

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

(H30-医薬-指定-005)

令和元年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 袴塚 高志

令和2(2020)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	12
	／ 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.	遺伝子情報による「紅豆杉」製品の基原植物の同定について		
	国立医薬品食品衛生研究所 丸山卓郎	17
3.	「紅豆杉」製品及びイチイ (<i>Taxus cuspidata</i>) の各部位におけるパク リタキセル (PTX) 含量について		
	国立医薬品食品衛生研究所 丸山卓郎	24
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	36
5.	Dithiopropylcarbodenafil の LC-PDA-MS 分析について		
	国立医薬品食品衛生研究所 丸山卓郎	42
C.	<u>食薬区分の量的規制に関する研究</u>		
6.	LC-MS を用いた <i>Cassia</i> 属ハネセンナおよびセンナの分析に関する 研究 (2)		
	東京農工大学工学部 辻本 恭 / 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・	54
	西川秋佳・小川久美子		
D.	<u>食薬区分リストの整備に関する研究</u>		
7.	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・	73
	内山奈穂子 / 東京農工大学工学部 辻本 恭		
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について検討し、同時に、既存の例示リストの見直し・整備を行うことで、無承認無許可医薬品の流通を防止し、国民の健康と安全を確保する目的で行われる。

まず、我が国の「専ら医薬品として使用される成分本質（原材料）リスト」に例示される成分であるかどうか、依頼のあった植物由来 8 品目及び化学物質 4 品目の本質について文献調査等を行った。その結果、天然物では 6 品目について、医薬品の成分本質ワーキンググループでの議論が重要と考えられた。他方、ED 治療薬類似化合物については、構造からシルデナフィル様の作用を期待して合成された物質と推測され、容易に Phosphodiesterase 5 阻害活性を持つことが予測できる化合物であることから、専ら医薬品に指定すべき成分本質と判断されるべきと考察された。

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

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

また、沖縄に産するカキノキ科植物であるリュウキュウガキ (*Diospyros maritima*) について、その果実は毒とされているが、時として、「柿」という名称から、誤食の可能性もあるため、成分検討を行ったところ、4 種のトリテルペン配糖体と 2 種のメガスティグマンを単離した。ただし、危害要因成分と予測していたナフトキノン誘導体の単離には至らなかった。

さらに、強壯用健康食品への添加が危惧される ED 治療薬類縁化合物 dithiopropylcarbodenafil への対応に備え、同化合物の標準品を購入し、各種機器分析データ及び LC-PDA-MS 分析法をまとめた。

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

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

さらに、現行の「医薬品的効能効果を標ぼうしない限り医薬品と判断しない成分本質（原材料）リスト」（非医薬品リスト）の内容について、原材料の基原や使用部位、名称、別名等の項目と共に、含有成分の種類とその毒性、市場流通実態、健康被害情報、食経験等を調べ、エンベリア、カイコウズ、カンレンボク、クジチョウ、ケイコツソウ、コオウレン、ハナビシソウ、ヒヨドリジョウゴ、ヒルガオ、ビンロウジ、ルリヒエンソウについて、「専ら医薬品として使用される成分本質（原材料）リスト」（専ら医薬品リスト）への移行を提案する根拠となり得る資料等について整備した。

研究分担者
合田 幸広 国立医薬品食品衛生研究所
副所長
丸山 卓郎 国立医薬品食品衛生研究所
生薬部第一室長
内山 奈穂子 国立医薬品食品衛生研究所
生薬部第二室長
大塚 英昭 安田女子大学薬学部教授
西川 秋佳 国立医薬品食品衛生研究所
客員研究員
小川久美子 国立医薬品食品衛生研究所
病理部長
辻本 恭 東京農工大学工学部特任助教

監視指導・麻薬対策課（監麻課）と密接に連携し、専医リスト・非医リストに例示されていない成分本質（原材料）について、都道府県の薬務課を通じて事業者より厚生労働省へ照会された場合は、医薬品としての使用実態、麻薬様作用、薬理活性等を調査し、専ら医薬品に分類するべきであるか注意深く検討する必要がある。また、無承認無許可医薬品流通の監視を念頭に、グレーゾーンにある成分本質について予め調査・分析を進めることにより、迅速に監視・指導できる体制を整える必要がある。さらに、近年、原材料を高濃度に濃縮して製造する健康食品が見受けられることから、従前の研究において提案した量的規制案の社会実装について検討する必要がある。また、機能性表示食品の流通等により既存の例示リストの示す範囲の明確化が求められていることに対応し、既存リストの見直しを行う必要がある。

A. 目的

人が経口的に服用する物について、医薬品に該当するか否かの判断は、「医薬品の範囲に関する基準」（平成 31 年 3 月 22 日付厚生労働省医薬・生活衛生局長通知（薬生発第 0322 第 2 号）の別紙）に基づいて行われ、その判断例が同通知の別添に、「専ら医薬品として使用される成分本質（原材料）リスト（専医リスト）」及び「医薬品的効能効果を標ぼうしない限り医薬品と判断しない成分本質（原材料）リスト（非医リスト）」として示されている。

無承認無許可医薬品の流通は、適正な医療機会の喪失等による様々な健康被害の発生が予想されるため、厚生労働省医薬・生活衛生局

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

「食薬区分の判断に関する検討」では、無承認無許可医薬品の調査と分析、有害性評価に関する研究の他の分担研究と連携しながら、文献

調査等を行い、医薬生活衛生局監視指導・麻薬対策課長が招集する「医薬品の成分本質に関するワーキンググループ」（食薬区分 WG）のための調査・検討を行った。

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

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

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

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

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

「食薬区分の量的規制に関する研究」では、「LC-MS を用いた *Cassia* 属ハネセンナおよびセンナの分析に関する研究 (2)」として、昨年度までに、従前の研究にて見出した UPLC-MS により Sennoside A および B を独立したピークとして得る分析条件を用いて、市販のセンナ茎またはハネセンナ含有健康食品に含まれる Sennoside の定量分析を行ったが、今年度は、

日局センナとハネセンナをサンプルとして、その両者を化学的に識別する成分の探索を LC-MS データの多変量解析によって行った。なお、ハネセンナ (*Cassia alata*) は「医薬品的効能効果を標ぼうしない限り医薬品と判断しない成分本質 (原材料) リスト」(非医薬品リスト) に掲載されており、キャンドルブッシュ、ゴールデンキャンドル等の名称で、瘦身、便秘の解消などの目的で、健康食品として広く流通している。ハネセンナには瀉下作用を有する Senoside 類が含まれているため、市販のハネセンナ (キャンドルブッシュ) を含む製品に関する健康被害事例も報告されている。

「食薬区分リストの整備に関する研究」では、「非医リストの見直しに関する研究」として、昨年度までに、食品衛生法改正に伴う指定成分制度の構築と連動して改めて非医薬品リストの精査を行い、専ら医薬品リストへの移行の候補としての 20 品目とその理由等について報告したが、今年度は、これらを含む 11 品目について、食薬区分 WG にて、非医リストより専医リストへの移行について審議を受けることとなり、本研究事業においてその審議資料の整備を行った。

B. 研究方法

B-1. 食薬区分の判断に関する検討

「食薬区分の判断に関する検討」では、主に以下の①～⑩の調査項目について検討した。

- ①名称, 他名等, 部位等, 備考
- ②学名, 基原植物和名等, 生薬名, 英名等
- ③医薬品としての使用実態があるか
- ④毒性データ
- ⑤アルカロイド, 毒性タンパク, 毒薬劇薬指定成分等を含むか
- ⑥麻薬, 向精神薬及び覚醒剤様作用があるもの (類似化合物も含む) 及びその原料植物であるか
- ⑦主要な二次代謝産物等
- ⑧主要な生理活性
- ⑨その他注意すべき点

⑩指定医薬品または要指示医薬品に相当する成分を含むか

なお、本調査では、原著論文以外に、主に以下の参考文献を使用した。

- 1: 日本薬局方 (17 局)
- 2: 日本薬局方外生薬規格 2015
- 3: (新訂) 和漢薬, 医歯薬出版 (赤松金芳)
- 4: 中薬大辞典, 小学館
- 5: The Complete German Commission E Monographs Therapeutic Guide to Herbal Medicines, The American Botanical Council (Com E)
- 6: Botanical Safety Handbook, American Herbal Products Association
- 7: Dictionary of Plant Toxins, Jeffery B. Harborne FRS, Herbert Baxter, Willey
- 8: WHO Monographs on Selected Medicinal Plants
- 9: ブラジル産 薬用植物事典 (橋本梧郎)
- 10: 和漢薬百科図鑑 (難波恒雄)
- 11: 原色牧野和漢薬草大図鑑, 北隆館
- 12: (原色) 牧野植物大図鑑: 北隆館
- 13: 日本の野生植物, 平凡社
- 14: 園芸植物大辞典, 小学館
- 15: 世界の植物, 朝日新聞社
- 16: 中国薬典 2015

B-2. グレーゾーンの植物体に関する研究

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

た距離行列に基づき、NJ法により構築した。

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

さらに、「リュウキュウガキの化学成分に関する研究」では、先島諸島八重山郡竹富町で採集したリュウキュウガキの葉をMeOHで抽出し、濃縮残渣を水に懸濁して、EtOAcで分配してEtOAc可溶画分と水可溶画分を得た。水画分はさらに1-BuOHと分配して1-BuOH画分を得た。1-BuOH画分をDiaion HP-20, silica gelカラムクロマトグラフィーで精製し、得られた化合物は、核磁気共鳴スペクトルを中心とする、機器分析によってその構造を明らかとした。トリテルペンサポニン及びその加水分解物についてはA549細胞におよび*Leishmania major*に対する生物活性を検討した。

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

B-3 食薬区分の量的規制に関する研究

「LC-MSを用いたCassia属ハネセンナおよびセンナの分析に関する研究(2)」では、市販の日局センナ及び栽培品のハネセンナ葉を検

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

B-4 食薬区分リストの整備に関する研究

「非医リストの見直しに関する研究」では、平成30年度本事業分担研究報告書にて挙げた20品目のうち10品目に、記載漏れしていたコオウレンを加えた11品目について、原材料の基原や使用部位、名称、別名等の項目と共に、含有成分の種類とその毒性、化学物質毒性データ総覧(Registry of Toxic Effects of Chemical Substances, RTECS)に収載の毒性データ、市場流通実態、健康被害情報、食経験等を調べ、専医リストへの移行を提案する根拠となる資料を集めた。

(倫理面への配慮)

ヒト由来サンプル及び実験動物を使用しておらず、該当する事由はない。

C. 結果・考察

C-1. 食薬区分の判断に関する検討

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

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

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

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

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

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

ソリザヤノキは、oral, mouse で LD50 が

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

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

これらの情報は、令和元年7月9日、同9月13日、同12月9日、令和2年2月18日に開催された食薬WGにおける基礎資料となった。また別に、スペイン産ベルモット等、担当部局からの問い合わせに、科学的見地から対応した。

C-2. グレーズーンの植物体に関する研究

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

「リュウキュウガキの化学成分に関する研究」では、リュウキュウガキより単離された化合物について構造解析を進めた結果、ebenamrioides A-D と命名した新規トリテルペンサポニン 4 種と、2 種のメガスティグマンが同定された。得られたトリテルペンの配糖体、及びそれらの部分加水分解物の A549 細胞に対する毒性を検討したところ、一部化合物に弱い活性が見られた。

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

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

C-3 食薬区分の量的規制に関する研究

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

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

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

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

C-4 食薬区分リストの整備に関する研究

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

D. 結論

新規に「専ら医薬品」であるかどうか判断が求められた品目について、医薬食品局監視指導・麻薬対策課長が招集する「医薬品の成分本質に関するワーキンググループ」のための調査を遂行するとともに、既存の専ら医薬品リスト並びに、非医薬品リストの様々な項目について、同課の依頼に基づき検討を行った。なお、本研究の成果は、厚生労働省において食薬区分の見直しを検討するための厚生労働行政上重要な基礎資料となるものであり、平成 13 年 3 月 27 日付医薬発第 243 号厚生労働省医薬局長通知で、「リストについては、科学的な検証に基づき定期的に見直しを行うこととし、概ね一年程度の期間毎に追加、訂正、削除等を行うこととする」とした、現行の「専ら医薬品として使用される成分本質（原材料）リスト」の見直し作業に貢献するものである。

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

した。

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

沖縄県八重山郡竹富町で採集したリュウキュウガキの葉の成分についてさらに検索を行い、4 種のトリテルペン配糖体と 2 のメガステイグマンを単離した。リュウキュウガキに魚毒活性があることが知られており、両親媒性であるサポニンが得られたことは、言い伝えと符合するものであった。ただし、いまだ毒性成分と目されるナフトキノン誘導体の単離には至らず、引き続き成分検索を行う必要がある。

強壯用製品への添加が危惧される ED 治療薬類縁化合物の内、dithiopropylcarbodenafil への対応に備え、同化合物の標準品を購入し、各種機器分析データ及びその分析法をまとめた。更に IS-CID 法は、ED 治療薬とその類縁化合物における構造推定やスクリーニングにも有効であると考えられた。

日局センナとハネセンナ葉を試料として LCMS データを用いた判別分析を行い、寄与成分として 9 種の化合物を同定した。センナについて 7 種、ハネセンナについて 2 種の化合物が寄与成分として見出されたが、その中でも Vicenin-II がセンナ・ハネセンナ間においてセンナ特有の指標成分となる可能性が考えら

れた。

非医薬品リスト（植物由来等）について見直しを行い、専ら医薬品リストへの移行が望ましいと思われる品目について根拠資料等を整備した。今後、本提案をもとに食薬区分リストの見直しが適切に行われることを期待する。

E. 研究発表

論文発表等

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

学会発表等

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

協働研究所開所記念式記念講演会, 大阪 (2019. 12).

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

Korea (2019.6)

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

F. 知的財産権の出願・登録状況
なし

分担研究報告書

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

研究分担者 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 8 品目及び化学物質 4 品目の本質について文献調査等を行った。その結果、天然物では 6 品目について、医薬品の成分本質ワーキンググループでの議論が重要と考えられた。他方、ED 治療薬類似化合物については、構造からシルデナフィル様の作用を期待して合成された物質と推測され、容易に Phosphodiesterase 5 阻害活性を持つことが予測できる化合物であることから、専ら医薬品に指定すべき成分本質と判断されるべきと考察した。

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」に記載された 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 31 年の通知では、専ら医薬品として使用される成分本質は、338 成分（植物由来 236, 動物由来 21, その他 81）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 2018
- 3: (新訂) 和漢薬, 医歯薬出版 (赤松金芳)
- 4: 中薬大辞典, 小学館
- 5: The Complete German Commission E Monographs Therapeutic Guide to Herbal Medicines, The American Botanical Council (Com E)
- 6: Botanical Safety Handbook, American Herbal Products Association
- 7: Dictionary of Plant Toxins, Jeffery B. Harborne FRS, Herbert Baxter, Willey
- 8: WHO Monographs on Selected Medicinal Plants
- 9: ブラジル産 薬用植物事典 (橋本悟郎)
- 10: 和漢薬百科図鑑 (難波恒雄)
- 11: 原色牧野和漢薬草大図鑑, 北隆館
- 12: (原色) 牧野植物大図鑑: 北隆館
- 13: 日本の野生植物, 平凡社
- 14: 園芸植物大辞典, 小学館
- 15: 世界の植物, 朝日新聞社
- 16: 中国薬典 2015

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，8件が天然物であった。以下に，WGでの議論が必要と考えられる品目について記す。

そのうち，コウキクサは，学名が不適切で，*Lemna minor* L.であるべきである。またこの学名は，The plant list でウキクサ（浮草，*Spirodela polyrrhiza*）のシノニムとなっており，（The Plant List. *Lemna polyrrhiza* L. H *Lemna polyrrhiza* L. is a synonym of *Spirodela polyrrhiza* (L.) Schleid.）このものの抽出物 ip で mouse に対して LD50 が 150mg/kg, *Indian Journal of Experimental Biology* 12, 512 (1974)となっている。通常，LD50 値が出ているときは，Effect 欄は空欄であるべきだが，M10（尿量増加）となっており，その原因は不明である。もし，LD50 が 150mg/kg とすると，WGでの議論が重要と考えられる。また，この学名で，成分は，apigenin 8-C-(2'-O-feruoyl)- β -D-glucoside, orientin, vitexin, luteolin 7-O- β -D-glucoside, apigenin 7-O- β -D-glucoside (Shenyang Yaoke Daxue Xuebao (2010), 27(11), 871-875); stigmast-4,22-dien-3-one, stigmasterol, stigmasteryl stearate and palmitic acid (Zhongguo Zhongyao Zazhi (1999), 24(5), 289-290) 等であり，フラボノイドと，トリテルペンを含有する。また，同属の *Lemna paucicostata* Hegelm だと，さらに ip mouse で

LD50 が 100 mg/kg で劇薬基準となる。ただし、これにも Effect があり、H30 血管その他の変化、M10 となっている（文献は前述のものと同じ Indian Journal of Experimental Biology）。

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

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

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

Polygonum tinctorium の構成成分は、おもにフラボノイド系のポリフェノール類の配糖体で、さらに一応の食経験と、ラットの急性経口毒性試験の結果を考え合わせると、非医と推定するが、タデであるため、生薬、青黛を製造す

る原料にもなり得ますので、その点について議論が必要と考える。

ソリザヤノキは、oral, mouse で LD50 が 487mg/kg の lapachol 含有について、どう考えるか、議論が必要。

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

これらの情報は、令和元年7月9日、同9月13日、同12月9日、令和2年2月18日に開催された食薬WGにおける基礎資料となった。また別に、スペイン産ベルモット等、担当部局からの問い合わせに、科学的見地から対応した。

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) Masada, S., Tuji, G., Arai, R., Uchiyama, N., Demizu, Y., Tsutsumi, T., Abe, Y., Akiyama, H., Hakamatsuka, T., Izutsu, K.-i., Goda, Y. & Okuda, H. Rapid and efficient high-performance liquid chromatography analysis of N-nitrosodimethylamine impurity in valsartan drug substance and its medicines. *Sci. Rep.*, **9**: 11852, doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-48344-5> (2019).

学会発表等

- 1) 合田幸広, 天然物由来, 錠剤, カプセル形状食品の品質保証, 名古屋市立大学薬友会関西支部講演会, 大阪 (2019. 7).
- 2) 合田幸広, 天然物由来, 医薬品, 医薬部外品, 機能性表示食品の品質保証, 岐阜薬科大学第 6 回香粧品健康学セミナー, 岐阜 (2019. 10) .
- 3) 合田幸広, 食薬区分と生薬, 東京農工大学工学部講義, 東京 (2019. 11) .
- 4) 合田幸広, 天然物製品の品質とメタボロミ

クス, 大阪大学/島津分析イノベーション協働研究所開所記念式記念講演会, 大阪 (2019. 12).

- 5) 生活に即した薬学[レギュラトリーサイエンス]の実践 健康食品の品質とニセ薬の話を中心に, 大阪大学講義, 大阪 (2019. 12).

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

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

遺伝子情報による「紅豆杉」製品の基原植物の同定について

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

A. 目的

コウトウスギは、中国に分布するイチイ科イチイ属植物、*Taxus wallichiana* であり、原変種である var. *wallichiana* の他、var. *mairei* 及び var. *chinensis* の3変種が存在し、それぞれ、須弥紅豆杉、南方紅豆杉、紅豆杉と呼称される¹⁾。コウトウスギも含めて、*Taxus* 属植物の多くには、抗腫瘍活性物質である paclitaxel (PTX) をはじめタキサン型ジテルペンアルカロイドが含まれている。PTX は、細胞分裂における微小管の脱重合を阻害することにより細胞死を誘導するため、正常細胞に比べて細胞分裂が活発な腫瘍細胞を優先して細胞死させることにより、腫瘍に対する治療効果を発揮する。その作用メカニズムから予想される通り、毒性も強いことから、薬機法で毒薬に定められている。コウトウスギの食薬区分上の扱いは、「ハクトウスギ」の項に、「ウンナンコウトウスギ」の別名で掲載されており、PTX 含量が高い葉及び樹皮が「専ら医薬品として使用される成分本質（原材料）」に、心材が「医薬品の効能効果を標榜しない限り医薬品とは判断しない成分本質（原材料）」に区分されている²⁾。

我々は昨年度、「紅豆杉」と称する健康食品製品の内部形態観察により、当該製品は、*Taxus* 属植物の心材からなり、「専ら医薬品」相当である

樹皮や葉の混入は含まれていないことを確認した³⁾。同製品の安全性評価のため、今年度は、同製品に使用されている *Taxus* 属植物の遺伝子鑑別と PTX 含量の定量を行なった。ここでは、このうち、遺伝子鑑別について報告する。

上述の通り、*Taxus wallichiana* には、3種の変種が存在するが、*Taxus* 属植物の遺伝子鑑別については、Hao らにより、葉緑体 DNA の *trnS-trnQ* IGS 領域の塩基配列が、上記の変種も含め、*Taxus* 属植物の分類に有用であることが示されている⁴⁾。このため、本研究では、同領域の塩基配列解析を行った。

なお、食薬区分リストにおいて、コウトウスギの正名とされているハクトウスギは、かつて *Taxus* 属に分類されていたが、現在は、*Pseudotaxus* 属に再分類され、*Pseudotaxus chienii* とされている。元来、ハクトウスギとコウトウスギは別植物であるが、現在では、属レベルで異なる植物であることから、ハクトウスギとコウトウスギを同一品目として収載するのは不適切である。

B. 研究方法

1. 実験材料

本研究で使用された試料を Table 1 に示した。1, 2 は、上海に所在する益大本草園より譲り受

けたもので、記載した学名は、譲渡の際に伝えられたものである。いずれの試料も、国立衛研生薬部に保管されている。紅豆杉製品 (Fig. 1) は、インターネット上の販売店より購入した。本品は、昨年度、山路らが内部形態観察に用いたものと同一ロット、同一包装内の別包品である。

2. 実験方法

各試料を液体窒素により凍結させた後、MM-400 (Retsche)により粉砕した。得られた粉末 20 mg を用い、Maxwell 16 Tissue DNA Purification Kit (Promega)によりゲノム DNA を抽出、精製した。

このものを鋳型に用いて、葉緑体 DNA の *trnS-trnQ* の遺伝子間領域を、PCR により増幅した。PCR の温度条件は、以下の通りである。95°C 10 min; 95°C 30 sec, 50°C 30 sec, 72°C 45 sec, 50 cycle; 72°C 7 min. MinElute PCR Purification Kit (Qiagen) により PCR 産物を精製した後、ダイレクトシーケンスにより塩基配列を決定した。シーケンスは、Fasmac 社に委託した。

なお、PCR において、試料 1-3 は 2-3 箇所、試料 4 は 5 箇所に分けて増幅を行った。PCR に用いたプライマーの配列を Table 2 に示した。

塩基配列の整列は、ClustalW により行い、系統樹は、Kimura の 2 パラメーターモデルにより作成した距離行列に基づき、NJ 法により構築した。

C. 研究結果

全試料の塩基配列のアライメントを Fig. 2 に示した。中国の植物園より譲り受けた 2 つの標本 (試料 1, 2) は、どちらも同一の配列を示し、

全長 1684 bp であった。一方、イチイ *T. cuspidata* は、全長 1682 bp、紅豆杉製品は、1687 bp であった。特に、スパーサー領域の後半部 (1000 bp 以降 in Fig. 2) に、塩基の挿入/欠失が多く認められた。

それぞれの配列に対して blast search program による相同性検索を行った結果、試料 1, 2 の配列は、Hao らが *T. wallichiana* var. *mairei* の配列として登録しているもの (Acc. no.: EU107159) と一致したほか、その他の *T. wallichiana* var. *mairei* のものとして登録されている 7 つの配列と 99.7%以上の相同性を示した。一方、試料 3 の配列は、Hao ら、Wu らが *T. cuspidata* の配列として登録しているもの (Acc. nos.: DQ888591, MH463443) と完全に一致し、さらに、その他の *T. cuspidata* の配列 5 種と 99.76%以上の相同性を示した。紅豆杉製品の配列は、Hao らが *T. wallichiana* の配列として登録しているもの (Acc. no.: EU107147) と完全に一致し、その他の *T. wallichiana* (var. *wallichiana*) の配列 5 種と 99.82%以上の相同性を示した。

D. 考察

本研究で明らかにした *Taxus* 属植物の *trnS-trnQ* IGS 配列に、Hao らが、国際塩基配列データベース (DDBJ/EMBL/GenBank; INSD) に登録している *Taxus* 属植物の配列を加えて作成した系統樹を Fig. 3 に示した。試料 1, 2 の配列は、それぞれ、データベース上の *T. wallichiana* var. *mairei* からなるクラスターに配置された。同様に、紅豆杉製品の配列も、*T. wallichiana* var. *wallichiana* の配列からなるクラスターに配置された。

以上のことから、試料 2 は、*T. media* として

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

今回の研究に際し、*T. wallichiana* var. *mairei* を提供いただいた益大本草園は、中国国内で紅豆杉を栽培している薬用酒メーカーであり、同社によれば、紅豆杉の原料には、3 種あるとのことであった。おそらく、*T. wallichiana* の 3 変種であると予想される。同種は、中国分布種であり、日本国内には存在しないことから、今回の *T. wallichiana* var. *wallichiana* 以外の 2 変種も流通する可能性があるものと思われる。

E. 結論

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

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 吉富太一，山路誠一，徳本廣子，袴塚高志，丸山卓郎，健康食品として販売されるコウト

ウスギ製品の基原植物，使用部位，paclitaxel 含量について，第 5 回 次世代を担う若手のためのレギュラトリーサイエンスフォーラム (2019 年 9 月，東京)。

- 2) 吉富太一，山路誠一，徳本廣子，袴塚高志，丸山卓郎，イチイ *Taxus cuspidata* の部位別パクリタキセル含量と健康食品として販売されるコウトウスギ製品中の含量比較について，日本薬学会第 140 年会 (2020 年 3 月，京都)。

参考文献

- 1) eFloras (2008). Published on the Internet <http://www.efloras.org> [accessed 2 April 2020] Missouri Botanical Garden, St. Louis, MO & Harvard University Herbaria, Cambridge, MA.
- 2) 厚生労働省医薬・生活衛生局長，薬生発 0322 第 2 号，医薬品の範囲に関する基準の一部改正について，平成 31 年 3 月 22 日。
- 3) 山路誠一，高橋直熙，丸山卓郎，厚生労働行政推進調査事業費補助金分担研究報告書「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，イチイ属植物由来植物製品の鑑別に関する研究. 2019, pp. 25-30.
- 4) C. D. Hao, L. Yang, *Biol. Pharm. Bull.*, **31**, 260-265 (2008).

Table 1 Details of authentic *Taxus* plants used in this study.

Sample no.	Voucher no.	Scientific name	Source	Collection date
1	NIHS-DPP-11001	南方コウトウスギ (<i>Taxus wallichiana</i> var. <i>mairei</i> L.K. Fu et Nan Li)	上海, 益大本草園	2017.06.24
2	NIHS-DPP-11002	<i>Taxus x media</i> Rehder	上海, 益大本草園	2017.06.24
3	NIHS-DPP-11003	<i>Taxus cuspidata</i> Siebold et Zuccarini	帯広市 (栽培)	2018.06.10
4	none	紅豆杉製品	online shop	unknown

Table 2 Primer sequences used in this study.

name	Sequence (5' to 3')	name	Sequence (5' to 3')
trnSQ-f	TTA CCG AGG GTT CGA ATC CCT C	trnSQ-r	TCT ACC GAT TTC GCC ATA TC
trnSQ-f1	GGT ACG ATT TTG GTC TCC ACA TT	trnSQ-r1	GGA GTA GGG AAT CAA TTT ATT GA
trnSQ-f2	GGT TAA TGA CAG CGA TCC AAG A	trnSQ-r2	CGA TAA TCT TAG CAA GAA GTA TCG A
trnSQ-f3	ATG ATG TAA AAG CTC AAA AGT ATT	trnSQ-r3	AAA TGA TCC CTT CCA ACC CG
trnSQ-f4	GGG GCG TGG CCA AGC GGT AAG GCA ACA GG	trnSQ-r4	ATT ACT ATT TGT CCC ATC TGG GAC G



Fig. 1 紅豆杉製品の包装とティーパック内の植物組織片

1	801	CGATACTTCTTGCTAAGATTATCGAAAACCTACGGCAGCTTGCCAAGCAAAAGGCTAAGAGAAAAAAGAACAAAGGTATAATTGGCATTATATCTACAATT	900
2	801	900
3	794	893
product	799	898

1	901	GGATCAGAAATAGCATAAGCCTCGGGCAATTTGGCTAAAAATGGATTATTCAAATGAAAAGCGGCATCGTCTAGACAAAATATTGAGGTTGAGTATAACTG	1000
2	901	1000
3	894	993
product	899	998

1	1001	GCATTTTGATTCTCCGATCAATAAAAAATGATGTA AAAAGCTCAAAAGTATTTTGCCAATTAATCGAAATTATTGGCAAG-----ATTATACTTTGAGTT	1094
2	1001	1094
3	994	1087
product	999ATTATA.....	1098

1	1095	TTCGGGTTGGAAGGGATCATTTCTTCATAAATAATTTAACCATCTGATAGAGAATGACCAATTAATAGATATTCTGTTCCTTTTCCGTTCCCAAC	1194
2	1095	1194
3	1088	1187
product	1099	1192

1	1195	CGAATTACTTAAAAATAAGCTATTAATAAATATACAATCGATATCCATATAAGAAATCTAATAAGAATAATACAAGAATAATACAATTAGATTAGAAT	1294
2	1195	1294
3	1188-T.....	1286
product	1193T.....	1292

1	1295	GGAACCTTGTGTTGAATATATAAACAGATATAGGATCTTATATGCATTCATCATATAAGAAATGGGGCGTGGCCAAGCGGTAAGGCCAACAGGTTTTGGTCC	1394
2	1295	1394
3	1287C.....A.....GCAT.....	1386
product	1293GCA-A.....	1391

1	1395	TGCTATTGCGAAGGTTTCAATCCTTTTCGTCAGATGGGACAAATAGTAATATTTCAAATAAATTGCTGTCAATAGTTTCACTAGTTTCAATCAAAACAAA	1494
2	1395	1494
3	1387	..T.....A..A.....C.....	1486
product	1392	..T.....A..A.....C.....	1491

1	1495	AGTAGAAAATAAAATACTTGCATAGAAAATACAGAAATAGTATAATAATTTTCAGTCTCGATTAGACTGGAGATGTCGAAAGATAAAGAAGTAACAGAGG	1594
2	1495	1594
3	1487	..G.....	1586
product	1492	..G.....T.....	1591

1	1595	GTATCCCACCTT-----GAACTAATATCCACCAAAATCAATTTAAATGAAATTTATGAGATCCGATTATCTCATGATTCGTTCCCAATAAGGG	1684
2	1595	1684
3	1587GAACTG.....	1682
product	1592GAACTG.....	1687

Fig. 2 TrnQ-trnS IGS sequence alignment of *Taxus* plants and *Taxus walichiana* heart wood product

1	1	TTTCTCCGTTCACTCACTTCAAATGAATCCTAAAATTTTTAACCTATAGACCTTTTTATTCTTTACGCCAGGATTCGTCTGGATCGTTCGATAGA	100
2	1	100
3	1	..A.....	99
product	1	100
.....			
1	101	AATCCGAAGATAAATAGAGAAACAAAAATATAACTACTGTGTAACGAACAGCTTAAGAGTAAGCATTATCTAATCTCCAGGATTCTTATTAGATTAC	200
2	101	200
3	100	199
product	101	200
.....			
1	201	AAAGGAATAGATCATCAATCTTTGCATCATATAATTGATACTTCAATACCAAGCAATATTACCATTTTAAATCTAAAATGGTACGATTTTGGTCTCCACA	300
2	201	300
3	200	299
product	201	300
.....			
1	301	TTATGTGGGAGATCAATTAAAAATATGAATTTATTAATATTTTGAAATTTACTCTTTGCTGGGATTGAAGAGTTGAAATAGGGACTCAACTCCTA	400
2	301	400
3	300T.....T.....T-CT.....	394
product	301T.....T-CT.....	399
.....			
1	401	GTTCAACTATCCTAAACAAGTTTAGGATCGTCAGAATCAATAAATTGATCCCTACTCCCTTTTTTGAATTAATCTAACGGATATTCCTCTATGT	500
2	401	500
3	395A.....	494
product	400	499
.....			
1	501	CATTTGCATCAATATCTAATAGCCCAACTCTCCCTATGATGGGGTTTCGGAAGTACTAAGACGAATTAAGGATTGAGCCTGGGAGGTAGGTATTT	600
2	501	600
3	495	594
product	500	599
.....			
1	601	TGATCTGTTGGCAACCAGAATAGAATTGCTGCTTCAAAAATAAGCAGCAGAACAGGAAAAATTAATTCTACAAAATAAAATTTGGTTAATGACAGCG	700
2	601	700
3	595A.....G.....	693
product	600	698
.....			
1	701	ATCCAAGATCCATCAATATATGAAATGGAATAAAAGTATGGATACAATATTTAAATGGTTTTGCATCAAGTTAATTGTTCTTTTTATAAAAAGAAAT	800
2	701	800
3	694A.....	793
product	699A.....	798
.....			

Fig. 2 Continued

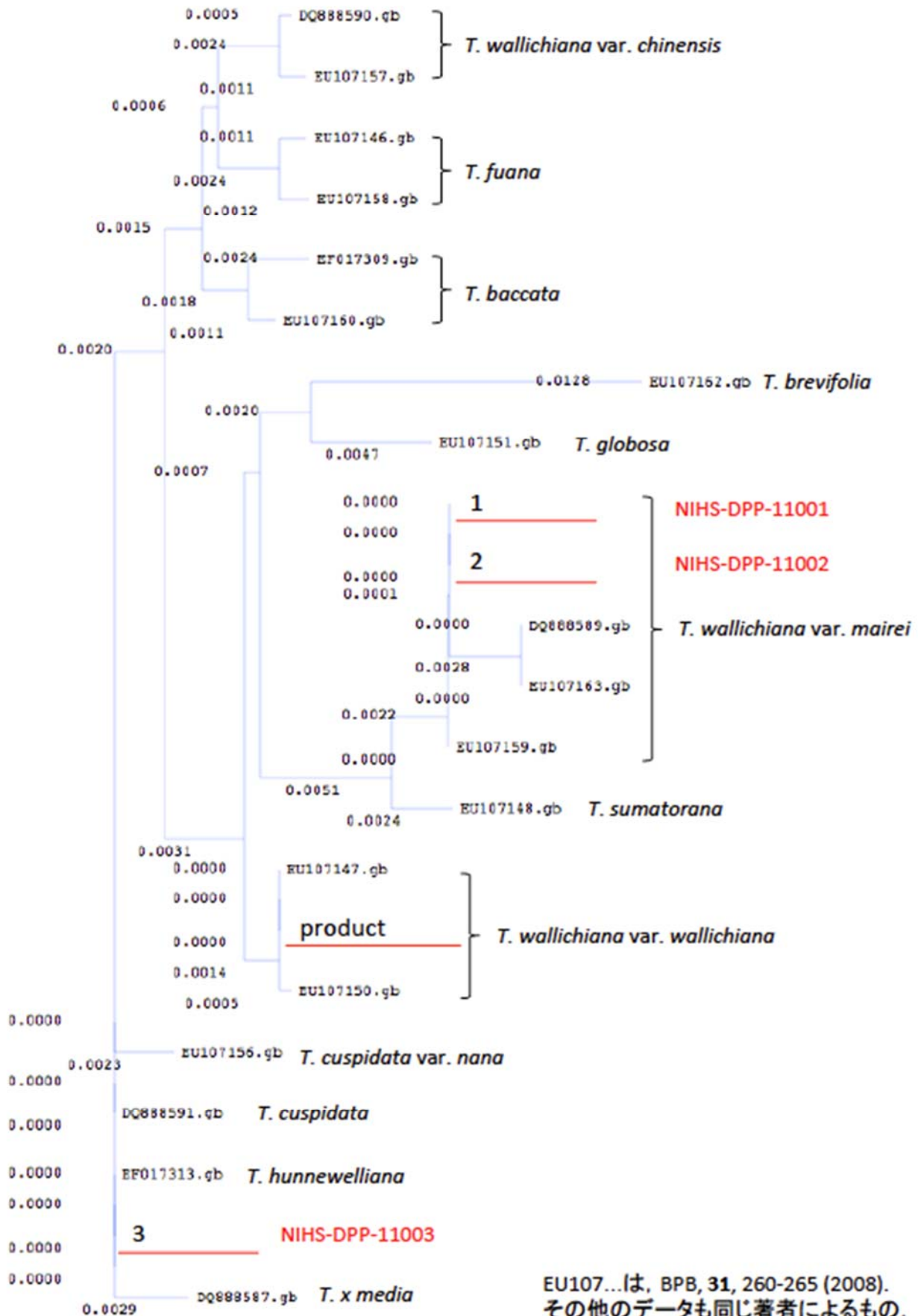


Fig. 3

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

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

「紅豆杉」製品及びイチイ(*Taxus cuspidata*)の各部位におけるパクリタキセル(PTX)含量について

研究要旨 近年、我が国において「紅豆杉」と称される健康食品が市場に流通しており、その使用部位は材部であることが確認された。今回、我々は「紅豆杉」製品における PTX 含量を UPLC-UV 分析にて定量を行い、比較として *T. cuspidata* の各部位においても、その含量を調査した。その結果、*T. cuspidata* における各部位の PTX 含量は、樹皮>葉>種子>枝>心材>仮種皮の順であった。また、「紅豆杉」製品とイチイの心材の定量値は、ほぼ同程度であった。これらの結果から、イチイの種子及びコウトウスギの心材を、「非医薬品」から「専ら医薬品」に移行するとともに、植物分類学及び植物形態学上の誤りを修正する改正案を作成した。

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

イチイ科イチイ (*Taxus*) 属植物は、北海道から九州地方まで国内に広く分布する針葉樹である。このものは樹皮などにタキサン骨格を有するアルカロイド taxin や paclitaxel (PTX)などを多数含んでおり、中でも PTX は薬機法における毒薬に指定されている。一方で、PTX は癌に対し有効に作用することが 1980 年代に見出され、世界的に研究がなされたことからイチイ属植物において、最も代表的な化合物の一つである。

近年、我が国において「紅豆杉」と称される

健康食品が市場に流通し、リウマチや癌への効果を謳った茶剤が見出されるようになった。コウトウスギは、*Taxus* 属に分類される植物であり、食薬区分リストには、ハクトウスギ (別名ウンナンコウトウスギ) の名で記載され、樹皮、葉が専ら医薬品、心材が非医薬品とされている¹⁾。昨年度、山路らは、形態観察により「紅豆杉」製品に用いられた部位が材部であることを特定した²⁾。このため、同製品に食薬区分上の問題はないが、一方で、同属植物であるイチイ (*Taxus cuspidata*) は、樹皮、葉、心材が専ら医薬品に区分され、果実が非医薬品に分類されている¹⁾。このため、今回の調査で材のみからなると確認された「紅豆杉」製品についても、安全性確保の観点から、PTX の含量を UPLC-UV 分

析により定量した。さらに、心材部の含量比較のため *T. cuspidata* を用いて、部位別（樹皮、葉、心材など）に定量分析を行い、イチイ属植物の食薬区分上の判断のためのデータを取得した。

B. 研究方法

1. 実験材料

PTX の標準品は、Chem-Impex International 社より購入した。日本国内に流通する「紅豆杉」製品は、インターネットより購入した。イチイ (*T. cuspidata*) は北海道、帯広市より採集した。

2. 実験方法

2-1. 試料調製

PTX 10 mg を 2 mL のメスフラスコに量りとり、メタノールで定容した。これをメタノールで段階希釈し、1, 2.5, 5, 10, 25, 50, 100, 250, 500 µg/mL の標準溶液を作成し、検量線用の試料とした。

イチイを樹皮、葉、枝、心材、仮種皮、種子の 6 つの部位に分離し (Fig. 2)、それぞれを乾燥後に粉碎した。各部位ごとに試料(樹皮、葉、枝; それぞれ 300 mg, 心材、仮種皮、種子; それぞれ 600 mg) を量りとり、2 mL または 3 mL のメタノールを加え、30 分間振とう抽出後、遠心分離(12600 g, 3 分間)を行い、上清を回収した。この操作を 4 回繰り返し、得られた抽出エキスを遠心エバポレーターで留去した。残渣に 50% メタノール溶液を 3.5 mL 加え、超音波照射して懸濁後、遠心分離し(12600 g, 3 分間)、上清を回収した。この操作を 3 回繰り返し、回収した全溶液を Sep-Pak plus C18 environmental cartridges 820 mg (Waters) に供した。試料溶液の

溶出後、メタノール 10 mL を用いてカラムに保持した成分を溶出した。この溶液は遠心エバポレーターで完全に留去した。留去後の残渣にメタノールを少量加え、1 mL のメスフラスコに移して定容し、0.45 µm のメンブレンフィルターでろ過したものを分析試料とした。また「紅豆杉」製品も同様に前処理カラムで処理したものを分析に使用した。

「紅豆杉」製品の茶剤エキスの調製は、製品のティーパック 3 袋 (1 袋中の内容物は約 2 g) に対し、1 L のミリ Q 水を加え、沸騰するまで加熱した。沸騰後、5 分間煎じ、室温付近まで冷却後、凍結乾燥により溶媒を留去した。残渣に 50% メタノールを少量加え、100 mL のメスフラスコに移して定容し、0.45 µm のメンブレンフィルターでろ過したものを分析試料とした。

2-2. UPLC-PDA-MS 分析

LC 条件

装置 : Ultimate 3000 HPLC (ThermoFisher Scientific), カラム : Cortecs C18 (2.1×150 mm, 1.6 µm; Waters), 移動相 A 液 : 0.1% ギ酸水, 移動相 B 液 : 0.1% ギ酸入りアセトニトリル, グラジエント (A 液/B 液) : 57/43 (0 min) - 56/44 (4 min) - 56/44 (11.5 min) - 0/100 (11.51 min) - 0/100 (18 min) - 57/43 (18.01 min) - 57/43 (26 min), 流速 : 0.3 mL/min, カラム恒温槽温度 : 40°C, 注入量 : 2 µL, 検出器 : ダイオードアレイ検出器 (モニター波長 227 nm)

MS 条件

装置 : LTQ Orbitrap XL (ThermoFisher Scientific), イオン化法 : ESI ポジティブモード, sheath gas :

42 L/hr, aux gas : 25 L/hr, sweep gas : 3 L/hr, キャピラリー温度 : 300°C, 質量電荷比範囲 : 100-1000.

C. 研究結果

1. LC 条件の検討

まず, PTX の LC 条件の検討を行った. PTX は 3 つの芳香環を含む 6/8/6 員環からなるタキサン型ジテルペンであり, 非常に疎水性の高い化合物である³⁾(Fig. 1). 従って, 最初の移動相 B 比率を 43% に設定し, 溶出時間の短縮を図るとともに, UPLC 用カラムを使用し, PTX と各試料中の夾雑成分との分離を試みた. その結果, 「紅豆杉」製品及びイチイの各部位由来の試料から Sep-Pak による前処理により調製した試料溶液について, PTX と夾雑成分は, ベースライン分離した (Fig. 3).

2. PTX 抽出条件の検討

続いて, PTX 抽出条件の検討を行った. 抽出は, イチイ全体 (部位別に分離する前の試料) の粉碎試料 100 mg に対し, メタノール 1 mL を加え 30 分間, 振とう抽出することにより行った. 遠心分離後, 上澄み液を 2 mL メスフラスコに回収し, メタノールで定容したものを分析試料とした. 残渣を同様の方法で抽出後, 再度分析し, 残存率を算出した. この操作をピークが検出されなくなるまで繰り返した. その結果, 5 回目の抽出でピークは検出されなくなったことから, 抽出回数は 4 回と決定した (Table 1).

3. 分析法のバリデーション

次に, PTX の標準品と試料を用いて, 分析法

のバリデーションを行った. まず, 標準品により 1.0 µg/mL から 500 µg/mL の範囲で検量線を作成した. その結果, 重相関係数 (R^2) は 0.9999 以上となり非常に良好な直線性が得られた (Fig. 4). 標準品の併行精度は 6 回の繰り返し分析の相対標準偏差 (RSD%) により評価し, 10.0 µg/mL から 500 µg/mL の各濃度において 1.5% 以下を達成した (Table 2). それ以下の濃度域に関しては, 2.3-3.5% の範囲で推移した (Table 2). 次に, 試料中の PTX とそのピークに最も近接した夾雑成分から, 分離度を算出した. その結果, 全試料において, 分離度 1.5 以上を達成した (Table 3). 特異性については, PTX の標準品と各試料のスペクトルの類似度から評価した. その結果, 類似度は, 全検体において 1000 近い数値を示し, ピーク純度が非常に高いことから, いずれも特異性は高いと判断した. 続いて, 添加回収試験を行い, 定量値の真度を評価した. 今回, 添加回収試験は, 比較的 PTX 含量の低かった「紅豆杉」製品に対して行った. その結果, 独立して 3 回行った回収試験はいずれも 98.7~100.1% の回収率を示したことから, 非常に高い真度が得られると判断した (Table 4).

4. 各試料の定量値

次に, 各試料の定量値を求めたところ, その含量は樹皮 > 葉 > 種子 > 枝 > 心材 > 仮種皮の順であった (Table 5). 「紅豆杉」製品との定量値の比較では, 心材とほぼ同じ定量値を示した. また, 「紅豆杉」製品は茶用飲料として用いられることから, 茶剤の PTX 含量も調査した. その結果, PTX は極微量ながら含まれていることが確認された.

D. 考察

PTX の分析法は、既に数多くの分野で報告されており、近年、LC-UV だけでなく薬物動態などの微量分析に対応するため LC-MS/MS を用いたものも主流となっている⁴⁾。今回、我々は試料のメタノール抽出エキスを逆相系固相抽出カラムにより前処理を行い、更に UPLC による高分離な分析系を構築した。これは、試料中の高～中程度の極性を有する夾雑成分を排除するとともに、カラムの劣化による保持時間や圧力変動を防ぐことを目的とした。また、検出は、PTX の検出感度と定量時の安定化を考慮し、UV 227 nm を選択した。

分析のバリデーションについては、標準品と試料の両面から評価し、検量線の直線性、併行精度、分離度、特異性、回収率いずれも良好な結果を示した。これは最適な前処理の設定と高分離能な UPLC により分析系を構築した結果と考えられた。

T. cuspidata の各部位における定量値は樹皮 > 葉 > 種子 > 枝 > 心材 > 仮種皮の順に高いことが明らかになった (Table 5)。タキサン骨格を有するアルカロイドはイチイ属植物の各部位から報告されているが、種子を覆う仮種皮部分には含まれていないとされていたが、今回の測定では微量含まれていることが分かった^{5), 6)}。ただし、イチイの仮種皮部は古くから食経験があることから、食薬区分上の扱いは、現行通り、非医薬品で良いと考える。一方、種子における含量は、樹皮や葉と同程度含まれていることが確認されたことから、専ら医薬品へ移行するのが適切である (Table 5)。また、現在の食薬区分

リストでは、種子及び仮種皮に相当する部分を「果実」と表記していると思われるが、イチイは裸子植物であり、子房を持たないことから、真正果実は存在しない。このため、現在の「果実」の表現は、「仮種皮」と「種子」に改める必要がある。以上のことから、イチイの食薬区分上の扱いは、種子を専ら医薬品 (Table 6-A) に移行し、仮種皮を非医薬品 (Table 6-B) に留めるべきと考える。

次に、「紅豆杉」製品とイチイの各部位における PTX の定量値を比較した。その結果、イチイの心材部分と「紅豆杉」製品は、ほぼ同程度の定量値を示し、両者に大きな差は確認されなかった (Table 5)。今回、我々は一連の分析において、「紅豆杉」製品の使用部位を材部と特定し⁷⁾、遺伝子鑑別から、基原種を *T. wallichiana* var. *wallichiana* と同定した⁷⁾。従って、イチイの材部と「紅豆杉」製品の定量値が同程度なのは妥当な結果と考えられた。

今回分析した「紅豆杉」製品は茶用飲料として用いられることから、茶剤中の PTX 含量も調査した。Fig. 5 に茶剤の各クロマトグラムを示した。その結果、*m/z* 854.3 における MS クロマトグラム以外は、ほぼ検出できておらず、拡大したクロマトグラムでも trace 量であった。また、作成した検量線に基づいて検出限界と定量限界を求めたところ、検出限界は 0.1 µg/mL、定量限界は 0.3 µg/mL であった。この定量限界から茶剤 1 L 中における PTX 含量は、30 µg 未満と算出された。PTX の毒性は、LD₅₀ が 12 mg/kg (mouse, 静脈投与^{8), 9)}) であることなどを考慮すると、本製品の摂取により、直ちに健康被害が発生する可能性は低いと考えられるが、PTX は

毒薬であり、濃縮エキス製品の販売の可能性や多量摂取の危険性、イチイの食薬区分上の扱いとの整合性を考えると、材部も専ら医薬品に移行すべきものとする。ただし、茶剤については、トウシンソウの例に倣い、除外処置を検討する余地はあるものと思われる。

なお、現行の食薬区分リストでは、「ハクトウスギ」の別名が「ウンナンコウトウスギ」とされているが、ハクトウスギは、*Pseudotaxus chienii* を指し¹⁰⁾、コウトウスギとは、属レベルで異なる植物であることから、両者は、別品目として記載されるべきである。以上のことから、コウトウスギ、ハクトウスギの食薬区分上の扱いは、以下の通り改正することを提案する。専ら医薬品リストは、ハクトウスギとコウトウスギに分けた上で、コウトウスギの別名に、ウンナンコウトウスギを記載し、部位に心材を含める (Table 7-A)。一方、非医薬品リストは、ハクトウスギの別名からウンナンコウトウスギを削除し、さらに備考欄にコウトウスギの樹皮、葉、心材は、医薬品相当であることを記載し、ハクトウスギとコウトウスギが別の区分であることを明確にする。

E. 結論

イチイ *T. cuspidata* の各部位について、PTX の定量を行ったところ、含量は樹皮>葉>種子>枝>心材>仮種皮の順であることが明らかとなった。

また、「紅豆杉」製品とイチイの心材の定量値は、ほぼ同程度であった。これらの結果から、イチイの種子及びコウトウスギの心材を、「非医薬品」から「専ら医薬品」に移行するととも

に、植物分類学及び植物形態学上の誤りを修正する改正案を作成した。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1) 吉富太一, 山路誠一, 徳本廣子, 袴塚高志, 丸山卓郎, 健康食品として販売されるコウトウスギ製品の基原植物, 使用部位, paclitaxel 含量について, 第5回 次世代を担う若手のためのレギュラトリーサイエンスフォーラム (2019年9月, 東京).

2) 吉富太一, 山路誠一, 徳本廣子, 袴塚高志, 丸山卓郎, イチイ *Taxus cuspidata* の部位別パクリタキセル含量と健康食品として販売されるコウトウスギ製品中の含量比較について, 日本薬学会第140年会 (2020年3月, 京都).

参考文献

1) 厚生労働省医薬・生活衛生局長, 薬生発 0322 第2号, 医薬品の範囲に関する基準の一部改正について, 平成31年3月22日.

2) 山路誠一, 高橋直熙, 丸山卓郎, 厚生労働行政推進調査事業費補助金分担研究報告書「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, イチイ属植物由来植物製品の鑑別に関する研究. 2019, pp. 25-30.

3) Madhu S. S, Sudip K. D, Nandita G. D. *ISRN Pharmacology*, 2012, **2012**, 623139.

4) Baldrey S. F., Brodie R. R., Morris G. R., Jenkins

- E. H., Brookes S. T. *Chromatographia*, 2002, **55**, 187-192
- 5) Christina R Wilson, John-Michael S, Stephen B. H. *Toxicon*, 2001, **39**, 175-185.
- 6) Adrian A, Tomasz R. *Phytochem. Anal.*, 2017, **28**, 448-453.
- 7) 丸山卓郎, 厚生労働行政推進調査事業費補助金分担研究報告書 「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, 遺伝子情報による「紅豆杉」製品の基原植物の同定について, 2020.
- 8) Athenex 社 Paclitaxel Injection Safety Data Sheet, 2017.
- 9) Hospira 社 Paclitaxel Injection Safety Data Sheet, 2016.
- 10) eFloras (2008). Published on the Internet <http://www.efloras.org> [accessed 2 April 2020] Missouri Botanical Garden, St. Louis, MO & Harvard University Herbaria, Cambridge, MA.

Table 1 Peak area and residual rate of PTX in the extract of whole *T. cuspidata*.

	面積値	残存率 (%)
1回目	143598	-
2回目	31441	17.962
3回目	8491	4.626
4回目	3231	1.730
5回目	-	-

残存率(%) = 残留物抽出液中の PTX ピーク面積 / (試料抽出液中の PTX ピーク面積 + 残留物抽出液中の PTX ピーク面積) x 100

Table 2 Relative standard deviation (RSD%) by repeated analysis of PTX standard

標準品濃度 (μg/mL)	面積	RSD%	標準品濃度 (μg/mL)	面積	RSD%
1_001	10594	3.54	50_001	442654	0.63
1_002	10216		50_002	446412	
1_003	11020		50_003	446865	
1_004	11129		50_004	444774	
1_005	10124		50_005	439180	
1_006	10490		50_006	441043	
2.5_001	23757	3.08	100_001	878571	0.60
2.5_002	23006		100_002	873960	
2.5_003	23922		100_003	864681	
2.5_004	22147		100_004	877781	
2.5_005	23882		100_005	881202	
2.5_006	24325		100_006	874701	
5_001	45896	2.31	250_001	2194772	0.55
5_002	45499		250_002	2166784	
5_003	45297		250_003	2202259	
5_004	43461		250_004	2202104	
5_005	45928		250_005	2188072	
5_006	43549		250_006	2194905	
10_001	89022	1.14	500_001	4383589	0.49
10_002	90258		500_002	4366932	
10_003	88982		500_003	4366743	
10_004	89639		500_004	4401981	
10_005	87462		500_005	4370717	
10_006	90590		500_006	4330430	
25_001	225912	0.67			
25_002	222978				
25_003	223606				
25_004	227429				
25_005	225911				
25_006	225672				

Table 3 Resolution of samples in UV chromatogram at 227 nm.

検体	分離度
イチイ(全体)	1.85
製品	1.55
樹皮	1.90
葉	1.89
枝	1.85
心材	1.77
仮皮種	1.86
種子	1.81

Table 4 Recoveries (%) of PTX spiked to 「紅豆杉」 products

回収率(%)	
1回目	100.1
2回目	98.7
3回目	98.7

回収率(%) = (PTX 添加試料のピーク面積 - PTX 未添加試料のピーク面積) / PTX 標準品の面積 x 100

Table 5 Concentrations of PTX in the samples

検体名	μg/g	mean±SD	検体名	μg/g	mean±SD
イチイ全体_1	167.26		枝_1	93.11	
イチイ全体_2	164.07	165.485±1.324	枝_2	91.26	92.842±1.198
イチイ全体_3	165.13		枝_3	94.16	
製品_1	14.19		心材_1	13.44	
製品_2	14.35	14.240±0.076	心材_2	13.11	13.495±0.339
製品_3	14.19		心材_3	13.93	
樹皮_1	248.57		仮種皮_1	3.89	
樹皮_2	245.16	246.933±1.394	仮種皮_2	3.83	3.822±0.058
樹皮_3	247.07		仮種皮_3	3.75	
葉_1	226.53		種子_1	214.91	
葉_2	221.89	225.170±2.329	種子_2	210.60	211.489±2.511
葉_3	227.09		種子_3	208.96	

Table 6 イチイの食薬区分リスト改正案

A. 「専ら医薬品」リスト

現在

名称	他名等	部位等	備考
イチイ	アララギ	枝・心材・葉	果実は「非医」

改正案

名称	他名等	部位等	備考
イチイ	アララギ	枝・心材・葉・種子	仮種皮は「非医」

B. 「非医薬品」リスト

現在

名称	他名等	部位等	備考
イチイ	アララギ	果実	枝・心材・葉は「医」

改正案

名称	他名等	部位等	備考
イチイ	アララギ	仮種皮	枝・心材・葉・種子は「医」

Table 7 ハクトウスギの食薬区分リスト改正案

A. 「専ら医薬品」リスト

現在

名 称	他 名 等	部 位 等	備 考
ハクトウスギ	ウンナンコウトウスギ	樹皮・葉	心材は「非医」

改正案

名 称	他 名 等	部 位 等	備 考
コウトウスギ	ウンナンコウトウスギ	樹皮・葉・心材	
ハクトウスギ		樹皮・葉	心材は「非医」

B. 「非医薬品」リスト

現在

名 称	他 名 等	部 位 等	備 考
ハクトウスギ	ウンナンコウトウスギ	心材	樹皮・葉は「医」

改正案

名 称	他 名 等	部 位 等	備 考
ハクトウスギ		心材	樹皮・葉は「医」 コウトウスギの樹皮・葉・心材は「医」

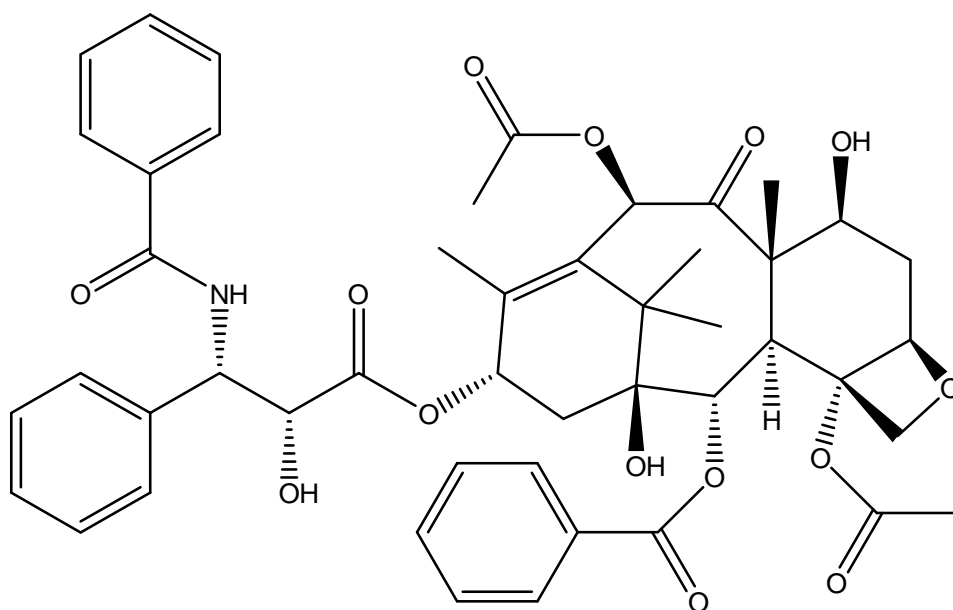


Fig. 1 The structure of paclitaxel (PTX)



假種皮 (aril)
https://inakasensei.com/wp-content/uploads/2017/09/s-yew-185279_640.jpg



種子 (seed)
http://cache.cart-imgs.fc2.com/user_img/jumokutane/14_1_49.jpg



樹皮 (bark)



葉 (leaflet)



枝 (branch)



心材 (heartwood)

Fig. 2 Each part of *T. cuspidata*.

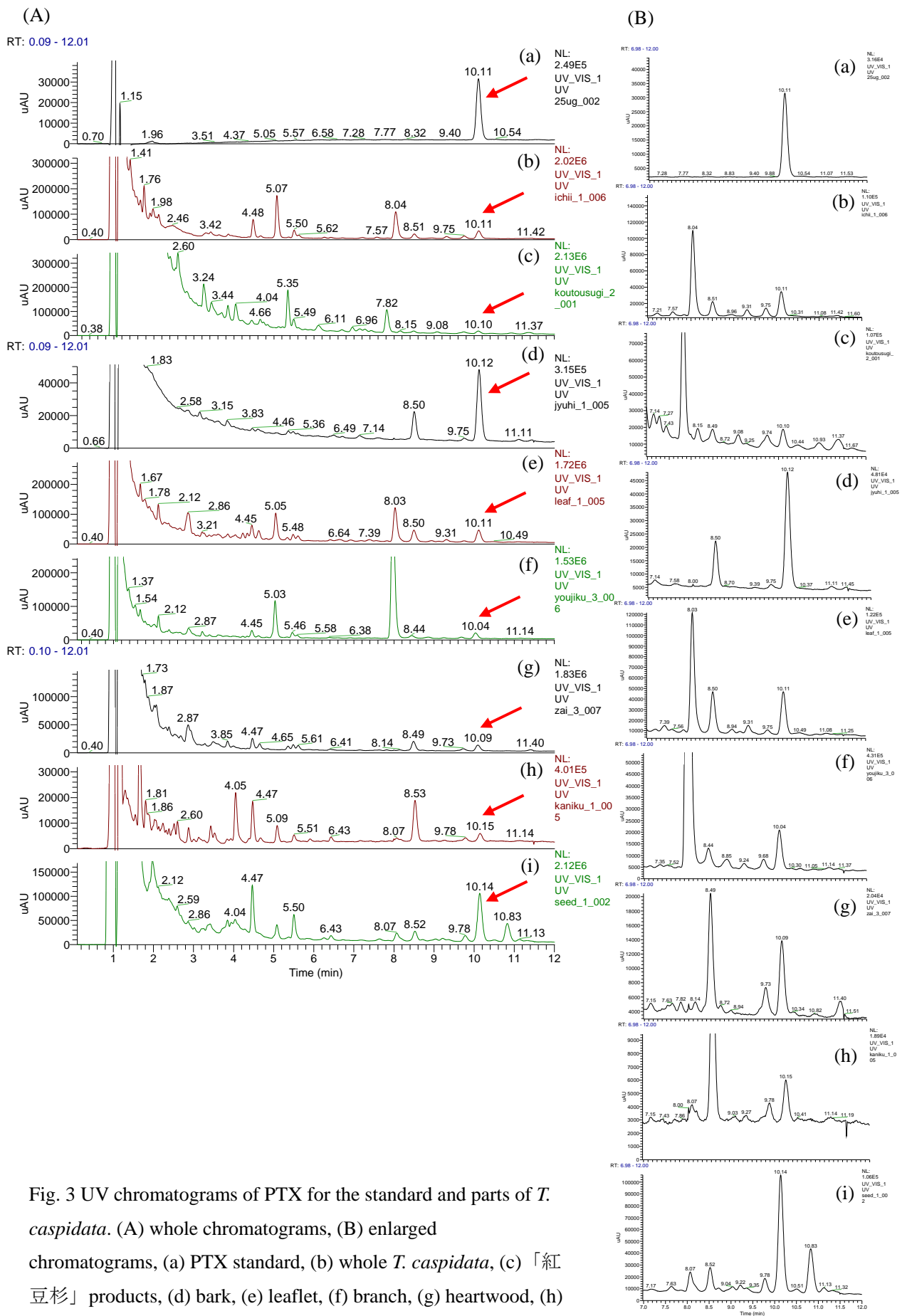


Fig. 3 UV chromatograms of PTX for the standard and parts of *T. caspidata*. (A) whole chromatograms, (B) enlarged chromatograms, (a) PTX standard, (b) whole *T. caspidata*, (c) 「紅豆杉」 products, (d) bark, (e) leaflet, (f) branch, (g) heartwood, (h) aril, (i) seed

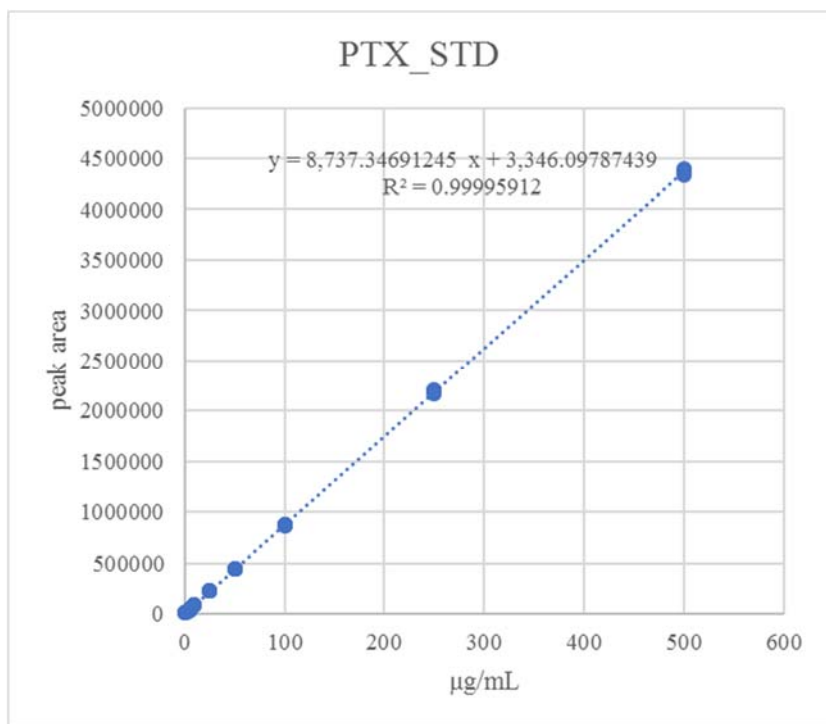


Fig. 4 Calibration curve of PTX standard

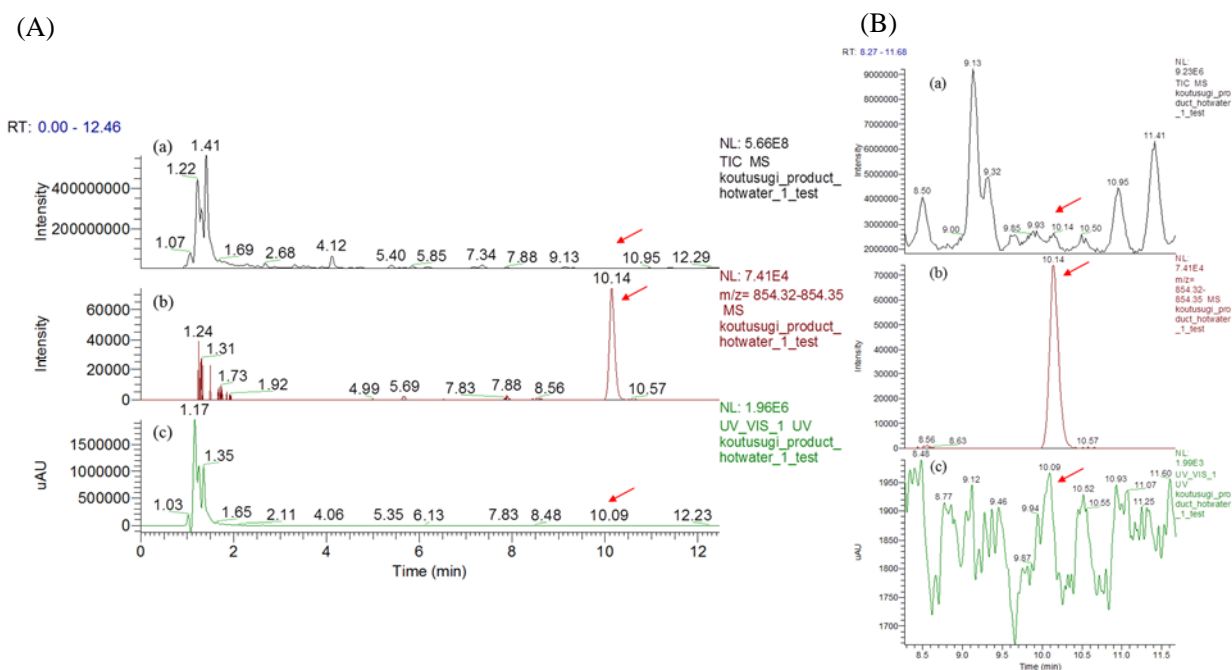


Fig. 5 Chromatograms of PTX in the teabags. (A) whole chromatograms, (B) enlarged chromatograms, (a) TIC chromatogram, (b) MS chromatogram of m/z 854.32-854.35, (c) UV chromatogram at 227 nm.

分担研究課題 グレーズ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

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 教授 西村基弘、准教授 稲垣昌宣、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。

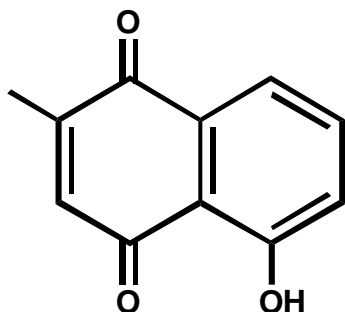


図 2

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)。

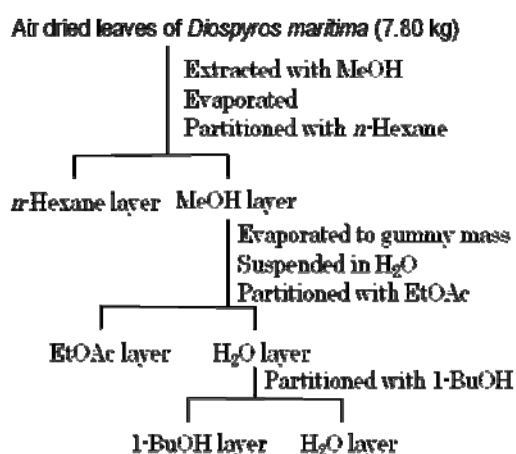


Chart 1

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 と命名した新規化合物 8 種および既知化合物 2 種を得た (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。

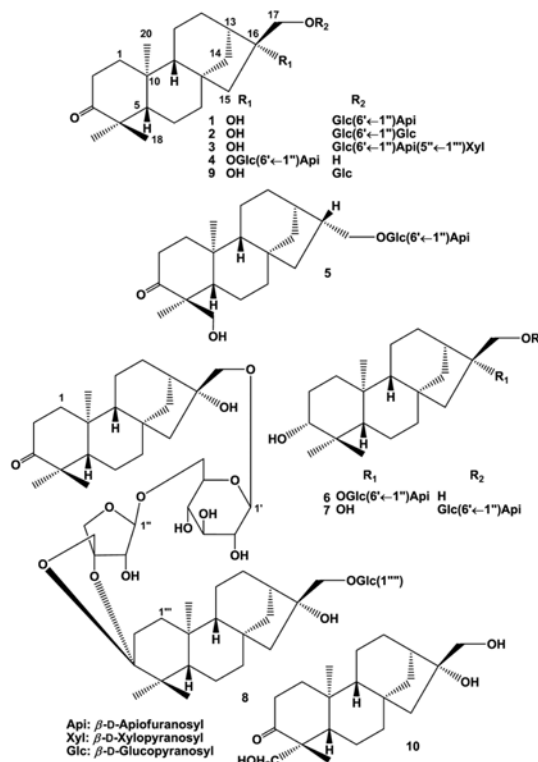


図 3 既に単離報告した化合物

今回更に詳細な成分検索を進めた結果、ebenamriosides A-D と命名した新規トリテルペンサポニン 4 種 (図 4 の 1-4) と、2 種のメガスティグマン (図 4 の 5,6) を単離、その構造を決定した。トリテルペンサポニン及びその加水分解物については A549 細胞におよび *Leishmania major* に対する生物活性も検討した。

C. 研究結果

Ebenamarioside A (1) は比旋光度 $[\alpha]_D^{25} +15.1$ を示す無晶系粉末として得られた。赤外線吸収スペクトルにおいて水酸基

(3439 m^{-1}) 及びカルボニル基 (1745 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 $\text{C}_{42}\text{H}_{68}\text{O}_{14}$ と決定された。

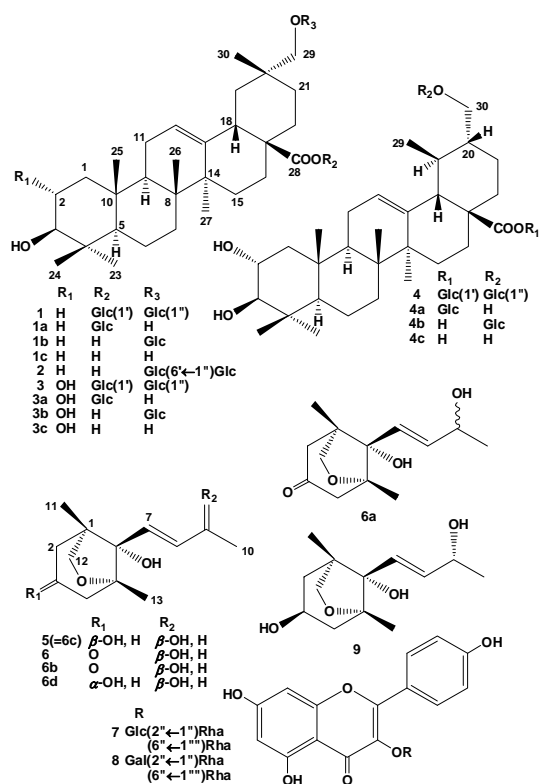


図4今回単離された化合物

その分子式は $\text{C}_{31}\text{H}_{50}\text{O}_{12}$ と決定された。 $^1\text{H-NMR}$ において6本のシングレットメチル基、オキシメチレン水素、オキシメチン水素、一個のオレフィン水素と2個のアノマー水素シグナルが観測された。HPLC 分析によってD-グルコースの存在が明らかとなったため、2分子のグルコースが含まれていることが証明された。 $^{13}\text{C-NMR}$ において12本のグルコース由来と思われるシグナルのほか、30本のシグナルが観測された。30本のシグナルは、6本のメチル基、11本のメチレン基が存在し、そのうち1本には水酸基が結合していた。さらに、4本のメチン基、6本の四級炭素、2本のオレフィン

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、ならびに質量分析から得られる不飽和数7を勘案すると、Ebenamarioside A (1)は一級水酸基を有するオレアノール酸誘導体であろうと推測された。

HMBC スペクトルにおいて (図5)、オキシメチレンのジェミナル水素は C-30 のメチル炭素、C-19 及び C-21 のメチレン炭素と更に C-20 の四級炭素と交差シグナル示した。また位相検波型の NOESY スペクトルにおいて、H-18 の水素と C-30 炭素上の水素 H₃-30 と顕著な相関が見られたことによりオキシメチレン炭素は C-29 であると決定した。さらに HMBC 相関が、H-3 と C-4、C-23、C-24に見られたことにより、オキシメチン水素は3位であると結論付けられた (図5)。

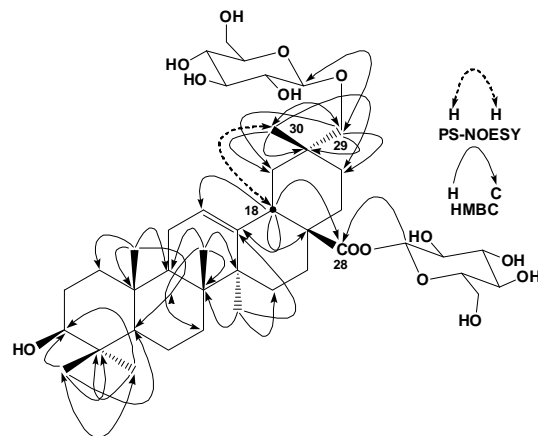


図5 Ebenamarioside A (1)の HMBC および PS-NOESY 相関

3位の水素の結合定数がアキシアルとエカトリアルであったため、3位の水酸基はエカトリアル配置であると決定した。糖の結合位置は同様に HMBC スペクトルにおいて、H-1'と C-28、H-1''と C-29 の相

関により、28位のカルボニル基と29位の水酸基であると決定され、それらの結合様式はアノマー水素の結合定数より β であった。よって **ebenamarioside A (1)** の構造は図4の **1** 示すものと決定された。粗グルコシダーゼに酵素加水分解で、**1a**、**1b** 並びにアグリコンである **1c** が得られた。部分加水分解物 **1a**、**1b** の構造は既知化合物とスペクトルの比較により決定された。アグリコン **1c** は既知で *mesembryanthenoidigenic acid* であった (図4)。粗グルコシダーゼは愛知県の酵素会社からの恵与であったが、グリコシド結合だけではなく、アルカリ加水分解の難しいとされる C-28 のグルコシルエステル体も容易に加水分解することが出来、この酵素を用いることで、オレアナン型トリテルペンで28位にエステル型糖鎖を有する、化合物の構造決定に大変有用であることが判明した。**Ebenamariosides B-D (2-4)** も同様な手法を用いて、その構造を決定した。

化合物 **5** は比旋光度 $[\alpha]_D +10.2$ を示す無晶系粉末として得られ、高分解能質量分析の結果、その分子式は $C_{13}H_{22}O_4$ 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1本のダブルットメチル基が観測された。更に、トランス二重結合に由来する2本のオレフィニック水素、二つのメチレンキに由来する4本の水素、酸素官能基を有する、メチレン基とメチン基の水素観測された。 ^{13}C -NMR においては13本のシグナルが観測され、それらは、3本のメチル基、3本のメチレン基、酸素官能基を有する2本のメチン基、一組の2結合に由来するシグナル及び酸素官能基を有する3級炭素と4級炭素に由来するシグナルで

あった。質量スペクトルより得られる情報の不飽和度3より2環性化合物と推測された。 $COSY$ スペクトル、ならびに $HMBC$ スペクトルの相関 H₂-11 と C-5 より化合物 **5** は 5,11-epoxy-3,6,9-trihydroxymegastigman-7-ene と推察された (図6)。

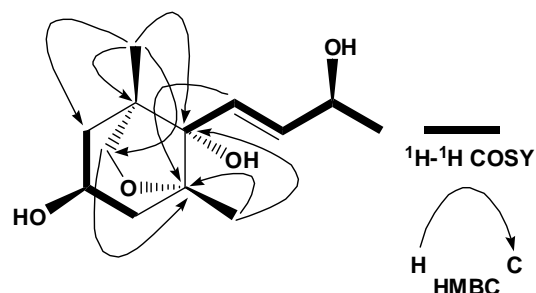


図6 化合物 **5** の $COSY$ 、 $HMBC$ 相関 PS - $NOESY$ スペクトルにおいて、H-7 と H-2ax、H₃-12、H₃-13 に相関が見られたことより、これらの置換基はすべて同じ面にあることが推察され、H-11b、H₂eq、H-3 と H-4eq は同じ面にあり、それらは側鎖とは反対の面にあることが明らかとなった (図7)。

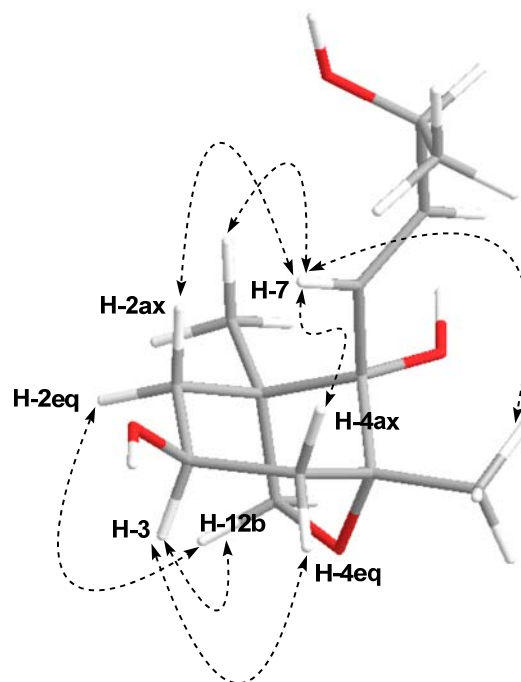


図7 化合物 **5** の PS - $NOESY$ 相関

本化合物と同一の平面構造を有す化合物が *Asclepias fruticosa* から単離されており、その絶対構造は Mosher 変法により 1*R*,3*S*,5*R*,6*S*,9*R* と決定されている[2]。そこで、化合物 5 にも Mosher 変法を適用して、全体構造の決定を試みた。その結果は 1*R*,3*S*,5*R*,6*S*,9*S* であり、9 位に絶対配置がことなる新規化合物であることが明らかとなった (図 8)。

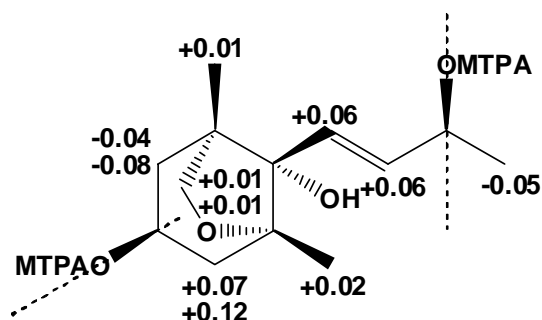


図 8 Mosher 変法の結果

化合物 6 は比旋光度 $[\alpha]_D -0.742$ を示す無晶系粉末として得られ、高分解能質量分析の結果、その分子式は $C_{13}H_{20}O_4$ と決定され、これは化合物 5 と比較して 2 マスユニット少なかった。NMR スペクトルから得られる情報を総合すると、化合物 5 の環上水酸基がケトン基に酸化された化合物であることが明らかとなり、本化合物を同じ平面構造を有する drummondol が単離されている[3]。しかしながら drummondol の環状部分と側鎖の絶対配置の決定には至っていない。一方、drummondol の 9-*O*- β -D-glucopyranoside が得られており、その環状部分の絶対構造は円偏光二色性スペクトルで、その側鎖の絶対構造は Mosher 変法で決定している[4]。化合物 6 の環状部分の絶対構造は円偏光二色性スペクトルの比較により、配糖体のアグリコンと同じとかが

えられ、側鎖部分は独立に決定する必要がある。そこで、化合物 6 を $NaBH_4$ で還元して、6a と 6b と同じ平面構造を有する化合物を得た (図 9)。

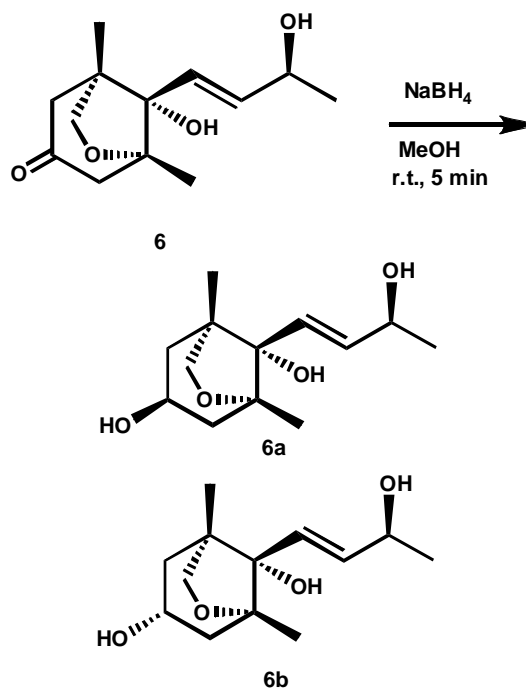


図 9 $NaBH_4$ による還元

立体障害の関係で 6b が主生成物であったが、6a は化合物 5 と同一で、それに Mosher 変法を適用すると、5 の MTPA エステルと同じ化合物を与えた。その結果、drummondol の配糖体として得られて化合物のアグリコンと一致したが、非糖体として新規化合物であった。

得られたトリテルペンの配糖体 1-4、およびそれらの部分加水分解物の A549 細胞に対する毒性を検討したが、一部化合物に弱い活性が見られた。

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を更なる検索を行っ

た。今回の探索研究では4種のトリテルペン配糖体と2種のメガスティグマンを単離したが、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。リュウキュウガキに魚毒活性があることが知られており、両親媒性である、サポニンが得られたことは、言い伝えと符合するものであった。

E. 研究発表

1. 論文発表

Kawakami, S., Miura, E., Nobe, A., Inagaki, M., Nishimura, M., Matsunami, K., Otsuka, H., Aramoto, M.: Ebenamariosides A-D: Triterpene glucosides and megastigmanes from the leaves of *Diospyros maritime*. *Chem. Pharm. Bull.*, **67**, 1337–1346 (2019).

2. 学会発表等

川上晋, 稲垣昌宣, 西村基弘, 松浪勝義, 大塚英昭 リュウキュウガキ葉部より得られた新規メガスティグマン2種およびトリテルペン配糖体の酵素加水分解誘導体
日本生薬学会第66回年会(東京) 令和元年09月23日(2019)

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).

[2] Abe, F., Yamauchi T.: 5,11-Epoxy-megastigmanes from the leaves of *Asclepias fruticosa*. *Chem. Pharm. Bull.*, **48**, 1908–1911 (2000).

[3] Powell R.G., Smith, Jr., C.R.: An investigation of the antitumor activity of *Sesbania drummondii*. *J. Nat. Prod.*, **44**, 86–90 (1981).

[4] Çalis, I., Kuruüzüm-Uz, A., Lorenzetto, P.A., Rüedi, P.: (6*S*)-Hydroxy-3-oxo- α -ionol glucosides from *Capparis spinosa* fruits. *Phytochemistry*, **59**, 451–457 (2002).

分担研究課題 グレーゾーンの植物体に関する研究
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

Dithiopropylcarbodenafil の LC-PDA-MS 分析について

研究要旨 強壯用健康食品への添加が危惧される ED 治療薬類縁化合物 dithiopropylcarbodenafil への対応に備え、同化合物の標準品を購入し、各種機器分析データ及び LC-PDA-MS 分析法をまとめた。

協力研究者

吉富太一 国立医薬品食品衛生研究所 生薬部
派遣研究員

A. 研究目的

近年、痩身もしくは強壯用を謳った健康食品に無承認無許可医薬品が混入され、このものが原因と思われる健康被害が発生している。ED (erectile dysfunction) 治療薬及びその類縁化合物 (Fig. 1, Table 1) はその代表例であり、この製品を摂取して、頭痛、嘔吐、動悸などの症状を訴える事例や重篤な場合、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」を順次改訂し、「医薬品の範囲に関する基準」を提示して監視業務を強化している。その結果、痩身用及び強壯用製品について、医薬品の混入はかなり少なくなっている。しかし、インターネットを通じ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化合物が検出されている。更に、最近では、健康食品だけでなく、正規品を装った偽造品も発見され、健康被害が発生している。

2017 年から 2018 年までに、海外における ED 治療薬の新規類縁化合物は、11 種類報告されており (Table 1)、いずれも強壯用健康食品中から発見された。過去に、海外での報告から数年後、日本国内の市場品から検出される例も認められており、今後も監視業務を継続する必要があると考えられる。

本研究では、海外において新規に流通事例が報告された化合物群を含有する健康食品が流通した場合に備え、それらの内、dithiopropylcarbodenafil (1) の標準品を購入し、各種機器分析データと LC-PDA-MS 分析法をまとめることを目的とした。

B. 研究方法

1. 実験材料

Dithiopropylcarbodenafil (1) の標準品は、TLC Pharmaceutical Standards 社より購入した。日本国内に流通する ED 治療薬及びその類縁化合物を含有する健康食品は、当研究部の試験業務により、当該化合物を含有することが既に確認されている 2 製品を用いた (Table 2)。

2. 実験方法

2-1. 試料調製

1 の標準品 1 mg を量り取り、メタノール/アセトニトリル (1/1) を 2 mL 加え、超音波照射して溶解したものを標準溶液とした。

ED 治療薬及びその類縁化合物を含有する健康食品 2 製品 (試料 A, B) について、それぞれ 100 mg ずつ量り取り、1%ギ酸水溶液/アセトニトリル (1/4) を 1 mL 加え、10 分間振とう抽出した。3000 g にて遠心分離を 5 分間行い、上清を回収した。これらの溶液をアセトニトリルで 20 倍希釈し試料溶液 A₁, B₁ とした (Table 2)。それぞれの試料溶液 180 µL に対し、標準溶液を 20 µL 添加したものを分析試料溶液 A₂, B₂ とした。

2-2. LC-PDA-MS 分析

厚生労働省の通知¹⁾を参考に以下の条件にて行った。

LC 条件

装置: LC-20AD, CTO-20A, DGU-20A₃, SIL-20AC, SPD-M20A (島津製作所); カラム: Inertsil-ODS 3 (2.1×150 mm, 5 µm; GL Sciences), 移動相 A 液: アセトニトリル/5 mM ギ酸アンモニウム緩衝液 (pH 3.5), 移動相 B 液: アセトニトリル, グラジエント (A 液/B 液): 100/0 (0 min) - 100/0 (3 min) - 70/30 (13 min) - 70/30 (30 min) - 0/100 (30.01 min) - 0/100 (37 min) - 100/0 (37.01 min) - 100/0 (45 min), 流速: 0.3 mL/min, カラム恒温槽温度: 40°C, 注入量: 1 µL, 検出器: ダイオードアレイ検出器 (モニター波長 248 nm)。

MS 条件

装置: LCMS-2020 (島津製作所), イオン化法: ESI ポジティブモード, drying gas: 10 L/hr, nebulize gas: 1.5 L/hr, DL 温度: 250°C, ヒートブロック温度: 200°C, 質量電荷比範囲: 100-800. In-source CID 条件: DL 電圧 40 V, Qarray DC 電圧 120 V。

C. 研究結果

上記の LC 条件にて、標準溶液を分析した。その結果、**1** は 20 分付近に溶出し、UV スペクトルは 248, 281, 355 nm に吸収極大を持つことから、論文による報告と類似していた²⁾。また、MS スペクトルも **1** にプロトンが付加した m/z 499.2 の疑似分子イオンピークが確認された (Fig. 2)。

続いて、本分析法の有用性を確認するために、ED 治療薬及びその類縁化合物を含有する健康食品から調製した試料溶液 A₁, B₁ それぞれに、標準溶液を一定量添加した試料溶液 A₂, B₂ を調製し、分析を行った。その結果、**1** は、試料 A, B に含まれる ED 治療薬及びその誘導体といずれも良好な分離を示した (Fig. 3)。

次に、in-source collision-induced dissociation (以下、IS-CID) 法によるイオン化を利用した MS による構造情報の確認を検討した。通常、MS による構造情報の確認は、MS/MS 装置を用いて行われるが、シングル四重極型の MS 装置でも、レンズ系電圧を高く設定することで、フラグメント情報を得ることが出来、構造解析に利用可能であることが報告されている³⁻⁵⁾。本研究では、DL 電圧を 40 V, Qarray DC 電圧を 130 V に設定し、MS 測定を行った。その結果、sildenafil (**2**) は、ピペラジン環の結合した硫酸基

部分, ベンゼン環に直結したエトキシ基部分の順に開裂が起こり, それぞれ m/z 311, 283 のフラグメントイオンが確認された (Fig. 4). なお, このフラグメントパターンは, sildenafil (2)の類縁化合物である hydroxyhomosildenafil (5)でも同様であった (Fig. 5).

一方, tadalafil (3)は, メチレンジオキシベンジル基部分を繋ぐ炭素部分で開裂し, m/z 268, 135 のフラグメントイオンが確認され, さらに m/z 262 も確認された (Fig. 6).

次に, dithiopropylcarbodenafil (1)はピペラジン環の結合した N-C 間, ベンゼン環に直結したエトキシ基部分の順に開裂が起こり, m/z 371, 343 のフラグメントイオンが確認された (Fig. 7).

D. 考察

Table 1 に ED 治療薬とその類縁化合物を示した. この内, No. 4-14 は, 2017 年から 2018 年の間に強壯用健康食品から発見, 報告された新規化合物である. 我々は, このリストから 1 の標準品を購入し, 厚生労働省通知の条件により分析を行った. その結果, 1 は十分に担体へ保持され, 他の成分との分離も良好であった (Figs. 2, 3). しかしながら, これまで報告された強壯用製品における類縁化合物は, その構造が非常に類似しており, 質量数が同じものも存在する (Table 1). 近年, 質量分析計の発展により, 精密質量から分離することも可能であるが, 全く同一の組成式や異性体の場合, カラム分離することが必須となる. 従って, 今後, 1 と同一の質量を有する 3,5-dimethylpiperazinyl dithio-desmethylcarbodenafil の標準品を入手し, これら

を同時に分析することで分離が行われるか確認する必要がある.

また, 今回, 我々は IS-CID 法により分析を行い, ED 治療薬とその類縁化合物の構造情報が得られることを確認した. フラグメントを起こすイオンを選択できないデメリットはあるものの, 比較的安価なシングル型四重極質量分析計でもフラグメントイオンを検出できるため, 構造推定などに有効である. 今回, 測定した全ての化合物において, IS-CID によりフラグメントイオンが発生し, そのイオンは, 過去にタンデム型質量分析計で MS/MS 測定された結果と一致した^{2),6)-8)}. Waters 社は MS/MS を用いた健康食品中の ED 治療薬のスクリーニングアプリケーションを公表しており, sildenafil や vardenafil 誘導体に共通するフラグメントイオンを用いて, これら誘導体の迅速な検出法を報告している⁹⁾. 従って, 今回, 我々が検討した IS-CID 法によるフラグメントイオンを指標とすれば, シングル型四重極質量分析計でも新たな ED 治療薬類縁化合物の簡易的なスクリーニングが可能であると思われる. この点については, 次年度以降, さらに検討を行う予定である.

E. 結論

強壯用製品への添加が危惧される ED 治療薬類縁化合物の内, dithiopropylcarbodenafil (1)への対応に備え, 同化合物の標準品を購入し, 各種機器分析データ及びその分析法をまとめた. 更に IS-CID 法は, ED 治療薬とその類縁化合物における構造推定やスクリーニングにも有効であると考えられた.

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

参考文献

- 1) 厚生労働省医薬局監視指導・麻薬対策課長通知. ウデナフィルの分析方法について. 平成 19 年 8 月 22 日, 薬食監麻発第 0822010 号.
- 2) Yun J, Shin KJ, Choi J, Kwon K, Jo CH. *J. Chromatogra B.*, 2018, **1072**, 273-281.
- 3) 島津アプリケーションニュース, No. C71, This document is available in the URL (<https://www.an.shimadzu.co.jp/apl/an/c/c071.pdf>).
- 4) Parcher JF, Wang M, Chittiboyina AG, Khan IA. *Drug Test Anal.*, 2018, **10**, 28-36.
- 5) Meiyun S, Hui J, Lei Y, Yajun L, Mengyao X. *J. Chromatogra B.*, 2019, **1125**, 121716-121723.
- 6) Kwang-Youl K, Moonsuk N, Hyun-Jung K, Kwang-Hyeon K, Seung-Hyun K, Sang-Il Kim, Cheol-Woo K, Sang-Heon C. *Transl Clin Pharmacol.*, 2017, **25(1)**, 21-27.
- 7) Kern SE, Lorenz LM, Lanzarotta A, Nickum EA, Litzau JJ. *J Pharm Biomed Anal*, 2015, **103**, 99-103.
- 8) Elif Ö E, Belma Ö, Sezgin B. *Measurement*, 2018, **124**, 64-71.
- 9) Salman A, Nayan S M, Michelle W. UPLC/MS/MS for the screening, confirmation, and quantification of drugs illegally added to herbal/dietary supplements for the enhancement of male sexual performance, application note from Waters. Co. Ltd., This document is available in the URL (<http://www.waters.com/webassets/cms/libray/docs/720004511en.pdf>).

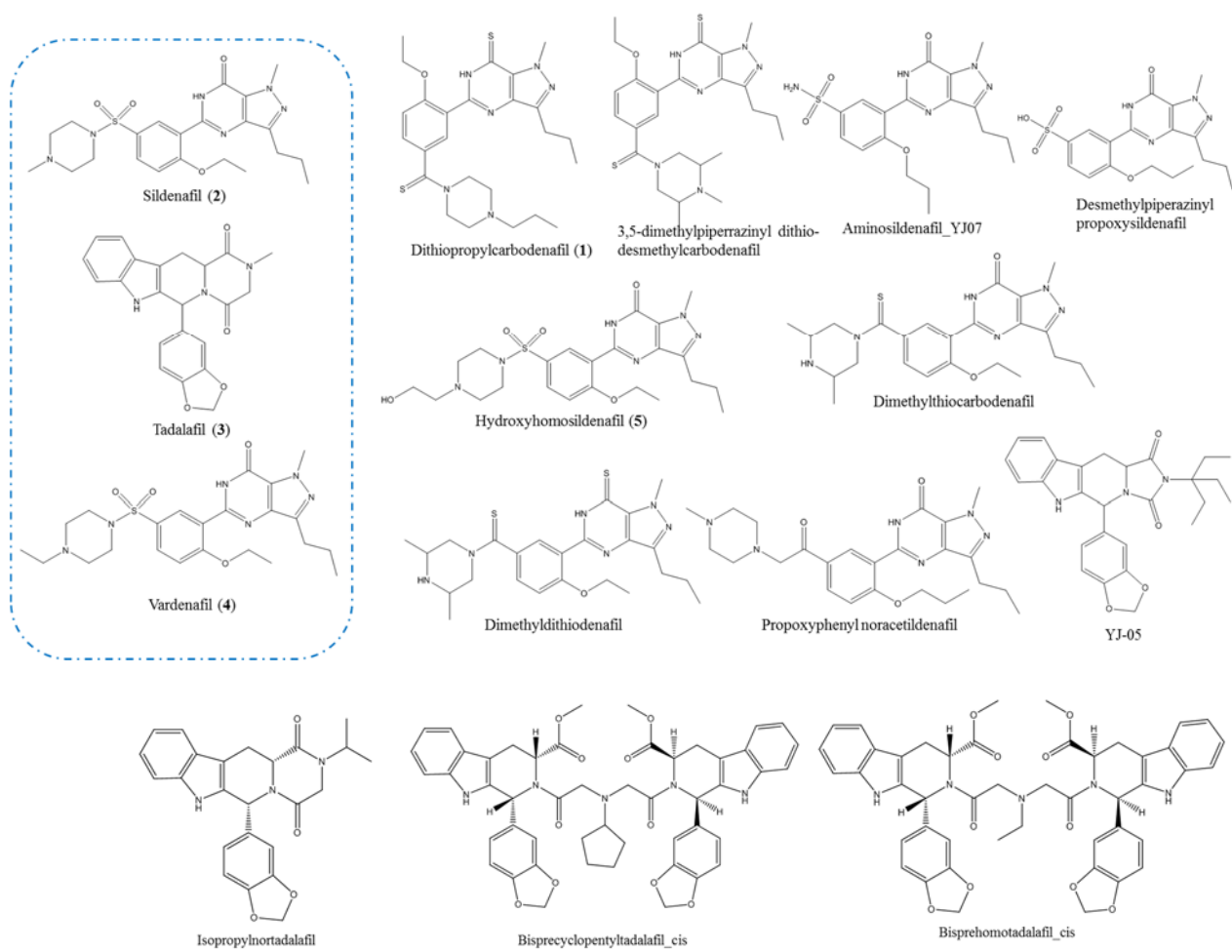


Fig. 1 Structures of ED therapeutic agents 2-4 (inside the blue dashed line) and their analogues.

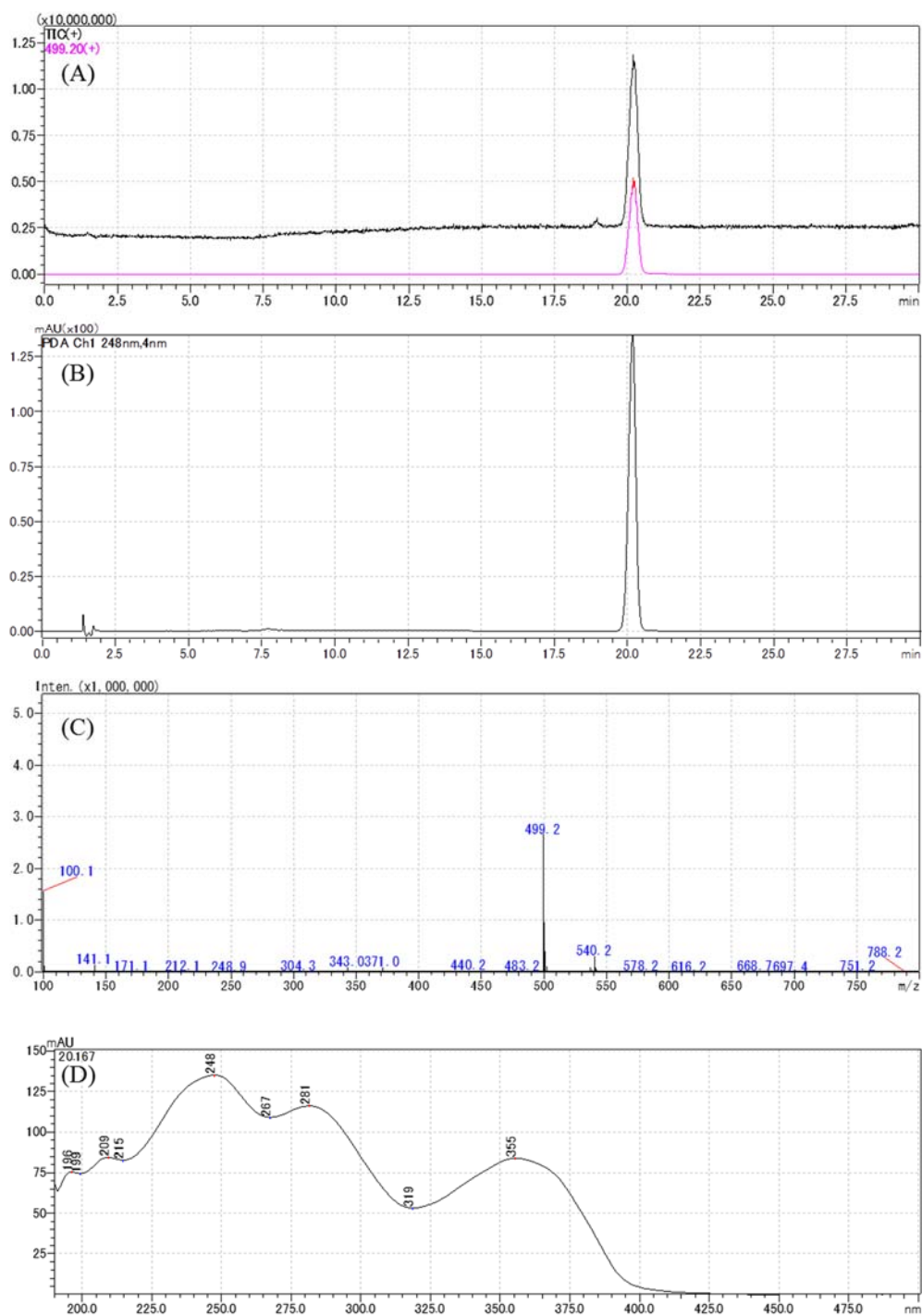


Fig. 2 Chromatograms and spectroscopic data of dithiopropylcarbodenafil (**1**). (A) TIC and mass chromatogram at m/z 499.2, (B) UV chromatogram at 248 nm, (C) MS spectrum of **1**, (D) UV spectrum of **1**.

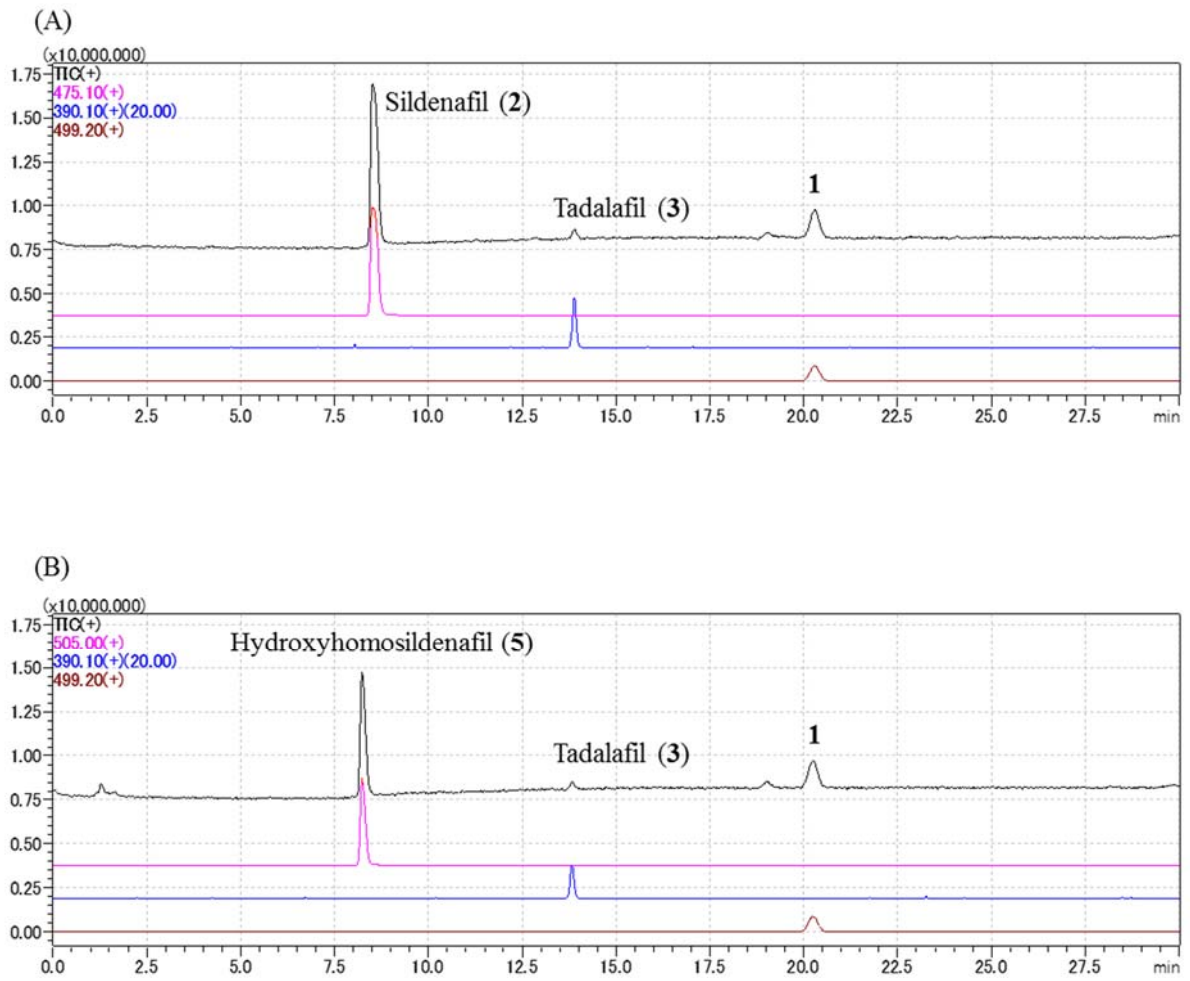


Fig. 3 TIC and mass Chromatograms of food supplements for tonicity spiked with authentic dithiopropylcarbodenafil (1). (A) 陰莖增大丸, (B) 三便宝.

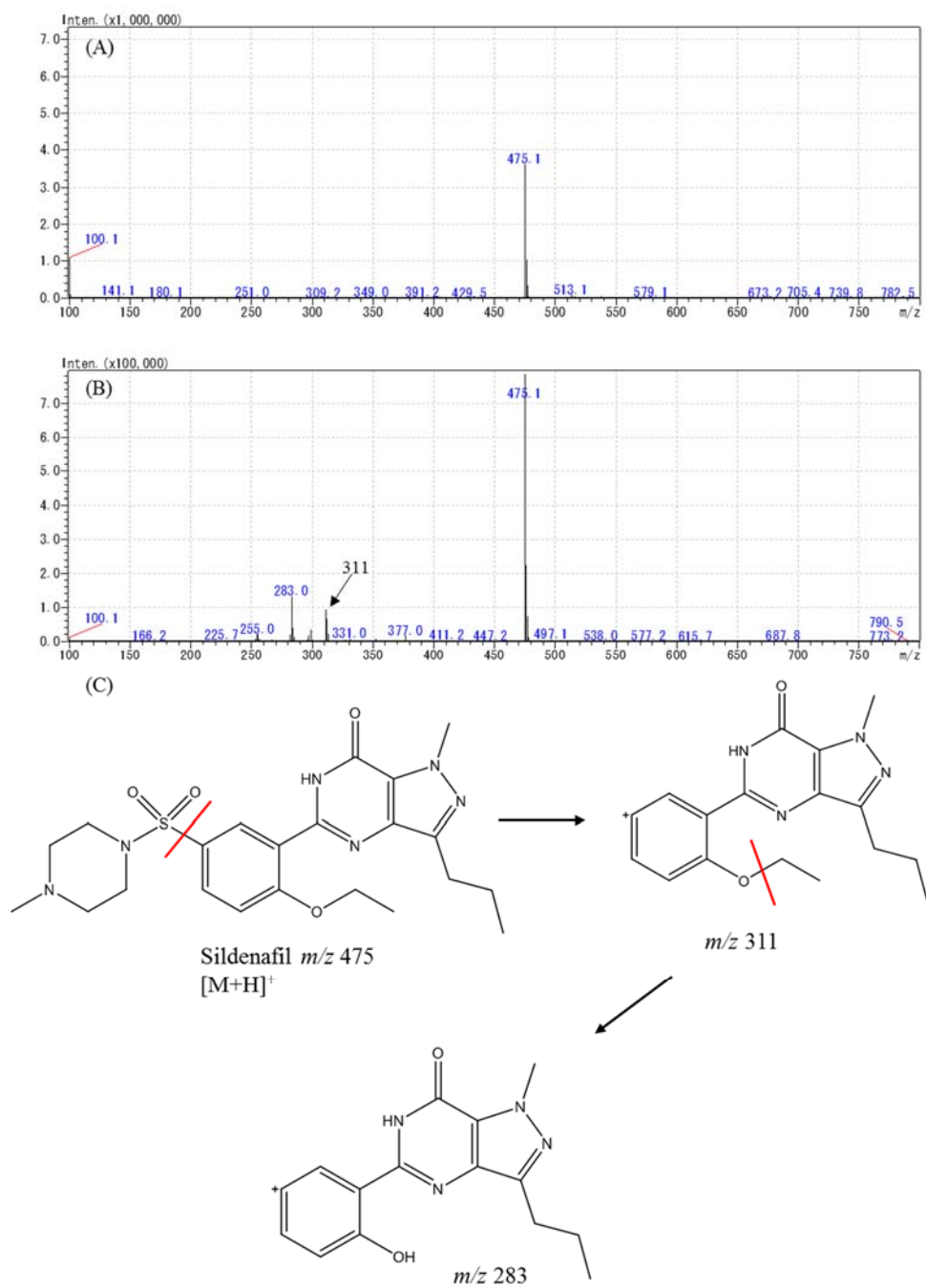


Fig. 4 Mass spectra obtained for sildenafil (**2**). (A) scan mode, (B) in-source collision-induced dissociation, (C) proposed fragmentations of sildenafil (**2**).

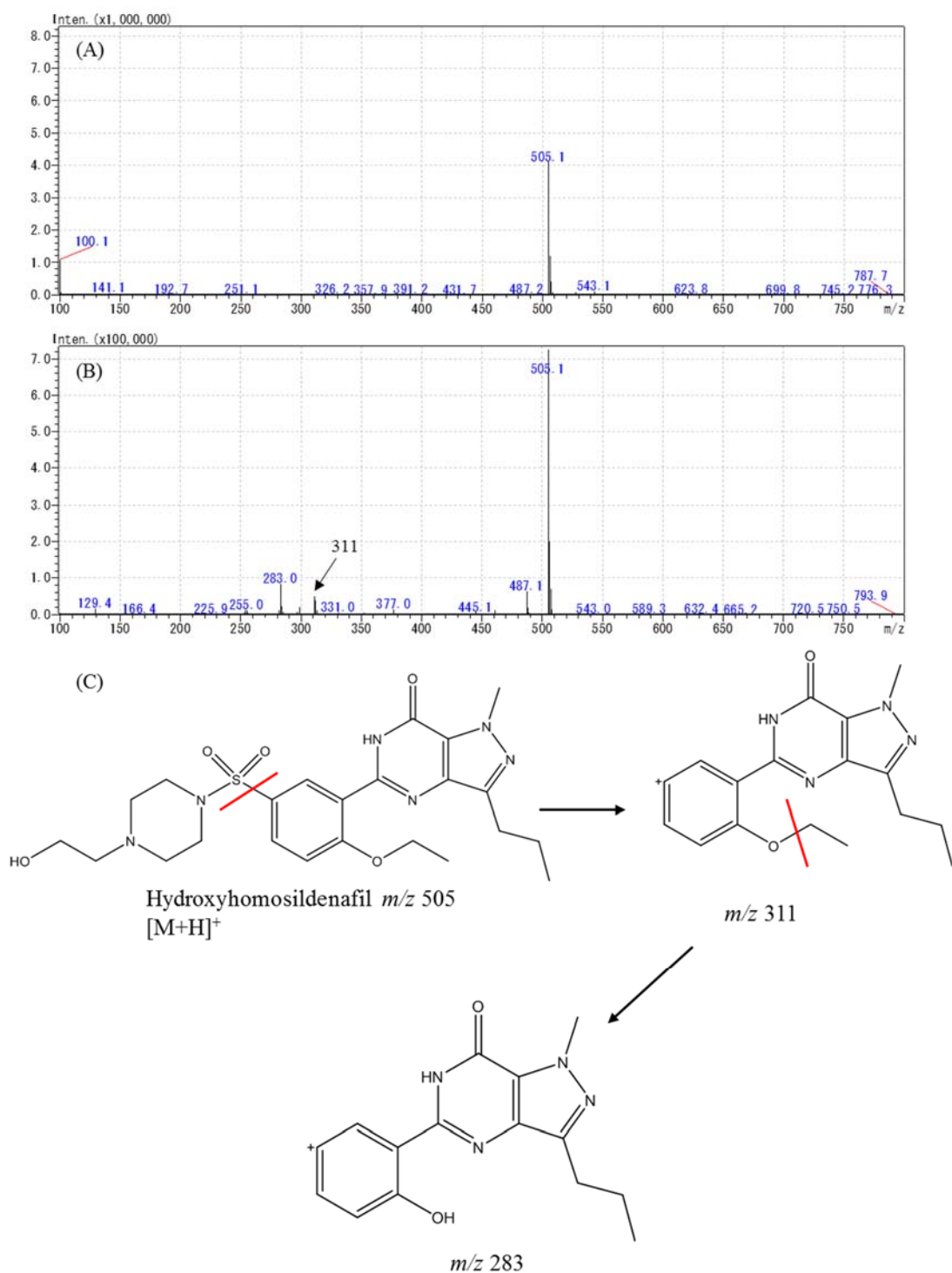


Fig. 5 Mass spectra obtained for hydroxyhomosildenafil (**5**). (A) scan mode, (B) in-source collision-induced dissociation, (C) proposed fragmentations of hydroxyhomosildenafil (**5**).

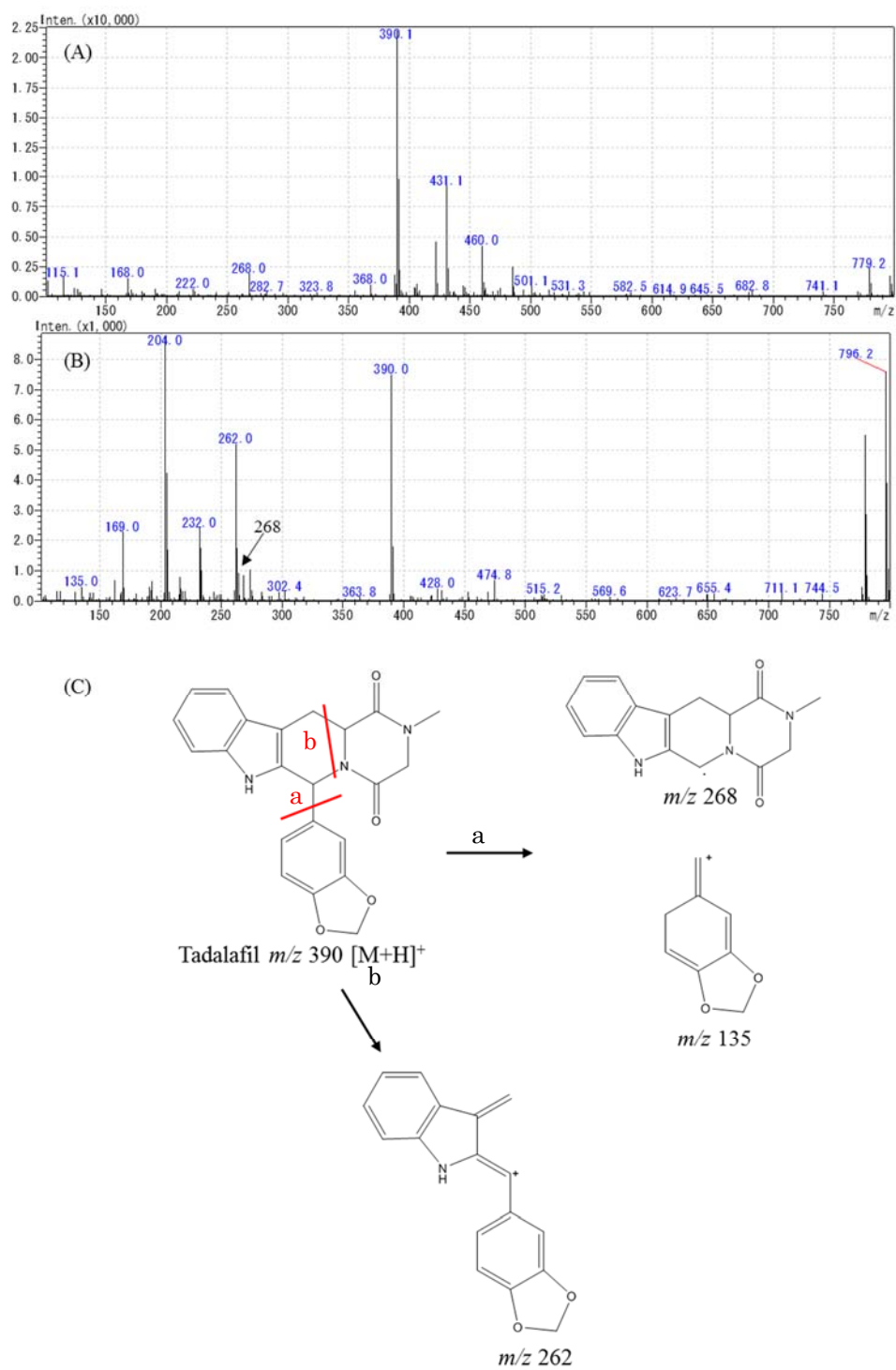


Fig. 6 Mass spectra obtained for tadalafil (**3**). (A) scan mode, (B) in-source collision-induced dissociation, (C) proposed fragmentations of tadalafil (**3**).

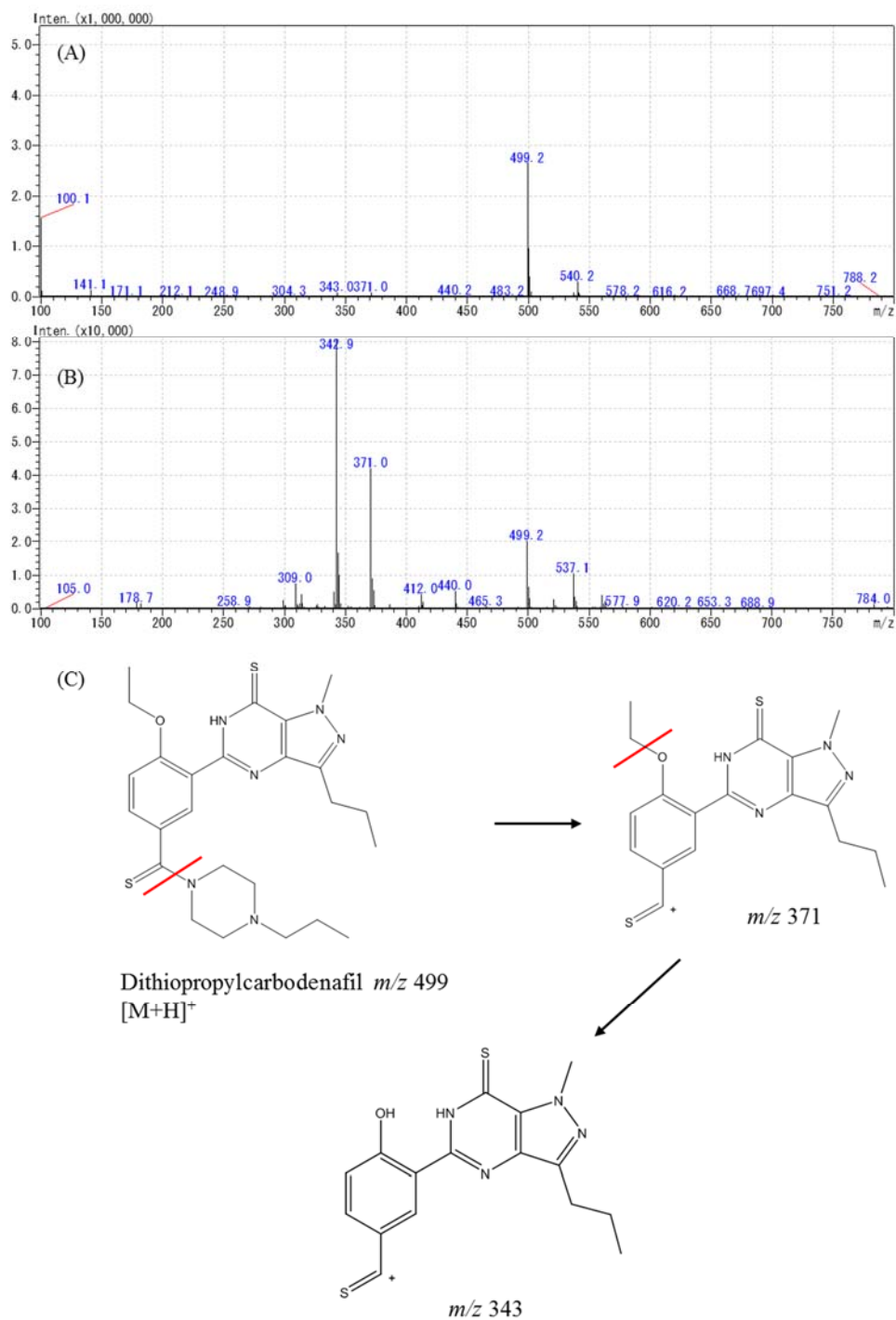


Fig. 7 Mass spectra obtained for dithiopropylcarbodenafil (**1**). (A) scan mode, (B) in-source collision-induced dissociation, (C) proposed fragmentations of dithiopropylcarbodenafil (**1**).

Table 1 The list of ED therapeutic agents and their derivatives. No. 4-14 were newly reported as ED treatment drug analogue in 2017-2018.

No.	Compound name	Compound type	Exact mass	Cas.no	Commercially available
1	sildenafil (2)	sildenafil	474.58	171599-83-0	○
2	tadalafil (3)	tadalafil	389.40	171596-29-5	○
3	vardeafil (4)	vardeafil	488.60	224785-90-4	○
4	dithiopropylcarbodenafil (1)	sildenafil	498.22	2196244-90-1	○
5	aminosildenafil (YJ-07)	sildenafil	405.15	31949-68-4	○
6	3,5-dimethylpiperazinyl dithio-desmethylcarbodenafil	sildenafil	498.22	2086709-28-4	○
7	dimethyldithiodenafil	sildenafil	484.21	2146091-79-2	○
8	dimethylthiocarbodenafil	sildenafil	468.23	2146091-30-5	-
9	propoxyphenyl noracetildenafil	sildenafil	466.27	147676-64-0	-
10	desmethylpiperazinyl propoxysildenafil	sildenafil	406.13	-	○
11	YJ-05	sildenafil	459.21	-	○
12	isopropylnotadalafil	tadalafil	417.17	171596-30-8	○
13	Bisprehomotadalafil (isomer)	tadalafil	825.30	1803592-02-0	○
	Bisprehomotadalafil (isomer)			2170575-39-8	○
14	Bisprecyclopentyltadalafil	tadalafil	865.33	-	-
15	hydroxyhomosildenafil (5)	sildenafil	504.60	139755-85-4	○
16	homosildenafil	sildenafil	488.60	642928-07-2	○
17	hongdenafil	sildenafil	466.58	831217-01-7	○
18	udenafil	sildenafil	516.66	268203-93-6	○
19	aminotadalafil	tadalafil	390.39	385769-84-6	○
20	pseudovardenafil	vardeafil	459.56	224788-34-5	○
21	hydroxyhongdenafil	sildenafil	482.58	147676-56-0	○
22	xanthoanthrafil	others	389.40	1020251-53-9	○
23	norneosildenafil	sildenafil	459.56	371959-09-0	○
24	nitrodenafil	sildenafil	357.36	147676-99-1	○
25	thiodenafil	sildenafil	490.64	479073-79-5	○
26	thioquinapiperfil	others	448.58	220060-39-9	○
27	homothiodenafil	sildenafil	504.67	479073-80-8	○
28	norhongdenafil	sildenafil	452.55	949091-38-7	○
29	acetyl acid	sildenafil	356.38	147676-78-6	○
30	imidazosagatriazinone	sildenafil	312.37	139756-21-1	○
31	mutaprodenafil	sildenafil	629.75	1387577-30-1	○

Table 2 The list of health supplement including therapeutic agents for ED and their derivatives.

検体名	品名	含有成分
試料A	陰莖増大丸	sildenafil, tadalafil
試料B	三便宝	hydroxyhomosildenafil, tadalafil

厚生労働科学研究費補助金(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 グレーズーンの植物体に関する研究及び食薬区分の量的規制に関する研究

研究分担者 辻本 恭 東京農工大学工学部特任助教

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 病理部長

LC-MS を用いた *Cassia* 属ハネセンナおよびセンナの分析に関する研究 (2)

ハネセンナはキャンドルブッシュ、ゴールデンキャンドル等の名称で、瘦身、便秘の解消などの目的で健康食品として広く使用されている。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リスト」(専ら医薬品リスト)に記載されているが、茎は「医薬品として判断しない成分本質リスト」(非医薬品リスト)に記載されている。しかしながら、原材料にセンナ茎と表示されてい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。そこで、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った。これまでに、分離条件の検討を行い、**Sennoside A** 及び **B** を単独のピークとして検出する条件を見出している。また昨年度には、この分離条件を用いて、市販製品中の **Sennoside**(**Sennoside A** 及び **B** の合計)の定量分析を行った。

今回、市販の日局センナおよびハネセンナ葉を検体として、両者の識別に適した化学成分の探索を目的として LC-MS データによる多変量解析を行った。判別分析の結果、センナの指標成分として **Sennoside A、B、C** および **D、Tinnevellin glucoside、Isorhamnetin 3-O-gentiobioside、Vicenin-II** の 7 化合物、ハネセンナの指標成分として **Kaempferol、Kaempferol diglucoside** の 2 化合物を見出した。

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

三宅克典:東京薬科大学 薬学部 薬用植物園
助教

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

ハネセンナは、「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)に掲載されており、キャンドルブッシュ、ゴールドデンキャンドル等の名称で、瘦身、便秘の解消などの目的で、健康食品として広く流通している。

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る。センナは、小葉、葉軸、葉柄、果実が、「専ら医薬品として使用される成分本質リスト」(専ら医薬品リスト)に掲載されており、茎は非医薬品リストに掲載されているため、茎のみが非医薬品として扱うことができる。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 [1]。

ハネセンナにおいても Sennoside 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]。そこで、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 が良好に分離する条件を設定することが可能になった [3]。また昨年度には、この分離条件を用いて、市販製品中の Sennoside の定量分析を行った [4]。

今回、日局センナとハネセンナをサンプルとして、その両者を化学的に識別する成分の探索を LC-MS データの多変量解析によって行った。

B. 研究方法

【実験材料】

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)および 2017 年 10 月に東京薬科大学薬用植物園より供与された乾燥葉を使用した (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を使用した (Table 1)。

【試料及び調製法】

市販の日局センナ(5 種)、ハネセンナ葉(3 種)について分析を行った。各検体をミキサーミル MM400 (Verder Scientific 社製)にて粉碎した(20 Hz、30 sec)。得られた粉末試料 100 mg を秤量し、70% MeOH 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 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 溶液として測定に供した。

【試薬】

Sennoside A (1)、B (2)は和光純薬工業より購入した。Sennoside C (3)、Sennoside D (4)、Tinnevellin glucoside (6)は Ark Pharm より購入した。Isorhamnetin 3-O-gentiobioside (5)は AK Scientific より購入し、Vicenin-II (7)は Phytolab GmbH & Co.KG より購入した。Kaempferol (9)は t 東京化成より購入した。

【分析条件】

[高分解能 LC-MS] 装置: UltiMate 3000 RS LC system 及び Q Exactive Quadrupole および 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)

グラジエント条件 移動相: A: 0.1%ギ酸水溶液, B: 0.1%ギ酸-メタノール

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

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 及び ESI Negative Ion Calibration Solution (何れも Pierce 社製)を使用した。

【判別分析】

測定データをメタボローム解析ソフトウェア Progenesis QI ver. 2.0 (Waters) で処理し、ピークの検出 [ピーク強度、保持時間 (RT)、質量数 (m/z)]、アライメントを行い、EzInfo (Waters) でデータマトリクスの作成を行った。このデータマトリクスを SIMCA Ver. 14 (Umetrics) を用いて判別分析を行った。

C. 研究結果

1. センナ・ハネセンナの LC-MS クロマトグラム

市販の日局センナ 5 種、種子島産および東京産ハネセンナ 3 種を切断、粉碎し得られた粉末の 70%メタノール溶液を $n = 3$ で LC-MS 分析を行った。まず、Sennoside A (1)、B (2)、C (3) および D (4) の標準品を測定し、それぞれのピークが良好に分離していることを確認した (Fig. 1)。次に、日局センナ 5 検体の LC-ESI(+)-MS クロマトグラムを Fig. 2 に示した。TIC からは Sennoside D (4)、Isorhamnetin 3-*O*-gentiobioside (IR-Gtb, 5)、Tinnevellin glucoside (Tiv-Glc, 6) を同定した。さらに、Sennoside A (1)、B (2) のナトリウム付加物 ($m/z = 885$)、Sennoside C (3)、D (4) のナトリウム付加物 ($m/z = 871$) を確認することにより、すべての検体に Sennoside A~D を含むセンナグルコシド化合物が含有されていることを確認した (Fig. 3、4)。日局センナ 5 検体の LC-ESI(-)-MS についても同様の解析を行い、すべての検体に Sennoside A~D を含むセンナグルコシド化合物が含有されていることを確認した (Fig. 5)。同時に、Isorhamnetin 3-*O*-gentiobioside (5)、Tinnevellin glucoside (6) および Vicenin II (7) が同

定され、さらに推定成分として Cassiaphenone B-2-glucoside (8) も検出された。

次に、ハネセンナ 3 検体の LC-ESI(+)-MS クロマトグラムを Fig. 6 に示した。ここからは、センナ同様 Cassiaphenone B 2-glucoside (8) は確認されたが、Sennoside 類のピークは明確に見られなかった。このクロマトグラムについて、 $m/z = 885$ (Sennoside A、B のナトリウム付加物) についてマスキングクロマトグラムを表示したところ (Fig. 7)、すべての検体に Sennoside A、B が含有されていることを確認した。同様に、 $m/z = 871$ (Sennoside C、D のナトリウム付加物) についてマスキングクロマトグラムを表示したところ (Fig. 8)、すべての検体に Sennoside C、D が含有されていることを確認した。LC-ESI(-)-MS クロマトグラムについても同様の解析を行い、すべての検体に Sennoside A~D を含むセンナグルコシド化合物及び Cassiaphenone B 2-glucoside (8) が含有されていることをさらに確認した (Fig. 9、10、11)。

2. センナ・ハネセンナの判別分析 (LC-ESI(+)-MS、LC-ESI(-)-MS)

得られた LCMS データについてセンナ・ハネセンナのグループで判別分析 (OPLS-DA、Scaling: palato) を行った。その結果、LC-ESI(+)-MS のスコアプロット上でいずれもセンナ、ハネセンナの 2 つのグループに分かれる事が確認できた (Fig. 12)。ハネセンナのグループにおいては、種子島産のサンプルと東京産のグループが分離されていた。これは、産地の差異が反映されている可能性が見られるため、さらにサンプル数を増やして検討を行う必要があると考えられる。

LC-ESI(+)-MS の S-Plot (Fig. 13) より、センナの指標成分として Sennoside C (3)、Isorhamnetin 3-*O*-gentiobioside (5)、Tinnevellin glucoside (6) および Vicenin-II (7) が見出された (Fig. 14)。ハネセンナの指標成分としては、Kaempferol (9) が見出された (Fig. 15)。さらに、その配糖体 Kaempferol diglucoside (10) が推定された。

一方、LC-ESI(-)-MS の OPLS-DA スコアプロット上でもセンナ、ハネセンナの2つのグループに分かれる事が確認できた(Fig. 16)。ここでも、ハネセンナのグループにおいては、種子島産のサンプルと東京産のグループが分離されていた。LC-ESI(-)-MS の S-Plot (Fig. 17)からは、さらにセンナの判別に Sennoside A (1)、B (2)、C (3)、Isorhamnetin 3-O-gentiobioside (5)、Tinnevellin glucoside (6) および Vicenin-II (7) が寄与しているものと考えられた (Fig. 18)。ハネセンナの判別には、Kaempferol diglucoside (10) が寄与しているものと考えられたが、その構造については今後の課題である (Fig. 19)。

D. 考察

日局センナ、ハネセンナ葉サンプル抽出物の LC-MS クロマトグラム (TIC) においては Sennoside 類の検出が困難であった。当該化合物の分子量に由来する付加物イオンのマスクロマトグラムにより Sennoside 類の検出を行うことが可能であったが、イオン化条件の設定などの検討の必要性が考えられた。ハネセンナのマスクロマトグラムからも、Sennoside 類を確認する事が可能であったが、種子島産ハネセンナと東京産ハネセンナに含有成分の差異が見られた。東京産ハネセンナには Sennoside C、D のような還元化合物が多く含まれていた。これが地域差によるものか他の要因に由来するものなのかは現在不明であるので、さらにサンプルを増やし検討を重ねる必要があるものと考えられる。

得られた LC-MS データを用いた OPLS-DA から、Sennoside A (1)、Sennoside B (2)、Sennoside C (3)、Sennoside D (4)、Isorhamnetin 3-O-gentiobioside (5)、Tinnevellin glucoside (6)、Vicenin-II (7) の 7 化合物がセンナの寄与成分であることが明らかになった (Fig. 20)。一方ハネセンナのグループには Kamepferol (9) および Kamepferol 配糖体 (10)

の寄与が考えられた (Fig. 21)。Vicenin-II (7) はセンナ・ハネセンナ間においてはセンナのクロマトグラムにのみ見られるので、両者の判別に有効な成分となる可能性が考えられた。なお、今回同定もしくは推定された成分 (1~10) の ESI(-)-MS スペクトルおよび UV スペクトルを Fig. 22-1~22-3 に示した。

E. 結論

日局センナとハネセンナ葉を試料として LCMS データを用いた判別分析を行い、寄与成分として 9 種の化合物を同定した。センナについて 7 種、ハネセンナについて 2 種の化合物が寄与成分として見出されたが、その中でも Vicenin-II がセンナ・ハネセンナ間においてセンナ特有の指標成分となる可能性が考えられた。

F. 研究発表

1. 学会発表

1) 辻本 恭、内山奈穂子、丸山卓郎、徳本廣子、安食菜穂子、林 茂樹、三宅克典、川原信夫、袴塚高志

高分解能 LC-MS を用いた Cassia 属ハネセンナ及びセンナの分析に関する研究
日本生薬学会 第 65 回年会 (2018 年 9 月、広島)

2) 辻本 恭、徳本廣子、細江潤子、丸山卓郎、川原信夫、林 茂樹、安食菜穂子、小関良宏、袴塚高志、内山奈穂子

センナ及びハネセンナ含有健康食品に関する Sennoside の定量分析

日本薬学会 第 140 年会 (2020 年 3 月、京都)

2. 誌上発表

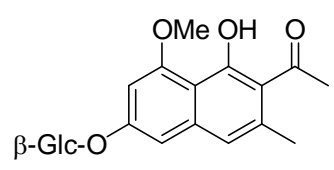
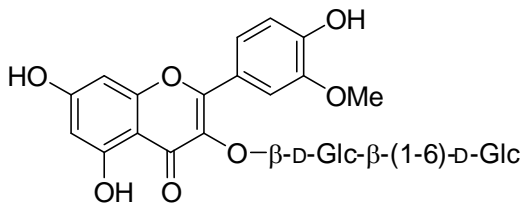
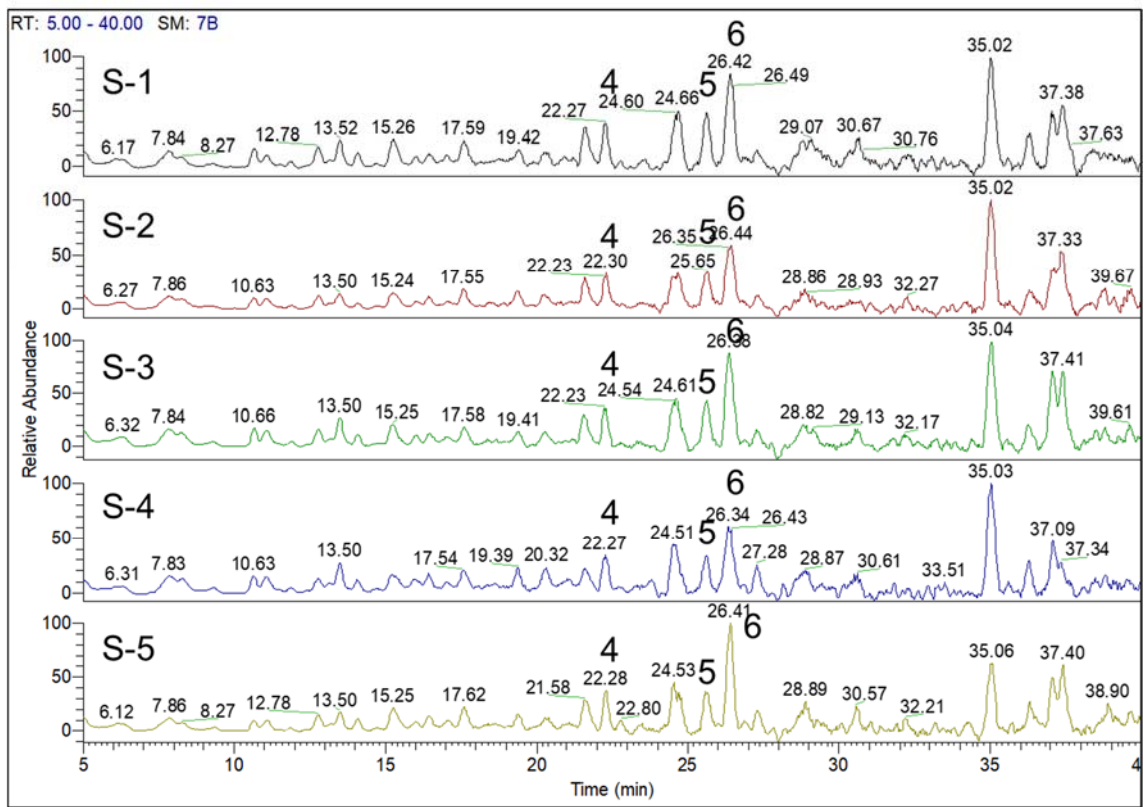
該当無し

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 (accessed: November 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 (accessed: November 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] 内山奈穂子ら, 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. 厚生労働行政推進調査事業費補助金 医薬品・医療機器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(H30-医薬-指定-005)研究代表者 袴塚 高志, 2019 年 3 月, pp. 61-74.



Isorhamnetin-3-O-gentiobioside (5)

Tinnevellin Glucoside (6)

Fig. 2. 日局センナの LC-ESI(+)-MS クロマトグラム (TIC)

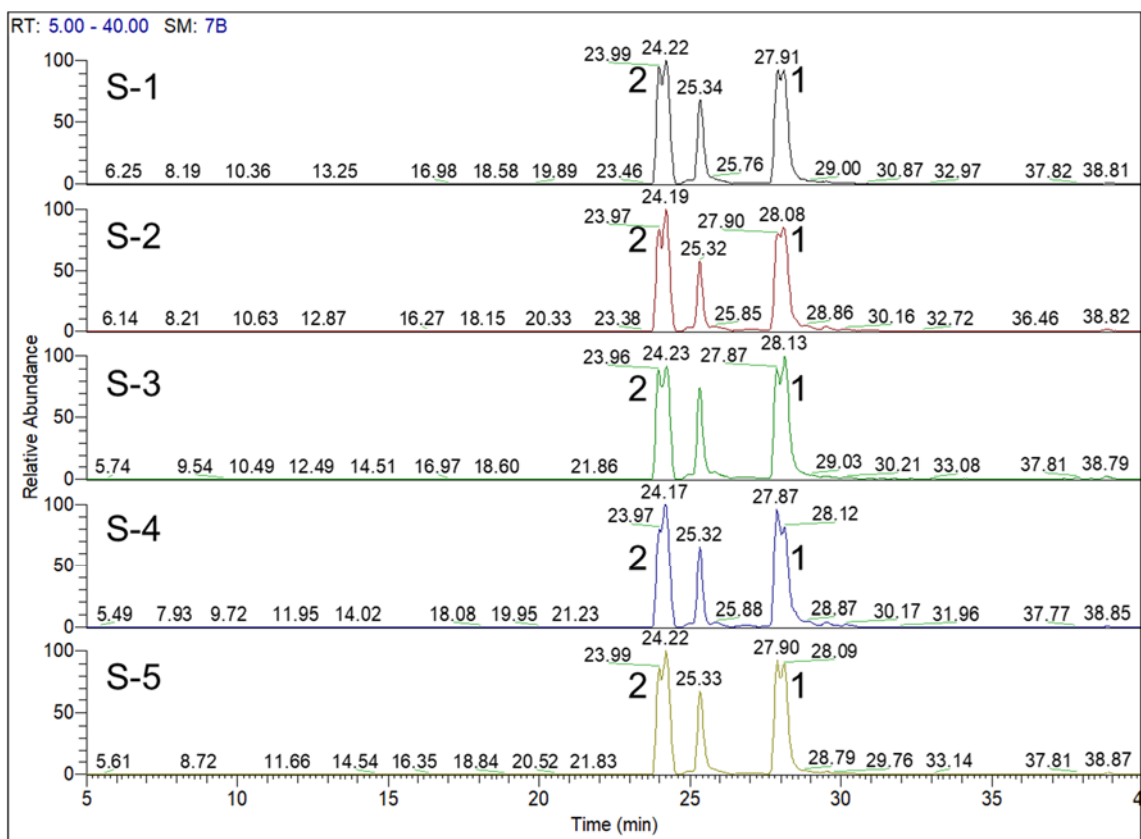


Fig. 3. 日局センナの LC-ESI(+)-MS クロマトグラム ($m/z = 885$)

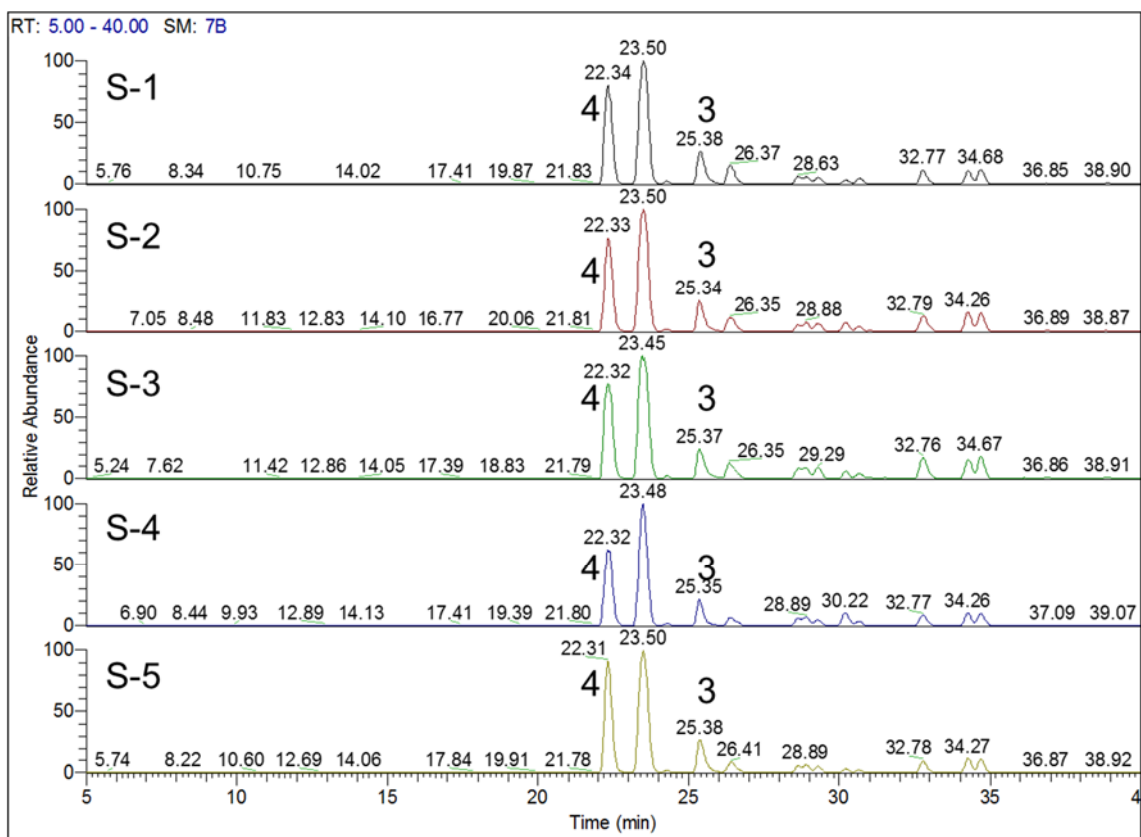
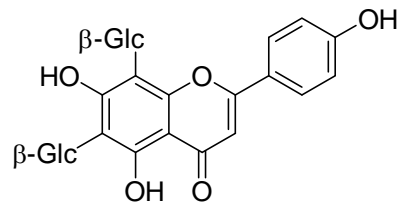
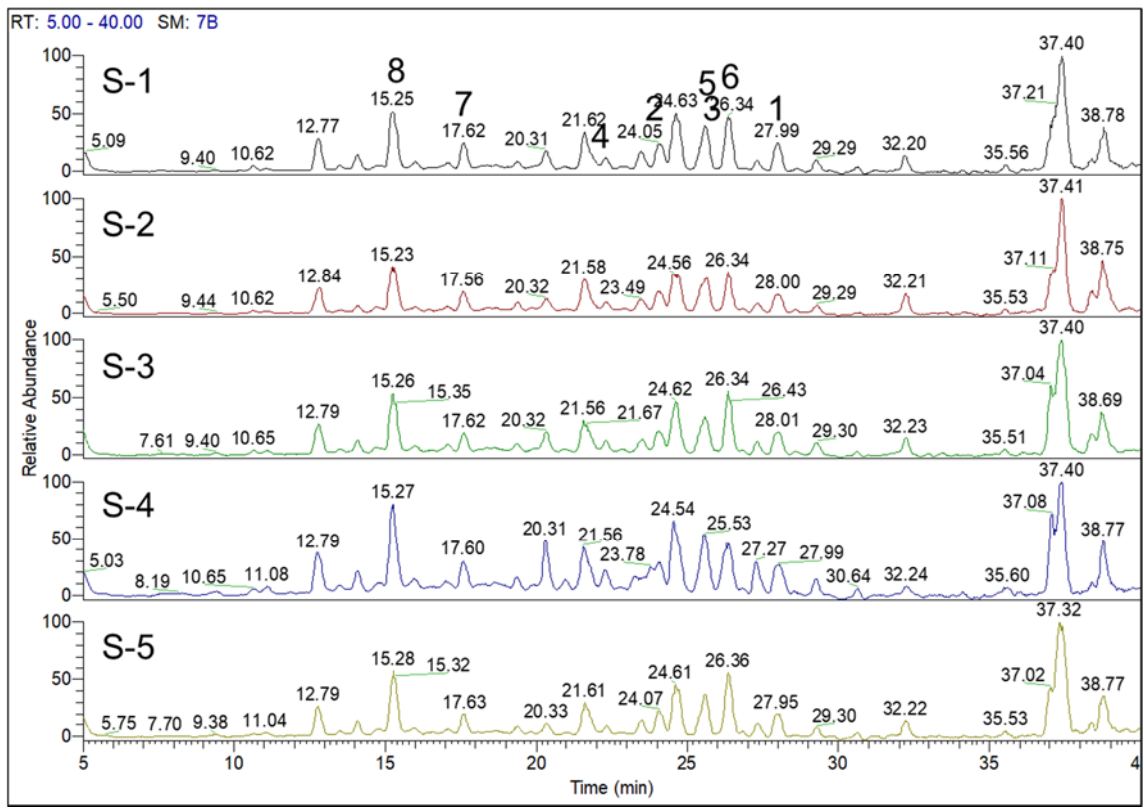
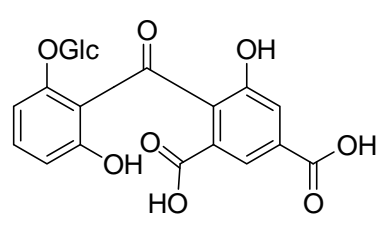


Fig. 4. 日局センナの LC-ESI(+)-MS クロマトグラム ($m/z = 871$)



Vicenin II (7)



Cassiaphenone B 2-glucoside (8)

Fig. 5. 日局センナの LC-ESI(-)-MS クロマトグラム(TIC)

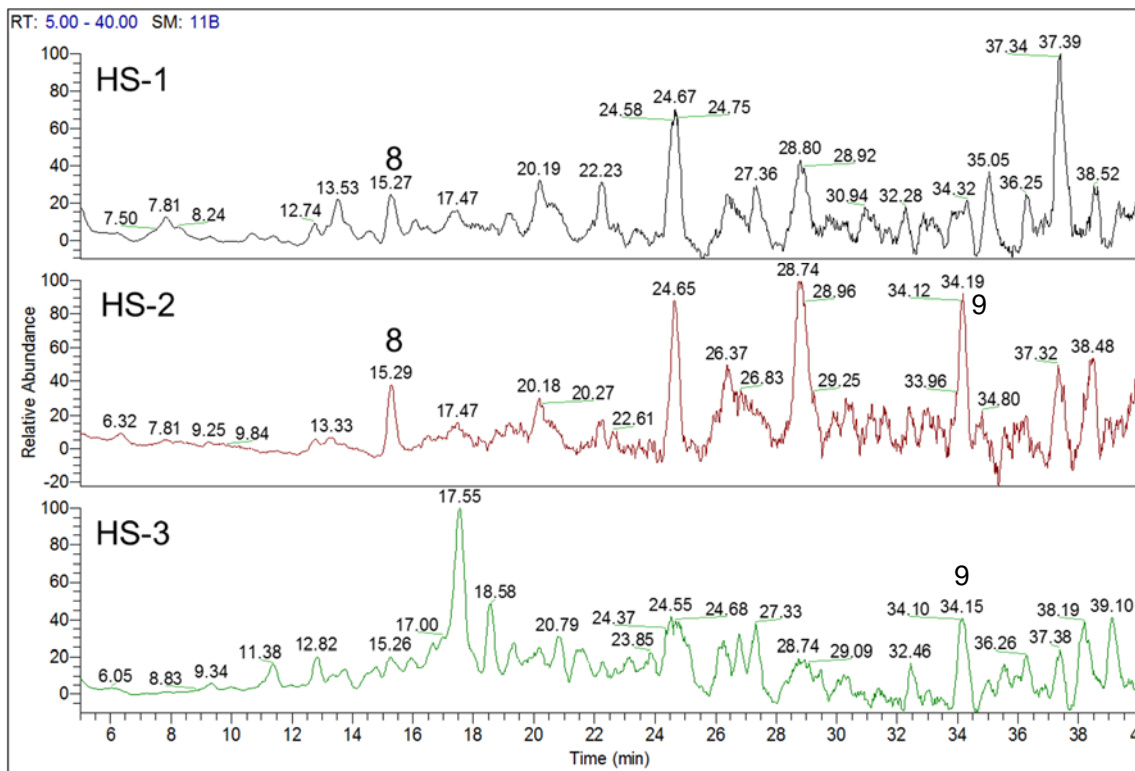


Fig. 6. ハネセンナの LC-ESI(+)-MS クロマトグラム(TIC)

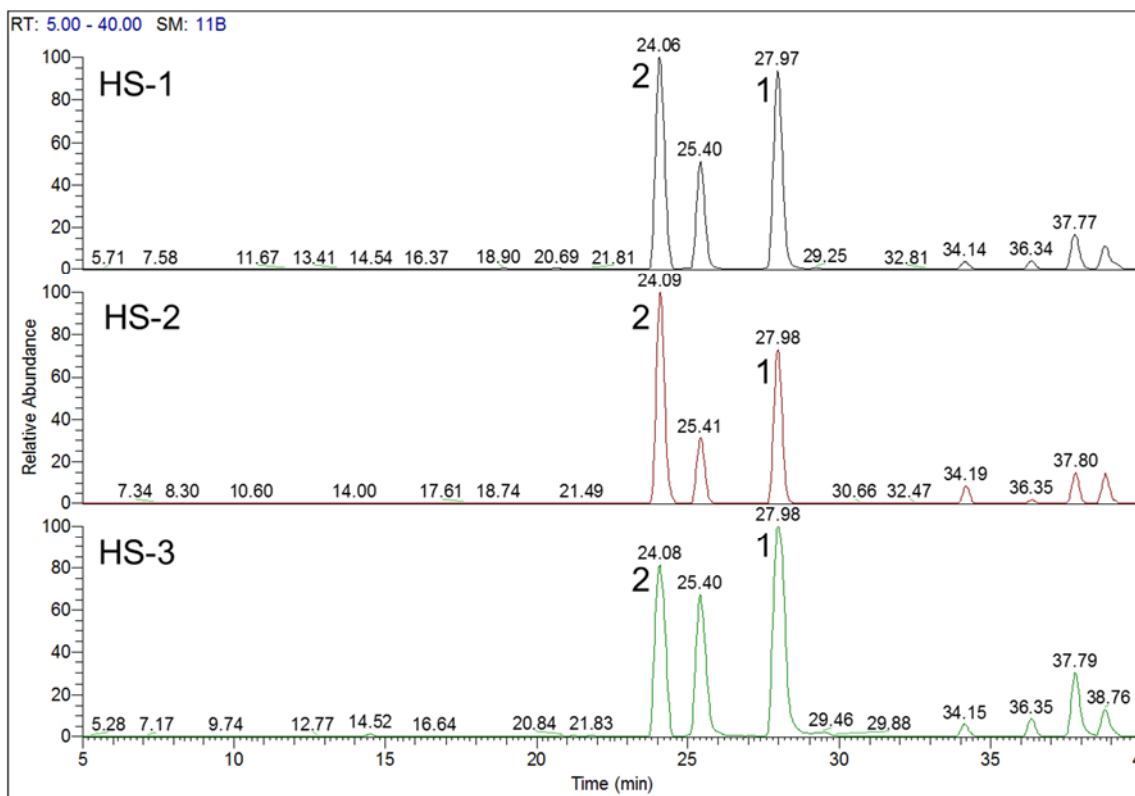


Fig. 7. ハネセンナの LC-ESI(+)-MS クロマトグラム($m/z = 885$)

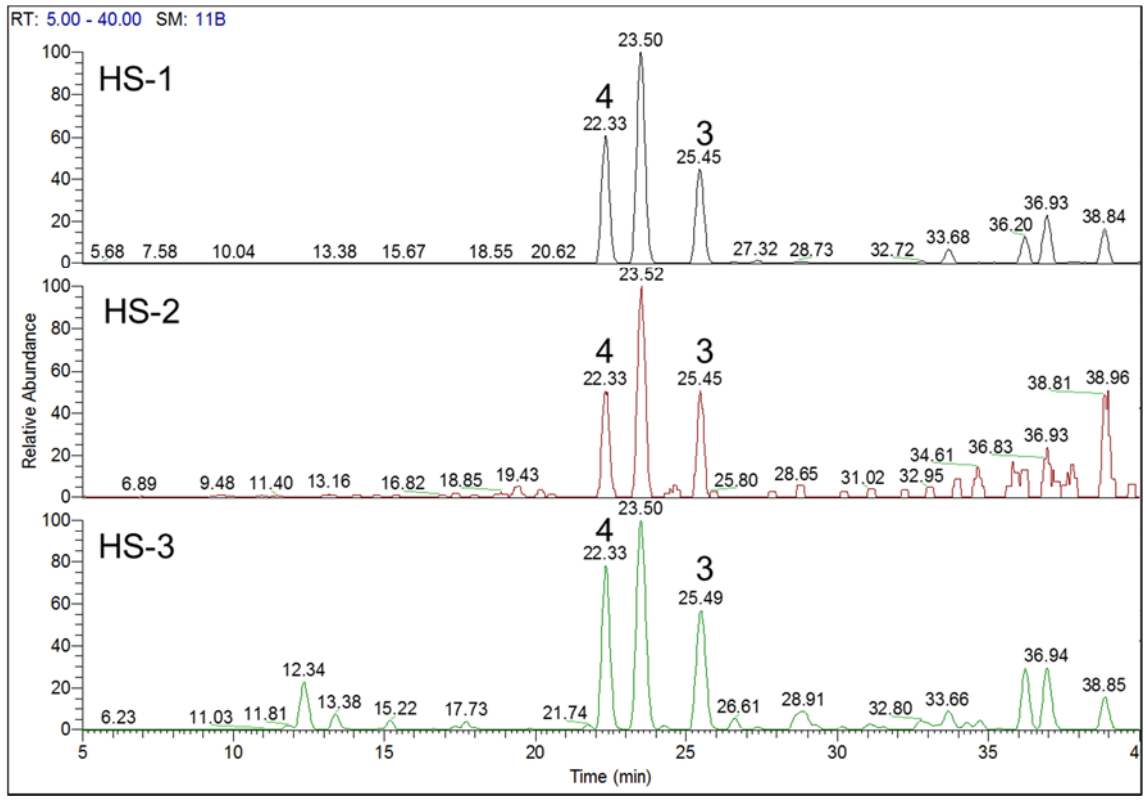


Fig. 8. ハネセンナの LC-ESI(+)-MS クロマトグラム ($m/z = 871$)

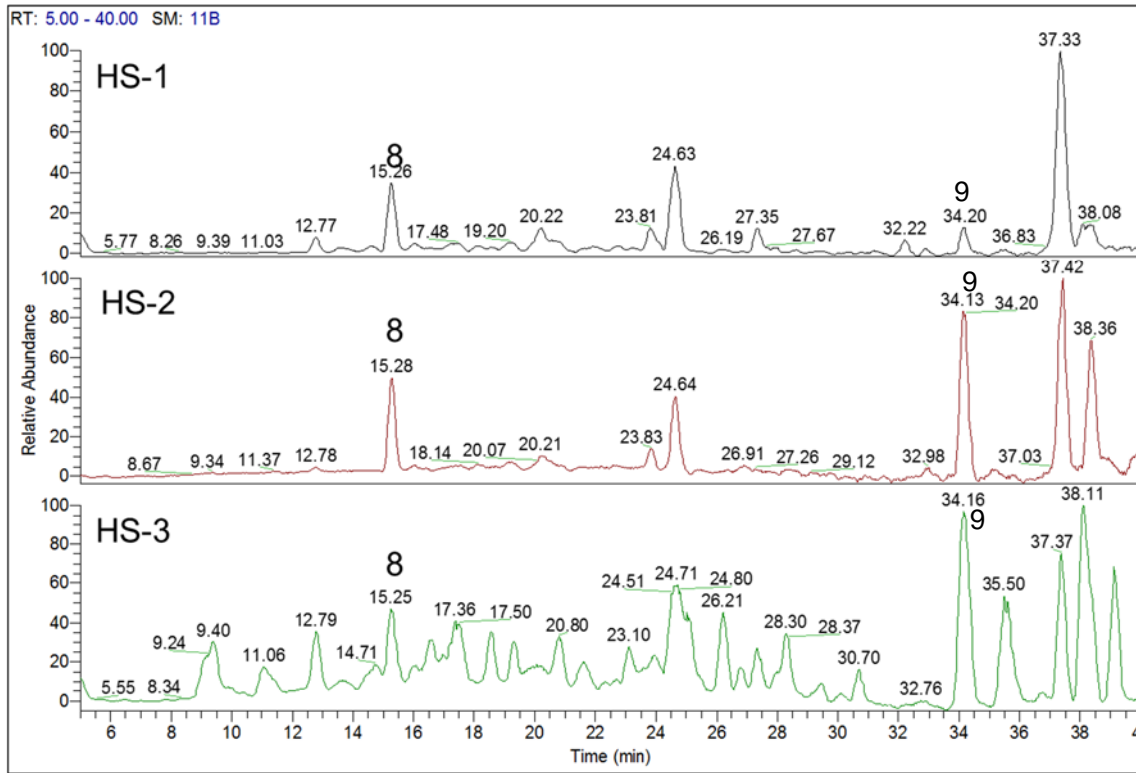


Fig. 9. ハネセンナの LC-ESI(-)-MS クロマトグラム(TIC)

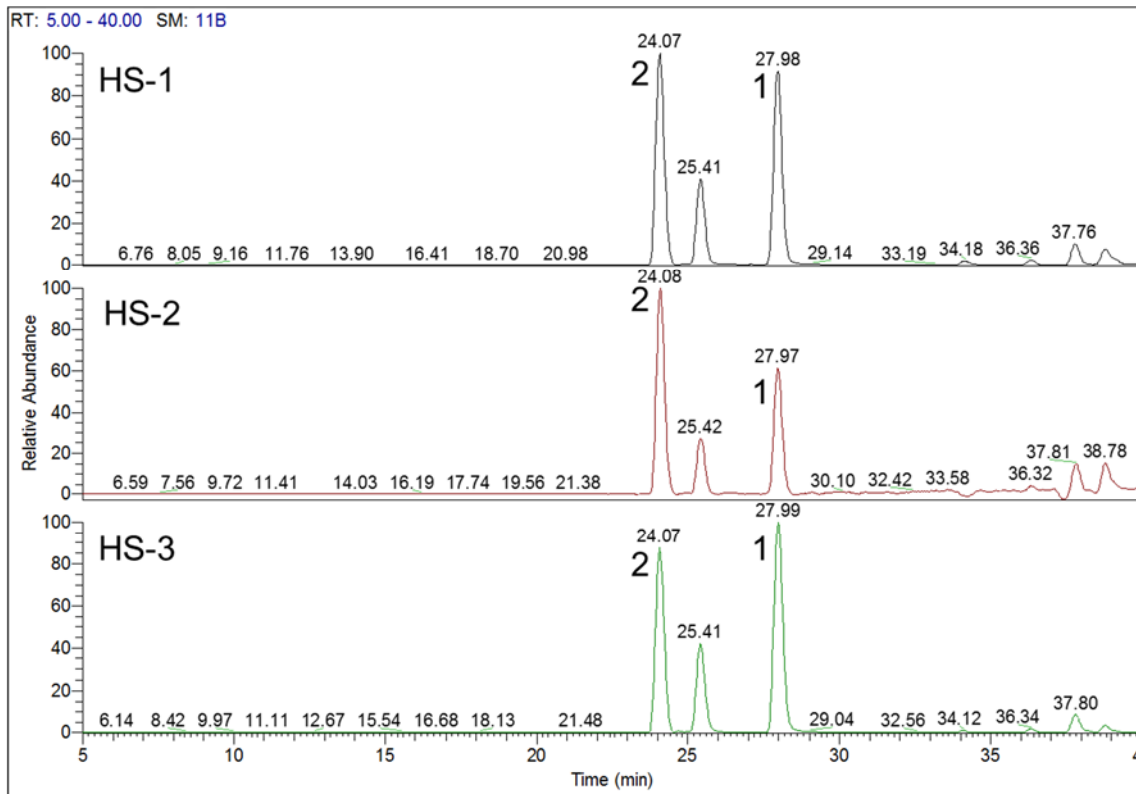


Fig. 10. ハネセンナの LC-ESI(-)-MS クロマトグラム($m/z = 861$)

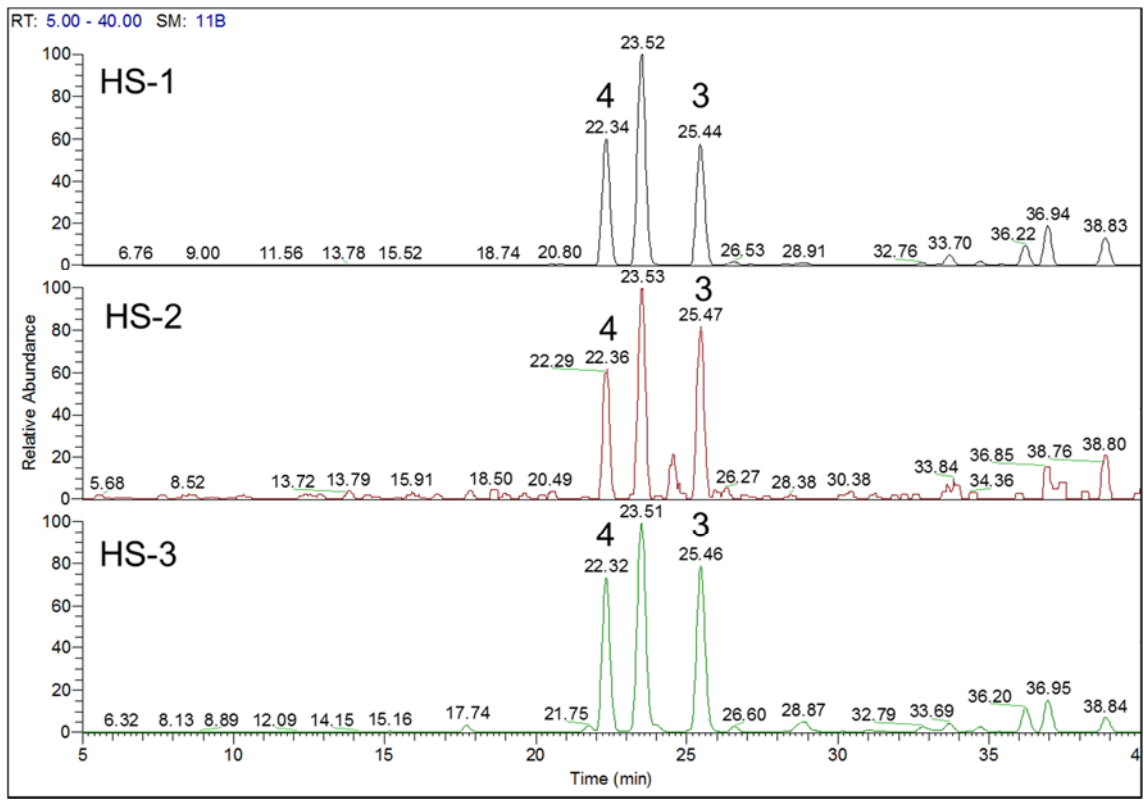


Fig. 11. ハネセンナの LC-ESI(-)-MS クロマトグラム ($m/z = 847$)

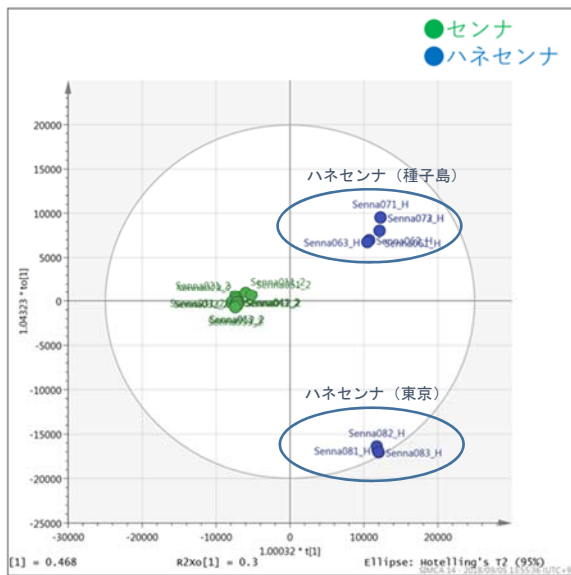


Fig. 12. LC-ESI(+)-MS データからの OPLS-DA プロット

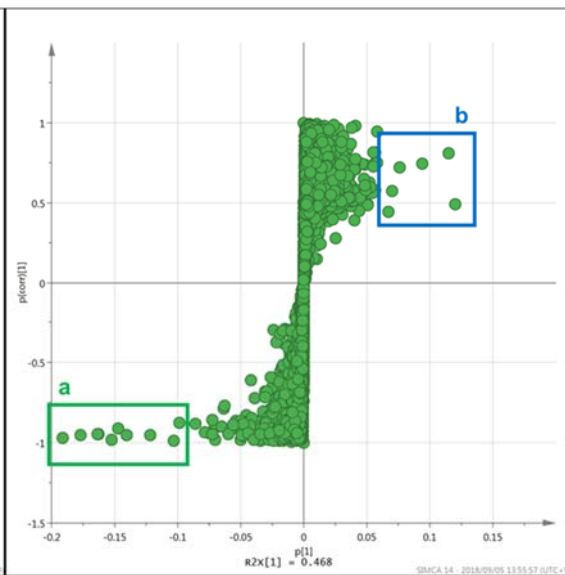


Fig. 13. LC-ESI(+)-MS データからの S-Plot

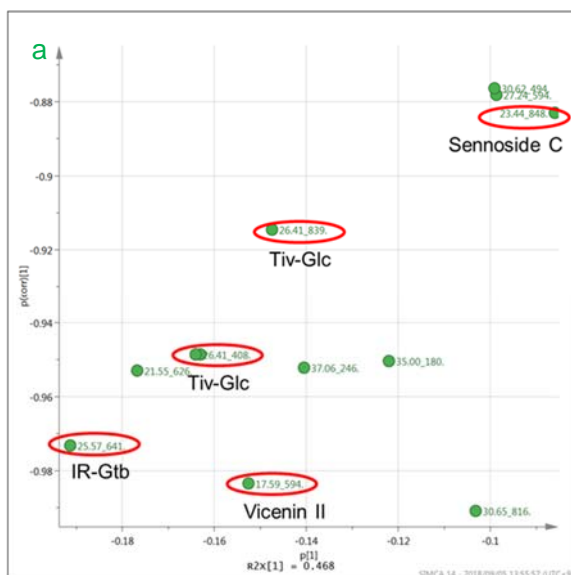


Fig. 14. S-Plot 範囲 a の拡大図

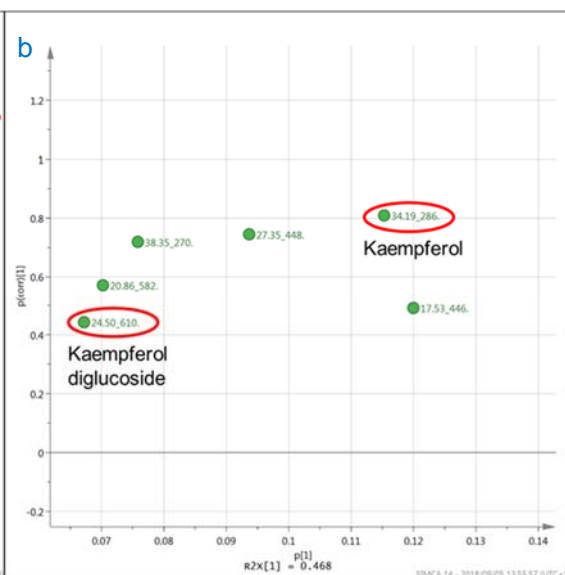


Fig. 15. S-Plot 範囲 b の拡大図

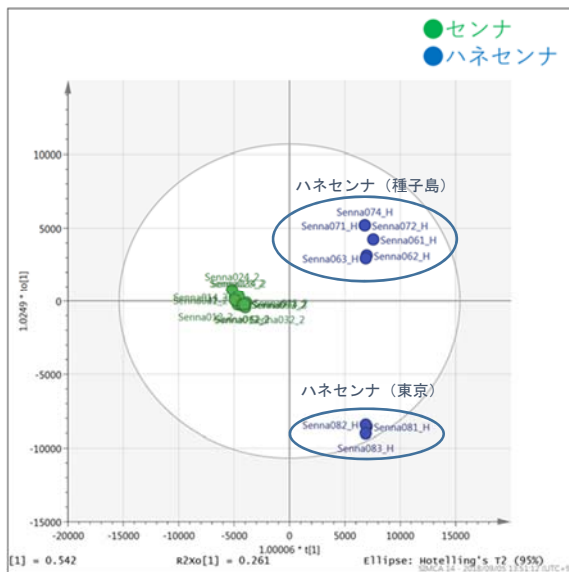


Fig. 16. LC-ESI(-)-MS データからの OPLS-DA プロット

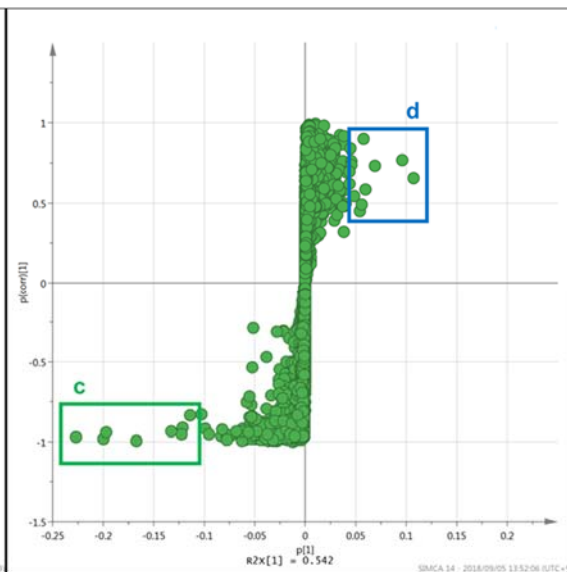


Fig. 17. LC-ESI(-)-MS データからの S-Plot

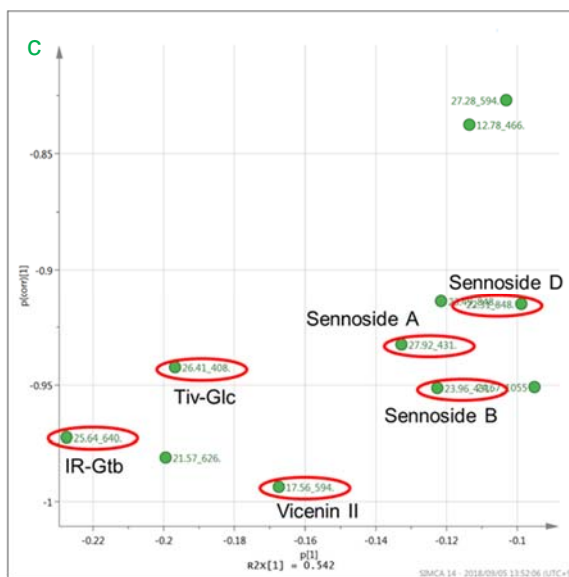


Fig. 18. S-Plot 範囲 c の拡大図

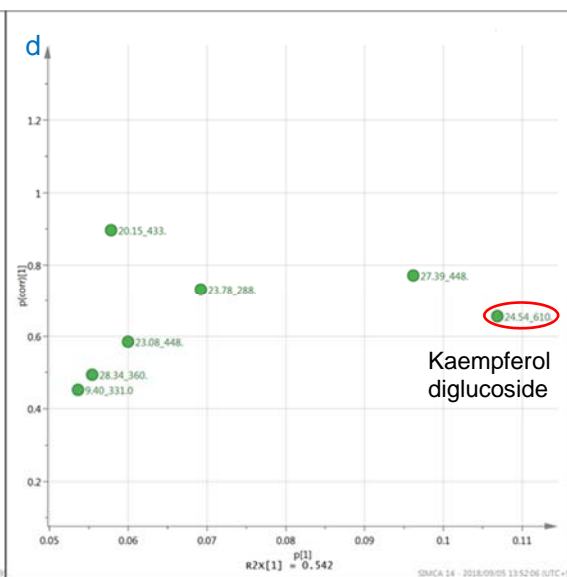


Fig. 19. S-Plot 範囲 d の拡大図

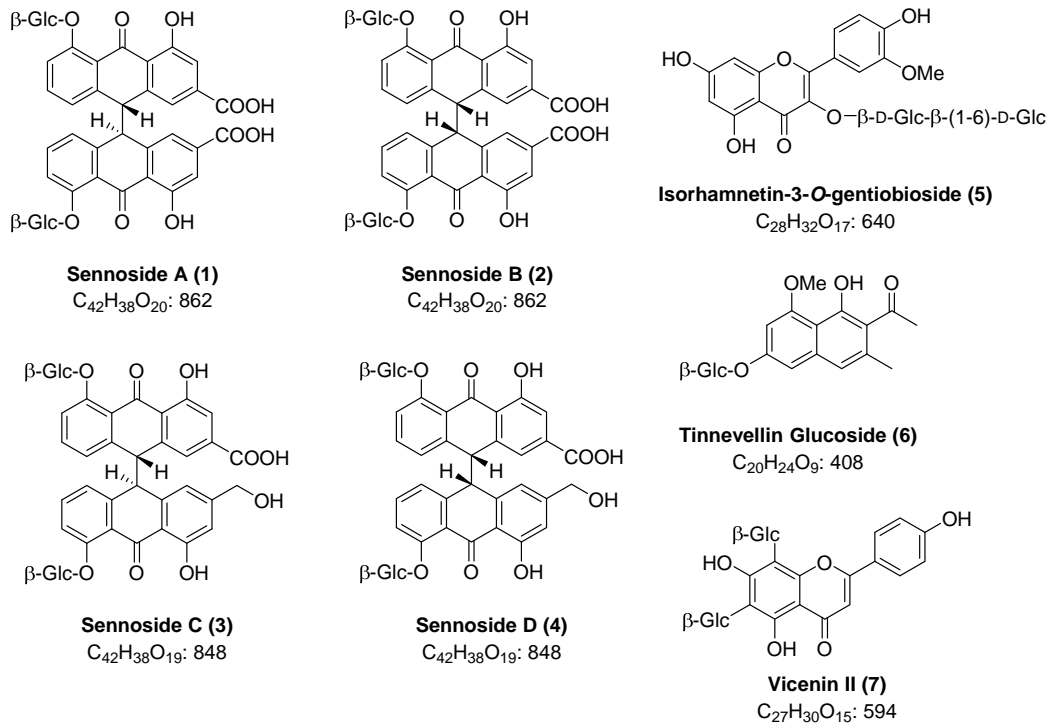


Fig. 20. 判別分析より見出され、同定したセンナの寄与成分

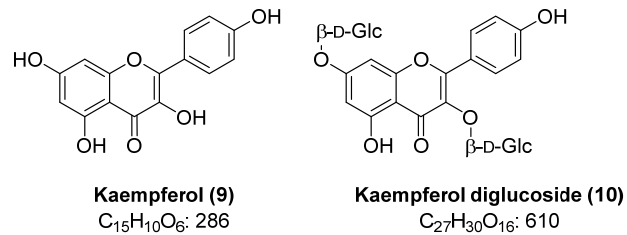
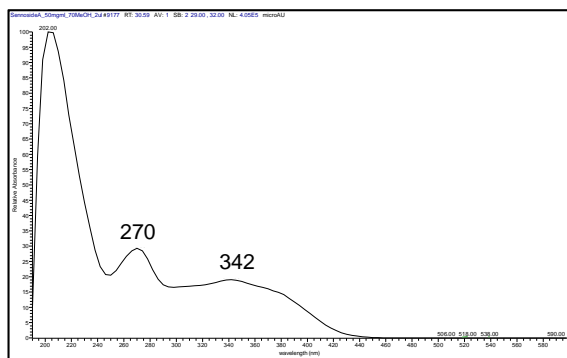
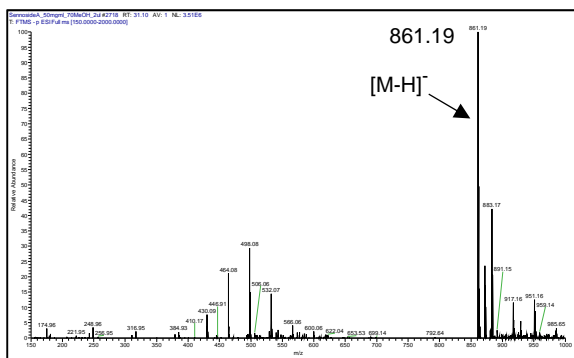
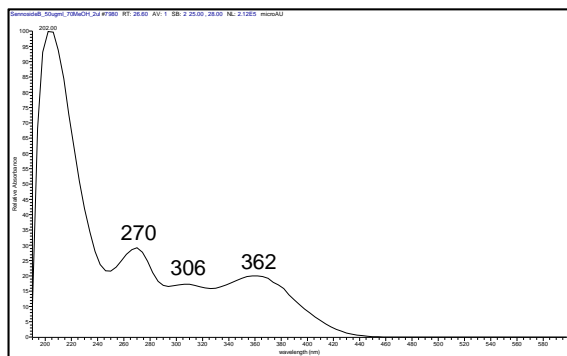
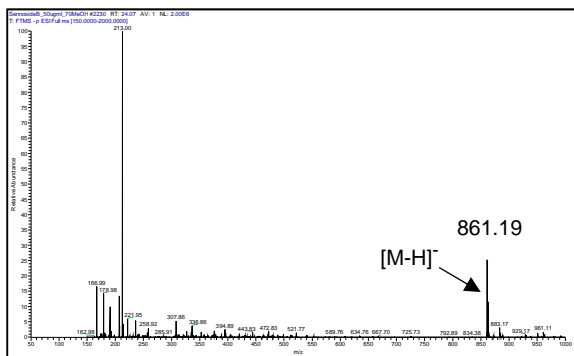


Fig. 21. 判別分析より同定されたハネセンナの寄与成分 (9) 及び推定されたハネセンナの寄与成分 (10)

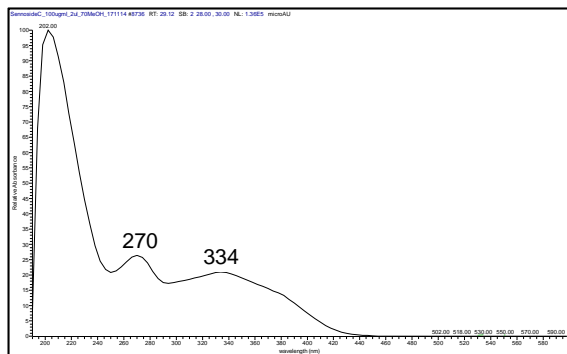
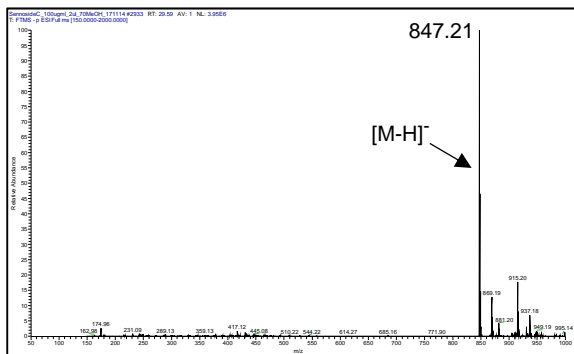
Sennoside A (1)



Sennoside B (2)



Sennoside C (3)



Sennoside D (4)

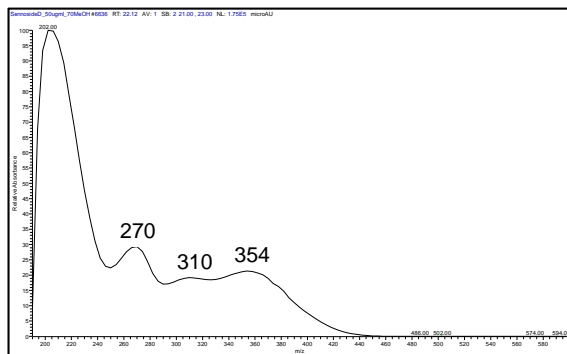
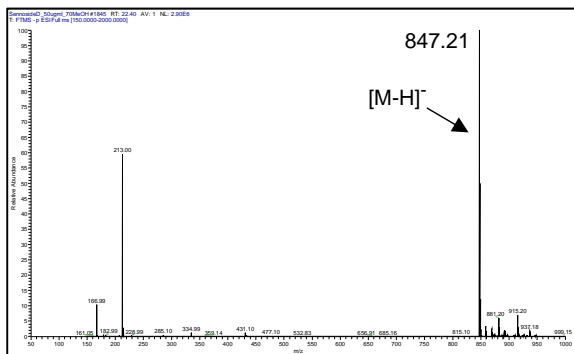
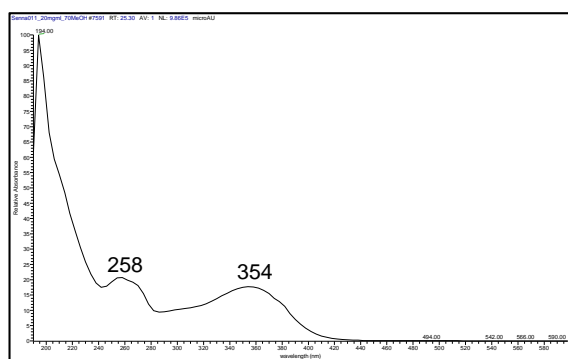
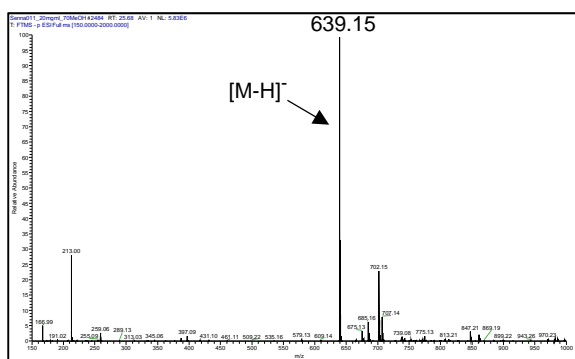


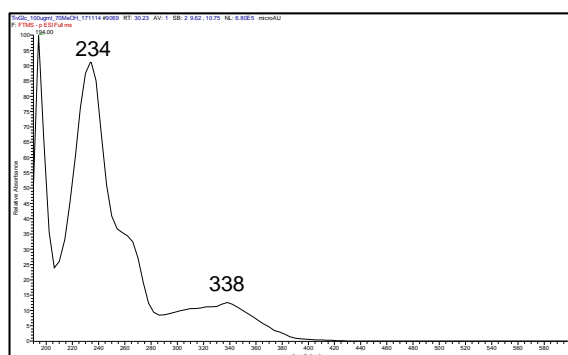
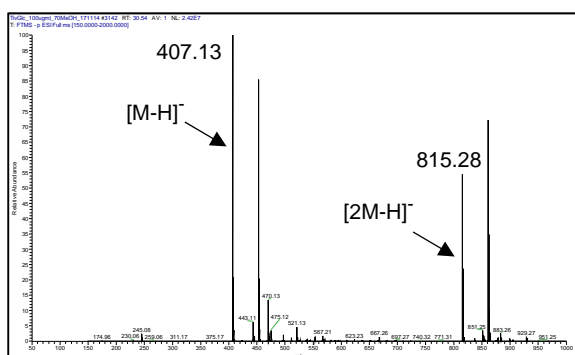
Fig. 22-1. 同定もしくは推定された成分(1~10)のESI(-)-MSスペクトルおよびUVスペクトル

Isorhamnetin-3-O-gentiobioside (5)

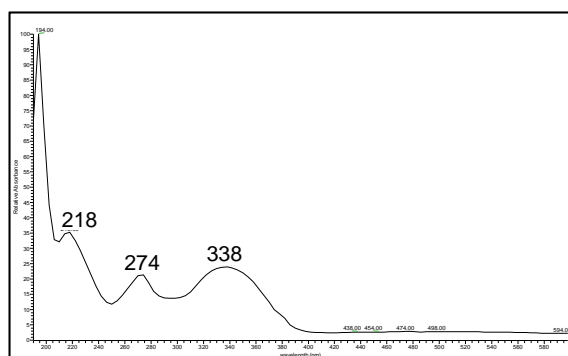
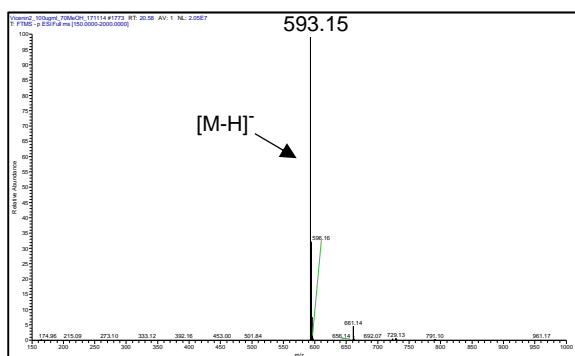


Tinnevellin glucoside (6)

847.21



Vicenin II (7)



Cassiaphenone B 2-glucoside (8): C₂₁H₂₀O₁₃ 480

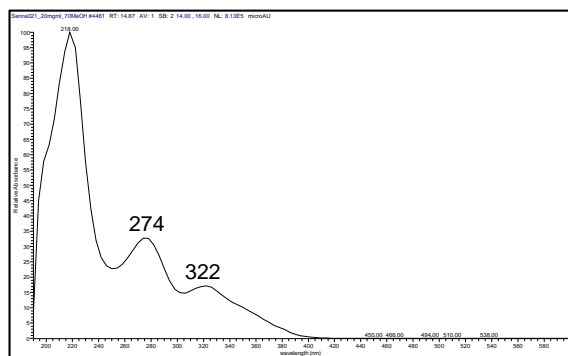
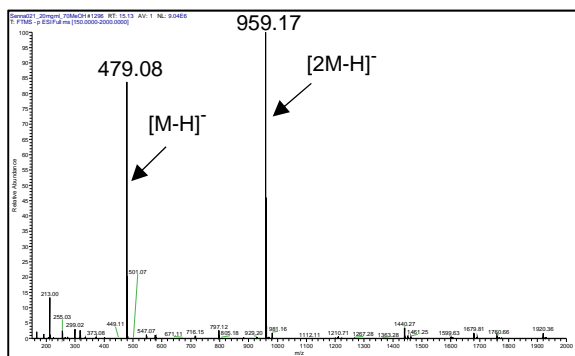
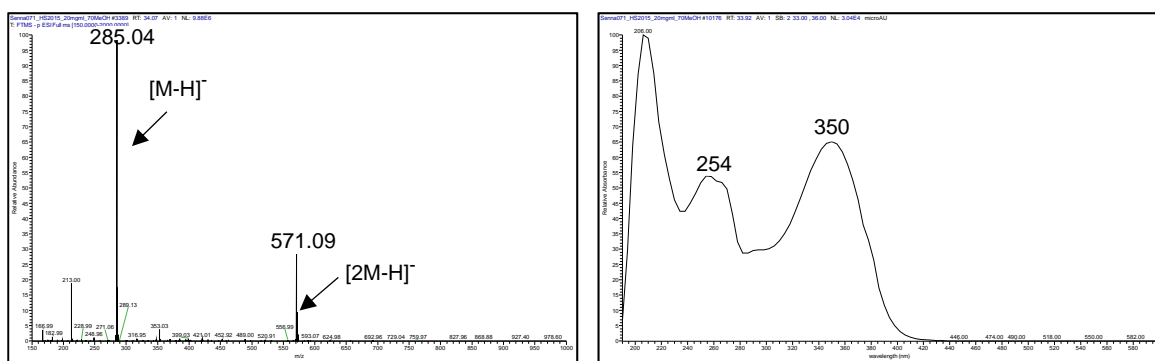


Fig. 22-2. 同定もしくは推定された成分(1~10)のESI(-)-MS スペクトルおよび UV スペクトル

Kaempferol (9)



Kaempferol diglucoside (10)

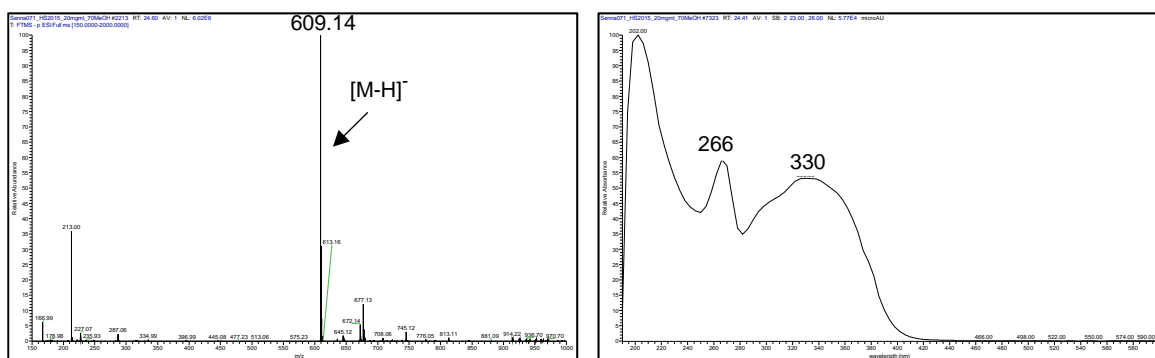


Fig. 22-3. 同定もしくは推定された成分(1-10)の ESI(-)-MS スペクトルおよび UV スペクトル

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
研究分担者 辻本 恭 東京農工大学工学部特任助教

非医リストの見直しに関する研究

現行の「医薬品的効能効果を標ぼうしない限り医薬品と判断しない成分本質（原材料）リスト」（非医薬品リスト）の内容について、原材料の基原や使用部位、名称、別名等の項目と共に、含有成分の種類とその毒性、市場流通実態、健康被害情報、食経験等を調べ、エンベリア、カイコウズ、カンレンボク、クジチョウ、ケイコツソウ、コオウレン、ハナビシソウ、ヒヨドリジョウゴ、ヒルガオ、ビンロウジ、ルリヒエンソウについて、「専ら医薬品として使用される成分本質（原材料）リスト」（専ら医薬品リスト）への移行を提案する根拠となり得る資料等について整備した。

研究協力者

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」）に記載された 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・医療器機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。

さらに、平成 30 年 6 月 13 日公布の「食品衛生法等の一部を改正する法律」(令和 2 年 6 月施行予定)により食品衛生法が改正され、その第八条に「特別の注意を必要とする成分等を含む食品による健康被害情報の届出」について規定されているが、「特別な注意を必要とするものとして厚生労働大臣が指定する成分等」の候補品目選定作業に携わる中で非医薬品リストの精査を行ったところ、指定成分としての指定ではなく、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見出された。そこで、該当する 20 品目のリストとその理由等について、平成 30 年度の本研究事業の研究報告書にまとめた。

今年度は、これらを含む 11 品目について、医薬品の成分本質に関するワーキンググループ(食薬区分 WG)にて、非医リストより専医リストへの移行について審議を受けることとなり、本研究事業においてその審議資料の整備を行ったので、その概要を報告する。

B. 研究方法

平成 30 年度本事業分担研究報告書にて挙げた 20 品目のうち、カイコウズ、カンレンボク、クジチョウ、ハナビシソウ、ヒヨドリジョウゴ、ヒルガオ、ビンロウジ、ルリヒエンソウ、エンベリア、ケイコツソウの 10 品目に、記載漏れしていたコオウレンを加えた 11 品目について、原材料の基原や使用部位、名称、別名等の項目と共に、含有成分の種類とその毒性、化学物質毒性データ総覧(Registry of Toxic Effects of Chemical Substances, RTECS)に収載の毒性データ、市場流通実態、健康被害情報、食経験等を調べ、専医リストへの移行を提案する根拠となる資料を集めた。

(倫理面への配慮)

ヒト由来サンプル及び実験動物を使用しておらず、該当する事由はない。

C. 研究結果及び考察

エンベリア、カイコウズ、カンレンボク、クジチョウ、ケイコツソウ、コオウレン、ハナビシソウ、ヒヨドリジョウゴ、ヒルガオ、ビンロウジ、ルリヒエンソウの 11 品目について、専医リストへの移行を提案する理由等とその根拠となる文献等を表 1 にまとめた。いずれも、エキス及び含有化合物に強い毒性が報告されており、専医への移行が妥当と判断した。

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

E. 研究発表

1. 学会発表

- 1) Hakamatsuka T. “Adulteration of Health Food Products with Unapproved Drugs in Japan” Western Pacific Regional Forum for the Harmonization of Herbal Medicines (FHH) Sub-Committee 2 Meeting (2019.6.25)
- 2) 袴塚高志, 「医薬品と食品の境界について」, 日本薬学会第66回年会シンポジウム I 「健康食品と生薬に共通する植物素材—有効性と安全性を考える」 (2019.9.22)
- 3) 袴塚高志, 「天然物医薬品の品質管理方法に関する国際調和」, 第48回生薬分析シンポジウム (2019.11.26)
- 4) Hakamatsuka T. “Herbal Good Manufacturing Practice for Assurance of Quality and Safety of Raw Herbal Materials in Japan”, The 11th annual meeting of International Regulatory Cooperation for Herbal Medicines (IRCH) (2019.12.6)

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及びその根拠資料
エンベリア		果実		<p>【学名】 <i>Embelia ribes</i> Burm. f. (ヤブコウジ科: Myrsinaceae)</p> <p>【主な成分】 ベンゾキノン誘導体 (エンベリン, エンベリノール, エンベリオール, ビランギン, 2,5-ジヒドロキシ-3-ノニル-1,4-ベンゾキノン, 2,5-ジヒドロキシ-3-ウンデシル 1,4-ベンゾキノン) 等</p> <p>【RTECS データ】 学名での LD データなし 水製エキス由来タブレット: preg Woman po TDLO 80 mg/kg/10days, preg rat po TDLO 2 g/kg/1-5days embelin: po rat preg TDLO 50-250 mg/kg/1-5days</p> <p>【コメント等】 <i>Embelia</i> 属植物の地上部エキス LD50 = 93.7 mg/kg (mouse, i. p.)¹⁾は劇薬相当.</p> <p>【文献等】 1) Indian Journal of Experimental Biology, <u>15</u>, 208 (1977)</p>
カイコウズ		花		<p>【学名】 <i>Erythrina crista-galli</i> Linne (マメ科: Leguminosae)</p> <p>【主な成分】 フラボン (エリクリスタガリン, エリクリスチン, エリスタガリン A~C), アルカロイド (エリソツリン, エリスラチン, エリスラミン, エリスラチノン, エリビシン) 等</p> <p>【RTECS データ】 学名での LD データなし</p> <p>【コメント等】 エリスリナルカロイド類にクラーレ様筋弛緩作用あり. エリスリナルカロイドは花にも含有される²⁾.</p> <p>【文献等】 2) J. Nat. Prod., <u>50</u>, 1146-1148 (1987)</p>

カンレン ボク	キジュ	果実	<p>【学名】 Camptotheca acuminata Decne. (ヌマミズキ科 : Nyssaceae)</p> <p>【主な成分】 アルカロイド (カンプトテシン, 10-ヒドロキシカンプトテシン, カンプタクマニン), タンニン (カンプトチン A, B, ペンタ-O-メチルフラベラギン酸, 2,8-ジ-O-メチルエラグ酸) 等</p> <p>【RTECS データ】 学名での LD データなし</p> <p>【コメント等】 多数のアルカロイドを含有し³⁾, 特に, camptothecin は 抗がん剤, イリノテカン開発の元となった化合物である.</p> <p>【文献等】 3) Chem Pharm Bull, <u>53</u>, 1355 (2005)</p>
クジチョ ウ		全草	<p>【学名】 Corydalis bungeana Turcz. (ケシ科 : Papaveraceae)</p> <p>【主な成分】 フラボン (ケンフェロール-3-O-ビシノシド, ケルセチン 3-O-ビシノシル-7-O-β-D-グルコピラノシド), アルカロイド (プロトポン, コリノリン, イソコリノリン, ブンゲアニン) 等</p> <p>【RTECS データ】 学名での LD データなし</p> <p>corydinine = protopine: LD50 = 482 mg/kg (i.p., mouse), 237 mg/kg (oral, guinea pig)</p> <p>stylophine: LD50 = 368 mg/kg (i.p., mouse)</p> <p>近縁種エンゴサク (C. turtschaninovii) : LD50 = 100g/kg (mouse, p.o.)</p> <p>【コメント等】 食用の記録はなく, 多数の毒性の強いアルカロイドを含有する.</p>
ケイコツ ソウ		全草 →全 木	<p>【学名】 Abrus fruticulosus Wall. (マメ科 : Leguminosae)</p> <p>【主な成分】 プロトカテキュ酸, アブリン A, B, コリン, ステロイド, フラボノイド等</p> <p>【RTECS データ】</p>

			<p>ケイコツソウエキス: LD50 = 1g/kg マウス i. p. ⁴⁾ (Ref : Indian Journal of Experimental Biology 22, 487, 1984)</p> <p>abrin : LD50 = 2.83 ug/kg (mouse i. p.), 0.5 ug/kg (mouse i. v.), 0.05 ug/kg (rabbit i. v.)</p> <p>【コメント等】 猛毒タンパク質 abrin 含有. ただし, abrin は加熱により 分解される.</p> <p>【文献等】 4) Indian Journal of Experimental Biology, <u>22</u>, 487 (1984)</p>
コオウレ ン	Picror hiza kurroo a/Picr orhiza scroph ularii flora	茎・ 根茎	<p>【学名】 Picrorhiza kurrooa Royle (ゴマノハグサ科 : Scrophulariaceae)</p> <p>【主な成分】 イリドイド (ピクロシド I ~ III, クチコシド), トリテ ルペン (ククルビタシン B, 2, 3, 16, 20, 25-ペンタヒドロ キシククルビタ-5-エン-22-オン), トリテルペンサポニ ン (2, 3, 16, 20, 25-ペンタヒドロキシククルビタ-5, 23-ジ エン-11, 22-ジオン 2-O-β-D-グルコピラノシド) 等</p> <p>【RTECS データ】 学名での LD データなし cucurbitacin A : LD50=1.2mg/kg mouse i. p. cucurbitacin B : LD50=14mg/kg mouse p. o. cucurbitacin D : LD50=5mg/kg mouse p. o. cucurbitacin E glycoside : 40mg/kg mouse p. o. cucurbitacin E : 340mg/kg mouse p. o. cucurbitacin I hydrate : (ICLo のみ)</p> <p>【コメント等】 強力な毒性を持つククルビタシン含有.</p>
ハナビシ ソウ		全草	<p>【学名】 Eschscholzia californica Cham. (ケシ科 : Papaveraceae)</p> <p>【主な成分】 アルカロイド (カリフォルニジン, カリアチン, マクラピ ン, クリルビン, セレリトリン, ケリスリン, ケリルチ ン, サンギナリン) 等</p> <p>【RTECS データ】 学名での LD データなし</p>

				<p>【コメント等】 強力な毒性を持つベンジルイソキノリンアルカロイド類を多数含有⁵⁾。中枢神経作用がありマリファナの代用にも使用される。</p> <p>【文献等】 5) Indo American Journal of Pharmaceutical Sciences, <u>4</u>, 257-263 (2017).</p>
ヒヨドリ ジョウゴ	ハクエイ/ ハクモウ トウ	全草		<p>【学名】 Solanum lyratum Thunb. (ナス科 : Solanaceae)</p> <p>【主な成分】 アルカロイド(ソラヌムアルカロイド SL-c, SL-d, ソラリラチン A, B), ステロイド(フロスト-5-エン-3, 22, 26-トリオール), セスキテルペン(リラトール A~D), カテキン誘導体(リラチン A~C) 等</p> <p>【RTECS データ】 学名での LD データなし</p> <p>【コメント等】 強力な毒性を持つアルカロイド類を含有。</p>
ヒルガオ		全草		<p>【学名】 Calystegia japonica Choisy (ヒルガオ科 : Convolvulaceae)</p> <p>【主な成分】 フラボン(トリホリン, ケンフェロール 3-0-α-L-ラムンピラノシド, ケンフェロール 3-0-β-D-グルコピラノシド, ケルセチン 3, 7-ジ-0-β-D-グルコピラノシド) 等</p> <p>【RTECS データ】 学名での LD データなし</p> <p>【コメント等】 強力な毒性を持つトロパンアルカロイド (calystegines) 含有。⁶⁾</p> <p>【文献等】 6) Phytochemistry, <u>57</u>, 721-726 (2001).</p>
ビンロウ ジ	ビンロウ	種子	果皮は「医」	<p>【学名】 Areca catechu Linne (ヤシ科 : Palmae)</p> <p>【主な成分】 アルカロイド(アレコリン, アレカイジン, グバシン, グバコリン), 脂肪酸(ラウリン酸, ミリスチン酸, オレイン酸, パルミチン酸, ステアリン酸, カプリン酸), ステ</p>

			<p>ロール類(ジオスゲニン, クリプトゲニン, β-シトステロール)等</p> <p>【RTECS データ】</p> <p>ビンロウジエキス: LD50=681mg/kg マウス i.p. ⁷⁾ arecoline の LD50=40 mg/kg (rat, i.p.)⁸⁾</p> <p>【コメント等】</p> <p>アレコリン及びその塩類は, 薬機法が定める毒薬に相当.</p> <p>【文献等】</p> <p>7) Indian journal of experimental biology, <u>18</u>, 594-606(1980). 8) Biochemical Journal, <u>113</u>, 123-30 (1969).</p>
ルリヒエ ンソウ	ラーク スパー	全草	<p>【学名】</p> <p>Consolida regalis Gray(キンポウゲ科: Ranunculaceae)</p> <p>【主な成分】</p> <p>アルカロイド(コレパニン, パニクリン, パニクラチン, レガリン), オクタデカン酸, ヘキサデカン酸等</p> <p>【RTECS データ】</p> <p>ビンロウジエキス: LD50=681mg/kg マウス i.p. ⁷⁾ arecoline の LD50=40 mg/kg (rat, i.p.)⁸⁾</p> <p>【コメント等】</p> <p>トリカブトに似た生理活性強いジテルペンアルカロイド含有^{9, 10)}.</p> <p>【文献等】</p> <p>9) Journal of the American Chemical Society, <u>69</u>, 2010-4 (1947). 10) Journal of the American Pharmaceutical Association, <u>13</u>, 696-702 (1924).</p>

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

令和 2年 3月 27日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立医薬品

所属研究機関長 職名 所長

氏名 奥田 晴彦

次の職員の令和 元 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) 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。

厚生労働大臣 殿

機関名 国立医薬品

所属研究機関長 職名 所長

氏名 奥田 晴宏

次の職員の令和元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) 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。

厚生労働大臣 殿

機関名 国立医薬品

所属研究機関長 職 名 所長

氏 名 奥田 晴彦

次の職員の令和 元 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) 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"/>	当所 (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:)

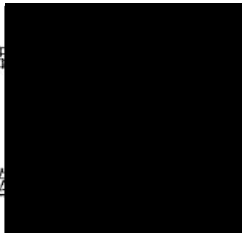
(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

機関名 国立医薬品

所属研究機関長 職 名 所長

氏 名 奥田 晴彦



次の職員の令和 元 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) 生薬部第二室 室長
(氏名・フリガナ) 内山 奈穂子 (ウチャヤマ 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。

令和 2年 4月 1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

次の職員の令和元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。

- 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) 薬学部・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:)
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。

厚生労働大臣 殿

機関名 国立医薬品
 所属研究機関長 職 名 所長
 氏 名 奥田 晴宏



次の職員の令和 元 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。

- 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)
- 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。

厚生労働大臣 殿

機関名 国立医薬品

所属研究機関長 職名 所長

氏名 奥田 晴宏



次の職員の令和 元 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。

- 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)
- 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。

令和2年3月24日

厚生労働大臣 殿

機関名 東京農工大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 大野 弘幸

次の職員の令和元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。

- 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) 工学府・特任助教
(氏名・フリガナ) 辻本 恭・ツジモト 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。