

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

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、様々な健康被害の発生が懸念される。また、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、従来の成分本質そのものの判断に加え、量的な概念も含めた医薬品成分の規制の在り方について検討することが必要である。本研究では、新規に申請のあった成分本質（原材料）について、専ら医薬品に分類すべきであるか検討する。また、市場で流通するグレーゾーンの植物体及び化合物について、無承認無許可医薬品の監視・取締りを念頭に、含有成分の単離同定、薬理活性の予測等を行い、必要であれば分析法等を開発する。また、食薬区分の判定に、成分本質そのものの判断に加えて、量的な概念に基づく判定基準を導入する適否及び方法について検討する。さらに、食薬区分リストについて、原材料の基原や使用部位、名称、別名を中心として見直しを行う。

新規に申請のあった成分本質（原材料）については、RTECS, Chemical Abstracts, 通知に記載されている参考文献等を利用しながら、毒性データ、二次代謝成分や生理活性、麻薬、向精神薬、覚せい剤様作用があるかどうか調査を行った。新規に申請のあった植物由来成分のうち、アドニス属、コイケマ、ムラサキムカシヨモギ及びゴミシを除き、非医薬品成分であるものと考えられた。化学物質では、ATP、ホモタダラフィル、ジメチルジチオデナフィル及びデスカルボンシルデナフィルについて、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。

グレーゾーンの植物体に関する検討では、各地で採集されたオオイタドリについて精製水と有機溶媒（アセトン）によるエモジン（EM）の抽出効率と定量値について検討し、精製水とアセトンで抽出効率に大きな差異は無く、北海道産のオオイタドリは本州産に対し、100 倍以上の EM を含有することを明らかにした。また、タイ産生薬である *Pueraria mirifica* (PM) の含有が表示されている健康食品に対して、3次元蛍光スペクトルを用いた分析を行ったところ、スペクトルデータを主成分分析することにより、正しく PM を含有する製品とそれ以外の偽品、及び「専ら医薬品」に分類される同属植物のカッコシとの鑑別が可能であることが分かった。さらに、時として Parkinson 病的症状を呈することが報告しているトゲバンレイシ (*Annona muricata*) に関連して、同科同属植物であるバンレイシ (*A. squamosa*) 及びカーラウエーク (*A. siamensis*) について成分検索を行った。また、沖縄に産するカキノキ科植物であるリュウキュウガキ (*Diospyros maritima*) について、その果実は毒とされているが、時として「柿」という名称から、誤食の可能性もあるため、危害を及ぼす可能性のある成分の検討を行った。さらに、国内及びアメリカの市場で流通するカツアバ含有食品に含まれる基原種の推定を目的に、遺伝子配列解析を行ったところ、*Erythroxylum* 属または *Trichilia* 属の植物がカツアバとして区

区別なく用いられている可能性が示された。また、*Sida* 属植物の組織形態について検討し、*Sida* 属植物の鑑別では毛茸の性状観察が有用であることを確認した。さらに、ハネセンナはキャンドルブッシュ等の別名で、便秘の解消などに効果があるとして健康食品として用いられているが、ハネセンナに医薬品成分（センナの小葉や葉軸、果実）が混入することも視野に入れ、両者の鑑別の基準を作成する目的で、鏡検によりハネセンナ及びセンナについて各部位の特徴を検討した。また、何首烏は日本薬局方収載生薬のひとつであり、古くから強壯、解毒、補血、緩下のために用いられているが、韓国では何首烏の代わりに白首烏が使用されており、近年韓国では白首烏と形態のよく似た異葉牛皮消との誤用が問題となっていることを受けて、中国市場及び韓国市場において何首烏、白首烏、異葉牛皮消として流通する生薬の基原種について、成分と遺伝子の両面から調べ実態を調査し、また、それぞれの生薬の組織形態についても検討した。

また、平成 29 年 1 月、医薬品の卸売販売業者及び薬局を通じて C 型肝炎治療薬「ハーボニー配合錠」の偽造品が流通する事案が発生したことを受けて、これら偽造品の実態把握のため、GC-MS、高分解能 LC-MS 及び NMR による分析を行った。さらに、強壯用健康食品中に ED 治療薬類縁体が混入され、このものを原因とすると考えられる健康被害が発生していることや、近年では、インターネットを介して ED 治療薬を購入するケースもあることから、健康食品中からの単離が報告されている新規 ED 治療薬類縁体について文献調査を行った。また、強壯用健康食品への添加が危惧される ED 治療薬アナログ（*N*-cyclopentyl nortadalafil, Dipropylaminopretadalafil 及び *N*-Phenylpropenyltadalafil）への対応に備え、これら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。

さらに、食経験の延長線上で議論することが困難な濃度まで原材料を濃縮して製造される健康食品の出現に対応して、その食薬区分の判定に、成分本質そのものの判断に加えて、量的な概念に基づく判定基準を導入できるかどうか検討した。成分本質自体に量的概念を導入することは困難が予想されることから、特定の化合物（群）を判定基準の検討対象とする必要性が指摘された。そこで、ゲニポシド、ゲニピン、センノシドについて、毒性、既存の関連品目の規制値、副作用情報、有害事象報告を調査し、ゲニポシド、ゲニピンについて、薬用量を基準とした改定案をまとめた。さらに、センノシドにおける量的概念を加えた規制に関する検討の一環として、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）を含む製品中のセンノシドに関する UPLC-MS を用いた新しい分析法を確立し、日局センナと国産ハネセンナ葉を対象として分析し、得られた LC-MS データを用いてセンナおよびハネセンナの判別分析を行い、センナ特有の指標成分と成り得る化合物を見出した。

また、現行の「専ら医薬品リスト」と「非医薬品リスト」について、原材料の基原や使用部位、名称、別名等の項目を中心にチェックを行ったところ、「専ら医薬品リスト」については重大な問題点はほとんど見出されなかったが、「非医薬品リスト」については、1) 名称と他名等の不整合、2) 重複、3) 不適切な使用部位、4) 誤記、等のケースが見付かった。また、含有する成分の情報等から、「専ら医薬品リスト」への移行について再検討すべき品目も見付かった。さらに、「非医薬品リスト」中の全品目について、基原植物の和名、学名の調査を行い、その結果に基づき、名称変更、同一植物に由来する複数品目の統合、同一項目に含まれている複数植物の分離作業を行い、暫定の改定リスト案をまとめた。

研究分担者

合田 幸広	国立医薬品食品衛生研究所 薬品部長
丸山 卓郎	国立医薬品食品衛生研究所 生薬部第一室長
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 安全性生物試験研究センター長
小川久美子	国立医薬品食品衛生研究所 病理部長

A. 目的

研究の目的

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、厚労省の監視指導・麻薬対策課（監麻課）との密接な連携の下、これら製品の流通を防ぎ、国民の健康・安全を確保する目的で行われる。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30年4月18日付医薬・生活衛生局長通知（薬生発0418第4号）の別紙）に基づいて行われる。また、同通知の別添として、食薬区分リストに例示が掲げられている。このリストに掲載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、麻薬用作用、薬理活性等を調査し、専ら医薬品に分類すべきかどうか検討する必要がある。さらに、無承認無許可医薬品の監視を念頭に、これまでの買い上げ調査等で検出された成分の文献情報や分析法開発等により、適切に監視・指導できる体制を整える必要がある。また、食薬区分リストの基原植物や部位等において、利用者たる国民を

混乱させ得る部分については、見直す必要がある。本研究では、医薬品の成分本質に関するWGのメンバーを中心として、各分野の専門家の協力を得て上記記事案に対応した。また、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、本研究では、従来の成分本質そのものの判断に加え、量的な概念も含めた医薬品成分の規制の在り方について検討し、具体的な判定基準案を作成した。

B. 研究方法

B-1. 食薬区分判定の申請を受けた成分本質に関する検討

「専ら医薬品」の調査に関する研究」として、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

また、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(16局及び16局第一, 第二追補, 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. 食薬区分のグレーゾーンに位置する植
物体及び化合物に関する検討

「オオイタドリに関する研究」として, LC
部に Shimadzu Prominence UFLC システムを配
した LCMS-2020 質量分析計 (島津製作所製)
を用い, 採集したオオイタドリについては, 使
用部位として若芽部を選び, 精製水抽出とア
セトン抽出の 2 種類を検討した.

「Pueraria mirifica 含有健康食品の品質
評価研究」として, *Pueraria mirifica* (PM) の
含有が表示されている健康食品, 及び新たに購
入した市場に流通する製品, 及び参照試料とし
て粉カッコン, カッコン, 各種デンプンを手
して検討した. 各試料粉末にメタノールを加え,
振とう抽出後, 遠心して, 上清をとり, これを
試料溶液とし, 3次元分光蛍光スペクトル (蛍
光指紋) を測定した. 3次元分光蛍光スペクトル
(蛍光指紋) の測定は分光蛍光光度計 F-7000
(日立ハイテクサイエンス) で行った. 得られ
た 3次元蛍光スペクトルのデータの中から, 励
起波長未満の蛍光波長, 励起波長と等しい蛍光
波長, 励起波長+2, 4, 6, 8 及び 10 nm の蛍光
波長, そして励起波長 200, 210, 220 nm に対

する蛍光波長を除いた部分を用いてデータマ
トリクスを作成し, 多変量解析ソフトウェア
SIMCA-14 (インフォコム) により, 主成分分析
を行った. 得られた 3次元蛍光スペクトルのデ
ータの中から, 励起波長未満の蛍光波長, 励起
波長と等しい蛍光波長, 励起波長+5 及び 10 nm
の蛍光波長を除いた部分を用いてデータマト
リクスを作成し, 多変量解析ソフトウェア
SIMCA-14 (インフォコム) により, 主成分分析
を行った. 別に, 各検体のスペクトルにおいて,
特徴的に見出されたピーク, 8 点の蛍光強度に
限定したデータマトリクスを作成し, 同様に主
成分分析を行った. また, 試料粉末に, 酢酸エ
チルとエチルパラベンを加えて超音抽出後, 上
清を回収し, LC-MS 分析に供した. 得られたク
ロマトグラムから, PM に特徴的な成分である
Kuwakhurin ($[M-H]^-$ $m/z=367$) のピーク面積
値を, 内部標準物質として加えたエチルパラベ
ン ($[M-H]^-$ $m/z=165$) のピーク面積値で標準
化した数値を求めて, 主成分得点との相関を調
べた.

「バンレイシ科及びカキノキ科植物の成分
研究」では, タイ王国で採集したバンレイシ
(*Annona squamosa*) 及びカーラウエーク (*Annona
siamensis*) の葉を粉碎し, メタノールで抽出し,
含有成分の分画, 精製を行った. また, 先島諸
島八重山郡竹富町で採集したリュウキュウガ
キ (*Diospyros maritima*) の葉を粉碎し, メタノ
ールで抽出し, 含有成分の分画, 精製を行った.
得られた新規化合物は機器分析を行って構造
を決定し, 既知化合物はその各種スペクトルを
文献値と比較することにより同定した.

「カツアバの基原植物に関する研究」として,
国内及びアメリカの市場で流通するカツアバ
含有食品について分析を行った. 塩基配列解析
においては, 粉末及びカプセルのものはそのま
ま使用し, 葉を刻んだ状態のものは, ミキサー
により粉碎してから使用した. これらの粉末よ
り, genomic DNA を抽出, 精製し, このものを
鋳型とし, 植物の核 rDNA 領域に保存性の高い

配列に設計されたプライマーを用いて PCR を行うことにより、目的とする核 rDNA ITS 領域を含む DNA 断片を増幅した。得られた 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。得られた塩基配列の多重整列解析は、GENETYX の Multiple Alignment により行った。

「Sida 属植物の組織形態学的研究」では、2013 年に(独)医薬基盤種子島研究部にて栽培されていたキングジカ *Sida rhombifolia* L. を 5 月から 10 月までの 6 か月間、1 ヶ月ごとに採取したものを材料に用いた。試料は頂端から基本的に 4～5 節目の、十分に成長した葉を採取し、冷蔵下で水に 6～8 時間程度浸漬後、表皮を剥離するか、剥離が容易でない場合は観察する部位と反対側の葉肉組織をカミソリでそぎ落とし、必要な観察部位の表皮を得た。試料をグリセリンにて簡易包埋し、光学顕微鏡 (オリンパス BH-2) 下にて観察した。

「Cassia 属植物ハネセンナ及びセンナの鑑別に関する研究」として、ハネセンナ (*Cassia alata*) 及びセンナ (*Cassia acutifolia* 及び *Cassia angustifolia*) について、国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所 薬用植物資源センター 種子島研究部より供与された栽培品の植物体の一部 (花、植物体上部の主茎と葉、植物体中部の主茎と側枝および側枝の葉、植物体下部の主茎) を使用した。また、ハネセンナを主原料とする旨表示のあるティーバッグ並びにタブレットの市販製品各 1 製品を入手し使用した。栽培品は、数か所の側枝から得た小葉を用い、その中央部の上面及び下面の表皮をピンセットで剥離して試料とし、鏡検した。一方、市販製品は表皮のみを剥離することが困難であったため、乳棒と乳鉢を用いて粉末を作成して鏡検した。

「何首烏及び関連生薬の基原種調査」として、国内生薬メーカーを通じて入手した何首烏、白首烏及び異葉牛皮消 (耳葉牛皮消)、また、韓国市場及び中国市場で入手した白首烏等につ

いて、その基原種を成分と遺伝子の両面から調査した。また、本研究のために、*C. wilfordii* Hemsley 及び *C. auriculatum* Royle ex Wight の植物標本の一部を、高知県立牧野植物園及び国立科学博物館筑波実験植物園から提供いただいた。*C. wilfordii* Hemsley を九州の 2 箇所で採集した。また、*P. multiflorum* Thunberg は武田薬品工業株式会社京都薬用植物園及び日本新薬株式会社山科植物資料館から DNA 解析用試料として提供をうけた。高性能薄層クロマトグラフィー (HPTLC) による成分分析では、HPTLC Silica gel 60 F254 Glass plate (20×10 cm) を用い、検出は、紫外線 (UV) 照射 (254, 366 nm)、希硫酸試液 (局方に準拠して調製) により行った。塩基配列解析では、粉末にした生薬試料より DNA を抽出し、核 rDNA の Internal transcribed spacer region (以下 ITS 領域)、葉緑体 DNA *trnL-trnF* intergenic spacer (以下 *trnL-trnF* 領域)、同じく葉緑体 DNA *trnH-psbA* intergenic spacer region (以下 *trnH-psbA* 領域) に特異的なプライマーを用い、PCR 反応を行った。PCR 反応により得られた増幅産物は、ダイレクトシーケンスにより塩基配列を決定した。これら配列について、BLAST 相同性検索及び種の同定された植物標本や植物体由来の遺伝子配列との比較により、基原種を推定した。また、中国と韓国市場で流通していた『白首烏』及び白首烏と同様イケマ (*Cynanchum*) 属植物の塊根由来と考えられた『耳葉牛皮消 (耳叶牛皮消)』の塊根相当部分、及び『何首烏』試料について、主として横切片を作成して組織形態を光学顕微鏡下にて観察した。

「C 型肝炎治療薬ハーボニー配合錠の偽造品に関する成分分析」として、2017 年 1 月に奈良県内の薬局で見つかったハーボニー配合錠の偽造品 5 製品・計 7 検体 (全て錠剤) について分析を行った。各検体を粉碎した後、メタノールを加えて超音波処理し、フィルターろ過したものを試料原液とし、試料原液は適宜希釈し試料溶液とした。対照品として、ギリアド社より

提供された正規品（ハーボニー®配合錠，ソバルディ錠®）及びその有効成分であるソホスブビル（Sofosbuvir），レジパスビル（Ledipasvir）の標品を使用した．分析には GC-MS，高分解能 LC-MS 及び NMR を用いた．

「新規 ED 治療薬類縁体の分析法に関する研究」では，*N*-Cyclopentyl nortadalafil 及び Dipropylaminopretadalafil ，*N*-Phenylpropenyltadalafil の標準品を購入し，LC-PDA-MS 分析の条件について検討した．

B-3 量的概念に基づく判定基準に関する検討

「量的概念を含む専ら医薬品の規制に関する研究」では，ゲニポシド，ゲニピン，クチナシ色素及びセンノシドについて，毒性，既存の関連品目の規制値，副作用情報，有害事象報告を調査した．毒性情報調査は，RTECS (Registry of Toxic Effects of Chemical Substances) 及び Botanical Safety Handbook などによった．副作用情報は，医薬品医療機器総合機構が提供する医薬品副作用データベースを利用した．その他の情報は，以下の公定書，書籍を参照するとともに，必要に応じて，Google Scholar による関連文献情報の検索を行った．

- ・ 第 17 改正日本薬局方
- ・ 日本薬局方外医薬品規格 2002（局外規）
- ・ 日本薬局方外生薬規格 2015（局外生規）
- ・ 食品添加物公定書第 8 版
- ・ 医薬部外品原料規格 2006
- ・ 日本医薬品情報センター編，一般用医薬品集 2017
- ・ 日本医薬品情報センター編，医療用医薬品集 2017
- ・ 第 24 回生薬に関する懇談会『山梔子』講演要旨集
- ・ 局方医薬品承認申請の手引

「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」では，栽培品のハネセンナ *Cassia alata* は国立研究開発法

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植物体の一部（花，植物体上部の主茎と葉，植物体中部の主茎と側枝および側枝の葉，植物体下部の主茎）を使用した．市販の日局センナ（5 種），栽培品のハネセンナ葉（2 種），について，ミキサーにて粉碎し，得られた粉末試料を 70% MeOH に懸濁し，LC-MS 分析に供した．LC-MS 分析には Q Exactive Quadrupole-Orbitrap ハイブリッド型質量分析計を使用し，測定データをメタボローム解析ソフトウェア Progenesis QI ver. 1.0 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 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 を用いて判別分析を行った．

B-4 専医リスト及び非医リストの植物基原等の見直し

「専医リスト及び非医リストの植物基原等の見直しに関する研究」として，平成 30 年 4 月 18 日付医薬・生活衛生局長通知（薬生発 0418 第 4 号）の別添として例示されている「専ら医薬品リスト」と「非医薬品リスト」について，原材料の基原や使用部位，名称，別名等の項目を中心にチェックを行った．また，平成 13 年 3 月 27 日付の「専ら医薬品リスト」発出時の主要メンバーである佐竹元吉博士（元国立医薬品食品衛生研究所生薬部長）が監修した「学名でひく食薬区分リスト」及びそれに付随して情報提供されたコメント集を参考として検討した．別名については，インターネット上の製品名及び Botanical Safety Handbook (BSH) 2nd Ed. に記載の英名，別名を参照した．要検討品目の含有成分の簡易検索は，KNAPsAc (http://kanaya.naist.jp/knapsack_jsp/top.html) を用いて行った．学名については，
1) The Plant List (<http://www.theplantlist.org/>),
2) International Plant Name Index

(<http://www.ipni.org/ipni/plantnamesearchpage.do>),

3) YList (<http://ylist.info/index.html>)

を用いて現在通用している学名を調べた。和名については、同書籍の記載及び上記調査で明らかになった学名を基に、YList を用いて調査した。改定リストの作成に当たっては、現在のリストでは、名称が、生薬名のものや植物名のもので混在していることから、植物和名を名称とすることで統一を図った。ただし、複数の基原植物を持つ生薬を、別項目として扱うのは、利便性の点で難があるため、そのような品目は、生薬名を名称とし、他名に、全ての基原植物を列記した。

(倫理面への配慮)

ヒト由来サンプル及び実験動物を使用しておらず、該当する事由はない。

C. 結果・考察

C-1. 食薬区分判定の申請を受けた成分本質に関する検討

「専ら医薬品」の調査に関する研究」では、新規に調査依頼があった化学物質の中で、ATP は、医療用医薬品として使用されていること等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。また、homotadalafil 及び dimethyl- dithiodenafil は、主要分子構造が ED 治療薬である tadalafil 及び sildenafil と同一であること等から、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。N-アセチルノイラミン酸は、既に、食品成分中にある程度存在し、生物医薬品等の構成成分の一部ではあるものの単体として医薬品としては使用されていないこと等から、非医と考察した。β-アラニンについては、魚肉や鳥胸肉といった筋肉に豊富に含まれ、食経験が十分にあり、特に問題となる毒性も見られず、EFSA でも安全性への懸念はもたらさないと結論づけられており、また医薬品としての使用実

態がないことから、非医であるものと考察した。ED 治療薬であるシルデナフィル類縁物質であるデスカルボンシルデナフィルは、PDE5 の活性発現部に結合し、また実際に阻害活性を持つこと、さらに処方箋薬であるシルデナフィル様の作用を意図して合成されたものと考えられることから、専ら医薬品に指定すべき成分本質と判断されると考察した。

植物由来物質のうち、アオバナ (*Commelina communis* L. var. *hortensis* Makino) 地上部は、成分として、1-デオキシノジリマイシン (1-deoxynojirimycin) と、ピロリジン化合物 (2,5-dihydroxymethyl-3,4-dihydroxypyrrolidine) を含み、どちらも含窒素化合物であること、1-デオキシノジリマイシンは、専ら医として指定されている化学成分であること、本エキスはα-グルコシダーゼ阻害に由来すると考えられる抗糖尿病活性、抗肥満活性が報告され、特許がとられていることが特筆される。一方で既に食品として販売例はあり、前述した化合物も、高い毒性化合物とは考えられないので、添付された安全性試験結果と考え合わせて含有成分を特に言及しなければ、非医となりうると考察した。ヨーロッパナラ (*Quercus robur*) は、Botanical Safety Handbook に掲載され、Class は 2d、ただし、入浴剤等、外用を念頭に Class が規定され、医薬品としての使用経験はある。一方、成分的には 10% 以上のタンニンであるが、ワイン樽としての使用等を考慮すると食経験はあるものと考えられる。さらに、文献検索からも、危険な化合物は入っていないものと推定されることから非医となりうると考えられた。イナゴマメ (カロブ) の莢については、成分的には、縮合型タンニン、糖類、ペクチン、アミノ酸類であり、近年ココアパウダーの代替品としての使用が検討されていることが明かとなった。また、最近、カロブには、D-pinitol が多量に入っていることが判り、D-pinitol は、グルコーストランスポーターの亢進作用があり、糖尿病予防効果がある

とされ、また、D-pinitol の脱メチル化体の Chiro- inositol は、不妊の原因の一つの、多嚢胞性卵巣症候群の改善に効果が有るとされていることが判明している。一方で、マメ科植物なので、レクチンの安全性については考慮すべきであるが、添付の経口投与のデータを考慮すると、急性毒性は非医の基準を十分にみたしていると考察された。アドニス属花卉の色素抽出物での照会であったが、これは定義が難しく、従来どおり植物と部位での判断をするなら、強心配糖体を確実に含むため、明確に専ら医と考えられた。さらに、属で定義するのではなく、種まで、実際に使う植物を細かく定義することが重要であるものと考察した。コイケマ（ガガイモ科）の根は、アイヌの神聖な植物イケマ（毒草）の同属植物である。イケマの根と同様に、本植物でも、様々なアルカロイド（ステロイダルアルカロイドや、ジアミノアセトフェノン等）が入っており、これらアルカロイドそのものの毒性実験のデータはないものの、同属（カモメツル属）の *Cynanchum otophyllum* Schneid, の extract（青洋参，大耳白薇）では、経口、ほ乳類で LD50 が 278mg/kg と劇薬基準のデータが RTECS で報告されている。また、*C. defoliascens* でも、マウス ip で、147mg/kg と劇薬基準にかなり近い値と報告されているため、この植物は、専ら医薬品の 2 の第一項に触れる可能性が存在するものと考えられた。冬虫夏草は、食経験と、含有成分、毒性試験のデータから非医と考察された。従って、現行の部位等の記述をどう変更すべきかが重要と考えられた。*Sideritis scardica* は、照会された学名が間違っており、学名は、*Sideritis scardica* でありであり、正しい学名で対応した。その結果、RTECS, BSH, ComE とともに、情報がなく、RTECS の同族植物においても、問題となる活性は記載されていないことが判明した。さらに CA の検索の結果、含有成分は、モノテルペン類、トリテルペン類、フェノリクス等であり、食経験とシソ科ということも考慮して、非医と

考察された。ナガミノアマナズナは、RTECS に記載がなく、学名の *Camelina sativa* で CA を検索すると 650 件以上ヒット、alkaloid で絞ると、4 件ヒット、Phytochemistry 67(18), 2050-2057 (2006) の「*Brassicaceae* contain nortropane alkaloids」では、ナス科だけでなく、アブラナ科でも、ノルトロパンアルカロイドが検出されることが報告され、*C. sativa* の開花期の葉から、calystegine 類が検出されることが判明した。さらに、calystegine そのものを RTECS で検索すると、calystegine B3 がラット、経口で TDLO が 16.8mg/kg (U30 : 栄養と総代謝、生化学的変化) と出力され、本物質の存在で、何らかの毒性が出る可能性が考えられた。一方、seed では、アルカロイドが検出されるという論文はないことが明らかとなった。対象部位は、種子から搾油した種子油とすると、特に、alkaloid の存在は問題とならず、カナダ保健省も、毒性について考察しているものは、タンパク質とグルコシノレートだけで、これらの危険性は、非常に小さいと報告していること、さらに食経験と急性毒性試験結果を合わせて、非医と考察された。ムラサキムカシヨモギ、*Vernonia cinerea* で RTECS を検索すると 5 件ヒットし、全草、メタノールエキスで経口、ラットで、炎症作用 (YY55) に対して TDLO が 250mg/kg とかなり強い作用があることが判明した。成分的には、トリテルペン、フラボノイド、精油分ではモノテルペノイド、セスキテルペノイドと、キク科の典型的なパターンであるが、CA で本種のアルカロイドについても、5 件ヒットし、ピロリチジンアルカロイドの存在が確認 (Research Journal of Phytochemistry (2012), 6(3), 75-83) された。コンフリーでは、ピロリチジンアルカロイドの存在で、食品衛生法上で、喫食が禁止となっていることを考えると、食薬 WG での議論が重要であるものと考察した。カジメは、RTECS で 3 件ヒット、特に気になる毒性の記載はなく、論文検索からも、NOAEL が 2g/KgBW/日であり、安全度が高いこと

が判明した。また、単離化合物も、ポリフェノール類であり、特に問題があるものは存在しなかった。従って、これらの情報に、味噌汁等に入れて食べるという食経験と併せて、非医と考察した。ゴミシは、チョウセンゴミシの果実で、日本薬局方に収載されており、医療用 5 処方、一般用 17 処方に使用される重要生薬であり、日本では伝統的に医薬品と考えられ、専ら医薬品に指定されている。また BSH において医薬品との相互作用（特に肝臓代謝）が多数報告されており、また肝炎治療薬 Biphenyldimethyl-dicarboxylate(BDD) の発見の経緯となった生薬でもある。一方で、韓国では食経験が豊富とされている。含有成分的には、リグナンの gomisin A と schzandrin が著名で、それぞれが 0.2-0.3%及び 0.4-0.6%と、天然物としては高含量で含まれていると報告がある。RTECS で gomisin A を検索すると、経口、マウスで、それぞれ LD50 値 777mg/kg, 1448mg/kg となっており、特に前者は劇薬基準 (300mg/kg) の 2.5 倍の値を示し、かなり危険な化合物と考えられる。また、これらの成分について、多くの一般薬理試験が実施された結果、効果として、睡眠、全身活動の低下、体温低下がみられている。また、中枢試験で、ヘキソバルビタールナトリウム催眠延長作用が LD50 値の 1/40 で発現し、持続性の運動抑制作用から、中枢抑制作用、あるいはトランキライザー様作用があると報告されている。これらの結果を考えると、日本で専ら医薬品としての使用実態だけでなく、薬理活性的にも、処方箋薬相当の成分を含むと判断出来る可能性があるものと考えられる。また、機能性として示されている論文は、動物実験ではあるが、肝保護作用、抗高血圧作用、血糖降下作用、心臓保護作用など、処方箋薬相当の効果を目指したものである。従って、本品については、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。

動物由来物質では、プラズマローゲン (Plasmalogen) は、定義すると、

1-0-alk-1'-enyl 2-acyl glycerol phospholipids and glycolipids, となるが、照会対象は、食鳥肉に含まれているプラズマローゲンを濃縮して (エタノール, 高温抽出) 得られたものであることから、名称は、少なくとも食鳥肉由来プラズマローゲンすべきと考えられた。他方、食薬区分としては、食鳥肉由来であること (食経験) と、過剰摂取をさせたヒトでの安全性試験の結果から、問題なく非医と考察した。フコシルラクトースは、人類の初乳に含まれている成分で、EFSA から新規食品成分として認められており、経口での LD50 値も 5000mg/kg 以上であり、また医薬品成分としての使用も現在のところ特になく考えられるので、非医薬品成分と考えられた。なお、名称は、正確に 2'-O-フコシルラクトースとすべきものと考察した。ヒドロキシアパタイトは魚骨等に含まれる成分で、今回はホタテ貝殻由来のものと考えられた。本物質は、経口での安全性が高いことが示されており、非医薬品成分と考えら得た。ただし、基原の差で X 線回折のデータが微妙に異なり、また熱処理の有無によっても、化学組成が変化することから、基原の定義が重要であるものと考察した。

これらの情報は、平成 28 年 3 月 16 日、平成 29 年 2 月 6 日、平成 30 年 2 月 19 日に開催された医薬品の成分本質に関するワーキンググループ (食薬 WG) における基礎資料となった。

C-2. 食薬区分のグレーゾーンに位置する植物体及び化合物に関する検討

「オオイタドリに関する研究」では、emodin (EM) 含量の調査のため、各地でオオイタドリを採集し、抽出溶媒は精製水と有機溶媒 (アセトン) を用い、LC-MS により定量した。精製水とアセトンでは抽出効率がほぼ同等と考えられた。また、北海道産の各オオイタドリ中の EM は、1 g あたり 5.0 - 6.3 mg、本州産の各オオイタドリ中の EM は、1 g あたり 0.0015 - 0.0064 mg であり、北海道産は本州産に対し、100 倍以上

のEMを含有していることが判明した。EMは、いくつかの高等植物の器官において存在し、その含量は季節性や光の強度に影響されることが知られており、オオイタドリ中のEM含量が各地域の環境に強く依存していることが示唆された。

「Pueraria mirifica 含有健康食品の品質評価研究」では、各検体よりメタノールエキスを調製し、3次元蛍光スペクトルを測定した。健康食品製品群のうち、PMを含有する検体については、共通する3つのピーク波長が観察された。参照試料として測定した粉カッコン (*Pueraria montana* var. *thomsonii*)、カッコン (*Pueraria montana* var. *lobata*)、デンプンについても、それぞれ特徴的なピーク波長が観察された。カッコン4検体、デンプン4検体、PM含有品1品目、PM非含有品1品目の10検体のデータを除外したデータマトリクスを新たに作成して、主成分分析を行った。その結果、第一主成分と第二主成分により全データの約98%を表現することができた。PM含有表示健康食品及び参照試料の3次元蛍光スペクトルデータを主成分分析した結果、短波長域の蛍光が出力できたことにより、健康食品群と「専ら医薬品」であるカッコンが明瞭に区別された。遺伝子解析の結果、PMの含有が確認された6検体のうち、1つは、他の検体と異なる3次元蛍光スペクトルを示し、主成分分析においても、他の検体とは離れた位置にプロットされ、これは、PM以外の鑑別種不明の成分の混入の影響によるものと推察された。また、偽品の7検体のうち、1つは他の6検体とは異なる3次元蛍光スペクトルを示し、主成分分析においても、他の偽品検体とは離れた位置にプロットされた。これは先行研究により明らかとなっている基原種としてのクズイモの成分が示す蛍光が、他に比べてその強度が大きいためであると推察された。デンプン4検体はほとんど蛍光を示さず、主成分分析でも得点がほぼないため原点付近に分布して、他の検体とは明瞭に区別された。

この主成分分析では、カッコンの分離に大きく寄与している成分が全体に与える影響が大きいため、これらの検体のデータを除くことで、PMに特徴的な成分がより発見し易くなるのではないかと考え、新たにデータマトリクスを作成した。その結果、第一主成分のみで全データのほとんどを表現できることが明らかとなった。

「バンレイシ科及びカキノキ科植物の成分研究」では、バンレイシ (*A. squamosa*) の葉のメタノール抽出液の1-BuOH可溶画分より11種類の成分を単離同定し、そのうち1つは新規であり、その他は既知化合物であった。新規化合物の構造はarabinothalictosideと同一のアグリコンを有するが、糖の種類がグルコースとキシロースから構成されており、また、ニトロ基を有していた。一方、Parkinson病の発症で脳内に増加すると言われているtetrahydrobenzyl-isoquinoline (TBQ)は、今回バンレイシの葉の成分分析では構造類縁体も含めて単離されなかった。一方、カーラウエーク (*Annona siamensis*) の葉より15種類の成分を単離同定し、そのうち1つは新規であり、その他は既知化合物であった。新規化合物は、高分解能マススペクトルにより、その分子式を $C_{15}H_{26}O_2$ と決定し、核磁気共鳴スペクトル解析の結果、カロラン型セセキテルペンであることが示唆された。次いで本化合物の構造の確認のため二次元NMRスペクトルを解析し、その平面構造を確認し、相対構造決定のためNOESYスペクトルの解析を行った。さらに絶対構造の決定のためにモッシャー変法を適用した。(R)-および(S)-MTPAエステルを合成して、 1H -NMRスペクトルを測定して芳香環の磁気異方性から生じる化学シフトの差よりその対抗構造を決定した。また、リュウキュウガキの葉MeOH抽出液より単離した化合物は、比旋光度 -31.6 を示す無色針状結晶として得られ、赤外線吸収スペクトル、高分解能質量分析、 1H -NMR、 ^{13}C -NMR、二次元NMRスペクトルによる解析の結果、カルボニル基、

二個の一級水酸基および酸素官能基を有する三級炭素からなるカウラン型ジテルペンであろうと予想された。

「カツアバの基原植物に関する研究」として、13種の国内及びアメリカの市場で流通するカツアバ含有食品について、植物の核 rDNA 領域に保存性の高い配列に設計された共通プライマーを用いた PCR 増幅を行ったところ、3 検体は、国際塩基配列データベースに登録されている *Trichilia* 属が最も近い配列候補として挙げられた。その他の検体については、カツアバの基原種とされるものとは異なる種の登録配列が候補として挙げられた。解析したシーケンス配列について、解析が出来たサンプルの 10 検体中 4 検体で、複数種の増幅による複数配列が見られた。共通プライマーを用いた増幅において、複数の検体で複数配列が見られた原因として、製品中の複数の植物種の DNA を増幅している可能性が考えられた。この結果から、他の検体でも実際には複数の植物種が存在しており、その中から増幅しやすい種の配列が増幅した結果が示されているだけなのではないかと考え、特異的プライマーを設計し、これらを用いた増幅を行った。*Erythroxylum* 属特異的プライマーを用いた増幅では、6 検体で、予想される塩基長の DNA の明瞭な増幅が見られた。得られた PCR 産物について塩基配列解析を行った結果、データベース上の *Erythroxylum* 属植物と相同性の高い配列が確認された。一方、国内市場の 7 検体に関しては、予想される塩基長の増幅は見られなかった。*Trichilia* 属特異的プライマーを用いた増幅では、6 検体で、予想される塩基長を持つ DNA の明瞭な増幅バンドが見られた。得られた PCR 産物について塩基配列解析を行った結果、データベース上の *Trichilia* 属植物と相同性の高い配列が確認された。一方、国内市場の 7 検体に関しては、予想される塩基長の増幅バンドは見られなかった。特異的プライマーを用いた増幅の結果、アメリカ市場品 6 検体から *Erythroxylum* 属、

Trichilia 属両方の属の登録配列が候補に挙げられたことから、製品中にはこれら両方の属の植物が入っていることが示唆された。この結果から、材料あるいは加工の段階において、これら 2 つの種は区別なく扱われており、一緒に製品中に加えられている可能性が考えられた。また、*Erythroxylum* 属の植物の存在が示唆されたことから、製品中にアルカロイドが含まれている可能性があり、これに関しては LC などを用いた成分分析を行う必要があると思われる。

「*Sida* 属植物の組織形態学的研究」では、キンゴジカ *S. rhombifolia* について、星状毛を構成する剛毛の叢生本数及び長さは向軸面と背軸面で大きな差はなく、過去に検討したヨーロッパ、アジア産の同種との差もほとんど認められなかった。腺毛の分布密度のうち、球状腺毛は全期間を通じて観察されたが、とっくり状腺毛は向軸面では 5、6 月に少量認められたものの、7 月以降は脱落していた。背軸面では全試料ですべての採集期間中における分布が認められ、その密度は 12~33 本/mm²であった。また、今回検討したソロモン諸島産キンゴジカ *S. rhombifolia* では、これまでと同様、アオイ科植物に特有な毛茸の形態学的特徴が観察された。すなわち星状毛が観察され、その分布量と密度、構成する剛毛の本数はほぼ一定であり、1 箇所から叢生する剛毛の本数における季節的消長は、ほとんど認められなかった。とっくり状腺毛においては分布密度の季節的消長が認められ、盛夏以降、向軸面で本腺毛は観察されなかった。また、背軸面では全期間を通じて脱落、消失せず、一定量が残存していた。このことは、同種が気候変動の少ない地域で生育していた場合でも、とっくり状腺毛が鑑別の指標として利用可能であることを示唆している。球状腺毛も全期間を通じて安定的に存在し、これまでと同様、種内変異は認められず種間差識別の指標にはなり得ない結果となった。

「*Cassia* 属植物ハネセンナ及びセンナの鑑

別に関する研究』では、栽培品のハネセンナ *C. alata* の葉の形態について、センナ及び *C. corymbosa* など他の *Cassia* 属植物との鑑別の指標とされている乳頭状突起を鏡検したところ、ハネセンナの葉の下面表皮にのみ認められる特徴で、葉の上面の表皮には認められなかった。その一方で *C. alata* の上面表皮の組織中には、センナ (*C. acutifolia* 及び *C. angustifolia*) と形、大きさ共によく似た細胞が出現することが明らかとなった。市販キャンドルブッシュ製品の組織片を観察したところ、ハネセンナの特徴である乳頭状突起及び先の尖った毛が見られた。これらはハネセンナの確認のキーとなる組織片である。またその他に、乳頭突起が確認できない表皮片、先の曲がった毛、毛の破片が観察された。しかし、これらの組織片についてはこれまで報告がないため、基原を判定することが困難であった。

「何首烏及び関連生薬の基原種調査」として、中国市場品の何首烏及び類似生薬計 19 検体について HPTLC 分析を行った結果、何首烏とラベルされている検体の分離パターンは白首烏や異葉牛皮消とされる検体の分離パターンと明らかに区別された。一方、白首烏または異葉牛皮消とされる検体では、2 種類の分離パターンが見られ、入手した生薬試料の中に、生薬のラベルと中身が異なるものが存在する可能性が示唆された。そこで、これら 19 検体について遺伝子配列から基原種の推定を試みた。ITS 領域、psbA-tnH 領域及び trnL 領域の塩基配列解析の結果、生薬購入時に何首烏とラベルされている検体はすべて、何首烏の基原植物である *P. multiflorum* と最も高い配列相同性を示した。一方、白首烏及び異葉牛皮消とされている検体の遺伝子配列解析では 2 つのグループに分かれ、このグループはそれぞれ HPTLC での 2 種類の分離パターンと完全に一致し、一方は *C. auriculatum* であると推定され、他方は *C. wilfordii* でも *C. auriculatum* でもない *Cynanchum* 属植物由来である可能性が考えられ

た。さらに、韓国市場で入手した何首烏及び白首烏とラベルされた計 7 ロットについて、高性能薄層クロマトグラフィー (HPTLC) による成分分析、及び遺伝子配列解析に供し、中国市場品の分析結果と比較検討した。生薬購入時に何首烏とラベルされていた検体のうち、中国市場品はすべて生薬名から予想される基原種と遺伝子から推定される基原種が一致した。一方韓国市場では *C. auriculatum* 由来のものが何首烏として取引されていた。日本薬局方「カシュウ」の確認試験項目で規定されている確認成分はスチルベン配糖体であり、主波長 366 nm の紫外線照射をした際に R_f 値 0.3 付近にみられる青白色のスポットだが、本研究の HPTLC 分析では *C. wilfordii* や *C. auriculatum* 由来と推定される生薬には本スポットは認められなかった。このことから、日本において、基原種の異なる種が局方医薬品として流通する何首烏と誤用される可能性は低いと考えられた。異葉牛皮消の基原種である *C. auriculatum* 由来のものが白首烏として扱われていることが、本研究でも確認された。本研究で調べた白首烏とラベルされた生薬のほとんどが *C. auriculatum* 由来のものであった。白首烏の基原植物を公に定義しているのは韓国のみであり、中国の薬局方である中国薬典には白首烏、異葉牛皮消ともに記載されていない。中国で扱われる生薬を記載している中薬大辞典には両生薬に関する記述があるが、白首烏 [bai-shou-wu] の基原植物は *C. auriculatum* Royle ex Wight とされており、韓国で白首烏の基原植物とされる *C. wilfordii* の根は隔山消 [ge-shan-xiao] と記されていた。さらに、白首烏の別名として隔山消が、隔山消の別名として白首烏が挙げられており、両生薬の区別が曖昧であることが推察された。うえ、どちらかといえば *C. auriculatum* の根が白首烏として認識されているように思われた。中国から報告された白首烏を題材とした科学論文でも、*C. auriculatum* と *C. wilfordii* の両方が bai-shou-wu (白首烏) の基原として

記述されていた。このような背景が、白首烏とラベルされた中国市場品のほとんどが *C. auriculatum* 由来のものである一因と考えられた。一方、白首烏の公的規格が整備されている韓国の市場品でも、*C. auriculatum* が白首烏として扱われている事例がみられた。また、ひとつのロットに *C. wilfordii* と *C. auriculatum* 由来のものが混在しているという事例も確認された。両者の外観は酷似しているため、白首烏を扱い慣れていない者には誤った基原種の混入を見極めることは困難であると思われた。また、今回初めて、白首烏として流通するものの中に、*C. wilfordii* でも *C. auriculatum* でもない種の不明な *Cynanchum* 属由来のものが含まれていることが判明した。

さらに、各市場品における組織形態の比較検討を行い、*Cynanchum* 属植物の根の一般的形態、及び、*C. auriculatum*, *C. wilfordii*, 及び *C. bungei* の根に由来する生薬の特徴を明らかにし、さらには、*Polygonum multiflorum* の根の一般的形態についても観察した。その結果、『白首烏』と『何首烏』類生薬の組織形態学的な検討した結果、『白首烏』の基原はいずれもイケマ属植物の肥大根、『何首烏』の基原のほとんどはツルドクダミの塊根を、それぞれ用いていた。なお生薬の一部には周皮を剥いだものや、スライスにより片となったものも認められた。さらに、『白首烏』類生薬の横切片を観察したところ、ガガイモ科に特有な乳管が常見されるタイプと、ほとんど認められないタイプとに分かれた。『白首烏』類生薬は、中国では毒性生薬や香料生薬ではなく、一般的な生薬として市場に出回っている。本生薬は韓国の生薬市場では比較的一般性のある生薬であったものの、一部の問屋では *Cynanchum* 属植物由来の『何首烏』が販売されており、タデ科 (*Polygonaceae*) タデ (*Polygonum*) 属植物塊根由来の『何首烏』との混同が懸念された。

「C型肝炎治療薬ハーボニー配合錠の偽造品に関する成分分析」では、ハーボニー配合錠の

偽造品 5 製品・計 7 検体 (全て錠剤) について、各検体の外観及び形状等から、ハーボニー配合錠あるいはソバルディ錠 400 mg と推測される検体 (橙色及び黄色の錠剤)、及びハーボニー配合錠あるいはソバルディ錠 400 mg とは異なる検体 (黄色及び紫色の錠剤) があった。前者については、LC-PDA-MS 分析及び ^1H -、 ^{13}C -NMR を測定し、ソバルディ錠とソホスビル標準品とのスペクトルの一致をもって化合物を同定した。後者のうち黄色の錠剤については、GC-MS 及び LC-PDA-MS 分析により、各種ビタミン成分が検出された。さらに、国内メーカー X 社のビタミンサプリメントについて、その形状、サイズ、色味などが酷似し、また、GC-MS 及び LC-MS 分析において、分析スペクトルもほぼ一致したことから、橙色錠剤はほぼこのビタミンサプリメントそのものであると推定した。一方、紫色の錠剤については、粉碎時に生薬あるいはハーブ特有のにおいを発したことから、植物粉末などが配合されている可能性が考えられた。そこで、GC-MS 分析及び LC-PDA-MS 分析を行った結果、エフェドリン、プソイドエフェドリン (マオウ成分) 等の生薬成分が検出された。最終的には、国内 A 社の製造販売する小青竜湯エキス錠と外観、サイズ、粉末の性状及び成分組成が酷似することから、添加物、不純物プロファイル、製剤学的特性、等の同等性は検証していないものの、A 社製の小青竜湯エキス錠剤である可能性が極めて高いものと推定した。

「新規 ED 治療薬類縁体の分析法に関する研究」では、海外の健康食品市場に流通する製品から、検出事例が報告された *N*-Cyclopentyl nortadalafil 及び dipropylaminopretadalafil について、その標準溶液を LC-PDA-MS 分析した結果、ウデナフィルの分析方法として厚生労働省通知された分析条件において、担体に十分に保持され、分析が可能であることが確認された。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体が含まれていることが既知の健康食品製

品から調製した試料溶液に、各化合物の標準溶液を一定量、添加し、同様に分析を行ったところ、いずれの成分も良好な分離を示し、それぞれの化合物の同定が可能であった。また、同様に海外の健康食品市場に流通する製品から検出事例が報告された *N*-Phenylpropenyltadalafil の標準品を購入し、各種機器分析データ及び LC-PDA-MS による分析法をまとめた。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体が含まれていることが既知の健康食品製品から調製した試料溶液に、各化合物の標準溶液を一定量、添加し、同様に分析を行った。*N*-Phenylpropenyltadalafil と同じ質量数 504 を持つ化合物として、hydroxyhomosildenafil, homothiodenafil が存在することから、これらは、質量分析計による分離が不可能であり、*N*-Phenylpropenyltadalafil の分析法を考える上では、両化合物とカラム分離することが要求されるが、それぞれの化合物を含有することが既知の健康食品製品を用いて確認を行ったところ、いずれの成分も良好な分離を示した。

C-3 量的概念に基づく判定基準に関する検討

量的概念を含む専ら医薬品の規制に関する研究として、原材料を食経験の延長線上での議論が困難な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、従来の成分本質そのものの判断に加え、量的な概念も含めた医薬品成分の規制の在り方について検討する必要性が生じていることについて、班員の中での認識を共有した上で、判定基準の検討対象について議論した。

「量的概念を含む専ら医薬品の規制に関する研究」では、判定基準の検討対象となる品目として、1)「非医」の中で、一定濃度以上に濃縮されれば問題が生じる品目、及び、2)「専医」の中で、一定の濃度までなら問題のない品目が想定された。また、現時点でリストに記載されていない品目についても、今後新たに食薬

区分の判断を要求される場合は、同様な判断が必要となるものと考えられた。さらに、成分本質自体に量的概念を導入することは困難が予想されることから、特定の化合物(群)を判定基準の検討対象とする必要性が指摘され、具体的な例としては、アントラキノン、センノシド、ゲニポシド、クマリニン等が挙げられた。一方、判定の根拠とする情報については、従来通り、NIOSH が提供する RTECS の毒性情報とその元文献を活用することが有用とされた。また、急性毒性だけではなく、反復投与毒性、遺伝毒性、がん原性、生殖発生毒性についても注意すべきとの意見が出された。さらに、医薬品として流通するセンノシドや医薬品として流通する生薬の成分であるアントラキノンは、その使用実態から判断基準を策定することが比較的容易と考えられ、最初の原案作成の対象として候補に挙げられた。

そこで、ゲニポシドに関する調査を行ったところ、Botanical Safety Handbook では、Class I (適切な使用法であれば安全に利用可能)に区分され、また、Natural Sources of Flavourings の補遺にも毒性学的な懸念は示されていなかった。また、文献情報として、いくつかゲニポシドの毒性試験結果を見出したが、いずれも強い毒性を示すものではなかった。さらに、ゲニポシドを含むクチナシに関する情報として、食品添加物公定書第 8 版にクチナシ黄色素が記載され、純度試験として、geniposide の含量が 0.5% 以下(色価 100 換算)に設定されていることが分かった。ただし、これは安全面での規定ではなく、被添加食品中のタンパクと geniposide が反応して青系の色素を生成するため、黄色素としての品質面を考慮した数値と思われた。一方、医薬部外品原料規格 2006 には、クチナシエキス、クチナシ青液、クチナシ黄が記載されているが、ゲニポシド含量に関する規格は無かった。クチナシ黄色素の情報については、単回投与試験、12 週間の反復投与試験、95 週間の発がん性試験においても、強い毒性を

示すデータは認められなかった。

次いで、ゲニポシド、ゲニピン、センノシドについて、毒性、既存の関連品目の規制値、副作用情報、有害事象報告を調査した。ゲニポシドは、クチナシの果実に含まれるイリドイド配糖体の一つである。局方収載生薬サンシシは、このクチナシの果実に由来する生薬であり、その利胆作用は、ゲニポシドが、腸管で加水分解されて生成したゲニピンが、肝臓中で、トランスポーターMrp2の発現誘導、胆管膜上への移動を促進することにより、ビリルビンの排泄を促すことによるものと推測されている。このため、日局では、サンシシに対してゲニポシド 3.0%以上を含むと規定している。一方で、クチナシは、黄色色素クロシンを含むことから、食品添加物としても利用されており、食品添加物公定書には、クチナシ黄色素、クチナシ青色素、クチナシ赤色素が収載されている。この内、クチナシ黄色素には、純度試験としてゲニポシド 0.5%以下(色価 100 換算)が規定されているが、この規格は、ゲニポシドの毒性によるものではなく、被添加食品中のタンパク質とゲニピンが反応して青色色素を生成することにより、黄色色素としての品質の低下を招くことを阻止するためのものである。なお、クチナシ青色素は、この性質を利用して調製されている。他に、関連する公定書上の規格としては、医薬部外品原料規格 2006 に、クチナシエキス、クチナシ青液、クチナシ黄が収載されているが、ゲニポシド、ゲニピンの含量についての規格は、設定されていない。医薬部外品は食薬区分上、医薬品として扱われ、今回の量的規制の検討の妨げにはならないため、上記品目のゲニポシド、ゲニピン含量の調査は行わなかった。

ゲニポシド、ゲニピンの毒性情報を RTECS により検索した結果、ゲニポシドについては、in vivo での毒性情報は、認められなかった。一方、ゲニピンの毒性については、千葉大の原田ら(後の国立衛生試験所生薬部長)による報告があり、マウスにおける LD50 値は、経口で、237

mg/kg、腹腔で、190 mg/kg、静注で、153 mg/kg であった。食薬区分の判断の際に参考とすべき、経口投与における毒性値は、劇薬相当である。ゲニポシドが、生体中でゲニピンに代謝されることを考え合わせると、ゲニポシドとゲニピンの和として、量的規制を考える必要がある。

医薬品としての副作用情報については、サンシシを単味で用いることはないことから、サンシシを配合する代表的な漢方処方に対して検索を行った。その結果、加味逍遙散、黄連解毒湯、辛夷清肺湯、茵陳蒿湯において、腸間膜静脈硬化症や肝障害の報告が見られ、特に、前3者での報告が多かった。日本漢方生薬製剤協会による生産動態調査(2014年)における、これらの処方の生産高順位は、記載順に 5, 34, 49, 79 位であり、症例数の多寡は、使用量を反映したものであると思われる。上記4処方の添付文書には、副作用情報として腸間膜静脈硬化症と肝機能障害についての記載が共通して見られる。この内、腸間膜静脈硬化症については、病理所見として、患者の患部に青色色素の沈着が認められることから、直接的なエビデンスはないものの、サンシシ中のゲニポシド及びその代謝物であるゲニピンが、本症状に関与していると推測されている。これらの漢方処方中のゲニポシド含量としては、加味逍遙散と黄連解毒湯について、日局の規定があり、25-135 mg である。

以上のことから、ゲニポシドの量的規制としては、最小の薬用量である 25 mg より十分に低い値として、2.5 mg を設定し、ゲニピンとの和として規制すべきと考えた。また、ゲニポシド類の含有植物としては、クチナシを含めて、アカネ科植物が多く、他に、シソ科、クマツヅラ科植物などからも報告がある。このため、ゲニポシド、ゲニピンを含む全ての植物素材に、この規制値を適用した場合、予期せぬ植物素材が規制対象となり、流通、生産阻害を引き起こす恐れがある。このことから、規制の範囲については、クチナシに限定するのが望ましいと思われる。以上の結果を反映させた非医リスト改正

案として、「名称：サンシシ，他名等：クチナシ，部位：果実・茎・葉，備考：ゲニポシドとゲニピンの一日摂取量の和が 2.5mg を超えるものは「医」」，が提案された。

一方，センノシドは，センナやダイオウに含まれるビスアンスロン誘導体であり，体内でβ-グルコシダーゼにより糖が外れてセニジンとなり，さらに代謝され，レインアンスロンとなり，大腸壁を刺激して蠕動運動を活発にして瀉下作用をもたらすとされている。センナについては，日局では，センナ及びセンナ末に対して，総センノシド[センノシド A 及びセンノシド B] 1.0%以上を含むと規定している。また，局外規では，センナエキスに対して，センノシド A として 15.0~25.0%を含むと規定している。さらに，局外生規では，センナ実に対して，総センノシド[センノシド A 及びセンノシド B] 1.0%以上を含むと規定している。また，ダイオウ及びダイオウ末に対しては，センノシド A 0.25%以上を含むと規定している。さらに，局方収載の漢方処方中のセンノシド含量については，大黄甘草湯エキスは，センノシド A : 3.5 mg 以上（ダイオウ 4 g 処方），桃核承気湯エキスは，センノシド A : 3 mg 以上（ダイオウ 3 g 処方），乙字湯エキスは，センノシド A : 0.5 mg 以上（ダイオウ 0.5 g の処方），センノシド A : 1 mg 以上（ダイオウ 1 g の処方）と規定されている。なお，食品添加物公定書第 8 版及び医薬部外品原料規格 2006 に，センナ及びダイオウについての記載はない。センノシドの毒性情報を RTECS 及び Scifinder により検索した結果，Marvola らの報告によると，マウスにおける LD50 値は，センノシド A 及び B の総量として，経口では 5000 mg/kg 以上，静注では 4100 mg/kg であった。また，20%センナエキスの LD50 値は，経口では 5000 mg/kg 以上，静注では 171 mg/kg であった。また，Mengs の報告では，ラット及びマウスにおける LD50 値は，センノシドとして，経口では約 5000 mg/kg であった。従って，食薬区分の判断の際に参考とするべき，経口投

与における毒性値としては，センノシド A，B の総量についての毒性は低いと考えられた。一方，センナエキスとしての毒性は静注では劇薬基準 (<100 mg/kg) より低いものの注意すべき値であると考えられた。医薬品としての副作用情報については，(センノシド内用薬)として，嘔吐，無力症，死亡，薬物性肝障害，胃腸炎，帯状疱疹，血中ナトリウム減少，痙攣発作，多発性硬化症再発，好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応など，(センナ・センナ実内用薬)として，全身性皮疹，薬疹の報告があった。また，Botanical Safety Handbook では，センナの葉及び果実(さや):クラス 2d に分類されている。

また，センナ及びダイオウの成分として，同様に瀉下作用を有するレインなどのアントラキノン類の含量についても検討する必要があると考えられ，センノシドの規格値については今後も継続して検討することとなった。

「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」では，市販の日局センナ抽出物を用いて既報の条件を参考に，ギ酸水溶液—ギ酸アセトニトリル系，ギ酸水溶液—アセトニトリル系の溶媒にて LC-MS の分析条件を検討したが，いずれの条件においても Sennoside B と Sennoside 類縁体と予測されるピークを分離できなかった。最終的に，ギ酸水溶液—ギ酸メタノール系にて Sennoside B に重なっていたと考えられるピークを分離することができた。そこで，本条件にて市販のセンナ 5 種および種子島産ハネセンナ 2 種を分析し，これらのサンプルより得られた 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 (Scalling: palato) を行った。その結果，LC-ESI-(+)-MS，LC-ESI-(-)-MS それぞれ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。さらに，LC-ESI-(+)-MS の S-Plot より，センナの指標成分として Tinnevellin glucoside 及び Vicenin- II を見出した。また，LC-ESI-(-)-MS の S-Plot からは，センナの判別の寄与成分と

して、Sennoside A 及び Sennoside B を同定した。

C-4 専医リスト及び非医リストの植物基原等の見直し

「専医リスト及び非医リストの植物基原等の見直しに関する研究」において、現行の「専ら医薬品リスト」について重大な問題点はほとんど見出されなかった。一方、「非医薬品リスト」については、1) 名称と他名等の不整合、2) 植物和名と生薬名や通称名で重複して記載、3) 使用部位の誤り、4) 誤記が多数存在するため、これらについて整理を行うとともに、即時に「専ら医薬品リスト」へ移行すべき品目、移行を検討すべき品目等、要検討品目を抽出した。

「専ら医薬品リスト」へ移行する品目として、コンフリー、セイヨウアカネの2品目、移行を検討すべき品目として、クジチョウ、キョウチクトウなど、11品目、基原の混乱や各項目が示す植物の範囲が不明瞭なものとして、ガウクルアやヤナギなど、9品目が抽出された。「専ら医薬品リスト」への移行を検討すべき品目について、KNAPSAcにより、成分情報を簡易検索した結果、キョウチクトウ、クジチョウは、危険性が特に高いと思われた。BSHの記載は、クジチョウについて、同属植物 (*Corydalis yanhusuo*) が、class 2b、イボツヅラフジ、ヤナギ属、ヒメツルニチニチソウ、ワイルドカナダレタスについて、そのものあるいは同属植物が、class 1とされていた。基原の混乱が危惧される品目のうち、ガウクルアは、小松らにより整理がなされていることから、それに従い項目を整理すべきと考えられた。また、「非医薬品リスト」について、原材料の基原や使用部位、名称、別名等の項目を中心にチェックを行い、暫定の改定リスト案をまとめた。見直しの結果、名称変更品目が、148品目、複数項目を統一した品目が、31品目（インドカラタチ、ウスベニアオイ、オウギ、オオムギ、キバナシュスラン、ギムネマ、クズ、クスノキ、クロスグリ、ケイ

ヒ、コゴメグサ、コパイバ、サクリュウカ、スマイレ、セイタカミロバラン、セイヨウシナノキ、セイヨウヒメスノキ、センリョウ、タンポポ、チョウジ、トウガラシ、トケイソウ、パウダルク、プエラリアミリフィカ、ブッソウゲ、マツヨイグサ、ムラサキフトモモ、ユウガオ、ルイボス、ローズヒップ)、一つの項目を複数品目に分離したものが、6品目（ガウクルア、イチヤクソウ、ウメガサソウ、ガマ、サイカチ、ブラッククミン）であった。この内、分離品目については、それぞれ、他名に記載のアカガウクルア、ロクテイソウ、オオウメガサソウ、ヒメガマ、トウサイカチ、ニゲラを別品目とした。また、元品目のガウクルアとブラッククミンは、それぞれ、プエラリアミリフィカ、クロタネソウへの名称変更を提案した。

一方、「専医リスト及び非医リストの植物基原等の見直しに関する研究」では、アントラキノンの一つである emodin は、食薬区分WGにおいて、劇薬相当として扱われているが、これは腹腔投与による急性毒性試験のLD₅₀値に基づくものであり、同じ論文において、経口投与では、急性毒性が認められておらず、食薬区分の判断において、emodinを劇薬相当とすることの科学的合理性はないため、emodinの含有を理由に専ら医薬品と判断しているものについては、見直しを行うべきと思われた。ただし、ダイオウ、カシュウなど、emodin含有植物の多くは、医薬品としての使用実態を有するものが多いことから、実際に非医リストに移されるものは、多くないと思われた。

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。

オオイタドリに含有されるアントラキノン類およびレスベラトロールの迅速定量分析法を用い、各地で採集したオオイタドリに対し、EMの精製水及びアセトン抽出による差異を検証した。その結果、精製水とアセトンで抽出効率に大きな差は確認されなかった。また、EM含量は各Sample間で大きな差が認められ、北海道産は本州産に対し、100倍以上多いことが判明した。

3次元蛍光スペクトルを用いた健康食品製品の品質評価法の基礎検討として、タイ産生薬である *Pueraria mirifica* (PM) の含有が表示されている健康食品に対して、同手法を適用した。その結果、スペクトルデータを主成分分析することにより、正しくPMを含有する製品とそれ以外の偽品及び「専ら医薬品」に分類される同属植物、カッコンとを区別可能であった。

バンレイシ科植物であるトゲバンレイシ (*Annona muricata*) の果実において、時として Parkinson 病的症状を呈することが報告されているため、同属のバンレイシ (*Annona squamosa*) の葉及びカーラウエーク (*Annona siamensis*) の葉の成分研究を行ったが、特に注意すべき成分は単離されず、引き続き検討が必要とされた。また、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、引き続き検討が必要とされた。

アメリカ市場のカツアバ含有食品では、*Erythroxylum* 属及び *Trichilia* 属の両方の

植物が使用されているものが多く、一方で、国内のそれらでは、どちらの植物も使用されていないものが多い可能性が示唆された。今回の国内の結果に関しては、検体によっては遺伝子損傷などにより標的としていた配列の増幅が出来なかった可能性もあり、今後は、成分分析を行って *Erythroxylum* 属が含有するとされるアルカロイドについて確認する必要がある。

Sida 属植物の葉の組織形態について、ヨーロッパやアジア産に加え、南半球ソロモン諸島に分布する *S. rhombifolia* の毛茸を観察したところ、これまでと同様、星状毛や球状腺毛が安定的に分布し、とっくり状腺毛が向軸面において季節的消長をみせ、背軸面で安定的に分布するなどの結果が得られた。すなわち *Sida* 属植物の同定、鑑別には同属植物における毛茸の観察が有用である旨が、さらに裏付けられたと言える。

鏡検によりハネセンナ及びセンナについて各部位の特徴を把握することにより、両者の鑑別のための基準の作成を試みたところ、製品中にハネセンナが使用されていることは、下面表皮の乳頭状突起を検出することで容易に鑑別できるが、同時にセンナが混入しているような場合、現段階で明らかにされている組織の特徴だけでは、ハネセンナとセンナを鑑別する明確な判断基準がないことが明らかとなった。

何首烏及び関連生薬の基原種に関して、何首烏として流通する生薬については、本研究で調査した限りでは正しい基原植物が用いられていた。何首烏の基原植物として定められているものは日中韓で一致していることもあり、何首烏として扱われているものの中に日本で医薬品としては認められていない白首烏や異葉牛皮消が混入する可能性は低いと思われた。一方、中国で流通している白首烏と異葉牛皮消の基原植物は、韓国で定められているものと異なることが明らかとなった。また、公的規格が整備されている韓国でも白首烏とされるもののなかに誤った種由来のものが混入されていたと

いう実態が明らかとなった。このため、輸入先が中国か韓国かによって基原植物が異なる可能性が高く、同じ「白首烏」を入手したつもりでもその品質が大きく異なる危険性が示唆された。日本では白首烏の流通実績はほとんどないが、今後、健康食品などとして日本で流通する可能性は高く、上述のように定義の曖昧な原料を健康食品等で使用する場合、異物同名が存在しないかなどを見極め、安全性を十分に確保する必要がある。

何首烏の組織形態学研究において、分子生物学的手法によって得られた同定結果と同様な種間差が認められた。このような基原種同定法は、比較植物が入手しにくい基原種の研究に一定の可能性を開くと考えられ、分子生物学的手法と並行した組織形態学的研究に一定の価値を見出したと言える。

ハーボニーの偽薬に関して、今回の偽造品は、7検体中6検体がハーボニー配合錠の正規品と明らかに形状の異なる製品で偽造されていたため、患者でも容易に判別できるケースであった。しかし、本製品は極めて高額な医薬品であるため、既存の強壯用や痩身用偽造品と同様に、外観も似せた偽造品が新たに流通する可能性も危惧され、今後も引き続き注意が必要である。なお、本結果については、平成29年2月1日付の厚生労働省報道発表資料：C型肝炎治療薬「ハーボニー®配合錠」の偽造品について（第4報）として報告されている。

強壯用健康食品への添加が危惧される ED 治療薬アナログの内、*N*-cyclopentyl nortadalafil、dipropylaminopretadalafil 及び

N-Phenylpropenyltadalafil への対応に備え、同化合物の各種機器分析データ及び分析法をまとめることができた。

食経験の延長線上での議論が困難な濃度に原材料を濃縮して製造される場合に加えて、専ら医に区分される品目の中に十分な食経験を有するものがある場合について、量的な概念を

含めた医薬品成分の規制が可能であるか議論された。含有成分の毒性情報、医薬品としての使用実態、発がん性情報等を勘案して、具体的にどのような方策が可能であるか検討することとされた。ゲニポシド、ゲニピン、センノシドについて、毒性、既存の関連品目の規制値、副作用情報、有害事象報告を調査し、ゲニポシド、ゲニピンについては、薬用量を基準とした改定案をまとめることができた。

センノシド A、B 及びセンノシド B に近接したピークを分離する LC 分析条件を見出すことができた。その条件下で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、センナの寄与成分として Tinnevellin glucoside、Vicenin-II、Sennoside A 及び Sennoside B の4種の化合物を同定した。中でも、Vicenin-II もその化学的安定性から有効な指標成分と成り得る可能性が示された。

現行の「専ら医薬品リスト」と「非医薬品リスト」について、原材料の基原や使用部位、名称、別名等の項目を中心にチェックを行ったところ、「専ら医薬品リスト」については重大な問題点はほとんど見出されなかったが、「非医薬品リスト」については、1) 名称と他名等の不整合、2) 重複、3) 不適切な使用部位、4) 誤記、等のケースが見付かった。さらに、非医リスト見直しを進めて、基原植物の学名、和名を調査し、同一植物素材に由来するにも関わらず、生薬名と植物名などで、別項目として扱われている品目や別植物でありながら、同一項目にまとめられている品目の整理を行い、抽出された見直し対象品目について、今後の作業の方向づけを行った。

E. 研究発表 論文発表等

- 1) Goda, Y.: New labeling system of health food products and what needs to be

- addressed for quality control. *Shokuhin Eiseigaku Zasshi*, **56**: J135-J138 (2015).
- 2) Goda, Y.: New labeling system of health food products and quality of health food. *Pharmaceutics (Yakuzaigaku)*, **75**: 170-176 (2015).
 - 3) 合田幸広, 機能性表示食品の品質保証の確認は? 重要となる分析法の公開, *I.Bヘルスケア*, 29(1), 6 (2016).
 - 4) Tokumoto, H., Shimomura, H., Hakamatsuka, T., Ozeki, Y. and Goda, Y.: Detection of *Nicotiana tabacum* leaf contamination in pharmaceutical products. *Biol. Pharm. Bull.*, **39**, 1263-1272 (2016).
 - 5) 合田幸広: 機能性表示食品制度の行方-関与成分検討会を振り返る, *I.Bヘルスケア* **40**(12), 8 (2016).
 - 6) N. Sato-Masumoto, T. Uchikura, H. Sugiwaki, M. Yoshimura, S. Masada, T. Atsumi, M. Watanabe, N. Tanaka, N. Uchiyama, Y. Amakura, T. Hakamatsuka. Survey on the original plant species of crude drugs distributed as *Cynanchi Wilfordii Radix* and its related crude drugs in the Korean and Chinese markets. *Biol. Pharm. Bull.*, **40**, 1693-1699 (2017).
 - 7) 合田幸広: 機能性表示食品(届出企業)に求められる品質保証の考え方, *薬理と治療*, **45**(11), 1751-1753 (2017).
 - 8) 合田幸広: 薬用植物の規制と食薬区分機能性, *アグリバイオ* **28**(2), 28-32 (2018).
 - 9) Tokumoto, H., Shimomura, H., Hakamatsuka, T., Ozeki, Y. and Goda, Y.: Fluorescence coupled with macro and microscopic examinations of morphological phenotype give key characteristics for identification of crude drugs derived from scorpions. *Biol. Pharm. Bull.*, **41**, 510-523 (2018).
- 学会発表等
- 1) 合田幸広, 健康食品の新しい機能性表示と品質に関する課題, 第109回日本食品衛生学会学術講演会, 東京 (2015.5)
 - 2) 合田幸広, 健康食品の分析から見えてきた品質に関する課題と, 機能性表示食品について試験検査センターで出来ること, 平成27年度日本薬剤師会試験検査センター連絡協議会講演会, 高崎 (2015.6)
 - 3) Goda, Y., Experience in Japan: Analysis and identification of illegal constituents in health food products implicitly advertizing tonic or slimming effect in the National Institute of Health Sciences, International Conference on Illegal Medicines and Adulterated Dietary Supplements, Taipei (2015.9)
 - 4) 合田幸広, 食薬区分と違法ドラッグ, 漢方薬・生薬認定薬剤師研修会, 東京 (2015.9)
 - 5) 合田幸広, 食薬区分と生薬, 東京農工大学工学部生命工学科講義, 東京 (2015.11)
 - 6) 袴塚高志, 無承認無許可医薬品と食薬区分について, 茨城県薬剤師会検査センター医薬品研修会, 水戸 (2015.10)
 - 7) 合田幸広, 健康食品の新しい機能性表示と品質に関する課題, 健康機能表示食品開発検討会, 東京 (2016.5).
 - 8) 合田幸広, 機能性表示食品の品質に関する課題, 農水省食品安全に係る科学セミナー, 東京 (2016.9).
 - 9) 合田幸広, 機能性表示食品制度, 進化への課題, 緊迫討論機能性表示食品全員集合祭, 東京 (2016.9).
 - 10) 合田幸広, 食薬区分と生薬, 東京農工大学工学部生命工学科講義, 東京 (2016.12).
 - 11) 内山奈穂子, 鎌倉浩之, 政田さやか, 辻本恭, 細江潤子, 丸山卓郎, 合田幸広, 袴塚高志; C型肝炎治療薬ハーボニー配合錠の偽

- 造品に関する成分分析，日本法中毒学会第 36 年会（2017 年 7 月発表予定）
- 12) 佐藤（増本）直子，内倉崇，杉脇秀美，好村守生，政田さやか，内山奈穂子，丸山卓郎，天倉吉章，袴塚高志：国外で流通する何首烏及び関連生薬の基原種について．日本生薬学会第 63 回年会（2016.9）
- 13) 吉田和範，篠田量太，赤坂優駿，佐藤直子，内山奈穂子，丸山卓郎，袴塚高志，『白首烏』の生薬学的研究，日本薬学会第 137 年会，仙台（2017.3）.
- 14) 赤坂優駿，篠田量太，吉田和範，佐藤直子，内山奈穂子，丸山卓郎，袴塚高志，『白首烏』の生薬学的研究(2)～『何首烏』との比較について，日本薬学会第 137 年会，仙台（2017.3）.
- 15) 後藤佑斗，佐藤直子，河村麻衣子，花尻瑠理，袴塚高志，丸山卓郎，3次元蛍光スペクトルデータの多変量解析による P. mirifica 含有健康食品の品質評価法の検討，日本生薬学会第 63 回年会，2016 年 9 月，富山.
- 16) 袴塚高志，局方生薬に関する最近の話題と食薬区分について，第 32 回 生薬に関する懇談会，2016 年 12 月，東京.
- 17) 合田幸広，機能性表示食品の品質保証について，IFIA（国際食品素材/添加物会議）Japan 2017 会議棟セミナー，東京（2017.5）.
- 18) 合田幸広，機能性表示食品（届出企業）に求められる品質保証の考え方，メディカルライター協会セミナー，東京（2017.7）.
- 19) 合田幸広，機能性関与成分の定義を考える，日本アントシアニン研究会第 6 回研究会，東京（2017.7）.
- 20) 合田幸広，機能性表示食品の品質保証について 1，JADMA セミナー（2017.7）.
- 21) 合田幸広，機能性表示食品の品質保証について 2，JADMA セミナー（2017.8）.
- 22) 合田幸広，機能性表示食品の表示と機能性表示食品，日本食品化学学会第 33 回食品化学シンポジウム（2017.10）
- 23) 後藤佑斗ら，国内及びアメリカ市場で流通するカツアバ製品の基原種について，日本薬学会第 138 年会，2018 年，3 月，金沢（2018.3.）
- 新聞報道等
- 1) 合田幸広，機能性表示食品の最大の課題は，品質保証，日経バイオテク，2015 年 11 月 23 日
- 2) 機能性表示食品，最大の課題は品質保証だ，FOOCOM.NET，合田幸広・国立医薬品食品衛生研究所薬品部長インタビュー，2015 年 12 月 7 日
- 3) 袴塚高志，生薬・漢方関連の最近の話題（2），薬事日報，11824，4（2016）
- F. 知的財産権の出願・登録状況
なし

