏

次の職員の平成30年度厚生労働行政推進調査事業費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業
2. 研究課題名 「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
3. 研究者名 (所属部局・職名) 生薬部 部長  
(氏名・フリガナ) 袴塚 高志 (ハカマツカ タカシ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年3月28日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立医薬品食品

所属研究機関長 職名 所長

氏名 奥田 晴宏

次の職員の平成30年度厚生労働行政推進調査事業費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業
- 研究課題名 「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
- 研究者名 (所属部局・職名) 副所長  
(氏名・フリガナ) 合田 幸広 (ゴウダ ユキヒロ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称： )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年3月28日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立医薬品食品衛

所属研究機関長 職名 所長

氏名 奥田 晴宏

次の職員の平成30年度厚生労働行政推進調査事業費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業
- 研究課題名 「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
- 研究者名 (所属部局・職名) 生薬部第一室 室長  
(氏名・フリガナ) 丸山 卓郎 (マルヤマ タクロウ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: <u>組換えDNA実験指針</u> )	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子組換え実験安全委員会	<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年3月28日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立医薬品食品

所属研究機関長 職名 所長

氏名 奥田 晴宏

次の職員の平成30年度厚生労働行政推進調査事業費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業
2. 研究課題名 「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
3. 研究者名 (所属部局・職名) 生薬部第二室 室長  
(氏名・フリガナ) 内山 奈穂子 (ウチヤマ ナホコ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年 4月11日

厚生労働大臣 殿

機関名 安田女子大学  
所属研究機関長 職名 学長  
氏名 瀬山 敏雄

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業
- 2. 研究課題名 「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
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 薬学部 薬学科 教授  
(氏名・フリガナ) 大塚 英昭・オオツカ ヒデアキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (無の場合はその理由: 検討中 )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: 国立医薬品食品衛生研究所 )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年3月28日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立医薬品食品衛

所属研究機関長 職名 所長

氏名 奥田 晴宏

次の職員の平成30年度厚生労働行政推進調査事業費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業
- 研究課題名 「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
- 研究者名 (所属部局・職名) 安全性生物試験研究センター 病理部 客員研究員  
(氏名・フリガナ) 西川 秋佳 (ニシカワ アキヨシ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。



平成31年3月28日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立医薬品食品衛生研究所

所属研究機関長 職名 所長

氏名 奥田 晴宏

次の職員の平成30年度厚生労働行政推進調査事業費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業
- 研究課題名 「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
- 研究者名 (所属部局・職名) 安全性生物試験研究センター 病理部 部長  
(氏名・フリガナ) 小川 久美子 (オガワ クミコ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。