

これまでの研究を振り返って

鎌倉浩之[#]

Looking back on my research life

Hiroyuki Kamakura[#]

On retiring, I looked back on a past study and decided to easily gather up some of researches that participated in it.

Keywords: regulatory science

1. はじめに

昭和63 (1988) 年生薬部に配属されて30年余りになる。退職するにあたって、これまでの研究を振り返り、参画した課題研究のいくつかを簡単にまとめてみることにした。

2. 医薬品の適正な評価を志向した光学異性体に関する基礎研究¹⁻³⁾

平成3 (1991) 年から平成8 (1996) 年までの2期6年間、特別研究として進められた研究の一員として、光学活性薬品の体内動態の研究を行った。対象としたのはノルエフェドリンで、マオウに含まれるアルカロイドの一つでもある。光学活性体及びラセミ体をそれぞれ投与し、血漿中濃度推移、尿中排泄、血漿タンパク質との結合性、組織分布等についてその差異を調べた。ノルエフェドリンはフェニルプロパノールアミン (PPA) と呼ばれ、ラセミ体として総合感冒薬や鼻炎用薬に配合されていた。当時すでに、過剰摂取による副作用が問題視されていた。構造がアンフェタミンに類似していることから食欲抑制剤としても使われていたが、出血性脳卒中のリスクを増大させるとして、2000年11月、FDAはPPAを含有する医薬品の米国内における自主的な発売中止を要請した。日本でも厚生労働省が2000年11月に

「塩酸フェニルプロパノールアミン含有医薬品の適正使用について」を発表、2003年8月には「塩酸フェニルプロパノールアミンを含有する医薬品による脳出血に係る安全対策について」を発表し、PPAを含有する一般用医薬品に脳出血の副作用報告 (5例) があったこと及びこれに伴い関連製品の使用上の注意に「過量服用により脳出血を起こすおそれがある」などの追加記載をして更に注意を喚起するようにした。PPA含有製品は在庫限りで販売され、PPAを含む医療用医薬品も2005年3月末で販売終了となった。

3. 食薬区分・無承認無許可医薬品について

1) 未規制薬物の乱用防止に関する研究⁴⁾

平成12 (2000) 年度厚生科学研究費補助金医薬安全総合研究事業として実施された。全国の市場 (盛り場)、通信販売及びインターネットにおける未規制薬物の流通状況の調査、医薬品としての規制を逃れて販売されているダイエット健康食品等の乱用や健康被害の防止を目的として研究が進められた。未規制であった GHB (γ -hydroxy butyric acid), GBL (γ -butyrolactone), BD (1,4-butanediol), AMT (α -methyltryptamine), マジックマッシュルーム中のシロシンやシロシビンの分析等に関する研究を行った。薬品部から麻薬・向精神薬関係の所掌が生薬部に移り、麻薬室が生薬部第3室になったのは平成14 (2002) 年4月から。その後もメスカリンを含むサボテン類やマジックミント (*Salvia divinorum*) など幻覚性植物の分析等に携わった。

2) *N*-ニトロソフェンフルラミンによる健康被害について⁵⁾

平成14 (2002) 年度厚生労働科学研究費補助金特別研

[#] To whom correspondence should be addressed:

Hiroyuki Kamakura; Division of Pharmacognosy, Phytochemistry and Narcotics, National Institute of Health Sciences, 3-25-26, Tonomachi, Kawasaki-ku, Kawasaki, Kanagawa 210-9501, Japan
Tel.: +81-44-270-6520, Fax: +81-44-270-6523; E-mail: kamakura@nihs.go.jp

究事業として実施された。中国から輸入された痩身を目的とした複数の未承認医薬品及び健康食品により、全国で800名以上の健康被害が発生した。健康被害事例の多くは肝機能障害(61%)であり、次いで甲状腺障害(14%)で、肝機能障害においては4名の死亡者が出た。この健康被害の原因究明を行うことを目的に本研究は進められた。健康被害報告の約6割を占めた3製品「御芝堂減肥胶囊」,「紆之素胶囊」,「茶素減肥」についてこれらの製品に3%程度の*N*-ニトロソフェンフルラミンが含まれていることを明らかにした。さらに、これらの製品のプロファイルは互いに類似していた。「御芝堂減肥胶囊」の旧製品とされる「御芝堂清脂素」を入手し分析を行ったところ、*N*-ニトロソフェンフルラミンは検出されず、フェンフルラミンが検出された。「紆之素胶囊」に関しては平成12(2000)年に監視指導課(当時)からの依頼分析をした際にはフェンフルラミンと甲状腺末が検出された。その後、買上げ調査で買上げられた同名の製品からはシブトラミンが検出された。*N*-ニトロソフェンフルラミンに関しては、取去品120カプセル入り40箱からカプセル内容物を取り出し、抽出・分取・精製し、予備毒性実験に供した。

3) 「いわゆる健康食品」から検出されたED治療薬類似化合物について⁶⁻¹¹⁾

強壯を標榜する「いわゆる健康食品」の中に、ED治療薬を不正に混入した製品が市場に出回っていた。更に、薬物の同定を困難にするためであろうか、正規の医薬品の構造を改変した薬物が混入されている事例が発生していた。都道府県からの疑義照会から、製品からの化合物の単離・構造決定を行った。ヒドロキシホモシルデナフィル、ヒドロキシホンデナフィル、カルボデナフィル、チオシルデナフィル、ノルチオシルデナフィル、ノルホンデナフィル、ムタプロデナフィル等があった。また、ED治療薬はphosphodiesterase (PDE)ファミリーのPDE5を阻害することにより活性を示すことから、単離・精製したアミノタダラフィル、プソイドバルデナフィル、2-(2-ethoxyphenyl)-5-methyl-7-propylimidazo [1,5-*f*] [1,2,4] triazin-4 (3*H*)-one (DEPS) 及び5-(5-acetyl-2-ethoxy phenyl)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo [4,3-*d*] pyrimidin-7 (6*H*)-one (DESHo) の4化合物のPDE5阻害活性試験を行った。その結果、これらの構造類似化合物も、十分に活性を示すであろうと推定された。一方、類推される副作用で危険度の高いものの一つに、同じPDEファミリーであるPDE6阻害が考えられる。PDE6は主に網膜に発現しており、ED治療薬のシルデナフィルでは副作用として色覚異常が報告されている。アミノタダラフィル、プソ

イドバルデナフィル、チオシルデナフィル及びホンデナフィルの4化合物のPDE6阻害活性試験を行ったところ、プソイドバルデナフィルにおいて、よりPDE6選択的に阻害活性を示すことが明らかとなり、本化合物では、色覚障害の副作用が高いことが明らかとなった。

4) セイヨウサンザシ、アルニカ、パッションフラワー、シャタバリ等^{6-8,12-20)}

食薬区分を判断するための基準や目安となる情報を得るために、これらの植物由来の製品を対象として成分分析を行った。対象とした植物とともに同属植物や混入の恐れがある植物の分析も行った。属が違えば当然異なったデータプロファイルを示すが、同属植物であっても種小名が異なれば明らかに異なったデータプロファイルを示すことも多く、基原の重要性を再認識するものでもあった。

4. 生薬中の不純物に関する研究

1) 生薬中の農薬分析に関する研究²¹⁻²⁸⁾

平成15(2003)年6月に生薬4種(サンシュユ、ソヨウ、タイソウ、チンピ)から残留農薬が検出されたという新聞報道がなされた。これを受け研究班が発足した。日本薬局方に収載される生薬から、有機塩素系農薬、有機リン系農薬及びピレスロイド系農薬が残留している可能性が高い生薬を、文献等をもとに選択し、重複整理し、11種121検体を対象にした。有機塩素系農薬12種について分析を行ったところ56検体から検出された。有機リン系農薬については、22種の分析を行った。その結果、31検体から検出された。ピレスロイド系農薬は、26検体から検出された。この研究事業を踏まえ第十五改正日本薬局方では、新たに15品目の農薬限度値が追加された。さらに有機リン系農薬に関しては、残留実態調査、漢方処方煎液への移行並びに漢方処方煎液の乾燥工程における農薬の消長等の研究を行った。

2) 生薬及び漢方製剤中の重金属について²⁸⁻³⁰⁾

はじめに市場に流通する生薬中のヒ素及び重金属の含量を測定し、それらの実態を把握することとした。対象生薬としては、土壌重金属の影響を受けやすいと思われる根類及び根茎類生薬、漢方処方における構成生薬としての汎用性の高さ、諸外国での分析結果等を考慮し、20生薬を選定し、ICP-MSで分析を行った。また、第十五改正日本薬局方からは漢方エキスが収載されたことから、漢方エキス中のヒ素及び重金属の実態調査を行った。その結果、比較的高値を示した漢方エキスについては要因と思われる生薬の分析を行った。

5. 漢方エキス製剤及び湯剤の同等性に関する研究²⁹⁻³⁶⁾

生物学的同等性は、医薬品の有効性及び安全性に関する面での品質を担保するもののひとつである。しかしながら、漢方処方製剤の同等性に関する研究はほとんど行われていない。漢方処方製剤の主原料である生薬の基原は天然物であるため、多種多様な成分が含まれ、これらの成分についてすべてを網羅的に同等性に関する試験を行うことは不可能であると考えられる。従って、より現実的に、どのように同等性を評価するか科学的な基準作りが望まれる。本研究では、漢方処方製剤において、指標となる成分を選択し、漢方処方製剤の同等性について基礎的検討を行った。対象漢方処方を、葛根湯、小青竜湯及び八味地黄丸とし、エキス製剤及び湯剤のクロスオーバー試験を行った。経時的に採血をし、処方に含まれる指標成分等を測定し、 C_{max} 及びAUCを算出し、後発医薬品の生物学的同等性試験のガイドラインを適用して統計処理を行い、同等性の指標成分となり得るかの検討を行った。

6. 最後に

生薬・漢方薬を題材に境界領域を含め、成分分析を中心とした研究を行ってきた。マオウアルカロイドの体内動態の研究で始まりマオウを構成生薬に含む葛根湯や小青竜湯等の同等性に関する研究で終わるのも何かの縁かもしれない。これまでの研究においてご指導、ご助力いただいた皆様に感謝いたします。

引用文献

- 1) Kamakura H., Satake M. *Yakugaku Zasshi*, 1998; 118: 143-149
- 2) 医薬品の適正な評価を志向した光学異性体に関する基礎研究：(1991-1993)
- 3) 医薬品の適正な評価を志向した光学異性体に関する研究（Ⅱ期）(1994-1996)
- 4) 未規制薬物の乱用防止に関する研究：平成12年度厚生科学研究費補助金医薬安全総合研究事業報告書
- 5) 未承認医薬品及び健康食品による健康被害の原因究明のための研究：平成14年度厚生労働科学研究費補助金特別研究事業
- 6) 専ら医薬品として使用される成分本質（原材料）の有効性及び安全性等の評価に関する研究：平成15（2003）年度～平成17（2005）年度厚生労働科学研究費補助金
- 7) 「専ら医薬品」としての規制の範囲に関する研究：平成18（2006）年度～平成20（2008）年度厚生労働科学研究費補助金事業
- 8) 無承認無許可医薬品の調査・分析及び有害性評価に関する研究：平成21（2009）年度～平成23（2011）年度厚生労働科学研究費補助金事業
- 9) Goda Y., Kamakura H. *Functional Food*; 2008, 2: 198-202
- 10) Demizu Y., Wakana D., Kamakura H., Kurihara M., Okuda H., Goda Y. *Chem. Pharm. Bull.*; 2011, 59: 1314-1316
- 11) 石原島栄二, 角野文代, 世取山守, 鎌倉浩之, 合田幸広 栃木県環境保健センター年報; 2007, 12: 48-52
- 12) Sakai S., Kawaguchi K., Kamakura H., Kawahara N., Goda Y. *Jpn. J. Food Chem.*; 2007, 14: 56-62
- 13) Maruyama T., Kamakura H., Miyai M., Komatsu K., Kawasaki T., Fujita M., Shimada H., Yamamoto Y., Shibata T., Goda Y. *Planta Medica*; 2008, 74: 787-789
- 14) Kamakura H., Maruyama T., Sugimura K., Iida O., Goda Y. *Jpn. J. Food Chem. Safety*; 2010, 17: 198-206
- 15) Wakana D., Maruyama T., Kamakura H., Sugimura K., Iida O., Kanai T., Yamaji S., Kimura T., Goda Y. *Jpn. J. Food Chem. Safety*; 2012, 19: 111-118
- 16) Kumeta Y., Maruyama T., Wakana D., Kamakura H., Goda Y. *Jpn. J. Food Chem. Safety*; 2011, 18: 163-167
- 17) Kumeta Y., Maruyama T., Wakana D., Kamakura H., Goda Y. *J. Nat. Med.*; 2013, 67: 168-173
- 18) Zaima K., Wakana D., Demizu Y., Kumeta Y., Kamakura H., Maruyama T., Kurihara M., Goda Y. *J. Nat. Med.*; 2014, 68: 432-435
- 19) Oshima N., Zaima K., Kamakura H., Hamato A., Yamamoto Y., Kan D.-H., Yokokura T., Goda Y., Hakamtsuka T., Maruyama T. *J. Nat. Med.*; 2015, 69: 68-75
- 20) Maruyama T., Kamakura H., Kikura-Hamajiri R., Goda Y. *Yakugaku Zasshi*; 2008, 128: 179-183
- 21) 生薬中の農薬分析に関する研究：平成15年度厚生労働科学研究費補助金特別研究事業
- 22) Nakajima J., Hakmano T., Shiota H., Yasuda I., Kamakura H., Goda Y. *Ann. Rep. Tokyo Metr. Inst. P. H.*; 2004, 55: 49-53
- 23) Sato M., Anetai M., Kamakura H., Goda Y. *Pharmaceutical Regulatory Science*; 2005, 36: 83-97
- 24) Sato M., Anetai M., Kamakura H., Goda Y. *Pharmaceutical Regulatory Science*; 2008, 39: 203-222
- 25) Sato M., Anetai M., Kamakura H., Goda Y.

- Pharmaceutical and Medical Device Regulatory Science*; 2010, 41: 324-337
- 26) Sato M., Anetai M., Kamakura H., Goda Y. *Pharmaceutical and Medical Device Regulatory Science*; 2010, 41: 458-468
- 27) Sato M., Anetai M., Hakamatsuka T., Kamakura H., Goda Y. *Pharmaceutical and Medical Device Regulatory Science*; 2010, 41: 816-822
- 28) 生薬及び漢方処方of有用性評価手法・安全性確保と国際調和に関する研究：平成18年度～平成20年度厚生労働科学研究補助金
- 29) 漢方処方製剤の安全性と同等性の評価並びに生薬の品質確保と国際調和に関する研究：平成21年度～平成23年度厚生労働科学研究補助金
- 30) 生薬及び生薬製剤の品質確保と同等性・安全性・国際調和等に関する研究：平成24年度～平成26年度
- 31) Horii C., Okonogi R., Kamakura H., Ohkubo T., Goda Y. *Shoyakugaku Zasshi*; 2014, 68: 9-12
- 32) Horii C., Okonogi R., Kamakura H., Hakamatsuka T., Goda Y. *Shoyakugaku Zasshi*; 2015, 69: 59-65
- 33) Horii C., Okonogi A., Ohokubo T., Kamakura H., Goda Y. *Shoyakugaku Zasshi*; 2014, 68: 65-69
- 34) Horii C., Okonogi A., Takahashi R., Kamakura H., Hakamatsuka T., Goda Y. *Shoyakugaku Zasshi*; 201, 73: 73-83
- 35) Horii C., Okonogi A., Takahashi R., Kamakura H., Hakamatsuka T., Goda Y. *Shoyakugaku Zasshi*; 2020, 74: 46-57
- 36) Hakamatsuka T., Kamakura H., Watanabe J., Katori Y., Matsumoto K., Ishimaru M., Morota T., Goda Y. *Shoyakugaku Zasshi*; 2020, 74: 89-97